

## · 论著 ·

# 血红素加氧酶-1 表达对大鼠呼吸机相关性肺损伤的作用及机制研究

赵文静 胡伟伟

**【摘要】** 目的 观察呼吸机相关性肺损伤(VILI)模型大鼠肺组织中血红素加氧酶-1(HO-1)表达的变化,探讨 HO-1 诱导剂血晶素拮抗 VILI 的作用机制。方法 56 只雄性 SD 大鼠按照随机数字表法分成对照组(C 组),VILI 模型组(M 组),诱导剂血晶素 1、2、3、4 组(H1、H2、H3、H4 组,制模前 24 h 分别腹腔注射血晶素 40、80、120、160  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ )和抑制剂 Z 组[制模前 24 h 腹腔注射锌原卟啉(ZnPP)10  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ]。除 C 组外各组机械通气 4 h 后处死大鼠,收集支气管肺泡灌洗液(BALF),测定总蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-10(IL-10)含量;取肺组织,测定肺湿/干重(W/D)比值、乳酸脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平及 HO-1 蛋白表达;光镜下行肺组织病理观察。结果 与 C 组相比,M 组大鼠肺病理损伤严重,BALF 中总蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-10,肺组织 W/D 比值、MDA、LDH 及 HO-1 蛋白表达均明显增加,VILI 模型复制成功。与 M 组比较,随着血晶素剂量的增加,H1、H2、H3 组总蛋白(g/L)显著下降( $0.74 \pm 0.06$ 、 $0.73 \pm 0.07$ 、 $0.70 \pm 0.07$  比  $0.84 \pm 0.08$ ,均  $P < 0.01$ );W/D 比值下降( $4.93 \pm 0.27$ 、 $4.91 \pm 0.24$ 、 $4.87 \pm 0.23$  比  $5.53 \pm 0.48$ ,均  $P < 0.01$ );SOD 活性(U/mg)显著升高( $85 \pm 9$ 、 $82 \pm 15$ 、 $93 \pm 11$  比  $55 \pm 12$ ,均  $P < 0.01$ );MDA 含量(nmol/mg)显著降低( $15 \pm 3$ 、 $15 \pm 3$ 、 $13 \pm 2$  比  $18 \pm 4$ , $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );IL-10 含量(pg/L)逐渐升高( $0.42 \pm 0.06$ 、 $0.46 \pm 0.06$ 、 $0.47 \pm 0.05$  比  $0.36 \pm 0.07$ ),TNF- $\alpha$  含量(pg/L)逐渐降低( $0.18 \pm 0.07$ 、 $0.14 \pm 0.03$ 、 $0.10 \pm 0.07$  比  $0.23 \pm 0.06$ ),但只有 H2、H3 组差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ );LDH 活性(U/g)降低( $11\ 353 \pm 1\ 317$ 、 $11\ 516 \pm 1\ 613$ 、 $9\ 631 \pm 1\ 520$  比  $12\ 361 \pm 1\ 841$ ),但仅 H3 组差异有统计学意义( $P < 0.01$ );HO-1 蛋白表达[吸光度(A 值)]逐渐增强( $0.164 \pm 0.010$ 、 $0.190 \pm 0.149$ 、 $0.205 \pm 0.018$  比  $0.122 \pm 0.016$ ,均  $P < 0.01$ );肺病理损伤逐渐减轻。而随着剂量进一步增加,H4 组肺组织损伤较 H1、H2、H3 组加重。给予 HO-1 抑制剂 ZnPP 后 HO-1 的保护作用消失。结论 血晶素诱导 HO-1 适度表达可以减轻 VILI,其适度表达的最佳剂量为 120  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ,其机制可能通过抗炎和抗氧化应激发挥对肺组织的保护作用。

**【关键词】** 血晶素; 呼吸机相关性肺损伤; 血红素加氧酶-1; 抗炎症作用; 抗氧化应激

**A study of the role of heme oxygenase-1 expression in ventilator induced lung injury and its mechanism in rats** ZHAO Wen-jing, HU Wei-wei. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

**【Abstract】** **Objective** To observe the changes in heme oxygenase-1 (HO-1) expression in lung tissue with ventilator induced lung injury (VILI) in rats, and to explore the mechanism of preventive effect of HO-1 inducer hemin on VILI. **Methods** Fifty-six male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into control group (group C), VILI model group (group M), hemin group 1, 2, 3, 4 (group H1, H2, H3, H4, with intraperitoneal injection of hemin 40, 80, 120, 160  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ , respectively, 24 hours before model was reproduced), and suppressor Z group (intraperitoneal injection of ZnPP 10  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  24 hours before reproduction of the model). After 4 hours of ventilation, all rats, except those of group C, were sacrificed, and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected. Total protein, the contents of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10) in BALF were measured. The lung tissue specimen was collected, the wet-to-dry weight ratio (W/D), the level of lactate dehydrogenase (LDH), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and HO-1 protein expression were determined. Lung pathological changes were observed with microscope. **Results** In group M, rat lung tissue was seriously damaged, and total protein in BALF, TNF- $\alpha$ , IL-10, W/D of lung, MDA and LDH activity, as well as HO-1 protein expression were markedly higher than those in group C, denoting that VILI model was successfully reproduced. Compared with group M, the total protein in BALF (g/L) in group H1, H2, H3 was gradually reduced ( $0.74 \pm 0.06$ ,  $0.73 \pm 0.07$ ,  $0.70 \pm 0.07$  vs.  $0.84 \pm 0.08$ , all  $P < 0.01$ ) with an increase in hemin dose. W/D of lung was reduced ( $4.93 \pm 0.27$ ,  $4.91 \pm 0.24$ ,  $4.87 \pm 0.23$  vs.  $5.53 \pm 0.48$ , all  $P < 0.01$ ). The activity of SOD (U/mg) was higher ( $85 \pm 9$ ,  $82 \pm 15$ ,  $93 \pm 11$  vs.  $55 \pm 12$ , all  $P < 0.01$ ), and the content of MDA (nmol/mg) was decreased ( $15 \pm 3$ ,  $15 \pm 3$ ,  $13 \pm 2$  vs.  $18 \pm 4$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The content of IL-10 (pg/L) in BALF was higher ( $0.42 \pm 0.06$ ,  $0.46 \pm 0.06$ ,  $0.47 \pm 0.05$  vs.  $0.36 \pm 0.07$ ), and the content of TNF- $\alpha$  (pg/L) was decreased ( $0.18 \pm 0.07$ ,  $0.14 \pm 0.03$ ,  $0.10 \pm 0.07$  vs.  $0.23 \pm 0.06$ ), but only the difference between group H2, H3 and group M was statistically significant (all  $P < 0.01$ ). The activity of LDH (U/g) was decreased ( $11\ 353 \pm 1\ 317$ ,  $11\ 516 \pm 1\ 613$ ,  $9\ 631 \pm 1\ 520$  vs.  $12\ 361 \pm 1\ 841$ ), but only the difference between group H3 and group M was statistically significant ( $P < 0.01$ ). HO-1 expression

[absorbance (A) value] was increased compared with that of group M ( $0.164 \pm 0.010$ ,  $0.190 \pm 0.149$ ,  $0.205 \pm 0.018$  vs.  $0.122 \pm 0.016$ , all  $P < 0.01$ ), and the degree of lung injury was reduced with increase in dosage. With the further increase of hemin dose, lung injury in group H4 was more serious than that of group H1, H2 and H3. With ZnPP to inhibit HO-1 expression, the protective effect of HO-1 disappeared. **Conclusion** A moderate expression of HO-1 as induced by hemin can alleviate VILI, and the best dose of hemin is  $120 \mu\text{mol/kg}$ . Its protective effect on lung tissue may possibly be attributed by its anti-inflammatory effect and anti-oxidative stress.

**【Key words】** Hemin; Ventilator induced lung injury; Heme oxygenase-1; Anti-inflammatory effect; Anti-oxidative stress

呼吸机相关性肺损伤(VILI)是危重病患者抢救过程中经常出现的并发症,目前临床上主要通过改变通气模式和通气策略来减少VILI的发生<sup>[1-3]</sup>,但对某些呈高度不匀质肺组织病变的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者却不一定奏效<sup>[4-5]</sup>。因此,在不改变通气模式的情况下,通过抑制生物伤以减轻VILI的发生,逐渐成为目前研究的热点。血红素加氧酶(HO)是血红素分解代谢的限速酶,具有很强的抗氧化应激效应。近年来研究发现,HO-1适度表达对急性肺损伤(ALI)具有保护作用,而过度表达则加重ALI<sup>[6]</sup>。因此,确定HO-1诱导剂的适度诱导剂量,发挥HO-1在ALI中的最大保护作用至关重要。本研究中通过建立大鼠VILI模型探索血晶素(Hemin)诱导大鼠HO-1表达的适度诱导剂量,为抗VILI的机制和防治研究提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 主要试剂:**血晶素和锌原卟啉(ZnPP)购自美国Sigma公司;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、HO-1多克隆抗体和链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶(SABC)试剂盒购自武汉博士德公司;其他试剂均为国产分析纯。

**1.2 动物分组及处理方法:**清洁级雄性SD大鼠56只,体重250~300g,由中国科学院上海实验动物中心提供,动物合格证号:SYXK20032003。按随机数字表法将大鼠分为7组,每组8只。对照组(C组):只行气管切开术,保留自主呼吸;模型组(M组):气管切开后行机械通气4h,呼吸机参数设置:潮气量( $V_T$ )30ml/kg,呼吸频率40次/min,吸/呼比(I:E)为1:3,吸入氧浓度( $\text{FiO}_2$ )0.21;诱导剂血

晶素1、2、3、4组(H1、H2、H3、H4组):制模前24h分别腹腔注射血晶素40、80、120、160 $\mu\text{mol/kg}$ ;HO-1抑制剂ZnPP组(Z组):制模前24h腹腔注射ZnPP10 $\mu\text{mol/kg}$ 。

## 1.3 检测指标及方法

**1.3.1 支气管肺泡灌洗液(BALF)中总蛋白含量及TNF- $\alpha$ 、IL-10水平测定:**通气4h后,腹主动脉放血处死大鼠,迅速开胸结扎右肺门,用生理盐水进行支气管肺泡灌洗,收集BALF,离心取上清液置于一70 $^{\circ}\text{C}$ 保存。采用考马斯亮蓝染色法,通过测定样本吸光度(A)值计算BALF中总蛋白含量,操作按照试剂盒说明书进行。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定BALF中TNF- $\alpha$ 和IL-10含量,操作严格按照试剂盒说明书进行。先在酶标仪上测量标准品A值并绘制标准曲线,然后测量样品A值,并根据测得的A值在标准曲线上读出样品的浓度(pg/L)。

**1.3.2 肺组织病理观察:**取右肺上叶组织,甲醛水溶液固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,用作病理学检查及免疫组化检测。苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理特征性变化及程度。

**1.3.3 肺湿/干重(W/D)比值测定:**取右肺下叶组织,称湿重后置于80 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱烘烤至恒重后称干重,计算肺W/D比值。

**1.3.4 肺组织SOD、MDH、LDH测定:**取右肺中叶组织,加生理盐水制成肺组织匀浆,离心取上清液于一70 $^{\circ}\text{C}$ 保存。采用黄嘌呤氧化酶法、硫代巴比妥酸法和比色法分别检测SOD、MDA和LDH水平,操作均严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3.5 HO-1蛋白表达检测:**将右肺上叶组织标本制备石蜡切片,采用SABC免疫组化法,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,封片镜检。在显微镜下观测棕黄色颗粒为阳性产物,由病理图像分析系统进行处理,每个标本随机选取5个不重叠的视野,测定免疫组化反应阳性颗粒的平均A值,并计算5个视野A值的均值,半定量分析HO-1蛋白表达。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.07.010

基金项目:江苏省科技厅社会发展基金(2005019);江苏省“六大人才高峰”第六批资助项目(卫生行业200938)

作者单位:221002 江苏省麻醉与镇痛应用技术实验室,徐州医学院麻醉学院

Email:zhaowj886@sina.com

表 1 各组大鼠 BALF 中 IL-10、TNF-α、总蛋白及肺组织 W/D 比值、SOD、MDA、LDH 水平和 HO-1 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	IL-10(pg/L)	TNF-α(pg/L)	总蛋白(g/L)	W/D 比值	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg)	LDH(U/g)	HO-1(A 值)
C 组	8	0.25±0.04	0.07±0.03	0.39±0.07	4.39±0.29	103±6	12±3	8 902±1 660	0.079±0.005
M 组	8	0.36±0.07 <sup>a</sup>	0.23±0.06 <sup>a</sup>	0.84±0.08 <sup>a</sup>	5.53±0.48 <sup>a</sup>	55±12 <sup>a</sup>	18±4 <sup>a</sup>	12 361±1 841 <sup>a</sup>	0.122±0.016 <sup>a</sup>
H1 组	8	0.42±0.06 <sup>a</sup>	0.18±0.07 <sup>a</sup>	0.74±0.06 <sup>ad</sup>	4.93±0.27 <sup>ad</sup>	85±9 <sup>ad</sup>	15±3 <sup>c</sup>	11 353±1 317 <sup>a</sup>	0.164±0.010 <sup>ad</sup>
H2 组	8	0.46±0.06 <sup>ad</sup>	0.14±0.03 <sup>bd</sup>	0.73±0.07 <sup>ad</sup>	4.91±0.24 <sup>ad</sup>	82±15 <sup>ad</sup>	15±3 <sup>c</sup>	11 516±1 613 <sup>a</sup>	0.190±0.149 <sup>ad</sup>
H3 组	8	0.47±0.05 <sup>ad</sup>	0.10±0.07 <sup>d</sup>	0.70±0.07 <sup>ad</sup>	4.87±0.23 <sup>ad</sup>	93±11 <sup>d</sup>	13±2 <sup>d</sup>	9 631±1 520 <sup>d</sup>	0.205±0.018 <sup>ad</sup>
H4 组	8	0.44±0.07 <sup>ac</sup>	0.20±0.06 <sup>a</sup>	0.74±0.05 <sup>c</sup>	5.11±0.34 <sup>ac</sup>	68±13 <sup>ac</sup>	17±3 <sup>a</sup>	13 530±2 052 <sup>a</sup>	0.216±0.020 <sup>ad</sup>
Z 组	8	0.40±0.07 <sup>a</sup>	0.26±0.06 <sup>a</sup>	0.84±0.05 <sup>a</sup>	5.38±0.55 <sup>a</sup>	51±7 <sup>a</sup>	18±4 <sup>a</sup>	12 154±1 366 <sup>a</sup>	0.083±0.011 <sup>d</sup>

注: BALF: 支气管肺泡灌洗液, IL-10: 白细胞介素-10, TNF-α: 肿瘤坏死因子-α, W/D 比值: 湿/干重比值, SOD: 超氧化物歧化酶, MDA: 丙二醛, LDH: 乳酸脱氢酶, HO-1: 血红素加氧酶-1, C 组: 对照组, M 组: 模型组, H1、H2、H3、H4 组: 血晶素 40、80、120、160 μmol/kg 组, Z 组: 锌原卟啉(ZnPP)组; 与 C 组比较, <sup>a</sup>*P*<0.01, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与 M 组比较, <sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01

1.4 统计学方法: 实验数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 应用 SPSS 13.0 软件对数据进行单因素方差分析, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BALF 中 IL-10 和 TNF-α 含量变化(表 1): 与 C 组比较, M 组 IL-10 和 TNF-α 含量均明显升高(均 *P*<0.01)。与 M 组比较, H1、H2、H3 组 IL-10 含量升高, TNF-α 含量降低, H3 组尤为显著, 但只有 H2、H3 组差异有统计学意义(均 *P*<0.01)。H4 组 IL-10 含量较 M 组升高(*P*<0.05), TNF-α 含量虽较 M 组降低, 但差异无统计学意义(*P*>0.05)。Z 组与 M 组比较差异均无统计学意义。

2.2 肺组织病理改变(彩色插页图 1): 与 C 组比较, M 组肺组织病理改变明显, 结构破坏严重, 肺泡壁增厚, 肺泡腔内可见大量红细胞, 肺泡间隔明显增宽, 大量炎性细胞聚集。与 M 组比较, 随着血晶素剂量增加, H1、H2、H3 组肺组织病理改变明显减轻, 肺泡结构清晰, 肺泡间隔稍宽, 炎性细胞明显减少, 肺泡腔内未见明显出血及水肿; 而 H4 组肺组织病理改变虽较 M 组稍轻, 但比 H1、H2、H3 组破坏严重。Z 组与 M 组比较未见明显改变。

2.3 肺 W/D 比值及 BALF 中总蛋白含量变化(表 1): 与 C 组比较, M 组肺 W/D 比值及 BALF 中总蛋白含量均增高(均 *P*<0.01)。与 M 组比较, H1、H2、H3 组肺 W/D 比值及 BALF 中总蛋白含量逐渐降低(均 *P*<0.01); H4 组肺 W/D 比值及 BALF 中总蛋白含量虽较 M 组降低(均 *P*<0.05), 却比 H1、H2、H3 组含量高(均 *P*>0.05)。Z 组与 M 组比较差异无统计学意义。

2.4 肺组织匀浆 SOD、MDA 和 LDH 水平(表 1): 与 C 组比较, M 组 SOD 活性明显降低, 而 MDA、LDH 含量明显升高(均 *P*<0.01)。与 M 组比较, H1、H2、H3 组 SOD 活性明显升高, MDA 含量明显

降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01), H3 组尤为显著。H1、H2、H3 组 LDH 均较 M 组低, 其中 H3 组降低差异有统计学意义(*P*<0.01)。与 M 组比较, H4 组 SOD、LDH 升高, MDA 含量降低, 但差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。Z 组与 M 组 SOD、MDA、LDH 比较差异均无统计学意义。

2.5 肺组织 HO-1 蛋白表达(彩色插页图 2; 表 1): C 组肺组织中偶见棕黄色颗粒表达。M 组肺泡巨噬细胞及肺间质浸润的炎性细胞胞质均可见微弱阳性颗粒表达(*P*<0.01)。与 M 组比较, H1、H2、H3、H4 组随血晶素剂量增加, HO-1 棕黄色阳性染色信号表达逐渐增强(均 *P*<0.01), H4 组最强。Z 组阳性表达极低, 与 M 组比较差异有统计学意义(*P*<0.01), 而与 C 组比较差异无统计学意义。

3 讨论

本实验设计参考武庆平等<sup>[7]</sup>报道的大鼠大 V<sub>T</sub> 机械通气致肺损伤实验模型并稍作修改。本结果显示, 与 C 组相比, M 组大鼠肺组织损伤严重, BALF 中总蛋白、肺 W/D 比值和 LDH 水平均明显增加, 说明 VILI 模型复制成功。

本实验中选择血晶素作为 HO 诱导剂, 因其既是 HO 的底物, 又是 HO 的促进剂, 能增强 HO 的活性。结果显示: 随着血晶素剂量的增加, HO-1 蛋白表达逐渐增加, H4 组达到最高; H1、H2、H3 组肺组织病理损伤逐渐减轻; 给予 HO-1 抑制剂 ZnPP 后, HO-1 的保护作用消失, 说明 HO-1 直接参与了对 VILI 的保护作用。进一步增加血晶素剂量(H4 组)时肺组织病理损伤则加重, 同时可观察到 BALF 中总蛋白及肺 W/D 比值、LDH 水平均比 H1、H2、H3 组升高, 提示 HO-1 过表达不但不会发挥保护作用, 反而加重肺组织损伤。原因可能为随着血晶素剂量增加, 诱导 HO-1 表达增加, 可减少蛋白质氧化、脂质过氧化及细胞死亡, 对肺组织发挥保护作用; 如果

剂量进一步增加到 160  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ , HO-1 表达量过高,则会促进 LDH 的释放和降低谷胱甘肽转移酶水平,破坏细胞膜的完整性<sup>[6]</sup>,加重肺组织损伤。

血晶素诱导 HO-1 的适度表达,对 VILI 发挥保护作用,可能机制为 HO-1 过表达促进抗炎因子产生,同时抑制炎症因子的生成<sup>[8-10]</sup>,而给予 HO-1 的抑制剂 ZnPP 后,这些保护作用消失。研究表明 ALI/ARDS 患者血清和 BALF 中促炎因子和抗炎因子均明显升高<sup>[11-12]</sup>。HO-1 的抗炎作用主要表现在减少炎性细胞浸润,抑制前炎症因子[如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、氧化还原酶趋化抑制因子-1 $\beta$ (MIP-1 $\beta$ )和粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等]产生,稳定肥大细胞,促进抗炎细胞因子 IL-10 产生<sup>[11,13-14]</sup>。Pang 等<sup>[15]</sup>向气管内滴入红细胞悬液可以增加肺 HO-1 表达并增强 HO-1 活性,而给予 HO-1 抑制剂 ZnPP 则加重 ALI,使 BALF 中 TNF- $\alpha$  含量增加,IL-10 含量降低。HO-1 表达过量可引起大量炎症介质释放,而内源性抗炎介质又不足以抵消其作用,使其由保护性作用转变为自身破坏性作用,反而加重肺损伤。本实验显示,血晶素诱导 HO-1 表达剂量超过 120  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  后,其发挥抗炎作用减弱,提示 HO-1 表达对 VILI 的预防作用是有限的。

MDA 和 SOD 是反映组织氧化/抗氧化平衡的指标。MDA 增加和 SOD 降低表明其脂质过氧化程度增加,组织损伤加重,反之说明组织得到保护。本实验显示,HO-1 可以减轻肺内氧化应激和氧化损伤,增强机体的抗氧化能力,而只有 H3 组能发挥最佳保护作用,避免或减轻组织细胞损伤。给予 HO-1 抑制剂 ZnPP 后,这些保护作用消失。提示 HO-1 适量表达可以减轻肺内氧化应激和氧化损伤,增强机体的抗氧化能力<sup>[16-18]</sup>,HO-1 过度表达则加重肺组织的氧化应激损伤,这一现象可能由于 HO-1 的代谢产物铁所致<sup>[19-20]</sup>。ZnPP 可抑制 HO-1 的表达及活性,一方面使体内血红素蓄积,氧自由基生成增多;另一方面又减少具有抗氧化作用产物的生成,降低 HO-1 的抗氧化酶活性,必将加重肺损伤<sup>[21-22]</sup>。

综上,本研究提示,血晶素可诱导 HO-1 表达,通过抗炎和抗氧化应激作用保护肺组织。血晶素诱导 HO-1 适度表达的最佳剂量为 120  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ,此剂量下对 VILI 可以发挥最佳保护作用。

#### 参考文献

- [1] Hirvela ER. Advances in the management of acute respiratory distress syndrome: protective ventilation. Arch Surg, 2000, 135:126-135.
- [2] 郑平,郭宇红,孙先军,等.呼吸机正压通气致急性肺损伤的实

- 验研究.中国危重病急救医学,2007,19:554-555.
- [3] 刘颖,付江泉,汪颖,等.呼吸机相关性肺损伤的诊治体会.中国危重病急救医学,2009,21:245-246.
- [4] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000, 342:1301-1308.
- [5] 贾超,邹晋梅,朱伦刚.呼吸机相关性肺炎病原学及临床相关因素分析.中国危重病急救医学,2005,17:490.
- [6] Suttner DM, Sridhar K, Lee CS, et al. Protective effects of transient HO-1 overexpression on susceptibility to oxygen toxicity in lung cells. Am J Physiol, 1999, 276:L443-451.
- [7] 武庆平,刘萍,王立奎,等.不同潮气量通气对大鼠呼吸机相关性肺损伤模型的影响.华中科技大学学报(医学版),2006,35:511-514.
- [8] Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. Nat Med, 2000, 6:422-428.
- [9] Mumby S, Upton RL, Chen Y, et al. Lung heme oxygenase-1 is elevated in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med, 2004, 32:1130-1135.
- [10] 陈静,张文才.血红素氧合酶-1对急性呼吸窘迫综合征大鼠的防治作用.毒理学杂志,2005,19:49-50.
- [11] Miller PR, Croce MA, Kilgo PD, et al. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: identification of independent risk factors. Am Surg, 2002, 68:845-850.
- [12] 肖刚,赵文静,曾因明.乌司他丁对大鼠呼吸机相关性肺损伤的预防作用及机制研究.中国危重病急救医学,2008,20:371-372.
- [13] Chapman JT, Otterbein LE, Elias JA, et al. Carbon monoxide attenuates aeroallergen-induced inflammation in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 281:L209-216.
- [14] 武庆平,姚尚龙,方向明.  $\beta$ -防御素-2 在呼吸机相关性肺炎中的表达.中国危重病急救医学,2005,17:353-356.
- [15] Pang QF, Zhou QM, Zeng S, et al. Protective effect of heme oxygenase-1 on lung injury induced by erythrocyte instillation in rats. Chin Med J(Engl), 2008, 121:1688-1692.
- [16] 石缨,毕建立,宋志鸿,等.血红素加氧酶 1 对模拟移植后犬肺功能的影响.中国组织工程研究与临床康复,2008,12:3432-3436.
- [17] 汪建新,郭丽娜,高强,等.内毒素致兔急性肺损伤血红素加氧酶拮抗作用.军医进修学院学报,2008,29:181-183.
- [18] 赵鸣雁,罗云鹏,费东生,等.实验性肺血栓栓塞症血红素氧化酶的变化.中国危重病急救医学,2007,19:745-748.
- [19] Eisenstein RS, Garcia-Mayol D, Pettingell W, et al. Regulation of ferritin and heme oxygenase synthesis in rat fibroblasts by different forms of iron. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88:688-692.
- [20] Balla G, Jacob HS, Balla J, et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. J Biol Chem, 1992, 267:18148-18153.
- [21] Wagener FA, Volk HD, Willis D, et al. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation. Pharmacol Rev, 2003, 55:551-571.
- [22] Yang G, Nguyen X, Ou J, et al. Unique effects of zinc protoporphyrin on HO-1 induction and apoptosis. Blood, 2001, 97:1306-1313.

(收稿日期:2010-05-01)

(本文编辑:李银平)



# 血红素加氧酶-1表达对大鼠呼吸机相关性肺损伤的作用及机制研究

(正文见 410 页)

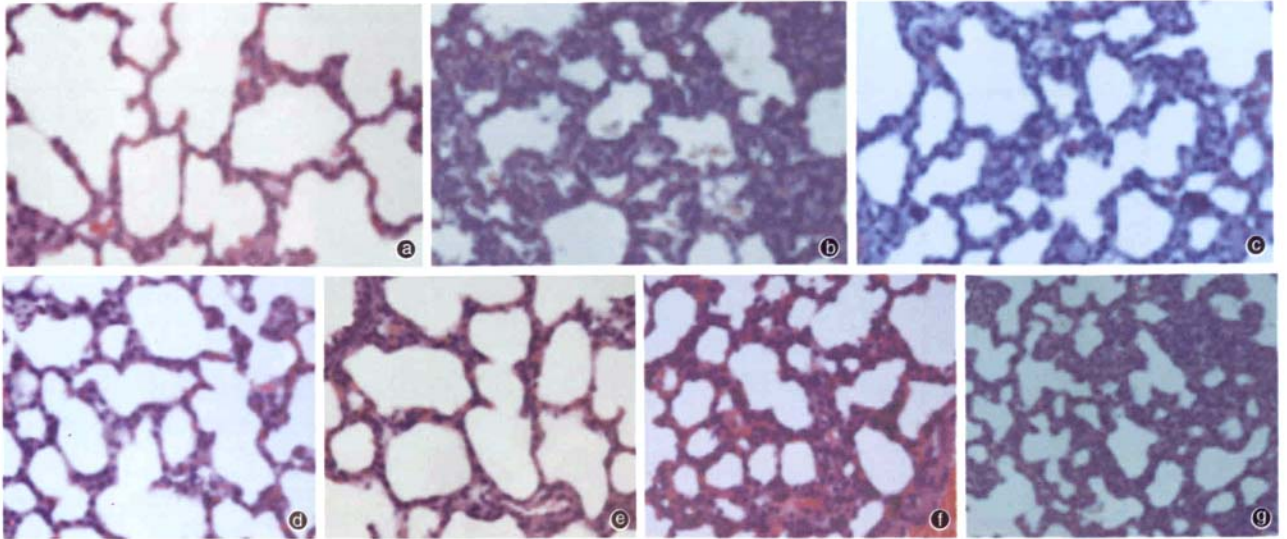


图1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理改变 与对照组(a)比较,模型组(b)肺组织结构破坏严重,肺泡壁增厚,肺泡腔内可见大量红细胞,肺泡间隔明显增宽,大量炎性细胞聚集,与模型组(b)比较,随着诱导剂血晶素剂量增加,40、80、120  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 组(c、d、e)肺组织病理改变明显减轻,肺泡结构清晰,肺泡间隔稍宽,炎性细胞明显减少,肺泡腔内未见明显出血及水肿,而血晶素160  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 组(f)肺组织病理改变虽较模型组(b)稍轻,但比血晶素40、80、120  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 组(c、d、e)破坏严重;抑制剂锌原卟啉(ZnPP)组(g)与模型组(b)比较未见明显改变 HE  $\times 100$

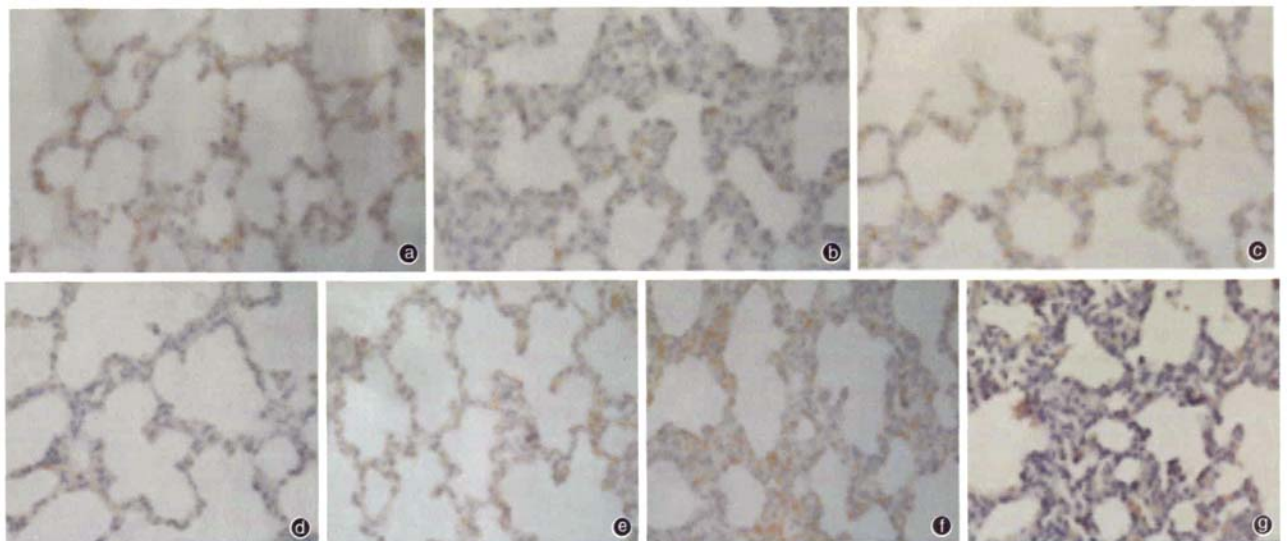


图2 光镜下观察各组大鼠肺组织血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白表达 对照组(a)肺组织中偶见棕黄色颗粒表达;模型组(b)肺泡巨噬细胞及肺间质浸润的炎性细胞胞质中均可见微弱阳性颗粒表达;与模型组(b)比较,血晶素40、80、120、160  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 组(c、d、e、f)随剂量增加,HO-1棕黄色阳性染色信号表达逐渐增强;而抑制剂锌原卟啉(ZnPP)组(g)阳性表达极低,与对照组(a)比较无明显差别 免疫组化  $\times 400$

## 胆碱能抗炎通路对大鼠呼吸机相关性肺损伤的影响

(正文见 414 页)

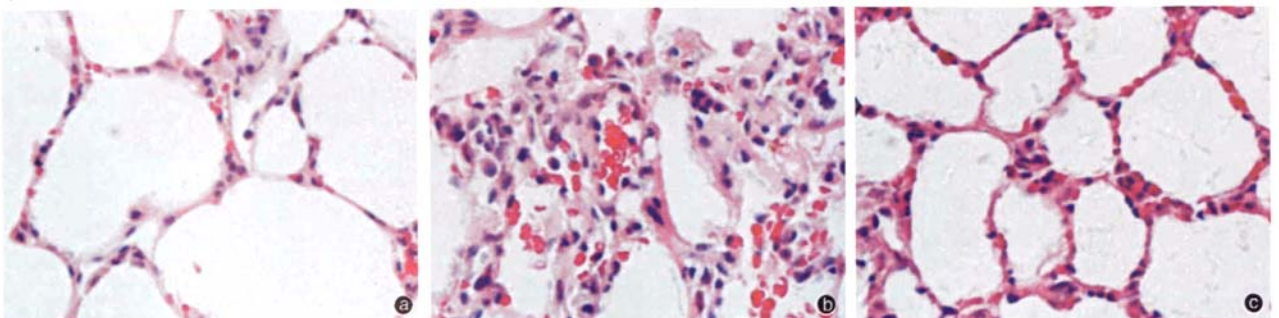


图1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理改变 对照组(a)肺组织未见明显损伤性改变;机械通气2h组(b)肺组织可见肺泡壁结构模糊,部分肺泡壁塌陷,肺泡腔消失,肺泡内有较多的蛋白液和红细胞渗出,肺间质水肿明显,肺泡间隔内大量的中性粒细胞聚集;烟碱治疗组(c)病理改变较机械通气组(b)明显减轻 HE  $\times 400$

作者: [赵文静](#), [胡伟伟](#), [ZHAO Wen-jing](#), [HU Wei-wei](#)  
 作者单位: [徐州医学院麻醉学院, 江苏省麻醉与镇痛应用技术实验室, 221002](#)  
 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(22条)

1. 贾超;邹晋梅;朱伦刚 [呼吸机相关性肺炎病原学及临床相关因素分析](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2005(8)
2. [The Acute Respiratory Distress Syndrome Network Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome](#) 2000
3. 刘颖;付江泉;汪颖 [呼吸机相关性肺损伤的诊治体会](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2009(4)
4. 郑平;郭宇红;孙先军 [呼吸机正压通气致急性肺损伤的实验研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2007(9)
5. 武庆平;姚尚龙;方向明 [β-防御素-2在呼吸机相关性肺炎中的表达](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2005(6)
6. [Chapman JT;Otterbein LE;Elias JA Carbon monoxide attenuates aeroallergen-induced inflammation in mice](#) 2001
7. 肖刚;赵文静;曾因明 [乌司他丁对大鼠呼吸机相关性肺损伤的预防作用及机制研究](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2008(6)
8. [Mumby S;Upton RL;Chen Y Lung heme oxygenase-1 is elevated in acute respiratory distress syndrome](#) 2004
9. [Otterbein LE;Bach FH;Alam J Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway](#) 2000
10. 武庆平;刘萍;王立奎 [不同潮气量通气对大鼠呼吸机相关性肺损伤模型的影响](#)[期刊论文]-[华中科技大学学报\(医学版\)](#) 2006(4)
11. [Suttner DM;Sridhar K;Lee CS Protective effects of transient HO-1 overexpression on susceptibility to oxygen toxicity in lung cells](#) 1999
12. [Miller PR;Croce MA;Kilgo PD Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma:identification of independent risk factors](#) 2002
13. [Hirvela ER Advances in the management of acute respiratory distress syndrome:protective ventilation](#) 2000
14. 陈静;张文才 [血红素氧合酶-1对急性呼吸窘迫综合征大鼠的防治作用](#)[期刊论文]-[毒理学杂志](#) 2005(1)
15. [Yang G;Nguyen X;Ou J Unique effects of zinc protoporphyrin on HO-1 induction and apoptosis](#) 2001
16. [Wagener FA;Volk HD;Willis D Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation](#) 2003(3)
17. [Balla G;Jacob HS;Balla J Ferritin:a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium](#) 1992
18. [Eisenstein RS;Garcia-Mayol D;Pettingell W Regulation of ferritin and heme oxygenase synthesis in rat fibroblasts by different forms of iron](#) 1991
19. 赵鸣雁;罗云鹏;费东生 [实验性肺血栓栓塞症血红素氧化酶的变化](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2007(12)
20. 汪建新;郭丽娜;高强 [内毒素致兔急性肺损伤血红素加氧酶拮抗作用](#) 2008
21. 石纛;毕建立;宋志鸿 [血红素加氧酶1对模拟移植后犬肺功能的影响](#)[期刊论文]-[中国组织工程研究与临床康复](#) 2008(18)
22. [Pang QF;Zhou QM;Zeng S Protective effect of heme oxygenase-1 on lung injury induced by erythrocyte instillation in rats](#) 2008

## 相似文献(1条)

1. 期刊论文 [胡伟伟](#), [赵文静](#), [HU Weiwei](#), [ZHAO Wenjing](#) [大鼠血红素加氧酶-1表达对呼吸机相关性肺损伤时SOD、MDA的影响](#) -[徐州医学院学报](#)2010, 30(5)

目的 以大鼠呼吸机相关性肺损伤(VILI)为模型,用血晶素(hemin)诱导大鼠血红素加氧酶-1(HO-1)表达,观察VILI时超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)活性变化及HO-1对SOD和MDA的影响,探讨在VILI过程中的抗氧化应激保护作用及其机制。方法 32只雄性SD大鼠随机分成4组(每组n=8):对照组只做气管切开术,保留自主呼吸;模型组气管切开后行机械通气4 h;诱导剂组于模型制备前24 h腹腔注射血晶素40 μmol/kg;抑制剂组于模型制备前24 h腹腔注射锌原卟啉(ZnPP)10 μmol/kg。机械通气4 h后处死大鼠,收集肺组织和支气管肺泡灌洗液(BALF)标本,测定BALF中总蛋白含量,肺组织湿/干重比值(W/D),肺组织LDH、SOD活性和MDA含量,检测肺组织HO-1蛋白表达,光镜下行肺组织病理学观察。结果 与对照组相比,模型组大鼠肺组织病理损伤严重,肺W/D、BALF中总蛋白、LDH活性均明显增加,VILI模型复制成功。与模型组比较,诱导剂组肺组织HO-1表达增加,肺组织病理损伤明显减轻,SOD活性明显增加而MDA含量明显下降,用ZnPP抑制HO-1表达,此种保护作用消失。结论 血晶素诱导大鼠HO-1表达可以增加SOD活性,降低MDA含量,减

轻肺的氧化应激损伤,降低VILI的程度.

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwzbjyx201007007.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201007007.aspx)

授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: 52c71185-2d6c-4ca5-bd67-9ede0171da87

下载时间: 2011年5月9日