

TRPV1 在大鼠气管内注入胃液导致肺纤维化过程中的作用



扫码阅读电子版

付悦 孔灵菲

中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 沈阳 110001

通信作者: 孔灵菲, Email: konglingf@sina.com

【摘要】 目的 探究瞬时感受器电位香草酸受体 1 (TRPV1) 在大鼠气管内注入胃液导致肺纤维化过程中的作用。**方法** 将 30 只 SD 大鼠随机分成对照组、模型组和辣椒平 (CPZ) 干预组, 每组 10 只。模型组气管内注入大鼠胃液 0.5 ml/kg, 每周 1 次, 连续 8 周, 对照组注入等量生理盐水, CPZ 干预组注入胃液前 30 min 腹腔注射 CPZ 10 mg/kg。第 9 周取材, 检测各组大鼠肺组织中羟脯氨酸含量, 通过酶联免疫吸附试验方法检测各组大鼠支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 水平, 通过 HE 染色和 Masson 染色观察大鼠肺泡炎和肺纤维化程度, 免疫组织化学和蛋白质印迹法检测大鼠肺组织中 TRPV1、 α -平滑肌肌动蛋白及 I 型胶原蛋白的表达水平。**结果** 模型组大鼠肺组织中 TRPV1、 α -平滑肌肌动蛋白及 I 型胶原蛋白的表达水平, 羟脯氨酸含量和肺纤维化评分均明显高于对照组 (P 值均 <0.01), CPZ 干预组大鼠肺泡炎及肺纤维化水平比模型组显著降低 (P 值均 <0.05); 与对照组比较, 模型组大鼠 BALF 中 TGF- β_1 水平显著增加 ($P <0.01$), CPZ 干预组大鼠 BALF 中 TGF- β_1 水平低于模型组 ($P <0.05$)。**结论** TRPV1 的激活促进误吸胃液大鼠肺纤维化的发生。

【关键词】 特发性肺纤维化; 胃食管反流; 瞬时感受器电位香草酸受体 1

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.13.003

Role of TRPV1 in pulmonary fibrosis induced by intratracheal administration of gastric juice in rats

Fu Yue, Kong Lingfei

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Kong Lingfei, Email: konglingf@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in the process of pulmonary fibrosis induced by intratracheal administration of gastric juice in rats. **Methods** Thirty SD rats were randomly divided into control group, model group and capsaizepine (CPZ) intervention group, with ten rats in each group. Rats in model group were intratracheally injected with gastric juice (0.5 ml/kg) once a week for eight weeks. Rats in control group were injected with the same volume of normal saline. Rats in CPZ intervention group were intraperitoneally injected with CPZ (10 mg/kg) at 30 minutes before gastric juice was injected. At the ninth week, rats were sacrificed. Hydroxyproline content in the lung tissue of each group was detected. The level of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of each group was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The degrees of alveolitis and pulmonary fibrosis in rats were observed by HE staining and Masson staining. The expressions of TRPV1, α -smooth muscle actin and collagen I were detected by immunohistochemistry and Western blot. **Results** The expressions of TRPV1, α -smooth muscle actin and collagen I, and the content of hydroxyproline and the degree of pulmonary fibrosis in lung tissue of rats in the model group were significantly higher than those in the control group (all $P <0.01$). The degrees of alveolitis and pulmonary fibrosis in the CPZ intervention group were significantly lower than those in the model group (all $P <0.05$). Compared with the control group, the level of TGF- β_1 in BALF of the model group was significantly increased ($P <0.01$), and the

level of TGF- β_1 in BALF of the CPZ intervention group was lower than that of the model group ($P < 0.05$). **Conclusions** The activation of TRPV1 promotes the development of pulmonary fibrosis in rats with gastric juice aspiration.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Gastroesophageal reflux; Transient receptor potential vanilloid 1

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.13.003

特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种慢性、进行性、不可逆的间质性肺疾病。美国每年约有 40 000 例发病, 诊断后的中位生存期仅为 3~5 年^[1-2], 尚缺乏疗效显著的治疗药物。很多研究发现胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 和胃内容物误吸在 IPF 患者中很常见, 西方 IPF 患者 GERD 发病率高达 67%~88%, 在中国为 62.3%。目前, IPF 病因尚不明确, 但胃食管反流已经被公认为 IPF 的危险因素之一。Lee 等^[3]发现, IPF 患者肺泡灌洗液的 pH 值下降且胃蛋白酶浓度有所升高。此外, 许多动物实验已经证实, 慢性持续胃酸吸入会导致肺纤维化和其他呼吸系统疾病^[4-6]。

瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 最初被认为是表达在初级神经元上的辣椒素和相关天然刺激物的受体, 后来发现是一种表达在多种类型细胞上的非选择性阳离子通道, 可被热、辣椒素、内源性 H⁺ 以及反流胃液中的盐酸激活^[7-8]。TRPV1 主要通过信息整合, 经由 Ca²⁺ 通道对细胞的功能产生影响, 与心肌、肝、肾等多种组织纤维化密切相关^[9-10]。本研究采用气管内注入胃液的方式复制胃食管反流引起胃液误吸的模型, 采用 TRPV1 抑制剂辣椒平 (capsazepine, CPZ) 进行干预, 观察 TRPV1 对大鼠胃液微吸入导致肺纤维化的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 30 只, 6~7 周龄, 体质量 (200±20) g, 由辽宁长生生物有限公司提供, 将大鼠饲养于温度为 20~25 °C, 湿度 40%~70%, 人工 12 h 昼夜循环的环境中, 自由进食水。

1.2 主要试剂 羟脯氨酸测定试剂盒 (南京建成公司), Masson 染色试剂盒 (南京建成公司), 大鼠转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 酶联免疫吸附试验试剂盒 (美国 R&D 公司), CPZ (美国 MCE 公司), TRPV1 一抗 (美国 Abcam 公司), α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle action, α -SMA) 一抗 (美国

Abcam 公司), I 型胶原蛋白一抗 (美国 Abcam 公司), 免疫组织化学二抗试剂盒 (福州迈新生物技术公司), DAB 显色试剂盒, ECL 发光液 (美国 Bio-rad 公司)。

1.3 动物分组 将 30 只 SD 大鼠随机分为 3 组: 对照组、模型组和 CPZ 干预组, 每组 10 只。模型组经气管插管注入大鼠胃液 0.5 ml/kg, 对照组注入等量生理盐水, CPZ 干预组在气管插管前 30 min 腹腔注射 CPZ 10 mg/kg。所有操作每周 1 次, 连续 8 周。

1.4 造模方法 将健康雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后, 采用气管插管注入大鼠胃液的方式模拟胃食管反流大鼠误吸胃内容物的模型。将大鼠用 10% 水合氯醛以 3.5 ml/kg 的剂量腹腔注射麻醉后, 针刺大鼠脚掌无反射, 证明麻醉充分。将大鼠仰卧位置于手术板上, 头朝向术者, 固定头部和四肢, 手术板头侧抬高 30~45°, 用纱布包裹鼠舌, 将鼠舌向左上方拉出口腔, 使其暴露声门。调整额镜将照射光源对准声门, 即可看见声门随呼吸开闭, 趁声门开启时顺势将静脉留置针插入气管, 见管口棉球随呼吸摆动, 证明插管成功。将胃液注入气管, 随即注入少量空气, 保证液体全部注入气管, 完毕后立即将动物直立、左右摇晃, 以确保液体在肺内均匀分布, 待其清醒后, 放回鼠笼。

1.5 标本采集 首次气管灌注 9 周后, 称重, 以 10% 水合氯醛麻醉大鼠, 收集大鼠肺泡灌洗液, 取右肺于 4% 多聚甲醛内固定, 用于组织学和免疫组织化学分析, 取左肺放于 -80 °C 冰箱保存, 用于蛋白质印迹检测。肺组织中羟脯氨酸含量和 BALF 中 TGF- β_1 水平检测具体操作分别按照试剂盒说明书进行。

1.6 组织学检测 将肺组织常规固定, 脱水透明, 石蜡包埋, 切片后进行组织学染色。HE 染色: 充分烤片后脱蜡水化, 苏木精染液 3 min, 流水冲洗, 盐酸酒精分化 3 s, 自来水冲洗 15 min, 伊红染液 2 min, 蒸馏水洗, 梯度酒精脱水, 透明, 中性树脂胶封片。Masson 染色操作步骤按照试剂盒说明书进行。采用免疫组织化学方法检测大鼠肺组织

中 TRPV1 表达水平。充分烤片后，脱蜡水化，抗原修复，灭活内源性过氧化物酶，封闭，一抗孵育，二抗孵育，DAB 显色，苏木素复染，脱水，中性树胶封片。

1.7 组织学分析 使用 Szapiel 法评价肺泡炎和肺纤维化程度，根据 HE 染色结果对肺泡炎程度进行评分。0 分：无肺泡炎；1 分：轻度肺泡炎，病变范围占全肺 20% 以下，肺泡间隔因炎症细胞浸润而增宽，病变局限；2 分：中度肺泡炎，病变范围占全肺的 20%~50%，近胸膜处受累更严重；3 分：重度肺泡炎，病变范围超过全肺的 50%，呈弥漫性分布。根据 Masson 染色结果对纤维化程度进行评分。0 分：无肺纤维化；1 分：轻度肺纤维化，纤维化范围占全肺 20% 以下，胸膜和胸膜下间质受累，存在肺泡结构紊乱；2 分：中度肺纤维化，纤维化范围占全肺的 20%~50%；3 分：重度肺纤维化，纤维化范围超过全肺的 50%，呈弥漫性分布。

1.8 蛋白质印迹检测 采用蛋白质印迹检测大鼠肺组织中 α -SMA、I 型胶原蛋白和 TRPV1 蛋白的表达水平。提取肺组织总蛋白，BCA 法检测蛋白浓度，SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳，转印至 PVDF 膜，脱脂牛奶封闭，一抗孵育过夜，二抗孵育，ECL 法显色，以 GAPDH 为内参，应用 Image J 软件对条带灰度值进行分析。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件，实验结

果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，经方差齐性检验和正态性检验后，采用单因素方差分析进行比较，组间多重比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况 首次气管灌注后，对照组大鼠活动正常，皮毛光亮，呼吸平稳，精神状态尚可，饮水、进食量略少于灌注前，1 周后恢复；模型组大鼠活动减少，皮毛光泽差，呼吸急促，精神萎靡，饮水、进食量明显少于灌注前，2 周后恢复；CPZ 干预组大鼠一般状况较对照组略差，但较模型组有所改善。首次灌注后 2 周内，各组大鼠体质量均出现增长缓慢，以模型组最明显；第 2 周后，各组大鼠体质量逐渐恢复增长，各组大鼠体质量差异无统计学意义。见表 1。

2.2 肺组织病理学变化

2.2.1 肺泡炎程度 HE 染色结果显示，对照组大鼠肺泡结构基本完整，肺泡和间质仅有少量炎症细胞浸润，肺泡间隔未见增厚；模型组大鼠定期吸入胃液导致肺泡结构破坏明显，肺泡间隔增宽，大量炎症细胞浸润，成纤维细胞增生，可见纤维组织形成和胶原沉积；CPZ 干预组大鼠虽然存在肺泡结构破坏和炎症细胞浸润，但病理改变程度与模型组相比明显改善。量化肺泡炎程度，模型组肺泡炎评分高于对照组 ($t = 5.79, P < 0.01$)，而 CPZ 干预组评分比模型组明显降低 ($t = -2.17, P < 0.05$)。见图 1、2。

表 1 3 组大鼠不同时间体质量变化 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周
对照组	10	208.6±12.1	216.3±8.4	249.2±8.1	267.0±15.8	302.8±17.8
模型组	10	204.0±11.2	204.2±13.9	239.6±19.9	264.4±15.7	296.1±16.1
辣椒平干预组	10	205.7±9.6	210.4±7.9	240.5±10.3	264.9±16.2	297.8±12.6
F 值		0.450	3.367	1.485	0.075	0.495
P 值		0.645	0.049 5	0.244	0.928	0.615

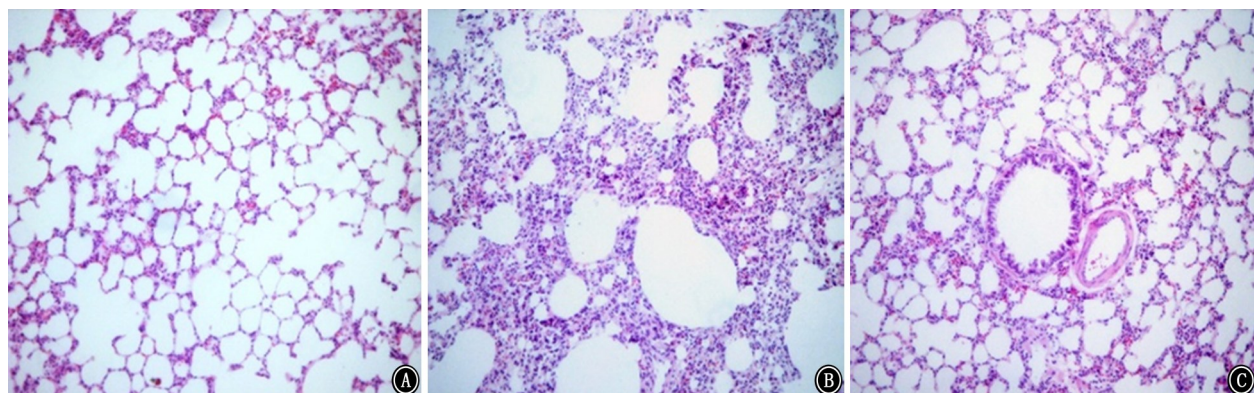
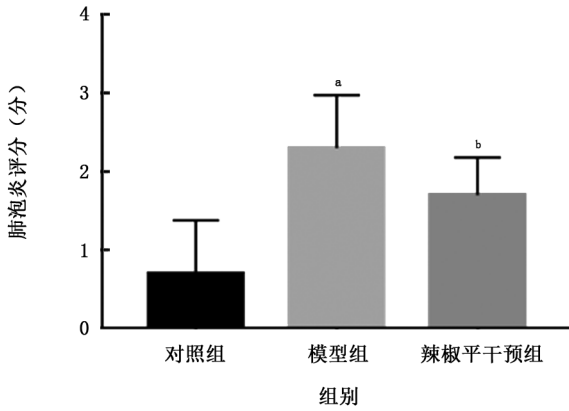


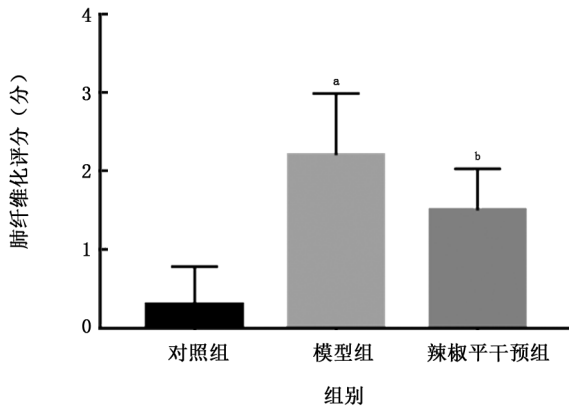
图 1 各组大鼠肺泡炎程度 HE ×100 A: 对照组; B: 模型组; C: 辣椒平干预组



注: 与对照组比较,^a $P < 0.01$; 与模型组比较,^b $P < 0.05$

图2 各组大鼠肺肺炎评分

2.2.2 肺组织纤维化程度 Masson 染色结果显示, 对照组大鼠肺泡结构完整, 仅有少量胶原沉积; 模型组大鼠肺泡结构破坏严重, 肺泡壁增厚, 细胞外基质增多, 肺泡及气管周围有大量胶原沉积, 肺纤维化评分显著高于对照组 ($t = 6.91, P < 0.01$); 与模型组比较, CPZ 干预组纤维化程度显著改善, 肺纤维化评分明显降低 ($t = -2.54, P < 0.05$)。见图 3、4。



注: 与对照组比较,^a $P < 0.01$; 与模型组比较,^b $P < 0.05$

图3 各组大鼠肺纤维化评分

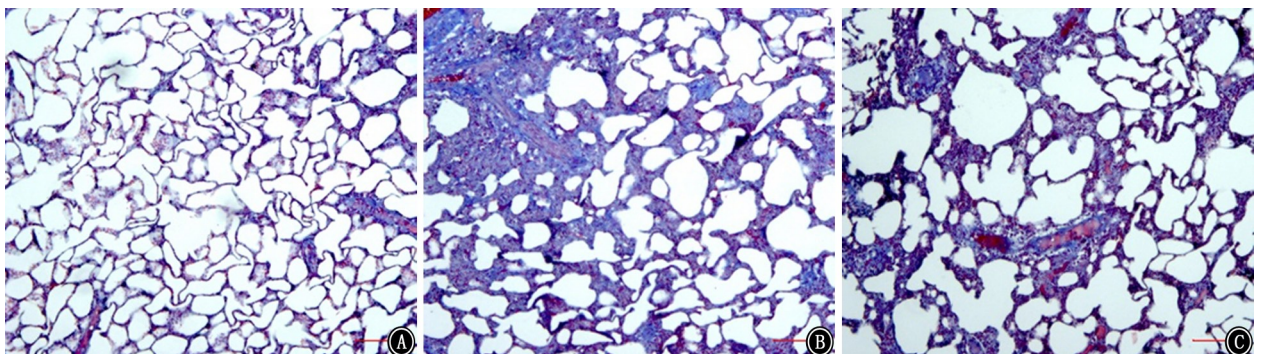
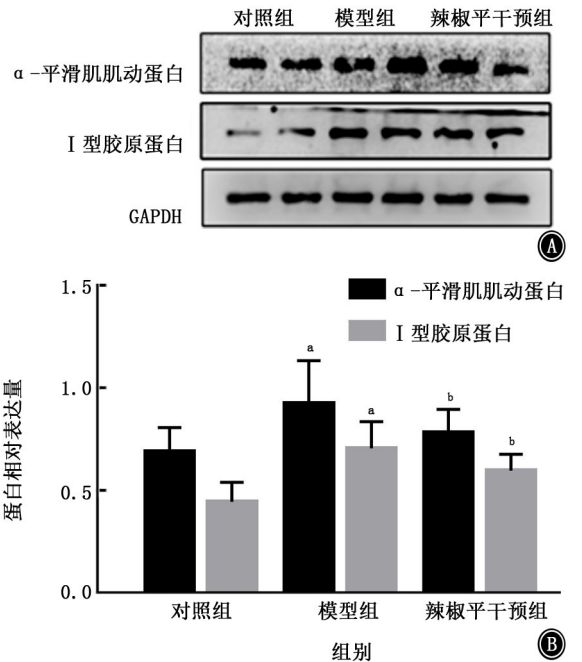


图4 各组大鼠肺组织纤维化程度 Masson $\times 100$ A: 对照组; B: 模型组; C: 辣椒平干预组

2.3 肺组织中 α -SMA 及 I 型胶原蛋白的表达 蛋白质印迹结果表明, 模型组大鼠肺组织中 α -SMA 表达显著高于对照组 ($t = 3.46, P < 0.01$), 而 CPZ 干预组大鼠肺组织中 α -SMA 表达与模型组相比下降 ($t = -2.11, P < 0.05$); 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织中 I 型胶原蛋白表达升高 ($t = 5.61, P < 0.01$), 而 CPZ 干预组大鼠肺组织中 I 型胶原蛋白表达较模型组降低 ($t = -2.33, P < 0.05$)。见图 5。



注: 与对照组比较,^a $P < 0.01$; 与模型组比较,^b $P < 0.05$

图5 蛋白质印迹检测各组大鼠肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白及 I 型胶原蛋白表达水平 A: 电泳图; B: 柱状图

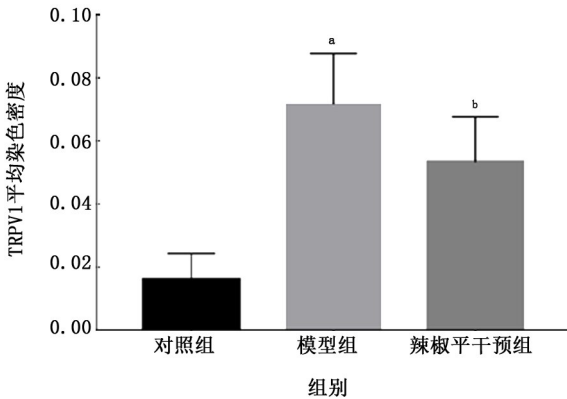
2.4 肺组织中羟脯氨酸含量 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织中羟脯氨酸含量明显增加 ($t = 11.75, P < 0.01$), CPZ 干预组大鼠肺组织中羟脯氨酸含量较模型组降低 ($t = -4.81, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组大鼠肺组织中羟脯氨酸含量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	羟脯氨酸 (mg/g)
对照组	10	0.30±0.07
模型组	10	0.74±0.06 ^a
辣椒平干预组	10	0.56±0.12 ^b
F 值		69.78
P 值		<0.0001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$

2.5 肺组织中 TRPV1 的表达 免疫组织化学结果显示, 与对照组比较, 模型组 TRPV1 表达水平显著增加 ($t = 9.31, P < 0.01$), 利用 CPZ 抑制 TRPV1 后, 大鼠肺纤维化明显改善 (图 6、7)。蛋白质印迹检测也呈现相似的趋势 (图 8)。



注: TRPV1 为瞬时感受器电位香草酸受体 1; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$

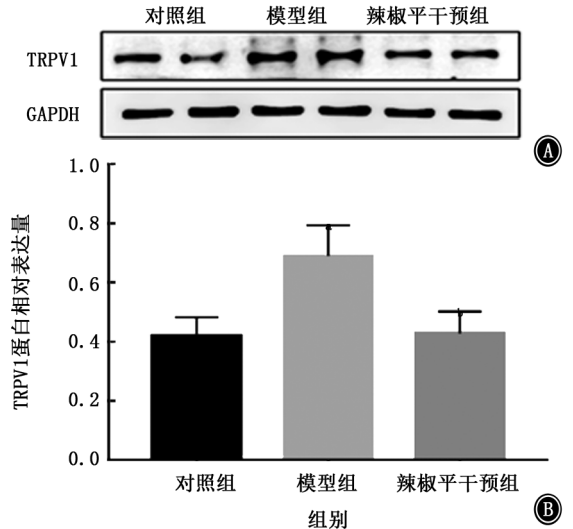
图 7 各组大鼠肺组织中 TRPV1 表达水平

2.6 BALF 中 TGF-β₁ 水平 结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠 BALF 中 TGF-β₁ 明显增加 ($t = 15.16, P < 0.01$); 与模型组比较, CPZ 干预组 BALF 中 TGF-β₁ 水平下降 ($t = -8.29, P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

肺纤维化特征性病变是细胞损伤后进一步组织

重塑导致的肺泡结构破坏, 肺组织细胞外基质过度沉积所致的纤维化变性^[11]。IPF 是最常见的肺纤维化类型, 是一种进行性、致死性疾病, 5 年生存率仅为 20%^[12]。1982 年 Osler 提出胃酸反流和哮喘之间的联系后, 胃酸反流被认为是多种呼吸系统疾病的危险因素^[13]。越来越多的研究发现, IPF 可能与长期误吸胃内容物有关, 并通过食管 pH 值监测证实, IPF 患者 GERD 发病率远高于健康人^[14-16]。



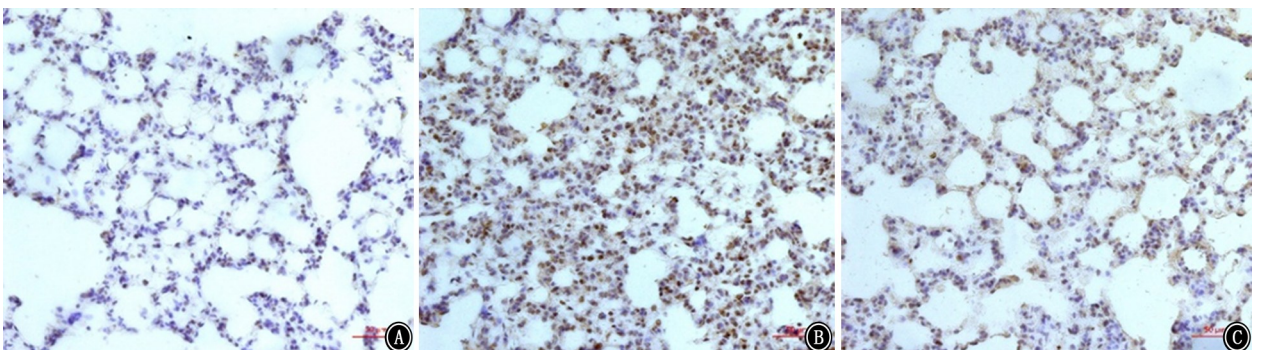
注: TRPV1 为瞬时感受器电位香草酸受体 1; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$

图 8 蛋白质印迹检测各组大鼠肺组织中 TRPV1 表达水平 A: 电泳图; B: 柱状图

表 3 各组大鼠 BALF 中 TGF-β₁ 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TGF-β ₁ (ng/L)
对照组	10	175.03±45.00
模型组	10	609.10±81.75 ^a
辣椒平干预组	10	371.70±59.96 ^b
F 值		115.20
P 值		<0.0001

注: TGF-β₁ 为转化生长因子 β₁; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$



注: TRPV1 为瞬时感受器电位香草酸受体 1

图 6 免疫组织化学检测各组大鼠肺组织中 TRPV1 表达水平 ×200 A: 对照组; B: 模型组; C: 辣椒平干预组

本实验通过向大鼠气道内注入胃液,模拟胃食管反流引起大鼠误吸胃液的模型,发现连续 8 周灌注胃液的模型组大鼠肺泡结构紊乱,肺泡壁增厚,肺泡炎评分明显高于对照组,Masson 染色发现模型组大鼠肺组织细胞外大量胶原沉积,通过 Szapiel 法量化大鼠肺组织纤维化程度,误吸胃液的模型组大鼠肺纤维化评分显著高于对照组。当成纤维细胞转化为肌成纤维细胞时,便可分泌 α -SMA。本研究对纤维化的标记物 α -SMA 及 I 型胶原蛋白进行了检测,通过蛋白质印迹检测发现,误吸胃液的模型组大鼠 α -SMA 及 I 型胶原蛋白显著高于对照组^[17]。此外,羟脯氨酸是胶原蛋白的主要成分之一,反映组织胶原代谢情况。本研究通过检测各组大鼠肺组织中羟脯氨酸含量发现,模型组大鼠肺组织中羟脯氨酸含量明显高于对照组。这些结果均表明,误吸胃液导致大鼠发生肺纤维化。

目前认为,胃酸反流主要通过酸性物质的直接损伤和激活迷走神经介导的反射引起呼吸系统疾病^[13]。已有文献报道^[18],TRPV1 参与了胃食管反流通过神经反射引起的气道神经源性炎症,但 TRPV1 是否参与到误吸反流物直接损伤肺组织引起肺纤维化的过程,尚不清楚。早在 1998 年,Tominaga 等^[19]证实,细胞外低 pH 值可激活 TRPV1 离子通道,提示误吸到肺部的酸性胃内容物可能通过激活 TRPV1 促进肺纤维化发生。本实验发现,长期误吸酸性胃液的大鼠不但发生了肺纤维化,免疫组织化学和蛋白质印迹结果显示其肺组织内 TRPV1 表达水平高于对照组,利用 CPZ 阻断 TRPV1 后,误吸胃液的大鼠肺组织中 α -SMA、I 型胶原蛋白及羟脯氨酸含量较模型组显著降低,肺纤维化程度明显改善,这表明 TRPV1 参与了误吸胃液导致的肺纤维化发生过程。

TGF- β_1 是关键促纤维化因子,TGF- β_1 通过磷酸化其下游的 Smad2/3 信号通路,触发促纤维化基因的过度表达,参与心、肝、肾、肺等多种器官的纤维化过程^[11]。有文献报道 IPF 患者气道上皮细胞和成纤维细胞中 TGF- β 增加^[20],本研究结果与既往研究一致。酶联免疫吸附试验方法检测各组大鼠 BALF 中 TGF- β_1 发现,与对照组相比,气管内注入胃液的模型组大鼠 BALF 中 TGF- β_1 水平显著增加,而腹腔注射 CPZ 抑制 TRPV1 后,大鼠 BALF 中 TGF- β_1 下降。这些结果均表明,TRPV1 的激活在误吸胃液引起大鼠肺纤维化过程中起促进作用,而使用 TRPV1 抑制剂 CPZ 可显著改善大鼠肺纤维化。

本研究首次提出了 TRPV1 在误吸胃液所致肺纤维化过程中的重要作用,提示 TRPV1 可能为合并胃食管反流的 IPF 患者提供新的治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Allaix ME, Rebecchi F, Morino M, et al. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *World J Surg*, 2017, 41(7):1691-1697. DOI:10.1007/s00268-017-3956-0.
- [2] Piotrowski WJ, Martusewicz-Boros MM, Bialas AJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)-common practice in Poland before the "antifibrotic drugs era" [J]. *Adv Respir Med*, 2017, 85(3):136-142. DOI:10.5603/ARM.2017.0023.
- [3] Lee CM, Lee DH, Ahn BK, et al. Protective effect of proton pump inhibitor for survival in patients with gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(3):444-451. DOI:10.5056/jnm15192.
- [4] Appel JZ 3rd, Lee SM, Hartwig MG, et al. Characterization of the innate immune response to chronic aspiration in a novel rodent model [J]. *Respir Res*, 2007, 8:87.
- [5] Oue K, Mukaisho K, Higo T, et al. Histological examination of the relationship between respiratory disorders and repetitive microaspiration using a rat gastro-duodenal contents reflux model [J]. *Exp Anim*, 2011, 60(2):141-150.
- [6] Samareh Fekri M, Poursalehi HR, Najafipour H, et al. Pulmonary complications of gastric fluid and bile salts aspiration, an experimental study in rat [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(6):790-796.
- [7] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature* 1997, 389(6653):816-824.
- [8] Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(2):159-212.
- [9] Horton JS, Buckley CL, Stokes AJ. Successful TRPV1 antagonist treatment for cardiac hypertrophy and heart failure in mice [J]. *Channels (Austin)* 2013, 7(1):17-22. DOI:10.4161/chan.23006.
- [10] Wang Y, Wang DH. Protective effect of TRPV1 against renal fibrosis via inhibition of TGF- β /Smad signaling in DOCA-salt hypertension [J]. *Mol Med*, 2011, 17(11-12):1204-1212. DOI:10.2119/molmed.2011.00063.
- [11] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292:76-83. DOI:10.1016/j.cbi.2018.07.008.
- [12] Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5):1207-1218. DOI:10.1183/09031936.00073012.
- [13] Shimazu R, Aoki S, Kuratomi Y. Experimental pulmonary fibrosis in rats with chronic gastric acid reflux esophagitis [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42(5):382-384. DOI:10.1016/j.

anl.2015.03.005.

- [14] Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J 2006, 27(1):136-142.
- [15] Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology[J]. Chest 1976, 69(4):512-515.
- [16] Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease[J]. Eur Respir Rev, 2009, 18(114):233-243. DOI:10.1183/09059180.00002509.
- [17] Yang JY, Tao LJ, Liu B, et al. Wedelolactone attenuates pulmonary fibrosis partly through activating AMPK and

regulating Raf-MAPKs signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:151. DOI:10.3389/fphar.2019.00151.

- [18] Kollarik M, Brozmanova M. Cough and gastroesophageal reflux: insights from animal models [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22(2):130-134. DOI:10.1016/j.pupt.2008.12.017.
- [19] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli [J]. Neuron, 1998, 21(3):531-543.
- [20] Xu Y, Mizuno T, Sridharan A, et al. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. JCI Insight, 2016, 1(20):e90558. DOI:10.1172/jci.insight.90558.

(收稿日期:2018-10-10)

· 简讯 ·

实用无创机械通气技术进修班招生简介

北京朝阳医院呼吸与危重症医学科(西区)

无创正压机械通气的临床应用日趋广泛,从早期用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)逐步扩展至治疗多种急性呼吸衰竭,在慢性呼吸衰竭的机械通气治疗中无创通气已居于主导地位。目前,国内多数医院在呼吸科、ICU、急诊科、心脏科等开展了无创通气治疗,取得一定疗效,但长期以来关于无创通气的一些基本问题仍困扰着临床,如:何种呼吸机可用于无创通气、为何上机后患者的血 CO₂ 反而更高、患者无法耐受无创通气怎么办……,成为制约无创通气进一步规范、普及应用的重要因素。

北京朝阳医院呼吸与危重症医学科-北京呼吸疾病研究所在国内较早开展无创通气,是国内无创通气多中心研究的牵头单位(中华结核和呼吸杂志,2005,28:680-684;中华结核和呼吸杂志,2006,29:13-17),对无创通气的教学具有丰富经验。现以北京朝阳医院呼吸与危重症医学科(西区)为教学基地,举办无创机械通气专项进修班,时间安排为4个月的短期进修,教学安排为前半程在ICU进行理论学习和临床见习、后半程在呼吸病房由带教老师指导完整管理无创机械通气患者,通过理论与实践相结合的强化培训使进修生在短期内初步规范掌握无创通气的临床应用。

招生范围:临床工作中需开展无创机械通气,具有一定呼吸衰竭治疗经验的医生。

招生时间:每年招收3期,每期4个月,分别于6月、10月、2月开学。

报名方式:(1)在朝阳医院网站(<http://www.bjcyh.com.cn/>)首页左下方“最新下载”或在朝阳呼吸支持技术学院网站(<http://www.cycrst.com/index.asp>)“培训专区”下载《进修申请表》。(2)填写《进修申请表》,封面进修科目栏填写“呼吸与危重症医学科(西区)”,第三页进修科目要求栏填写“无创机械通气的临床应用”。(3)将《进修申请表》邮寄至:北京市石景山区京原路5号北京朝阳医院(西区)ICU 朱剑收 100043,请在信封上注明“无创通气进修”。我们会及时与您联系,我们的联系电话 010-51718872。