

醋酸钠林格液对休克大鼠肺炎性介质及其信号通路的影响

宋琦 徐志鹏 王振杰 邱兆磊 李磊 杜召辉 纪忠

【摘要】目的 探讨醋酸钠林格液复苏失血性休克大鼠对肺炎性介质及其 JNK (c-Jun N-terminal kinase) 信号通路的影响。**方法** 取 32 只 SD 大鼠, 随机 (随机数字法) 分成 4 组: 休克不复苏组 (CR, $n=8$), 生理盐水组 (NR, $n=8$), 乳酸钠林格液组 (LR, $n=8$) 和醋酸钠林格液组 (AR, $n=8$)。CR 组、NR 组、LR 组及 AR 组制备成休克模型 (平均动脉压维持 405 mmHg), NR 组、LR 组及 AR 组于休克后 60 min 应用不同液体进行 30 min 液体复苏, 复苏后观察 4 h, CR 组不予复苏。NR 组、LR 组及 AR 组复苏后 4 h 取大鼠肺组织; CR 组休克观察 4 h (若动物死亡则动物死亡即刻) 后取大鼠肺组织。利用实时定量 PCR 检测肺组织的 TNF- α mRNA、IL-4 mRNA、IL-10 mRNA 含量, 应用 Western Blot 法检测肺组织 JNK 磷酸化和 MKP-1 乙酰化水平。多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 两两间比较采用 LSD- t 检验。**结果** 在大鼠肺组织中 IL-4 mRNA 表达 AR 组比 CR 组、NR 组、LR 组增加 (CR 组: 0.42 ± 0.34 ; NR 组: 2.60 ± 0.66 ; LR 组: 6.24 ± 2.95 ; AR 组: 11.08 ± 4.24 ; $P < 0.05$); 在大鼠肺组织 IL-10 mRNA 表达 AR 组比 CR 组、NR 组、LR 组明显增加 (CR 组: 0.25 ± 0.25 ; NR 组: 2.79 ± 1.62 ; LR 组: 3.51 ± 1.66 ; AR 组: 9.35 ± 2.86 ; $P < 0.01$); 大鼠肺组织中 TNF- α mRNA 表达 AR 组比 CR 组、NR 组、LR 组明显降低 (CR 组: 4.98 ± 1.26 ; NR 组: 2.50 ± 0.76 ; LR 组: 3.87 ± 3.00 ; AR 组: 0.19 ± 0.09 ; $P < 0.01$)。在大鼠肺组织中 JNK 磷酸化水平, AR 组明显低于 CR 组、NR 组、LR 组 (CR 组: 0.52 ± 0.12 ; NR 组: 0.42 ± 0.08 ; LR 组: 0.30 ± 0.08 ; AR 组: 0.17 ± 0.06 ; $P < 0.01$)。AR 组大鼠肺组织中 MKP-1 乙酰化水平比 CR 组、NR 组、LR 组明显升高 (CR 组: 0.14 ± 0.07 ; NR 组: 0.30 ± 0.07 ; LR 组: 0.37 ± 0.02 ; AR 组: 0.48 ± 0.06 ; $P < 0.01$)。相比生理盐水和乳酸钠林格液, 应用醋酸钠林格液复苏失血性休克大鼠能促进 MKP-1 乙酰化, 抑制 JNK 磷酸化, 明显抑制肺组织的 TNF- α 的释放, 促进抑炎因子 IL-10 和 IL-4 的释放。**结论** 醋酸钠林格液复苏失血性休克大鼠可能是通过增强 MKP-1 的乙酰化水平抑制 JNK 信号通路来影响失血性休克大鼠肺炎性介质的变化, 在一定程度上减轻肺组织炎症反应。

【关键词】 醋酸钠林格液; 失血性休克; 大鼠; 液体复苏; 炎性介质; JNK 信号通路; 肺组织; MAPK 磷酸激酶 -1

The effect of acetated ringer's solution on inflammatory mediators on lung tissue and their signaling pathways in rats with shock Song Qi, Xu Zhipeng, Wang Zhenjie, Qiu Zhaolei, Li Lei, Du Zhaohui, Ji Zhong

Department of Emergency Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Beng bu 233000, China

Corresponding author: Wang Zhenjie, Email: ahbyfywzj@163.com

【Abstract】Objective To study the effects of acetated ringer's solution resuscitation in hemorrhagic shock rats on inflammatory mediators on lung tissue and their JNK (c-Jun N-terminal kinase) signaling pathways. **Methods** Thirty-two SD rats were randomly (random number) divided into four

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.06.014

基金项目: 安徽省高校自然科学基金研究项目 (KJ2015b092by); 安徽省科技计划攻关项目 (1604a0802089); 蚌埠医学院自然科学基金项目 (Byky1351)

作者单位: 233000 安徽省蚌埠, 蚌埠医学院第一附属医院急诊外科

通信作者: 王振杰, Email: ahbyfywzj@163.com

groups: shock without resuscitation group (CR, $n=8$), saline group (NR, $n=8$), lactated ringer's solution group (LR, $n=8$) and acetated ringer's solution group (AR, $n=8$). The rats of NR group, LR group and AR group were prepared into shock models (mean arterial blood pressure maintained at 40-45 mmHg), The rats of NR group, LR group and AR group were in the shock for 60 min and then the corresponding kinds of liquid were administered for 30 min and observation was carried out for 4 hours. The rats of CR group without liquid resuscitation were observed for 4 hours after shock. After that, the lung tissues of rats were taken from NR group, LR group and AR group as well as from CR group 4 hours after shock (if the rats died, the lung tissues were immediately taken). The levels of TNF- α , IL-4 and IL-10 mRNA in lung were measured by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), and Western blot was used to measure the levels of JNK phosphorylation and MKP-1 acetylation. The one-way ANOVA was used for comparison among groups. Between the two groups, the comparison was analyzed by using LSD- t test. **Results** The IL-4 mRNA expression of lung tissue in AR group was higher than that in CR group, NR group and LR group (CR group: 0.42 ± 0.34 ; NR group: 2.60 ± 0.66 ; LR group: 6.24 ± 2.95 ; AR group: 11.08 ± 4.24 ; $P < 0.05$). The IL-10 mRNA expression of lung tissue in AR group was significantly higher than that in CR group, NR group and LR group (CR group: 0.25 ± 0.25 ; NR group: 2.79 ± 1.62 ; LR group: 3.51 ± 1.66 ; AR group: 9.35 ± 2.86 ; $P < 0.01$). The TNF- α mRNA expression in AR group was significantly lower than that in CR group, NR group and LR group (CR group: 4.98 ± 1.26 ; NR group: 2.50 ± 0.76 ; LR group: 3.87 ± 3.00 ; AR group: 0.19 ± 0.09 ; $P < 0.01$). The level of JNK phosphorylation in lung tissue of rats in AR group was significantly lower than that in CR group, NR group and LR group (CR group: 0.52 ± 0.12 ; NR group: 0.42 ± 0.08 ; LR group: 0.30 ± 0.08 ; AR group: 0.17 ± 0.06 ; $P < 0.01$). The level of MKP-1 acetylation in lung tissue of rats in AR group was significantly higher than that in CR group, NR group and LR group (CR group: 0.14 ± 0.07 ; NR group: 0.30 ± 0.07 ; LR group: 0.37 ± 0.02 ; AR group: 0.48 ± 0.06 ; $P < 0.01$). Compared with normal saline and lactated ringer's solution, acetated ringer's solution used in hemorrhagic shock rats could promote MKP-1 acetylation, inhibit the phosphorylation of JNK, significantly inhibit the lung tissue TNF- α released, promote the release of anti-inflammatory factors, IL-4 and IL-10. **Conclusions** The acetated ringer's solution for resuscitation of hemorrhagic shock in rats could reduce inflammation of lung tissue in a certain extent, probably by enhanced the acetylation of MKP-1 to inhibited JNK signaling pathway and reduced lung tissue inflammation.

【Key words】Acetated ringer's solution; Hemorrhagic shock; Rat; Fluid resuscitation; Inflammatory mediators; JNK signaling pathway; lung tissue; MAPK phosphatases-1

失血性休克时可大量激活诸如单核/巨噬细胞、中性粒细胞释放大量的白细胞介素、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等细胞因子^[1]。理想的休克复苏方式应该在改善组织灌注的同时降低后期氧化应激和炎症反应, 避免全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (MODS) 的发生。醋酸钠林格液复苏有利于维持内环境稳定、机体酸碱平衡, 能够减轻组织损伤, 减轻机体炎症反应^[2-3]。在失血性休克过程中丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路的激活是介导 MODS 的重要步骤, 并且在失血性休克所致急性肝、肺损伤中 MAPK 也是一个重要信号通路^[4-5]。本实验探讨醋酸钠林格液相对于其他晶体在早期液复苏失血性休克大鼠时, 对其肺组织的 TNF- α mRNA、IL-4 mRNA、IL-10 mRNA 含量, 以及 JNK 磷酸化和 MKP-1 乙酰化水平的影

响, 为醋酸钠林格液是否是通过增强 MKP-1 的乙酰化水平抑制 JNK 信号通路来影响失血性休克大鼠炎症反应的发生发展, 在一定程度上减轻肺组织炎症反应, 提供一些实验依据。为临床失血性休克早期液体复苏治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取清洁级 SD 大鼠 32 只, 雌雄不拘, 体重 (280 \pm 30g), 年龄 12~15 周 (上海杰思捷实验动物有限公司提供), 实验动物放入标准环境中饲养 7 d。

1.2 主要实验设备及试剂

Medlab-u/2cs 生物信号采集处理系统 (南京美易科技有限公司, 江苏, 中国); 台式高速冷冻离

心机 (Thermo Fisher 公司, 美国); 核酸浓度测定仪 (Thermo Fisher 公司, 美国); qPCR 仪 (Thermo Fisher 公司, 美国); SDS-PAGE 电泳系统 (BIO-Rad 公司, 美国); 0.9% 氯化钠注射液 (安徽环球药业股份有限公司, 安徽, 中国); 乳酸钠林格液 (安徽环球药业股份有限公司, 安徽, 中国), 醋酸钠林格液 (湖南康源制药有限公司, 湖南, 中国); SuperScript III RT 反转录 kit (ABI-invitrogen 公司, 美国); 一抗稀释液 (北京百奥思科生物医学技术有限公司, 北京, 中国); 二抗稀释液 (北京百奥思科生物医学技术有限公司, 北京, 中国); JNK antibody (北京百奥思科生物医学技术有限公司, 北京, 中国); MKP-1 antibody (北京百奥思科生物医学技术有限公司, 北京, 中国)。

1.3 动物分组与模型的建立

随机数字表法随机选取大鼠进行实验, 分为休克不复苏组 (CR 组, 8 只)、生理盐水复苏组 (NR 组, 8 只)、乳酸钠林格液复苏组 (LR 组, 8 只) 和醋酸钠林格液复苏组 (AR 组, 8 只)。参考文献^[3]的方法制作休克模型, 大鼠经腹腔注射质量分数 4% 的水合氯醛 (1 mL/100 g) 进行麻醉, 麻醉成功后仰卧位固定于手术台上, 将大鼠双侧腹股沟区备皮, 并用碘伏消毒 3 遍后铺巾。解剖游离出双侧股动脉、股静脉, 并分别置管、固定, 注入少量 2.5% 的枸橼酸钠葡萄糖, 确保管道通畅。右侧股动脉置管连接 Medlab-u/2cs 生物信号采集系统 (使用前进行调零及换能器定标), 用来持续监测平均动脉血压 (mean arterial pressure, MAP) (2.5% 的枸橼酸钠葡萄糖注射液作为测压系统中的冲洗液), 左侧股动脉用于放血诱导休克, 右侧股静脉用于休克后的液体复苏, 左侧股静脉连接微量泵。大鼠置管后适应 20 min 进行休克诱导。

1.4 休克诱导和液体复苏

建立休克复苏模型: 预充枸橼酸钠溶液 0.2 mL 于 2 mL 注射器, 以 2 mL/3 min 速度由左侧股动脉放血, 20 min 将 MAP 维持在 40~45 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 之间。在休克期通过缓慢、少量放血或回输自体血维持 MAP 在 40~45 mmHg 之间 60 min。分别应用生理盐水、乳酸钠林格液和醋酸钠林格液复苏 (30 min 完成) NR 组、LR 组与 AR 组三组大鼠。以 3 : 1 (复苏液体量: 失血量 = 3 : 1) 方法输注复苏液, 复苏后观察 4 h 取大鼠肺组织。CR 组不予液体复苏, 观察 4 h (若动物

死亡则动物死亡即刻) 取大鼠肺组织。在实验过程中, 使用微量泵通过股静脉输注生理盐水 [5 mL/(kg · h)], 以弥补手术区域及呼吸道液体的丢失。

1.5 实验观察指标

应用 RT-PCR 法检测肺组织 IL-4 mRNA、IL-10 mRNA、TNF- α mRNA 含量, 应用 Western Blot 法检测肺组织 JNK 磷酸化和 MKP-1 乙酰化水平。

1.6 肺组织中 IL-4、IL-10、TNF- α mRNA 的表达

获取标本后, 用 Trizol 提取总 RNA 按照反转录试剂盒说明书将提取的 RNA 反转录成 cDNA, 建立扩增体系 (20 μ L), GAPDH 扩增引物: F:GTTACCAGGGCTGCCTTCTC, R:GGGTTTCCCGTTGATGACC, IL-4 扩增引物: F:CTTGCTGTCACCCTGTTCTG, R:CTCCGTGGTGTTCCTTGTTG; IL-10 扩增引物: F:TGCGACGCTGTCATCGATTT, R:GTAGATGCCGGGTGGTTCAA; TNF- α 扩增引物: F:ATGGGCTCCCTCTCATCAGT, R:GCTTGGTGGT TTGCTACGAC。按照两步法进行扩增: 95 $^{\circ}$ C 2 min 预变性, 循环 1 次; 94 $^{\circ}$ C 20 s 变性, 60 $^{\circ}$ C 20 s 延伸, 循环 40 次; 72 $^{\circ}$ C 30 s 绘制溶解曲线 (所检测指标温度设置一致)。反应结束后计算 mRNA 的表达。

1.7 肺组织中 JNK 磷酸化和 MKP-1 乙酰化的蛋白表达

取约 100 mg 肺组织, 用预冷的 PBS 冲洗两次, 置于匀浆管壶腹部并剪碎, 加入 RIPA 裂解液 1 mL, 于冰上研磨。抽提肺组织蛋白, 在 4 $^{\circ}$ C 离心机中以 12 000 r/min 的速度离心 10 min, 取上清液, 按照 BCA 蛋白质定量试剂盒对蛋白质进行定量分析, 测蛋白浓度。采用 10% 分离胶和 4% 的浓缩胶进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 电泳后采用 PVDF 膜, 湿式转膜法转膜。5% 脱脂奶粉封闭液于摇床上封闭 1 h, 分别加入对应的一抗工作液中反应, 4 $^{\circ}$ C 摇床过夜后, 加相应的二抗室温摇床轻摇 1 h, 用 TBST 洗涤三次, 每次 10 min, 最后采用 ECL 发光法放置暗室曝光, 进行显影定影, FluorChem 灰度分析软件进行分析。目的蛋白含量 = (目的蛋白灰度 / β -actin 灰度) \times 100%。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理, 结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 大鼠体质量、基础平均动脉压、RT-PCR 和 Western Blot 数据多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 两两

间比较采用 LSD-*t* 检验方法分析；以 $P < 0.05$ 为表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠基本情况比较

体质量、基础平均动脉压经单因素方差分析各组差异无统计学意义，见表 1。

表 1 各组大鼠体质量和基础平均动脉压比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Weight and baseline mean arterial pressure in rats of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体质量 (g)	平均动脉压 (mmHg)
CR 组	8	286.75 ± 15.63	102.35 ± 4.17
NR 组	8	284.38 ± 10.16	102.85 ± 5.94
LR 组	8	287.12 ± 13.70	106.25 ± 4.34
AR 组	8	286.13 ± 17.75	100.85 ± 7.20
<i>F</i> 值		0.056	1.350
<i>P</i> 值		0.982	0.278

2.2 肺组织 IL-4 mRNA、IL-10 mRNA、TNF- α mRNA 的表达

与 CR 组、NR 组相比，AR 组 IL-4 mRNA 表达明显增加 ($P < 0.01$)，与 LR 组相比 AR 组增加 ($t = 2.293$, $P < 0.05$)；与 CR 组、NR 组和 LR 组相比，AR 组 IL-10 mRNA 表达明显增加 ($P < 0.01$)；与 CR 组和 LR 组相比，AR 组 TNF- α mRNA 表达明显减少 ($P < 0.01$)；与 NR 组相比 AR 组 TNF- α mRNA 表达明显减少 ($t = 7.401$, $P < 0.01$)，见表 2，和图 1-3。

表 2 各组大鼠 IL-4 mRNA、IL-10 mRNA、TNF- α mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

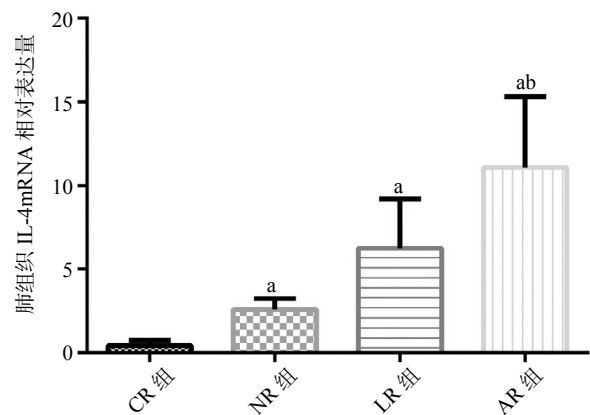
Table 2 The expression of IL-4 mRNA, IL-10 mRNA and TNF- α mRNA in rats of each group

组别	例数	IL-4 mRNA	IL-10 mRNA	TNF- α mRNA
CR 组	8	0.42 ± 0.34	0.25 ± 0.25	4.98 ± 1.26
NR 组	8	2.60 ± 0.66 ^a	2.79 ± 1.62 ^a	2.50 ± 0.76 ^a
LR 组	8	6.24 ± 2.95 ^a	3.51 ± 1.66 ^a	3.87 ± 3.00
AR 组	8	11.08 ± 4.24 ^{ab}	9.35 ± 2.86 ^{ab}	0.19 ± 0.09 ^{ab}
<i>F</i> 值		25.544	34.757	12.191
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

注：与 CR 组比较，^a $P < 0.01$ ；与 NR 组、LR 组比较，^b $P < 0.05$

2.3 肺组织 JNK 磷酸化、MKP-1 乙酰化的蛋白表达

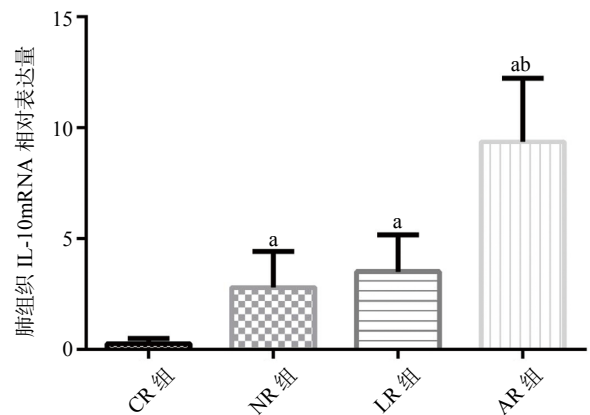
各组肺组织 JNK 磷酸化的蛋白相对表达量分别为：CR 组： (0.52 ± 0.12) ；NR 组： (0.42 ± 0.08) ；LR 组： (0.30 ± 0.08) ；AR 组： (0.17 ± 0.06) ；与 CR 组、LR 组和 NR 组相比，AR 组 JNK 磷酸化的蛋白相对表达量明显减少 ($P < 0.01$)。各组肺组织 MKP-1 乙酰化的蛋白相对表达量分别为：CR 组： (0.14 ± 0.07) ；NR 组： (0.30 ± 0.07) ；LR 组： (0.37 ± 0.02) ；AR 组： (0.48 ± 0.06) ；与 CR 组、



与 CR 组比较，^a $P < 0.01$ ；与 NR 组比较，^b $P < 0.01$ ；与 LR 组比较，^b $P < 0.05$

图 1 各组大鼠肺组织 IL-4 mRNA 相对表达量

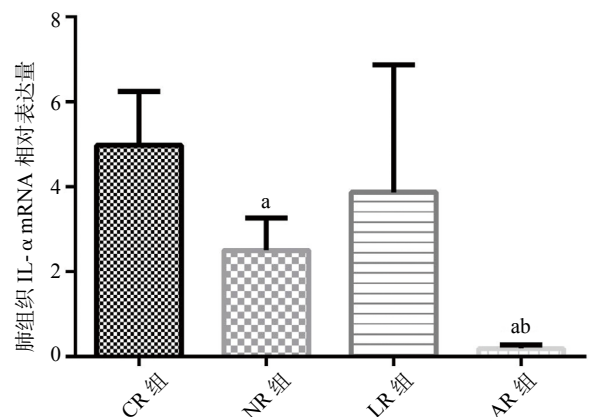
Fig 1 Relative expression of IL-4 mRNA in lung tissue of rats in each group



与 CR 组比较，^a $P < 0.01$ ；与 NR 组、LR 组比较，^b $P < 0.01$

图 2 各组大鼠肺组织 IL-10 mRNA 相对表达量

Fig 2 Relative expression of IL-10 mRNA in lung tissue of rats in each group



与 CR 组比较，^a $P < 0.01$ ；与 NR 组、LR 组比较，^b $P < 0.01$

图 3 各组大鼠肺组织 TNF- α mRNA 相对表达量

Fig 3 Relative expression of TNF- α mRNA in lung tissue of rats in each group

NR 组和 LR 组相比, AR 组 MKP-1 乙酰化的表达明显增加 ($P < 0.01$), 见图 4-6。

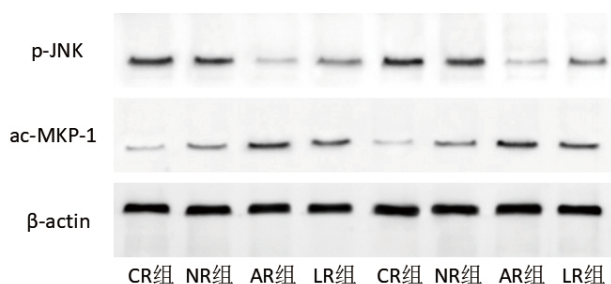
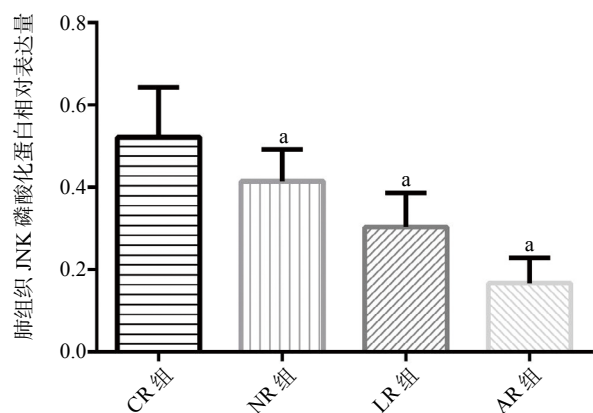
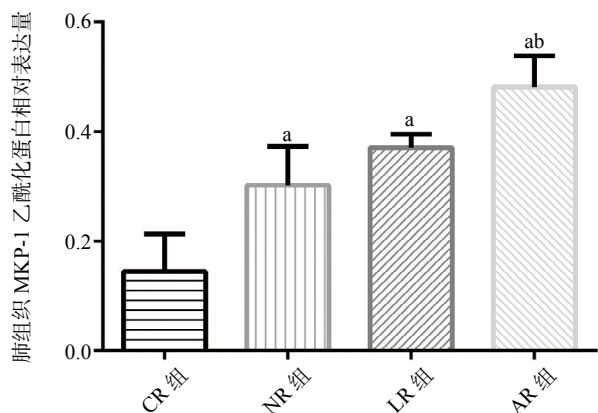


图 4 各组大鼠肺组织 JNK 磷酸化、MKP-1 乙酰化蛋白条带图
Fig 4 The JNK phosphorylation and MKP-1 acetylated protein bands in lung tissue of rats in each group



与 CR 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 NR 组、LR 组比较, ^b $P < 0.01$

图 5 各组大鼠肺组织 JNK 磷酸化蛋白相对表达量
Fig 5 Relative expression of JNK phosphorylation protein in lung tissue of rats in each group



与 CR 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 NR 组、LR 组比较, ^b $P < 0.01$

图 6 各组大鼠肺组织 MKP-1 乙酰化蛋白相对表达量
Fig 6 Relative expression of MKP-1 acetylation protein in lung tissue of rats in each group

3 讨论

失血性休克导致血容量迅速丧失, 循环血量严重不足, 机体自身调节能力下降, 炎症系统被激活, 产生大量的炎症介质^[6], 血液灌流不足时会造成凝血功能障碍, 影响休克的预后, 尤以合并腹腔脏器损伤时为甚^[7-8]。如果炎症系统的激活不能被终止, 可产生各种免疫紊乱, 甚至诱导多器官功能障碍综合征及全身炎症反应综合征的发生^[9]。

研究表明, 通过降低 TNF- α 的表达, 可以阻断 MAPK 和 NF- κ B 介导的细胞信号传导, 进而减轻肺组织的炎症反应和氧化应激^[10]。TNF- α 可通过 JNK 的活化来发挥其功能, TNF- α 诱导的细胞死亡是 JNK 依赖性的^[11]。IL-4 是一种抑炎因子能够抑制 IL-6 和 TNF- α 的分泌^[12], 促进 IL-4 分泌是机体休克抗炎反应的重要表现。另一种炎性因子 IL-10, 能够抑制 IL-6、TNF 等细胞因子的产生, 是一类重要的抑制性细胞因子^[13]。通过大鼠失血性休克模型实验研究表明, 复苏时皮下注射重组人 IL-10, 可减轻失血性休克大鼠机体缺血引起的肺部炎症反应^[14]。所以, 本研究通过 RT-PCR 分别检测肺组织的 TNF- α mRNA、IL-4 mRNA、IL-10 mRNA 含量, 来反映失血性休克液体复苏后炎性介质的表达情况。结果表明, 失血性休克时相对于液体复苏组, 休克不复苏组肺组织的 TNF- α mRNA 表达显著增加, 而 IL-4 mRNA、IL-10 mRNA 的表达减少, 从而进一步说明了失血性休克时炎症系统被激活, 大量炎性介质产生。

MAPK 是细胞内一类进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过三级激酶级联的方式参与多种生理以及病理过程的调节^[15-16]。Liu 等^[17], 通过研究 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 在创伤性出血性休克 (THS) 诱导的肺损伤发病机制中的作用, 结果表明抑制 MAPK 信号通路可显著缓解 THS 诱导的肺损伤。JNK 属于 MAPK 家族, 可被应激反应和 TNF- α 激活, JNK 信号通路是细胞正常与病理状态时的一个重要调节靶点^[18-19]。抑制 JNK 活性后出血和复苏 (H/R) 后 cJun 的活化程度也降低, 从而表明在出血和复苏引起的全身炎症反应和器官损伤中至少有一部分是由 JNK 通路介导的^[20]。

MKP-1 在体内以 p38MAPK 和 JNK 作为底物, 可通过去磷酸化使包括 JNK 在内的 MAPK 失活, 调节 MKP-1 表达的机制对于确定 MAPK 磷酸化的

持续时间和免疫应答的长度至关重要^[21-22]。MKP-1 具有抗凋亡和抗炎特性,同时控制 JNK 和小胶质细胞 p38MAPK 的活性^[23]。通过对大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型中的研究表明, MKP-1 可通过抑制 JNK 信号途径减轻 β 淀粉样蛋白所诱导的细胞凋亡和神经炎症发挥神经保护作用^[24]。从而表明, MKP-1 能够通过抑制 JNK 途径来减轻炎症反应以及细胞凋亡。本研究结果表明, CR 组大鼠肺组织 MKP-1 乙酰化水平降低, 而 JNK 磷酸化水平比 NR 组、LR 组、AR 组明显升高, 从而相对的说明了通过液体复苏能够增加肺组织 MKP-1 乙酰化水平, 进而减少 JNK 磷酸化, 减轻肺组织炎症反应。

早期的液体复苏是失血性休克治疗的关键措施之一, 研究表明, 即使是在腹腔高压时, 液体复苏也能够增加休克家猪的心排血量, 改善循环状态及脑灌注^[25]。醋酸钠林格液复苏能够减轻组织损伤, 减少 IL-6 释放入血, 减少肝、肺组织中 TNF- α 、IL-6 的含量, 提高失血性休克大鼠存活率^[3,26], 即使在低血容量休克的条件下, 醋酸盐在体内转换为碳酸氢盐的速率也比乳酸盐快, 在维持机体酸碱平衡上显示出优异的缓冲效果^[27], 因此越来越广泛的应用于失血性休克患者的液体复苏。有研究表明^[28], 醋酸钠能够通过增强神经胶质细胞组蛋白、非组蛋白乙酰化程度和抑制核因子 κ B (NF- κ B)、MAPK 信号通路而减轻炎症反应。醋酸盐处理能够减少脂多糖诱导的 p38 和 JNK 磷酸化的能力, 通过促炎细胞因子水平的降低和抗炎细胞因子转录的诱导来调节细胞因子的平衡, 用于减轻小胶质细胞的炎症反应^[29]。本研究的结果表明, 相对于生理盐水和乳酸钠林格液, 醋酸钠林格液复苏失血性休克大鼠可通过醋酸盐的补充, 提高肺组织 MKP-1 乙酰化水平, 进而降低 JNK 磷酸化水平, 抑制 TNF- α 的释放, 促进 IL-10、IL-4 释放, 减轻了肺组织炎症反应。因此对失血性休克大鼠早期使用醋酸钠林格液复苏, 效果优于生理盐水和乳酸钠林格液。

参考文献

- [1] Lee CC, Chang IJ, Yen ZS, et al. Delayed fluid resuscitation in hemorrhagic shock induces proinflammatory cytokine response[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(1):37-44. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.05.031.
- [2] Ergin B, Kapucu A, Guerci P, et al. The role of bicarbonate precursors in balanced fluids during haemorrhagic shock with and without compromised liver function[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(4):521-528. DOI:10.1093/bja/aew277.
- [3] 蔡腾, 王振杰, 王林, 等. 乳酸钠林格液和醋酸钠林格液复苏对失血性休克大鼠 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的影响[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2):166-170. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.015.
- [4] Kochanek AR, Fukudome EY, Li Y, et al. Histone deacetylase inhibitor treatment attenuates MAP kinase pathway activation and pulmonary inflammation following hemorrhagic shock in a rodent model[J]. *J Surg Res*, 2012, 176(1):185-194. DOI: 10.1016/j.jss.2011.06.007.
- [5] Finkelstein RA, Li Y, Liu B, et al. Treatment with histone deacetylase inhibitor attenuates MAP kinase mediated liver injury in a lethal model of septic shock[J]. *J Surg Res*, 2010, 163(1): 146-154. DOI: 10.1016/j.jss.2010.04.024.
- [6] Al-Amran FG, Hadi NR, Hashim AM. Leukotriene biosynthesis inhibition ameliorates acute lung injury following hemorrhagic shock in rats[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 6(1):81. DOI:10.1186/1749-8090-6-81.
- [7] 王涛, 王烁, 李春盛, 等. 急诊危重症患者凝血功能异常对预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(4): 446-450. DOI:103760/cma.j.issn.1671.0282.2017.04.018.
- [8] R Wu, LG Peng, HM Zhao. Diverse coagulopathies in a rabbit model with different abdominal injuries[J]. *World J Emerg Med* 2017, 8(2):141-147. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.02.011.
- [9] Coletta C, Módos K, Oláh G, et al. Endothelial dysfunction is a potential contributor to multiple organ failure and mortality in aged mice subjected to septic shock: preclinical studies in a murine model of cecal ligation and puncture[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 511. DOI: 10.1186/s13054-014-0511-3.
- [10] Yuan W, Li L, Hu Y, et al. Inhibition of acute lung injury by TNFR-Fc through regulation of an inflammation-oxidative stress pathway[J]. *PLoS one*, 2016, 11(3):e0151672. DOI:10.1371/journal.pone.0151672.
- [11] Park J, Lee J, Kang W, et al. TGF- β 1 and hypoxia-dependent expression of MKP-1 leads tumor resistance to death receptor-mediated cell death[J]. *Cell Death Disease*, 2013, 4(2):e521. DOI:10.1038/cddis.2013.42.
- [12] Hemmerle T, Zraggen S, Matasci M, et al. Antibody-mediated delivery of interleukin 4 to the neo-vasculature reduces chronic skin inflammation[J]. *J Derm Sci*, 2014, 76(2): 96-103. DOI:10.1016/j.jdermsci.2014.07.012.
- [13] 董军, 姜华, 陈树涛. 白细胞介素-6, 白细胞介素-10, 肿瘤坏死因子- α 与冠心病关系的初步研究[J]. *天津医药*, 2014, 42(11):1112-1113. DOI:10.3969/j.issn.0253-9896.2014.11.017.
- [14] 刘玉, 谈大海, 唐季春, 等. 白细胞介素-10 对失血性休克大鼠肺的保护作用[J]. *重庆医学*, 2010, 39(2): 224-226. DOI:10.3969/

- j.issn.1671-8348.2010.02.040.
- [15] Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2011,75(1):50-83.DOI: 10.1128/MMBR.00031-10.
- [16] Sabio G, Davis RJ. TNF and MAP kinase signalling pathways[J]. Semin Immunol, 2014,26(3):237-245.DOI:10.1016/j.smim.2014.02.009.
- [17] Liu X, Zhang J, Han W, et al.Inhibition of BTK protects lungs from trauma hemorrhagic shock induced injury in rats[J].Mol Med Rep,2017,16(1):192-200.DOI:10.3892/mmr.2017.6553.
- [18] Bas DB, Abdelmoaty S, Sandor K, et al.Spinal release of tumour necrosis factor activates c-Jun N-terminal kinase and mediates inflammation induced hypersensitivity[J]. Eur J Pain, 2015,19(2):260-270.DOI:10.1002/ejp.544.
- [19] Kubilus JK, Beazley KE, Talbot CJ, et al. Nuclear ferritin mediated regulation of JN-K signaling in corneal epithelial cells[J]. Exp Eye Res,2016,145:337-340.DOI:10.1016/j.exer.2016.02.002.
- [20] Lehnert M,Relja B, Sun-Y, et al.A peptide inhibitor of C-jun N-terminal kinase modulates hepatic damage and the inflammatory response after hemorrhagic shock and resuscitation[J]. Shock,2008,30(2):159-165.DOI: 10.1097/SHK.0b013e31815dd623.
- [21] Manetsch M, Che W, Seidel P, et al.MKP-1: a negative feedback effector that represses MAPK-mediated proinflammatory signaling pathways and cytokine secretion in human airway smooth muscle cells[J].Cell Signal,2012,24(4):907-913.DOI:10.1016/j.cellsig.2011.12.013.
- [22] Tomida T, Takekawa M, Saito H.Oscillation of p38 activity controls efficient proinflammatory gene expression[J].Nat Commun,2015,6:8350.DOI: 10.1038/ncomms9350.
- [23] Liu L, Doran S, Xu Y, et al.Inhibition of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) increases experimental stroke injury[J].Exp Neurol, 2014, 261:404-411.DOI:10.1016/j.expneurol.2014.05.009.
- [24] Koga S, Kojima S, Kishimoto T, et al.Over expression of map kinase phosphatase-1 (MKP-1) suppresses neuronal death through regulating JNK signaling in hypoxia/reoxygenation[J].Brain Res,2012,1436:137-146.DOI:10.1016/j.brainres.2011.12.004.
- [25] 祁慧, 顾勤, 刘宁, 等. 液体复苏对腹腔高压家猪血流动力学及脑灌注的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(5): 528-532. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671.0282.2017.05.009.
- [26] Rohrig R, Wegewitz C, Lendemans S, et al. Superiority of acetate compared with lac-tate in a rodent model of severe hemorrhagic shock[J]. Surg Res, 2014,186(1):338-345.DOI:10.1016/j.jss.2013.09.005.
- [27] Ergin B, Kapucu A, Guerci P, et al.The role of bicarbonate precursors in balanced fluids during haemorrhagic shock with and without compromised liver function[J].Br J Anaesth, 2016, 117(4):521-528. DOI:10.1093/bja/aew277.
- [28] Soliman ML, Combs CK, Rosenberger TA. Modulation of inflammatory cytokines and mitogen-activated protein kinases by acetate in primary astrocytes[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2013,8(1):287-300.DOI:10.1007/s11481-012-9426-4.
- [29] Soliman ML, Puig KL, Combs CK, et al. Acetate reduces microglia inflammatory signaling in vitro[J]. J Neurochem,2012,123(4):555-567. DOI:10.1111/j.1471-4159.2012.07955.x.

(收稿日期: 2018-01-04)

(本文编辑: 何小军)

读者·作者·编者 《中华急诊医学杂志》2018年(第27卷)征订启事

《中华急诊医学杂志》是由中华医学会主办、中国科学技术协会主管的,代表我国急诊医学水平的高级学术期刊,覆盖国内所有省、自治区、直辖市,并与国际急诊医学界积极交流。《中华急诊医学杂志》设有述评、专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、院前急救、学科建设、病例报告、综述、继续医学教育等栏目,及时报道我国急诊医学最新进展及中华医学会相关信息,内容丰富,信息量大,充分反映了我国急诊医学的特色。

目前,《中华急诊医学杂志》已被国内外多家检索系统收录,2005年获得中国科协的“自然科学基础性、高科技学术期刊”经费资助,2006年获得了“中国科协2006年精品科技期刊工程”的资助,2007年获得“中国科协2007年精品科技期刊工程延续项目”资助,2008年获得了“中国科协2008年精品科技期刊工程延续项目”资助,2009年获得了中国科协精品科技期刊示范项目称号;在2015年中华医学会第25次全国会员代表大会上,荣获优秀期刊称号。在2014年9月中国科学技术信息研究所主办的“中国科技论文统计结果发布会”上,《中华急诊医学杂志》入选中国精品科技期刊。

《中华急诊医学杂志》为月刊,大16K,116页,每期定价10.00元,全年120.00元。全国各地邮局订购,邮发代号32-41。编辑部常年办理邮购。

电话:0571-87783951 传真:0571-87783647