虎杖苷对新生小鼠高氧肺损伤的保护作用研究Δ

安　敏*，王帅道，袁东烨，何靓男（电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院烧伤整形外科，四川绵阳　621000）

中图分类号　R96；R932　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124（2021）09-1061-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.010

摘　要　目的：研究虎杖苷通过SPOCK2表达对新生小鼠高氧肺损伤的保护作用。方法：体外培养小鼠正常肺上皮细胞mlE-12，作为对照组；利用高氧刺激mlE-12细胞，作为高氧组。用50、100和150 μmol/ml的虎杖苷处理mlE-12细胞，再用高氧刺激，作为高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组。将pcDNA、pcDNA-SPOCK2转染至mlE-12细胞，再用高氧刺激细胞，作为高氧+pcDNA组、高氧+pcDNA-SPOCK2组。将si-NC、si-SPOCK2转染至mlE-12细胞，高氧刺激后，再用高剂量（150 μmol/ml）虎杖苷处理细胞，作为高氧+高剂量+si-NC组、高氧+高剂量+si-SPOCK2组。采用化学法检测细胞丙二醛（MDA）含量和超氧化物歧化酶（SOD）活性；采用酶联免疫吸附试验法检测细胞肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素1β（IL-1β）和白细胞介素6（IL-6）的含量。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测细胞SPOCK2 mRNA表达。采用蛋白质印迹法检测SPOCK2蛋白质表达。结果：与对照组比较，高氧组细胞MDA含量显著升高，SOD活性显著降低；与高氧组比较，高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞MDA含量显著降低，SOD活性显著升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。与对照组比较，高氧组细胞TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著升高；与高氧组比较，高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。与对照组比较，高氧组细胞SPOCK2 mRNA和蛋白表达显著降低；与高氧组比较，高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞SPOCK2 mRNA和蛋白表达显著升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。与高氧+pcDNA组比较，高氧+pcDNA-SPOCK2细胞MDA含量和TNF-α、IL-1β、IL-6水平显著降低，SOD活性显著升高；与高氧+高剂量+si-NC组比较，高氧+高剂量+si-SPOCK2组细胞MDA含量和TNF-α、IL-1β、IL-6水平显著升高，SOD活性显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。结论：虎杖苷通过上调SPOCK2表达抑制新生小鼠高氧肺损伤，对肺部具有保护作用。
关键词　虎杖苷；SPOCK2；高氧环境；氧化应激；炎症因子

Protective Effects of Polydatin on Hyperoxic Lung Injury in Neonatal MiceΔ

AN Min, WANG Shuaidao, YUAN Dongye, HE Liangnan (Dept. of Orthopedics, Affiliated Mianyang Hospital of Medical College of University of Electronic Science and Technology of China/Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To probe into the protective effects of polydatin on hyperoxic lung injury through the expression of SPOCK2 in neonatal mice. METHODS: Normal lung epithelial cells mlE-12 in mice were cultured in vitro and set as the control group; mlE-12 cells were stimulated with hyperoxia and set as the hyperoxia group. The mlE-12 cells were treated with 50, 100 and 150 μmol/ml of thujaplicin, and then stimulated with hyperoxia, which were set as the hyperoxia + low dose group, hyperoxia + medium dose group and hyperoxia + high dose group, respectively. The pcDNA and pcDNA-SPOCK2 were transfected into mlE-12 cells, which were stimulated with hyperoxia and set as hyperoxia + pcDNA group and hyperoxia + pcDNA-SPOCK2 group. The si-NC and si-SPOCK2 were transfected into mlE-12 cells, then stimulated with hyperoxia and treated with high dose (150 μmol/ml) of thujaplicin, which were set as hyperoxia + high dose + si-NC group and hyperoxia + high dose + si-SPOCK2 group. Malondialdehyde (MDA) content and superoxide dismutase (SOD) activity were detected by chemical method; tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-6 (IL-6) content were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect SPOCK2 mRNA expression. Expression of SPOCK2 protein was detected by protein blotting. RESULTS: Compared with the control group, the MDA content increased significantly and SOD activity decreased significantly in the hyperoxia group; compared with the hyperoxia group, the MDA content decreased significantly and SOD activity increased significantly in the hyperoxia + low dose group, hyperoxia + medium dose group and hyperoxia + high dose group, with

---

Δ 基金项目：2018年四川省卫生和计划生育科研课题资助项目（NO. 18PJ124）
* 主管护师。研究方向：烧伤整形外科。E-mail：qk62743@21cn.com

statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 increased significantly in the hyperoxia group; compared with the hyperoxia group, the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 decreased significantly in the hyperoxia + low dose group, hyperoxia + medium dose group and hyperoxia + high dose group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the control group, the SPOCK2 mRNA and protein expression decreased significantly in the hyperoxia group; compared with the hyperoxia group, the SPOCK2 mRNA and protein expression increased significantly in the hyperoxia + low dose group, hyperoxia + medium dose group and hyperoxia + high dose group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the hyperoxia + pcDNA group, the MDA content, levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 decreased significantly and the SOD activity increased significantly in the hyperoxia + pcDNA-SPOCK2 cells; compared with the hyperoxia + high dose + si-NC group, the MDA content, levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 increased significantly and SOD activity decreased significantly in the hyperoxia + high dose + si-SPOCK2 group, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Polydatin can inhibit hyperoxic lung injury in neonatal mice through up-regulating the SPOCK2 expression, which has protective effects for lung tissues.

KEYWORDS Polydatin; SPOCK2; Hyperoxia; Oxidative stress; Inflammatory factors

虎杖苷是植物虎杖的提取物,主要作用包括镇咳、去痰、平喘、抗菌、清除自由基、调节血脂和降低胆固醇等[1-2]。本研究探讨了虎杖苷通过 SPOCK2 表达对新生小鼠高氧肺损伤的保护作用,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器:SCR20B 型冷冻离心机(日本 HITACHI 公司);Mx3000P 型 Real time PCR 仪器(美国 Agilent 公司);DF-23B 型凝胶扫描系统(英国 UVP 公司);ABI9700 型 PCR 扩增仪(美国 ABI 公司);UV-1206 型分光光度计(日本 SHIMODZU 公司);GDS7600 型水平式电泳仪(北京东方仪器厂)。

1.1.2 药品:虎杖苷购自南京泽朗医药科技有限公司,用 DMSO 溶液充分溶解,再稀释成所需的浓度。

1.1.3 试剂:小鼠正常肺上皮细胞 mlE-12(美国 ATCC 公司);RPMI-1640 培养基、胎牛血清购自美国 Sigma 公司;丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;RIPA 蛋白裂解液、二辛可宁酸(bicinchoninic acid,BCA)试剂盒购自上海碧云天生物科技研究所;实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)试剂盒购自大连宝生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞处理与分组:用含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基培养小鼠正常肺上皮细胞 mlE-12,置于 37 ℃、5% CO_2 的恒温培养箱中,当细胞生长融合至 80%~90%时,用传代细胞进行后续实验。正常培养的 mlE-12 细胞作为对照组;利用高氧刺激 mlE-12 细胞作为高氧组。用 50、100 和 150 μmol/ml 虎杖苷处理 mlE-12 细胞,再用高氧刺激,作为高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组。将 pcDNA、pcDNA-SPOCK2 转染至 mlE-12 细胞,再用高氧刺激细胞,作为高氧+pcDNA 组、高氧+pcDNA-SPOCK2 组。将 si-NC、si-SPOCK2 转染至 mlE-12 细胞,高氧刺激后,再用高剂量(150 μmol/ml)虎杖苷处理细胞,作为高氧+高剂量+si-NC 组、高氧+高剂量+si-SPOCK2 组。

1.2.2 ELISA 法检测细胞炎症因子水平:各组细胞培养 48 h 后,提取上清液,ELISA 法检测 TNF-α、IL-1β 和 IL-6,实验步骤按照试剂盒的详细说明书进行。

1.2.3 化学法检测细胞 MDA 含量和 SOD 活性:各组细胞培养 48 h 后,提取上清液,MDA 含量采用改良的硫代巴比妥酸法测定,SOD 活性采用黄嘌呤氧化酶法测定,详细实验操作按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 实时荧光定量 PCR 检测细胞 SPOCK2 mRNA 表达:各组细胞培养 48 h,提取总 RNA,将 RNA 反转录成 cDNA,按照荧光定量试剂盒使用说明进行 PCR,每个样品设 3 个重复,循环条件为 95 ℃、5 min,95 ℃、30 s,60 ℃、30 s,72 ℃、30 s,共 40 个循环;60 ℃延长 5 min。相对表达量用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算。SPOCK2 以 GAPDH 为内参,SPOCK2 上游引物为 5′-CCATCGGTTGGATGTTCTCT-3′,下游引物为 5′-TGTAGGTGTCGCAGGAGTTG-3′;GAPDH 上游引物为 5′-GCCCAGCAAGGATACTGAGA-3′,下游引物为 5′-GGGTGCAGCGAACTTTATTG-3′;引物由上海生工生物工程公司合成。

1.2.5 蛋白质印迹(Western blot)法检测 SPOCK2 蛋白质表达:各组细胞培养 48 h,加入 RIPA 细胞裂解液提取总蛋白,使用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒对提取的蛋白进行定量。进行 SDS-PAGE 电泳并分离蛋白,将分离的蛋白在转至 PVDF 膜上,于封闭液中封闭 2 h。TBST 洗涤后加入相应一抗,SPOCK2 一抗(1∶1 000 稀释),4 ℃过夜孵育,再加入 1∶2 000 稀释的二抗,室温(25 ℃)孵育 2 h,TBST 洗涤后,加入 ECL 试剂进行显色,于暗室显影、定影,使用 Image J 软件对图像进行分析,将 β-actin 作为内参,计算各组蛋白表达。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差

分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞氧化应激的影响

与对照组比较,高氧组细胞的 MDA 含量显著升高,SOD 活性显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与高氧组比较,高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞的 MDA 含量显著降低,SOD 活性显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1　虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞氧化应激的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

Tab 1　Effect of polydatin on oxidative stress of hyperoxic lung cells in neonatal mice($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	MDA/(nmol/mgprot)	SOD/(U/mgprot)
对照组	7.62±0.82	168.09±15.54
高氧组	14.68±2.04*	86.34±3.14*
高氧+低剂量组	10.34±0.96#	103.68±12.33#
高氧+中剂量组	9.25±0.63$	128.19±10.84$
高氧+高剂量组	8.54±0.31&	149.67±13.54&
F	375.016	303.148
P	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与高氧组比较,# $P<0.05$,$ $P<0.01$,& $P<0.001$

Note: vs. the control group, * $P<0.05$; vs. the hyperoxia group, # $P<0.05$, $ $P<0.01$, & $P<0.001$

2.2　虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞炎症因子的影响

与对照组比较,高氧组细胞的 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与高氧组比较,高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞的 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2　虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞炎症因子的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$, pg/ml)

Tab 2　Effect of polydatin on inflammatory factors of hyperoxic lung cells in neonatal mice($\bar{x}\pm s$, $n=9$, pg/ml)

组别	TNF-α	IL-1β	IL-6
对照组	25.86±2.38	18.88±1.54	22.38±4.36
高氧组	65.64±5.83*	55.24±6.27*	63.89±4.08*
高氧+低剂量组	43.57±5.01#	39.21±4.18#	46.37±2.20#
高氧+中剂量组	38.01±2.24$	28.31±2.22$	37.02±1.96$
高氧+高剂量组	28.37±1.94&	20.01±3.41&	26.49±3.33&
F	186.327	163.087	206.971
P	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与高氧组比较,# $P<0.05$,$ $P<0.01$,& $P<0.001$

Note: vs. the control group, * $P<0.05$; vs. the hyperoxia group, # $P<0.05$, $ $P<0.01$, & $P<0.001$

2.3　虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞 SPOCK2 表达的影响

与对照组比较,高氧组细胞的 SPOCK2 mRNA 和蛋白表达显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与高氧组比较,高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞的 SPOCK2 mRNA 和蛋白表达显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 1、表 3。

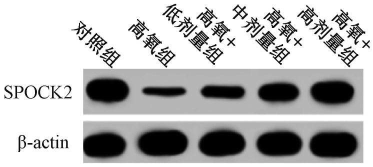

图 1　相关蛋白表达图

Fig 1　Diagram of expression of related protein

表 3　虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞 SPOCK2 表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

Tab 3　Effect of polydatin on the expression of SPOCK2 of hyperoxic lung cells in neonatal mice($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	SPOCK2 mRNA	SPOCK2 蛋白
对照组	1.00±0.10	0.93±0.09
高氧组	0.42±0.04*	0.35±0.03*
高氧+低剂量组	0.65±0.06#	0.55±0.05#
高氧+中剂量组	0.73±0.07$	0.77±0.06$
高氧+高剂量组	0.88±0.08&	0.85±0.07&
F	96.314	88.961
P	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与高氧组比较,# $P<0.05$,$ $P<0.01$,& $P<0.001$

Note: vs. the control group, * $P<0.05$; vs. the hyperoxia group, # $P<0.05$, $ $P<0.01$, & $P<0.001$

2.4　SPOCK2 过表达对新生小鼠高氧肺细胞损伤的影响

与高氧+pcDNA 组比较,高氧+pcDNA-SPOCK2 细胞的 MDA 含量和 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平显著降低,SOD 活性显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5　抑制 SPOCK2 表达对虎杖苷用于新生小鼠高氧肺细胞损伤的影响

与高氧+高剂量+si-NC 组比较,高氧+高剂量+si-SPOCK2 组细胞的 MDA 含量和 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平显著升高,SOD 活性显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

3　讨论

虎杖苷是从中药虎杖的干燥根茎中提取的第 4 种单体,属于芪类化合物,虎杖苷对肺微血管内皮细胞损伤具有一定的治疗效果,可起到保护肺部的作用。有研究结果表明,虎杖苷可以减轻肺部的病理损伤情况,抑制大鼠肺部氧化应激反

表 4　SPOCK2 过表达对新生小鼠高氧肺细胞损伤的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

Tab 4　Effects of the over-expression of SPOCK2 on hyperoxia lung cell damage in neonatal mice ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	MDA/(nmol/mgprot)	SOD/(U/mgprot)	TNF-α/(pg/ml)	IL-1β/(pg/ml)	IL-6/(pg/ml)
高氧+pcDNA 组	15.94±1.87	72.31±8.88	70.35±6.37	66.37±5.41	64.82±4.37
高氧+pcDNA-SPOCK2 组	8.64±0.99*	142.37±6.44*	33.49±2.58*	28.91±3.21*	23.76±2.94*
t	86.317	58.758	69.147	55.472	80.007
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与高氧+pcDNA 组比较,* $P<0.05$

Note: vs. hyperoxia + pcDNA group, * $P<0.05$

表 5　抑制 SPOCK2 表达对虎杖苷用于新生小鼠高氧肺细胞损伤的影响($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

Tab 5　Effects of the inhibition of expression of SPOCK2 on hyperoxia lung cell damage in neonatal mice ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	MDA/(nmol/mgprot)	SOD/(U/mgprot)	TNF-α/(pg/ml)	IL-1β/(pg/ml)	IL-6/(pg/ml)
高氧+高剂量+si-NC 组	8.54±0.31	158.07±11.19	25.55±2.28	30.89±4.62	22.17±1.38
高氧+高剂量+si-SPOCK2 组	14.18±2.22 *	72.38±7.34 *	67.92±5.67 *	72.34±5.81 *	58.91±3.33 *
t	103.489	132.762	86.147	94.673	108.941
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与高氧+高剂量+si-NC 组比较,* $P<0.05$

Note: vs. hyperoxia + high dose + si-NC group, * $P<0.05$

应,抑制大鼠肺炎症介质释放[3]。张新彧等[4]的研究结果发现,虎杖苷对百草枯中毒造成的大鼠急性肺损伤具有保护作用。曹媛媛等[5]的研究结果认为,虎杖苷通过上调线粒体自噬,可以显著改善氧化应激介导的肺泡上皮细胞线粒体损伤。邓加雄等[2]的研究结果显示,虎杖苷通过激活 SIRT3,可以显著改善脂多糖诱导的肺泡上皮线粒体损伤。曹堃[6]的研究结果显示,虎杖苷能够有效缓解电离辐射诱导的小鼠肺组织病理改变,减轻肺水肿。虎杖苷还可以减少小鼠炎症细胞因子的释放,发挥放射性肺损伤防护作用。王雷琛等[7]的研究结果显示,虎杖苷可降低肺 MDA 含量,提高 SOD 活性,抑制肺组织中 TNF-α、IL-6 水平,从而减轻小鼠在高原缺氧环境下的肺组织损伤。本研究结果表明,与对照组比较,高氧组细胞 MDA 含量显著升高,SOD 活性显著降低;与高氧组比较,高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞 MDA 含量显著降低,SOD 活性显著升高。与对照组比较,高氧组细胞 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著升高;与高氧组比较,高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著降低。

SPOCK2 表达与许多疾病的发生发展密切相关,有研究报道,SPOCK2 基因与支气管肺发育不良具有非常重要的关系[8-10]。本研究结果发现,与对照组比较,高氧组细胞 SPOCK2 mRNA 和蛋白表达显著降低;与高氧组比较,高氧+低剂量组、高氧+中剂量组和高氧+高剂量组细胞 SPOCK2 mRNA 和蛋白表达显著升高。陈涛等[11]的研究结果表明,与对照组比较,高氧组大鼠肺组织中 SPOCK2 mRNA 和蛋白表达量显著降低。张媛[12]的研究结果表明,LncRNANANCI-NKX2.1 信号通路下调可能参与高氧诱导新生小鼠肺损伤的发病机制。

本研究结果表明,与高氧+高剂量+si-NC 组比较,高氧+高剂量+si-SPOCK2 组细胞的 MDA 含量和 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平显著升高,SOD 活性显著降低。抑制 SPOCK2 表达逆转了虎杖苷对新生小鼠高氧肺细胞损伤的抑制作用,使氧化应激和炎症因子水平升高。说明虎杖苷通过上调 SPOCK2 表达,抑制新生小鼠高氧肺损伤。类似研究结果发现,谷氨酰胺通过 ERS 途径减轻高氧诱导新生大鼠肺组织水肿及炎症反应[13]。朱晓丹[14]的研究结果发现,白藜芦醇通过降低活性氧和 p53 的表达,减轻高氧诱导的新生大鼠肺组织凋亡。

综上所述,虎杖苷通过上调 SPOCK2 表达抑制新生小鼠高氧肺损伤,对肺部具有保护作用。

参考文献

[1]　赵雨喆. 虎杖苷通过 AMPK/Nrf2/HO-l 通路改善哮喘小鼠气道炎症及气道重塑[D]. 延吉:延边大学,2019.

[2]　邓加雄,王香,李桂成,等. 虎杖苷对脂多糖介导的肺泡上皮细胞线粒体损伤的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2019,18(7):527-531.

[3]　张梓宸. 虎杖苷对创伤性颅脑损伤后神经元线粒体和肺损伤的保护作用研究[D]. 广州:南方医科大学,2019.

[4]　张新彧,黄杨,孙纪元,等. 虎杖苷对急性百草枯中毒大鼠肺损伤的干预研究[J]. 解放军医药杂志,2018,30(4): 9-12.

[5]　曹媛媛,李桂成,邓加雄,等. 虎杖苷改善氧化应激介导的肺泡上皮细胞线粒体损伤的机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2020,19(2):141-145.

[6]　曹堃. 虎杖苷对放射性肺损伤防护及肺部肿瘤抑制作用研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学,2017.

[7]　王雷琛,姜艳,张迪,等. 虎杖苷对模拟高原低氧环境所致小鼠脑、肺损伤的保护作用[J]. 中南药学,2015,13(4):343-348.

[8]　Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopul monarydysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med,2011,184(10):1164-1170.

[9]　刘丽巧,肖莎莎. SPOCK2 基因多态性与支气管肺发育不良的关系研究进展[J]. 重庆医学,2021,50(5):860-864.

[10]　米弘瑛,刘凯,许小艳,等. 睾素 2(SPOCK2)基因多态性与昆明地区新生儿支气管肺发育不良相关性[J]. 实用医学杂志,2019,35(1):117-121.

[11]　陈涛,胡毓华,陆超. 高氧肺损伤新生大鼠肺组织中 SPOCK2 基因表达的研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2018,38(3):299-304.

[12]　张媛. LncRNA NANCI-NKX2.1 信号通路在高氧诱导新生小鼠肺损伤中作用的研究[D]. 南京:南京医科大学,2017.

[13]　王叶,王红,张书剑,等. 谷氨酰胺通过内质网应激途径对新生大鼠高氧肺损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2020,46(1):7-13.

[14]　朱晓丹. 白藜芦醇通过减轻凋亡对新生鼠高氧肺损伤的保护性作用研究[D]. 泸州:西南医科大学,2019.

(收稿日期:2021-04-26)

欢迎订阅《中国医院用药评价与分析》杂志!