文章编号:1000-5404(2012)04-0315-05

论著

# 替米沙坦对大鼠呼吸机相关性肺损伤的保护作用

宋先斌,肖 军 (541001 广西 桂林,桂林医学院附属医院重症医学科)

[摘要] **目的** 研究替米沙坦对呼吸机相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury,VILI)大鼠肺组织的影响。**方法** 40只健康雄性SD大鼠随机均分为自主呼吸对照组(A组)、大潮气量机械通气组(B组)、机械通气+小剂量(2.5 mg/kg)替米沙坦处理组(C组)、机械通气+大剂量(5 mg/kg)替米沙坦处理组(D组)。采用大潮气量(40 ml/kg,2 h)建立大鼠VILI模型。实验中4组大鼠均给予动脉血气和血流动力学监测。机械通气前30 min分别采用替米沙坦溶液或PBS腹腔注射。实验至预定时间处死大鼠,光镜下观察肺组织病理改变并作Smith评分,免疫组织化学染色法检测肺组织中AT1R和PPAR-γ蛋白的表达,测定髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)活性及肺湿干质量比值(W/D),ELISA法测定支气管肺泡灌洗液(BALF)中TNF-α及IL-8含量。**结果** 实验中B、C、D组pH值呈升高趋势,平均动脉压(MAP)、动脉血二氧化碳分压[$p(CO_2)$]及氧分压[$p(O_2)$]呈下降趋势;通气2 h后,与B组比较,C、D组MAP明显降低($P<0.05$);与A组比较,B、C、D组Smith评分、MPO活性、TNF-α和IL-8含量及W/D比值显著升高($P<0.05$,$P<0.01$),PPAR-γ蛋白表达显著下降($P<0.05$,$P<0.01$),AT1R蛋白表达显著增加($P<0.05$,$P<0.01$);与B组比较,C、D组PPAR-γ蛋白表达显著增加($P<0.01$),其余指标明显降低($P<0.05$,$P<0.01$);与C组比较,D组Smith评分、TNF-α及IL-8含量及AT1R蛋白表达显著降低($P<0.05$),PPAR-γ蛋白表达显著增加($P<0.05$)。**结论** 替米沙坦通过调节PPAR-γ、AT1R蛋白的表达,继而减少肺组织内致炎因子TNF-α与IL-8的产生,减缓肺内炎症反应及肺组织损伤程度,对VILI肺起到保护作用。

[关键词] 机械通气;呼吸机相关性肺损伤;替米沙坦;大鼠
[中图法分类号] R563;R363.11;R972.4 [文献标志码] A

# Telmisartan attrnuates ventilator-induced lung injury in rats

Song Xianbin, Xiao Jun (Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 541001, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of telmisartan on ventilator-induced lung injury (VILI) in rats. **Methods** Forty healthy male SD rats were equally divided into four groups in random (A, B, C and D groups, $n=10$). Group A served as control group, in which rats did not receive ventilation. Groups B, C and D received large-tide volume ventilation, but only rats from groups C and D received intraperitoneal injection with telmisartan solution (2.5 and 5 mg/kg respectively. Telmisartan was dissolved in PBS) in 30 min before ventilation. Equal amount of PBS solution was given to rats in groups A and B. A rat model of VILI was reproduced by volume-controlled mechanical ventilation with large tide volume (Vt=40 ml/kg for 2 h). Hemodynamic parameters and arterial blood gases of all the rats in the 4 groups were measured throughout the study period. After maintaining ventilation for 2 h, all rats were sacrificed and specimens of lung tissues and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were harvested. Lung pathological changes were observed by microscopy, and Smith score was estimated. The protein levels of peroxisome proliferator activated receptor-γ (PPAR-γ) and AngⅡ1 receptor (AT1R) in lung tissues were assayed with immunohistochemistry staining. Lung myeloperoxidase (MPO) activity and wet-dry weight ratio (W/D) were measured. The levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-8 (IL-8) in BALF were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Mean pH values in arterial blood from groups B, C and D tended to be higher than the base line

[基金项目] 广西壮族自治区自然科学基金(2010GXNSFA013253)
[通信作者] 肖 军,E-mail: Junx688@yahoo.com.cn

value during the ventilation, while mean arterial pressure (MAP), mean partial pressure of carbon dioxide in arterial blood [$p(CO_2)$] and mean partial pressure of oxygen in arterial blood [$p(O_2)$] were lower than baseline in these groups. MAP in groups C and D was significantly lower than in group B after 2 hours' ventilation($P<0.05$). Smith score, mean MPO activity, mean W/D ratio, concentration of TNF-α and IL-8 in groups B, C and D were significantly higher than in group A ($P<0.05$, $P<0.01$). The protein expression of PPAR-γ in groups of B, C and D was significantly lower than in group A($P<0.05$, $P<0.01$), but that of AT1R was significantly higher than group A($P<0.05$, $P<0.01$). Besides the protein expression of PPAR-γ, the rest parameters, such as Smith score, mean MPO activity, mean W/D ratio, protein expression of AT1R, and the concentrations of TNF-α and IL-8 in groups C and D were significantly lower than in group B($P<0.05$, $P<0.01$). What's more, Smith score, concentration of TNF-α and IL-8 and protein expression of AT1R in groups of D were significantly lower than group C($P<0.05$), and the protein expression of PPAR-γ was significantly higher in group D($P<0.05$). **Conclusion** These results suggest that telmisartan attenuates VILI probably through regulating PPAR-γ and AT1R, decreasing the productions of the inflammation factors TNF-α and IL-8, and then slowing down the inflammatory response and lung injury in the lung issue.

[**Key words**] mechanical ventilation; ventilator-induced lung injury; Telmisartan; mice

Supported by the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (2010GXNSFA013253). Corresponding author: Xiao Jun, E-mail: Junx688@yahoo.com.cn

研究表明,机械通气所致的严重并发症——呼吸机相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)致病机制不仅仅是机械性损伤,包括气压伤、容量伤及不张伤,同时也是生物伤[1-2]。机械性损伤是由于肺泡和肺毛细血管在异常机械力作用下(如高气道压力、剪切力或高容积等)发生破裂,从而导致弥漫性肺水肿;生物伤是目前医学界关注的重点,也是研究热点,其产生机制是由于异常的机械刺激通过力信号转导激活肺细胞内信号转导通路,促进大量的致炎因子释放,诱导白细胞在肺内"募集",造成肺组织的急性炎性损伤性改变[2]。血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是肾素-血管紧张素系统(RAS)中主要活性蛋白也是个多效应分子,AngⅡ除了收缩血管,还可上调多种炎性介质的表达[3]。过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator activated receptor-γ, PPAR-γ)是一类配体激活依赖性转录因子,主要参与调节脂质合成及糖代谢,PPAR-γ与炎性反应、组织损伤也有密切关系[4]。替米沙坦(Telmisartan)是一种脂溶性高、与AngⅡ1型受体(AT1R)高选择性结合且作用持久的降压药,替米沙坦还具有阻断AT1R及部分激活PPAR-γ双重作用[5]。本实验拟复制大鼠VILI模型,研究致伤后大鼠肺组织PPAR-γ及AT1R蛋白表达的变化以及肺内IL-8、TNF-α浓度的变化,探讨替米沙坦预处理对大鼠VILI的保护作用及机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂及实验动物

替米沙坦(Telmisartan,勃林格殷格翰公司,批号:803320),髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)测试盒(南京建成生物工程研究所),大鼠TNF-α、IL-8酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海西唐生物科技公司),PPAR-γ及AT1R多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司),40只健康雄性SD大鼠,体质量200~250 g,由广西医科大学实验动物中心提供(动物合格证号:SCXK桂2009-0002)。

### 1.2 实验动物及分组

实验动物按随机数字表法均分为A、B、C、D组:A组为自主呼吸对照组;B组为大潮气量机械通气组;C组为机械通气+小剂量(2.5 mg/kg)替米沙坦处理组;D组为机械通气+大剂量(5 mg/kg)替米沙坦处理组。C、D组大鼠在机械通气前30 min按不同剂量用替米沙坦溶液腹腔注射(替米沙坦溶于pH为8.0的PBS中),实验中替米沙坦用药方法及剂量参考Okunuki等[6]研究。A、B组在对应时间点腹腔注射等量PBS液。

### 1.3 VILI模型建立

大鼠经20%乌拉坦5 mg/kg腹腔注射麻醉,左颈总动脉置管并接监护仪连续监测平均动脉压(MAP),气管切开、插入气管导管并通过管路系统连接AVea全功能呼吸机(VIASYS公司,美国),机械通气参数设置为:潮气量(Vt)40 ml/kg、呼吸频率为40/min、吸/呼比(I/E)为1∶2、呼吸末正压(PEEP)为零,吸入气体仅为室内空气。B、C、D组大鼠通气2 h后放血处死,A组大鼠直接处死,采集标本。

### 1.4 检测指标及方法

1.4.1 动脉血气及MAP监测 分别于机械通气0、1、2 h采

集 0.3 ml 动脉血行血气分析;监护仪连续监测 MAP。

1.4.2 BALF 中 TNF-α 及 IL-8 浓度测定 处死大鼠后完整取出肺脏,气管分叉处结扎右主支气管,左肺给予冰生理盐水灌洗(2.5 ml×3 次),回收 BALF 并立即低温离心,取上清液、用 ELISA 检测法,按试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 肺含水量测定 留右肺中叶和副叶,用吸水纸吸干肺表面血液及水分,称量,置 80 ℃烘箱 48 h 后称肺干质量,计算 W/D 值。

1.4.4 肺组织病理学检查及 AT1R 及 PPAR-γ 免疫组化观察

取大鼠右肺前叶用 10 %中性甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色后光镜下检查,采用免疫组织化学染色法(S-P 法)测定大鼠肺组织中 AT1R 和 PPAR-γ 蛋白的表达,采用 Image-Pro Plus 5.0.1 图像分析系统对图像做定量分析,选取平均光密度值(MOD)为测定值。肺损伤程度判定采用 Smith 评分法[7],根据炎性细胞浸润、肺水肿、肺不张、出血等,分别进行 0~4 分半定量分析,由病理科医师盲法判定评分结果。

1.4.5 肺组织 MPO 活性测定 留大鼠右肺下叶并称量,加入一定量匀浆介质(按重量体积比)制作组织匀浆,通过比色法测定 MPO 活性,按试剂盒说明书操作。

### 1.5 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 软件对数据进行单因素方差分析,组间两两比较用 $q$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 血气分析及 MAP 变化

机械通气前各组大鼠间血气分析及 MAP 差异无显著性($P>0.05$);机械通气过程中 B、C、D 组 pH 值呈升高趋势,MAP、动脉血二氧化碳分压[$p(CO_2)$]及氧分压[$p(O_2)$]呈下降趋势;通气 2 h 后 C、D 组 MAP 显著低于 B 组($P<0.05$)。见表 1。

**表 1 各组大鼠机械通气前后动脉血气和 MAP 变化**($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | pH 值 | $p(O_2)$(mmHg) | $p(CO_2)$(mmHg) | MAP(mmHg) |
|---|---|---|---|---|
| A 组 | | | | |
| 0 h | 7.33±0.03 | 100±3 | 41±3 | 122±5 |
| B 组 | | | | |
| 0 h | 7.32±0.02 | 103±2 | 42±2 | 123±4 |
| 1 h | 7.53±0.03 | 89±4 | 31±3 | 115±3 |
| 2 h | 7.47±0.03 | 78±5 | 26±2 | 102±5 |
| C 组 | | | | |
| 0 h | 7.34±0.02 | 101±4 | 41±3 | 121±3 |
| 1 h | 7.49±0.03 | 93±3 | 28±2 | 106±3 |
| 2 h | 7.46±0.03 | 84±2 | 24±3 | 90±4[a] |
| D 组 | | | | |
| 0 h | 7.33±0.04 | 100±5 | 42±4 | 120±5 |
| 1 h | 7.47±0.03 | 94±4 | 29±2 | 103±3 |
| 2 h | 7.45±0.02 | 86±3 | 25±3 | 87±5[a] |

a:$P<0.05$,与 B 组同时间点比较

### 2.2 肺组织病理观察及 Smith 损伤评分

A 组肺组织学形态学未见损伤改变;B 组肺组织呈现明显炎性损伤性改变:肺泡腔及肺间隔内可见大量炎性细胞浸润,肺泡间隔明显增厚,部分肺泡塌陷,肺间质、肺泡腔见红细胞渗出;C、D 组病理改变较 B 组明显减轻,D 组病理改变明显轻于 C 组(图 1)。B、C、D 组 Simth 损伤评分(表 2)显著高于 A 组($P<0.01$);C、D 组评分显著低于 B 组($P<0.01$);D 组评分则显著低于 C 组($P<0.05$)。

**表 2 各组大鼠肺 Smith 评分、W/D 比值和 MPO 活性水平**($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Smith 评分 | W/D | MPO(U/g) |
|---|---|---|---|
| A 组 | 0.26±0.11 | 3.44±0.22 | 0.65±0.17 |
| B 组 | 4.33±1.34[b] | 5.28±0.12[a] | 1.95±0.23[b] |
| C 组 | 2.11±1.12[bd] | 4.48±0.18[ac] | 1.22±0.14[ac] |
| D 组 | 1.82±0.94[bde] | 4.42±0.09[ac] | 1.18±0.16[ac] |

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与 A 组比较; c:$P<0.05$, d:$P<0.01$,与 B 组比较; e:$P<0.05$,与 C 组比较

### 2.3 肺组织 MPO 活性测定

B、C、D 组肺组织 MPO 活性显著高于 A 组($P<0.01$,$P<0.05$),B 组肺组织 MPO 活性显著高于 C、D 组($P<0.05$),C、D 组之间肺组织 MPO 活性无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

### 2.4 肺组织含水量测定

B、C、D 组大鼠肺组织 W/D 比值明显高于 A 组($P<0.05$),C、D 组肺组织 W/D 比值则显著低于 B 组($P<0.05$),C、D 组之间肺组织 W/D 比值无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

### 2.5 肺组织 PPAR-γ 及 AT1R 蛋白表达的变化

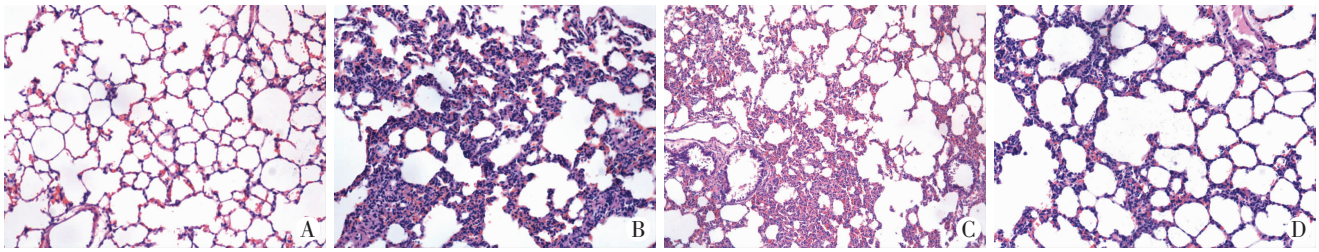
见图 2、3。PPAR-γ 蛋白阳性产物为细胞核着色为主的棕黄色颗粒,主要表达于血管内皮细胞、巨噬细胞及肺泡上皮细胞,A 组 PPAR -γ 表达较高,B、C、D 组较 A 组表达显著减弱($P<0.05$,$P<0.01$);与 C、D 组比较,B 组 PPAR -γ 表达显著减弱($P<0.01$),与 D 组比较,C 组 PPAR -γ 表达水平明显降低($P<0.05$);AT1R 蛋白主要表达于肺上皮细胞,A 组表达微弱,B、C、D 组较 A 组肺组织中 AT1R 表达显著增多($P<0.05$,$P<0.01$),与 B 组比较,C、D 组 AT1R 表达显著下降($P<0.05$),与 C 组比较,D 组 AT1R 表达水平显著下降($P<0.05$);各组 PPAR -γ 及 AT1R 蛋白平均光密度值(MOD)比较见表 3。

### 2.6 BALF 中 IL-8 及 TNF-α 浓度测定

B、C、D 组 BALF 中 IL-8、TNF-α 浓度显著高于 A 组($P<0.01$),C、D 组 IL-8、TNF-α 浓度明显低于 B 组($P<0.01$),D 组 IL-8、TNF-α 浓度明显低于 C 组($P<0.05$)。见表 3。

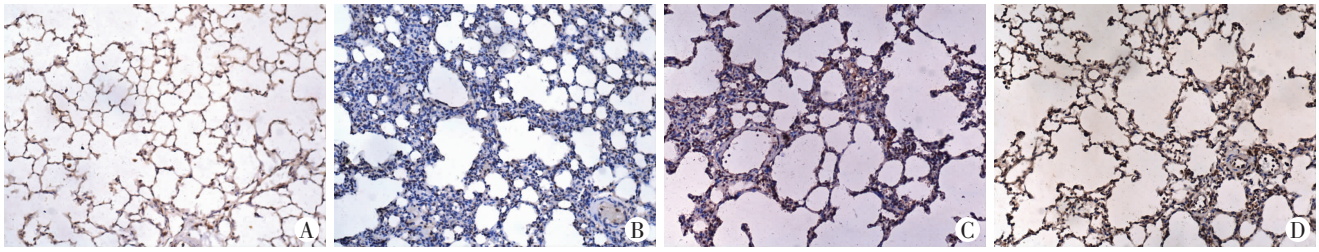
## 3 讨论

尽管采取保护性通气策略,作为临床治疗肺功能严重受损患者常用手段的机械通气仍是引发 VILI 的高风险因素之一,因此探求其他措施来预防 VILI 成为必然趋势。



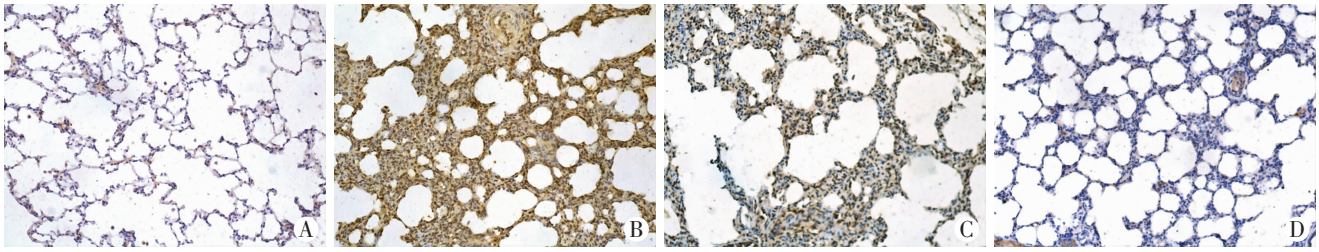

A:自主呼吸对照组(A组);B:大潮气量机械通气组(B组);C:机械通气+小剂量替米沙坦处理组(C组);D:机械通气+大剂量替米沙坦处理组(D组)

**图1 光镜下各组大鼠肺组织病理学变化** (HE ×200)




A:自主呼吸对照组(A组);B:大潮气量机械通气组(B组);C:机械通气+小剂量替米沙坦处理组(C组);D:机械通气+大剂量替米沙坦处理组(D组)

**图2 各组大鼠肺组织中过氧化物酶体增殖物激活受体-γ蛋白(PPAR-γ)的表达** (S-P ×200)




A:自主呼吸对照组(A组);B:大潮气量机械通气组(B组);C:机械通气+小剂量替米沙坦处理组(C组);D:机械通气+大剂量替米沙坦处理组(D组)

**图3 各组大鼠肺组织中血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)蛋白的表达** (S-P ×200)

**表3 各组大鼠BALF中IL-8、TNF-α浓度及PPAR-γ、AT1R蛋白平均光密度值比较** ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | IL-8(pg/ml) | TNF-α(pg/ml) | PPAR-γ | AT1R |
|---|---|---|---|---|
| A组 | 429.89±174.31 | 58.69±16.75 | 0.187±0.130 | 0.093±0.013 |
| B组 | 1467.10±295.16$^{b}$ | 494.38±37.71$^{b}$ | 0.082±0.033$^{b}$ | 0.190±0.031$^{c}$ |
| C组 | 1071.11±232.09$^{bd}$ | 420.78±28.05$^{bd}$ | 0.139±0.075$^{ad}$ | 0.158±0.043$^{ab}$ |
| D组 | 820.74±176.96$^{bde}$ | 389.57±19.91$^{bde}$ | 0.159±0.068$^{ade}$ | 0.120±0.033$^{bce}$ |

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与A组比较; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$,与B组比较; e: $P<0.05$,与C组比较

肺组织内早期即有大量中性粒细胞(poly-morphonuclear neutrophil, PMN)浸润是VILI重要的病理学特征[8],激活后并迁移至肺泡上皮及肺间质内的PMN释放氧自由基、蛋白水解酶及大量的细胞因子和炎性介质,造成肺组织细胞及肺泡-毛细血管屏障损伤,导致肺水肿产生。W/D比值变化间接反映肺微循环通透性改变程度;髓过氧化物酶(peroxidase, MPO)是PMN释放的一种过氧化物酶,其活性水平与PMN数目存在正相关,可作为衡量组织内PMN浸润水平的定量指标。本研究B组大鼠经大潮气量机械通气后肺组织病理改变明显,表现为肺泡间隔显著增厚、肺内大量PMN浸润、肺间质及肺泡内红细胞渗出,同时W/D比值及MPO活性水平显著增高,提示大鼠VILI动物模型复制成功;C、D组给予替米沙坦预先处理,肺组织病理学改变明显减轻,Smith评分、W/D比值及MPO活性水平下降,说明替米沙坦预先给药能有效减轻VILI程度;因肺组织损伤性改变的程度在C、D组之间存在显著差异,提示大剂量Telmisartan肺保护效果更明显。

现代研究认为,VILI产生机制不仅仅是异常机械力作用于肺组织导致肺泡、肺毛细血管壁出现过度扩张或破裂等直接的物理性损伤,同时,异常的机械刺激还可以激活肺细胞内和炎症关系密切的信号传导通路,促使大量致炎因子释放,再通过炎症反应的级联放大效应,造成肺生物伤[2]。在VILI发生过程中,PMN迁移至肺组织内是一个受控于多种趋化因子及细胞黏

附因子参与的过程,其中,IL-8 是招募 PMN 渗出到炎症部位的主要趋化因子,而且在几乎所有 VILI 实验中,周期性牵拉刺激都能造成肺泡内 IL-8 含量显著升高[2]。TNF-α 是炎性反应早期表达的关键性致炎因子,Trembly 等[9]实验证实,在大潮气量机械通气后(Vt=40 ml/kg,2 h),大鼠 BALF 中 TNF-α 含量显著增加。TNF-α 与肺组织细胞 TNF-α 受体结合后,致使溶酶体受损、酶外泄,从而造成肺损伤;TNF-α 还可刺激巨噬细胞合成及释放 IL-8,也能增加血管内皮细胞表达细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),诱导 PMN 肺内募集,间接造成肺损伤。上述说明 TNF-α、IL-8 两个炎性因子是反映机械通气启动肺内炎症反应时重要且可靠的指标。本实验结果显示:B 组大鼠 BALF 中 TNF-α 与 IL-8 含量显著高于 A 组,说明大潮气量机械通气明显上调肺组织致炎因子的表达,造成肺生物伤;用替米沙坦预处理的 C、D 组大鼠,其 BALF 中的 TNF-α 与 IL-8 含量显著低于机械通气组,提示替米沙坦可显著降低机械通气诱导致炎因子的表达,减少 PMN 在肺内黏附、渗出,从而对 VILI 发挥保护作用。

AngⅡ是 RAS 中主要效应分子,有两个主要受体 AT1R、AT2R,AT1R 是介导 AngⅡ发挥生物学效应的主要受体,AngⅡ主要参与调节机体血压。近年来 AngⅡ在炎性反应及组织损伤中的作用逐渐受到关注。朱宏飞等[10]发现,在大鼠 VILI 模型中 RAS 被显著激活,肺上皮细胞中 AT1R 表达显著增加、AngⅡ含量明显增多。PPAR-γ 是一种配体激活依赖性转录因子,属于核激素受体超家族成员,激活后具有调节脂质和糖代谢的作用,近来研究[4]发现激活 PPAR-γ 可以抑制 TNF-α 与 IL-8 等致炎因子的表达,具有抗炎作用。Hoetzel 等[11]发现,PPAR-γ 激活剂能显著减少 VILI 大鼠肺组织中炎性因子的表达、减轻肺损伤。替米沙坦是一种特殊的血管紧张素受体阻断剂,具有阻断 AT1R 及激活 PPAR-γ 双重作用,还可以通过激活 PPAR-γ 来抑制 AT1R 基因表达、减少 AT1R 蛋白合成[12-13],从而可以完全抑制 AngⅡ致炎效应。

本实验免疫组化染色显示:PPAR-γ 在 A 组大鼠肺组织中表达较高,在 B、C、D 组表达显著下降;AT1R 在 A 组大鼠肺细胞内仅有少许表达,机械通气后肺细胞 AT1R 表达显著增高,这与以往动物实验[4,10]研究结果一致,提示 PPAR-γ、AT1R 蛋白在肺内表达异常可能是 VILI 发生、发展过程中的两个重要因素。给予替米沙坦预先处理后,C、D 组 PPAR-γ 表达较 B 组显著增高、而 AT1R 表达明显低于 B 组,提示替米沙坦可能通过调节肺内 PPAR-γ、AT1R 蛋白的表达,减少炎症介质的产生,从而抑制局部炎性反应。

总之,本实验结果显示,替米沙坦通过调节 PPAR-γ、AT1R 蛋白的表达,减少肺组织内 TNF-α 与 IL-8 的产生,对 VILI 肺起到保护作用。

**参考文献:**

[1] Dos-Santos C C, Slutsky A S. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective[J]. J Appl Physiol, 2000, 89(4): 1645-1655.

[2] Halbertsma F J, Vaneker M, Scheffer G J, *et al*. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature[J]. Neth J Med, 2005, 63(10): 382-392.

[3] Del-Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, *et al*. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5(1): 233-242.

[4] 王建春, 姜鹏, 黄建, 等. 急性肺损伤大鼠肺组织 PPAR-γ 表达的研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(6): 468-471.

[5] Goyal S N, Bharti S, Bhatia J, *et al*. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-γ agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(6): 533-541.

[6] Okunuki Y, Usui Y, Nagai N, *et al*. Suppression of experimental autoimmune uveitis by angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(5): 2255-2261.

[7] Smith K M, Mrozek J D, Simonton S C, *et al*. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 1997, 25(11): 1888-1897.

[8] Choudhury S, Wilson M R, Goddard M E, *et al*. Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced lung injury in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(5): L902-L910.

[9] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro S P, *et al*. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model[J]. J Clin Invest, 1997, 99(5): 944-952.

[10] 朱宏飞, 冯丹, 姚尚龙, 等. 机械通气肺损伤时肾素-血管紧张素系统激活的实验研究[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2010, 39(2): 147-151.

[11] Hoetzel A, Dolinay T, Vallbracht S, *et al*. Carbon monoxide protects against ventilator-induced lung injury via PPAR-gamma and inhibition of Egr-1[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(11): 1223-1232.

[12] Elton T S, Martin M M. Angiotensin II type 1 receptor gene regulation: transcriptional and posttranscriptional mechanisms[J]. Hypertension, 2007, 49(5): 953-961.

[13] Roszer T, Ricote M. PPARs in the Renal Regulation of Systemic Blood Pressure[J]. PPAR Res, 2010, 2010: 698-730.

(**收稿**:2011-09-27;**修回**:2011-11-03)

(编辑 吴培红)