

注射更加符合动物实验操作 3R (reduction replace-ment and refine) 原则。腹腔注射减轻了由于尾静脉注射导致的疼痛刺激,从而减少了动物的紧张^[2]。同时也减弱了精神紧张对¹⁸F-FDG 的生理性摄取造成的影响^[8]。因此腹腔注射适用于大鼠疾病模型长期动态连续观察实验,并且减少各种混杂偏倚因素,使实验结果更加真实可靠。

参考文献

- 1 Buck D, Forschler A, Lapa C, *et al.* ¹⁸F-FDG PET detects inflammatory infiltrates in spinal cord experimental autoimmune encephalomyelitis lesions[J]. J Nucl Med, 2012, 53(8):1269-1276
- 2 Mizuma H, Shukuri M, Hayashi T, *et al.* Establishment of in vivo brain imaging method in conscious mice[J]. J Nucl Med, 2010, 51(7):1068-1075
- 3 Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer - is it worth doing? [J]. Clin Radiol, 2012, 67(6):535-540
- 4 Giuliani P, Ballerini P, Ciccarelli R, *et al.* Tissue distribution and metabolism of guanosine in rats following intraperitoneal injection[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(1):51-65
- 5 Vines DC, Green DE, Kudo G, *et al.* Evaluation of mouse tail-vein injections both qualitatively and quantitatively on small-animal PET tail scans[J]. J Nucl Med Technol, 2011, 39(4):264-270
- 6 Wong KP, Sha W, Zhang X, *et al.* Effects of administration route, dietary condition, and blood glucose level on kinetics and uptake of ¹⁸F-FDG in mice[J]. J Nucl Med, 2011, 52(5):800-807
- 7 Fueger BJ, Czernin J, Hildebrandt I, *et al.* Impact of animal handling on the results of ¹⁸F-FDG PET studies in mice[J]. J Nucl Med, 2006, 47(6):999-1006
- 8 Schiffer WK, Mirrione MM, Dewey SL. Optimizing experimental protocols for quantitative behavioral imaging with ¹⁸F-FDG in rodents [J]. J Nucl Med, 2007, 48(2):277-287
- 9 Dobrossy MD, Braun F, Klein S, *et al.* [¹⁸F]desmethoxyfallypride as a novel PET radiotracer for quantitative in vivo dopamine D2/D3 receptor imaging in rat models of neurodegenerative diseases[J]. Nucl Med Biol, 2012;39(7):1077-1080
- 10 Huang YX, Li WD, Jia L, *et al.* Infliximab enhances the therapeutic effectiveness of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rat model [J]. Pancreas, 2012, 41(6):849-854
- 11 Wang C, Wang HY, Liu ZW, *et al.* Effect of endogenous hydrogen sulfide on oxidative stress in oleic acid-induced acute lung injury in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(21):3476-3480
- 12 Fueger BJ, Czernin J, Hildebrandt I, *et al.* Impact of animal handling on the results of ¹⁸F-FDG PET studies in mice[J]. J Nucl Med, 2006, 47(6):999-1006
- 13 Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1971, 178(3):562-564
- 14 Steward JP, Ornellas EP, Beermink KD, *et al.* Errors in the technique of intraperitoneal injection of mice[J]. Appl Microbiol, 1968, 16(9):1418-1419
- 15 Chen YY, Chien C, Lee TW, *et al.* Dynamic evaluation of [¹⁸F]-FDG uptake in the rat brain by microPET imaging [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2004, 6:4461-4464

(收稿日期:2012-12-05)

(修回日期:2012-12-28)

哮喘气道重塑大鼠尾加压素 II 促转化生长因子- β 1 表达的研究

梁亚峰 张 慧 张维溪 李昌崇 潘国权

摘 要 目的 研究哮喘气道重塑大鼠尾加压素 II (U II) 和转化生长因子(TGF)- β 1 的表达变化,探讨 U II 对哮喘大鼠气道平滑肌细胞(ASMC)中 TGF- β 1 表达的调控作用。**方法** 以卵清白蛋白(OVA)致敏与激发建立哮喘大鼠气道重塑模型,16 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组和哮喘组,每组 8 只。分别采用免疫组织化学法(IHC)和反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法测定 U II 和 TGF- β 1 的蛋白和 mRNA 的表达。体外培养哮喘大鼠 ASMC,分为对照组和 U II 刺激组,其中 U II 刺激组根据 U II 干预时间的不同分为:4、8、12、24 和 48 h 组;按加入 U II 浓度的不同分为:0.4、4、10、40 和 400 nmol/L 组。酶联吸附试验(ELISA)检测细胞培养液中 TGF- β 1 蛋白含量,实时定量 PCR(real-time PCR)检测 ASMC 中 TGF- β 1 mRNA 表达变化。**结果** 哮喘组肺组织 U II 蛋白、TGF- β 1 蛋白表达较对照组均明显升高,具有显著性统计学意义($P < 0.01$);哮喘组肺组织中 U II mRNA 和 TGF- β 1 mRNA 含量与对照组比较均明显增加,具有显著性统计学意义($P < 0.01$)。体外实验显示:U II 不同时间点促哮喘大鼠 ASMC

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81100015,30571981);浙江省教育厅基金资助项目(Y20070906)

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院(育英儿童医院)儿童重症监护室(梁亚峰、潘国权),呼吸科(张慧、张维溪、李昌崇)

通讯作者:李昌崇,教授,电子信箱:wzlichc@21cn.com;潘国权,副主任医师,电子信箱:81801800@163.com

中,TGF- β 1 mRNA 的表达 4h 开始上升,24h 达到高峰;TGF- β 1 蛋白表达于 12h 开始增加,24h 达到高峰。U II 不同浓度促哮喘大鼠 ASMC 中,TGF- β 1mRNA 和蛋白表达均于 4nmol/L 开始上升,40nmol/L 达到高峰。**结论** 哮喘大鼠肺组织中 U II 和 TGF- β 1 呈高表达;U II 对哮喘大鼠 ASMC 中 TGF- β 1 的表达可能存在调控作用,且呈一定时间-浓度依赖性。

关键词 尾加压素 大鼠 哮喘 气道重塑 转化生长因子- β 1

Urotensin II Promotes the Expressions of TGF- β 1 on Airway Smooth Muscle Cell of Asthmatic Airway Remodeling Rats. Liang Yafeng, Zhang Hui, Zhang Weixi, et al. Department of Pediatric Pulmonology, Yuying Children's Hospital, The Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To investigate the relationship of urotensin II (U II) and TGF- β 1 expressions in asthmatic remodeling rats. **Methods** Rats were sensitized and challenged by OVA to establish asthmatic model. 16 males Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into two groups: control group and asthmatic group. The U II and TGF- β 1 expressions were detected by immunohistochemistry. The U II mRNA and TGF- β 1mRNA contents were determined by RT-PCR. In vitro experiments were conducted to determine the direct effect of U II on TGF- β 1 expression by ASMC. ASMC were then incubated with U II (40nmol/L) for 4h to 48h (time course) and at variable concentrations (0.4nmol/L to 400nmol/L, dose-dependent study) to modulate the expression of TGF- β 1. Real-time PCR was employed to detect the expression of TGF- β 1 at mRNA levels. TGF- β 1 concentrations were determined by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The U II and TGF- β 1 expressions in the asthmatic group increased significantly compared with the control group ($P < 0.01$). The U II mRNA and TGF- β 1mRNA contents in the asthmatic group was also higher compared with the control group ($P < 0.01$). In vitro experiments, purified ASMC were incubated with U II for 4, 8, 12, 24 and 48h. RNA levels of TGF- β 1 started increased as early as 4h after U II treatment, peaked at 24h. Interestingly, protein levels of TGF- β 1 started rose at 12h, peaked at 24h. U II caused significant increase of TGF- β 1 in a dose-dependent manner from 4nmol/L to 40nmol/L. They reached plateau after 40nmol/L. **Conclusion** The U II and TGF- β 1 expressions increase in the process of airway remodeling in asthmatic rats. U II may rendered its effect on ASMC through the upregulation of TGF- β 1 at the time and concentration dependence.

Key words Urotensin; Rat; Asthma; Airway remodeling; TGF- β 1

支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,气道炎症和气道重塑是哮喘的两个重要病理学特征。近年研究证实,气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cell, ASMC)是主动参与炎症过程的效应细胞,对气道炎症和气道重塑的发生发展亦具有重要的病理生理学意义^[1]。尾加压素 II (urotensin II, U II) 是一类重要的内源性血管活性物质,具有收缩气道和促增殖等生物学效应。转化生长因子(TGF)- β 1 在 ASMC 增殖调控中发挥重要作用,Dai 等^[2]发现在心脏纤维化中 U II 促进 TGF- β 表达上调。然而,在哮喘气道重塑中 U II 和 TGF- β 表达情况及其相互之间的关系尚未完全阐明。本研究通过复制哮喘气道重塑大鼠模型和体外培养哮喘大鼠 ASMC,探讨 U II 对哮喘大鼠 ASMC 中 TGF- β 1 表达是否存在调控作用。

材料与方法

1. 动物:SPF 级雄性 SD 大鼠 16 只,体质量 100~120g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号 SCXK(沪)2008-0003。饲养于温州医学院 SPF 级实验动物中心。

2. 试剂:卵清蛋白(OVA),购自美国 Sigma 公司;U II 兔抗大鼠多克隆抗体,购自武汉博士德生物有限责任公司;TGF- β 1 兔抗大鼠多克隆抗体,购自美国 Abcam 公司;U II 购自

Phoenix Pharmaceuticals 公司;免疫组化试剂盒,购自北京中杉金桥生物技术有限公司;TGF- β 1 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司;DMEM 高糖培养基、0.25%胰蛋白酶/0.02% EDTA 溶液、特级胎牛血清均采购于法国 Biowest 公司;所有引物由上海生物工程技术有限公司根据设计合成。

3. 主要方法:(1)大鼠哮喘模型的复制^[3]:将 16 只大鼠随机分成对照组和哮喘组,每组 8 只。哮喘组在第 1、8 天腹腔注射 1.5ml OVA/Al(OH)₃ 混合液[内含 OVA 1mg 和 Al(OH)₃ 100mg],第 15 天开始 1% OVA 雾化吸入,隔天 1 次,每次 30min。对照组以生理盐水代替 OVA/Al(OH)₃ 混合液或 1% OVA 雾化液予腹腔注射和雾化吸入。各组大鼠均激发 6 周。(2)动物处理:末次雾化吸入 12h 内,10%水合氯醛(4ml/kg)腹腔麻醉,切取右肺肺门上段肺组织,浸入 4%中性多聚甲醛固定,常规石蜡包埋及切片(厚约 5 μ m),HE 染色观察。(3)肺组织 U II 和 TGF- β 1 表达的检测:用免疫组织化学(IHC)法,检测步骤按说明书进行:依次为切片脱蜡至水,3%过氧化氢阻断 20min,高压锅煮沸 4min 抗原修复,一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,山羊抗兔 IgG 抗体 + HRP 多聚体试剂 37 $^{\circ}$ C 孵育 30min,镜下控制 DAB 显色,苏木精复染 1min,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜下观察细胞质中染成棕黄色颗粒者为阳性。每张切片随机取 5 个视野,统一放大倍数为 400 倍,利用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析管理系统对免疫组化实验结果进行图像分析,计算其阳性表达部位面积与视野面

积的比值(%),求平均值。(4)肺组织 U II mRNA 和 TGF- β 1 mRNA 表达的检测:采用反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)半定量检测。取 100mg 肺组织,采用 Trizol 法提取总 RNA,反转录合成 cDNA。大鼠 U II 引物:上游 5'-ACGGACACTGGTGAATG-3',下游 5'-GAGTCTCGGCACTGGGAT-3',扩增长度为 136bp;TGF- β 1 引物:上游 5'-CCGCAACAACGCAATCTATG-3',下游 5'-AGCCCTGTATCCGTCTCCT-3',扩增长度为 437bp;内参为 GAPDH,上游 5'-TGCTGAGTACGTGGAGAT-3',下游 5'-GTCTTCTGAGTGGCAGTG-3',扩增长度 288bp。PCR 反应条件:95℃ 预变性 4min,95℃ 变性 30s,60℃ 退火 30s,72℃ 延伸 30s,共 30 个循环,72℃ 总延伸 5min。(5)ASMC 培养及药物干预:10% 水合氯醛(400mg/kg)腹腔注射处死大鼠,迅速分离气管和肺部组织,依次予以去除肺组织、支气管动静脉、脂肪以及残存的结缔组织,剩余气管、支气管。将气管小心地剪成 1mm 或更小的小组织块,采用 I 型胶原酶溶液和 0.25% 胰蛋白酶/0.02% EDTA 溶液消化组织块,置入 37℃,5% CO₂ 孵箱半开放式培养。实验使用 2~5 代 ASMC。细胞按 $6 \times 10^3/\text{cm}^2$ 密度接种于 6 孔板,待细胞长至接近融合之时,吸出培养液,D-Hanks 液洗细胞,加入包含 1% 胎牛血清的 DMEM 培养液,细胞饥饿 24h,使细胞同步化于 G₀ 期。哮喘大鼠 ASMC 按加入 U II (40nmol/L)后干预时间的不同分组如下:4、8、12、24 和 48h 组;按加入 U II 浓度的不同分组如下:0.4、4、10、40 和 400nmol/L 组,对照组中加入等量 DMEM 培养液代替 U II,分别作用 12h 收集 ASMC,作用 24h 后收集培养液待下一步实验。以上实验均独立重复 4 次。(6)细胞培养液中 TGF- β 1 含量的检测:采用 ELISA 法检测细胞培养液中 TGF- β 1 含量,所有标本按照试剂盒说明书操作步骤进行。大鼠 TGF- β 1 ELISA 试剂盒由美国 R&D 公司提供,使用 Bio-Tek 酶标仪(U.S.A)在 450nm 处测量吸光强度。(7)ASMC 中 TGF- β 1 mRNA 表达变化:采用 Real-time PCR 法检测 ASMC 中 TGF- β 1 mRNA 表达变化。离心沉淀收集约 10^6 细胞,采用 Trizol 法提取总 RNA,取出基因组 DNA,反转录合成 cDNA。内参 GAPDH 引物:上游 5'-AGACAGCCG-CATCTTCTTGC-3',下游 5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3',扩增长度为 206bp;TGF- β 1 引物:上游 5'-ATACGCCT-GAGTGCCTGTCT-3',下游 5'-TGGGACTGATCCCATTTGATT-3',扩增长度为 152bp。PCR 反应条件:95℃ 预变性 90s,95℃ 变性 5s,60℃ 退火 30s,共 40 个循环,95℃ 1min,55℃ 1min,95℃ 10s+0.5℃ 每循环×80 个循环,4℃ 恒定。

4. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 软件。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多组均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),多组间两两比较方差齐性者用 LSD 检验,方差不齐者用 Dunnett's T3 检验。两组样本均数比较采用 t 检验。

结 果

1. 大鼠肺组织 U II 和 U II mRNA 的表达:正常组

仅见少量表达,哮喘组可见表达于支气管黏膜上皮、血管内皮、支气管黏膜下、气管和血管平滑肌。哮喘组大鼠肺组织中 U II 的表达高于对照组($P < 0.01$);哮喘组大鼠肺组织中 U II mRNA 的表达也高于对照组($P < 0.01$)(图 1,表 1)。

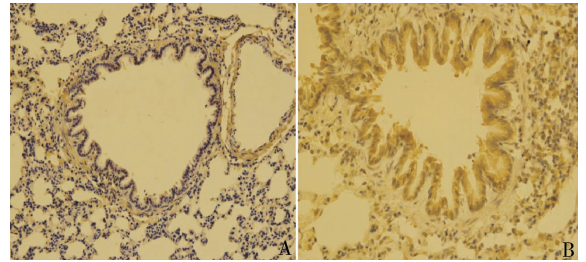


图 1 免疫组化染色检测肺组织 U II 表达($\times 400$)

A. 对照组;B. 哮喘组

表 1 大鼠肺组织 U II 蛋白及 mRNA 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	U II	U II mRNA
对照组	8	12.43 $\pm$ 1.15	0.29 $\pm$ 0.01
哮喘组	8	69.21 $\pm$ 7.66 [▲]	0.92 $\pm$ 0.02 [▲]
t		129.77	53.93
P		<0.01	<0.01

与对照组比较,▲ $P < 0.01$

2. 大鼠肺组织 TGF- β 1 和 TGF- β 1 mRNA 的表达:正常组仅见少量表达,哮喘组可见表达于支气管黏膜上皮、小血管内皮、支气管黏膜下、气管和血管平滑肌。哮喘组大鼠肺组织中 TGF- β 1 的表达高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,哮喘大鼠肺组织中 TGF- β 1 mRNA 的表达增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$)(图 2,表 2)。

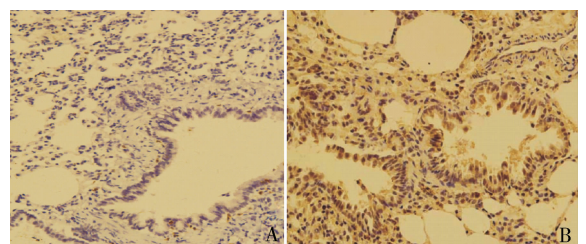


图 2 免疫组化染色检测肺组织 TGF- β 1 表达($\times 400$)

A. 对照组;B. 哮喘组

表 2 大鼠肺组织 TGF- β 1 蛋白及 mRNA 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF- β 1	TGF- β 1 mRNA
对照组	8	3.43 $\pm$ 3.45	0.31 $\pm$ 0.02
哮喘组	8	44.65 $\pm$ 5.84 [▲]	1.04 $\pm$ 0.05 [▲]
t		47.28	29.21
P		<0.01	<0.01

与对照组比较,▲ $P < 0.01$

3. 体外干预哮喘大鼠 ASMC 后 TGF-β1 及 TGF-β1mRNA 的表达:U II 加入 4h 后 TGF-β1mRNA 的表达开始上升,直至 48h,TGF-β1 mRNA 的表达减少至基线水平,与空白对照组比较无显著差异。TGF-β1 蛋白表达于 12h 开始上升,24h 达到高峰,

48h 维持于较高水平,但是 24 和 48h 组比较无显著差异(表 3)。U II 促 TGF-β1mRNA 和蛋白表达均于 4nmol/L 开始上升,40nmol/L 达到高峰,40nmol/L 组和 400nmol/L 组 TGF-β1 的表达比较均无显著差异(表 4)。

表 3 U II 刺激下不同时间点 TGF-β1 表达变化(̄x±s)

指标	对照组	4h	8h	12h	24h	48h
TGF-β1mRNA	100.25±4.40	310.43±10.73 [▲]	706.06±18.91 [▲]	590.12±27.46 [▲]	218.75±13.56 [▲]	109.19±6.93 [△]
TGF-β1 (ng/ml)	96.79±6.00	100.96±8.01	110.55±14.94	227.40±14.53 [▲]	304.68±16.55 [▲]	326.27±12.44 ^{▲#}

同指标与对照组比较,▲P<0.01,△P>0.05;同指标与 24h 组比较,#P>0.05

表 4 不同浓度 U II 刺激下 TGF-β1 表达变化(̄x±s)

指标	对照组	0.4nmol/L	4nmol/L	10nmol/L	40nmol/L	400nmol/L
TGF-β1mRNA	100.32±3.59	106.23±4.77	123.15±7.89 [▲]	334.61±12.52 [▲]	557.52±21.61 [▲]	602.45±26.51 ^{▲#}
TGF-β1 (ng/ml)	98.42±5.70	109.80±13.05	138.05±12.93 [▲]	194.90±19.68 [▲]	297.18±17.13 [▲]	316.27±11.31 ^{▲#}

同指标与对照组比较,▲P<0.01;同指标与 40nmol/L 组比较,#P>0.05

讨 论

气道重塑是哮喘的主要病理生理特征之一,其特征包括气道壁增厚和基质沉积、胶原沉积、上皮纤维化、平滑肌增生和肥大等^[4]。已往观点认为,气道重塑只存在于成人哮喘中,儿童哮喘是否存在气道重塑仍存在争议。而近年的研究成果已经表明,儿童也存在气道重塑这一病理学特征,并且在哮喘早期即出现气道重塑^[5,6]。

U II 是一种最早在硬骨鱼的脊髓尾部下垂体中分离提取出的生长抑素样环肽,是目前发现的最强的缩血管肽。在人体中,肺脏是 U II 的主要来源之一^[7]。我们之前的研究显示,哮喘大鼠的 BALF 和血清中 U II 含量较对照组明显升高,并呈一定时间依赖性,同时哮喘组大鼠 Wat 和 Wam 与对照组比较明显增厚^[8]。既往研究表明 U II 在哮喘发病过程中始终维持在较高水平,而且 U II 的高表达参与哮喘气道重塑过程。本实验发现:哮喘组支气管黏膜上皮、血管内皮、支气管黏膜下、气管和血管平滑肌中 U II 表达较对照组明显升高。Chen 等^[9]研究发现,U II 呈浓度依赖性刺激气道平滑肌细胞增殖,Ca²⁺ 通道、蛋白激酶 C (PKC)以及丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK)等途径参与了 U II 的促增殖过程。因此,在哮喘发病中,U II 可能作为丝裂原刺激气道平滑肌细胞增殖,导致了气道重塑的发生发展。

TGF-β1 具有调控细胞生长、分化等多种功能,主要由淋巴细胞、血小板合成。哮喘时肺泡巨噬细

胞、气道上皮细胞、嗜酸性粒细胞、成纤维细胞及平滑肌细胞也可表达。Fong 等^[10]在人气道平滑肌细胞 (HASM) 实验中发现,TGF-β1 能够刺激培养的 HASMC 释放 IL-8,并诱导环氧酶 (COX)-2 和前列腺素 (PG)E₂ 的产生,表明 TGF-β1 能够刺激 ASMC 表达和分泌相关炎症介质和细胞因子,参与气道炎症反应。TGF-β1 被认为是哮喘气道重塑的主要调控因子,直接影响气道壁胶原沉积,促进纤维化的形成^[11]。对 TGF-β1 免疫组化图片观察发现:哮喘组支气管黏膜上皮、小血管内皮、支气管黏膜下、气管和血管平滑肌中 TGF-β1 表达明显高于对照组。与文献报道相一致,本研究亦显示哮喘大鼠模型中 TGF-β1 表达增强,拮抗 TGF-β1 有助于哮喘的控制。

Dai 等^[2]显示在心脏纤维化中 U II 促进 TGF-β1 表达上调。动物实验研究表明 U II 可以导致门静脉压力呈剂量依赖性增高,高剂量输注 U II 可以导致肝细胞中 TGF-β 上升^[12]。糖尿病诱导的肾脏纤维化和功能失调可以导致 U II 表达增强,很可能通过自分泌或旁分泌机制,在 TGF-β 调控的肾脏纤维化和功能失调中发挥着重要作用^[13]。Zhang 等^[14]研究表明,TGF-β1 参与 U II 诱导的大鼠主动脉成纤维细胞的表型分化。本研究通过 ASMC 培养和体外干预实验,证实 U II 对 ASMC 中 TGF-β1 的表达变化存在直接或间接影响。结合整体实验结果,证实 U II 参与气道重塑的形成,可能与调控 ASMC 中 TGF-β1 的

表达相关。

上述研究显示,UⅡ和TGF-β1在哮喘发病中均呈现高表达,而且UⅡ的表达失衡可能导致了TGF-β1的高表达。进一步研究UⅡ和TGF-β1之间的关系,有助于阐明哮喘的发病机制,为临床治疗提供新思路。

参考文献

- Solway J, Irvin CG. Airway smooth muscle as a target for asthma therapy[J]. N Engl J Med,2007,356(13):1367-1369
- Dai HY, Kang WQ, Wang X, *et al.* The involvement of transforming growth factor-β1 secretion in urotensin Ⅱ-induced collagen synthesis in neonatal cardiac fibroblasts[J]. RegulPept,2007,140(1-2):88-93
- 管小俊,张维溪,李昌崇,等. 细胞外信号调节激酶和转化生长因子β₁在哮喘气道重塑中的作用以及糖皮质激素的作用[J]. 中华医学杂志,2007,87(25):1767-1772
- Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, *et al.* Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis, and non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,177(8):837-843
- Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, *et al.* Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma[J]. Allergy, 2008,63(5):533-541
- Sagani S, Payne DN, Zhu J, *et al.* Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers[J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,176(9):858-864
- Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, *et al.* Elevated plasma levels of human urotensin-Ⅱ immunoreactivity in congestive heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2003,285(4):1576-1581
- 梁亚峰,张维溪,李昌崇,等. 尾加压素-Ⅱ在哮喘气道重塑中的变化[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(4):287-289
- Chen YH, Zhao MW, Yao WZ, *et al.* The signal transduction pathway in the proliferation of airway smooth muscle cells induced by urotensin Ⅱ[J]. Chinese Medical Journal,2004,117(1):37-41
- Fong CY, Pang L, Holland E, *et al.* TGF-β1 stimulates IL-8 release, COX-2 expression, and PGE₂ release in human airway smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2000,279(1):201-207
- Guo ZH, DU YC, Xu JY. The effect of cigarette smoke on the expression of transforming growth factor-β1 mRNA and collagen type Ⅲ in airways of asthmatic rats[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2008, 31(1):42-45
- Kemp W, Kompa A, Phrommintikul A, *et al.* Urotensin Ⅱ modulates hepatic fibrosis and portal hemodynamic alterations in rats[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2009,297(4):762-767
- Tian L, Li C, Qi J, *et al.* Diabetes-induced upregulation of urotensin Ⅱ and its receptor plays an important role in TGF-β1-mediated renal fibrosis and dysfunction[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008,295(5):1234-1242
- Zhang YG, Hu YC, Mao YY, *et al.* Transforming growth factor-β1 involved in urotensin Ⅱ-induced phenotypic differentiation of adventitial fibroblasts from rat aorta[J]. Chin Med J (Engl), 2010,123(24):3634-3639

(收稿日期:2012-11-21)

(修回日期:2012-12-06)

不同阶段突发性耳聋患者焦虑、抑郁的调查

宋攀攀 何静静 沈珊珊 陈君 朱翌

摘要 **目的** 调查不同病程阶段突发性耳聋患者的焦虑、抑郁发生情况,并探讨影响因素。**方法** 使用自编一般资料调查表、汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和耳鸣残疾量表(THI),对43例1年前突发性耳聋的患者(慢性期组)和35例突发性耳聋1周内患者(急性期组)及31例健康志愿者(正常人组)进行问卷调查和评估。**结果** 急性期组焦虑、抑郁得分分别(8.51 ± 5.00 , 7.71 ± 4.38)与慢性期组(4.90 ± 2.32 , 4.40 ± 2.14)、正常人组(3.84 ± 2.49 , 3.16 ± 2.65)得分比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);慢性期组与正常人组焦虑、抑郁得分差异无统计学意义($P>0.05$)。慢性期患者听力恢复程度与焦虑、抑郁的发生率相关($P<0.05$),听力恢复差的患者焦虑、抑郁发生率高。伴有中重度耳聋、耳鸣患者更容易发生焦虑和抑郁。**结论** 不同病程阶段的突聋患者焦虑、抑郁发生率不同,急性期突聋患者更易发生焦虑、抑郁。慢性组患者疗效不同,其焦虑、抑郁发生率亦不同,疗效差的患者更易发生焦虑、抑郁。中重度耳聋、耳鸣是突聋患者发生焦虑和抑郁的危险因素。

关键词 突发性耳聋 焦虑 抑郁 耳鸣

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070794)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院耳鼻咽喉科(宋攀攀、陈君、朱翌),精神科(何静静、沈珊珊)

通讯作者:朱翌,主任医师,电子信箱:otomito@gail.com