

雷公藤红素通过抑制 Toll 样受体 4/核转录因子 κ B 炎症通路减轻脓毒症诱导的大鼠急性肺损伤

何招辉¹ 朱政² 杨小刚¹ 贺慧为¹ 杨春丽¹

¹江西省人民医院重症医学科,江西南昌 330006; ²新余钢铁集团有限公司中心医院重症医学科,江西新余 338000

通信作者:杨春丽, Email: ycl121@126.com

【摘要】 目的 探讨雷公藤红素(celastrol)在脓毒症大鼠急性肺损伤(ALI)中的保护作用及机制。**方法** 按随机数字表法将 24 只雄性 SD 大鼠分为正常对照组(Con 组)、假手术组(Sham 组)、盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症 ALI 模型组(CLP 组)和雷公藤红素干预组(CLP+celastrol 组),术前 1 h 经腹腔给予雷公藤红素 2 mg/kg,每组 6 只。术后 24 h 取大鼠腹主动脉血进行血气分析,随后处死大鼠取肺组织,计算肺湿/干质量比值(W/D);光镜下观察肺组织病理特点并进行肺组织病理评分;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肺组织中 Toll 样受体 4(TLR4)、白细胞介素(IL-6、IL-10)、细胞质及细胞核内核转录因子 κ B(NF- κ B)的蛋白含量。**结果** Con 组与 Sham 组动脉血氧分压(PaO₂)、肺 W/D 比值、肺组织病理评分及肺组织炎症因子蛋白含量相当。与 Con 组比较,CLP 组 PaO₂ 明显下降[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa):60.33±2.01 比 109.20±2.99],肺 W/D 比值及肺组织病理评分明显升高[肺 W/D 比值:4.44±0.05 比 3.27±0.04,肺组织病理评分(分):10.67±0.42 比 0.50±0.22],肺组织 TLR4、IL-6、IL-10 及细胞核内 NF- κ B 蛋白含量明显升高[TLR4(pg/L):21.87±0.66 比 3.27±0.09, IL-6(ng/L):861.10±8.28 比 120.30±3.91, IL-10(ng/L):212.40±2.57 比 41.73±1.02, 细胞核 NF- κ B(ng/L):707.70±16.82 比 403.30±7.46],细胞质内 NF- κ B 蛋白含量明显下降(ng/L:213.70±8.67 比 408.30±8.71),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与 CLP 组比较,CLP+celastrol 组 PaO₂ 明显升高(mmHg:76.83±3.21 比 60.33±2.01),肺 W/D 比值、肺组织病理评分明显下降[肺 W/D 比值:3.82±0.03 比 4.44±0.05, 肺组织病理评分(分):5.00±0.37 比 10.67±0.42],肺组织 TLR4、IL-6 和细胞核 NF- κ B 蛋白含量明显下降[TLR4(pg/L):7.57±0.21 比 21.87±0.66, IL-6(ng/L):380.90±6.55 比 861.10±8.28, 细胞核 NF- κ B(ng/L):533.80±9.42 比 707.70±16.82],细胞质 NF- κ B 蛋白含量明显增加(ng/L:342.70±14.96 比 213.70±8.67),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而肺组织 IL-10 蛋白含量相当,差异无统计学意义(ng/L:210.50±3.16 比 212.40±2.57, $P>0.05$)。**结论** 雷公藤红素可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 炎症通路,调节炎症因子的表达和释放,从而减轻脓毒症诱导的大鼠 ALI。

【关键词】 急性肺损伤; 脓毒症; 雷公藤红素; 炎症反应; 核转录因子 κ B

基金项目: 江西省卫生计生委中医药科研课题(2018B133)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210122-00099

Celastrol alleviates sepsis-induced acute lung injury in rats by inhibiting the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B inflammatory pathway

He Zhaohui¹, Zhu Zheng², Yang Xiaogang¹, He Huiwei¹, Yang Chunli¹

¹Department of Intensive Care Unit, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi, China; ²Department of Intensive Care Unit, Central Hospital of Xinyu Iron and Steel Group Co., Ltd., Xinyu 338000, Jiangxi, China

Corresponding author: Yang Chunli, Email: ycl121@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect and mechanism of celastrol in acute lung injury (ALI) of septic rats. **Methods** According to random number table, 24 male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into control group (Con group), Sham operation group (Sham group), sepsis-induced ALI group by cecal ligation and puncture (CLP group) and celastrol intervention group (CLP+celastrol group, 2 mg/kg intraperitoneal administration 1 hour before surgery), 6 rats in each group. The abdominal aortic blood of the rats was collected for blood gas analysis 24 hours after the surgery, and then the rats were sacrificed and the lung tissues were taken to calculate the lung wet/dry weight ratio (W/D). The pathological characteristics of lung tissues were observed under light microscope and calculated the lung injury score. The protein levels of Toll-like receptor 4 (TLR4), interleukins (IL-6, IL-10), and nuclear factor- κ B (NF- κ B) of cytoplasm and nucleus in lung tissues were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The partial arterial oxygen pressure (PaO₂), lung W/D ratio, lung injury score and the protein levels of inflammatory factor in lung tissues had no differences between Con group and Sham group.

Compared with the Con group, PaO_2 in the CLP group was significantly decreased [mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 60.33 ± 2.01 vs. 109.20 ± 2.99], the lung W/D ratio and lung injury score were significantly increased (lung W/D ratio: 4.44 ± 0.05 vs. 3.27 ± 0.04 , lung injury score: 10.67 ± 0.42 vs. 0.50 ± 0.22), and the protein levels of TLR4, IL-6, IL-10 and the nucleus NF- κ B in the lung tissues were significantly increased [TLR4 (pg/L): 21.87 ± 0.66 vs. 3.27 ± 0.09 , IL-6 (ng/L): 861.10 ± 8.28 vs. 120.30 ± 3.91 , IL-10 (ng/L): 212.40 ± 2.57 vs. 41.73 ± 1.02 , nuclear NF- κ B (ng/L): 707.70 ± 16.82 vs. 403.30 ± 7.46], but the protein level of cytoplasm NF- κ B was significantly decreased (ng/L : 213.70 ± 8.67 vs. 408.30 ± 8.71), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Compared with the CLP group, PaO_2 in CLP+celastrol group was significantly increased (mmHg : 76.83 ± 3.21 vs. 60.33 ± 2.01), the lung W/D ratio and lung injury score were significantly decreased (lung W/D ratio: 3.82 ± 0.03 vs. 4.44 ± 0.05 , lung injury score: 5.00 ± 0.37 vs. 10.67 ± 0.42), and the protein levels of TLR4, IL-6, IL-10 and nucleus NF- κ B in the lung tissue were significantly decreased [TLR4 (pg/L): 7.57 ± 0.21 vs. 21.87 ± 0.66 , IL-6 (ng/L): 380.90 ± 6.55 vs. 861.10 ± 8.28 , nuclear NF- κ B (ng/L): 533.80 ± 9.42 vs. 707.70 ± 16.82], and the protein level of cytoplasm NF- κ B was significantly increased (ng/L : 342.70 ± 14.96 vs. 213.70 ± 8.67), with statistically significant differences (all $P < 0.05$), while the protein level of IL-10 in lung tissues had no significant difference (ng/L : 210.50 ± 3.16 vs. 212.40 ± 2.57 , $P > 0.05$). **Conclusion** Celastrol may regulate the expression and release of inflammatory factors by inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway, thereby alleviating the ALI induced by sepsis in rats.

【Key words】 Acute lung injury; Sepsis; Celastrol; Inflammatory response; Nuclear factor- κ B

Fund program: Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project of Jiangxi Provincial Health and Family Planning Commission of China (2018B133)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210122-00099

创伤、感染、急性胰腺炎等疾病均可出现严重的全身炎症反应,表现为大量炎性因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等的释放,这些炎性因子作用于肺组织,可导致急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)^[1]。脓毒症导致的 ALI 表现为体内抗炎系统与促炎系统失衡,失控的炎性因子作用于肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞,使肺组织渗出增加,肺换气功能障碍,导致顽固性低氧血症,最终出现 ALI^[2]。因此,通过调节体内的炎症反应,将有可能减轻炎症相关性 ALI。有研究表明,雷公藤红素 (celastrol) 在抗炎、免疫调节等方面发挥着重要的作用^[3]。目前对于雷公藤红素在 ALI 的保护机制研究仍不多,具体的作用靶点仍不明确。本研究采用盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 诱导大鼠体内产生脓毒症,并导致 ALI 的形成,通过使用雷公藤红素进行术前干预治疗,探索雷公藤红素减轻脓毒症 ALI 的作用机制及干预靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物、药品及主要试剂: 24 只清洁级雄性 SD 大鼠, 6~8 周龄, 体质量 350~450 g, 购于湖南省长沙市天勤生物技术有限公司, 动物合格证号: SCXK(湘)2019-0014。雷公藤红素购于武汉易泰科技有限公司上海分公司。大鼠 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒、大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒、大鼠 IL-10 ELISA 试剂

盒、大鼠核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) ELISA 试剂盒均购于江苏绿叶生物科技有限公司。

1.2 实验动物分组及模型制备: 大鼠在环境温度 22℃、湿度 40%~60%、光照周期 12 h 的环境中正常饮食喂养 2~3 d。按随机数字表法将大鼠分为正常对照组 (Con 组)、假手术组 (Sham 组)、CLP 组和雷公藤红素干预组 (CLP+celastrol 组), 每组 6 只。采用 CLP 建立脓毒症致 ALI 大鼠模型^[4]; Sham 组仅开腹及关腹, 不结扎盲肠。CLP+celastrol 组在术前 1 h 经腹腔单次给予雷公藤红素 2 mg/kg (雷公藤红素 2 mg 溶于 0.05 mL 二甲基苯酚后再溶于 10 mL 生理盐水中), 余各组术前 1 h 经腹腔给予等量生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准, 经江西省人民医院医学伦理委员会审批 (审批号: 2019126)。

1.3 检测指标及方法: 术后 24 h, 用 20% 乌拉坦麻醉大鼠, 经腹主动脉采血 3 mL, 安乐死处死大鼠, 开胸后分离双侧肺组织备检。

1.3.1 血气分析: 取腹主动脉血 1 mL, 使用快速血气分析仪进行动脉血气分析。

1.3.2 肺湿/干质量比值 (wet/dry weight ratio, W/D): 取左肺测量湿质量, 然后置于 60℃ 烘干箱 72 h 后复测干质量, 计算肺 W/D 比值。

1.3.3 肺组织病理观察: 取右肺下叶组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h, 石蜡包埋, 0.4 μm 厚切片, 常规苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色,

光镜下观察肺组织病理学改变,并进行肺组织病理评分^[5]。

1.3.4 ELISA 检测肺组织炎症因子表达:取右肺中上叶组织,在冰水浴中进行匀浆,3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 10 min,取上清液。采用 ELISA 检测肺组织 TLR4、IL-6、IL-10 含量。用 RIPA 裂解液试剂盒提取肺组织总蛋白,胞质胞核蛋白提取试剂盒分别提取胞质蛋白和胞核蛋白,然后采用 ELISA 检测细胞核及细胞质内 NF- κ B 蛋白含量。检测过程严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。各计量资料均符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 Bonferroni 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉血氧分压(partial arterial oxygen pressure, PaO₂; 表 1):与 Con 组比较,Sham 组 PaO₂ 无明显下降($P > 0.05$),CLP 组及 CLP+celastrol 组 PaO₂ 均明显降低(均 $P < 0.05$)。但 CLP+celastrol 组 PaO₂ 较 CLP 组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠术后 24 h 时 PaO ₂ 、肺 W/D 比值及肺组织病理评分比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	动物数(只)	PaO ₂ (mmHg)	肺 W/D 比值	肺组织病理评分(分)
Con 组	6	109.20 $\pm$ 2.99	3.27 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.22
Sham 组	6	107.50 $\pm$ 1.89	3.24 $\pm$ 0.03	0.67 $\pm$ 0.21
CLP 组	6	60.33 $\pm$ 2.01 ^a	4.44 $\pm$ 0.05 ^a	10.67 $\pm$ 0.42 ^a
CLP+celastrol 组	6	76.83 $\pm$ 3.21 ^{ab}	3.82 $\pm$ 0.03 ^{ab}	5.00 $\pm$ 0.37 ^{ab}

注:Con 组为正常对照组,Sham 组为假手术组,CLP 组为盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症急性肺损伤模型组,CLP+celastrol 组为雷公藤红素干预组;PaO₂ 为动脉血氧分压,肺 W/D 比值为肺湿/干质量比值;1 mmHg=0.133 kPa;与 Con 组比较,^a $P < 0.05$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 肺 W/D 比值(表 1):与 Con 组比较,Sham 组肺 W/D 比值差异无统计学意义($P > 0.05$),CLP 组

及 CLP+celastrol 组肺 W/D 比值均明显升高(均 $P < 0.05$)。与 CLP 组比较,CLP+celastrol 组肺 W/D 比值有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 肺组织病理学改变及肺损伤评分(表 1;图 1):Sham 组肺组织未见明显充血及出血,与 Con 组相当。与 Con 组比较,CLP 组肺组织出现不同程度的肺间质及肺泡水肿、出血,中性粒细胞浸润,肺泡结构塌陷破坏;肺组织病理评分明显升高($P < 0.05$)。与 CLP 组比较,CLP+celastrol 组肺组织渗出、水肿明显减轻,肺组织病理评分明显下降($P < 0.05$)。

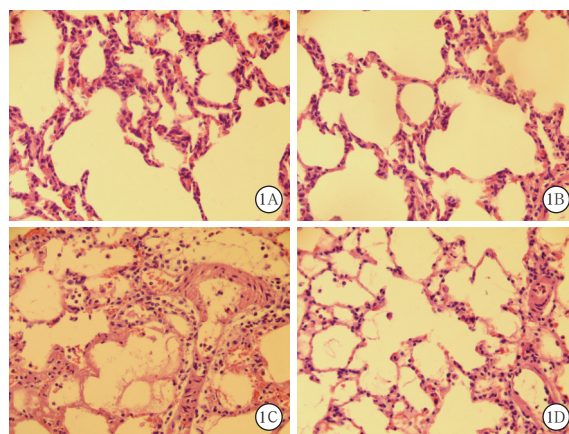


图 1 光镜下观察各组大鼠术后 24 h 肺组织病理学改变正常对照组(Con 组, A)和假手术组(Sham 组, B)肺泡结构清晰,肺泡壁光滑,肺泡内无液体及炎性细胞浸润;盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症急性肺损伤模型组(CLP 组, C)肺泡腔内大量液体,红细胞及有核细胞渗出,肺泡结构破坏,大量炎性细胞浸润;雷公藤红素干预组(CLP+celastrol 组, D)肺泡大体结构清晰,可见少量液体渗出,肺泡及肺间质少量炎性细胞浸润 HE 染色 低倍放大

2.4 肺组织炎症因子表达(表 2):与 Con 组比较,Sham 组肺组织炎症因子表达差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),CLP 组肺组织 TLR4、IL-6、IL-10 及细胞核 NF- κ B 蛋白含量明显升高,细胞质 NF- κ B 蛋白含量明显降低(均 $P < 0.05$)。与 CLP 组比较,CLP+celastrol 组肺组织 TLR4、IL-6 及细胞核 NF- κ B 蛋白含量明显下降,细胞质 NF- κ B 蛋白含量明显升高(均 $P < 0.05$),而 IL-10 水平相当($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠术后 24 h 肺组织炎症细胞因子表达比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	动物数(只)	TLR4(pg/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	NF- κ B(ng/L)	
					细胞核	细胞质
Con 组	6	3.27 $\pm$ 0.09	120.30 $\pm$ 3.91	41.73 $\pm$ 1.02	403.30 $\pm$ 7.46	408.30 $\pm$ 8.71
Sham 组	6	3.33 $\pm$ 0.08	116.00 $\pm$ 1.89	41.70 $\pm$ 0.89	402.80 $\pm$ 9.88	405.10 $\pm$ 9.86
CLP 组	6	21.87 $\pm$ 0.66 ^a	861.10 $\pm$ 8.28 ^a	212.40 $\pm$ 2.57 ^a	707.70 $\pm$ 16.82 ^a	213.70 $\pm$ 8.67 ^a
CLP+celastrol 组	6	7.57 $\pm$ 0.21 ^{ab}	380.90 $\pm$ 6.55 ^{ab}	210.50 $\pm$ 3.16	533.80 $\pm$ 9.42 ^{ab}	342.70 $\pm$ 14.96 ^{ab}

注:Con 组为正常对照组,Sham 组为假手术组,CLP 组为盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症急性肺损伤模型组,CLP+celastrol 组为雷公藤红素干预组;TLR4 为 Toll 样受体 4, IL-6 为白细胞介素 -6, IL-10 为白细胞介素 -10, NF- κ B 为核转录因子 - κ B;与 Con 组比较,^a $P < 0.05$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

CLP 致脓毒症模型的建立是通过剖腹结扎远端盲肠,引起组织坏死,带细菌的肠内容物漏入腹腔引起急性弥漫性腹膜炎,出现脓毒性休克、呼吸和循环等多器官功能衰竭,甚至死亡。由于其病理生理过程与人体脓毒症发病机制类似,因此该模型是进行脓毒症相关研究时制模的“金标准”^[6]。脓毒症产生的大量炎性介质作用于基底膜血管内皮及肺上皮细胞,使其肺基底膜屏障损害,大量的高蛋白液体渗出至肺泡,出现不同程度的肺水肿,后期甚至出现肺纤维化,使肺顺应性下降,肺的气体交换功能下降,最终导致急性呼吸衰竭^[7]。本研究显示,CLP 术后 24 h PaO₂ 明显下降,出现急性呼吸窘迫综合征,肺 W/D 比值明显增加,表明肺组织存在不同程度的渗出,且镜下可见肺泡结构紊乱,肺泡间及肺泡内可见液体渗出,并伴有大量炎性细胞浸润。因此,通过减少炎性介质的产生和释放,维持正常的肺泡上皮细胞和内皮细胞屏障功能,是研究如何减轻脓毒症相关性 ALI 的方向。

脓毒症时发生的炎症反应表现为 TLR4 的激活和过度表达,触发诱导 NF- κ B 激活,使 NF- κ B 的 p65 亚基核移位,导致 IL-6 和 IL-10 等炎性细胞因子的释放与表达^[8]。TLR 是一类广泛存在于人和哺乳动物体内高度保守的 I 型模式识别受体,能识别病原菌相关的分子模式^[9]。外源性病原体如革兰阴性菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和内源性的一些物质如热休克蛋白等都可激活 TLR4^[10]。LPS 作为一种外源性配体,通过与 TLR4 形成复合物,招募不同的衔接蛋白,可启动髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性信号转导通路和非 MyD88 依赖性信号转导通路^[11]。林锦源等^[12]研究发现,大潮气量机械通气导致的呼吸机相关性肺损伤与 TLR9-MyD88 信号转导通路的激活密切相关,该信号通路激活后使其下游的 NF- κ B p65 表达上调,介导大量炎性因子释放,从而导致 ALI。王蔚琛等^[13]研究表明,通过 CLP 诱导的脓毒症大鼠肺组织中 TNF- α 和 IL-1 大量释放,与革兰阴性菌及其 LPS 激活了 TLR4 介导的免疫应答相关。那么,抑制 TLR4 的激活是否能减轻体内的炎症反应呢? Jin 等^[14]研究发现,在小鼠部分肝缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤过程中,通过预先使用 N-乙酰半胱氨酸干预,可明显抑制 TLR2 和 TLR4 的激活及 TNF- α 的表达,从而明

显减轻大鼠肝脏及肺脏的 I/R 损伤。黄继义等^[15]研究发现,在 LPS 诱导的 ALI 大鼠中,通过腹腔给予 TLR4 抑制剂 Eritoran 可以明显减少肺组织 TLR4 mRNA 表达,降低肺泡腔内 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平,减轻 ALI。因此,通过药物抑制 TLR4/NF- κ B 炎症通路,可能是减轻脓毒症 ALI 的有效途径之一。

雷公藤红素可以从雷公藤中提取得到,至今被认为是极有可能被开发成现代药物的分子之一,因为它具有显著的生物活性,包括如抗癌和抗炎活性,并具有抗肥胖作用,甚至有些研究发现其有抗肥胖效应,因此具有良好的开发研究前景^[16]。雷公藤红素主要通过调节各种炎性介质,特别是 LPS 诱导的炎性介质来发挥其抗炎作用^[17]。雷公藤红素还可抑制促炎细胞因子的产生,如 TNF- α 、IL-2、IL-8、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、NF- κ B、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、黏附分子等^[18-19]。El-Tanbouly 等^[20]研究表明,雷公藤红素能有效抑制 CLP 诱导的 TLR4 和 NF- κ B 的 mRNA 表达,同时抑制 NF- κ B p65 的激活和核移位;此外,雷公藤红素还能抑制 CLP 诱导的 IL-6 血清水平升高及其 mRNA 表达,但对 IL-10 血清水平升高及其 mRNA 表达无显著影响。

本研究显示,经 CLP 可成功诱导大鼠体内产生脓毒症,进而造成 ALI。与 Con 组比较,CLP 术后 24 h 大鼠肺组织 TLR4、IL-6、IL-10 分泌明显增加, NF- κ B 核移位明显增加;但是给予雷公藤红素预处理后,大鼠肺组织 TLR4、IL-6 表达明显下降, NF- κ B 核移位减少,而 IL-10 水平下降不明显,结合大鼠 PaO₂ 明显上升、肺 W/D 比值下降、肺组织病理评分下降,表明雷公藤红素在脓毒症 ALI 的治疗中起到了一定的保护作用。

综上,雷公藤红素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 炎症通路,调节炎性因子的表达和释放,减轻脓毒症诱导的大鼠 ALI。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 占利民,方林森,胡德林,等.脓毒症相关性急性肺损伤发病机制研究进展[J].安徽医药,2010,14(6):722-723. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2010.06.050.
- Zhan LM, Fang LS, Hu DL, et al. Research progress in acute lung injury induced by sepsis[J]. Anhui Med Pharm J, 2010, 14(6): 722-723. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2010.06.050.
- [2] 许才明,陈海龙. CD147 与急性肺损伤的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.019.
- Xu CM, Chen HL. Research progress of CD147 and acute lung injury[J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25(12): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.019.

- [3] 刘文成, 谭布珍, 方玉婷, 等. 植物雷公藤主要抗癌抗炎活性成分研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22 (3): 355-360.
Liu WC, Tan BZ, Fang YT, et al. Progress of the study of anticancer and anti-inflammatory bioactive compounds of *Tripterygium wilfordii* [J]. Chin J Clin Pharm Therap, 2017, 22 (3): 355-360.
- [4] Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. Nat Protoc, 2009, 4 (1): 31-36. DOI: 10.1038/nprot.2008.214.
- [5] Su X, Bai C, Hong Q, et al. Effect of continuous hemofiltration on hemodynamics, lung inflammation and pulmonary edema in a canine model of acute lung injury [J]. Intensive Care Med, 2003, 29 (11): 2034-2042. DOI: 10.1007/s00134-003-2017-3.
- [6] DeJager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, et al. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? [J]. Trends Microbiol, 2011, 19 (4): 198-208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.
- [7] Perl M, Lomas-Neira J, Venet F, et al. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury [J]. Expert Rev Respir Med, 2011, 5 (1): 115-126. DOI: 10.1586/ers.10.92.
- [8] Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambríz-Pérez DL, et al. Flavonoids as cytokine modulators: a possible therapy for inflammation-related diseases [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (6): 921. DOI: 10.3390/ijms17060921.
- [9] 屠越兴, 俞云松, 韩芳, 等. 三七对脓毒症急性肾损伤大鼠肾组织 Toll 样受体 2/4 和 NOD 样受体 P1/3 表达的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (1): 5-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.002.
Tu YX, Yu YS, Han F, et al. Interference effect of *Radix notoginseng* on the expressions of Toll-like receptor 2/4 and NOD like receptor P1/3 in renal tissues of septic rats with acute kidney injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2019, 26 (1): 5-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.002.
- [10] Cole JE, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 393946. DOI: 10.1155/2010/393946.
- [11] 何倩颖, 王卫星. Toll 样受体 4 在急性胰腺炎中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (12): 1206-1208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.021.
He QY, Wang WX. The role of Toll-like receptor 4 in acute pancreatitis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (12): 1206-1208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.021.
- [12] 林锦源, 荆忍, 潘灵辉. 线粒体 DNA 介导 TLR9-MyD88 信号通路活化在大鼠 VILI 中的作用机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (1): 13-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.003.
Lin JY, Jing R, Pan LH. Role and mechanism of mitochondrial DNA mediated Toll-like receptor 9-myeloid differentiation factor 88 signaling pathway activation in rats with ventilator-induced lung injury [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (1): 13-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.003.
- [13] 王蔚琛, 石磊, 刘巍, 等. TLR-4、TNF- α 和 IL-1 在急性肺损伤中的表达及意义 [J]. 滨州医学院学报, 2017, 40 (4): 241-243, 248. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9510.2017.04.001.
Wang WC, Shi L, Liu W, et al. Expression and significance of TLR-4, TNF- α and IL-1 in acute lung injury [J]. BMU Journal, 2017, 40 (4): 241-243, 248. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9510.2017.04.001.
- [14] Jin X, Wang L, Wu HS, et al. N-acetylcysteine inhibits activation of toll-like receptor 2 and 4 gene expression in the liver and lung after partial hepatic ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6 (3): 284-289.
- [15] 黄继义, 刘才文, 林建东, 等. Toll 样受体 4 对脂多糖致急性肺损伤大鼠炎症因子的影响 [J]. 西南国防医药, 2014, 24 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2014.01.009.
Huang JY, Liu CW, Lin JD, et al. Effects of TLR-4 on inflammatory factor in rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2014, 24 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2014.01.009.
- [16] Lu Y, Liu Y, Zhou J, et al. Biosynthesis, total synthesis, structural modifications, bioactivity, and mechanism of action of the quinone-methide triterpenoid celastrol [J]. Med Res Rev, 2021, 41 (2): 1022-1060. DOI: 10.1002/med.21751.
- [17] Li G, Liu D, Zhang Y, et al. Celastrol inhibits lipopolysaccharide-stimulated rheumatoid fibroblast-like synovocyte invasion through suppression of TLR4/NF- κ B-mediated matrix metalloproteinase-9 expression [J]. PLoS One, 2013, 8 (7): e68905. DOI: 10.1371/journal.pone.0068905.
- [18] Jung HW, Chung YS, Kim YS, et al. Celastrol inhibits production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through MAPK signal transduction and NF- κ B in LPS-stimulated BV-2 microglial cells [J]. Exp Mol Med, 2007, 39 (6): 715-721. DOI: 10.1038/emm.2007.78.
- [19] Joshi V, Venkatesha SH, Ramakrishnan C, et al. Celastrol modulates inflammation through inhibition of the catalytic activity of mediators of arachidonic acid pathway: secretory phospholipase A₂ group II A, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 [J]. Pharmacol Res, 2016, 113 (Pt A): 265-275. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.08.035.
- [20] El-Tanbouly GS, El-Awady MS, Megahed NA, et al. The NF- κ B inhibitor celastrol attenuates acute hepatic dysfunction induced by cecal ligation and puncture in rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 50: 175-182. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.002.

(收稿日期: 2021-01-22)

• 科研新闻速递 •

ICU 患者发生压力性损伤的情况调查

——一项国际多中心流行病学调查

重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者特别容易受到压力性损伤, 但是目前尚无相关的流行病学数据。为此, 有学者进行了一项国际多中心调查, 旨在了解有关成人 ICU 患者压力性损伤的流行病学情况。结果来自 90 个国家 1 117 个 ICU 的 13 254 例患者的数据显示, 共发生了 6 747 处压力性损伤, 其中有 3 997 处 (59.2%) 是在 ICU 住院期间发生的。压力性损伤的总体发生率为 26.6% [95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 25.9 ~ 27.3]; ICU 获得性压力性损伤的发生率为 16.2% (95%CI 为 15.6 ~ 16.8)。骶尾部 (37.0%) 和足跟 (19.5%) 处的压力性损伤发生率最高。关于 ICU 获得性压力性损伤的独立相关因素包括: 年龄、男性、体质量过轻、急诊手术、急性简化生理学评分 II (simplified acute physiology score II, SAPS II) 较高、Braden 评分 < 19 分、ICU 住院时间 $\geq$ 3 d、合并症 (慢性阻塞性肺疾病、免疫缺陷)、器官支持 (肾脏替代治疗、入 ICU 时进行机械通气) 以及中低收入水平等。随着压力性损伤严重程度的增加, 病死率逐渐升高。研究人员据此得出结论: 成人 ICU 患者很容易发生压力性损伤。ICU 获得性压力性损伤与患者自身的内在因素和病死率相关。

罗红敏, 编译自《Intensive Care Med》, 2021, 47: 160-169