

· 实验研究 ·

卡托普利对高氧致新生大鼠慢性肺疾病的保护作用及机制探讨

李玖军, 薛辛东

(中国医科大学第二临床学院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

【摘要】目的 观察高氧致慢性肺疾病(CLD)新生大鼠肺组织 ACE, Ang II 和 Col I 蛋白及 mRNA 含量的动态变化,以探讨卡托普利的保护作用及机制。**方法** 足月新生 Wistar 大鼠 240 只,随机分为高氧组、空气对照组、卡托普利治疗组和盐水对照组,每组各 60 只。将高氧组、盐水对照组和卡托普利治疗组的足月新生 Wistar 大鼠(连同母鼠)生后即置于氧舱内持续吸入高浓度氧($\text{FiO}_2 = 0.9$)21 d 造成高氧肺损伤模型,空气对照组吸入空气。卡托普利治疗组于生后 7 d 每天经胃管灌服卡托普利每日 30 mg/kg, 盐水对照组每天经胃管灌服等量生理盐水。每组分别于实验开始后第 1, 3, 7, 14, 21 天随机选取 6 只麻醉后处死。肺组织采用 ELISA 法测定 Col I 蛋白含量,用日产 7170 全自动生化分析仪测定 ACE 活性,用放免法测定 Ang II 的含量。用 RT-PCR 法检测肺组织 ACE, Ang II, Col I mRNA 表达的动态变化并同时观察肺组织形态学变化。**结果** 与空气对照组比较,高氧组、盐水对照组肺组织 ACE, Ang II, Col I 蛋白含量及 mRNA 表达在实验后第 14 天明显升高,第 21 天达高峰($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),卡托普利治疗组上述指标与高氧组、盐水对照组比较明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但仍高于空气对照组($P < 0.05$)。肺组织形态学改变:高氧组、盐水对照组第 14 天肺组织间质细胞增多,出现纤维化改变。第 21 天正常肺泡结构消失,肺组织出现严重的纤维化。卡托普利治疗组肺组织纤维化病变明显减轻。**结论** 卡托普利干预抑制了高氧致 CLD 新生大鼠肺组织 ACE, Ang II, Col I 蛋白含量及 mRNA 表达,减轻了肺纤维化病变,这可能是卡托普利对高氧肺损伤具有保护作用的机制之一。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(2):169-173]

【关键词】 高氧;纤维化;卡托普利;新生大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)02-0169-05

Protection of captopril against chronic lung disease induced by hyperoxia in neonatal rats

LI Jiu-Jun, XUE Xin-Dong. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: lijuijun@21cn.com)

Abstract: Objective This study examined the protein and mRNA contents of angiotensin converting enzyme (ACE), angiotensin II (Ang II) and type I collagen and the changes of lung histomorphology in neonatal rats with hyperoxia-induced chronic lung disease (CLD) and investigated the protection of captopril against CLD and the possible mechanism. **Methods** A total of 240 term neonatal Wistar rats were randomly assigned into air, model, normal saline and captopril-treated groups ($n = 60$ each). The air group was exposed to room air ($\text{FiO}_2 = 0.21$) immediately after birth. The other three groups were exposed to hyperoxia ($\text{FiO}_2 = 0.9$) for 21 days to induce lung injury. The captopril-treated group received captopril daily (30 mg/kg) by intragastric administration between the 7th and 21st days of hyperoxia exposure. The normal saline group was administrated with normal saline instead. At each time interval of 1, 3, 7, 14 and 21 days after experiment, six rats of each group were randomly chosen and sacrificed. The protein and mRNA levels of ACE, Ang II and type I collagen were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, radio-immunity technique and RT-PCR. The changes of lung histomorphology were observed under a light microscope. **Results** The protein and mRNA expressions of ACE, Ang II and type I collagen increased significantly in the model and normal saline groups on the 14th and peaked on the 21st days of exposure compared with those of the air group ($P < 0.05$ or 0.01). Captopril treatment reduced significantly the protein and mRNA expressions of ACE, Ang II and type I collagen compared the model and normal saline groups on the 14th and 21st days, although the values were significantly higher than the air group ($P < 0.05$). The histopathologic examination demonstrated broadened lung interstitium and reduced alveolar quantity and lung fibrosis was developed in the model and normal saline groups on the 14th day of exposure. Captopril treatment obviously alleviated the changes of lung histomorphology. **Conclusions** Captopril can inhibit the protein and mRNA expressions of ACE, Ang II

[收稿日期] 2006-07-18; [修回日期] 2006-09-08

[基金项目] 国家自然科学基金(编号 30440056)

[作者简介] 李玖军,男,博士,副教授,副主任医师。主攻方向:新生儿专业。

and type I collagen and alleviate lung fibrosis in neonatal rats with hyperoxia-induced lung injury/CLD. This may contribute to one of the possible mechanisms underlying the protective effects of captopril against lung injury/CLD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (2):169-173]

Key words: Hyperoxia; Fibrosis; Captopril; Neonatal rats

慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD)是早产儿在肺发育未成熟的基础上,因感染、容量或气压伤、高氧等引起的肺部远期合并症。重症病例常需要机械通气或吸氧数月,甚至数年。存活者生长发育受到影响,已严重影响存活早产儿的生存质量,因其发病机制尚不清楚,目前仍无理想的预防和治疗方法。

近年来,随着组织肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的深入研究,人们发现血管紧张素转换酶(ACE)催化产生的血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)能够刺激肺成纤维细胞的DNA合成表达增强、促进成纤维细胞的增殖,分泌更多的胶原成分从而导致肺组织纤维化。而卡托普利是ACE抑制剂,可清除多种自由基,降低血管的通透性,减轻炎性渗出和组织水肿,具有一定的抗炎、抗纤维化作用。但在高氧肺损伤、CLD方面卡托普利是否具有保护作用,目前未见报道。

本实验以足月新生Wistar大鼠生后即持续吸入高浓度氧($\text{FiO}_2:0.9$)21 d造成高氧肺损伤模型,同时给予卡托普利灌胃治疗,通过检测肺组织ACE、AngⅡ、Ⅰ型胶原(ColⅠ)蛋白含量及mRNA表达,并同步观察肺组织形态学的变化,探讨高氧致CLD新生大鼠肺组织RAS的动态变化及卡托普利的保护作用,以进一步研究高氧致新生大鼠CLD的发病机制,为新生儿临床用药提供资料。

1 实验材料与方法

1.1 动物模型

高氧组、盐水对照组和卡托普利治疗组将足月新生Wistar大鼠(连同母鼠)生后即置于有机玻璃氧舱内持续吸入高浓度氧($\text{FiO}_2:0.9$ 用测氧仪监测)21 d造成高氧肺损伤模型, CO_2 浓度 $<0.5\%$ (用钠石灰吸收 CO_2),温度 $23\sim25^\circ\text{C}$,湿度 $50\%\sim70\%$,每天定时开箱1 h添加水、饲料及更换垫料,并与空气对照组交换代母鼠以避免因氧中毒而导致喂养能力下降。空气对照组吸入空气,具体方法及实验因素同高氧组;卡托普利治疗组于生后7 d每日经胃管灌服卡托普利 30 mg/kg (用生理盐水配成 5.4 mg/mL 混悬液),盐水对照组每天经胃管灌服等量生理盐水。

1.2 标本采集和处理

每组分别于实验开始后的第1,3,7,14,21天随机选取6只,腹腔注射 10% 水合氯醛 3 mL/kg 麻醉后处死。将左肺组织置于 4% 多聚甲醛中固定,常规脱水,石蜡包埋,制成 $4\text{ }\mu\text{m}$ 切片,苏木精-伊红染色后观察肺形态变化。取下右肺组织,用冷生理盐水洗净残血,吸干水分,置于无核糖核酸分解酶(Rnase)的Eppendorf管中, -80°C 冷冻保存待测。

1.3 实验方法

①动态观察各组新生大鼠的一般状态和死亡情况、检测体重,使用寿命表法估计各组新生大鼠的生存率,并比较时点生存率和生存曲线。②病理形态学研究:切片进行常规苏木精-伊红染色,光镜下动态观察各组新生大鼠肺组织的病理改变。③肺组织ACE、AngⅡ、ColⅠ蛋白含量及mRNA表达的动态变化:用日产7170全自动生化分析仪测定ACE的活性(活性单位);放免法检测肺组织AngⅡ浓度;酶联免疫吸附法(ELISA)动态检测肺组织ColⅠ蛋白含量变化;免疫组织化学技术(SABC)法检测肺组织ColⅠ蛋白的表达;RT-PCR技术检测肺组织ACE、AngⅡ、ColⅠmRNA的动态表达。PCR扩增引物:ACE上游: $5'\text{-TTC GTA GAG GAG TAT GAC C-3'}$,下游: $5'\text{-CCA GTA ACA GAC AAG TGC C-3'}$ (共346bp);AngⅡ上游: $5'\text{-TCA GCA CTA TGA TGC CAA GC-3'}$,下游: $5'\text{-CCA TTC GCA CCA CAG ACG-3'}$ (共150bp);ColⅠ上游: $5'\text{-TTC AGT GGC TCG CTT CGG-3'}$,下游: $5'\text{-TCC AGC ACC AAT CCC TTC-3'}$ (共201bp)。

1.4 统计学分析

所有数据均以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。差异比较采用SPSS13.0统计软件进行Dunnett t 检验及制作统计图。时点生存率的比较用 u 检验,生存曲线的比较用对数秩检验。

2 结果

2.1 高氧及卡托普利治疗对新生大鼠生存率和体重的影响

2.1.1 各组新生大鼠存活情况 随着高氧暴露时间的延长新生大鼠死亡明显增多,生存率逐渐下降,在高氧暴露3 d开始,高氧组生存率降低。3 d起

新生大鼠在高氧暴露和空气中的生存率明显不同,高氧组明显降低, ($P < 0.01$)。7 d 起卡托普利治疗组生存率增高,盐水组同高氧组,而空气组均无死亡。

2.1.2 各组新生大鼠体重变化 高氧组在高氧暴露7 d后,新生大鼠体重与空气对照组相比下降 ($P < 0.05$),随着高氧暴露时间的延长,体重差异逐渐明显 ($P < 0.01$),卡托普利治疗组体重略增高,盐水组同高氧组。见图1。

2.2 各组新生大鼠肺组织病理形态学变化

肺组织的病理改变:空气组:第1天表现为肺泡腔略大,肺泡间隔稍厚,第3~21天肺泡腔大小基本一致,肺泡间隔变薄;高氧组及盐水组:第1天同空气对照组,第3~7天肺泡壁毛细血管扩张,肺间隔水肿,肺间隔及肺泡腔内有中性粒细胞浸润,第14

天部分肺泡腔变狭长,肺间隔增宽,肺间质细胞增多,出现肺组织纤维化改变。第21天正常肺泡结构消失,残留肺泡直径明显缩小,肺组织出现严重的纤维化。卡托普利治疗组肺组织纤维化病变明显减轻。

2.3 肺组织 ACE, Ang II, Col I 蛋白含量及 mRNA 表达的动态变化

各组肺组织 ACE, Ang II, Col I 蛋白含量及 mRNA 表达在实验后第1,3,7天比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);高氧组及盐水对照组第14天明显升高,第21天达高峰 ($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$)。卡托普利治疗组 ACE, Ang II, Col I 蛋白含量及 mRNA 表达明显低于高氧组及盐水对照组 ($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$)。详见表1~7。

表1 肺组织 ACE 水平 (活力单位) ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	145.00 ± 21.74	170.25 ± 25.16	144.00 ± 36.72	146.17 ± 28.58	132.17 ± 24.31
高氧组	160.20 ± 41.43	140.67 ± 35.47	225.00 ± 97.01	241.00 ± 31.84 ^b	249.20 ± 20.19 ^b
盐水对照组	167.32 ± 32.46	156.53 ± 31.28	214.23 ± 56.23	224.67 ± 64.19 ^a	207.60 ± 63.02 ^a
卡托普利治疗组	158.33 ± 5.76	132.64 ± 8.73	140.29 ± 7.27	38.17 ± 5.78 ^c	45.4 ± 10.04 ^c

a 与空气组比较 $P < 0.05$; b $P < 0.01$; c 与高氧组及盐水对照组比较 $P < 0.05$

表2 肺组织 ACE mRNA 水平 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	1.13 ± 0.52	1.33 ± 0.33	1.38 ± 0.52	1.33 ± 0.82	1.17 ± 0.75
高氧组	1.50 ± 1.05	1.17 ± 0.75	2.33 ± 0.52	2.50 ± 0.55 ^a	2.67 ± 0.52 ^b
盐水对照组	1.33 ± 0.33	1.50 ± 0.75	2.13 ± 0.55	2.17 ± 0.47 ^a	2.33 ± 0.52 ^a
卡托普利治疗组	1.13 ± 0.33	1.33 ± 0.33	1.38 ± 0.52	1.83 ± 0.41 ^c	1.00 ± 0.55 ^d

a 与空气组比较 $P < 0.05$; b $P < 0.01$; c 与高氧组及盐水对照组比较 $P < 0.05$; d $P < 0.01$

表3 肺组织 Ang II 水平 (ng/mg $n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	451.59 ± 74.51	356.68 ± 115.16	434.51 ± 30.70	426.50 ± 57.89	442.51 ± 47.25
高氧组	540.55 ± 92.62	622.62 ± 101.44	676.87 ± 148.83	707.21 ± 182.90 ^a	838.22 ± 197.75 ^b
盐水对照组	589.25 ± 84.78	642.82 ± 86.79	608.36 ± 95.83	700.85 ± 89.29 ^a	759.97 ± 60.81 ^a
卡托普利治疗组	592.64 ± 89.36	630.29 ± 95.37	585.39 ± 98.95	547.23 ± 30.84 ^c	554.52 ± 59.32 ^d

a 与空气组比较; $P < 0.05$; b $P < 0.01$; c 与高氧组及盐水对照组比较 $P < 0.05$; d $P < 0.01$

表4 肺组织 Ang II mRNA 水平 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	0.83 ± 0.75	0.83 ± 0.75	0.85 ± 0.41	0.87 ± 0.63	1.00 ± 0.52
高氧组	0.83 ± 0.75	0.83 ± 0.75	1.13 ± 0.52	1.67 ± 0.68 ^a	2.50 ± 0.84 ^a
盐水对照组	0.83 ± 0.75	1.13 ± 0.33	1.33 ± 0.52	1.50 ± 0.55	2.33 ± 0.58 ^a
卡托普利治疗组	0.83 ± 0.75	0.83 ± 0.75	1.13 ± 0.64	1.83 ± 0.41	1.50 ± 0.84 ^b

a 与空气组比较 $P < 0.05$; b 与高氧组及盐水对照组比较 $P < 0.05$

表5 肺组织 Col I 蛋白水平 (ng/mg $n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	389.34 ± 62.71	378.39 ± 53.91	331.45 ± 65.17	253.21 ± 23.91	216.94 ± 83.27
高氧组	433.55 ± 54.55	395.46 ± 28.27	382.53 ± 45.99	397.97 ± 88.76 ^b	539.85 ± 81.03 ^b
盐水对照组	368.54 ± 55.67	383.25 ± 58.32	376.28 ± 66.35	391.47 ± 94.69 ^b	490.08 ± 89.18 ^b
卡托普利治疗组	386.38 ± 44.38	390.23 ± 64.28	358.34 ± 78.35	277.89 ± 30.89 ^d	342.92 ± 103.49 ^c

a 与空气组比较 $P < 0.05$; b $P < 0.01$; c 与高氧组及盐水对照组比较 $P < 0.05$; d $P < 0.01$

表6 肺组织 Col I mRNA 水平 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	1.13 ± 0.48	1.33 ± 0.52	1.33 ± 0.52	1.33 ± 0.52	1.33 ± 0.52
高氧组	1.33 ± 0.52	1.50 ± 0.55	1.83 ± 0.65	2.30 ± 0.89 ^a	3.0 ± 0.05 ^b
盐水对照组	1.33 ± 0.52	1.33 ± 0.52	1.88 ± 0.67	2.17 ± 0.41 ^a	2.58 ± 0.89 ^b
卡托普利治疗组	1.33 ± 0.52	1.33 ± 0.52	1.86 ± 0.48	1.83 ± 0.58 ^c	1.87 ± 0.43 ^d

a 与空气组比较 $P < 0.05$; b: $P < 0.01$; c 与高氧组及盐水组比较 $P < 0.05$; d $P < 0.01$

表7 肺组织 Col I 蛋白灰度值变化 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
空气对照组	2.95 ± 0.99	7.75 ± 2.98	7.69 ± 4.44	9.22 ± 1.81	11.98 ± 7.44
高氧组	3.48 ± 0.89	9.04 ± 3.99	11.98 ± 5.43	11.90 ± 1.07 ^a	21.65 ± 4.83 ^b
盐水对照组	4.32 ± 0.57	10.24 ± 2.59	10.33 ± 3.67	19.76 ± 9.38 ^a	35.89 ± 8.65 ^b
卡托普利治疗组	3.01 ± 0.87	9.01 ± 3.22	8.58 ± 2.52	15.64 ± 4.63 ^{a,c}	12.73 ± 6.35 ^{a,c}

a 与空气对照组比较 $P < 0.05$, b $P < 0.01$; c 与高氧组及盐水对照组比较 $P < 0.05$

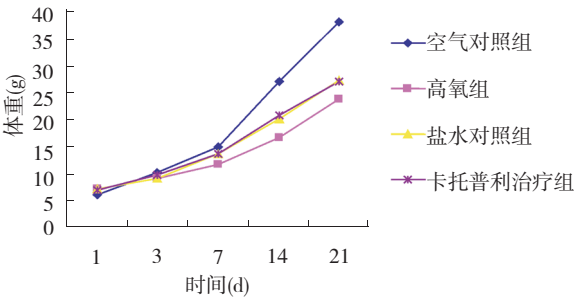


图1 各组体重变化比较

2.4 肺组织内 Col I 蛋白表达部位及强度的动态变化

空气对照组 Col I 蛋白仅在气管壁或血管壁及其周围的结缔组织有微弱表达,高氧组及盐水对照组 1 d,3 d,7 d 表达部位同上,14 d 时阳性表达细胞增加,主要在肺间质和肺泡壁,表达强度高于空气对照组 ($P < 0.05$),21 d 可见大量肺间质细胞表达,表达强度明显高于空气对照组 ($P < 0.01$);卡托普利治疗组 Col I 蛋白表达强度明显低于高氧组及盐水对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图 2。

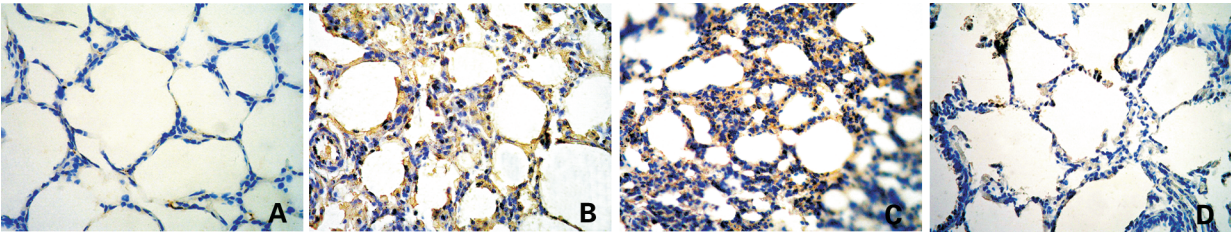


图2 各组 21 d 肺组织内 Col I 蛋白表达(免疫组化 × 400)A: 空气组 Col I 蛋白表达仅在气管壁及其周围的结缔组织有微弱棕褐色阳性颗粒细胞;B: 高氧组在肺间质内可见大量棕褐色阳性颗粒细胞;C: 盐水组在肺间质内可见大量棕褐色阳性颗粒细胞;D: 卡托普利治疗组肺间质内棕褐色颗粒细胞明显减少。

3 讨论

目前抢救新生儿呼吸衰竭最有效的方法是给予氧疗甚或应用高浓度氧进行机械通气治疗,但有些重度呼吸衰竭患儿需要长时间的机械通气而且吸入氧浓度较高。这一措施虽可挽救患儿生命,但却因高氧肺损伤而导致慢性肺疾病(CLD)的产生^[7]。CLD 等间质性肺疾病是以弥漫性肺泡炎和肺间质纤维化为主要病理改变的疾病,病因各异,预后不良,发病机制尚未完全清楚,但吸入高浓度氧已被认

为是 CLD 发生最常见的原因和最危险的因素。临床上大多应用激素和免疫抑制剂治疗 CLD,但疗效差,副作用大。

现已公认,成纤维细胞是肺组织纤维化过程的效应细胞,能够合成细胞外基质和细胞因子。成纤维细胞还能够启动炎症反应,且可调节 II 型肺泡上皮细胞和其他一些细胞的功能,具有促纤维化的作用。近年来的研究发现 ACE 催化产生的 Ang II 具有促进细胞增生,细胞外基质生成的作用,并与肺间质纤维化的形成有关。Marshall 等^[8]发现 Ang II 可刺激婴儿或成人肺成纤维细胞有丝分裂和增殖。另

外在博来霉素所致的肺损伤或肺纤维化模型发现增殖的成纤维细胞、炎性细胞和肺泡Ⅱ型上皮细胞等细胞内含有过量表达的 Ang Ⅱ 1 型受体以及过量表达的 TGF- β_1 , 与此同时, 模型内的胶原合成增强, 肺内可见胶原的沉积增加^[9]。坎地沙坦或氯沙坦—血管紧张素Ⅱ的1型受体拮抗剂可通过降低肺组织 Ang Ⅱ 浓度和减少胶原的沉积, 且能够抑制 TGF- β_1 的表达从而减轻肺损伤或肺纤维化, 提示肺纤维化时血管紧张素Ⅱ通过与血管紧张素1型受体结合后调节 TGF- β_1 的表达, 进而调控基质金属蛋白酶的分泌表达、促进新生血管的形成、增强成纤维细胞增殖活性, 促进胶原蛋白合成增强^[10,11]。

本文通过足月新生鼠高氧肺损伤模型, 观察到高氧组新生鼠肺组织 ACE、Ang Ⅱ、I 型胶原含量及 mRNA 的表达在生后 14 d、21 d 明显高于空气对照组, 肺组织形态学结果显示足月新生鼠肺组织第 14 天部分肺泡腔变狭长, 肺间隔增宽, 肺间质细胞增多, 出现肺组织纤维化改变。第 21 天正常肺泡结构消失, 残留肺泡直径明显缩小, 肺组织出现严重的纤维化肺组织免疫组化结果显示高氧肺组织 CoI 蛋白表达明显高于空气对照组。ACE、Ang Ⅱ 及 I 型胶原含量的变化与肺组织形态学改变相一致, 提示 RAS 参与了高氧肺损伤、肺纤维化的发生发展。结合文献分析其机制可能是 Ang Ⅱ 具有调节成纤维细胞等细胞因子网络, 从而促进炎症和纤维化的发生^[12]。而应用卡托普利干预后上述指标均有明显下降, 卡托普利治疗组 ACE、Ang Ⅱ、I 型胶原含量及 mRNA 表达明显低于高氧组及盐水对照组, 且肺组织形态学显示卡托普利治疗组肺组织纤维化病变明显减轻, 表明卡托普利对高氧肺损伤、肺纤维化具有一定的保护作用。这可能与卡托普利抑制了肺组织 RAS 系统有关, 从而抑制了成纤维细胞胶原的表达及在肺间质的沉积, 减轻了肺组织的纤维化。卡托普利是 ACE 抑制剂, 临床上主要用于治疗高血压和充血性心力衰竭, 因其结构中含有羟基而具有抗氧化作用, 可清除多种自由基, 还可降低血管的通透性, 减轻炎性渗出和组织水肿, 表现出一定的抗炎作用。另外卡托普利还可以抑制炎症介质白三烯 B₄ 的合成, 抑制中性粒细胞的趋化反应^[13], 从而减轻了高氧肺损伤的炎症反应, 但其确切机制还不十分明了。

高氧致新生儿肺损伤、CLD 的发病机制十分复杂, 目前尚无定论。本文通过对足月新生鼠肺组织 RAS 动态变化的监测, 从另一个侧面反映了高氧肺损伤、CLD 的发病机制, 并试图应用卡托普利进行干预治疗, 从某种程度上减轻了高氧导致的肺纤维化。由于卡托普利早已应用于临床, 较为安全, 且能口服给药, 不失为新生儿临床治疗肺损伤及预防 CLD 的一种新的治疗措施。

[参 考 文 献]

- [1] Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, 85(1):F33-F35.
- [2] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(4):1723-1729.
- [3] 李惠萍, 何国军. 间质性肺疾病胶原合成与沉积的研究新进展[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2002, 22(2):82-84.
- [4] Marshall RP, Mc Anulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin Ⅱ is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of type I receptor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(6):1999-2004.
- [5] Morrison CD, Papp AC, Hejmanoski AQ, Addis VM, Prior TW. Increased D allele frequency of the angiotensin converting enzyme gene in pulmonary fibrosis[J]. Human Pathol, 2001, 32(5):521-528.
- [6] 刘雪雁, 吴捷, 薛辛东. 高氧致新生鼠肺损伤时肾组织一氧化氮及氧自由基的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1):71-74.
- [7] Coalson JJ. Experimental models of bronchopulmonary dysplasia. Biol Neonate, 1997, 71(Suppl)1:35-38.
- [8] Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC. Angiotensin Ⅱ and the fibro-proliferative response to acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286(1):L156-L164.
- [9] Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(9):715-722.
- [10] Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, Chiba H, Abe S. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin Ⅱ type I receptor antagonist[J]. Thorax, 2004, 59(1):31-38.
- [11] Molteni A, Ward WF, Ts'ao CH, Taylor J, Small Jr W, Brizio-Molteni L, et al. Cytostatic properties of some angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin Ⅱ type I receptor antagonists[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(9):751-761.
- [12] 夏蕾, 徐启勇, 叶燕青. 卡托普利对实验性肺间质纤维化的干预作用[J]. 武汉大学学报, 2003, 24(2):117-119.
- [13] Wang R, Ibarra-Sunga O, Verlinski L, Pick R, Uhal BD. Abrogation of bleomycin-induced epithelial apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(1):L143-L151.

(本文编辑:吉耕中)