

定,减少丙泊酚和瑞芬太尼的用量,但延长患者术后苏醒时间。

参考文献

- 1 Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha - 2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role[J]. *Anesthesia*, 1999,54(2): 146 - 165
- 2 Guler G, Akin A, Tosun Z, *et al.* Single - dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005,49(8):1088 - 1091
- 3 Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, *et al.* Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia [J]. *Middle East J Anesthesiol*, 2011,21(3):325 - 334
- 4 Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, *et al.* Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and post-operative recovery: a study with entropy analysis[J]. *Indian J Anaesth*, 2012,56(6): 542 - 546
- 5 Farber NE, Samso E, Staunton M, *et al.* Dexmedetomidine modulates cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites. [J]. *Anesth Analg*, 1999,88(3): 617 - 624
- 6 Talke P, Chen R, Thomas B, *et al.* The hemodynamic and adrenergic

- effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery [J]. *Anesth Analg*, 2000,90(4): 834 - 839
- 7 Basar H, Akpınar S, Doganci N, *et al.* The effects of preanesthetic, single - dose dexmedetomidine on induction, hemodynamic, and cardiovascular parameters[J]. *J Clin Anesth*, 2008,20(6):431 - 436
 - 8 Ohtani N, Kida K, Shoji K, *et al.* Masaki E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery[J]. *Anesth Analg*, 2008,107(6):1871 - 1874
 - 9 Pestieau SR, Quezada ZM, Johnson YJ, *et al.* High - dose dexmedetomidine increases the opioid - free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children[J]. *Can J Anaesth*, 2011, 58(6):540 - 550
 - 10 Dutta S, Karol MD, Cohen T, *et al.* Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects[J]. *J Pharm Sci*, 2001,90(2):172 - 181
 - 11 Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, *et al.* Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans[J]. *Anesthesiology*, 2004,101(3): 744 - 752
- (收稿日期:2013 - 10 - 23)
(修回日期:2013 - 11 - 15)

白血病抑制因子在小鼠胚胎着床机制的体外探究

叶天民 肖佳 杨健之 范宇平 滕晓明

摘要 目的 运用已有的小鼠体外三维着床模型观察 LIF 抑制状态下对胚胎着床这一过程中的影响以及其转导通路中下游 STAT3 和 pSTAT3 蛋白表达水平的变化,从而探究 LIF 及其转导通路在胚胎着床中的功能。**方法** 将小鼠内膜组织置于有不同浓度 LIF 抗体(0.1 和 1.0 μ g/ml)及正常 IgG 对照和阴性对照的培养基中预培养 0.5h。然后进行内膜组织和囊胚的共培养,观察比较胚胎与内膜的黏着率的不同,并对抗体处理后的内膜进行 STAT3 及 pSTAT3 的免疫组化染色。**结果** 运用 1.0% 抗体预处理组的黏着率与正常 IgG 对照组及阴性对照组之间均有统计学差异。pSTAT3 的表达在经 LIF 抗体预处理的内膜中明显高于对照组。**结论** LIF 在小鼠胚胎着床中起着非常重要的作用,通过 LIF 表达的降调节可以显著降低胚胎黏着率。LIF 对胚胎黏着的作用可能是通过 JAK/STAT 通路中 STAT3 的磷酸化活化而实现的。

关键词 胚胎着床 模型 LIF STAT3

[中图分类号] R321 [文献标识码] A

In Vitro Study of Leukemia Inhibitory Factor in Mouse Embryo Implantation. Ye Tianmin, Xiao Jia, Yang Jianzhi, *et al.* Center for Reproductive Medicine, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai 200040, China

Abstract Objective To study the effect on embryo attachment rate by the down - regulated expression of LIF in a three - dimensional implantation model, and investigate the function of LIF and its pathway during embryo implantation. **Methods** The mice endometrium were pre - cultured in LIF antibody (0.1 and 1.0 μ g/ml) and normal IgG and without antibody for half an hour. Then they were co - cultured with blastocysts. The immunohistochemical staining of STAT3 and pSTAT3 were performed on antibody pre - cultured endome-

作者单位:200040 上海,同济大学附属第一妇婴保健院生殖医学中心(叶天民、杨健之、范宇平、滕晓明);510632 广州,暨南大学免疫生物学系(肖佳)

通讯作者:滕晓明,电子信箱:tengxiaoming@hotmail.com

trium. **Results** There was significant different attachment rate between the high level LIF antibody group and the two control groups. The expression of pSTAT3 in endometrium pre-cultured with LIF antibody was obviously much higher than the control group. **Conclusion** LIF plays an important role in mouse embryo implantation. The down-regulated LIF expression could significantly decrease the attachment rate. And the role of LIF may carry out through the phosphorylation of STAT3 in the JAK/STAT pathway.

Key words Embryo implantation; Model; LIF; STAT3

当今,不孕症是影响人类生殖的一个大问题。虽然我们已经拥有了体外受精等辅助生殖技术,且适宜着床的内膜、优质胚胎的选择等问题均已得到解决,但临床上许多胚胎移植以后仍然难以得到成功妊娠。其中的主要症结之一在于胚胎的着床问题。所以目前对于不孕症的治疗成功率还在 30% 左右徘徊^[1]。哺乳动物的生殖过程中,胚胎着床是一个非常重要的事件。而且在哺乳动物的不同物种之间,着床的几个基本的步骤是非常类似的,主要分为 3 步:定位、黏着和侵入。定位指囊胚于内膜表面不稳定的黏着。此后,黏着步骤指囊胚滋养细胞开始具有黏着能力并黏着于子宫内膜表面。接下来,滋养细胞穿破内膜腔上皮层,侵入内膜的间质,即侵入过程^[2]。这些步骤是在母体甾体性激素的调控下完成的,并且需要胚胎和子宫之间和谐而精密的对话^[3]。该系列对话是由诸多分子通路所介导的,包括性激素、细胞因子、生长因子、黏着分子和脂质等^[4]。

在诸多调节通路中,细胞因子扮演了非常重要的角色。绝大部分细胞因子是一些涉及多种功能的蛋白和多肽,并且具备多种生物功能。这些功能和机体内的很多重要生理过程都相关,如胚胎着床和免疫反应^[5]。在胚胎着床和早期妊娠的过程中,有几种细胞因子在内膜和植入前胚胎均有表达,说明它们在胚胎着床的过程里起到了重要的作用^[6]。但是,有研究指出,某些细胞因子及其对应受体的基因敲除老鼠表型中并未表现出生殖功能的缺陷,例如肿瘤坏死因子 α 和白介素 6^[7]。但有观点认为,它们还是在着床中起了重要作用的,只不过在这些基因敲除老鼠的模型中,其功能被其他分子所代偿。与这些因子情况不同的细胞因子是白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)和白介素 11,它们的基因敲除老鼠表现出了生殖缺陷,从而证明了它们在着床中起到了重要的作用^[8,9]。但是,关于 LIF 和胚胎着床之间的具体机制现在还不甚清楚。所以本研究将利用体外模型,探讨 LIF 对小鼠胚胎着床的影响机制。

材料与方法

1. 小鼠体外胚胎着床模型及内膜 LIF 预处理:本研究所有健康雌性及雄性 ICR 小鼠由同济大学实验动物中心提供。

所有实验均得到同济大学实验动物伦理委员会批准。按照 Ye 等^[10]已经建立的小鼠体外着床模型,在进行小鼠内膜组织和囊胚共培养之前,将内膜组织置于有不同浓度 LIF 抗体(0.1 和 1.0 $\mu\text{g/ml}$)(美国 Santa Cruz 公司)的培养基中预培养半个小时。然后进行内膜组织和囊胚的共培养,观察胚胎与内膜的黏着率。

2. 免疫组化:小鼠内膜组织经过固定、石蜡包埋之后,进行常规石蜡切片制片。切片上组织厚度为 5 μm 。切片经脱蜡后进行 2 种不同处理。经 LIF 抗体预处理的小鼠内膜直接加上羊抗兔二抗(1:500)(丹麦 DAKO 公司)处理 0.5h,然后用 ABC(生物素-辣根过氧化物酶)处理,最后用 DAB 显色。其他组织切片则用传统免疫组化的抗原修复、过氧化氢处理,加一抗(1:100)、二抗(1:500)后用 ABC + DAB 法显色。其中一抗为兔抗鼠 STAT3 和 p-STAT3(美国 Santa Cruz 公司),二抗为羊抗兔 IgG(丹麦 DAKO 公司)。

3. 统计学方法:两组胚胎黏着率的比较,用卡方检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. LIF 抗体对体外胚胎黏着的影响:本研究意在检测 LIF 在胚胎着床中的重要作用,所以内膜组织用 LIF 抗体及正常 IgG 对照进行预培养,然后运用体外 3D 着床模型进行黏着率检测。结果发现,小鼠囊胚在经抗体浓度为 1.0% 及 0.1% 预处理的内膜上的黏着率分别为 28.4% 及 38.1%;而在浓度为 1.0% 正常 IgG 对照及无抗体处理的空白对照组上的黏着率分别为 53.8% 及 58.8%。运用 1.0% 抗体预处理组的黏着率与 2 组对照组之间均有统计学差异(表 1)。

表 1 经过与未经过 LIF 抑制的内膜与囊胚在体外共培养模型中的黏着率

项目	LIF	抗体	IgG 对照	无抗体空白对照
抗体浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	1.0	0.1	1.0	0
胚胎总数	67	63	65	68
黏着的胚胎数	19	24	35	40
黏着率(%)	28.4*	38.1	53.8	58.8

* 表示黏着率与加正常 IgG 对照之间有统计学差异

2. LIF 抗体染色:为了检测 LIF 抗体是否附着于经其预处理内膜组织的表面,本研究对内膜组织切片进行免疫组化染色。结果显示,没有发现腔上皮表面

有明显 LIF 抗体的附着,图 1A 为经 LIF 抗体预处理的内膜组织,图 2A 为未经 LIF 抗体预处理的内膜组织对照。

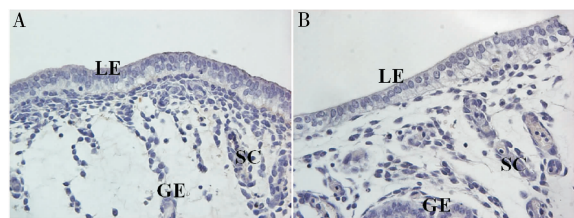


图 1 对 LIF 抗体预处理内膜组织的免疫组化染色 ($\times 400$)

A. 经 LIF 预处理的内膜组织;B. 未经 LIF 预处理的内膜组织对照。LE. 腔上皮;GE. 腺上皮;SC. 间质细胞

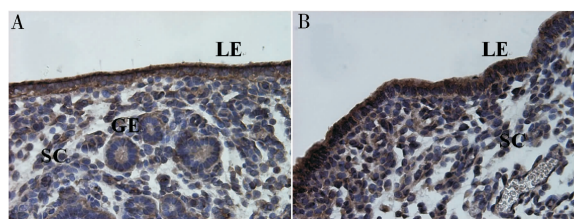


图 2 小鼠内膜组织 STAT3 的免疫组化染色 ($\times 400$)

A. 经 LIF 预处理的内膜组织;B. 未经 LIF 预处理的内膜组织对照。LE. 腔上皮;GE. 腺上皮;SC. 间质细胞

3. STAT3 和 pSTAT3 的免疫组化染色:为了检测培养内膜组织的 STAT3 和 pSTAT3 的表达,笔者对内膜组织切片进行免疫组化染色。STAT3 的表达在经 LIF 抗体预处理的内膜(图 2A)和对照组(图 2B)中没有明显差别,pSTAT3 的表达在经 LIF 抗体预处理的内膜(图 3A)中明显高于和对照组(图 3B)。

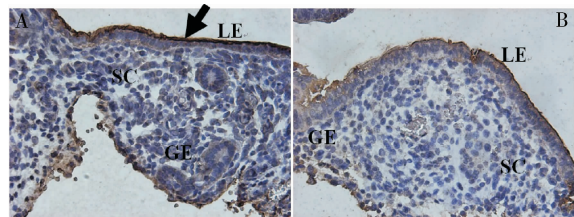


图 3 小鼠内膜组织磷酸化 STAT3(pSTAT3)的免疫组化染色 ($\times 400$)

A. 经 LIF 预处理的内膜组织;B. 未经 LIF 预处理的内膜组织对照。LE. 腔上皮;GE. 腺上皮;SC. 间质细胞。箭头所指为 pSTAT3 在腔上皮的表达

讨 论

胚胎着床是一套需要精密调控的过程,近年来国际上对于该过程展开了大量的研究。例如,在内膜方

面,对于活检内膜和宫腔冲洗液的基因组以及蛋白组学进行了大量的研究^[11,12]。在胚胎方面,对于着床前胚胎代谢产物的分析已经发现了一些与胚胎着床能力相关的分子,但也没有非常大的突破^[13]。因为这些研究存在自身的缺陷,例如用一些静态的方法去研究一个动态的体内过程,并且仅在单方面地去探究母体内膜或者胚胎。不过由于建立一个人体体内的着床模型存在着技术和伦理的问题,所以胚胎着床的体外模型是一个非常好的用于研究着床的方法。

目前,已经有几种三维体外着床模型建立并已在着床研究中运用。一类是胚胎和人工重建内膜的三维体外着床模型。在这类模型中,内膜组织被消化,内膜间质细胞和上皮细胞被分离纯化出来,然后间质细胞和 I 型胶原混合组成一块类组织,这样间质细胞被镶嵌其中,在它们的顶部铺上一层基质胶,然后将单层的上皮细胞铺于其上。这样就组成了人工重建的三维模型^[14]。其他一些类似的三维模型在原理上比较类似,如有些模型将上皮细胞铺于细胞培养插入皿的底部,在插入皿的浸于间质细胞和 I 型胶原的混合物中^[15]。这一类模型可以研究着床过程中黏着之后的穿入过程,但还存在一些缺陷,如这些分离出来的细胞不能做长时间培养,且这种人工重建的内膜是否维持了原始内膜的生理机能还尚待确认。另一类是胚胎和内膜组织共培养的三维体外着床模型。这一类模型相对报道较少,其优势在于原代内膜组织的培养,所以它更加接近体内的环境和状况。首先报道此类模型的是 Glenister^[16]在 1961 年将兔的外植内膜和囊胚进行共培养,其中展示了囊胚侵入内膜的图片,但是图片中内膜组织的损坏和坏死比较明显,所以看到侵入过程的真实性有待商榷。之后也有一些类似的模型相继报道。Tan 等^[17]在此基础上报道了小鼠内膜组织和囊胚的共培养模型,他们将内膜放于铺有擦镜纸的金属架上,然后将囊胚放于上面共培养。然后用不同的氧浓度培养,来比较胚胎的黏着率。在此基础上,本研究于香港大学妇产科系又建立了一种改良的三维模型。因为笔者发现在处理过的人类羊膜上培养内膜组织可以维持其正常形态达到 72h,明显优于在擦镜纸上培养这是之前其他模型均没有做到的^[10]。本研究就基于此已经建立的小鼠体外着床模型而进行的功能性研究。

LIF 是最早从小鼠着床研究中发现一个在胚胎着床中起重要作用的分子^[8]。LIF 基因敲除的小鼠是完全不孕的,但此类小鼠的囊胚却可以在野生型

小鼠子宫中着床^[18,19]。可见母方的 LIF 表达在胚胎着床的过程中起了非常重要的作用。

在本研究中,我们运用了两种不同浓度的 LIF 抗体及高浓度 IgG 对照将小鼠内膜进行体外预处理,笔者发现小鼠囊胚在高浓度 LIF 抗体处理过的小鼠内膜上,其黏着率有显著性地下降,这和文献报道的 LIF 在胚胎着床中有重要作用的结果是一致的^[18]。此外,也有类似的研究曾经报道过,他们将 LIF 抗体注射入孕第 3 天的小鼠子宫内,在孕第 4 天会发现这组小鼠的着床胚胎数比同期注射 IgG 抗体的小鼠着床率要显著下降^[20]。在他们的体外实验中,运用了一个简单的小鼠囊胚和单层上皮细胞的着床模型来进行实验,结果发现,加入 LIF 可以增强小鼠囊胚在上皮细胞层表面的生长,加入 LIF 抗体抑制了囊胚在上皮细胞层表面的生长,但是加入 LIF 抗体却没有显著降低胚胎的黏着率^[20]。可见,体内注射 LIF 抗体可以起到抑制胚胎着床的作用。在本研究中,囊胚黏着率因 LIF 抗体的介入而显著降低了,但没有看到它对进一步胚胎侵入和细胞迁移的影响,这需要改进此体外着床模型,比如可以增加胚胎和内膜的体外共培养时间以及进一步摸索体外培养条件。

虽然在 LIF 抗体的抑制着床实验中,笔者得到了阳性的结果,但是笔者希望能够进一步探究其作用机制和信号通路的改变。所以,笔者对体外培养的小鼠内膜进行了 STAT3 和 pSTAT3 (活化的 STAT3) 免疫组织化学染色。在鼠类中,怀孕第 3 到第 5 天内膜腔上皮所表达的 LIF - R β 和 gp - 130 是 LIF 的细胞结合目标。在子宫中,LIF 的信号主要是由 JAK/STAT 通路而传递的^[21]。整个早期怀孕过程中,STAT3 在内膜腔上皮均有表达。在笔者的研究结果中发现,STAT3 在经 LIF 抗体处理的内膜及对照组内膜的表面均有表达,这和小鼠生理性早孕期表达 STAT3 是相符合的;这一结果也说明 LIF 抗体并没有改变内膜本身 STAT3 的表达。内膜腔上皮中 LIF 的表达可以部分地由磷酸化的 STAT3 来调节,一般仅在怀孕第 4 天转移到细胞核而产生功能^[22]。如果往有性激素准备的小鼠子宫注入油的话,将会引发蜕膜化反应。另外一方面,这样的注油方法可以诱导 STAT3 的磷酸化以及环氧合酶 - 2 (COX - 2) 的表达,但不需要性激素的支持。笔者的结果还发现,pSTAT3 的表达则在 LIF 抗体预处理内膜的表面有强的表达,而在对照组的表达相对较弱。这样的结果说明经过 LIF 抗体预处理以后,从 STAT3 到 pSTAT3 的转变受到了抑

制,但笔者没有看到完全的抑制,这可能和抗体的浓度有关,这一点在不同浓度的胚胎黏着率的差异上可以得到体现。同时,笔者所运用的高浓度的 LIF 抗体也没有导致完全的胚胎不能黏着。另外,LIF 同样也可以诱导细胞因子信号蛋白 3 (SOCS - 3) 的表达,后者是抑制磷酸化 STAT3 和 gp130 的负反馈抑制因子。这些发现揭示了 SOCS - 3 能够调节子宫的 LIF 信号系统并可以切断 STAT3 的信号通路。另外,SOCS - 3 基因敲除老鼠的胚胎会死于子宫中而不能着床。因此,LIF 似乎是和囊胚一起参与诱导了怀孕第 4、5 天的子宫蜕膜化,这一作用是通过内膜腔上皮细胞 STAT3 信号活化而实现的。除了上皮细胞外,间质细胞同样对 LIF 有反应。因为,在蜕膜化开始后,活化了的 STAT3 和 LIF - R β 一起在间质出现。不仅在鼠,人类子宫也有此现象。

LIF 在小鼠胚胎着床中起着非常重要的作用,通过 LIF 表达的降调节可以显著降低胚胎黏着率。LIF 对胚胎黏着的作用可能是通过 JAK/STAT 通路中 STAT3 的磷酸化活化而实现的。

参考文献

- 1 Paria BC, Lim H, Das SK, *et al.* Molecular signaling in uterine receptivity for implantation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2000, 11(2): 67 - 76
- 2 McEwan M, Lins RJ, Munro SK, *et al.* Cytokine regulation during the formation of the fetal - maternal interface: Focus on cell - cell adhesion and remodelling of the extra - cellular matrix [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(3): 241 - 249
- 3 Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6): 731 - 746
- 4 Viganò P, Mangioni S, Pompei F, *et al.* Maternal - conceptus cross talk - a review [J]. *Placenta*, 2003, 24(Suppl B): S56 - S61
- 5 Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation [J]. *Reprod Bio Med Online*, 2007, 14(1): 102 - 109
- 6 Dimitriadis E, White CA, Jones RL, *et al.* Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(6): 613 - 630
- 7 Stewart CL, Cullinan EB. Preimplantation development of the mammalian embryo and its regulation by growth factors [J]. *Dev Genet*, 1997, 21(1): 91 - 101
- 8 Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, *et al.* Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor [J]. *Nature*, 1992, 359(6390): 76 - 79
- 9 Robb L, Li R, Hartley L, *et al.* Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation [J]. *Nat Med*, 1998, 4(3): 303 - 308
- 10 Ye TM, Pang RT, Leung CO, *et al.* Development and characteriza-

- tion of an endometrial tissue culture model for study of early implantation events [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(6): 1581–1589
- 11 Diedrich K, Fauser BC, Devroey P, *et al.* The role of the endometrium and embryo in human implantation [J]. *Hum Reprod Update*, 2007, 13(4): 365–377
 - 12 Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJ, *et al.* Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(6): 1427–1435
 - 13 Scott R, Seli E, Miller K, *et al.* Noninvasive metabolomic profiling of human embryo culture media using Raman spectroscopy predicts embryonic reproductive potential: a prospective blinded pilot study [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(1): 77–83
 - 14 Kim MR, Park DW, Lee JH, *et al.* Progesterone – dependent release of transforming growth factor – beta1 from epithelial cells enhances the endometrial decidualization by turning on the Smad signalling in stromal cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2005, 11(11): 801–808
 - 15 Bläuer M, Heinonen PK, Martikainen PM, *et al.* A novel organotypic culture model for normal human endometrium: regulation of epithelial cell proliferation by estradiol and medroxyprogesterone acetate [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(4): 864–871
 - 16 Glenister T. Organ culture as a new method for studying the implantation of mammalian blastocysts [J]. *Proc R Soc Lond Biol*, 1961, 154: 428–431
 - 17 Tan Y, Tan D, He M, *et al.* A model for implantation: coculture of blastocysts and uterine endometrium in mice [J]. *Biol Reprod*, 2005, 72: 556–561
 - 18 Fouladi – Nashta AA, Jones CJ, Nijjar N, *et al.* Characterization of the uterine phenotype during the peri – implantation period for LIF – null, MF1 strain mice [J]. *Dev Biol*, 2005, 281(1): 1–21
 - 19 Bhatt H, Brunet LJ, Stewart CL. Uterine expression of leukemia inhibitory factor coincides with the onset of blastocyst implantation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(24): 11408–11412
 - 20 Cai LQ, Cao YJ, Duan EK. Effects of leukaemia inhibitory factor on embryo implantation in the mouse [J]. *Cytokine*, 2000, 12(11): 1676–1682
 - 21 Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, *et al.* Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15): 8680–8685
 - 22 Kimber SJ. Leukaemia inhibitory factor in implantation and uterine biology [J]. *Reproduction*, 2005, 130(2): 131–145

(收稿日期:2013–10–23)

(修回日期:2013–11–19)

不同海拔大鼠肺气肿模型肺组织 caspase – 3 水平比较

谌登珍 关 巍 冯喜英 崔金霞 时莹庆

摘 要 目的 观察不同海拔肺气肿大鼠肺组织 caspase – 3 表达水平,评估低氧对肺组织凋亡的影响。**方法** 40 只 Wistar 大鼠随机分为对照组(A 组,6 只)、中海拔盐水组(B 组,6 只)、中海拔肺气肿组(C 组,8 只)、高海拔盐水组(D 组,10 只)、高海拔肺气肿组(E 组,10 只)。A、B、C 3 组大鼠饲养于西宁,海拔 2260m。D 组和 E 组饲养于低压氧舱,模拟海拔 5500m。B 组和 D 组腹腔注射生理盐水、C 组和 E 组腹腔注射 CSE,饲养 4 周后,采集大鼠右肺组织,免疫组化法检测肺组织 caspase – 3 的表达。**结果** 与 A、B、D 3 组比较,C 组和 E 组肺实质破坏、部分肺泡破裂及肺泡腔扩大。5 组间 caspase – 3 细胞阳性率比较有统计学差异($P < 0.001$)。D 组高于 B 组及 A 组($P < 0.001$),E 组高于 C 组($P < 0.001$),C 组高于 B 组($P < 0.001$),E 组高于 D 组($P < 0.001$)。**结论** 高原低氧加重了肺气肿大鼠的凋亡表达。

关键词 肺气肿 低氧 凋亡 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

Comparison of Caspase 3 Lung Tissue on Rats Emphysema Model under Different Altitudes. Chen Dengzhen, Guan Wei, Feng Xiying, *et al.* Affiliated Hospital of Qinghai University, Qinghai 810001, China

Abstract Objective To assess the effect of hypoxia on apoptosis of lung tissue by observing emphysema rat lung tissue caspase 3 expression level at different altitudes. **Methods** Forty wistar rats were randomly divided into comparison group (group A, 6), Medium Altitude saline group (group B, 6), medium altitude emphysema group (group C, 8), high altitude saline group (group D, 10), high