

右美托咪定联合亚低温处理对脓毒症模型大鼠肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1水平的影响[△]

黎仕煊^{1*}, 李 繁¹, 黄奕第²(1.海南医学院第二附属医院麻醉科,海口 571100;2.海南医学院第一附属医院解剖教研室,海口 570000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0896-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.08

摘要 目的:探讨右美托咪定联合亚低温处理对脓毒症模型大鼠肺组织中高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、Toll样受体4(TLR4)及髓样细胞触发受体1(Trem-1)水平的影响。方法:采用随机数字表法将100只SD大鼠分为假手术组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、右美托咪定组(2 μg/kg)、亚低温组(生理盐水+全身喷洒凉水致肛温32~35℃)和联合组(右美托咪定2 μg/kg+全身喷洒凉水致肛温32~35℃),每组20只。除假手术组行假手术外,其余各组大鼠复制脓毒症模型,结扎切开后颈静脉泵入相应药物及维持相应体温。术后6h采血,采用酶联免疫吸附试验法测定血浆中白细胞介素1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)浓度;称质量计算肺湿质量/干质量比(W/D);采用苏木精-伊红(HE)染色观察肺组织病理切片,并进行肺损伤评分;采用免疫比浊法测定肺组织中髓过氧化物酶(MPO)活性,采用Western blot法测定肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1蛋白表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠血浆中IL-1、IL-6、TNF-α浓度,W/D,肺损伤评分,肺组织中MPO活性和HMGB1、TLR4、Trem-1蛋白表达水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);肺组织切片显示,肺泡壁明显增厚,出现大量炎性细胞浸润,血管明显扩张、充血。与模型组比较,右美托咪定组、亚低温组和联合组大鼠上述指标均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);肺组织病理改变程度明显减轻。与右美托咪定组、亚低温组比较,联合组大鼠上述指标降低程度更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$);肺泡壁增厚和炎性细胞浸润明显减轻,血管未出现扩张、充血。结论:右美托咪定联合亚低温处理可明显改善脓毒症模型大鼠肺损伤,下调肺组织中HMGB1、TLR4、Trem-1蛋白表达,且联合处理改善效果优于单独处理。

关键词 右美托咪定;亚低温;脓毒症;大鼠;高迁移率族蛋白B1;Toll样受体4;髓样细胞触发受体1

Effects of Dexmedetomidine Combined with Mild Hypothermia on the Levels of HMGB1, TLR4 and Trem-1 in Lung Tissues of Sepsis Model Rats

LI Shihuan¹, LI Fan¹, HUANG Yidi² (1.Dept. of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China; 2.Dept. of Anatomy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of dexmedetomidine combined with mild hypothermia on the levels of High mobility group box 1 protein (HMGB1), Toll like receptor 4 (TLR4) and Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (Trem-1) in lung tissues of sepsis model rats. METHODS: Totally 100 SD rats were randomly divided into sham operation group (normal saline), model group (normal saline), dexmedetomidine group (2 μg/kg), mild hypothermia group (normal saline + anal temperature 32-35 °C caused by whole body spraying of cold water) and combination group (dexmedetomidine 2 μg/kg + anal temperature 32-35 °C caused by whole body spraying of cold water), with 20 rats in each group. Except that sham operation group received sham operation, sepsis model was induced in other groups. After ligation and incision, the corresponding drugs were pumped into the jugular vein and the corresponding body temperature was maintained. Plasma samples were collected 6 h after operation. Interleukin 1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor α (TNF-α) were determined by ELISA. The lung wet mass/dry mass ratio (W/D) was calculated by weighing the mass. Lung tissue sections were observed by HE staining, and lung injury scores were scored. The activity of MPO in lung tissue was determined by immunoturbidimetry. The expression of HMGB1, TLR4 and Trem-1 protein was determined by Western blot. RESULTS: Compared with sham operation group, the contents of IL-1, IL-6 and TNF-α, W/D, lung injury score, MPO activity, the protein expression of HMGB1, TLR4 and Trem-1 were increased significantly, with statistical significance ($P<0.05$); lung tissue section showed that alveolar wall was obviously thickened; a large number of inflammatory cells infiltrated; blood vessels were obviously dilated and congested. Compared with model group, above indexes of rats in dexmedetomidine group, mild hypothermia group and combination group were decreased significantly, with statistical

[△] 基金项目:海南省基础与应用基础研究计划项目(No. 818QN319)

* 副教授,博士。研究方向:药物新剂型及中药制剂。电话:0312-5971107。E-mail:hld78@sohu.com

significance ($P<0.05$); the degree of pathological changes in lung tissue was significantly reduced. Compared with dexmedetomidine group and mild hypothermia group, above indexes of combination group were decreased more

significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). Alveolar walls were thickened, inflammatory cell infiltration was relieved significantly and no vascular dilatation and congestion was found. CONCLUSIONS: Dexmedetomidine combined with mild hypothermia can significantly improve lung injury in sepsis model rats, and down-regulate the protein expression of HMGB1, TLR4 and Trem-1. Therapeutic efficacy of combination therapy is better than single therapy.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Mild hypothermia; Sepsis; Rats; High mobility group box 1 protein; Toll like receptor 4; Triggering receptor expressed on myeloid cells 1

脓毒症是重症监护室中常见的疾病之一,主要是由革兰氏阳性菌严重感染导致的全身炎症反应所致。虽然目前新型抗菌药物不断出现,但仍无法有效降低脓毒症的病死率^[1]。由于目前脓毒症发病机制仍未完全阐明,可能与免疫功能障碍、基因多态性、凝血功能异常、全身炎症反应网络、神经-内分泌系统异常、氧代谢异常等密切相关^[2]。因此单一的治疗手段往往不能取得良好的治疗效果。

右美托咪定作为 α 肾上腺素能受体激动药,能够降低肺部组织炎症反应及氧化应激反应,发挥保护肺组织的作用^[3]。已有研究报道,亚低温处理在脓毒症的治疗中也对内脏器官具有一定的保护作用^[4];右美托咪定与亚低温联用能降低体内炎症反应,增强对肺组织的保护作用^[5],但其作用机制尚不清楚。有研究表明,高迁移率族蛋白B1(High mobility group box 1 protein, HMGB1)、Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)及髓样细胞触发受体1(Triggering receptor expressed on myeloid cells 1, Trem-1)在脓毒症的发生发展中起关键作用^[6-8]。因此,本研究选取肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1蛋白表达水平为观测指标,旨在探讨右美托咪定联合亚低温处理对脓毒症模型大鼠肺组织保护的效果及作用机制,以期指导临床合理制订治疗脓毒症方案。

1 材料

1.1 仪器

HX300动物呼吸机、BL-420S生物机能实验系统(上海益联科教设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药有限公司,批号:17060532,规格:2 mL:200 μ g);白细胞介素1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司,批号:20170052、20170057、20171203);兔源HMGB1、TLR4、Trem-1、 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(英国Abcam公司,批号:ab21546、ab17721、ab43298、ab31204);抗兔免疫球蛋白G(IgG)抗体(碧云天生物技术有限公司,批号:A0425);髓过氧化物酶(MPO)检测试剂盒(南京建成工程研究所,批号:20171215)。

1.3 动物

SPF级健康SD大鼠100只,♂,体质量250~330 g,购自南京君科生物工程有限公司,实验动物生产合格证

号为SCXK(苏)2013-9871,本研究经医院实验动物伦理委员会批准,动物处置符合动物伦理学标准。

2 方法

2.1 脓毒症模型的复制

参考文献[5]中弥漫性腹膜炎致脓毒症模型的方法,取术前禁食12 h、但不禁水的大鼠,按40 mg/kg腹腔注射5%戊巴比妥钠麻醉大鼠后,取仰卧位固定,气管插管后连接动物呼吸机机械通气,依据实验鼠呼吸强度及频率,对呼吸参数进行调整,以保证血压和心率稳定。切开右颈静脉并置预留管。切开右颈动脉,连接生物机能实验系统,记录大鼠心电图、平均动脉压及心率,于腹部正中切开约为2 cm的切口,钝性分离盲肠,于盲肠游离端1/3处进行结扎,并在远端处行0.5 cm切口,按压盲肠使粪便充盈腹腔,随后将肠管回置于腹腔,注射5 mL生理盐水后,轻晃大鼠身体,促使其产生弥漫性腹膜炎,随后缝合腹部切口。

2.2 分组与给药

取100只大鼠采用随机数字表法分为假手术组、模型组、右美托咪定组、亚低温组及联合组,每组20只。假手术组大鼠行假手术,只开腹进行盲肠翻动却不结扎切开,以1 mL/h流速颈静脉泵入生理盐水;模型组大鼠盲肠结扎切开后,以1 mL/h流速颈静脉泵入生理盐水;右美托咪定组大鼠盲肠结扎切开后,颈静脉泵入2 μ g/kg右美托咪定^[9];亚低温组大鼠盲肠结扎切开后,以1 mL/h流速颈静脉泵入生理盐水同时用物理降温法诱导亚低温,即造模后立即全身喷洒凉水(4 $^{\circ}$ C),将体温在30 min内下降,且保持肛温在32~35 $^{\circ}$ C;联合组大鼠操作方法分别参照右美托咪定组及亚低温组,在泵入2 μ g/kg右美托咪定后立即予以亚低温操作。

2.3 检测指标

2.3.1 血清生化指标 手术后6 h,各组随机选取5只大鼠,采集腹主动脉血,肝素抗凝,4 $^{\circ}$ C下4 000 r/min低温离心10 min,取上清液进行测定。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定IL-1、IL-6、TNF- α 浓度,操作步骤及数据处理参照相应的试剂盒说明书进行。

2.3.2 肺损伤指标 手术后6 h,在各组剩余15只大鼠中随机取5只,除头部以外其余部位均浸没于75%乙醇中2~3 min,随后于无菌操作台上剥离胸腔皮肤及组织,暴露心脏,用磷酸盐缓冲液(PBS)灌洗右心室,取双侧肺组织,液氮处理后取相同位置的右肺上叶组织,剪

碎,加入裂解液匀浆 30 min 后 4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min,放入-80 ℃冰箱备用。①组织解冻后,用 50 mmol/L 的 Tris-HCl 缓冲液制成 10% 组织匀浆,与磷酸钠缓冲液混匀后离心。沉淀物悬于磷酸钾缓冲液中,采用比色法,严格按照试剂盒说明书操作测定 MPO 活性。②右肺中叶组织统一称质量后放入锡纸在 65 ℃烤箱中烘烤 24 h,再次称质量,计算肺湿/干质量比(W/D)。③将剩余肺组织以 30 cm H₂O 压力将 4% 多聚甲醛灌注于支气管中,结扎后再用 4% 多聚甲醛溶液固定 2~3 h,随后参照文献[9]制成肺组织病理苏木精-伊红(HE)染色切片,观察病理变化,并按文献[10]进行肺损伤评分。

2.3.3 肺组织中 HMGB1、TLR4 及 Trem-1 蛋白表达 手术后 6 h,从各组剩余 10 只大鼠中随机取 5 只,取肺组织样本,液氮处理后储存在-80 ℃冰箱中。测定时现将组织剪碎,加入裂解液匀浆 30 min 后 4 ℃、13 000 r/min 离心。采用 Western blot 法对组织中 HMGB1、TLR4 及 Trem-1 蛋白表达量进行检测。提取组织中总蛋白,定量电泳后,转移至硝酸纤维素膜上后,室温孵育 2 h,加入兔源 HMGB1、TLR4、Trem-1、 β -actin 单克隆抗体(稀释比例均为 1:2 000),4 ℃低温过夜并用 TBST 缓冲液漂洗后加入抗兔 IgG 抗体(稀释比例为 1:500),密闭孵育 2 h,BCIP/NBT 碱性磷酸酯酶显色。用 Scion Image 软件对蛋白条带进行分析,以目标蛋白与内参(β -actin)的比值进行定量分析。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用单因素方差分析比较,组间两两比较使用 SNK 检验。当 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血清生化指标

与假手术组比较,其余各组大鼠的 IL-1、IL-6、TNF- α 浓度均明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,右美托咪定组、亚低温组和联合组大鼠的 IL-1、IL-6、TNF- α 浓度均明显降低($P < 0.05$)。与右美托咪定组或亚低温组比较,联合组大鼠的 IL-1、IL-6、TNF- α 浓度均明显降低($P < 0.05$)。各组大鼠的 IL-1、IL-6、TNF- α 浓度测定结果见表 1。

3.2 肺损伤情况

3.2.1 肺组织病理变化 假手术组大鼠肺泡结构完整,组织呈正常形态,未见炎性细胞浸润及肺泡壁增厚;模型组大鼠肺泡壁明显增厚,且出现大量炎性细胞浸润,病理改变最为严重,血管明显扩张、充血;右美托咪定组和亚低温组大鼠可见肺泡壁轻度增厚,但炎性细胞浸润较模型组降低,病理改变程度较模型组减轻,血管出现轻度扩张、充血;联合组大鼠血管未出现扩张、充血,且

肺泡壁轻度增厚及炎性细胞浸润较模型组、右美托咪定组、亚低温组降低,病理改变程度较模型组减轻。各组大鼠肺组织病理切片图见图 1。

表 1 各组大鼠血浆中 IL-1、IL-6、TNF- α 浓度测定结果 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 1 Results of plasma concentration of IL-1, IL-6 and TNF- α of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-1	IL-6	TNF- α
假手术组	5	59.42 \pm 9.15	54.51 \pm 12.77	67.59 \pm 11.30
模型组	5	125.29 \pm 21.31*	152.03 \pm 15.21*	413.40 \pm 33.01*
右美托咪定组	5	102.36 \pm 19.19**	123.29 \pm 12.26**	313.98 \pm 36.38**
亚低温组	5	104.69 \pm 18.25**	122.99 \pm 13.28**	312.89 \pm 39.79**
联合组	5	82.97 \pm 11.25** Δ \blacktriangle	95.17 \pm 9.32** Δ \blacktriangle	143.36 \pm 25.27** Δ \blacktriangle
F		13.496	18.930	45.356
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,** $P < 0.05$;与右美托咪定组比较, $\Delta P < 0.05$;与亚低温组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P < 0.05$; vs. model group, ** $P < 0.05$; vs. dexmedetomidine group, $\Delta P < 0.05$; vs. mild hypothermia group, $\blacktriangle P < 0.05$

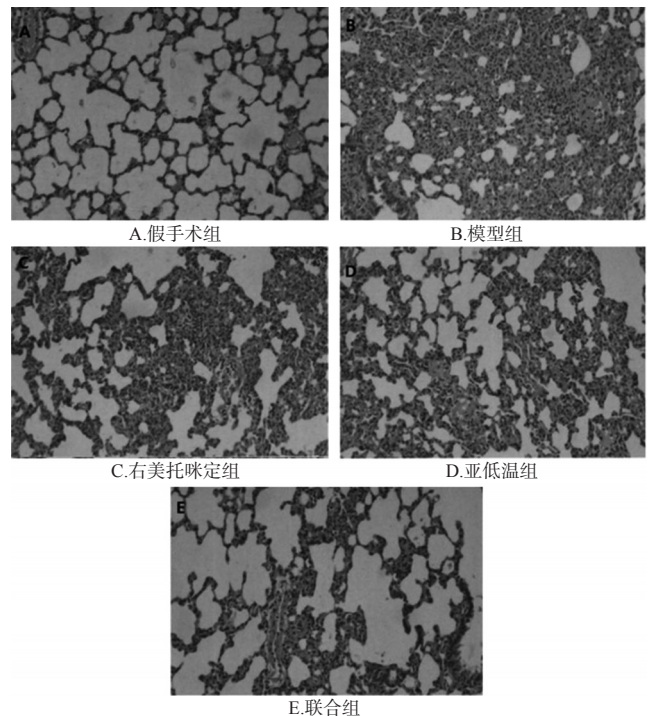


图 1 各组大鼠肺组织病理切片图(HE, $\times 40$)

Fig 1 Pathological staining of lung tissues of rats in each group(HE, $\times 40$)

3.2.2 W/D、MPO 活性、肺损伤评分 与假手术组比较,模型组、右美托咪定组和亚低温组大鼠的 W/D、MPO 活性、肺损伤评分均明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,右美托咪定组、亚低温组和联合组大鼠的 W/D、MPO 活性、肺损伤评分均明显降低($P < 0.05$)。与右美托咪定组或亚低温组比较,联合组大鼠的 W/D、MPO 活性、肺损伤评分均明显降低($P < 0.05$)。各组大鼠的 W/D、

MPO活性、肺损伤评分测定结果见表2。

表2 各组大鼠的W/D、MPO活性、肺损伤评分测定结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Results of W/D, MPO activity and lung injury score of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	W/D	MPO活性,U/g	肺损伤评分
假手术组	5	3.4±0.3	0.22±0.03	0.6±0.1
模型组	5	7.1±0.4* [△]	0.69±0.14* [△]	7.9±1.4* [△]
右美托咪定组	5	5.0±0.5**	0.46±0.15**	5.2±1.5**
亚低温组	5	5.1±0.8**	0.46±0.18**	5.1±1.3**
联合组	5	3.9±0.5* [△]	0.31±0.05* [△]	1.3±0.5* [△]
F		3.197	4.754	4.226
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与右美托咪定组比较,[△] $P<0.05$;与亚低温组比较,[▲] $P<0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.05$; vs. model group, # $P<0.05$; vs. dexmedetomidine group, [△] $P<0.05$; vs. mild hypothermia group, [▲] $P<0.05$

3.3 肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1蛋白表达

与假手术组比较,其余各组大鼠肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1蛋白表达均明显升高($P<0.05$)。与模型组比较,右美托咪定组、亚低温组和联合组大鼠肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。与右美托咪定组或亚低温组比较,联合组大鼠肺组织中HMGB1、TLR4及Trem-1蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。各组大鼠肺组织中HMGB1、TLR4、Trem-1蛋白表达的电泳图见图2,测定结果见表3。

表3 各组大鼠肺组织中HMGB1、TLR4、Trem-1蛋白表达的测定结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Expression of HMGB1, TLR4 and Trem-1 protein in lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGB1/ β -actin	TLR4/ β -actin	Trem-1/ β -actin
假手术组	5	126.46±78.05	159.24±88.31	0.24±0.04
模型组	5	533.93±88.67*	608.43±95.44*	0.75±0.03*
右美托咪定组	5	302.12±75.43**	335.61±90.28**	0.43±0.02**
亚低温组	5	303.51±68.94**	334.92±87.95**	0.44±0.05**
联合组	5	156.03±65.81* [△]	205.61±64.21* [△]	0.32±0.04* [△]
F		54.368	44.296	51.263
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与右美托咪定组比较,[△] $P<0.05$;与亚低温组比较,[▲] $P<0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.05$; vs. model group, # $P<0.05$; vs. dexmedetomidine group, [△] $P<0.05$; vs. mild hypothermia group, [▲] $P<0.05$

形核白细胞在肺组织中活化、积聚导致蛋白激酶、自由基等毒性物质释放,引发急性呼吸窘迫综合征^[12]。因此,控制脓毒症病情扩散的重要手段就是降低体内炎症因子水平。对比假手术组与模型组大鼠肺组织中炎症因子水平后发现,模型组大鼠血浆中IL-1、IL-6、TNF- α 水平明显升高,说明脓毒症造模成功。考察不同给药组与模型组之间大鼠肺组织中炎症因子水平后发现,亚低温组、右美托咪定组及联合组大鼠血浆中IL-1、IL-6、TNF- α 水平明显降低,且联合组大鼠血浆中IL-1、IL-6、TNF- α 水平最低。提示亚低温与右美托咪定联合治疗有助于降低体内炎症水平,缓解应激反应水平。

相关报道显示,右美托咪定通过激活 α 受体发挥下调HMGB1表达量的作用^[13],亚低温处理也具有下调HMGB1表达量的特点^[14],上述结果在本研究中也得到了相应证实。与模型组比较,右美托咪定组及亚低温组大鼠肺组织中HMGB1表达量明显降低($P<0.05$)。由于TLR-4为HMGB1/TLR-4/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路下游的因子,当体内HMGB1与TLR-4结合后会激活NF- κ B通路,进而促进炎症因子(IL-1、IL-6、TNF- α 等)的释放,因此使用右美托咪定或亚低温处理后,大鼠肺组织中HMGB1受到抑制,进而下调通路中TLR-4水平,降低组织中IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放,从而降低体内炎症水平,保护肺组织。此外,研究中联合组大鼠肺组织中HMGB1与TLR-4表达量明显低于右美托咪定组、亚低温组,提示亚低温与右美托咪定联合处理具有协同下调HMGB1与TLR-4表达量的作用。分析原因可能由于:(1)经亚低温处理后可通过抑制体内炎症反应与右美托咪定发挥协同作用^[9];(2)亚低温处理能够降低代谢率从而降低毒性物质释放,发挥抑制HMGB1/TLR-4/NF- κ B信号通路作用^[14]。(3)右美托咪定的抗交感兴奋及镇静镇痛作用能有效缓解低温治疗性

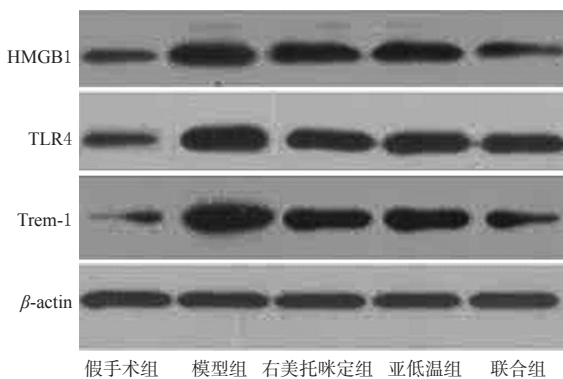


图2 各组大鼠肺组织中HMGB1、TLR4、Trem-1蛋白表达的电泳图

Fig 2 Electrophoregram of protein expression of HMGB1, TLR4 and Trem-1 in lung tissue of rats in each group

4 讨论

肺是脓毒症时最易累及的器官,当脓毒症发生时,肺损伤的发生几率最高^[11]。本研究中观察各组大鼠肺组织病理切片显示,模型组大鼠肺组织出现明显炎症反应,肺泡壁增厚明显,血管扩张充血严重。当发生脓毒症时,肺泡巨噬细胞释放IL-1、IL-6、TNF- α ,通过促进多

寒战,增强机体免疫能力,缓解亚低温处理潜在的机体损伤。

此外,观察各组大鼠肺组织中Trem-1水平后发现,使用右美托咪定组及亚低温组大鼠肺组织中Trem-1表达量明显低于模型组,这可能是由于右美托咪定具有抑制TREM-1/DAP12炎症信号通路激活的作用所致^[16]。研究报道,当TREM-1/DAP12炎症信号通路受到抑制时,通路下游的IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子释放降低,发挥保护脓毒症模型大鼠内脏器官的作用,能有效提高大鼠生存率^[17]。此外,Trem-1与TLR4在脓毒症所致的炎症反应放大过程中具有一定的协同作用,Trem-1分子的激活需要与TLR4配体结合实现,因此,当机体TLR4水平降低时,Trem-1分子水平也会随之下调^[18-19]。本研究结果显示,与模型组比较,右美托咪定组、亚低温组及联合组大鼠肺组织中Trem-1水平均随TLR4水平降低而降低。

综上所述,右美托咪定联合亚低温处理可明显改善脓毒症模型大鼠肺损伤,下调肺组织中HMGB1、TLR4、Trem-1蛋白表达,且联合处理改善效果优于单独处理。

参考文献

[1] SIMMONS M, DANIEL S, TEMPLE M. Sepsis programme successes are responsible for the increased detection of bacteraemia[J]. *J Hosp Infect*, 2019, 101(1):93-99.

[2] 杨霞,李香琴,马晓媛,等.脓毒症血管内皮损伤及调节策略的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23(1):108-110.

[3] 朱伟生,王建英,刘宇,等.盐酸右美托咪定对脓毒症患者围手术期血清细胞因子及高迁移率族蛋白B1的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3):650-652.

[4] AHMAD MS, ALI N, MEHBOOB N, et al. Temperature on admission among cases of neonatal sepsis and its association with mortality[J]. *J Pak Med Assoc*, 2016, 66(10):1303-1306.

[5] 王翠娟,李培杰,王晓琴,等.右美托咪定联合亚低温对脓毒症大鼠肺组织炎症反应影响的实验研究[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(9):794-798.

[6] ZHOU H, DENG M, LIU Y, et al. Platelet HMGB1 is required for efficient bacterial clearance in intra-abdominal bacterial sepsis in mice[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(6):638-648.

[7] ZHOU S, WANG G, ZHANG W. Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in rats, via regulation of macrophage ac-

tivation and inflammatory response[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4):3376-3384.

- [8] 罗运山,刘易林,邓霞梅,等.可溶性髓样细胞触发性受体-1清除率评估脓毒症休克患者预后的价值[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(1):67-70.
- [9] 杨颖溪,柴立民,晏军,等.补肾益肺消癥方对肺纤维化大鼠肺组织病理及细胞超微结构改变的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(12):5199-5201.
- [10] MURAKAMI K, MCGUIRE R, COX RA, et al. Heparin nebulization attenuates acute lung injury in sepsis following smoke inhalation in sheep[J]. *Shock*, 2002, 18(3):236-241.
- [11] DAI Y, ZHAO X. Therapeutic effects of simvastatin combined with kallistatin treatment for pediatric burn patients with sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3):3080-3087.
- [12] 邓娟,李亚春,朱涛.右美托咪定对脂多糖诱导的脓毒症大鼠全身炎症反应和肺损伤的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(9):899-903.
- [13] 刘海萍,郭红,王东伟,等.右美托咪定可能通过抑制TLR4通路对LPS诱导的脓毒症小鼠急性肺损伤起保护作用[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(6):887-890.
- [14] DING W, SHEN Y, LI Q, et al. Therapeutic mild hypothermia improves early outcomes in rats subjected to severe sepsis[J]. *Life Sci*, 2018, 15(199):1-9.
- [15] LÉON K, PICHAVANT-RAFINI K, OLLIVIER H, et al. Effect of induced mild hypothermia on acid-base balance during experimental acute sepsis in rats[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2015, 5(3):163-170.
- [16] PRUFER S, WEBER M, SASCA D, et al. Distinct signaling cascades of Trem-1, TLR and NLR in neutrophils and monocytic cells[J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(3):339-352.
- [17] CAO C, GU J, ZHANG J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases[J]. *Front Med*, 2017, 11(2):169-177.
- [18] SHI X, ZHANG Y, WANG H, et al. Effect of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) blockade in rats with cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23(12):5049-5055.
- [19] 赵增强.半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中TLRs/NF- κ B通路相关因子表达的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(22):3095-3098.

(收稿日期:2018-11-15 修回日期:2019-02-18)

(编辑:邹丽娟)