

雄激素剥夺对油酸诱导急性肺损伤肺泡上皮钠离子通道表达的研究

张 虹, 刘海波, 周 兰, 周发春

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察通过手术去势方法降低大鼠体内雄激素水平对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS)肺组织中肺泡上皮钠离子通道 α 亚基(epithelial sodium channel α -subunit, ENaC- α)的影响。**方法:**20 只 Sprague-Dawley(SD)大鼠按随机数字表法分为正常对照组、模型组、假手术模型组、去势手术模型组 4 组,每组 5 只。以尾静脉注射油酸(oleic acid, OA)0.15 ml/kg 复制 ALI/ARDS 模型,去势手术模型组和假手术模型组分别于造模前 2 周(14 d)行开腹双侧睾丸切除术或开腹但不行睾丸切除。于造模成功 6 h 后行开胸手术,测定肺湿重/干重比值(wet/dry, W/D),用逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)和 Western blot 测定肺组织中 ENaC- α mRNA 及蛋白的表达。**结果:**(1)与正常对照组比较,所有模型组大鼠肺组织病理学改变明显且 W/D 比值明显增加(模型组与正常对照组, $P=0.000$;假手术模型组与正常对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与正常对照组, $P=0.000$)、ENaC- α 的 mRNA 和蛋白表达明显降低(ENaC- α mRNA:模型组与正常对照组, $P=0.000$;假手术模型组与正常对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与正常对照组, $P=0.001$;ENaC- α 蛋白:模型组与正常对照组, $P=0.000$;假手术模型组与正常对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与正常对照组, $P=0.045$)。(2)与模型组相比,去势手术组大鼠肺组织病理学改变较减轻, W/D 比值明显降低($P=0.000$)、ENaC- α 的 mRNA 和蛋白表达明显上调(ENaC- α mRNA:去势手术模型组与模型组, $P=0.002$;ENaC- α 蛋白:去势手术模型组 vs. 模型组, $P=0.030$)。**结论:**在 ALI/ARDS 发生时,雄激素本身对急性肺损伤时肺泡上皮细胞中 ENaC- α 的表达具有抑制作用,降低体内雄激素水平可以提高肺组织中 ENaC- α 的 mRNA 和蛋白的表达,降低肺组织水肿程度。

【关键词】雄激素;肺泡上皮钠离子通道 α 亚基;急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征

【中图分类号】R459.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-24

Effect of androgen depletion on expression of the alveolar ENaC- α in male rats with oleic acid -induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome

Zhang Hong, Liu Haibo, Zhou Lan, Zhou Fachun

(Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the effect of androgen depletion on expression of alveolar epithelial sodium channel α -subunit (ENaC- α) in male rats with oleic acid (OA)-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) by the way of castrating both gonads. **Methods:** Twenty adult Sprague-Dawley(SD) male rats were randomly divided into control group, OA model group, castrated model group and sham-castrated model group according to the random digits table with 5 rats in each group. The model was copied by the injection of OA(0.15 ml/kg) through tail vein, and the castrated model group and sham-castrated model group were castrated 2 weeks before exposure to OA. After 6 h exposure to OA, the chest was opened to retrieve lung tissues, the wet/dry (W/D) ratio was measured and the expression of mRNA and protein of ENaC- α was determined by RT-PCR and Western blot respectively. **Results:** ①The pathological change of lung tissue was distinctive and W/D ratio was significantly increased in all model groups compared with those in control group(OA model group vs. control group, $P=0.000$; sham-castrated model group vs. control group, $P=0.000$; castrated model group vs. control group, $P=0.000$). The expression of mRNA and protein of ENaC- α was significantly lower in model groups than those in normal group(ENaC- α mRNA: OA model group vs. control group, $P=0.000$; sham-castrated model group vs. control group, $P=0.000$; castrated model group vs. control group, $P=0.001$; ENaC- α protein: OA model group vs. control

作者介绍:张 虹, Email: hongxiehong@gmail.com,

研究方向:急危重症重病医学。

通信作者:周发春, Email: zfc88@126.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000250.html>

group, $P=0.000$; sham-castrated model group vs. control group, $P=0.000$; castrated model group vs. control group, $P=0.045$). ②The pathological change of lung tissue was attenuated and W/D ratio was significantly decreased in castrated model group compared with those in OA model group ($P=0.000$). The expression of mRNA and protein of ENaC- α in castrated model group was significantly up-regulated compared with that in OA model group (ENaC- α mRNA: castrated model group vs. OA model group, $P=0.002$; ENaC- α protein: castrated model group vs. OA model group, $P=0.030$). **Conclusion:** Androgen may restrain the expression of ENaC- α in lung tissues in male rats with ALI/ARDS.

【Key words】androgen; epithelial sodium channel alpha-subunit; acute lung injury; acute respiratory distress syndrome

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS) 是目前发生率死亡率仍较高的危重病之一^[1-3], 治疗手段有限、预后影响因素众多, 除外病因, 基础疾病如糖尿病、肥胖、慢性饮酒, 其中性别差异同样扮演重要作用。

临床研究发现: ICU 中危重病患者, 男性患者死亡率比女性患者高, 男性 ALI/ARDS 患者死亡率比女性高^[4-5]; 在新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, ARDS) RDS 中, 男性早产儿死亡率比女性高; 在急性肺损伤中男性 ALI/ARDS 患者其肺水清除率显著低于女性并且最大肺水清除率比例低、死亡率高于女性患者^[6]。肺泡液体清除率和肺水肿之间关系密切, 完好的肺泡液体清除率在治疗肺水肿和急性肺损伤的过程中起着至关重要的作用, 并且肺水清除能力的大小与患者预后呈正相关; 研究证实肺泡上皮钠通道 α 亚基 (epithelial sodium channel alpha-subunit, ENaC- α) 在肺水清除中扮演重要作用^[7]。

无论体内体外实验^[8-9]均发现雌激素能促进 ENaC- α mRNA、蛋白的表达, 提示性别差异中男性预后不良的因素可能是由于其自身体内雌激素水平不足导致。然而对于雄激素本身是否对 ENaC- α mRNA、蛋白的表达有影响, 目前并没有相关报道。

1 材料与方法

1.1 主要仪器和试剂

PTC-200PCR 扩增仪 (GENE 公司, 美国), Alpha hmotech 凝胶成像分析系统 (Alpha hmotech, 美国), 一抗 ENaC- α 兔抗大鼠多克隆抗体 (中国武汉博士德生物工程有限公司, 中国), 羊抗兔辣根过氧化物酶标记的二抗 (中国武汉博士德生物工程有限公司, 中国), RT-PCR 试剂盒 (RNA-PCR kit Ver. 3.3, TaKaRa, 日本)。

1.2 动物分组及模型复制

健康清洁级雄性 SD 大鼠 20 只, 体质量 180~220 g, 购自重庆医科大学动物实验中心。按随机数字表法将大鼠分为正常对照组、模型组、假手术模型组、去势手术模型组 4 组, 每组 5 只。以尾静脉注射油酸 (oleic acid, OA) 0.15 ml/kg 复制 ALI/ARDS 模型, 去势手术模型组和假手术模型组分别于造模前 2 周 (14 d) 行开腹双侧睾丸切除术或开腹但不行睾丸切除, 此时体内雄激素水平降至最低水平^[10]。通过观察大鼠口唇颜色、毛发、呼吸频率及活动能力判断造模是否成功。于造模成功 6 h 后行开胸手术, 取右上肺行湿重/干重比值 (wet/ery, W/D) 比检测, 右中肺行组织病理学检测, 右下肺行逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测, 左肺行蛋白质免疫印迹法 (western blot, WB) 检测。

1.3 肺组织病理学检查

取右中肺于 10% 多聚甲醛中进行固定, 70% 酒精进行脱水; 然后行石蜡包埋、切片、HE 染色, 光镜下观察。

1.4 肺 W/D 检测

将小玻璃瓶洗干净、烤干后称重, 造模后取右上叶肺置于玻璃瓶中, 称重计算肺湿重; 然后放于 60 °C 烤箱充分烘烤 72 h 以上至重量不再改变, 并计算肺干重; 计算公式: 肺 W/D=肺湿重/干重。

1.5 肺组织中 ENaC- α 的 mRNA 表达检测

采用 RT-PCR 法检测肺组织中 ENaC- α mRNA 的表达: 取 100 mg 左右肺组织加入液氮充分碾磨后加入裂解液裂解细胞提取总 RNA, 逆转录成 cDNA, 再行目的基因扩增。其引物由生物工程上海有限公司设计并合成。ENaC- α : 正义链 5'-CAAAGAGAAGCGGGAGTCAG-3', 反义链 5'-TCATTAGCG-TGAAGGCAGAA-3', 扩增产物大小 329 bp; 内参 β -肌动蛋白 (β -actin): 正义链 5'-CACCCGCGAGTACAACCTTC-3', 反义链 5'-CCCATACCCACCATCACACC-3', 扩增产物大小 207 pb。PCR 扩增后行凝胶电泳, 用紫外凝胶分析系统进行定量分析, 以目的基因灰度值/内参基因灰度值的比值表示检测基因的相对表达量。

1.6 肺组织中 ENaC- α 的蛋白表达检测

采用 Western blot 法检测肺组织中 ENaC- α 的蛋白表达: 取 100 g 左右肺组织加入液氮充分碾磨后, 使用强裂解液提

表 1 大鼠一般情况 ($\bar{x} \pm s$)Tab.1 Basic condition of the rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (n)	体质量 (g)	造模前呼吸频率 (次/min)	造模后 6 h 呼吸频率 (次/min)
正常对照组	5	213.000 $\pm$ 6.708	84.500 $\pm$ 3.749	84.500 $\pm$ 3.749
模型组	5	207.800 $\pm$ 5.630	85.100 $\pm$ 4.190	119.100 $\pm$ 7.172 ^a
假手术模型组	5	206.200 $\pm$ 6.870	84.700 $\pm$ 3.268	118.200 $\pm$ 5.808 ^a
去势手术模型组	5	211.600 $\pm$ 5.683	87.200 $\pm$ 9.566	106.700 $\pm$ 8.920 ^{abc}
F 值		1.295	0.245	58.030
P 值		0.310	0.864	0.000

注:a,造模后 6 h 呼吸频率;与正常对照组比较, $P<0.01$;b,与模型组相比, $P<0.01$;c,与假手术模型组比较, $P>0.05$

取组织总蛋白,行 SDS-PAGE 凝胶电泳,运用湿转法将蛋白转移至硝酸纤维素滤膜上,用 5% 脱脂奶粉封闭后分别加入 ENaC- α 兔抗大鼠多克隆抗体(1:300)及 β -actin 兔抗大鼠多克隆抗体(1:1 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,洗膜后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2 000),ECL 增强化学发光显色系统显色。采用 Quantity one 软件对图像扫描后进行半定量分析,以目的蛋白灰度值/ β -actin 蛋白灰度值的比值作为 ENaC- α 蛋白表达的相对含量。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件分析,实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多样本均数间总体方差齐性检验采用 Levene 检验,若总体具有方差齐性,多样本均数间进行单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

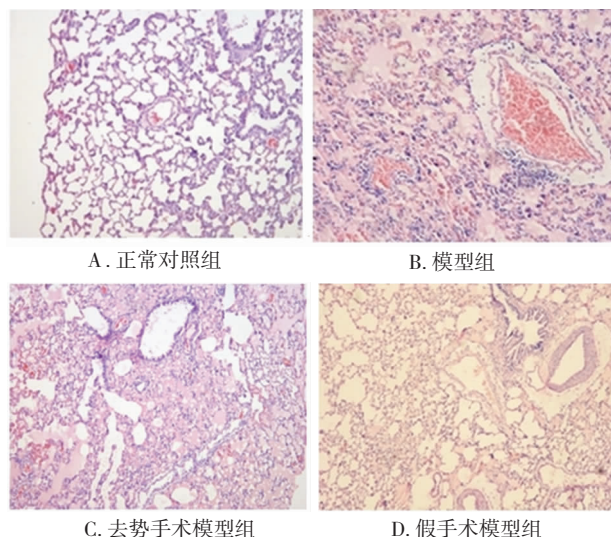
2 结 果

2.1 大鼠一般情况

去势手术后大鼠体质量未见明显减轻或加重。造模后 6 h,所有模型组大鼠呼吸均比对照组明显增加(模型组与正常对照组, $P=0.000$;假手术模型组与正常对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与正常对照组, $P=0.000$),其中去势手术模型组较模型组缓解($P=0.000$),假手术模型组与模型组无差异($P=0.756$)(表 1)。

2.2 雄激素剥夺对肺组织病理学改变影响

正常对照组大鼠肺组织在肉眼观察呈粉红色,未见明显充血、出血及肿胀,光镜下观察,肺组织结构完整、清晰,肺泡间质有较少炎症细胞浸润,无明显充血及出血,肺泡间隔无增宽,肺泡壁完整,腔内无水肿液(图 1A);模型组大鼠肺组织在肉眼观察下呈暗红色、肿胀,可见明显出血、充血,光镜下可见肺组织出现大面积肺泡壁破坏,肺泡腔内充满粉红色水肿液,肺泡间隔增宽、水肿,大量炎症细胞浸润及红细胞漏出,肺血管充血(图 1B);去势手术模型组大鼠肺组织肉眼观察仍可见肿胀及充血、出血,但程度较油酸模型组轻,光镜下可见肺组织仍与油酸模型组有相同的病理改变,但受损面积明显减小,肺泡腔内水肿液减少,肺泡间质水肿、炎症细胞浸润及红细胞漏出明显减轻(图 1C);假手术模型组大鼠肺组织与模型组大鼠无明显变化。

图 1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理学改变 (HE, 200 $\times$)Fig.1 Lung pathology of each group under light micro-scope (HE, 200 $\times$)

2.3 肺 W/D 比值

所有模型组 W/D 比值显著高于正常对照组(模型组与对照组, $P=0.000$;假手术模型组与对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与对照组, $P=0.000$),去势手术模型组 W/D 比值较模型组明显降低($P=0.000$),而假手术模型组中 W/D 比值与模型组相比差异无统计学意义($P=0.183$)(表 2)。

表 2 肺湿重/干重比值

Tab.2 W/D ratio of lung tissues

组别	动物数 (n)	W/D ($\bar{x} \pm s$)
正常对照组	5	4.924 $\pm$ 0.153
模型组	5	6.182 $\pm$ 0.232 ^a
假手术模型组	5	6.302 $\pm$ 0.228 ^a
去势手术模型组	5	5.290 $\pm$ 0.169 ^{abc}
F 值		115.104
P 值		0.000

注:a,造模后 6 h W/D;与正常对照组比较, $P<0.01$;b,与模型组相比, $P<0.01$;c,与假手术模型组比较, $P>0.05$

2.4 雄激素剥夺对肺组织中 ENaC- α 基因在转录水平的影响
RT-PCR 检测肺组织中 ENaC- α mRNA 的表达发现,所

有模型组其肺组织中 ENaC- α mRNA 的表达,都比正常对照组明显降低(模型组与正常对照组, $P=0.000$;假手术模型组与正常对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与对照组, $P=0.001$)。而去势手术模型组,其肺组织中的 ENaC- α mRNA 的表达比模型组明显上调并具有统计学差异($P=0.002$);假手术模型组和模型组中的表达无统计学差异($P=0.940$)(图 2 和表 3)。

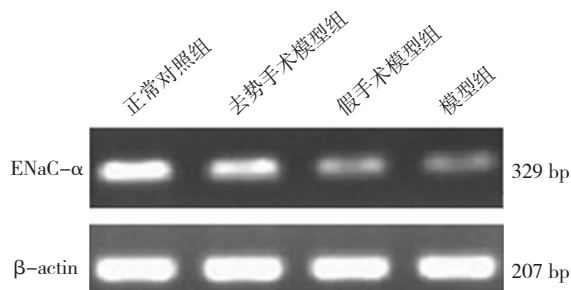


图 2 逆转录-聚合酶链反应检测各组大鼠肺组织 ENaC- α 亚基的 mRNA 表达

Fig.2 Expression of ENaC- α mRNA in lung tissues

表 3 肺组织钠离子通道 α 亚基 mRNA 和蛋白在各组中的表达
Tab.3 Expression of ENaC- α mRNA and protein in lung tissues

组别	动物数	灰度值 ($\bar{x} \pm s$)	
		ENaC- α mRNA	ENaC- α 蛋白
正常对照组	5	0.663 ± 0.141	0.463 ± 0.123
模型组	5	0.105 ± 0.069^a	0.185 ± 0.087^a
假手术模型组	5	0.099 ± 0.068^a	0.198 ± 0.075^a
去势手术模型组	5	0.361 ± 0.076^{abc}	0.330 ± 0.094^{abc}
F 值		32.475	9.165
P 值		0.000	0.001

注:a,与正常对照组比较, $P<0.05$;b,与模型组相比, $P<0.05$;c,与假手术模型组比较, $P>0.05$

2.5 雄激素剥夺对肺组织中 ENaC- α 基因在翻译水平的影响

通过 Western blot 检查发现,所有模型组中肺组织中 ENaC- α 蛋白的表达比正常组明显降低(模型组与正常对照组, $P=0.000$;假手术模型组与正常对照组, $P=0.000$;去势手术模型组与正常对照组, $P=0.045$);而去势手术模型组,其肺组织中 ENaC- α 蛋白的表达比模型组明显上调并具有统计学差异($P=0.030$);假手术模型组与模型组中的表达无统计学差异($P=0.834$)(图 3 和表 3)。

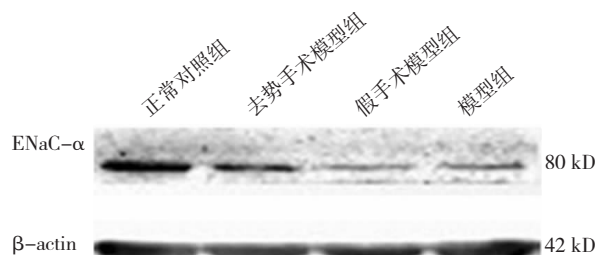


图 3 Western blot 检测各组大鼠肺组织 ENaC- α 亚基的蛋白表达

Fig.3 Expression of ENaC- α protein in lung tissues

3 讨论

近来研究表明,在 ALI/ARDS 患者中,肺微血管通透性增加,富含蛋白质渗出液肺内聚集;其主要的病理改变是由肺内炎症细胞介导的肺内炎症失控导致肺泡毛细血管膜损伤,促进肺水肿聚集。清除肺泡内过多的液体,维持肺泡腔内相对干燥的环境,对有效的气体交换具有十分重要的意义,且在一定程度上决定了病情的转归,因此,研究各种影响 ALI/ARDS 肺泡水肿液清除的因素,对 ALI/ARDS 的治疗和预后具有重要意义。其中 ENaC 是由 α 、 β 、 γ 3 种亚基构成,目前认为 ENaC- α 是 ENaC 的功能单位,是有效肺水肿必不可少的。

大量临床及动物实验研究发现性别因素及性别激素在 ALI/ARDS 预后中扮演着重要作用,即:男性 ARDS 患者死亡率比女性高^[4-5],并其肺泡液体清除率比女性患者弱^[6]。既往各种研究提示,该结果的产生主要是由于女性患者中高水平的雌孕激素所致,Sweezy 等^[9]在正常大鼠研究中发现,当雌性大鼠处于发情期(高水平雌孕激素)时,其肺组织中肺泡上皮细胞 ENaC- α 的 mRNA 及蛋白表达水平显著高于发情后期或间隔期的雌性大鼠以及雄性大鼠的表达;且离体实验^[11]也证实,当联合给与雌孕激素孵育肺泡上皮细胞时,其钠离子通道 mRNA 及蛋白表达水平增加,并且其离子转运显著增强。国内学者骆玲和王导新^[8]在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中,同样发现,雌孕激素联合治疗组显著提高肺组织中肺泡上皮细胞 ENaC- α 的 mRNA 及蛋白表达水平。然而雄激素本身对男性急性肺损伤患者死亡率高、肺水清除率降低、ENaC- α mRNA 及蛋白的表达水平降低是否有直接的影响,尚未有报道。

该实验通过手术去势的方式降低 SD 雄性大鼠体内雄激素水平,间接反映在 OA 诱导急性肺损伤模型中其肺组织中 ENaC- α 的 mRNA 和蛋白水平的表达。该实验发现,去势手术模型组肺损伤程度较模型组明显降低,其肺组织充血、肺泡塌陷、红细胞聚集均明显降低;而 RT-PCR 结果显示肺组织中 ENaC- α 的 mRNA 的表达水平明显高于模型组;Western blot 显示肺组织中 ENaC- α 蛋白表达水平显著高于模型组;也即是说,当降低大鼠体内雄激素水平时,对急性肺损伤可能具有促进肺内液体清除的功能。即雄激素本身在急性肺损伤时可能抑制肺泡上皮 ENaC- α 的 mRNA 及蛋白的表达,加重肺

水聚集,加重肺损伤程度。而去势手术[造模前 2 周(14 d)行开腹双侧睾丸切除术]对正常大鼠肺组织中 ENaC- α 的 mRNA 及蛋白的表达没有显著影响。

既往已有大量实验也证实^[12]雄激素具有通过促进炎症因子的表达、中性粒细胞肺内聚集、抑制中性粒细胞凋亡、增加氧化应激、促进肺组织纤维化等作用。陈华等^[13]研究发现,LPS 诱导的急性肺损伤模型大鼠中假睾丸切除组肺泡壁严重充血、出血,部分破裂,毛细血管破裂,大量白细胞、红细胞渗出;而睾丸切除组大鼠以上改变显著减轻。Ananthakrishnan 等^[14]实验研究表明在出血性休克和烧伤诱导的急性肺损伤大鼠模型中,睾丸切除能缓解肺泡血管内皮细胞的通透性、抑制肺组织内中性粒细胞的聚集。2011 年 Sheth 等^[15]再次研究发现在创伤出血性休克诱导急性肺损伤大鼠模型中,睾丸切除或雄激素受体抑制剂(氟他米特)能抑制肺内聚集中性粒细胞呼吸爆发,缓解肺损伤程度。不过去势手术除了降低体内雄激素水平之外,是否改变了体内雌激素水平以及肺泡上皮细胞中雌激素受体的水平,因此去势手术缓解肺损伤程度的具体作用机制尚不清楚且具有争议。因当给予雄激素受体拮抗剂氟他米特时,其减轻急性肺损伤程度的可能机制是由于提高了肺组织中芳香环化酶的活性,促进睾酮转变为 17 α -雌二醇并提高雌激素受体表达。而 Lin 等^[16]在热休克诱导的多器官损伤模型中,则提示去势手术对雄性大鼠体内雌激素水平无影响,但明显降低体内雄激素水平。

而雄激素对 ENaC- α 通道的影响,主要集中在肾脏肾小管上皮细胞中。Quinkler 等^[17]研究发现生理剂量雄激素具有抑制肾小管上皮细胞中 ENaC- α 的 mRNA 和蛋白的表达,导致水钠储留,提示其男性血压较女性血压高的机制之一。本实验通过去势手术方式降低体内雄激素水平间接反映雄激素本身对急性肺损伤时肺泡上皮细胞中 ENaC- α 的表达具有抑制作用,但其具体机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Milberg JA, Davis DR, Hudson LD, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993[J]. JAMA, 1995, 273(4): 306–309.
- [2] Doyle RL, Szaflarski N, Matthay MA, et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(6 Pt 1): 1818–1824.
- [3] Phua J, Badia JR, Ferguson ND, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 220–227.
- [4] Mahmood K, Eldeirawi K, Wahidi MM. Association of gender with outcomes in critically ill patients[J]. Crit Care (London, England), 2012, 16(3): R92–9.
- [5] Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979–1996)[J]. Crit Care Med, 2002, 30(8): 1679–1685.
- [6] Bastarache JA, Matthay MA, Ware LB, et al. Alveolar fluid clearance is faster in women with acute lung injury compared to men[J]. J Crit Care, 2011, 26(3): 249–256.
- [7] Hummler E, Barker P, Rossier BC, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice[J]. Nat Genet, 1996, 12(3): 325–328.
- [8] 骆玲, 王导新. 雌孕激素在急性肺损伤中对钠离子通道 α 亚基的影响[J]. 中国急救医学, 2009(29): 51–52.
- [9] Swezey N, Tchepichev S, Brodovich H, et al. Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel[J]. Am J Physiol, 1998, 274(2 Pt 1): C379–C386.
- [10] Wichmann MW, Zellweger R, Chaudry IH, et al. Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage: critical role of testosterone[J]. Arch Surg, 1996, 131(11): 1186–1191.
- [11] Laube M, Kuppers E, Thome UH. Modulation of sodium transport in alveolar epithelial cells by estradiol and progesterone[J]. Pediatric Res, 2011, 69(3): 200–205.
- [12] Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans[J]. Hum Reprod Update, 2005, 11(4): 411–423.
- [13] 陈华, 周有生, 祝琳. 性激素在急性肺损伤中作用的初步研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(1): 34–36.
- [14] Ananthakrishnan P, Cohen DB, Deitch EA, et al. Sex hormones modulate distant organ injury in both a trauma/hemorrhagic shock model and a burn model[J]. Surgery, 2005, 137(1): 56–65.
- [15] Sheth SU, Palange D, Deitch EA, et al. Testosterone depletion or blockade in male rats protects against trauma hemorrhagic shock induced distant organ injury by limiting gut injury and subsequent production of biologically active mesenteric lymph[J]. J Trauma, 2011, 71(6): 1652–1658.
- [16] Lin CY, Lin MT, Chen SH, et al. Testosterone depletion by castration may protect mice from heat-induced multiple organ damage and lethality[J]. J Biomed Biotechnol, 2010(2010): 485306.
- [17] Quinkler M, Bujalska IJ, Kaur K, et al. Androgen receptor-mediated regulation of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel in human kidney[J]. Hypertension, 2005, 46(4): 787–798.

(责任编辑: 关蕴良)