

• 论著 •

机械通气相关性肺损伤对大鼠血脑屏障通透性的影响

张扬 肖迎港 黄天丰 周罗晶 高巨

扬州大学附属苏北人民医院(扬州大学临床医学院)麻醉科,苏北人民医院麻醉与急危重症研究所,江苏扬州 225001

通信作者:高巨, Email: gaoju_003@163.com

【摘要】目的 观察机械通气相关性肺损伤(VILI)对大鼠血脑屏障通透性的影响。**方法** 将48只健康清洁级雄性SD大鼠按随机数字表法分为假手术组(Sham组)、小潮气量(LVT)机械通气组(LVT组)、常规潮气量(NVT)机械通气组(NVT组)和大潮气量(HVT)机械通气组(HVT组),每组12只。Sham组大鼠麻醉后行气管插管,保留自主呼吸;不同潮气量(VT)各组大鼠行气管插管机械通气,VT分别为6mL/kg(LVT组)、10mL/kg(NVT组)、20mL/kg(HVT组),吸呼比均为1:1,通气频率均为40次/min,通气时间为3h。机械通气结束后收集大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测BALF中促炎因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)]水平。取大鼠肺组织,计算肺湿/干质量(W/D)比值;苏木素-伊红(HE)染色后,光镜下观察肺组织病理学改变,并进行肺损伤评分。取大鼠脑组织,测定含水量,并通过检测脑组织中伊文思蓝(EB)含量以反映血脑屏障通透性;采用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测脑组织中紧密连接蛋白的表达水平。**结果** 机械通气3h后,随着VT增加,VILI大鼠肺损伤程度逐渐加重;当VT达到20mL/kg时,肺组织结构明显破坏,肺泡壁水肿,肺泡内充血,肺间质增厚,大量炎症细胞浸润,且肺损伤评分、肺W/D比值及BALF中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平均较Sham组显著升高[肺损伤评分(分): 10.6 ± 1.1 比 1.4 ± 1.0 ,肺W/D比值: 6.6 ± 0.8 比 3.7 ± 0.6 ,TNF- α (ng/L): 832.9 ± 97.9 比 103.8 ± 23.3 ,IL-1 β (ng/L): 68.9 ± 14.1 比 15.7 ± 2.6 ,IL-6(ng/L): 70.8 ± 16.4 比 20.3 ± 5.4 ,均P<0.05]。此外,大鼠在发生肺损伤的同时,还伴随着持续加重的脑损伤;当VT达到20mL/kg时,脑组织含水量和EB含量均较Sham组明显升高[脑组织含水量:(85.4 ± 3.6)%比(68.7 ± 2.7)%,脑组织EB含量($\mu\text{g/g}$): 887 ± 78 比 97 ± 14 ,均P<0.05],脑组织中封闭蛋白-5(claudin-5)、闭合蛋白(occludin)及闭锁小带蛋白-1(ZO-1)表达均较Sham组明显下调[claudin-5蛋白(claudin-5/ β -actin): 0.67 ± 0.12 比 1.45 ± 0.19 ,occludin蛋白(occludin/ β -actin): 0.48 ± 0.11 比 0.99 ± 0.21 ,ZO-1蛋白(ZO-1/ β -actin): 0.13 ± 0.03 比 0.63 ± 0.12 ,均P<0.05]。**结论** VILI可诱导大鼠脑水肿及血脑屏障通透性增加,其机制可能与下调脑组织紧密连接蛋白的表达有关。

【关键词】 机械通气; 肺损伤; 血脑屏障; 通透性**基金项目:** 国家自然科学基金(82101299, 82172190)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211129-01794

Effect of ventilator-induced lung injury on blood-brain barrier permeability in rats

Zhang Yang, Xiao Yinggang, Huang Tianfeng, Zhou Luojing, Gao Ju

Department of Anesthesiology, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University/Clinical Medical College, Yangzhou University, Institute of Anesthesia, Emergency and Critical Care of Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Gao Ju, Email: gaoju_003@163.com

【Abstract】Objective To observe the effect of ventilator-induced lung injury (VILI) on blood-brain barrier permeability in rats. **Methods** Forty-eight healthy clean male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham operation (Sham) group, low tidal volume (LVT) mechanical ventilation group (LVT group), normal tidal volume (NVT) mechanical ventilation group (NVT group) and high tidal volume (HVT) mechanical ventilation group (HVT group) with 12 rats in each group. After anesthesia, rats in the Sham group were intubated and kept spontaneous breathing. The rats in different tidal volume (VT) groups were mechanically ventilated by endotracheal intubation with VT of 6 mL/kg (LVT group), 10 mL/kg (NVT group), and 20 mL/kg (HVT group), respectively. The inspiration-expiration ratio of the three groups was 1:1, the ventilation frequency was 40 times/min, and the ventilation time was 3 hours. At the end of the experiment, the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of rats was collected, and the levels of pro-inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-1 β and IL-6)] in BALF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The lung tissues of rats were collected, and the lung wet/dry weight (W/D) ratio was calculated. The pathological changes of lung tissues were observed under light microscopy after hematoxylin-eosin (HE) staining, and lung injury scores were performed. The brain tissue of rats was taken to measure the brain water content, and the Evans blue (EB) content of brain tissue was measured to reflect the permeability of the blood-brain barrier. The

tight junction proteins in the brain tissues were detected by Western blotting. **Results** After 3 hours of mechanical ventilation, with the increase of VT, the degree of lung injury in VILI rats gradually increased. When VT reached 20 mL/kg, lung tissue structure was significantly injured, alveolar wall edema, alveolar congestion, lung interstitial thickening, a large number of inflammatory cells infiltrated, and the lung injury score, lung W/D ratio, and the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in BALF were significantly higher than those in the Sham group [lung injury score: 10.6 ± 1.1 vs. 1.4 ± 1.0 , lung W/D ratio: 6.6 ± 0.8 vs. 3.7 ± 0.6 , TNF- α (ng/L): 832.9 ± 97.9 vs. 103.8 ± 23.3 , IL-1 β (ng/L): 68.9 ± 14.1 vs. 15.7 ± 2.6 , IL-6 (ng/L): 70.8 ± 16.4 vs. 20.3 ± 5.4 , all $P < 0.05$]. Lung injury in rats was accompanied by aggravating brain injury. When VT reached 20 mL/kg, brain water content and EB content in brain tissue were significantly higher than those in the Sham group [brain water content: $(85.4 \pm 3.6)\%$ vs. $(68.7 \pm 2.7)\%$, EB content in brain tissue ($\mu\text{g/g}$): 887 ± 78 vs. 97 ± 14 , both $P < 0.05$], and the protein expressions of claudin-5, occluding and zonula occluden-1 (ZO-1) in the brain tissue were significantly lower than those in the Sham group [claudin-5 protein (claudin-5/ β -actin): 0.67 ± 0.12 vs. 1.45 ± 0.19 , occludin protein (occludin/ β -actin): 0.48 ± 0.11 vs. 0.99 ± 0.21 , ZO-1 protein (ZO-1/ β -actin): 0.13 ± 0.03 vs. 0.63 ± 0.12 , all $P < 0.05$]. **Conclusion** VILI can induce brain edema and increase blood-brain barrier permeability in rats, which may be related to the down-regulation of tight junction protein expression in the brain tissue.

【Key words】 Mechanical ventilation; Lung injury; Blood-brain barrier; Permeability

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82101299, 82172190)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211129-01794

血脑屏障是位于体循环与脑实质之间的屏障结构,是维持脑部内环境平衡的重要结构,中枢神经系统疾病可引起血脑屏障损害,从而诱发中枢神经系统病变^[1-2]。众所周知,机械通气是一把“双刃剑”,可以作为一种损伤因素导致机械通气相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)^[3-4]。有研究表明,至少30%行机械通气的重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者发生谵妄或认知功能障碍,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者的发生率甚至高达80%^[5],提示机械通气不仅可引起肺组织自身的损伤,还可以诱发远端脑组织损伤,是机械通气治疗失败和影响患者预后的重要原因之一^[6]。但VILI引起远端脑组织损伤的具体机制目前尚不清楚。本研究拟观察VILI对大鼠血脑屏障通透性的影响,为临床综合防治机械通气相关性肺损伤和脑损伤提供科学理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 48只健康清洁级雄性SD大鼠,8~12周龄,体质量230~270 g,由扬州大学中心实验室动物实验中心提供,动物许可证号:SCXK(苏)2017-0007。制备模型前大鼠禁食10 h、不禁水,按随机数字表法分为假手术组(Sham组)、小潮气量(low tidal volume, LVT)机械通气组(LVT组)、常规潮气量(normal tidal volume, NVT)机械通气组(NVT组)和大潮气量(high tidal volume, HVT)机械通气组(HVT组),每组12只。

1.2 分组处理方法: Sham组腹腔注射1%戊巴比妥钠50 mg/kg麻醉大鼠,参照文献[5]的方法,用16 G静脉留置针导管行气管插管,自主呼吸;不同潮气

量(tidal volume, VT)各组大鼠用上述方法常规麻醉后插管,接小动物呼吸机(DW-3000,安徽正华生物仪器设备有限公司)行机械通气,VT分别为6 mL/kg(LVT组)、10 mL/kg(NVT组)、20 mL/kg(HVT组),吸呼比均为1:1,通气频率均为40次/min,通气时间均为3 h,且机械通气期间均以 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度静脉输注生理盐水补液。

本实验中所有操作均符合动物伦理学标准,并通过扬州大学实验动物福利伦理委员会审批(审批号:202103405)。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中促炎因子水平测定: 机械通气结束后结扎大鼠肺门,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)灌洗左肺,收集1~2 mL BALF,再将BALF置于低温高速离心机离心20 min取上清液。参照酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(美国R&D公司)说明书操作要求检测BALF中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)的水平。

1.3.2 肺组织病理学观察: 取大鼠右肺下叶,4%多聚甲醛固定,给予脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋、切片(厚度4 μm),苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后,光镜下观察病理学改变。参照文献报道的方法^[7],分别从肺间质水肿、肺泡壁增厚和(或)透明膜形成、炎症细胞浸润及肺泡内充血4个方面进行肺损伤评分,依据损伤程度记分,无变化记0分,轻度改变记1分,中度改变记2分,重度改变记3分,

最后累计记分。

1.3.3 肺组织湿 / 干质量 (wet/dry weight, W/D) 比值测定：取大鼠右肺上叶，称湿质量后，于 80 ℃ 干燥箱中烘烤 72 h 以上，直至恒重，称干质量，并计算肺 W/D 比值。

1.3.4 血脑屏障通透性评估：每组取 6 只大鼠，经股静脉注射 2% 伊文思蓝 (Evans blue, EB) 2 mL/kg, 2 h 后经左心室灌入生理盐水直至流出清凉液体，断头取全脑，取适量脑组织置入 1.5 mL 的 50% 三氯乙酸溶液中匀浆，离心 15 min 取上清液，用多功能酶标仪测定 620 nm 波长处吸光度 (absorbance, A) 值。按照标准曲线得到脑组织 EB 含量，以此反映血脑屏障通透性。

1.3.5 脑组织含水量检测：每组另取 6 只大鼠全脑组织，沿矢状缝将大脑左右半球分开。分离脑皮质后，取大脑左半球放入干燥培养皿中，用滤纸吸干表面水分，称湿质量后，置于 80 ℃ 干燥箱中 48 h 以上，直至恒重，称干质量，并计算脑组织含水量 [脑组织含水量 = (湿质量 - 干质量) / 湿质量 × 100%]。

1.3.6 蛋白质免疫印迹试验 (Western blotting) 检测脑组织中紧密连接蛋白的表达：取上述大鼠右侧脑组织，加入 RIPA 裂解液与酶抑制剂苯甲基磺酰氟 (phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)，液氮匀浆后，4 ℃ 离心 10 min，弃沉淀，进行蛋白定量。取等量蛋白样本，经 8% 十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 分离后，采用湿转法电转移至硝酸纤维素膜。于 5% 脱脂奶中封闭 2 h，加入封闭蛋白-5 (claudin-5)、闭合蛋白 (occludin) 和闭锁小带蛋白-1 (zonula occluden-1, ZO-1) — 抗 (均 1 : 1000, 英国 Abcam 公司)，以及 β- 肌动蛋白 (β-actin) 抗体 (1 : 500, 北京中杉金桥生物技术有限公司)，4 ℃ 孵育过夜。膜漂洗后，加入碱性磷酸酶标记的二抗，室温孵育 2 h，酶法显色，扫描。采用 Image J 图像分析系统分析，以目的蛋白与 β-actin 灰度值的比值反映紧密连接蛋白的表达水平。

1.4 统计学处理：采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。所有计量资料均符合正态分布，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，进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肺组织病理学改变比较 (图 1)：光镜下可

见 Sham 组和 LVT 组大鼠肺组织结构完整，肺泡腔无渗出及出血，肺泡间隔无水肿，罕见中性粒细胞；NVT 组和 HVT 组大鼠肺组织结构明显破坏，肺泡壁水肿，肺泡内充血，肺间质增厚，大量炎症细胞浸润，且肺组织损伤程度随 VT 增加而逐渐加重。

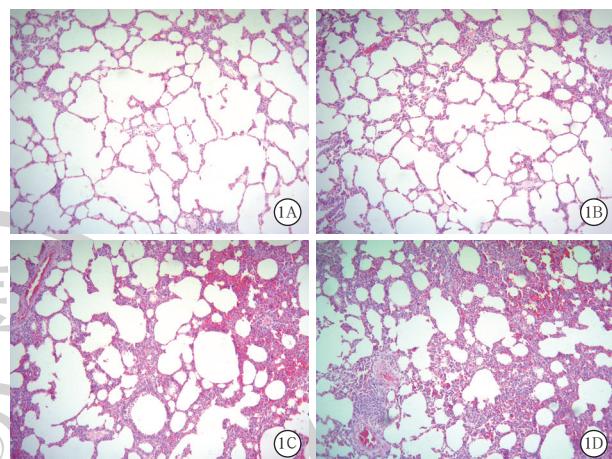


图 1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理学改变。细胞核呈紫蓝色；细胞质和细胞外基质中成分呈红色。假手术组 (Sham 组, A) 与小潮气量 (LVT) 机械通气组 [潮气量 (VT) 为 6 mL/kg, B] 肺组织结构完整，肺泡壁完整无水肿；而常规潮气量 (NVT) 机械通气组 (VT 为 10 mL/kg, C) 与大潮气量 (HVT) 机械通气组 (VT 为 20 mL/kg, D) 肺泡壁受损严重，肺泡腔可见液体渗出，肺组织受损严重，且肺组织损伤程度随 VT 增加而逐渐加重 HE 染色低倍放大

2.2 各组肺损伤相关指标比较 (表 1)：与 Sham 组和 LVT 组比较，NVT 组及 HVT 组大鼠肺损伤评分、肺 W/D 比值和 BALF 中 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均明显升高 (均 $P < 0.05$)，且随 VT 增加逐渐升高；而 Sham 组与 LVT 组间上述指标差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠肺损伤评分、肺 W/D 比值及 BALF 中促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	肺损伤评分 (分)	肺 W/D 比值
Sham 组	12	1.4 ± 1.0	3.7 ± 0.6
LVT 组	12	2.5 ± 0.8	4.2 ± 0.5
NVT 组	12	6.7 ± 1.6 ^{ab}	5.2 ± 1.1 ^{ab}
HVT 组	12	10.6 ± 1.1 ^{ab}	6.6 ± 0.8 ^{ab}

组别	动物数 (只)	BALF 中促炎因子 (ng/L)		
		TNF-α	IL-1β	IL-6
Sham 组	12	103.8 ± 23.3	15.7 ± 2.6	20.3 ± 5.4
LVT 组	12	185.8 ± 94.8	24.9 ± 9.4	28.7 ± 6.9
NVT 组	12	584.7 ± 97.3 ^{ab}	56.5 ± 11.6 ^{ab}	57.9 ± 8.3 ^{ab}
HVT 组	12	832.9 ± 97.9 ^{ab}	68.9 ± 14.1 ^{ab}	70.8 ± 16.4 ^{ab}

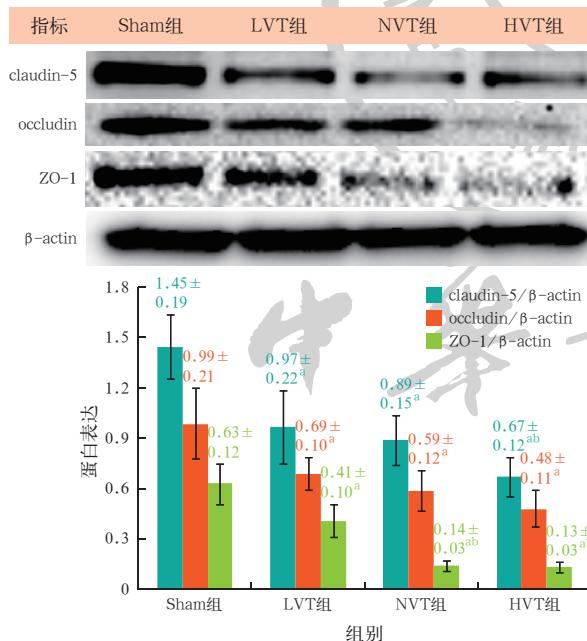
注：Sham 组为假手术组，LVT 组为小潮气量 (LVT) 机械通气组 [潮气量 (VT) 为 6 mL/kg]，NVT 组为常规潮气量 (NVT) 机械通气组 (VT 为 10 mL/kg)，HVT 组为大潮气量 (HVT) 机械通气组 (VT 为 20 mL/kg)；肺 W/D 比值为肺湿 / 干质量比值，BALF 为支气管肺泡灌洗液，TNF-α 为肿瘤坏死因子-α，IL-1β 为白细胞介素-1β，IL-6 为白细胞介素-6；与 Sham 组比较，^a $P < 0.05$ ；与 LVT 组比较，^b $P < 0.05$

2.3 各组脑损伤相关指标比较(表2;图2):与Sham组和LVT组比较,NVT组及HVT组大鼠脑组织含水量和EB含量均明显升高(均 $P<0.05$),且均随着VT的增加呈逐渐升高趋势;而Sham组与LVT组脑组织含水量和EB含量差异则均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与Sham组比较,LVT组、NVT组和HVT组大鼠脑组织中claudin-5、occludin和ZO-1的表达均明显下调(均 $P<0.05$),且随VT的增加逐渐降低;与LVT组比较,HVT组大鼠脑组织中claudin-5的表达明显下调,且NVT组和HVT组大鼠脑组织中ZO-1的表达均明显下调(均 $P<0.05$)。

表2 各组大鼠脑组织含水量及血脑屏障通透性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	脑组织含水量(%)	脑组织EB含量($\mu\text{g/g}$)
Sham组	6	68.7±2.7	97±14
LVT组	6	72.3±1.3	124±21
NVT组	6	78.8±2.7 ^{ab}	456±32 ^{ab}
HVT组	6	85.4±3.6 ^{ab}	887±78 ^{ab}

注:Sham组为假手术组,LVT组为小潮气量(LVT)机械通气组[潮气量(VT)为6 mL/kg],NVT组为常规潮气量(NVT)机械通气组(VT为10 mL/kg),HVT组为大潮气量(HVT)机械通气组(VT为20 mL/kg);EB为伊文思蓝;与Sham组比较,^a $P<0.05$;与LVT组比较,^b $P<0.05$



Sham组为假手术组,LVT组为小潮气量(LVT)机械通气组[潮气量(VT)为6 mL/kg],NVT组为常规潮气量(NVT)机械通气组(VT为10 mL/kg),HVT组为大潮气量(HVT)机械通气组(VT为20 mL/kg);Western blotting为蛋白质免疫印迹试验,claudin-5为封闭蛋白-5,occludin为闭合蛋白,ZO-1为闭锁小带蛋白-1,β-actin为β-肌动蛋白;与Sham组比较,^a $P<0.05$;与LVT组比较,^b $P<0.05$

图2 Western blotting检测各组大鼠脑组织紧密连接蛋白表达

3 讨论

本研究参照文献报道的方法^[5],采取小动物呼吸机行机械通气的方法建立大鼠VILI模型,结果显示,在持续机械通气3 h后,NVT组和HVT组大鼠肺组织结构明显破坏,肺泡壁水肿,肺间质增厚,大量炎症细胞浸润,肺组织含水量明显增加,肺泡通透性增加,BALF中TNF-α、IL-1β及IL-6大量表达,提示大鼠VILI模型制备成功。

近来研究表明,血脑屏障功能失调与多种神经系统病变有关,如帕金森病、阿尔茨海默病、术后谵妄、多发性硬化、癫痫、肿瘤、溶酶体贮积病等^[8-10]。众所周知,血脑屏障作为一种弥散屏障可以选择性地通过营养物质,阻止血液中毒害物质进入脑中,维持中枢神经系统内环境和神经功能稳定。受到异常刺激后,血脑屏障形态及功能均可发生变化,屏障隔绝作用受到影响,通透性相对增加,许多大分子物质可透过血脑屏障聚集于细胞外间隙,导致细胞外渗透压增加,进而引发脑水肿^[11]。本研究显示,NVT组和HVT组大鼠脑组织含水量均较Sham组显著增加,提示不当的机械通气不仅可导致肺组织自身的损伤,还可诱发脑水肿。

EB作为一种示踪剂,可通过受损的血脑屏障进入脑组织,其含量与血脑屏障通透性呈正相关^[12],因此,测定脑组织EB含量可反映血脑屏障的损伤程度。本研究表明,NVT组和HVT组大鼠脑组织EB含量较Sham组明显增高,提示VILI可引发血脑屏障损伤。研究表明,VILI可导致猪大脑海马区损伤程度进一步加重,过程中代表血脑屏障开放的血清标志物S100蛋白水平也显著增加^[13],且随着机械通气时间延长,即使较小的VT也可引起血脑屏障通透性改变^[14],与本研究中观察到的结果不谋而合。

研究证实,长期机械通气会导致神经系统改变,至少30%的ICU机械通气患者会发生谵妄或认知功能障碍,这种机械通气所致的神经认知功能障碍可持续数年甚至不可逆转,已成为影响机械通气治疗预后的重要原因之一^[5]。自Quilez等^[15]提出机械通气所致“肺-脑交互损伤”的概念以来,其发病机制远未阐明。因此,明确“肺-脑损伤”发生机制,揭示其中关键信号分子和调控机制迫在眉睫。已知紧密连接是血脑屏障的重要结构之一,其主要作用包括调控多种物质的扩散、加强细胞间连接、封闭细胞间隙、传递细胞间生物信号等^[16]。紧密连接蛋白由跨膜蛋白(如claudin、occludin等)和膜相关蛋白(如

ZO、AF-6 等)共同组成,参与保持血脑屏障的完整性。研究表明,紧密连接蛋白的表达量与脑水肿的严重程度密切相关^[17]。还有研究表明,脓毒症小鼠血脑屏障可出现明显损伤,海马组织中 occludin 蛋白表达明显下调^[18];进一步研究显示,脑缺血/再灌注损伤大鼠血脑屏障超微结构可出现明显损伤,脑组织中紧密连接蛋白 occludin 表达也明显下调^[19]。与上述研究类似,本研究也表明,随着 VT 增加,VILI 大鼠脑组织中紧密连接蛋白 claudin-5、occludin 及 ZO-1 的表达均呈持续下调趋势,提示机械通气不仅可引起紧密连接蛋白表达下调,增加血脑屏障通透性,而且紧密连接蛋白的表达量与 VILI 的严重程度密切相关。

机械通气是一把“双刃剑”,在引起肺组织自身损伤的同时,肺组织细胞受到机械牵张刺激后通过神经、体液、细胞途径将异常生物信号传递到远端中枢神经系统。因此,血脑屏障可能成为联系“肺-脑损伤”的桥梁。已有研究表明,高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 为晚期炎症因子,病理性机械牵张肺血管内皮细胞可以通过激活信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路导致 HMGB1 在急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 模型中大量表达^[20];而高表达的 HMGB1 又可以作用于晚期糖基化终末产物受体 (receptor of advanced glycation end product, RAGE),引起老年大鼠海马区血脑屏障受损,导致脑损伤及认知功能障碍^[21-23]。关于 ALI 引起远端脑组织损伤的具体机制目前还知之甚少,其中关键分子介导的血脑屏障受损可能是防治机械通气所致“肺-脑交互损伤”的关键靶点,机械通气所致“肺-脑损伤”机制的阐明对于早期制定有效防治策略、降低机械通气患者近期和远期并发症及病死率、改善患者生存质量、降低医疗成本,无疑具有重要的现实意义^[24]。

综上所述,VILI 可诱导大鼠脑水肿及血脑屏障通透性增加,其机制可能与下调脑组织紧密连接蛋白的表达有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier [J]. Cell, 2015, 163 (5): 1064-1078. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067.
- [2] 李军,李曼菲,谭玉萍.脓毒症相关性脑病中西医结合治疗研究现状[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):328-330. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.030.
- [3] Gattinoni L, Pirotti A, Caironi P, et al. Ventilator-induced lung
- [4] 蒋璐璐,高巨.呼吸机相关性肺损伤分子机制研究新进展[J].中华危重病急救医学,2020,32(7):890-893. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200324-00099.
- [5] López-Aguilar J, Fernández-Gonzalo MS, Turon M, et al. Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient [J]. Med Intensiva, 2013, 37 (7): 485-492. DOI: 10.1016/j.medin.2012.10.005.
- [6] Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (5): 1024-1036. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000129.
- [7] Zhang Y, Gao J, Wang CJ, et al. Low tidal volume ventilation preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2016, 60 (6): 780-789. DOI: 10.1111/aas.12691.
- [8] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications [J]. Neurobiol Dis, 2004, 16 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.nbd.2003.12.016.
- [9] Keaney J, Walsh DM, O'Malley T, et al. Autoregulated paracellular clearance of amyloid- β across the blood-brain barrier [J]. Sci Adv, 2015, 1 (8): e1500472. DOI: 10.1126/sciadv.1500472.
- [10] Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain *in vivo* [J]. Ann Neurol, 2005, 57 (2): 176-179. DOI: 10.1002/ana.20369.
- [11] 曾燕,张丹,姜丽萍,等.嗜铬粒蛋白 A 衍生多肽 CGA47-66 抑制 脓毒症小鼠血脑屏障通透性增加[J].中华危重病急救医学,2016,28(2):122-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.008.
- [12] 何鹏,陈玲,刘玉,等.声光与机械刺激对脓毒症大鼠睡眠和血脑屏障及认知功能的影响[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):529-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200630-00514.
- [13] Fries M, Bickenbach J, Henzler D, et al. S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury [J]. Anesthesiology, 2005, 102 (4): 761-767. DOI: 10.1097/00000542-200504000-00011.
- [14] 娜布其,张红,郝洪军,等.机械通气大鼠脑组织白介素-6、肿瘤坏死因子- α 及 S100B 蛋白的表达及血脑屏障通透性的变化[J].国际呼吸杂志,2015,35(9):681-685. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2015.09.010.
- [15] Quiles ME, Fuster G, Villar J, et al. Erratum to: injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats [J]. Crit Care, 2015, 19: 379. DOI: 10.1186/s13054-015-1076-5.
- [16] Hamm S, Dehouck B, Kraus J, et al. Astrocyte mediated modulation of blood-brain barrier permeability does not correlate with a loss of tight junction proteins from the cellular contacts [J]. Cell Tissue Res, 2004, 315 (2): 157-166. DOI: 10.1007/s00441-003-0825-y.
- [17] Mark KS, Davis TP. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 282 (4): H1485-H1494. DOI: 10.1152/ajpheart.00645.2001.
- [18] 冯竞成,于洋,毛幸,等.氢对脓毒症相关性脑病小鼠血脑屏障的影响[J].中华麻醉学杂志,2018,38(6):719-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.06.021.
- [19] 金朝,吴会生,郭培培,等.榭皮素预先给药对全脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性的影响[J].中华麻醉学杂志,2018,38(7):866-869. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.07.024.
- [20] Okuma Y, Date I, Nishibori M. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury [J]. Yakugaku Zasshi, 2014, 134 (6): 701-705. DOI: 10.1248/yakushi.13-00255-2.
- [21] He HJ, Wang Y, Le Y, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18 (12): 994-1002. DOI: 10.1111/cns.12018.
- [22] Sasaki T, Liu KY, Agari T, et al. Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease [J]. Exp Neurol, 2016, 275 Pt 1: 220-231. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.11.003.
- [23] Wolfson RK, Mapes B, Garcia JGN. Excessive mechanical stress increases HMGB1 expression in human lung microvascular endothelial cells via STAT3 [J]. Microvasc Res, 2014, 92: 50-55. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.12.005.
- [24] 刘丹,吕杰,安友仲.机械通气老年危重症患者谵妄及预后的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2016,28(11):1003-1008. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.011.

(收稿日期:2021-11-29)