

王清兵, 路超, 于刚. 基于 TLR4 通路依托咪酯对感染性休克大鼠急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 42-47.

Wang QB, Lu C, Yu G. Protective effect of etomidate on acute lung injury in rats with septic shock via the TLR4 pathway [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(11): 42-47.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 11. 007

基于 TLR4 通路依托咪酯对感染性休克大鼠急性肺损伤的保护作用研究

王清兵^{1*}, 路超², 于刚¹

(1.滨州市中心医院麻醉科,山东 滨州 251700;2.滨州市中心医院产房,山东 滨州 251700)

【摘要】 目的 探讨基于 Toll 样受体 4(TLR4)通路依托咪酯(Eto)对感染性休克大鼠急性肺损伤的保护作用。**方法** 75 只大鼠随机分为假手术组、模型组、模型-脂多糖(LPS)组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组,各 15 只。除假手术组外,其余各组采用盲肠结扎穿孔法复制感染性休克大鼠模型,假手术组仅作剖腹手术。术前 30 min,模型-LPS 组腹腔注射 LPS 15 mg/kg,模型-Eto 组腹腔注射依托咪酯 60 mg/kg,模型-Eto-LPS 组同时腹腔注射依托咪酯 60 mg/kg+LPS 15 mg/kg,模型组和假手术组腹腔注射生理盐水。检测术后 5 h 血清内毒素(ET)水平、BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ,观察肺组织病理学改变,检测肺组织中 TLR4、髓样分化因子(MyD88)、核因子- κ B p65(NF- κ B p65)mRNA 和蛋白表达量。**结果** 与假手术组比较,模型组、模型-LPS 组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组 ET 含量及 BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均较高,其中模型-Eto 组<模型-Eto-LPS 组<模型组<模型-LPS 组($P<0.05$)。HE 染色显示,模型组和模型-LPS 组肺泡明显充血,肺泡壁、肺间质增厚,大量炎性细胞浸润,且模型-LPS 组病变更为严重;模型-Eto 组和模型-Eto-LPS 组病变均减轻,偶有肺泡毛细血管充血和炎性细胞浸润,且模型-Eto 组减轻更为明显。与假手术组比较,模型组、模型-LPS 组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组肺组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 mRNA 和蛋白相对表达量均较高,其中模型-Eto 组<模型-Eto-LPS 组<模型组<模型-LPS 组($P<0.05$)。**结论** Eto 对感染性休克大鼠急性肺损伤具有保护作用,可能通过抑制 TLR4 通路发挥调控作用。

【关键词】 感染性休克;急性肺损伤;依托咪酯;Toll 样受体 4;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 11-0042-06

Protective effect of etomidate on acute lung injury in rats with septic shock via the TLR4 pathway

WANG Qingbing^{1*}, LU Chao², YU Gang¹

(1. Department of Anesthesiology, Binzhou Central Hospital, Binzhou 251700, China.

2. Delivery Room of Binzhou Central Hospital, Binzhou 251700)

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of etomidate (Eto) mediated via the Toll-like receptor 4 (TLR4) pathway on acute lung injury in septic shock rats. **Methods** 75 rats were randomly divided into sham operation, model, model-lipopolysaccharide (LPS), model-Eto and model-Eto-LPS group with 15 rats in each group. Except for the sham operation group, the other groups underwent cecal ligation and perforation to establish the septic shock model. The sham operation group only underwent a laparotomy. 30 minutes before surgery, the model-LPS group was intraperitoneally

[基金项目] 山东省医药科技卫生计划(2015WS0510)。

[作者简介] 王清兵(1980—),男,本科,主治医师,研究方向:麻醉学。E-mail:shentjk666@126.com

injected with 15 mg/kg LPS, the model-Eto group was intraperitoneally injected with 60 mg/kg etomidate, and the model-Eto-LPS group was intraperitoneally injected with 60 mg/kg etomidate and 15 mg/kg LPS, model and sham operation groups were intraperitoneally injected with saline. The level of serum endotoxin (ET) and the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in BALF were measured at 5 hours after the operation. Pathological changes were observed in lung tissue. mRNA and protein expression of TLR4, myeloid differentiation factor (MyD88), and nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65) was detected in lung tissue. **Results** Compared with the sham operation group, ET contents and IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels in BALF were higher in the model, model-LPS, model-Eto and model-Eto-LPS groups, in the order of model-Eto group < model-Eto-LPS group < model group < model-LPS group ($P < 0.05$). HE staining showed that alveoli of model and model-LPS were obviously congested, the alveolar wall and lung interstitium had thickened, and a large number of inflammatory cells had infiltrated. The model-LPS group had more severe lesions. In model-Eto and model-Eto-LPS groups, the lesions were relieved with occasional alveolar capillary congestion, and inflammatory cell infiltration. The reductions were more obvious in the model-Eto group. Compared with the sham operation group, the relative expression of TLR4, MyD88 and NF- κ B p65 mRNA and protein in lung tissues were higher in model, model-LPS, model-Eto and model-Eto-LPS groups in the order for model-Eto group < model-Eto-LPS group < model group < model-LPS group ($P < 0.05$). **Conclusions** Eto has a protective effect on acute lung injury in septic shock rats, which may play a regulatory role by inhibiting the TLR4 pathway.

【Keywords】 septic shock; acute lung injury; etomidate; Toll-like receptor 4; rats

感染性休克是晚期脓毒血症的一种严重并发症,感染性休克常伴发急性肺损伤,机体出现急性、进行性低氧呼吸功能障碍,若不及时干预可引发多器官功能衰竭,死亡率极高^[1]。因此,研究感染性休克导致急性肺损伤的机制并给予及时有效干预,对疾病预后具有重要意义。炎症反应是感染性休克发生发展的基础,炎性介质如革兰氏阴性细菌外膜脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)过度释放,引起促炎因子过度释放,从而引发炎症级联反应及一系列病理生理反应^[2]。依托咪酯(etomidate, Eto)是临床常用短效麻醉药,研究显示,Eto可抑制肾上腺皮质功能,从而调控机体炎症反应,降低患者体内促炎因子水平,但具体调控机制尚不明确^[3-4]。Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)是LPS受体,与免疫炎症反应关系密切^[5-6]。因此,本研究采用盲肠结扎穿孔法建立感染性休克大鼠模型,观察Eto抑制感染性休克大鼠炎症反应的机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠,75只,7周龄,均为雄性,体重250~300 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011],饲养于齐鲁动物保健品有限公司,使用许可证号[SYXK(鲁)2019-0020],获得滨州市中心医院伦理审批(IACUC-20190210012),研究过程中做到了3R原则。

1.2 主要试剂与仪器

Eto(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字

H20020511);LPS(北京索莱宝科技有限公司);大鼠内毒素(endotoxin, ET) ELISA试剂盒(上海颖心实验室设备有限公司);白介素(interleukin)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA试剂盒(上海邦奕生物);BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物);兔抗大鼠TLR2、髓样细胞分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核转录因子 κ B p65(nuclear factor κ B p65, NF- κ B p65)多抗(一抗,美国Abcam公司);辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG单抗(二抗,北京索莱宝科技有限公司);徕卡切片机(德国徕卡, RM2016);实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司, 7500);化学发光成像分析系统(美国Bio-rad公司, CheniDoc XRS)。

1.3 实验方法

1.3.1 分组和模型制备

75只大鼠随机分为假手术组、模型组、模型-LPS组、模型-Eto组、模型-Eto-LPS组,各15只。除假手术组外,其余各组依据参考文献^[7]采用盲肠结扎穿孔法复制感染性休克大鼠模型:以1.0 g/kg体重20%乌拉坦腹腔注射麻醉所有大鼠,监测颈内动脉平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),左侧股静脉置入套管针,腹中线作2 cm切口,游离暴露盲肠,用3-0丝线环形结扎末端盲肠,用20 G针穿透末端盲肠壁2处(距离约3 mm),保证粪便持续流出,还纳肠管后逐层闭合腹腔。监测MAP,低于基础值70%时认为感染性休克建模成功。假手术组仅作剖腹手术,不结扎盲肠和穿孔,其余操作相同。

1.3.2 干预方法

手术前 30 min, 模型-LPS 组腹腔注射 LPS 15 mg/kg, 模型-Eto 组腹腔注射依托咪酯 60 mg/kg (首次 10 mg/kg, 待大鼠有体动反应后每次追加 10 mg/kg 至给药完毕), 模型-Eto-LPS 组同时腹腔注射依托咪酯 60 mg/kg+LPS 15 mg/kg, 模型组和假手术组腹腔注射生理盐水。

1.3.3 标本采集

预实验显示盲肠结扎穿孔法复制感染性休克模型出现休克的时间为术后 4.5~5.0 h, 故以术后 5 h 为取材时间点。眼眶静脉丛取血 1.0 mL, 3000 r/min 离心 10 min (离心半径 12 cm), 收集上层血清, -20℃ 保存备用。处死各组大鼠, 于气管环切后插入气管套管, 用 1 mL PBS 反复灌洗, 获得肺泡灌洗液 (alveolar lavage fluid, BALF), -20℃ 保存备用。收集 BALF 后打开胸腔, 取右肺组织, 固定于 10% 中性甲醛备用, 另取部分右肺组织置于 -80℃ 保存备用。

1.3.4 血清 ET 含量及 BALF 中炎症因子水平检测

取血清和 BALF 样本, 分别采用大鼠 ET、IL-1β、IL-6、TNF-α ELISA 试剂盒检测血清 ET 含量及 BALF 中炎症因子水平, 按照试剂盒说明书操作, 于酶标仪上检测吸光度值 (A570), 吸光度-浓度曲线得出数据。

1.3.5 肺组织病理学观察

取固定好的肺组织, 常规制作石蜡切片, 进行常规苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 观察肺组织病理学改变。

1.3.6 肺组织 TLR4、MyD88、NF-κB p65 mRNA 表达量检测

取-80℃ 保存的肺组织, 提取总 RNA 后进行逆转录, 得到 cDNA 并调整其浓度, 进行实时荧光定量 PCR 反应, 扩增条件: 95℃, 60 s; 95℃, 15 s; 60℃, 20 s; 72℃, 45 s; 共 40 循环, 72℃ 再延伸 5 min, 以 β-actin 为管家基因, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 TLR4、MyD88、NF-κB p65 mRNA 的相对表达强度。引物序列见表 1。

1.3.7 肺组织 TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达

量检测

将-80℃ 保存的肺组织研磨, 用细胞裂解液裂解 20 min, 取裂解上清液, 进行蛋白定量, 取待测蛋白, 进行 SDS-PAGE 电泳, 经电转、封闭后, 加入 1:1000 一抗, 4℃ 过夜, TBST 洗涤, 加入 1:5000 二抗, 室温 2 h, 暗室中曝光显影, 凝胶成像系统扫描拍照并进行灰度值分析 (内参对照为 β-actin)。

1.4 统计学方法

用 SPSS 21.0 分析数据, 计量资料均以平均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 采用单因素方差分析多样本组间资料, 两样本比较用 LSD-*t* 检验。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

除模型组 1 只、模型-LPS 组 2 只大鼠术后未苏醒建模失败外, 其余均建模成功, 途中无脱落。假手术组大鼠术后活动及对外界刺激反应均正常; 模型组及模型-LPS 组术后出现呼吸频率加快、喜卧、寒战、对外界刺激反应差等情况, 且模型-LPS 组更为严重, 出现拒绝饮食进水、呼吸窘迫等情况; 模型-Eto 组上述症状较模型组减轻, 模型-Eto-LPS 组较模型-Eto 组严重。

2.2 各组大鼠 ET 含量比较

大鼠 ET 含量组间比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 模型组、模型-LPS 组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组 ET 含量均高于假手术组, 其中模型-Eto 组<模型-Eto-LPS 组<模型组<模型-LPS 组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 1。

2.3 各组大鼠 BALF 中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较

大鼠 BALF 中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平组间比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 与假手术组比较, 模型组、模型-LPS 组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组 BALF 中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平均较高, 其中模型-Eto 组<模型-Eto-LPS 组<模型组<模型-LPS 组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物名称 Primer name	上游引物 Forward primer	下游引物 Reverse primer
TLR4	5'-TAGTCGTAGCTAGCTAGCG-3'	5'-GCTGATGCTGATGCTGAC-3'
MyD88	5'-CCTGATGCTGAAGTATGCT-3'	5'-CGTGAAGTATGCTCCGTAG-3'
NF-κB p65	5'-AATGCTGATGTGCTACTGCG-3'	5'-GTAGTCGTGATGCTGATGCT-3'
β-actin	5'-CTAGTGCTGAACCTGTGC-3'	5'-CCTGACTGATGCTGTAGT-3'

2.4 各组肺组织病理学观察

HE 染色显示,假手术组肺组织结构基本正常;模型组和模型-LPS 组肺组织出现急性损伤,肺泡明显充血,肺泡壁、肺间质增厚,大量中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润,且模型-LPS 组病变更为严重;模型-Eto 组和模型-Eto-LPS 组肺组织的上述病变均减轻,但偶有肺泡毛细血管充血和炎性细胞浸润,且模型-Eto 组减轻更为明显。见图 2。

2.5 各组肺组织中 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB p65* mRNA 相对表达量比较

大鼠肺组织中 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB p65* mRNA 相对表达量组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与假手术组比较,模型组、模型-LPS 组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组肺组织中 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB p65* mRNA 相对表达量均较高,其中模型-Eto 组 < 模型-Eto-LPS 组 < 模型组 < 模型-LPS 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.6 各组肺组织中 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB p65* 蛋白相对表达量比较

各组肺组织中 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB p65* 表达量比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与假手术组比较,模型组、模型-LPS 组、模型-Eto 组、模型-Eto-LPS 组肺组织中 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB p65* 蛋白相对表达量均较高,其中模型-Eto 组 < 模型-Eto-LPS 组 < 模型组 < 模型-LPS 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3。

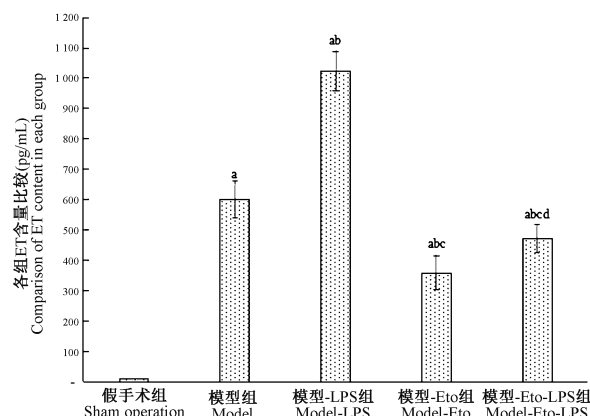
3 讨论

感染性休克发病机制十分复杂,由其导致的急性肺损伤已成为感染性休克患者死亡的主要原因^[8-9]。严重感染尤其是革兰氏阴性细菌感染可释放 LPS、肽糖苷等毒性代谢物,从而激活机体体液和细胞免疫反应系统,促进 *TNF-α*、*IL-1β* 等多种促炎因子释放^[10]。研究显示,炎性介质和细胞因子可增加毛细血管通透性、促进血小板凝集等作用,从而对血管造成严重损伤,且此种损伤不依赖初始触发因素,一旦启动可不断放大,最终导致肺毛细血管膜通透性增加,引起急性肺损伤^[11-12]。盲肠结扎穿孔具有完全模拟感染性休克发生发展的病理过程的优势,同时可给模型动物足够反应时间,是感染性休克常用的动物模型复制方法。本研究应用盲肠结扎穿孔法复制感染性休克大鼠模型,观察 Eto 干预对急性肺损伤的保护作用及调控机制,为临床

治疗提供参考。

Eto 属于咪唑类衍生物,具有起效快、副作用少等优点,在麻醉诱导和维持中具有较高应用价值^[13]。既往研究显示,Eto 可抑制机体腺皮质功能,从而抑制促炎因子释放,调节细胞因子平衡^[14-15]。另有研究表明,Eto 可通过抑制血浆皮质醇的分泌,从而降低机体应激反应,抑制急性炎症反应,且抑制作用可持续至停药后 24 h^[16]。本研究复制感染性休克大鼠模型后,模型组大鼠 BALF 中 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* 水平明显升高,说明大鼠肺已出现急性炎症反应,模型-Eto 组大鼠 ET 含量及 BALF 中 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* 水平均降低,肺组织病变减轻,提示 Eto 可抑制内毒素及促炎因子释放,对感染性休克大鼠急性肺损伤具有保护作用。

TLR4 是 *TLRs* 家族重要成员之一,是机体固有免疫系统重要组成部分^[17]。*MyD88* 是 *TLR4* 下游重要信号分子,*TLR4* 识别病原而活化,与 *MyD88* 结合并使其活化,从而激活下游 *NF-κB*,促进炎症相关基因转录和翻译,*IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* 大量合成和分泌,引起炎症级联反应^[18-20]。因此,若可靶向抑制 *TLR4* 水平则可有效阻断炎症级联反应。既往研究显示,Eto 可通过调节 *TLR4* 信号通路抑制内毒素所致小鼠急性肺损伤的炎症反应,说明 Eto 可靶向抑制 *TLR4* 炎症级联反应^[21]。本研究复制感染性休克大鼠模型后,模型组大鼠 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB* 表



注:与假手术组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与模型-LPS 组相比,^c $P < 0.05$;与模型-Eto 组相比,^d $P < 0.05$ 。

图 1 ET 含量比较

Note. Compared with sham operation group, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$. Compared with model-LPS group, ^c $P < 0.05$. Compared with model-Eto group, ^d $P < 0.05$.

Figure 1 Comparison of ET content

表 2 BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels in BALF

组别 Groups	n	IL-1 β	IL-6	TNF- α
假手术组 Sham operation	15	25.40 $\pm$ 5.26	30.75 $\pm$ 6.20	22.19 $\pm$ 5.13
模型组 Model	14	116.77 $\pm$ 8.16 ^a	161.80 $\pm$ 10.23 ^a	95.47 $\pm$ 7.22 ^a
模型-LPS 组 Model-LPS	13	176.26 $\pm$ 8.57 ^{ab}	204.45 $\pm$ 9.15 ^{ab}	122.13 $\pm$ 6.50 ^{ab}
模型-Eto 组 Model-Eto	15	71.35 $\pm$ 7.92 ^{abc}	91.11 $\pm$ 8.10 ^{abc}	56.85 $\pm$ 7.18 ^{abc}
模型-Eto-LPS 组 Model-Eto-LPS	15	88.53 $\pm$ 6.83 ^{abcd}	110.92 $\pm$ 10.13 ^{abcd}	72.32 $\pm$ 5.14 ^{abcd}
F	—	123.448	109.184	146.191
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组相比,^a P <0.05;与模型组相比,^b P <0.05;与模型-LPS 组相比,^c P <0.05;与模型-Eto 组相比,^d P <0.05。

Note. Compared with sham operation group, ^a P <0.05. Compared with model group, ^b P <0.05. Compared with model-LPS group, ^c P <0.05. Compared with model-Eto group, ^d P <0.05.

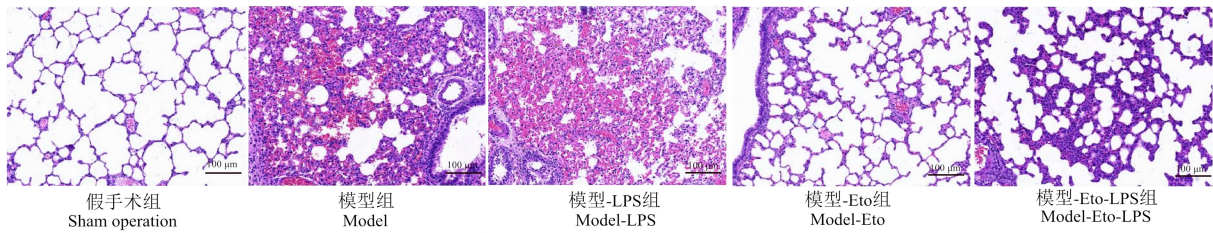


图 2 各组大鼠肺组织 HE 染色图片

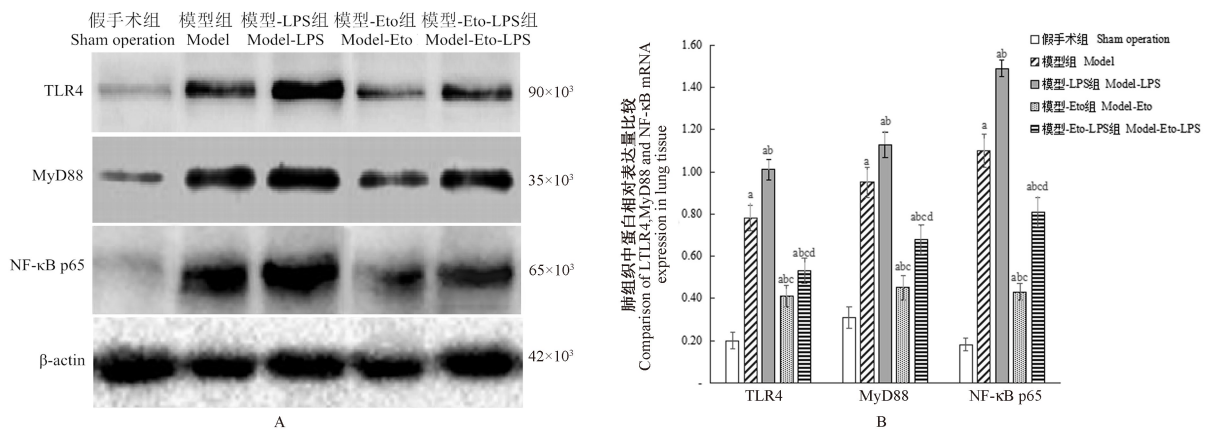
Figure 2 HE staining pictures of lung tissue in each group

表 3 肺组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 mRNA 相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of TLR4, MyD88 and NF- κ B p65 mRNA expression in lung tissue

组别 Groups	n	TLR4	MyD88	NF- κ B p65
假手术组 Sham operation	15	0.56 $\pm$ 0.08	0.27 $\pm$ 0.04	0.28 $\pm$ 0.03
模型组 Model	14	1.23 $\pm$ 0.12 ^a	1.06 $\pm$ 0.11 ^a	1.15 $\pm$ 0.10 ^a
模型-LPS 组 Model-LPS	13	1.81 $\pm$ 0.08 ^{ab}	1.35 $\pm$ 0.10 ^{ab}	1.41 $\pm$ 0.12 ^{ab}
模型-Eto 组 Model-Eto	15	0.73 $\pm$ 0.09 ^{abc}	0.42 $\pm$ 0.08 ^{abc}	0.61 $\pm$ 0.07 ^{abc}
模型-Eto-LPS 组 Model-Eto-LPS	15	0.89 $\pm$ 0.10 ^{abd}	0.76 $\pm$ 0.09 ^{abd}	0.90 $\pm$ 0.08 ^{abd}
F	—	134.204	225.379	185.421
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组相比,^a P <0.05;与模型组相比,^b P <0.05;与模型-LPS 组相比,^c P <0.05;与模型-Eto 组相比,^d P <0.05。

Note. Compared with sham operation group, ^a P <0.05. Compared with model group, ^b P <0.05. Compared with model-LPS group, ^c P <0.05. Compared with model-Eto group, ^d P <0.05.



注:与假手术组相比,^a P <0.05;与模型组相比,^b P <0.05;与模型-LPS 组相比,^c P <0.05;与模型-Eto 组相比,^d P <0.05。

图 3 肺组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 蛋白相对表达量比较

Note. Compared with sham operation group, ^a P <0.05. Compared with model group, ^b P <0.05. Compared with model-LPS group, ^c P <0.05.

Compared with model-Eto group, ^d P <0.05.

Figure 3 Comparison of relative expressions of TLR4, MyD88 and NF- κ B p65 in lung tissue

达均上调,TLR4 通路激活;模型-Eto 组 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达下调,说明 Eto 可抑制 TLR4 通路;在 Eto 干预基础上给予 TLR4 激活剂 LPS 干预,模型-Eto-LPS 组 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达较模型-Eto 组上调,且 ET 含量及 BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较模型-Eto 组升高,进一步说明 Eto 是通过 TLR4 通路抑制感染性休克大鼠急性炎症反应,发挥对急性肺损伤的保护作用。

综上所述,Eto 对感染性休克大鼠急性肺损伤具有保护作用,可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路发挥调控作用,为临床感染性休克所致急性肺损伤的防治提供参考依据。在进一步的研究中,应继续开展大样本动物实验验证本研究的结果,且需深入剖析 Eto 对急性肺损伤的保护机制,为临床提供更多参考依据。

参考文献:

- [1] Liu XW, Ma T, Cai Q, et al. Elevation of serum PARK7 and IL-8 levels is associated with acute lung injury in patients with severe sepsis/septic shock [J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(8): 662-668.
- [2] Lado-Abeal J, Martínez-Sánchez N, Cocho JA, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock causes profound changes in myocardial energy metabolites in pigs [J]. Metabolomics, 2018, 14(10): 131-139.
- [3] 巩文怡,徐冰,邹锋,等.依托咪酯持续输注对腰骶丛麻醉下行全髋置换术的老年患者血流动力学及肾上腺皮质功能影响[J].中国医药导报,2019,16(31):98-102.
- [4] Jia L, Hao H, Wang C, et al. Etomidate attenuates hyperoxia-induced acute lung injury in mice by modulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 785-796.
- [5] Cochet F, Peri F. The role of carbohydrates in the lipopolysaccharide (LPS)/toll-like receptor 4 (TLR4) signalling [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2318-2327.
- [6] Leitner GR, Wenzel TJ, Marshall N, et al. Targeting toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders [J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(10): 865-882.
- [7] 赵利,孙建良,陈钢,等.大鼠感染性休克模型制备的改良[J].中华医学杂志,2012,92(9):634-637.
- [8] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Timing of renal support and outcome of septic shock and acute respiratory distress syndrome: a post hoc analysis of the AKIKI randomized clinical trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(1): 58-66.
- [9] Deshpande R, Zou C. *Pseudomonas aeruginosa* induced cell death in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5356-5367.
- [10] Esposito S, De Simone G, Boccia G, et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017, 10(1): 204-212.
- [11] Cao C, Yin C, Shou S, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF- κ B pathway activation and reducing inflammatory mediators [J]. Shock, 2018, 50(5): 595-605.
- [12] Fu Q, Zhai Z, Wang Y, et al. NLRP3 deficiency alleviates severe acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in a mouse model [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018(1): 1294-1306.
- [13] Hulsman N, Hollmann MW, Preckel B. Newer propofol, ketamine, and etomidate derivatives and delivery systems relevant to anesthesia practice [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2018, 32(2): 213-221.
- [14] Carroll TB, Peppard WJ, Herrmann DJ, et al. Continuous etomidate infusion for the management of severe cushing syndrome: validation of a standard protocol [J]. J Endocr Soc, 2018, 3(1): 1-12.
- [15] 陈慧娟,邢欢欢,王大亮.丙泊酚复合依托咪酯维持麻醉对单肺通气患者血流动力学,炎症因子及应激反应的影响[J].山东医药,2020,60(31):80-82.
- [16] 张飞,刘颖,刘成龙.依托咪酯维持麻醉对胃癌患者术后免疫球蛋白及应激反应水平的影响[J].海南医学院学报,2019,25(9):45-48.
- [17] Ziegler SM, Feldmann CN, Hagen SH, et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy [J]. J Reprod Immunol, 2018, 128(1): 30-37.
- [18] Zi SF, Li JH, Liu L, et al. Dexmedetomidine-mediated protection against septic liver injury depends on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling downregulation partly via cholinergic anti-inflammatory mechanisms [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76(1): 105-118.
- [19] Su Q, Li L, Sun Y, et al. Effects of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway on NLRP3 inflammasome in coronary microembolization-induced myocardial injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4): 1497-1508.
- [20] 李佳岑,罗瑶,曾思.亚甲蓝与七氟醚在肺缺血再灌注(IR)损伤大鼠模型中对血清及肺组织氧化应激指标及炎症因子的影响[J].中国比较医学杂志,2019,29(4):93-97,102.
- [21] 安静,张睿,刘晓乐.依托咪酯通过 miR-146a 调节 TLR4 通路对内毒素急性肺损伤小鼠炎症反应的保护作用研究[J].中国免疫学杂志,2020,36(2):159-163.

[收稿日期]2020-10-22