doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.004

多巴胺联合 NE 对感染性休克致急性肝损伤大鼠肝功能、炎性因子及 NF-κB p65 蛋白的影响 *

于鹏艳[1] 温继梨[2△] 范 杰[1] 杨 柳[1] 丁 丽[1] 王 骞[1] 赵 欣[1]

（1 内蒙古医科大学赤峰临床医学院急诊科 内蒙古 赤峰 024000；2 内蒙古医科大学附属医院急诊科 内蒙古 呼和浩特 010000）

摘要 目的：本研究通过研究多巴胺(Dopamine，DA)和去甲肾上腺素(Noradrenaline，NE)对感染性休克致急性肝损伤大鼠肝功能、炎性因子及 NF-NF-κB p65 蛋白的影响，以期为临床治疗提供一定的试验依据。**方法：**以 48 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠为研究对象，根据随机数字表法分为四组，每组 12 只，分别为对照组，脂多糖(lipopolysaccharide，LPS)组，NE 组，DA+NE 组。LPS、NE 和 DA+NE 建立感染性休克模型，NE 组静脉输注去甲肾上腺素，DA+NE 组在 NE 组的基础上静脉输注 DA。对各组大鼠肝功能、炎性因子和 NF-κB p65 蛋白水平进行检测。**结果：**与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组血清天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase，AST)和丙氨酸转氨酶(alanine Transaminase，ALT)水平均显著升高($P<0.05$)，与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠血清 AST 和 ALT 均有不同程度的降低($P<0.05$)，与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠血清 AST 和 ALT 水平降低更显著($P<0.05$)。与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组血清白细胞介素 6(interleukin-6，IL-6)和肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor，TNF-α)水平均显著升高($P<0.05$)，与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 均有不同程度的降低($P<0.05$)，与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 水平降低更显著 ($P<0.05$)。与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组 NF-κB p65 蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)，与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠 NF-κB p65 蛋白表达均有不同程度的降低($P<0.05$)，与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠 NF-κB p65 蛋白表达水平降低更显著($P<0.05$)。**结论：**多巴胺联合 NE 对对大鼠感染性休克所导致的急性肝损伤具有良好的保护作用。

关键词：多巴胺；NE；感染性休克；急性肝损伤；肝功能

中图分类号：R-33；R631.4；R657.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2021)06-1019-04

Effects of Training Dopamine Combined with NE on Rats with Acute Liver Injury Caused by Septic Shock*

YU Peng-yan[1], WEN Ji-li[2△], FAN Jie[1], YANG Liu[1], DING Li[1], WANG Qian[1], ZHAO Xin[1]

(1 Department of Emergency, Chifeng School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Chifeng, Inner Mongolia, 024000, China;

2 Emergency Department, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of DA combined with NE on liver function, inflammatory factors and NF-NF-κB p65 protein in rats with acute liver injury caused by septic shock, in order to provide a certain experimental basis for clinical treatment. **Methods:** A total of 48 SPF-grade healthy male SD rats were chosen as research subjects and were randomly divided into four groups,i.e. the control group (n=12), LPS group (n=12), NE group (n=12), and DA+NE group (n=12). The septic shock models were established in the LPS, NE and DA+NE group. The NE group received intravenous infusion of norepinephrine, and the DA+NE group received intravenous infusion of DA on the basis of the NE group's therapy. The liver function, inflammatory factors and NF-κB p65 protein levels of rats in each group were detected. **Results:** Compared with the control group, the serum AST and ALT levels of the LPS, NE and DA+NE group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the LPS group, the serum AST and ALT levels of the rats in the NE and DA+NE groups were decreased to varying degrees($P<0.05$). Compared with the NE group, the serum AST and ALT levels of the DA+NE group decreased more significantly($P<0.05$). Compared with the control group, the serum IL-6 and TNF-α levels in the LPS, NE and DA+NE group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the LPS group, the serum IL-6 and TNF-α in the NE and DA+NE group decreased to varying degrees ($P<0.05$). Compared with the NE group, the serum IL-6 and TNF-α levels in the DA+NE group decreased more significantly ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression of NF-κB p65 protein in the LPS, NE and DA+NE group was significantly increased($P<0.05$). Compared with the LPS group, the expressions of NF-κB p65 protein in the NE and DA+NE group were reduced to varying degrees ($P<0.05$). Compared with the NE group, the expression of NF-κB p65 protein in the

* 基金项目：内蒙古自治区自然科学基金项目(2019LH08013)

作者简介：于鹏艳(1981-)，女，本科，副主任医师，研究方向：急诊急救，电话：13684779152，E-mail：yupengyan1981@163.com

△ 通讯作者：温继梨(1982-)，女，博士，副主任医师，副教授，研究方向：急诊重症，电话：13848713503，E-mail：28926774@qq.com

（收稿日期：2020-09-28 接受日期：2020-10-23）

DA+NE group decreased more significantly(P<0.05). **Conclusion:** Dopamine combined with NE has a good protective effect on acute liver injury caused by septic shock in rats.

Key words: Dopamine; NE; Septic shock; Acute liver injury; Liver function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R631.4; R657.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1019-04

前言

感染性休克(Septic shock)又被称为脓毒性休克,为一种在脓毒症基础上存在严重细胞代谢紊乱以及循环功能障碍的疾病,其死亡风险明显高于单纯脓毒症[1,2]。该病发病机制错综复杂,有很高的风险引起患者肝损伤。感染性休克常导致非常严重的肝功能异常,甚至导致急性肝功能衰竭,会加重已有的内环境紊乱程度[3]。感染性休克致急性肝损伤患者的预后往往较差,寻找有效的治疗手段依然亟待解决。

对于感染性休克患者,血管活性药物具有重要的治疗作用,常见的药物包括多巴胺(Dopamine,DA)和去甲肾上腺素(Noradrenaline,NE)[4]。DA 能通过合成去甲肾上腺素前体,进而促进α、β 肾上腺素能受体,从而起到血管舒张的作用。且 DA 对血管的作用与剂量密切相关,小剂量 DA 能扩张血管,而高剂量的 DA 能收缩血管[5,6]。NE 能增加患者外周血管阻力和平均动脉压,对感染性休克的治疗有重要意义,国际脓毒症与感染性休克管理指南推荐 NE 为治疗感染性休克的首选血管活性药物[7,8]。

目前对于感染性休克致急性肝损伤还没有特异性治疗手段,关于多巴胺联合去甲肾上腺素对感染性休克致急性肝损伤大鼠的机制研究较少。本研究通过研究 DA 联合 NE 对感染性休克致急性肝损伤大鼠肝功能、炎性因子及 NF-NF-κB p65 蛋白的影响,以期为临床治疗提供一定的试验依据,具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 试验动物及药物

以 48 只 SPF 级健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠为研究对象,体重 250~300 g,8~10 周龄,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,生产许可证号:SCXK(京)2017-0010。

脂多糖(LPS)粉剂购自美国 Sigma 公司,盐酸多巴胺购自美国 Sigma-Aldrich 公司,重酒石酸去甲肾上腺素注射液购自远大医药有限公司,0.9 %氯化钠注射液购自华仁药业股份有限公司。

1.2 主要仪器与试剂

PT-100 型生物血压传感器、BL-420E+ 生物机能实验系统均为成都泰盟科技有限公司生产,KL-702 微量注射泵为北京科力建元生产,Power Pac Universal 电泳仪、化学发光显影仪产自美国 BIO-RAD 公司。

白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)检测试剂盒购自南京建成科技有限公司,兔抗 NF-κB p65 抗体购自英国 abcam 公司,超敏 ECL 化学发光试剂盒购自沈阳万类生物科技有限公司。

1.3 试验方法

所有大鼠均适应性喂养 1 w (22℃~26℃温度,40 %~60 %湿度,明暗周期为 12 h 的环境下自由饮食饮水),根据随机数字表法分为四组,每组 12 只,分别为对照组,LPS 组,NE 组,DA+NE 组。

1.3.1 **动物模型的建立** 所有大鼠均于试验开始前禁食 12 h。各大鼠称重后,腹腔注射 1 %的戊巴比妥钠(50 mg/kg),仰卧位固定。术区进行常规消毒后,于颈部正中切口,剥离左颈总动脉和右颈内静脉,动静脉置管,稳定 10 min,左颈总动脉置管连接生物血压传感器监测大鼠血压心率等机能,于右颈内静脉置管中注射 LPS、生理盐水(NS)、药物等。LPS、NE 和 DA+NE 组均缓慢注射的 0.5 mL 的 LPS(5 mg/kg)+NS,维持 5 min。当 MAP下降 >40 mm Hg,且稳定 30 min,表明感染性休克模型建立成功。

1.3.2 **给药** 对照组静脉注射 0.5 mL 的 NS,NE 组静脉输注 NE (5 mL/kg/h),持续静脉泵入,起始剂量为 4 μg/kg/min;DA+NE 组在 NE 组的基础上,进行 DA 持续静脉泵入,DA 起始剂量为 8 μg/kg/min。NE 组和 DA+NE 组根据 MAP 值进行剂量调整,至 MAP 恢复基础水平,稳定 1 h 即为复苏达标。对照组和 LPS 组不给予液体复苏和药物。

1.4 检测指标

1.4.1 **肝功能** 所有大鼠均采右颈内静脉血 4 mL 于洁净干燥的离心管(10 mL)中,静置后离心分离血清,-20℃储存待测,采用 ELIS A 法检测肝功指标 AST 和 ALT。

1.4.2 **炎性因子** 肝功能检测后剩余的血清,采用 ELISA 法检测各组大鼠血清炎性因子 IL-6 和 TNF-α 水平。

1.4.3 **NF-κB p65 蛋白** 采用 Western Blot 法检测各组大鼠肝组织中检测肝组织 NF-κB p65 蛋白的表达水平。以超敏 ECL 化学发光试剂盒制备底物工作液,于化学发光显影仪上显影,采用 Image J 软件分析目标条带灰度值。以 NF-κB p65 与内参 GAPDH 的比值作为 NF-κB p65 得到相对表达量,计算表达水平。

1.5 数据处理

以 SPSS 19.0 对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 t 检验,计数资料采用率(%)表示,计量资料使用 x^2 检验,P<0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能比较

本研究对各组大鼠肝功能指标 AST 和 ALT 进行检测比较,结果见表 1 所示,与对照组相比,LPS、NE 和 DA+NE 组血清 AST 和 ALT 水平均显著升高(P<0.05),与 LPS 组相比,NE 和 DA+NE 组大鼠血清 AST 和 ALT 均有不同程度的降低(P<0.05),与 NE 组相比,DA+NE 组大鼠血清 AST 和 ALT 水平降低更显著(P<0.05)。

2.2 各组炎性因子比较

本研究对各组大鼠血清炎性因子 IL-6 和 TNF-α 水平进行

检测比较，结果见表 2 所示，与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组血清 IL-6 和 TNF-α 水平均显著升高（$P<0.05$），与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 均有不同程度的降低（$P<0.05$），与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 水平降低更显著（$P<0.05$）。

表 1 各组大鼠血清 AST 和 ALT 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of serum AST and ALT levels among four groups of rats ($\bar{x}\pm s$)

Groups	AST(U/L)	ALT(U/L)
Control group (n=12)	50.3± 5.4	25.31± 3.2
Group LPS (n=12)	609.3± 17.8*	305.8± 7.4*
Group NE (n=12)	318.5± 21.7*#	161.6± 7.5*#
Group DA+NE (n=12)	196.2± 8.0*#&	102.8± 15.3*#&

Note: *compared with the control group, $P<0.05$; #compared with the LPS group, $P<0.05$; &compared with the NE group, $P<0.05$.

表 2 各组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of serum IL-6 and TNF-α levels among four groups of rats($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
Control group (n=12)	12.8± 2.4	15.2± 4.1
Group LPS (n=12)	55.1± 5.2*	63.0± 6.3*
Group NE (n=12)	37.4± 5.1*#	43.2± 3.1*#
Group DA+NE (n=12)	19.1± 2.4*#&	23.6± 3.0*#&

Note: *compared with the control group, $P<0.05$; #compared with the LPS group, $P<0.05$; &compared with the NE group, $P<0.05$.

2.3 各组肝组织 NF-κB p65 蛋白表达情况比较

本研究对各组大鼠肝组织 NF-κB p65 蛋白表达水平进行检测比较，结果见表 3 所示，与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组 NF-κB p65 蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$），与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠 NF-κB p65 蛋白表达均有不同程度的降低（$P<0.05$），与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠 NF-κB p65 蛋白表达水平降低更显著（$P<0.05$）。

表 3 各组大鼠肝组织 NF-κB p65 蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of NF-κB p65 protein expression in liver tissues among four groups of rats($\bar{x}\pm s$)

Groups	NF-κB p65 expression level
Control group (n=12)	1.1± 0.1
Group LPS (n=12)	3.2± 0.3*
Group NE (n=12)	2.3± 0.3*#
Group DA+NE (n=12)	1.7± 0.1*#&

Note: *compared with the control group, $P<0.05$; # compared with the LPS group, $P<0.05$; & compared with the NE group, $P<0.05$.

3 讨论

感染性休克是一种常见的难治性休克，为机体对感染的反应失调，表现为外周血管阻力下降以及静脉血管床大量开放，进而导致血流异常分布，而严重的毛细血管渗漏会进一步加重组织灌注不足，此时对患者进行积极的液体复苏至关重要[9,10]。治疗中最基本的手段是对患者进行有效的血流动力学支持，用以保证组织器官的充分灌注。患者感染性休克早期，体内多巴胺水平呈现先升高后降低趋势，且高 NE 水平能一定程度上抑制 DA 的合成及释放，引起 DA 的相对不足，及时补充一定的外源性多巴胺能明显的升高血压[11,12]。

感染性休克患者肝脏损伤发病率较高，多发生于早期，而肝缺血、缺氧是引起肝细胞损伤的最常见和最重要的因素。肝损伤对感染性休克患者的病情和预后都有重要影响[13,14]。血清 AST 和 ALT 水平能反映肝损伤程度，肝细胞受损后，会引起细胞中 AST 和 ALT 的大量释放入血，使其在血清中的浓度短时间迅速升高[15-17]。本研究对各组大鼠肝功能指标 AST 和 ALT 进行检测比较，与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组血清 AST 和 ALT 水平均显著升高，与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠血清 AST 和 ALT 均有不同程度的降低，与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠血清 AST 和 ALT 水平降低更显著。NE 能有效升高感染性休克患者的血压，但是随着使用剂量的增加，血液灌流会随着血管的收缩而减少，引起肝功能障碍，联合 DA 治疗，能减少 NE 的使用剂量，且改善微循环状态[18,19]。本研究表明 DA 联合 NE 治疗感染性休克，能在一定程度上保护肝功能。

炎症反应是感染性休克中的重要核心环节，能引起 IL-6 及 TNF-α 等炎性因子的释放，进而对肝细胞造成直接和间接的损害[20-22]。本研究对各组大鼠血清炎性因子 IL-6 和 TNF-α 水平进行检测比较，结果表明，与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组血清 IL-6 和 TNF-α 水平均显著升高，与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 均有不同程度的降低，与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠血清 IL-6 和 TNF-α 水平降低更显著。与赵广明[23]的研究类似，探讨特利加压素(TP)与 NE 联合应用对大鼠感染性休克致急性肝损伤的影响及其机制，将 48 只雄性 SD 大鼠，随机分为四组(n=12)，即对照组，模型组(LPS 组)，去甲肾上腺素组(NE 组)，特利加压素 + 去甲肾上腺素组（TP+ NE 组），结果显示与对照组比较，LPS 组血清

AST 和 ALT 浓度，血清 IL-6 和 TNF-α 水平升高；与 LPS 组比较，NE、TP+ NE 组血清 AST 和 ALT 浓度，血清 IL-6 和 TNF-α 水平降低，与 NE 组比较，TP+ NE 组血清 AST 和 ALT 浓度，血清 IL-6 和 TNF-α 水平有所下降。说明多巴胺联合 NE 治疗大鼠感染性休克所导致的急性肝损伤，能够减轻炎性因子的释放，进而保护肝功能，在感染性休克所导致的肝损伤过程中，其中关键的环节是 NF-κB 信号通路。NF-κB 为介导炎症反应的重要通路，主要组成亚单位有 p50 和 p65，可通过测定 NF-κB p65 表达水平反映 NF-κB 活性[24-26]。NF-κB 能以多种途径介导炎症介质释放，使肝组织损伤或加重损伤[27,28]。在感染性休克时会产生大量的氧自由基，进而诱发严重的氧化应激反应，进一步加重肝损伤[29-31]。本研究对各组大鼠肝组织 NF-κB p65 蛋白表达水平进行检测比较，结果表明，与对照组相比，LPS、NE 和 DA+NE 组 NF-κB p65 蛋白表达水平均显著升高，与 LPS 组相比，NE 和 DA+NE 组大鼠 NF-κB p65 蛋白表达均有不同程度的降低，与 NE 组相比，DA+NE 组大鼠 NF-κB p65 蛋白表达水平降低更显著。

综上所述，多巴胺联合 NE 对大鼠感染性休克所导致的急性肝损伤具有良好的保护作用。

参 考 文 献（References）

[1] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock [J]. N Engl J Med, 2018, 13(31): 797-808

[2] Coopersmith CM, Backer DD, Deutschman CS, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock [J]. Crit Care Med, 2018, 46(8): 1-27

[3] Sofie Louise Rygård, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(9): 1-14

[4] Baske, Kishore, Saini, et al. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial[J]. Eur J Pediatr, 2018, 61(27): 174-186

[5] Sasidharan R, Gupta N, Chawla D. Dopamine versus epinephrine for fluid-refractory septic shock in neonates [J]. Eur J Pediatr, 2018, 32 (65): 178-184

[6] Coimbra KTF, Flávio Geraldo Rezende de Freitas, Antônio Tonete Bafi, et al. Effect of Increasing Blood Pressure With Noradrenaline on the Microcirculation of Patients With Septic Shock and Previous Arterial Hypertension[J]. Crit Care Med, 2019, 47(8): 1-12

[7] Swathikan Chidambaram a, En Lin Goh a, Vanessa Garnelo Rey b, et al. Vasopressin vs noradrenaline: Have we found the perfect recipe to improve outcome in septic shock?[J]. J Crit Care, 2019, 49: 99-104

[8] Wu KS, Gu DY, Wang TT, et al. Factors associated with outcomes of septic shock patients receiving high dose noradrenaline according to three primary infection sites [J]. J Int Med Res, 2019, 48 (2): 30006051987454

[9] Ryoo SM, Lee JB, Lee YS, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3[J]. Crit Care Med, 2018, 42(61): 1-13

[10] Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial[J]. Arch Dis Child, 2018, 104(5): 234-246

[11] Rohit Sasidharan, Neeraj Gupta, Deepak Chawla. Dopamine versus epinephrine for fluid-refractory septic shock in neonates[J]. Eur J Pediatr, 2019, 36(24): 24-37

[12] Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials[J]. J Crit Care, 2017, 37 (11): 91-98

[13] Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial[J]. Arch Dis Child, 2018, 104(5): 23-34

[14] Ko BS, Kim K, Choi SH, et al. Prognosis of patients excluded by the definition of septic shock based on their lactate levels after initial fluid resuscitation: a prospective multi-center observational study [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 47-85

[15] Long X, Xu M, Wang J, et al. An experimental study of cavitation damage on tissue of Carassius auratus in a jet fish pump [J]. Oce Engine, 2019, 174(15): 43-50

[16] Zhang L, Su S, Zhu Y, et al. Mulberry leaf active components alleviate type 2 diabetes and its liver and kidney injury in db/db mice through insulin receptor and TGF-β /Smads signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112(11): 45-51

[17] Wang H, Luo H, Wan X, et al. TNF-α/IFN-γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 45-56

[18] Monge GMI, Arnoldo S, Del CBD, et al. Noradrenaline modifies arterial reflection phenomena and left ventricular efficiency in septic shock patients: A prospective observational study [J]. J Crit Care, 2018, 47: S0883944118307871

[19] Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev J, et al. Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4): 11-25

[20] Li M, Chen Y, Shi J, et al. NLRP6 deficiency aggravates liver injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: e105740

[21] Han, Rui, Zhang, Fang, Wan, Chong, et al. Effect of perfluorooctane sulphonate-induced Kupffer cell activation on hepatocyte proliferation through the NF-κB/TNF-α/IL-6-dependent pathway [J]. Chemosphere, 2018,12(3): 283-294

[22] Wang H, Luo H, Wan X, et al. TNF-α/IFN-γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 45-56

[23] 赵广明，郭海洋，钟磊，等. 特利加压素联合去甲肾上腺素对感染性休克大鼠急性肝损伤的影响 [J]. 中国急救医学，2019，39(3): 274-279

[24] Wu CT, Huang Y, Pei ZY, et al. MicroRNA-326 aggravates acute lung injury in septic shock by mediating the NF-κB signaling pathway [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018: S135727251830102X

[25] Cao C, Yin C, Shou S, et al. Ulinastatin Protects Against LPS-Induced Acute Lung Injury By Attenuating TLR4/NF-κB Pathway Activation and Reducing Inflammatory Mediators[J]. Shock, 2018, 50(5): 1-15

（下转第 1080 页）

boxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(6): 1390-1403.e4

[7] Park JM, Chae SI, Noh YS, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two fenofibrate choline formulations in healthy subjects under fed and fasted condition [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2019, 57 (4): 217-228

[8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950

[9] 曹平良,李年娥,孙瑜婧, 等.不同剂量瑞舒伐他汀治疗高危血脂异常患者的疗效和安全性[J].中国老年保健医学, 2011, 09(3): 33-35

[10] Wang Y, Lu Z, Zhang J, et al. The APOA5 rs662799 polymorphism is associated with dyslipidemia and the severity of coronary heart disease in Chinese women[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 170

[11] Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart [J]. Curr Opin Cardiol, 2017, 32(4): 422-429

[12] 梁凯, 王佳佳, 吴家慧, 等. 代谢正常型肥胖患者临床特点及发生糖脂代谢异常的风险分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 30-33

[13] 郭远林, 唐熠达. 血脂异常与心血管疾病的临床热点与争议[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 415-419

[14] Ma Q, Zhou Y, Zhai G, et al. Meta-Analysis Comparing Rosuvastatin and Atorvastatin in Reducing Concentration of C-Reactive Protein in Patients With Hyperlipidemia[J]. Angiology, 2016, 67(6): 526-535

[15] Lee HY, Kim SY, Choi KJ, et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and the Tolerability of a Triple Combination of Amlodipine/Losartan/Rosuvastatin in Patients With Comorbid Essential Hypertension and Hyperlipidemia[J]. Clin Ther, 2017, 39(12): 2366-2379

[16] Zhao S, Peng D. Efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in high-risk Chinese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled study [J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(2): 227-235

[17] San Norberto EM, Gastambide MV, Taylor JH, et al. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis [J]. Vasa, 2016, 45(2): 133-140

[18] Suys EJA, Chalmers DK, Pouton CW, et al. Polymeric Precipitation Inhibitors Promote Fenofibrate Supersaturation and Enhance Drug Absorption from a Type IV Lipid-Based Formulation [J]. Mol Pharm, 2018, 15(6): 2355-2371

[19] Czupryniak L, Joshi SR, Gogtay JA, et al. Effect of micronized fenofibrate on microvascular complications of type 2 diabetes:a systematic review [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17 (11): 1463-1473

[20] Kusunoki M, Sato D, Tsutsumi K, et al. Black soybean extract improves lipid profiles in fenofibrate-treated type 2 diabetics with postprandial hyperlipidemia[J]. J Med Food, 2015, 18(6): 615-618

[21] Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism: A rare case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(14): e0318

[22] Dhyani N, Saidullah B, Fahim M, et al. Fenofibrate ameliorates neural, mechanical, chemical, and electrical alterations in the murine model of heart failure[J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(10): 1183-1194

[23] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Katsiki N, et al. Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials [J]. BMJ Open, 2019, 8(11): e021508

[24] Ouwens MJ, Nauta J, Ansquer JC, et al. Systematic literature review and meta-analysis of dual therapy with fenofibrate or fenofibric acid and a statin versus a double or equivalent dose of statin monotherapy [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(12): 2273-2285

[25] 岳枫, 王文生, 张培勇, 等. 辛伐他汀联合非诺贝特对混合型高脂血症的临床疗效及血清 TC、LDL-C、TG、HDL-C 水平的影响[J].中国生化药物杂志, 2014, 34(3): 119-121

[26] Backes J, Anzalone D, Hilleman D, et al. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 118

[27] 高佳儿, 魏文娟, 张静, 等. 不同剂量阿托伐他汀联合非诺贝特对混合型高脂血症患者的血脂及预后的影响 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(12): 1838-1841

[28] Morrison JT, Longenecker CT, Mittelsteadt A, et al. Effect of rosuvastatin on plasma coenzyme Q10 in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy[J]. HIV Clin Trials, 2016, 17(4): 140-146

[29] 陈红梅. 应用瑞舒伐他汀联合非诺贝特治疗不稳定心绞痛合并高血脂症的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 73

[30] Lee SH, Cho KI, Kim JY, et al. Non-lipid effects of rosuvastatin-fenofibrate combination therapy in high-risk Asian patients with mixed hyperlipidemia[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(1): 169-175

（上接第 1022 页）

[26] Zhou X, Su LX, Zhang JH, et al. Rules of anti-infection therapy for sepsis and septic shock[J]. Chin Med J, 2019, 132(5): 589-596

[27] Liu Z, Mar KB, Hanners NW, et al. A NIK-SIX signalling axis controls inflammation by targeted silencing of non-canonical NF-κB[J]. Nature, 2019, 568(7751): 249-253

[28] Songyuan Y, Mingkai X, Yansheng L, et al. Staphylococcal enterotoxin C2 stimulated the maturation of bone marrow derived dendritic cells via TLR-NFκB signaling pathway [J]. Exp Cell Res, 2018, 370: S0014482718303665

[29] Zhong-Bin X, Fan-Ru M, Yu-Xuan F, et al. Inhibition of NF-κB signaling pathway induces apoptosis and suppresses proliferation and angiogenesis of human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis[J]. Medicine, 2018, 97(23): e10920

[30] Grinberg-Bleyer Y, Caron R, Seeley JJ, et al. The Alternative NF-κB Pathway in Regulatory T Cell Homeostasis and Suppressive Function [J]. J Immun, 2018: e1800042

[31] Lu Q, Ma Z, Ding Y, et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF-κB/p65 regulatory axis [J]. Nat Commun, 2019, 10 (1): e2145