

5-脂氧合酶在大鼠急性坏死性胰腺炎组织中的表达

徐敏, 陈敬涵, 吴恺

■背景资料

急性胰腺炎是临床常见的消化系统急症, 重症急性胰腺炎(包括ANP)发病因素复杂, 并死率高, 其发病实质上是一种严重的全身炎症反应综合征(SIRS)。白三烯(LTs)是一类重要的炎症和过敏介质, 促进中性粒细胞等炎性细胞活化引起炎症反应。LTB₄是5-LOX代谢产物。本文旨在研究5-LOX与ANP的关系并观察其抑制剂齐留通的保护作用, 对探讨ANP的发病机制提供理论依据。

徐敏, 陈敬涵, 吴恺, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科 上海市 200080

徐敏, 副主任医师, 主要从事胰腺疾病的临床和基础研究。

作者贡献分布: 此课题由徐敏设计; 研究过程由徐敏与陈敬涵操作完成; 实验技术由吴恺指导; 数据分析由徐敏与陈敬涵完成; 本论文写作由徐敏与陈敬涵完成。

通讯作者: 徐敏, 副主任医师, 200080, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科. zhengxu19721973@yahoo.com.cn
电话: 021-63240090-3061

收稿日期: 2009-03-03 修回日期: 2009-03-28

接受日期: 2009-03-30 在线出版日期: 2009-05-08

Expression of 5-lipoxygenase in rat pancreatic tissue during acute necrotizing pancreatitis

Min Xu, Jing-Han Chen, Kai Wu

Min Xu, Jing-Han Chen, Kai Wu, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China
Correspondence to: Dr. Min Xu, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China. zhengxu19721973@yahoo.com.cn

Received: 2009-03-03 Revised: 2009-03-28

Accepted: 2009-03-30 Published online: 2009-05-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of 5-lipoxygenase in rat pancreatic tissue during acute necrotizing pancreatitis.

METHODS: Fifty four SD rats were randomized into 3 groups: sham operation group, acute necrotizing pancreatitis group (ANP group) and zileuton treatment group. The model of ANP was induced by retrograde injection of 5% sodium taurocholate into biliopancreatic duct. At 6, 12, 24 h, the animals were sacrificed. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression of 5-lipoxygenase of pancreas. The mRNA expression of 5-lipoxygenase in the pancreas was determined using RT-PCR. The serum level of LTB₄ was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum level of amylase was detected.

RESULTS: The levels of 5-LOX and 5-LOX mRNA were significantly lower at each time point in zileuton group than in ANP group (1.333% ±

0.516% vs 2.667% ± 0.516%, 3.000% ± 0.632% vs 4.500% ± 0.548%, 3.833% ± 0.753% vs 5.833% ± 0.408%; 0.285% ± 0.005% vs 0.366% ± 0.004%, 0.608% ± 0.005% vs 0.949% ± 0.013%, 0.297% ± 0.002% vs 0.400% ± 0.006%, all $P < 0.05$). Compared with sham operation group, ANP group and zileuton group had significantly elevated serum levels of amylase and LTB₄. However, serum levels of amylase and LTB₄ were significantly lower in zileuton group than in ANP group (amylase: 1967.50 ± 41.21 IU/L vs 2123.50 ± 49.11 IU/L, 3242.33 ± 87.76 IU/L vs 3531.17 ± 74.14 IU/L, 2286.83 ± 93.91 IU/L vs 2903.33 ± 90.90 IU/L, all $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of 5-LOX is significantly higher during acute necrotizing pancreatitis.

Key Words: Acute necrotizing pancreatitis; 5-lipoxygenase; Zileuton; Enzyme-linked immunosorbent assay

Xu M, Chen JH, Wu K. Expression of 5-lipoxygenase in rat pancreatic tissue during acute necrotizing pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(13): 1292-1296

摘要

目的: 研究5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)在急性坏死性胰腺炎(ANP)病程中的表达。

方法: 将SD大鼠54只随机分为3组: 假手术组、ANP组和齐留通组。经十二指肠行胆胰管逆行加压注射50 g/L牛磺胆酸钠, 诱导大鼠ANP模型。各组大鼠分别于6、12、24 h处死。用RT-PCR、免疫组化和Western blot免疫印迹法检测胰腺组织5-LOX mRNA及相应蛋白的表达。ELISA方法检测血清LTB₄水平。应用全自动生化分析仪检测各组大鼠血清淀粉酶水平。

结果: 与ANP组相比较, 齐留通组各个时点5-LOX蛋白及mRNA表达均显著降低, 差异具有统计学意义(1.333% ± 0.516% vs 2.667% ± 0.516%, 3.000% ± 0.632% vs 4.500% ± 0.548%, 3.833% ± 0.753% vs 5.833% ± 0.408%; 0.285% ± 0.005% vs 0.366% ± 0.004%, 0.608% ± 0.005% vs 0.949% ± 0.013%, 0.297% ± 0.002% vs 0.400% ± 0.006%, 均 $P < 0.05$)。假手术组血清

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化内科

淀粉酶、LTB₄水平很低, ANP组和齐留通组水平都明显升高, 且齐留通组每个时点都较ANP组水平降低, 差异有统计学意义(血清淀粉酶: 1967.50 ± 41.21 IU/L vs 2123.50 ± 49.11 IU/L, 3242.33 ± 87.76 IU/L vs 3531.17 ± 74.14 IU/L, 2286.83 ± 93.91 IU/L vs 2903.33 ± 90.90 IU/L, 均 $P < 0.05$).

结论: 急性胰腺炎时, 5-LOX表达明显增加, 使用齐留通后, 5-LOX表达明显减少.

关键词: 急性坏死性胰腺炎; 5-脂氧合酶; 齐留通; 酶联免疫吸附测定法

徐敏, 陈敬涵, 吴恺. 5-脂氧合酶在大鼠急性坏死性胰腺炎组织中的表达. 世界华人消化杂志 2009; 17(13): 1292-1296
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1292.asp>

0 引言

急性胰腺炎是临床上较常见的急重症, 起病急骤, 病情发展迅速, 病死率较高, 特别是临床上重症急性胰腺炎, 病情变化快、机制复杂、治疗困难, 病死率高达30%-50%^[1-2]. 急性胰腺炎病因学与病理生理学机制尚不完全阐明. 目前认为急性胰腺炎实质上是一种严重的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 炎症细胞被过度激活并释放各种炎症介质和细胞因子, 其效应被级联放大而形成恶性循环, 最终可导致多器官功能障碍^[3]. 已知白三烯(leukotrienes, LTs)是强效的炎性介质, 参与炎症、变态反应、休克等发病过程^[4]. 在许多急、慢性炎症性疾病中起重要作用, 如哮喘、类风湿性关节炎、炎症性肠病、牛皮癣等. 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)是催化产生LTs生成的限速酶, 其活性及数量可调节LTs的合成. 但是其在急性胰腺炎中的表达及作用却鲜有报道, 本文应用免疫组化及Western blot免疫印迹的方法检测急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)时胰腺组织中5-LOX的表达, 使用RT-PCR方法来检测胰腺组织5-LOX mRNA的表达, 并用ELISA方法来检测血清中5-LOX代谢产物LTB₄的水平, 来研究5-LOX在ANP病程中的表达.

1 材料和方法

1.1 材料 牛磺胆酸钠购自Sigma公司; 齐留通由北京高盟化工有限公司提供原粉; 兔抗大鼠5-LOX多克隆抗体、DAB显色剂、SABC免疫组化试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; PCR引物、DNA Marker购自上海生工生物工程

技术有限公司; TRIzol购自Invitrogen公司; RT-PCR试剂盒购自大连宝生物工程公司; ELISA试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司. 羊抗兔 β -actin多克隆抗体、IgG辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗购自武汉博士德生物工程有限公司.

1.2 方法

1.2.1 造模及分组: 清洁级健康♂SD大鼠54只(由中科院实验动物中心提供), 体质量180-240 g, 随机分为3组: 假手术组(Sham组)、急性坏死性胰腺炎组(ANP组)、齐留通组, 每组18只. ANP组动物模型的建立参照AHO^[5]法, 实验前12 h禁食不禁水, 称取体质量后, 30 g/L戊巴比妥钠腹腔内注射麻醉, 经胆胰管逆行加压注入50 g/L的牛磺胆酸钠溶液(剂量0.1 mL/100 g), 完毕后维持压力10-15 min, 诱导大鼠ANP模型, 术毕于左下肢注射5 mL生理盐水, 并分别于制模后6、12、24 h各时点处死. 对照组操作同ANP组, 但以等容量的生理盐水代替牛磺胆酸钠. 齐留通组造模前1 h给予齐留通100 mg/kg灌胃.

1.2.2 标本的采集: 直视下以10 mL注射器经腹主动脉穿刺抽血, 处死大鼠, 血样收集于试管中, 室温放置10 min, 之后4000 r/min离心15 min吸取血清.

1.2.3 免疫组化法检测各组大鼠胰腺组织5-LOX的表达: 术后各时相剖腹取病变较为一致的胰腺头部, 固定于40 g/L的多聚甲醛溶液中, 石蜡包埋. 以SABC法进行免疫组织化学染色, 步骤按说明书操作, 主要步骤包括: 切片常规脱蜡至水, 以30 mL/L H₂O₂阻断内源性过氧化物酶, 使用微波法进行抗原修复, 滴加一抗进行孵育(4℃过夜), 滴加二抗进行孵育, DAB显色, 苏木素复染、中性树胶封片. 以胞质染色为主, 呈浅黄色-黄褐色. 最后表达以染色强度和阳性细胞率的得分之和进行判断: 无染色记0分, 弱染色(浅黄色)记1分, 中等染色(棕黄色)记2分, 强染色(黄褐色)记3分, 阳性细胞率<5%记0分, 5%-25%记1分, 25%-50%记2分, >50%记3分. 上述两项积分相加, 0分为阴性(-), 1-2分为弱阳性(+), 3-4分为中等阳性(++), 5-6分为强阳性(+++).

1.2.4 Western blot法检测胰腺组织5-LOX的表达: 取约50 mg液氮冻存胰腺组织常规提取总蛋白, -80℃保存备用. BCA法测定蛋白浓度, 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白. 半干转膜仪转膜2 h, 100 g/L脱脂奶粉封闭1 h, 加入1:400稀释的兔抗大鼠5-LOX抗体, 4℃过夜. 加入1:500稀释的羊抗兔IgG-HRP, 室温下反应2 h, ECL显色. 图像使用Total Lab软件灰度扫描, 计算目的蛋白(5-LOX)

■ 研发前沿

急性胰腺炎的发病机制目前尚不明确, 通常认为是炎症级联瀑布反应, 而白三烯作为一类重要的炎症介质, 能促进中性粒细胞等炎性细胞活化和释放各种细胞因子, 促进炎症发展. 探讨ANP与产生白三烯有关的机制是当前研究的热点. 5-LOX是白三烯合成的限速酶, 而5-LOX在哮喘、炎症性肠病、类风湿性关节炎等急、慢性炎症性疾病中的发病作用都有研究, 但是5-LOX在急性胰腺炎中的作用机制研究却鲜有报道.

■相关报道

已往研究发现在大鼠急性胰腺炎模型中,出现中性粒细胞的活化和白三烯B₄的大量生成。Cuzzocrea *et al* 研究发现, 5-LOX基因敲除小鼠用雨蛙肽诱导急性胰腺炎模型,其胰腺炎症明显减轻。均提示5-LOX在急性胰腺炎的发生发展中起重要作用,但是对于其表达和作用机制不甚清楚。

表 1 免疫组化检测各组大鼠胰腺组织5-LOX蛋白及mRNA表达 (mean ± SD, %)

分组	蛋白			mRNA		
	6 h	12 h	24 h	6 h	12 h	24 h
假手术组	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.192 ± 0.017	0.189 ± 0.010	0.186 ± 0.008
ANP组	2.667 ± 0.516 ^a	4.500 ± 0.548 ^a	5.833 ± 0.408 ^a	0.366 ± 0.004 ^a	0.949 ± 0.013 ^a	0.400 ± 0.006 ^a
齐留通组	1.333 ± 0.516 ^c	3.000 ± 0.632 ^c	3.833 ± 0.753 ^c	0.285 ± 0.005 ^c	0.608 ± 0.005 ^c	0.297 ± 0.002 ^c

^a*P* < 0.05 vs 假手术组; ^c*P* < 0.05 vs ANP组相应时点。

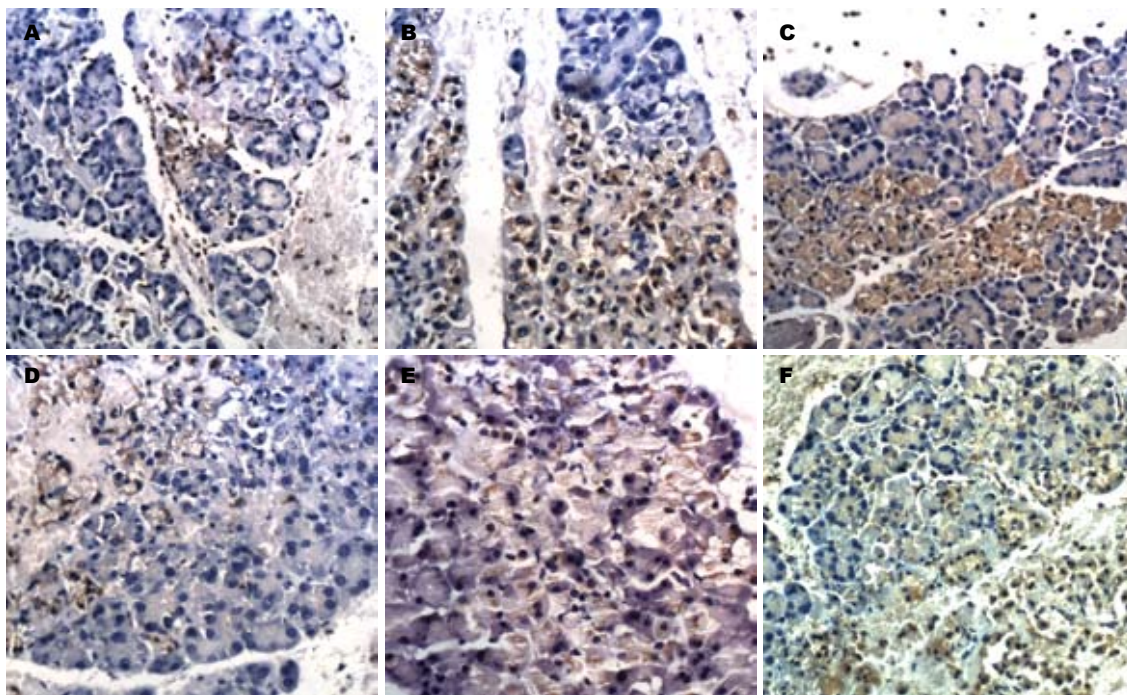


图 1 ANP组和齐留通组胰腺组织5-LOX表达(免疫组织化学 × 400). A-C: ANP组6、12、24 h; D-F: 齐留通组6、12、24 h.

与内参蛋白β-actin的比值。

1.2.5 胰腺组织5-LOX的mRNA表达水平测定: 术后各时相取胰尾部组织冻存于液氮中备用,以TRIzol法提取细胞总RNA,用半定量RT-PCR对转录产物进行扩增,以β-actin作为内参对照,扩增产物经琼脂糖凝胶电泳后拍照。用凝胶图像分析系统拍照并自动进行电泳条带密度分析,以(靶基因的条带密度)/(内参照β-actin的条带密度)代表靶基因的表达水平。大鼠β-actin引物(上游5'-TTGTACCAACTGGGACGATATGG-3',下游5'-CGACCAGAGGCATACAGGGACAAC-3',扩增片段为217 bp),大鼠5-LOX引物(上游5'-CCCGGGGCATGGAGAGCA-3',下游5'-GCGGTGGGGCAGCGTGTC-3',扩增片段为515 bp)。

1.2.6 血清LTB₄水平: 应用ELISA法检测各组大鼠血清LTB₄水平,严格按照说明书进行操作,测定A值,绘制出标准曲线,比照标准曲线查出各个A值对应的浓度(ng/L)。

1.2.7 血清淀粉酶检测: 应用全自动生化分析仪检测各组大鼠血清淀粉酶水平,单位采用IU/L。

统计学处理 实验数据以mean ± SD表示,经过正态性和方差齐性(Levene检验法)检验,多个样本均数间的多重比较采用单因素方差分析ANOVA中SNK检验。以α = 0.05作为检验水准,采用SAS6.0统计软件进行分析。

2 结果

2.1 免疫组化法检测各组大鼠胰腺组织5-LOX的表达 假手术组大鼠胰腺组织未见5-LOX表达,ANP组可见明显表达(*P* < 0.05);与ANP组相比较,齐留通组各个时点的表达均显著降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05,图1,表1)。

2.2 Western免疫印迹法检测各组大鼠胰腺组织5-LOX的表达 假手术组有极少的5-LOX表达,ANP组可见明显表达(*P* < 0.05);与ANP组相比较,齐留通组各个时点的表达均显著降低,差异具

表 2 各时点胰腺组织淀粉酶水平 (IU/L, mean \pm SD, $n = 18$)

分组	6 h	12 h	24 h
假手术组	576.00 \pm 14.19	581.67 \pm 13.03	577.17 \pm 15.30
ANP组	2123.50 \pm 49.11 ^a	3531.17 \pm 74.14 ^a	2903.33 \pm 90.90 ^a
齐留通组	1967.50 \pm 41.21 ^c	3242.33 \pm 87.76 ^c	2286.83 \pm 93.91 ^c

^a $P < 0.05$ vs 假手术组; ^c $P < 0.05$ vs ANP组相应时点.

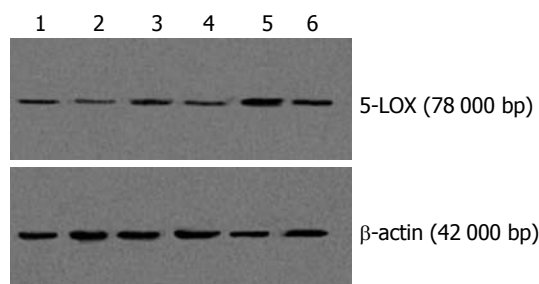


图 2 ANP组和齐留通组胰腺组织5-LOX、 β -actin蛋白的表达. 1、3、5: ANP组6、12、24 h; 2、4、6: 齐留通组6、12、24 h.

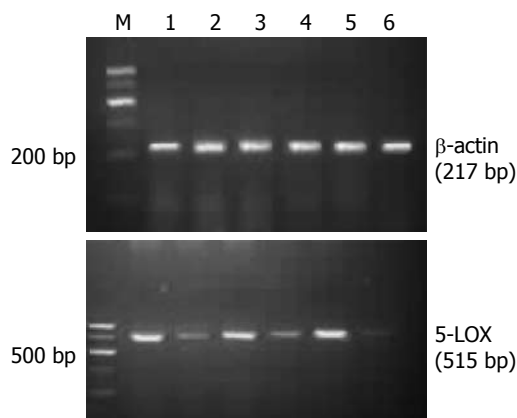


图 3 ANP组和齐留通组胰腺组织5-LOX、 β -actin mRNA表达. 1、3、5: ANP组6、12、24 h; 2、4、6: 齐留通组6、12、24 h.

有统计学意义($P < 0.05$, 图2).

2.3 5-LOX mRNA的表达 假手术组胰腺组织有较少的5-LOX mRNA表达, ANP组各时点表达水平较假手术组均有所升高, 且差异有统计学意义($P < 0.05$); 齐留通组各时相5-LOX mRNA表达水平均低于ANP组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图3, 表1).

2.4 各组大鼠血清LTB4水平 假手术组各时点大鼠血清LTB4均较低, ANP组较假手术组LTB4水平明显升高, 两者差异具有统计学意义($P < 0.05$); 与ANP相比, 齐留通组各时点LTB4水平均显著下降($P < 0.05$, 图4).

2.5 各组大鼠血清淀粉酶水平 假手术组淀粉酶水平均很低, ANP组各时点的淀粉酶水平均升高

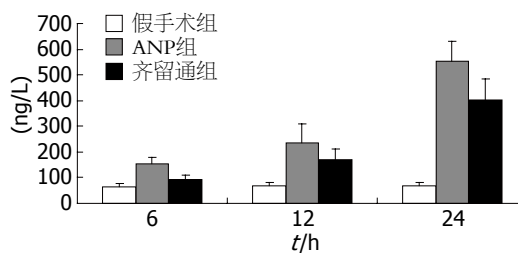


图 4 各组大鼠血清LTB4水平.

($P < 0.05$); 与ANP组相比, 齐留通组水平均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

急性胰腺炎是临床常见的消化系统急症, 发病因素复杂, 近年的研究证实, LTs是一种重要的炎症和过敏介质, 而5-LOX是LTs产生的限速酶. 5-LOX途径的主要代谢产物为白三烯, 包括LTA4、LTB4、LTC4、LTD4、LTE4等. LTs是目前已知最强的中性粒细胞和嗜酸性粒细胞活化因子之一, 在许多炎症和过敏性疾病中都起到重要作用, 如哮喘、类风湿性关节炎等, 其能够介导内皮细胞和中心粒细胞表面黏附分子的表达, 促进中性粒细胞等炎性细胞的迁移、渗出和聚集, 引起炎症反应. 已有研究发现在大鼠急性胰腺炎模型中, 出现中性粒细胞的活化和白三烯B4的大量生成^[6].

许多研究证实5-LOX及其代谢产物在许多慢性炎症性疾病中起到很重要的作用. 近年来关于LTs与哮喘的研究比较多, Turner *et al*^[7]研究表明LTB4可使中性粒细胞从肺毛细血管滤出, 同时增加呼吸道对组胺及乙酰胆碱的反应性. LTC4、LTD4、LTE4对血管、支气管组织具有强烈的致痉作用, 抑制5-LOX活性可减少炎症介质和过敏性慢反应物质的生成. Chen *et al*^[8]通过对5-LOX基因敲除的小鼠进行研究, 用卵清蛋白致敏再用卵清蛋白气雾剂自小鼠气道吸入的小鼠“哮喘”模型中, 与5-LOX野生型相比, 5-LOX基因缺失型小鼠对卡巴胆碱刺激不产生明显的气道阻力增加, 并且募集至气管和肺组

■创新盘点

本论文深入研究了5-LOX在大鼠ANP胰腺组织中mRNA和蛋白水平的表达活化程度以及代谢产物LTB4的合成增加, 为进一步探讨5-LOX在急性胰腺炎发病机制中的作用提供充分的理论依据.

■同行评价

本研究立题依据充分,研究目的明确,设计严谨,流程合理,实验动物和材料规范,技术难度较大,结果可信,文章简洁,重点突出,图文并茂,结果对ANP的发生机制提供理论依据,对临床重症急性胰腺炎的防治有一定的参考意义。

织的炎症细胞(如嗜酸性粒细胞)也显著减少。

5-LOX代谢产物LTB₄是一个作用很强的趋化因子,他可以激活并聚集许多炎性和免疫效应细胞,作用于各种免疫现象所涉及的T细胞释放各种细胞因子,如IL-1、IL-2、INF- γ 、肿瘤坏死因子及基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-3和基质金属蛋白酶-9^[9-11]。有研究员证实口服LTB₄受体拮抗剂可对类风湿性关节炎进行长期治疗^[12],这也提示LTB₄在炎症过程及类风湿关节炎的发病机制中起到重要作用。Gursal *et al*研究发现类风湿性关节炎患者滑液和血清中含有高浓度的LTB₄^[13], Nickerson *et al*通过对II型胶原诱导的关节炎小鼠模型进行研究,证实抑制5-LOX的活性后,可抑制中性粒细胞在关节内的聚集和渗出,降低了关节部位的炎症反应程度,减轻了疼痛症状,抑制了II型胶原诱导的关节炎小鼠关节的病情发展^[14]。Cuzzocrea *et al*^[15]也用实验证实,5-LOX在炎症性肠病中起到重要作用,通过实验证实,与5-LOX野生型炎症性肠病小鼠相比,5-LOX基因缺失型小鼠结肠损伤范围和程度都明显降低,并且ICAM-1、VCAM-1、P-selectin、E-selectin表达也显著减少。

但是,关于5-LOX在急性胰腺炎中的作用机制研究却鲜有报道,Cuzzocrea *et al*^[16]通过对5-LOX基因敲除小鼠进行研究,发现在雨蛙肽处理过的5-LOX基因敲除急性胰腺炎小鼠的胰腺和肺组织中,细胞内的黏附分子-1、P-选择素、E-选择素的表达、髓过氧化物酶活性、胰腺炎症和组织损伤程度都较5-LOX野生型小鼠显著减少。据此推断,5-LOX在急性胰腺炎的发生发展中起到重要作用。

齐留通是一种5-LOX选择性抑制剂,本实验使用齐留通进行干预,使用免疫组化和Western blot免疫印迹来检测各组大鼠胰腺组织5-LOX的蛋白表达,发现假手术组5-LOX表达极微,ANP组每个时点5-LOX表达都较假手术组明显增加,齐留通组5-LOX表达较ANP组明显减少。

总之,5-LOX与急性胰腺炎的关系十分密切,其代谢产物是急性胰腺炎发生、发展中十分重要的一类炎性介质,是急性胰腺炎治疗的靶分子之一。对5-LOX蛋白的表达及调节的研究在急性胰腺炎治疗中具有发展前景。随着人们对急性胰腺炎中5-LOX和代谢产物LTs作用的逐步认识和相关药物的开发,对急性胰腺炎发病机制的认识会更全面,治疗会更合理。

4 参考文献

- 1 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152
- 2 Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 889-923, ix-x
- 3 Elfar M, Gaber LW, Sabek O, Fischer CP, Gaber AO. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1325-1340, vii
- 4 Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841-1854
- 5 Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411-416
- 6 Folch E, Closa D, Prats N, Gelpi E, Roselló-Catafau J. Leukotriene generation and neutrophil infiltration after experimental acute pancreatitis. *Inflammation* 1998; 22: 83-93
- 7 Turner CR, Breslow R, Conklyn MJ, Andresen CJ, Patterson DK, Lopez-Anaya A, Owens B, Lee P, Watson JW, Showell HJ. In vitro and in vivo effects of leukotriene B₄ antagonism in a primate model of asthma. *J Clin Invest* 1996; 97: 381-387
- 8 Chen XS, Sheller JR, Johnson EN, Funk CD. Role of leukotrienes revealed by targeted disruption of the 5-lipoxygenase gene. *Nature* 1994; 372: 179-182
- 9 Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 501-509
- 10 Rocha PN, Plumb TJ, Coffman TM. Eicosanoids: lipid mediators of inflammation in transplantation. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 25: 215-227
- 11 Leppert D, Hauser SL, Kishiyama JL, An S, Zeng L, Goetzl EJ. Stimulation of matrix metalloproteinase-dependent migration of T cells by eicosanoids. *FASEB J* 1995; 9: 1473-1481
- 12 Alten R, Gromnica-Ihle E, Pohl C, Emmerich J, Steffgen J, Roscher R, Sigmund R, Schmolke B, Steinmann G. Inhibition of leukotriene B₄-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB₄ receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 170-176
- 13 Gürsel T, Firat S, Ercan ZS. Increased serum leukotriene B₄ level in the active stage of rheumatoid arthritis in children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56: 205-207
- 14 Nickerson-Nutter CL, Medvedeff ED. The effect of leukotriene synthesis inhibitors in models of acute and chronic inflammation. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 515-521
- 15 Cuzzocrea S, Rossi A, Mazzon E, Di Paola R, Genovese T, Muià C, Caputi AP, Sautebin L. 5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule expression and neutrophil migration. *Lab Invest* 2005; 85: 808-822
- 16 Cuzzocrea S, Rossi A, Serraino I, Di Paola R, Dugo L, Genovese T, Britti D, Sciarra G, De Sarro A, Caputi AP, Sautebin L. 5-lipoxygenase knockout mice exhibit a resistance to acute pancreatitis induced by cerulein. *Immunology* 2003; 110: 120-130

编辑 李军亮 电编 何基才