

硫化氢对大鼠内毒性急性肺损伤炎症反应及单免疫球蛋白白介素-1相关蛋白表达的影响

韩志海 孟激光 陈旭昕

摘要 目的 探讨吸入硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导人肺泡上皮 A549 细胞炎症反应及单免疫球蛋白白介素-1受体相关蛋白(single immunoglobulin IL-1 receptor related protein, SIGIRR)表达的影响。方法 雄性 SD 大鼠 40 只分 4 组,每组 10 只。正常小鼠组;H₂S 吸入组:仅吸入 H₂S 80mg/m³ 6h;ALI 模型组:腹腔注射 15mg/kg LPS;ALI + H₂S 吸入组:腹腔注射 15mg/kg LPS 1h 后即吸入 H₂S 80mg/m³ 6h,实验结束处死大鼠,观察肺组织病理学改变;ELISA 法测肺组织匀浆及血浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平;Western blot 法检测肺组织 SIGIRR 蛋白表达水平。结果 与正常大鼠及吸入 H₂S 组比较,ALI 模型组大鼠出现典型急性肺损伤病理改变,肺损伤评分升高($P < 0.05$),肺组织匀浆及血浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平增加($P < 0.05$);而给予吸入 H₂S 后,可减轻大鼠肺损伤程度($P < 0.05$),肺组织匀浆及血浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平下降($P < 0.05$),且与 ALI 模型组相比,给予吸入 H₂S 后可上调肺损伤大鼠肺组织内 SIGIRR 的表达。结论 吸入 H₂S 对内毒素性急性肺损伤大鼠具有保护作用,抑制肺组织匀浆及血浆中炎症因子产生,促进负调控分子 SIGIRR 表达是可能的分子机制。

关键词 硫化氢 内毒素 急性肺损伤 炎症 单免疫球蛋白白介素-1相关蛋白

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.011

Effects of Hydrogen Sulfide on the Inflammatory Reaction and the Expression of Single Immunoglobulin IL-1 Receptor Related Protein in Rats with Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide. Han Zhihai, Meng Jiguang, Chen Xuxin. Department of Respiratory Medicine, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

Abstract Objective To explore the effects of hydrogen sulfide (H₂S) on the inflammatory reaction and the expression of single immunoglobulin IL-1 receptor related protein (SIGIRR) in rats with acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS). **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into 4 groups (normal group, H₂S group, ALI group and ALI + H₂S group). The ALI rat model was established by LPS peritoneal injection. After LPS stimulation for 1 h, rats inhaled H₂S 80mg/m³ for 6h. Then, rats were sacrificed with a supraphysiological dose of pentobarbital sodium. The histological changes in the lung, the levels of TNF- α and IL-1 β in serum and lung tissue homogenates, and the protein expression of SIGIRR in lung tissues were examined. **Results** Compared with the normal and H₂S groups, typical histological features of ALI were observed in ALI group, and the lung injury scores of ALI group were higher than those of the normal and H₂S groups ($P < 0.05$). Moreover, there were marked increases in the levels of TNF- α and IL-1 β in serum and lung tissue homogenates after LPS injection. In contrast, inhalation of H₂S could attenuate lung pathological changes and inhibit the productions of TNF- α and IL-1 β in serum and lung tissue homogenates ($P < 0.05$). Additionally, inhalation of H₂S could induce the protein expression of SIGIRR in rat lung tissues. **Conclusion** Inhalation of H₂S protected rats from LPS-induced ALI and its mechanisms were partially associated with inhibition of the productions of TNF- α and IL-1 β and modulation of SIGIRR expression.

Key words Hydrogen sulfide; Lipopolysaccharide; Acute lung injury; Inflammation; Single immunoglobulin IL-1 receptor related protein

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是临床常见的急症,常由感染、创伤、组织缺血缺氧性损伤等肺内

或肺外原因引起,病情急剧恶化可进展为危重的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),又称内毒素,是革兰阴性细菌细胞壁中的一种成分,位于细胞壁的最外层,小剂量的内毒素即可活化巨噬细胞,动员炎性细胞从骨髓释放,聚集于肺组织,导致 ALI/

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300050);中国人民解放军海军总医院创新培养基金资助项目(CXPY201417)

作者单位:100048 北京,中国人民解放军海军总医院呼吸内科

通讯作者:陈旭昕,电子邮箱:chenxuxin9478@qq.com

ARDS^[2]。目前 ALI/ARDS 的治疗仍以支持治疗为主,尚缺乏特异性治疗措施^[3]。气体信号分子硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)是一种具有臭鸡蛋气味的有毒气体。近年来研究发现,生理浓度的 H₂S 具有许多生理功能,与人体其他气体分子在生物学功能方面有相似之处,因而被认为是体内继 NO、CO 后的第 3 种气体信号分子^[4]。研究表明,补充 H₂S 对肺脏、肾脏等脏器损伤均具有保护作用^[5,6]。目前补充 H₂S 多采用皮下注射 Na₂S 或腹腔注射 NaHS 的方式^[7,8],而采用吸入 H₂S 气体方式干预急性肺损伤的研究鲜有报道。因此,本研究拟采用吸入 H₂S 的方式补充外源性 H₂S,观察吸入 H₂S 后对内毒素性急性肺损伤大鼠肺病理损伤、肺组织匀浆及血浆中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor - α , TNF - α)和白介素 - 1 β (interleukin - 1 β , IL - 1 β)水平的影响,同时对可能的机制进行探讨,以期阐明吸入 H₂S 在 LPS 诱导急性肺损伤中的作用提供实验依据。

材料与方 法

1. 材料:SPF 级成年雄性 SD 大鼠,体质量 150 ~ 250g,由军事医学科学院实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK - (军) - 2012 - 0004。LPS (Ecoil0111:B4)购自美国 Sigma 公司。总蛋白提取试剂盒及 Bradford 蛋白测定试剂盒购自碧云天生物技术公司。大鼠 TNF - α 及 IL - 1 β ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司。小鼠抗大鼠 SIGIRR 单克隆抗体及辣根酶标记兔抗小鼠 IgG 二抗均购自美国 Santa Cruz 公司。H₂S 气体购自天津赛美特特种气体有限公司。其他生化试剂均为进口或国产分析纯。

2. 方法:(1)动物分组及处理:SPF 级成年雄性 SD 大鼠共 40 只,自由进食水,环境温度 24 \pm 2 $^{\circ}$ C,相对湿度(50 \pm 10)% ,12h:12h 昼夜节律,遵守实验动物伦理委员会制定指导原则,按随机化原则将动物分组,分为正常大鼠组、H₂S 吸入组、ALI 模型组及 ALI + H₂S 吸入组,每组 10 只。除正常大鼠组及 H₂S 吸入组外,其余二组均经腹腔注射 LPS(15mg/kg)建立急性肺损伤模型,H₂S 吸入组仅给予吸入 H₂S 80mg/m³ 6h 而 ALI + H₂S 吸入组在注射 LPS 1h 后予以吸入 H₂S 80mg/m³ 6h。(2)标本取得及制备:实验结束后大鼠腹腔注射戊巴比妥钠致死,经腹主动脉采血留取血样,同时开胸留取肺脏组织,一部分肺组织液氮冻存以备后继肺组织 SIGIRR 蛋白表达水平、肺组织匀浆中 TNF - α 及 IL - 1 β 水平检测,另一部分肺组织固定于 4% 多聚甲醛缓冲液用于病理学检测。

(3)光学显微镜观察及病理评分:4% 多聚甲醛缓冲液固定肺组织,4 $^{\circ}$ C 过夜,常规石蜡包埋,按 4 μ m 厚度连续切片,之后行 HE 染色,观察肺组织病理学改变。按照 Chen 等^[9]的方法进行肺损伤病理评分,共 3 项标准:①肺泡和间质水肿;②肺泡出血;③中性粒细胞浸润或聚集。每项标准又分 4 个等级:0 = 正常,1 = 轻度变化,2 = 中度变化,3 = 重度变化。最终的肺损伤得分为:3 项标准评分的总和,总分为 9。(4)ELISA 分析:①10% 肺组织匀浆上清:准确称量肺组织加入匀浆介质(1:9),电动匀浆器匀浆后,4 $^{\circ}$ C,12000 \times g 离心 20min,制备 10% 肺组织匀浆上清待检;②血清标本采集:腹主动脉采血,冰上凝固 30min 后,4 $^{\circ}$ C,3000 \times g,离心 30min,取上清待检;c. 用 R&D 公司 ELISA 试剂盒分别检测 TNF - α 及 IL - 1 β 浓度,具体操作参照说明书进行。每个样本设置 3 个复孔,检测结果取平均值。

(5)Western blot 法检测分析:①肺组织总蛋白提取:按 20mg(肺组织):200 μ l(RIPA 裂解液)的比例加入裂解液,同时补充 1/10 裂解液体积的 PMSF 以及 100 \times 蛋白酶抑制剂 cocktail。电动匀浆器匀浆肺组织 3min,室温放置 3min,14000 \times g,4 $^{\circ}$ C,离心 10min,留取上清待检;②制备的肺组织上清按 Bradford 蛋白测定试剂盒说明书进行蛋白浓度测定,取总蛋白相等的样品行 SDS - PAGE 电泳,经过转膜,封膜,一抗、二抗孵育,最后用增强型 ECL 发光试剂盒显影,曝光显影扫描后,用 LeicaQwin 图像分析软件进行吸光度积分值分析。

3. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析,所有计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用 One - way ANOVA 分析,组间的两两比较采用 SNK 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大鼠肺组织病理学检查及肺损伤病理评分:正常大鼠组肺泡结构清晰,肺泡壁薄,肺泡壁及间质内无炎性细胞浸润,未见充血、水肿,而 ALI 模型组大鼠出现肺泡结构破坏、中性粒细胞浸润、肺泡出血和肺间质水肿,肺组织损伤病理评分明显高于正常大鼠组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。H₂S 吸入组大鼠肺泡结构基本正常,无炎性细胞浸润,与正常大鼠组肺损伤病理评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);ALI + H₂S 吸入组的肺组织病变程度较 ALI 模型组明显减轻,且肺损伤病理评分与 ALI 模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1 及图 2。

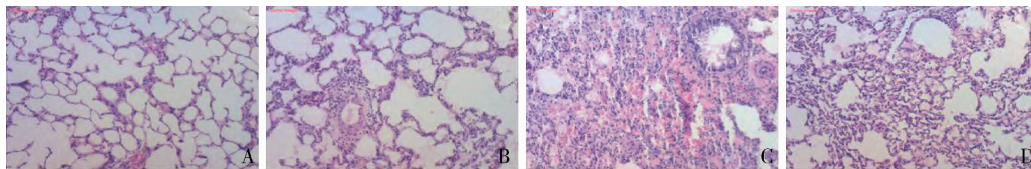


图 1 各组大鼠肺组织病理切片(HE, ×400)

A. 正常大鼠组; B. H₂S 吸入组; C. ALI 模型组; D. ALI + H₂S 吸入组

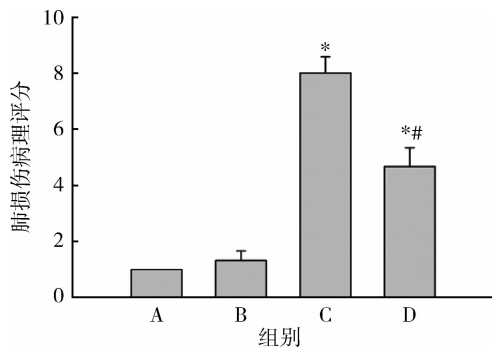


图 2 各组大鼠肺组织损伤病理评分

A. 正常大鼠组; B. H₂S 吸入组; C. ALI 模型组; D. ALI + H₂S 吸入组;
与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$

2. 大鼠肺组织匀浆及血浆中 TNF- α 、IL-1 β 水平: 如表 1 所示, 正常大鼠肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 水平甚低, ALI 模型组肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 水平显著增加, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); H₂S 吸入组 TNF- α 、IL-1 β 水平与正常大鼠组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 ALI + H₂S 吸入组肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 水平较 ALI 模型组显著减低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。大鼠血浆中 TNF- α 及 IL-1 β 变化与肺组织匀浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平呈现类似变化趋势, 见表 2。

表 1 大鼠肺组织匀浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{pg/ml}$)

组别	TNF- α	IL-1 β
正常大鼠组	50 \pm 2.89	51 \pm 2.08
H ₂ S 吸入组	46 \pm 7.02	54.67 \pm 1.76
ALI 模型组	350 \pm 28.87*	198.33 \pm 7.26*
ALI + H ₂ S 吸入组	140.33 \pm 6.49*#	101.67 \pm 4.41*#

与正常小鼠组比较, * $P < 0.05$; 与 ALI 模型组比较, # $P < 0.05$

表 2 大鼠血浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{pg/ml}$)

组别	TNF- α	IL-1 β
正常大鼠组	37.67 \pm 2.60	32.33 \pm 2.19
H ₂ S 吸入组	38.67 \pm 2.33	32.67 \pm 2.73
ALI 模型组	194.33 \pm 3.48*	160.00 \pm 6.92*
ALI + H ₂ S 吸入组	102.67 \pm 3.71*#	91.00 \pm 4.73*#

与正常小鼠组比较, * $P < 0.05$; 与 ALI 模型组比较, # $P < 0.05$

降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 ALI + H₂S 吸入组肺内 SIGIRR 表达水平较 ALI 模型组 SIGIRR 表达水平有所增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

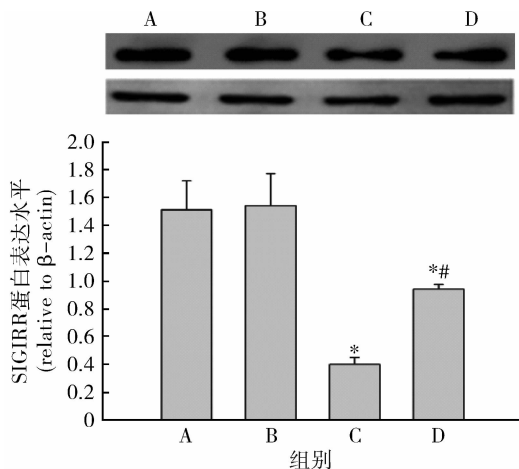


图 3 各组大鼠肺组织内 SIGIRR 表达水平

A. 正常大鼠组; B. H₂S 吸入组; C. ALI 模型组; D. ALI + H₂S 吸入组;
与正常小鼠组比较, * $P < 0.05$; 与 ALI 模型组比较, # $P < 0.05$

讨 论

3. 大鼠肺组织中 SIGIRR 蛋白表达水平: 见图 3。Western blot 法检测结果显示, 正常大鼠组及 H₂S 吸入组肺组织内 SIGIRR 蛋白呈高表达, 给予 LPS 腹腔注射后, ALI 模型组大鼠肺组织内 SIGIRR 表达水平

长期以来, 对于 H₂S 的研究仅限于其毒性作用方面。而近年研究发现内源性 H₂S 具有抗氧化应激、调节炎症反应、舒张血管、抗纤维化、参与调节内分泌及生殖系统功能等作用, 被称为是继 NO、CO 之后的第 3 种气体信号分子^[10,11]。本实验研究发现, 吸入 H₂S 气体 80mg/m³ 6h 后可显著改善内毒素诱导的急性肺损伤。

炎症失控是 ALI/ARDS 的核心发病机制之一, 减

轻机体的炎性反应是治疗 ALI/ARDS 的重要手段^[12-14]。内源性 H₂S 主要由胱硫醚-β-合酶、胱硫醚-γ-裂解酶及 3-巯基丙酮酸硫基转移酶 3 种酶催化半胱氨酸而生成^[15]。H₂S 具有较高的脂溶性,能不依赖于细胞膜上的受体自由通过细胞膜。研究发现,H₂S 具有强大的抗氧化、抗炎及其他多种生理调控功能,能作为关键的生物学因子参与肺脏、肝脏、心脏及肾上腺等多系统的损伤修复^[16]。Faller 等^[17]研究表明,吸入低流量的 H₂S (80mg/m³ 6h) 能通过缓解炎症反应而减轻机械通气诱导的肺损伤。Li 等^[18]研究表明,通过腹腔注射 NaHS 补充外源性 H₂S,可抑制氧化应激、炎症及减轻肺毛细血管通透性进而对低氧诱导的急性肺损伤小鼠发挥肺保护作用。此外,笔者前期研究也表明,吸入 H₂S 80mg/m³ 6h 可通过抑制氧化应激和炎症反应而减轻大鼠棉花烟雾吸入性肺损伤,其机制可能与抑制核转录因子 NF-κB 的激活及诱导型一氧化氮合酶的表达有关^[19]。本实验结果显示,吸入 H₂S 气体 80mg/m³ 6h 后可显著改善 LPS 诱导的急性肺损伤,具体表现为吸入 H₂S 可减轻内毒素大鼠肺损伤病理评分,能抑制肺组织匀浆及血浆中 TNF-α 和 IL-1β 的产生,吸入 H₂S 对内毒素性肺损伤大鼠的保护作用可能与其抑制炎症因子的产生有关。

单免疫球蛋白白介素-1 受体相关蛋白 (single immunoglobulin IL 1 receptor related protein, SIGIRR) 是钟样-白介素-1 受体 (toll-IL-1 receptor, TIR) 超家族成员之一,目前认为 SIGIRR 是钟样受体 (toll-like-receptor, TLR) 信号通路中重要的负性调控分子^[20]。研究表明,SIGIRR 基因敲除小鼠及其脾细胞对 LPS 和 IL-1 所致的炎症反应相对野生型小鼠更为剧烈^[21]。Polentarutti 等^[22]也发现 SIGIRR 能抑制 IL-1 介导的 NF-κB 转录活性。此外,研究还发现 LPS、IL-1 并不能激活 SIGIRR 表达,相反地,LPS 作用于机体后,SIGIRR 在肺和肾的表达则明显下调^[9]。本实验研究发现,腹腔注射 LPS 诱导急性肺损伤后,大鼠肺组织内 SIGIRR 的蛋白表达水平下调,这与既往报道一致。同时实验结果还显示,单纯吸入 H₂S 后对大鼠肺组织内 SIGIRR 的蛋白表达无影响,而吸入 H₂S 则可抑制内毒素性急性肺损伤大鼠肺组织内 SIGIRR 的表达下调。因此,笔者推测吸入 H₂S 可能通过上调 SIGIRR 的蛋白表达而增强其对于 TLR 信号通路的负性调控作用,进而抑制炎症反应的强度。

综上所述,本研究结果显示,吸入 H₂S 气体

80mg/m³ 6h 后可显著减轻内毒素诱导的大鼠急性肺损伤,抑制肺组织匀浆及血浆中 TNF-α 和 IL-1β 的产生及促进负调控分子 SIGIRR 的表达可能是吸入 H₂S 发挥肺损伤保护作用的机制之一。

参考文献

- Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy [J]. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(2):388
- Zhang Y, Song L, Pan R, et al. Hydroxysafflor yellow a alleviates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice [J]. *Biol Pharmaceut Bullet*, 2017, 40(2): 135-144
- Cutts S, Talboys R, Paspula C, et al. Adult respiratory distress syndrome [J]. *Anna Royal College Surg Eng*, 2017, 99(1): 12-16
- Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 439: 212-218
- Wu D, Luo N, Wang L, et al. Hydrogen sulfide ameliorates chronic renal failure in rats by inhibiting apoptosis and inflammation through ROS/MAPK and NF-κB signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 455
- Qu Z, Jiang Y, Wu BQ, et al. Cystathionine-γ-lyase inhibitor attenuates acute lung injury induced by acute pancreatitis in rats [J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(4): 825-829
- 杨锐,贾强,刘小粉,等. 硫化氢对大鼠糖尿病心肌病氧化应激及内质网应激的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(1): 8-12
- 王勇,王显雷,刘锐,等. 硫化氢对脂多糖致急性肺损伤大鼠的保护作用及其作用机制研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(8): 43-46
- Chen X, Zhao Y, Wu X, et al. Enhanced expression of single immunoglobulin IL-1 receptor-related molecule ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Shock*, 2011, 35(2): 198-204
- Mishanina TV, Libiad M, Banerjee R. Biogenesis of reactive sulfur species for signaling by hydrogen sulfide oxidation pathways [J]. *Na Chem Biol*, 2015, 11(7): 457-464
- Chen WL, Niu YY, Jiang WZ, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide and the underlying signaling pathways [J]. *Revi Neurosci*, 2015, 26(2): 129-142
- 钱桂生,陈旭昕. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展 [J]. *内科理论与实践*, 2010, 5(6): 460-463
- Ho YC, Lee SS, Yang ML, et al. Zerumbone reduced the inflammatory response of acute lung injury in endotoxin-treated mice via Akt-NFκB pathway [J]. *Chemico-biol Interact*, 2017, 271: 9-14
- 马李杰,李王平,金发光. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展 [J]. *中华肺部疾病杂志:电子版*, 2013, 6(1): 65-68
- Kimura H. Hydrogen sulfide; from brain to gut [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1111-1123

(下转第 52 页)

年人群尽早健康宣传教育,降低未来面临健康问题的风险。

本次调查启东市乙肝干预研究队列抽样人群的高血压发生率为 14.60%,男性高血压发生率为 21.87%,高于女性的 8.04%。由于问卷调查未设置高血压史相关问题,故本研究中的高血压诊断标准未能纳入已确诊高血压且药物控制至血压正常者,高血压实际发生率在一定程度上被低估。研究表明高血压发生率与体重指数密切相关,超重与肥胖是高血压发生的主要危险因素之一,本次研究结果也表明不论男性和女性,高血压发生率均随 BMI 的增加而升高,这与已报道的相关研究结果一致^[12]。由于男性超重和肥胖率均高于女性,导致男性高血压发生率显著高于女性。

本研究还对调查对象罹患高血压的关联因素进行探究,发现有吸烟、饮酒等不良生活习惯的群体高血压发生率均高于无烟酒嗜好群体,这与其他研究结果一致^[13]。研究表明吸烟、饮酒等不良生活习惯是高血压发生的重要关联因素,戒烟限酒可以预防或延缓高血压的发生,减少心血管疾病的发病风险,应对青年群体重点防控^[14]。综上所述,对启东市乙肝干预研究队列人群体重指数与高血压发生调查,根据研究结果可以针对青年超重肥胖群体健康宣传教育,平衡饮食结构改善生活习惯,控制体重,有助于降低高血压发生风险。

参考文献

- 1 李庆奎,周小梅,文湖钧,等.天津市城乡居民超重肥胖流行现状及其与血压的相关性[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(1):17-20
- 2 Li Z, Bowerman S, Heber D. Health ramifications of the obesity epidemic[J]. Surg Clin N Am, 2005, 85(4): 681-701
- 3 赵露.健康体检人群超重肥胖分布与健康状况[J].公共卫生与

预防医学,2016,27(6):123-125

- 4 Logue J, Murray HM, Welsh P, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation[J]. Heart: British Cardiac Society, 2011, 97(7): 564-568
- 5 Meng XJ, Dong GH, Wang D, et al. Epidemiology of prehypertension and associated risk factors in urban adults from 33 communities in China - the CHPSNE study[J]. Circ J, 2012, 76(4): 900-906
- 6 Qu CF, Chen TY, Fan CS, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver disease over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial[J]. PLoS Med, 2014, 11(12): e1001774
- 7 陈陶阳,曲春枫,姚红玉,等.启东乙型肝炎干预研究:2013年随访人群HBV感染及慢性肝病现患调查[J].中华流行病学杂志,2016,37(1):64-67
- 8 卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M].北京:人民卫生出版社,2006
- 9 卫生部疾病控制局高血压联盟国家心血管疾病中心.中国高血压防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2010
- 10 Garoufi A, Grammatikos EE, Kollias A, et al. Associations between? obesity, adverse behavioral patterns and cardiovascular risk factors among adolescent inhabitants of a Greek island[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(4): 445-454
- 11 Zhang FL, Xing YQ, Wu YH, et al. The prevalence, awareness, treatment, and control of dyslipidemia in northeast China: a population-based cross-sectional survey[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):61
- 12 张艳艳,何朝,赵莹颖,等.北京市顺义区居民体质指数和腰围对血压的影响[J].中国健康教育,2016,32(9):783-786
- 13 张健燕,朱滨海,朱亚萍,等.南京某研究所科研人员2015年高血压患病情况及危险因素分析[J].实用预防医学,2016,23(12):1495-1498
- 14 王文.高血压的一级预防[J].医学研究杂志,2017,46(2):1-2,6

(收稿日期:2017-04-21)

(修回日期:2017-05-10)

(上接第44页)

- 16 Zhang HX, Liu SJ, Tang XL, et al. H2S Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury by Reducing Oxidative/Nitritive Stress and Inflammation[J]. Cell Physiol Biochem: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 2016, 40(6): 1603-1612
- 17 Faller S, Ryter SW, Choi AM, et al. Inhaled hydrogen sulfide protects against ventilator-induced lung injury[J]. Anesthesiology, 2010, 113(1): 104-115
- 18 Li HD, Zhang ZR, Zhang QX, et al. Treatment with exogenous hydrogen sulfide attenuates hyperoxia-induced acute lung injury in mice[J]. Eur J Appl Physiol, 2013, 113(6): 1555-1563
- 19 Han ZH, Jiang YI, Duan YY, et al. Protective effects of hydrogen

sulfide inhalation on oxidative stress in rats with cotton smoke inhalation-induced lung injury[J]. Exp Therapeut Med, 2015, 10(1): 164-168

- 20 付玉梅,陈旭昕,韩志海. Toll样受体4信号传导通路在急性肺损伤发病机制中的作用[J].转化医学杂志,2015,4(4):236-239
- 21 Wald D, Qin J, Zhao Z, et al. SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling[J]. Nat Immunol, 2003, 4(9): 920-927
- 22 Polentarutti N, Rol GP, Muzio M, et al. Unique pattern of expression and inhibition of IL-1 signaling by the IL-1 receptor family member TIR8/SIGIRR[J]. Eur Cytokine Network, 2003, 14(4): 211-218

(收稿日期:2017-06-15)

(修回日期:2017-06-15)