

· 实验研究 ·

雷公藤甲素对实验性肺动脉高压肺脏 基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 的影响

魏丽¹, 刘童², 刘斌¹, 王献民¹, 赵亮¹, 周同甫¹

(1. 四川大学华西第二附属医院儿科, 四川 成都 610041; 2. 成都市第一人民医院心内科, 四川 成都 610016)

[摘要] 目的 雷公藤甲素能缓解实验性大鼠肺动脉高压, 该实验观察雷公藤甲素对肺动脉高压血管重构模型的影响并探讨与基质金属蛋白酶的关系。方法 60只SD大鼠随机分为6组: ①正常对照组; ②模型组; ③连续治疗组; ④连续治疗组的安慰剂对照组; ⑤延迟治疗组; ⑥延迟治疗组的安慰剂对照组。术后5周通过心导管术测得血液动力学指标, 并用弹力纤维染色观察肺小动脉的病理学变化。用免疫组织化学染色显示 MMP2 和 MMP9 在肺血管上的阳性分布和半定量, 荧光定量 PCR (FS-PCR) 行肺组织 MMP2 和 MMP9 的定量。结果 平均肺动脉压(m PAP) 为 38.10 ± 1.20 vs 16.70 ± 1.16 mmHg 和心室重量变化 $[RV/(LV+S)\%]$ 为 $(62.45 \pm 5.28)\%$ vs $(22.76 \pm 3.01)\%$ 及血管阻塞积分(VOS) 1.736 ± 0.080 vs 0.000 ± 0.000 , ②组较①组明显增高 ($P < 0.01$); MMP2 和 MMP9 的表达量在肺血管壁(MMP2 为 1.48 ± 0.35 vs 0.00 ± 0.00 ; MMP9 1.95 ± 0.22 vs 0.00 ± 0.00) 和肺组织(MMP2 0.85 ± 0.67 vs 5.50 ± 0.67 , MMP9 0.85 ± 0.67 vs 4.95 ± 0.69) 均显示②组较①组明显增高 ($P < 0.05$); 雷公藤甲素连续治疗组和延迟治疗组各指标均较模型组和各自的安慰剂组减低, 且连续治疗效果更好(m PAP 20.80 ± 1.03 vs 26.20 ± 1.03 mmHg, $P < 0.05$)。结论 雷公藤甲素能延缓大鼠左肺切除加野百合碱注射诱导的肺动脉高压和右心室肥厚, 并能抑制新生内膜形成, 可能与抑制 MMPs 的活性增高有关。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 479-483]

[关键词] 肺动脉高压; 雷公藤甲素; 基质金属蛋白酶; 大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)05-0479-05

Effect of triptolide on the expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in lungs of experimental pulmonary hypertension

WEI Li, LIU Tong, LIU Bin, WANG Xian-Min, ZHAO Liang, ZHOU Tong-Fu. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Email: weilisme@163.com)

Abstract: Objective It has been shown that triptolide can attenuate pulmonary arterial hypertension in rats. This study was designed to investigate the therapeutic effect of triptolide on pulmonary hypertension in rats and possible mechanisms. **Methods** Sixty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 6 groups: normal control, model, continuous triptolide-treated, delayed triptolide-treated and two placebo groups for continuous and delayed fashions ($n = 10$ each). The rats from the last 5 groups were injected with monocrotaline (MCT, 60 mg/kg) on day 7 after left pneumonectomy. The rats in the continuous triptolide-treated group received therapy from day 5 to 35 with triptolide (0.25 mg/kg intraperitoneally, every other day) and those in the delayed triptolide-treated received therapy with triptolide (0.20 mg/kg intraperitoneally, daily) from day 21 to 35 after operation. The hemodynamic parameters were detected by catheterization and the pathologic changes of small pulmonary arteries were evaluated by light microscopy 5 weeks post-operation. The expression of matrix metalloproteinases (MMPs) was assessed by immunohistochemistry and quantitative fluorescence PCR of relevant (MMP2 and MMP9) mRNAs. **Results** By day 35 after operation, the mean pulmonary arterial pressure (mPAP, 38.10 ± 1.20 vs 16.70 ± 1.16 mmHg), the ratio of right ventricle/left ventricle plus septum $[RV/(LV+S)]$, $62.45 \pm 5.28\%$ vs $22.76 \pm 3.01\%$ and the vessel obstructive scores (VOS, 1.736 ± 0.080 vs 0.000 ± 0.000) increased significantly in the Model group compared with those of the normal control group ($P < 0.01$). The expression of MMP2 and MMP9 and their mRNA expression in lung tissues obviously also elevated in the Model group ($P < 0.05$). The continuous and the delayed triptolide-treated groups had significantly lower mPAP (20.80 ± 1.03 and 26.20 ± 1.03 mmHg, respectively) and less right ventricular hypertrophy and pulmonary arterial neointimal formation

[收稿日期]2006-11-15; [修回日期]2007-01-29
[作者简介] 魏丽, 女, 硕士, 医师。主攻方向: 小儿心血管疾病。
[通讯作者] 周同甫, 教授, 四川大学华西第二医院儿科心血管, 邮编: 610041。

compared with the model and the placebo groups. The two treated groups also demonstrated decreased expression of MMP2 and MMP9 and their mRNA expression in lung tissues. There were significant differences in mPAP, RV/(LV + S) and VOS between the two triptolide-treated groups. **Conclusions** Triptolide attenuates the development of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy and promotes regression of pulmonary arterial neointimal formation in pneumonectomized rats that received MCT, possibly through an inhibition of MMPs activity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (5):479-483]

Key words: Pulmonary hypertension; Triptolide; Matrix metalloproteinase; Rats

传统医学应用雷公藤治疗很多难治性疾病,临床上广泛应用于自身免疫疾病,其中类风湿性关节炎和强直性脊柱炎为最佳适应证。雷公藤甲素(TL)是雷公藤总甙中主要的有效成份。虽然目前国内尚无将其提取物 TL 用于肺高压症的研究报道,但国外 Faul 等^[1]用大鼠加野百合碱注射所致肺高压模型进行研究,已发现 TL 在一定程度上逆转大鼠的肺高压和肺血管重构。已有不少研究证明实验性肺动脉高压进展与胶原酶活性的增加同步,主要与明胶酶 A(MMP2)和明胶酶 B(MMP9)有关。鉴于 TL 治疗疾病机制已有对基质金属蛋白酶影响的相关报道^[2],并且 Vaszar 等^[3]研究发现 TL 治疗实验性大鼠肺动脉高压与组织的肥大细胞蛋白酶、胶原酶 A、组织蛋白酶 D 和醛缩酶等有关,但 TL 对肺动脉高压影响机制是否与基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 有关尚不明了。故本研究将从基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 着手,探讨 TL 对肺动脉高压的治疗作用机制。

1 材料和方法

1.1 分组

雄性 SD 大鼠(350 ~ 400 g)60 只,随机分为 6 组:①正常对照组;②模型组;③连续治疗组;④连续治疗组的安慰剂对照组;⑤延迟治疗组;⑥延迟治疗组的安慰剂对照组。每组各 10 只动物,各组平均体重差别无统计学意义。

1.2 试剂

雷公藤甲素(福建医学科学研究所)纯度为 99.9%,MMP2 和 MMP9 小鼠抗大鼠多克隆抗体(武汉博士德),特异性引物由上海生物工程有限公司合成。

1.3 模型制备

方法参照 Faul^[1]:大鼠于腹腔注射 10% 水合氯醛(0.04 mL/kg)麻醉,用直径 2 mm 导管直视下气管插管,用 HX200 型动物呼吸机维持通气(潮气量 3 mL,吸呼比 1:2,呼吸频率 60 次/min)。沿左侧第 5 肋间隙切开胸壁和胸膜腔,结扎肺动脉、静脉和支

气管后切除左肺,用少量生理盐水冲洗残端,逐层关闭胸壁,待动物对刺激有反应后拔管。动物术后吸氧 24 h,以后则常氧直到处死。手术后 1 周于动物项背部皮下注射野百合碱^[4](MCT, Sigma 公司)60 mg/kg。仅正常组未作手术及 MCT 注射。所有动物均自由饮水和摄食,术后 5 周(35 d)测压取标本后处死。

1.4 药物干预

①组:未行任何处理常规饲养 35 d。②组:除左肺切除加 MCT 外不予任何药物干预。③组:从肺切除术后第 5 天到第 35 天用雷公藤甲素 0.25 mg/kg 腹腔内注射,隔天 1 次;④组:大鼠从肺切除术后第 5 天到第 35 天用等量溶剂(2% 丙二醇,5 mL/kg)腹腔内注射,隔天 1 次。⑤组:从肺切除术后第 21 天到第 35 天用雷公藤甲素 0.20 mg/kg 腹腔内注射,每天 1 次;⑥组:大鼠从肺切除术后第 21 到第 35 天用等量溶剂腹腔内注射,每天 1 次。除 1 组外其余组动物术后第 7 天均已注射 MCT 60 mg/kg。

1.5 动物测压和标本收集

手术 5 周后(MCT 注射后 4 周),经右侧颈外静脉插管至肺动脉,肝素化后用 PM-8000 型婴儿有创心电监护仪检测平均肺动脉压(mPAP)。测压后处死动物,分离右下肺组织后用生理盐水冲洗肺动脉,切取部分右下肺组织液氮速冻以待测 mRNA。余下肺组织分离后用 10% 中性福尔马林在 20 cmH₂O 压力下经气管缓慢注入肺内^[5],使肺膜平滑膨胀,5 min 后将剩余右肺组织浸泡于 10% 中性福尔马林液中固定 48 h,常规石蜡包埋,5 μm 厚连续切片。取出心脏,去掉心房及大血管,游离右心室(RV)和左心室加室间隔(LV + S),洗去血液,用滤纸吸去表面水分,分别称重,并计算 RV/(LV + S)%。

1.6 新生内膜的形态学观察

光镜弹力纤维染色切片,每张切片随机观察 25 根管径在 15 ~ 100 μm 的肺小动脉。在内弹力板内侧、内皮细胞外侧部分即为新生内膜。根据新生内膜所致血管阻塞计分:无新生内膜形成为 0 分;管腔阻塞不超过 50% 为 1 分;管腔阻塞超过 50% 为 2 分,结果累加以均数 ± 标准差表示。

1.7 基质金属蛋白酶表达的检测

1.7.1 MMP2 和 MMP9 的免疫组化检测 LsAB 法染色后,用 400 倍光镜下观察阳性细胞的分布。每份标本随机观察 20 根管径在 15 ~ 150 μm 的肺小动脉,将染色强度计分:0 分为无色,棕色较浅者计为 1,棕色较深者计为 2。将阳性范围(阳性所占组织的面积比例)分为 0,1,2,3,无表达者计为 0,表达范围 0% ~ 10% 者计为 1,10% ~ 50% 者计为 2, > 50% 者计为 3。将强度与范围相乘,得到 0,1,2,3,4,6,再将结果为 0,1 的计为 0 (-, 阴性),2,3 计为 1 (+ , 阳性),4,6 计为 2 (+ + , 强阳性),积分以均数 ± 标准差表示结果并比较。对上述半定量方法行观察者内和观察者间的一致性检查,其 Kappa 值均大于 0.75,说明具有可以接受的可重复性和观察者间一致性。

1.7.2 MMP2, MMP9 的荧光定量 PCR 取冰冻肺组织,用 Trizol 法提取其总 RNA,以其中的 mRNA 作为模板,采用特异性引物, MMP2 上游引物: 5'-GAGTTGGCAGTGC AATACCT-3' MMP2 下游引物: 5'-CCAAAGAACTTCTGCATCTTCT-3' 扩增片段长: 104bp, MMP9 上游引物: 5'-CTTCGAGGGCCACTC-CTACT-3' MMP9 上游引物: 5'-CAGTGACGTCG-GCTCGAGT-3', 扩增片段长: 129 bp, 管家基因 GAPDH 上游引物: 5'-CCTCAAGATTGTCAGCAAT-3', 下游引物: 5'-CCATCCACAGTCTTCTGAGT-3', 扩增片段长 141 bp。利用逆转录酶反转录成 cDNA,再行常规 PCR,经适当浓度琼脂糖凝胶电泳成像分析,目的条带清晰且没有杂带,说明引物设计合成无误,最后进行荧光定量 PCR。在测定目的基因的同时测定某一内源性管家基因(内参),以内参为比较标准,折算出各样本靶基因的相对内参的校正数量关系 $\Delta Ct, \Delta\Delta Ct = [Ct\ GI(待测样品) - Ct\ GAPDH(待测样品)] - [Ct\ GI(校正样品) - Ct\ GAPDH(校正样品)]$ 。GI 是目的基因,校正样品是任何被选做代表 1 倍目的基因表达量的样品。所以, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示的是实验组目的基因的表达相对于对照组的变化倍数,以 $\Delta\Delta Ct$ 为单位进行统计学处理。由于 $\Delta\Delta Ct$ 代表基因表达量的负指数,因而数值越小表示基因表达量越大。

1.8 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示,进行方差分析和 q 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义,应用 SPSS11.5 软件包进行统计处理。

2 结果

2.1 肺动脉高压动物模型的建立及雷公藤甲素干预的效果

由表 1 可以看出:本文采用左肺切除加 MCT 成功地建立了严重肺动脉高压的大鼠模型。模型组动物的肺动脉压(mPAP)明显增高,右心室明显肥厚, RV/(LV + S)比值增大。在内弹力板内侧、内皮细胞外侧部分可见新生内膜形成,造成显著肺小动脉内径缩小,甚至整个血管完全堵塞,符合梗阻性肺动脉高压的形态学特征。而采用雷公藤甲素干预,不论是连续治疗组和延迟治疗组各指标均较模型组和各自的安慰剂组减低 ($P < 0.05$),说明雷公藤甲素针对该模型所致肺动脉高压、右心室肥厚和新生内膜形成用连续和延迟两种干预方案均有明显效用;两治疗组间比较差异有显著性 ($P < 0.05$),结果显示连续治疗组比延迟治疗组干预效果更明显。两安慰剂组与模型组相比则差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组 m P AP,RV/(LV + S),VOS 的比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	mPAP(mmHg)	RV/(LV + S) (%)	VOS
①组	16.70 ± 1.16.	22.76 ± 3.01	0.000 ± 0.000.
②组	38.10 ± 1.20 ^a	62.45 ± 5.28 ^a .	1.736 ± 0.080 ^a .
③组	20.80 ± 1.03 ^b	45.60 ± 7.89 ^b	1.000 ± 0.072 ^b
④组	37.30 ± 1.49	62.08 ± 5.56	1.712 ± 0.075
⑤组	26.20 ± 1.03 ^c	55.15 ± 3.32 ^c	1.288 ± 0.113 ^c
⑥组	38.00 ± 1.15	62.72 ± 5.30	1.728 ± 0.070

注:各组资料进行方差分析,各项指标组间比较:a 与①组比较 $P < 0.01$,b 与④组比较 $P < 0.05$,c 与⑥组比较 $P < 0.05$

2.2 雷公藤甲素对肺动脉高压动物模型肺组织基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 的影响

肺组织基质金属蛋白酶的检测表明,肺动脉高压动物模型 MMP2 和 MMP9 有明显增高,其组织分布以肺小动脉血管壁最为突出(表 2,3)。

MMP2, MMP9 的免疫组化染色阳性为细胞浆呈黄色或棕黄色,可见肺间质和肺血管壁上均有阳性表达(血管壁则主要分布在内膜和外膜及壁周边,中膜也有少量表达)。计数肺血管壁上的阳性表达,正常组血管壁几乎未见表达,模型组表达明显增加 ($P < 0.05$)。基质金属蛋白酶 mRNA 的荧光定量 PCR 检测结果显示模型组肺组织 MMP2 和 MMP9 表达显著增高,结果与肺组织 MMP2 和 MMP9 的免疫组化染色结果基本一致。

经雷公藤甲素干预,两治疗组 MMP2 和 MMP9 免疫组化染色阳性表达量较模型组和两安慰剂组降低,差别有统计学意义($P < 0.05$);MMP2 和 MMP9 表达量在两治疗组之间差别无统计学意义($P > 0.05$)。两治疗组 MMP2 和 MMP9 的 mRNA 的荧光定量 PCR 亦出现一致的变化趋势。

表 2 各组肺小动脉血管壁 MMP2 和 MMP9 免疫组化染色积分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP2	MMP9
①组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
②组	1.48 ± 0.35 ^a	1.95 ± 0.22 ^a
③组	0.48 ± 0.20 ^b	0.82 ± 0.10 ^b
④组	1.54 ± 0.32	1.90 ± 0.16
⑤组	0.50 ± 0.24 ^c	0.94 ± 0.07 ^c
⑥组	1.44 ± 0.41	1.96 ± 0.20

各组资料进行方差分析,各项指标组间比较:a 与①组比较 $P < 0.05$,b 与④组比较 $P < 0.05$,c 与⑥组比较 $P < 0.05$

表 3 各组 MMP2 和 MMP9 的 mRNA 的荧光定量 PCR 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP2 m RNA $\Delta\Delta Ct$	MMP9 m RNA 相对 $\Delta\Delta Ct$
①组	5.50 ± 0.67	4.95 ± 0.69
②组	0.85 ± 0.67 ^a	0.85 ± 0.67 ^a
③组	4.60 ± 0.57 ^b	4.00 ± 0.53 ^b
④组	0.75 ± 0.63	0.90 ± 0.57
⑤组	3.50 ± 0.47 ^c	2.90 ± 0.39 ^c
⑥组	0.68 ± 0.51	0.77 ± 0.52

各组资料进行方差分析,各项指标组间比较:a 与①组比较 $P < 0.05$;b 与④组比较 $P < 0.05$; c 与⑥组比较 $P < 0.05$

3 讨论

各种病因的肺动脉高压症最终发生相似的肺动脉重构,主要包括肺小动脉中膜平滑肌的增殖、肥厚、新生内膜形成,外膜增生肥厚,末梢小动脉的肌化和小动脉数量的减少,以及细胞外基质(ECM)的重构,如基质沉着的增加。目前认识到,除了细胞成分的重构外,ECM 的重构在肺动脉高压发病机制中所起的作用不容忽视。各种肺动脉高压发病早期出现小动脉内弹力板的脆裂,可能让各种促增殖因子进入血管壁,进而研究发现各种基质蛋白酶的上调、激活和生长因子的释放密切相关,某些中间产物例如 Ⅰ型胶原(C-TN-C)又反过来调节/放大平滑肌细胞的增殖。Cowan 等^[6]用动物实验证明,丝氨酸弹力蛋白酶(SE)抑制剂和 MMP 抑制剂可以诱导肺血管疾病进行性地发生退行性变,换言之可以有效的逆转慢性肺动脉高压的血管重构过程。此项成果被誉为“开始阐明肺动脉高压血管重构的病理生理机制,治疗肺动脉高压的创新思路”。

基质金属蛋白酶及其抑制物(MMPs/TIMP)的异常表达或失衡在肺动脉高压血管重构中的作用日渐受到重视,除动物模型研究外,最近在人类原发性肺动脉高压也得到验证^[7]。低氧和野百合碱实验性肺动脉高压的研究证明肺高压进展与胶原酶活性的增加同步,主要是 MMP-2,而 MMP9 在两模型中几乎无变化。MMP2 主要在上皮细胞,内皮细胞,成纤维细胞表达;MMP9 主要在炎症细胞表达。体循环的研究提示 MMP2 不论腔内压力高低都可因血管或基质重构而激活,而 MMP9 表达增加在高压基础上与血管扩张相一致,所以,MMP2,MMP9 在血管重构中作用不一样^[8]。肺动脉高压有多种炎性细胞的参与^[9],在本模型既有右肺血流量倍增使肺血管压力上升,也有 MCT 诱导的炎症反应,其中巨噬细胞和肥大细胞在肺动脉高压形成过程中产生了多种生长因子可调节基质蛋白的合成^[10],因此 MMP2 和 MMP9 表达在本模型均增加可能与此有关。我们观察到在雷公藤甲素干预治疗使肺动脉高压血管重构被阻抑的同时出现 MMP2 和 MMP9 表达的回降,强烈提示 MMP2 和 MMP9 活性增高在肺动脉高压血管重构的发病机制中可能起到重要作用。

雷公藤甲素主要通过抑制 AP-1 和 NF- κ B 活性抑制 MMPs 表达,且在多种情况下都可影响 MMPs。治疗风湿性关节炎可能通过抑制 IL-1 α 诱导产生的 proMMP-1,-3 以及脂多糖(LPS)诱导产生的 proMMP-1,-3 并刺激 IL-1 处理的滑液纤维原细胞 TIMP 上调^[11];在软骨细胞雷公藤甲素还部分或完全抑制 TNF- α ,IL-1 和 IL-17 诱导的 MMP-3,13 的 mRNA 和蛋白的表达^[12];雷公藤甲素在角膜成纤维细胞还呈剂量和时间依赖性抑制 IL-1 β 诱导的 MMP-1,-2,-3,-9 的表达^[13]。由于雷公藤甲素主要作用机制与抑制了 NF- κ B,TNF- α ,IL-1,TGF- β 和激活干扰素(IFN)- γ 等因子有关。而 TNF- α ,IL-1 都是 MMP9 的上调因素;LPS 和 TGF- β 是 MMP2 的上调因素,(IFN)- γ 是 MMP2 下调因素。以上研究资料强烈提示雷公藤甲素可通过影响多种细胞因子下调 MMP2 和 MMP9 的活性。据此我们设想雷公藤甲素抑制模型肺血管重构、延缓或逆转肺动脉高压的形成的机制也可能与该药物对 MMPs 的下调作用有关。

本试验通过肺组织石蜡切片 MMP2,MMP9 免疫组化定位半定量和肺组织实时荧光定量 PCR 法测定结果显示模型组 MMP2 和 MMP9 表达量较正常组增加(定位主要在肺间质和肺血管壁上),雷公藤甲素两治疗组可使 MMP2 和 MMP9 表达量均降

低($P<0.05$),两治疗组与正常组之间差别有统计学意义($P<0.05$),两治疗组之间差别无统计学意义($P>0.05$)。这与 Vaszar 等^[3]通过肺切除加野百合碱模型探讨雷公藤甲素治疗肺高压的作用机制时,在 mRNA 水平提示 MMP-2 在术后第 35 天同正常比增加了 4 倍,用雷公藤甲素治疗可使之降低的结果一致。本试验模型组大鼠右肺的肺血管血流量大压力高,因此激活 MMP9 并影响基质重构是一种可能的解释。同时 Vaszar 等^[3]实验结果显示了雷公藤甲素下调纤维蛋白溶酶原激活抑制因子 PAI-1 并对间充质溶解素也有所影响,而血浆纤溶酶是已知的生理性 MMPs 激活因子,这可能是雷公藤甲素调节基质金属蛋白酶活性的另一可能的途径,其具体的分子机制则有待进一步探讨。

[参 考 文 献]

[1] Faul JL, Nishimura T, Berry GJ, Benson GV, Pearl RG, Kao PN. Triptolide attenuates pulmonary arterial hypertension and neointimal formation in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(6): 2252-2258.

[2] Tao QS, Ren JA, Li JS. Triptolide suppresses IL-1 β -induced chemokine and stromelysin-1 gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(1): 81-88.

[3] Vaszar LT, Nishimura T, Storey JD, Zhao G, Qiu D, Faul JL, et al. Longitudinal transcriptional analysis of developing neointimal vascular occlusion and pulmonary hypertension in rats[J]. *Physiol Genomics*, 2004, 17(2): 150-156.

[4] Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, Yilmaz H, Butrous G, Ermert L, et al. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J*

Respir Crit Care Med, 2004, 169(1): 39-45.

[5] Tang JR, Markham NE, Lin YJ, Memurthy IF, Kinsella JP, Abman SH, et al. Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(2): 344-351.

[6] Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression, of vascular disease [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(1): 21-34.

[7] Lepetit H, Eddahibi S, Fadel E, Frisidal E, Munaut C, Noel A, et al. Smooth muscle cell matrix metalloproteinases in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(5): 834-842.

[8] Lehoux S, Lemarie CA, Esposito B, Lijnen HR, Tedgui A. Pressure-induced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling[J]. *Circulation*, 2004, 109(8): 1041-1047.

[9] Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(2): 358-363.

[10] 李萍,周同甫,张涛,豆虎,赵亮,栗军,等.大鼠肺动脉高压模型中肺组织肥大细胞及巨噬细胞数量的变化[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2006, 37(2): 208-211.

[11] Sylvester J, Liacini A, Li WQ, Dehnade F, Zafarullah M. Tripterygium wilfordii Hook F extract suppresses proinflammatory cytokine-induced expression of matrix metalloproteinase genes in articular chondrocytes by inhibiting activating protein-1 and nuclear factor- κ B activities[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(5): 1196-1205.

[12] Liacini A, Sylvester J, Zafarullah M. Triptolide suppresses proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase and aggrecanase-1 gene expression in chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(1): 320-327.

[13] Lu Y, Fukuda K, Seki K, Nakamura Y, Kumaqai N, Nishida T. Inhibition by triptolide of IL-1-induced collagen degradation by corneal fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(12): 5082-5088.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

欢迎订阅《中国小儿急救医学》杂志

《中国小儿急救医学》(原刊名小儿急救医学)是中华人民共和国卫生部主管,中华医学会和中国医科大学主办的中华医学会系列杂志之一,是国内儿科领域中唯一一本反映危重症急救方面的国家级专业学术期刊。为中国科技论文统计源期刊,中国科技类核心期刊,美国《化学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》来源期刊。本刊设有专题讨论、论著、经验交流、综述、讲座、儿科急诊室、教学查房、继续教育园地、临床病例(理)讨论、短篇报道等栏目。

《中国小儿急救医学》杂志主要读者对象为全国各级医院的儿科医生,尤其是 PICU、NICU 或急诊室的儿科医生。本刊为双月刊,双月 20 日出版,国内外公开发行人,刊号为 CN11-5454/R,ISSN1673-4912。每期定价 8 元,全年 48 元。通过邮局发行,邮发代号 8-72。欢迎广大读者订阅。漏订者可汇款至《中国小儿急救医学》杂志编辑部,联系地址:沈阳市和平区三好街 36 号,邮编:110004。汇款时,请写清收件人的姓名、详细地址、邮编及所订杂志的期号和册数,不另寄邮费。电话:024-83956553,024-23926292。传真:024-23926295。E-mail:xejjyxzzh@yahoo.com.cn。

《中国小儿急救医学》编辑部