

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.006

沙漠干热环境创伤失血性休克继发性肺损伤及相关炎症因子变化*

吴彬^{1,2} 沈才福^{1,3} 丁玉庆³ 曹东³ 冯开相³ 刘江伟^{1Δ} 康燕^{4Δ}

(1 新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室 新疆 乌鲁木齐 830000;

2 中国人民解放军联勤保障部队临潼康复疗养中心 陕西 西安 710000; 3 中国人民解放军 69223 部队 新疆 阿克苏 842300;

4 中国人民解放军 69240 部队医院 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨沙漠干热环境下创伤失血性休克(THS)猪不同时间点继发性肺损伤特点及炎症因子的变化。**方法:**健康长白仔猪 60 只,随机分为 3 组,分别为:干热创伤失血性休克组(DHS 组),干热创伤失血性休克假手术组(DHC 组),常温创伤失血性休克组(NTS 组),每组 20 只。实验前将 DHS 组和 DHC 组在干热环境(温度 40.5 ± 0.5 °C,湿度 $10\% \pm 2\%$),NTS 组在常温环境(温度 25.0 ± 0.5 °C,湿度 $35\% \pm 5\%$)分别在相应的环境下暴露 3 h 后建立模型,再将 DHS 组、DHC 组和 NTS 组分别随机分成 4 个亚组 ($n=5$): 分别于模型建立成功后 0 min, 50 min, 100 min, 150 min 安乐死并取肺组织观察病理学变化,检测肺组织匀浆液内 TNF- α 、IL-1 β 含量变化及肺组织内 iNOS、COX-2 mRNA 表达量的变化。**结果:**高倍镜下病理切片可见 DHS 组各时间点肺均有不同程度的损伤,随时间延长呈逐渐加重趋势,病理学评分也不断升高;DHC 组与 NHC 组在各时间点肺组织均未出现明显的病理学变化。DHS 组肺组织匀浆液中细胞炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 分别在时间点 T_0 、 T_1 开始升高,峰值分别出现在 T_2 、 T_3 时间点;DHS 组肺组织内 iNOS、COX-2 mRNA 在 T_0 时间点即明显表达,在相同时间点分别和 NTS 组、DHC 组比较,iNOS、COX-2 mRNA 相对表达量差异有显著性 ($P<0.05$)。**结论:**沙漠干热环境下,创伤失血性休克猪继发性肺损伤出现时间早、损伤重且肺组织匀浆内炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 发生级联效应,肺组织内 iNOS、COX-2 在肺损伤过程中可能起关键作用。

关键词:创伤失血性休克;干热环境;急性肺损伤;炎症因子;猪

中图分类号:R-33;R605.971 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)17-3227-06

Changes of Inflammatory Factors and the Secondary Lung Injury of Traumatic Hemorrhagic Shock in Dry Heat Environment of Desert*

WU Bin^{1,2}, SHEN Cai-fu^{1,3}, DING Yu-qing³, CAO Dong³, FENG Kai-xiang³, LIU Jiang-wei^{1Δ}, KANG Yan^{4Δ}

(1 Key Laboratory of Special Environmental Medicine, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Lintong rehabilitation and recuperation center of the Chinese people's Liberation Army, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 69223 people's Liberation Army of China, Aksu, Xinjiang, 842300 China;

4 69240 Army Hospital of the people's Liberation Army of China, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the characteristics of secondary lung injury and the changes of inflammatory factors in pigs with traumatic hemorrhagic shock (THS) at different time points under the dry heat environment of desert. **Methods:** 60 healthy Landrace piglets were randomly divided into three groups: Dry heat trauma hemorrhagic shock group (DHS group), dry heat trauma hemorrhagic shock sham operation group (DHC group), normal temperature trauma hemorrhagic shock group (NTS group), 20 in each group. Before the experiment, the DHS group and the DHC group were exposed to dry heat (temperature 40.5 ± 0.5 °C, humidity $10\% \pm 2\%$), and the NTS group was exposed to normal temperature (temperature 25.0 ± 0.5 °C, humidity $35\% \pm 5\%$) for 3 hours respectively. Then the DHS group, the DHC group and the NTS group were randomly divided into four subgroups ($n=5$): the lung tissues were euthanized and taken at 0 minutes, 50 minutes, 100 minutes and 150 minutes after the model was established successfully. The content of TNF- α and IL-1 β in lung homogenate and the expression of iNOS and COX-2 mRNA were observed. **Results:** Under high power microscope, the lung of DHS group was damaged in different degrees at different time points, and gradually increased with time, and the pathological score was also rising; there was no significant pathological blood change in lung tissue of DHC group and NHC group at different time points. The levels of TNF- α and IL-1 β in lung homogenate of DHS group increased at T_0 and T_1 respectively, and the peak values appeared at T_2 and T_3 respectively; iNOS and COX-2 mRNA were significantly expressed at T_0 in lung tissue of DHS group, and there was a significant difference in the relative expression of iNOS and COX-2 mRNA compared with NTS group and DHC group at the same time point ($P<0.05$).

* 基金项目:解放军总后勤部面上基金项目(CLZ13J003)

作者简介:吴彬(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:骨科科学和特殊环境军事医学,E-mail: 181092041@qq.com

Δ 通讯作者:刘江伟(1970-),男,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向:特殊环境战创伤研究,E-mail: ljw273273@163.com

康燕(1971-),女,医学本科,副主任医师,主要研究方向:超声诊断和军事医学研究,E-mail: ky330164406@163.com

(收稿日期:2020-04-02 接受日期:2020-04-25)

Conclusion: In the dry heat environment of desert, the secondary lung injury of pigs with traumatic hemorrhagic shock occurs early and seriously, and the inflammatory factors TNF- α and IL-1 β in lung homogenate have cascade effect. INOS and COX-2 in lung tissue may play a key role in the process of lung injury.

Key words: Traumatic hemorrhagic shock; Dry heat environment; Acute lung injury; Inflammatory factors; Swine

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R605.971 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3227-06

前言

失血性休克是机体遭到创伤等诱发因素后,所引起的机体有效循环血量锐减,各重要脏器及微循环血量不足,加之创伤后各种应激反应的发生,所造成的机体快速失代偿的综合征^[1,2]。失血性休克给各重要脏器带来了极大的损伤,尤其是血流丰富的脏器^[3],如:肺脏、肝脏、肾脏等。急性肺损伤(Acute lung injury, ALI) 在创伤失血性休克脏器损伤中发病率和死亡率均很高^[4]。我国西北地区距离海洋远,气候干旱,空气湿度低,在广袤的隔壁沙漠中,夏季气温高,昼夜温差大,干燥的环境使机体极易丢失体液,使其对创伤的代偿能力急剧下降^[5],我们大胆的推测在如此环境特点下创伤性休克更易造成肺部损伤且程度更甚,目前国内外鲜有沙漠干热环境创伤失血性休克后继发性肺损伤的文献报道。本实验在西北特殊环境人工实验舱中建立创伤失血性休克模型,研究肺组织病理变化及肺内肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平变化情况及一氧化氮合酶(iNOS) mRNA、环氧化物酶-2(COX-2) mRNA 表达情况, 阐述沙漠干热环境创伤失血性休克肺损伤的可能机制,为临床预防及救治策略研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂

雄性健康长白仔猪 60 只,体重(30 $\pm$ 5)kg,由新疆天康畜牧生物技术股份有限公司提供,实验动物至少于实验前一周以上运抵实验室,按饲养标准饲养并观察健康状况;TNF- α ELISA 试剂盒、IL-1 β ELISA 试剂盒(上海乔伊生物科技有限公司);PCR 引物(上海生物工程有限公司);反转录试剂盒、荧光定量 Mix(美国 Invitrogen 公司);TRIzol(北京康为世纪生物科技有限公司);酶标仪、实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);环境模拟置于新疆军区总医院自主研制的"西北特殊环境人工实验舱"内。

1.2 实验分组及模型建立

将 60 只长白仔猪随机分为 3 组:干热创伤失血性休克组(DHS 组),干热创伤失血性休克假手术组(DHC 组),常温创伤失血性休克组(NTS 组),每组 20 只。实验前将 DHS 组和 DHC 组在干热环境(温度 40.5 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C,湿度 10% $\pm$ 2%)下暴露 3 h, NTS 组在常温环境(温度 25.0 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C,湿度 35% $\pm$ 5%)下暴露 3 h, 建立模型,模型成功后根据时间分别将各组分为 4 个亚组:0 min(T_0),50 min(T_1),100 min(T_2),150 min(T_3)。诱导麻醉采用肌肉注射氯胺酮(20 mg/kg)、阿托品(0.05 mg/kg)的方法,气管插管后连接呼吸机持续供氧并混入七氟烷(1.5%~3.0%)维持麻醉,连接心电监护仪,BL-420 生物机能实验系统监测体温。麻醉满意后,分离并暴露双侧股动脉,分别用于监测动脉血

压及快速放血。沿腹部正中线开腹、行膀胱造瘘。DHS 组和 NTS 组将脾脏及左下叶部分肝脏切除术、称重,并输注 3 倍于脾重量的乳酸林格液^[6,7],DHC 组除不行切脾切肝及放血操作外,其他操作同 DHS 组和 NTS 组。模拟休克模型以课题组前期研究为基础^[8]。快速放血并监测平均动脉压(MAP)在 45 $\pm$ 5 mmHg,稳定 20 min 后记录为休克 0 min。用 3%戊巴比妥钠注射液(sigma 公司)分别于 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 安乐处死每一个亚组的休克猪。取肺组织,处理并分别于福尔马林固定或液氮中保存,待检测时使用。

1.3 肺组织病理学变化及评分

取造模成功后 0 min(T_0),50 min(T_1),100 min(T_2),150 min(T_3),快速切取肺脏组织,10%福尔马林液固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜观察组织病理变化。根据光镜下肺组织水肿,肺泡内出血、血栓,炎性细胞浸润及肺内气道损伤情况等病理改变进行肺损伤评分标准^[9,10]按程度分为 5 个等级:0 分为无该项病理改变或极轻;1 分为病理变化轻且很局限;2 分为病理变化中等;3 分为病理变化中等但广泛或局部显著;4 分为非常显著的广泛性病理改变。每张切片随机取 10 个高倍视野,每个视野病理评分为每项评分之和,10 个视野的平均值为病理评分。

1.4 TNF- α 、IL-1 β 检测

取冻存的肺组织称重加入匀浆缓冲液中(每 100 mg 组织加入 1 mL 缓冲液)匀浆,4 $^{\circ}$ C 下孵化 1 h,后 12000 $\times$ g 下离心,取上清液,用 ELISA 法检测。用酶标仪于波长于 450 nm 处测量各孔光密度(A)值,计算各样本 TNF- α 、IL-1 β 浓度^[11]。

1.5 肺组织 iNOSmRNA 及 COX-2mRNA 表达量

肺组织按照 TRIzol 总 RNA 提取试剂说明书提取总 RNA 并测量浓度,反转录试剂盒逆转录为 cDNA,以此 cDNA 为模板配成 20 μ L 体系,在 Bio-Rad 实时荧光定量仪器上设定扩增参数:预变性 95 $^{\circ}$ C、3 min;95 $^{\circ}$ C 10 s,复性 60 $^{\circ}$ C、30 s,延伸 75 $^{\circ}$ C、10 s,共 41 个循环;最后 75 $^{\circ}$ C 延伸 10 min,进行测定得出 iNOS、COX-2 和内参 β -肌动蛋白的 Ct 值。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 标准化法目的基因相对表达量^[12]。

表 1 各基因引物序列
Table 1 Primer sequence of each gene

Gene	Primer sequence
β -actin:	Forward:5'-AACCGTGAAAAGATGACCCAGAT-3'
	Reverse5:'-GTGGACAGTGAGGCCAGGAT-3'
iNOS:	Forward:5'-GAAAGCGGTGTTCTTTGCTTCT-3'
	Reverse:5'-CTTATCTGTTCCATGCAGACAACCT -3'
COX-2:	Forward: 5'-TGGTGCCGGGTCTGATGATG-3'
	Reverse:5'-GCAATGCGGTTCTGATACTG-3'

1.6 统计学分析

采用 SPSS20.0 进行统计分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内各时间点采用单因素方差分析、两两比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 表示差别有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织病理改变及评分

高倍镜下观察肺组织病理变化, 发现 DHS 组在不同时间

点均呈现出不同程度出现了肺泡隔增宽、肺间质水肿、肺泡腔狭窄, 终末细支气管壁及肺泡间隔中大量炎症细胞浸润, 小血管内皮损伤, 血栓形成等肺部损伤变化, 且随时间延长不断加重, DHS 组与 NTS 组均未见明显肺损伤病理变化, 见图 1。通过肺损伤评分可知: DHS 组在建模成功后各时间点评分值均高于 DHC 组与 NTS 组的相应时间点, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), DHS 组与 NTS 组在各自组内各时间点比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

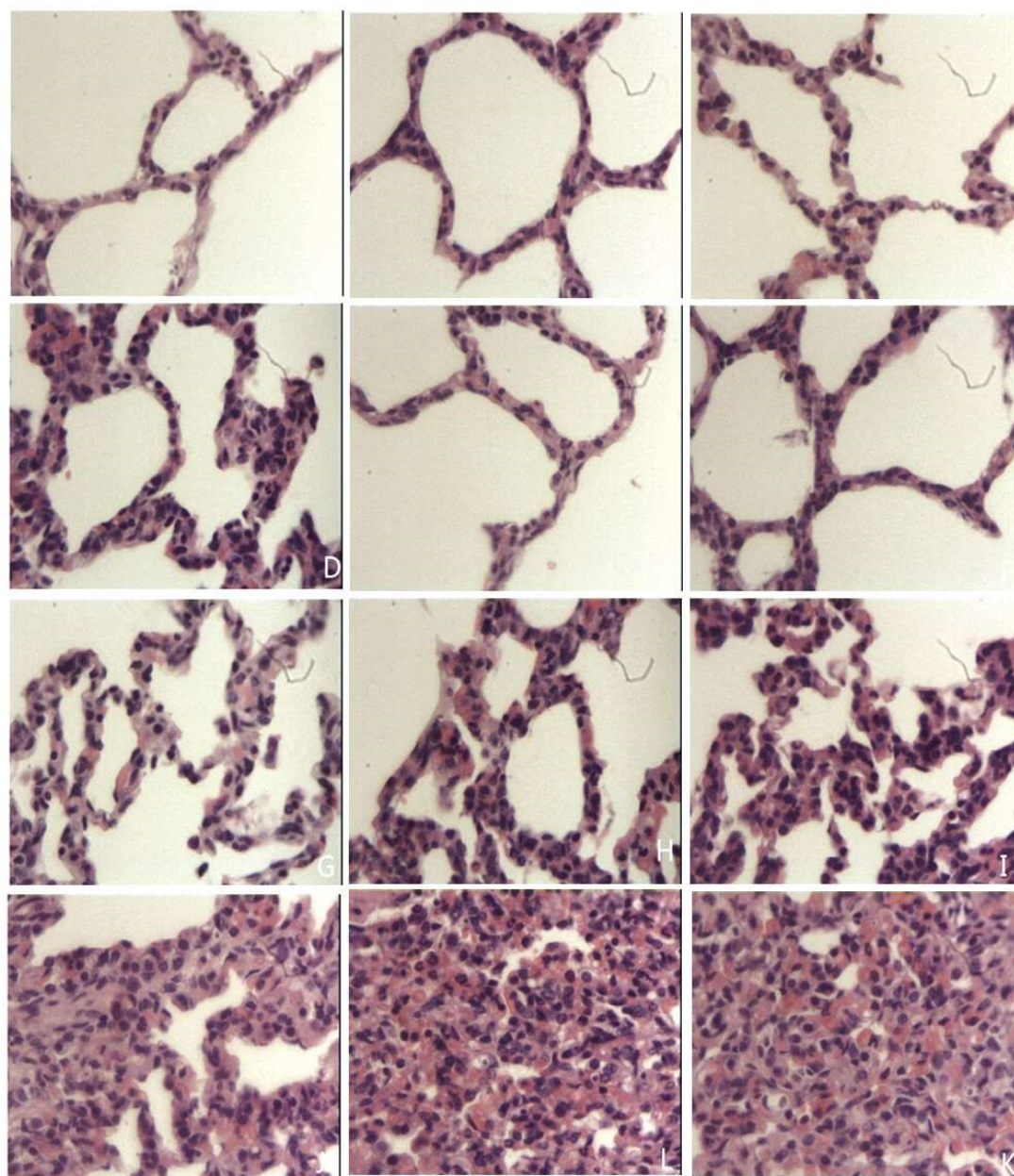


图 1 肺组织的病理改变: ABCD 分别是 NTS 组 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 ; EFGH 分别是 DHC 组 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 ; IJKL 分别是 DHS 组 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 ;

Fig.1 Pathological changes of lung tissue in NTS group: A: T_0 time point; B: T_1 time point; C: T_2 time point; D: T_3 time point. DHC group: E: T_0 time point; F: T_1 time point; G: T_2 time point; H: T_3 time point. DHS group: I: T_0 time point; J: T_1 time point; K: T_2 time point; L: T_3 time point.

2.2 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 炎症指标变化

DHS 组分别与 DHC 组、NTS 组相应时间点比较, $TNF-\alpha$ 在 T_0 时间点便开始升高, $IL-1\beta$ 自 T_1 时间点开始升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 除 $TNF-\alpha$ 中 T_3 较 T_2 时间点有所下降外,

DHS 组随时间推移 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 均持续快速升高, 组内各时间点比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 $TNF-\alpha$ 与 $IL-1\beta$ 峰值分别出现在 T_2 、 T_3 时间点, DHS 组与 NTS 组 $TNF-\alpha$ 与 $IL-1\beta$ 组内各时间点比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 3、图 4。

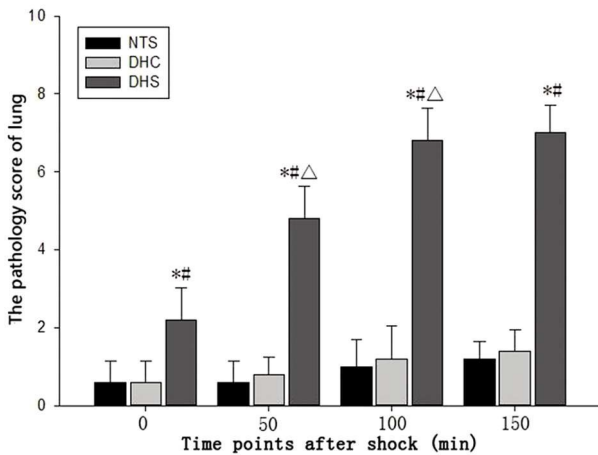


图2 *:在相同时间点与 NTS 组对比, $P<0.01$; #:在相同时间点与 DHC 组对比, $P<0.01$; Δ :DHC 组与相邻前一时间点对比, $P<0.01$;
Fig.2 *: Compared with NTS group at the same time point, $P<0.01$;
#: Compared with DHC group at the same time point, $P<0.01$;
Δ :Compared with DHS group at the previous time point, $P<0.01$.

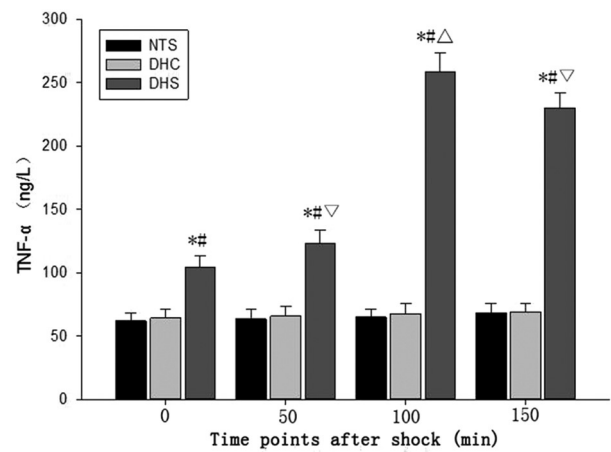


图3 *:NTS 组在相同时间点与其他两组组比较, $P<0.01$; #:DHC 组在相同时间点与其他两组组比较, $P<0.01$; Δ :DHS 组与前一时间点比较, $P<0.01$; ∇ :DHS 组与前一时间点比较, $P<0.05$.
Fig.3 *: Compared with NTS group at the same time point $P<0.01$;
#: Compared with DHC group at the same time point $P<0.01$;
Δ : Compared with DHS group at the previous time point $P<0.01$;
∇ : Compared with DHS group at the previous time point $P<0.05$.

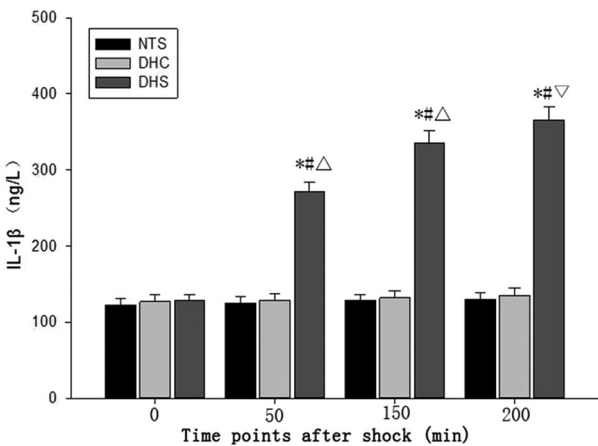


图.4 *:NTS 组在相同时间点与其他两组组比较, $P<0.01$; #:DHC 组在相同时间点与其他两组组比较, $P<0.01$; Δ :DHS 组与前一时间点比较, $P<0.01$; ∇ :DHS 组与前一时间点比较, $P<0.05$.

Fig.4. *: Compared with NTS group at the same time point, $P<0.01$;
#: Compared with DHC group at the same time point, $P<0.01$;
Δ : Compared with DHS group at the previous time point, $P<0.01$;
∇ : Compared with DHS group at the previous time point, $P<0.05$

2.3 iNOSmRNA、COX-2mRNA 相对表达量

与 NTS 组比较,DHS 组自 T_0 时间点开始 iNOS 与 COX-2mRNA 相对表达量分别为 2.12 ± 0.31 、 3.48 ± 0.28 ;与

DHC 组比较,DHS 组自 T_0 时间点开始 iNOS 与 COX-2mRNA 相对表达量分别为 2.26 ± 0.19 、 3.22 ± 0.14 ,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。在 T_3 时间点 DHS 组 iNOS 与 COX-2mRNA 相对表达量达到峰值,分别与其他两组 T_3 时间点比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 2、表 3。

3 讨论

创伤失血性休克是造成多器官功能障碍甚至衰竭的重要因素,严重者可导致死亡^[13,14],大量失血后机体诱发自我调节能力,炎症因子大量释放^[15],并进一步激活其他炎症因子,形成级联放大反应导致的全身炎症反应综合症,进一步加重至器官衰竭^[2,16]。急性肺损伤(ALI)作为多器官功能衰竭的重要组成,病死率极高^[17,18](肺是机体受到创伤失血性休克后极易且是最早受累的器官之一,在干热环境中,直接吸入较高温度空气的应激,使得此环境下的创伤失血性休克后继发肺损伤变得尤为突出)。急性肺损伤后发生一系列病理变化,其中以大量中性粒细胞浸润及肺泡内毛细血管壁损伤所致肺水肿为著^[19]。沙漠干热环境导致机体核心体温升高,在受到创伤时,调节能力下降,加之特殊环境所致蒸发水量急剧上升,加重肺部损伤。

表 2 各组各时间点 iNOSmRNA 相对表达量

Table 2 Relative expression of iNOSmRNA at each time point in each group

Groups	0 min	50 mins	100 mins	150 mins
NTS	1.00 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.00 ± 0.02	1.02 ± 0.04
DHS	$2.12 \pm 0.31^{\Delta}$	$3.18 \pm 0.21^{\Delta}$	$3.67 \pm 0.23^{\Delta}$	$3.84 \pm 0.17^{\Delta}$
DHC	1.01 ± 0.01	0.99 ± 0.02	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.01
DHS	$2.26 \pm 0.19^{\square}$	$3.06 \pm 0.24^{\square}$	$3.56 \pm 0.24^{\square}$	$3.86 \pm 0.15^{\square}$

Note; Δ : compared with the corresponding time points of NTS group, $P<0.01$;

□: compared with the corresponding time points of DHC group, $P<0.01$.

表3 各组各时间点 COX-2mRNA 相对表达量

Table 3 Relative expression of COX-2mRNA at each time point in each group

Groups	0 min	50 mins	100 mins	150 mins
NTS	1.00± 0.02	1.00± 0.03	1.00± 0.04	1.02± 0.03
DHS	3.48± 0.28 [◇]	3.58± 0.28 [◇]	4.20± 0.12 [◇]	4.33± 0.16 [◇]
DHC	1.01± 0.01	1.00± 0.01	1.00± 0.02	1.00± 0.03
DHS	3.22± 0.14 [▽]	3.47± 0.20 [▽]	4.11± 0.21 [▽]	4.30± 0.26 [▽]

Note: ◇: compared with the corresponding time points of NTS group, $P < 0.01$;

▽: compared with the corresponding time points of DHC group, $P < 0.01$.

本研究发现模拟沙漠干热环境下创伤失血性休克猪迅速出现急性肺部损伤的病理变化,高倍镜下观察肺组织可见从肺部终末细支气管壁及肺泡间隔中炎症细胞浸润开始逐步出现肺泡隔增宽、肺间质水肿、肺泡腔狭窄,小血管内皮损伤,血栓形成等病理变化,且随时间推移病理损伤逐渐加重,肺损伤病理变化评分逐渐升高。机体长时间处于高温环境下体液迅速丢失,核心体温升高、有效循环血量下降,肺毛细血管内皮细胞血流减少、屏障作用减弱^[20,21],另外干热环境对支气管-肺泡上皮细胞造成直接损害,导致细胞通透性增加,肺水肿加重,炎症细胞渗出,加剧了肺部炎症级联反应,最终导致急性肺损伤迅速发展^[22]。因此我们认为沙漠干热环境下创伤失血性休克加剧了肺部损伤的进程。

急性肺损伤是全身炎症反应的重要环节^[23],当炎症细胞被激活后释放大细胞因子和炎性介质,进一步激活其他炎性细胞,分泌更多的细胞因子和炎性介质,这种级联反应最终表现为肺部炎症细胞失控所引发的一系列肺部病理变化^[24]。本研究发现 DHS 组肺组织匀浆液中炎症细胞因子 TNF- α 在时间点 T0 便开始显著升高,而 IL-1 β 自 T1 时间点才开始升高,TNF- α 作为始动性启动炎性细胞因子的关键因素较早地在炎症反应中表达^[25],随后 TNF- α 进一步激活 IL-1 β 等炎症因子,多种炎症因子共同刺激中性粒细胞渗出、黏附。虽然炎症因子是肺部炎症反应的关键环节,但其表达在一般情况下需要一定时间^[26],然而 DHS 组上述细胞因子能够在建模成功后相继迅速出现,也说明了在沙漠干热环境下爆发的炎症级联反应发生时间更早,病情发展更迅速,对机体产生的不良预后也更加危重。

一氧化氮(NO)和前列腺素-2(PGE-2)作为肺损伤的重要炎性介质,在肺部损伤后迅速升高^[27-29],而作为 NO 及 PGE-2 合成过程中的限速酶 iNOS、COX-2 起到了至关重要的作用^[30],本研究发现 DHS 组自 T0 时间点开始 iNOS 与 COX-2mRNA 均快速升高,说明干热环境下创伤休克加快了炎症介质 NO、PGE-2 的合成。炎症介质同时又加重了肺部炎症细胞的渗出,同时加速损伤了肺组织。另外沙漠干热环境下创伤休克可促使肠道细菌转移、内毒素大量释放,可能刺激 iNOS 与 COX-2mRNA 表达量增加,进而产生大量 NO 和 PGE-2 等形成级联反应,进一步加重对肺脏损伤。

综上所述,干热环境下创伤失血性休克猪继发肺损伤出现早,程度重,炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 迅速升高,并产生级联效应,加速肺损伤;iNOS、COX-2 在肺损伤过程中可能起到了关键作用。如何提高机体耐热能力,减少热环境的直接损伤;抑制

或减缓炎症因子的释放,降低级联放大效应,成为此环境下肺损伤防治的关键环节。本课题组目前围绕干热环境做了一些研究,但对这方面的研究仅处于起步阶段,对具体机制阐述,尚待进一步研究讨论。

参考文献(References)

- [1] Jankeel A, Menicucci A R, Woolsey C, et al. Early transcriptional changes within liver, adrenal gland and lymphoid tissues significantly contribute to Ebola pathogenesis in cynomolgus macaques[J]. J Virol, 2020[Epub ahead of print]
- [2] Wang L, Liu F, Yan K, et al. Effects of resuscitation with polymerized porcine hemoglobin (pPolyHb) on hemodynamic stability and oxygen delivery in a rat model of hemorrhagic shock[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 45(1): 51-57
- [3] 徐志鹏. 醋酸纳林格液对失血性休克大鼠肝组织细胞因子及其 NF- κ B 信号通路的影响[D]. 蚌埠医学院, 2019
- [4] Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2010, 303(9): 865-873
- [5] 刘江伟, 钱建辉, 李瑞, 等. 沙漠干热环境下创伤失血性休克大鼠模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 30-33
- [6] Borovnik-Lesjak V, Whitehouse K, Baetiong A, et al. Effects of intraosseous erythropoietin during hemorrhagic shock in swine[J]. PLoS One, 2014, 9(11): 1-15
- [7] Larentzakis A, Toutouzas KG, Papalois A, et al. Porcine model of hemorrhagic shock with microdialysis monitoring [J]. J Surg Res, 2013, 179(1): e177-e1782
- [8] 沈才福, 刘江伟, 钱若筠, 等. 沙漠干热环境不同温度对创伤失血性休克猪生存时间的影响[J]. 实验动物科学, 2016, 33(4): 48-51
- [9] Mikawa K, Nishina K, Takao Y, et al. ONO-1714, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits[J]. Anesth Analg, 2003, 97(6): 1751-1755
- [10] 张波, 刘江伟, 张东, 等. 沙漠干热环境中暑大鼠肺损伤相关研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(11): 1148-1151
- [11] 唐纯明, 何自力, 李军. 山慈菇提取物对肝癌细胞增殖及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(08): 11-14
- [12] 张群峰, 何浣滢, 廖云豪, 等. 母源毒死婢暴露对子代小鼠海马 COX2、CREB 和 BDNF mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 神经药理学报, 2019, 9(06): 1-5
- [13] 吴超, 顾勤, 虞竹溪. 中心静脉-动脉二氧化碳分压差在反映感染性休克患者组织灌注及氧代谢状态的临床研究 [J]. 临床急诊杂志, 2016, (5): 353-357

- [14] Hy lands M, Toma A, Beaudoin N, et al. Vasopressor use following traumatic injury: protocol for a systematic review [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(2): e14166
- [15] Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation[J]. *Gene*, 2013, 513(1): 1-13
- [16] Vachharajani V, McCall C E. Sirtuins: potential therapeutic targets for regulating acute inflammatory response? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(5): 489-497
- [17] Chen W, Ware L B. Prognostic factors in the acute respiratory distress syndrome[J]. *Clinical & Translational Medicine*, 2015, 4(1): 23
- [18] 高飞, 董亮, 严洁. 血管紧张素转换酶基因 I/D 多态性与成人急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征发生及预后相关性的 Meta 分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, (1): 43
- [19] Steiger AK, Pardue S, Kevil CG, et al. Self-immolative thiocarbamates provide access to triggered H2 S donors and analyte replacement fluorescent probes [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138 (23): 7256-7259
- [20] 李瑞, 刘江伟, 钱建辉, 等. 沙漠干热环境下创伤失血性休克大鼠血清 TNF- α 、IL-6 变化与继发性肺损伤及细胞凋亡的关系研究[J]. *解放军医学杂志* 2014, 39(8): 645-649
- [21] 陈宁, 赵鹤龄, 程彤, 等. 机械通气对急性肺损伤大鼠细胞凋亡的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(11): 1153-1156
- [22] Yang R, Yang L, Shen X, et al. Suppression of NF- κ B pathway by crocetin contributes to attenuation of lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2-3): 391-396
- [23] 谢娜, 吕兴华, 于澄, 等. 丙酮酸乙酯对脓毒症急性肺损伤大鼠的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(06): 14-17
- [24] Zhang Y, Lv R, Hu x, et al. The role of IL-33 on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation* 2017, 40(1): 285-294
- [25] 唐甜, 谭利平. 炎症反应在脓毒症 ARDS 发病机制中的作用[J]. *重庆医学*, 2017, 46(15): 2146-2149
- [26] 沈才福, 刘江伟, 夏亮, 等. 沙漠干热环境下创伤失血性休克猪模型血清炎症因子的变化特点 [J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(7): 589-593
- [27] Wu CY, Chi PL, Hsieh HL, et al. TLR4-dependent induction of vascular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: roles of cytosolic phospholipase A (2) α /cyclooxygenase-2 [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(2): 480-491
- [28] Yang Y L, Huang K L, Liou H L, et al. The involvement of nitric oxide, nitric oxide synthase, neutrophil elastase, myeloperoxidase and proinflammatory cytokines in the acute lung injury caused by phorbol myristate acetate[J]. *J Biomed Sci*, 2008, 15(4): 499-507
- [29] Jayne JG, Bensman TJ, Schaal JB, et al. Rhesus theta-Defensin-1 Attenuates Endotoxin-induced Acute Lung Injury by Inhibiting Proinflammatory Cytokines and Neutrophil Recruitment [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(3): 310-319
- [30] Zhang Y, Xu B, Luan B, et al. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling pathway interact through inducible nitric oxide synthase (iNOS) and nitric oxide (NO) in asthma. *Am J Transl Res* [J]. 2019, 11 (9): 6170-6184

(上接第 3291 页)

- [22] Bulteau S, Guirette C, Brunelin J, et al. Mood disorders: When should we use repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Presse Med*, 2019, 48(6): 625-646
- [23] Hadas I, Sun Y, Lioumis P, et al. Association of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment With Subgenual Cingulate Hyperactivity in Patients With Major Depressive Disorder: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(6): e195578
- [24] 朱雯雯. BDNF 与抑郁症患者认知功能障碍相关性的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(3): 341-343
- [25] 余天浩, 李瑜辉, 伍灏望, 等. 血清 BDNF 和 Ghrelin 水平与冠心病介入术后并发抑郁症的关系 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2018, 39(5): 717-723
- [26] 况雷雨, 谷传正, 吉峰, 等. 阿戈美拉汀与 5-HT 再摄取抑制剂治疗抑郁症安全性的 meta 分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(6): 565-571
- [27] Doruk Camsari D, Lewis CP, Sonmez AI, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Markers of Antidepressant Treatment in Adolescents With Major Depressive Disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(7): 435-444
- [28] Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(6): e01284
- [29] Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 139
- [30] Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, et al. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 769-782