

· 实验研究 ·

水通道蛋白 1,5 与新生鼠高氧肺损伤肺水肿的关系研究

岳冬梅, 薛辛东

(中国医科大学附属第二临床学院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 水通道蛋白(aquaporin, AQP)是新近发现的一组与水通透性有关的细胞膜转运蛋白, 该文旨在探讨高氧损伤状态下, 肺组织内 AQP₁, AQP₅ 的动态变化规律及其在肺水肿中的作用。方法 新生鼠 200 只, 依据吸氧浓度 (FiO₂) 分组: 实验组 1 (FiO₂ = 0.8)、实验组 2 (FiO₂ = 0.6)、实验组 3 (FiO₂ = 0.4)、空气对照组 (FiO₂ = 0.21)。每组分别于实验后 1, 3, 5, 7, 14 d 行 AQP₁, AQP₅ Western 印迹检测, 同时检测肺湿/干重比值 (wet/dry weight ratio, W/D), BALF 中蛋白含量。结果 高氧各组肺 W/D 比值、BALF 中蛋白含量与空气组相比均显著增加, 并随吸氧浓度、暴露时间的增加而增加。实验组 AQP₁ 第 3 天表达开始降低, 第 5 天, 第 7 天明显降低 ($P < 0.05$), 第 14 天有所恢复。实验组 AQP₅ 表达低于对照组, 第 1, 3 天呈稍高表达, 以后随日龄增加逐渐降低 ($P < 0.05$)。总趋势上 AQP₁, AQP₅ 的表达在实验组 3、实验组 2、实验组 1 依次降低。结论 AQP₁, AQP₅ 在高氧肺损伤时表达降低, 并与肺水肿的严重程度相关。 [中国当代儿科杂志, 2006, 8(2):147-150]

[关键词] 水通道蛋白; 高氧; 肺损伤; 肺水肿; 新生鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)02-0147-04

Relationship between expression of aquaporin-1, -5 and pulmonary edema in hyperoxia-induced lung injury in newborn rats

YUE Dong-Mei, XUE Xin-Dong. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Xue XD, Email: xdxue@163.com)

Abstract: Objective Aquaporin (AQP) is a group of cell membrane transporting proteins. The study was designed to investigate the changes of AQP₁ and AQP₅ in the lung tissue under hyperoxia and their roles in pulmonary edema. **Methods** Two hundred newborn rats were randomized into different oxygen concentrations exposure: FiO₂ = 0.80 (Experimental group 1), FiO₂ = 0.60 (Experimental group 2), FiO₂ = 0.40 (Experimental group 3) and FiO₂ = 0.21 (Air control group). Rats were sacrificed at 1, 3, 5, 7 and 14 days after the beginning of experiment (10 rats each time point). The expressions of AQP₁ and AQP₅ were examined by Western Blot. The ratio of lung wet weight to lung dry weight (wet-to-dry weight ratio, W/D), and the protein content in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were measured. **Results** Compared with the Air control group, the W/D ratio and the protein content in BALF in the three experiment groups increased significantly and the increased extent was positively related to the duration and the oxygen concentration of hyperoxia-exposure. The expression of AQP₁ in the experimental groups began to decrease at the 3rd day and significant differences were found at the 5th and the 7th days after hyperoxia-exposure compared with that in the Air control group ($P < 0.05$). The AQP₁ expression was restored somewhat at the 14th day after hyperoxia-exposure, but it was still lower in the Experimental groups 1 and 2 than that in the Air control group ($P < 0.05$). The expression of AQP₅ in the experimental groups were reduced compared with that in the Air control group 3 days after hyperoxia-exposure and the decrease of AQP₅ expression was associated with duration of hyperoxia-exposure. The comparison among three experimental groups showed that the decrease of AQP₁ and AQP₅ expressions was associated with the concentration of hyperoxia-exposure. **Conclusions** The expressions of AQP₁ and AQP₅ decreased in hyperoxia-induced lung injury and correlated with the severity of pulmonary edema. [Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(2):147-150]

Key words: Aquaporin; Hyperoxia; Lung injury; Pulmonary edema; Rats, newborn

临床研究表明, 高氧肺损伤的程度与吸入气体的氧浓度 (FiO₂) 及吸氧时间密切相关。水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 是新近发现的一组与水通透性有关的细胞膜转运蛋白, 它的发现在分子水平上揭示了水

跨膜转运调节机制。有学者研究发现: AQP₁, AQP₅ 敲除鼠的肺泡水渗透力降低 10 倍; Towre 发现小鼠在腺病毒感染后 AQP₁, AQP₅ 明显下降, AQP₁, AQP₅ 不但表达于肺部感染部位, 而且表达于全肺, 这是首次研究

[收稿日期] 2005-12-16; [修回日期] 2005-01-12

[基金项目] 国家自然科学基金主任基金 (编号: 30440056)

[作者简介] 岳冬梅, 女, 博士在读, 副主任医师。主攻方向: 新生儿急救。

[通讯作者] 薛辛东, 教授, 中国医科大学第二附属医院儿科, 邮编: 110004

显示与肺部感染、水肿有关。是否高氧刺激早期就存在 AQP₁, AQP₅ 表达下调, 导致水的异常跨膜转运和水在肺组织的异常积聚进而导致肺损伤, 目前尚不清楚。因此我们以新生 Wistar 大鼠为研究对象, 使其吸入不同浓度高氧制备慢性肺疾病 (chronic lung injury, CLD) 动物模型, 对高氧暴露不同时间大鼠肺组织中 AQP₁, AQP₅ 的蛋白表达情况进行动态观察, 其目的在于探讨高氧损伤状态下, 肺组织内 AQP₁, AQP₅ 的动态变化规律及其在肺水肿中的作用。

1 对象与方法

1.1 实验动物及分组

Wistar 大鼠雌雄交配 (4:1), 孕 21~23 d 自然分娩的新生鼠 200 只, 生后 12 h 内 (0 d) 依据吸氧浓度 (FiO₂) 随机分组: 实验组 1 (FiO₂ = 0.8)、实验组 2 (FiO₂ = 0.6)、实验组 3 (FiO₂ = 0.4), 对照组 (FiO₂ = 0.21)。

1.2 动物模型的制作

高氧组置于氧箱 (有机玻璃箱) 中, 持续吸入氧气, 氧浓度分别维持在 80%, 60%, 40%, 每日用数字式测氧仪监测 (美国 OM-25ME), 用钠石灰吸收 CO₂, 使其浓度小于 0.5%, 温度 25~26℃, 湿度 60%~70%, 每天开箱 0.5 h, 喂水及饲料, 更换垫料, 每天将母鼠与吸空气母鼠互换以避免代母鼠因氧中毒而致护理能力降低。空气对照组置于空气中 (氧浓度 0.21), 饲养条件与高氧组相同^[1]。

1.3 标本采集

每组分别于实验后 1, 3, 5, 7, 14 d 随机选取 10 只鼠, 称重, 5% 戊巴比妥钠腹腔麻醉, 无菌取肺组织, 以无菌生理盐水洗净残血, 吸干水分, 右上、中肺置 Eppendorf 管内, 于 -80℃ 冰箱保存, 用于 AQP₁, AQP₅ Western 检测; 取右下肺测肺湿/干重比值 (W/D); 气管插管, 向左肺内缓慢注入冷生理盐水 0.5 mL, 然后回抽, 反复操作 3 次, 80%~90% 回收, 收集 BALF, 3 000 r/min 离心, 10 min, 吸取上清液测蛋白含量。

1.4 Western Blot 法检测肺组织 AQP₁, AQP₅ 表达的动态改变

各时间点每组取 5 份标本, 将肺组织匀浆后测蛋白浓度, 用 12% 的 SDS-PAGE 胶电泳转移至纤维素膜上, 然后 5% 牛血清白蛋白 (BSA) 封闭 1 h, 加 AQP₁, AQP₅ (武汉博士德公司) 各自抗体孵育一夜, 加碱性磷酸酶标记的二抗进行杂交 2 h, 然后显色。扫描后用 Fluochem 凝胶图像分析系统进行扫描分析。肺组织内的蛋白用灰度值表示, 蛋白灰度值越

高表示蛋白含量越多。

1.5 统计学分析

应用 SPSS11.5 统计软件进行统计学处理, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 单因素多水平比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验, 采用双变量相关分析对 W/D 比值、BALF 中蛋白含量与吸氧浓度的相关关系进行分析。比较结果的差异性均以 $P < 0.05$ 为标准。

2 结果

2.1 一般情况

高氧 1 d 反应尚好, 肤色红润, 脱离氧气无呼吸困难; 高氧 3 d, 反应较好, 个别精神倦怠, 饮食减少, 离氧后呼吸加快; 高氧 5 d 时, 反应可, 精神不振, 饮食不佳, 离氧后呼吸频率加快; 高氧 7 d 表现为精神萎靡, 厌食, 离氧后呼吸急促, 轻度三凹征, 无发绀; 高氧 14 d 反应差, 毛发无光泽, 体重减轻, 离氧后 5~10 min 呼吸困难, 三凹征明显, 唇、舌、鼻尖发绀, 头部颤动, 个别很快死亡。

2.2 干湿重比值、BALF 中蛋白含量

高氧 1 d 可见肺 W/D 增高, 但与空气组相比无显著性差异 ($P > 0.05$), 高氧 5, 7, 14 d 肺 W/D 明显高于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 干湿重比值实验组 3、实验组 2、实验组 1 基本上逐渐升高, 5, 7 d 时差异有显著性 (表 1); 高氧各组 BALF 中蛋白含量与空气组相比均明显增加 ($P < 0.05$), 7 d 内随暴露时间延长呈上升趋势 (表 2), BALF 中蛋白含量实验组 3、实验组 2、实验组 1 基本上也逐渐升高, 5 d, 7 d 时差异有显著性。

2.3 高氧后新生大鼠肺组织 AQP₁, AQP₅ 蛋白表达的动态变化

Western 结果显示: 对照组正常肺组织 AQP₁ 呈阳性表达, 第 5, 7 天维持在较高水平, 第 14 天逐渐降低。实验组第 3 天表达即降低, 第 5, 7 天明显降低, 第 14 天有所恢复; 对照组肺组织 AQP₅ 呈阳性表达, 第 3, 5 天表达增加, 第 7 天表达更加明显, 第 14 天略降低。实验组表达低于对照组, 第 1, 3 天呈稍高表达, 以后随日龄增加逐渐降低。在总趋势上 AQP₁, AQP₅ 蛋白表达实验组 3、实验组 2、实验组 1 依次降低。见表 3, 4。Western 电泳条带见图 1, 2。

2.4 相关性分析

对肺组织湿干重比值、BALF 中总蛋白含量与吸氧浓度的相关关系进行分析表明, 肺组织各时相点肺湿干重比值、BALF 中总蛋白含量与吸氧浓度显著正相关 ($P < 0.05$) (见表 5)。

表1 肺湿/干重比值的动态变化

(n=10, $\bar{x} \pm s$)				
日龄 (d)	对照组	实验组1	实验组2	实验组3
1	4.85 ± 0.19	4.92 ± 0.25	4.88 ± 0.22	4.91 ± 0.17
3	4.96 ± 0.37	5.36 ± 0.29	5.24 ± 0.36	5.37 ± 0.28
5	4.93 ± 0.25	5.79 ± 0.38 ^{a,b,c}	5.43 ± 0.27 ^a	5.49 ± 0.31 ^a
7	4.71 ± 0.34	5.88 ± 0.45 ^{a,b,c}	5.61 ± 0.32 ^{a,b}	5.27 ± 0.43 ^a
14	4.74 ± 0.23	5.62 ± 0.47 ^{a,b}	5.65 ± 0.34 ^{a,b}	5.11 ± 0.39

a 与对照组比较 $P < 0.05$; b 与实验组3比较 $P < 0.05$; c 与实验组2比较 $P < 0.05$

表3 肺组织 AQP₁ 蛋白表达的动态变化

(n=5, $\bar{x} \pm s$)				
日龄 (d)	对照组	实验组1	实验组2	实验组3
1	135.60 ± 7.46	121.60 ± 8.45	133.20 ± 8.75	153.00 ± 6.15
3	139.40 ± 6.57	108.40 ± 6.34	107.80 ± 7.63	135.40 ± 10.67
5	158.40 ± 12.29	67.2 ± 10.67 ^{a,b,c}	99.60 ± 11.17 ^a	118.20 ± 7.98 ^a
7	196.00 ± 9.18	54.40 ± 4.96 ^{a,b}	62.40 ± 7.25 ^{a,b}	88.20 ± 8.75 ^a
14	115.20 ± 10.23	70.20 ± 5.87 ^{a,b}	81.40 ± 10.68 ^{a,b}	110.40 ± 9.36

a 与对照组比较 $P < 0.05$; b 与实验组3比较 $P < 0.05$; c 与实验组2比较 $P < 0.05$

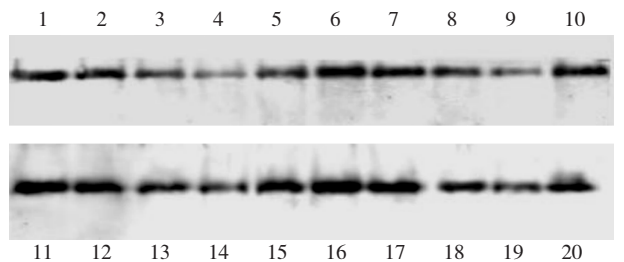


图1 Western Blot 检测肺组织 AQP₁ 的蛋白表达。1-20 依次为实验组1:1, 3, 5, 7, 14 d; 实验组2:1, 3, 5, 7, 14 d; 实验组3:1, 3, 5, 7, 14 d; 对照组:1, 3, 5, 7, 14 d

表5 各时相点肺湿干重比值及 BALF 中总蛋白含量与吸氧浓度的关系

日龄	肺湿干重比值与吸氧浓度		BALF 中总蛋白含量与吸氧浓度	
	r	p	r	p
1 d	0.735	<0.01	0.465	>0.05
3 d	0.723	<0.01	0.843	<0.01
5 d	0.812	<0.01	0.895	<0.01
7 d	0.885	<0.01	0.893	<0.01
14 d	0.839	<0.01	0.788	<0.01

3 讨论

近年来,随着医疗水平的提高,一些经过抢救而存活的极低出生体重儿的生存率大大提高,随之而来的 CLD 发生率也呈上升趋势。吸入高浓度氧目前被认为是引起新生儿 CLD 发生的最常见和最危险因素^[2]。

本实验表明高氧暴露 3~14 d, I 型、II 型肺泡上皮

表2 BALF 中总蛋白的动态变化(g/L)

(n=10, $\bar{x} \pm s$)				
日龄 (d)	对照组	实验组1	实验组2	实验组3
1	0.38 ± 0.09	0.42 ± 0.08	0.36 ± 0.06	0.39 ± 0.09
3	0.37 ± 0.08	0.57 ± 0.07 ^a	0.44 ± 0.10	0.49 ± 0.05
5	0.42 ± 0.11	0.79 ± 0.10 ^{a,b,c}	0.65 ± 0.13 ^a	0.51 ± 0.06
7	0.48 ± 0.12	1.10 ± 0.26 ^{a,b,c}	0.83 ± 0.18 ^{a,b}	0.68 ± 0.10 ^a
14	0.55 ± 0.10	0.78 ± 0.09 ^{a,b}	0.62 ± 0.12	0.53 ± 0.11

a 与对照组比较 $P < 0.05$; b 与实验组3比较 $P < 0.05$; c 与实验组2比较 $P < 0.05$

表4 肺组织 AQP₅ 蛋白表达的动态变化

(n=5, $\bar{x} \pm s$)				
日龄 (d)	对照组	实验组1	实验组2	实验组3
1	134.60 ± 10.16	103.20 ± 9.74	112.40 ± 10.11	100.20 ± 7.05
3	159.20 ± 11.28	146.60 ± 10.56 ^a	157.20 ± 12.15	149.00 ± 12.26
5	145.40 ± 16.79	97.00 ± 8.98 ^{a,b}	101.20 ± 9.19 ^{a,b}	157.40 ± 14.31
7	168.40 ± 11.07	81.20 ± 9.37 ^{a,b}	88.60 ± 8.36 ^a	112.40 ± 9.44 ^a
14	102.20 ± 9.21	57.60 ± 6.24 ^{a,b,c}	87.40 ± 7.45	93.20 ± 8.03

a 与对照组比较 $P < 0.05$; b 与实验组3比较 $P < 0.05$; c 与实验组2比较 $P < 0.05$

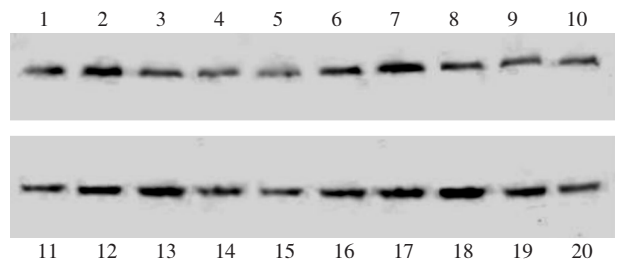


图2 Western Blot 检测肺组织 AQP₅ 的蛋白表达。1-20 依次为实验组1:1, 3, 5, 7, 14 d; 实验组2:1, 3, 5, 7, 14 d; 实验组3:1, 3, 5, 7, 14 d; 对照组:1, 3, 5, 7, 14 d

细胞的形态和功能均受损。正常状态下,表面活性物质分泌到肺泡腔后以极快的速度分布于肺泡表面形成一层与空气临界的液态膜,它不仅构成气血屏障的重要组成部分,而且在降低肺泡表面张力、稳定肺泡直径、降低肺泡间隔内毛细血管壁通透性,清除组织液,防止肺水肿等方面都有重要作用^[2]。目前对高氧肺损伤的研究常局限于吸入 >90% O₂, 该浓度的肺损伤基本确定。但对于临床上常见的一段时间内吸入 40%~80% O₂ 是否会引起肺损伤,肺损伤与吸氧浓度和时间的关系,目前并无报道。因此本研究观察了新生鼠分别吸入 80%、60%、40% O₂ 和正常空气肺组织 BALF 中蛋白总量及 W/D 比值的变化,发现肺组织 BALF 中蛋白总量及 W/D 比值与吸氧浓度、吸氧时间显著正相关 ($P < 0.05$), 新生鼠吸入 80% O₂ 3 d 后 BALF 中蛋白总量即显著高于吸入 60% O₂、40% O₂ 或正常空气的新生鼠 ($P < 0.05$), 而吸入 60% O₂ 5 d

后 BALF 中蛋白总量及 W/D 比值显著高于正常空气的新生鼠 ($P < 0.05$), 吸入 40% O_2 7 d 后 BALF 中蛋白总量及 W/D 比值亦显著高于吸入正常空气的新生鼠 ($P < 0.05$)。本实验揭示新生鼠随着吸氧浓度的增高和时间的延长, 肺损伤加重。这提示不仅要注意到吸入 80% 以上的 O_2 会引起肺损伤, 而且对长时间吸入 40% ~ 60% O_2 亦应重视, 要适当控制吸氧浓度和吸氧时间。说明吸入高浓度氧可加重肺损伤, 因此应在满足组织氧供的前提下, 应用接近生理水平的较低浓度的氧气以减轻肺损伤。

至今在哺乳动物已发现 10 种水通道 (AQP₀ ~ AQP₉), 它们都有增加浆膜面水通透的功能。目前确认在肺组织中有 4 种重要的水通道蛋白 (AQP₁、AQP₃、AQP₄、AQP₅), King^[3] 通过 RT-PCR 和免疫组化染色技术发现 AQP₁ 主要表达于胸膜脏层周围毛细血管内皮细胞腔膜面和基侧膜面和脏层胸膜的间皮细胞, 肺泡 II 型上皮细胞也有表达, AQP₁ 还存在于气管腔上皮细胞顶膜面和支气管粘膜下腺中的上皮细胞; AQP₃ 存在于大气道表面上皮细胞和腺泡细胞的基底膜, 在小气道 AQP₃ 的表达从基底膜转换为顶质膜, 而且 AQP₃ 被确认为只存在人的气道的这一区域^[3]; AQP₄ 分布于大小气道上皮, 肺泡内皮细胞, 纤毛管及腺泡细胞的基缘膜^[4]; AQP₅ 主要分布于肺泡 I 型上皮细胞。目前对 AQP₅ 的表达在肺损伤中的作用仍有争议^[5], 高氧肺损伤模型中 AQP₁ 和 AQP₅ 的表达变化研究甚少。肺泡上皮由 I 型肺泡上皮细胞 (AEC-I) 和 II 型肺泡上皮细胞 (AEC-II) 构成, 彼此紧密连接。肺泡上皮细胞间的紧密连接限制了液体由细胞间通过, 因此液体通过肺泡上皮的方式为跨细胞膜转运。水通道在肺泡 I 型细胞和 II 型细胞均有分布: AQP₁ 分布在 AEC-II, 其数目较少; AQP₅ 分布于 AEC-I 上, I 型细胞覆盖肺泡总面积的 95%, 为气体交换的主要场所, 肺泡上皮对水的通透能力主要取决于 I 型细胞^[6~8]。AQP₁ 和 AQP₅ 只转运水, 其他溶质均不能通过^[9~11]。有研究^[12] 显示: 内毒素致急性肺损伤 (ALI) 时时 AQP₁ 及 AQP₅ 在呼吸膜的表达减少, 提示 ALI 时 AQP₁ 和 AQP₅ 的下降表达可能与其液体转运的异常有关。我们的研究结果显示高氧肺损伤后 AQP₁ 的表达明显降低, 高氧肺损伤后 3 ~ 7 d 是肺水肿的高峰期, 而此时 AQP₁ 的表达也持续下降, 提示 AQP₁ 的降低可能与肺水肿的形成有关, 高氧暴露 14 d 时 AQP₁ 表达较 7 d 时增加, 表明 AQP₁ 有所恢复, 这与 14 d 时肺水肿的减轻是相一致的。这一结果同时也表明 AQP₁ 的表达水平与肺水肿的严重程度密切相关。因而我们推测高氧肺损伤早期可能由于某些炎症介质

的作用使大鼠肺组织 AQP₁ 的表达下降, 使肺泡-毛细血管水通透性降低, 这可能是肺水肿形成的原因之一。

AQP₅ 在肺组织的分布和表达与其功能密切相关。AQP₅ 分布于 I 型细胞上, 其基因或蛋白的表达降低是 AEC-I 损伤的特异性标志, 其作用主要是清除肺泡腔内水份^[3]。高氧损伤后 3 ~ 7 d, 肺水肿达到高峰期, 出现肺泡性肺水肿, AQP₅ 表达显著下降。本实验结果显示, AQP₅ 的表达下降, 与早期肺水肿的形成相一致, 同时也提示高氧肺损伤时 AEC-I 的数量严重不足。提示肺损伤后 AQP₅ 表达下调与肺泡上皮液体转运功能降低有关, 可能是导致肺泡水肿形成的重要因素之一。

[参 考 文 献]

- [1] Xu F, Fok TF. Hyperoxia-induced lung injury in premature rat: description of a suitable model for the study of lung diseases in newborns[J]. Chin Med J, 1998, 111(7): 619-624.
- [2] Warner BB, Stuart LA, Papes RA, Wispe JR. Functional and pathological effects of prolonged hyperoxia in neonatal mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 1998, 275 (1 Pt 1): L110-117.
- [3] King LS, Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels [J]. Annu Rev Physiol, 1996, 58: 619-648.
- [4] Marinelli RA, Tietz PS, Pham LD, Rueckert L, Agre P, LaRusso NF. Secretin induces the apical insertion of aquaporin-1 water channels in rat cholangiocytes [J]. Am J Physiol, 1999, 276 (1 Pt 1): G280-286.
- [5] 陈国兵, 许峰, 卢仲毅. 水通道蛋白在高浓度氧肺损伤中的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2000, 19(10): 888-890.
- [6] Towne JE, Krane CM, Bachurski CJ, Menon AG. Tumor necrosis factor alpha inhibits aquaporin 5 expression in mouse lung epithelial cells [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (22): 18657-18664.
- [7] Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, Carter EP, Allen L, Verkman AS. Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high water permeability between the airspace and vasculature in rat lung [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95 (6): 2991-2996.
- [8] Scherrer U, Sartori C, Lepori M, Allemann Y, Duplain H, Trueb L, Nicod P. High-altitude pulmonary edema: from exaggerated pulmonary hypertension to a defect in transepithelial sodium transport [J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 474(6): 93-107.
- [9] Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases [J]. FEBS Lett, 2003, 27, 555(1): 72-78.
- [10] Law RJ, Sansom MS. Water transporters: how so fast yet so selective? [J]. Curr Biol, 2002, 12(7): R250- R252.
- [11] Tsunoda SP, Wiesner B, Lorenz D, Rosenthal W, Pohl P. Aquaporin-1: It's nothing but a water channel [J]. Biol Chem, 2004, 279(12): 11364-11367.
- [12] Jiao GY, Li ER, Yu RJ. Decreased expression of AQP₁ and AQP₅ in acute injured lungs in rats [J]. Chin Med J, 2002, 115(7): 963-967.

(本文编辑: 吉耕中)