·论著·

神经营养因子3通过激活自噬抑制焦亡促进脓毒症脑损伤后神经功能恢复

丛岩[1,2,3] 王培[1,4] 孙志德[1,3] 于健[1,3]
(1. 河北省神经损伤与修复重点实验室,河北 承德 067000;2. 河北省泛血管疾病重点实验室,河北 承德 067000;3. 承德医学院附属医院急诊科,河北 承德 067000;4. 承德医学院附属医院手足外科,河北 承德 067000)

摘要 目的 探讨神经营养因子3(NT-3)促进脓毒症脑损伤(SAE)后神经功能恢复的作用及机制。**方法** 将24只SD大鼠随机分成Sham组、SAE 组和SAE+NT-3组,每组8只。采用大鼠脑损伤行为学评分评估脑损伤情况;采用Western blotting检测各组NT-3、s100β、胱天蛋白酶1(caspase-1)、微管相关蛋白1轻链3B(LC3B)表达,采用免疫组织化学检测各组白细胞介素-1β(IL-1β)表达。将小鼠海马神经元HT22细胞分成Normal组、脂多糖(LPS)组、LPS+NT-3组、LPS+NT-3+3-MA组和LPS+NT-3+Compound C组。采用Western blotting检测各组LC3B、NLRP3、ASC、AMPK、p-AMPK、mTOR、p-mTOR表达;采用免疫荧光检测细胞caspase-1表达。**结果** 与第1天相比,脓毒症大鼠脑组织NT-3表达在第2~3天逐渐增多($P < 0.05$);与SAE组相比,SAE+NT-3组神经功能评分上升,IL-1β、S100β、caspase-1在第1~2天表达水平下降,自噬水平表达水平升高(均$P < 0.05$)。与LPS组相比,LPS+NT-3组caspase-1在1~3 h表达水平下降,自噬水平升高(均$P < 0.05$);与LPS+NT-3相比,LPS+NT-3+3-MA组NLRP3、ASC表达水平升高,caspase-1阳性细胞增多(均$P < 0.05$),LPS+NT-3+Compound C组p-AMPK减少,p-mTOR增多,自噬水平降低(均$P < 0.05$)。**结论** NT-3经AMPK/mTOR信号通路在SAE早期激活自噬,清除焦亡激活蛋白NLRP3、ASC,从而促进神经功能恢复。

关键词 脓毒症脑损伤;自噬;焦亡;神经营养因子3;神经元;焦亡激活蛋白
中图分类号 R631 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)08-0684-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1700.006
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.003

Neurotrophin-3 promotes neural functional recovery after sepsis-associated encephalopathy by inhibiting pyroptosis through autophagy activation

CONG Yan[1,2,3], WANG Pei[1,4], SUN Zhide[1,3], YU Jian[1,3]
(1. Hebei Key Laboratory of Nerve Injury and Repair, Chengde 067000, China; 2. Hebei Key Laboratory of Panvascular Diseases, Chengde 067000, China; 3. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China; 4. Department of Hand and Foot Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China)

Abstract Objective To investigate the role and mechanism of neurotrophin-3 (NT-3) in promoting neurological recovery after sepsis-associated encephalopathy (SAE). **Methods** Twenty-four Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into the Sham, SAE, and+NT-3 groups ($n = 8$). Neurological deficits were evaluated using a behavioral scoring system. Western blotting was performed to assess the expression levels of NT-3, S100β, caspase-1, and microtubule-associated protein 1 light chain 3B (LC3B) in brain tissues. Immunohistochemistry (IHC) was performed to assess interleukin-1β (IL-1β) expression level. For cellular experiments, groups included normal, lipopolysaccharide (LPS), LPS+NT-3, LPS+NT-3+3-MA (autophagy inhibitor), and LPS+NT-3+compound C (AMPK inhibitor). Western blotting was used to analyze LC3B, NLRP3, ASC, AMPK, phosphorylated AMPK (p-AMPK), mTOR, and phosphorylated mTOR (p-mTOR) expression levels. Caspase-1 expression in cells was evaluated using immunofluorescence (IF). **Results** NT-3 expression in septic rat brain tissues increased progressively from d1 to d2 ($P < 0.05$). Compared with the SAE group, the SAE+NT-3 group exhibited elevated neurological scores. The expression levels of IL-1β, S100β, and caspase-1 decreased from d1 to d2, while the aurtophagy level increased from d1 to d2 (all $P < 0.05$). In cellular models, the LPS+NT-3 group showed decreased caspase-1 expression and increased autophagy activity compared to that in the LPS group from 1 h to 3 h ($P < 0.05$). Compared to the LPS+NT-3 group, the LPS+NT-3+3-MA group exhibited elevated NLRP3, ASC, and caspase-1-positive cells ($P < 0.05$), whereas the LPS+NT-3+Compound C group exhibited reduced

基金项目: 河北省自然科学基金(H2021406027);河北省神经损伤与修复重点实验室开放课题(NJKF202404)
作者简介: 丛岩(1991-),男,主治医师,硕士.
通信作者: 王培,E-mail:cdgkwp@sina.com
收稿日期: 2024-08-02
网络出版时间: 2025-07-29 11:18:29

p-AMPK, increased p-mTOR, and attenuated autophagy ($P < 0.05$). **Conclusion**　NT-3 activates autophagy through the AMPK/mTOR signaling pathway during the early phase of SAE, thereby eliminating pyroptosis-associated proteins NLRP3 and ASC to promote neurological recovery.

Keywords　sepsis-associated encephalopathy; autophagy; pyroptosis; neurotrophin-3; neuron; pyroptosis activation protein

脓毒症脑损伤(sepsis-associated encephalopathy, SAE)与全身炎症反应、血脑屏障损伤及神经细胞死亡密切相关,但其发病机制尚未完全明确。脓毒症状态下,过量释放的肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等炎症介质可破坏血脑屏障结构的完整性,加重神经炎性损伤[1]。同时,微循环障碍引发的脑组织缺氧和能量代谢紊乱,可导致神经递质失衡及神经退行性改变,进而诱发认知功能障碍[2]。目前以抗感染为主的治疗方式仍存在局限性[3],亟待寻找更有效的治疗方法。

神经营养因子在神经保护领域展现出独特优势,其中神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)在中枢神经系统存在特异性表达,受到广泛关注[4]。研究[5]发现神经营养因子不仅可以通过调节自噬-焦亡平衡发挥神经保护作用,还能阻断IL-1β等焦亡相关炎症介质释放[6],为SAE的治疗提供了新思路。本研究旨在探讨NT-3调控自噬抑制焦亡的具体分子机制,为神经保护的靶向治疗奠定理论基础。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物:SPF级雌性SD大鼠24只,体重(250±10) g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2019-0008。本研究获得承德医学院附属医院伦理委员会批准,批准号:LL2021013。

1.1.2　实验材料:NT-3及NT-3一抗均购自武汉华美生物技术有限公司;微管相关蛋白1轻链3B(microtubule-associated protein 1 light chain 3B, LC3B)一抗、AMPK/p-AMPK、mTOR/p-mTOR均购购自杭州华安生物技术有限公司,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)购自美国Merck公司;小鼠海马神经元细胞系HT22购自武汉普诺赛生命科技有限公司;S100β、胱天蛋白酶1(caspase-1)、Compound C、NLRP3、ASC均购自英国abcam公司;IL-1β购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.2　实验方法

1.2.1 大鼠SAE模型建立及分组:将大鼠用异丙烷吸入麻醉后,做腹部正中切口,消毒后逐层进腹,提起回盲部,结扎盲肠末端,使肠管扩张炎症水肿,刺破盲肠,使肠液及内容物进入腹腔,逐层关腹。将大鼠随机分为Sham组、SAE组和SAE+NT-3组。其中Sham组仅打开腹腔,未损伤肠管。SAE+NT-3组采用蛛网膜下腔穿刺置管给药,NT-3给药浓度为1.25 μg/kg,造模成功后连续注射4 d。具体操作如下:动物麻醉成功后,充分暴露$L_{3\sim4}$棘突间隙。使用医用留置针穿刺硬脊膜及蛛网膜,将导管插入蛛网膜下腔,插入深度为2 cm。缝合固定后,使用微量进样器注入20 μL无菌生理盐水冲洗导管并封闭导管外口。术后大鼠恒温环境下单笼饲养,肌肉注射青霉素(50 000 U/kg)预防感染。在大鼠清醒状态经导管注入20 μL 2%盐酸利多卡因后,若大鼠双后肢出现瘫痪并在30 min内恢复正常,表明置管成功。于手术第1天(d1)、第2天(d2)、第3天(d3)和第4天(d4)用大鼠神经行为学评分评估大鼠耳廓反射、角膜反射、翻正反射、甩尾反射和逃避反射。0分,无反射;1分,反射减弱;2分,正常反射。<10分表明造模成功。

1.2.2　神经元损伤模型:将HT22细胞复苏后接种于培养皿中,置于37 ℃、5% CO_2培养箱中传代培养,细胞密度调整为$5\times10^5/cm^2$。本研究应用LPS细胞损伤模型模拟神经元炎性损伤。将LPS用无菌PBS稀释成浓度为1 mg/mL的工作液,处理前将LPS工作液用完全培养基(含10 %胎牛血清的1640培养基)稀释至10 μg/mL。将培养皿中原细胞培养基替换为含有LPS工作液的完全培养基。将细胞随机分成Normal组、LPS组、LPS+NT-3组、LPS+NT-3+3-MA组 和LPS+NT-3+Compound C组。Normal组为未经LPS处理的正常细胞。细胞实验中涉及的干预药物均在造模前24 h应用,浓度为NT-3 5 μg/mL和Compound C 5 μg/mL,

3-MA 1 μg/mL。

1.2.3　免疫组织化学检测：将石蜡切片常规脱蜡，PBS冲洗3次，每次5 min。抗原修复后，冷却至室温，PBS冲洗3次。应用内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育10 min，PBS冲洗3次。滴加IL-1β抗体（1 ∶ 100），4 ℃孵育过夜。PBS冲洗3次后，加入IgG（1 ∶ 100）在37 ℃孵育20 min。再次用PBS冲洗3次并滴加DAB显色剂进行显色。随后进行苏木素染料复染、梯度乙醇脱水、二甲苯透明及封片。拍照并应用ImageJ软件统计阳性细胞数。直接计数随机 5 个视野下的阳性细胞数，并计算平均值。

1.2.4　免疫荧光检测：将各组HT22细胞用PBS冲洗3次，每次5 min。用4%多聚甲醛固定20 min，PBS冲洗3次。加入0.1% Triton 1 mL通透20 min后应用5% BSA室温封闭1 h。加入1 mL caspase-1一抗（1 ∶ 100），4 ℃孵育过夜。PBS冲洗3次后，用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔单克隆抗体IgG（1 ∶ 100）在室温避光孵育1 h，PBS冲洗3次。DAPI室温孵育10 min，PBS冲洗3次后在荧光显微镜下观察并截取图片，最后应用ImageJ软件统计阳性细胞数。统计方法同免疫组织化学检测。

1.2.5　Western blotting：将各组样品溶解于RIPA裂解缓冲液中，12 000 r/min离心7 min，提取总蛋白。应用BCA试剂盒检测蛋白浓度。凝胶电泳后将目的蛋白转移至PVDF生物膜，封闭非特异性抗原。目的蛋白一抗4 ℃过夜，二抗室温孵育1 h，抗体浓度按照说明书配制。置于ECL化学发光溶液中孵育5 min，使用BACKMAN显影仪进行显影并采集图像。最后使用ImageJ软件检测目的蛋白的灰度值。自噬蛋白LC3B的相对表达水平用LC3BⅡ/LC3BⅠ表示，磷酸化蛋白的相对表达水平用磷酸化蛋白灰度值与总蛋白灰度值的比值表示。

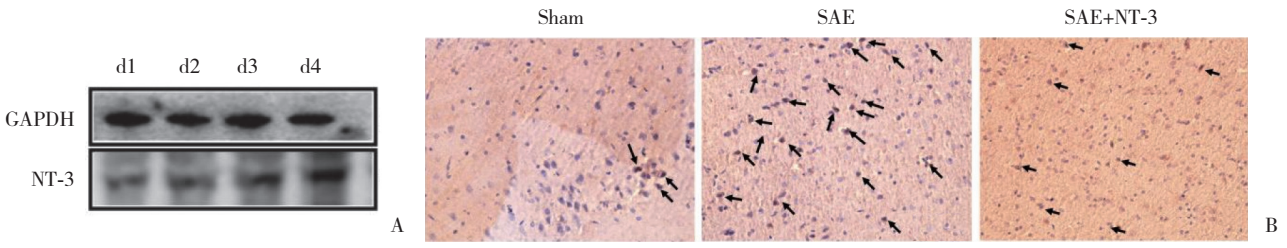
1.3　统计学分析

采用SPSS 28.0软件进行统计分析，应用GraphPad Prism 5.01软件制作统计图。符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较使用最小显著性差异法（least significance difference，LSD），$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　NT-3通过减少炎症介质释放促进大鼠脑损伤后神经功能恢复

与Sham组（10.00 ± 0.00）比较，SAE组大鼠在d1~d4行为学评分（7.67 ± 0.58，6.67 ± 0.58，5.00 ± 1.00，3.33 ± 1.53）逐渐降低（均$P < 0.05$）。与SAE组（5.00 ± 1.00，3.33 ± 1.53）相比，SAE+NT-3组d3~d4行为学评分（5.33 ± 0.58，6.33 ± 0.58）升高（均$P < 0.05$）。与d1（0.26 ± 0.12）相比，SAE组d2~d4 NT-3表达（0.54 ± 0.05，0.66 ± 0.02，0.90 ± 0.19）逐渐增多（均$P < 0.05$）。与SAE组（25.40 ± 2.97）相比，SAE+NT-3组d3 IL-1β表达（16.20 ± 3.03）减少（$P < 0.05$）。见图1。



A，expression of NT-3 protein in brain tissue；B，immunohistochemical image（× 100）. The black arrows represent IL-1β positive cells.

图1　大鼠脑组织NT-3、IL-1β的表达

Fig.1　NT-3 and IL-1β expression levels in rat brain tissues

2.2　NT-3抑制焦亡蛋白表达

与Sham组（0.14 ± 0.01，0.17 ± 0.01，0.19 ± 0.04，0.27 ± 0.02）相比，SAE组d1~d4脑组织S100β的表达（0.27 ± 0.03，0.39 ± 0.04，0.54 ± 0.16，0.86 ± 0.07）增多（均$P < 0.05$）；与SAE组（0.22 ± 0.03，0.26 ± 0.04，0.34 ± 0.03，0.48 ± 0.06）相比，SAE+NT-3组d1~d4 caspase-1表达（0.17 ± 0.02，0.17 ± 0.03，0.25 ± 0.05，0.35 ± 0.04）减少（P均< 0.05）；与LPS组（0.27 ± 0.03，0.39 ± 0.04，0.54 ± 0.16，0.86 ± 0.07）相比，LPS+NT-3组1 h、3 h、6 h、9 h caspase-1表达（0.14 ± 0.01，0.17 ± 0.01，0.19 ±

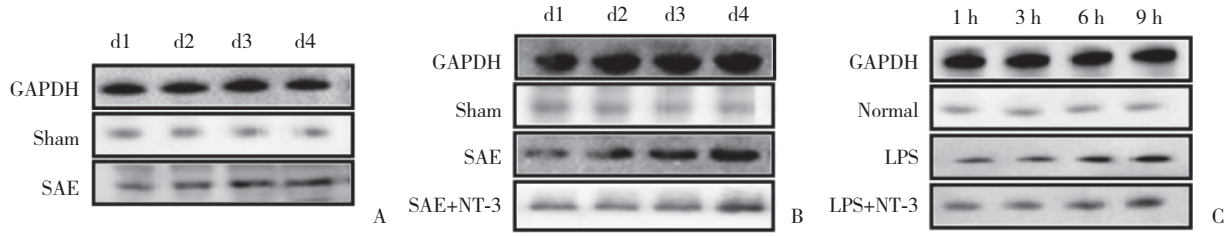
0.04，0.27 ± 0.02）减少（均$P < 0.05$）。见图2。

2.3　NT-3早期能够通过促进自噬减少焦亡激活蛋白NLRP3及ASC的表达

与SAE组（0.28 ± 0.06，0.35 ± 0.09，0.45 ± 0.02）相比，SAE+NT-3组d1~d3 LC3BⅡ/LC3BⅠ的比值（0.98 ± 0.02，0.96 ± 0.05，0.94 ± 0.10）增加（均$P < 0.05$）。与LPS组（0.27 ± 0.05，0.35 ± 0.03）相比，LPS+NT+3组1 h、3 h LC3BⅡ/LC3BⅠ的比值（0.61 ± 0.06，0.69 ± 0.10）增加（均$P < 0.05$）。

与LPS+NT-3组（0.15 ± 0.04，0.19 ± 0.05）相比，LPS+NT+3+3-MA组3 h NLRP3和ASC表达（0.42 ± 0.04，0.47 ± 0.04）增多（$P < 0.05$）；免疫荧光实验结果显示，与LPS+NT-3组（28.80 ± 3.96）相比，LPS+NT-3+3-MA组3 h caspase-1阳性细胞（15.40 ± 2.97）增多（$P < 0.05$）。见图3。

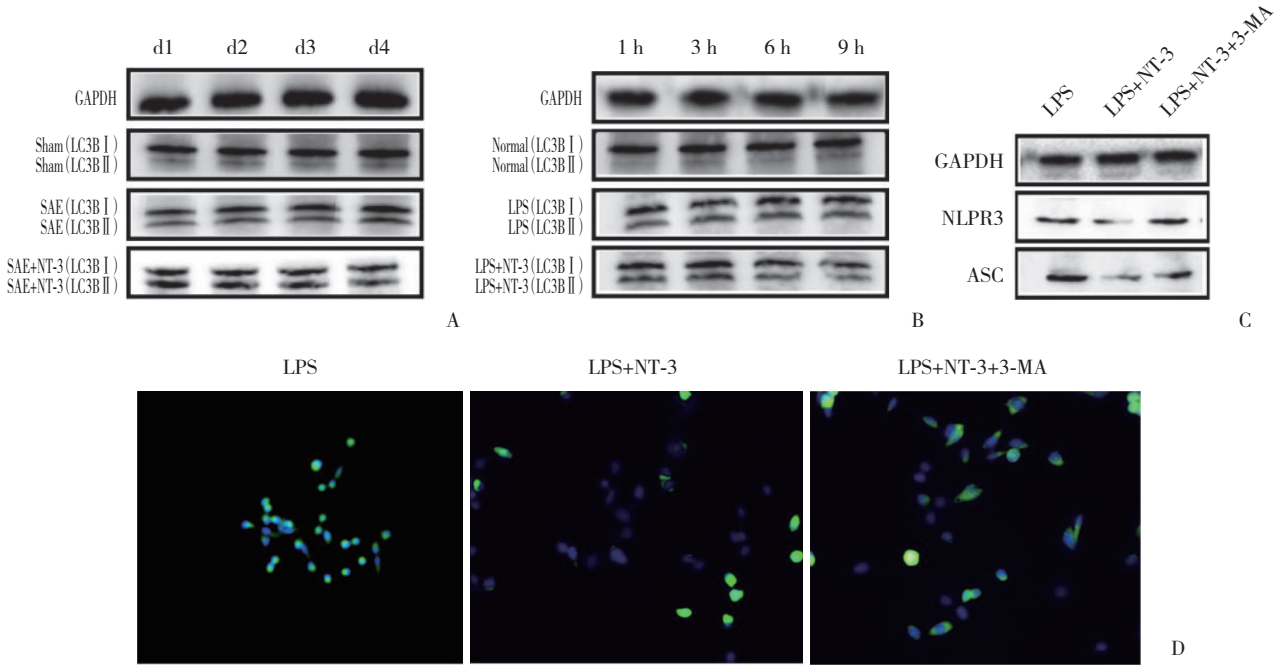
2.4　NT-3通过AMPK/mTOR信号通路促进自噬



A，S100β protein in brain tissue；B，caspase-1 protein in brain tissue；C，caspase-1 protein in HT22 cell.

图2　大鼠脑组织及HT22细胞中S100β、caspase-1的表达

Fig.2　S100β and caspase-1 expression levels in rat brain tissues and HT22 cells



A，LC3B protein in brain tissue；B，LC3B protein in HT22 cell；C，NLRP3 and ASC proteins in HT22 cell；D，caspase-1 expression in HT22 cell by immunofluorescence staining（× 400）.

图3　NT-3通过促进自噬抑制焦亡

Fig.3　NT-3 inhibits pyroptosis by promoting autophagy

与LPS组（0.32 ± 0.05，0.37 ± 0.03）相比，LPS+NT-3组1 h、3 h p-AMPK/AMPK比值（0.39 ± 0.12，0.46 ± 0.08）增加（均$P < 0.05$）；与LPS组（0.49 ± 0.05，0.41 ± 0.03）相比，LPS+NT-3组1 h、3 h p-mTOR/mTOR比值（0.21 ± 0.08，0.13 ± 0.08）减少（均$P < 0.05$）。与LPS+NT-3组（0.64 ± 0.08，0.83 ± 0.08）相比，LPS+NT-3+Compound C组1 h、3 h LC3BⅡ/LC3BⅠ的比值（0.32 ± 0.02，0.29 ± 0.03）减少（均$P < 0.05$）。见图4。

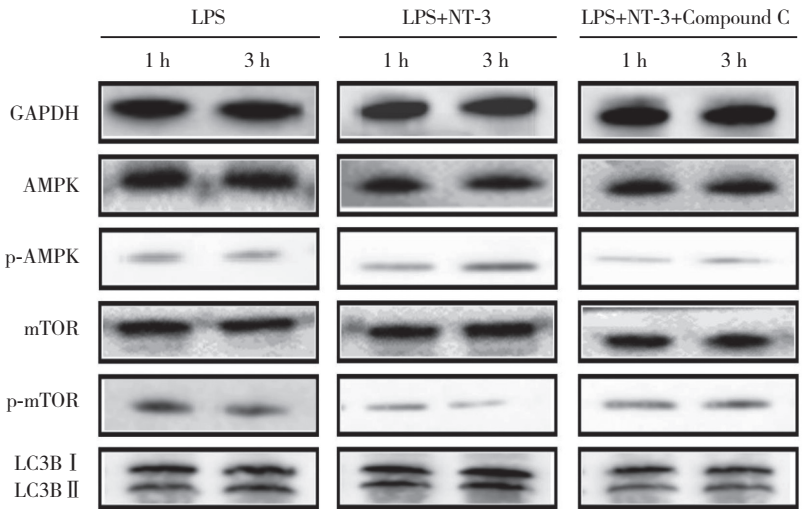


图4　NT-3通过AMPK/mTOR信号通路促进自噬

Fig.4　NT-3 promotes autophagy through the AMPK/mTOR signaling pathway

3　讨论

SAE是脓毒症的常见并发症，炎症介质穿过血脑屏障造成脑水肿和神经细胞损伤[7]，并诱发微循环障碍和代谢紊乱，最终影响神经细胞功能与活性[8]。有效减轻SAE所造成的神经元损伤或死亡已成为目前治疗的难点。神经营养因子，尤其是NT-3，在改善神经功能和维持神经元活性方面表现出了巨大潜力[9]，但关于NT-3的作用机制仍未完全明确。

本研究通过观察SAE大鼠的神经功能，以及脑组织中IL-1β和S100β的表达，证实了脓毒症可以导致大鼠中枢神经元损伤，并且发现随着损伤时间的延长，脑组织中NT-3的表达逐渐增多。为证实NT-3的作用效果，本研究应用外源性NT-3进行治疗，发现与SAE组相比，SAE+NT-3组大鼠神经行为学评分d3~d4升高。

脓毒症发生时，炎症介质会促进细胞焦亡，而细胞焦亡又会促进炎症介质的释放[10]。抑制细胞焦亡是维持神经元功能和活性的有效方法。本研究发现应用NT-3干预的HT22细胞早期自噬水平增强，焦亡蛋白caspase-1表达减少，提示自噬与焦亡存在相互作用关系。免疫荧光检测结果显示，应用自噬抑制剂后，caspase-1的阳性细胞明显增多，表明NT-3早期能够通过增强自噬抑制焦亡。

caspase-1的激活依赖于与NLRP3、ASC的结合[11]。研究[12]发现在细胞损伤早期，焦亡可能受到细胞自噬的调节。在脓毒症引起的应激状态下，自噬能够帮助神经元处理和清除受损或不利的细胞成分，从而减少细胞死亡。本研究结果显示，在早期应用3-MA抑制自噬，HT22细胞中NLRP3、ASC的表达明显增多，表明自噬在损伤早期所清除的不利成分中包含了NLRP3、ASC这两种焦亡激活蛋白。

AMPK/mTOR是经典的促进自噬的信号通路[13]。本研究检测了应用NT-3后早期AMPK/mTOR磷酸化情况，以及应用AMPK抑制剂后早期LC3BⅡ与LC3BⅠ比值情况。结果显示，NT-3在早期促进自噬的机制与该信号通路被激活有关。

综上所述，NT-3能够通过AMPK/mTOR信号通路在SAE早期激活自噬，降解焦亡激活蛋白NLRP3、ASC，从而抑制焦亡，维持神经细胞活性与功能，并促进神经功能恢复。这一研究结果为NT-3的临床应用提供了新的理论依据及治疗思路。本研究仍存在一定局限性，未来需要进行更多的研究来确定焦亡与炎症介质表达的具体调控关系，以及NT-3是否存在其他信号通路调节自噬。

参考文献：

[1] DUMBUYA JS，LI SQ，LIANG LL，et al. Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE)：a comprehensive review [J]. Mol Med，2023，29(1)：27. DOI：10.1186/s10020-023-00621-w.

[2] LEE SE，PARK E，KIM JY，et al. Hyperbaric oxygen therapy as a possible therapeutic candidate for sepsis-associated encephalopathy：a novel hypothesis [J]. Med Hypotheses，2024，182：111212. DOI：10.1016/j.mehy.2023.111212.

[3] ESEN F，ORHUN G，ÖZCAN PE，et al. Diagnosing acute brain dysfunction due to sepsis [J]. Neurol Sci，2020，41 (1)：25-33. DOI：

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)