论著

文章编号:1000-5404(2009)01-0048-04

不同剂量鞭毛蛋白致大鼠急性肺损伤的对比研究

胡明冬[1],徐剑铖[1],周长喜[1],杨 昱[1],钱桂生[1],毛 梅[2] ([1]第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室,重庆 400037;[2]广州军区武汉总医院呼吸内科,武汉 430061)

摘 要:目的 研究经大鼠尾静脉注入不同剂量鞭毛蛋白后,观察不同时相点急性肺损伤(acute lung injury,ALI)发生的情况,探讨其发生的可能机制。**方法** 240只清洁级雄性Wistar大鼠分为4组:对照组、致伤1组、致伤2组和致伤3组。对照组给予生理盐水,各致伤组分别给予5、50、500 μg/kg的鞭毛蛋白,于静注后2、4、6、12、24、48 h,测定动脉血氧分压(PaO_2)、肺组织湿干比值(W/D)、血清与支气管肺泡灌洗液(BALF)中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白介素-lβ(IL-lβ)细胞因子的含量以及观察肺组织的病理改变。**结果** 静注鞭毛蛋白后,在对应时相点,鞭毛蛋白注入剂量越大,大鼠PaO_2越低,肺W/D越高;外周血及BALF中,细胞因子TNF-α、IL-lβ含量越高;肺组织病理改变越明显。以上各指标在各对应时相点,致伤2、3组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$);致伤2、3组与致伤1组间也有显著性差异($P<0.01$);致伤2组与致伤3组间仅TNF-α含量比较差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 鞭毛蛋白可致大鼠急性肺损伤,且其具有剂量和时间的差异性。

关键词: 鞭毛蛋白;急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征;细胞因子

中图法分类号: R341; R563.02 **文献标识码:** A

Contrast investigation of rat acute lung injury induced by different doses of flagellin

HU Ming-dong[1], XU Jian-cheng[1], ZHOU Chang-xi[1], YANG Yu[1], QIAN Gui-sheng[1], MAO Mei[2] ([1]Institute of Respiratory Diseases of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037; [2]Department of Respiratory Diseases, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430061, China)

Abstract: Objective To investigate the development of acute lung injury (ALI) of rats at different time phases after injection of different doses of flagellin *via* caudal vein and to approach the possible mechanism. **Methods** Totally 240 clean female rats were randomized into 4 groups, *i.e.*, the normal control group and the 1st, 2nd and 3rd injury groups. Normal saline was given to the control group, and flagellin was given to 3 injury groups, with dose of 5, 50 and 500 μg/kg respectively. Arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), and ratio of wet and dry lung tissue (W/D) were determined at 2, 4, 6, 12, 24 and 48 h after injection. The histological changes of lung tissue were observed and concentrations of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-lβ) in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were determined at the above-mentioned time points by ELISA. **Results** After injection of flagellin, at the same time points, larger dose of flagllin led to a lower PaO_2, higher W/D of lung tissue, and higher concentrations of TNF-α and IL-lβ in peripheral blood and BALF, and the histological changes of lung were more remarkable. Among all above indexes, there was significant differences between control group and injury groups at every time points ($P<0.01$), of the 2nd and 3rd injury groups with the control group ($P<0.01$), more significant differences of the 2nd and 3rd injury groups with the 1st injury group ($P<0.01$). The only significant difference between the 2nd injury group and the 3rd injury group was in TNF-α concentration ($P<0.01$). **Conclusion** Intravenous injection of flagellin may lead to acute lung injury in rats in a dose- and time-dependent manner.

Key words: flagellin; acute lung injury/acute respiratory depression syndrome; cytokine

基金项目: 国家自然科学基金(30370631)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30370631)

作者简介: 胡明冬,男,重庆市永川市人,博士,医师,主要从事急性呼吸窘迫综合征发病机制及防治方面的研究。电话:(023)68755320,E-mail:huhanshandd@yahoo.com.cn

通信作者: 徐剑铖,电话:(023)68755005,E-mail:xu822036@sohu.com

收稿日期: 2008-07-14;**修回日期:** 2008-09-05

有研究表明，在机体感染的情况下，许多细菌可以产生鞭毛蛋白；在致死性 G^- 菌腹膜炎大鼠血浆内检测到游离鞭毛蛋白含量可达几百 ng/ml；重症监护病房脓毒症患者血清中检测到较高含量的鞭毛蛋白，可达 70 ng/ml，而健康人血清中未检测到鞭毛蛋白[1]。鞭毛蛋白是细菌鞭毛丝状部的结构蛋白，相对分子质量为(40 ~ 60) $\times 10^3$。长期以来，细菌的鞭毛仅被认为是细菌的运动器官，但最近研究表明，鞭毛蛋白作为细菌鞭毛的主要成分，是一种很强的致炎因子[2]。以前我们也观察到，静注鞭毛蛋白 50 μg/kg 后，随着时间增加，大鼠 PaO_2 逐渐下降，毛细血管通透性、肺组织湿干比值(W/D)、BALF 的细胞计数均增加，外周血、肺组织及支气管肺泡灌洗液(BALF)中，TNF-α 和 IL-1β 增加，而 IL-10 含量减少[3]，从而得出了鞭毛蛋白可致大鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)，且其具有时间差异性的结论。但目前仍不知道鞭毛蛋白剂量和大鼠 ALI 的关系如何。本实验设计了 3 个剂量组，分别给予大鼠静注 5、50、500 μg/kg 纯化鞭毛蛋白，在致伤后不同时相点，观察动物 PaO_2、肺 W/D、血清和 BALF 中炎症因子 TNF-α 和 IL-1β 及肺病理的改变，从而初步提出鞭毛蛋白致大鼠 ALI 的可能机制。

1　材料与方法

1.1　仪器和试剂

TGL-16G 型台式高速离心机(上海医用分析仪器厂)；LDZ4-0.8 型离心机(北京医用离心机厂)；752 型分光光度计(上海医用仪器厂)；MuhiskanMk-3 酶联免疫仪(芬兰 Thermo _ Labsysterns Ltd)；Olympus 倒置相差显微镜(日本)；2K-82A 型真空干燥机(上海市实验仪器厂)；血气分析仪 Instrumentation Laboratory，1620(美国)。鞭毛蛋白(自制[4])；TNF-α 和 IL-1β ELISA 试剂盒(北京中山公司进口分装)。

1.2　动物分组

雄性 Wistar 大鼠 240 只，体质量(200 ± 20) g(第三军医大学实验动物中心提供)。分为 4 组($n = 60$)：对照组、致伤 1 组、致伤 2 组、致伤 3 组。对照组静注生理盐水，各致伤组经尾静脉注入不同剂量的鞭毛蛋白，分别为 5、50、500 μg/kg。在 2、4、6、12、24、48 h 时相点检测各实验指标(每时相点 10 只)。

1.3　动脉血 PaO_2 测定

在各时相点，分离大鼠颈总动脉，取动脉血 0.5 ml 进行血气分析，测定 PaO_2。

1.4　肺 W/D 测定

大鼠放血活杀后，取左上肺称湿质量(W)，然后置真空干燥箱内，70 ℃、4 mmHg 真空条件下，烘烤 24 h 后称干质量(D)，计算 W/D 值。

1.5　细胞因子 TNF-α、IL-1β 含量的测定

大鼠放血活杀后，取血 3 ml，离心留取血清。并对右肺进行支气管肺泡灌洗，收集 BALF，离心取上清。后用 ELISA 法测定大鼠外周血和 BALF 中 TNF-α 含量，具体参照试剂盒说明书进行。

1.6　肺组织病理学检查

肉眼观察余下的肺组织表面和切面，然后用 10% 福尔马林固定，石蜡包埋，切片，HE 染色。染色后用倒置相差显微镜观察其病理改变。

1.7　统计学处理

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用 SPSS 11.0 统计软件作单因素方差分析，组间比较用 q 检验。

2　结果

2.1　动脉血 PaO_2 的变化

与对照组比较，在各对应时相点，致伤 1 组 PaO_2 均无显著变化($P > 0.05$)；而致伤 2 组和致伤 3 组 PaO_2 均显著低于对照组($P < 0.01$)。与致伤 1 组比较，从 2 h 点起，在各对应时相点，致伤 2 组和致伤 3 组 PaO_2 均显著降低($P < 0.01$)。与致伤 2 组比较，在各对应时相点，致伤 3 组 PaO_2 均无显著差别($P > 0.05$)。见表 1。

表 1　动脉血 PaO_2 变化(p/kPa, $n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	13.52 ± 0.83	13.51 ± 0.90	13.49 ± 0.87	13.54 ± 1.21	13.62 ± 1.11	13.53 ± 1.33
致伤 1 组	13.16 ± 0.53	13.20 ± 0.92	13.22 ± 0.51	13.10 ± 0.59	13.18 ± 0.54	13.14 ± 0.39
致伤 2 组	11.80 ± 0.72^{ab}	11.36 ± 1.06^{ab}	10.33 ± 1.03^{ab}	10.29 ± 0.81^{ab}	10.35 ± 0.53^{ab}	11.46 ± 1.18^{ab}
致伤 3 组	11.22 ± 0.54^{ab}	10.65 ± 1.15^{ab}	10.21 ± 1.30^{ab}	10.19 ± 1.33^{ab}	9.87 ± 1.20^{ab}	11.28 ± 1.27^{ab}

a：$P < 0.01$，与对照组比较；b：$P < 0.01$，与致伤 1 组比较

2.2　肺 W/D 值的变化

与对照组比较，在各对应时相点，致伤 1 组 W/D 均无显著变化($P > 0.05$)；致伤 2 组和致伤 3 组 W/D 均显著升高($P < 0.01$)。与致伤 1 组比较，从 2 h 点起，在各对应时相点，致伤 2 组和致伤 3 组 W/D 均显著升高($P < 0.01$)。与致伤 2 组比较，在各对应时相点，致伤 3 组 W/D 比值均无显著差别($P > 0.05$)。见表 2。

表 2　肺湿干比值(W/D)变化($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	4.36 ± 0.52	4.16 ± 0.41	4.12 ± 0.49	4.23 ± 0.34	4.09 ± 0.67	4.29 ± 0.36
致伤 1 组	4.28 ± 0.37	4.32 ± 0.45	4.29 ± 0.70	4.28 ± 0.65	4.29 ± 0.44	4.30 ± 0.50
致伤 2 组	6.22 ± 0.27^{ab}	6.81 ± 0.10^{ab}	7.01 ± 0.34^{ab}	6.91 ± 0.43^{ab}	6.88 ± 0.39^{ab}	6.28 ± 0.36^{ab}
致伤 3 组	6.27 ± 0.37^{ab}	6.93 ± 0.51^{ab}	7.31 ± 0.44^{ab}	7.14 ± 0.52^{ab}	6.95 ± 0.36^{ab}	6.34 ± 0.46^{ab}

a：$P < 0.01$，与对照组比较；b：$P < 0.01$，与致伤 1 组比较

2.3　血清中 TNF-α 含量的变化

在 2、4、6 h 时，致伤 1 组和致伤 2 组 TNF-α 含量显著高于对照组($P < 0.01$)；在 2、4、6、12 h 时，致伤 3 组 TNF-α 含量显著高于对照组($P < 0.01$)。在 2、4、6 h 时，致伤 2 组 TNF-α 含量显著高于致伤 1 组($P < 0.01$)；在 2、4、6、12 h 时，致伤 3 组 TNF-α 含量显著高于致伤 1 组($P < 0.01$)。在 2、4、6、12 h 时，致伤 3 组 TNF-α 含量显著高于致伤 2 组($P < 0.01$，表 3)。

表3 各组血清中 TNF-α 和 IL-1β 的含量变化(ρ/pg·ml^{-1}, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

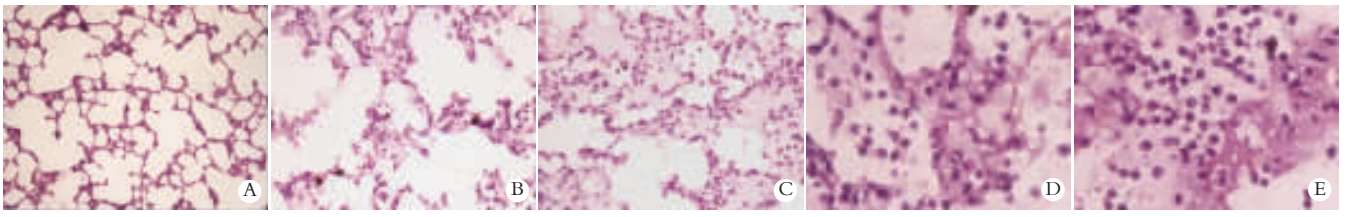
组别	TNF-α						IL-1β					
	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	21.6±0.9	24.8±1.2	20.1±0.8	22.8±0.9	22.2±1.1	21.4±1.2	34.4±6.8	32.8±5.2	34.6±6.7	34.7±6.7	32.4±5.6	28.6±6.4
致伤1组	47.5±10.9[a]	30.8±2.7[a]	26.5±2.5[a]	24.7±0.9	22.4±1.1	20.1±1.2	37.5±5.4	35.8±2.7	34.5±2.5	32.7±3.9	32.4±4.1	34.6±4.2
致伤2组	707.5±12.9[ab]	83.8±2.7[ab]	30.5±2.5[ab]	23.9±1.8	22.6±1.3	22.4±2.3	48.8±5.7[ab]	42.5±5.9[ab]	38.5±4.5	34.7±3.9	33.3±4.1	31.4±4.2
致伤3组	1 608.5±241.8[abc]	876.8±169.7[abc]	147.5±27.4[abc]	62.4±12.9[abc]	28.3±1.1	23.5±2.3	53.6±7.7[ab]	50.5±7.5[ab]	47.5±6.9[ab]	38.7±5.9	32.4±4.1	31.5±5.2

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与致伤1组比较;c:$P<0.01$,与致伤2组比较

表4 各组 BALF 中 TNF-α 和 IL-1β 的含量变化(ρ/pg·ml^{-1}, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	TNF-α						IL-1β					
	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	11.6±1.7	14.8±1.2	10.1±0.9	13.2±1.1	12.3±1.1	12.2±1.0	21.1±1.9	20.9±1.2	20.7±2.3	21.3±1.4	20.9±1.5	21.1±1.6
致伤1组	37.5±6.3[a]	53.8±12.1[a]	20.5±3.1[a]	12.7±1.0	12.3±1.2	11.5±1.2	23.5±3.8	30.8±2.7[a]	21.5±2.6	21.7±2.1	21.3±2.2	21.4±2.0
致伤2组	621.5±22.4[ab]	1 198.8±102.7[ab]	123.5±9.6[ab]	13.1±1.3	12.7±1.3	11.8±1.2	77.5±12.9[ab]	103.8±8.7[ab]	41.5±6.5[ab]	22.1±3.9	21.4±4.2	19.4±3.2
致伤3组	896.5±324.3[abc]	1 924.3±135.4[abc]	465.9±87.6[abc]	134.5±34.8[abc]	13.9±5.2	13.4±3.1	127.5±48.2[ab]	131.8±56.7[ab]	56.5±25.1[ab]	21.7±1.9	21.3±1.0	21.2±1.7

a:$P<0.01$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与致伤1组比较;c:$P<0.01$,与致伤2组比较



A:对照组 肺组织结构清楚;B:致伤2组 2 h时可见少量中性粒细胞浸润,微灶性肺间质及肺泡出血水肿;C:致伤3组 2 h时可见少量中性粒细胞浸润,轻微灶性肺间质及肺泡出血水肿;D:致伤2组 12 h时可见中性粒细胞浸润明显,较明显的肺间质及肺泡出血水肿;E:致伤3组 12 h时可见中性粒细胞浸润更加明显,大片肺间质及肺泡出血水肿

图1 大鼠肺组织病理变化 (HE×40)

2.4 血清中 IL-1β 含量的变化

与对照组比较,在各对应时相点,致伤1组 IL-1β 含量无显著变化($P>0.05$);在2、4 h时,致伤2组 IL-1β 含量显著高于对照组($P<0.01$);在2、4、6 h时,致伤3组 IL-1β 含量显著高于对照组($P<0.01$)。在2、4 h时,致伤2组 IL-1β 含量显著高于致伤1组($P<0.01$);在2、4、6 h时,致伤3组 IL-1β 含量显著高于致伤1组($P<0.01$)。在各对应时相点,与致伤2组比较,致伤3组 IL-1β 含量差异均无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.5 BALF 中 TNF-α 含量的变化

与对照组比较,在2、4、6 h时,致伤1组 TNF-α 含量显著高于对照组($P<0.01$);在2、4、6 h时,致伤2组 TNF-α 含量显著高于对照组和致伤1组($P<0.01$)。在2、4、6、12 h时,致伤3组 TNF-α 含量均显著高于对照组、致伤1组和致伤2组($P<0.01$,表4)。

2.6 BALF 中 IL-1β 含量的变化

与对照组比较,在4 h时,致伤1组 IL-1β 含量显著高于对照组($P<0.01$);在2、4、6 h时,致伤2组和致伤3组 IL-1β 含量均显著高于对照组和致伤1组($P<0.01$)。在各对应时相点,与致伤2组比较,致伤3组 IL-1β 含量差异均无统计学意义($P>0.05$,表4)。

2.7 肺病理观察

大体观察:致伤1组与对照组未见异常改变。致伤2组与致伤3组4 h后可观察到肺脏肿胀,表面有广泛大小不等的暗红色斑片状病灶,切面可见淡红色或白色泡沫样液体溢出。光镜观察:致伤1组与对照组肺组织未见异常的病理改变。致伤2组与致伤3组,2 h时出现肺血管内中性粒细胞(PMN)聚集附壁,炎性细胞渗出以 PMN 为主,肺间质及肺泡水肿、轻微灶性出血;4、6 h时出现肺内 PMN 炎性细胞渗出增多,较明显的肺间质及肺泡出血水肿;12、24、48 h时肺内 PMN 炎性细胞浸润更加明显,大片肺间质及肺泡出血水肿(图1)。

3 讨论

脓毒症可致 ALI/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory depression syndrome, ARDS)的观点已被普遍接受,传统观点认为释放入血的细菌细胞壁成分 LPS 是导致炎症爆发的始动因素[5]。而应用特异性抗类脂 A 抗体,却不能有效防止 ALI 的发生[6],提示脓毒症时,可能还存在 LPS 以外的其他致伤因素。最近报道表明[7],鞭毛蛋白作为细菌鞭毛的主要成分,是一种很强的致炎因子,可导致 TNF-α 和 IL-1β 等细胞因子的大量释放,但量效关系仍不十分明确。

以前的研究表明,鞭毛蛋白可致大鼠 ALI,且具有时间差异性[3]。但是大鼠 ALI 与给予的鞭毛蛋白剂量关系如何仍然不清楚。我们进行预实验,发现其与剂量成一定的相关关系,且在5、50、500 μg/kg 3个剂量点各指标发生较明显变化,因此本研究就以这3个剂量点分为3个致伤组,每组经大鼠尾静脉分别注射5、50、500 μg/kg 的鞭毛蛋白,观察其 PaO_2、肺 W/D、血清和 BALF 中 TNF-α、IL-1β 含量变化及其肺组织病

理改变,初步研究鞭毛蛋白致大鼠 ALI 作用的时间关系和量效关系。

实验结果表明致伤 1 组和对照组各时相点相比,PaO_2、W/D 没有发生明显的变化,肺组织的大体结构和显微镜下结构也没有发生明显的病理改变;早期,血清和 BALF 中,细胞因子 TNF-α 含量有显著变化,而细胞因子 IL-1β 含量仅在 4 h 时相点,在 BALF 中有显著变化。说明给予以上剂量鞭毛蛋白,不致引起大鼠急性肺损伤的发生,仅可引起轻微的炎症反应,因为这种情况下,急性肺损伤的各指标均未出现,只是在早期时出现了血清、BALF 中炎症细胞因子 TNF-α 含量和 BALF 中细胞因子 IL-1β 含量较明显升高,但其绝对量尚不能诱导炎症反应级联放大[8],不能致使更多炎症细胞因子的释放,就不能引起急性肺损伤。因此可以推测如果给予更小剂量的鞭毛蛋白血清、BALF 中炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 含量可能在各时相点均无明显变化,可知给予大鼠 5 μg/kg 以下剂量的鞭毛蛋白,将不会引起大鼠血清和 BLAF 中明显的炎症细胞因子的释放,当然更不会引起大鼠 ALI。

实验结果表明致伤 2、3 组和对照组各时相点相比,PaO_2含量明显下降,肺 W/D 明显上升,肺组织的大体结构和显微镜下结构均发生明显的病理改变,说明鞭毛蛋白可导致肺部炎症因子大量释放,肺内 PMN 等炎性细胞浸润,导致肺泡毛细血管损伤,大片肺出血、肺间质及肺泡水肿[9]。本实验还观察到从 2 h 起,这两个致伤组血清和 BALF 中,细胞因子 TNF-α、IL-1β含量均有非常显著的升高,其机制可能为鞭毛蛋白和其配体 Toll-like receptor 5(TLR5)结合,激活了核因子 κB(NF- κB),导致炎性因子 TNF-α 和 IL-1β 大量释放,进而导致 ALI 的发生[10]。致伤2 组,从6 h 时相点后,血清和 BALF 中,炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 含量急剧下降,几乎接近对照组,而致伤 3 组,从 12 h 时相点后,血清和 BALF 中,炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 含量才急剧下降,表明两致伤组 TNF-α、IL-1β 含量下降有时间上的差异性,也正好说明了鞭毛蛋白给予量与炎症损伤有一定的量效关系,可能是在一定剂量范围内给予的剂量越大,致伤可能越严重。实验还观察到炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 含量急剧升高后,很快就急剧下降的现象,其可能的因素有:鞭毛蛋白给予量是有限的,随着自身消耗,刺激炎症细胞因子产生的量就越来越少[11];炎症细胞因子自身也不断降解、消耗,而且远大于产生的量。实验结果还显示肺损伤持续了整个观察过程,其实际是虽然后期大鼠仍有肺损伤,但这时实验已观察到 PaO_2含量有所上升,W/D 有所下降,肺组织的大体结构和显微镜下结构的病理改变减轻,恰好说明只要一次注入的鞭毛蛋白的量不致使产生的肺损伤不可逆,肺损伤会随时间的延长有所恢复。反之,说明给予大鼠 50 μg/kg 以上剂量,持续足够时间(具体时间还需以后的实验证明),就可导致大鼠不可逆 ALI,并最终发展成为 ARDS。

综上所述,大鼠经静脉注射鞭毛蛋白后可导致炎症细胞因子大量产生,ALI 发生,且在一定时间范围内,持续给予鞭毛蛋白量越大,随时间延长细胞因子产生量越多,ALI 越严重。文献[1]指出了脓毒症大鼠血清中可检测出高浓度的鞭毛蛋白,并且还有实验表明严重脓毒症能引起大鼠 ALI[12],因此设想用鞭毛蛋白抗体中和脓毒症机体内的鞭毛蛋白,从而达到对抗脓毒症 ALI 的目的,这有可能是一条对抗脓毒症 ALI 的有效途径。

参考文献:

[1] Mattoo S, Cherry J D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies[J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(2): 326 – 382.

[2] Ramphal R, Balloy V, Jyot J, *et al*. Control of Pseudomonas aeruginosa in the lung requires the recognition of either lipopolysaccharide or flagellin[J]. J Immunol, 2008, 181(1): 586 – 592.

[3] 胡明冬,徐剑铖,周长喜, 等. 大鼠静注鞭毛蛋白后不同时相点肺急性炎症损伤的研究[J]. 中国急救医学, 2008, 28(7): 614 – 617.

[4] 胡明冬,徐剑铖,冯英凯,等. 甲型副伤寒杆菌鞭毛蛋白的分离纯化及其抗血清的制备[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(7): 607 – 609.

[5] Beckett T, Loi R, Prenovitz R, *et al*. Acute lung injury with endotoxin or NO_2 does not enhance development of airway epithelium from bone marrow[J]. Mol Ther, 2005, 12(4): 680 – 686.

[6] Airhart C L, Rohde H N, Bohach G A, *et al*. Induction of innate immunity by lipid A mimetics increases survival from pneumonic plague [J]. Microbiology, 2008, 154(Pt 7): 2131 – 2138.

[7] Salazar-Gonzalez R M, Srinivasan A, Griffin A, *et al*. Salmonella flagellin induces bystander activation of splenic dendritic cells and hinders bacterial replication *in vivo*[J]. J Immunol, 2007,179(9): 6169 – 6175.

[8] Guo R F, Ward P A. Role of C5a in inflammatory responses[J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23: 821 – 852.

[9] Honko A N, Sriranganathan N, Lees C J, *et al*. Flagellin is an effective adjuvant for immunization against lethal respiratory challenge with Yersinia pestis[J]. Infect Immun, 2006, 74(2): 1113 – 1120.

[10] Zeng H, Wu H, Sloane V, *et al*. Flagellin/TLR5 responses in epithelia reveal intertwined activation of inflammatory and apoptotic pathways[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(1): G96 – G108.

[11] Szabo C. Role of flagellin in the pathogenesis of shock and acute respiratory distress syndrome: therapeutic opportunities[J]. Crit Care Med, 2003, 31(1 Suppl): S29 – S45.

[12] 周长喜,徐剑铖,胡明冬, 等. 脓毒症肺损伤大鼠鞭毛蛋白含量变化及其意义[J]. 中华内科杂志,2006, 45(10): 842 – 843.

(编辑　吴培红)