

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.020

综述

支气管肺发育不良的动物模型造模方法及其评价

熊曾¹ 周霞¹ 综述 岳少杰² 审校

(1. 中南大学湘雅医院放射科; 2. 新生儿科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 随着新生儿救治水平的提高, 早产儿尤其是极早早产儿和超低出生体重儿的存活率明显提高, 导致支气管肺发育不良(BPD)的发病率逐年增加, BPD已成为早产儿, 尤其是小早产儿最常见的呼吸系统疾病之一。肺泡发育受阻是导致BPD发生的重要原因, 研究肺泡发育受阻机理及促进肺泡发育的干预措施是BPD研究的热点, 选择合适的BPD动物模型是BPD基础研究获得有意义的研究结果的关键。基于此, 本文总结及评价了几种常见的BPD动物模型造模方法及其产生的相应病理生理学改变, 以期对BPD的发病机制、病理生理和防治对策的研究选择动物模型提供依据。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(1): 121-125]

[关键词] 支气管肺发育不良; 造模方法; 评价; 早产儿

Methods for establishing animal model of bronchopulmonary dysplasia and their evaluation

XIONG Zeng, ZHOU Xia, YUE Shao-Jie. Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: zxalover2002@139.com)

Abstract: With the development of treatment, the survival rate of premature infants has significantly increased, especially extremely premature infants and very low birth weight infants. This has led to an increase in incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) year by year. BPD has been one of the most common respiratory system diseases in premature infants, especially the small premature infants. Arrested alveolar development is an important cause of BPD. Therefore, the mechanism of arrested alveolar development and the intervention measures for promoting alveolar development are the focuses of research on BPD. Selecting the appropriate animal model of BPD is the key to obtaining meaningful results in the basic research on BPD. Based on above, several common methods for establishing an animal model of BPD and the corresponding changes in pathophysiology are summarized and evaluated in order to provide a reference for selecting the appropriate animal model in studies on the pathogenesis, pathophysiology, and prevention and control strategies of BPD. [Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(1): 121-125]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Modeling method; Evaluation; Premature infant

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿, 尤其是小早产儿常见的呼吸系统疾病。其主要表现为肺泡发育不良, 肺功能下降, 在校正胎龄 36 周仍需吸氧^[1]。1976 年, 由 Northway 等^[2]首次报道并命名。随着新生儿重症监护的发展, 使得早产儿, 特别是极早早产儿与超低出生体重儿的存活率明显提高, 这些早产儿肺泡发育不成熟, 在远端肺组织发育的关键时期, 极易受到宫内及出生后不良因素的影响, 导致肺泡发育停滞, 从而使得 BPD 成为早产儿新生儿期

最常见的呼吸系统疾病之一^[3-5]。肺泡发育受阻对呼吸系统的影响可以从新生儿期持续到成年期, 甚至影响其子代的肺泡发育^[6-8]。导致 BPD 发生的因素繁多而复杂, 为了找到此病的病因、病理生理机制及其相应的治疗和预防措施, 研究者需要可靠的动物模型。基于此, 本文对 BPD 常见造模方法进行综述, 并对每种造模方法进行评价, 以期对 BPD 的研究和防治选择可靠的动物模型提供依据。

[收稿日期] 2016-07-14; [接受日期] 2016-08-23

[基金项目] 国家自然科学基金 (81500001); 国家自然科学基金 (81370098)。

[作者简介] 熊曾, 女, 博士, 副教授。

1 支气管肺发育不良的造模方法

1.1 高氧诱导的 BPD 模型

高氧暴露被认为是导致 BPD 样症状的主要原因,而且直到 2014 年国内外使用的 BPD 动物模型绝大部分仍为高氧诱导的动物模型^[9-10]。因此,它也是目前为止研究得最深入的一种 BPD 造模方法,其涉及到的动物有小鼠、大鼠、兔子、狒狒等。研究者们最初使用致死性的高浓度氧持续不同时间来造模。如 Warner 等^[11]将新生小鼠暴露于 85% 的氧浓度下分别从产后 0 d 到 28 d 来研究高氧暴露时间对于肺发育的影响。本研究团队研究了 95% 的高浓度氧暴露致使新生大鼠早期出现肺组织急性炎性损伤,随着生后时间延长,逐渐出现肺纤维化,而肺泡发育障碍贯穿于整个病理过程中;随后在此模型上首次证实 NMDAR2D 受体表达增强、NMDAR-PKC-ERK1/2 信号转导通路激活在高氧性肺损伤后肺泡发育受阻和肺组织胶原沉积中的重要作用^[12]。多个研究探讨了不同氧浓度的暴露对于发育过程中肺组织的剂量依赖效应,如 Buczynski 等^[13]及 Sherman 等^[14]分别在新生小鼠及新生兔中观察了不同梯度的氧浓度(分别为 21%~100% 与 21%~95%)暴露对肺泡发育的影响。

虽然氧暴露的造模方法根据其暴露的持续时间和氧浓度的不同而不同,涉及到的动物种类也是多种多样,但是高氧导致的病理生理学改变却无明显差异。正常的肺泡发育是由体积大数量少的囊泡向体积小数目多的肺泡转化的过程,但在肺泡发育的囊泡形成期对新生动物给予高氧暴露,导致正常的肺泡发育过程被阻滞,肺泡腔扩大而数目减少,正常的肺泡结构消失,肺泡融合,肺泡隔明显增宽,肺组织纤维化,肺动脉高压,血管生成紊乱等,即囊泡期向肺泡发育期转化受阻,能模拟人类新生儿经典型 BPD 的病理生理变^[15-16]。Warner 等^[11]发现新生小鼠 85% 氧浓度暴露 7 d 即可出现上述病理改变,随着氧暴露时间的延长,肺组织的病理改变也越来越严重,结果还显示,在高氧暴露的模型中发生了严重的炎症反应,包括多种细胞因子增多,中性粒细胞浸润程度增加,这说明,高氧暴露下肺组织的病理生理学和组织形态学的改变,有一部分是通过炎症反应介导的^[17]。当动物被暴露于不同的氧浓度时,随着

氧浓度的增高,肺组织肺泡化程度更低,损害更严重。这些基于氧暴露而导致的病理生理学改变与“经典型”BPD 是一致的。

利用高氧来诱导 BPD 动物模型有许多优点,首先,高氧是诱导 BPD 产生的一个重要致病因素,而且高氧条件很容易获得,还可以调节氧浓度来研究 BPD 动物模型对氧的剂量依赖效应,不仅如此,高氧还可以与其它致病因素结合进而制造出更加符合临床环境的 BPD 动物模型,当然,高氧动物模型也存在着不足,基于小鼠和人类肺发育过程之间的联系,利用高氧来制造 BPD 小鼠模型时,高氧暴露必须限定在产后的第 4~5 天,因为只有这样才能使得高氧暴露位于小鼠肺发育的囊泡期和肺泡期,肺泡发育受阻。

1.2 机械通气损伤诱导的 BPD 模型

早产儿经常需要机械通气,而机械通气容易导致 BPD 样肺损伤。因此,能利用机械通气制造 BPD 样动物模型来了解机械通气相关的早产儿肺损伤。对于机械通气肺损伤的研究大多数为成年动物模型,少数为早产动物模型^[18-19]。Wada 等^[18]发现与 5 mL/kg 或 10 mL/kg 的潮气量相比较,用 20 mL/kg 的潮气量对早产羊进行机械通气时,肺的顺应性和气体交换功能较好,但肺损伤却更严重。而且, Hillman 等^[19]发现,当对早产绵羊用高潮气量(15 mL/kg)或相对正常的潮气量(6 mL/kg)的 NO 进行仅仅 15 min 的机械通气时,其肺组织内发生了明显的炎症反应。

这些机械通气诱导的肺损伤动物模型的研究显示即使在相当低的呼吸机压力通气时,早产儿也可能发生明显的肺损伤,这是因为早产儿的肺顺应性很高,其胸壁和肺基质中的胶原不足以限制肺的膨胀,进而很容易导致早产肺过度充气^[20]。高潮气量在短期内能改善肺的气体交换功能,却能导致严重的肺损伤,进而增加其死亡率。其肺损伤的病理生理学改变与容积伤、气压伤、萎陷性肺损伤(低肺容量通气)、生物伤(炎症因子的参与)有关^[21]。

机械通气损伤诱导的 BPD 动物模型也是优缺点并存的,其优点是可以通过呼吸机随时调节吸入氧的浓度,这使得研究者们能更加真实的模拟临床上对 BPD 患儿采取的一些治疗干预措施,然后,该模型也存在一些缺点,这些缺点大部分来

源于技术层面,当前,要在产后 5 d 内囊泡期进行机械通气,具有很大的挑战性,而且即使可以,这种动物模型可能仅仅只是产生肺容积伤,却不能产生明显的 BPD 样改变。

1.3 宫内炎症诱导的 BPD 模型

大约 50% 的极低出生体重儿在出生以前就被暴露于来自绒毛膜羊膜炎的感染或炎症的环境中,宫内炎症也可诱导 BPD 样肺损伤模型^[22]。王伟等^[23]在孕 15 d 使用脂多糖(LPS)诱导大鼠宫内炎症造成肺损伤模型,观察脂肪型脂肪酸结合蛋白及其 mRNA 在出生后第 1、4、7 天大鼠支气管肺泡灌洗液及肺组织中的表达情况和对肺组织的病理生理学影响。除了 LPS 外,IL-1、脲原体,白色念珠菌都能引起绒毛膜羊膜炎,均被用来诱导产生宫内炎症 BPD 动物模型。

当胎儿暴露于 LPS、IL-1 或脲原体诱导的宫内炎症环境中,胎肺的发育和成熟过程常常伴有局限但是复杂的炎症反应,这些反应进一步导致肺泡发育受阻,血管平滑肌增生和血管损伤,这种复杂的炎症反应能诱导胎肺成熟,仅产生轻微的肺泡发育受阻和免疫耐受^[24]。因此尽管 LPS 或 IL-1 诱导的宫内炎症 BPD 模型的病理改变与新型 BPD 样表型一致,但肺功能发育却更加成熟以及存在更多的抗氧化酶。而念珠菌诱导的宫内炎症模型中,胎肺组织却发生了非常严重甚至坏死性的肺炎。这些动物模型不同的反应提示我们:绒毛膜羊膜炎可以通过减少胎儿期肺泡隔的发育和微血管的损伤诱发 BPD,也能通过诱导肺的成熟和增加抗氧化酶而保护肺免受 BPD 的损伤^[25]。

与产后高氧诱导的“经典型”BPD 模型比较,模拟宫内炎症或宫内缺氧环境诱导模型鼠肺泡发育受阻,更符合 BPD 病理生理学变化及临床本质,是研究 BPD 的理想动物模型。宫内炎症动物模型让我们对产前感染对肺发育的双重作用有了一定的了解,从而有助于我们更加深入的 BPD 的发病机制,不仅如此,宫内炎症模型在研究细胞炎症因子的拮抗剂对于改善肺结构及治疗早产儿慢性肺病方面有着广阔的应用前景。但是其缺点在于,通过对宫内炎症动物模型的研究,感染究竟是如何促进肺发育的成熟,我们对此仍然知之甚少。

1.4 产后低氧诱导的 BPD 模型

Ambalavanan 等^[26]将小鼠在产后 0~14 d 暴露于 12% 低氧下,发现低氧导致小鼠肺组织平均线

性截距(MLI)增加,辐射状肺泡计数(RAC)降低,小鼠的肺泡发育受阻、肺动脉壁和右心室壁厚明显增加,产后低氧诱导的 BPD 模型不仅反映了 BPD 肺腺泡的损害和血管的破坏,也很好地模仿了人类 BPD 肺动脉高压的改变。

与产前低氧相比,产后低氧成功的诱导了肺组织 BPD 样改变,即肺泡化受阻和血管生成紊乱,这是 BPD 最重要的两个肺部病理生理学改变,除此之外,该模型中肺动脉高压和右心室肥厚也很好的模仿了临床上早产儿 BPD,而且产后低氧诱导的 BPD 模型中,低氧恰好处于小鼠肺发育的囊泡期和肺泡期,这与临床上很一致。产后低氧模型也被用来进一步研究某一特殊因子如内皮素-1 的表达增高或降低是否能缓解产后低氧对肺发育的影响^[27]。该模型的主要不足在于单纯的产后低氧无法真实的模拟临床环境。

1.5 宫内缺氧诱导的 BPD 模型

与其它因素诱导的 BPD 模型相比,宫内缺氧诱导的 BPD 模型成功率较低。有报道将小鼠胎鼠在孕 14 d 开始暴露于 10% 的低氧浓度下,至孕 17.5 d 使其早产后处死,观察新生小鼠肺部病理生理改变,结果发现实验组小鼠在宫内的生长发育受到了严重的抑制,而且其肺组织内与表面活性剂产生相关的蛋白基因表达水平也明显降低了^[28]。本研究团队也证实,与空气对照组相比,即使大鼠在孕 19 d 时给予缺氧 2 d,也能诱导大鼠的胎肺发育、产后肺泡发育及产后整体生长发育都受到严重的抑制^[29-30]。不仅如此,宫内缺氧对子鼠肺泡发育的影响符合表观遗传学规律^[31]。

与高氧及机械通气损伤暴露的 BPD 模型不同,宫内缺氧诱导的 BPD 模型表现为肺泡发育受阻,但肺纤维化表现不明显,主要表现肺泡扩大和肺泡隔的破坏,且 CT 容积成像显示模型鼠肺容积明显增加,肺功能显示模型鼠主要表现为阻塞性通气功能障碍,更符合“新型”BPD 的病理学及病理生理学变化。

1.6 复合因素诱导的 BPD 模型

1.6.1 高氧基础上间断性低氧模型 Ratner 等^[32]研究了在高氧基础上间断给予低氧对肺组织的影响,即将产后 3 d 的小鼠持续暴露于 65% 的高氧浓度下 4 周,每隔 10 min 给予 8% 的低氧,在产后的第 1 周,每天都给予低氧,在产后的第 2 周,每隔 1 d 间断性给予低氧,目的是使肺发育的囊泡

期和肺泡形成期充分暴露于低氧的环境中。结果发现暴露于高氧基础上间断性低氧的环境下的小鼠，其肺泡发育严重受阻，肺泡数量减少，大量粒细胞聚集于肺中。

在临床上，早产儿相对于宫内环境来说，处于相对高氧的环境下，而且经常会因为呼吸暂停导致窒息而使其暴露于低氧的环境下，所以在高氧基础上间断性低氧的造模方法，能更加真实的模拟临床环境。

1.6.2 宫内缺氧与生后高氧二次打击模型 研究者将宫内低氧与生后高氧结合，制备“二次打击”模型。在这个模型中，首先将孕鼠置于 4% 的低氧环境下 4 d，然后将仔鼠置于 70% 的氧浓度下 2 周，结果发现，除了产生 BPD 的病理改变外，即肺泡隔减少和终末气道的简单化，在生后的 14 d 中，其身体发育受到了严重的抑制，表现为小鼠身体长度和总重量的减少，肺和脑的重量也减少^[33]。但是 Monz 等^[34]发现，当向“二次打击”模型的小鼠给予脐带血单核细胞治疗时，与未予治疗的“二次打击”模型的小鼠相比，其肺泡隔厚度正常化，以及其炎症因子，如 IL-1 β 也明显减少。

二次打击模型将宫内缺氧与生后低氧相结合，这与临床上诱发 BPD 的过程很接近，而且与仅生后低氧的动物模型相比较，二次打击模型动物出生时，其体重明显降低，这与临床上很多早产儿宫内生长发育受到抑制的情况很符合。

1.7 转基因 BPD 模型

转基因模型需要把动物暴露于高氧或其它的致病因素下，研究某一基因表达的改变对肺发育的影响。Bry 等^[35]使用细支气管上皮细胞分泌蛋白启动因子控制的多西环素诱导系统，制造在一定条件下表达 IL- β 的围产期小鼠模型来研究 IL- β 表达水平的增加和 BPD 表型的关系，发现 IL- β 的高表达导致呼吸窘迫及胸部凹陷症状，尽管出生时其体重较为正常，但生后的生长出现严重抑制，肺组织中肺泡隔的减少和肺血管的异常，杯状细胞增生和气道平滑肌细胞增生，中性粒细胞和巨噬细胞的化学趋化因子水平增高，这些病理生理学改变与 BPD 一致。该研究还发现在不同的时间点上对 IL- β 的表达水平进行调节时，其肺组织病理生理学会产生非常显著的差异，而且在肺囊泡期中期，IL- β 的高表达对肺发育的影响最大，死

亡率也最高^[36]。其它的转基因模型还有 IFN- γ 过表达模型、TGF- β 过表达模型和促黑素细胞激素抑制因子 (MIF) 基因敲除模型^[37-39]。

转基因模型为研究单个基因表达的改变对 BPD 表型产生的影响提供了许多非常有用的信息，转基因模型不受高氧的影响，而且对基因的调节具有瞬时性和组织特异性，不仅如此，该模型可以在不同的时间点上对基因表达进行调节。该模型的不足之处在于虽然早产 BPD 患儿肺组织内有多种细胞因子水平的增高，但是转基因模型中细胞因子水平远远超过了 BPD 患儿，这可能使得研究者们高估了细胞因子在 BPD 中的致病作用，再者，由于 BPD 是一个多因素导致的疾病，单一基因表达的改变可能无法真实的模拟临床 BPD 患儿。

综上所述，以上各种支气管发育不良的造模方法为研究 BPD 的发病机制、病理生理基础及其防治措施提供了可靠的动物模型，不同的造模方法诱导肺泡发育产生不同的病理生理结局，造模的效率均不相同，研究者应根据研究目的加以选择。

[参 考 文 献]

- [1] 熊曾, 罗自强, 岳少杰. 对支气管肺发育不良从“经典型”向“新型”转变的思考[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(12): 1-4.
- [2] Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia[J]. N Engl J Med, 1967, 276(7): 357-368.
- [3] Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, et al. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(Suppl 1): S69-S73.
- [4] Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandiali S, et al. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades[J]. Paediatr Child Health, 2013, 18(2): 86-90.
- [5] Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(Suppl 3): S3-S5.
- [6] Bhandari A, McGrath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Perinatol, 2013, 37(2): 132-137.
- [7] Filippone M, Bonetto G, Corradi M, et al. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term[J]. Eur Respir J, 2012, 40(5): 1253-1259.
- [8] Wang H, Gao X, Liu C, et al. Morbidity and mortality of neonatal respiratory failure in China: surfactant treatment in very immature infants[J]. Pediatrics, 2012, 129(3): e731-e740.

- [9] Yang H, Fu J, Xue X, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in bronchopulmonary dysplasia of newborn rats[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(11): 1112-1123.
- [10] Sun H, Choo-Wing R, Fan J, et al. Small molecular modulation of macrophage migration inhibitory factor in the hyperoxia-induced mouse model of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Respir Res*, 2013, 14: 27.
- [11] Warner BB, Stuart LA, Papes RA, et al. Functional and pathological effects of prolonged hyperoxia in neonatal mice[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(1 Pt 1): L110-L117.
- [12] Wang M, Luo Z, Liu S, et al. Glutamate mediates hyperoxia-induced newborn rat lung injury through N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(3): 260-267.
- [13] Buczynski BW, Yee M, Paige Lawrence B, et al. Lung development and the host response to influenza A virus are altered by different doses of neonatal oxygen in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(10): L1078-L1087.
- [14] Sherman MP, Evans MJ, Campbell LA. Prevention of pulmonary alveolar macrophage proliferation in newborn rabbits by hyperoxia[J]. *J Pediatr*, 1988, 112(5): 782-786.
- [15] Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH. Histologic evidence of intrapulmonary anastomoses by three-dimensional reconstruction in severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(5): 474-481.
- [16] Hadchouel A, Franco-Montoya ML, Delacourt C. Altered lung development in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100(3): 158-167.
- [17] Nold MF, Mangan NE, Rudloff I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(35): 14384-14389.
- [18] Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs[J]. *J Appl Physiol*(1985), 1997, 83(4): 1054-1061.
- [19] Hillman NH, Moss TJ, Nitsos I, et al. Moderate tidal volumes and oxygen exposure during initiation of ventilation in preterm fetal sheep[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(6): 593-599.
- [20] Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life[J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39(4): 769-783.
- [21] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2126-2136.
- [22] Ali Z, Schmidt P, Dodd J, et al. Bronchopulmonary dysplasia: a review[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(2): 325-333.
- [23] 王伟, 蔡丽霞, 崔志瑞, 等. 早产大鼠宫内感染肺损伤时支气管肺泡灌洗液及肺组织中脂肪型脂肪酸结合蛋白的表达[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(1): 44-47.
- [24] Kallapur SG, Presicce P, Sentharamaikannan P, et al. Intra-amniotic IL-1 β induces fetal inflammation in rhesus monkeys and alters the regulatory T cell/IL-17 balance[J]. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1102-1109.
- [25] Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies?[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(1): 111-126.
- [26] Ambalavanan N, Nicola T, Hagoood J, et al. Transforming growth factor-beta signaling mediates hypoxia-induced pulmonary arterial remodeling and inhibition of alveolar development in newborn mouse lung[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(1): L86-L95.
- [27] Olave N, Nicola T, Zhang W, et al. Transforming growth factor- β regulates endothelin-1 signaling in the newborn mouse lung during hypoxia exposure[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(9): L857-L865.
- [28] Berger J, Bhandari V. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term mouse models[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(12): L936-L947.
- [29] Huo H, Luo Z, Wang M, et al. MicroRNA expression profile in intrauterine hypoxia-induced pulmonary hypoplasia in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3): 747-753.
- [30] 张爱民, 王娟梅, 方亦兵, 等. 宫内缺氧对新生大鼠肺血管发育及肺血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(11): 1104-1109.
- [31] Harding R, Maritz G. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17(2): 67-72.
- [32] Ratner V, Slinko S, Utkina-Sosunova I, et al. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2009, 95(4): 299-305.
- [33] Gortner L, Monz D, Mildau C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in a double-hit mouse model induced by intrauterine hypoxia and postnatal hyperoxia: closer to clinical features?[J]. *Ann Anat*, 2013, 195(4): 351-358.
- [34] Monz D, Tutdibi E, Mildau C, et al. Human umbilical cord blood mononuclear cells in a double-hit model of bronchopulmonary dysplasia in neonatal mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74740.
- [35] Bry K, Whitsett JA, Lappalainen U. IL-1 β disrupts postnatal lung morphogenesis in the mouse[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(1): 32-42.
- [36] Hogmalm A, Bäckström E, Bry M, et al. Role of CXC chemokine receptor-2 in a murine model of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 47(6): 746-758.
- [37] Aghai ZH, Saslow JG, Mody K, et al. IFN- γ and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(1): 8-13.
- [38] Harijith A, Choo-Wing R, Cataltepe S, et al. A role for matrix metalloproteinase 9 in IFN γ -mediated injury in developing lungs: relevance to bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(5): 621-630.
- [39] Sun H, Choo-Wing R, Sureshabu A, et al. A critical regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in hyperoxia-induced injury in the developing murine lung[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60560.

(本文编辑: 王庆红)