

种朋贵,丁瑜,高鸿. 七氟醚对单肺通气致肺损伤保护作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(4): 82 – 87.
Zhong PG, Ding Y, Gao H. Protective effects of sevoflurane on lung injury induced by one-lung ventilation in rabbits [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(4): 82 – 87.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.04.014

七氟醚对单肺通气致肺损伤保护作用研究

种朋贵¹, 丁瑜¹, 高鸿^{2*}

(1. 贵阳中医学院第二附属医院, 贵阳 550003; 2. 贵州医科大学附属医院, 贵阳 550004)

【摘要】 目的 探讨七氟醚对单肺通气(one-lung ventilation, OLV)所致兔急性肺损伤后的保护作用及机制。方法 采用 36 只白兔随机分为 3 组,分别为假手术组、单肺通气组、单肺通气+七氟醚组。其中单肺通气+七氟醚组按七氟醚浓度不同分为几个亚组。采用 ELISA 法检测兔肺组织中花生四烯酸(arachidonic acid, AA)含量,同时测定肺 W/D 值,通过 HE 染色观察肺组织形态学变化;采用 RT-qPCR 法检测肺组织中 Clara 细胞分泌蛋白(CCSP)和胞质型磷脂酶 A₂(C-PLA₂) mRNA 表达水平;采用 Western blot 法检测肺组织中 CCSP 和 C-PLA₂ 蛋白表达。结果 单肺通气组肺组织中花生四烯酸含量、肺损伤程度及 C-PLA₂ 蛋白和 mRNA 表达水平均较假手术组明显增加($P<0.05$),而 CCSP 蛋白和 mRNA 表达水平明显降低($P<0.05$);单肺通气+七氟醚组兔肺组织中花生四烯酸、肺损伤及肺组织 C-PLA₂ 蛋白和 mRNA 表达水平较单肺通气组下降($P<0.05$),而 CCSP 蛋白和 mRNA 表达增加;单肺通气+不同浓度七氟醚组肺组织中花生四烯酸含量、肺损伤程度及 C-PLA₂ 蛋白和 mRNA 表达水平随浓度的增加而逐渐降低($P<0.05$),而 CCSP 蛋白及 mRNA 表达无显著性差异。结论 七氟醚保护单肺通气所致肺损伤的作用机制可能与下调 C-PLA₂ 途径,减少肺组织中 AA 生成有关。

【关键词】 花生四烯酸;七氟醚;胞质型磷脂酶 A₂;Clara 细胞分泌蛋白

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856(2019) 04-0082-06

Protective effects of sevoflurane on lung injury induced by one-lung ventilation in rabbits

ZHONG Penggui¹, DING Yu¹, GAO Hong^{2*}

(1. The Second Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China.
2. Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004)

【Abstract】 **Objective** To study the protective effect and mechanism of action of sevoflurane on the acute lung injury in rabbits with one-lung ventilation. **Methods** Thirty-six rabbits were randomly divided into three groups: sham-operation group, one-lung ventilation group, and one-lung ventilation + sevoflurane group. The sevoflurane concentration in the one-lung ventilation + sevoflurane group was varied to create several subgroups. The level of arachidonic acid in lung tissue of rabbits was determined by ELISA, and the W/D value of lung was measured. The morphological changes of lung tissue were examined pathology. The expression levels of Clara cell secretory protein (CCSP) and cytoplasmic phospholipase A2 (C-PLA₂) mRNA in the lung tissue were determined by RT-qPCR. The expression levels of CCSP and C-PLA₂ protein in lung tissue were detected by western blotting. **Results** The level of arachidonic acid, the degree of lung injury, and the expression of C-PLA₂ protein and mRNA in the lung tissue of the one-lung ventilation group were

[基金项目] 贵州省卫计委科学技术(gzwbkj2014-2-122)。
[作者简介] 种朋贵(1980—),男,副主任医师,研究方向:心血管麻醉基础及临床研究。E-mail: streemoney@163.com
[通信作者] 高鸿(1965—),男,教授,研究方向:围术期器官保护。E-mail: 2169627@qq.com

significantly higher than those of the sham operation group ($P < 0.05$), while the expression levels of CCSP protein and mRNA were significantly lower ($P < 0.05$). Arachidonic acid, lung injury, C-PLA₂ protein, and mRNA expression in the lung tissue of rabbits in the one-lung ventilation + sevoflurane group were lower than those in the one-lung ventilation group ($P < 0.05$), while CCSP protein and mRNA expression levels were increased. The level of arachidonic acid, the degree of lung injury, and the expression of C-PLA₂ protein and mRNA in lung tissue of the one-lung ventilation + sevoflurane group were decreased with increasing sevoflurane concentration ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the expression of CCSP protein and mRNA. **Conclusions** The protective mechanism of sevoflurane against lung injury induced by one-lung ventilation may be related to downregulation of the C-PLA₂ pathway and reduction of arachidonic acid production in the lung tissue.

[Keywords] Sevoflurane; arachidonic acid; C-PLA₂; Clara cell secretory protein

目前单肺通气(OLV)广泛应用于肺叶切除、胸科、食管癌等手术,目的是为了给手术提供有效的手术视野,同时防止将健康肺污染。但 OLV 在实际操作中,可导致肺组织内大量炎症因子分泌^[1],持续 2 h 以上可引起急性肺损伤(acute lung injury, ALI),其原因可能是 OLV 过程中两侧肺组织含水量存在差异,肺泡腔中的压力差会使肺上皮细胞病理改变和异常出血。因此,有效控制肺部感染,不但对患者预后有益,同时对提高患者生活质量也有益。

Giraud 等^[2]对 ALI 小鼠模型研究发现,使用氟烷能降低支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平,同时减轻肺组织内粒细胞的浸润,第一次提出吸入麻醉药的肺保护效应。七氟醚是临床常用挥发性麻醉药,近年来许多研究表明七氟醚对 OLV 所致肺损伤产生保护效应^[3-4],但其作用机制并未完全阐明,且是否与花生四烯酸及其代谢产物有关,尚未有报道。因此本研究为防治 OLV 所致肺损伤寻找新的干预途径提供一定依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

2 月龄 36 只健康日本大白兔(体重 2.0~2.2 kg),雌雄不限,购买自北京华阜康生物科技股份有限公司[SCXK(京)2014-0004]。实验在贵州医科大学麻醉学院科研平台进行[SYXK(贵)2015-0023]。将白兔随机分为 3 组,分别为假手术组(S 组, $n=6$),单肺通气组(OLV 组, $n=6$)、单肺通气+七氟醚组(OS 组, $n=24$)。而单肺通气+七氟醚组根据七氟醚浓度进一步分为 1 vol%、2 vol%、3 vol%、4 vol% 浓度亚组($n=6$)。经贵阳中医学院第二附属医院实验伦理委员会审核并批准(伦理审批号:2018-3-1-7)。

假手术组:肌注氯胺酮 25 mg/kg 后,仰卧固定,

行兔颈切开,暴露分离右侧颈静脉、气管及左侧颈总动脉;单肺通气组则是导管调整至右主支气管,通气 2 h,后进行 1 h 双肺通气;单肺通气+七氟醚组实施方法与单肺通气组相同,但给予不同浓度七氟醚。

1.2 主要试剂与仪器

七氟醚(日本丸石制药),花生四烯酸(AA)检测试剂盒(上海樊克生物科技有限公司),C-PLA₂ 抗体、CCSP 抗体(购于 Sigma 公司),TRIzol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司),逆转录和 PCR 反应试剂(日本 TaKaRa 公司),9600 PCR 扩增仪(美国 PE 公司),多功能麻醉机(美国 Datex Ohmeda)。

1.3 实验方法

1.3.1 肺组织标本采集

RT-qPCR 及 Western blot 法取右肺中叶组织进行 C-PLA₂、CCSP mRNA 及蛋白检测。取右肺上叶组织采用 ELISA 检测花生四烯酸含量。而 HE 染色及测定 W/D 比值取右肺下叶组织。

1.3.2 肺 W/D 比值

取兔右肺下叶组织称重,然后放入 80℃ 恒温烤箱中 3 d 至恒重再称重,两次称重之比为 W/D 值。

1.3.3 肺组织 HE 染色及评分

将各组肺组织用 4% 多聚甲醛中固定,脱水后石蜡包埋,切片作 HE 染色,观察其形态组织学差异;肺组织 HE 切片依据中性粒细胞浸润、间质和肺泡水肿、肺泡内充血程度进行评分,将无、轻、中、重、极重度病变分别评为 0、1、2、3、4 分。计算 4 项指标的总分为肺组织病理学评分。

1.3.4 ELISA 法检测肺组织中花生四烯酸含量

取兔右肺上叶组织,按 ELISA 试剂盒说明书操作检测花生四烯酸含量。

1.3.5 RT-qPCR 检测兔肺组织 C-PLA₂、CCSP mRNA 表达水平

分别取各组兔肺组织 30 mg,按总 RNA 提取试

剂盒、逆转录试剂盒说明书分别提取各组总 RNA 及逆转录合成 cDNA 模板,取 2 μ L cDNA 用于 RT-PCR 反应。 β -actin 作为内参,上游引物:5'-AGCCCAAGCCAGGATACACT-3';下游引物:5'-CAGGGAACAATA GGCACAAACG-3';C-PLA₂ 上游引物:5'-TCTAGCGCAGTCGATCATCAAT-3';下游引物:5'-AACCCCCCTAACTTCTAGA-3'。CCSP 上游引物:5'-GCTCCCCGTGTCGTCTA CTCC-3';下游引物:5'-GTTACCCTCTCTCTCCTGG-3'。RT- qPCR 反应条件:预变性 94℃ 30 s,变性 95℃ 15 s,退火 60℃ 30 s,40 个循环,独立实验重复 3 次。用系统软件进行结果分析:样品的相对表达用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.3.6 Western blot 法检测兔肺组织中 C-PLA₂、CCSP 蛋白水平

在肺组织(50 mg)中加 1 mL 裂解液,冰上均浆,4℃ 离心 10 min,经 BCA 法蛋白定量后上样,SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白质:制备 5% 浓缩胶及 12% 的分离胶。电泳:调解电压至 80 V、90 min 后转为 100 V 至溴酚蓝跑至距分离胶底部 0.5 cm 时停止。转膜:280 mA 恒流 1 h,结束后关闭电源取出 PVDF 膜,在丽春红染液中浸泡 10 min,如有条带显现说明转膜成功,采用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液封闭 1.5 h。加一抗,4℃ 冰箱过夜。加二抗 37℃ 2 h,结束后用 TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,后显影。用 Quantity One 软件对蛋白质条带进行分析,测定其吸光度值。目的蛋白的相对表达强度=目的蛋白的吸光度值/GAPDH 的吸光度值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行分析。计量资料采用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,数据服从正态分布及方差齐性,使用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

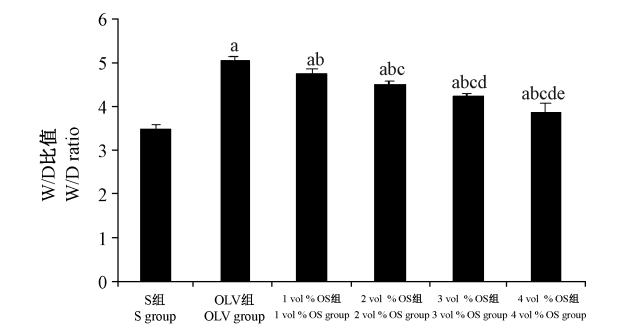
2.1 肺 W/D 比值

OLV 组、OS 组肺 W/D 比值较 S 组显著上升($P<0.05$);不同浓度 OS 组 W/D 比值较 OLV 组明显下降($P<0.05$);不同浓度 OS 组 W/D 比值随着七氟醚浓度增加而下降($P<0.05$)。

2.2 肺组织 HE 染色及评分

假手术组(S 组)肺组织无明显病理改变;单肺通气组(OLV 组)肺内发现大量出血,肺泡壁增厚和渗出,肺泡腔内有很多炎性细胞及红细胞浸润;单肺通气+七氟醚组(OS 组)随着七氟醚浓度增加,肺

泡壁增厚及渗出情况减轻,同时肺泡腔内炎性细胞及红细胞浸润也逐渐减轻,详见图 2。肺组织病理学评分详见图 3。



注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 OLV 组比较,^b $P<0.05$;与 1 vol%OS 组比较,^c $P<0.05$;与 2 vol%OS 组比较,^d $P<0.05$;与 3 vol%OS 组比较,^e $P<0.05$ 。

图 1 肺 W/D 比值($n=6$)

Note. Compared with S group, ^a $P<0.05$. Compared with OLV group, ^b $P<0.05$. Compared with 1 vol%OS group, ^c $P<0.05$. Compared with 2 vol%OS group, ^d $P<0.05$. Compared with 3 vol%OS group, ^e $P<0.05$.

Figure 1 Values of the lung W/D ratio

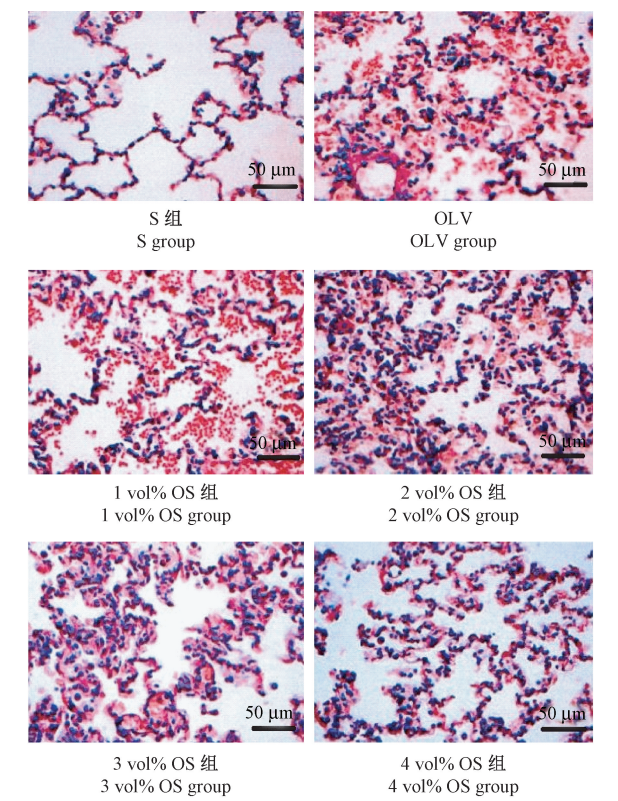


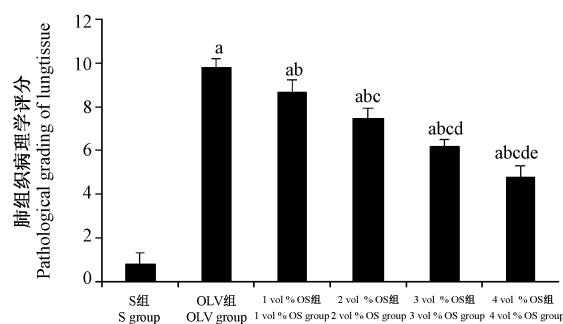
图 2 各组兔肺组织 HE 染色($\times 400$)
Figure 2 Pathological changes of the rabbits lung tissue in each group

2.3 ELISA 法检测肺组织中花生四烯酸含量

OLV 组、OS 组肺组织中 AA 含量较 S 组显著上升 ($P < 0.05$); 不同浓度 OS 组肺组织中 AA 含量较 OLV 组明显下降 ($P < 0.05$); 不同浓度 OS 组 AA 含量随着七氟醚浓度增加而下降 ($P < 0.05$)。见图 4。

2.4 各组肺组织中 C-PLA₂、CCSP mRNA 表达水平

不同浓度 OS 组肺组织中 C-PLA₂ mRNA 表达水平较 OLV 组明显下降 ($P < 0.05$), 而肺组织中

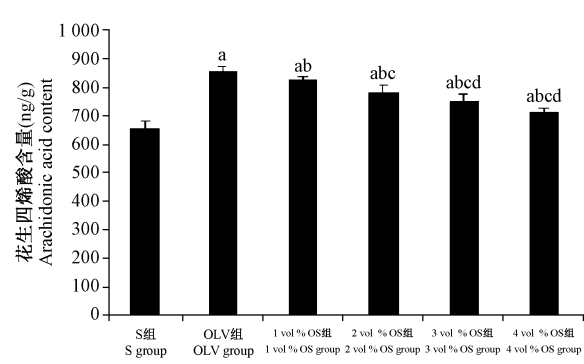


注: 与 S 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 OLV 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 1 vol%OS 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 2 vol%OS 组比较, ^d $P < 0.05$; 与 3 vol%OS 组比较, ^e $P < 0.05$ 。

图 3 肺组织病理学评分 ($n = 6$)

Note. Compared with S group, ^a $P < 0.05$. Compared with OLV group, ^b $P < 0.05$. Compared with 1 vol%OS group, ^c $P < 0.05$. Compared with 2 vol%OS group, ^d $P < 0.05$. Compared with 3 vol%OS group, ^e $P < 0.05$.

Figure 3 Pathological grading of lung tissue



注: 与 S 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 OLV 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 1 vol%OS 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 2 vol%OS 组比较, ^d $P < 0.05$; 与 3 vol%OS 组比较, ^e $P < 0.05$ 。

图 4 各组肺组织中花生四烯酸含量 ($n = 6$)

Note. Compared with S group, ^a $P < 0.05$. Compared with OLV group, ^b $P < 0.05$. Compared with 1 vol%OS group, ^c $P < 0.05$. Compared with 2 vol%OS group, ^d $P < 0.05$. Compared with 3 vol%OS group, ^e $P < 0.05$.

Figure 4 Levels of arachidonic acid in the lung tissues of each group

CCSP mRNA 表达水平明显上升 ($P < 0.05$); OLV 组和 OS 组肺组织中 C-PLA₂ mRNA 表达水平较 S 组明显上升 ($P < 0.05$), 而肺组织中 CCSP mRNA 表达水平明显下降 ($P < 0.05$); OS 组肺组织中 C-PLA₂ mRNA 表达水平随着七氟醚浓度的提高逐渐下降 ($P < 0.05$), 而 CCSP mRNA 表达水平无明显差异。见图 5。

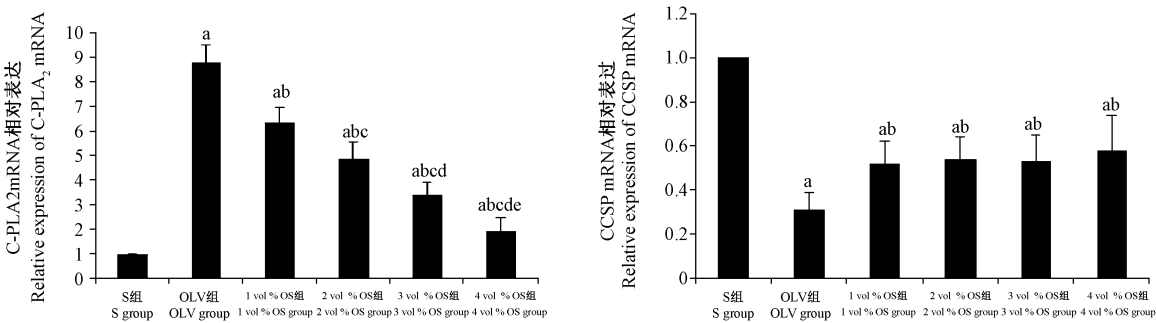
2.5 Western blot 检测结果

OLV 组和 OS 组肺组织中 C-PLA₂ 蛋白表达较 S 组明显上升 ($P < 0.05$), 而 CCSP 蛋白表达较 S 组明显下降 ($P < 0.05$); 不同浓度 OS 组肺组织中 C-PLA₂ 蛋白表达水平较 OLV 组明显下降 ($P < 0.05$), 而 CCSP 蛋白表达较 OLV 组明显上升 ($P < 0.05$); 随着七氟醚浓度的提高, OS 组肺组织中 C-PLA₂ 蛋白表达水平逐渐下降 ($P < 0.05$), 而 CCSP 蛋白表达水平无明显差异。见图 6。

3 讨论

随着胸外科手术发展, 单肺通气在其应用日益广泛。许多研究表明^[5]: 长时间单肺通气可引起炎症反应, 导致肺损伤, 如果单肺通气时间超过 2 h 则可能引发急性肺损伤。ALI 发病原因不仅与炎性细胞、因子介导的氧化应激反应存在关系, 同时与机械性损伤、容量伤有关^[6], 主要表现为炎性介质水平升高以及肺水肿为主的肺损伤。而花生四烯酸 (AA) 在多种炎症介质中被认为是内源性致炎因子的重要来源^[7]。

研究证实, 磷脂酶 A₂ 广泛分布于皮肤、胃肠道、肺部、心血管等部位可调控花生四烯酸 (AA) 生成^[8], 而花生四烯酸及其代谢产物具有聚集白细胞、增加血管通透性等作用。研究表明 PLA₂ 在花生四烯酸生成中起到限速酶作用, 在 PLA₂ 家族中, 胞质型 PLA₂ 是对 Sn-2 位的 AA 具有优先选择性^[9], 在 AA 类产物及后续炎症中具有重要作用。当发生炎症时, C-PLA₂ 的活化水平某种程度决定了 AA 的产生量, 敲除 C-PLA₂ 基因大鼠可减轻炎症的发生^[10], 但肺 Clara 细胞分泌蛋白 (CCSP) 被认为是 PLA₂ 的内源性抑制剂。文献报道, 对脂多糖和呼吸机诱导的肺损伤, CCSP 能够抑制 C-PLA₂ 表达而起到保护作用^[11]。本实验发现, OLV 组兔肺组织中 C-PLA₂ mRNA 和蛋白表达水平、W/D 值、肺组织病理学评分和 AA 含量较 S 组明显增加, 肺组织损伤明显, 而 CCSP mRNA 和蛋白表达水平明显下降。

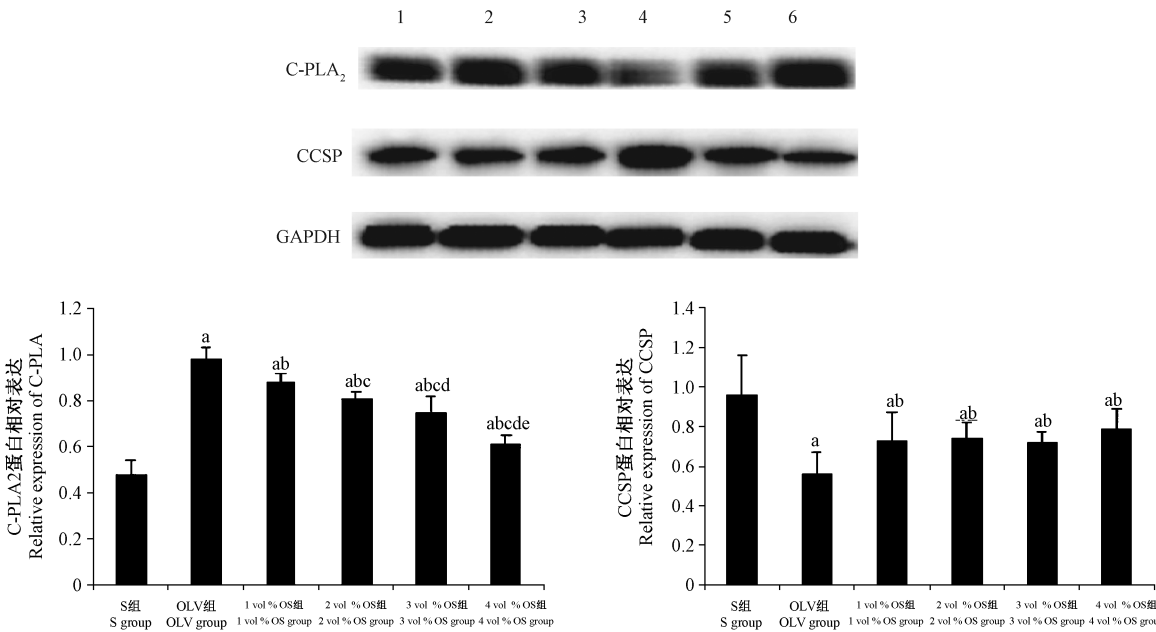


注:与 S 组比较,^a $P < 0.05$;与 OLV 组比较,^b $P < 0.05$;与 1 vol%OS 组比较,^c $P < 0.05$;与 2 vol%OS 组比较,^d $P < 0.05$;与 3 vol%OS 组比较,^e $P < 0.05$ 。

图 5 各组肺组织中 C-PLA₂、CCSP mRNA 表达水平($n=6$)

Note. Compared with S group, ^a $P < 0.05$. Compared with OLV group, ^b $P < 0.05$. Compared with 1 vol%OS group, ^c $P < 0.05$. Compared with 2 vol%OS group, ^d $P < 0.05$. Compared with 3 vol%OS group, ^e $P < 0.05$.

Figure 5 Expression levels of C-PLA₂ and C CSP mRNA in the lung tissue of each group



注:1: 3 vol%OS 组;2: 1 vol%OS 组;3: 2 vol%OS 组;4: S 组;5: 4 vol%OS 组;6: OLV 组。与 S 组比较,^a $P < 0.05$;与 OLV 组比较,^b $P < 0.05$;与 1 vol%OS 组比较,^c $P < 0.05$;与 2 vol%OS 组比较,^d $P < 0.05$;与 3 vol%OS 组比较,^e $P < 0.05$ 。

图 6 Western blot 检测肺组织中 C-PLA₂、CCSP 蛋白表达($n=6$)

Note. 1,3 vol%OS group;2,1 vol%OS group;3,2 vol%OS group;4,S group;5, 4 vol%OS group;6, OLV group. Compared with S group, ^a $P < 0.05$. Compared with OLV group, ^b $P < 0.05$. Compared with 1 vol%OS group, ^c $P < 0.05$. Compared with 2 vol%OS group, ^d $P < 0.05$. Compared with 3 vol%OS group, ^e $P < 0.05$.

Figure 6 Expression of C-PLA₂ and CCSP proteins in the lung tissue determined by Western blot

这一结果说明,OLV 对 CCSP mRNA 和蛋白起到抑制作用,同时上调 C-PLA₂ 表达引起 AA 大量生成,诱发急性肺损伤。

七氟醚是目前广泛应用于临床的麻醉药,其血气分配系数低,对呼吸道刺激小,可控性强。文献报道,在手术期间使用七氟醚较丙泊酚更能降低支

气管肺泡灌洗液中 IL-1 β 、IL-8 的浓度,这表明七氟醚可以减轻单肺通气后肺泡内的炎症反应^[12]。Kim 等^[3]对家兔机械通气模型发现,采用 0.8%七氟醚可以抑制 ERK1/2 通路活化,表现为模型家兔的氧合功能明显改善,同时肺损伤程度减轻,支气管肺泡灌洗液中 IL-8 释放下降。在本实验中,实验人员

建立了单肺通气+不同浓度七氟醚组,结果显示给予不同浓度七氟醚后,单肺通气兔肺组织中 C-PLA₂ mRNA 和蛋白表达水平、W/D 值、肺组织病理学评分和 AA 含量较 OLV 组明显下降,而 CCSP mRNA 和蛋白表达水平明显上升。这一结果说明,七氟醚能够激活 CCSP 的表达,从而抑制 C-PLA₂ 表达进而生成的 AA 下降,发挥单肺通气所致急性肺损伤的保护作用。同时,不同组兔肺组织病理学评分、C-PLA₂ mRNA 和蛋白表达水平以及 AA 含量均随着七氟醚浓度增加而逐渐下降,具有线性关系,而 CCSP 表达水平并未随七氟醚浓度增加而明显变化,这提示七氟醚抑制 C-PLA₂ 表达还可能其他机制有关。

研究发现,单肺通气对肺组织中 C-PLA₂ 的调控与激活 NF-κB 有关,活化后的 NF-κB 在细胞核内与启动子结合,调控不同基因表达^[13]。还有研究表明,NADPH 氧化酶、MAPKs、AP-1 等都与 C-PLA₂ 激活有关^[14-15]。而七氟醚对 NADPH 氧化酶、MAPKs、AP-1 等因子又有抑制作用^[16]。因此,七氟醚对 C-PLA₂ 的抑制作用可能与别的因子有关,还需进一步研究。而对 CCSP mRNA 和蛋白表达水平并未随七氟醚浓度增加而明显变化这一现象,考虑七氟醚浓度对 CCSP 表达是否具有封顶效应,这还有待进一步研究。

目前支气管麻醉伴随胸科手术日益增多,在单肺通气时,不仅需要发挥其优点,也要尽可能避免所带来的肺损伤。实验结果表明,七氟醚可以抑制单肺通气时急性肺损伤,减轻病理学改变,其机制可能与抑制 C-PLA₂ 表达,进而使生成的 AA 下降,发挥单肺通气所致急性肺损伤的保护作用,但抑制 C-PLA₂ 表达是否由上调 CCSP 表达来实现,仍需进一步研究。

参考文献:

[1] Gao W, Liu DD, Li D, et al. Effect of therapeutic hyper-capnia on inflammatory responses to one-lung ventilation in lobectomy patients[J]. Anesthesiology, 2015, 122 (6): 1235-1252.

[2] Giraud O, Seince PF, Rolland C, et al. Halothane reduces the early lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mechanically ventilated rats[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 (6): 2278-2286.

[3] Kim SH, Li M, Pyeon TH, et al. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through

inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction[J]. Korean J Anesthesiol, 2015, 68(1): 62-69.

[4] Sun XJ, Li XQ, Wang XL, et al. Sevoflurane inhibits nuclear factor-kappaB activation in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory lung injury via Toll-like receptor 4 signaling[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122752.

[5] Bhargava R, Janssen W, Altmann C, et al. Intratracheal IL-6 protects against lung inflammation in direct, but not indirect, causes of acute lung injury in mice[J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e61405

[6] 郭磊,刘龙丁,梅俊杰. 酸吸入性肺损伤小鼠模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(4): 347-352.

[7] Kometani T, Okamoto T, Yoshida S, et al. Acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61(9): 504-512.

[8] Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, et al. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology[J]. Clin Sci(Lond), 2007, 112(8): 417-428.

[9] Leslie CC. Regulation of arachidonic acid availability for eicosanoid production[J]. Biochem Cell Biol, 2004, 82(1): 1-17.

[10] Uozumi N, Shimizu T. Roles for cytosolic phospholipase A2alpha as revealed by gene-targeted mice[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2002, 68-69: 59-69.

[11] Yoshikawa S, Miyahara T, Reynolds SD, et al. Clara cell secretory protein and phospholipase A2 activity modulate acute ventilator-induced lung injury in mice[J]. J Appl Physiol (1985), 2005, 98(4): 1264-1271.

[12] Schilling T, Kozian A, Senturk M, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients[J]. Anesthesiology, 2011, 115(1): 65-74.

[13] Catrysse L, Van Loo G. Inflammation and the metabolic syndrome: The tissue-specific functions of NF-κB [J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(6): 417-29.

[14] Cheng SE, Luo SF, Jou MJ, et al. Cigarette smoke extract induces cytosolic phospholipase A2 expression via NADPH oxidase, MAPKs, AP-1, and NF-kappaB in human tracheal smooth muscle cells[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(7): 948-960.

[15] Fan Z, Jian S, Thomas G, Wood, et al. Alteration in the activation state of new inflammation associated targets by phospholipase A2-Activating protein (PLAA) [J]. Cell signal, 2008, 20(5): 844-861.

[16] Wang H, Lu S, Yu Q, et al. Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-inflammatory effects [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3: 604-615.

[收稿日期] 2018-09-17