

· 实验研究 ·

布地奈德对哮喘大鼠模型肺组织血红素 氧合酶-1 的调控作用

徐璇, 钟礼立, 焦素敏, 刘珊珊, 李云, 张兵

(湖南省人民医院儿科, 湖南 长沙 410005)

[摘要] 目的 研究大鼠哮喘模型肺组织血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)蛋白及基因表达特点, 以及布地奈德(budesonide, BUD)对 HO-1 蛋白及基因表达的影响。方法 用卵清蛋白(OVA)致敏、激发大鼠建立哮喘动物模型, 并在致敏、激发过程中分别经地塞米松(DXM)、血晶素(Hemin)及 BUD 处理。分别测定激发后各组动物全血 COHb 的百分比含量; 计算肺泡灌洗液(BALF)沉渣中细胞总数和分类百分比; 进行支气管周围炎性细胞浸润评分; 利用免疫组化和 RT-PCR 检测方式观察 HO-1 在哮喘大鼠肺组织的蛋白及基因表达。结果 肺组织的病理改变及 BALF 细胞学检测显示 Hemin (H)组、DXM (D)组和 BUD (B)组炎性细胞浸润较哮喘(A)组有显著减轻($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与对照(C)组相比, A、H、D 和 B 组 HO-1 蛋白、基因表达以及碳氧血红蛋白(COHb)含量显著性升高($P < 0.01$); 而与 A 组相比, H、D 和 B 组 HO-1 蛋白及 mRNA 表达亦显著升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); D 组和 H 组 COHb 含量显著升高($P < 0.05$)。结论 哮喘大鼠的肺组织 HO-1 表达水平及活性显著增加, 提示 HO-1 可能参与了哮喘的发病过程; HO-1 对大鼠哮喘模型气道炎症有保护作用; BUD 和 DXM 对大鼠哮喘模型气道炎症有保护作用, 可能通过上调肺组织 HO-1 表达实现。 [中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 376-380]

[关键词] 布地奈德; 哮喘; 气道炎症反应; 血红素氧合酶-1; 大鼠

[中图分类号] R-33 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)03-0376-05

Effect of budesonide on the heme oxygenase-1 expression in lung tissues of rats with asthma

XU Xuan, ZHONG Li-Li, JIAO Su-Min, LIU San-San, LI Yun, ZHANG Bing. Department of Pediatrics, People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410005, China (Zhong L-L, Email: tigerliu 007 @ sina. com)

Abstract: Objective To study the expression of heme oxygenase-1 (HO-1) gene and protein and the effect of budesonide (BUD) on the HO-1 expression in lung tissues in rats with asthma. **Methods** Fifty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups: normal control, asthma model, dexamethasone (DXM)-, hemin (HO-1 challenger)- or BUD-treated asthma. The asthma model was prepared by ovalbumin sensitization and challenge. The rats were sacrificed 24 hrs after the last challenge. The blood COHb content, and the total cell count and the percentage of differential cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were measured. The expression of HO-1 protein and mRNA in lung tissues was detected with immunohistochemistry and RT-PCR, respectively. The airway inflammation situations were evaluated by histopathology. **Results** The airway inflammatory cell infiltration in the DXM-, hemin- and BUD-treated asthma groups was remarkably alleviated compared with that in the asthma model group. Compared with the normal control group, the expression of HO-1 mRNA and protein in lung tissues and the blood COHb content in the asthma model and the DXM-, hemin- and BUD-treated asthma groups were significantly up-regulated. The DXM-, hemin- and BUD-treated asthma groups showed significantly increased expression of HO-1 protein and mRNA in lung tissues compared with the asthma model group. The blood COHb content in the DXM- and the hemin-treated asthma groups was significantly higher than that in the asthma model group. **Conclusions** The expression of HO-1 protein and mRNA in lung tissues and blood HO-1 activity increased in rats with asthma, suggesting that HO-1 may be involved in the pathogenesis of asthma. HO-1 may have a protective effect against the airway inflammation in asthmatic rats. BUD and DXM can up-regulate the expression of HO-1 protein and mRNA, thus providing protective effects against the airway inflammation in asthmatic rats.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (3): 376-380]

Key words: Budesonide; Asthma; Airway inflammation; Heme oxygenase-1; Rats

[收稿日期]2007-12-19; [修回日期]2008-01-28
[作者简介]徐璇,女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿呼吸系统疾病。
[通讯作者]钟礼立,女,副主任医师,湖南省人民医院儿科,邮编:410005。

哮喘发病机制复杂,至今尚未完全阐明。有研究发现氧化应激反应参与了哮喘的发病^[1],HO-1/CO系统除了参与血红素代谢途径外,还具有抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡等多种组织器官保护作用^[2]。近期该系统在哮喘中的作用逐渐引起国内外学者的关注。近年来有研究发现糖皮质激素(GC)可减少氧自由基产生以及调节氧化/抗氧化失衡^[3],那么吸入糖皮质激素是否参与HO-1调控?目前国内外鲜有报道^[4]。布地奈德是近年来应用于临床的一种吸入型糖皮质激素,具有比其他同类药物更强的局部抗炎作用,全身作用轻微,已被推荐为治疗轻中度持续发作的哮喘患者的首选抗炎药物^[5]。本实验以大鼠哮喘模型为对象,研究其肺组织HO-1表达特点,以及吸入型糖皮质激素布地奈德对HO-1表达的影响,为阐明BUD治疗哮喘的作用机制提供实验室资料。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

清洁级4周龄雄性大鼠Sprague-Dawley大鼠(湖南农业大学动物部提供)50只,体重 200 ± 20 g,随机分为对照(C)组、哮喘模型(A)组、布地奈德(B)组、地塞米松(D)组和血晶素(H)组。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 哮喘模型的制作参照朱敏敏、迟磊等^[6,7]的方法略作改进,分致敏和激发两阶段,A组、H组、D组和B组的致敏为10% OVA(Sigmar)公司混合液1 mL(含OVA100 mg、氢氧化铝100 mg及灭活百日咳杆菌苗(武汉生物制品研究所) 5×10^9 个)腹腔注射,C组则用生理盐水代替OVA混合液,其余步骤相同。2周后将A、B、D及H组置于自制的透明密闭带活瓣有机玻璃筒($3.52 \text{ cm}^2 \times \pi \times 19.5 \text{ cm}$)内,用PARI BOY高频雾化器(德国百瑞公司)提供雾化动力,雾化吸入1% OVA进行连续7 d的激发,30 min/次。H组是将已致敏大鼠在每次激发前8 h分别腹腔注射Hemin(Sigma公司生产)100 $\mu\text{mol/kg}$;D组是将致敏大鼠在每次激发前腹腔注射DXM注射液(天津金辉氨基酸有限公司生产)0.5 mg/kg;B组分别在每次激发前30 min及激发后6 h给予致敏大鼠BUD(阿斯利康公司生产)混悬液0.64 mL/kg^[8],加生理盐水至2 mL雾化吸入。然后3组激发步骤同A组。C组激发用生理盐水代替OVA进行。末次激发24 h后麻醉大鼠,行心脏穿刺取全血1.5 mL,按乐宏元

等^[9]所述方法测定全血COHb的百分比含量,放血处死后进行肺泡灌洗,采集BALF及取肺组织,分别测定含量和BALF细胞总数和各组细胞分类百分比,用免疫组织化学法测定肺组织HO-1的蛋白表达变化、RT-PCR法测定HO-1基因表达的变化;结合肺组织病理学检测分析气道炎症状况。

1.2.2 BALF的检测 BALF中炎性细胞总数、分类计数方法按颜胜宇等^[10]所述方法进行。

1.2.3 病理组织学检测 取大鼠部分肺组织,置于4%多聚甲醛中固定,常规石蜡包埋、切片,苏木精-伊红染色镜检。

1.2.4 支气管周围炎性细胞浸润评分 按Temelkovski^[11]方法计算支气管周围炎性细胞浸润评分,每组评定 ≥ 20 个气道。

1.2.5 免疫组织化学 同法取肺组织,固定,常规石蜡包埋、切片,依次加入兔抗人HO-1抗体、山羊抗兔IgG抗体和DAB显色液(均来自深圳晶美公司),数据分析采用YPS-2000系列彩色病理图文分析系统对HO-1蛋白表达水平进行半定量分析,以阳性细胞数/统计总细胞数 $\times 100\%$ 作为HO-1在肺组织中蛋白的表达值。

1.2.6 HO-1 mRNA检测

(1)引物序列为:HO-1:上游:5'GAG GAA GTT TCA GAA GGG TCA 3',下游:5'TGT GTG GCT GGT GTG TAA G 3',扩增片断长度:234bp。引物为上海生工生物工程公司合成。

(2)逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR):取1 μg 总RNA按文献^[12]进行逆转录反应,逆转录产物取10 μL 进行PCR。使用20 μL 反应体系同时扩增HO-1和 β -actin,PCR的具体的循环参数为:95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 35个循环,末次循环延伸时间为72 $^{\circ}\text{C}$ 5 min循环完成后,取10 μL PCR产物进行电泳、照相、扫描,用凝胶成像分析系统进行分析。

1.3 统计方法

实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数的比较采用单因素方差分析;两变量的相关性用直线相关分析。数据使用SPSS11.5软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 各组大鼠哮喘样症状比较

A组大鼠经致敏和激发两阶段后,表现为烦躁不安、呼吸急促和腹肌抽搐等症状,严重的大鼠反应

为发绀,甚至二便失禁等。C 组无上述现象。B 组、D 组和 H 组大鼠哮喘样症状较 A 组明显减轻。H 组和 D 组各有 1 只大鼠分别于激发第 5 天和第 6 天死亡(死因不明)。

2.2 各组大鼠 BALF 中细胞总数计数、分类计数的比较

表 1 各组 BALF 白细胞总数及分类计数百分比比较 (x̄±s)

组别	鼠数	细胞总数(×10 ⁴ / mL)	嗜酸粒细胞数%	淋巴细胞%	巨噬细胞%	中性粒细胞%	其他细胞%
C	10	20.33 ± 1.55	4.40 ± 0.62	6.20 ± 1.83	83.17 ± 5.36	5.72 ± 0.04	1.81 ± 0.02
A	10	120.32 ± 9.31 ^a	24.31 ± 1.12 ^a	10.87 ± 2.25	54.23 ± 4.31 ^a	11.05 ± 0.56 ^a	0.85 ± 0.04
D	9	51.03 ± 2.04 ^{a,b}	15.84 ± 2.03 ^{a,c}	8.18 ± 0.37	67.34 ± 4.93 ^{a,c}	8.31 ± 2.01 ^{a,c}	0.71 ± 0.27
H	9	66.32 ± 4.33 ^{a,b}	17.03 ± 1.16 ^{a,c}	8.73 ± 1.28	66.60 ± 4.46 ^{a,c}	8.52 ± 1.17 ^{a,c}	0.82 ± 0.03
B	10	49.27 ± 2.17 ^{a,b}	15.98 ± 2.26 ^{a,c}	8.07 ± 0.78	65.87 ± 5.52 ^{a,c}	8.29 ± 0.95 ^{a,c}	1.03 ± 0.15

a:与 C 组相比 $P<0.01$; b:与 A 组相比 $P<0.01$, c: $P<0.05$

2.3 各组大鼠肺组织苏木精-伊红染色及支气管周围炎性细胞浸润评分情况

A,H,D 和 B 组肺组织切片苏木精-伊红染色可见支气管及血管周围炎性细胞浸润,以 EOS、巨噬细胞和中性粒细胞为主,肺间质及肺泡腔内也可见炎性细胞浸润,细小的支气管内可见黏液栓,细支气管平滑肌轻度肥大,C 组则无上述改变。相对于 C 组,A,H,D 及 B 组支气管周围炎性细胞浸润评分显著增高(均 $P<0.01$);而相对于 A 组,H,D 及 B 组评分显著减低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),(表 2,图 1)。

表 2 各组肺组织支气管周围炎性细胞浸润评分 (x̄±s)

组别	鼠数	支气管周围炎性细胞浸润评分(分)
C	10	0.11 ± 0.02
A	10	2.36 ± 0.15 ^a
D	9	1.70 ± 0.35 ^{a,b}
H	9	1.92 ± 0.77 ^{a,c}
B	9	1.71 ± 0.22 ^{a,b}

a:与 C 组相比 $P<0.01$; b:与 A 组相比 $P<0.01$, c: $P<0.05$

2.4 免疫组织化学

HO-1 蛋白半定量分析结果显示:C 组仅有极少

A 组 BALF 中细胞总数、EOS 占细胞总数的百分比均显著高于 C 组(均 $P<0.01$)。B 组、D 组和 H 组 BALF 中细胞总数、EOS 占细胞总数的百分比均较 A 组显著下降(均 $P<0.05$),但高于 C 组($P<0.01$),(表 1)。

量表达,与 C 组相比,A,H,D 及 B 组 HO-1 表达显著增强(均 $P<0.01$);与 A 组相比,H 组、D 组及 B 组 HO-1 表达显著增强(均 $P<0.01$)。高倍镜下见 HO-1 阳性细胞主要定位于支气管上皮细胞、黏膜下巨噬细胞(表 3,图 2)。

2.5 RT-PCR 检测

RT-PCR 结果显示:与 C 组相比,H,B 和 D 组检测结果显示显著增高,(均 $P<0.01$);A 组明显增高($P<0.05$);与 A 组相比,H,D 和 B 组明显增高(均 $P<0.05$),(表 3,图 3)。

2.6 全血 HbCO 含量测定

相对于 C 组,A、H、D 和 B 组的 COHb 含量均显著增高(均 $P<0.01$);而相对于 A 组,B 组无明显差异,D 组和 H 组 COHb 含量均显著增高(均 $P<0.05$),(表 3)。

2.7 全血 COHb 百分比含量与 HO-1 表达量之间的相关分析

HO-1 蛋白表达水平与 HO-1 基因表达水平及全血 COHb 的百分比含量均呈显著正相关(分别为 $r=0.897$, $r=0.971$,均 $P<0.01$)。

表 3 各组肺组织 HO-1、基因表达量 HO-1 蛋白半定量及全血 HbCO 含量测定的比较 (x̄±s)

组别	鼠数	HO-1 表达量(阳性细胞百分比)	HO-1 基因表达光密度比值	全血 HbCO 百分比含量
C	10	5.03 ± 1.22	0.323 ± 0.05	0.45 ± 0.35
A	10	27.14 ± 4.68 ^a	0.684 ± 0.02 ^b	3.89 ± 1.15 ^a
D	9	66.61 ± 14.54 ^{a,d}	0.997 ± 0.13 ^{a,c}	6.45 ± 0.51 ^{a,c}
H	9	81.08 ± 9.01 ^{a,d}	1.106 ± 0.18 ^{a,c}	7.54 ± 1.03 ^{a,c}
B	10	67.12 ± 12.03 ^{a,d}	0.963 ± 0.12 ^{a,c}	4.15 ± 0.33 ^a

a:与 C 组相比 $P<0.01$; b: $P<0.05$; c:与 A 组相比 $P<0.05$; d: $P<0.01$

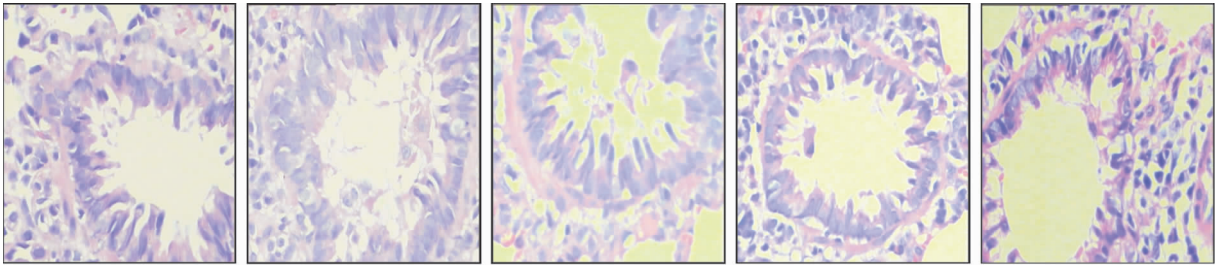


图 1 5 组大鼠肺组织病理切片(苏木精－伊红染色 ×400) A:对照组:肺组织病理学无改变; B:哮喘模型组:支气管周围可见大量炎症细胞浸润,包括 EOS、中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等;炎性细胞主要在支气管黏膜下层及黏膜外层、肺泡壁和小血管周围等处浸润,肺间质及肺泡腔内可见 EOS,支气管内可见粘液栓,气道上皮有损伤、断裂,基底膜稍增厚且形态不规则,平滑肌有轻度的增生; C:布地奈德组; D:地塞米松组; E:血晶素组。血晶素组、布地奈松组和地塞米松组气道炎症明显轻于哮喘模型组。

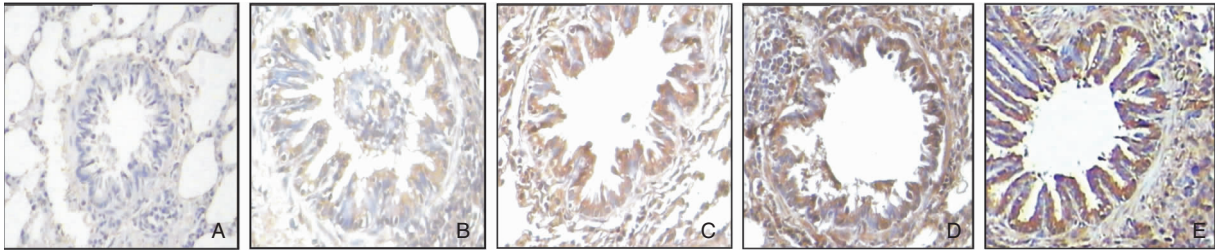


图 2 5 组肺组织 HO-1 表达(免疫组化 ×200) A:对照组:可见极少量 HO-1 蛋白表达; B:哮喘模型组:与对照组相比,哮喘模型组 HO-1 蛋白表达明显增强; C:布地奈德组; D:地塞米松组; E:血晶素组。布地奈德、地塞米松、血晶素组 HO-1 蛋白表达较哮喘模型组明显增强。

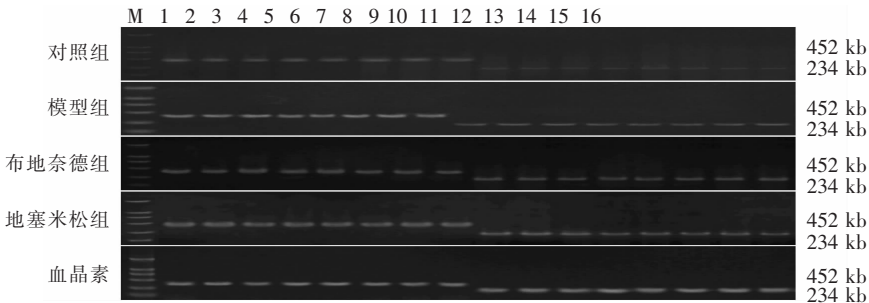


图 3 各组肺组织 HO-1mRNA 表达电泳图 M 表示 Mark 1 ~8 表示内参, 9 ~16 表示 HO-1 与对照组相比,模型组、血晶素组、布地奈德和地塞米松组检测结果显示明显增高;与模型组相比,血晶素组、布地奈德和地塞米松组明显增高

3 讨论

近年来研究表明,HO 系统及其催化产物组成了机体重要的内源性保护系统,参与多种疾病及病理过程,通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡^[2]等多重机制发挥组织器官保护作用。HO 系统由 HO-1、HO-2 和 HO-3 三种同工酶构成。其中 HO-1 是目前已知最易受诱导的酶,主要分布于单核-巨噬细胞系统,参与血红素代谢,能被众多应激所诱导,包括缺氧、高热、内毒素、炎症因子等,提示 HO-1 可能是细胞对抗应激反应的重要组成部分^[13]。HO-1 基因 5'端的启动区域存在多种调节因子序列,因而机体受到

各种应激刺激时,可诱导 HO 的大量表达,从而通过代谢产物发挥一系列生物学效应^[14]。随着研究的深入,发现 HO-1 在哮喘气道炎症中发挥强有力的细胞保护作用^[15]。哮喘的慢性变态反应炎症发生过程中,气道中多种炎症细胞浸润、炎症介质参与、活性氧(ROS)和 NO 生成增加,这些因素均可诱导 HO-1 的表达增加。本研究结果表明,哮喘组大鼠的全血 COHb 百分比含量较对照组显著增高。本实验的大鼠无 CO 吸入史,因此测定全血 COHb 含量能代表内源性 CO 的状态,说明哮喘大鼠体内 HO 系统产生的内源性 CO 增加。HO-1 是该系统的诱导形式,因此,哮喘时大鼠内源性 CO 增加是由肺 HO-1 蛋白合成和活性增加所致,COHb 的含量反映了

HO-1 的活性。

GC 是治疗哮喘的首选药物,可用于炎症的多个环节。HO-1、GC 均有抗炎作用,但相互间的内在关系国内外鲜有报道,且结论不一致。在我们的前期工作中发现全身使用 DXM 能上调大鼠哮喘模型肺组织 HO-1 的蛋白及基因表达,改善其气道炎症浸润可能与上调 HO-1 表达有关;但颜胜宇等^[16]却发现 DXM 明显改善哮喘的气道炎症浸润,其作用机制部分是通过抑制 HO-1 起作用。为了进一步观察全身及吸入糖皮质激素 BUD 对哮喘气道炎症是否有保护作用及其保护作用是否与调控了大鼠肺组织内 HO-1 表达有关,我们设计了本实验。在分组时,利用 HO-1 的激动剂 Hemin 对 HO-1 的表达进行干预,并同时设 DXM 和 BUD 干预组进行比较。虽然 DXM 身使用时副反应大,临床上逐渐被吸入糖皮质激素如 BUD 等所替代,但它能显著减轻哮喘患者气道炎症,在哮喘治疗作用机制的研究很多。故我们选用全身使用的 DXM 与吸入的 BUD 作对照。

对大鼠哮喘模型分别利用 Hemin、DXM 及 BUD 进行干预后,发现:①大鼠哮喘模型肺组织的 HO-1 蛋白,基因表达水平及其活性均明显增强,HO-1 蛋白主要表达在定位于支气管上皮细胞、黏膜下巨噬细胞,与颜胜宇^[10]、Kitada 等^[17]研究一致。气道易受外界因素影响,可能因此导致 HO-1 主要表达于气道上皮。②Hemin 又名氯化血红素,它是 HO 较强的激动剂。当加用 Hemin 后我们发现哮喘大鼠的肺组织 HO-1 蛋白,基因表达水平及其活性均明显增强,而且哮喘样症状及气道炎症浸润明显改善,说明 HO-1 对哮喘有保护作用,与 Almolki 等^[18]研究一致。同时 BUD 组及 DXM 组 HO-1 蛋白,基因表达水平及其活性均明显增强,而且哮喘样症状及气道炎症浸润明显改善,推测 BUD 和 DXM 对大鼠哮喘模型气道炎症的保护作用可能通过上调 HO-1 表达有关。③本研究显示全血 COHb 百分比含量与肺组织 HO-1 蛋白及基因的表达成正相关关系。此外,我们发现与对照组相比,Hemin、DXM 和 BUD 组在干预后 COHb 含量均显著增高且与 HO-1 的表达一致,而相对于哮喘组,BUD 组的 COHb 含量虽稍增加,但无统计学差异;而 DXM 组和 Hemin 组 COHb 含量均显著增高,其原因可能是因为我们检测的是全血的 COHb 含量,DXM 组和 Hemin 组均为全身给药,而 BUD 组是局部给药,其肺内沉积率又高,故对全身的 COHb 含量影响较小。

[参 考 文 献]

- [1] 叶伶,金美玲,白春学. 支气管哮喘中氧化应激与抗氧化状态[J]. 国际呼吸杂志,2007, 27(11):854-858.
- [2] Tagawa A, Kaneko T, Shinohara T, Ueda A, Sato T, Ishigatsubo Y. Heme oxygenase-1 inhibits cigarette smoke-induced increase in the tracheal mucosal permeability in guinea pigs in vivo[J]. Inflamm Res, 2005, 54(5):229-234.
- [3] De Raeve HR, Thunnissen FB, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M, Kavuru MS, et al. Decreased Cu, Zn-SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroid in vivo[J]. Am J Physiol, 1997, 272(1):148-154.
- [4] Lim S, Groneberg D, Fischer A, Oates T, Caramori G, Mattos W, et al. Expression of heme oxygenase isoenzymes 1 and 2 in normal and asthmatic airways: effect of inhaled corticosteroids[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(5):1912-1918.
- [5] 何皓峰. 吸入性糖皮质激素治疗哮喘的进展[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(4): 233-235.
- [6] 朱敏敏,傅诚章,周凯海. 大鼠过敏性哮喘模型的建立[J]. 实用临床医药杂志, 2003, 7(1):71-72.
- [7] 迟磊,符州,戴继宏,王莉佳. 过敏性哮喘大鼠模型的建立[J]. 重庆医学, 2003, 32(4):427-429.
- [8] 尹志勤,曲书强,张凤蕴,王亚群. 布地奈德对哮喘大鼠肺部炎症及血清白细胞介素 5 水平的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(22):1572-1573.
- [9] 乐宏元,宋小兴,刘和平. 一氧化碳血红蛋白双波长定量测定[J]. 临床检验杂志,1996, 14(2):87-88.
- [10] 颜胜宇,李昌崇,卢荷莲,叶乐平,李少波. 哮喘大鼠的肺组织血红素氧合酶-1 的表达及意义[J]. 温州医学院学报,2005, 35(2): 117-120.
- [11] Temelkovski J, Hogan SP, Shepherd DP, Foster PS, Kumar RK. An improved murine model of asthma: selective airway inflammation, epithelial lesions and increased methacholine responsiveness following chronic exposure to aerosolised allergen[J]. Thorax. 1998, 53(10): 849-856.
- [12] 甄国华,张珍祥,徐永健. 血晶素促进缺氧大鼠肺组织诱导型血红素氧合酶基因的表达[J]. 中国药理学通报,2001,17(2): 337-339.
- [13] Xia ZW, Cui WJ, Zhang XH. Analysis of heme oxygenase isomers in rat[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(6): 1123-1128.
- [14] Lee PJ, Alam J, Wiegand GW. Overexpression of heme oxygenase-1 in human pulmonary epithelial cells results in cell growth arrest and increased resistance to hyperoxia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996,93(19):10393-10398.
- [15] Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury[J]. Am J Physiol, 1999, 276(4 Pt 1): 688-694.
- [16] 颜胜宇,卢荷莲,李昌崇,万诚. 地塞米松对哮喘大鼠肺组织血红素氧合酶-1 的调控[J]. 小儿急救医学, 2005, 12(6): 456-459.
- [17] Kitada O, Kodama T, Kuribayashi K, Ihaku D, Fujita M, Matsuyama T, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) protein induction in a mouse model of asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2001,31(9): 1470-1477.
- [18] Almolki A, Taille C, Martin GF, Jose PJ, Zedda C, Conti M, et al. Heme oxygenase attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity in guinea pigs[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(1): L26-34.

(本文编辑:吉耕中)