

## 地塞米松对急性过敏性哮喘小鼠肺水通道蛋白1的影响

吴葆菁, 李文益, 檀卫平, 麦贤弟, 黄花荣, 李 静

(中山大学附属第二医院儿科, 广东 广州 510120)

**摘要:** 【目的】观察水通道蛋白1(AQP1)在急性过敏性哮喘小鼠肺组织的改变,以及地塞米松对其的影响。【方法】建立小鼠哮喘模型,并随机分为3组,哮喘模型组、生理盐水对照组和治疗组,治疗组在激发阶段给予地塞米松治疗。检测各组中支气管肺泡灌洗液(BALF)的白细胞总数、分类计数以及IL-5和IFN- $\gamma$ 水平,用RT-PCR、Western blot和免疫组化法检测AQP1mRNA、蛋白质水平和在肺组织的分布,观察肺组织形态学改变。【结果】(1)哮喘组BALF中白细胞总数 $[(52 \pm 8) \times 10^6/\text{mL}]$ 、嗜酸性粒细胞数 $[(9.8 \pm 1.7) \times 10^6/\text{mL}]$ 和IL-5水平 $[(71 \pm 27) \text{ pg/mL}]$ 均高于对照组( $P$ 均 $< 0.01$ ),IFN- $\gamma$ 水平 $[(294 \pm 26) \text{ pg/mL}]$ 低于对照组( $P < 0.05$ ),治疗后白细胞总数、嗜酸性粒细胞数和IL-5水平均明显下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ),IFN- $\gamma$ 水平明显上升( $P < 0.05$ );(2)哮喘组AQP1mRNA $(1.90 \pm 0.29)$ 和蛋白质 $(1.31 \pm 0.10)$ 明显高于对照组( $P$ 均 $< 0.01$ ),治疗后表达明显下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );(3)哮喘组肺组织可见较弥漫的炎性改变,黏液分泌增多,血管壁水肿明显,血管周围有大量的炎症细胞渗出物,治疗组形态学改变明显减轻;AQP1在气管黏膜上皮、微血管内皮上皮、支气管周围血管床、炎症细胞呈阳性表达,哮喘组表达呈强阳性,治疗后表达明显减弱。【结论】AQP1在急性哮喘小鼠肺组织内过度表达,地塞米松对其有显著的抑制作用,可明显改善小鼠肺部的炎性浸润和肺水渗出的病理生理过程。

关键词 过敏性哮喘;水通道蛋白1;地塞米松;白细胞介素5;干扰素

中图分类号 R363

文献标识码 A

文章编号 :1672-3554(2007)04-0408-05

## Effect of Dexamethasone on Expression of Aquaporin 1 in Lung of Acute Allergic Asthma Mice

WU Bao-jing, LI Wen-yi, TAN Wei-ping, MAI Xian-di, HUANG Hua-rong, LI Jing

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** 【Objective】To detect the changes of lung aquaporin 1 (AQP1) expression in acute allergic asthma mice and after the dexamethasone treatment. 【Methods】An allergic asthma mice model was established, and randomly divided in three groups: asthma model group, normal saline control group and treatment group. Mice in treatment group were treated with dexamethasone during the activated period. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of each group was collected to determine the total number of white blood cells and their classification, and the level of interleukin 5 (IL-5) and interferon ( $\gamma$ ). The level of AQP1mRNA, AQP1 protein, and AQP1 distribution in lung tissue were detected by RT-PCR, Western blot, and immunohistochemical method. 【Results】(1) The count of total number of white blood cells (WBC)  $[(52 \pm 8) \times 10^6/\text{mL}]$ , eosinophils  $[(9.8 \pm 1.7) \times 10^6/\text{mL}]$  and the level of IL-5  $[(71 \pm 27) \text{ pg/mL}]$  in BALF of asthma group were all higher than those of the control group (all  $P < 0.01$ ), the level of IFN- $\gamma$   $[(294 \pm 26) \text{ pg/mL}]$  was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, they were significantly lower than before ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ), the level of IFN- $\gamma$  was significantly higher than before ( $P < 0.05$ ); (2) The level of AQP1mRNA  $(1.90 \pm 0.29)$  and AQP1 protein  $(1.31 \pm 0.10)$  of asthma group were significantly higher than those of control group (all  $P < 0.01$ ); After treatment, they were significantly lower than before ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); (3) There were extensive inflammatory changes, mucus hypersecretion, sever edema, and large amount of inflammatory cells infiltrations around the blood vessels in the lung tissue of asthma group. The

收稿日期 2006-12-25

基金项目 广东省科技计划项目(20061336301003)

作者简介 吴葆菁(1966-),女,海南海口人,博士生,李文益,通讯作者,教授,博士生导师, E-mail:w\_b\_jing@163.com

morphological changes of the treatment group were significantly ameliorated. The AQP1 of the control group was positively stained on bronchial mucosal epithelium, microvascular endothelium, vessel beds of bronchi and inflammatory cells, the AQP1 of asthma group was strong positively. 【Conclusion】 AQP1 was over-expressed in acute asthma mice, dexamethasone could inhibit the expression of AQP1, may be significantly ameliorated the pathophysiology process of the allergic airway inflammation and airway water abnormal exchange.

Key words: acute allergic asthma; aquaporin 1; dexamethasone; interleukin 5; interferon-

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(4):408-412]

水通道蛋白1(aquaporin-1, AQP1)是20世纪80年代末Agre<sup>[1]</sup>发现的第一个水通道蛋白。AQP1在人体内分布广泛,存在于不同的组织器官中。AQP1表达和功能异常与某些疾病的分泌增多、水肿及变应反应密切相关<sup>[2-4]</sup>,如脑水肿、肾病、变应性鼻炎等。AQP1是肺组织主要的水通道蛋白,是肺组织水转运功能中液体快速转运的通道,对于维持正常肺组织的通气和换气功能起重要作用,现已公认水分子运动在哮喘发作时的气道阻塞中起重要的作用。但气道AQPs在的哮喘病理生理过程中的作用研究甚少,国内尚未见有关AQPs在哮喘中的作用的研究。本文通过实验观察AQP1在急性过敏性哮喘小鼠肺组织表达的改变,以及地塞米松对其的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雌性C57BL/6小鼠30只,清洁级,5-6周龄,体重15-20(18±8)g,由中山大学实验动物中心提供。

### 1.2 实验材料

鸡卵白蛋白(ovalbumin OVA, Grade V, Sigma, 美国), Trizol (Invitrogen, America), 逆转录试剂盒、Taq酶(MBI Fermentas, America), 小鼠IL-5、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒、兔抗鼠AQP1多克隆抗体、生物素标记的羊抗兔链霉亲和素生物素酶复合物(武汉博士德工程有限公司), PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成。

### 1.3 实验方法

1.3.1 动物分组 30只C57BL/6小鼠随机分为3组,分别为OVA致敏/激发组(哮喘组)、生理盐水对照组(对照组)、地塞米松(dexamethasone, DM)治疗组(DM组),每组10只。

1.3.2 急性哮喘动物模型建立 急性哮喘动物模型的建立:方法采用国外文献<sup>[5]</sup>的方法加以改进,哮喘组、DM组分别于当天及第14天腹腔注射新鲜配制的1g/L OVA与100g/L氢氧化铝混悬溶液0.2mL(1g/L OVA 0.1mL +100g/L氢氧化铝0.1mL)致敏,在21、22、23、29和30d予1g/L OVA溶液50 $\mu$ L滴鼻吸入激发哮喘,小鼠出现烦躁不安或安静少动、呼吸加深加快,弓背,前肢缩抬、腹肌痉挛等阳性反应;DM组在21、22、23、29和30d滴鼻激发前30min予地塞米松1.2mg/kg腹腔注射;对照组同时给予相同体积生理盐水腹腔注射及滴鼻。

1.3.3 标本采集 最后1次滴鼻吸入激发后24~48h,麻醉小鼠,剪开颈部皮肤,暴露气管、分离气管,经气管缓缓插入套管针,结扎固定,用1mL注射器吸取0.6mL磷酸盐平衡溶液(PBS),通过套管将PBS缓慢注入肺内,缓慢回抽,反复3次,收集全部支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)1.0~1.2mL,回收率>80%。取0.1mL BALF于血细胞计数板中计算细胞总数,其余BALF离心(1500r/min, r=15cm, 4 $\times$ 10min),上清液保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱待测细胞因子;沉渣涂片进行细胞分类(计数200个细胞),计算中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞的百分比,用细胞总数乘以百分比得各类细胞的绝对数。右肺上叶组织放入100g/L中性福尔马林溶液固定,24h内完成石蜡包埋;其余肺组织先放入液氮,后置于-70 $^{\circ}$ C冰箱保存备用。

1.3.4 BALF细胞因子含量测定 用ELISA法测定BALF上清液中IL-5和IFN- $\gamma$ 水平。

### 1.4 RT-PCR检测AQPmRNA的表达

用Trizol法提取肺组织总RNA,取3 $\mu$ g总RNA进行逆转录,取1 $\mu$ g cDNA,加入AQPs引物,用Taq酶进行扩增,PCR扩增条件:95 $^{\circ}$ C预变性5min,95 $^{\circ}$ C变性30s,56 $^{\circ}$ C(AQP1)53 $^{\circ}$ C(-

actin)退火 30 s,72 延伸 40 s,72 最后延伸 10 min,35 个循环。RT-PCR 产物以 20 g/L 琼脂糖电泳,以  $\beta$ -actin 为内参照,采用 UVIgelstart 图像分析软件测定各条带积分光密度(IOD)值,以 AQP/ $\beta$ -actin 的 IOD 比值表示 AQPmRNA 表达的相对强度。

表 1 PCR 引物  
Table 1 PCR Primers

Amplified	Primer	Product size (bp)
AQP1	Up: 5 - gagcaaggaggctcactctgg- 3 Down: 5 - cccaggcagaaactgagaag- 3	517
$\beta$ -actin	Up: 5 - gttggttgagcaaacatcc- 3 Down: 5 - aagcaatgctgtcaccttc- 3	233

### 1.5 Western blot 检测 AQP1 的表达

提取肺组织总蛋白,各组样品分别取总蛋白 50  $\mu$ g,100 g/L SDS-PAGE 凝胶电泳,经电转印将蛋白质转移到硝酸纤维素滤膜上。用 50 g/L 脱脂奶粉封闭。加入稀释度为 1 400 的小鼠 AQP1 多克隆抗体过夜。辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG 抗(稀释度为 1 200),室温孵育 1 h,DAB 显色。图像分析仪测定各条带的吸光度值作半定量分析。

### 1.6 肺组织形态和黏液检查

右肺上叶组织切片 4  $\mu$ m 厚,行 HE 及阿新蓝(AB)染色。

### 1.7 肺组织免疫组化

组织切片滴加 30 g/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,室温 10 min,30

g/L 牛血清白蛋白和 50 g/L 正常羊血清封闭 60 min,PBS 冲洗。加入 1 200 兔抗鼠 AQP1 多克隆抗体 4 过夜、漂洗。滴加生物素标记的二抗链霉亲和素生物素酶复合物,浓度为 1 500,37 20 min,PBS 洗 3 次,滴加 SABC 试剂 20 37 60 min,PBS 洗 4 次。二氨基联苯胺显色。苏木素复染、脱水、透明、封片。用 PBS 代替一抗为阴性对照。

### 1.8 统计学处理

以 SP11.0 统计软件进行统计分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组计量数据凡符合正态分布和方差齐性的数据,采用单因素方差分析(one-way-ANOVA),两两比较采用最小显著差异法(LSD)检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 肺组织形态和黏液改变

光镜下所见:哮喘组肺组织可见较弥漫的间质炎性改变,细支气管周围、支气管下黏膜和血管周围有大量的炎症细胞浸润,以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞为主,上皮细胞部分有脱落,黏液分泌增多,部分可见黏液栓子,血管壁明显水肿,血管周围炎性渗出物明显增多,并可见出血。地塞米松治疗后肺部炎症细胞浸润、黏液分泌、血管壁水肿、血管周围渗出的程度明显轻于哮喘组(图 1)。

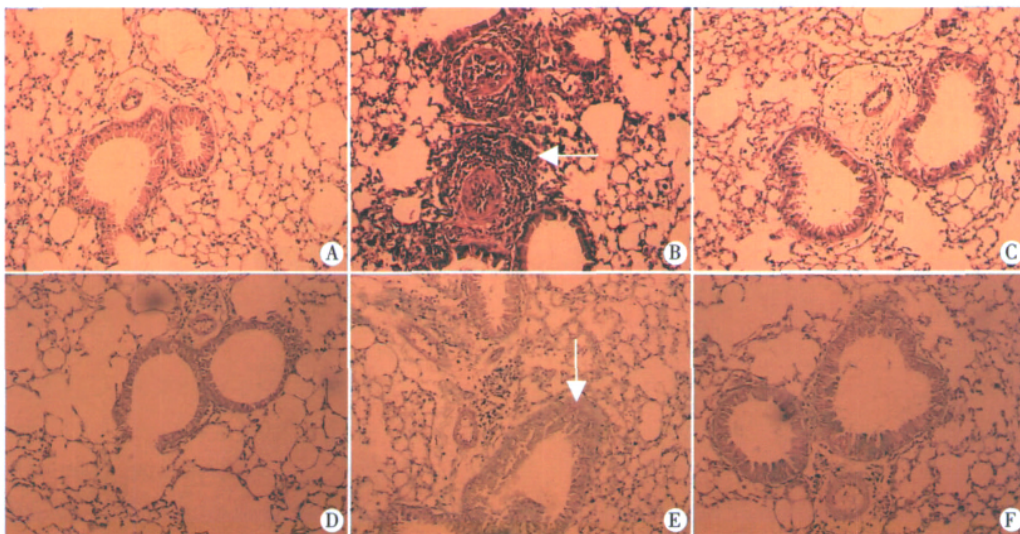


图 1 光镜下肺组织病理学变化

Fig.1 Histopathological changes by HE staining in lung of mice

A:Control group (HE  $\times 200$ );B:Asthmatic group (arrow: large amount of inflammatory cells around the bronchi,HE  $\times 200$ ); C:DM group (HE  $\times 200$ );D:Control group (AB  $\times 200$ );E:Asthmatic group (arrow: mucus hypersecretion,AB  $\times 200$ ); F:DM group (AB  $\times 200$ )

2.2 BALF 中细胞总数及分类计数的变化

哮喘组白细胞总数和嗜酸性粒细胞数均高于正常对照组 (P 均 < 0.01); DM 组白细胞总数、嗜酸性粒细胞数和淋巴细胞均低于哮喘组 (P < 0.05, P < 0.01, P < 0.01, 表 2)。

表 2 不同组 BALF 中细胞总数及分类的变化

Table 2 Differential blood cell counts in BALF

(n=10,  $\bar{x} \pm s, \times 10^6/\text{mL}$ )

	Total of WBC	Eosinophils	Neutrophils	Lymphocyte
Control group	39 ± 9	0.31 ± 0.11	18.9 ± 4.5	15.3 ± 3.8
Asthmatic group	52 ± 8 <sup>1)</sup>	9.84 ± 1.69 <sup>1)</sup>	20.6 ± 3.4	13.5 ± 1.4 <sup>1)</sup>
DM group	46 ± 4 <sup>1)3)</sup>	3.86 ± 0.69 <sup>1)2)</sup>	23.3 ± 2.3 <sup>1)3)</sup>	11.1 ± 2.2 <sup>2)</sup>
F	39.94	332.12	6.68	12.35
P	0.00	0.00	0.00	0.00

1) Compared with control group, P < 0.01; 2) Compared with asthmatic group, P < 0.01; 3) Compared with asthmatic group, P < 0.05

2.3 BALF 中 IL-5 和 IFN- 水平的比较

哮喘组 IL-5 水平高于正常对照组 (P < 0.01), IFN- 水平低于正常对照组 (P < 0.05); DM 组 IL-5 水平较哮喘组下降 (P < 0.01), 但仍低于正常对照组 (P < 0.01), IFN- 水平为较哮喘组升高 (P < 0.05), 但仍低于正常对照组 (P < 0.05, 表 3)。

表 3 不同组 BALF 中 IL-5 和 IFN- 变化

Table 3 Change of IL-5 and IFN- in BALF in various groups

(n = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

	IL-5 (pg/mL)	IFN- (pg/mL)
Control group	41 ± 16	383 ± 97
Asthmatic group	71 ± 27 <sup>1)</sup>	294 ± 26 <sup>2)</sup>
DM group	20 ± 4 <sup>1)3)</sup>	334 ± 15 <sup>2)4)</sup>
F	9.132	7.255
P	0.00	0.00

1) compared with control group, P < 0.01; 2) compared with control group, P < 0.05; 3) compared with asthmatic group, P < 0.01; 4) compared with asthmatic group, P < 0.05

2.4 小鼠肺组织 AQP1 mRNA 和 AQP1 蛋白的表达

哮喘组 AQP1 mRNA 和蛋白含量均显著高于对照组 (P < 0.01), DM 组 AQP1 mRNA、蛋白含量均分别为低于哮喘组 (P < 0.01, P < 0.05), 但高于对照组 (P < 0.01, P < 0.05, 表 4, 图 2, 图 3)。

表 4 不同组 BALF 中 AQP1 mRNA、AQP1 蛋白质的表达

Table 4 Change of AQP1 mRNA and AQP1 protein in lung tissue in various groups

(n = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

	AQP1 mRNA / -actin mRNA	AQP1 protein / -actin
Control group	0.74 ± 0.22	1.04 ± 0.12
Asthmatic group	1.90 ± 0.29 <sup>1)</sup>	1.31 ± 0.10 <sup>1)</sup>
DM group	0.39 ± 0.27 <sup>1)3)</sup>	1.18 ± 0.16 <sup>2)4)</sup>
F	130.21	11.74
P	0.00	0.00

1) Compared with control group, P < 0.01; 2) Compared with control group, P < 0.05; 3) Compared with asthmatic group, P < 0.01; 4) Compared with asthmatic group, P < 0.05

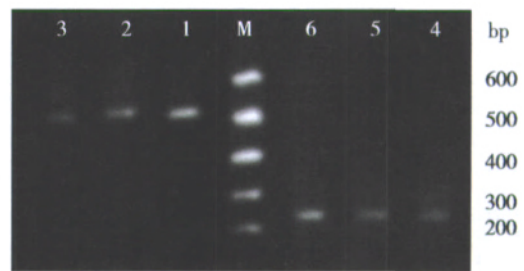


图 2 小鼠肺组织 AQP1 mRNA 表达

Fig.2 Expression of AQP1 mRNA in lung of mice

M: DNA ladder marker; 1: Asthmatic group (AQP1); 2: DM group (AQP1); 3: Control group (AQP1); 4: Asthmatic group (-actin); 5: DM group (-actin); 6: Control group (-actin)

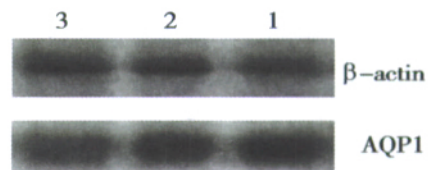


图 3 小鼠肺组织 AQP1 蛋白质的表达

Fig.3 AQP1 protein expression in lung of mice

1: Asthmatic group; 2: DM group; 3: Control group

2.5 AQP1 在肺组织表达

AQP1 在气管黏膜上皮、黏膜固有层的血管内皮细胞、肺泡周围毛细血管内皮细胞、嗜酸性粒细胞数和淋巴细胞呈阳性表达, 哮喘组呈强阳性表达, DM 组较哮喘组阳性表达减弱, 但较对照组强 (图 4)。

3 讨论

AQPs 是一类存在于细胞膜或细胞内囊泡中

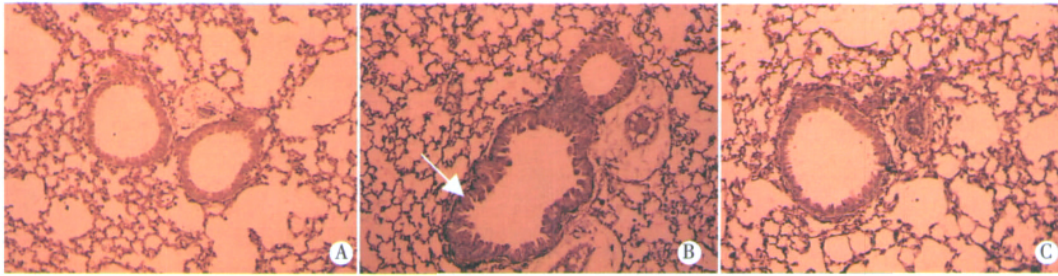


图 4 光学显微镜下 AQP1 免疫组织化学

Fig.4 Expression of AQP1 immunohistochemistry staining in the lung of the mice

A :Control group;B :Asthmatic group (arrow: the AQP1 was strong positively stained on bronchial epithelium);C :DM group;  $\times 200$

的能透水的蛋白质分子,属古老的跨膜通道蛋白 MIP(major intrinsic protein)家族成员,选择性地分布在那些与体液吸收或分泌有关的上皮细胞及可能协同液体跨细胞转运的细胞中,执行着各部位的水分重吸收、液体分泌和细胞内外水平衡功能,对调节水液代谢的生理过程起着关键的作用。已发现乳动物水通道蛋白家族有 11 个成员(AQP0- AQP10)<sup>[6]</sup>,现有的文献报道哺乳动物肺组织 AQP 有 6 种<sup>[7]</sup>,比较明确的有 AQP1、AQP3、AQP4 和 AQP5 等 4 种。AQPs 在组织分布上有一显著特点,即在同一细胞定位上,没有两种以上 AQPs 重叠分布<sup>[8]</sup>,表明每种 AQPs 均有特殊的地位和作用,有着各自不同的生理功能。

本实验发现,急性哮喘时细支气管周围、支气管下黏膜和血管周围有弥漫性的炎症细胞浸润,以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞为主,血管壁明显水肿,黏膜充血、水肿,血管壁的充血,血管周围渗出物增多,杯状细胞增生和(化生)及黏液高分泌,就是说在哮喘急性期气道内的炎症渗出和水分泌与交换明显增多。实验还显示 AQP1 主要分布在气管黏膜上皮、黏膜固有层的血管内皮细胞、肺泡周围毛细血管内皮细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞上,与文献报道一致<sup>[9,10]</sup>。哮喘时 AQP1 表达呈强阳性,AQP1mRNA 和蛋白质水平也明显增强,显示在哮喘急性期存在 AQP1 的过度表达。Verkman 等<sup>[11]</sup>研究发现如小鼠肺毛细血管内皮缺乏 AQP1,肺泡毛细血管间水的渗透力可下降 90%,证实呼吸道中水通过毛细血管运输主要由 AQP1 介导。AQP1 可以使水快速通过毛细血管内皮细胞进入周围的组织液中,调控细胞间液体量和血管容积的流体静压与胶体膨胀压,对维持气道正常生理功能具有重要作用。King 等<sup>[12]</sup>研究发现在先天缺乏 AQP1 基因的个体中,用生理盐水静脉灌注后,

肺血管壁与正常个体均增厚 20%,但是正常个体气道壁增厚 44%,而有 AQP1 基因的个体气道壁没有变化,表明 AQP1 在肺血管通透性中有重要作用。AQP1 的主要作用是清除支气管上皮和血管周围组织的水分,AQP1 的过度表达,可使气道内水分明显增多,促进了气道的高反应性,加重了炎症细胞的渗出,增加了气道黏液的分泌。本实验显示哮喘急性期 AQP1 的过度表达与炎症反应、水分泌与交换增多相一致,AQP1 与急性哮喘时炎症浸润、水的异常分泌与交换密切相关,提示 AQP1 参与了哮喘急性炎症期的发病机制,在哮喘急性期炎症渗出、液体异常流动、水分子阻塞气道的发病机制中起重要的作用。

地塞米松治疗后,气道炎症反应明显减轻,表现为 BALF 中细胞总数及包括 EOS 在内的炎症细胞分类计数均下降,气道周围炎症细胞浸润明显减轻,黏液分泌减少,血管壁水肿、血管周围渗出也明显减轻,AQP1 在气管黏膜上皮、血管内皮细胞的阳性表达也显著下降,AQP1mRNA 及蛋白质水平也明显降低,与姚利等<sup>[13]</sup>曾发现糖皮质激素抑制 AQP1 蛋白的表达的结果一致,提示糖皮质激素可减少气道炎症、减少黏液分泌、减轻黏膜充血、水肿和血管周围渗出,可能与 AQP1 过度表达受抑制有关。

由于呼吸系统普遍存在着液体的分泌、吸收和转运等复杂的生理和病理过程,AQP1 作为肺组织的主要水通道蛋白,对调节肺内水转运起着重要的作用,参与了急性哮喘的病理生理过程,地塞米松可下调哮喘肺组织中 AQP1mRNA 表达及蛋白质水平,这可能为研究糖皮质激素治疗哮喘的作用机制提供新的方向,也为将来用控制水通道蛋白的液体交换、研制水通道蛋白抑制因子减

(下转第 417 页 to page 417)

- Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 1988, 22(7):447- 455.
- [6] CURTIS M J, WALKER M J. Quantification of arrhythmias using scoring systems: an examination of seven scores in an in vivo model of regional myocardial ischaemia [J]. *Cardiovasc Res*, 1988, 22(9):656- 665.
- [7] HOUSEKNECHT K L, COLE B M, STEELE P J. Peroxisome proliferator -activated receptor gamma (PPARgamma) and its ligands: a review[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2002, 22(1):1- 23.
- [8] WAYMAN N S, ELLIS B L, THIEMERMANN C. Ligands of the peroxisome proliferator -activated receptor- PPAR- a reduce myocardial infarct size[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8(7):BR243- 247.
- [9] JOOSEN A M, BAKKER A H, GERING M J, et al. The effect of the PPARgamma ligand rosiglitazone on energy balance regulation [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(3):204- 210.
- [10] BREW E C, MITCHELL M B, REHRING T F, et al. Role of bradykinin in cardiac functional protection after global ischemia - reperfusion in rat heart [J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(4 Pt 2):H1370- 1378.
- [11] EBRAHIM Z, YELLON D M, BAXTER G F. Bradykinin elicits "second window" myocardial protection in rat heart through an NO- dependent mechanism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(3):H1458- 1464.
- [12] URSELL P C, MAYES M. Anatomic distribution of nitric oxide synthase in the heart [J]. *Int J Cardiol*, 1995, 50 (3):217- 223.
- [13] INOUE I, GOTO S, MATSUNAGA T. The ligands/ activators for peroxisome proliferators- activated receptor alpha(PPAR alpha)and PPAR gamma increase Cu<sup>2+</sup>,Zn<sup>2+</sup>, superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells [J]. *Metabolism*, 2001, 50(1):3- 11.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 412 页 from page 412)

轻哮喘发作时气道水阻塞提供新的治疗途径。

参考文献：

- [1] DENKER B M, SMITH B L, KUHAJDA F P, et al. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules [J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(30):15634- 15642.
- [2] KING L S, YASUI M. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(8):355- 360.
- [3] 雷 霏,赵小冬,朱建国,等.实验性变应性鼻炎大鼠鼻黏膜水通道蛋白 5 的表达及意义 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2005, 40(3):172- 175.
- [4] LIU H, WINTOUR E M. Aquaporins in development- a review[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2005,11(3):18- 25.
- [5] POYNTER M E, IRVIN C G, JANSSEN- HEININGER Y M. Rapid activation of nuclear factor -kappa B in airway epithelium in a murine model of allergic airway inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2002,160(4):1325- 1334.
- [6] AGRE P, KOZONO D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases [J]. *FEBS Lett*, 2003,555(1):72- 78.
- [7] LEE M D, KING L S, NIELSEN S, et al. Genomic organization and developmental expression of aquaporin- 5 in lung [J]. *Chest*,1997,111 (6 Suppl): 111S- 113S.
- [8] TAKATA K, MATSUZAKI T, TAJIKA Y. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane [J]. *Prog Histochem Cytochem*, 2004,39(1):81- 83.
- [9] KREDA S M, GYNN M C, FENSTERMACHER D A, et al. Expression and localization of epithelial aquaporins in the adult human lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001,24(3):224- 234.
- [10] MOON C, ROUSSEAU R, SORIA J C, et al. Aquaporin expression in human lymphocytes and dendritic cells [J] *Am J Hematol*, 2004, 75(3):128- 133.
- [11] VERKMAN A S, YANG B, SONG Y, et al. Role of water channels in fluid transport studied by phenotype analysis of aquaporin knockout mice [J]. *Exp Physiol*, 2000, 85 Spec:233S- 241S.
- [12] KING L S, NIELSEN S, AGRE P, et al. Decreased pulmonary vascular permeability in aquaporin - 1 - null humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002,99(2): 1059- 1063.
- [13] 姚 利,李学佩,郑世信,等.糖皮质激素对鼻息肉中水通道蛋白 - 1 表达的影响[J].*中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*,2006, 14 (5 ) 275- 277.

(编辑 张恩健)