

硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶在内毒素性急性肺损伤发生中的作用

周晓红 黄新莉 韦鹏 田凤军 凌亦凌

【摘要】 目的 探讨硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶(H₂S/CSE)体系在内毒素所致大鼠急性肺损伤(ALI)中的作用并初探其机制。方法 将 64 只 SD 大鼠随机分为对照组、ALI 组(经气管内滴注脂多糖(LPS)复制 ALI 模型)、硫化钠(NaHS)组和炔丙基甘氨酸(PPG)组,各组再分为给药后 4 h 和 8 h 亚组,每个亚组 8 只。于各时间点处死动物,光镜下观察肺组织病理学改变;化学法检测血浆 H₂S、一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)含量、肺组织丙二醛(MDA)含量、髓过氧化物酶(MPO)、CSE、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)和血红素加氧酶(HO)活性;放射免疫法检测肺组织 P-选择素含量,用免疫组化法检测肺组织 iNOS、HO-1 的蛋白表达。结果 气管内滴注 LPS 可引起肺组织明显的病理学改变;肺组织 MDA 含量、MPO 活性和 P-选择素水平升高,血浆 iNOS、HO 活性和肺组织 iNOS、HO-1 蛋白表达增强,血浆 NO、CO 含量增加,血浆 H₂S 含量和肺组织 CSE 活性下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。预先给予 NaHS 可显著减轻内毒素所致上述指标的改变,而预先给予 PPG 可加重内毒素所致肺损伤,使肺组织 MDA 含量、MPO 活性、P-选择素水平,血浆 NO 含量,肺组织 iNOS 活性和 iNOS 蛋白表达进一步增加,但对血浆 CO 含量、肺组织 HO 活性和 HO-1 蛋白表达无明显影响。结论 H₂S/CSE 体系的下调在内毒素所致大鼠 ALI 的发病中有一定作用,内、外源性 H₂S 具有抗内毒素所致 ALI 的作用,该作用可能与其抗氧化效应、减轻中性粒细胞所致肺过度的炎症反应以及下调 NO/iNOS 体系、上调 CO/HO-1 体系有一定关系。

【关键词】 硫化氢; 胱硫醚- γ -裂解酶; 急性肺损伤; 一氧化氮; 一氧化碳; 一氧化氮合酶; 血红素加氧酶

Role of hydrogen sulfide/cystathionine- γ -lyase system in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rats ZHOU Xiao-hong, HUANG Xin-li, WEI Peng, TIAN Feng-jun, LING Yi-ling. Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China
Corresponding author: LING Yi-ling, Email: lingyiling@tom.com

【Abstract】 **Objective** To explore the role of hydrogen sulfide/cystathionine- γ -lyase (H₂S/CSE) system in lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI) in rats and the underlying mechanisms. **Methods** Sixty-four Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups: control, LPS (instilled intratracheally to induce ALI), sodium hydrosulfide (NaHS), propargylglycine (PPG). Animals were sacrificed at 4 and 8 hours ($n=8$) after administration of the above agents. Morphological changes in lung tissues were determined, H₂S, nitrogen monoxide (NO) and carbon monoxide (CO) concentration in plasma were determined. Malondialdehyde (MDA) content, and myeloperoxidase (MPO), CSE, inducible nitric oxide synthase (iNOS), hemeoxygenase (HO) activity of the lung were also determined. The level of P-selectin of lung tissue was measured by radioimmunoassay. Immunohistochemistry technique was performed to examine the expression of iNOS and HO-1 protein in lung tissues. **Results** Severe injuries of lung tissues and raised MDA content, MPO activity and P-selectin level were observed in rats treated with LPS. LPS also led to a drop in plasma H₂S concentration and lung CSE activity. The enzyme activity of iNOS and HO, and their protein expression, plasma NO, and CO levels increased after LPS instillation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Pre-administration of NaHS before LPS could attenuate the changes induced by LPS. Pre-administration of PPG exacerbated the injuries induced by LPS, with increased MDA content, MPO activity, P-selectin level, the plasma NO level, lung iNOS activity and its protein expression, but there was no prominent variation in CO level, HO activity and HO-1 protein expression compared with those of LPS group. **Conclusion** Downregulation of H₂S/CSE is involved in the pathogenesis of ALI induced by LPS. Endogenous and exogenous H₂S provide protection against ALI, which may be explained by its anti-oxidative effects, attenuation of inflammatory over-reaction in lung induced by polymorphonuclear neutrophils, downregulation of NO/iNOS system and the upregulation of CO/HO-1 system.

【Key words】 hydrogen sulfide; cystathionine- γ -lyase; acute lung injury; nitrogen monoxide; carbon monoxide; nitric oxide synthase; hemeoxygenase

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.04.003

基金项目:国家自然科学基金(30800440);河北省自然科学基金(C2008001040,C2007000830);河北省教育厅自然科学基金(2007476);河北省卫生厅医学重点指令项目(08058)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学病理生理学教研室 通信作者:凌亦凌,Email: lingyiling@tom.com

急性肺损伤(ALI)是多种原因引起的以急性弥漫性肺泡和肺血管损伤为主要病变特点、肺组织过度炎症反应为发病中心环节的常见病理过程,革兰阴性细菌内毒素的主要活性成分脂多糖(LPS)是导致肺部感染的主要因素^[1-3]。ALI可最终发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),病死率极高,但其发病机制尚未完全阐明。内源性气体信号分子如一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)在ALI中的作用已得到多方证实^[4-6]。硫化氢(H₂S)可能是继NO和CO之后的第3种气体信号分子^[7],主要由胱硫醚-β-合成酶(CBS)和胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)催化半胱氨酸分解代谢生成(其中CBS主要存在于神经系统,CSE主要存在于各种血管组织),参与神经和血管功能调节等多种生理和病理过程^[8-10]。但H₂S是否参与了内毒素性ALI的发病及其机制尚不清楚。本研究在离体器官水平发现H₂S和NO共同参与了内毒素所致的肺动脉反应性异常^[11],进而推测老年大鼠ALI时H₂S和NO、CO之间可能也存在某种联系。因此,本实验拟经气管滴注LPS建立大鼠ALI实验模型为基础来探讨H₂S/CSE在内毒素性ALI中的作用及可能机制。

1 材料与方 法

1.1 动物分组及模型复制:雄性SD大鼠64只,体重200~250g(购于河北医科大学实验动物中心),按随机数字表法分为4组,每组16只。气管内滴注200 μg LPS制备大鼠ALI模型;对照组气管内滴注200 μl生理盐水;硫化氢(NaHS)组和炔丙基甘氨酸(PPG)组在滴注LPS前10 min腹腔注射NaHS(28 μmol/kg)或PPG(45 mg/kg)。

1.2 检测指标及方法:制模后4 h和8 h从颈总动脉放血处死动物,取血检测H₂S、NO和CO含量。取全肺称重测定肺系数。留取左肺下部,部分组织用中性甲醛水溶液固定,常规石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,观察肺组织病理学变化;部分组织经免疫组化染色,观察诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白表达。取左肺中上部制备肺组织匀浆,用于检测丙二醛(MDA)含量、P-选择素水平和髓过氧化物酶(MPO)、CSE、HO活性。

1.2.1 血浆H₂S、NO、CO含量测定:采用去蛋白的分光光度法^[8]测定H₂S,根据标准曲线计算上清液中H₂S的含量;采用硝酸还原酶法间接测定NO的含量;参照双波长分光光度法^[12],以血浆中碳氧血红蛋白(HbCO)的百分比含量代表CO含量。

1.2.2 肺组织中MDA含量、P-选择素水平以及

MPO、CSE、iNOS、HO活性测定:MDA含量、MPO活性的测定按试剂盒说明书进行操作;P-选择素检测采用放射免疫法;肺组织CSE活性测定参照文献^[9]方法,以每毫克组织每分钟生成H₂S的量表示。肺组织iNOS活性测定采用分光光度法,严格按试剂盒说明书进行操作。肺组织HO活性检测采用HO降解血红素生成胆绿素和CO的原理,以样品反应物中胆绿素生成的量代表HO活性。肺组织匀浆上清液蛋白测定采用考马斯亮蓝法,试剂盒购自南京建成生物公司。

1.2.3 肺组织病理学观察:光镜下观察肺组织病理学改变;每组随机选取6张玻片,每张玻片连续观察10个视野(×100),计算损伤肺泡(肺泡内含有红细胞或中性粒细胞2个以上)数占肺泡总数的百分比,作为肺损伤的组织学定量评价指标(IQA)。

1.2.4 肺组织iNOS、HO-1蛋白免疫组化检测:采用链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶(SABC)法检测肺组织iNOS、HO-1蛋白表达。切片经常规脱蜡、脱水、滴加一抗(1:100)、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色、苏木素复染、脱水、透明、封片,细胞质染成棕黄色即为阳性细胞。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。各组取5张切片,每张切片随机取3~5个视野(×400),用全自动图像分析系统检测肺组织iNOS、HO-1的平均吸光度(A)值,作为iNOS、HO-1的相对表达量。

1.3 统计学处理:应用SPSS 10.0统计软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态性检验,多样本均数比较进行方差齐性分析,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺组织病理学(彩色插页图1;表1):光镜下观察对照组肺组织结构清晰,肺泡壁薄,肺泡内未见水肿液,肺泡腔内可见少量淋巴细胞及单核/巨噬细胞。气管内滴注LPS后肺泡间隔增厚、断裂,中性粒细胞(PMN)浸润,肺泡内可见浆液、红细胞,且肺损伤程度随时间延长而加重;IQA明显高于对照组(P 均 < 0.01)。NaHS组肺组织病变较相应时间点ALI组明显减轻,大部分肺组织接近正常,局部肺组织少量炎性细胞浸润,肺泡隔略有增宽;4 h和8 h时IQA亦较ALI组明显下降(P 均 < 0.01)。PPG组肺组织损伤较ALI组加重,IQA亦升高,尤以8 h组明显($P < 0.05$)。

2.2 肺组织中MDA含量(表1):ALI组MDA含

量明显高于对照组和 NaHS 组,但低于 PPG 组,以 8 h 组尤为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 肺组织中 MPO 活性和 P-选择素水平(表 1): 各组大鼠 MPO 活性和 P-选择素变化趋势一致,尤以 8 h 组明显,且 ALI 组明显高于对照组和 NaHS 组,低于 PPG 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.05$)。

2.4 血浆 NO 含量及肺组织 iNOS 活性(表 2): ALI 组血浆 NO 含量和肺组织中 iNOS 活性均明显高于对照组和 NaHS 组,但低于 PPG 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 血浆 CO 含量及肺组织 HO 活性(表 2): ALI 组 4 h 血浆 CO 含量和肺组织 HO 活性无明显变化,而 8 h 显著高于对照组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$); NaHS 组血浆 CO 含量和肺组织 HO 活性显著高于对照组及 ALI 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); PPG 组与 ALI 组比较差异无统计学意义。

2.6 血浆 H₂S 含量和肺组织 CSE 活性(表 3): ALI 组血浆 H₂S 含量和肺组织 CSE 活性均低于对照组和 NaHS 组,但均高于 PPG 组,尤以 8 h 组明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.7 肺组织 iNOS 和 HO-1 蛋白表达(彩色插图图 2~3;表 3): ALI 组 iNOS、HO-1 蛋白表达量均显著高于对照组(P 均 < 0.01); NaHS 组 iNOS 和 HO-1 蛋白表达量均较 ALI 组减弱(P 均 < 0.01); PPG 组 iNOS 蛋白表达量较 ALI 组明显升高($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),而 HO-1 蛋白表达量与 ALI 组比较差异无统计学意义。免疫组化染色显示,对照组肺组织偶见 iNOS 和 HO-1 阳性细胞。ALI 组肺组织可见明显的 iNOS 和 HO-1 棕黄色阳性染色信号,以 8 h 组更为显著,其中 iNOS 主要表达在肺泡间质的单核/巨噬细胞、PMN、血管平滑肌细胞、PMN 血管内皮细胞、支气管上皮细胞,HO-1 主要分布于气道上皮、肺泡壁、血管壁和炎性细胞的胞质中。

3 讨论

内毒素性 ALI 时 PMN 在肺间质和肺泡腔内的趋化、激活可释放大致炎因子、氧自由基等,引发肺损伤,P-选择素在起始黏附、启动 PMN 沿内皮细胞滚动过程中起关键作用。MPO 存在于 PMN 中,其活性可间接反映炎症部位中 PMN 的数目,并可催化超氧阴离子与过氧化氢反应生成羟自由基,对

表 1 各组大鼠肺组织 IQA、MDA 含量、MPO 活性和 P-选择素水平变化的比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	IQA(%)		MDA(nmol/L)		MPO(U/g)		P-选择素($\mu\text{g/L}$)	
	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h
对照组	18.1 \pm 1.4	19.8 \pm 1.3	36.5 \pm 2.9	39.1 \pm 3.8	2.52 \pm 0.10	3.12 \pm 0.11	4.62 \pm 0.32	4.40 \pm 0.34
ALI 组	39.9 \pm 2.1 ^b	45.0 \pm 4.5 ^b	63.7 \pm 14.2 ^b	80.5 \pm 12.0 ^b	5.98 \pm 0.35 ^b	8.56 \pm 0.28 ^b	10.43 \pm 1.36 ^b	15.59 \pm 2.79 ^b
NaHS 组	26.4 \pm 1.0 ^{bd}	30.0 \pm 4.9 ^{bd}	50.4 \pm 5.2 ^{ac}	59.5 \pm 6.9 ^{bd}	3.44 \pm 0.31 ^{bd}	5.75 \pm 0.30 ^{bd}	6.46 \pm 1.32 ^{bd}	9.56 \pm 2.51 ^{bd}
PPG 组	43.3 \pm 6.6 ^b	50.7 \pm 6.6 ^{bc}	75.2 \pm 9.4 ^{bc}	91.4 \pm 4.3 ^{bc}	6.91 \pm 0.40 ^{bc}	9.94 \pm 0.59 ^{bc}	13.30 \pm 3.61 ^{bd}	18.69 \pm 3.01 ^{bd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 ALI 组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 2 各组大鼠血浆 NO、CO 含量及肺组织 iNOS、HO 活性变化的比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	NO($\mu\text{mol/L}$)		iNOS(kU/g)		CO(%)		HO($\text{pmol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	
	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h
对照组	75.37 \pm 9.21	78.24 \pm 11.21	180.22 \pm 9.95	183.10 \pm 18.97	0.49 \pm 0.08	0.50 \pm 0.09	85.43 \pm 8.35	87.19 \pm 5.48
ALI 组	138.19 \pm 12.01 ^b	154.29 \pm 14.93 ^b	278.96 \pm 8.38 ^b	300.20 \pm 20.30 ^b	0.61 \pm 0.18	0.98 \pm 0.15 ^b	74.49 \pm 4.35	98.81 \pm 5.91 ^a
NaHS 组	99.24 \pm 7.81 ^{bd}	116.42 \pm 9.10 ^{bd}	229.30 \pm 7.69 ^{bd}	253.00 \pm 16.30 ^{bd}	0.18 ^{bd}	1.19 \pm 0.19 ^{bcd}	107.90 \pm 6.82 ^{bd}	116.30 \pm 6.12 ^{bd}
PPG 组	149.38 \pm 17.10 ^{bc}	174.90 \pm 18.23 ^{bc}	298.39 \pm 10.23 ^{bc}	319.67 \pm 19.97 ^{bc}	0.59 \pm 0.09	0.86 \pm 0.17 ^b	75.58 \pm 10.96	93.11 \pm 12.44

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 ALI 组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 3 各组大鼠血浆 H₂S 含量及肺组织 CSE 活性和 iNOS、HO-1 蛋白表达变化的比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	H ₂ S($\mu\text{mol/L}$)		CSE($\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)		iNOS 蛋白		HO-1 蛋白	
	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h
对照组	172.92 \pm 8.73	181.92 \pm 23.77	83.18 \pm 10.50	82.74 \pm 8.62	0.20 \pm 0.04	0.24 \pm 0.06	0.18 \pm 0.02	0.19 \pm 0.02
ALI 组	123.33 \pm 7.84 ^b	127.22 \pm 22.87 ^b	74.69 \pm 11.10	66.80 \pm 10.65 ^a	0.43 \pm 0.09 ^b	0.56 \pm 0.05 ^b	0.33 \pm 0.05 ^b	0.40 \pm 0.05 ^b
NaHS 组	210.25 \pm 18.00 ^{bd}	250.51 \pm 24.32 ^{bd}	99.76 \pm 7.76 ^d	109.42 \pm 9.83 ^{bd}	0.30 \pm 0.02 ^{ad}	0.38 \pm 0.04 ^{ad}	0.49 \pm 0.05 ^{bd}	0.58 \pm 0.07 ^{bd}
PPG 组	106.32 \pm 4.46 ^{bc}	90.76 \pm 9.21 ^{bc}	60.51 \pm 8.64 ^{bc}	53.34 \pm 6.91 ^{bc}	0.58 \pm 0.06 ^{bc}	0.69 \pm 0.05 ^{bd}	0.23 \pm 0.02	0.37 \pm 0.03 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 ALI 组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

细胞造成严重损伤。

有实验表明,新型气体信号分子 H_2S 具有多方面的生物学作用,如参与低氧性肺动脉高压和感染性休克^[8-9]以及减轻兴奋性氨基酸对神经元的毒性作用等^[10]。本实验结果显示,在内毒素所致 ALI 的同时,血浆 H_2S 含量和肺组织 CSE 活性下降;预先给予 NaHS 可使 H_2S 含量和 CSE 活性升高,肺损伤也明显减轻;预先给予 PPG 则抑制 CSE 活性和 H_2S 生成,可使内毒素所致 ALI 有所加重。提示 H_2S /CSE 体系的下调在内毒素所致 ALI 的发病中有一定作用,内、外源性 H_2S 具有抗肺组织损伤的作用,但其机制尚不十分清楚。本实验中检测了肺组织 MDA 含量、MPO 活性和 P-选择素水平的变化,证明 H_2S 可在一定程度上减少 ALI 时肺内 MDA 的生成、降低 MPO 活性和 P-选择素水平,提示 H_2S 具有一定的抗炎、抗氧化作用。

NO 是最早发现的气体信号分子,可参与生理状态下和多种肺疾病的发生^[13]。NOS 是合成 NO 的关键酶,iNOS 诱导产生过量的 NO 具有细胞毒性作用^[14],其作用可由 ONOO⁻ 介导^[15]。近年来证实 CO 具有抗炎、抗氧化等作用而被引起广泛关注。机体内源性 CO 主要由 HO 催化血红素降解产生,诱生型 HO 即 HO-1 可作为保护性蛋白被细菌内毒素、炎症细胞因子、NO 等多种因素诱导表达^[16]。本研究室曾对 CO/HO-1 在内毒素所致 ALI 中的保护作用进行报道^[6]。那么在 NO、CO 和 H_2S 均参与内毒素性 ALI 情况下, H_2S 与前两者的作用是否存在某种联系呢?为此,我们检测了肺组织中 iNOS 和 HO 活性,iNOS 和 HO-1 蛋白表达以及血浆 NO、CO 含量的变化。结果显示,LPS 使 H_2S 减少的同时,上调 NO/iNOS 体系,这是 LPS 致伤的机制之一;上调 CO/HO-1 体系则可能是机体对抗损伤性刺激的一种保护性反应。给予 PPG 抑制内源性 H_2S 的产生,可进一步上调 NO/iNOS,对 LPS 诱导的 HO-1 表达并无明显影响。给予 H_2S 供体 NaHS 可下调 NO/iNOS、上调 CO/HO-1。由此推测,ALI 时,3 种气体信号分子间可能存在相互调节的关系,具体机制有待进一步研究。

总之,本实验结果表明 H_2S /CSE 体系的下调参

与了内毒素性 ALI 的发生发展,且 H_2S 具有拮抗内毒素性 ALI 的作用,该作用与其抗炎、抗氧化以及下调 NO/iNOS 体系、上调 CO/HO-1 体系有关。

参考文献

- [1] 钱桂生.急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征研究现状与展望.解放军医学杂志,2003,28(2):97-100.
- [2] 王烁,聂秀红,郭德玉,等.急性肺损伤家兔早期中性粒细胞相关功能的变化研究.中国危重病急救医学,2004,16(7):403-408.
- [3] Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. J Pathol, 2004, 202(2):145-156.
- [4] 黄杨,尹文,宋祖军,等.一氧化氮对内毒素刺激肺泡巨噬细胞核因子- κ B 的影响.中国危重病急救医学,2002,14(9):537-539.
- [5] 任光明,赵鸣武,方秋红,等.香烟烟雾提取物对大鼠肺组织的损伤作用及对一氧化氮生成的影响.基础医学与临床,2000,20(2):140-143.
- [6] 黄新莉,周晓红,凌亦凌,等.内源性 CO 在 CCK-8 减轻脂多糖所致的急性肺损伤中的作用.中国病理生理杂志,2005,21(11):2205-2209.
- [7] Wang R. Two's company, three's a crowd; can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? FASEB J, 2002, 16(3):1792-1798.
- [8] Chunyu Z, Junbao D, Dingfang B, et al. The regulatory effect of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary hypertension in rats. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 302(4):810-816.
- [9] 陈晓波,杜军保,耿彬,等.感染性和内毒素性休克大鼠动脉组织中硫化氢的变化.基础医学与临床,2003,23(4):384-387.
- [10] Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. FASEB J, 2004, 18(10):1165-1167.
- [11] 戴鸿雁,凌亦凌,黄新莉,等.硫化氢在内毒素血症大鼠动脉舒张反应性改变中的作用及其与一氧化氮的关系.河北医科大学学报,2004,25(6):355-356.
- [12] Chalmers AH. Simple, sensitive measurement of carbon monoxide in plasma. Clin Chem, 1991, 37(8):1442-1445.
- [13] Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(2 Pt 1):538-551.
- [14] Altavilla D, Squadrito F, Campo GM, et al. The lazaroid, U-74389G, inhibits inducible nitric oxide synthase activity, reverses vascular failure and protects against endotoxin shock. Eur J Pharmacol, 1999, 369(1):49-55.
- [15] 谷振勇,凌亦凌,丛斌,等.过氧亚硝基阴离子参与介导内毒素所致急性肺损伤的研究.中华医学杂志,2000,80(1):58-61.
- [16] Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: the "emerging molecule" has arrived. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27(1):8-16.

(收稿日期:2009-01-10)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2009 年《中国危重病急救医学》杂志

中华医学会主办,全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58,定价:每期 9.8 元

社址地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内 邮编:300050

硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶在内毒素性急性肺损伤发生中的作用

(正文见199页)

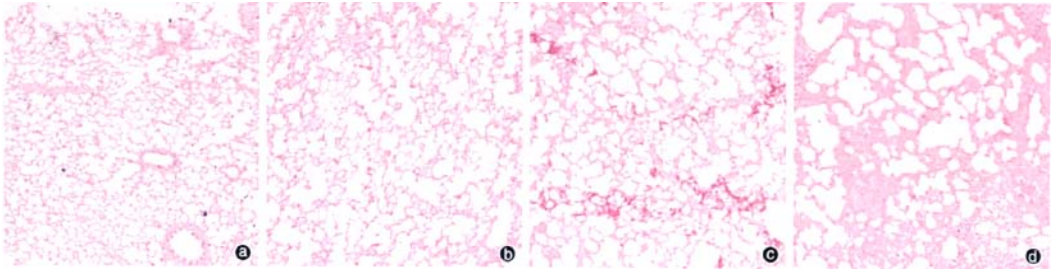


图1 光镜下观察各组大鼠给药8 h肺组织病理学改变 对照组(a)肺组织结构清晰,肺泡壁薄,肺泡内未见水肿液,肺泡腔内可见少量淋巴细胞及单核/巨噬细胞;ALI组(b)肺泡间隔增厚、断裂,PMN浸润,肺泡内可见浆液、红细胞;NaHS组(c)肺组织病变较ALI组明显减轻,接近正常,有少量炎性细胞浸润,肺泡隔略有增宽;PPG组(d)肺组织损伤较ALI组加重 HE $\times 100$

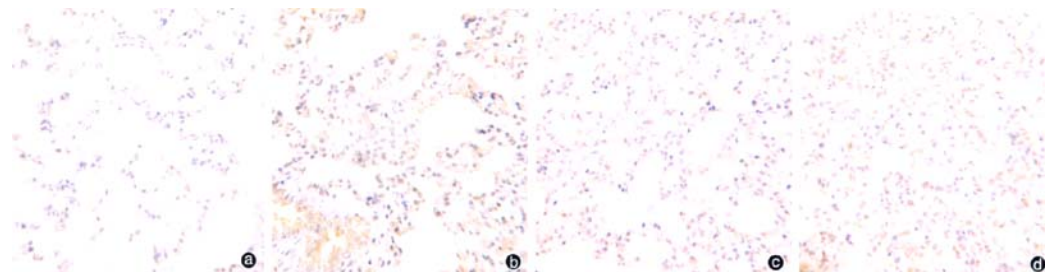


图2 光镜下观察各组大鼠给药8 h肺组织iNOS蛋白阳性表达,阳性细胞胞质呈棕黄色 对照组(a)肺组织中偶见iNOS阳性细胞;ALI组(b)肺组织iNOS阳性表达较对照组明显增强,主要表达在肺泡间质的单核/巨噬细胞、PMN、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、支气管上皮细胞;NaHS组(c)iNOS阳性表达较ALI组减弱;PPG组(d)iNOS阳性表达较ALI组明显增强 SP $\times 400$

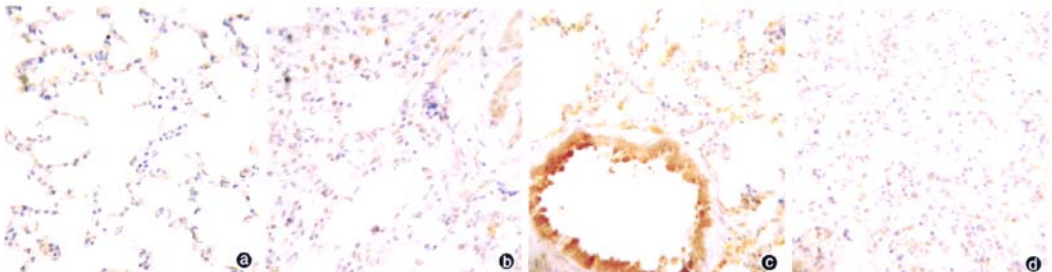


图3 光镜下观察各组大鼠给药8 h肺组织HO-1蛋白阳性表达,阳性细胞胞质呈棕黄色 对照组(a)肺组织中偶见HO-1阳性细胞;ALI组(b)肺组织HO-1阳性细胞表达明显增多,主要分布于气道上皮、肺泡壁、血管壁和炎性细胞胞质中;NaHS组(c)HO-1阳性表达较ALI组增加;PPG组(d)HO-1阳性表达与ALI组相似 SP $\times 400$

急性肺损伤大鼠肺组织肝脏X受体 α 表达的研究

(正文见203页)

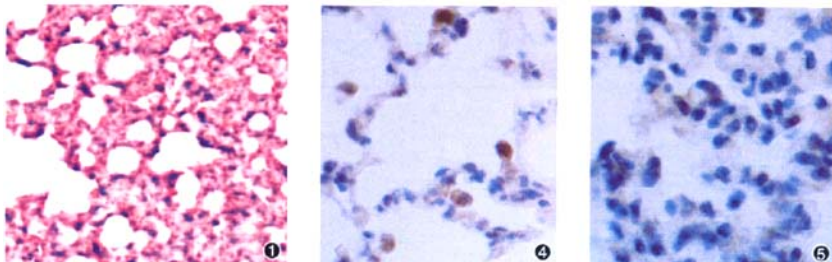


图1 光镜下观察LPS致伤后4 h大鼠肺组织中可见大量炎性细胞浸润,肺间质水肿,肺泡腔出血、水肿 HE $\times 100$ 图4 对照组大鼠肺组织表达较高水平的LXR α ,以胞核着色为主,呈棕色 SP $\times 400$ 图5 ALI组LPS致伤后4 h大鼠肺组织LXR α 蛋白表达较对照组显著降低 SP $\times 400$