DOI:10.16016/j.1000-5404.201909226

右美托咪定对脓毒症大鼠血管内皮屏障功能的保护作用

佘 汉[1],房 贺[1],李 涛[2],刘良明[2],胡 弋[1] 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院:麻醉科[1],野战外科研究所战伤休克与输血研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室[2]

[**摘要**] **目的** 探讨右美托咪定对脓毒症大鼠血管内皮屏障功能的保护作用。**方法** 采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture,CLP)诱导大鼠脓毒症模型,将 SD 大鼠分成 4 组:假手术(Sham)组、脓毒症(sepsis,Sep)组、常规治疗(conventional treatment,CT)组、右美托咪定(Dex)组,观察肠系膜微血管静脉通透性、肺血管通透性的变化及存活率、存活时间的变化;离体取原代肺静脉内皮细胞,观察右美托咪定对内毒素刺激血管内皮细胞后的闭锁小带蛋白 1(zonula occludes-1,ZO-1)表达和细胞跨膜电阻(transmembrane electrical resistance,TER)的影响。**结果** 与假手术组比较,脓毒症后大鼠肠系膜微血管和肺血管的通透性明显增加,存活率与存活时间明显降低($P<0.01$);常规治疗能够轻微降低脓毒症大鼠的血管通透性;右美托咪定可显著降低脓毒症大鼠肠系膜微血管和肺血管通透性($P<0.01$),提高脓毒症大鼠的存活率与存活时间($P<0.05$)。LPS 孵育可导致肺静脉内皮细胞间连接断裂、消失,ZO-1 表达明显降低,TER 明显降低($P<0.01$)。**结论** 右美托咪定可明显改善脓毒症大鼠的血管内皮屏障功能,并进一步发挥对脓毒症大鼠的保护作用。

[**关键词**] 右美托咪定;脓毒症;血管内皮屏障;闭锁小带蛋白 1;肺静脉内皮细胞;大鼠

[**中图法分类号**] R322.12;R614.1;R631.2

[**文献标志码**] A

Protective effect of dexmedetomidine on endothelial barrier function in rats with sepsis

SHE Han[1], FANG He[1], LI Tao[2], LIU Liangming[2], HU Yi[1] [1]Department of Anesthesiology, [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department of War Wound Shock and Blood Transfusion, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effects of dexmedetomidine on endothelial barrier function in rats with sepsis. **Methods** Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation group, sepsis group, sepsis+conventional treatment group, and sepsis+dexmedetomidine group. In all but the sham operatioin group, the rats were subjected to cecal ligation and puncture (CLP) to induce sepsis and were given corresponding treatments. The vascular permeability of the mesenteric microvessels and the lungs was examined and the survival time and rate of the rats were recorded. In the cell experiment, the effect of dexmedetomidine on the expression of zonula occludes-1 (ZO-1) and transmembrane electrical resistance (TER) was observed in pulmonary vein endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide (LPS). **Results** Compared with the sham-operated rats, the rats receiving CLP had significantly increased vascular permeability of the lungs and mesenteric microvessels with shortened survival time and a lowered survival rate ($P<0.01$). Conventional treatment only slightly reduced the vascular permeability in rats with sepsis ($P>0.05$). Dexmedetomidine treatment significantly decreased vascular permeability and increased the survival time and rate of the septic rats ($P<0.01$). In the pulmonary vein endothelial cells, LPS stimulation

[**基金项目**] 国家自然科学基金重点项目(81730059)

[**通信作者**] 胡 弋,E-mail:huyi921@sina.com

significantly decreased the expression of ZO-1, caused obvious damage of the intercellular junctions and significantly reduced TER; these changes were significantly rescued by dexmedetomidine treatment. **Conclusion** Dexmedetomidine can significantly improve the endothelial barrier function in rats with sepsis.

[**Key words**] dexmedetomidine; sepsis; endothelial barrier function; zonula occludes-1; pulmonary vein endothelial cells; rats

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81730059). Corresponding author: HU Yi, E-mail: huyi921@sina.com

脓毒症(sepsis)是因宿主对感染的反应失调,导致危及生命的器官功能障碍。全球每年脓毒症患病人数超过1 900万,其中600万患者死亡,病死率超过1/4,且由脓毒症及其相关疾病造成的死亡率仍然呈上升趋势[1-2]。脓毒症所致的血管内皮屏障功能损伤是其引发多器官功能障碍的关键环节,是脓毒症发生、发展的重要病理基础[3]。寻找能够有效保护脓毒症血管内皮屏障功能的措施具有极其重要的临床意义。

右美托咪定(dexmedetomidine,DEX),是一种新型的镇静药物,对α2肾上腺素受体具有高度选择性,可通过兴奋蓝斑核内的α2肾上腺素受体,产生剂量依赖性的镇静和催眠作用[4]。与临床常用其他镇静剂,如咪达唑仑或丙泊酚相比,右美托咪定镇静程度相似,但其能产生可唤醒的镇静,具有拟"自然睡眠"功能,无明显呼吸抑制,且具有镇痛作用,因而非常适用于术后危重患者的镇静。既往研究表明:右美托咪定对脓毒症时心、肝、肾等器官功能障碍具有很好的保护作用[5-7],但右美托咪定对脓毒症血管内皮屏障功能是否具有保护作用,目前尚不清楚。为此,我们拟采用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture,CLP)复制大鼠脓毒症模型及脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)处理的肺静脉内皮细胞,研究右美托咪定对脓毒症大鼠血管内皮屏障功能的保护作用,为脓毒症治疗提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

SPF级SD大鼠160只,雌雄各半,12~14周龄,体质量(200±20)g(陆军军医大学大坪医院实验动物中心提供)。盐酸右美托咪定注射液,购自中国江苏恒瑞医药股份有限公司;异硫氰酸荧光素标记的牛血清白蛋白(albumin-fluorescein isothiocyanate conjugate,FITC-BSA)、伊文思蓝(evans blue)、LPS均购自美国Sigma公司;闭锁小带蛋白1(zonula occludes-1,ZO-1)抗体,购自中国博士德公司;2,6-二异丙基苯胺(2,6-diisopropylaniline,DAPI),购自中国中杉金桥公司。

1.2 脓毒症大鼠模型制备

SD大鼠术前禁食12 h,自由饮水,常规腹部消毒,根据文献[8]报道的方法用戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔麻醉,沿腹直线剪开腹部,暴露盲肠,将盲肠末端粪便充盈,距末端0.6 cm处用无菌线结扎、用锥形器贯通穿刺盲肠末端,粪便自然流入腹腔,将盲肠复位,逐层缝合伤口,按2 mL/100 g腹腔注射无菌生理盐水,放回笼中,禁食、自由饮水。模型制作12 h后,观察大鼠平均动脉压(mean arterial blood pressure,MAP),当MAP下降30%以上,模型成功。本次实验模型成功率达85%以上。

1.3 方法

将SD大鼠按随机数字表法分成4组:假手术(Sham)组,脓毒症(Sep)组,常规治疗(conventional treatment,CT)组,右美托咪定(Dex)组。假手术组:仅开关腹;脓毒症组:盲肠结扎穿孔术制作脓毒症模型;常规治疗组:脓毒症模型制作12 h后,经股静脉输注乳酸林格氏液35 mL/kg+多巴胺5~10 μg/(kg·min),输注3 h,同时肌注头孢呋辛钠100 mg/kg,维持MAP>70 mmHg;右美托咪定治疗组:在CLP建立前30 min尾静脉给予右美托咪定(10 μg/kg),脓毒症模型制作12 h后,在常规治疗的基础上给予右美托咪定(10 μg/kg)。实验分为4批,第1批(每组8只)在复苏结束后用于检测大鼠肠系膜微血管通透性,第2批和第3批(每组8只)在复苏结束后分别应用伊文思蓝和FITC-BSA检测大鼠肺血管通透性,第4批(每组16只)用于观察大鼠的存活时间和存活率。

培养肺静脉内皮细胞,按照处理方式的区别分为正常对照组、LPS组和右美托咪定组。正常对照组:实验前1 d更换基础培养基(无血清)培养24 h;LPS组:更换基础培养基(无血清)培养24 h后,给予1 μg/mL LPS处理12 h;右美托咪定组:换用基础培养基(无血清)培养24 h,然后给予0.1 μmol/L右美托咪定,待30 min后,再加入1 μg/mL LPS处理12 h。测定血管内皮细胞的紧密连接蛋白ZO-1的表达、单层跨膜电阻(transmembrane electrical resistance,TER)值的变化。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 肠系膜微血管静脉通透性测定

大鼠麻醉后,先剪去腹部毛发,沿腹部正中作2~3 cm的切口,暴露小肠。选取大鼠肠系膜表面含有的丰富的微血管

进行固定,待大鼠在微循环观察仪上稳定 10 min 后,静脉注射 FITC-BSA 9 mg/kg,采用超灵敏摄像机(HAMAMATSU,C11440)记录各组在注射 FITC-BSA 后不同时相点(0、1、3、6 min)血管内和血管外间质的 FITC 荧光图像。

1.4.2 伊文思蓝染色测定脓毒症大鼠肺血管通透性 SD 大鼠颈静脉注射伊文思蓝(60 mg/kg),注射 30 min 后,打开腹腔,结扎下腔静脉,剪破腹主动脉,经颈静脉缓慢灌注生理盐水直至肺组织变白,取大鼠完整肺组织并吸干表面水分,进行拍照,再取左上肺叶称量,加入 PBS(按照组织质量:PBS 体积=0.07)匀浆。匀浆完毕后,将匀浆液移至离心机进行离心(参数选择 8 000×g,10 min)。离心结束后,通过酶标测定仪测定上清液中伊文思蓝的光密度值。另用 BCA 蛋白检测试剂盒测定上清液蛋白浓度,用上清液中的伊文思蓝的光密度值与蛋白浓度的比值作为肺血管通透性的测定值。

1.4.3 FITC-BSA 测定脓毒症大鼠肺血管通透性 经颈静脉注射 FITC-BSA(9 mg/kg),注射 1.5 h 后,取大鼠右肺组织用 OCT 胶进行包埋,行冰冻切片(切片厚度选择 10~15 μm),用 PBS 缓冲液洗涤切片残留的 OCT 胶,4%多聚甲醛固定 15 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,0.1% Triton-X 透膜 3 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,DAPI(1∶50) 37 ℃避光孵育 30 min。使用 Leica 激光共聚焦显微镜观察肺组织中的 FITC-BSA 的渗出。利用平均光密度值反映肺组织中的 FITC-BSA 的渗出值。

1.4.4 肺静脉原代内皮细胞提取和培养 选取健康 SD 大鼠,腹腔注射 3%戊巴比妥钠进行麻醉后固定,使用碘附消毒大鼠胸腹部,腹腔注射肝素钠 6 000 单位,10 min 后在无菌条件下剪开胸腔,直接将左、右两侧肺静脉分离并置于无菌 PBS 缓冲液中,纵向剖开大鼠双侧肺静脉,通过 PBS 进行反复清洗,用无菌显微剪将血管剪成小碎块,并将其内面贴覆于培养瓶底部,充分干燥后,加入 DMEM-F12 完全培养基(含 5%血清),37 ℃孵箱中培养 3 d 后得到的细胞即为肺静脉血管内皮细胞[9]。

1.4.5 内皮细胞跨膜电阻(trans electric resistance,TER)测定 将 3~5 代的肺静脉内皮细胞接种至 Transwell 膜上,置 37 ℃培养箱至内皮细胞铺满 Transwell 膜(1×10^5/mL),利用 EVOM2 跨膜电阻测定仪检测内皮细胞 TER 值,间隔时间 30 min,连续测量 24 h,内皮细胞的电阻值=(总电阻值-空白电阻值)/正常内皮细胞的电阻值。

1.4.6 免疫荧光观察内皮细胞 ZO-1 的表达 肺静脉内皮细胞接种至共聚焦培养皿,待细胞长满(1×10^5/mL),弃培养基,4%多聚甲醛固定约 15 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,0.1% Triton-X 进行透膜,再次用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,5%BSA 在 37 ℃条件下封闭 1 h,一抗孵育过夜(1∶200 稀释),FITC 标记的荧光二抗 37 ℃避光孵育 1 h(1∶200 稀释),DAPI 常温避光孵育 10 min。使用 Leica 激光共聚焦显微镜观察。

1.4.7 Western blot 测定 ZO-1 蛋白表达 收集培养瓶内的内皮细胞,离心后加入 RIPA 裂解液,提取总蛋白,使用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度,加入上样缓冲液,待蛋白变性后上样,SDS-PAGE 电泳,转至 PVDF 膜,脱脂奶粉(5%)封闭 1 h,加入一抗(1∶1 000)4 ℃过夜,TBST 清洗 3 次后,常温下孵育二抗 1 h,再用 TBST 清洗 3 次,使用红外成像仪(Oddsey,美国)对 PVDF 膜进行扫描。

1.4.8 大鼠存活情况观察 复苏结束后拔出股静脉插管并结扎血管,然后逐层缝合伤口。将大鼠放回笼内饲养,正常饮食饮水,每 30 分钟观察 1 次,观察至复苏后 24 h,记录大鼠的状态和存活时间。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较用单因素方差分析,存活时间和存活率用 Kaplan-Meier 法分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

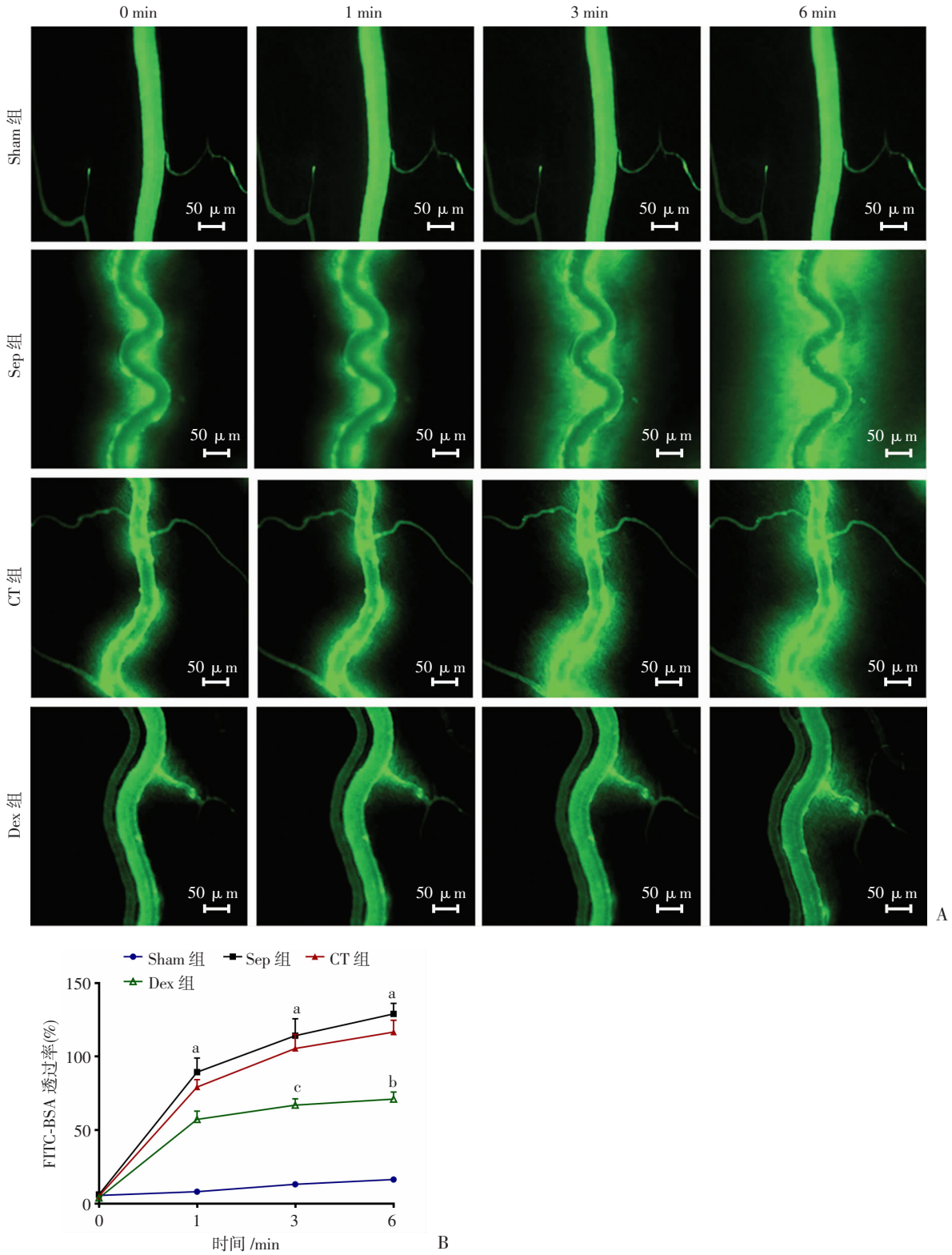
2 结果

2.1 右美托咪定对脓毒症大鼠肠系膜微血管通透性的影响

与假手术组比较,脓毒症大鼠的肠系膜微血管通透性明显增加($P<0.01$);常规治疗可轻微改善肠系膜微血管微循环通透性,但差异无统计学意义;右美托咪定可明显降低肠系膜微血管通透性,与常规治疗组相比,差异有统计学意义($P<0.01$,图 1),提示右美托咪定可以明显改善脓毒症所致的肠系膜微血管损伤。

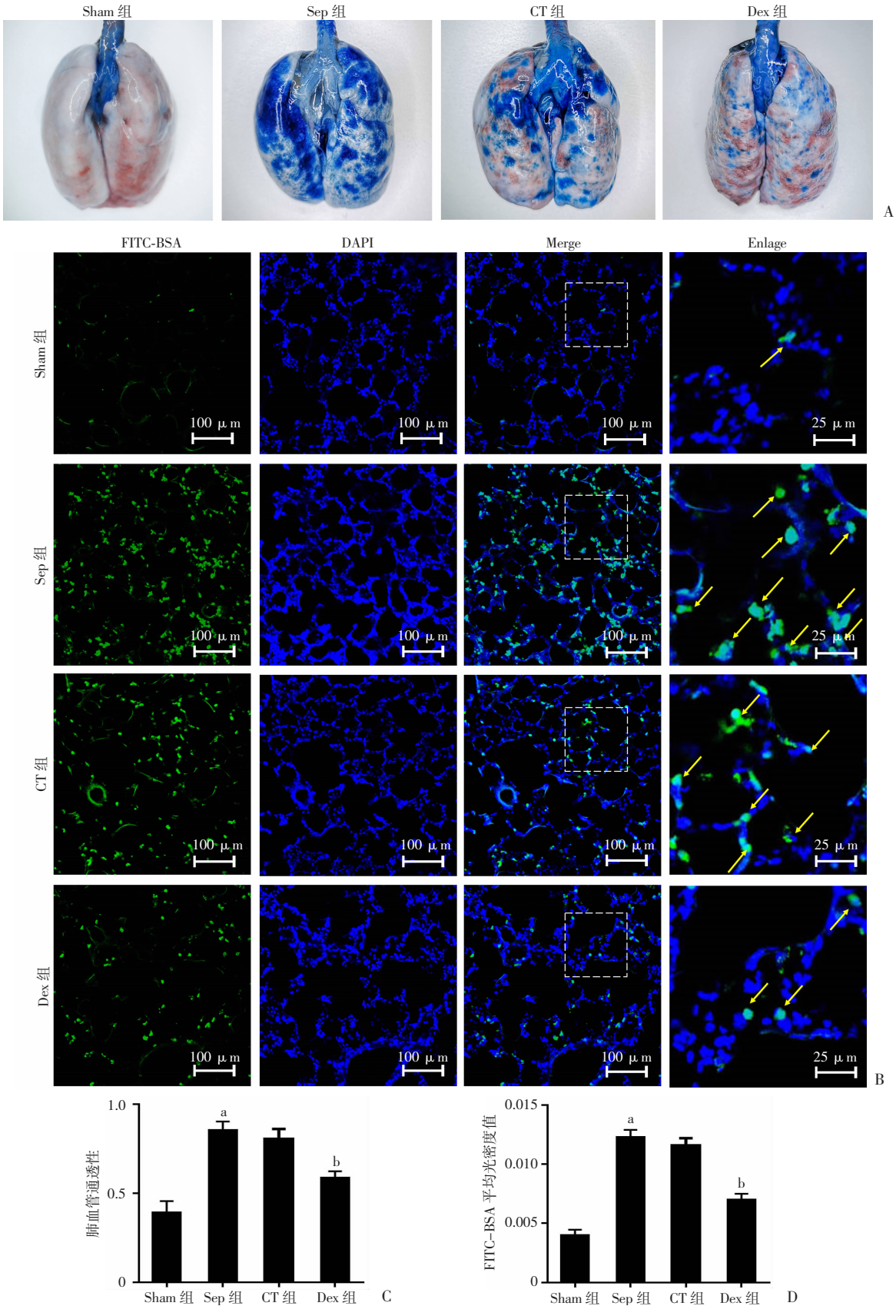
2.2 右美托咪定对脓毒症大鼠肺血管通透性的影响

与假手术组比较,脓毒症大鼠的肺血管通透性明显增加,伊文思蓝渗出较假手术组增加了 119%($P<0.01$);常规治疗可轻微降低肺血管通透性,但差异无统计学意义;右美托咪定组大鼠肺血管通透性明显降低,与常规治疗组相比,伊文思蓝渗出降低了 27%,差异有统计学意义($P<0.01$,图 2A、B);肺血管 FITC-BSA 渗漏结果显示,与假手术组比较,脓毒症组大鼠肺组织 FITC-BSA 平均光密度值显著增加($P<0.01$),右美托咪定组大鼠肺组织 FITC-BSA 平均光密度值明显降低($P<0.01$,图 2C、D),提示右美托咪定可以改善脓毒症所致的肺血管损伤。



A:注射 FITC-BSA 后不同时相点各组大鼠血管内和血管外间质的 FITC 荧光图像;B:肠系膜微血管对 FITC-BSA 的透过率分析 a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.01$,c:$P<0.05$,与 CT 组比较

图 1 右美托咪定对脓毒症大鼠肠系膜微血管通透性的影响 ($n=8$)



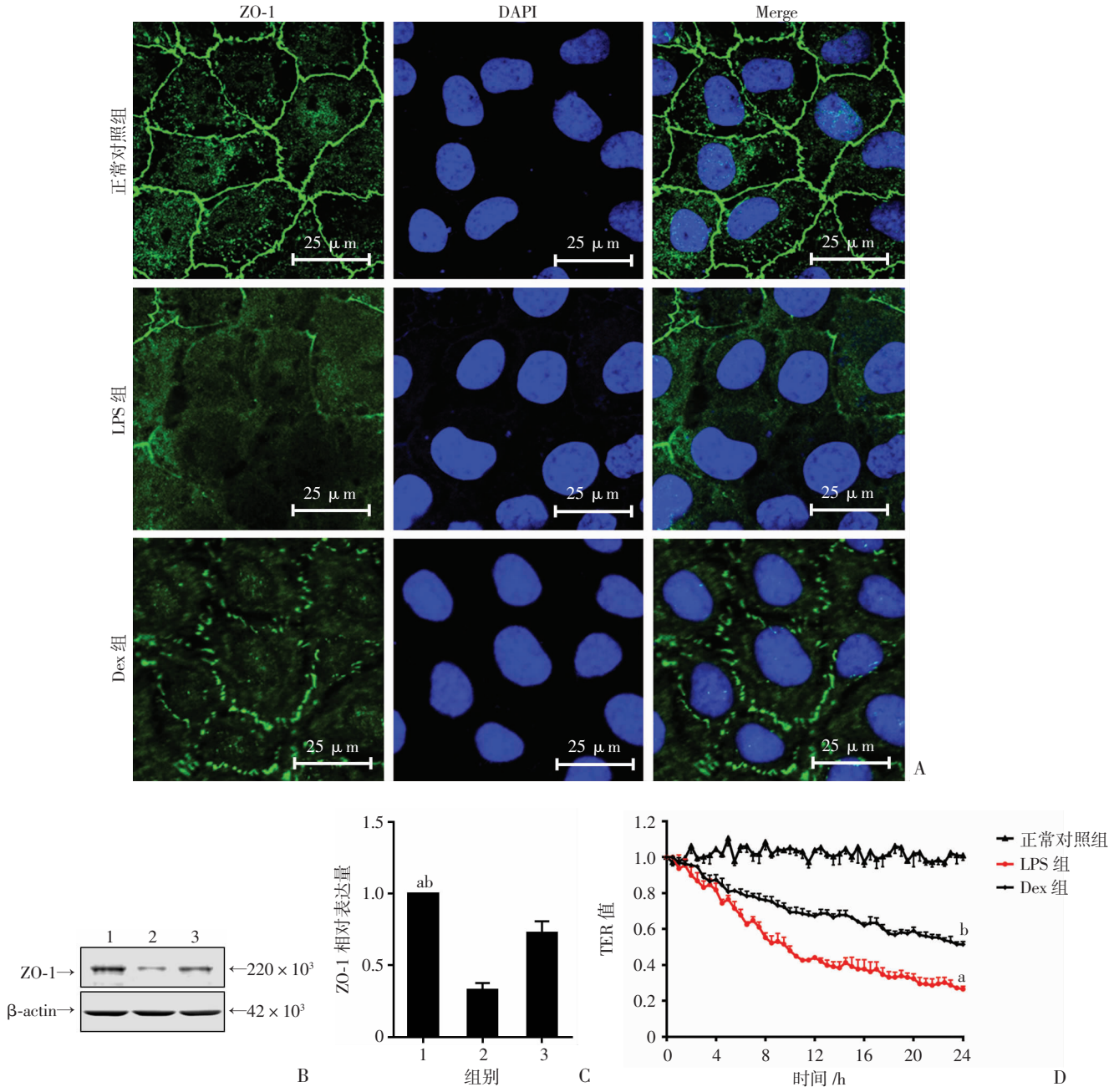
a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.01$,与 CT 组比较

A:伊文思蓝染色测定各组大鼠肺血管通透性;B:激光共聚焦显微镜下观察肺组织中的 FITC-BSA 的渗出(箭头示);C:肝血管通透性(伊文思蓝光密度值与蛋白浓度的比值)分析;D:肺组织 FITC-BSA 平均光密度值分析

图 2 右美托咪定对脓毒症大鼠肺血管通透性的影响 ($n=8$)

2.3　右美托咪定对大鼠肺静脉内皮细胞通透性的影响

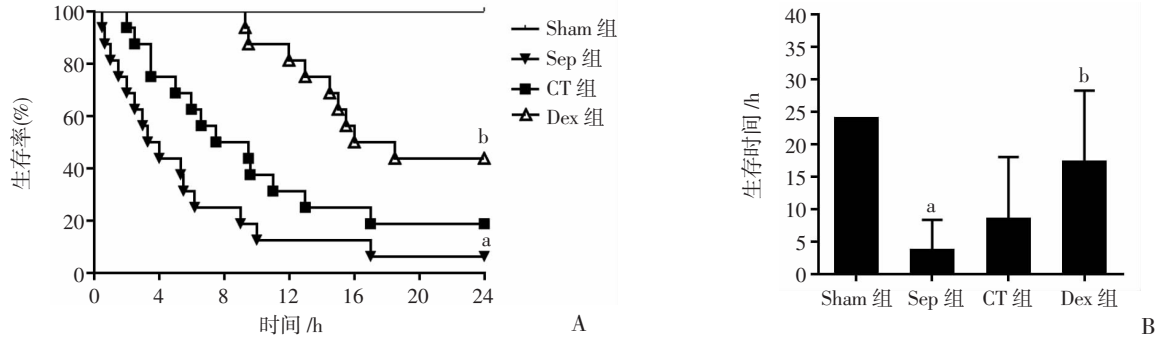
免疫荧光观察内皮细胞紧密连接 ZO-1 的表达,结果显示:未经 LPS 刺激的内皮细胞间连接紧密、完整,ZO-1 表达较多;经 LPS 刺激 12 h 后,细胞间连接明显断裂、消失,ZO-1 表达明显降低;而预先给予右美托咪定的细胞形态恢复,细胞间连接紧密(图 3A);ZO-1 蛋白表达结果呈相同趋势,LPS 刺激后 ZO-1 蛋白表达明显降低($P<0.01$),预给右美托咪定可以显著增加 ZO-1 蛋白的表达($P<0.01$,图 3B、C);TER 检测结果显示:与正常对照组比较,LPS 组 TER 值随着测定时间延长逐渐降低,24 h 降低达 73.7%($P<0.01$),而右美托咪定组 24 h TER 值降低 48.9%,明显高于 LPS 组($P<0.01$,图 3D),说明右美托咪定可抑制 LPS 所致的 TER 降低。



a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.01$,与 LPS 组比较

A:免疫荧光观察肺静脉内皮细胞 ZO-1 的表达;B、C:ZO-1 的蛋白表达　1:正常对照组;2:LPS 组;3:Dex 组;D:TER 检测

图 3　右美托咪定对大鼠肺静脉内皮细胞通透性的影响　($n=3$)



a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.05$,与 CT 组比较

图 4 右美托咪定对脓毒症大鼠存活率(A)、存活时间(B)的影响 ($n=16$)

2.4 右美托咪定对脓毒症大鼠存活率和存活时间的影响

假手术组大鼠复苏后 24 h 存活率为 100%,脓毒症组大鼠 24 h 存活率仅为 6.25%,存活时间较假手术组明显降低($P<0.01$),常规治疗组大鼠 24 h 存活率为 18.75%,存活时间较脓毒症组有所增加。右美托咪定组脓毒症大鼠 24 h 存活率为 43.75%,存活时间与常规治疗组相比差异有统计学意义($P<0.05$,图 4)。

3 讨论

脓毒症是临床常见危重症,是指机体严重感染时,促炎反应以及抗炎反应被瀑布式激活,引起组织和器官发生严重损伤的综合征[10]。如果治疗和控制不及时,将进一步发展为脓毒性休克和多器官功能障碍综合征,病死率极高。

血管内皮屏障可以介导营养吸收及物质转运,对机体内环境稳态的维持起着至关重要的作用[11-12]。脓毒症时,机体产生的大量炎性因子及活性氧可以破坏细胞连接,使细胞间紧密连接蛋白 ZO-1 等降解,细胞间隙增大,血管发生严重渗漏,血液中的大量物质异常透过内皮屏障到达组织,导致患者器官功能严重损伤甚至死亡[13]。因此,研究如何有效地保护或改善脓毒症患者血管内皮屏障功能具有极其重要的临床意义。

右美托咪定是临床麻醉常用的镇静药物,近年来在脓毒症器官功能保护中的作用备受关注,SEZER 等[14]发现在脂多糖诱导的脓毒症大鼠模型中,通过输注右美托咪定能够减少肝窦处的充血扩张和在肝门的炎症反应,减轻肝脏损害。ZHAO 等[15]发现右美托咪定可以显著降低脓毒症早期炎症因子的释放,有效保护心肌。JIN 等[16]发现右美托咪定能够通过抑制炎性因子的释放,改善脓毒症导致的急性肾损伤。但是右美托咪定能否改善脓毒症血管内皮屏障功能,目前还不清楚。本研究发现脓毒症大鼠肠系膜微血管和肺血管通透性明显增加,存活率和存活时间明显下降;而右美托咪定可降低脓毒症大鼠肠系膜微血管和肺血管的通透性,显著提高脓毒症大鼠的存活率与存活时间;同时,离体实验结果显示:LPS 处理后肺静脉内皮细胞间连接断裂、消失,ZO-1 表达明显降低,TER 明显降低;而右美托咪定处理后细胞形态恢复,细胞间连接紧密,ZO-1 表达增加,且明显抑制了 LPS 所致的 TER 的下降。本研究发现右美托咪定可明显改善脓毒症大鼠的血管内皮屏障功能,并进一步发挥对脓毒症大鼠的保护作用。但右美托咪定是如何发挥对血管内皮屏障功能的保护作用,还有待进一步研究。

参考文献:

[1] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, PEAKE S L, *et al*. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.

[2] JAWAD I, LUKŠIĆ I, RAFNSSON S B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality[J]. J Glob Health, 2012, 2(1): 010404. DOI: 10.7189/jogh.02.010404.

[3] KOH I H, MENCHACA-DIAZ J L, KOH T H, *et al*. Microcirculatory evaluation in sepsis: a difficult task[J]. Shock, 2010, 34(Suppl 1): 27-33. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181e7e80c.

[4] NELSON L E, LU J, GUO T Z, *et al*. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects[J]. Anesthesiology, 2003, 98(2): 428-436. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00024.

[5] ZHANG J, JIANG H, LIU D H, *et al*. Effects of dexmedeto-

midine on myocardial ischemia-reperfusion injury through PI3K-Akt-mTOR signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(15): 6736-6743. DOI: 10.26355/eurrev_201908_18565.

[6] ZI S F, LI J H, LIU L, *et al*. Dexmedetomidine-mediated protection against septic liver injury depends on TLR4/MyD88/NF-κB signaling downregulation partly *via* cholinergic anti-inflammatory mechanisms[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105898. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105898.

[7] KUZGUN Ö, ÖZKARDEŞLER S, ÖZBILGIN Ş, *et al*. Effects of dexmedetomidine on renal ischaemia reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2018, 46(6): 462-469. DOI: 10.5152/TJAR.2018.62592.

[8] ZHU Y, WU H L, WU Y, *et al*. Beneficial effect of intermedin 1-53 in septic shock rats: contributions of rho kinase and BKCA pathway-mediated improvement in cardiac function[J]. Shock, 2016, 46(5): 557-565. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000639.

[9] 朱娱, 吴跃, 张杰, 等. 线粒体靶向抗氧化肽 SS-31 对脓毒症大鼠血管通透性的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(3): 199-205. DOI:10.16016/j.1000-5404.201808002.
ZHU Y, WU Y, ZHANG J, *et al*. The protective effect of Mitochondria-targeted peptide SS-31 on vascular permeability of sepsis rats[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(3): 199-205. DOI:10.16016/j.1000-5404.201808002.

[10] VINCENT J L, OPAL S M, MARSHALL J C, *et al*. Sepsis definitions: time for change[J]. Lancet, 2013, 381(9868): 774-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.

[11] MIRANDA M L, BALARINI M M, BOUSKELA E. Dexmedetomidine attenuates the microcirculatory derangements evoked by experimental Sepsis[J]. Anesthesiology, 2015, 122(3): 619-630. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000491.

[12] SCHMIDT K, HERNEKAMP J F, PHILIPSENBURG C, *et al*. Time-dependent effect of clonidine on microvascular permeability during endotoxemia[J]. Microvasc Res, 2015, 101: 111-117. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.07.002.

[13] ARMSTRONG S M, MUBAREKA S, LEE W L. The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza[J]. Antiviral Res, 2013, 99(2): 113-118. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.05.003.

[14] SEZER A, MEMIŞ D, USTA U, *et al*. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2010, 16(2): 108-112.

[15] ZHAO J, ZHOU C L, XIA Z Y, *et al*. Effects of dexmedetomidine on L-type calcium current in rat ventricular myocytes[J]. Acta Cardiol Sin, 2013, 29(2): 175-180.

[16] JIN Y H, LI Z T, CHEN H, *et al*. Effect of dexmedetomidine on kidney injury in Sepsis rats through TLR4/MyD88/NF-κB/iNOS signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 5020-5025. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18094.

(**收稿**:2019-09-29;**修回**:2019-12-09)

(编辑 王 红)