

· 实验研究 ·

洛沙坦对高氧致慢性肺疾病新生大鼠肺纤维化的影响

陈宁,李玖军,薛辛东

(中国医科大学盛京医院小儿内科, 辽宁 沈阳 110004)

【摘要】 目的 血管紧张素 II 除了调节血压,还参与肺纤维化的发生。研究血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂洛沙坦对高氧致慢性肺疾病 (CLD) 新生大鼠肺组织的影响,探讨洛沙坦在抗纤维化的作用及可能的机制。**方法** 将 Waistar 新生大鼠生后 24 h 内随机分为:空气组、高氧组、高氧 + 注射用水组、高氧 + 洛沙坦组,高氧组氧浓度为 85% ~ 90%,高氧 + 注射用水组、高氧 + 洛沙坦组在生后 6 d 每天用注射用水或洛沙坦 (5 mg/kg) 灌胃至实验结束,于 7,14,21 d 处死。观察病理组织学改变;生化检测肺组织超氧化物歧化酶活性 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和羟脯氨酸 (HYP) 的含量。**结果** 高氧暴露后大鼠肺泡数目减少,终末气腔扩张,次级隔数目减少,肺泡间隔显著增厚,甚至出现肺出血和肺实变。洛沙坦干预后肺泡间隔变薄,但肺泡腔没有明显缩小,且肺泡次级隔仍较少。高氧后 14 和 21 d 新生大鼠肺组织 HYP 含量较同期空气组显著增加 ($P < 0.01$),洛沙坦治疗 2 周后肺组织 HYP 含量较高氧组明显下降 ($471.46 \pm 30.63 \mu\text{g/kg}$ vs $545.15 \pm 34.90 \mu\text{g/kg}$, $P < 0.01$);高氧组在高氧暴露 7 d 时,SOD 活力呈代偿性增加,之后逐渐下降至空气组水平;MDA 水平在高氧暴露后显著增加,但随日龄增加呈下降趋势。洛沙坦治疗能增加高氧肺组织 SOD 的活力,21 d 时差异有显著性 ($82.94 \pm 4.62 \text{ U/mg protein}$ vs $67.78 \pm 8.02 \text{ U/mg protein}$, $P < 0.01$),同时降低 MDA 的水平 ($30.54 \pm 5.89 \text{ nmol/mg protein}$ vs $48.75 \pm 8.09 \text{ nmol/mg protein}$, $P < 0.01$)。**结论** 洛沙坦治疗能减轻高氧诱导新生鼠 CLD 肺纤维化的程度,该过程可能与肺组织抗氧化酶活性增加以及膜脂质过氧化减轻密切相关。
[中国当代儿科杂志,2007,9(6):591-594]

【关键词】 慢性肺疾病;高氧;氧化应激;肺纤维化;洛沙坦;新生大鼠

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)06-0591-04

Effect of losartan on lung fibrosis in neonatal rats with hyperoxia-induced chronic lung disease

CHEN Ning, LI Jiu-Jun, XUE Xin-Dong. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Xue X-D, Email:xdxue@163.com)

Abstract: Objective In addition to regulating blood pressure, angiotensin II is involved in lung fibrogenesis. This study aimed to explore the effect of losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, on lung fibrosis in neonatal rats with hyperoxia-induced chronic lung disease (CLD) and its possible mechanisms. **Methods** Neonatal Wistar rats were randomly divided into four groups within 24 hrs after birth: room air exposure, hyperoxia exposure (85% - 90% O₂), hyperoxia exposure + losartan, and hyperoxia exposure + placebo. Losartan (5 mg/kg · d) or placebo was administered beginning on the 6th day after birth. After 7, 14 and 21 days of exposure, 8 rats in each group were sacrificed. Lung histological changes were evaluated by hematoxylin-eosin staining. Levels of hydroxyproline (HYP), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in lung tissues were determined by spectroscopy. **Results** Hyperoxia exposure resulted in decreased alveolar septation, enlarged terminal air space, increased collagen deposition, pulmonary hemorrhage, and pulmonary consolidation. In the hyperoxia exposure + losartan group, the alveolar septum became thinner and lung fibrosis was alleviated, but the alveolar space was not obviously deflated and the number of secondary septum was not increased. Hyperoxia exposure increased significantly the HYP contents in lung tissues 14 and 21 days after exposure. Addition of losartan to the hyperoxia exposure resulted in decreased HYP contents ($471.46 \pm 30.63 \mu\text{g/kg}$ vs $545.15 \pm 34.90 \mu\text{g/kg}$ for hypoxia alone; $P < 0.01$) after 21 days of exposure. SOD activity increased 7 days after hyperoxia exposure and then decreased to levels similar to the air exposure group. MDA levels increased to a peak at 7 days and remained at higher levels through 21 days of exposure when compared with the air exposure group ($P < 0.01$). Losartan treatment significantly increased SOD activities ($82.94 \pm 4.62 \text{ U/mg protein}$ vs $67.78 \pm 8.02 \text{ U/mg protein}$; $P <$

[收稿日期]2007-01-11;[修回日期]2007-02-26
[基金项目] 辽宁省科委资助项目(课题号:NO.20022071)。
[作者简介] 陈宁,女,博士,讲师。主攻方向:新生儿疾病。
[通讯作者] 薛辛东,教授,博士生导师,中国医科大学盛京医院儿科,邮编:110004。

0.01) and decreased MDA levels (30.54 ± 5.89 nmol/mg protein vs 48.75 ± 8.09 nmol/mg protein, $P < 0.01$) compared with the hyperoxia exposure group 21 days after exposure. **Conclusions** Losartan attenuated lung fibrosis in neonatal rats with hyperoxia-induced CLD, possibly through an increase of antioxidase enzyme activity and reduction of lipid peroxidation. [Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (6):591-594]

Key words: Chronic lung disease; Hyperoxia; Oxidative stress; Lung fibrosis; Losartan; Neonatal rats

新生儿慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD)作为早产儿呼吸窘迫综合征治疗的并发症在1967年首次被描述,也称为支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)^[1]。以肺泡发育受阻、肺间质广泛纤维化为主要病理特征。CLD的发病机制不甚清楚。未成熟肺暴露在高氧环境中,通过氧毒作用所致的肺损伤被普遍接受。目前认为这种损伤主要是由于高氧使机体产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)与细胞内成分发生氧化反应,进一步经由各种细胞因子触发炎症反应、纤维增殖、肺泡上皮凋亡等最终导致CLD发生。

近年来有研究发现血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)能够促进氧自由基的产生、肺成纤维细胞的增殖与活化、胶原沉积^[2]和肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AEC)凋亡^[3]。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)开博通(captopril)能够减轻高氧致CLD新生大鼠肺纤维化的作用^[4]。然而血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1)拮抗剂洛沙坦在高氧致新生大鼠CLD发病中抗纤维化作用以及作用机制仍不清楚,为此我们制作高氧CLD的模型,通过观察洛沙坦对肺纤维化的影响及氧化应激参数的检测,初步探讨高氧CLD可能的发病机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

所有Waistar新生大鼠及母鼠均由中国医大盛京医院实验动物中心提供,超氧化物歧化酶活性(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)检测试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。

1.2 动物模型的制备

将Waistar新生大鼠出生后(连同母鼠)24 h内随机分为:空气组;高氧组;高氧+注射用水组;高氧+洛沙坦组。高氧各组置于氧箱中,持续输入氧气,维持氧浓度85%~90%,每日用测氧仪(美国OM-25ME型)监测,钠石灰吸收CO₂使其浓度<0.5%(Dapex气体分析仪),室温22~25℃,湿度60%~70%,每日定时开箱0.5 h称重、添水、饲料

及更换垫料,并与空气组交换母鼠以免因氧中毒而导致代母鼠喂养能力下降。洛沙坦干预组在生后第6天始每天给洛沙坦5 mg/kg,加到注射用水中按3 mL/kg灌胃;注射用水组第6天开始每日给等量注射用水灌胃。空气组放置于空气环境(FiO₂ 21%)中饲养。饲养条件与高氧模型组相同。

1.3 实验方法

1.3.1 取材 各组在实验后的7, 14, 21 d腹腔内注射5%水合氯醛(6 mL/kg)麻醉后,分离左肺浸泡于4%多聚甲醛中固定、脱水、透明,石蜡包埋,常规制备成切片,苏木精-伊红染色后光镜观察组织学改变;取右肺-80℃冰冻保存、待测。

1.3.2 肺组织SOD活性和MDA含量生化测定

用预冷的生理盐水洗净左肺组织残血、吸干水分,称0.1 g湿重肺组织剪碎,于冰盒内超声粉碎匀浆,制成10%的组织匀浆,低温离心后取上清液, SOD活性测定采用黄嘌呤氧化酶法、MDA应用硫代巴比妥酸缩合法,应用紫外/可见分光光度计(日本岛津UV-160型)测定SOD活性和肺组织MDA含量。

1.3.3 HYP含量的测定 另称30~100 mg湿重肺组织剪碎,采用酸解法,应用紫外/可见分光光度计(日本岛津UV-160型)测定肺组织HYP含量。

1.4 统计学分析

应用SPSS 12.0统计软件进行统计学处理。所有数据均以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间采用方差分析,两样本均数采用 t 检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 实验结果

2.1 光镜观察肺组织形态学改变

空气组7 d肺泡形态较规则,大小均匀,肺泡间隔稍厚;14 d肺组织进一步肺泡化,肺泡间隔变薄,肺泡次级隔明显增多,肺泡数量增多,到21 d肺泡化进一步完善。高氧组7 d肺泡隔及肺泡腔内见巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润、肺泡内出血、偶见肺不张,肺泡间隔增厚不明显,终末气腔扩张。14 d肺泡间隔较同期空气组增宽,肺间质细胞增多,肺泡数目减少,终末气腔扩张明显,偶见小灶肺实变;到21 d肺组织正常形态破坏,肺泡间隔显著

增厚,肺泡次级隔明显减少,肺泡数目明显减少、结构简单,终末气腔扩张更为明显、部分肺泡萎陷,并且肺出血及肺实变多见,注射用水组与高氧组改变相似。洛沙坦干预组在7 d与高氧组区别不明显,

14 d、21 d肺组织肺泡间隔变薄、纤维化明显减轻,但肺泡腔没有明显缩小,且肺泡次级隔仍较少。见图1。

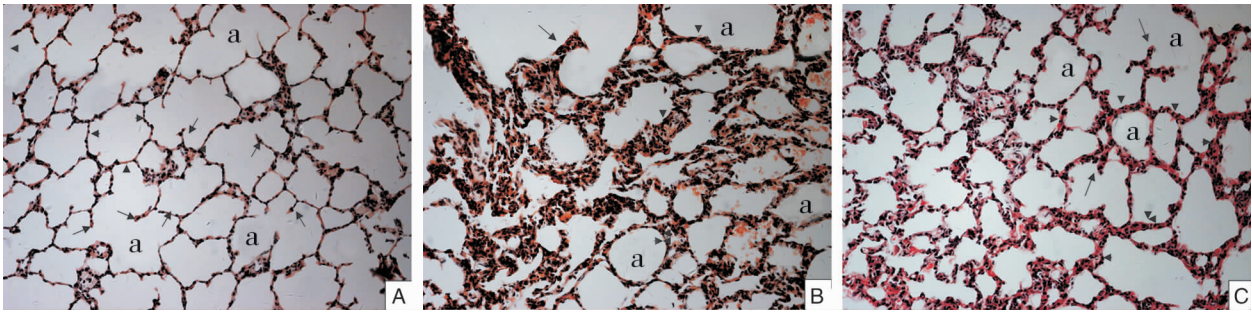


图1 光镜下21 d肺组织形态学变化(苏木精-伊红染色×200)。a:肺泡;长箭头:指向肺泡次级分隔;短箭头:指向肺泡分隔。A:空气组21 d肺泡化良好,肺泡间隔薄,肺泡次级隔较多,肺泡数目较多;B:高氧组21 d:失去正常肺组织结构、结构紊乱,肺泡间隔变宽、肺泡次级隔明显减少,肺泡数量减少,可见肺泡内出血、渗出;C:高氧+洛沙坦组21 d:肺泡间隔较高氧组变薄、间质细胞减少、纤维化明显减轻、但肺泡次级隔数目少,肺泡腔呈蜂窝样改变,肺泡数量较空气组减少。

2.2 洛沙坦对高氧致 CLD 新生大鼠肺组织 HYP 含量的影响

空气组 HYP 含量随日龄增加呈显著上升趋势, ($F=20.897, P<0.01$);高氧各组随日龄显著增加 ($F=54.064, 71.946, 26.877, P<0.01$);高氧各组7 d肺组织 HYP 的含量与空气组比较没有明显差异($F=1.318, P>0.05$);在14 d和21 d单纯高氧组肺组织 HYP 的含量明显高于同期对照组($t=5.428, 7.404, P<0.01$),注射用水组改变同于高氧组;洛沙坦干预组 HYP 的含量在14 d较高氧组略有下降,但差异不明显,到21 d则较高氧组下降显著($t=4.488, P=0.01$),但与同期空气组相比差异仍有显著性($t=3.031, P<0.01$)。见图2。

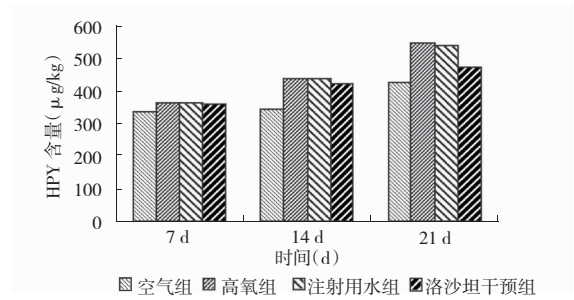


图2 洛沙坦对高氧诱导 CLD 新生大鼠肺组织 HYP (μg/kg) 含量的影响 (n=8)

2.3 洛沙坦对高氧致 CLD 新生大鼠肺组织 SOD 活力的影响

空气组14 d肺组织 SOD 活力较7 d明显升高 ($F=3.385, P<0.05$),21 d又降至7 d时水平;高氧各组7 d时肺组织 SOD 活力较同期空气组均显著

升高 ($F=3.385, P<0.01$);单纯高氧组和注射用水组随日龄增加呈下降趋势,14 d时降至同期空气组水平,21 d时仍维持在该水平;洛沙坦干预组 SOD 活力随日龄增加呈上升趋势,21 d时上升显著 ($F=7.817, P<0.01$);并且洛沙坦干预组 SOD 活力较同期空气组、单纯高氧组和注射用水组均显著上升 ($F=9.338, P<0.01$)。

表1 洛沙坦对高氧诱导 CLD 新生大鼠肺组织 SOD 活力的影响 (U/mg protein, $\bar{x} \pm s, n=8$)				
分组	7 d	14 d	21 d	F
空气组	61.43 ± 5.53	69.72 ± 7.7 ^c	62.25 ± 8.97	3.385
高氧组	71.32 ± 3.21 ^a	66.80 ± 7.82	67.78 ± 8.02	1.001
注射用水组	70.01 ± 3.64 ^a	67.28 ± 6.94	66.94 ± 9.87	0.901
洛沙坦	72.59 ± 3.89 ^a	73.36 ± 7.51	82.94 ± 4.62 ^{a, b, d}	7.817
F	11.375	1.575	9.338	

^a 与空气组比较, $P<0.01$; ^b 与高氧组比较, $P<0.01$; ^c 与7 d比较, $P<0.05$, ^d $P<0.01$

2.4 洛沙坦对高氧致 CLD 新生大鼠肺组织 MDA 含量的影响

MDA 水平反映组织质脂膜过氧化的指标。从表2看,空气组随日龄的增加无显变化 ($F=1.281, P>0.05$);高氧各组在7 d时显著高于空气组 ($F=115.658, P<0.01$),之后随日龄增加呈明显的下降趋势 ($F=16.842, 10.047, 49.175, P<0.01$),但在21 d仍明显高于空气组 ($F=61.002, P<0.01$);其中洛沙坦干预组肺组织 MDA 水平较同期单纯高氧组和注射用水组显著下降 ($t=5.149, 7.418, P<0.01$),但仍高于空气组 ($t=5.792, P<0.01$)。

表2 洛沙坦对高氧诱导 CLD 新生大鼠肺组织
MDA 含量的影响 (nmol/mg protein, $\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分组	7 d	14 d	21 d	F
空气组	15.89 $\pm$ 3.13	17.97 $\pm$ 3.09	15.08 $\pm$ 4.72	1.281
高氧组	69.61 $\pm$ 5.07 ^a	60.86 $\pm$ 8.08 ^{a, c}	48.75 $\pm$ 8.09 ^{a, d}	16.842
注射用水组	69.28 $\pm$ 9.75 ^a	62.25 $\pm$ 7.30 ^a	51.99 $\pm$ 5.68 ^{a, d}	10.047
洛沙坦组	65.29 $\pm$ 7.67 ^a	45.46 $\pm$ 7.41 ^{a, b, d}	30.54 $\pm$ 5.89 ^{a, b, d}	49.175
F	115.658	73.920	61.002	

a 与空气组比较, $P < 0.01$; b 与高氧组比较, $P < 0.01$; c 与 7 d 比较, $P < 0.05$, d $P < 0.01$

3 讨论

新生鼠高浓度氧气吸入导致肺损伤在病理形态学改变与早产儿长时间使用正压通气和/或高浓度氧吸入而导致的 CLD 较为相似,因而大多数学者利用高氧肺损伤动物模型来研究早产儿 CLD。本实验结果在高氧早期以肺泡间隔及肺泡腔内巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润、肺泡少量出血为主要表现;到后期则突出表现为肺泡间隔显著增厚、肺泡数目明显减少、结构简单、终末气腔的扩张、部分肺泡萎陷,以及肺出血、实变等改变,与新生儿 CLD 病理改变相似。另外本实验检测肺组织 HYP 含量,结果示高氧组 HYP 在 7 d 与空气组相比没有明显差异;在 14 d 则明显增加,到 21 d 时差异则更为显著。由于 HYP 是胶原特异性成分之一,可间接反映机体肺组织胶原蛋白的含量,因此结果提示长时间高浓度氧可导致新生鼠肺组织胶原异常沉积即肺组织重塑,与 Cherukupalli^[5]报道一致。

AngII 是作用于血管的辛肽化合物,由于其通过收缩血管和钠水潴留来控制血压和容量自体稳定而一直受到关注。近年来发现,在组织局部也存在 RAS 系统。体外实验证实^[2] AngII 具有上调 TGF- β 1 等细胞因子、促进成纤维细胞增殖和调节细胞外基质代谢等非血流动力学作用,提示 AngII 在组织损伤、纤维化过程中可能扮演较为重要的角色。应用 AT1 拮抗剂明显减轻博来霉素诱导成年大鼠肺纤维化的程度^[6~8]。近来李玖军等^[4]报道发现在高氧致新生大鼠 CLD 肺组织匀浆中 Ang II、ACE 水平明显上升,这提示在高氧 CLD 发病过程中可能也伴有肺局部 RAS 系统的激活与参与。本研究通过生化检测及病理组织学证实采用特异性 AT1 拮抗剂洛沙坦可明显降低高氧致新生鼠 CLD 肺组织 HYP 的含量、抑制胶原在高氧肺组织的积聚,提示高氧致新生大鼠肺组织纤维化的发生可能通过 Ang II 与

AT1 结合来介导完成的。

早产儿高氧 CLD 的发生机制尚不清楚,目前认为在生后因新生儿肺疾病吸入高浓度氧气导致氧化/抗氧化的失衡是 CLD 发生的主要因素之一。In-der 等^[9]发现早产儿生后血清 MDA 水平与氧供的持续时间及浓度正相关;Varsila^[10]提出在 CLD 患儿生后第一周支气管灌洗液中蛋白过氧化产物蛋白羰基含量明显增加;富建华^[11]研究发现高浓度氧致新生大鼠 CLD 肺氧化应激反应与 AEC2 损伤密切相关,这些提示 ROS 介导肺组织损伤是早产儿 CLD 的发生的主要因素。SOD 是肺组织的主要抗氧化剂,它分布于细胞表面及胞外基质中,对于保护肺泡细胞及抑制基质过度重建有重要作用^[12]。然而有研究发现应用重组人 SOD(rhSOD)并不能预防早产儿 CLD 的发生^[13],认为可能与 rhSOD 从肾脏快速排泄、与受体低亲和力以及向细胞内低渗透性有关。本实验应用 AT1 受体拮抗剂减轻高氧新生大鼠肺胶原沉积是否与氧化应激有某种内在的联系呢?由于 ROS 半衰期极短,且不稳定,因此不易检测;本实验通过检测肺组织 SOD 活力和 MDA 含量,发现在高氧应激刺激下,在高氧早期(7 d)肺组织抗氧化酶活性(SOD)代偿性增加($P < 0.01$),之后代偿不足呈下降趋势,在 14 d、21 d 时降至空气组水平,应用洛沙坦治疗后能够提高高氧新生大鼠肺组织 SOD 活力($P < 0.01$),提示洛沙坦治疗后能一定程度减轻高氧肺纤维化可能与肺组织抗氧化酶活性提高,在某种程度上纠正氧化/抗氧化的失衡,从而对高氧产生一定的耐受性有关。本实验高氧新生大鼠肺组织 MDA 水平明显升高,洛沙坦干预后高氧肺组织 MDA 水平显著降低($P < 0.01$);Gatsura 等^[14]曾报道 AT1 受体拮抗剂阻止 ROS 介导心肌损伤,本实验洛沙坦治疗后高氧肺组织 MDA 水平的下降,与洛沙坦治疗后抗氧化酶活性的增加有关?还是与洛沙坦直接阻止 ROS 作用于肺组织有关?ROS 作用于肺组织参与纤维化发生是否通过 Ang II 与 AT1 结合作为始动环节,其确切的机制还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: broncho pulmonary dysplasia[J]. N Engl J Med, 1967, 276 (7): 357-368.

[2] Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161 (6): 1999-2004.

(下转第 600 页)

23-25.

[6] Tashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale [J]. J Clin Pathol, 1988, 41(2):467-470.

[7] Jobe AH, Banealari E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7):1723-1729.

[8] American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants [J]. Pediatrics, 2002, 109(2):330-338.

[9] 刘雪雁, 赵小东, 薛辛东. 持续吸入高浓度氧对新生大鼠肺的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12():78-84.

[10] Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yucc, Kellock DB, Watkins JA, et al. Proliferating cell nuclear antigen immunolocalization in paraffin in section; an index of cell proliferation with evidence de-regulated expression in some neoplasms[J]. J Pathol, 1990, 162(4):285-293.

[11] Staversky RJ, Watkins RH, Wright TW, Hemady E, LoMonaco MB, D'Angio CT, et al. Normal remodeling of the oxygen-injured lung requires the cyclin- dependent kinase inhibitor p21 (Cip1/WAF1/Sdi1) [J]. Am J Pathol, 2002, 161(3):1383-1393.

[12] Rancourt RC, Keng PC, Helt CE, O'Reilly MA. The role of p21 (Cip1/WAF1) in growth of epithelial cells exposed to hyperoxia [J]. Am J Physiol, 2001, 280(4):L617-L626.

[13] Maniscalco WM, Watkins RH, O'Reilly MA, Shea CP. Increased epithelial cell proliferation in very premature baboons with chronic lung disease [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 283(5):L991-L1001.

[14] Wahl SM, McCartney-Francis N, Mengershagen SE. Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF-beta [J]. Immunol Today, 1989, 10(8):258-261.

[15] 王恒梁. p21 研究进展[J]. 国外医学肿瘤学分册, 1996, 23(4):141-143.

[16] O'Reilly MA, Vitiello PF, Gchen SC, Staversky RJ. p21 (Cip1/WAF1/Sdi1) does not affect expression of base excision DNA repair enzymes during chronic oxidative stress [J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(5-6):719-725.

[17] Helt CE, Staversky RJ, LeeYJ, Bambara RA, Keng PC, O'Reilly MA. The Cdk and PCNA domains on p21Cip1 both function to inhibit G₁/S progression during hyperoxia[J]. Am J Physiol, 2004, 286(3):L506-513.

[18] Gaben AM, Sancier C, Bedin M, Barbu V, Mester J. Rapamycin inhibits cdk4 activation, p21 (WAF1/Cip1) expression and G₁-phase progression in transformed mouse fibroblasts [J]. Cancer, 2004, 108(2):200-206.

[19] Das KC, Ravi D. Altered expression of cyclins and cdks in premature infant baboon model of bronchopulmonary dysplasia[J]. Antioxid Redox Signal, 2004, 6(1):117-127.

[20] O'Reilly MA, Watkins RH, Staversky RJ, Maniscalco WM. Induced p21 Cip1 in premature baboons with CLD: implications for alveolar hypoplasia[J]. Am J Physiol, 2003, 285(4):L964-971.

[21] Inoshima, Kuwano K, Hamada N, Yoshimi M, Maeyama T, Hagimoto N, et al. Induction of CDK inhibitor p21 gene as a new therapeutic strategy against pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol, 2004, 286(2):L727-733.

[22] Zhou Z, Song R, Fattman CL, Greenhill S, Albers, Oury TD. Carbon monoxide suppresses bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Am J Pathol, 2005, 166(1):27-37.

[23] Blundell R, Kaminski N, Harrison D. Increase in p21 expression independent of the p53 pathway in bleomycin-induced lung fibrosis [J]. Exp Mol Pathol, 2004, 77(3):231-237.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第 594 页)

[3] Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, Gidea C, Ang E, Deshmukh S, et al. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells[J]. Am J Physiol, 1999, 276(5 Pt 1):L885-L889.

[4] 李玖军, 俞志凌, 薛辛东. 卡托普利在高氧肺损伤模型中的保护作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(1):41-44.

[5] Cherukupalli K, Larson JE, Rotschild A, Thurlbeck WM. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatr Pulmonol, 1996, 22(4):215-29.

[6] Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, Chiba H, Abe S. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist [J]. Thorax, 2004, 59(1):31-38.

[7] Mancini GB, Khalil N. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits pulmonary injury[J]. Clin Invest Med, 2005, 28(3):118-126.

[8] Yao HW, Zhu JP, Zhao MH, Lu Y. Losartan attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Respiration, 2006, 73(2):236-242.

[9] Inder TE, Graham P, Sanderson K, Taylor BJ. Lipid peroxidation as a measure of oxygen free radical damage in the very low birth-weight infant [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994, 70(2):F107-111.

[10] Varsila E, Pesonen E, Andersson S. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(11):1296-1299.

[11] 富建华, 薛辛东. 高氧诱导早产鼠慢性肺疾病肺超微结构变化及氧化应激反应的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(1):23-26.

[12] Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in airways: Is there a role for extracellular superoxide dismutase [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(12 Pt 2):S38-43.

[13] Davis J, Rosenfeld W, Parad R, Richter S, Gewolb L, Couser R, et al. Improved pulmonary outcome at one year corrected age in premature neonates treated with recombinant human superoxide dismutase [J]. Pediatr Res, 2000, 47(3):395 A.

[14] Gatsura SV, Zinchuk VV. Effect of enalapril maleate and losartan on the size of experimental myocardial infarction hemoglobin affinity to oxygen and various parameters of lipid peroxidation [J]. Eksp Klin Farmakol, 2004, 67(1):19-21.

(本文编辑:吉耕中)