

灯盏花素对脓毒症急性肺损伤患者的保护作用及机制研究

周莹 吴爽 柯慧娟 孙鹏飞 陆晓娟 陈琛 于英华 李天民

河北北方学院附属第一医院重症医学科, 河北张家口 075000

通信作者: 周莹, Email: 729040004@qq.com

【摘要】 目的 探讨灯盏花素对脓毒症急性肺损伤(ALI)患者的保护作用及可能作用机制。**方法** 选择2020年10月至2021年10月河北北方学院附属第一医院重症医学科收治的60例脓毒症合并ALI患者,按随机对照原则将患者分为西医常规治疗组和灯盏花素组,每组30例。两组均给予抗感染、肺保护性通气、液体复苏等常规治疗;灯盏花素组在常规治疗基础上给予灯盏花素注射液(40 mg 稀释到5%葡萄糖溶液里,每日1次静脉滴注)。治疗10 d后比较两组氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,并评价用药安全性。**结果** 随时间延长,两组治疗后7 d、10 d $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和SOD活性均较治疗前明显升高[$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg, 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa): 西医常规治疗组为 203.62 ± 22.83 、 250.49 ± 27.70 比 75.42 ± 5.79 , 灯盏花素组为 272.13 ± 20.77 、 311.16 ± 23.29 比 78.76 ± 6.22 ; SOD (kU/L): 西医常规治疗组为 88.33 ± 6.68 、 95.61 ± 7.57 比 79.57 ± 10.62 , 灯盏花素组为 110.94 ± 7.20 、 122.42 ± 8.04 比 76.06 ± 8.28 , 均 $P < 0.05$], IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显降低[IL-6 (ng/L): 西医常规治疗组为 214.33 ± 25.30 、 176.63 ± 27.26 比 263.16 ± 27.26 , 灯盏花素组为 168.13 ± 20.29 、 139.46 ± 23.70 比 271.86 ± 35.09 ; TNF- α (ng/L): 西医常规治疗组为 229.55 ± 32.51 、 153.14 ± 29.63 比 322.43 ± 44.81 , 灯盏花素组为 160.20 ± 35.84 、 107.25 ± 24.88 比 317.24 ± 41.56 , 均 $P < 0.05$]; 且灯盏花素组治疗7 d、10 d后 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和SOD活性明显高于西医常规治疗组[$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg): 治疗后7 d为 272.13 ± 20.77 比 203.62 ± 22.83 , 治疗后10 d为 311.16 ± 23.29 比 250.49 ± 27.70 ; SOD (kU/L): 治疗后7 d为 110.94 ± 7.20 比 88.33 ± 6.68 , 治疗后10 d为 122.42 ± 8.04 比 95.61 ± 7.57 , 均 $P < 0.05$], IL-6、TNF- α 水平均明显低于西医常规治疗组[IL-6 (ng/L): 治疗后7 d为 168.13 ± 20.29 比 214.33 ± 25.30 , 治疗后10 d为 139.46 ± 23.70 比 176.63 ± 27.26 ; TNF- α (ng/L): 治疗后7 d为 160.20 ± 35.74 比 229.55 ± 32.51 , 治疗后10 d为 107.25 ± 24.88 比 153.14 ± 29.63 , 均 $P < 0.05$], 以治疗后10 d的变化更显著。治疗过程中两组均未出现严重药物不良事件。**结论** 灯盏花素可有效控制机体炎症水平,改善肺部氧合,提高机体抗氧化能力,对脓毒症ALI患者起到保护作用,可作为肺损伤患者的治疗策略。

【关键词】 灯盏花素; 脓毒症; 急性肺损伤; 肿瘤坏死因子- α ; 超氧化物歧化酶

基金项目: 河北省医药卫生科研项目(20200526)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.007

Protective effect and mechanism of Breviscapine on patients with sepsis induced acute lung injury

Zhou Ying, Wu Shuang, Ke Huijuan, Sun Pengfei, Lu Xiaojuan, Chen Chen, Yu Yinghua, Li Tianmin

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

Corresponding author: Zhou Ying, Email: 729040004@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the protective effect and possible mechanism of Breviscapine on patients with sepsis induced acute lung injury (ALI). **Methods** Sixty patients with septic ALI admitted to department of intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Hebei North University from October 2020 to October 2021 were enrolled. According to the principle of randomized control, the patients were divided into western medicine conventional treatment group and Breviscapine group, with 30 cases in each group. Both groups received routine treatment such as anti-infection, lung protective ventilation and fluid resuscitation, while Breviscapine group received additionally Breviscapine injection (40 mg diluted to 5% glucose solution, once a day intravenously) on the basis of conventional treatment. After 10 days of treatment, the levels of oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and superoxide dismutase (SOD) were compared and safety were evaluated in both groups. **Results** With the prolongation of time, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and SOD activity were significantly higher than those before treatment [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg, 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa): western medicine conventional treatment group was 203.62 ± 22.83 , 250.49 ± 27.70 vs. 75.42 ± 5.79 , Breviscapine group was 272.13 ± 20.77 , 311.16 ± 23.29 vs. 78.76 ± 6.22 ; SOD (kU/L): western medicine conventional treatment group was 88.33 ± 6.68 , 95.61 ± 7.57 vs. 79.57 ± 10.62 , Breviscapine group was 110.94 ± 7.20 , 122.42 ± 8.04 vs. 76.06 ± 8.28 , all $P < 0.05$], while the levels of IL-6 and TNF- α in both groups were significantly lower at 7 days and 10 days after treatment those than before treatment [IL-6 (ng/L): western medicine conventional treatment group was 214.33 ± 25.30 , 176.63 ± 27.26 vs. 263.16 ± 27.26 , Breviscapine group was 168.13 ± 20.29 , 139.46 ± 23.70 vs. 271.86 ± 35.09 ; TNF- α (ng/L): western medicine conventional treatment group was 229.55 ± 32.51 , 153.14 ± 29.63

vs. 322.43 ± 44.81 , Breviscapine group was 160.20 ± 35.84 , 107.25 ± 24.88 vs. 317.24 ± 41.56 , all $P < 0.05$]. The $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and SOD activity were significantly higher than those in western medicine conventional treatment group at 7 days and 10 days after treatment [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg): 7 days after treatment was 272.13 ± 20.77 vs. 203.62 ± 22.83 , 10 days after treatment was 311.16 ± 23.29 vs. 250.49 ± 27.70 ; SOD (kU/L): 7 days after treatment was 110.94 ± 7.20 vs. 88.33 ± 6.68 , 10 days after treatment was 122.42 ± 8.04 vs. 95.61 ± 7.57 , all $P < 0.05$], while the levels of IL-6 and TNF- α in Breviscapine group were significantly lower than those in western medicine conventional treatment group at 7 days and 10 days after treatment [IL-6 (ng/L): 7 days after treatment was 168.13 ± 20.29 vs. 214.33 ± 25.30 , 10 days after treatment was 139.46 ± 23.70 vs. 176.63 ± 27.26 ; TNF- α (ng/L): 7 days after treatment was 160.20 ± 35.74 vs. 229.55 ± 32.51 , 10 days after treatment was 107.25 ± 24.88 vs. 153.14 ± 29.63 , all $P < 0.05$], and the changes were more significant at 10 days after treatment. Furthermore, there were no serious adverse events in each group during the treatment. **Conclusion** Breviscapine can effectively control the level of inflammation, improve pulmonary oxygenation, enhance the body's antioxidant capacity, and plays a protective role in septic ALI patients, which can be used as a therapeutic strategy for patients with lung injury.

【Key words】 Breviscapine; Sepsis; Acute lung injury; Tumor necrosis factor- α ; Superoxide dismutase

Fund program: Medical and Health Research Project of Hebei Province of China (20200526)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.007

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是脓毒症的常见并发症, 表现为肺泡毛细血管通透性增加、中性粒细胞和大量炎症因子浸润, 以及肺泡、间质水肿与进行性低氧血症^[1], 临床表现为急性、进行性加重的呼吸窘迫, 血氧大幅度降低, 弥漫性肺浸润和高通透性肺水肿^[2], 是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 常见且病死率较高的一种疾病^[3]。脓毒症导致 ALI 的发病机制复杂, 目前普遍认为机体炎症系统调节功能过度激活、活性氧的异常释放在脓毒症 ALI 发生发展过程中起着举足轻重的作用^[4]。近年来, 尽管针对脓毒症 ALI 的诊疗技术不断精细化并取得很大进展, 但其整体病死率仍居高不下, 甚至对幸存者的远期生活质量亦产生较大影响^[5]。随着对祖国医学研究的深入, 中医药治疗脓毒症越来越受到临床的重视, 为脓毒症 ALI 的救治提供了新的突破口。灯盏花素具有减轻炎症反应、舒张血管、改善微循环、清除氧自由基、抑制细胞凋亡等多种生物学活性^[6], 并已被证实具有保护肺缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤、改善肺功能方面有重要作用^[7], 但关于灯盏花素防治脓毒症 ALI 的研究报道甚少。因此, 本研究在西医常规治疗基础上加用中药灯盏花素, 观察其治疗效果, 并探讨其在临床应用的可行性, 从而为临床治疗脓毒症 ALI 提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2020 年 10 月至 2021 年 10 月入住本院重症医学科的 60 例脓毒症 ALI 患者作为研究对象, 其中男性 34 例, 女性 26 例; 年龄 51 ~ 80 岁, 平均 (70.6 ± 6.7) 岁。

1.1.1 纳入标准: ① 符合脓毒症 3.0 定义及诊断标准^[8]; ② ALI 的诊断符合中华医学会重症学分会修

定标准^[9]; ③ 拟行机械通气治疗。

1.1.2 排除标准: ① 合并恶性肿瘤、肺部特发性纤维化、自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全或长期使用激素和接受过器官移植; ② 治疗周期不足, 24 h 内自动出院或死亡; ③ 心源性因素导致的肺水肿; ④ 妊娠和哺乳期女性。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院医学伦理委员批准 (审批号: K2020099), 对患者采取的治疗和检查均取得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组和治疗方法: 按随机对照原则将患者分为西医常规治疗组和灯盏花素组, 每组 30 例。两组均给予治疗原发病、抗感染、肺保护性通气、液体复苏等西医常规治疗; 灯盏花素组在常规西医治疗基础上给予灯盏花素注射液 40 mg, 稀释到 5% 葡萄糖溶液里, 每日 1 次静脉滴注, 持续用药 10 d。

1.3 观察指标: 于治疗前和治疗后 7 d、10 d 采集各组动脉血, 测定氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$); 同时采集外周静脉血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定炎症指标 [白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)] 水平; 利用紫外 - 可见分光光度计测定超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 并记录两组治疗过程中药物相关不良事件。

1.4 统计学处理: 使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用方差分析, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 (表 1): 两组患者性

别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ (acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ) 评分、Murry 肺损伤评分及感染部位等基线资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 说明两组资料均衡, 有可比性。

2.2 两组各时间点 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平比较 (表 2): 随时间延长, 两组治疗后 7 d、10 d $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均较治疗前明显升高 (均 $P<0.05$); 且灯盏花素组治疗后各时间点 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平均明显高于西医常规治疗组 (均 $P<0.05$), 以治疗后 10 d 的变化更显著。

2.3 两组各时间点 SOD 活性比较 (表 2): 随时间延长, 两组治疗后 7 d、10 d SOD 活性均较治疗前明显升高 (均 $P<0.05$); 且灯盏花素组治疗后 7 d、10 d SOD 活性均明显高于西医常规治疗组 (均 $P<0.05$), 以治疗后 10 d 的变化更显著。

2.4 两组各时间点血清 IL-6、TNF- α 水平比较 (表 3): 随时间延长, 两组治疗后各时间点血清 IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显下降 (均 $P<0.05$); 且灯盏花素组治疗后血清 IL-6、TNF- α 水平均明显低于西医常规治疗组 (均 $P<0.05$), 以治疗后 10 d 的变化更显著。

2.5 不良反应: 治疗期间, 灯盏花素组出现恶心 2 例, 头晕 1 例, 经对症处理后消失。两组未见其他明显不适症状和体征等药物不良事件。

3 讨论

脓毒症可导致机体多器官功能障碍, 而肺组织间由于含有密集分布的毛细血管网, 肺循环内血流

量大, 成为脓毒症最易受累的靶器官。研究表明, 脓毒症时炎症细胞释放出大量促炎因子, 导致肺泡和肺间质内抗炎和促炎因子比例失衡, 成为 ALI 发病过程的核心环节^[10]。据报道, 约 20% 的 ALI 患者是由脓毒症时炎症介质紊乱所诱发^[11]。TNF- α 作为强有力的促炎因子, 在机体内最早释放, 可触发和启动炎症级联反应, 导致 IL-6 等炎症因子及相应的细胞内信号转导系统过度激活, 诱导细胞凋亡, 加重 ALI^[12]。因此, 通过抑制脓毒症诱发的过度炎症反应, 增强抗炎介质表达来调控炎症反应强度是治疗脓毒症 ALI 的主要策略^[13]。

近年来, 采用中药防治脓毒症 ALI 越来越受到医学界的青睐。中药有效成分作为天然药物的提取物, 在降低炎症指标、清除氧自由基和维持机体平衡方面显示出一定优势。灯盏花素是一种黄酮类苷类化合物, 是由中药灯盏细辛提取而来。随着对灯盏花素研究的深入, 灯盏花素的抗炎作用不断被报道。有研究者发现, 灯盏花素可通过降低血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平而有效抑制炎症反应^[14]。姬明丽等^[15]利用油酸复制 ALI 家兔模型, 结果显示, 灯盏花素治疗组 TNF- α 水平明显低于模型组, 呼吸曲线指标明显优于模型组, 说明灯盏花素可下调 TNF- α 表达, 抑制炎症风暴, 改善肺功能。核转录因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路是调节 TNF- α 和 IL-6 的重要炎症通路, 脓毒症时 NF- κB 信号通路会被激活^[16]。研究表明, 灯盏花素对 NF- κB 信号通路有明显的抑制作用, 可

表 1 不同治疗方法两组脓毒症 ALI 患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE Ⅱ 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	Murry 肺损伤评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	感染部位 (例)					
		男性	女性				肺部	腹部	胆系	泌尿	血行	创伤
西医常规治疗组	30	18	12	69.23 $\pm$ 7.07	25.36 $\pm$ 2.17	2.24 $\pm$ 0.26	11	6	5	3	2	3
灯盏花素组	30	16	14	71.90 $\pm$ 6.05	24.71 $\pm$ 2.75	2.28 $\pm$ 0.29	12	5	4	3	4	2

表 2 不同治疗方法两组脓毒症 ALI 患者各时间点 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平和 SOD 活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)			SOD (kU/L)		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 10 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 10 d
西医常规治疗组	30	75.42 $\pm$ 5.79	203.62 $\pm$ 22.83 ^a	250.49 $\pm$ 27.70 ^a	79.57 $\pm$ 10.62	88.33 $\pm$ 6.68 ^a	95.61 $\pm$ 7.57 ^a
灯盏花素组	30	78.76 $\pm$ 6.22	272.13 $\pm$ 20.77 ^{ab}	311.16 $\pm$ 23.29 ^{ab}	76.06 $\pm$ 8.28	110.94 $\pm$ 7.20 ^{ab}	122.42 $\pm$ 8.04 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与西医常规治疗组比较, ^b $P<0.05$; 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

表 3 不同治疗方法两组脓毒症 ALI 患者各时间点血清 IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)			TNF- α (ng/L)		
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗 10 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 10 d 后
西医常规治疗组	30	263.16 $\pm$ 27.26	214.33 $\pm$ 25.30 ^a	176.63 $\pm$ 27.26 ^a	322.43 $\pm$ 44.81	229.55 $\pm$ 32.51 ^a	153.14 $\pm$ 29.63 ^a
灯盏花素组	30	271.86 $\pm$ 35.09	168.13 $\pm$ 20.29 ^{ab}	139.46 $\pm$ 23.70 ^{ab}	317.24 $\pm$ 41.56	160.20 $\pm$ 35.84 ^{ab}	107.25 $\pm$ 24.88 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与西医常规治疗组比较, ^b $P<0.05$

通过减弱 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号通路的活性进而减轻炎症反应^[17]。本研究显示,治疗后各时间点灯盏花素组血清 IL-6 和 TNF- α 水平均明显低于治疗前及西医常规治疗组,提示灯盏花素可能通过上述机制调控肺部炎症反应,减轻肺组织的损伤程度。

PaO₂/FiO₂ 是判断急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 严重程度的指标,其改善程度与患者预后相关^[18]。据文献报道,PaO₂/FiO₂ 对机械通气后 ALI 患者 28 d 预后有较好的预测价值^[19]。本研究治疗后两组患者 PaO₂/FiO₂ 均较治疗前明显升高,且灯盏花素组 PaO₂/FiO₂ 明显高于西医常规治疗组,进一步证实灯盏花素可改善脓毒症患者的肺部氧合状态,从而改善肺功能。

氧化应激在脓毒症 ALI 的发生发展中同样起到重要作用。氧化应激是由于体内产生过量的活性氧自由基超过了抗氧化清除能力,此时可诱导炎症细胞激活,并聚集在肺组织内,进而促进更强的氧化剂产生和氧化应激发生,加重肺损伤^[20]。SOD 作为抗氧化酶可有效降低氧自由基水平,减轻肺组织炎症反应^[21]。毛哲哲等^[7]在肺 I/R 损伤大鼠模型的研究中发现,灯盏花素可有效提高抗氧化酶活性和总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC),降低髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性和氧化应激损伤,改善肺 I/R 损伤时组织病变和细胞超微结构的改变,对肺 I/R 损伤有保护作用。新近的研究亦显示,灯盏花素预处理可通过下调活性氧簇 -NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)/天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 信号,抑制脑 I/R 大鼠肺部炎症,减轻其氧化应激程度,修复肺组织^[22]。本研究结果显示,随治疗时间延长两组 SOD 活性逐渐升高,且治疗后 7 d、10 d 灯盏花素组 SOD 活性明显高于西医常规治疗组,表明灯盏花素可增加细胞抗氧化应激能力,减少氧化损伤,对脓毒症 ALI 患者产生保护作用。

综上所述,灯盏花素可通过抑制 IL-6、TNF- α 等炎性因子的释放,减轻氧化应激反应,改善脓毒症 ALI 患者肺功能,可作为肺损伤患者的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Qiu N, Xu XM, He YY. LncRNA TUG1 alleviates sepsis-induced acute lung injury by targeting miR-34b-5p/GAB1 [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20 (1): 49. DOI: 10.1186/s12890-020-1084-3.

[2] 刘涉泐,周干. 急性呼吸窘迫综合征的诊断及呼吸支持治疗进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (2): 247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.

[3] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17 (7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.

[4] Di A, Mehta D, Malik AB. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function [J]. Cell Calcium, 2016, 60 (3): 163-171. DOI: 10.1016/j.ceca.2016.02.002.

[5] Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5 (6): 524-534. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30188-1.

[6] Wu L, Liu M, Fang Z. Combined therapy of hypertensive nephropathy with breviscapine injection and antihypertensive drugs: a systematic review and a meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 2958717. DOI: 10.1155/2018/2958717.

[7] 毛哲哲,胡彦峰,郭佳佳,等. 灯盏花素对肺缺血再灌注损伤大鼠保护作用的研究 [J]. 中国中医急症, 2017, 26 (2): 255-257. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.02.022.

[8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[9] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南 (2006) [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (12): 706-710. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.12.002.

[10] 袁亮,朱曦. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (5): 364-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.05.019.

[11] Xu CY, Guo ZQ, Zhao CC, et al. Potential mechanism and drug candidates for sepsis-induced acute lung injury [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (6): 4689-4696. DOI: 10.3892/etm.2018.6001.

[12] Reiss LK, Schuppert A, Uhlig S. Inflammatory processes during acute respiratory distress syndrome: a complex system [J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24 (1): 1-9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000472.

[13] 何流漾,郑建洲,夏蕾,等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.

[14] Reiss LK, Schuppert A, Uhlig S. Inflammatory processes during acute respiratory distress syndrome: a complex system [J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24 (1): 1-9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000472.

[15] 姬明丽,千智斌,司艳莉,等. 灯盏花素对油酸性急性肺损伤家兔肿瘤坏死因子- α 的表达及呼吸功能的影响 [J]. 广东医学, 2011, 32 (17): 2249-2250. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2011.17.010.

[16] Xu JJ, Lu CJ, Liu ZJ, et al. Schizandrin B protects LPS-induced sepsis via TLR4/NF- κ B/MyD88 signaling pathway [J]. Am J Transl Res, 2018, 10 (4): 1155-1163.

[17] Liu Y, Wen PH, Zhang XX, et al. Breviscapine ameliorates CCl₄ induced liver injury in mice through inhibiting inflammatory apoptotic response and ROS generation [J]. Int J Mol Med, 2018, 42 (2): 755-768. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3651.

[18] 郑茂,张玉凤,张晓芳,等. 呼吸指数及氧合指数在儿童 ARDS 中的临床意义 [J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30 (9): 1144-1147. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2019.09.023.

[19] 贾子毅,刘晓伟,刘志. 机械通气氧合指数对 ARDS 患者预后评估的价值: 附 228 例回顾性分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (1): 45-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.010.

[20] Yang HH, Lyu HM, Li HJ, et al. Oridonin protects LPS-induced acute lung injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and Nrf2-independent NLRP3 and NF- κ B pathways [J]. Cell Commun Signal, 2019, 17 (1): 62. DOI: 10.1186/s12964-019-0366-y.

[21] 阳凤,尹德锋,刘济滔,等. P38MAPK 信号通路在大鼠脓毒症致急性肺损伤中的作用及机制研究 [J]. 四川医学, 2020, 41 (4): 361-365. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.04.007.

[22] 刘腾飞,高继英,石代乐,等. 灯盏花素预处理对脑缺血再灌注继发性肺损伤保护作用及机制研究 [J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8 (4): 241-245. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2020.04.07.

(收稿日期: 2022-03-17)