

# 大鼠自体原位肝移植肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 的表达

罗刚健, 池信锦, 张瑗兰, 朱国松, 黑子清\*  
(中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】观察大鼠自体原位肝移植围术期肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因表达和水平的变化。【方法】选取健康 SPF 级 SD 大鼠 30 只, 随机分为假手术对照组(S 组,  $n=6$ )和移植(肝脏再灌注)后 4、8、16、24 h 组(M<sub>4</sub>、M<sub>8</sub>、M<sub>16</sub> 和 M<sub>24</sub> 组, 每组  $n=6$ )。观察肺组织病理损伤, RT-PCR 检测肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因表达, ELISA 分析肺组织匀浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平。【结果】①病理学检查: 假手术组肺组织结构基本正常, 移植组表现为肺间质明显出血、充血, 中性粒细胞浸润显著增多, 以肝脏再灌注后 8 h 最为明显。②与 S 组相比, M<sub>4</sub>、M<sub>8</sub>、M<sub>16</sub>、M<sub>24</sub> 组肺含水率显著升高, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 的基因表达均显著上调( $P < 0.05$ ), 在肝脏再灌注 8h 达到峰值。③与 S 组相比, M<sub>4</sub>、M<sub>8</sub>、M<sub>16</sub>、M<sub>24</sub> 组肺组织匀浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平显著升高( $P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在肝脏再灌注 8h 达到峰值, 而 IL-6 则在肝脏再灌注后 16 h 达到峰值。【结论】大鼠自体原位肝移植围术期肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 浓度显著升高, 基因表达水平增高, 可能与围术期发生急性肺损伤有关。

【关键词】自体原位肝移植; 肺; 炎症因子

中图分类号: R657.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2012)04-0444-05

## TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 Genes Transcription and Expression Level of Lung Tissue in Rats Experienced Orthotopic Autologous Liver Transplantation

LUO Gang-jian, CHI Xin-jin, ZHANG Ai-lan, ZHU Guo-song, HEI Zi-qing

(Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the gene transcription and expression level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in lung tissue of rats experienced orthotopic autologous liver transplantation. 【Method】Thirty healthy SPF Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups. According to the different times after liver reperfusion, the rats were divided into sham group (S,  $n=6$ ), 4 h after liver reperfusion group (M<sub>4</sub>,  $n=6$ ), 8 h after liver reperfusion group (M<sub>8</sub>,  $n=6$ ), 16 h after liver reperfusion group (M<sub>16</sub>,  $n=6$ ), 24 h after liver reperfusion group (M<sub>24</sub>,  $n=6$ ). Lung tissues of the each animal in different groups were collected and sent to analyze the morphology change as well as the genes transcription and expression level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6. RT-PCR was adopted to evaluate the TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 genes transcription level and ELISA method was performed to determine the TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 genes expression level in lung tissue. 【Results】(1) Lung tissue histological analysis shown the rats in sham group exhibited the normal structure of the lung tissue and seldom inflammatory cells infiltration, while the rats received orthotopic autologous liver transplantation revealed collapse of the pulmonary structure, severely infiltration of inflammatory cells into the intra-alveolar and interstitial spaces as well as edematous interstitial space. (2) Comparing with sham group, lung water content and genes transcription level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in M<sub>4</sub>, M<sub>8</sub>, M<sub>16</sub> and M<sub>24</sub> groups significantly increased ( $P < 0.05$ ), while each of them reached the peak value at 8h after liver reperfusion. (3) Comparing with sham group, genes expression level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in M<sub>4</sub>, M<sub>8</sub>, M<sub>16</sub> and M<sub>24</sub> groups significantly increased ( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  approached the top value at 8 h after liver reperfusion, while IL-6 reached the peak value at 16 h after liver reperfusion. 【Conclusion】The genes transcription and expression level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in lung tissue of the rats experienced orthotopic autologous liver transplantation were significantly up-regulated, which

收稿日期: 2012-03-20

基金项目: 国家自然科学基金(30972858)

作者简介: 罗刚健, 医学博士, 副主任医师, E-mail: luogangjian@yahoo.com.cn; \* 通信作者: 黑子清, 教授, E-mail: heiziqing@sina.com

may contribute to the acute lung injury after liver transplantation.

**Key words:** orthotopic autologous liver transplantation; lung; inflammatory cytokine

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(4):444-448]

肝移植手术创伤大,术后并发症多,其中心、肺和肾脏器官损伤发生率高<sup>[1]</sup>。国外报道<sup>[1]</sup>原位肝移植术后急性肺损伤(acute lung injury, ALI)发生率 34.2% ~ 77.8%, 发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)占 7.8% ~ 23.6%,死亡率高达 76.5%。前期研究显示肝移植术后 ALI 为 35.2%,其中 ARDS 为 6.6%,绝大多数发生在术后(13.5  $\pm$  6.7)h。说明肝移植急性肺损伤发生率高,是影响肝移植愈后的主要原因<sup>[2]</sup>。在临床研究中, Bauer<sup>[3]</sup>和 Franco-Gou<sup>[4]</sup>研究显示血液肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1、6 (IL-1 $\beta$ 、IL-6)水平在肝移植急性肺损伤组患者增高更显著,提示 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 参与了肝移植急性肺损伤的发生。黎尚荣<sup>[2]</sup>分析肝移植新肝期 3 h 肺泡灌洗液 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平,发现急性肺损伤患者较未发生 ALI 患者高 2 ~ 4 倍,进一步证明三者与肝移植 ALI 关系密切。急性肺损伤的本身是肺实质的损害,在肝移植急性肺损伤中肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因和水平变化尚不清楚,本研将观察肝移植不同时期肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因和水平变化,并探讨肝移植 ALI 的发生机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物与分组

选取健康 SPF 级 SD 雄性大鼠 30 只,质量 200 ~ 250 g,随机分为假手术组(S 组,  $n = 6$ )和模型组,假手术组在开腹后只进行肝血管的简单分离后即关腹,不进行肝血管阻断。模型组进行自体原位肝移植手术,根据肝脏再灌注时间不同再分为:再灌注 4 h 模型组( $M_4$  组,  $n = 6$ ),再灌注 8 h 模型组( $M_8$  组,  $n = 6$ ),再灌注 16 h 模型组( $M_{16}$  组,  $n = 6$ ),再灌注 24 h 模型组( $M_{24}$  组,  $n = 6$ )4 个亚组。分别在肝脏再灌注后 4、8、16、24 h 麻醉大鼠留取肺组织标本。

### 1.2 大鼠自体原位肝移植模型建立

按 Zhao<sup>[5]</sup>及孙国亮<sup>[6]</sup>的模型进行改良,建立原位肝移植模型。大鼠术前禁食 12 h,不禁饮水;采

用自制麻醉筒进行乙醚开放吸入麻醉。腹部常规备皮、消毒,腹部正中切口入腹,显露剑突,自制拉钩拉开腹壁。开腹后剪断肝圆韧带及左三角韧带;结扎左膈静脉;打开右侧后腹膜,解剖出肝上下腔静脉(SHVC);用 1-0 丝线在肝上下腔静脉(SHVC)下面过线;向上翻转肝脏,暴露第一肝门,剪开肝十二指肠韧带,从肠系膜下静脉和脾静脉汇合处向上游离门静脉(PV)至肝门部,并将门静脉壁鞘膜分离干净;因肝动脉和胆管关系紧密,将两者一同游离。在肠系膜静脉入口上方用 1-0 丝线进行门静脉过线;恢复肝脏解剖位置后游离肝下下腔静脉(IHVC),在肾静脉入口上方用 1-0 丝线进行肝下下腔静脉过线;游离、结扎右肾上腺静脉;阻断前,经尾静脉注射肝素生理盐水(50 U/mL)1 mL,然后依次在 IHVC、PV 过线位置及肝动脉上微血管夹,用套管针在微血管夹刺入 PV,推注常温肝素盐水(25 U/mL)3 mL,使肝内血液进入体循环。开始冷灌注前,1-0 丝线活结结扎肝上下腔静脉(SHVC),尽量避免损伤膈肌和肝脏;在肝下下腔静脉血管夹稍上方静脉壁剪开约 1 mm 作灌注液流出道。静脉输液泵以 4.0 mL/min 的速度经门静脉穿刺处缓慢持续灌注 0  $^{\circ}$ C ~ 4  $^{\circ}$ C 肝素醋酸林格氏液(肝素 12.5 U/mL)40 mL,灌注的同时用冰生理盐水浇注肝脏表面以降温,当肝脏全部变为土黄色示灌注完成。灌注完毕后拔出穿刺针,9-0 Prolene 线修补门静脉穿刺点和肝下下腔静脉破口,检查确认修补成功后,依次松开各处微血管夹,结束无肝期,同时用温热生理盐水冲洗腹腔快速复温。仔细止血后,腹腔内喷洒庆大霉素生理盐水(800 U/mL)1 mL,连续全层缝合腹壁切口。手术全程用大鼠电热毯保温,术后大鼠自由饮水。分别在肝脏再灌注后 4、8、16、24 h 处死大鼠取材。

### 1.3 标本与处理

各组在规定时间内处死大鼠,取右上肺,40 g/L 多聚甲醛液固定,常规石蜡包埋,切片 HE 染色进行病理检查;留取其余肺组织标本进行匀浆。

### 1.4 病理学检查

光镜观察 HE 染色下肺组织病理形态学改

变;光镜下采用如下的肺损伤病理评分标准<sup>[7]</sup>进行评分。①中性粒细胞在肺组织中的浸润范围:0 = 0%, 1 = 1% ~ 25%, 2 = 26% ~ 50%, 3 = 51% ~ 75%, 4 = 76% ~ 100%; ②肺泡腔中性粒细胞量:0 = 无, 1 = 偶有, 2 = 大量中性粒细胞, 3 = 肺泡腔几乎充满中性粒细胞, 4 = 肺泡腔被中性粒细胞充满并扩张; ③肺泡腔渗出物的量, 包括纤维素, 透明膜, 水肿液; 0 = 无渗出物, 1 = 偶见渗出物, 2 = 清晰可见渗出物, 3 = 几乎充满渗出物, 4 = 肺泡腔被渗出物充满并扩张; ④根据肺实质组织和空肺泡所占面积的百分比判断肺损伤的程度, 0 = 正常, 肺实质组织面积 < 15%, 空泡面积 > 85%; 1 = 肺实质组织面积 15% ~ < 25%, 空泡面积 > 75% ~ 85%; 2 = 肺实质组织面积 25% ~ < 50%, 空泡面积 > 50% ~ 75%; 3 = 肺实质组织面积 50% ~ < 75%, 空泡面积 > 25% ~ 50%; 4 = 肺实质组织面积 75% ~ 100%, 空泡面积 0% ~ 25%。

### 1.5 肺含水率

取右肺上叶, 用滤纸轻轻擦干肺表面的血液和水分, 立即称重记肺湿质量。然后置于 80 °C 烤箱内, 24 h 后称重记肺干质量, 肺含水率 = (湿质量 - 干质量) / 湿质量 × 100 %。

### 1.6 肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 检测

采用南京凯基生物科技发展有限公司提供 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 试剂盒, 用 ELISA 法检测肺组织匀浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 浓度。

### 1.7 肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 基因表达

提取细胞和肺组织的总 mRNA, 逆转录成 cDNA, 进行荧光定量 PCR 反应。PCR 扩增条件: 95 °C 预变性 30 s; 变性 95 °C 5 s, 退火 50 °C 15 s, 延伸 75 °C 30 s, 共 40 循环。荧光定量 PCR 仪所测

的 CT 值经过公式  $N_{\text{sample}} = N_{\text{CT12}} - \text{CT}$  转换, 用内参基因(管家基因)校正, 各组结果均除以 I 组(空白对照组)得出各目的基因的数据。采用 Q-PCR 检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的 mRNA 表达。

### 1.8 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 18.0 软件处理。对数据进行正态性检验、方差齐性检验。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析; 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 病理学检查

肺组织石蜡切片经 HE 染色, 在光镜下观察, S 组未见明显病理改变, 肺组织结构正常, 偶见有炎症细胞和渗出物; 各模型组肺组织镜下见大量的炎症细胞浸润, 肺泡腔内渗出明显, 肺泡腔狭窄, 肺间质明显出血充血, 肺泡间隔明显增厚, 肺实质所占的比例显著增加。这些病理改变在 M8 组(肝脏再灌注 8 h)达到高峰, 然后逐渐好转(图 1)。

病理学评分: 与 S 组比较, M<sub>4</sub>、M<sub>8</sub>、M<sub>16</sub> 和 M<sub>24</sub> 组显著升高 ( $P < 0.05$ ); M<sub>8</sub> 组和 M<sub>16</sub> 组高于 M<sub>24</sub> 组 ( $P < 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 肺含水率

与 S 组比较, M<sub>4</sub>、M<sub>8</sub> 和 M<sub>16</sub> 组显著升高 ( $P < 0.05$ ); M<sub>8</sub> 组肺含水率高于 M<sub>4</sub> 和 M<sub>24</sub> 组 ( $P < 0.05$ , 表 1)。

### 2.3 肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 水平

与 S 组比较, M<sub>8</sub> 和 M<sub>16</sub> 组肺组织匀浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平增加 ( $P < 0.01$ ), M<sub>4</sub> 组和 M<sub>24</sub>

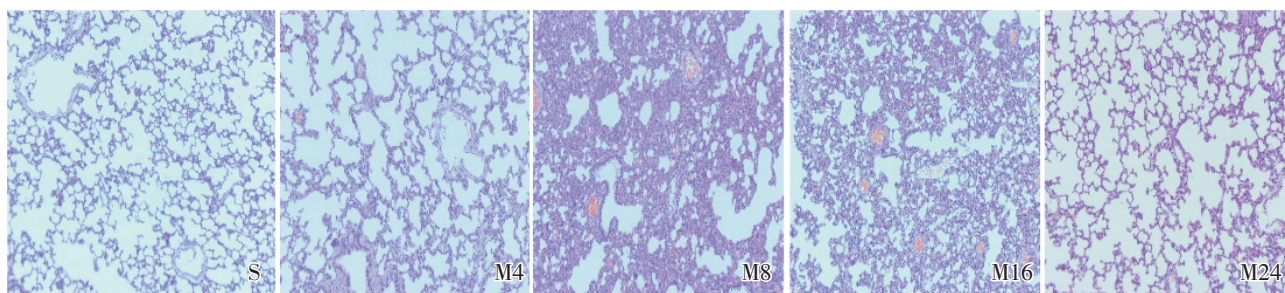


图 1 各组肺病理图片

Fig.1 Lung histopathology of groups

Group S: normal structure of the lung tissue and seldom inflammatory cells infiltration; Group M<sub>4</sub>, M<sub>8</sub>, M<sub>16</sub>, and M<sub>24</sub>: collapse of the pulmonary structure, severely infiltration of inflammatory cells into the intra-alveolar and interstitial spaces as well as edematous interstitial space (HE,  $\times 100$ ).

表1 自体原位肝移植围术期肺组织含水率及病理学评分

Table 1 Water content and histological score of lung tissue in rats experienced orthotopic autogous liver transplantation

 $(n = 6, \bar{x} \pm s)$ 

Group	Water content (%)	Histological score
S	74.30 $\pm$ 1.28	0.73 $\pm$ 0.46
M4	79.76 $\pm$ 1.28	5.38 $\pm$ 1.33 <sup>1)</sup>
M8	85.27 $\pm$ 2.13 <sup>1)2)</sup>	8.97 $\pm$ 1.23 <sup>1)2)</sup>
M16	83.39 $\pm$ 1.68 <sup>1)2)</sup>	7.16 $\pm$ 1.09 <sup>1)2)</sup>
M24	80.24 $\pm$ 1.36 <sup>1)</sup>	5.03 $\pm$ 1.42 <sup>1)</sup>

1)  $P < 0.05$ , vs group S; 2)  $P < 0.05$ , vs group M4

组无显著差别( $P < 0.05$ , 表2)。

#### 2.4 肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 基因表达

与 S 组比较, M8 和 M16 组肺组织的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因表达上调 ( $P < 0.01$ ), M4 组和 M24 组无显著差别( $P < 0.05$ , 表3)。

表2 自体原位肝移植围术期肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 浓度Table 2 Level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 of lung tissue in rats experienced orthotopic autogous liver transplantation $(n = 6, \bar{x} \pm s)$ 

Group	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
S	32.8 $\pm$ 4.2	49.3 $\pm$ 16.3	36.2 $\pm$ 3.3
M4	54.1 $\pm$ 6.3	68.2 $\pm$ 15.7	65.3 $\pm$ 6.4
M8	136.4 $\pm$ 40.5 <sup>1)</sup>	119.3 $\pm$ 35.5 <sup>1)</sup>	103.3 $\pm$ 27.1 <sup>1)</sup>
M16	114.2 $\pm$ 42.8 <sup>1)</sup>	111.1 $\pm$ 46.0 <sup>1)</sup>	149.0 $\pm$ 67.9 <sup>1)</sup>
M24	54.9 $\pm$ 18.4	78.4 $\pm$ 14.6	68.4 $\pm$ 9.9

1)  $P < 0.01$  vs group S表3 自体原位肝移植围术期肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达Table 3 Genes transcription level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 of lung tissue in rats experienced orthotopic autogous liver transplantation(relative arbitrary density,  $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

Group	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
S	0.46 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.21	0.48 $\pm$ 0.21
M <sub>4</sub>	2.20 $\pm$ 0.91	1.48 $\pm$ 0.19	1.41 $\pm$ 0.11
M <sub>8</sub>	3.09 $\pm$ 0.43 <sup>1)</sup>	5.73 $\pm$ 2.91 <sup>1)</sup>	5.93 $\pm$ 2.15 <sup>1)</sup>
M <sub>16</sub>	0.90 $\pm$ 0.17 <sup>1)</sup>	3.94 $\pm$ 2.1 <sup>1)</sup>	2.96 $\pm$ 0.60 <sup>1)</sup>
M <sub>24</sub>	0.62 $\pm$ 0.14	0.96 $\pm$ 0.20	1.03 $\pm$ 0.21

1)  $P < 0.01$  vs group S

## 3 讨论

1983年由Kamada<sup>[8]</sup>创建的“二袖套法”大鼠肝移植模型因能避免下腔静脉的扭曲,术后动物的存活率高,已成为肝移植研究的经典动物模型,由于需要高水平的显微外科技巧和长期的训练才能建立稳定的模型,其应用受到一定的限制。参照Zhao<sup>[5]</sup>的肝缺血再灌注损伤模型和国内学者马凯<sup>[9]</sup>的下腔静脉内分流法,本课题组建立了大鼠自体模拟原肝移植模型,能够模拟肝移植血管阻断和开放后血流动力学的剧变、肠腔的瘀血和缺氧、门静脉开放后内毒素移位入血、移植肝缺血再灌注损伤等主要病理生理过程,术后24h存活率达80%<sup>[6]</sup>。应用这一模型我们的结果显示大鼠在经历自体模拟原位肝移植手术打击后,术后出现了肺损伤,表现为肺组织病理有损伤性改变,病理学评分和肺含水率增加,肺损伤在8h时达最重,这些结果证明自体模拟原位肝移植引起急性肺损伤,在24h内是一个损伤加重和逐渐恢复的过程。

许多研究证实细胞因子介导的炎症反应在急性肺损伤中起着关键作用, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 是参与肺部炎症损伤过程主要细胞因子<sup>[4-5]</sup>。Hei等<sup>[10]</sup>证明 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等是肠缺血/再灌注诱导的肺损伤重要细胞因子。在本研究中我们观察了大鼠自体模拟原肝移植术后不同时间点肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的变化,结果显示术后4h肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因表达开始上调,至术后8h达到高峰,术后16h有所下降,但仍高于假手术组水平;与之相对应肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平同样增高,其变化规律与肺损伤程度基本一致;但肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的动态变化与各时间点的肺病理评分并不是完全同步,其相关性有待进一步研究,以上这些结果提示自体模拟原位肝移植刺激了肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因表达,进而促进了它们的合成,从而参与了肝移植急性肺损伤。

综上所述,自体模拟原位肝移植引起了急性肺损伤,表现为随时间推移损伤加重和逐渐恢复特点, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因和浓度变化与肺损伤趋势一致,表明它们可能在肝移植围术期急性肺损伤中起到重要作用。

## 参考文献

- [1] Mehrabi A, Fonouni H, Müller SA, et al. Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2008, 393(3): 245-260.
- [2] 黎尚荣, 黑子清, 甘小亮, 等. 肝移植术中 BalF 成分和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8 水平的变化及与术后急性肺损伤的关系[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 29(2): 190-193.
- [3] Bauer T, Monton C, Tortes, et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia and controls [J]. *Thorax*, 2000, 55(1): 46-52.
- [4] Franco-Gou R, Roselló-Catafau J, Peralta C. Protection against lung damage in reduced-size liver transplantation [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5): 1506-1513.
- [5] Zhao HF, Zhang GW, Zhou J, et al. Biliary tract injury caused by different relative warm ischemia time in liver transplantation in rats [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(3): 247-254.
- [6] 孙国亮, 池信锦, 金亦, 等. 自体原位肝移植大鼠急性肾损伤的研究[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2011, 32(1): 47-50.
- [7] He X, Han B, Mura M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats [J]. *Shock*, 2007, 28(1): 106-111.
- [8] Kamada N, Calne RY. A surgical experience with five hundred thirty liver transplants in the rat [J]. *Surgery*, 1983, 93(1 Pt 1): 64-69.
- [9] 马凯, 戴显伟, 王仁平, 等. 下腔静脉内分流法大鼠自体原位肝移植模型的建立[J]. *中国医科大学学报*, 1998, 27(4): 356-358.
- [10] HEI Zi-qing, GAN Xiao-liang, HUANG He-qing, et al. Protective effects of cromolyn sodium on intestinal ischemia-reperfusion triggered lung injury in rats and its mechanisms of action [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(3): 407-408.
- (编辑 徐杰)
- 
- (上接第 443 页 from page 443)
- autophagy [J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463-477.
- [7] Decker RS, Wildenthal K. Lysosomal alterations in hypoxic and reoxygenated hearts: I: Ultrastructural and cytochemical changes [J]. *Am J Pathol*, 1980, 98(2): 425-444.
- [8] Dammrich J, Pfeifer U. Cardiac hypertrophy in rats after supra-aortic constriction: II: Inhibition of cellular autophagy in hypertrophying cardiomyocytes [J]. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1983, 43(3): 287-307.
- [9] Pfeifer U, Fohr J, Wilhelm W, et al. Short-term inhibition of cardiac cellular autophagy by isoproterenol [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1987, 19(12): 1179-1184.
- [10] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress [J]. *Nat Med*, 2007, 13: 619-624.
- [11] Kuzman JA, O'Connell TD, Gerdes AM. Rapamycin prevents thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(7): 3477-3484.
- [12] Ha T, Li Y, Gao X, et al. Attenuation of cardiac hypertrophy by inhibiting both mTOR and NF $\kappa$ B activation in vivo [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(12): 1570-1580.
- [13] McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, et al. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload [J]. *Circulation*, 2004, 109(24): 3050-3055.
- [14] Wang X, Su H. FoxO3 hastens autophagy and shrinks the heart but does not curtail pathological hypertrophy in adult mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(4): 561-562.
- [15] Zhu H, Tannous P, Johnstone JL, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7): 1782-1793.
- (编辑 孙慧兰)