

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.10.006  
文章编号: 1005-8982 (2023) 10-0028-06

实验研究·论著

## 格隆溴铵对高氧诱导幼鼠急性肺损伤的影响及其机制研究\*

陈霞, 汪枝繁, 杨雪, 王静, 许诣, 沈文婷, 黄方

[湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院) 儿科, 湖北 襄阳 441021]

**摘要:** **目的** 探究格隆溴铵对高氧诱导幼鼠急性肺损伤(ALI)的影响及作用机制。**方法** 从30只SD幼鼠中随机选取10只为对照组, 其余幼鼠成功复制高氧诱导的ALI模型, 随机分为ALI组、格隆溴铵组, 每组10只。格隆溴铵组雾化吸入0.8 mg/(kg·d)格隆溴铵, ALI组、对照组吸入等体积生理盐水, 连续给药7 d后, 测量幼鼠肺组织湿/干重比值(W/D)、肺指数, 检测白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平及血清活性氧基团(ROS)、超氧化物歧化酶(SOD)水平, 比较肺组织病理学变化及Toll样受体4/髓分化因子88(TLR4/MyD88)通路蛋白的表达。**结果** 与对照组比较, ALI组W/D及肺指数升高( $P < 0.05$ ), 血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOD水平升高( $P < 0.05$ ), ROS水平降低( $P < 0.05$ ), TLR4、MyD88蛋白相对表达量上调( $P < 0.05$ ); 与ALI组比较, 格隆溴铵组W/D及肺指数降低( $P < 0.05$ ), 血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOD水平降低( $P < 0.05$ ), ROS水平升高( $P < 0.05$ ), TLR4、MyD88蛋白相对表达量下调( $P < 0.05$ )。**结论** 格隆溴铵能改善血清炎症指标及氧化应激指标, 降低高氧诱导的ALI, 其作用机制可能与TLR4/MyD88通路有关。

**关键词:** 急性肺损伤; 格隆溴铵; 高氧; Toll样受体4/髓分化因子88通路; 大鼠

**中图分类号:** R563.8

**文献标识码:** A

## Effects and mechanisms of glycopyrronium bromide on hyperoxia-induced acute lung injury in young rats\*

Chen Xia, Wang Zhi-fan, Yang Xue, Wang Jing, Xu Yi, Shen Wen-ting, Huang Fang  
[Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences  
(Xiangyang Central Hospital), Xiangyang, Hubei 441021, China]

**Abstract: Objective** To explore the effects and mechanisms of glycopyrronium bromide on hyperoxia-induced acute lung injury (ALI) in young rats. **Methods** Ten out of thirty SD young rats were randomly selected as the control group, while the rest of the rats were successfully established as hyperoxia-induced ALI models, which were further randomly divided into the ALI group and the glycopyrronium bromide group, with 10 rats in each group. The rats in the glycopyrronium bromide group were given glycopyrronium bromide at a dose of 0.8 mg/(kg·d) via inhalation, while rats in the ALI group and the control group were administered with an equal volume of normal saline. After continuous administration for 7 days, the lung wet-to-dry weight ratio (W/D) and lung index of the young rats were measured. The serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), reactive oxygen species (ROS) and superoxide dismutase (SOD) were detected. The pathological changes of lung tissues and the expressions of proteins associated with the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor

收稿日期: 2022-08-30

\* 基金项目: 湖北省自然科学基金(No:2018CFB485);湖北省卫生计生委科研项目(No:WJ2018Z0118)

[通信作者] 黄方, E-mail: xyzhf003527@163.com; Tel: 15271049937

88 (TLR4/MyD88) pathway were compared. **Results** Compared with the control group, the lung W/D and the lung index were increased, serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and SOD were elevated, the level of ROS was decreased, and the relative protein expressions of TLR4 and MyD88 were up-regulated in the ALI group ( $P < 0.05$ ). Compared with the ALI group, the lung W/D and the lung index were decreased, serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and SOD were lowered, the level of ROS was increased, and the relative protein expressions of TLR4 and MyD88 were down-regulated in the glycopyrronium bromide group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Glycopyrronium bromide can improve serum inflammatory and oxidative stress indicators, and mitigate the hyperoxia-induced ALI, the mechanism of which may be related to the TLR4/MyD88 pathway.

**Keywords:** acute lung injury; glycopyrronium bromide; hyperoxia; Toll-like receptor 4/ myeloid differentiation factor 88 pathway; rat

氧疗是临床上用于治疗缺氧的常用方式,尤其是治疗新生儿呼吸窘迫,患儿吸入高浓度氧气能改善组织供氧,但过量吸入高浓度氧气,会产生过量活性氧,造成急性肺损伤(acute lung injury, ALI)<sup>[1-2]</sup>。目前对高氧诱导的 ALI 尚无有效治疗药物,仅能对症支持治疗,因此寻找治疗 ALI 的有效药物意义重大<sup>[3]</sup>。格隆溴铵是一种新型抗胆碱药,能有效抑制胃液分泌,促进肠胃蠕动,治疗胃炎、慢性阻塞性肺疾病等<sup>[4]</sup>。有研究显示,多种抗胆碱类药物均能改善机体氧化应激指标,从而改善肺功能,因此推测格隆溴铵对高氧引起肺组织的损伤,具有一定的保护作用<sup>[5]</sup>。目前关于格隆溴铵治疗 ALI 的研究较少,且作用机制尚不清晰。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

3 周龄, SPF 级、SD 幼鼠, 体质量 42 ~ 48 g, 平均(44.91  $\pm$  3.02)g, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(京)2019-0010, 实验动物使用许可证号: SYXK(京)2019-0030。本研究已通过医院伦理委员会批准。

### 1.2 主要试剂与仪器

**1.2.1 主要试剂** 格隆溴铵(国药准字 H43020556, 湖南洞庭药业股份有限公司, 规格: 原料药), 白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )酶联免疫试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)酶联免疫试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司, 兔抗鼠 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、髓分化因子 88 通路(myeloid

differentiation factor 88 pathway, MyD88)一抗、山羊抗兔二抗购自上海酶研生物科技有限公司。

**1.2.2 主要仪器** 婴儿氧舱(型号: YLC0.5/1.0, 武汉海博瑞科技有限公司), 大小鼠雾化给药仪(型号: KW-DM-YWH, 南京卡尔文生物科技有限公司), 分析天平(型号: FA1204B, 北京巴古顿生物科技有限公司), 酶标仪(型号: HBS-1096A, 上海研卉生物科技有限公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 幼鼠模型复制及分组** 从 30 只幼鼠中随机选取 10 只作为对照组, 其余 20 只幼鼠复制高氧诱导急性肺损伤模型。除对照组外, 所有幼鼠于婴儿氧舱中连续喂养 3 d, 关闭舱门后, 向氧舱内通入高浓度氧气(2 L/min), 保持舱内氧气条件为: 氧气浓度  $\geq$  90%, 二氧化碳浓度  $\leq$  5%, 对照组于同一室内进行饲养, 两组饲养温度均保持在 22 ~ 28  $^{\circ}$ C, 湿度均保持在 55% ~ 70%, 每 12 h 打开氧舱 1 h, 避免氧中毒。每日观察幼鼠一般情况, 高氧暴露的幼鼠一般于第 1 天开始发生 ALI, 幼鼠主要表现为流鼻涕、呼吸急促、活动量减少等<sup>[6]</sup>。模型复制过程中无幼鼠死亡, 将 20 幼鼠随机分为 ALI 组及格隆溴铵组, 每组 10 只。

**1.3.2 药物处理** 根据人与大鼠的药物换算系数<sup>[7]</sup>(6.25)进行计算, 暴露 3 d 后, 格隆溴铵组雾化吸入 0.8 mg/(kg $\cdot$ d)格隆溴铵, ALI 组及对照组吸入等体积生理盐水, 连续给药 7 d。

**1.3.3 标本采集** 给药结束后对幼鼠进行称重。称重后, 所有幼鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥钠进行麻醉, 采集大鼠腹主动脉血 5 mL, 用于血清检测。血液采集后将幼鼠固定好, 仰卧, 常规消毒幼鼠胸腹部, 沿腹中线切开, 暴露心肺并分离, 取出全肺。取每组 5 只大鼠的肺组织用于测量肺指数、肺组织湿/

干重比值(wet/dry, W/D)。另外 5 只幼鼠,左侧肺组织迅速置于液氮中冷冻保存,用于 Western blotting 检测;右侧肺组织置于 4% 中性多聚甲醛溶液固定,用于苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。

**1.3.4 幼鼠肺组 W/D、肺指数测定** 采用滤纸擦干全肺表面水分,置于分析天平上称重,记录肺湿重,称重后置于 70 °C 烤箱,烘烤 48 h 后取出称重,记录肺干重,计算 W/D。根据公式计算幼鼠肺指数:肺指数=肺重(mg)/体重(g)<sup>[8]</sup>。

**1.3.5 酶联免疫吸附试验检测幼鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ROS、SOD 水平** 腹主动脉血离心后取部分上清液,按照 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ROS、SOD 酶联免疫试剂盒说明书进行操作,将稀释后的标准品与上清液混匀,移至 EP 中加入酶标记物,先后加入显色剂 A、B,进行显色,加入终止液,使反应终止,采用酶标仪检测血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ROS、SOD 水平<sup>[9-10]</sup>。

**1.3.6 HE 染色观察幼鼠肺组织病理学变化** 取 4% 中性多聚甲醛固定好的肺组织,酒精脱水 5 min,二甲苯透明 3 min,石蜡包埋透明处理的肺组织,用石蜡切片机制成 4  $\mu$ m 的薄片,加热后展平,于 45 °C 恒温箱中烘干,二甲苯脱蜡,苏木精染色,固封后置于光镜下观察<sup>[11]</sup>。

**1.3.7 Western blotting 检测幼鼠肺组织 TLR4/MyD88 通路蛋白的表达** 取冷冻保存的肺组织,加入液氮研磨匀浆,加入裂解液对肺组织细胞进行裂解,离心取上清液,提取总蛋白,测定肺组织总蛋白浓度,电泳分离目的蛋白条带,将 TLR4、MyD88 蛋白条带转至 PVDF 膜,冲洗、封闭,分别加入 TLR4、MyD88 一抗(兔抗鼠 1:500 稀释)及二抗(山羊抗兔 1:1 000 稀释),孵育,显影,定影。蛋白相对表达量=目的蛋白灰度值/内参灰度值<sup>[12]</sup>。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组幼鼠肺 W/D、肺指数比较

对照组、ALI 组及格隆溴铵组血清 ROS、SOD 水平比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );

与对照组比较,ALI 组 W/D 及肺指数升高( $P < 0.05$ );与 ALI 组比较,格隆溴铵组 W/D 及肺指数降低( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组幼鼠肺 W/D、肺指数比较 ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	W/D	肺指数(mg/g)
对照组	4.76 $\pm$ 0.53	5.23 $\pm$ 0.67
ALI 组	5.68 $\pm$ 0.66 <sup>①</sup>	6.12 $\pm$ 0.73 <sup>①</sup>
格隆溴铵组	4.97 $\pm$ 0.59 <sup>②</sup>	5.47 $\pm$ 0.65 <sup>②</sup>
F 值	6.550	4.530
P 值	0.005	0.020

注:①与对照组比较, $P < 0.05$ ;②与 ALI 组比较, $P < 0.05$ 。

### 2.2 各组幼鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$ 水平比较

对照组、ALI 组及格隆溴铵组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,ALI 组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平升高( $P < 0.05$ );与 ALI 组比较,格隆溴铵组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平降低( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组幼鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平比较

( $n=5, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
对照组	41.29 $\pm$ 5.86	39.12 $\pm$ 4.61	162.16 $\pm$ 19.37
ALI 组	123.53 $\pm$ 13.73 <sup>①</sup>	116.81 $\pm$ 13.14 <sup>①</sup>	406.03 $\pm$ 36.04 <sup>①</sup>
格隆溴铵组	67.87 $\pm$ 8.02 <sup>①②</sup>	57.26 $\pm$ 6.72 <sup>①②</sup>	236.83 $\pm$ 25.52 <sup>①②</sup>
F 值	184.000	207.282	47.384
P 值	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$ ;②与 ALI 组比较, $P < 0.05$ 。

### 2.3 各组幼鼠血清 SOD、ROS 水平比较

对照组、ALI 组及格隆溴铵组血清 ROS、SOD 水平比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,ALI 组血清 ROS 水平降低( $P < 0.05$ ),SOD 水平升高( $P < 0.05$ );与 ALI 组比较,格隆溴铵组血清 ROS 水平升高( $P < 0.05$ ),SOD 水平降低( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 各组幼鼠肺组织病理学变化

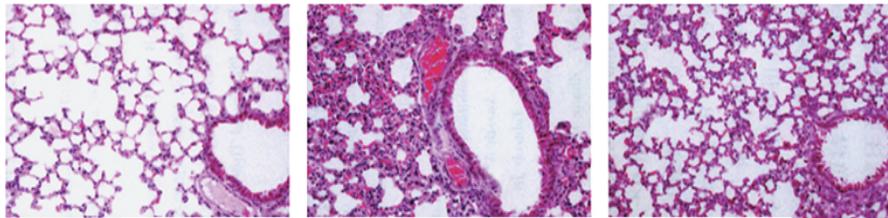
对照组肺组织结构完整,肺泡壁薄,无炎症细胞浸润,未见明显病理变化;ALI 组肺泡壁结构受损,肺泡间隔厚度增加,有明显炎症细胞浸润,局部可见血管出血;格隆溴铵组肺泡结构相对完整,与 ALI 组比较炎症细胞浸润减少,血管出血情况基本

表 3 各组幼鼠血清 ROS、SOD 水平比较

(n=5, u/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	ROS	SOD
对照组	12.86 ± 1.66	1.65 ± 0.24
ALI 组	4.46 ± 0.62 <sup>①</sup>	5.73 ± 0.69 <sup>①</sup>
格隆溴铵组	10.62 ± 1.10 <sup>①②</sup>	2.56 ± 0.31 <sup>①②</sup>
F 值	130.486	218.509
P 值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, P<0.05; ②与 ALI 组比较, P<0.05。



对照组 ALI 组 格隆溴铵组

图 1 各组幼鼠肺组织 (HE 染色 × 200)

表 4 各组幼鼠肺组织 TLR4、MyD88 蛋白相对表达量比较 (n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TLR4 蛋白	MyD88 蛋白
对照组	0.29 ± 0.04	0.36 ± 0.05
ALI 组	1.23 ± 0.14 <sup>①</sup>	1.11 ± 0.13 <sup>①</sup>
格隆溴铵组	0.84 ± 0.10 <sup>①②</sup>	0.68 ± 0.08 <sup>①②</sup>
F 值	107.228	82.345
P 值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, P<0.05; ②与 ALI 组比较, P<0.05。

消失。见图 1。

2.5 各组幼鼠肺组织 TLR4、MyD88 蛋白相对表达量比较

对照组、ALI 组及格隆溴铵组肺组织 TLR4、MyD88 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (P<0.05); 与对照组比较, ALI 组 TLR4、MyD88 蛋白相对表达量升高 (P<0.05); 与 ALI 组比较, 格隆溴铵组 TLR4、MyD88 蛋白相对表达量降低 (P<0.05)。见表 4 和图 2。

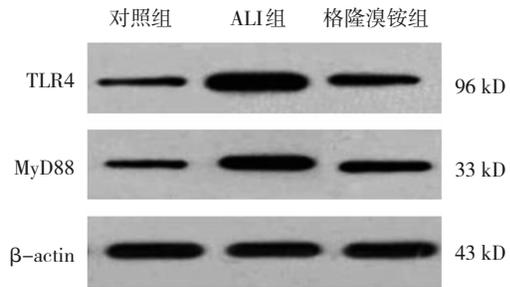


图 2 各组幼鼠肺组织 TLR4、MyD88 蛋白的表达

3 讨论

ALI 是由于各种直接或间接因素导致的肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤, 造成肺泡水肿等肺部损伤<sup>[13]</sup>。高氧诱导的 ALI 是由于机体对高氧刺激的应激反应, 大量炎症细胞浸润肺部组织, 逐渐发展为 ALI。控制 ALI 的发展, 主要是遏制 ALI 引发的全身炎症反应<sup>[14]</sup>。临床数据表明, 创伤后 ALI 患者炎症水平明显高于正常患者, 因此推测高氧诱导的 ALI 对肺组织的损伤可能是由炎症反应造成<sup>[15]</sup>。格隆溴铵是一种抗胆碱类药物, 高氧暴露会导致内皮细胞受损, 而胆碱受体主要存在于血管内皮细胞。目前有研究证实, 抗胆碱类药物能够改善患者肺功能作用, 但格隆溴铵对于 ALI 的改善作用研究较少, 且作用机制尚不明确<sup>[16-17]</sup>。TLR4/MyD88 通路

在机体中具有重要作用, 主要介导细胞炎症反应。许武军等<sup>[18]</sup>研究显示, 硫化氢能抑制 TLR4/MyD88/PI3K 通路, 从而减少炎症因子的释放, 减少轻尿源性脓毒症诱导的急性肾损伤。

ALI 是一种全身炎症反应综合征, 当 ALI 引起炎症反应时, 中性粒细胞会释放氧自由基, 导致脂质过氧化, 对肺组织细胞膜造成一定破坏。杨宝锋<sup>[19]</sup>的研究结果证实, 盐酸戊乙奎醚预处理能够降低大鼠炎症反应, 提高机体抗氧化应激的能力, 从而减轻肺损伤对肺组织起到一定保护作用。本研究中, ALI 组幼鼠 W/D 及肺指数升高, 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 及 ROS 水平升高, 血清 SOD 水平降低, 表明高氧诱导的 ALI 引起幼鼠体内炎症反应及氧化应激反应, 造成肺部结构受损, 病理观察显示肺组织出

现炎症细胞浸润,肺泡结构受损等病理变化。经格隆溴铵干预后,幼鼠 W/D 及肺指数降低,血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 ROS 水平降低,血清 SOD 水平升高,提示格隆溴铵能改善 ALI 幼鼠炎症反应并提高抗氧化应激能力,减轻对肺组织的损伤。分析其原因为支气管受到外来大量刺激,引起 IL-1、LI-6 及 TNF- $\alpha$  等因子大量分泌,并促进中性粒细胞聚集,引起氧化应激反应,对肺组织造成一定损伤,而格隆溴铵在降低机体炎症反应的同时,提高抗氧化应激水平,从而改善肺组织病理变化,对肺组织起到保护作用<sup>[20]</sup>。

TLR4/MyD8 通路是细胞信息传递的重要途径之一,参与调控机体炎症反应。国外一项研究表明,上调 miR-27a 能够抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路的激活,减少炎症和细胞凋亡,从而减轻细菌脂多糖诱导的 ALI<sup>[21]</sup>。谢娜等<sup>[22]</sup>探究丙酮酸乙酯对脓毒症 ALI 的作用,结果显示丙酮酸乙酯可能通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,改善肺组织炎症反应,降低肺损伤程度,从而对肺组织起到保护作用。本研究中,ALI 组 TLR4、MyD88 蛋白表达上调,表明 ALI 能够激活机体 TLR4/MyD88 通路。当 TLR4 活化后,通过 MyD88 依赖性途径,诱导下游 LI-6 及 TNF- $\alpha$  等炎症因子大量释放,引起肺组织出现明显的炎症细胞浸润,机体炎症水平升高<sup>[23]</sup>。格隆溴铵组 TLR4、MyD88 蛋白表达下调,提示格隆溴铵能抑制 TLR4/MyD88 信号通路的激活,降低 ALI 引起的炎症反应并提高机体抗氧化应激能力,从而减轻肺组织受损情况。

综上所述,格隆溴铵能改善血清炎症指标及氧化应激指标,降低高氧诱导的 ALI,其作用机制可能与 TLR4/MyD88 通路有关。为进一步确定格隆溴铵对 TLR4/MyD88 通路的调控作用,未来可对 TLR4/MyD88 通路进行抑制,以期治疗高氧诱导的 ALI 提供新的研究方向。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 陆叶,周益平,张育才. 高流量经鼻导管氧疗在儿童急性低氧性呼吸衰竭中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(8): 1118-1121.
- [2] XIE W, LU Q C, WANG K L, et al. miR-34b-5p inhibition attenuates lung inflammation and apoptosis in an LPS-induced acute lung injury mouse model by targeting progranulin[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6615-6631.
- [3] 马俊彦,魏永梅,王登本,等. 茚达特罗/格隆溴铵和长效 $\beta_2$ 受体激动剂/长效M受体阻滞剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期有效性及不良反应发生 Meta 分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(10): 1309-1313.
- [4] JU M J, LIU B F, HE H Y, et al. MicroRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Cell Cycle, 2018, 17(16): 2001-2018.
- [5] TASHKIN D P, GROSS N J. Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 1873-1888.
- [6] 刘国跃,牟胜旭,陈森,等. 一种简便可控的高氧急性肺损伤模型的建立方法[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(1): 27-32.
- [7] 熊远珍. 实验动物与人用药量的新换算[J]. 江西医学院学报, 1997, 39(4): 41.
- [8] 夏明珠,王琦,黄志,等. 右美托咪定通过 $\alpha_2$ AR介导的ERK1/2减轻急性肺损伤大鼠肺水肿[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(3): 487-494.
- [9] 刘宇,李耀,万永灵. 瑞芬太尼对内毒素诱导的急性肺损伤大鼠氧自由基、炎症因子及肺纤维化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9): 1086-1090.
- [10] 黄宇,林涛涛,王玉苹,等. 盐酸戊乙奎醚对幼鼠高氧急性肺损伤的影响及其与内质网应激途径细胞凋亡的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(5): 625-628.
- [11] 符新春,陶敏,徐晖,等. 右美托咪定对高氧诱导急性肺损伤小鼠的保护作用及Nrf2/HO-1通路的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(10): 1805-1810.
- [12] 王立明,冯辉,牛泽群,等. 血红素加氧酶-1对急性重症胰腺炎相关肺损伤TLR4/NF- $\kappa$ B通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(4): 661-664.
- [13] LI Y, CHEN X, ZHANG H, et al. 4-Octyl itaconate alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5547-5558.
- [14] 邓多,谭会玲,上官云兰,等. 云南松松塔对LPS诱导急性肺损伤大鼠炎症和氧化应激的影响[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1721-1726.
- [15] MARTINEZ F J, RABE K F, LIPWORTH B J, et al. Glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler improves lung function versus monotherapies in GOLD category a patients with COPD: pooled data from the phase III PINNACLE studies[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 99-106.
- [16] 吴伟,张倩,李勤. 茚达特罗格隆溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1623-1626.
- [17] PATEL V, DIAL K, WU J Q, et al. Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 977.

- [18] 许武军, 谢娟娟, 陈仙. H<sub>2</sub>S 通过抑制 TLR4/MyD88/PI3K 信号通路减轻尿源性脓毒症诱导的急性肾损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(2): 243-247.
- [19] 杨宝锋. 盐酸戊乙奎醚对大鼠急性肺损伤中炎性因子及氧化应激的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2010.
- [20] 李萌萌, 王宁. 半乳糖凝集素-1 对高氧诱导急性肺损伤新生鼠的保护作用及机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(12): 1487-1491.
- [21] JU M, LIU B, HE H, et al. MicroRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Cell Cycle, 2018, 17(16): 2001-2018.
- [22] 谢娜, 吕兴华, 于澄, 等. 丙酮酸乙酯对脓毒症急性肺损伤大鼠的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 14-17.
- [23] 刘淑玲, 蔡海荣, 陈燕虹, 等. 黄连解毒汤对脓毒症急性肺损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(5): 58-61.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 陈霞, 汪枝繁, 杨雪, 等. 格隆溴铵对高氧诱导幼鼠急性肺损伤的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(10): 28-33.

**Cite this article as:** CHEN X, WANG Z F, YANG X, et al. Effects and mechanisms of glycopyrronium bromide on hyperoxia-induced acute lung injury in young rats[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(10): 28-33.