

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.009

乌司他丁对重症肺炎大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究*

赵品 赵敏 杨倩 高龙飞 胡晓亮 蒯建科[△]

(西北大学附属医院 / 西安市第三医院 麻醉科 陕西 西安 710018)

摘要 目的:观察乌司他丁对重症肺炎大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究。**方法:**60只大鼠随机分为对照组、鲍曼组及鲍曼+乌司他丁组,各20只。鲍曼组及鲍曼+乌司他丁组大鼠麻醉后行气管插管,沿导管壁滴入100 μL 鲍曼不动杆菌,对照组滴入等量生理盐水,之后鲍曼+乌司他丁组大鼠腹腔注射乌司他丁(10万U/kg,1次/d),连续3d,对照组及模型组注射等量生理盐水。72h后,用心功能分析系统记录大鼠心功能变化;综合应用病理学及分子生物学方法观察大鼠心肌变化。**结果:**与对照组比,鲍曼组大鼠心功能下降,血清cTNI、CK-MB、BNP含量升高,肺组织及心肌组织病理损伤较重($P<0.01$)。与鲍曼组相比,鲍曼+乌司他丁组大鼠LVEDP水平下降,LVDP、+dP/dtmax、-dP/dtmax水平明显升高;血清cTNI、CK-MB、BNP水平降低幅度分别为36.3%、24.5%、29.9%;肺组织及心肌组织病理损伤减轻;鲍曼组的MMP数值为0.653,鲍曼+乌司他丁组的MMP数值为0.821,较鲍曼组升高25.7%;心肌凋亡蛋白Bcl-2上升,Caspase-3表达降低($P<0.05$)。**结论:**乌司他丁对重症肺炎大鼠心肌损伤具有较好的保护作用,其机制可能与减轻线粒体损伤及细胞凋亡有关。

关键词:重症肺炎;心肌损伤;线粒体损伤;凋亡;乌司他丁

中图分类号:R-33;R563.1;R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3443-06

Protective Effect of Ulinastatin on Myocardial Injury in Rats with Severe Pneumonia and Its Mechanism*

ZHAO Pin, ZHAO Min, YANG Qian, GAO Long-fei, HU Xiao-liang, KUAI Jian-ke[△]

(Department of Anesthesiology, Xi'an No.3 Hospital, the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an, Shaanxi, 710018, P.R. China)

ABSTRACT Objective: To observe the protective effect of Ulinastatin on myocardial injury in rats with severe pneumonia and to explore its mechanism. **Methods:** 60 rats were randomly divided into Control group, Baumannii group and Baumannii + Ulinastatin group, 20 in each group. The rats in Baumannii group and Baumannii + Ulinastatin group were anesthetized and intubated. 100 μL *Acinetobacter baumannii*(AB) was drip along the catheter wall. The Control group was drip with equal amount of saline. Ulinastatin was administered intraperitoneally at a dose of 100,000 U/kg daily to mice in Baumannii + Ulinastatin group for 3 days, whereas the Control group and Baumannii group received 0.9% saline. We use cardiac function analysis system to record the changes in rat heart function 72 hours later; myocardial changes were observed by means of pathology and molecular biology. **Results:** Compared with Control group, the cardiac function, the level of cTNI, CK-MB and BNP in serum, as well as lung tissue and myocardial tissue pathological damage were severe in Baumannii group ($P<0.01$). Compared with Baumannii group, the level of LVEDP in Baumannii + Ulinastatin group was decreased, and the levels of LVDP, +dP/dtmax and -dP/dtmax were increased significantly. The pathological changes of lung tissue and myocardial tissue were alleviate, this cardioprotective effect was also seen in increased mitochondrial membrane potential (MMP) level. The MMP value in Baumannii group was 0.653, and the MMP value in Baumannii + Ulinastatin group was 0.821, which was 25.7 % higher than that of Baumannii group; The decrease level of serum cTNI, CK-MB, and BNP were 36.3 %, 24.5 %, and 29.9 % respectively. Besides, the expression of apoptosis related protein Bcl-2 was increased and Caspase-3 was significantly decreased with Ulinastatin treatment ($P<0.05$). **Conclusions:** Ulinastatin play protective effect on myocardial injury in rats with severe pneumonia. Its mechanism may be related to the reduction of mitochondrial injury and apoptosis.

Key words: Severe pneumonia; Myocardial injury; Mitochondrial damage; Apoptosis; Ulinastatin

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563.1; R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3443-06

前言

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是医院感染的常见细菌,主要引起医院获得性肺炎,近年来,由于各种抗菌

* 基金项目:陕西省科研基金项目(2018SF-095)

作者简介:赵品(1990-),硕士研究生,主要研究方向:危重病医学,E-mail: 15129875749@163.com,电话:15319778506

[△] 通讯作者:蒯建科(1972-),副教授,主要研究方向:危重病医学,E-mail: 18392951528@163.com,电话:13572289310

(收稿日期:2019-01-30 接受日期:2019-02-25)

药物的大量应用,使得鲍曼不动杆菌变为多重耐药菌^[1],临床感染率不断增加^[2],常引起重症肺炎,临床上重症肺炎患者常伴有心肌损伤,其治疗困难,病死率高^[3,4],目前尚无有效的治疗方法。乌司他丁(ulinastatin, UTI)是一种蛋白酶抑制剂,可稳定溶酶体膜、抑制炎症级联反应^[5],近2年来,UTI在创伤、休克、多器官功能不全的危重症患者的治疗中发挥了较好的器官保护作用,并取得了一定疗效^[6,7]。本研究通过研究UTI对重症肺炎大鼠心肌损伤的保护作用,在保护作用的基础上,观察其对心肌细胞凋亡和线粒体的影响,为其临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

健康清洁SD大鼠60只,雄性,体重200~250 g,购自第四军医大学动物中心。鲍曼不动杆菌临床株由西安市第三医院检验科细菌室提供。乌司他丁(生产批号:031503153,广东天普生物化学制药有限公司)。大鼠Bcl-2、Caspase-3抗体购自CST公司,大鼠内参抗GAPDH抗体购自北京康为公。组织线粒体分离试剂盒、JC-1染色试剂盒购自碧云天公司。大鼠cTNI、CK-MB、BNP酶联试剂盒购自上海西塘生物公司。动物MPA-CFS心功能分析系统。

1.2 方法

1.2.1 细菌培养 鲍曼不动杆菌临床株分离于重症肺炎患者的痰液,菌株在LB液体培养基培养24 h,用接种环在LB平板划线,挑取单个菌落,接种至现配高压灭菌的LB液体培养基中,摇床过夜孵育16 h,37℃,2000 r/min;采用等比稀释法平板涂布测定菌液浓度,用无菌培养基调整其浓度为 2×10^9 CFU/mL。

1.2.2 模型及分组 60只大鼠随机分为对照组、鲍曼组及鲍曼+乌司他丁组,各20只。腹腔注射10%水合氯醛(3.5 mL/kg)麻醉大鼠,仰面绑于手术台上固定,用门齿环固定大鼠门齿,喉镜暴露声门,将自制气管导管插入气管,用滴耳球吹气观察大鼠胸廓有起伏及听诊器肺部听诊确认气管插管成功,沿气管导管滴入 2×10^9 CFU/mL的鲍曼不动杆菌悬液100 μ L,吹打3次,确保菌液全部进入肺部,侧卧放置至其苏醒^[8]。制模成功后立即给予药物,乌司他丁治疗组大鼠腹腔注射乌司他丁(10万U/kg,1次/d),共3 d;对照组及模型组注射等量生理盐水。术后24 h内死亡的大鼠被剔除,并被重新注菌的大鼠替代入组,进行后续观察。

1.2.3 心脏彩超测算大鼠心功能 药物干预72 h后,腹腔注射麻醉大鼠,固定,颈部消毒、铺巾,分离右侧颈总动脉,将连接生理记录仪的动脉导管插入动脉,用手术缝线固定导管于动

脉,15 min后,记录:左室舒张末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)、左室发展压(left ventricular developed pressure, LVDP),左室最大收缩速率(maximal velocity increase of left ventricular pressure per second, +dP/dtmax),左室最大舒张速率(maximal velocity decrease of left ventricular pressure per second, -dP/dtmax)等指标。应用心功能分析系统采样,统计分析。

1.2.4 ELISA法测定大鼠血清cTnT、CK-MB及BNP的浓度 处死大鼠,剪开胸腔,用1 mL针筒抽取左心室血液,EP管保存,4000 r/min离心取上清,-80℃保存,各取100 μ L分别用对应的ELISA试剂盒检测血清cTNI、CK-MB、BNP水平,操作按说明书进行。

1.2.5 干湿比测定及组织病理检查 每组随机取6只大鼠,腹腔麻醉后取出肺脏,用滤纸吸净表面血液,称量组织重量(湿重),60℃烤箱烘烤24 h至脱水完全,再次称重(干重),计算肺湿干比(W/D),以评价肺组织的水肿程度;每组随机取6只大鼠,全身灌流后,取出肺脏、心脏,固定,常规切片及染色,应用普通光学显微镜和透射电镜观察肺组织和心肌组织的病理改变。

1.2.6 JC-1染色结合荧光酶标仪检测线粒体膜电位变化 每组随机取6只大鼠处死,剪取心肌组织,用碧云天公司的组织线粒体分离试剂盒提取高纯度线粒体^[9],所有操作均在冰上进行。采用JC-1荧光探针检测线粒体膜电位。

1.2.7 Western blot检测心肌凋亡蛋白Bcl-2、Caspases-3表达水平 各组蛋白定量后加蛋白上样缓冲液,煮沸8 min,4℃离心10 min后保存。加入胶孔中进行电泳、转膜、封闭。最后加入大鼠抗Bcl-2抗体(1:1000)、小鼠抗Caspases-3抗体(1:1000)、大鼠抗GAPDH抗体(1:100),4℃过夜;第2天洗膜,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗大鼠抗体(1:5000),室温孵育1 h;洗涤,ECL显影、曝光。观察各心肌组织中凋亡蛋白的变化。

1.3 统计学方法

应用SPSS19.0统计软件对数据进行分析处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验进行两两比较,采用单因素方差分析进行组间比较。当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乌司他丁对重症肺炎大鼠心功能的影响

各组大鼠心功能指标(如表1所示),造模后3 d后,与对照组相比,鲍曼组LVEDP水平升高,LVDP、+dP/dtmax、-dP/dtmax水平明显下降;与鲍曼组相比,给予乌司他丁处理可降低气管内注射鲍曼不动杆菌引起的LVEDP升高水平,减少LVDP、+dP/dtmax、-dP/dtmax的下降水平($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠心功能指数比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Heart function index of rats of the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Amount(n)	LVEDP (mmHg)	LVDP (mmHg)	+dP/dtmax (mmHg)	-dP/dtmax (mmHg)
Control group	20	21.7 $\pm$ 4.8	118.1 $\pm$ 12.0	8720.6 $\pm$ 172.1	6121.0 $\pm$ 237.0
Baumannii group	20	44.1 $\pm$ 3.0 [#]	72.2 $\pm$ 8.6 [#]	6007.4 $\pm$ 377.5 [#]	3320.4 $\pm$ 233.4 [#]
Baumannii + UTI group	20	37.5 $\pm$ 2.5 ^{#*}	90.0 $\pm$ 7.1 ^{#*}	6935.2 $\pm$ 289.6 ^{#*}	4413.1 $\pm$ 285.2 ^{#*}

Note: [#] $P < 0.05$, compared with Control group; ^{*} $P < 0.05$, compared with Baumannii group.

2.2 各组大鼠血浆 cTNI、CK-MB、BNP 水平比较

从表 2 中可以看出,空白对照组血清 cTnI 水平为 0.136 ng/mL,鲍曼组为 0.919 ng/mL,较空白对照组明显升高 ($P<0.05$);乌司他丁处理组血浆 cTnI 水平为 0.5852 ng/mL,较鲍曼组下降 36.3% ($P<0.05$)。鲍曼组 CK-MB 水平为 168.35

pg/mL,乌司他丁处理组血浆 CK-MB 水平为 127.18 ng/mL,较鲍曼组降低 24.5% ($P<0.05$)。鲍曼组 BNP 水平为 2.84 μ g/L,乌司他丁处理组血浆 BNP 水平为 1.99 ng/mL,较鲍曼组降低 29.9% ($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠血浆 cTNI、CK-MB、BNP 水平比较

Table 2 Comparison of plasma levels of cTNI, CK-MB and BNP of rats among different groups

Groups	Amount(n)	cTNI(ng/mL)	CK-MB(pg/mL)	BNP(μ g/mL)
Control Group	6	0.136 $\pm$ 0.098	36.46 $\pm$ 0.014	0.623 $\pm$ 0.012
Baumannii Group	6	0.919 $\pm$ 0.110 [#]	168.35 $\pm$ 0.029 [#]	2.847 $\pm$ 0.056 [#]
Baumannii + UTI Group	6	0.585 $\pm$ 0.045 ^{#*}	127.18 $\pm$ 0.033 ^{#*}	1.992 $\pm$ 0.048 ^{#*}

Note: [#] $P<0.05$, compared with Control group; ^{*} $P<0.05$, compared with Baumannii group.

2.3 各组大鼠肺组织湿干重比(W/D)

与对照组相比,鲍曼组在接种细菌 3 d 后,肺组织湿干重比明显增加,乌司他丁处理可降低气管内注射鲍曼不动杆菌引

起的肺组织湿干重比增加,降低幅度为 14.6%,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠肺组织湿干重比(W/D)($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Wet dry weight ratio of lung tissue of the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Amount(n)	Wet dry weight ratio(W/D)
Control Group	6	2.58 $\pm$ 0.44
Baumannii Group	6	4.67 $\pm$ 0.83 [#]
Baumannii + UTI Group	6	3.99 $\pm$ 0.50 ^{#*}

Note: [#] $P<0.05$, compared with Control group; ^{*} $P<0.05$, compared with Baumannii group.

2.4 乌司他丁对重症肺炎大鼠肺组织病理改变的影响

肺组织 HE 染色结果显示:对照组肺组织结构完整,无出血、水肿;鲍曼组肉眼可见片状出血灶,肺泡壁结构破坏,肺泡

腔和间质可见大量红细胞,肺间质水肿。乌司他丁处理组肺泡结构损伤较鲍曼组减轻,间质水肿、出血减轻。(见图 1A,B,C)

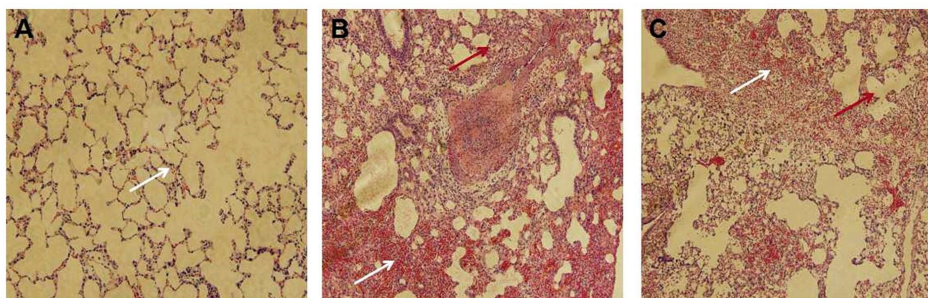


图 1 各组动物病理组织变化(HE 染色 A,B,C $\times$ 200)

Fig.1 Changes in pathological tissues of various groups of rats (HE staining A, B, C $\times$ 200)

Note: A.Pathological changes of lung tissue in Control group; B.Pathological changes of lung tissue in Baumannii group; C. Pathological changes of lung tissue in Baumannii + UTI group. White arrow means pulmonary alveoli, red arrow means hemorrhage.

2.5 乌司他丁对重症肺炎大鼠心肌组织病理改变的影响

心肌组织透射电镜结果显示:对照组无明显病理改变,心肌纤维排列整齐、规则,H 带和 M 线清楚可见,线粒体结构完整;鲍曼组大鼠心肌组织病理有明显改变,心肌肌节及线粒体结构紊乱;乌司他丁处理组心肌病理改变较轻,心肌肌节及线粒体结构较鲍曼组规则整齐(见图 2,AB,C)。

2.6 乌司他丁对重症肺炎大鼠心肌线粒体膜电位的影响

应用 JC-1 染色检测各组心肌线粒体膜电位结果显示:与

对照组相比,鲍曼组在接种细菌 3 d 后,心肌线粒体膜电位水平明显降低,乌司他丁处理可使线粒体膜电位水平明显增加,增加幅度为 25.7%,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.7 乌司他丁处理降低心肌凋亡蛋白 Bcl-2、Caspase-3 的表达

由图 3 可以看出:与对照组相比,鲍曼组心肌凋亡相关蛋白 Bcl-2(A)、Caspase-3(B)的表达水平均升高,统计学分析后具有显著性差异 ($P<0.01$);乌司他丁处理组:与鲍曼组相比,Bcl-2 蛋白表达水平上升,Caspase-3 蛋白表达水平下降,差异

有统计学意义($P<0.05$)。

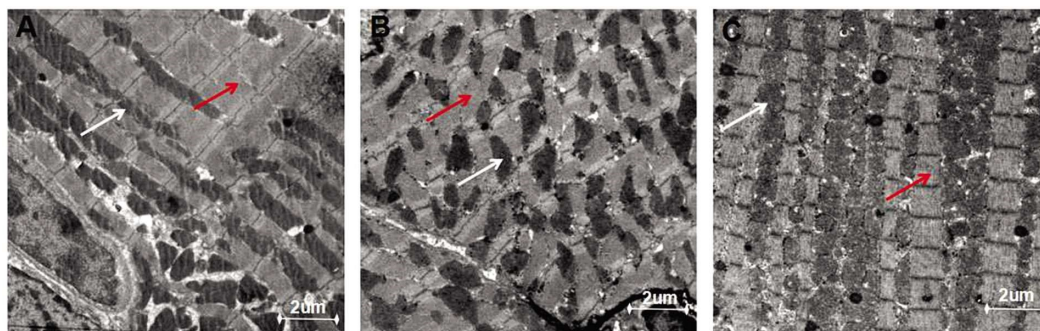


图2 各组动物病理组织变化

Fig.2 Changes in pathological tissues of various groups of rats

Note: A. Myocardial histopathological changes in control group; B. Myocardial histopathological changes in Baumannii group; C. Myocardial histopathological changes in Baumannii + UTI group. Red arrow means myofilaments, white arrow means mitochondria.

表4 各组大鼠心肌线粒体膜电位($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Mitochondrial membrane potential of myocardial of the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Amount(n)	Mitochondrial membrane potential(MMP)
Control Group	6	1
Baumannii Group	6	$0.653 \pm 0.43^{\#}$
Baumannii + UTI Group	6	$0.821 \pm 0.30^{\#*}$

Note: $^{\#}P<0.05$, compared with Control group; $^*P<0.05$, compared with Baumannii group.

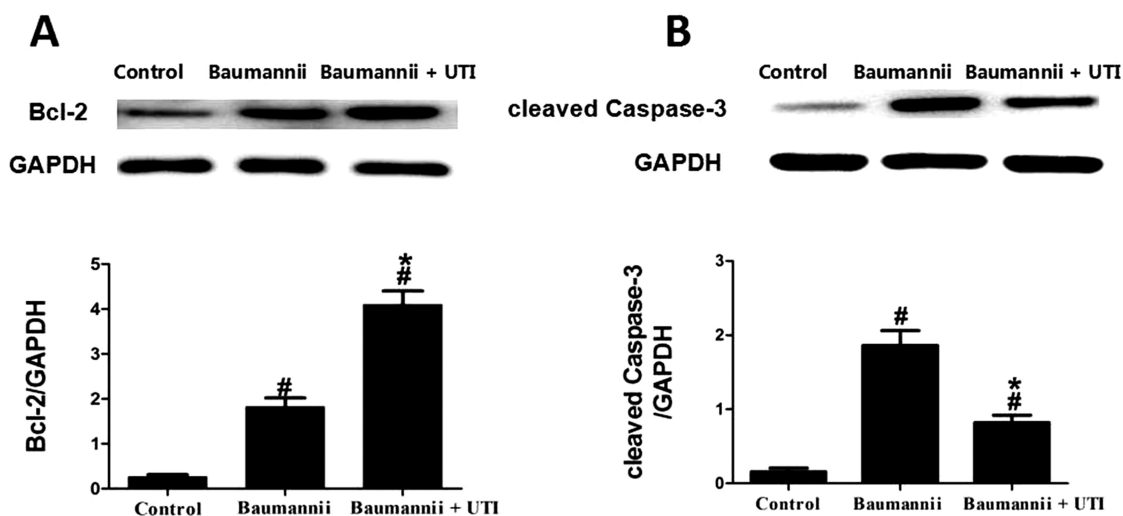


图3 Western blot 检测心肌组织 Bcl-2、Caspases-3 蛋白水平

Fig.3 Levels of Bcl-2 and Caspases-3 proteins in myocardial tissues

Note: $^{\#}P<0.01$, compared with Control group; $^*P<0.05$, compared with Baumannii group.

3 讨论

重症肺炎常伴有休克出现,病情严重,进展迅速,常发生各种严重并发症,如不及时救治,可危及生命^[10,11]。重症肺炎可引起多器官功能损伤,其中心脏是受损的重要器官之一^[12]。重症肺炎对心肌损害的主要原因是缺氧和病原体及其毒素直接侵犯心肌所致^[13],病理表现为局灶性或弥漫性心肌缺血和炎症细胞浸润,引起心肌细胞变性坏死和凋亡^[14]。重症肺炎心肌损伤的病理生理和发病机制复杂:①重症肺炎患者体内大量的炎症因子、氧自由基及病原体释放的毒素可直接损伤心肌细胞,表

现为:细胞肿胀变性,细胞膜通透性增加,心肌酶释放入血,细胞变性坏死和凋亡^[15];②重症肺炎患者存在低氧血症,心肌细胞对缺氧及酸中毒较为敏感,肺泡血管炎性反应影响气体交换,无氧酵解增加,发生细胞内酸中毒,引起细胞膜通透性增强,心肌损伤^[16]。

相关研究报道,心肌酶增高的水平与重症肺炎引起心肌损伤的程度具有相关性,其中 cTnI 反应心肌损伤程度具有较高的敏感性和特异性^[17],CK-MB 在心肌损伤中出现较早^[18],BNP 能反应炎症时心脏功能抑制的严重程度^[19],故本研究选用 CK-MB、cTnI、BNP 作为重症肺炎心肌损伤的指标。Bcl-2 是最

重要的抗凋亡蛋白,主要位于线粒体外膜,Bcl-2 表达增加时阻止细胞凋亡^[20];Caspase-3 作为多种凋亡刺激信号传递的汇聚点,它的活化被认为是细胞凋亡进入不可逆阶段的标志^[21],本研究选用 Bcl-2、Caspase-3 蛋白评估心肌细胞凋亡。心肌细胞富含线粒体,线粒体膜电位下降可引起线粒体通透性转孔不可逆开放^[22],导致线粒体功能障碍,结构损伤,进一步诱导细胞凋亡^[23],故线粒体膜电位可作为评估心肌细胞损伤的参考指标。

日本学者相关研究表明,机体在感染、手术、肿瘤、休克及应用糖皮质激素等情况下,UTI 被迅速消耗,尿液中活性升高,但应激引起的上升浓度远不能满足机体需要,此时补充 UTI 是一种合理的临床选择,UTI 分解形成的低分子量成分也具有强烈的抑制水解酶作用^[24,25]。UTI 的器官保护作用已经在多方面得到了证实,除了强大的蛋白酶抑制及稳定溶酶体膜作用外,UTI 还可以抑制炎症介质释放、清除氧自由基、保护内皮细胞,抑制心肌抑制因子的产生,对脏器有保护作用^[26-28]。但 UTI 对重症肺炎心肌凋亡的影响尚未有报道。

感染性肺炎动物模型的制备主要有以下方式:气管插管法、经鼻腔滴入法、面罩雾化法、气管切开法等^[29],各方式均有利弊,本研究采用气管插管法,更好的模拟了临床重症肺炎呼吸机治疗患者的状态,同时经气管导管注入细菌也保证了一定的菌体量,还可及时给动物辅助呼吸,避免缺氧窒息死亡。要制备重症肺炎模型,要求进入肺部的病原体达到一定的数量,如果接种病原体的剂量太少,致接种不成功;剂量太大,动物死亡率较高^[30,31],本研究参考阮世冲^[8]等的研究结果,经过反复试验,最终确定气管内滴注鲍曼不动杆菌混悬液浓度为 2×10^9 CFU/mL,接种量为 100 μ L,该接种剂量可较好的复制重症肺炎大鼠模型。研究结果显示 UTI 可降低重症肺炎大鼠 LVDP 水平,升高 LVDP、+dP/dtmax、-dP/dtmax 水平,UTI 处理组血清 BNP、CK-MB、cTnI 恢复优于鲍曼组,这说明乌司他丁可对重症肺炎大鼠心肌提供保护作用,可以改善大鼠心功能;UTI 处理组肺组织湿干重比下降,这说明肺组织炎症水肿减轻;同时,病理切片及 HE 染色结果显示肺组织及心肌组织病理损伤减轻,从形态学上进一步证实了 UTI 的保护作用。为了对其具体保护机制进行探索,我们进一步观察了 UTI 对线粒体膜电位及心肌凋亡蛋白的影响,研究结果显示,与鲍曼组相比,UTI 处理组线粒体膜电位(MMP)下降幅度减少,心肌凋亡相关 Bcl-2 蛋白表达上调,Caspase-3 蛋白表达较少,这说明 UTI 可以减轻心肌线粒体损伤,减少心肌细胞凋亡。以上结果可能是由于乌司他丁可抑制炎症级联反应的多个环节,消除自由基,减轻线粒体损伤,从而抑制重症肺炎心肌细胞的凋亡,减轻心肌损伤。

综上所述,乌司他丁作为一种广谱的蛋白酶抑制药,可有效减轻鲍曼不动杆菌感染引起的肺组织及心肌组织损伤,对重症肺炎大鼠有一定的保护作用,其机制可能与减轻线粒体损伤及抑制细胞凋亡有关。

参考文献(References)

- [1] Griffin AT, Wiemken TL, Arnold FW. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12): e1125-e1129
- [2] Alivizda V, Mariano V, Ahmad R, et al. Investigating the impact of poverty on colonization and infection with drug-resistant organisms in humans: a systematic review[J]. Infect Dis Poverty, 2018, 7(1): 76
- [3] Shirmohammadlou N, Zeighami H, Haghi F, et al. Resistance pattern and distribution of carbapenemase and antiseptic resistance genes among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients[J]. J Med Microbio, 2018, 9 [Epub ahead of print]
- [4] Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. PLoS Med, 2011, 8(6): e1001048
- [5] 孙晓辉, 张彧. 乌司他丁对重症肺炎患者心肌损伤保护作用的研究[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2014, (1): 34-36
- [6] Lin SH, Zhan SY. A study of visual expression on ulinastatin usage[J]. Zhong hua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2013, 25(12): 754-759
- [7] Wang FY, Fang B, Qiang XH, et al. The Efficacy and Immunomodulatory Effects of Ulinastatin and Thymosin α 1 for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Biomed Res Int, 2016: 9508493
- [8] 阮世冲, 赵海金, 赖添顺, 等. 白细胞减少性鲍氏不动杆菌肺炎大鼠模型的构建[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(10): 1948-1951
- [9] Lan R, Zhang Y, Xiang J, et al. Xiao-Xu-Ming decoction preserves apoptosis after focal via the mitochondrial p53 pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 307-316
- [10] Valade S, Biard L, Lemiale V, et al. Severe atypical pneumonia in critically ill patients: a retrospective multicenter study [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 81
- [11] Sligl WI, Marrie TJ. Severe community-acquired pneumonia [J]. Crit Care Clin, 2013, 29(3): 563-601
- [12] Monaghan SF, Adams CA Jr, Stephen AH, et al. Infections after trauma are associated with subsequent cardiac injury [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(5): 1079-1085
- [13] Brown AO, Millett ER, Quint JK, et al. Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(7): 739-745
- [14] Treffer S, Rodríguez A, Martí n-Loeches I, et al. Oxidative stress in immunocompetent patient with severe community-acquired pneumonia. A pilot study[J]. Med Intensiva, 2014, 38(2): 73-82
- [15] Anderson R, Nel JG, Feldman C, et al. Multifaceted Role of Pneumolysin in the Pathogenesis of Myocardial Injury in Community-Acquired Pneumonia[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): E1147
- [16] Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(5): 609-620
- [17] Zhen J, Li L, Yan J, et al. Advances in biomarkers of myocardial injury in sepsis[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2018, 30(7): 699-702
- [18] Liu HT, Fu GW, Zhao Z, et al. Changes of CK-MB and HSP 60 in electrical-injured rats[J]. Fa Yi Xue Za Zhi, 2012, 28(5): 333-336
- [19] Latini R, Caironi P, Masson S. Cardiac dysfunction and circulating cardiac markers during sepsis [J]. Minerva Anestesi, 2016, 82(6): 697-710
- [20] Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, et al. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene

- expression in human placenta[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(4): 347-350
- [21] Choudhary GS, Al-Harbi S, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1219: 1-9
- [22] Wang X, Guo J, Fei E, et al. BAG5 protects against mitochondrial oxidative damage through regulating PINK1 degradation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86276
- [23] Corrêa TD, Jeger V, Pereira AJ, et al. Angiotensin II in septic shock: effects on tissue perfusion, organ function, and mitochondrial respiration in a porcine model of fecal peritonitis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): e550-e559
- [24] 赵品, 高金鉴, 张亚军, 等. 乌司他丁对创伤性休克患者肝脏和凝血功能影响的回顾性研究[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(4): 297-302, 318
- [25] 陶广华, 张随随, 朱玲钰, 等. 乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(35): 5020-5023
- [26] 陈凤英, 廉明. 乌司他丁对猪心肺复苏后脑组织保护的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(11): 1279-1283
- [27] Ji M, Chen T, Wang B, et al. Effects of ulinastatin combined with mechanical ventilation on oxygen metabolism, inflammation and stress response and antioxidant capacity of ARDS [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4665-4670
- [28] Ren KW, Shen N, Tang JL, et al. Effects of ulinastatin on inflammatory response and cognitive function after hip arthroplasty for the elderly patients with femoral neck fracture [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4): 1126-1132
- [29] Mizgerd JP, S kerrett SJ. Animal models of human pneumonia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294 (3): 387-398
- [30] Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, et al. A Non-Human Primate Model of Severe Pneumococcal Pneumonia [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166092
- [31] Farooqui H, Jit M, Heymann DL, et al. Burden of Severe Pneumonia, Pneumococcal Pneumonia and Pneumonia Deaths in Indian States: Modelling Based Estimates[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129191

(上接第 3427 页)

- [19] Monica B, Bob B B. Evolution of the thioredoxin system as a step enabling adaptation to oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 9(5): 1-21
- [20] 李惠, 张建芳. 人类精液中的抗氧化防御系统[J]. *中国计划生育学杂志*, 2016, 24(12): 850-854
- [21] 马一嘉, 房辉, 李玉凯, 等. 2 型糖尿病患者血清 Trx、Txnip 与认知功能的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(3): 59-63
- [22] Bhatt N M, Aon M A, Tocchetti C G, et al. Restoring redox balance enhances contractility in heart trabeculae from type 2 diabetic rats exposed to high glucose [J]. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2015, 308(4): H291-H302
- [23] Zhao Y, Sun Y, Ding Y, et al. GL-V9, a new synthetic flavonoid derivative, ameliorates DSS-induced colitis against oxidative stress by up-regulating Trx-1 expression via activation of AMPK/FOXO3a pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 26291-26307
- [24] 孙文艳. 硫氧还蛋白还原酶研究进展 [J]. *国外医学 (医学地理分册)*, 2012, 26(4): 148-151
- [25] Cheng X, Holenya P, Can S, et al. A TrxR inhibiting gold (I) NHC complex induces apoptosis through ASK1-p38-MAPK signaling in pancreatic cancer cells[J]. *Molecular Cancer*, 2014, 13(1): 221-236
- [26] Luo Z, Yu L, Yang F, et al. Ruthenium polypyridyl complexes as inducer of ROS-mediated apoptosis in cancer cells by targeting thioredoxin reductase[J]. *Metallomics*, 2014, 6(8): 1480-1490
- [27] Li X, Fan X X, Jiang Z B, et al. Shikonin inhibits gefitinib-resistant non-small cell lung cancer by inhibiting TrxR and activating the EGFR proteasomal degradation pathway [J]. *Pharmacological Research*, 2016, 115: 45-55
- [28] 纪相芬, 王凯. 谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还蛋白还原酶与肝癌发病关系的研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8): 639-640
- [29] Moradi M N, Karimi J, Khodadadi I, et al. Evaluation of the p53 and Thioredoxin reductase in sperm from asthenozoospermic males in comparison to normozoospermic males [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116(20): 123-128
- [30] 刘倩倩, 张磊, 曾慧慧. 硫氧还蛋白还原酶与肺癌的研究进展[J]. *癌症进展*, 2015(6): 586-588
- [31] 吴逸飞, 刘宝刚. 硫氧还蛋白还原酶 2 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 154(2): 84-88