

A Study on the Regulation of MMP-9 and Other Inflammatory Factors in Rat Acute Lung Injury by Different Doses of Ulinastatin

Hao CHEN¹, Chao ZHOU¹, Xiao Ning LI¹, Li Min QIAO² & Feng HU³*

¹ Department of Respiratory Medicine, Zhoupu Hospital of Pudong New Area, Shanghai 200138, China.

² Department of internal medicine, Lianyang Community health service center, Pudong New Area, 200134, Shanghai, China.

³ Department of respiration, Shanghai Tongren hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China.

SUMMARY. The aim of this study is to research and compare levels of MMP-9, TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 through different doses of ulinastatin (UTI). Furthermore, the mechanism of UTI against acute lung injury (ALI) induced by sepsis was explored using methods of cecal ligation and puncture. An animal model was established, in which 78 rats were randomly divided into three groups ($n = 26$): CLP group (ALI group), UTI 50,000 U/kg group (UTI1 group), and UTI 100,000 U/kg group (UTI2 group); six rats were treated as controls. A corresponding dose of UTI was given immediately after surgery in the UTI treatment groups. Blood samples and lung tissues were collected. Survival rate, lung wet weight index, pathology scores of the lung, as well as MMP-9, TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 serum levels were detected at every time point. MMP-9, TNF- α , IL-8, IL-6 and IL-10 were determined by double antibody sandwich ELISA assay, and statistical analysis was performed. After using UTI intervention, lung injury was alleviated and no significant change in survival rate occurred. Furthermore, inflammatory mediators declined in each group, in which both the UTI1 and UTI2 groups had a descending trend compared with the ALI group; and this significantly decreased compared with the 48 h ALI group ($P < 0.01$). TNF- α markedly increased in the ALI group, but this trend decreased in the UTI1 and UTI2 groups. IL-8 was elevated at every point in the ALI group, but this significantly decreased in the UTI1 and UTI2 groups, compared with the 48 h ALI group ($P < 0.01$). The UTI1 and UTI2 groups revealed a descending trend compared with the ALI group, and the UTI2 group significantly decreased compared with the 24 h ALI group ($P < 0.05$). Both the UTI1 and UTI2 groups decreased compared with the ALI group, although there was no significant difference. The most significant decrease was observed in MMP-9 and IL-8 ($P < 0.01$). UTI plays a protective role against lung injury by inhibiting inflammatory factors such as MMP-9 and IL-8. This study may provide a new clue in the treatment of ALI.

RESUMEN. El objetivo de este estudio es investigar y comparar los niveles de MMP-9, TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10 través de diferentes dosis de ulinastatina (UTI). Además, el mecanismo de acción de UTI sobre la lesión pulmonar aguda (ALI) inducida por la sepsis se exploró mediante métodos de ligadura y punción cecal. Se estableció un modelo animal en el que 78 ratas fueron divididas aleatoriamente en tres grupos ($n = 26$): grupo CLP (grupo ALI), grupo UTI 50 000 U/kg (grupo UTI1), y grupo UTI 100.000 U/kg (grupo UTI2) y seis ratas tratadas como controles. Una dosis correspondiente de UTI se dio inmediatamente después de la cirugía en los grupos en tratamiento con UTI. Se recogieron muestras de sangre y los tejidos pulmonares. La tasa de supervivencia, el índice de peso húmedo de pulmón, los valores de la patología de pulmón, así como los niveles en suero de MMP-9, TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10 se detectaron en cada tiempo. MMP-9, TNF- α , IL-8, IL-6 e IL-10 se determinaron mediante doble ensayo sandwich de anticuerpo de ELISA y se realizó el análisis estadístico. Después de usar UTI, la lesión pulmonar se alivió y no se produjo ningún cambio significativo en la tasa de supervivencia. Además, los mediadores de la inflamación se redujeron en cada grupo, en el que los grupos UTI1 y UTI2 mostraron una tendencia descendente en comparación con el grupo ALI; esto disminuyó significativamente en comparación con el grupo ALI 48 h ($P < 0,01$). TNF- α aumentó notablemente en el grupo de ALI, pero esta tendencia se redujo en los grupos UTI1 y UTI2. IL-8 fue elevada en cada punto en el grupo de ALI, pero esto disminuyó significativamente en los grupos de UTI1 y UTI2, en comparación con el grupo ALI en 48 h ($P < 0,01$). Los grupos UTI1 y UTI2 revelaron una tendencia descendente en comparación con el grupo de ALI y el grupo UTI2 disminuyó significativamente en comparación con el grupo ALI de 24 h ($P < 0,05$). Los decesos disminuyeron en los grupos UTI1 y UTI2 en comparación con el grupo ALI, aunque no hubo diferencias significativas. La disminución más significativa se observó en MMP-9 e IL-8 ($P < 0,01$). UTI juega un papel protector contra la lesión pulmonar mediante la inhibición de los factores inflamatorios tales como MMP-9 e IL-8. Este estudio puede proporcionar una nueva pista en el tratamiento de ALI.

KEY WORDS: inflammatory factors, lung injury, MMP-9, sepsis, UTI.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: fenghu1969@sina.com