

地塞米松对哮喘豚鼠气管平滑肌毒蕈碱受体 mRNA 的表达及肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞浸润的影响

史 亮¹, 罗雅玲¹, 赖文岩², 罗 亮³(南方医科大学南方医院¹呼吸内科,²心内科实验室, 广东 广州 510515;³广州军区总医院急诊科, 广东 广州 510010)

摘要:目的 探讨地塞米松对哮喘豚鼠气管平滑肌毒蕈碱受体(MR)mRNA 的表达及肺泡灌洗液(BALF)嗜酸性粒细胞(Eos)浸润的影响。方法 30 只健康豚鼠随机分为 3 组:正常对照组、哮喘组和地塞米松治疗组。后两组制作成哮喘豚鼠模型,再激发用药。测定 BALF 的细胞总数及细胞分类,观察肺组织的病理改变,进行气管平滑肌的 M₂R、M₃R mRNA RT-PCR 半定量分析。结果 各组 BALF 的 Eos 计数,地塞米松治疗组(11.0±3.1)较正常组(2.8±3.0)和哮喘组(29.2±7.3)有显著差异($P<0.01$)。地塞米松治疗组肺组织充血水肿明显,但 Eos 肺组织浸润较哮喘组有明显减少。气管平滑肌的 MR mRNA RT-PCR 半定量分析显示,地塞米松治疗组 M₂R (0.90±0.14)与正常组(0.50±0.16)及哮喘组(1.26±0.24)比较均有显著差异($P<0.01$),地塞米松组 M₃R 与哮喘组比较有显著差异($P<0.01$),与正常组比较无显著差异;正常组与哮喘组比较,M₂R 和 M₃R 均有显著差异($P<0.01$)。结论 哮喘豚鼠 M₂R 表达增加,M₃R 表达减少;地塞米松治疗可以通过抑制 Eos 浸润等炎症反应,调节 M₂R 及 M₃R 表达,从而恢复 M₂R 功能,达到治疗哮喘的目的。

关键词:地塞米松;哮喘;毒蕈碱受体;嗜酸细胞

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1000-2588(2005)08-0986-05

Effects of dexamethasone on the expression of muscarinic receptor mRNA in asthmatic guinea pig airway smooth muscle and eosinophil infiltration in bronchoalveolar lavage fluid

SHI Liang¹, LUO Ya-ling¹, LAI Wen-yan², LUO Liang³

¹Department of Respiratory Diseases, ²Laboratory of Cardiovascular Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Department of Emergency, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou 510010, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of dexamethasone on the expression of muscarinic receptor (MR) mRNA in smooth muscle and infiltration of eosinophils (Eos) in the airway of asthmatic guinea pigs. **Methods** Thirty healthy guinea pigs were randomized into 3 equal groups, the control group, asthmatic group and dexamethasone therapy group. Asthma was induced in the latter 2 groups with the asthma-inducing agents and received treatments as indicated. Bronchial alveolar lavage fluid(BALF) were collected subsequently from the guinea pigs for examining the total cell number and cell classification, and histopathologic examination of the lung tissue was performed. Semi-quantitative analysis with reverse transcriptional-polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed for M₂ and M₃ receptor mRNA in airway smooth muscle. **Results** Compared with the control and the asthmatic group, the number of Eos in the BALF of dexamethasone therapy group was significantly lower ($P<0.01$). In spite of the presence of hyperemia and edema in the lung tissues of the dexamethasone therapy group, Eos infiltration was less severe than that in the asthmatic group. As found by RT-PCR, the quantity of M₂ receptor mRNA in the airway smooth muscle of the dexamethasone therapy group was significantly higher than those in both the control and asthmatic groups ($P<0.01$), and the quantity of M₃ receptor mRNA in the airway smooth muscle of dexamethasone therapy group was significantly higher than that in the asthmatic group, but did not significantly differ from that in the control group. The quantities of M₂ and M₃ receptor mRNAs in the control group were both significantly higher than that in asthmatic group ($P<0.01$). **Conclusion** The expression of M₂ receptor is increased in antigen- challenged guinea pigs, and that of M₃ receptor decreased. Dexamethasone can treat asthma by inhibiting inflammatory action involving Eos infiltration, regulating the expressions of M₂ and M₃ receptors and restoring the function of M₂ receptor.

Key words: dexamethasone; asthma; muscarinic receptor; eosinophils

收稿日期:2005-02-13

作者简介:史 亮(1975-),男,1999年毕业于第一军医大学,现为南方医科大学呼吸内科硕士研究生,医师,电话:020-61641575, E-mail: shiliang188@163.com

通讯作者:罗雅玲,教授,博士研究生导师,研究方向:支气管哮喘的发病机理与临床,电话:020-61641575, E-mail:luoyaling513@yahoo.com

哮喘是一种以嗜酸性粒细胞(Eos)浸润为主,多种细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等)参与的慢性气道变应性炎症。气道高反应性(BHR)和慢性炎症是哮喘的基本特征。在肺部,气道平滑肌主要由副交感神经的迷走神经纤维支配,迷走神经的作用是通过神经纤维释放神经介质乙酰胆碱(ACh)作用于

相应的受体而形成的。 M_2 受体主要位于节后胆碱能神经纤维末梢,其功能主要是通过负反馈的形式调节ACh的释放,所以又称为自身受体(autoceptor);兴奋性 M_3 受体主要分布于气道平滑肌以及粘膜腺体, M_3 受体兴奋可直接引起气道平滑肌收缩以及腺体分泌。副交感神经释放乙酰胆碱(ACh)作用于毒蕈碱受体3(M_3 muscarinic receptor, M_3R)引起气道平滑肌收缩,ACh的释放受控于 M_2 受体。在哮喘患者和哮喘动物模型中 M_2 受体功能异常^[1],从而导致ACh的释放增加,引起气道平滑肌收缩,粘液腺过度分泌,导致BHR。地塞米松是治疗哮喘的首选药,本实验就地塞米松治疗的哮喘豚鼠气管平滑肌的 M_2R 和 M_3R mRNA的表达,及其对哮喘豚鼠气道Eos浸润的影响进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康雄性豚鼠30只,体质量250~300 g,由南方医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 试剂 卵清白蛋白(Sigma公司),地塞米松片(南京第三制药厂产品),RT-PCR试剂盒(瑞康生物技术有限公司产品),DNA Marker: ϕ ×174Hinc II digest(TaKaRa公司产品)。

1.1.3 仪器 “402”超声雾化吸入器(上海合力医疗器械厂),PCR仪(德国Eppendorf公司产品),UVItec凝胶分析仪(英格兰UVItec公司产品)。

1.2 方法

1.2.1 豚鼠哮喘模型的制备及分组 豚鼠哮喘模型的制备:在第1天用10%的卵蛋白生理盐水混悬液1 ml腹腔注射致敏。第15天将致敏的豚鼠置于40 cm×20 cm×20 cm的半密闭有机玻璃罩内,将1%卵蛋白溶液用“402”超声雾化吸入器喷入激发,直至豚鼠出现呼吸急促、点头运动及腹肌明显收缩等哮喘症状时停止。在激发前60 min给予苯海拉明10 mg/kg·b.w.腹腔注射,预防动物因过敏反应而死亡。

30只健康豚鼠随机分为3组:哮喘组、地塞米松治疗哮喘组和正常对照组,每组10只。

哮喘组:第16~30天,隔日以1%卵蛋白生理盐水混悬液激发1次,共7次。

地塞米松治疗哮喘组:第16~30天,按260 mg/kg·b.w.予地塞米松片,将其研磨成粉末状溶于2 ml生理盐水,每日通过自制的胃管灌胃。同时隔日以1%卵蛋白生理盐水混悬液激发1次,共7次。地塞米松片为每次激发前1 h灌服。

正常对照组:用生理盐水代替卵蛋白。在第1天用生理盐水1 ml腹腔注射。第15天将豚鼠置于—

40 cm×20 cm×20 cm的半密闭有机玻璃罩内,将生理盐水用“402”超声雾化吸入器喷入。第16~30天,隔日给予生理盐水用“402”超声雾化吸入器喷入。

1.2.2 BALF的收集及细胞计数与分类 第30天,最后一次激发后,10%水合氯醛以3.5 ml/kg·b.w.腹腔注射麻醉豚鼠。切开气管,行气管插管,用3 ml Hanks液灌入支气管肺组织内,抽吸2~3次,轻轻按摩胸部后回收BALF。回收率为85%以上,共灌洗3~4次。BALF回收后用双层无菌纱布过滤,除去粘液等,记录回收液体量。将BALF放入离心管中,1000 r/min离心10 min,离心的细胞沉淀用含5%胎牛血清(FCS)的M-199培养液冲洗3次,调整培养液为1 ml,取少量于载玻片上涂片,进行细胞总数和细胞分类。

1.2.3 气管平滑肌的取材 在每次肺泡灌洗后,切取豚鼠的气管,用眼科剪取气管后部膜部,用预冷PBS液冲洗后置冻存管液氮保存。

1.2.4 肺组织病理切片 每次取材气管平滑肌后,切取豚鼠右侧肺,用10%中性福尔马林液固定,石蜡包埋,切片,HE染色,光镜下观察Eos的浸润及上皮细胞脱落等病理学改变。

1.2.5 M_2R 引物、 M_3R 引物以GAPDH引物的设计及合成

扩增鼠 M_2R 、 M_3R 及内参照磷酸丙糖脱氢酶(GAPDH)引物由上海博亚生物公司设计并合成。

M_2R :扩增产物长度418 bp。SENSE 5'-CCAGC AAGAGCAGGATAA-3'; ANTISENSE 5'-CCC GAAG ACCCAACTAAC-3'。

M_3R :扩增产物长度295 bp。SENSE 5'-CCTCC TCTGACAACCTGC-3'; ANTISENSE 5'-GACATCCT CTTCCGCTTT-3'。

GAPDH:扩增产物长度452 bp。SENSE 5'-ACC ACAGTCCATGCCATCAC-3'; ANTISENSE 5'-TCC ACCACCCTGTTGCTGTA-3'。

1.2.6 RT-PCR及半定量分析 采用半定量逆转录-多聚酶反应技术(SqRT-PCR),通过设立GAPDH阳性对照作基因转录的mRNA半定量测定。

总RNA提取:用RT-PCR试剂盒提取。从液氮中取出每组气管平滑肌标本。提取方法参照试剂盒说明书进行。逆转录及第一次PCR步骤:置PCR仪中53℃反应25 min,92℃变性1 min。第1次PCR条件:92℃变性25 s,53℃退火25 s,72℃延伸35 s,扩增30个循环,最后72℃延伸2 min。

第2次PCR步骤:建立30 μ l反应体系,具体反应条件为: M_2R 、 M_3R 及GAPDH均为:92℃变性1 min,然后92℃变性25 s,55℃退火25 s,72℃延伸35 s,扩增30个循环,最后72℃延伸2 min结束。

PCR 产物检测: 采用 2%琼脂糖凝胶电泳,以 GAPDH 为阳性对照,用 UVItc 凝胶分析仪将电泳图扫描后用 Gel-Pro Analyzer 进行分析,以积分光密度(IOD)(目的带)/(IOD) (GAPDH)之比进行半定量分析。

1.3 统计学处理

各组结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有数据均用 SPSS10.0 软件统计分析,采用 One-Way ANOVA 统计分析,各组间比较采用 LSD 法。 $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 BALF 中细胞总数及细胞分类

表 1 示:(1)正常组和哮喘组的比较中,Eos 的差异有显著性 ($P<0.01$),细胞总数的差异也有显著性 ($P<0.01$)。(2)正常组与地塞米松组的比较中,细胞总数的差异有显著性 ($P<0.01$);Eos 的差异有显著性 ($P<0.05$)。(3)地塞米松治疗组与哮喘组的比较中,细胞

总数的差异有显著性 ($P<0.01$);Eos 的差异亦有显著性 ($P<0.01$)。经过地塞米松治疗后,BALF 中细胞总数和 Eos 的百分比均下降,但和正常组比较差异仍有显著性,表明地塞米松能够抑制气道炎症,尤其使 Eos 在气道的浸润,抑制 Eos 颗粒蛋白的释放,从而缓解哮喘症状。

2.2 肺组织病理切片

2.2.1 正常组 支气管肺组织均未见明显病理变化(图 1A)

2.2.2 哮喘组 哮喘豚鼠肺组织病理切片显示:支气管黏膜及黏膜下层组织有大量的 Eos 浸润,Eos 脱颗粒,支气管壁增厚,管腔狭窄,腔内有大量的上皮细胞脱落,还可发现粘液栓,组织黏膜充血水肿等典型的气道炎症表现(图 1B)。

2.2.3 地塞米松治疗组 组织黏膜仍有比较明显的充血水肿等,但 Eos 浸润较哮喘组豚鼠明显减轻,可见到淋巴细胞和浆细胞等(图 1C)。

表 1 各组 BALF 中细胞总数和分类的比较

Tab.1 Comparison of the total cell number and classification of BALF in the 3 groups($n=10$, $Mean\pm SD$)						
Groups	Totle cell number ($\times 10^6/ml$)	Classification of cell(%)				
		Neutrophil	Lymphocyte	Eosinophil	Endothelial cell	Monocyte
Control	0.42 $\pm$ 0.12	15.6 $\pm$ 7.3	30.8 $\pm$ 9.8	2.8 $\pm$ 3.0	36.7 $\pm$ 20.2	14.1 $\pm$ 14.5
Asthma	0.88 $\pm$ 0.07**	22.9 $\pm$ 7.2	16.9 $\pm$ 5.6**	29.2 $\pm$ 7.3**	26.4 $\pm$ 9.5	4.6 $\pm$ 2.8
Dexamethasone	0.68 $\pm$ 0.13** ^{##}	33.0 $\pm$ 6.3** [#]	37.1 $\pm$ 8.4 ^{##}	11.0 $\pm$ 3.1** ^{##}	13.2 $\pm$ 6.0 [#]	5.7 $\pm$ 4.3
F	44.907	15.864	16.264	760402	7.796	3.408

** $P<0.01$ vs control; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ vs asthma

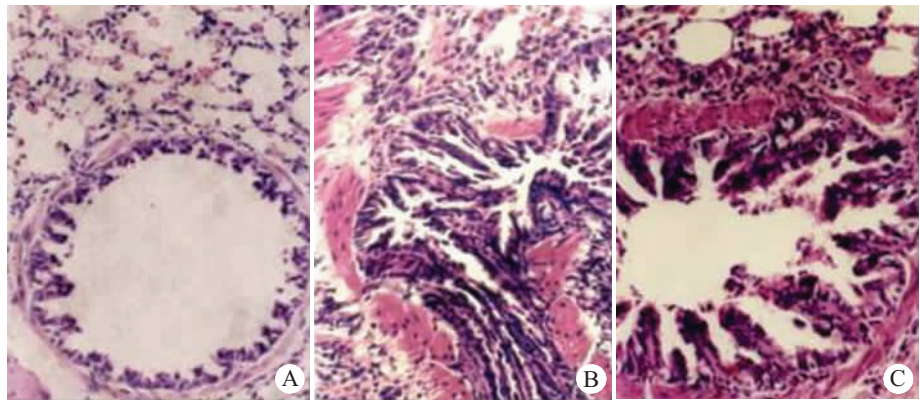


图 1 各组肺组织病理切片

Fig.1 Histopathological examination of the lung tissues in different groups (HE staining, original magnification: $\times 400$)

A: Control group; B: Asthmatic group; C: Dexamethasone group

2.3 气管平滑肌 M_2R 、 M_3R mRNA 表达相对含量

表 2 示:RT-PCR 检测显示正常豚鼠气管平滑肌中有一定量 M_2R 和 M_3R mRNA 的表达,(1)正常对照组与哮喘组之间 M_2R 和 M_3R mRNA 表达差异均有显著性 ($P<0.01$)。(2)正常对照组与地塞米松治疗组之间 M_2R mRNA 表达差异有显著性 ($P<0.01$),

M_3R mRNA 表达差异无显著性。(3)地塞米松治疗组与哮喘组之间 M_2R 和 M_3R mRNA 表达差异均有显著性 ($P<0.01$)。哮喘豚鼠 M_2R mRNA 表达较正常豚鼠显著增多,而 M_3R mRNA 则较正常豚鼠显著减少;经地塞米松治疗后, M_2R mRNA 表达较哮喘豚鼠显著减少,但仍较正常组显著为多, M_3R mRNA 表达较

哮喘豚鼠显著增多,但与正常豚鼠没有显著差异。

表 2 各组气管平滑肌中 M_2 R mRNA 和 M_3 R mRNA 的
相对含量

Tab.2 Relative content of M_2 R mRNA and M_3 R
mRNA of the airway smooth muscle in the 3 groups
($n=10$, Mean $\pm$ SD)

Group	M_2 R mRNA	M_3 R mRNA
Control	0.50 $\pm$ 0.16	0.42 $\pm$ 0.062
Asthma	1.26 $\pm$ 0.24**	0.12 $\pm$ 0.055**
Dexamethasone	0.90 $\pm$ 0.14***	0.45 $\pm$ 0.16 [#]
<i>F</i>	43.077	33.007

** $P<0.01$ vs control; [#] $P<0.01$ vs asthma

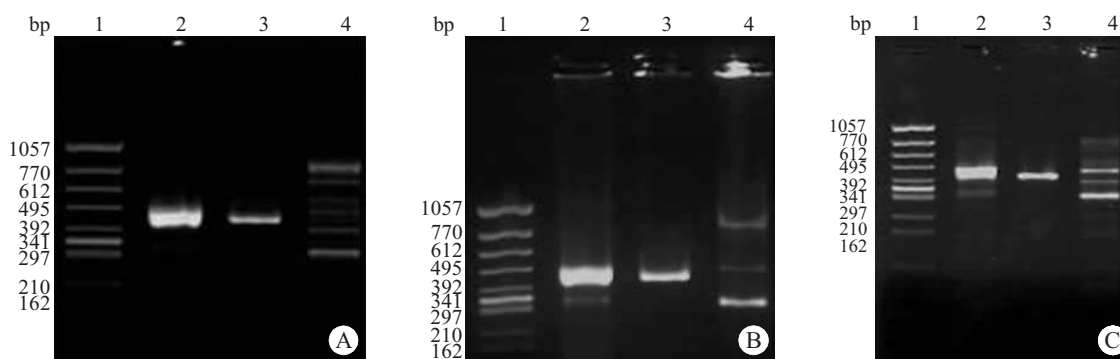


图 2 各组的 RT-PCR 产物电泳图

Fig.2 Result of RT-PCR in different groups

A: Control group; B: Asthmatic group; C: Dexamethasone group. Lane 1: DNA marker; Lane 2: GAPDH; Lane 3: M_2 R; Lane 4: M_3 R

(ACh)作用于相应的受体而形成的。 M_2 受体的功能主要是通过负反馈的形式调节 ACh 的释放,所以又称为自身受体^[3]。同时在小气道平滑肌上也有 M_2 受体的分布,但目前,至少在人类气道中,有很少的证据表明 M_2 受体在调节气道平滑肌紧张性上起主要作用^[4]。兴奋性 M_3 受体主要分布于气道平滑肌以及粘膜腺体, M_3 受体兴奋可直接引起气道平滑肌收缩以及腺体分泌。体内和体外许多研究表明:哮喘患者体内的自身抑制性 M_2 受体可能有功能障碍^[5-7]。由于 ACh 的释放是由位于神经纤维的 M_2 受体控制,所以当 M_2 受体功能障碍时就导致 ACh 的过多释放, ACh 作用于气道平滑肌的 M_3 受体,引起气道平滑肌收缩,粘液腺过度分泌,结果导致 BHR。

研究表明 Eos 颗粒蛋白,尤其是嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)是导致 M_2 受体功能缺失的主要原因^[8]。哮喘是一种以 Eos 浸润为主,多种细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞)参与的慢性气道变应性炎症。有研究表明:消除抗原激化的豚鼠肺部 Eos 浸润可以保护 M_2 受体的功能。同时, Eos 与气道神经关系的研究证明:抗原激化的动物体内神经相关的 Eos 与对照组相比显著增多

2.4 各组 RT-PCR 产物电泳结果

图 2 示各标本 RT-PCR 产物琼脂糖凝胶电泳结果, RNA 有部分降解, 但 M_2 R、 M_3 R 和 GAPDH 条带显示清晰,符合 RT-PCR 要求。

3 讨论

气道平滑肌主要由副交感神经的迷走神经纤维支配^[2]。副交感神经节分布在气管和主支气管壁的后方,从这些神经节发出的节后神经纤维负责气道平滑肌、支气管循环以及各种腺体的神经支配。迷走神经的作用是通过神经纤维释放神经介质乙酰胆碱

(0.75 ± 0.05 vs 0.28 ± 0.05 Eos/nerve)^[9]。研究发现抗原激化的动物中, Eos 在气道神经周围的密度最高,提示 Eos 的神经趋化现象;而 M_2 受体功能与神经周围 Eos 的数量呈负相关。哮喘患者气道有大量炎症细胞浸润,尤其是 Eos,哮喘的严重程度与 Eos 数目的增加有关系^[10-12]。所以可以推测:在抗原激发豚鼠以及哮喘患者中, Eos 向气道神经趋化并损害了 M_2 受体功能。

地塞米松能够抑制哮喘豚鼠的气道炎症,具有抗炎,降低毛细血管通透性,减轻组织水肿等作用。本实验中,地塞米松治疗组的 Eos 较对照组和哮喘组差异有显著性,同时肺组织病理切片也显示: Eos 浸润情况较哮喘组豚鼠明显减轻,可见到淋巴细胞和浆细胞等,同时气道平滑肌中 M_2 R mRNA 表达相对含量也较对照组和哮喘组差异有显著性, M_3 R mRNA 表达较哮喘组差异有显著性。根据负反馈的原理,在哮喘豚鼠中,由于 M_2 受体为 MBP 等颗粒蛋白阻断,功能缺失, ACh 释放增加,负反馈抑制 M_3 R 的表达,同时增加 M_2 R 的表达。本实验应用地塞米松抑制 Eos 浸润及其脱颗粒,使 MBP 等颗粒蛋白脱离 M_2 R,恢复其调节 ACh 的功能,从而使 M_2 R mRNA 表达下调,

说明 M₂R 减少;M₃R mRNA 上调,说明 M₃R 增加。本研究为地塞米松治疗哮喘的作用机制提供了进一步的理论基础,为进一步研究哮喘发病机制提供线索。

参考文献:

- [1] Haddad EB, Mak JC. Muscarinic and beta-adrenergic receptor expression in peripheral lung from normal and asthmatic patients [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270(6 Pt 1): L947-53.
- [2] Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 134(6): 1289-314.
- [3] Patel HJ, Barnes PJ. Evidence for prejunctional muscarinic autoreceptors in human and guinea pig trachea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(3): 872-8.
- [4] Watson N, Magnussen H, Rabe KF. Antagonism of beta-adrenoceptor-mediated relaxations of human bronchial smooth muscle by carbachol[J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 275(3): 307-10.
- [5] Minette PA, Lammers JW. A muscarinic agonist inhibits reflex bron-

choconstriction in normal but not in asthmatic subjects[J]. *J Appl Physiol*, 1989, 67(6): 2461-5.

- [6] Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2003, 98(1): 59-69.
- [7] Haddad EB, Mak JC. Muscarinic and beta-adrenergic receptor expression in peripheral lung from normal and asthmatic patients [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270(6 Pt 1): L947-53.
- [8] Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105: 651-63.
- [9] Costello, Richard W. Localization of eosinophils to airway nerves and effect on neuronal M₂ muscarinic receptor function [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(Lung Cell Mol Physiol 17): L93-L103.
- [10] Bousquet J, Chané P. Eosinophilic inflammation in asthma[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323: 1033-9.
- [11] Costello RW, Jacoby DB, Gleich GJ, *et al.* Eosinophils and airway nerves in asthma[J]. *Histol Histopathol*, 2000, 15(3): 861-8.
- [12] Kingham PJ, Costello RW, McLean WG. Eosinophil and airway nerve interactions[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2003, 16(1): 9-13.

(上接 985 页)

对 AT-Ⅱ 凋亡的诱导作用发生最早也最严重。AT-Ⅱ 为分泌细胞,位于 AT-Ⅰ 之间或突向肺泡腔。它除了具有再生和形态转化等功能外,另外一个重要功能即合成、分泌和调节肺表面活性物质。而肺泡表面活性物质减少是光气致肺水肿的发生机制之一,因此推测,光气染毒后,小鼠 AT-Ⅱ 发生凋亡,细胞形态和结构发生改变,板层小体减少,DNA 损伤、断裂,导致其功能异常,肺泡表面活性物质分泌减少,而引发肺水肿;血管内皮细胞发生凋亡,导致血管通透性改变,引起肺水渗出,也可引发肺水肿。但光气诱导的细胞凋亡和肺水肿的发生是否为因果关系还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 屈丽君. 小儿急性光气中毒 42 例临床分析[J]. *安徽医学*, 2003, 24(4): 21-3.
Qu LJ. Clinical analysis of 42 children poisoning phosgene[J]. *An Hui Med*, 2003, 24(4): 21-3.
- [2] 王招兄,李思惠. 急性光气中毒 112 例临床分析[J]. *化工劳动保护(工业卫生与职业病分册)*, 1997, 18(5): 232.
- [3] 杨焱,君彦明,杨文润,等. 33 例急性光气中毒抢救成功的体会[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 1998, 1(1): 39.
Yang Y, Jun YM, Yang WR, *et al.* Successful rescue of 33 cases

poisoning phosgene. *Chin J Coal Industry Med*, 1998, 1(1): 39.

- [4] Sciuto AM. Disruption of gas exchange in mice after exposure to the chemical threat agent phosgene[J]. *Mil Med*, 2001, 166(9): 809-21.
- [5] 隰建成,周宝桐. 脓毒症过程中的炎症介质与细胞凋亡关系的研究进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(6): 378-80.
Cheng JC, Zhou BT. Progress of relation between inflammation medium and apoptosis in sepsis proceeding[J]. *Chin Criti Care Med*, 2000, 12(6): 378-80.
- [6] Tesfaigzi J, Wood MB, Johnson NF, *et al.* Apoptosis is a pathway responsible for the resolution of endotoxin induced alveolar type II cell hyperplasia in the rat [J]. *Love Respir Res Ins*, 1998, 79(5): 303-11.
- [7] Gruener S, Dieter C, Walter E. Culture and transformation of human airway epithelial cells[J]. *Am J Physiol*, 1995, 268 (Lung Cell Mol Physiol 12): L347-60.
- [8] 张玉琴,欧阳静萍,李端详,等. 硫氮卓酮对失血性休克犬肺泡 II 型细胞的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2000, 10(6): 9-11.
Zhang YQ, Ou YJP, Li DX, *et al.* Influence of diltiazem to the alveolus cell of the hemorrhagic shock dogs [J]. *Chin J Modern Med*, 2000, 10(6): 9-11.
- [9] Abu-Bakar S, Shafee N, Chee HY. Induction of apoptosis in neurogenic pulmonary edema[J]. *Med J Malaysia*, 1999, 54(3): 402-3.
- [10] 李文丽,海春旭,张晓迪,等. 光气诱导小鼠原代肺 II 型细胞凋亡[J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25(3): 229-32.
Li WL, Hai CX, Zhang XD, *et al.* Apoptosis of alveolar type II cell induced by phosgene in mice[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2004, 25 (3): 229-32.