DOI:10.16016/j.2097-0927.202205043

右美托咪定对脓毒症大鼠肠道屏障功能的保护作用

周世洁[1,2],王 莉[2],刘良明[2],李 涛[2],闫 红[1] 400042 重庆,陆军特色医学中心:麻醉科[1],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肠道屏障的保护作用。**方法** 采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture,CLP)构建大鼠脓毒症模型。将SD大鼠按随机数字表法分为假手术(Sham)组、脓毒症(sepsis,Sep)组、常规治疗(conventional treatment,Ct)组、右美托咪定治疗(dexmedetomidine,Dex)组;观察不同处理组大鼠存活率及存活时间、肠道通透性、血二胺氧化酶(diamine oxidase,DAO)、前炎症细胞因子(TNF-α、IL-1β)水平、肠组织病理结构和肠道巨噬细胞M1型表型情况。培养离体巨噬细胞,根据处理方式不同分为正常对照(Control)组、脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)组、Dex组,观察右美托咪定对LPS刺激后对M1型巨噬细胞表型的影响。**结果** 与假手术组比较,脓毒症组大鼠存活率和存活时间显著降低($P<0.01$)、肠道通透性和血中前炎症细胞因子明显升高($P<0.01$),肠组织损伤严重,表现为肠绒毛萎缩、断裂,红细胞和炎性细胞浸润明显,肠道巨噬细胞iNOS表达增加;常规治疗组大鼠存活时间较脓毒症组有所延长,肠道通透性和血中前炎症细胞因子降低不明显,肠病理结构改善不显著,iNOS表达未见明显减少;与常规治疗组比较,右美托咪定组大鼠存活时间和存活率显著提高($P<0.05$),肠道通透性和血清前炎症细胞因子显著降低($P<0.01$),肠病理结构明显改善,iNOS表达减少。细胞实验结果显示:LPS刺激后,巨噬细胞M1型表型增多,iNOS表达明显增多,TNF-α释放显著增加($P<0.01$);与LPS组比较,右美托咪定组巨噬细胞iNOS表达明显减少,TNF-α a水平显著下降($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定能保护脓毒症大鼠肠道屏障功能,其机制可能与通过抑制巨噬细胞M1表型、抑制炎症反应有关。

[**关键词**] 右美托咪定;脓毒症;肠道屏障;巨噬细胞;前炎症细胞因子

[**中图法分类号**] R322.45; R631.2; R971.93 [**文献标志码**] A

Protective effect of dexmedetomidine on intestinal barrier function in septic rats

ZHOU Shijie[1,2], WANG Li[2], LIU Liangming[2], LI Tao[2], YAN Hong[1] [1]Department of Anesthesiology, [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injuries, Department of War Wound Shock and Transfusion, Institute of Surgery Research, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effect of dexmedetomidine (DEX) on intestinal barrier in septic rats. **Methods** Rat model of sepsis was induced by cecal ligation and puncture (CLP). SD rats were randomly divided into 4 groups: sham operation group, sepsis group, conventional treatment group and DEX group. The survival rate, survival time and blood levels of pro-inflammatory cytokines (TNF-α and IL-1β), while the intestinal permeability, blood diamine oxidase (DAO) level, pathological morphology of intestinal tissue and polarization of local intestinal macrophages were observed in the rats of different groups. Mouse macrophage line RAW264.7 were divided into control group, lipopolysaccharide (LPS) group and DEX group. The effect of DEX on the polarization of macrophages stimulated by LPS was determined in the cells of 3 groups. **Results** Compared with the sham group, the septic rats had significantly lower survival rate and shorter survival time ($P<0.01$), increased intestinal permeability and levels of pro-inflammatory

[**通信作者**] 闫 红,E-mail:cqyanhong@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

cytokines ($P<0.01$), serious intestinal injury (including intestinal villi atrophy and rupture, obvious infiltration of red blood cells and inflammatory cells), and enhanced iNOS expression in intestinal macrophages. Conventional treatment resulted in obviously longer survival time, but not significantly reduced intestinal permeability and pro-inflammatory cytokines, improved intestinal pathological structure, or expression of iNOS when compared with the rats in the sepsis group ($P<0.05$, $P<0.01$). *In vitro* experimental results showed that LPS stimulation induced the macrophages polarized to M1 phenotype, increased production of iNOS and TNF-α release ($P<0.01$). DEX treatment significantly decreased iNOS expression and TNF-α level when compared with the cells of the LPS group ($P<0.05$). **Conclusion** DEX protects the intestinal barrier function and attenuates intestinal injury in septic rats, which may be associated with its inhibition of M1 phenotype macrophage and inflammatory response.

[**Key words**] dexmedetomidine; sepsis; intestinal barrier; macrophages; pro-inflammatory cytokines

Corresponding author: YAN Hong, E-mail: cqyanhong@163.com

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍[1-2]。长时间以来,肠道被认为在脓毒症的发生发展过程中起着至关重要的作用,是引起多器官功能障碍综合征的助推器[3]。脓毒症时产生的前炎症细胞因子,包括 TNF-α、IL-1β 等会引起肠绒毛损伤萎缩、肠上皮细胞凋亡,导致肠道屏障功能破坏、通透性增加,肠道细菌及其释放的内毒素进入血液循环,引起肠源性感染,对脓毒症患者造成致命打击[4]。因此研究脓毒症肠道屏障功能保护措施对提高脓毒症患者救治率有重要意义。

右美托咪定是一种高效、高选择性的 α2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静良好、易唤醒、不引起明显呼吸抑制、显著减少患者术后谵妄等作用,目前广泛应用于重症和围术期患者[5-6]。近年来研究报道右美托咪定对脓毒症引起的器官功能损伤具有保护作用[7-8],但右美托咪定对脓毒症肠道屏障功能是否具有保护作用,目前尚不清楚。对此,本研究采用大鼠盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)构建脓毒症模型和 LPS 处理的细胞(RAW264.7)模型,观察右美托咪定对脓毒症大鼠肠道通透性、前炎症细胞因子、肠道病理结构、巨噬细胞极化等的影响,探究其对脓毒症大鼠肠道屏障功能的保护作用及机制,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

成年雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量(200±20)g,由陆军特色医学中心实验动物中心提供。盐酸右美托咪定注射液购自中国扬子江药业集团有限公司;伊文思蓝(Evans blue, EB)、iNOS 抗体购自美国 Sigma 公司;二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)ELISA 试剂盒购自 Elabsicence 公司;2,6-二异丙基苯胺(2,6-diisopropylaniline, DAPI)购自美国 Aabcam 公司。

1.2 大鼠脓毒症模型制备

大鼠术前 12 h 禁食,自由饮水。根据本实验室前期报道的方法[9],用 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔麻醉,制作脓毒症模型。脓毒症模型术后 12 h,观察大鼠平均动脉压(mean arterial blood pressure, MAP),MAP 下降 30%及以上,认为模型制备成功。

1.3 实验方案

1.3.1 实验设计与分组 128 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为 4 组,每组 32 只大鼠。假手术(Sham)组:仅开腹关腹,不做盲肠结扎穿孔术;脓毒症组(sepsis, Sep 组):采用盲肠结扎穿孔术建立脓毒症模型;常规治疗组(conventional treatment, Ct 组):在脓毒症组建模术后 12 h,经股静脉插管输注林格氏液(35 mL/kg)+血管活性药物多巴胺(1.75 mg/kg),输注速度为 2.5 mL/h,同时肌注抗生素头孢呋辛纳(100 mg/kg);右美托咪定组(Dex 组):在盲肠结扎穿孔术前 30 min,经尾静脉注射右美托咪定(10 μg/kg),术后 12 h,在常规治疗基础上经股静脉输注右美托咪定(10 μg/kg)。实验分为 3 批:第 1 批(每组 16 只)用于观察 SD 大鼠 24 h 存活时间和存活率;第 2 批(每组 8 只)在复苏完成后用于检测 SD 大鼠肠道通透性和小肠病理变化;第 3 批(每组 8 只)在复苏结束后用于检测血浆中前炎症细胞因子水平和肠道巨噬细胞极化情况。

1.3.2 RAW264.7 细胞模型构建 将 RAW264.7 巨噬细胞分为 3 组,正常对照(Control)组:PBS 清洗培养皿后,更换为无血清培养基培养 12 h;脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)组:PBS 清洗培养皿后,更换为无血清培养基,并加入 500 ng/mL LPS 处理 12 h;Dex

组:PBS 清洗培养皿后,替换为无血清培养基,然后给予 1 μmol/L 右美托咪定,待 30 min 后,再加入 500 ng/mL LPS 处理 12 h。实验前 1 d 将 RAW264.7 细胞接种于培养皿内,每个培养皿细胞数为 1×10^6/mL。取细胞上清液用于测定细胞上清液中前炎症细胞因子(TNF-α)水平。

1.4 检测指标

1.4.1 存活时间和存活率 脓毒症大鼠复苏完成后,拔出股静脉插管同时结扎血管,并逐层缝合伤口。然后将大鼠放回笼中正常饲养,自由进食饮水,每 30 min 观察 1 次,直至复苏后 24 h,记录大鼠的存活时间和存活率。

1.4.2 肠道通透性 为观察右美托咪定对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用,分别采用 EB 灌注肠腔测定肠组织的通透性和取静脉血检测 DAO 含量,观察肠道通透性。脓毒症大鼠复苏完成后,取静脉血 1 mL,室温下静置 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清,ELISA 试剂盒检测血中 DAO 含量。另取一段长约 7 cm 的小肠,用 PBS 冲洗干净肠腔并制备成肠囊,注入 0.2 mL 1.5% 的 EB 溶液,37 ℃水浴 30 min,打开肠囊,PBS 冲洗至冲洗液澄清后 50 ℃干燥 24 h,记录肠干质量,加入甲酰胺溶液于 50 ℃孵育 24 h,用酶标仪检测上清,读取波长 650 nm 处的光密度值,根据 $D(650)$ 值计算肠组织中 EB 含量。

1.4.3 肠组织病理结构 脓毒症大鼠复苏完成后,将其麻醉固定,开腹,取一段肠组织用 PBS 冲洗干净后,置于 4% 多聚甲醛中固定,常规脱水、包埋、切片、HE 染色,用光学显微镜观察肠组织病理结构情况。

1.4.4 血清前炎症细胞因子 复苏完成后,经静脉取血 2 mL,室温下静置 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清,采用 ELISA 法检测大鼠血清中 TNF-α、IL-1β 含量。

1.4.5 免疫荧光观察肠道巨噬细胞 iNOS 表达 复苏完成后,将大鼠麻醉固定开腹,取一段肠组织,用冰 PBS 冲洗肠腔,放入 4% 多聚甲醛中固定 24 h,20% 蔗糖脱水 24 h 后,换用 30% 蔗糖脱水 24 h,待样本沉底后,用 OCT 包埋,做冰冻切片(切片厚度为 20 μm)。PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,3% 过氧化氢处理 10 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,滴加羊血清室温下封闭 30 min,吸去多余液体,滴加稀释的一抗(iNOS,1∶200),4 ℃过夜,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,滴加与一抗相对于的荧光二抗,室温下避光孵育 1 h,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,DAPI(1∶50)37 ℃避光反应 10 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。在 Leica 激光共聚焦显微镜下观察 iNOS 的表达。

1.4.6 免疫荧光观察离体巨噬细胞 iNOS 表达 将 RAW264.7 细胞接种至共聚焦培养皿,待细胞生长良好后,弃培养基,用 4% 多聚甲醛固定 30 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,滴加羊血清室温下封闭 30 min,吸去多余液体,滴加稀释的一抗(iNOS,1∶200),4 ℃过夜,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,滴加与一抗相对于的荧光二抗,室温下避光孵育 1 h,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,DAPI(1∶50)37 ℃避光反应 10 min,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。在 Leica 激光共聚焦显微镜下观察 iNOS 的表达。

1.4.7 细胞上清前炎症细胞因子水平检测 收集各组细胞上清液,依据 ELISA 试剂盒方法检测细胞上清液中 TNF-α 含量。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,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。

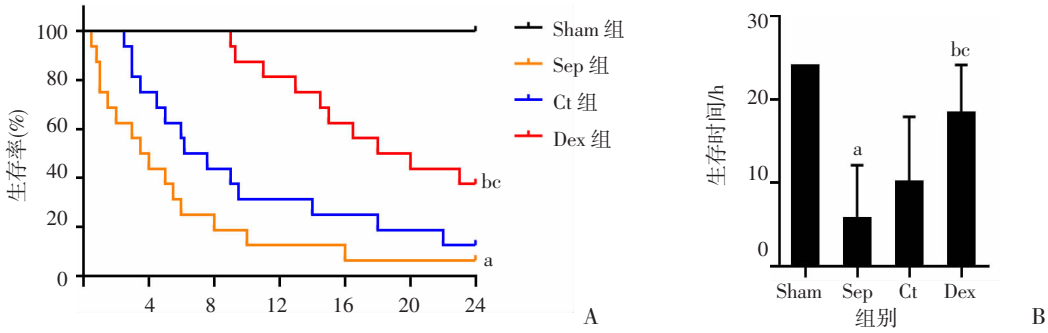
2 结果

2.1 右美托咪定对脓毒症大鼠存活时间和存活率的影响

脓毒症组大鼠 24 h 存活 1 只,存活率为 6.25%,存活时间为(5.70±6.36)h;常规液体治疗组大鼠 24 h 存活 2 只,存活率为 12.50%,存活时间为(10.10±7.80)h,与脓毒症组相比,存活时间有所增加;右美托咪定治疗组大鼠 24 h 存活 6 只,存活率为 37.50%,存活时间为(18.30±5.80)h,存活率较常规治疗组显著提高,存活时间明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$,图 1)。

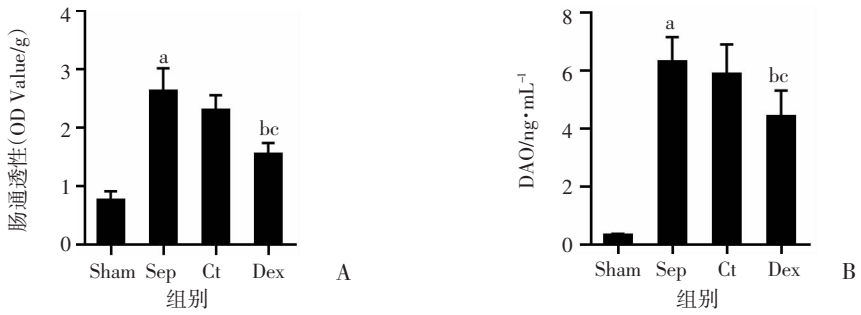
2.2 右美托咪定对脓毒症大鼠肠道通透性的影响

EB 灌注肠腔结果发现:脓毒症后大鼠肠组织渗漏明显,与假手术组相比差异有统计学意义($P<0.01$);常规液体治疗后,肠道屏障功能有部分改善;经右美托咪定治疗后,脓毒症大鼠肠屏障功能明显改善,与常规治疗组相比,差异有统计学意义($P<0.01$,图 2A)。假手术组大鼠血中 DAO 含量为(0.34±0.04)ng/mL,与假手术组比较,脓毒症组大鼠血中 DAO 含量明显增加,为(6.32±0.83)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.01$);常规治疗组大鼠血中 DAO 含量为(5.89±1.01)ng/mL,与脓毒症组相比差异无统计学意义($P>0.05$);右美托咪定可明显降低血中 DAO 含量,其值为(4.47±0.81)ng/mL,与常规治疗组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(图 2B)。



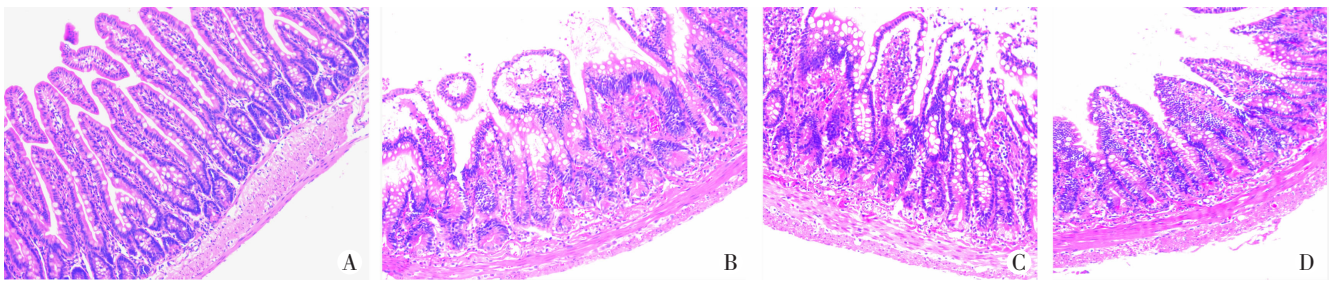
a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.05$,与 Ct 组比较; c:$P<0.01$,与 Sep 组比较

图 1 右美托咪定对脓毒症大鼠生存率(A)和生存时间(B)的影响 ($\bar{x}\pm s$,$n=16$)



a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.05$,与 Ct 组比较; c:$P<0.01$,与 Sep 组比较

图 2 右美托咪定对脓毒症大鼠肠道通透性(A)与二胺氧化酶(B)的影响 ($\bar{x}\pm s$,$n=8$)



A: Sham 组;B:Sep 组;C:Ct 组;D:Dex 组

图 3 右美托咪定对脓毒症大鼠肠道组织结构的影响 (HE×200)

2.3 右美托咪定对脓毒症大鼠肠组织结构的影响

肠组织 HE 染色结果显示:假手术组大鼠肠绒毛结构完整清晰,柱状上皮细胞排列整齐,未见红细胞及炎性细胞浸润;脓毒症组肠绒毛萎缩、断裂,红细胞和炎性细胞浸润明显;常规治疗组未见明显改善;右美托咪定治疗后,肠绒毛萎缩情况明显好转,肠绒毛排列整齐,红细胞及炎性细胞浸润减少,肠组织结构显著恢复,提示右美托咪定改善了脓毒症大鼠肠病理损伤(图 3)。

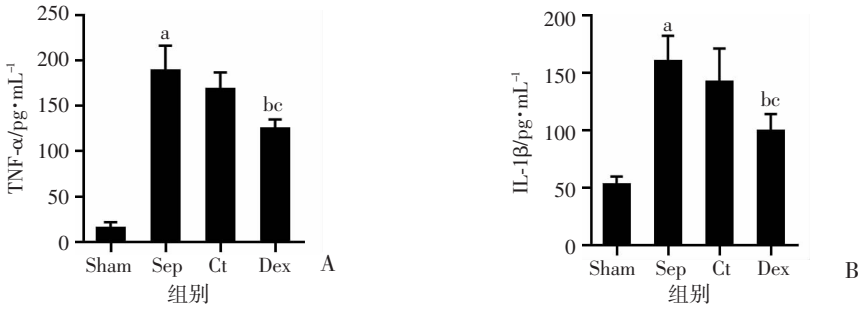
2.4 右美托咪定对脓毒症大鼠血前炎症细胞因子水平的影响

与假手术组相比,脓毒症组大鼠血清前炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 明显增加,差异有统计学意义($P<0.01$);常规治疗组大鼠血清前炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 有一定程度下降,与脓毒症组相比,降低比例为 10.56%,无显著性差异($P>0.05$);右美托咪定治疗后,大鼠血清前炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 下降明显,与脓毒症组比较,降低比例为 33.93%,与常规治疗组相比,降低比例为 26.13%($P<0.01$),见图 4。

2.5 右美托咪定对 M1 型巨噬细胞的影响

肠道巨噬细胞极化类型的免疫荧光染色结果提示:Dex 能抑制巨噬细胞向 M1 型极化(图 5)。脓毒症组大鼠肠道巨噬细胞 iNOS 表达增加,提示脓毒症后肠道巨噬细胞 M1 型的数量增多;与脓毒症组相比,常

规治疗组大鼠肠道巨噬细胞 iNOS 表达未见明显减少;右美托咪定组大鼠肠道巨噬细胞 iNOS 表达则明显减少,提示 M1 型巨噬细胞数量减少。RAW264.7 细胞实验结果显示:LPS 刺激后,RAW264.7 细胞 iNOS 明显增多、TNF-α 分泌显著增加($P<0.01$),经右美托咪定处理后,RAW264.7 细胞 iNOS 表达和 TNF-α 水平均明显降低($P<0.05$),见图 6、7。说明右美托咪定可抑制巨噬细胞 M1 表型,抑制前炎症细胞因子释放。



a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.01$,与 Ct 组比较;c:$P<0.01$,与 Sep 组比较

图 4　右美托咪定对脓毒症大鼠前炎症细胞因子 TNF-α(A)、IL-1β(B)水平的影响　($\bar{x}\pm s$,$n=8$)

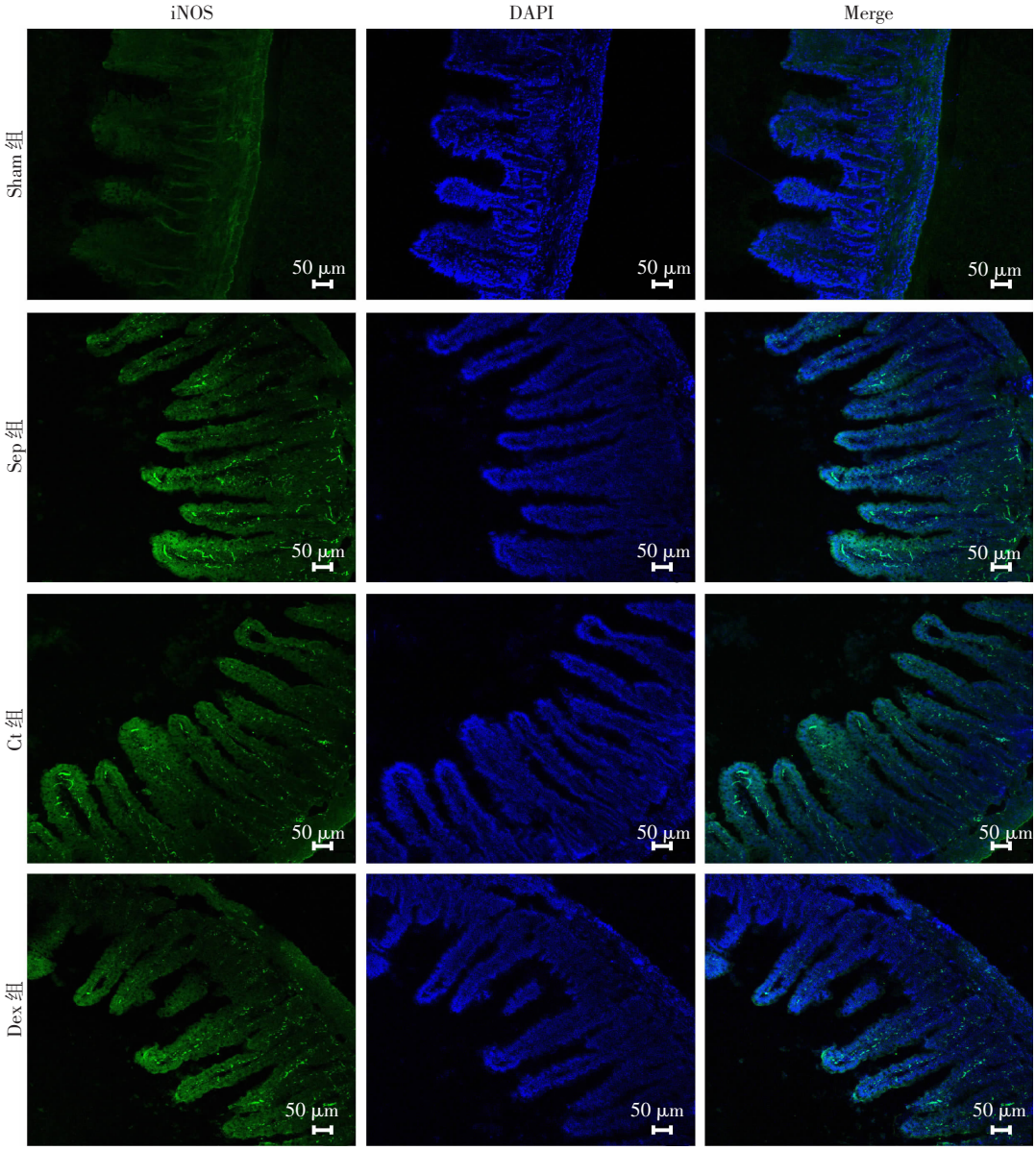


图 5　免疫荧光观察肠道巨噬细胞 iNOS 的表达

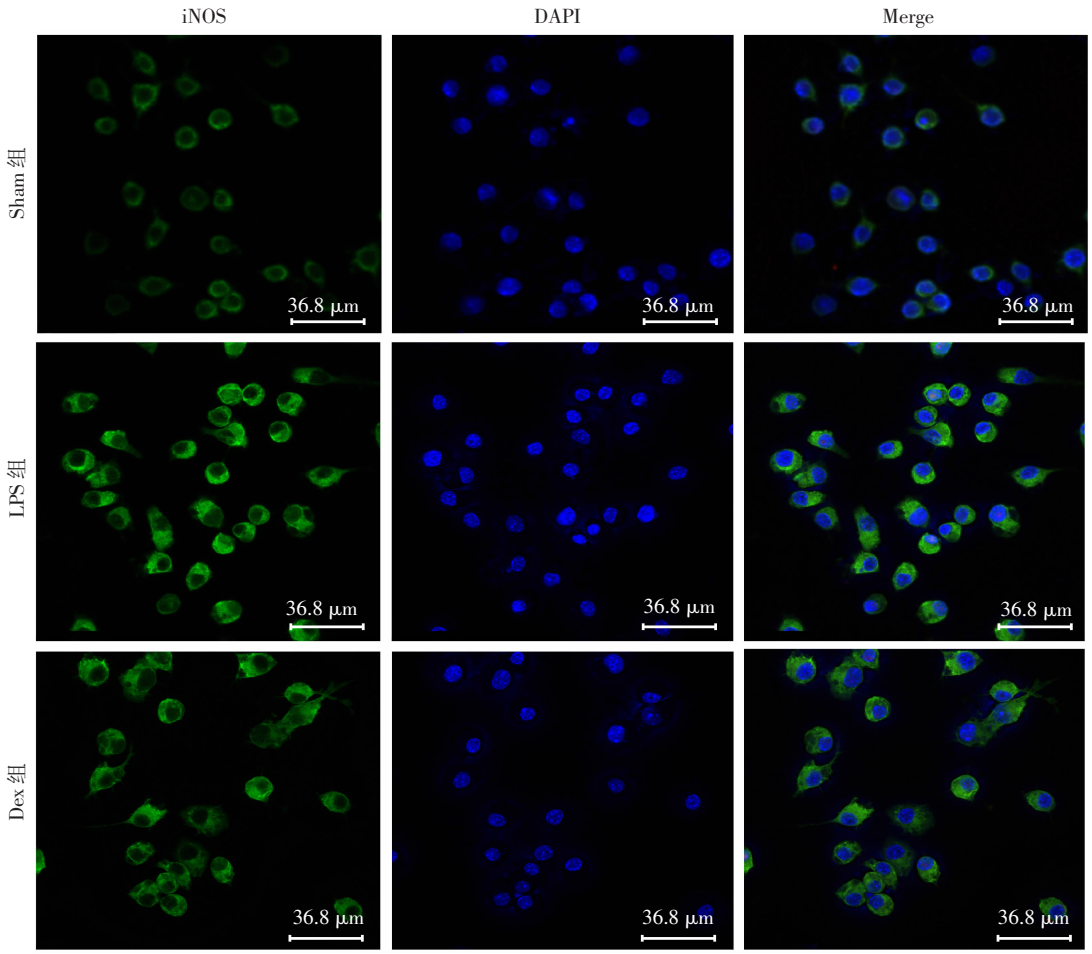
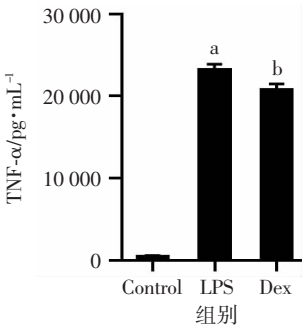


图 6 免疫荧光观察离体巨噬细胞 iNOS 的表达



a:$P<0.01$,与 Control 组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 组比较

图 7 细胞上清液中 TNF-α 的水平 ($\bar{x}\pm s$,$n=3$)

3 讨论

脓毒症表现为机体对感染的免疫反应失调,具有很高的发病率和死亡率,是重症监护病房住院患者死亡常见原因之一,肠道屏障功能受损在脓毒症病程发展中具有重要作用。脓毒症后肠道通透性明显增加,肠道内有毒物质进入血液循环,进一步加重脓毒症病情的发展[10]。

右美托咪定是临床常用的麻醉镇静药物,近年来越来越多的研究表明右美托咪定对器官功能具有保护作用。SHE 等[11]发现右美托咪定对脓毒症大鼠血管内皮屏障具有保护作用,其机制与保护线粒体功能有关。ZHANG 等[12]发现右美托咪定能增加肠上皮细胞间紧密连接蛋白的表达并减少细胞凋亡,改善肠道损伤。右美托咪定对脓毒症器官功能的保护作用与它能抑制炎症有关,MEI 等[13]证实 Dex 可显著抑制脓毒症大鼠炎症反应而改善脑功能。本研究发现:脓毒症大鼠血清前炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 明显增加,而右美托咪定可显著降低上述炎症细胞因子水平,改善肠道屏障功能,提高脓毒症大鼠的存活率和存活时间。但右美托咪定是如何降低脓毒症后肠道炎症反应的呢?

巨噬细胞是一种异质性极强的免疫细胞,不同病理刺激条件下巨噬细胞会极化为不同的类型,在机体炎症反应中发挥重要作用[14]。巨噬细胞极化类型主要包括经典激活的巨噬细胞(M1)和交替激活的巨噬细胞(M2)。M1 型巨噬细胞主要由脂多糖(LPS)活

化,分泌促炎细胞因子(TNF-α、IL-1β),在脓毒症过度炎症期激发机体免疫应答,引起免疫功能紊乱;M2 型巨噬细胞则主要由 IL-4、干扰素 γ(interferon-γ, IFN-γ)激活,释放抗炎因子 IL-10 等限制炎症,促进组织修复以及受伤区域的愈合[15]。本研究选取肠道巨噬细胞作为研究对象,探究 Dex 对 M1 型巨噬细胞极化的影响。整体实验结果发现 Dex 能显著降低促炎因子 TNF-α、IL-β 释放,抑制肠道巨噬细胞的 M1 极化,M1 型标志物 iNOS,TNF-α 表达减少。细胞实验发现 Dex 能抑制 RAW264.7 细胞向 M1 型极化、降低炎症细胞因子的水平。研究结果提示,Dex 在脓毒症中发挥的抑炎效应,可能与其抑制巨噬细胞向 M1 极化相关。

综上所述,本研究发现右美托咪定对脓毒症引起的肠道屏障功能损伤具有保护作用,其机制可能与右美托咪定抑制肠道巨噬细胞向 M1 型极化,降低炎症反应有关。这在一定程度上阐释了 Dex 通过抑炎效应发挥对器官功能保护作用的机制,为脓毒症的器官功能保护提供防治措施。但 Dex 是否会促进肠道巨噬细胞向 M2 型极化,以及 Dex 如何调控巨噬细胞极性的机制,还有待进一步研究。

参考文献:

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *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.

[2] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, *et al*. sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.

[3] FAY K T, FORD M L, COOPERSMITH C M. The intestinal microenvironment in sepsis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(10 Pt B): 2574-2583. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.03.005.

[4] HAAK B W, WIERSINGA W J. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135-143. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4.

[5] BARENDS C R M, ABSALOM A, VAN MINNEN B, *et al*. Dexmedetomidine versus midazolam in procedural sedation. A systematic review of efficacy and safety[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169525. DOI: 10.1371/journal.pone.0169525.

[6] MOMENI M, KHALIFA C, LEMAIRE G, *et al*. Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2021, 126(3): 665-673. DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.041.

[7] XU J J, LEI S Q, YE G. Dexmedetomidine attenuates oxidative/nitrative stress in lung tissues of septic mice partly via activating heme oxygenase-1[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 3071-3077. DOI: 10.3892/etm.2019.7911.

[8] WANG C Y, YUAN W L, HU A M, *et al*. Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1): 175-184. DOI: 10.3892/mmr.2020.11114.

[9] 佘汉, 房贺, 李涛, 等. 右美托咪定对脓毒症大鼠血管内皮屏障功能的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(4): 334-341. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201909226.
SHE H, FANG H, LI T, *et al*. Protective effect of dexmedetomidine on endothelial barrier function in rats with sepsis[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(4): 334-341. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201909226.

[10] ADELMAN M W, WOODWORTH M H, LANGELIER C, *et al*. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.

[11] SHE H, ZHU Y, DENG H Y, *et al*. Protective effects of dexmedetomidine on the vascular endothelial barrier function by inhibiting mitochondrial fission via ER/mitochondria contact[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 636327. DOI: 10.3389/fcell.2021.636327.

[12] ZHANG Y N, CHANG Z N, LIU Z M, *et al*. Dexmedetomidine alleviates gut-vascular barrier damage and distant hepatic injury following intestinal ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Anesth Analg, 2022, 134(2): 419-431. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005810.

[13] MEI B, LI J, ZUO Z Y. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central α2A adrenoceptor[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 296-314. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.008.

[14] ATRI C, GUERFALI F Z, LAOUINI D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1801. DOI: 10.3390/ijms19061801.

[15] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, *et al*. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. Immunology, 2018, 154(2): 186-195. DOI: 10.1111/imm.12910.

(收稿:2022-05-10;修回:2022-07-18)
(编辑 汪勤俭)