

• 论著 •

血管紧张素Ⅱ对急性肺损伤大鼠肺水通道蛋白 1 表达的影响

曹春水 殷勤 黄亮 占钻 杨继斌 熊华威

【摘要】 目的 观察血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)对急性肺损伤(ALI)大鼠肺水通道蛋白 1(AQP1)表达的影响及在肺水肿形成中的作用。**方法** 按随机数字表法将 40 只 SD 大鼠分为假手术组、模型组、AngⅡ受体阻滞剂预处理组及治疗组,每组 10 只。采用失血性休克-内毒素二次打击建立大鼠 ALI 模型。预处理组静脉注射脂多糖(LPS)前 30 min 注射 AngⅡ受体阻滞剂 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$,注射 LPS 后 30 min 注射 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 生理盐水;治疗组注射 LPS 前 30 min 注射 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 生理盐水,注射 LPS 后 30 min 再注射 AngⅡ受体阻滞剂 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$;模型组注射 LPS 前、后均给予 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 生理盐水。制模后 6 h 处死大鼠,取下腔静脉血,用放射免疫法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;取肺组织,计算湿/干重(W/D)比值,用放射免疫法测定肺组织 AngⅡ表达,用逆转录-聚合酶链反应测定 AQP1 mRNA 表达。**结果** 与假手术组相比,ALI 大鼠血清 TNF- α 水平及肺组织 W/D 比值、AngⅡ表达明显增加,AQP1 mRNA 表达明显减少。预处理组及治疗组血清 TNF- α 水平($\mu\text{g}/\text{L}$)较模型组明显减少($4.79 \pm 0.24, 5.55 \pm 0.36$ 比 6.34 ± 0.31 ,均 $P < 0.05$),肺组织 W/D 比值减小($4.34 \pm 0.23, 4.85 \pm 0.20$ 比 5.41 ± 0.26 ,均 $P < 0.05$),AQP1 mRNA 表达明显增加($0.854 \pm 0.067, 0.727 \pm 0.081$ 比 0.358 ± 0.071 ,均 $P < 0.05$);而 AngⅡ表达(ng/g)有所降低($172.19 \pm 15.82, 202.82 \pm 20.47$ 比 245.88 ± 26.31),但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。AQP1 mRNA 表达与 AngⅡ表达和肺组织 W/D 比值均呈负相关($r_1 = -0.782, r_2 = -0.726$,均 $P < 0.05$)。**结论** ALI 时 AngⅡ可能直接或通过炎症介质下调肺脏 AQP1 mRNA 表达,为肺水肿形成的机制之一。

【关键词】 血管紧张素Ⅱ; 急性肺损伤; 二次打击模型; 水通道蛋白 1

Effect of angiotensinⅡ on the expression of aquaporin 1 in lung of rats following acute lung injury CAO Chun-shui, YIN Qin, HUANG Liang, ZHAN Zuan, YANG Ji-bin, XIONG Hua-wei. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: HUANG Liang, Email: Huangliang6312@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of angiotensinⅡ (AngⅡ) on the expression of aquaporin 1 (AQP1) in lung of rats with acute lung injury (ALI) and the role of AngⅡ in the formation of lung edema. **Methods** Forty healthy Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham-operated group, model group, AngⅡ receptor blocker pretreatment group, and AngⅡ receptor blocker treatment group according to random digits table, with 10 rats in each group. ALI model of rats was reproduced with administration of endotoxin after hemorrhagic shock. In rats of pretreatment group AngⅡ receptor blocker 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was given 30 minutes before lipopolysaccharide (LPS) injection; rats in treatment group AngⅡ receptor blocker 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was given 30 minutes after LPS injection; rats in model group received 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ normal saline 30 minutes before and after LPS injection. Rats were sacrificed 6 hours after model establishment, samples of venous blood and lung tissue were collected, radioimmunoassay was used to measure the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and the expression of AngⅡ in lung tissue, ratio of wet to dry (W/D) weight of lung tissue was calculated, reverse transcription-polymerase chain reaction was used to measure the expression of AQP1 mRNA in lung tissue. **Results** Compared with rats of sham-operated group, the level of TNF- α in venous blood, W/D ratio and the expression of AngⅡ in lung tissue increased significantly, the expression of AQP1 mRNA in lung tissue decreased significantly in rats of ALI. Compared with rats of model group, the level of TNF- α in venous blood ($\mu\text{g}/\text{L}$) decreased significantly ($4.79 \pm 0.24, 5.55 \pm 0.36$ vs. 6.34 ± 0.31 , both $P < 0.05$), W/D ratio decreased significantly ($4.34 \pm 0.23, 4.85 \pm 0.20$ vs. 5.41 ± 0.26 , both $P < 0.05$), the expression of AQP1 mRNA in lung tissue increased significantly ($0.854 \pm 0.067, 0.727 \pm 0.081$ vs. 0.358 ± 0.071 , both $P < 0.05$), and the expression of AngⅡ in lung tissue (ng/g) decreased to some extent ($172.19 \pm 15.82, 202.82 \pm 20.47$ vs. 245.88 ± 26.31), but without statistical significance (both $P > 0.05$) in rats of pretreatment group and treatment group. The expression of AQP1 mRNA was negatively correlated with both the level of AngⅡ and W/D ratio ($r_1 = -0.782, r_2 = -0.726$, both $P < 0.05$). **Conclusion** During ALI, AngⅡ may downregulate the expression of AQP1 mRNA in lung tissue directly or through inflammatory mediators, AngⅡ may play a role in the formation of lung edema.

【Key words】 AngiotensinⅡ; Acute lung injury; Two-hit model; Aquaporin 1

肾素-血管紧张素系统(RAS)是体内调节血压及水、电解质平衡的系统,同时与炎症反应密切相关^[1]。近年来研究表明 RAS 在急性肺损伤(ALI)过程中具有重要作用,其主要效应物质血管紧张素 I (Ang I)可通过多种途径加剧肺脏内的炎症反应^[2]。水通道蛋白 1(AQP1)主要分布于支气管及肺泡周围毛细血管内皮和淋巴管,对维持血管与肺泡之间的水转运平衡具有重要作用^[3]。本实验中通过观察 Ang I 与肺脏 AQP1 表达是否具有关联性,探讨 Ang I 在肺水肿形成中的作用。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备:健康成年 SD 大鼠 40 只,体重(250±30) g,由南昌大学医学院动物科学部提供(动物合格证号:JZDW2008-0269)。将大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、Ang I 受体阻滞剂预处理组和治疗组 4 组,每组 10 只。采用失血性休克-内毒素二次打击方法建立 ALI 模型^[4]。

1.2 各组处理方法:模型组注射脂多糖(LPS)前后 30 min 分别静脉注射(静注)生理盐水 30 μg/kg;预处理组注射 LPS 前 30 min 静注 Ang I 受体阻滞剂 30 μg/kg,注射后 30 min 则静注 30 μg/kg 生理盐水;治疗组注射 LPS 前 30 min 静注 30 μg/kg 生理盐水,注射后 30 min 则静注 Ang I 受体阻滞剂 30 μg/kg。假手术组仅进行相应的麻醉和动、静脉置管,不予放血及注射 LPS。

1.3 检测指标及方法:注射 LPS 后 6 h 开腹取下腔静脉血,分离上清液于-20℃冰箱保存待测。同时取右肺前叶先测定肺湿/干重(W/D)比值,然后用液氮保存;取右肺后叶制备组织匀浆,离心取上清液-20℃储存待测。

1.3.1 血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)测定:取静脉血上清液,用放射免疫分析法测定,按试剂盒(北京普尔伟业生物科技有限公司生产)说明书要求操作。

1.3.2 肺组织 Ang I 表达测定:取肺组织匀浆,用放射免疫分析法测定,按试剂盒(北京科美东雅生物技术有限公司生产)说明书要求操作。

1.3.3 肺组织 AQP1 mRNA 表达测定:提取肺组织总 RNA,以总 RNA 5 μg 按逆转录试剂盒(北京 TIANGEN 公司提供)说明书进行逆转录,逆转录体系 20 μl。逆转录后进行扩增,引物序列:AQP1 上游

5'-CTGTGGTGGCTGAGTTCCTG-3',下游 5'-ATTTCGGCCAAGTGAGTTCT-3',扩增产物大小 344 bp;β-肌动蛋白(β-actin)上游 5'-TCAGGTCATCACTATCGGCAAT-3',下游 5'-AAAGAAAGGGTGTAAAACGCA-3',扩增产物大小 432 bp。反应体系 25 μl,反应条件:94℃预变性 3 min,94℃变性 30 s,57℃退火 45 s,72℃延伸 45 s,共 35 个循环;72℃最终延伸 10 min。2%琼脂糖凝胶电泳检测扩增产物,用图像分析仪进行电泳条带半定量分析,计算 AQP1 产物与 β-actin 产物的积分吸光度(A)值比值作为 AQP1 表达水平。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行方差齐性检验,若方差齐采用单因素方差分析,若方差不齐采用秩转换的非参数 Kruskal-Wallis H 检验;相关性使用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TNF-α 表达(表 1):模型组血清 TNF-α 含量较假手术组明显增加($P < 0.05$);预处理组及治疗组 TNF-α 含量较模型组减少,但仍高于假手术组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 Ang I 受体阻滞剂对 ALI 大鼠血清 TNF-α 及肺组织 W/D 比值、Ang I 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TNF-α(μg/L)	W/D 比值	Ang I (ng/g)
假手术组	10	1.44±0.30	3.27±0.18	42.32±6.61
模型组	10	6.34±0.31 ^a	5.41±0.26 ^a	245.88±26.31 ^a
预处理组	10	4.79±0.24 ^{ab}	4.34±0.23 ^{ab}	172.19±15.82 ^a
治疗组	10	5.55±0.36 ^{ab}	4.85±0.20 ^{ab}	202.82±20.47 ^a

注:Ang I:血管紧张素 I,ALI:急性肺损伤,TNF-α:肿瘤坏死因子-α,W/D 比值:湿/干重比值;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

2.2 肺组织 W/D 比值(表 1):模型组肺组织含水量较假手术组明显增加($P < 0.05$);预处理组及治疗组肺组织含水量较模型组减少,但仍高于假手术组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 肺组织 Ang I 表达(表 1):模型组、预处理组及治疗组肺组织 Ang I 表达均较假手术组明显增加(均 $P < 0.05$),但 3 组间差异无统计学意义。

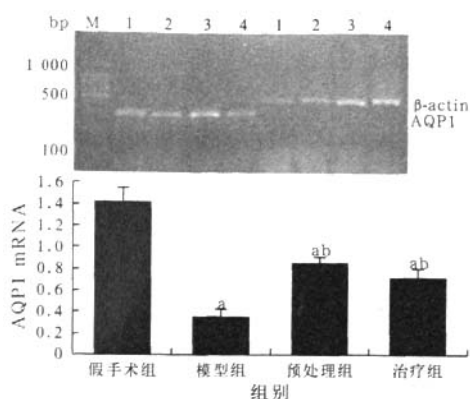
2.4 肺组织 AQP1 mRNA 表达(图 1):模型组肺组织 AQP1 mRNA 表达较假手术组明显减少(0.358 ± 0.071 比 1.425 ± 0.133 , $P < 0.05$);预处理组及治疗组 AQP1 mRNA 表达(0.854 ± 0.067 和 0.727 ± 0.081)较模型组增加,但仍低于假手术组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.07.014

基金项目:江西省医药卫生科技计划基金项目(20073031)

作者单位:330006 江西,南昌大学第一附属医院急诊科

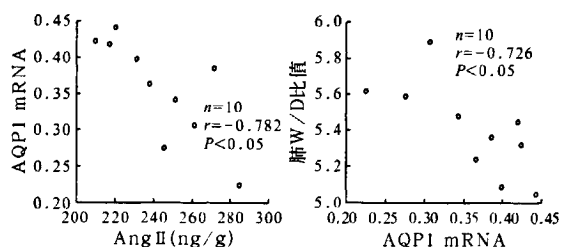
通信作者:黄亮,Email:Huangliang6312@sina.com



AQP1:水通道蛋白 1, M:Marker, 1~4 依次为:假手术组、模型组、血管紧张素 I (Ang I) 受体阻滞剂预处理组和治疗组, β -actin: β -肌动蛋白;与假手术组比较, $^a P < 0.05$;与模型组比较, $^b P < 0.05$

图 1 逆转录-聚合酶链反应检测大鼠肺组织 AQP1 mRNA 表达

2.5 肺组织 AQP1 mRNA 与 Ang I、肺 W/D 比值的相关性分析(图 2):AQP1 mRNA 与 Ang I 呈负相关($r = -0.782, P < 0.05$);AQP1 mRNA 与肺 W/D 比值呈负相关($r = -0.726, P < 0.05$)。



注:ALI:急性肺损伤, AQP1:水通道蛋白 1,
Ang I:血管紧张素 I, W/D 比值:湿/干重比值

图 2 ALI 大鼠肺组织 AQP1 mRNA、Ang I 和肺 W/D 比值散点图

3 讨论

ALI 是多器官功能障碍综合征(MODS)的肺部表现,主要为炎症反应失衡引起的弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤所致肺水肿,其中 RAS 在损伤过程中发挥了重要的作用。肺脏内存在独立的 RAS^[5],应激状态下 Ang I 生成显著增加,可以促进中性粒细胞在肺脏的浸润以及纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达增多,加剧炎症反应并引起肺循环压力升高,而使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可以显著减少中性粒细胞的浸润并降低纤溶酶原激活物抑制剂 1 的表达,减轻肺脏内的炎症反应,改善肺循环功能^[6]。此外,Ang I 通过与 1 型受体结合介导 LPS 引起的肺脏微血管内皮细胞损伤^[7]。Liu 等^[8]的研究也证实,Ang I 1 型受体阻滞剂氯沙坦可以通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)与细胞核内脱氧核糖核酸的结合部分阻滞 Ang I 的作用,减轻 ALI。Ang I 还可以促

进肺泡上皮细胞的凋亡,进一步加重肺脏损伤程度^[9]。以上研究充分表明 Ang I 在 ALI 过程中通过调控炎症介质发挥了重要作用。本研究表明,ALI 模型组大鼠在二次打击后循环内 TNF- α 的表达增多,表明二次打击诱发了机体的全身炎症反应;而肺脏 Ang I 表达也显著增加,表明肺脏 RAS 激活;接受 Ang I 受体阻滞剂治疗的预处理组及治疗组大鼠 TNF- α 较模型组显著降低,进一步证实 Ang I 在 ALI 过程中参与了炎症介质的释放。

AQP1 主要分布于支气管及肺泡周围毛细血管内皮细胞,对于维持血管与肺泡之间的水平衡具有重要作用。在新生小鼠肺脏内液体大量吸收的关键时期,AQP1 的表达显著增加^[10],而敲除 AQP1 的小鼠肺泡-毛细血管之间水的通透性较野生型小鼠降低了 10 倍^[11]。ALI 时肺脏内 AQP1 表达显著减少^[12];而应用上调 AQP1 的药物可以增加 AQP1 的表达,减轻肺水肿程度^[13]。本实验中模型组 AQP1 mRNA 表达较假手术组明显减少,同时模型组肺 W/D 比值较假手术组增加,相关性分析显示 AQP1 mRNA 表达水平与肺 W/D 比值呈显著负相关,提示 AQP1 表达减少与肺水肿程度有密切联系。

Ang I 可以通过多种机制使体外培养的肺微血管内皮细胞通透性增高^[14]。Jensen 等^[15]的研究证实,在双侧输尿管梗阻模型中,Ang I 可以下调肾脏 AQP 的表达,而 1 型受体阻滞剂坎地沙坦可以部分阻滞 Ang I 的作用,改善梗阻后肾功能。这项研究证明 Ang I 与 AQP 的表达存在直接联系。本实验中发现,模型组肺组织 Ang I 水平显著增加伴有 AQP1 mRNA 表达显著减少;给予 Ang I 受体阻滞剂治疗的预处理组及治疗组 AQP1 mRNA 表达增加,肺 W/D 比值减小,提示 Ang I 能通过下调 AQP1 的表达促进肺水肿的形成,而给予 Ang I 受体阻滞剂后可以上调 AQP1 的表达,减轻肺水肿。

参考文献

- [1] 李晶铃,阴赓宏,王超,等.内毒素血症时循环肾素-血管紧张素系统改变的实验研究.中国危重病急救医学,2006,18:92-95.
- [2] 朱英,邱海波,杨毅,等.血管紧张素 I 诱导急性肺损伤大鼠血管紧张素 II 2 型受体表达调控的研究.中国危重病急救医学,2008,20:585-587.
- [3] Borok Z, Verkman AS. Lung edema clearance: 20 years of progress; invited review; role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. J Appl Physiol, 2002, 93: 2199-2206.
- [4] 石永勇,高巨,徐少群,等.失血性休克和内毒素二次打击肺损伤时转化生长因子- β 1/smad2 信号通路的变化.中国危重病急救医学,2008,20:401-404.
- [5] Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system. Curr

- Pharm Des, 2003, 9: 715-722.
- [6] Arndt PG, Young SK, Poch KR, et al. Systemic inhibition of the angiotensin-converting enzyme limits lipopolysaccharide-induced lung neutrophil recruitment through both bradykinin and angiotensin I-regulated pathways. *J Immunol*, 2006, 177: 7233-7241.
- [7] Zhang H, Sun GY. LPS induces permeability injury in lung microvascular endothelium via AT1 receptor. *Arch Biochem Biophys*, 2005, 441: 75-83.
- [8] Liu L, Qiu HB, Yang Y, et al. Losartan, an antagonist of AT1 receptor for angiotensin I, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 481: 131-136.
- [9] Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, et al. Angiotensin I induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol*, 1999, 276: L885-889.
- [10] Umenishi F, Carter EP, Yang B, et al. Sharp increase in rat lung water channel expression in the perinatal period. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 15: 673-679.
- [11] Bai C, Fukuda N, Song Y, et al. Lung fluid transport in aquaporin-1 and aquaporin-4 knockout mice. *J Clin Invest*, 1999, 103: 555-561.
- [12] 招伟贤, 高巨, 石永勇, 等. 不同液体复苏对未控制失血性休克大鼠肺损伤及肺水通道蛋白表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 282-285.
- [13] Su X, Song Y, Jiang J, et al. The role of aquaporin-1 (AQP1) expression in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 142: 1-11.
- [14] 张泓, 孙耕耘. 血管紧张素 I 及其受体拮抗剂对大鼠肺微血管内皮炎性损伤效应的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 608-610.
- [15] Jensen AM, Li C, Praetorius HA, et al. Angiotensin I mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291: F1021-1032.
- (收稿日期: 2009-11-02) (本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

氯胺酮复合丙泊酚静脉麻醉用于支气管哮喘急性发作抢救成功 1 例

边步荣 郝海宁 刘跃辉 王丽 杨玉东 王波 刘峰

【关键词】 支气管哮喘; 氯胺酮; 丙泊酚; 静脉麻醉

氯胺酮复合丙泊酚静脉麻醉常用于时间短的小手术。近期本科成功将这种麻醉方法用于抢救 1 例支气管哮喘急性发作(重度)患者中,取得了较为满意的效果,现将救治过程报告如下。

1 病历简介

患者女性, 36 岁, 体重 52 kg, 因间断发作性气喘 20 余年, 加重 3 d 于 2009 年 4 月 13 日 15:00 入住本院呼吸内科。查体: 体温 38.2℃, 脉搏 142 次/min, 血压(BP) 142/93 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 呼吸频率 32 次/min; 痛苦面容, 烦躁不安, 大汗淋漓, 端坐呼吸, 全身特别是四肢末梢明显发绀; 听诊双肺可闻及大量广泛的哮鸣音及湿啰音。X 线胸片示双肺纹理增粗、增多; 心电图示窦性心动过速, 短 P-R 间期, T 波略有改变。动脉血气分析示: pH 值 7.30, 动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) 58 mm Hg, 动脉血氧分压(PaO₂) 49 mm Hg, 剩余碱(BE) 1.0 mmol/L, 脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.81; 血常规示: 白细胞计数

(WBC) 20.7×10⁹/L, 中性粒细胞 0.96, 红细胞计数(RBC) 6.63×10¹²/L, 血红蛋白(Hb) 191 g/L, 血小板计数(PLT) 531×10⁹/L。入院诊断: 支气管哮喘急性发作(重度)。入院后给予抗感染、抗炎、平喘等治疗, 病情无缓解。14 日 10:00 患者意识模糊, 全身发绀加重。血气分析示: pH 值 7.21, PaCO₂ 82 mm Hg, PaO₂ 40 mm Hg, SpO₂ 0.71。全麻下紧急行气管插管, 静脉注射氯胺酮 50 mg、丙泊酚 100 mg、万可松 8 mg, 3 min 后顺利行气管插管、机械通气以控制呼吸, 缺氧状况明显改善; 2 h 后患者自主呼吸恢复, 继续以微量泵持续输注氯胺酮和丙泊酚, 呼吸模式调整为同步间歇指令通气(SIMV), 根据动脉血气分析调节各呼吸参数; 72 h 后, 双肺哮鸣音明显减轻, 哮喘基本控制, 停用氯胺酮和丙泊酚, 患者意识清晰, 自主呼吸恢复正常, 血气分析基本正常, 停用呼吸机, 拔除气管导管。经内科继续治疗 10 d 后康复出院。

2 讨论

支气管哮喘急性发作(重度)是由于支气管的持续痉挛导致严重的低氧血症和高二氧化碳血症, 常危及患者的生命, 必须进行及时有效的救治。氯胺酮麻醉

时, 肺的顺应性增加, 呼吸道阻力降低, 并能使支气管痉挛缓解^[1]。氯胺酮离体实验结果表明, 此药能松弛支气管平滑肌, 对抗组胺释放引起的支气管痉挛, 同时能降低巨噬细胞产生肿瘤坏死因子等炎症因子, 从而发挥抗炎效应。氯胺酮与丙泊酚合用能减轻各自的心血管副作用, 减轻氯胺酮引起的精神症状, 减少药物用量。本例患者经内科系统治疗后病情恶化, 出现肺性脑病的表现, 必须立即进行有效通气, 改善缺氧。哮喘发作时是气管插管的禁忌证, 不进行处理直接插管只能加重哮喘的进一步发作。本例患者在使用静脉麻醉药氯胺酮、丙泊酚和肌松剂万可松后, 自主呼吸消失, 采用机械控制通气, 当自主呼吸恢复后将呼吸模式调整为 SIMV, 持续小剂量输注氯胺酮和丙泊酚混合液, 以减弱自主呼吸使患者耐受气管插管, 救治效果较好, 这可能与氯胺酮抗炎、抗组胺及松弛支气管平滑肌的药理作用有关。

参考文献

- [1] 刘俊杰, 赵俊. 现代麻醉学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 286.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.07.015

作者单位: 718000 陕西绥德, 延安大学医学院第二附属医院麻醉科

(收稿日期: 2010-05-28)

(本文编辑: 李银平)

作者: 曹春水, 殷勤, 黄亮, 占钻, 杨继斌, 熊华威, CAO Chun-shui, YIN Qin, HUANG Liang,
ZHAN Zuan, YANG Ji-bin, XIONG Hua-wei
作者单位: 南昌大学第一附属医院急诊科, 江西, 330006
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2010, 22(7)
被引用次数: 0次

参考文献(15条)

1. Wang R; Zagariya A; Ibarra-Sunga O Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells 1999
2. Zhang H; Sun GY LPS induces permeability injury in lung microvascular endothelium via AT1 receptor 2005(1)
3. Arndt PG; Young SK; Poch KR Systemic inhibition of the angiotensin-converting enzyme limits lipopolysaccharide-induced lung neutrophil recruitment through both bradykinin and angiotensin II-regulated pathways 2006
4. Jensen AM; Li C; Praetorius HA Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction 2006(5)
5. 张泓; 孙耕耘 血管紧张素Ⅱ及其受体拮抗剂对大鼠肺微血管内皮炎性损伤效应的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2004(10)
6. Su X; Song Y; Jiang J The role of aquaporin-1 (AQP1) expression in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury 2004
7. Marshall RP The pulmonary renin-angiotensin system 2003
8. 石永勇; 高巨; 徐少群 失血性休克和内毒素二次打击肺损伤时转化生长因子-β1/smad2信号通路的变化[期刊论文]-中国危重病急救医学 2008(7)
9. Borok Z; Verkman AS Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways 2002
10. 朱英; 邱海波; 杨毅 血管紧张素Ⅱ诱导急性肺损伤大鼠血管紧张素Ⅱ2型受体表达调控的研究[期刊论文]-中国危重病急救医学 2008(10)
11. 招伟贤; 高巨; 石永勇 不同液体复苏对未控制失血性休克大鼠肺损伤及肺水通道蛋白表达的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2009(5)
12. Bai C; Fukuda N; Song Y Lung fluid transport in aquaporin-1 and aquaporin-4 knockout mice 1999
13. Umenishi F; Carter EP; Yang B Sharp increase in rat lung water channel expression in the perinatal period 1996
14. Liu L; Qiu HB; Yang Y Losartan, an antagonist of AT1 receptor for angiotensin II, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat 2009
15. 李晶铃; 阴赤贞宏; 王超 内毒素血症时循环肾素-血管紧张素系统改变的实验研究[期刊论文]-中国危重病急救医学 2006(2)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 赵明明, 邱海波, 杨毅, 刘玲, 郭涛, ZHAO Ming-ming, QIU Hai-bo, YANG Yi, LIU Ling, GUO Tao 血管紧张素Ⅱ在急性肺损伤大鼠循环及肺组织中的表达 -中华急诊医学杂志 2008, 17(4)

目的 研究大鼠急性肺损伤时循环及肺组织血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)含量的变化,探讨AngⅡ在急性肺损伤发病中的作用。方法 清洁级SD大鼠30只,随机分为正常对照组(n=6)和模型组(n=24),模型组又按注射脂多糖(LPS)后3、6、9、12 h四个时间点分成4组,每组6只。分别于静脉注射LPS后各分组时间点观察大鼠一般情况、血压、动脉血气分析、肺组织湿质量/干质量(W/D)比值、肺组织病理改变,放免法测定血浆及肺组织AngⅡ含量的变化,所有观察指标采用单因素方差分析与正常对照组比较。结果 与正常对照组比较,pH值和动脉血氧分压显著降低(P<0.05),而二氧化碳分压及肺W/D比值均显著高于对照组(P<0.05),病理形态学积分分析显示肺组织受损(P<0.01)。ALI大鼠血浆及肺组织AngⅡ均升高(P<0.05),其中血浆AngⅡ在9 h时点达峰值,而组织AngⅡ浓度在各观察时间点持续上升。结论 ALI时肺组织和血中AngⅡ大量释放,提示ALI时伴有全身及肺局部肾素-血管紧张素系统的激活。

2. 学位论文 刘玲 血管紧张素Ⅱ—血管紧张素Ⅱ1型受体途径在介导急性肺损伤大鼠肺部炎症反应中的作用研究 2007

第一部分,目的:探讨血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)介导大鼠肺部炎症反应激活的作用及其受体途径。

方法:清洁级SD大鼠24只,随机分为4组:①对照组:持续皮下注射与AngⅡ等体积的生理盐水72 h;②AngⅡ组:皮下注射AngⅡ1 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续72 h;③AngⅡ+氯沙坦组:AngⅡ注射前24 h及AngⅡ持续皮下注射的72 h过程中,予氯沙坦10 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃;④氯沙坦组:氯沙坦10 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃4 d。光镜观察肺组织病理改变并测定肺组织肺湿/干重比(W/D)。凝胶迁移率改变电泳法(EMSA)测定肺组织核因子-κB(NF-κB)活性,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织肿瘤坏死因子α(TNF-α)、AngⅡ1型受体(ATR1)mRNA表达水平,酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中血管性血友病因子(vWF)的含量反映内皮细胞损伤,比色法测定髓

过氧化酶(MPO)和丙二醛(MDA)含量,TUNEL分析肺组织细胞凋亡情况,Western Blot方法检测肺组织ATRI蛋白表达水平。

结果: Ang II组大鼠肺W/D为(4.80±0.23),明显高于对照组(4.26±0.34)、Ang II+氯沙坦组(4.13±0.48)和氯沙坦组(3.80±0.48)(P<0.05)。Ang II+氯沙坦组肺W/D明显低于Ang II组,但与对照组和氯沙坦组相比无显著差异(P>0.05)。Ang II可导致肺泡间隔增宽、出血及大量炎性细胞浸润等急性肺损伤病理改变,预先应用氯沙坦阻断Ang II型受体ATRI可缓解由Ang II所致的肺组织病理损伤。Ang II组肺组织NF-κB活性、TNF-α mRNA表达、MPO、MDA及vWF含量均明显高于对照组(P<0.05),Ang II+氯沙坦组肺组织NF-κB活性、TNF-α mRNA表达、MPO、MDA及vWF含量较Ang II组明显下降,但与对照组和氯沙坦组相比无显著差异(P>0.05)。Ang II组支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞TUNEL阳性细胞数较对照组明显增加,Ang II+氯沙坦组阳性细胞数较Ang II组明显下降,但仍显著高于对照组及氯沙坦组水平(P<0.05)。Ang II组ATRI mRNA表达水平明显高于对照组、Ang II+氯沙坦组及氯沙坦组,但对照组、Ang II组、Ang II+氯沙坦组和氯沙坦组ATRI蛋白表达水平无显著差异(P>0.05)。结论: Ang II可激活肺部炎症反应和细胞凋亡并导致急性肺损伤,Ang II在肺部的促炎作用主要是通过其I型受体介导的。

第二部分,目的:探讨血管紧张素II(Ang II)通过血管紧张素II I型受体(ATRI)途径在介导脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤大鼠肺部炎症反应中的作用。

方法:清洁级SD大鼠18只,随机分为:①对照组:静脉注射与LPS等量的生理盐水;②ALI组:静脉注射LPS 10 mg/kg复制ALI模型;③ALI+氯沙坦组:静脉注射LPS 10 mg/kg前30 min,予以静脉注射losartan 20 ug/kg并以20 ugkg⁻¹·min⁻¹持续静脉泵入。实验过程中股动脉置管每小时监测平均动脉压(MAP),LPS注射6h后处死动物。另18只SD大鼠进行LPS吸入血浆及肺组织Ang II浓度影响实验。大鼠随机分为:LPS 3 h组、LPS 9 h组和LPS 12 h组,分别在LPS注射3、9和12 h后处死。光镜观察肺组织病理改变并测定肺组织肺湿/干重比(W/D)。放射免疫分析法测定血浆及肺组织Ang II浓度。凝胶迁移率改变电泳法(EMSA)测定肺组织核因子-κB(NF-κB)活性,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及ATRI mRNA表达水平,酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中血管性血友病因子(vWF)的含量反映内皮细胞损伤,比色法测定髓过氧化酶(MPO)和丙二醛(MDA)含量,TUNEL分析肺组织细胞凋亡情况,Western Blot方法检测肺组织ATRI蛋白表达水平。

结果:对照组大鼠实验过程中MAP维持稳定,ALI组及ALI+氯沙坦组大鼠LPS注射后MAP均明显下降,但相同时间点ALI和ALI+氯沙坦组MAP无明显差异。ALI组肺组织W/D为(5.02±0.018),明显高于对照组(3.39±0.32)。应用氯沙坦组预先阻断ATRI(ALI+氯沙坦组)可使肺组织W/D(4.68±0.60)较ALI组明显下降,但仍显著高于对照组水平(P<0.05)。LPS诱导ALI肺组织病理损伤可见肺泡萎陷,肺泡间隔增宽,肺泡间质内大量出血及炎细胞渗出,肺泡间质血管充血,应用氯沙坦预先阻断ATRI受体可使ALI大鼠肺组织病理损伤明显减轻。LPS注射后,大鼠血浆及肺组织Ang II浓度均逐渐升高,9h时达峰值。ALI组肺组织NF-κB活性、TNF-α mRNA表达、MPO、MDA、vWF含量及凋亡指数均明显高于对照组,应用氯沙坦组预先阻断ATRI受体可使ALI大鼠肺组织上述指标明显下降,但NF-κB活性、MPO含量及凋亡指数仍明显高于对照组(P<0.05)。ALI组TUNEL染色见支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞TUNEL阳性细胞较对照组数明显增加,ALI+氯沙坦组阳性细胞数较ALI组明显下降,但仍显著高于对照组水平。LPS刺激可导致大鼠肺ATRI mRNA及蛋白表达水平明显升高,预先用氯沙坦阻断ATRI受体可使ATRI mRNA表达明显下降(P<0.05),但对ATRI蛋白表达影响不明显(P>0.05)。

结论: LPS诱导ALI时,升高的Ang II可通过ATRI途径加重肺部炎症反应,损伤血管内皮细胞并促进肺组织细胞凋亡,阻断ATRI可缓解Ang II的上述作用并减轻肺损伤。

3. 期刊论文 陈小莉.林建东 急性肺损伤时核因子-κ B的活化及与血管紧张素II的关系 -医学综述2005, 11 (9)

1986年,Sen和Baltimore首先从淋巴母细胞核抽提物中,检测到一种能够与免疫球蛋白κ轻链基因增强子κB序列(GGGGCTTTC)特异结合的核蛋白因子,称之为核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)。其是一种很重要的转录因子,能与基因启动子和增强子上特定部位的κB位点发生特异性结合并促进转录,参与多种基因特别是与机体防御反应有关的即早基因(immediate-early genes)如细胞因子、黏附分子、炎症介质等的表达和调控,参与机体急性炎症反应的发生,在疾病的发病过程中发挥着重要的作用[1]。

4. 学位论文 王飞 血管紧张素II I型受体在内毒素诱导急性肺损伤中的作用与初步机制 2008

一、研究背景:脓毒症(sepsis)是外科学和危重病医学中极为常见的一种并发症,肺脏是脓毒症时最易受损的器官之一。急性肺损伤(acute lung injury,ALI)主要表现为:低氧血症、通气-血流屏障障碍、肺水肿、肺部炎症甚至呼吸困难。促炎性细胞因子如TNF-α、IL-1β等被认为是激活细胞级联反应的主要介质,在急性肺损伤的发生发展中起重要作用。

血管紧张素II(angiotensin II,Ang II)是肾素-血管紧张素系统(RAS)的主要活性物质,其作用主要体现在调节血管张力、血流及促进细胞生长、增生等方面。在哺乳动物里,将Ang II受体主要分为血管紧张素II 1(AT1)和2(AT2)型两种受体。目前已知的Ang II的生理作用大部分是通过AT1受体介导的。AT1受体的拮抗剂被广泛用于治疗高血压、心血管和肾脏疾病。近年来发现Ang II还具有另一重要功能-致炎作用。它可引起血管通透性的增加,诱导调节细胞因子、化学趋化因子和黏附分子等多种炎症介质的产生。新近研究发现,AT1受体拮抗剂能抑制诸如TNF-α、IL-6、IL-8、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素等细胞因子和黏附分子,在动脉粥样硬化、风湿性关节炎和肾炎等疾病中具有一定的治疗作用。然而有关AT1受体在急性肺损伤中的作用,尚未见文献报道。

本实验的研究目的有二:一是观察AT1受体在内毒素诱导ALI中的作用。二是探讨AT1受体拮抗剂对促炎性细胞因子产生和核因子活化的影响。期望通过上述研究进一步认识急性肺损伤的发生机制,为其防治提供新的思路和方法。

二、研究目的:1.通过观察AT1受体拮抗剂ZD7155对内毒素诱导ALI小鼠肺组织促炎性细胞因子TNF-α和IL-1β产生的影响,了解拮抗AT1受体对急性肺损伤的保护作用。

2.观察ZD7155对血管紧张素II受体和核转录因子变化的影响,探讨AT1受体在内毒素诱导急性肺损伤中作用的初步机制。

三、研究内容:第一部分血管紧张素II I型受体在内毒素诱导急性肺损伤中的作用24只BABL/C小鼠,随机分为正常对照组NS组、LPS组、LPS+ZD 7155组,每组8只。用1%戊巴比妥钠60 mg/kg行腹腔注射麻醉,仰卧固定消毒后,颈部正中切口逐层暴露气管,以静脉穿刺针经环甲膜向心端刺入气管,LPS组小鼠将LPS溶液(2 mg/kg)在缓慢滴入气管中,拔出穿刺针,将小鼠直立旋转,使药液在肺内分布均匀,缝合切口后观察。正常对照组小鼠进行相同麻醉和穿刺,以等量生理盐水替代LPS。LPS+ZD 7155组小鼠在滴注内毒素前30分钟腹腔注射ZD7155(10 mg/kg)。24 h后经心脏取血处死,留取肺脏标本,测定肺脏含水量,作肺脏病理学检查和肺组织TNF-α和IL-1β mRNA检测。

第二部分血管紧张素II I型受体拮抗剂ZD 7155对内毒素诱导急性肺损伤小鼠肺脏核因子活化的影响88只BABL/C小鼠,随机分为正常对照组NS组8只、LPS组40只、LPS+ZD7155组40只,各组处理同第一部分实验,LPS和ZD 7155预处理组于致伤后1 h、3 h、6 h、12 h、24 h等5个时间点经心脏取血处死动物。留取肺脏标本,采用Western blot法检测肺脏AT1和AT2蛋白的表达,EMSA法检测核因子AP-1和NF-κB活性的改变,并采用免疫组化的方法判断AT1表达。

四、研究结果:第一部分小鼠气道内滴注2mg/kg的LPS后24h肺脏含水量较正常生理盐水组明显升高(81.08±1.78%vs75.83±1.27%,P<0.01),组织病理学检查显示:肺脏出现明显的病理损害,同时肺脏TNF-α和IL-1β mRNA表达均显著增强(0.654±0.08 vs0.10±0.02,P<0.01;0.73±0.11 vs0.09±0.02,P<0.01),使用AT1受体拮抗剂ZD7155后肺脏含水量明显下降(79.06±2.36%vs81.08±1.78%,P<0.05),肺脏的病理损害显著减轻,同时肺脏TNF-α和IL-1β mRNA表达均明显下降(0.29±0.05vs0.65±0.08,P<0.05;0.314±0.07 vs0.73±0.11,P<0.05)。第二部分正常NS对照组小鼠肺组织中肺泡内吞噬细胞和内皮细胞表达少量的AT1受体蛋白,在LPS致伤1 h、3 h后肺泡壁细胞和吞噬细胞、多形核白细胞等炎症细胞上表达AT1受体蛋白,LPS致伤6 h后,AT1表达于整个内皮细胞床和间质性吞噬细胞。伤后12 h、24 h,AT1受体蛋白仍表达于上述肺泡细胞,表达量有所下降。Western blot结果显示,与正常NS对照组相比较,用LPS滴注刺激后6h和24h的肺组织中AT1受体蛋白表达显著升高,其与内参β-actin表达的相对比值分别为3.44、0.72和12.37、1.26(P均<0.01)。LPS+ZD 7155组AT1蛋白表达显著低于LPS致伤组,其相对比值分别为1.90、3.44和153、2.37(P均<0.01)。另外,LPS致伤组6h、24 h的AT2受体蛋白表达显著低于正常NS对照组,其相对比值分别为0.76、1.31和0.64、1.80(P均<0.01)。LPS+ZD 7155 AT2蛋白表达显著高于LPS组,其相对比值分别为1.09、0.76和1.29、0.64(P均<0.01)。EMSA结果显示:NF-κB和AP-1的活化分别在LPS刺激后3 h和6 h达到最高峰。LPS刺激3 h、6 h后,肺组织细胞核中的NF-κB(52.33±4.8 vs5.47±0.5,42.78±4.1vs5.47±0.5,P<0.05)和AP-1(61.14±5.7 vs2.53±0.2,73.25±7.1 vs2.53±0.2,P<0.05)活性都显著高于正常NS对照组,预先使用ZD 7155能显著抑制肺组织细胞核中的NF-κB活性(20.53±2.4 vs52.33±4.8,18.51±1.7vs42.78±4.1,P<0.05)和AP-1活性的升高(17.56±1.6 vs61.14±5.7,21.54±2.2 vs73.25±7.1,P<0.05)。

五、研究结论:1.AT1受体介导了肺脏促炎性细胞因子TNF-α和IL-1β的产生,在内毒素诱导急性肺损伤的发生中起重要的调控作用。

2.Ang II通过与AT1受体的结合,引起肺脏核因子NF-κB和AP-1的活化和促炎性细胞因子的产生,介导了内毒素诱导的ALI的发生。急性肺损伤

5. 期刊论文 刘玲.邱海波.杨毅.丁惠民.王连.LIU Ling.QIU Hai-bo.YANG Yi.DING Hui-min.WANG Lian 血管紧张素II-血管紧张素II I型受体途径在介导大鼠肺部炎症反应中的作用 -中华急诊医学杂志2007, 16 (6)

目的 探讨血管紧张素II(Ang II)-血管紧张素II I型受体(ATRI)途径在介导大鼠肺部炎症反应和急性肺损伤中的作用.方法 清洁级SD大鼠24只,随机分为对照组、Ang II组、Ang II+氯沙坦组和氯沙坦组.光镜观察肺组织病理改变并测定肺湿/干重比(W/D),凝胶迁移率改变电泳(EMSA)测定肺组织核因子-κB(NF-κB)活性,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织肿瘤坏死因子-α(TNF-α)mRNA表达水平,酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆血管性血友病因子(vWF)的含量,比色法测定髓过氧化酶(MPO)和丙二醛(MDA)含量.结果 Ang II可导致肺泡间隔增宽、出血及大量炎性细胞浸润等急性肺损伤病理改变,氯沙坦可缓解由Ang II所致的肺组织病理损伤.Ang II组肺W/D、NF-κB活性、TNF-α mRNA表达、MPO、MDA及vWF含量均明显高于其余3组(P<0.05),对照组与Ang II+氯沙坦组和氯沙坦组的肺W/D、NF-κB活性、TNF-α mRNA表达、MPO、MDA及vWF含量差异无统计学意义(P>0.05).结论 Ang II可激活肺部炎症反应并导致急性肺损伤,Ang II在肺部的促炎作用主要是通过其I型受体介导的.

6. 学位论文 张泓 血管紧张素II及其受体在大鼠内毒素性急性肺损伤中的作用 2006

研究背景

肾素-血管紧张素系统(RAS)与血管内皮损伤过程密切相关,其主要效应分子血管紧张素II(Ang II)有显著的促血管内皮炎性损伤作用。感染是急性肺损伤(ALI)最常见的病因,已知革兰阴性(G-)菌内毒素(LPS)在严重感染时可致肺微血管内皮通透性增高,进而形成肺水肿;同时LPS还激活循环和肺组织的RAS,导致AngII水平升高,据此我们推测AngII可能参与LPS致ALI的发生、发展过程。在各种原因所致ALI中,肺微血管内皮细胞(PMVEC)的损伤首先出现,为进一步阐明Ang II对PMVEC的作用机制,我们探讨Ang II受体在大鼠肺微血管内皮细胞(RPMVEC)的分布及调控特征,并进一步研究Ang II及其受体在大鼠内毒素性ALI病理过程中的作用。

研究内容

本研究分两个阶段。实验第一阶段在体外成功分离、培养RPMVEC的基础上进行,内容包括:(1)采用RT-PCR、Western blot和放射性配基结合分析法,分别检测Ang II受体的mRNA、蛋白表达水平以及受体的结合活性;(2)观察以LPS /Ang II干预RPMVEC之后,Ang II受体mRNA和蛋白表达水平的变化。

实验第二阶段分别在大鼠的内毒素性ALI模型以及RPMVEC中进行,内容包括:

(1)测定内毒素性ALI大鼠肺组织中Ang II水平;(2)在LPS致大鼠ALI模型上以①肺组织湿/干重比;②组织病理学检查;③伊文思蓝(EB)荧光定量的方法,分别观测

LPS和 / 或Ang II对大鼠肺组织微血管内皮通透屏障的影响, 以及Ang II受体拮抗剂的干预作用; (3)在RPMVEC单层水平上分别观察LPS和 / 或Ang II对单层通透性的影响, 以及Ang II受体拮抗剂的干预作用; (4)应用流式细胞仪和激光共聚焦显微镜技术, 进行定量分析及形态学研究, 观察LPS和 / 或Ang II对RPMVEC细胞骨架结构F-actin的影响, 以及Ang II受体拮抗剂的干预作用。

结论

- (1) RPMVEC存在AT1-R, 无AT2-R分布。
- (2) Ang I工以浓度一时间依赖的方式下调RPMVEC上AT1-RmRNA表达水平; 10-VM的Ang II作用RPMVEC后, AT1-R蛋白表达水平也显著降低。表明外源性Ang II对AT1-R有下调作用。
- (3) LPS以浓度依赖的方式上调AT1-RmRNA表达水平。以LPS (10 μ g/ml)处理RPMVEC后, AT1-R蛋白表达水平也显著增高。表明LPS对AT1-R有上调作用。
- (4) LPS可致大鼠肺组织湿 / 干重比、肺微血管蛋白渗出量显著增高, 给予AT1-R拮抗剂[Sar1, Ile8]AngH干预对上述变化有明显的缓解作用。
- (5) 大鼠内毒素性ALI模型中肺组织Ang II水平增高。
- (6) 在体外培养的RPMVEC单层上, LPS表现出对细胞的直接毒性作用, 可引起细胞单层渗透系数K, 显著增加, AT1-R拮抗剂对LPS诱导的内皮细胞单层通透性损伤有保护作用。
- (7) Ang II不仅对LPS的致通透性损伤作用具有协同效应, 而且可单独引起RPMVEC单层通透系数Kf增高。
- (8) LPS对RPMVEC的F-actin排列及数量均有显著损伤作用。
- (9) Ang II可使部分actin肌丝增粗, 但对F-actin无量上的影响; 且Ang II可显著加重LPS对RPMVEC的F-actin损伤作用。
- (10) AT1-R拮抗剂有稳定F-actin的作用, 可减轻、逆转LPS致RPMVEC中F-actin的损伤作用。

7. 期刊论文 [张勇, 娄冬梅, 李洪岩, 金德男, 高井真司, 于振香, ZHANG Yong, LOU Dong-me, LI Hong-yan, JIN De-nan, GAO Jing-zhensi, YU Zhen-xiang 地塞米松抑制肾素-血管紧张素系统减轻大鼠急性肺损伤 -中国病理生理杂志2009, 25\(1\)](#)

目的:观察肾素-血管紧张素系统(RAS)在大鼠急性肺损伤中的作用及地塞米松(DEX)的影响。方法:在大鼠失血性休克的基础上,腹腔注射内毒素(二次打击)造成急性肺损伤模型,直接插管法检测大鼠平均动脉血压(MAP);逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)观察各组大鼠肺组织中血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素原(AGT)、血管紧张素II 1型受体(AT1)和血管紧张素II 2型受体(AT2)mRNA的表达及测定大鼠血清血管紧张素I(Ang I)、血管紧张素II(Ang II)的变化。结果:二次打击组(HL)大鼠平均动脉血压恢复缓慢,而地塞米松治疗组(HLD)平均动脉血压恢复的速度较HL明显增快,且平均动脉血压水平的升高具有明显差异。与对照组(C)相比,HL组ACE、AGT mRNA表达水平明显增高,而HLD组明显低于HL组。AT1、AT2 mRNA各组表达水平则无明显差异。与C组相比,HL组Ang II的含量明显升高,HLD组大鼠血清Ang II的含量比HL组均明显减低,Ang I含量的变化不明显。结论:失血性休克后LPS诱发的急性肺损伤可能与激活肺脏的肾素-血管紧张素系统有关,抑制肺脏的肾素:血管紧张素系统的激活是DEX减轻这种急性肺损伤的机制之一。

8. 会议论文 [刘玲, 邱海波, 杨毅, 丁惠民, 王连 血管紧张素 II-血管紧张素 II 1型受体途径在介导大鼠肺部炎症反应中的作用 2007](#)

目的:探讨血管紧张素II(Ang II)-血管紧张素II 1型受体(ATRI)途径在介导大鼠肺部炎症反应和急性肺损伤中的作用。

方法:清洁级SD大鼠24只,随机分为4组:①对照组:持续皮下注射与Ang II等体积的生理盐水72 h;②Ang II组:皮下注射Ang II 1μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 持续72 h;③Ang II+氯沙坦组:Ang II注射前24 h及Ang II持续皮下注射的72 h过程中,予氯沙坦10mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 灌胃;④氯沙坦组:氯沙坦10mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 灌胃4 d。光镜观察肺组织病理改变并测定肺组织湿,干重比(W/D)。凝胶迁移率改变电泳法(EMSA)测定肺组织核因子- κ B(NF- κ B)活性,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)mRNA表达水平,酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中血管性血友病因子(vWF)的含量反映内皮细胞损伤,比色法测定髓过氧化物酶(MPO)和丙二醛(MDA)含量。

结果:Ang II组大鼠肺W/D为(4.80 $\pm$ 0.23),明显高于对照组(4.26 $\pm$ 0.34)、Ang II+氯沙坦组(4.13 $\pm$ 0.48)和氯沙坦组(3.80 $\pm$ 0.48)(P<0.05)。对照组、Ang II+氯沙坦组和氯沙坦组大鼠肺W/D无显著差异(P>0.05)。Ang II可导致肺泡间隔增宽、出血及大量炎性细胞浸润等急性肺损伤病理改变,氯沙坦可缓解由Ang II所致的肺组织病理损伤。Ang II组肺组织NF- κ B活性、TNF- α mRNA表达、MPO、MDA及vWF含量均明显高于其余3组(P<0.05)。对照组、Ang II+氯沙坦组和氯沙坦组肺组织NF- κ B活性、TNF- α mRNA表达、MPO、MDA及vWF含量无显著差异(P>0.05)。

结论:Ang II可激活肺部炎症反应并导致急性肺损伤,Ang II在肺部的促炎作用主要是通过其1型受体介导的。

9. 学位论文 [刘秀霞 通腑泄浊方药对大鼠急性肺损伤的影响及其机理研究 2006](#)

目的:本研究旨在通过检测脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)大鼠模型血液及肺组织中白介素-6(IL-6)、白介素-13(IL-13)、内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)及血管紧张素1转换酶(ACE)等指标的变化,研究大鼠ALI时的炎症反应特点,并以通腑泄浊中药进行干预,同时以银杏叶提取物(GBE)作为对照,观察通腑泄浊方药对LPS诱导大鼠ALI的保护作用,并探讨其作用机理,为临床治疗提供实验依据。

方法:将50只雄性SD大鼠置于实验环境中适应性喂养1周,随机取出10只,作为正常对照组(normalgroup),其余40只大鼠随机分为脂多糖组(LPSgroup)、中药高剂量+LPS组(简称“高剂量组”,high-dosegroup)、中药低剂量+LPS组(简称“低剂量组”,low-dosegroup)、GBE+LPS组(简称“GBE组”,GBEgroup),每组10只。

从第2周开始用药干预,高剂量组用通腑泄浊中药灌胃,剂量为12g生药/kg(相当于临床成人用药量的14倍);低剂量组用通腑泄浊中药灌胃,剂量为6g生药/kg(相当于临床成人用药量的7倍);GBE组用GBE灌胃,按所含黄酮甙计算,8mg/kg。容量均为1ml/mg,每日1次。正常对照组与LPS组均给予等容量蒸馏水。连续3天。末次用药3小时后,GBE组再给一次GBE,再过2小时,高、低剂量组、LPS组及GBE组均予尾静脉注射LPS5mg/kg,复制大鼠急性ALI模型。正常组静脉注射等量生理盐水。

各组在给LPS或生理盐水2h后断头取血,立即分离血浆,并取血清,-20℃冻存待检。取右肺组织,制成10%的肺组织匀浆。4℃6000r/min离心5min,提取上清液,-20℃冻存待检。取左侧肺脏中部组织0.5cm $\times$ 0.5cm,用10%甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,切片,光学显微镜下观察支气管与肺组织的形态结构。

结果:

- 1通腑泄浊方药对ALI模型大鼠一般状况的影响
- 中药高、低剂量组在灌服通腑泄浊方药后第二天(部分在第一天)出现排便次数及排便量的增多,部分大鼠肛门可见稀便粘附,高剂量组尤其明显。正常对照组、LPS组及GBE组排便情况无明显变化。各组大鼠进食量、饮水及活动情况未见明显异常反应。
- 注射LPS后,大鼠呼吸频率增快或呼吸困难,呼吸幅度加大,部分表现为呼吸窘迫,以LPS组最为明显。高、低剂量组及GBE组以上症状较轻。
- 各组均无实验大鼠死亡。
- 2通腑泄浊方药对模型大鼠肺组织病理形态的影响
- 2.1肺脏大体形态观察
- 正常对照组各只大鼠肺外观无明显异常改变,双肺呈粉红色,体积适中,弹性度好,表面光洁。LPS组肺组织明显肿胀,体积增大,重量增加,色泽暗红,包膜下点片状出血,切面疏松,有黄色或淡红色液体溢出。高、低剂量组及GBE组大鼠肺组织水肿及表面出血点明显少于LPS组。
- 2.2HE染色下光镜观察
- 正常对照组:肺组织结构清晰可见,支气管走行正常,肺泡壁薄均匀,肺泡壁中的毛细血管丰富,肺泡腔内无炎症细胞浸润,偶见少数肺泡巨噬细胞,细支气管管壁完整,无渗出、水肿等病变。
- LPS组:肺组织结构尚清,肺间质及肺泡中有较多的中性粒细胞及红细胞,肺泡间隔增厚。肺泡充气欠佳,肺泡腔大小不等,结构完整性破坏,肺泡腔内漏有红细胞及浆液纤维索性渗出物,肺泡间隙有大量中性白细胞浸润,支气管壁呈炎性灶状细胞浸润,并可见毛细血管扩张充血,小动脉管腔狭窄、平滑肌明显水肿。
- 高、低剂量及GBE组:病理改变与模型组相似,但水肿和炎性细胞渗出和浸润程度明显轻于LPS组。
- 3通腑泄浊方药对大鼠血液及肺组织中IL-6、IL-13、ET-1、NO和ACE含量的影响
- 3.1各组大鼠血清及肺组织中的IL-6含量
- 结果显示,LPS组大鼠血清及肺组织中IL-6含量(0.14 $\pm$ 0.03, 0.15 $\pm$ 0.02)较正常对照组(0.05 $\pm$ 0.01, 0.06 $\pm$ 0.01)明显升高(P<0.01)。经用药干预,治疗各组血清及肺组织中IL-6含量与LPS组相比均有明显降低(P<0.01);高剂量组血清及肺组织中IL-6含量(0.08 $\pm$ 0.01, 0.10 $\pm$ 0.02)均低于低剂量组(0.11 $\pm$ 0.02, 0.12 $\pm$ 0.01)与GBE组(0.11 $\pm$ 0.01, 0.12 $\pm$ 0.02)(P<0.01或P<0.05);而低剂量组与GBE组相比无显著性差异(P>0.05)。
- 3.2各组大鼠血清及肺组织中的IL-13含量
- 结果显示,LPS组大鼠血清及肺组织中IL-13含量(1.34 $\pm$ 0.18, 1.41 $\pm$ 0.19)较正常对照组(1.87 $\pm$ 0.13, 1.83 $\pm$ 0.13)明显降低(P<0.01)。经用药干预,治疗各组血清及肺组织中的IL-13含量与LPS组相比有明显升高(P<0.01或P<0.05);高剂量组血清及肺组织中IL-13含量(1.72 $\pm$ 0.08, 1.68 $\pm$ 0.10)均高于低剂量组(1.56 $\pm$ 0.07, 1.52 $\pm$ 0.08)与GBE组(1.57 $\pm$ 0.07, 1.54 $\pm$ 0.10)(P<0.01或P<0.05);而低剂量组与GBE组相比无显著性差异(P>0.05)。
- 3.3各组大鼠血浆及肺组织中ET-1的含量
- 结果显示,LPS组(155.60 $\pm$ 13.72, 13.35 $\pm$ 1.08)较正常对照组(102.15 $\pm$ 10.05, 8.20 $\pm$ 0.81)明显升高(P<0.01)。经用药干预,高剂量组血浆及肺组织中ET-1含量(138.90 $\pm$ 10.35, 11.00 $\pm$ 1.65)与LPS组相比,有明显降低(P<0.01);低剂量组、GBE组血浆中ET-1的含量与LPS组相比均有明显降低(P<0.05),但两者肺组织中ET-1的含量(12.94 $\pm$ 1.33, 12.93 $\pm$ 1.12)与LPS组相比无显著性差异(P>0.05);三个治疗组之间血浆中ET-1含量无显著性差异(P>0.05),肺组织中ET-1含量高剂量组明显低于低剂量组和GBE组(P<0.01)。
- 3.4各组大鼠血清及肺组织中NO的含量
- LPS组血清及肺组织中NO含量(44.48 $\pm$ 4.26, 0.336 $\pm$ 0.031)较正常对照组(32.02 $\pm$ 2.71, 0.228 $\pm$ 0.022)明显升高(P<0.01)。经用药干预,高剂量组血清及肺组织中的NO含量(39.76 $\pm$ 3.08, 0.291 $\pm$ 0.042)较LPS组明显降低(P<0.01),低剂量组(41.66 $\pm$ 3.51, 0.311 $\pm$ 0.023)、GBE组(45.74 $\pm$ 4.24, 0.336 $\pm$ 0.023)与LPS组相比均无明显差异(P>0.05)。高、低剂量组血清中NO含量与GBE组相比,有明显差异(P<0.05或P<0.01)。肺组织中NO含量高、低剂量组之间无明显差异(P>0.05),高剂量组较GBE组明显降低(P<0.01),低剂量组与GBE组相比无显著性差异(P>0.05)。
- 3.5各组大鼠血清及肺组织中ACE的含量

结果表明,血清中ACE的含量,LPS组(11.78 ± 2.01)明显低于对照组(19.87 ± 3.11) ($P < 0.01$),三个治疗组与LPS组比较有明显差异($P < 0.01$),高剂量组(17.91 ± 2.70)与GBE(15.32 ± 2.08)组比较有明显差异($P < 0.05$),低剂量组及GBE组两者之间无明显差异($P > 0.05$);肺组织中ACE的含量,LPS(4.90 ± 0.54)组较对照组(3.29 ± 0.44)明显升高($P < 0.01$),三个治疗组与LPS组比较有明显差异($P < 0.01$),三治疗组之间无明显差异($P > 0.05$)。

结论:

1ALI时,血液及肺组织中ET-1、NO、IL-6水平升高,IL-13水平下降,表明炎症反应是ALI发病中的重要机制。

2ALI时,血清中ACE水平下降,肺组织中ACE水平升高,可作为判断肺损伤严重程度及干预因素效果的重要指标。

3通腑泄浊方药能有效降低促炎因子IL-6水平,同时上调抗炎因子IL-13的水平,抑制ALI状态下的炎症反应。

4通腑泄浊方药能有效减少ET-1、NO的合成与释放,减轻肺组织水肿及出血,从而控制ALI的发展。

5通腑泄浊方药能有效调节机体ACE的含量,改善肺组织缺血状态。

10. 期刊论文 [朱英,邱海波,杨毅,刘玲,赵明明,陈秋华,郭涛,ZHU Ying,QIU Hai-bo,YANG Yi,LIU Ling,ZHAO Ming-ming,CHEN](#)

[Qiu-hua, GUO Tao 血管紧张素 II 诱导急性肺损伤大鼠血管紧张素 II 2型受体表达调控的研究 -中国危重病急救医学2008, 20\(10\)](#)

目的 探讨静脉注射血管紧张素 II (Ang II)和血管紧张素 II 1型受体(AT1R)阻断药氯沙坦对大鼠肺组织AT2R表达的影响及AT2R与急性肺损伤(ALI)的相关性.方法 24只SD大鼠被随机分为4组,每组6只正常对照组和Ang II组:持续皮下注射生理盐水或Ang II $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 72 h;Ang II+氯沙坦组:注射Ang II前24 h及注射过程中给予氯沙坦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,连用4 d;氯沙坦组:仅用氯沙坦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,连用4 d.给药后活杀大鼠,分别用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测肺组织AT2R的mRNA和蛋白表达,并行组织损伤病理评分.结果 Ang II组肺组织病理评分 [(3.33 ± 1.14) 分]明显高于正常对照组 [(0.73 ± 0.09) 分];Ang II+氯沙坦组评分降至 (1.98 ± 0.30) 分,而氯沙坦组为 (0.95 ± 0.20) 分,各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$).Ang II组AT2R mRNA表达 [$(47.90 \pm 9.88)\%$]明显低于正常对照组 [$(86.33 \pm 5.90)\%$];Ang II+氯沙坦组AT2R mRNA表达上调 [$(90.63 \pm 19.66)\%$],而氯沙坦组为 $(68.65 \pm 4.88)\%$,各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$).正常对照组肺组织AT2R蛋白表达为 $(78.80 \pm 41.26)\%$,Ang II组为 $(68.98 \pm 23.93)\%$,Ang II+氯沙坦组为 $(68.13 \pm 23.23)\%$,氯沙坦组为 $(70.15 \pm 17.16)\%$,各组间比较差异均无统计学意义.结论 Ang II可以诱导大鼠ALI并下调AT2R mRNA在肺组织中的表达,此时应用氯沙坦可上调AT2R mRNA表达,改善肺损伤;AT2R可能在ALI中发挥肺保护作用.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyxx201007011.aspx

授权使用: qkzg16(qkzg16), 授权号: 085e2813-323b-4cbc-b75a-9ede01720609

下载时间: 2011年5月9日