

Ezrin 蛋白在肿瘤坏死因子致大鼠肺微血管内皮细胞炎性损伤中表达及 Rac 1 信号通路的影响

唐思慧 岳扬 孙耕耘

【摘要】 目的 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导大鼠肺微血管内皮细胞 (PMVEC) 中 Ezrin 蛋白及其磷酸化 (p-Ezrin) 表达的变化, 以及小 G 蛋白家族成员 Rac 1 对其的影响。方法 将体外培养的 SD 大鼠 PMVEC 分别进行 TNF- α 刺激时效实验和 Rac 1 通路干预实验。① 时效实验: 以 10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α 分别刺激 PMVEC 0、0.25、0.5、1、3、6、12、24 h 后, 采用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测 Ezrin 及 p-Ezrin 的表达。② Rac 1 通路干预实验: 以 200 $\mu\text{mol/L}$ Rac 1 特异性抑制剂 NSC 23766 与 PMVEC 预孵育 0.5 h 再加入 10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α 继续孵育, 3 h 后检测 p-Ezrin 表达, 同时设空白对照组 (1% 胎牛血清) 及 TNF- α 或 NSC 23766 单独刺激组。结果 ① PMVEC 中仅微量表达 Ezrin, 且 TNF- α 刺激对 Ezrin 无明显影响。TNF- α 刺激 PMVEC 0 h 时 p-Ezrin 蛋白表达 [即 p-Ezrin/Ezrin (灰度值)] 为 0.21 ± 0.03 , 刺激 0.25 h 时 p-Ezrin 蛋白表达即开始升高 (0.53 ± 0.19), 3 h 达高峰 (1.68 ± 0.30), 然后逐渐下降, 24 h 时仍高于基础水平 (0.87 ± 0.18), 组间比较差异有统计学意义 ($F=62.200, P=0.000$), 说明 TNF- α 可呈时间依赖性增加 Ezrin 磷酸化。② 与空白对照组比较, TNF- α 和 NSC 23766 单独刺激组均能诱导 p-Ezrin 表达增加 (TNF- α 组: 0.92 ± 0.12 比 0.68 ± 0.16 , $t=-2.864, P=0.020$; NSC 23766 组: 1.33 ± 0.24 比 0.68 ± 0.16 , $t=-5.429, P=0.000$); NSC 23766 与 TNF- α 共同孵育可使 p-Ezrin 表达较 TNF- α 单独刺激组进一步增加 (2.14 ± 0.18 比 0.92 ± 0.12 , $t=-14.670, P=0.000$), 各组间差异有统计学意义 ($F=73.810, P=0.000$)。结论 Ezrin 磷酸化表达增加参与了 TNF- α 诱导的 PMVEC 损伤, 抑制 Rac 1 信号通路可通过上调 Ezrin 磷酸化表达参与 TNF- α 对 PMVEC 的致伤效应。

【关键词】 Ezrin 蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 肺微血管内皮细胞; Rac 1 信号通路

Role of Ezrin in the injury of rat pulmonary microvascular endothelial cells induced by tumor necrosis factor- α and the impact of Rac 1 Tang Sihui, Yue Yang, Sun Gengyun. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China
Corresponding author: Sun Gengyun, Email: sungengy@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of Ezrin and its phosphorylation (p-Ezrin) in the modulation of rat pulmonary microvascular endothelial cell (PMVEC) injury induced by tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the impact of Rac 1. **Methods** Cultured PMVECs of Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into time-dependent injury group induced by TNF- α and intervention group in which cells were pretreated with Rac 1 inhibitor (NSC 23766). ① In the time-dependent injury group, Western Blot was used to detect the expression of Ezrin and p-Ezrin after 10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α stimulation for 0, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12, 24 hours. ② In the intervention group, after pre-treatment with 200 $\mu\text{mol/L}$ NSC 23766 for 0.5 h, PMVECs were treated with 10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α , and the expression of p-Ezrin was detected by Western Blot after 3 hours. Besides these groups, there were control (1% fetal bovine serum simulation), single NSC 23766 or TNF- α simulation groups. **Results** ① Few Ezrin expression was found in PMVEC, and TNF- α could not affect Ezrin expression. p-Ezrin protein expression (p-Ezrin/Ezrin, gray scale) of PMVECs at 0 hour after TNF- α stimulation was 0.21 ± 0.03 , and elevated at 0.25 hour (0.53 ± 0.19), peaked at 3 hours (1.68 ± 0.30), then it was gradually lowered, but it remained at higher level at 24 hours (0.87 ± 0.18) with significant difference ($F=62.200, P=0.000$). It demonstrated that TNF- α could increase Ezrin phosphorylation in a time-dependent manner. ② Compared with blank control group, in single NSC 23766 or TNF- α simulation group, p-Ezrin expression was induced (TNF- α group: 0.92 ± 0.12 vs. 0.68 ± 0.16 , $t=-2.864, P=0.020$; NSC 23766 group: 1.33 ± 0.24 vs. 0.68 ± 0.16 , $t=-5.429, P=0.000$). When NSC 23766 was pre-treated with PMVECs, the expression of p-Ezrin was significantly increased compared with that in single TNF- α simulation group (2.14 ± 0.18

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.11.004

基金项目: 国家自然科学基金 (81370170)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院呼吸内科

通信作者: 孙耕耘, Email: sungengy@126.com

vs. 0.92 ± 0.12 , $t = -14.670$, $P = 0.000$) with significant difference ($F = 73.810$, $P = 0.000$). **Conclusion** Ezrin proteins are phosphorylated by TNF- α . Rac 1 signaling pathway inhibition plays an important role in TNF- α -induced injury by up-regulation of p-Ezrin in PMVECs.

【Key words】 Ezrin; Tumor necrosis factor- α ; Pulmonary microvascular endothelial cell; Rac 1 signaling pathway

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是指由各种肺内、外致病因素导致的急性弥漫性肺损伤,进而发展成急性呼吸衰竭,具有较高的发病率和病死率^[1-2]。其主要病理特征是炎症导致的肺微血管内皮细胞 (PMVEC) 通透性增高,富含蛋白质的液体渗出至肺泡腔,导致肺水肿及透明膜形成^[3-5]。Ezrin 蛋白是细胞骨架连接蛋白 Ezrin 蛋白-根蛋白-膜突蛋白 (ERM) 的家族成员之一,主要分布于细胞皮质。Ezrin 蛋白作为膜蛋白和肌动蛋白的连接蛋白,在调控细胞形态、生长、生存、黏附、增殖和迁徙等生物学功能中发挥了重要作用^[6-8]。研究发现,用 Ezrin 小干扰 RNA (siRNA) 作用于肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 刺激的人 PMVEC,其磷酸化 Ezrin (p-Ezrin) 减少,可显著抑制人 PMVEC 通透性的增加^[9]。而在 ARDS 的 PMVEC 损伤过程中, Ezrin 蛋白具体通过哪些信号转导通路参与其中,尚未见报道。本研究通过 TNF- α 建立大鼠 PMVEC 损伤模型,探讨 PMVEC 通透性改变与 Ezrin 蛋白表达量及磷酸化之间的关系,以及 Ezrin 蛋白在 ARDS 发病机制中的作用和小 G 蛋白家族成员 Rac 1 对 Ezrin 在 TNF- α 致大鼠 PMVEC 高通透性变化中的影响。

1 材料和方法

1.1 主要试剂: DMEM 高糖培养基干粉及胎牛血清 (美国 Hyclone 公司); 兔抗 Ezrin 多克隆抗体 (多抗)、兔抗 p-Ezrin 多抗 (美国 Santa Cruz 公司); 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的羊抗兔 IgG (武汉博士德生物工程有限公司); RIPA 裂解液 (北京索莱宝科技有限公司); 免疫化学发光 (ECL) 试剂盒 (美国 Pierce 公司); Rac 1 特异性抑制剂 NSC 23766 (美国 Santa Cruz 公司)。

1.2 PMVEC 分离培养与鉴定: 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 100 ~ 120 g,购自安徽省实验动物中心,合格证号:SCXK (皖) 2011-002。参照本实验室前期建立的方法分离并培养大鼠 PMVEC^[10-11]。结合显微镜下呈典型的“铺路石样”排列的形态学特征及 VIII 因子相关抗原和异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记的异植物凝集素结合试验阳性进行大鼠 PMVEC 鉴定。

1.3 实验分组和处理: 将分离培养的第 2 代大鼠 PMVEC 分别进行时效实验和干预实验。

1.3.1 时效实验: 以 10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α 分别刺激 0、0.25、0.5、1、3、6、12、24 h 后检测 Ezrin 及 p-Ezrin 表达。

1.3.2 干预实验: 以 200 $\mu\text{mol/L}$ Rac 1 特异性抑制剂 NSC 23766 与 PMVEC 共同预孵育 0.5 h 后再加入 10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α 继续孵育,3 h 后检测 p-Ezrin 表达,同时设立空白对照组 (1% 胎牛血清) 以及 TNF- α 或 NSC 23766 单独刺激组。

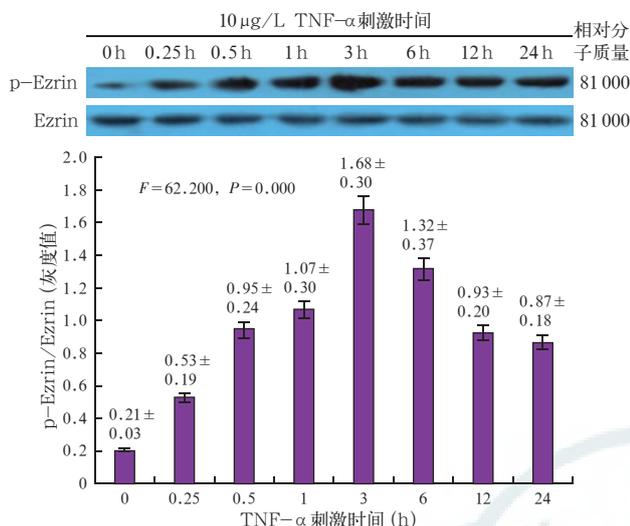
1.4 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot): RIPA 裂解液裂解 PMVEC 后,4 $^{\circ}\text{C}$ 下离心取上清。参照 BCA 浓度测定试剂盒将上清蛋白调至 2 g/L。10% 分离胶和 5% 浓缩胶进行蛋白电泳,蛋白转至硝酸纤维素膜上,用含 5% 脱脂奶粉 / 磷酸盐缓冲液 (PBST 溶液) 封闭 2 h,兔抗 Ezrin 多抗 (稀释浓度为 1:300)、p-Ezrin 多抗 (稀释浓度为 1:500) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,次日 PBST 洗涤 3 次,每次 10 min,HRP 标记的羊抗兔 IgG 溶液 (稀释浓度为 1:20 000) 室温孵育 1 h, PBST 洗涤 3 次,每次 10 min, ECL 法显影,扫描仪扫描, Bio-Rad Quantity One 软件分析灰度值,以 p-Ezrin 和 Ezrin 的灰度值比值衡量 p-Ezrin 蛋白的相对表达量。

1.5 统计学处理: 应用 SPSS 13.0 软件进行分析,数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组变量间比较采用单因素方差分析,两组变量间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

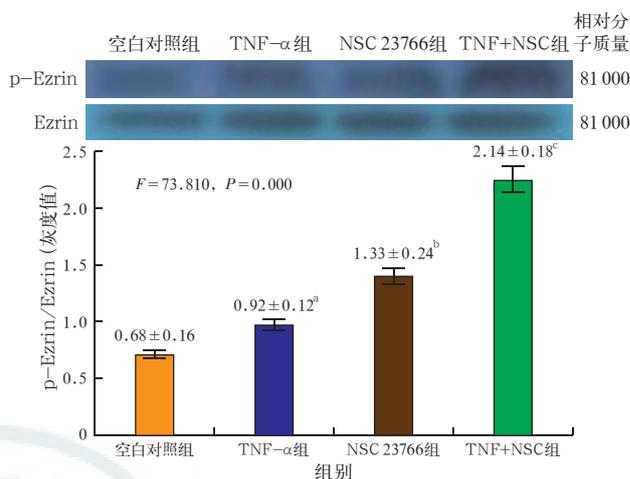
2.1 TNF- α 诱导大鼠 PMVEC 表达 p-Ezrin (图 1): PMVEC 中仅有低量 Ezrin 表达,且 TNF- α 刺激后 Ezrin 表达无明显变化。10 $\mu\text{g/L}$ TNF- α 刺激 PMVEC 0 h 时,PMVEC 仅低量表达 p-Ezrin 蛋白,刺激 0.25 h 时 p-Ezrin 蛋白表达即开始升高,3 h 达高峰,然后逐渐下降,24 h 时仍高于基础水平,组间比较差异有统计学意义 ($F = 62.200$, $P = 0.000$)。

2.2 Rac 1 特异性抑制剂对 TNF- α 诱导 PMVEC 表达 p-Ezrin 的影响 (图 2): 4 组间 p-Ezrin 表达差异有统计学意义 ($F = 73.810$, $P = 0.000$)。与空白对照组比较,单独使用 TNF- α 或 NSC 23766 刺激均



注: TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , PMVEC 为肺微血管内皮细胞, p-Ezrin 为磷酸化 Ezrin

图 1 蛋白质免疫印迹试验检测 TNF- α 刺激不同时间点大鼠 PMVEC 的 p-Ezrin 表达



注: NSC 23766 为 Rac 1 特异性抑制剂, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , PMVEC 为肺微血管内皮细胞, p-Ezrin 为磷酸化 Ezrin; 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与 TNF- α 组比较, ^c $P < 0.01$

图 2 蛋白质免疫印迹试验检测 NSC 23766 对 TNF- α 诱导大鼠 PMVEC 表达 p-Ezrin 的影响

能诱导 p-Ezrin 表达量增加 ($t = -2.864$, $P = 0.020$, $t = -5.429$, $P = 0.000$); 将 NSC 23766 与 TNF- α 共同刺激能明显提高 p-Ezrin 表达量, 与 TNF- α 单独刺激组比较差异有统计学意义 ($t = -14.670$, $P = 0.000$)。

3 讨论

Ezrin 是 ERM 蛋白家族中的成员之一, 广泛分布于细胞皮质, 主要由氨基端的 FERM 功能域、羧基端的肌动蛋白结合区和中间的 α 螺旋结构域组成。有研究表明, Ezrin 能以“静止”或“激活”的不同状态存在, 静止时表现为折叠的形式; 当 Ezrin 的 N 末端和 C 末端相互分离使蛋白展开, 分别与细胞膜和细胞骨架发生作用时, 分子结构中 Thr 567 位点的磷酸化和 Ezrin 的 N 端与细胞膜表面磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP2) 连接, 共同促进 Ezrin 的活化^[12-13]。研究发现, Ezrin 的磷酸化位点除了 Thr 567 外, 还包括 Ser 66 位点等^[14]。Ezrin 作为膜细胞骨架蛋白连接蛋白, 参与细胞形态调节和生长调控, 调控细胞的生存、黏附、增殖和迁徙等生物学功能^[14-16]。

PMVEC 作为调节液体和溶质流动的动态屏障, 是 ARDS 发病机制中的中心环节^[17-18], 各种血管源性炎症递质均可导致 PMVEC 损伤、通透性增加。TNF- α 是诱导 ARDS 的主要致病物质, 既往研究发现, TNF- α 可以诱导激活多条信号转导通路, 从而使 Ezrin C 端的苏氨酸磷酸化, 从而增加 PMVEC 的通透性^[9]。但在 PMVEC 屏障功能损伤中 Ezrin 如何通过改变其表达量参与发病机制尚不明确。本实验发现, TNF- α 刺激 PMVEC 后 Ezrin 蛋白表达无

变化, 但 TNF- α 刺激可呈时间依赖性地增加 Ezrin 的磷酸化, 0.25 h p-Ezrin 表达即开始升高, 3 h 达高峰后逐渐下降, 24 h 仍高于基础水平, 提示 p-Ezrin 可能参与了 TNF- α 致大鼠 PMVEC 的炎性损伤。

小 G 蛋白是细胞内一类重要的信号分子, 作为其成员之一, Rac 1 在维持细胞骨架、调控细胞迁移中起着重要作用^[19]。Rac 1- 三磷酸鸟苷 (GTP) 酶起着分子开关的作用, 调节着 GTP 结合的活化形式和二磷酸鸟苷 (GDP) 结合的非活化形式^[20]。在未受外界刺激的细胞中, 激活的 Rac 1 可以维护细胞屏障完整性; 而在炎症条件下, 通过调控皮质肌动蛋白细胞骨架功能, 加强细胞间的连接, 从而维持细胞膜的屏障功能。研究发现, Rac 1 的短效抑制剂 NSC 23766 可降低内皮细胞屏障功能^[21]; 而在体外, 由 ATP 介导的屏障功能增强是由 Rac 1 及其下游的效应分子介导的^[22]。同时研究表明, 机体受到内、外源性打击后, 凝血系统和炎症系统的过度活化是 ARDS 发病机制中的核心部分, 而活化蛋白 C 作为天然的抗凝物质, 通过作用于 Rac 1 等信号分子, 从而强化内皮细胞的屏障功能^[23]。也有证据表明, 增加的环磷酸腺苷 (cAMP) 可能是通过激活 Rac 1, 从而稳定细胞间连接蛋白及肌动蛋白来维持内皮屏障功能^[24-25]。既往研究发现, 在大鼠 PMVEC 中, 下调小窝蛋白 1 可导致激活的 Rac 1 增加, 并且对抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞屏障功能损伤有重要意义^[26]。那么, 在大鼠 PMVEC 中, Rac 1 是否也通过调控 Ezrin 起到维持内皮屏障功能的作用呢? 本研

究发现, Rac 1 特异性抑制剂 NSC 23766 可显著上调 p-Ezrin 表达。因此可以推测:抑制 Rac 1 信号通路可能是通过上调 p-Ezrin 在 PMVEC 中的表达而产生损伤作用。

综上,本研究证实, TNF- α 诱导 PMVEC 过表达 p-Ezrin 与 PMVEC 的屏障损伤密切相关; Rac 1 通路可能通过影响 PMVEC 表达 p-Ezrin 参与 PMVEC 单层通透性调控。p-Ezrin 在调控 TNF- α 致 PMVEC 通透性增高中的具体作用机制和 Ezrin 相关信号通路的作用机制,以及相关信号转导通路间是否有协同性尚未完全阐明,有待进一步深入研究。

参考文献

[1] Devaney J, Contreras M, Laffey JG. Clinical review : gene-based therapies for ALI/ARDS : where are we now? [J]. Crit Care, 2011, 15 (3) : 224.

[2] 李晓华,李福祥,肖贞良. 严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25 (3) : 186-189.

[3] Liu YY, Liao SK, Huang CC, et al. Role for nuclear factor-kappaB in augmented lung injury because of interaction between hyperoxia and high stretch ventilation [J]. Transl Res, 2009, 154 (5) : 228-240.

[4] Catravas JD, Snead C, Dimitropoulou C, et al. Harvesting, identification and barrier function of human lung microvascular endothelial cells [J]. Vascul Pharmacol, 2010, 52 (5-6) : 175-181.

[5] 刘炜,杨明会. 急性肺损伤时一氧化氮与宗气关系的探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (6) : 382-384.

[6] Neisch AL, Fehon RG. Ezrin, Radixin and Moesin : key regulators of membrane-cortex interactions and signaling [J]. Curr Opin Cell Biol, 2011, 23 (4) : 377-382.

[7] 陈清勇,严杰,胡慧珍,等. 埃兹蛋白的表达与非小细胞肺癌转移和预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34 (6) : 436-440.

[8] 奚美丽,李俊,鹿欣. Ezrin 蛋白在宫颈癌中表达的临床意义及其与 PCNA、MMP-2、MMP-9、HPV E6 蛋白的关系[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23 (11) : 904-909.

[9] Koss M, Pfeiffer GR 2nd, Wang, et al. Ezrin/radixin/moesin proteins are phosphorylated by TNF-alpha and modulate permeability increases in human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. J Immunol, 2006, 176 (2) : 1218-1227.

[10] 陈珊,孙耕耘,尤青海,等. 血小板活化因子诱导大鼠肺微血管内皮细胞 Src 抑制的蛋白激酶 C 底物基因表达[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (3) : 135-138.

[11] 尤青海,高磊,岳扬,等. 大鼠肺微血管内皮细胞通透系数检测

的方法[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (9) : 547-550.

[12] Thorne RF, Legg JW, Isacke CM. The role of the CD44 transmembrane and cytoplasmic domains in co-ordinating adhesive and signalling events [J]. J Cell Sci, 2004, 117 (Pt 3) : 373-380.

[13] Niggli V, Rossy J. Ezrin/radixin/moesin : versatile controllers of signaling molecules and of the cortical cytoskeleton [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40 (3) : 344-349.

[14] Adada M, Canals D, Hannun YA, et al. Sphingolipid regulation of ezrin, radixin, and moesin proteins family : implications for cell dynamics [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841 (5) : 727-737.

[15] Ren L, Hong SH, Chen QR, et al. Dysregulation of ezrin phosphorylation prevents metastasis and alters cellular metabolism in osteosarcoma [J]. Cancer Res, 2012, 72 (4) : 1001-1012.

[16] Zhang Y, Zhang L, Zhang G, et al. Osteosarcoma metastasis : prospective role of ezrin [J]. Tumour Biol, 2014, 35 (6) : 5055-5059.

[17] Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium in acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14 (1) : 22-30.

[18] 刘光明,徐思成. 急性呼吸窘迫综合征定义进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (4) : 432-436.

[19] 孙思敬,张俊华. Rac 亚家族主要生物功能及其与肿瘤的关系[J]. 临床误诊误治, 2007, 20 (1) : 82-83.

[20] Beckers CM, van Hinsbergh VW, van Nieuw Amerongen GP. Driving Rho GTPase activity in endothelial cells regulates barrier integrity [J]. Thromb Haemost, 2010, 103 (1) : 40-55.

[21] Baumer Y, Burger S, Curry FE, et al. Differential role of Rho GTPases in endothelial barrier regulation dependent on endothelial cell origin [J]. Histochem Cell Biol, 2008, 129 (2) : 179-191.

[22] Jacobson JR, Dudek SM, Singleton PA, et al. Endothelial cell barrier enhancement by ATP is mediated by the small GTPase Rac and cortactin [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291 (2) : L289-295.

[23] Soh UJ, Trejo J. Activated protein C promotes protease-activated receptor-1 cytoprotective signaling through β -arrestin and dishevelled-2 scaffolds [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (50) : E1372-1380.

[24] Baumer Y, Spindler V, Werthmann RC, et al. Role of Rac 1 and cAMP in endothelial barrier stabilization and thrombin-induced barrier breakdown [J]. J Cell Physiol, 2009, 220 (3) : 716-726.

[25] Schlegel N, Waschke J. cAMP with other signaling cues converges on Rac 1 to stabilize the endothelial barrier—a signaling pathway compromised in inflammation [J]. Cell Tissue Res, 2014, 355 (3) : 587-596.

[26] Shao M, Yue Y, Sun GY, et al. Caveolin-1 regulates Rac 1 activation and rat pulmonary microvascular endothelial hyperpermeability induced by TNF- α [J]. PLoS One, 2013, 8 (1) : e55213.

(收稿日期: 2014-09-22)
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

增加设备死腔与呼气末正压通气对麻醉过程中气体交换和循环的影响:

一项随机临床研究

呼气末正压 (PEEP) 通气可以减少肺不张的发生, 同样也可增加胸腔内的压力从而影响循环。已有研究表明, 通过增加设备死腔来增加潮气量的方法可改善氧合和七氟醚的吸收。所以有研究者认为, 通过该方法能达到与 PEEP 通气相似的效果 (即改善氧合和七氟醚的吸收), 但该方法对心排血量的影响较小, 因此他们进行了一项单中心临床研究。研究人员将 30 例择期开腹行结肠手术的患者随机分配到 PEEP 通气组 (PEEP 为 10 cmH₂O, 1 cmH₂O=0.098 kPa, 15 例) 和增加设备死腔组 (通过增加设备死腔来增加潮气量, PEEP 为 0, 15 例)。结果显示: 增加设备死腔组患者氧分压和动脉血七氟醚浓度较 PEEP 通气组均显著增高 (均 $P < 0.05$), 而心排血量下降明显减少 (5% 比 33%, $P < 0.05$)。因此研究人员得出结论: 通过增加设备死腔来增加潮气量的通气策略可改善患者动脉血氧分压及动脉血七氟醚浓度, 同时对患者循环系统的影响较小。

喻文, 罗红敏, 编译自《AANA J》, 2014, 82 (2) : 114-120