·论著·

腺苷–利多卡因–硫酸镁复苏液对脓毒症急性肺损伤中内皮细胞的保护作用及机制

李亭婷[1],熊炯[1],邓富玉[1],刘旭[2],沈锋[2],唐艳[2]
(贵州医科大学 1.临床医学院重症医学教研室;2.附属医院重症医学科,贵阳 550004)

摘要 目的 探讨腺苷–利多卡因–硫酸镁(ALM)复苏液对脓毒症急性肺损伤(ALI)的保护作用及机制。**方法** 通过体内外实验评估ALM复苏液对SD大鼠脓毒症肺损伤及肺微血管内皮细胞(PMVEC)的影响,采用网络药理学结合分子生物学方法探究其作用机制,并检测核因子κB(NF-κB)信号通路关键蛋白及炎性细胞因子的表达变化。**结果** 体内实验结果显示,ALM复苏液治疗显著改善盲肠结扎穿刺(CLP)模型大鼠肺组织病理损伤,降低肺损伤评分和肺干湿比($P < 0.01$),并显著抑制白细胞介素–1β(IL-1β)、白细胞介素–6(IL-6)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)等促炎性细胞因子的表达($P < 0.01$)。体外实验证实ALM复苏液可显著降低脂多糖(LPS)诱导的PMVEC中p-p65和p-IκBα蛋白表达($P < 0.05$),同时下调IL-1β、IL-6和TNF-α的蛋白水平($P < 0.01$)。**结论** ALM复苏液通过抑制NF-κB信号通路活化及减少促炎性细胞因子释放,对脓毒症ALI发挥保护作用。

关键词 脓毒症;急性肺损伤;液体复苏;炎性细胞因子
中图分类号 R961 **文献标志码** A **文章编号** 0258–4646(2025)08–0678–06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1700.004
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.002

Protective effect and mechanism of resuscitation solution combining adenosine, lidocaine and magnesium sulfate on endothelial cells in acute lung injury during sepsis

LI Tingting[1], XIONG Jiong[1], DENG Fuyu[1], LIU Xu[2], SHEN Feng[2], TANG Yan[2]
(1. Department of Critical Care Medicine, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

Abstract Objective To investigate the protective effect and mechanism of adenosine-lidocaine-magnesium sulfate (ALM) resuscitation solution against acute lung injury in sepsis were investigated through in vitro and in vivo experiments. **Methods** ALM resuscitation solution effects on septic lung injury were assessed in SD rats and rat pulmonary microvascular endothelial cells (PMVEC) in vitro, and the effector mechanism was explored by using network pharmacology combined with molecular biology methods, detecting alterations in nuclear factor kappaB (NF-κB) signaling pathway and inflammatory cytokine key protein expressions. **Results** Based on in vivo experiments, ALM resuscitation solution treatment significantly improved lung histopathological injury in cecal ligation and puncture (CLP) model rats, reduced the lung injury score and lung dry-to-wet ratio ($P < 0.01$), and significantly suppressed pro-inflammatory cytokine expressions such as that of IL-1β, IL-6, and TNF-α ($P < 0.01$). Moreover, in vitro experiments confirmed that ALM resuscitation solution significantly reduced p-p65 and p-IκBα protein expressions in LPS-induced PMVEC ($P < 0.05$), while down-regulating IL-1β, IL-6, and TNF-α protein levels ($P < 0.01$). **Conclusion** ALM resuscitation solution exerts a protective effect against acute lung injury in sepsis by inhibiting NF-κB signaling pathway activation and reducing pro-inflammatory cytokine release.

Keywords sepsis; acute lung injury; fluid resuscitation; inflammatory cytokine

脓毒症是由感染引发的全身性炎症反应综合征,常伴随严重的器官功能障碍[1]。研究[2-3]显示,68.2%的脓毒症患者合并急性肺损伤(acute lung injury,ALI),且90 d病死率达35.5%。脓毒症液体复苏虽能恢复血容量,但可导致血管内皮黏附连接破坏和毛细血管通透性增加,加重微循环障碍[4]。这一过程主要由核因子κB(nuclear factor-κB,NF-κB)信号通路介导,脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)通过与TLR-4/CD14复合物结合激活该通路,促使内皮细胞向促炎表型转化[5-6],加剧凝血功能障碍[7]。因此,

基金项目: 国家自然科学基金培育项目(Gyfynsfc[2020]–26);贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般090);贵州省重症营养治疗规范化临床研究(gzwkj2023–007)
作者简介: 李亭婷(1998–),女,医师,硕士研究生.
通信作者: 唐艳,E-mail:tyilu1314@126.com
收稿日期: 2025–01–24
网络出版时间: 2025–07–29 13:19:16

靶向抑制内皮细胞促炎表型转化可能成为改善液体复苏内皮保护效应的关键策略。

既往研究[8-9]表明，腺苷（adenosine，A）、利多卡因（lidocaine，L）和硫酸镁（magnesium sulfate，M）组成的ALM复苏液在失血性休克和盲肠结扎穿刺（cecal ligation and puncture，CLP）模型中展现出多重保护效应，包括减轻炎症反应、改善内皮功能和凝血异常。其机制可能与利多卡因的血管调节作用及M对NF-κB通路的抑制有关[10]。然而，ALM复苏液对脓毒症血管内皮细胞功能的具体调控机制尚不明确。本研究旨在探讨ALM复苏液对脓毒症ALI及血管内皮功能的保护作用及其分子机制，为临床治疗提供新策略。

1　材料与方法

1.1　实验动物

SPF级雄性SD大鼠，体重190~200 g、6~8周龄，由维通利华实验动物有限公司提供，许可证号：SCXK（粤）20220063。将大鼠安置在通风良好、环境安静、温度（22 ℃ ± 2 ℃）适宜的SPF级动物房，实施12 h光照/黑暗循环，自由饮食饮水，适应性喂养7 d后手术。

1.2　主要试剂及仪器

胎牛血清（肇庆海星生物科技有限公司），DMEM［中国赛默飞世尔科技（中国）有限公司］，青霉素-链霉素（美国Gibco公司），1 × PBS（南京生航生物技术有限公司），胰蛋白酶溶液（北京普洛麦格生物技术有限公司），DAPI 溶液、抗荧光衰减封片剂、苏木素伊红染色试剂盒（北京索莱宝科技有限公司），CCK-8试剂盒、BCA 法蛋白定量试剂盒（上海碧云天生物技术股份有限公司），RIPA强裂解液（北京酷来搏科技有限公司），p65、p-p65、IκBα、p-IKBα、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）一抗、山羊抗兔抗体二抗（成都正能生物技术有限责任公司）。

高速冷冻离心机（韩国Hanil公司），高速离心机（美国Thermo Fisher Scientific公司），倒置显微镜（德国Leika公司），酶标仪（美国BioTek公司），蛋白电泳仪（美国BIO-RAD公司），隔水式恒温培养箱（上海一恒科学仪器有限公司），生物安全柜（新加坡ESCO公司），激光共聚焦显微镜（德国ZEISS公司），细胞计数仪（美国DeNovix公司）。

1.3　大鼠脓毒症ALI模型建立和分组

将24只大鼠随机分成4组，每组6只。CLP组采用CLP建立大鼠脓毒症ALI模型，假手术（Sham）组仅行开腹手术，CLP+NS组在CLP术后24 h经股静脉输注生理盐水0.5 mL/（kg·h）持续3 h；CLP+ALM组在CLP术后24 h经股静脉输注ALM复苏液0.5 mL/（kg·h）持续3 h。本研究经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准（批准号：2402884），所有动物操作及管理遵循贵州医科大学附属医院临床研究中心实验动物管理标准。

1.4　细胞及其增殖功能损伤模型

大鼠肺微血管内皮细胞（pulmonary microvascular endothelail cells，PMEVC）购自北纳生物科技有限公司。在PMVEC中加入不同浓度的LPS和不同浓度的ALM复苏液，确定预期的LPS损伤浓度和ALM复苏液作用浓度。将PMVEC分为Control组、LPS组、LPS+ALM组和ALM组，采用CCK-8法评估ALM复苏液对LPS诱导的PMVEC活力和增殖的影响。

1.5　网络药理学

利用Swiss Target Prediction 数据库（http://swisstargetprediction.ch/），ChEMBL数据库（https://www.ebi.ac.uk/chembl/），PharmMapper数据库（http://lilabecust.cn/pharmmapper/），CTD数据库（http://ctdbase.org/），GeneCards数据库（https://www.genecards.org/）分别检索A、L和M作用靶点，随后利用GSE10474数据集筛选出ALI潜在治疗靶点，将药物作用靶点与ALI靶点取并集得到ALM复苏液治疗ALI的作用靶点。然后使用STRING数据库对潜在靶点基因进行构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络并可视化其结果，最终采用基因本体论（gene ontology，GO）功能分析确定ALM复苏液治疗ALI的具体靶点。

1.6　CCK-8法检测细胞活力

将处于对数生长期的PMVEC（5×10^3/孔）接种于96孔板，每组设3个复孔。培养24 h后弃上清，每孔加入100 μL新鲜培养基和10 μL CCK-8溶液，37 ℃、5% CO_2条件下孵育1~4 h。采用酶标仪测定450 nm波长处的吸光度值，每组实验重复3次。

1.7　肺组织病理学检测

处死并取出各组大鼠肺组织，在4%多聚甲醛溶液中固定24 h，脱水石蜡包埋后，将组织切成4 μm厚的连续冠状肺组织切片，脱蜡、再水化，然后用苏木素和伊红染色，在光学倒置显微镜下观察切片并拍照。

1.8　肺湿干重比

切取大鼠右侧肺部上方区域的组织并迅速测重，置于60 ℃的环境中烘干48 h后再次测重。通过湿肺与干肺的重量比值计算出的肺湿干重比，计算肺组织中的水分含量。

1.9　Western blotting

取出肺组织，经RIPA裂解液（含PMDF）匀浆处理后，4 ℃高速离心获取总蛋白。采用BCA法测定蛋白浓度，等量蛋白经SDS-PAGE电泳分离并转印至PVDF膜。5%脱脂牛奶（TBST配制）室温封闭2 h，依次加入一抗（4 ℃孵育过夜）和二抗（室温孵育2 h），TBST洗涤后ECL显影。使用ImageJ软件分析条带灰度值，以GAPDH为内参。

1.10　免疫荧光检测

PMVEC经4%多聚甲醛固定15 min后，0.3% Triton X-100通透处理15 min，5% BSA封闭2~4 h。分别加入一抗4 ℃孵育过夜，PBS洗涤后避光条件下与荧光二抗室温孵育2 h。DAPI染核5 min后，抗荧光淬灭封片剂封片，-4 ℃避光保存备用。

1.11　ELISA检测

大鼠心脏取血，室温下静置30~60 min，离心收集血清。按照ELISA试剂盒说明书操作检测多配体蛋白聚糖-1（syndecan-1，SDC-1）、IL-1β、IL-6和TNF-α的水平，在15 min内测定各孔在450 nm波长处的吸光度值。

1.12　统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行数据分析，用GraphPad Prism 9软件绘图。正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示。2组比较采用独立样本t检验，多组比较采用单因素ANOVA分析，组间两两比较采用Tukey检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。所有实验重复3次以上。

2　结果

2.1　肺组织病理学染色和湿干重比结果

病理学染色结果显示，Sham组肺泡结构正常，未见明显炎症浸润；CLP组呈现典型脓毒症ALI病理特征，包括肺泡塌陷、微血管内皮损伤及炎症细胞浸润；CLP+NS组病理损伤显著加重，表现为广泛肺泡塌陷、间隔断裂及显著炎症浸润。CLP+ALM组病理改善明显，肺泡结构保存良好，炎症浸润减少。肺湿干重比定量分析结果显示，CLP组（4.21 ± 0.36）较Sham组（3.55 ± 0.12）显著升高（$P < 0.01$），CLP+NS组达到峰值（4.90 ± 0.12），而CLP+ALM组（3.76 ± 0.08）显著低于CLP及CLP+NS组（$P < 0.01$，$P < 0.000\ 1$），证实ALM复苏液可有效减轻肺水肿。见图1。

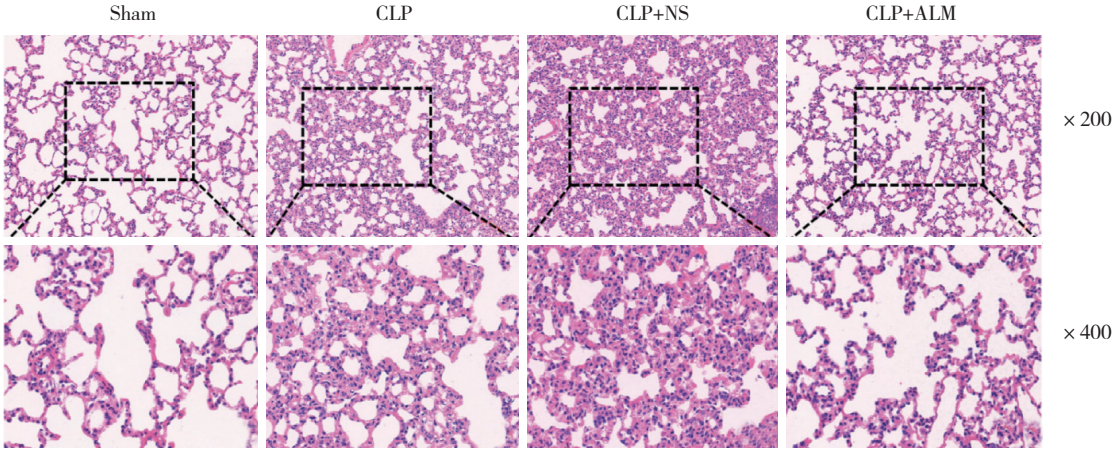


图1　ALM复苏液减少脓毒症SD大鼠肺组织损伤

Fig.1　ALM resuscitation solution reduces lung tissue injury in septic SD rats

2.2　Western blotting和ELISA检测结果

Western blotting结果显示，与Sham组（0.424 ± 0.040，0.291 ± 0.021，0.397 ± 0.054）相比，CLP组（0.629 ± 0.037，0.583 ± 0.039，0.609 ± 0.042）和CLP+NS组（0.707 ±

0.022，0.721 ± 0.078，0.684 ± 0.014）大鼠肺组织中IL-1β、IL-6和TNF-α蛋白表达水平均显著上调（均P < 0.05）。经ALM干预后，CLP+ALM组上述炎性细胞因子表达水平（0.471 ± 0.103，0.391 ± 0.107，0.405 ± 0.054）较CLP组和CLP+NS组均显著降低（均P < 0.05）。见图2。血清ELISA检测结果显示，与Sham组（0.24 ng/mL ± 0.12 ng/mL、0.21 ng/mL ± 0.13 ng/mL、1.10 pg/mL ± 0.04 pg/mL、0.41 pg/mL ± 0.15 pg/mL）相比，CLP组SDC-1（6.98 ng/mL ± 0.29 ng/mL）、IL-6（6.66 pg/mL ± 0.49 pg/mL）、IL-1β（9.12 pg/mL ± 0.40 pg/mL）和TNF-α（9.13 pg/mL ± 0.02 pg/mL）水平均显著升高（均P < 0.01）。ALM复苏液干预后，CLP+ALM组SDC-1（2.60 ng/mL ± 0.84 ng/mL）、IL-6（3.11 pg/mL ± 0.01 pg/mL）、IL-1β（3.38 pg/mL ± 0.66 pg/mL）和TNF-α（4.84 pg/mL ± 0.54 pg/mL）水平较CLP组显著降低，但仍高于Sham组水平（均P < 0.05）。

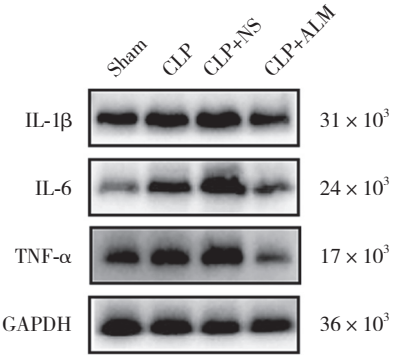


图2　ALM复苏液对脓毒症大鼠肺组织炎性细胞因子表达的影响

Fig.2　Effects of ALM resuscitation solution on inflammatory factor expressions in the lung tissue of rats with sepsis

2.3　CCK-8法检测结果

CCK-8法检测结果显示，LPS呈浓度依赖性抑制PMVEC活力。与对照组（0 μg/mL）相比，50 μg/mL LPS处理24 h对细胞活力无显著影响，而LPS≥100 μg/mL时显著降低细胞活力，LPS达到200 μg/mL时细胞活力降至64.075% ± 3.436%，故选用200 μg/mL LPS建立损伤模型。ALM复苏液的浓度筛选实验表明，1 × 10³稀释度时细胞活力达峰值（112.343% ± 4.481%），故作为后续实验浓度（A初始浓度5 mg/mL、L初始浓度10 mg/mL、M初始浓度5 mg/mL）。细胞增殖曲线结果显示，第3小时 ALM组（2.186 ± 0.098）与Control组（2.413 ± 0.092）细胞活力无统计学差异，LPS组细胞活力（1.243 ± 0.044）显著低于Control组，而LPS+ALM组（2.104 ± 0.067）较LPS组细胞活力显著改善，差异均有统计学意义（P < 0.01），见图3。

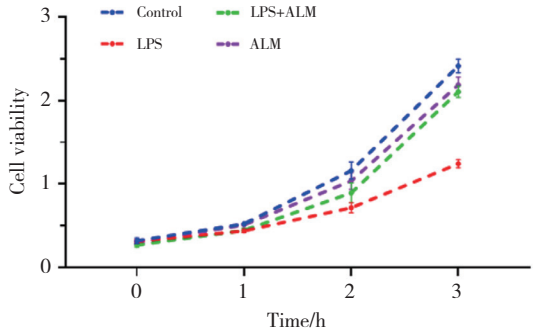


图3　ALM复苏液对LPS诱导的PMVEC增殖的影响

Fig.3　Effects of ALM resuscitation solution on LPS-induced PMVEC proliferation

2.4　网络药理学结果

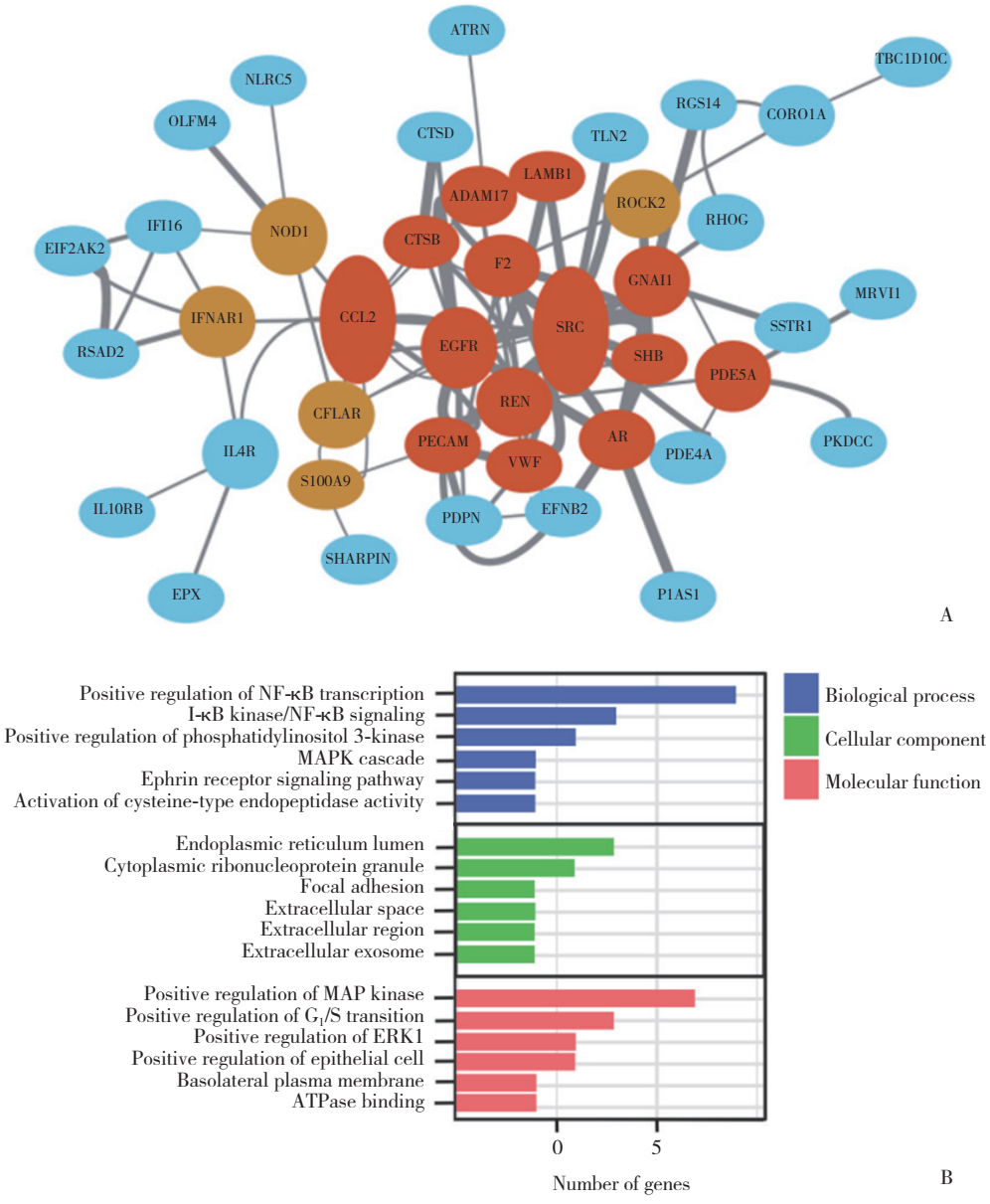
为进一步探索ALM复苏液对于脓毒症 ALI 的具体作用机制，采用生物信息学方法进行系统分析。首先对GSE10474数据集进行分析，发现脓毒症ALI患者存在215个差异表达基因（$|\log_2 FC|$>0.263，P < 0.05），其中上调113个，下调102个。通过多数据库（Swiss Target Prediction、ChEMBL等）检索获得A（1 692个）、L（1 703个）和M（2 247个）的潜在靶点。将药物靶点与ALI差异基因取交集，获得125个关键靶点。PPI网络分析及拓扑参数介数中心性（betweenness centrality，BC）、接近中心性（closeness centrality，CC）和度中心性（degree centrality，DC）计算结果显示这些靶点形成密切相互作用网络（图4A）。GO富集分析结果提示NF-κB等信号通路可能起关键作用（图4B），本研究选择NF-κB通路作为后续机制研究的重点方向。

2.5　ALM 复苏液抑制NF-κB 信号通路的活化

免疫荧光检测结果显示，与Control组相比，LPS刺激显著增强了p-p65和p-IκBα在胞质和胞核中的表达，LPS+ALM组磷酸化蛋白的表达水平较LPS组明显降低，而Control组与ALM组均未检测到明显的p-p65和p-IκBα表达。见图5。

Western blotting分析结果显示（图6），与Control组（0.594 ± 0.089）相比，LPS组的p-p65蛋白表达水平（1.271 ± 0.133）显著升高；经过ALM处理后，ALM组（0.495 ± 0.153）和LPS+ALM组（0.902 ± 0.172）的p-p65蛋白表达水平明显降低（P均<0.05）。与Control组（0.831 ± 0.092）相比，LPS组的p-IκBα蛋白表达水平

（1.342 ± 0.175）显著升高；而ALM组（0.646 ± 0.060）和LPS+ALM组（1.044 ± 0.073）p-IκBα的表达水平显著降低（*P*均<0.05）。与Control组（0.409 ± 0.072，0.240 ± 0.063，0.173 ± 0.049）相比，CLP组IL-1β（0.882 ± 0.0752）、IL-6（0.708 ± 0.088）和TNF-α（0.710 ± 0.089）蛋白表达水平显著升高；而ALM组（0.143 ± 0.077，0.266 ± 0.068，0.145 ± 0.048）和LPS+ALM组（0.435 ± 0.115，0.408 ± 0.047，0.311 ± 0.043）的相应蛋白表达水平显著降低（*P*均<0.05）。ELISA检测结果显示，与Control组（1.480 pg/mL ± 0.612 pg/mL、1.171 pg/mL ± 0.411 pg/mL、0.813 pg/mL ± 0.349 pg/mL）相比，LPS组IL-1β（16.66 pg/mL ± 1.50 pg/mL）、IL-6（8.46 pg/mL ± 1.48 pg/mL）和TNF-α（9.46 pg/mL ± 0.59 pg/mL）水平均显著升高（均$P < 0.001$），而LPS+ALM组IL-1β（5.50 pg/mL ± 0.50 pg/mL）、IL-6（4.17 pg/mL ± 0.96 pg/mL）和TNF-α（5.79 pg/mL ± 0.58 pg/mL）较LPS组明显降低（$P < 0.01$）。而单独ALM组各指标（3.110 pg/mL ± 0.992 pg/mL、2.110 pg/mL ± 0.018 pg/mL、5.671 pg/mL ± 1.161 pg/mL）与Control组无统计学差异（$P > 0.05$）。这些结果证实ALM复苏液通过抑制NF-κB通路活化，有效减轻LPS诱导的炎症反应。



A，PPI network；B，Gene Ontology enrichment analysis.

图4　利用网络药理学筛选ALM复苏液可能作用ALI的靶点

Fig.4　Network pharmacology for potential target screening of ALM resuscitation solution on ALI

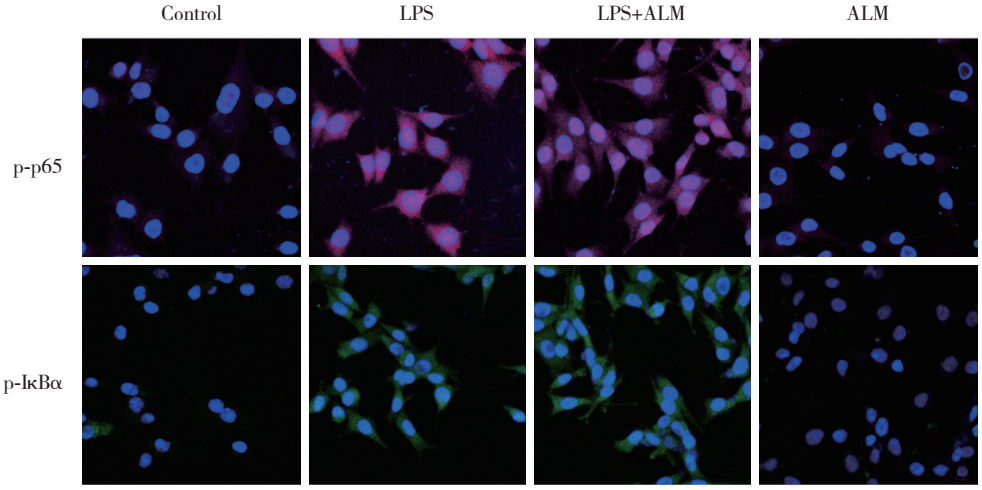


图5　使用ALM复苏液后各组PMVEC的p-p65和p-IκBα免疫荧光 ×400

Fig.5　Immunofluorescence of p-p65 and p-IκBα in PMVEC in each group after administration of ALM resuscitation solution medications ×400

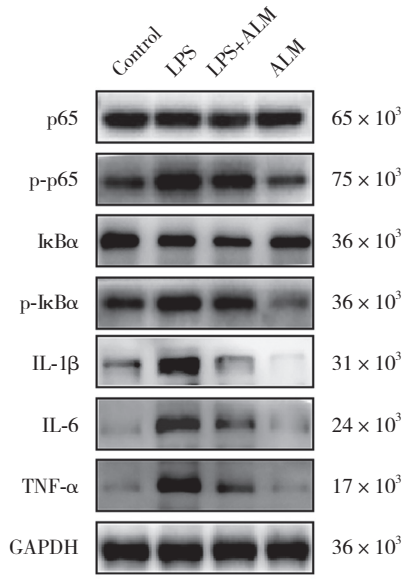


图6　各组NF-κB信号通路及炎性细胞因子相关蛋白表达的变化

Fig.6　Changes in the expression of NF-κB signaling pathway and inflammatory factor-related proteins in each group

3　讨论

本研究结果显示，CLP 或者 LPS 模型刺激大鼠肺组织或者肺微血管内皮细胞，可造成其自身损伤并且导致促炎物质的释放，而 ALM 复苏液可抑制脓毒症 ALI 中 NF-κB 信号通路蛋白的表达和炎性细胞因子的水平升高[11]。脓毒症早期炎症风暴导致免疫过度激活和器官损伤，而内皮细胞损伤又加重凝血功能障碍和炎症反应[12]。

体内实验结果显示，ALM复苏液干预能显著改善脓毒症引起的肺泡结构破坏、炎症细胞浸润及肺水肿，同时下调肺组织和血清中关键炎性细胞因子（IL-1β、IL-6、TNF-α）的表达水平。生理盐水复苏反而加重 LPS 组的炎性细胞因子表达、血管通透性和内皮细胞损伤，这与既往研究[13]结果一致。本研究发现，LPS刺激显著增加PMVEC中p-p65和p-IκBα的磷酸化水平，而ALM复苏液干预可有效抑制这一过程。这一结果在蛋白水平和功能实验（CCK-8、ELISA）中得到进一步验证，表明ALM复苏液可能通过阻断IκBα降解和p65核转位，抑制NF-κB通路的过度激活。这与GRIFFIN等[14]研究结果相符。

ALM复苏液对炎性细胞因子表达的调控呈现选择性。在显著降低IL-1β和IL-6的同时，对TNF-α的抑制作用相对有限。这种差异可能与不同细胞因子在NF-κB下游调控网络中的特异性有关[15]。此外，单独ALM组未表现出明显的抗炎或促炎效应，说明其作用具有病理状态依赖性，这种特性可能降低临床应用中干扰正常免疫功能的潜在风险。

本研究存在一定局限性：ALM复苏液为复合制剂，需进一步分离其组分以明确各成分的具体作用；未探讨ALM复苏液对其他关键通路（如NLRP3炎症小体）的影响；动物实验未设置长期观察终点。未来研究可通过转录组学筛选出更多潜在靶点，并结合基因敲除模型验证机制。

（下转第689页）

10.1007/s10072-019-04069-x.
[4] LIN PH,KUO LT,LUH HT. The roles of neurotrophins in traumatic brain injury [J]. Life (Basel),2021,12 (1):26. DOI:10.3390/life12010026.
[5] QIN TZ,GUO L,WANG X,et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive deficits in mice with radiation-induced brain injury by attenuating microglial pyroptosis and promoting neurogenesis via BDNF pathway [J]. Cell Commun Signal,2024,22 (1):216. DOI:10.1186/s12964-024-01591-0.
[6] YU P,ZHANG X,LIU N,et al. Pyroptosis:mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther,2021,6 (1):128. DOI:10.1038/s41392-021-00507-5.
[7] ZHANG YC,XI SS,ZHANG ZX,et al. A summary of the current diagnostic methods for,and exploration of the value of microRNAs as biomarkers in,sepsis-associated encephalopathy [J]. Front Neurosci,2023,17:1125888. DOI:10.3389/fnins.2023.1125888.
[8] YU Z,SHI H,ZHANG J,et al. Role of microglia in sepsis-associated encephalopathy pathogenesis:an update [J]. Shock,2024,61 (4):498-508. DOI:10.1097/shk.0000000000002296.
[9] ZOU DX,WANG HM,HAO SB,et al. Repair effect of neurotrophic factor Ⅲ (NT-3) on rats with spinal injury model and its mechanism [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2024,70 (1):56-61. DOI:10.14715/cmb/2024.70.1.8.
[10] CHAI QY,LEI ZH,LIU CH. Pyroptosis modulation by bacterial effector proteins [J]. Semin Immunol,2023,69:101804. DOI:10.1016/j.smim.2023.101804.
[11] HUANG Y,XU W,ZHOU RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. Cell Mol Immunol,2021,18 (9):2114-2127. DOI:10.1038/s41423-021-00740-6.
[12] IBA T,HELMS J,MAIER CL,et al. Autophagy and autophagic cell death in sepsis:friend or foe? [J]. J Intensive Care,2024,12 (1):41. DOI:10.1186/s40560-024-00754-y.
[13] ZHANG J,ZHAO P,QUAN NH,et al. The endotoxemia cardiac dysfunction is attenuated by AMPK/mTOR signaling pathway regulating autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,492 (3):520-527. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.08.034.

(编辑　于　溪)

(上接第683页)

综上所述,ALM复苏液通过抑制NF-κB信号通路活化,减轻脓毒症大鼠肺组织损伤和炎症反应,改善LPS诱导的PMVEC增殖抑制并降低炎性细胞因子水平。然而,ALM复苏液对肺组织的保护作用可能还存在其他机制,有待进一步阐明。

参考文献:

[1] SINGER M,DEUTSCHMAN CS,SEYMOUR CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315 (8):801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
[2] LIN M,XIE WX,XIONG DY,et al. Cyasterone ameliorates sepsis-related acute lung injury via AKT (Ser473)/GSK3β (Ser9)/Nrf2 pathway [J]. Chin Med,2023,18 (1):136. DOI:10.1186/s13020-023-00837-2.
[3] 王稳,吕荣华. 脓毒症相关性急性肺损伤的发病机制及研究进展 [J]. 临床医学进展,2023 (5):8657-8663. DOI:10.12677/ACM.2023.1351210.
[4] BYRNE L,OBONYO NG,DIAB SD,et al. Unintended consequences:fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia [J]. Am J Respir Crit Care Med,2018,198 (8):1043-1054. DOI:10.1164/rccm.201801-0064OC.
[5] AIRD WC. Endothelial cell heterogeneity [J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2012,2 (1):a006429. DOI:10.1101/cshperspect.a006429.
[6] JEDLICKA J,BECKER BF,CHAPPELL D. Endothelial glycocalyx [J]. Crit Care Clin,2020,36 (2):217-232. DOI:10.1016/j.ccc.2019.12.007.
[7] WOLLBORN J,HASSENZAHL LO,REKER D,et al. Diagnosing capillary leak in critically ill patients:development of an innovative scoring instrument for non-invasive detection [J]. Ann Intensive Care,2021,11 (1):175. DOI:10.1186/s13613-021-00965-8.
[8] BESNIER E,COQUEREL D,KOUADRI G,et al. Hypertonic sodium lactate improves microcirculation,cardiac function,and inflammation in a rat model of sepsis [J]. Crit Care,2020,24 (1):354. DOI:10.1186/s13054-020-03083-2.
[9] LETSON HL,MORRIS JL,BIROS E,et al. Adenosine,lidocaine,and Mg^{2+} fluid therapy leads to 72-hour survival after hemorrhagic shock:a model for studying differential gene expression and extending biological time [J]. J Trauma Acute Care Surg,2019,87 (3):606-613. DOI:10.1097/TA.0000000000002397.
[10] ZHANG JZ,MACARTNEY T,PEGGIE M,et al. Interleukin-1 and TRAF6-dependent activation of TAK1 in the absence of TAB2 and TAB3 [J]. Biochem J,2017,474 (13):2235-2248. DOI:10.1042/BCJ20170288.
[11] WANG YM,JI R,CHEN WW,et al. Paclitaxel alleviated sepsis-induced acute lung injury by activating MUC1 and suppressing TLR-4/NF-κB pathway [J]. Drug Des Devel Ther,2019,13:3391-3404. DOI:10.2147/DDDT.S222296.
[12] HO JW,DAWOOD ZS,TAYLOR ME,et al. The neuroendothelial axis in traumatic brain injury:mechanisms of multiorgan dysfunction,novel therapies,and future directions [J]. Shock,2024,61 (3):346-359. DOI:10.1097/SHK.0000000000002307.
[13] KARDAŞ S,ÇıNAROĞLU OS,BORA ES,et al. Gallic acid protects from sepsis-induced acute lung injury [J]. Curr Issues Mol Biol,2023,46 (1):1-10. DOI:10.3390/cimb46010001.
[14] GRIFFIN MJ,LETSON HL,DOBSON GP. Adenosine,lidocaine and Mg^{2+} (ALM) induces a reversible hypotensive state,reduces lung edema and prevents coagulopathy in the rat model of polymicrobial sepsis [J]. J Trauma Acute Care Surg,2014,77 (3):471-478. DOI:10.1097/TA.0000000000000361.
[15] PASQUINI S,CONTRI C,BOREA PA,et al. Adenosine and inflammation:here,there and everywhere [J]. Int J Mol Sci,2021,22 (14):7685. DOI:10.3390/ijms22147685.

(编辑　于　溪)