doi:10.11659/jjssx.04E019143

·基础研究·

丙泊酚对呼吸机所致肺损伤大鼠的保护作用及机制

杨 帆[1],曾广大[2],张 超[2],杨再兴[1] (1.陆军军医大学第一附属医院老年医学科,重庆 400038;2.陆军军医大学第一附属医院全科医学系,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探索丙泊酚对呼吸机所致肺损伤(VILI)模型大鼠的保护作用,并分析其调控机制。**方法** 利用大潮气量通气建立肺损伤模型,将30只SD大鼠随机分为假手术组、模型组和丙泊酚组,每组10只。检测大鼠肺组织湿/干重比(W/D)、大鼠肺组织形态学变化情况、大鼠肺组织中TNF-α和IL-6含量以及JAK、STAT3 mRNA和蛋白水平,并比较3组大鼠肺组织中SOD、MDA的含量。**结果** 与假手术组相比,模型组W/D明显较高,肺组织病理学形态较差,肺组织中TNF-α和IL-6含量明显较高,JAK、STAT3 mRNA水平较高,p-JAK、p-STAT3蛋白水平较高,MDA的含量较高,而SOD的含量较低,以上差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,丙泊酚组W/D明显较低,肺组织形态学得到改善,肺组织中TNF-α和IL-6含量明显较低,JAK、STAT3 mRNA水平较低,p-JAK、p-STAT3蛋白水平较低,MDA的含量较低,SOD的含量较高,以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丙泊酚对VILI模型大鼠具有减弱炎症反应的作用,其机制可能与抑制JAK/STAT3信号通路有关。

[关键词] 丙泊酚;呼吸机所致肺损伤;炎症反应;JAK/STAT3信号通路;机械通气;肺水肿
[中图分类号] R563 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-04-24

Protective effects and mechanism of propofol on the model of ventilator-induced lung injury rats

YANG Fan[1],ZENG Guang-da[2],ZHANG Chao[2],YANG Zai-xing[1] (1.Department of Geriatric Medicine,First Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing 400038,China;2.Department of General Medicine,First Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing 400038,China)

Abstract: Objective To explore the protective effects and underlying mechanism of propofol on the model of ventilator-induced lung injury rats. **Methods** The model of lung injury was established by high tidal volume ventilation, and the 30 SD rats were randomly divided

[基金项目] 国家自然科学基金(81071537)
[通信作者] 杨再兴,E-mail:2464629225@qq.com

[4] Tantawy AA,Askar SM,Amer HS,et al. Hyoid bone suspension as a part of multilevel surgery for obstructive sleep apnea syndrome[J]. Int Arch Otorhinolaryngol,2017,22(3):266-270. doi:10.1055/s-0037-1607227.
[5] 陈禄仕,陆绍兴,郭金昌,等.舌骨体与舌骨大角连结方式的观察及分析[J].中国法医学杂志,2013,28(1):64-65. doi:10.13618/j.issn.1001-5728.2013.01.015.
[6] Auvenshine RC,Pettit NJ. The hyoid bone:an overview[J]. Cranio,2020,38(1):6-14. doi:10.1080/08869634.2018.1487501.
[7] 蒋英英,胥 欣,胡温庭.锥形束CT测量山东地区6~19岁正常骨面型儿童青少年的舌骨位置[J].中国组织工程研究,2015,19(42):6753-6758. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.42.006.
[8] Hatakeyama H,Fujima N,Tsuchiya K,et al. Osteoradionecrosis of the hyoid bone after intra-arterial chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer:MR imaging findings[J]. Cancer Imaging,2017,17(1):22. doi:10.1186/s40644-017-0123-7.
[9] Keerthi R,Quadri A. Hyoid bone fracture:associated with head and neck trauma:a rare case report[J]. J Maxillofac Oral Surg,2016,15(Suppl 2):249-252. doi:10.1007/s12663-015-0761-x.
[10] Gnanadev R,Iwanaga J,Loukas M,et al. An unusual finding of the hyoid bone[J]. Cureus,2018,10(9):e3365. doi:10.7759/cureus.3365.
[11] Yamazaki Y,Tohara H,Hara K,et al. Excessive anterior cervical muscle tone affects hyoid bone kinetics during swallowing in adults[J]. Clin Interv Aging,2017,12:1903-1910. doi:10.2147/cia.s143175.
[12] 段冲昌,李 吉,冯 洪,等.舌骨的测量[J].解剖学杂志,1995,18(4):375-376.
[13] Kim DI,Lee UY,Park DK,et al. Morphometrics of the hyoid bone for human sex determination from digital photographs[J]. J Forensic Sci,2006,51(5):979-984. doi:10.1111/j.1556-4029.2006.00223.x.
[14] Fakhry N,Puymerail L,Michel J,et al. Analysis of hyoid bone using 3D geometric morphometrics:an anatomical study and discussion of potential clinical implications[J]. Dysphagia,2013,28(3):435-445. doi:10.1007/s00455-013-9457-x.
[15] 明登富,袁琼兰,佘崇材.舌骨的形态及其临床意义[J].四川解剖学杂志,1994,2(2):89-94.
[16] 夏 东,刘建平,植金兴,等.舌骨形态的CT研究[J].临床放射学杂志,2001,20(9):723-724. doi:10.13437/j.cnki.jcr.2001.09.037.
[17] 王 杰,陈禄仕,陆绍兴,等.舌骨形态特征及其性别差异[J].法医学杂志,2013,29(3):176-179. doi:10.3969/j.issn.1004-5619.2013.03.005.
[18] 张朝佑.人体解剖学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1998:80.
[19] 柏树令.系统解剖学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:20.
[20] Moore K,Dalley A,Agur A. Clinically oriented anatomy[M]. 6th ed. Baltimore,MD:Lippincott Williams &Wilkins,2009:1001.
[21] Tamimi D,Hatcher D. Specialty imaging:temporomandibular joint[M]. Philadelphia,PA:Elsevier,2016:320-325.

(编辑:刘 艺)

into the sham operation group, the model group and the propofol group, with 10 rats in each group. The wet/dry weight ratio (W/D) of rat lung tissue, the lung histomorphological changes of rats, the contents of TNF-α and IL-6, the levels of JAK, STAT3 mRNA and protein, and the contents of SOD and MDA in the lung tissues of the rats in the three groups were detected. **Results** After treatment for the model group, there were higher W/D value, poorer pathological histology of lung, higher contents of TNF-α and IL-6 in lung tissues, higher levels of JAK, STAT3 mRNA, higher p-JAK, p-STAT3 protein levels, higher SOD, and lower MDA, with statistically significant differences compared to those in the sham operation group ($P < 0.05$). After treatment for the propofol group, there were lower W/D value, better pathological histology of lung, lower contents of TNF-α and IL-6 in lung tissues, lower levels of JAK, STAT3 mRNA, lower p-JAK, p-STAT3 protein levels, lower SOD, and higher MDA, with statistically significant differences compared to those in the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** Propofol can inhibit the inflammatory response in the model of ventilator-induced lung injury rats, and the underlying mechanism may be related to inhibiting JAK/STAT3 signaling pathway.

Keywords: propofol; ventilator-induced lung injury; inflammatory response; JAK/STAT3 signaling pathway; mechanical ventilation; pulmonary edema

在急救和危重患者抢救中,机械性通气技术的临床应用尤为重要,而呼吸机所致肺损伤(ventilator-induced lung injury,VILI)则是危重患者进行机械通气支持治疗时常见的严重并发症,在呼吸机广泛使用的今天,重症患者 VILI 发生率可高达 21%[1]。研究表明,患者接受治疗前使用呼吸机进行大潮气量通气会导致肺部不同程度的损伤[2-3]。临床上主要以 CO_2 吸入、抗炎治疗及肾上腺素受体药物治疗、肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物治疗为主,但目前尚无一种药物可特异性改善 VILI 的预后。因此,研究 VILI 的发病机制和防治措施对患者预后及改善呼吸机的使用效果具有重要意义。VILI 以往被认为是由于频率过快、通气量过高等不恰当的设置引起肺内或气道内容量或压力过大而导致的损伤[4]。近年来研究发现,VILI 发病过程中涉及大量炎症因子的活化和释放,说明炎症反应在 VILI 的发生与发展中起重要作用[5-6]。

丙泊酚为一种烷基酸类短效静脉镇静剂,目前被用于麻醉的维持和诱导,特别适用于外科小手术、门诊活体检查以及危重监护病房患者的镇静[7-8]。通常情况下,在使用丙泊酚 1 min 内即可进入睡眠状态,丙泊酚可由肝代谢,代谢物随尿液排出。研究发现丙泊酚对呕吐、免疫反应、焦虑、疼痛均有一定的改善作用,对神经系统也具有一定保护作用,其作用已经在多种体内模型得到了验证[9-10]。但关于丙泊酚对 VILI 的保护作用的机制研究却少有报道。因此,本研究拟利用大潮气量通气法制备 VILI 大鼠模型,以探究丙泊酚对其保护作用和潜在的调控机制。

1 资料与方法

1.1 实验资料

SD 大鼠 30 只,雄性,体质量(220±20)g,购自广州中医药大学实验动物中心,许可证号:SCXK(粤)2008-0020。将大鼠随机分为假手术组、模型组、丙泊酚组,每组 10 只。

丙泊酚注射液购自西安力邦制药有限公司,SOD、MDA 试剂盒购自南京建成生物工程研究所,RNA 提取试剂盒购自美国 Thermo 公司,PCR 引物购自美国 Invitrogen 公司,p-JAK、p-STAT3、β-actin 一抗、HRP 标记二抗购自美国 CST 公司,ECL 化学发光检测试剂盒购自美国 Amersham 公司。

RT-PCR 仪、电泳仪、转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司,紫外检测仪购自上海嘉鹏科技有限公司,涡旋仪器购自美国 Thermo 公司,凝胶成像仪购自南京世研仪器设备有限公司,小动物呼吸机购自美国 Harvard 公司,超低温冰箱购自青岛海尔股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 制备 VILI 大鼠模型 采用 13.3% 乌拉坦与 0.5% 氯醛糖联合注射麻醉大鼠,起效后固定大鼠,对大鼠皮毛消毒处理,切开气管,将 16 G 静脉穿刺留置导管插入大鼠气管内,连接小动物呼吸机进行机械通气。假手术组大鼠麻醉后切开气管,但不进行机械通气;模型组潮气量设定为 30 mL/kg;丙泊酚组在进行机械通气的同时静脉注射丙泊酚,剂量为 8 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$,通气时长为 2 h[11]。实验结束后,处死大鼠,提取大鼠肺组织,左侧肺组织用 4% 多聚甲醛溶液固定,右侧肺组织置于 -80 ℃冰箱内保存,备用。

1.2.2 HE 染色法检测大鼠 VILI 情况 将左侧肺组织从 4% 多聚甲醛中取出,进行脱水处理后,用石蜡包埋,切片。然后对切片进行修剪、脱水、二甲苯透明处理,然后用苏木素溶液、伊红溶液进行染色,在显微镜下观察染色情况。

1.2.3 ELISA 法检测大鼠肺组织中 TNF-α 和 IL-6 含量 将右侧部分肺组织从 -80 ℃冰箱中取出后,放室温平衡 30 min,根据说明书要求配制标准品梯度

稀释液,计算蛋白浓度。加入生物素化抗体工作液和酶结合物工作液,37 ℃恒温作用 90 min。然后,加入洗涤液清洗,甩净每孔内液体,再加入 100 μL 显色液,避光孵育 15 min,加入 50 μL 终止液终止反应,通过酶标仪检测 450 nm 波长处吸光度。

1.2.4　肺组织 SOD 和 MDA 活性的检测　取大鼠右侧部分肺组织,在生理盐水中预冷去除残留血,滤纸吸干,用电动匀浆器在 4 ℃下制成肺组织 10% 的匀浆。然后以 4 000 r/min 离心 12 min。最后取上清液测 SOD 活性及 MDA 含量。

1.2.5　大鼠肺组织湿/干重比(W/D)检测　取大鼠右侧部分肺组织,用冷生理盐水冲去残血,滤纸吸干水分,在分析天平上精确称量作为湿重。然后放入 80 ℃烤箱烘干,72 h 后称重作为干重。

1.2.6　RT-PCR 法检测大鼠肺组织中 JAK、STAT3 mRNA 水平　用 TRIzol 裂解液提取各组大鼠肺组织总 RNA,之后加入氯仿、预冷异丙醇,出现棉絮状白色沉淀后离心,取上清液。并测得所提 RNA 质量浓度,稀释至 1 μg/μL。根据反转录试剂盒说明书,对所提 RNA 进行反转录成 cDNA,然后再进行 PCR 扩增反应,引物信息见表 1。退火温度为 58 ℃,进行 30 个循环。PCR 扩增反应结束后,对 PCR 产物进行 1% 琼脂糖凝胶电泳,在凝胶成像仪下观察电泳结果。

表 1　引物信息

名称	列表	序列
JAK1	Forward	5′TGG AGG TAA CCA CAT AGC 3′
	Reverse	5′CCG AGA ACC CAA ATA GTC 3′
STAT3	Forward	5′ACC AGC AGT ATA GCC GCT TC 3′
	Reverse	5′GCC ACA ATC CGG GCA ATC T 3′
β-actin	Forward	5′ GGG AAA TCG TGC GTG ACA 3′
	Reverse	5′ TCA GGA GGA GCA ATG ATC TTG 3′

1.2.7　Western blot 法检测大鼠肺组织中 p-JAK、p-STAT3蛋白水平　称取 100 mg 肺组织,用蛋白裂解液裂解,12 000 r/min 低温离心 15 min,取上清液。用 BCA 法检测蛋白浓度,上样质量为50 μg,根据蛋白浓度加入对应体积。用 8% SDS-PAGE 凝胶电泳,湿转至 PVDF 膜,然后用 5% 脱脂奶粉溶液封闭 1 h,TBST 液清洗,然后加入一抗(p-JAK,1∶1000;p-STAT3,1∶1 000),4 ℃孵育过夜。第 2 天,洗掉一抗后,加入二抗孵育 1 h,再用 TBST 液清洗,使用 ECL 显色,在凝胶成像系统中曝光,观测结果,用 ImageJ 软件分析条带图。

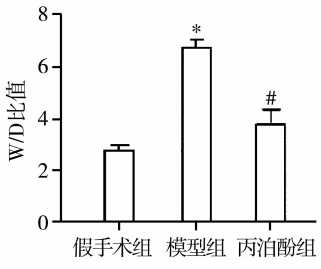
1.3　统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析和处理,各组数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义,$P<0.01$表示差异具有极显著性统计学意义。

2　结果

2.1　丙泊酚降低 VILI 模型大鼠 W/D 指数

与假手术组相比,模型组大鼠 W/D 指数明显较高($P<0.05$);与模型组相比,丙泊酚组 W/D 指数明显较低($P<0.05$),说明丙泊酚可抑制大潮气量通气所致肺组织中水分增加现象(图 1)。



*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 1　各组大鼠肺组织 W/D 指数比较

2.2　丙泊酚改善大鼠 VILI 病理学形态

HE 结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠肺组织病理学形态变化较明显,肺泡间隔变宽,肺泡中有大量渗液存在,有出血和炎性细胞浸润;而与模型组相比,丙泊酚组大鼠肺组织病理学形态得到明显改善,说明丙泊酚可明显改善肺泡腔内出现的水肿及出血(图 2)。

2.3　丙泊酚减少大鼠肺组织中 TNF-α 和 IL-6 含量

与假手术组相比,模型组大鼠肺组织中 TNF-α 和 IL-6 含量均明显较高($P<0.05$,$P<0.01$);与模型组相比,丙泊酚组大鼠肺组织中 TNF-α 和 IL-6 含量均明显较低($P<0.05$),说明丙泊酚可明显抑制 VILI 模型大鼠肺组织中炎症反应而发挥保护作用(表 2)。

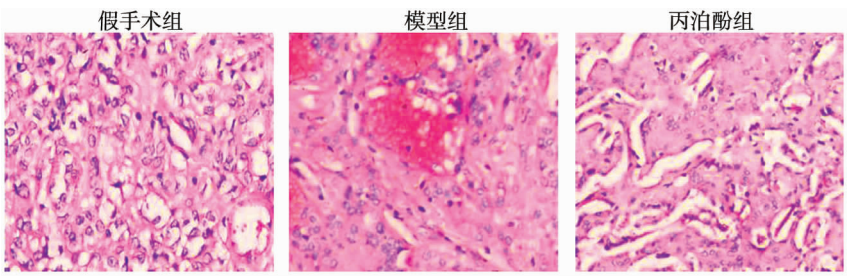


图 2　各组大鼠肺组织病理学形态(HE 染色,×20)

表 2 各组大鼠肺组织中 TNF-α 和 IL-6 含量($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	TNF-α	IL-6
假手术组	56.32 ± 6.28	35.24 ± 0.37
模型组	198.29 ± 10.48 *	134.78 ± 8.19 #
丙泊酚组	98.57 ± 10.72 △	72.54 ± 8.31 △

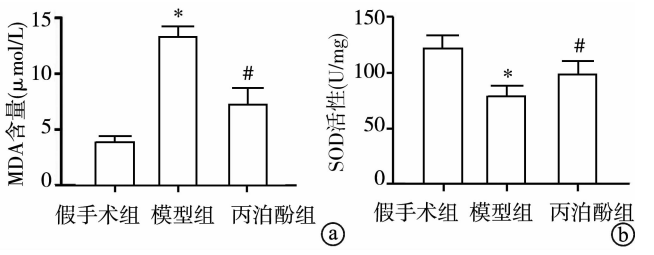
*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与假手术组比较,$P<0.01$;△:与模型组比较,$P<0.05$

2.4 丙泊酚对大鼠氧化应激的影响

与假手术组相比,模型组中 MDA 的含量显著较高($P<0.05$),而 SOD 的含量显著较低($P<0.05$);与模型组相比,丙泊酚组 MDA 的含量显著较低($P<0.05$),而 SOD 的含量显著较高($P<0.05$),表明丙泊酚有显著抗氧化应激的作用(图 3)。

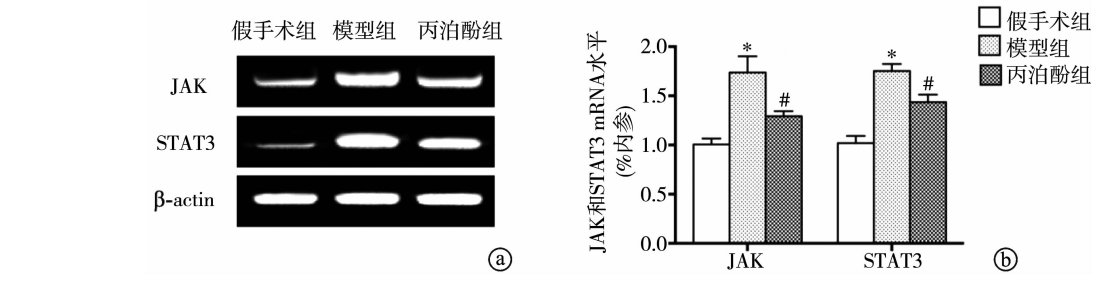
2.5 丙泊酚抑制大鼠肺组织中 JAK、STAT3 mRNA 水平

RT-PCR 结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠肺组织中 JAK、STAT3 mRNA 水平均明显较高($P<0.05$);而与模型组相比,丙泊酚组大鼠肺组织中 JAK、STAT3 mRNA 水平均明显较低($P<0.05$),说明丙泊酚可抑制 VILI 模型大鼠肺组织中 JAK、STAT3 mRNA 的表达(图 4)。



a:MDA 含量比较;b:SOD 活性比较 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 3 各组大鼠氧化应激反应比较

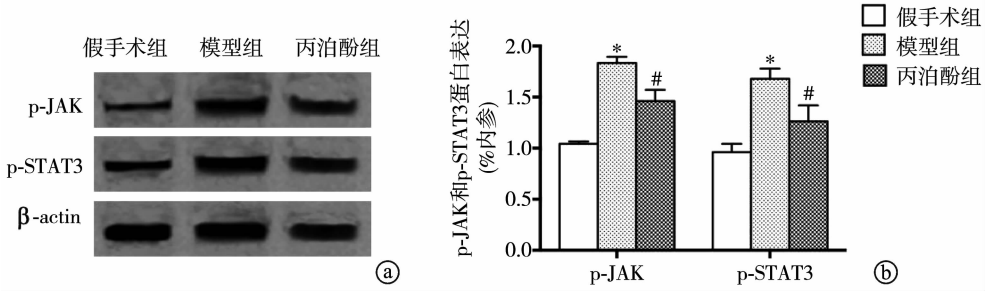


a:RT-PCR 结果;b:RT-PCR 定量分析结果 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 4 RT-PCR 法检测 JAK、STAT3 mRNA 水平

2.6 丙泊酚抑制大鼠肺组织中 p-JAK、p-STAT3 蛋白磷酸化

Western blot 结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠肺组织中 p-JAK、p-STAT3 蛋白水平均明显较高($P<0.05$);而与模型组相比,丙泊酚组大鼠肺组织中 p-JAK、p-STAT3 蛋白水平均明显较低($P<0.05$),进一步说明丙泊酚通过 JAK/STAT3 信号通路对 VILI 模型大鼠发挥保护作用(图 5)。



a:Western blot 结果;b:Western blot 定量分析结果 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 5 Western blot 法检测 p-JAK、p-STAT3 蛋白水平

3 讨论

在急救或者危重患者的抢救中,机械通气的使用最为普遍、有效,但也会给患者肺部造成损伤[12-13]。因此,若能通过药物治疗或逆转 VILI 的病理过程,将有助于减轻机械通气时呼吸机带来的副作用,为呼吸机在临床应用提供理论支持。研究显示,由于机械通气引起气道压力的改变,可促进肺组织中大量炎症因子的释放及中性粒细胞的聚集,使肺组织出现充血和水肿等情况[14]。VILI 的病理学机制主要包括气压伤和容量伤、萎陷伤、生物伤等,近年来的研究表明生物伤在 VILI 的发生、发展中起到重要作用[15]。

VILI 中表现出大量免疫系统的异常反应,与炎症因子的释放和炎症反应密切相关,同时炎症反应也会

加重 VILI[16]。Wang 等[17]在一项研究中发现,VILI 大鼠模型中存在异常的炎症反应,利用具有抗炎特性的姜黄素治疗后,大鼠 VILI 减轻,病理学形态改善,炎症因子的释放和中性粒细胞的活化减少,其机制可能与降低肺组织中 NF-κB 活性有关。Xia 等[18]通过实验发现一种从松树皮中提取的黄酮类成分可对抗 VILI,其可使大鼠 VILI 得到明显改善,过氧化物酶活性下降,肺组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 MIP-2 含量明显降低,通过进一步研究发现松树皮中黄酮类成分减轻 VILI 可能是通过抑制 NF-κB 磷酸化,并促进 IkB-α 降解而实现的。以上结果说明,VILI 中有大量异常的炎症反应,若不能及时抑制,则会进一步加重 VILI 的发生及发展。

JAK/STAT3 信号通路可被多种细胞因子、炎症因子、激素、生长因子激活,进而刺激下游靶点,对生物体的生物过程或病理过程发挥调控作用[19]。JAK/STAT3 信号通路通过与细胞表面受体相结合,进行磷酸化或转磷酸化改变后,活化的 JAK 促使受体磷酸化,为转录因子 STAT3 提供位点,使 STAT3 二聚化,进入到细胞核内调控目的基因的表达[20]。但是关于此信号通路在 VILI 中的研究却少有报道。

本研究利用机械通气法制备 VILI 大鼠模型,发现大潮气量通气可以导致大鼠肺水肿、炎症因子浸润等病理改变。通过对各组大鼠肺组织 W/D 指数的检测发现,丙泊酚可明显降低 W/D 指数,说明丙泊酚可抑制因呼吸机所致肺水肿。随后通过 HE 染色发现,丙泊酚治疗后大鼠肺组织病理学形态得到明显改善,再利用 ELISA 法对肺组织中 TNF-α 和 IL-6 含量进行检测,发现丙泊酚可明显抑制炎症因子的释放,减轻炎症反应。为了进一步探究丙泊酚对 VILI 的机制,本研究利用 RT-PCR 和 Western blot 法分别对 JAK、STAT3 mRNA 和蛋白进行了检测,结果显示丙泊酚均可明显抑制其表达,说明丙泊酚可能通过抑制 JAK/STAT3 信号通路对 VILI 模型大鼠发挥保护作用。

[参考文献]

[1] Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced lung injury [J]. Clin Chest Med, 2016, 37(4): 633 - 646. doi: 10.1016/j.ccm.2016.07.004.

[2] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2126 - 2136. doi: 10.1056/NEJMra1208707.

[3] Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury [J]. Anesthesiology, 2016, 124(5): 1100 - 1108. doi: 10.1097/ALN.0000000000001056.

[4] Wilson MR, Petrie JE, Shaw MW, et al. High-fat feeding protects mice from ventilator-induced lung injury, via neutrophil-independent mechanisms[J]. Crit Care Med, 2017, 45(8): e831 - e839. doi: 10.1097/CCM.0000000000002403.

[5] Hepokoski M, Englert JA, Baron RM, et al. Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(4): F654 - F660. doi: 10.1152/ajprenal.00523.2016.

[6] Zhu H, He JS, Liu J, et al. Alpha 1-antitrypsin ameliorates ventilator-induced lung injury in rats by inhibiting inflammatory responses and apoptosis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(1): 87 - 95. doi: 10.1177/1535370217740852.

[7] Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation[J]. CNS Drugs, 2015, 29(7): 543 - 563. doi: 10.1007/s40263 - 015 - 0259 - 6.

[8] Wang H, Zhang S, Zhang A, et al. Propofol prevents the progression of malignant pheochromocytoma in vitro and in vivo[J]. DNA Cell Biol, 2018, 37(4): 308 - 315. doi: 10.1089/dna.2017.3972.

[9] Desousa KA. Pain on propofol injection: causes and remedies[J]. Indian J Pharmacol, 2016, 48(6): 617 - 623. doi: 10.4103/0253 - 7613.194845.

[10] Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profiles of propofol and fospropofol: clinical and forensic interpretative aspects[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 6852857. doi: 10.1155/2018/6852857.

[11] Gao W, Ju YN. Budesonide attenuates ventilator-induced lung injury in a rat model of inflammatory acute respiratory distress syndrome[J]. Arch Med Res, 2016, 47(4): 275 - 284. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.07.012.

[12] Terragni P, Ranieri VM, Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21(1): 20 - 25. doi: 10.1097/MCC.0000000000000172.

[13] Silva PL, Negrini D, Rocco PRM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in healthy lungs[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29(3): 301 - 313. doi: 10.1016/j.bpa.2015.08.004.

[14] Amado-Rodríguez L, González-López A, López-Alonso I, et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury [J]. Respir Res, 2013, 14: 52. doi: 10.1186/1465 - 9921 - 14 - 52.

[15] Lai TS, Wang ZH, Cai SX. Mesenchymal stem cell attenuates neutrophil-predominant inflammation and acute lung injury in an in vivo rat model of ventilator-induced lung injury[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(3): 361 - 367. doi: 10.4103/0366 - 6999.150106.

[16] Borges JB, Costa EL, Suarez-Sipmann F, et al. Early inflammation mainly affects normally and poorly aerated lung in experimental ventilator-induced lung injury[J]. Crit Care Med, 2014, 42(4): 279 - 287. doi: 10.1097/CCM.0000000000000161.

[17] Wang X, An XJ, Wang XC, et al. Curcumin ameliorated ventilator-induced lung injury in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 754 - 761. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.100.

[18] Xia YF, Zhang JH, Xu ZF, et al. Pycnogenol, a compound isolated from the bark of pinus maritime mill, attenuates ventilator-induced lung injury through inhibiting NF-κB-mediated inflammatory response[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1824 - 1833.

[19] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. Drugs, 2017, 77(5): 521 - 546. doi: 10.1007/s40265 - 017 - 0701 - 9.

[20] Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system[J]. Nat Immunol, 2017, 18(4): 374 - 384. doi: 10.1038/ni.3691.

(编辑:魏 源)