

· 基础研究 ·

辛伐他汀对大鼠急性肺栓塞的保护作用

靳建军¹, 郭 军², 陆慰萱²(¹郑州大学第一附属医院呼吸与危重医学科, 郑州 450052; ²中国医学科学院北京协和医院呼吸内科, 北京 100730)

【摘要】目的 探讨辛伐他汀对大鼠急性肺栓塞的保护作用及其机制。**方法** 将 72 只 Sprague-Dawley 大鼠随机分为假手术组, 肺栓塞模型组和辛伐他汀干预组, 每组 24 只。在造模后 2 h, 6 h, 24 h 分别测定各组大鼠的右心室收缩压 (RVSP) 和平均肺动脉压 (mPAP), 分离肺脏进行 HE 染色及肺脏病理学检查。在造模后 6 h 测定各组大鼠的动脉血气和肺血管内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 蛋白表达。应用 ELISA 法测定各组大鼠血浆白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。**结果** 肺栓塞模型组大鼠不同时间点的 mPAP, RVSP 均较假手术组明显升高 ($P < 0.01$)。辛伐他汀干预组大鼠不同时间点的 mPAP、RVSP 与肺栓塞模型组比较均显著降低 ($P < 0.05$)。肺栓塞模型组大鼠 6 h 氧分压 (PaO₂) 与假手术组大鼠比较明显降低 ($P < 0.01$); 辛伐他汀干预组大鼠 6 h PaO₂ 与肺栓塞模型组大鼠比较明显升高 ($P < 0.05$)。肺栓塞模型组大鼠 6 h 肺小动脉 eNOS 蛋白表达较假手术组降低 ($P < 0.01$), 辛伐他汀干预组大鼠 6 h 肺小动脉 eNOS 蛋白表达较肺栓塞模型组明显升高 ($P < 0.05$)。肺栓塞模型组大鼠各时间点血浆 IL-6, TNF- α 水平较假手术组有升高趋势 ($P > 0.05$)。辛伐他汀干预组大鼠各时间点血浆 IL-6、TNF- α 水平较肺栓塞模型组大鼠略有降低 ($P > 0.05$)。**结论** 辛伐他汀干预可降低急性肺栓塞大鼠的 mPAP 和 RVSP, 减轻低氧血症, 改善内皮细胞功能, 但对血浆 IL-6, TNF- α 水平无影响。

【关键词】 急性肺栓塞; 肺动脉高压; 辛伐他汀**【中图分类号】** R563.5**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00139

Protective effect of simvastatin on acute pulmonary thromboembolism in rats

JIN Jianjun¹, GUO Jun², LU Weixuan²¹Department of Respiratory and Critical Medicine, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;²Department of Respiratory Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

【Abstract】Objective To explore the possible mechanisms of protective effect of simvastatin on acute pulmonary embolism(APE) in rat. **Methods** Seventy-two male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham-operation group, pulmonary thromboembolism(PTE) group and statins intervention group($n=24$ in each group). Right ventricular systolic pressure(RVSP) and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) were measured by right heart catheter at 2h, 6h, 24h after induction of PTE. Blood gas analysis was processed and immunohistochemical analysis was performed to study the changes of endothelial nitric oxide synthase leNOS in pulmonary vasculature at 6h following induction of PTE. ELISA kits were used to evaluate the level of interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in plasma. **Results** MPAP and RVSP at each time point was increased in the PTE group compared with sham-operation group($P < 0.01$) and decreased in the statins intervention group compared with PTE group significantly($P < 0.05$). Compared with PTE group, PaO₂ in statins intervention group was increased significantly 6h after induction of PTE($P < 0.05$). Compared with sham-operation group, eNOS protein expression in PTE group at 6h after induction was decreased significantly($P < 0.01$). Compared with PTE group, it increased significantly in statin group($P < 0.05$). Compared with sham-operation group, the plasma levels of IL-6 and TNF- α at each time point in the PTE group were increased slightly($P > 0.05$), while decreased slightly with simvastatin pretreatment($P > 0.05$). **Conclusion** Pretreatment with simvastatin decreases RVSP and mPAP, and improves hypoxemia and endothelial function in the rats with PTE, while has no effect on IL-6 and TNF- α .

【Key words】 acute pulmonary embolism; pulmonary hypertension; simvastatin; rat

他汀类药物具有不依赖降脂作用的多效性, 能够发挥改善内皮功能、抑制炎症反应^[1]、减轻氧化应激、增强纤溶活性^[2]和抗血栓形成^[3]等多种有益作用。近年研究证实, 他汀类药物能够降低静脉血栓

栓塞症的发生风险^[4,5], 减轻缺血性脑卒中引起的神经功能损害^[6], 甚至可以降低肝硬化导致的门脉高压^[7], 但他汀类药物对急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 的影响尚不清楚。鉴于内皮功能障

碍、局部炎症反应、氧化应激、继发血栓形成等病理生理学异常在 APE 的发病机制中扮演重要角色,我们推测,他汀类药物有可能凭借其多效性而对 APE 产生保护效应。他汀类药物还能够激活 NO-cGMP 信号通路^[8]、增加内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达^[9],由于激活 NO-cGMP 信号通路可以抑制 APE 引起的肺血管收缩和肺动脉压力增加^[10,11],因此,我们设想,应用他汀类药物干预可能会减轻 APE 所致的肺动脉高压,而对 APE 产生保护效应,并对此进行了初步探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

10 周龄雄性 Sprague-Dawley 大鼠 72 只 (购自北京维通利华实验动物有限公司),随机分为假手术组、肺栓塞模型组、辛伐他汀干预组,每组 24 只。各组又随机分为 2h、6h 和 24h 三个时间点,每个时间点 8 只动物。

1.2 辛伐他汀干预及肺栓塞模型制备

在造模前 2 周,各组分别接受生理盐水和辛伐他汀干预:假手术组和肺栓塞模型组生理盐水灌胃、辛伐他汀干预组辛伐他汀 (10mg/kg) 灌胃,每日 1 次,连续 14 d,第 13 d 经左股动脉取血制备自体栓子,第 14 d 经左颈外静脉注入 1.5 ml 生理盐水。

1.3 实验数据采集及标本处理

右颈外静脉插管,采用右心导管法测定平均肺动脉压 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) 和右心室收缩压 (right ventricular systolic pressure, RVSP);右颈动脉插管,取动脉血 0.1ml,行动脉血气分析。放血处死大鼠,行胸部正中切口,将左肺以 10% 的甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,苏木素-伊红 (HE) 染色,观察肺组织病理学改变。免疫组织化学染色检测肺动脉 eNOS 蛋白的表达。Image-Pro Plus 病理图像分析系统进行平均光密度 (累积光密度值/面积) 半定量分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.0 软件对数据进行统计学处理,组间比较采用 t 检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组动物造模后 6 h 动脉血气分析

肺栓塞模型组 6 h PaO_2 明显降低,与假手术组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$);辛伐他汀干预组 6 h PaO_2 与肺栓塞模型组比较明显升高 ($P < 0.05$),但与假手术组比较仍明显降低 ($P < 0.05$)。肺栓塞模型组 6 h 肺泡-动脉氧分压差 (A-aDO_2) 明显增加,与假手术组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$);辛伐他汀干预组 6 h A-aDO_2 与肺栓塞模型组比较明显降低 ($P < 0.05$),但与假手术组比较仍明显升高 ($P < 0.05$)。肺栓塞模型组 6 h 二氧化碳分压 (PaCO_2) 升高,但与假手术组和辛伐他汀干预组比较差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 各组大鼠造模后 6 h 动脉血气结果
Table 1 Arterial blood gas analysis of rats at 6h after model establishment in different groups ($n=8$, mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO_2	PaCO_2	A-aDO_2
假手术组	90.51 ± 5.63	42.07 ± 8.84	9.18 ± 3.68
肺栓塞模型组	$66.02 \pm 10.26^{**}$	51.68 ± 10.14	$34.52 \pm 11.75^{**}$
辛伐他汀干预组	$77.29 \pm 6.35^{*#}$	47.89 ± 5.80	$21.94 \pm 7.47^{*#}$

注: PaO_2 : 氧分压; PaCO_2 : 二氧化碳分压; A-aDO_2 : 肺泡-动脉氧分压差。1mmHg=0.133kPa。与假手术组比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与肺栓塞模型组比较, $^{#}P < 0.05$

2.2 辛伐他汀对急性肺栓塞模型大鼠 mPAP, RVSP 的影响

肺栓塞模型组大鼠不同时间点的 mPAP, RVSP 均较假手术组明显升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。给予辛伐他汀干预后,辛伐他汀干预组大鼠不同时间点的 mPAP 和 RVSP 与肺栓塞模型组比较显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),但与假手术组比较仍明显升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2 各组大鼠不同时间点 mPAP 和 RVSP
Table 2 mPAP and RVSP of rats at indicated time points in different groups ($n=8$, mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	mPAP			RVSP		
	造模后 2h	造模后 6h	造模后 24h	造模后 2h	造模后 6h	造模后 24h
假手术组	21.96 ± 2.31	20.89 ± 2.16	22.06 ± 2.26	28.75 ± 4.30	26.92 ± 3.53	27.94 ± 4.17
肺栓塞模型组	$31.19 \pm 3.70^{**}$	$30.38 \pm 3.76^{**}$	$30.22 \pm 3.01^{**}$	$43.73 \pm 3.75^{**}$	$43.43 \pm 4.42^{**}$	$41.75 \pm 4.34^{**}$
辛伐他汀干预组	$26.53 \pm 2.46^{*#}$	$25.54 \pm 2.39^{*#}$	$26.10 \pm 2.65^{*#}$	$38.32 \pm 3.46^{*#}$	$37.36 \pm 5.35^{*#}$	$36.57 \pm 3.25^{*#}$

注: mPAP: 平均肺动脉压; RVSP: 右心室收缩压; 1mmHg=0.133kPa。与假手术组比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与肺栓塞模型组比较, $^{#}P < 0.05$ 。

2.3 辛伐他汀对急性肺栓塞模型大鼠肺组织 eNOS 表达的影响

肺组织免疫组化研究表明, eNOS 蛋白阳性反应产物呈棕黄色, 主要分布于血管内皮细胞、支气管上皮细胞和肺泡上皮细胞的胞浆中。造模后 6h, 肺栓塞模型组大鼠肺动脉 eNOS 蛋白的平均光密度值较假手术组降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 辛伐他汀干预组大鼠肺动脉 eNOS 蛋白的平均光密度值较肺栓塞模型组明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但仍明显低于假手术组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$; 图 1)。

2.4 辛伐他汀对急性 PTE 大鼠血浆白细胞介素, 肿瘤坏死因子 α 的影响

与假手术组大鼠比较, 肺栓塞模型组大鼠各时间点血浆白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平有升高趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与肺栓塞模型组大鼠比较, 辛伐他汀干预组大鼠各时间点的血浆 IL-6 和 TNF- α 水平虽略有降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。辛伐他汀干预组和假手术组大

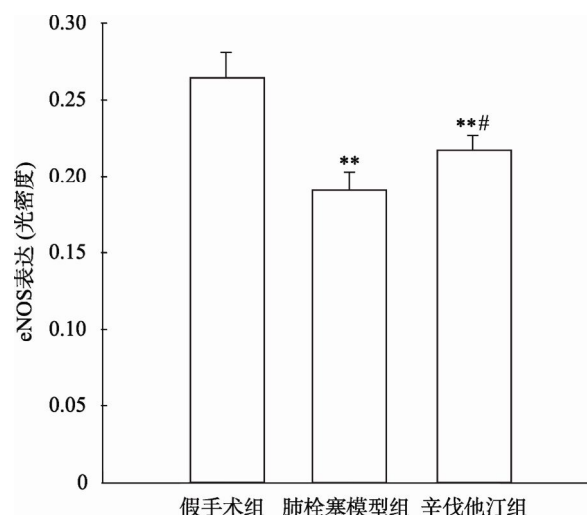


图 1 各组大鼠 6 h 时间点肺动脉 eNOS 蛋白表达的比较
Figure 1 Expression of eNOS protein at 6 hours in different groups ($n = 8$)

与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与肺栓塞模型组比较, # $P < 0.05$

鼠比较, 各时间点的血浆 IL-6 和 TNF- α 浓度无明显差异 (表 3)。假手术组、肺栓塞模型组 24h 时间点的 TNF- α 水平均较 2h 时间点明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。辛伐他汀干预组不同时间点的 TNF- α 水平无明显差异。

表 3 各组大鼠不同时间点血浆 IL-6 含量变化
Table 3 Serum IL-6 and TNF- α level of rats at indicated time points in different groups ($n=8$, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6			TNF- α		
	造模后 2h	造模后 6h	造模后 24h	造模后 2h	造模后 6h	造模后 24h
假手术组	58.67 $\pm$ 10.33	63.69 $\pm$ 10.83	69.76 $\pm$ 14.03	44.89 $\pm$ 11.55	57.48 $\pm$ 10.79	73.19 $\pm$ 16.22*
肺栓塞模型组	71.31 $\pm$ 9.34	74.09 $\pm$ 16.26	86.36 $\pm$ 10.91	58.28 $\pm$ 12.95	64.49 $\pm$ 13.94	92.55 $\pm$ 32.54*
辛伐他汀干预组	62.51 $\pm$ 15.73	67.16 $\pm$ 12.71	73.02 $\pm$ 17.30	53.08 $\pm$ 7.04	61.12 $\pm$ 8.77	68.92 $\pm$ 21.86

注: IL-6: 白细胞介素 6; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α 。与造模后 2 h 比较, * $P < 0.05$

3 讨论

急性 PTE 常引起不同程度的呼吸功能障碍, 可表现为低氧血症和低碳酸血症。应用 Rho 激酶抑制剂^[12]、西地那非^[13]、NO^[14]等药物能够减轻急性 PTE 时的低氧血症。本研究发现, 辛伐他汀干预能够增加急性 PTE 大鼠的动脉氧分压, 表明辛伐他汀可部分逆转急性 PTE 导致的氧合障碍。由于他汀类药物具有抑制 Rho 激酶的作用^[15], 我们推测辛伐他汀改善低氧血症的机制可能与抑制 Rho 激酶信号通路有关, 一方面, 辛伐他汀可能通过抑制 Rho 激酶松弛支气管平滑肌^[16,17]、减轻支气管痉挛引起的通气受限; 另一方面, 辛伐他汀有可能抑制栓塞后血流再分布而改善通气血流比例失调。近期研究表明, 匹伐他汀干预可减轻脓毒症小鼠的急性肺损伤, 改善低氧血症^[18]。因此辛伐他汀改善低氧血症的机制也可能与减轻急性 PTE 后的肺组织损伤有关。

有研究发现, 辛伐他汀腹腔注射 3d 即可有效地降低野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠和低氧性肺动脉高压大鼠的 PAP^[19], 表明辛伐他汀具有较强的肺血管扩张作用。另有学者证实, 辛伐他汀具有内皮依赖性和非内皮依赖的急性血管扩张作用^[20]。这促使我们设想, 应用辛伐他汀干预急性 PTE 有可能抑制神经体液机制激活引起的肺血管收缩, 降低肺血管阻力和肺动脉压, 减轻右心室后负荷而改善预后。本研究显示, 急性 PTE 可引起右室收缩压和 mPAP; 应用辛伐他汀干预能够减轻急性 PTE 引起的肺动脉高压, 表明辛伐他汀具有选择性的肺血管扩张作用。因此, 辛伐他汀有可能成为血流动力学不稳定的 APE 患者的辅助治疗选择。

Toba 等^[12]应用聚苯乙烯微球体静脉注射诱导大鼠形成急性 PTE, 发现急性 PTE 时 eNOS 蛋白表达下降, 同时伴有血浆内皮素 1 水平升高, 表明急性 PTE 可引起内皮细胞功能障碍; 另有学者应用免

疫组化和 RT-PCR 技术检测自体血栓急性 PTE 大鼠肺组织 eNOS 蛋白和 mRNA 表达,发现急性 PTE 时肺组织 eNOS 蛋白和 mRNA 表达下降^[21];但亦有研究认为,急性 PTE 时肺组织 eNOS 表达无变化^[22],甚至有研究认为,急性 PTE 时 eNOS 表达增加^[23,24]。上述各研究中肺组织 eNOS 表达结果不一致,可能与栓子性质、栓塞范围、测定时机等因素存在差异有关。本研究表明,急性 PTE 时肺组织 eNOS 蛋白表达下降,与多数文献报道一致。肺组织 eNOS 蛋白表达下降可能与栓子引起的肺血管内皮细胞损伤有关。此外,由于激活 Rho 激酶信号通路能够抑制 eNOS 蛋白表达^[25],急性 PTE 引起的肺组织 Rho 激酶激活^[12]可能也参与了 eNOS 蛋白表达的下调过程。本研究结果还显示,辛伐他汀干预可增加 PTE 大鼠肺组织 eNOS 蛋白表达,表明辛伐他汀能够改善急性 PTE 引起的内皮细胞功能障碍。辛伐他汀上调 eNOS 蛋白表达的机制可能是通过抑制 RhoA/Rho 激酶信号通路^[15],导致 eNOS mRNA 的半衰期延长^[9]。

本研究比较了各组大鼠不同时间点的血浆 TNF- α 水平变化,未发现各组大鼠血浆 TNF- α 水平有明显差别。Eagleton 等^[26]应用微血管夹阻滞下腔静脉的方法诱导大鼠自体血栓形成,48h 后使血栓脱落形成肺栓塞,研究发现急性 PTE 对肺动脉壁和肺组织 TNF- α 、IL-10 水平无影响。Tsang 等^[27]将自体血凝块注入左下叶肺动脉,导致猪形成急性 PTE,虽然肺动脉压明显增加,PaO₂ 降低,但血浆 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 水平变化不明显。结合上述研究结果,可以认为自体血栓急性 PTE 对血浆 TNF- α 水平无影响。本研究同时发现,假手术组和肺栓塞模型组 24h 时间点的 TNF- α 水平较 2h 时间点明显升高,但辛伐他汀干预组 24h 时间点和 2h 时间点的 TNF- α 水平无显著差别,表明辛伐他汀能够抑制手术刺激引起 TNF- α 水平升高。

急性 PTE 时肺动脉壁和肺组织均存在明显炎症反应,这些局部炎症反应可能与栓子溶解和内膜增生有关^[26,28],但全身炎症在急性 PTE 发病机制中的作用尚不清楚。有研究发现,部分急性 PTE 患者血浆 IL-6 水平增加^[29,30]。但这些患者常合并下肢静脉血栓形成,而下肢深静脉血栓形成可引起血浆 IL-6 水平升高^[31],Dolci 等^[32]经肺动脉导管注入聚苯乙烯微球体诱导猪形成急性 PTE,使肺动脉平均压加倍可引起低氧血症和右心室功能障碍,尽管肺泡灌洗液蛋白质含量轻度增加,但血浆 IL-6 水平无升高。本研究发现,与假手术组大鼠相比,急性 PTE

大鼠血浆 IL-6 水平无明显变化,表明急性 PTE 引起的肺部炎症被局限化,没有产生显著的全身效应。

总之,辛伐他汀干预能够对急性 PTE 产生多方面的保护效应,包括改善低氧血症、降低肺动脉压、恢复内皮细胞功能等,因而有可能成为血流动力学不稳定的急性 PTE 的辅助治疗手段。

【参考文献】

- [1] Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2002, 23(3): 263-277.
- [2] Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(2): 556-562.
- [3] Obi C, Wysokinski W, Karnicki K, et al. Inhibition of platelet-rich arterial thrombus *in vivo*: acute antithrombotic effect of intravenous HMG-CoA reductase therapy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(9): 1271-1276.
- [4] Ramcharan AS, Van Stralen KJ, Snoep JD, et al. HMG-CoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(4): 514-520.
- [5] Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2009, 360(18): 1851-1861.
- [6] Shabanzadeh AP, Shuaib A, Wang CX. Simvastatin reduced ischemic brain injury and perfusion deficits in an embolic model of stroke[J]. Brain Res, 2005, 1042(1): 1-5.
- [7] Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. Hepatology, 2007, 46(1): 242-253.
- [8] Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series[J]. Chest, 2005, 127(4): 1446-1452.
- [9] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors[J]. Circulation, 1998, 97(12): 1129-1135.
- [10] Souza-Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, et al. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 524(1-3): 126-131.
- [11] Dias-Junior CA, Montenegro MF, Florencio BC, et al. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 103(4): 374-379.

- [12] Toba M, Nagaoka T, Morio Y, *et al.* Involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of acute pulmonary embolism-induced polystyrene microspheres in rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(3): L297-303.
- [13] Dias-Junior CA, Vieira TF, Moreno H Jr, *et al.* Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(3): 181-186.
- [14] Szold O, Khoury W, Biderman P, *et al.* Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature[J]. *Lung*, 2006, 184(1): 1-5.
- [15] Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide[J]. *Circ Res*, 2005, 97(12): 1232-1235.
- [16] Iizuka K, Shimizu Y, Tsukagoshi H, *et al.* Evaluation of Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, as a bronchodilator in guinea pigs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 406(2): 273-279.
- [17] Chiba Y, Sato S, Misawa M. Inhibition of antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by lovastatin in mice[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2008, 44(3-4): 123-128.
- [18] Takano K, Yamamoto S, Tomita K, *et al.* Successful treatment of acute lung injury with pitavastatin in septic mice: potential role of glucocorticoid receptor expression in alveolar macrophages[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(2): 381-390.
- [19] Hsu HH, Ko WJ, Hsu JY, *et al.* Simvastatin ameliorates established pulmonary hypertension through a heme oxygenase-1 dependent pathway in rats[J]. *Respir Res*, 2009, 10: 32.
- [20] Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, *et al.* Acute vasodilator effects of HMG-CoA reductase inhibitors: involvement of PI3-kinase/Akt pathway and Kv channels[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(1): 118-124.
- [21] Zhang J, Xia L, Zhang X, *et al.* Influence of L-arginine on the expression of eNOS and COX2 in experimental pulmonary thromboembolism[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006, 26(5): 524-527.
- [22] Watts JA, Marchick MR, Gellar MA, *et al.* Up-regulation of arginase II contributes to pulmonary vascular endothelial cell dysfunction during experimental pulmonary embolism[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(4): 407-413.
- [23] Wan J, Lu LJ, Miao R, *et al.* Alterations of bone marrow-derived endothelial progenitor cells following acute pulmonary embolism in mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(8): 989-998.
- [24] Zhang X, Jin Y, Xia L, *et al.* Hsp90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion in the lungs of rats with acute pulmonary thromboembolism[J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(1): 43-48.
- [25] Eto M, Barandiér C, Rathgeb L, *et al.* Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase[J]. *Circ Res*, 2001, 89(7): 583-590.
- [26] Eagleton MJ, Henke PK, Luke CE, *et al.* Southern Association for Vascular Surgery William J. von Leibig Award. Inflammation and intimal hyperplasia associated with experimental pulmonary embolism[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(3): 581-588.
- [27] Tsang J, Simon M, Stewart K, *et al.* Proinflammatory cytokines are not released in the circulation following acute pulmonary thromboembolism in pigs[J]. *J Invest Surg*, 2002, 15(1): 29-35.
- [28] Zagorski J, Debelak J, Gellar M, *et al.* Chemokines accumulate in the lungs of rats with severe pulmonary embolism induced by polystyrene microspheres[J]. *J Immunol*, 2003, 171(10): 5529-5536.
- [29] Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, *et al.* Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters[J]. *An Med Interna*, 2006, 23(3): 105-110.
- [30] Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, *et al.* The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 17(5): 519-525.
- [31] Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Uum SH, *et al.* Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 35(4): 701-706.
- [32] Dolci DT, Fuentes CB, Rolim D, *et al.* Time course of haemodynamic, respiratory and inflammatory disturbances induced by experimental acute pulmonary polystyrene microembolism[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(1): 67-76.

(编辑: 任开环)