·综述·

机械通气相关性肺损伤生物伤发生机制的研究进展

练思雨[1] 周垒垒[1] 蒋文青[2] 张先明[1]

[1]贵州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科，贵阳 550004；[2]贵州省第二人民医院呼吸内科，贵阳 550004

通信作者：张先明，Email：zxm13078524367@163.com

【摘要】 机械通气作为治疗急性呼吸衰竭患者的一种高级生命支持手段，在稳定呼吸功能的同时，也作为损伤因素诱导或加重肺损伤，即机械通气相关性肺损伤（VILI）。VILI 可能存在一种更微妙的损伤形式，这种损伤形式被称为“生物伤”。目前 VILI 生物伤的发生机制尚不明确。因此，本文从炎症反应、氧化应激、补体激活、血气屏障等方面总结了 VILI 生物伤的发生机制，以期为临床制定 VILI 生物伤的防治策略提供参考。

【关键词】 机械通气相关性肺损伤； 生物伤； 炎症反应； 氧化应激； 补体激活； 血气屏障

基金项目：国家自然科学基金（81660018）；贵州省科技计划项目（2021-061）；贵州省卫生健康委科学技术基金项目（gzwkj2021-090）

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20220801-00701

Research progress on mechanism of biotrauma caused by ventilation-induced lung injury

Lian Siyu[1], Zhou Leilei[1], Jiang Wenqing[2], Zhang Xianming[1]

[1]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; [2]Department of Respiratory Medicine, the Second People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: Zhang Xianming, Email: 13078524367@163.com

【Abstract】 Mechanical ventilation is an advanced life support treatment for patients with acute respiratory failure. While stabilizing respiratory function, it also acts as an injury factor to exacerbate or lead to lung injury, that is, ventilation-induced lung injury (VILI). There may be a more subtle form of damage to VILI known as "biotrauma". However, the mechanism of biotrauma in VILI is still unclear. This article intends to review the mechanism of biotrauma of VILI from the aspects of inflammatory response, oxidative stress and complement activation, in order to provide a new strategy for clinical prevention and treatment of biotrauma caused by VILI.

【Key words】 Ventilation-induced lung injury; Biotrauma; Inflammation response; Oxidative stress; Complement activation; Blood-gas barrier

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81660018); Science and Technology Support Program of Guizhou Province (2021-061); Science and Technology Fund Project of Guizhou Health Committee (gzwkj2021-090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220801-00701

机械通气是治疗急性呼吸衰竭患者过程中重要的高级生命支持手段，在稳定患者呼吸功能的同时，也可以作为损伤因素参与肺损伤的发生发展，导致机械通气相关性肺损伤（ventilation-induced lung injury，VILI）[1-2]。VILI 的概念是基于当施加的机械应力导致肺部解剖结构发生机械破坏时引起的生物物理损伤，包括暴露于高充气跨肺压（气压伤）、肺泡过度扩张（容积伤）和（或）肺泡反复打开、关闭（剪切伤）。1998 年，Tremblay 和 Slutsky[3]提出，除直接的结构损伤外，VILI 可能还存在一种更微妙的损伤形式，即“生物伤”，是对机械应力产生的生物反应，包括各种介质释放到肺中、白细胞在肺部募集及炎症过程的启动，引发局部和全身炎症反应，使损伤向肺外器官传播，最终导致多器官系统功能障碍，甚至死亡。目前已有大量文献报道了 VILI 生物伤的发生机制，现将相关研究进展进行综述。

1 VILI 生物伤与炎症反应

1.1 促炎因子的释放：VILI 的主要特征是促炎因子释放和炎症信号通路激活。大潮气量通气时，机械应力通过对细胞的损伤或生物伤及机械传导间接损害肺部，使肺组织炎症介质表达增加，这些介质释放到体循环，在终末器官功能障碍中发挥作用[4]。中性粒细胞、毛细血管内皮细胞、肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞等均参与了 VILI 发生发展过程，活化的巨噬细胞是呼吸机诱导肺部炎症的关键因素，其分泌的白细胞介素（interleukins，IL-1β、IL-6）及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）在 VILI 的发生发展过程中发挥了重要作用[5]，三者协同作用，进一步增强炎症信号，诱发肺组织严重炎症反应。研究表明，大潮气量通气可能激活肺部 NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体，天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1（caspase-1）裂解、成熟的 IL-1、IL-18 以及支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中 IL-1β 水平在通气后 1 h 增加。NLRP3 基因敲除一定程度上消除了机械拉伸对 caspase-1 的激活和 IL-18、IL-1β 的释放。因此，抑制 NLRP3 激活可能是预防

VILI 的潜在靶点[6]。此外，有研究者在轻中度急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）动物模型中发现，低机械功率下，较大的潮气量可导致动脉血二氧化碳分压（arterial partial pressure of carbon dioxide，$PaCO_2$）和弥漫性肺泡损伤评分增加，也可导致与炎症、肺泡收缩、上皮细胞损伤和细胞外基质相关的媒介基因表达上调[7]。当患者接受较高平台压的通气时，常发生呼吸衰竭，其特征是促炎标志物显著增加，肺顺应性、血压和氧合急剧下降；而地塞米松预处理可以减轻炎症反应[8]。由此推测，大潮气量和过高肺泡压力的机械通气策略是促进 VILI 炎症发生发展的因素之一，机械通气引起的炎症对肺部的损害可能比机械应力的损害更严重。通过药物干预调节肺部炎症来控制和治疗 VILI 可能成为防治 VILI 的一种新策略。有研究表明，在 VILI 兔模型中，血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）预处理可使中性粒细胞计数、TNF-α、IL-8 水平降低，BALF 中 IL-10 水平升高[9]。说明 HO-1 具有抗炎作用，HO-1 及其生物活性产物可能通过调节炎症细胞和恢复促炎与抗炎介质平衡来下调机械刺激引起的肺部炎症反应。

1.2 核转录因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路：众所周知，VILI 时 NF-κB 信号通路被激活。NF-κB 广泛存在于哺乳动物细胞中，可被多种刺激因子诱导而迅速活化[10]。NF-κB 信号通路被激活后参与 TNF-α、IL-6 等炎症因子的表达，在 VILI 等炎症性疾病中发挥关键作用[11]。Ye 等[12]研究发现，接受大潮气量通气 4 h 的小鼠比自主呼吸及小潮气量通气小鼠表现出更严重的肺水肿和炎症，且内质网应激标志物表达增加；使用内质网应激与肌醇依赖性激酶 1α（inositol-requiring enzyme-1α，IRE1α）抑制剂可减轻肺组织病理损伤，下调内质网应激标志物和 NF-κB 磷酸化水平，提示内质网应激通过 IRE1α/TNF 受体相关因子 2（TNF receptor associated factor 2，TRAF2）/NF-κB 信号通路参与到 VILI 中。Sun 等[13]在小鼠 VILI 模型中发现，使用人消退素 D1（resolvin D1，RvD1）可以通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）抑制 NF-κB 的活化，增加核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2）的表达，减轻炎症反应，但 RvD1 调节 Nrf2 和 NF-κB 的确切机制仍有待于进一步明确。另一项研究报道，大潮气量通气持续 6 h 可以使肺组织中 NF-κB 抑制因子 α（inhibitory α of NF-κB，IκBα）的表达降低，IκBα 和 NF-κB p65 磷酸化水平增加，且 NF-κB 从细胞质移位至细胞核，说明 NF-κB 通路被激活；而经过 6-姜酚预处理后，NF-κB 活化显著降低，PPARγ 的表达增加，肺组织结构破坏及肺水肿明显改善，且有效减少了髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）释放，并抑制了炎症反应[14]。人为敲除小鼠髓样细胞中的 IκB 激酶 β 或 IL-6 基因，抑制 NF-κB 信号通路下游，可改善大潮气量通气所致的 IL-6、IL-1β、CXC 趋化因子受体 2（CXC chemokine receptor 2，CXCR2）和人巨噬细胞炎症蛋白 2（macrophage-inflammatory protein-2，MIP-2）表达增加，从而减轻肺损伤[15]。

1.3 Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路：Wnt 信号通路广泛存在于动物体内，是一类高度保守的信号通路，可参与到 VILI 的发生发展中。Wnt 信号通路主要包含 3 条路径，即经典通路（Wnt/β-catenin 通路）、Wnt 钙离子通路和平面细胞极性（planar cell polarity，PCP）通路，其中 Wnt/β-catenin 通路是最具特征性的 Wnt 信号通路[16]。在肺损伤修复和组织再生过程中，Wnt 信号通路被重新激活，发挥肺发育、维持细胞稳态等关键作用[17]。Wnt 信号通路通过与其他基因产物刺激组织重塑、细胞迁移、伤口闭合或组织移除和破坏，直接或间接刺激许多促炎细胞因子释放，参与炎症介导的肺破坏和增厚的透明膜形成[18]。有研究表明，机械通气持续 4 h 可提高健康大鼠肺组织 Wnt5a 蛋白和非磷酸化（苏氨酸和丝氨酸）β-catenin 以及 Wnt 靶基因产物基质金属蛋白酶 7（matrix metalloproteinase 7，MMP7）、细胞周期蛋白 D1、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达[19]。熊杰等[20]研究发现，在盲肠结扎穿孔术（cecal ligation and puncture，CLP）诱导脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织中有大量的 β-catenin 表达，而 Tankyrase 抑制剂 XAV939 可抑制 Wnt/β-catenin 信号通路，减轻肺损伤。此外，在受损的肺泡上皮细胞中，β-catenin 表达量亦明显升高[21]。Ding 等[22]在小鼠肺损伤模型中发现，肺内 Wnt1 诱导信号通道蛋白 1（Wnt1 inducible signaling pathway protein 1，WISP1）和整合素 β 蛋白显著增加，使用抗 WISP1 和整合素 β5 抗体可缓解炎症反应及肺部渗透性改变。提示非经典 Wnt 信号通路同样参与到 VILI 中。

1.4 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）：机械通气如何调节肺部炎症和损伤，以应对微生物产物或其他炎症性损伤，其机制之一可能是细胞损伤期间释放的其他损伤相关分子模式（damage associated molecular pattern，DAMP）介导 TLR 激活，从而产生炎症反应[23]。TLR 信号是一种潜在的常见炎症途径，可通过触发补体、巨噬细胞和中性粒细胞产生趋化因子或细胞因子，介导全身免疫反应，并将白细胞募集到炎症部位[24]。Dai 等[25]研究发现，大潮气量通气增加了病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）前哨细胞 TLR2、TLR4、TLR9 以及髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）和 NF-κB 的表达，提示 TLR 信号转导可能参与了 VILI 的发病机制。值得注意的是，Yu 等[26]还发现全基因敲除 TLR4 可减轻 VILI。Huang 等[27]通过动物模型和体外实验表明，作为对机械通气压力的反应，TLR4 可以通过激活 NF-κB/MyD88 通路刺激促炎因子 IL-1β 和 IL-6 分泌；利用 TLR4 单克隆抗体 mAb 抑制 TLR4 信号可减轻通气诱导的肺水肿和损伤，减少通气诱导的促炎细胞因子分泌，降低通气诱导的 NF-κB 活化，以及减弱 TNF-α 诱导的 NF-κB 和 MyD88 激活。因此，TLR4 单克隆抗体具有治疗或预防 VILI 的潜在作用。

2 VILI 生物伤与氧化应激

机械通气可引发氧化应激和炎症反应，导致 VILI。在机械通气期间，存在白细胞、实质细胞、促氧化酶等多种潜在

的氧化剂产生。中性粒细胞释放自由基可促进炎症发生，并诱导一种超越抗氧化防御机制的促氧化状态[28]。氧化应激水平与潮气量相关。Sun 等[29]发现，与自主呼吸对照组相比，低至 8 mL/kg 的潮气量通气足以使丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平升高，而且潮气量为 42 mL/kg 的大鼠 MDA 水平最高；同时，抗氧化蛋白 Nrf2 和硫氧还蛋白 1（sulfiredoxin 1，SRXN1）的表达也随着潮气量的增加而上调。说明潮气量越大，氧化应激和抗氧化反应越严重。Veskemaa 等[30]研究表明，叔丁基对苯二酚（tert-butylhydroquinone，tBHQ）通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）通路加强了小鼠的肺氧化还原能力，上调了抗氧化基因表达，从而在机械通气前增加了肺细胞的抗氧化能力，预调节了肺部即将发生的氧化应激。Amatullah 等[31]研究表明，与野生型小鼠相比，DJ-1 蛋白敲除小鼠的血红素加氧酶 1（heme oxygenase-1，HO-1）以及氧化还原酶 1〔NAD（P）H-quinine oxidoreductase 1，NQO1〕mRNA 表达降低，且 Nrf2 蛋白表达降低，促氧化剂表达增加，提示氧化还原状态受损，并证实 DJ-1 敲除细胞增加了 Nrf2 与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch like ECH associated protein 1，Keap1）结合；此外，一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）和凋亡相关因子（factor related apoptosis，FAS）的 mRNA 表达增加也进一步支持 DJ-1 在肺炎症和细胞死亡中具有保护作用。更有研究者发现，脂蛋白 A4 可以使肺组织中诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）活性和 MDA 水平降低；与氧化剂作用相反，脂毒素 A4 显著增加了重要的抗氧化物质超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate，cGMP）的活性[32]。这些结果表明，增加机体抗氧化能力可有效缓解 VILI 生物伤。

3 VILI 生物伤与补体激活

Takahashi 等[33]研究表明，补体系统激活与 VILI 有关。大潮气量通气小鼠 BALF 中凝血酶、明胶/胶原酶和 MMP 活性升高，补体 C3 被激活；使用人源化眼镜蛇毒因子（human cobra venom factor，HCVF）在机械通气期间灭活肺组织中的补体 C3，可减少补体 C3 沉积，缓解肺损伤。补体 C3 激活后，补体级联通过经典、替代和甘露糖结合凝集素途径被激活。de Beer 等[34]利用大鼠二次打击模型进一步研究了补体系统经典通路的作用，结果显示，与自主呼吸及小潮气量联合呼气末正压（positive end-expiratory pressure，PEEP）通气大鼠相比，在没有 PEEP 情况下使用高流量通气的 VILI 大鼠 BALF 及血清补体 C4b/c 水平显著增加，补体系统被激活。但 Petersen 等[35]发现，单剂量补体 C1 抑制因子（complement 1 inhibitor，C1INH）预处理对 VILI 啮齿动物模型全身补体激活、肺气体交换或肺组织损伤无明显影响。这可能是由于单次剂量太小而不能起作用，也可能指向补体系统的替代途径。总之，补体激活可能参与了 VILI 的发病机制。

4 VILI 生物伤与血气屏障功能

机械通气本身可能会对已经受损的肺泡血气屏障造成进一步损害，上皮损伤和血气屏障破坏可能表现为由于细胞间紧密连接破坏而在上皮细胞之间出现间隙，或由于细胞坏死而在上皮细胞中留下空位。VEGF/血管内皮细胞生长因子受体-2（vascular endothelial growth factor receptor-2，VEGFR-2）作为导致屏障破坏的重要信号通路，在从生理上和病理上调节血管屏障功能方面发挥着不可或缺的作用，如 ARDS 患者血浆中 VEGF 水平较高，而 BALF 中 VEGF 水平较低[36]。Wang 等[37]研究发现，乙胺嘧啶可抑制信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）依赖性转录，显著降低小鼠和人类内皮细胞中 VEGF 诱导的血管通透性。1-磷酸鞘氨醇（sphingosine-1-phosphate，S1P）作为保护屏障的上游蛋白，与其受体之间的相互作用不仅负责内皮细胞中肌动蛋白的重排，而且还负责血小板内皮细胞黏附分子-1（platelet endothelial cell adhesion molecule-1，PECAM-1）和血管内皮钙黏蛋白等表面分子的表达，这些分子对于细胞黏附和细胞间接触至关重要。S1P1 的长期下调可导致内皮细胞上 PECAM-1 和血管内皮钙黏蛋白的表达减少，通过影响细胞-细胞相互作用增强内皮细胞屏障[38]。机械通气可通过拉伸内皮细胞和上皮细胞诱导血管渗漏而引发炎症反应[39]。Sammani 等[40]研究发现，静脉或气管内使用生理浓度的 S1P 和 S1P1 激动剂 SEW2871（0.3 mg/kg）能够降低肺组织的通透性和炎症反应；而在气管内大剂量给药时则可诱导肺水肿，并导致蛋白质水平升高，引起屏障破坏。因此，S1P 信号转导和代谢可能是治疗炎症及促进屏障稳定性的一个有价值的靶点，利弊取决于剂量。血管内皮钙黏蛋白作为上皮细胞中细胞间连接的主要黏附分子，定位于连接上皮细胞的外侧，是细胞间机械信号转导的主要功能结构。由此推测，BALF 中血管内皮钙黏蛋白水平上调是上皮细胞损伤和屏障连接破坏的直接指标[41]。此外，血气屏障还包括连续的肺泡上皮细胞，肺泡必须通过固有的稳定因素防止过度扩张和塌陷。表面活性物质是Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌的产物，以生物物理活性薄膜和连续膜的形式覆盖肺泡上皮，即使是在低肺容量下，表面活性物质的表面张力降低特性也能使肺泡及气体交换表面积保持稳定，以防止应力集中，并最大程度地减少作用于非常薄且脆弱的血气屏障的机械应力[42]。研究表明，博莱霉素可导致Ⅱ型肺泡上皮细胞超微结构异常，肺组织中相对分子质量为 16 000 的表面活性剂蛋白 C 前体蛋白（prosurfactant protein C，proSP-C）水平降低，1 cmH_2O（1 $cmH_2O \approx 0.098$ kPa）PEEP 的机械通气加重了肺泡间隔内的间质异常，进一步导致血气屏障增厚[43]。另外，细胞骨架元件、缺血期间血流变化等因素也可能导致屏障失调。

5 总 结

通过从炎症反应、氧化应激、补体激活及血气屏障等方面对 VILI 生物伤的发生机制进行归纳总结后发现，VILI 最终造成生物伤的发病机制及防治方法还有待进一步探索，从而为临床制定 VILI 防治策略提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside [J]. Intensive Care Med, 2006, 32 (1): 24-33. DOI: 10.1007/s00134-005-2817-8.

[2] 杨睿, 周垒垒, 薛春菊, 等. 自主呼吸在 ARDS 机械通气中应用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (10): 1277-1280. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210426-00616.

[3] Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110 (6): 482-488.

[4] Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature [J]. Neth J Med, 2005, 63 (10): 382-392. DOI: 10.1097/01.md.0000188656.48918.41.

[5] Chen HY, Li L, Fu ZJ. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and suberoylanilide hydroxamic acid attenuate ventilator-induced lung injury [J]. Pharmazie, 2014, 69 (1): 55-59. DOI: 10.1691/ph.2014.3716.

[6] Wu JB, Yan ZB, Schwartz DE, et al. Activation of NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages contributes to mechanical stretch-induced lung inflammation and injury [J]. J Immunol, 2013, 190 (7): 3590-3599. DOI: 10.4049/jimmunol.1200860.

[7] Moraes L, Silva PL, Thompson A, et al. Impact of different tidal volume levels at low mechanical power on ventilator-induced lung injury in rats [J]. Front Physiol, 2018, 9: 318. DOI: 10.3389/fphys.2018.00318.

[8] Lex D, Uhlig S. One-hit models of ventilator-induced lung injury: benign inflammation versus inflammation as a by-product [J]. Anesthesiology, 2017, 126 (5): 909-922. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001605.

[9] An L, Liu CT, Qin XB, et al. Protective effects of hemin in an experimental model of ventilator-induced lung injury [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 661 (1-3): 102-108. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.032.

[10] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1 (4): a000034. DOI: 10.1101/cshperspect.a000034.

[11] Chian CF, Chiang CH, Chuang CH, et al. SN50, a cell-permeable inhibitor of nuclear factor-κB, attenuates ventilator-induced lung injury in an isolated and perfused rat lung model [J]. Shock, 2016, 46 (2): 194-201. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000563.

[12] Ye L, Zeng Q, Dai HJ, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in ventilator-induced lung injury in mice via the IRE1α-TRAF2-NF-κB pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78: 106069. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106069.

[13] Sun ZP, Wang FQ, Yang YY, et al. Resolvin D1 attenuates ventilator-induced lung injury by reducing HMGB1 release in a HO-1-dependent pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105825. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105825.

[14] Hong W, Zhi FX, Kun TH, et al. 6-Gingerol attenuates ventilator-induced lung injury via anti-inflammation and antioxidative stress by modulating the PPARγ/NF-κB signalling pathway in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107367. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107367.

[15] Ko YA, Yang MC, Huang HT, et al. NF-κB activation in myeloid cells mediates ventilator-induced lung injury [J]. Respir Res, 2013, 14 (1): 69. DOI: 10.1186/1465-9921-14-69.

[16] Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception [J]. Oncogene, 2006, 25 (57): 7461-7468. DOI: 10.1038/sj.onc.1210053.

[17] 李红, 沈明霞, 谢海彬, 等. Wnt/β-catenin 信号通路与特发性肺间质纤维化研究进展 [J]. 中医临床研究, 2019, 11 (18): 15-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2019.18.008.

[18] Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 298 (6): L715-L731. DOI: 10.1152/ajplung.00361.2009.

[19] Villar J, Cabrera NE, Valladares F, et al. Activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway by mechanical ventilation is associated with ventilator-induced pulmonary fibrosis in healthy lungs [J]. PLoS One, 2011, 6 (9): e23914. DOI: 10.1371/journal.pone.0023914.

[20] 熊杰, 陈正平, 沈迎念, 等. 抑制 Wnt/β-catenin 信号通路可减轻脓毒症急性肺损伤 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27 (6): 511-516. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20210616.

[21] Li Z, Fang F, Xu F. Effects of different states of oxidative stress on fetal rat alveolar type Ⅱ epithelial cells *in vitro* and ROS-induced changes in Wnt signaling pathway expression [J]. Mol Med Rep, 2013, 7 (5): 1528-1532. DOI: 10.3892/mmr.2013.1388.

[22] Ding XB, Tong Y, Jin SQ, et al. Mechanical ventilation enhances extrapulmonary sepsis-induced lung injury: role of WISP1-αvβ5 integrin pathway in TLR4-mediated inflammation and injury [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 302. DOI: 10.1186/s13054-018-2237-0.

[23] Figueroa-Hall LK, Paulus MP, Savitz J. Toll-like receptor signaling in depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 121: 104843. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104843.

[24] Zhai Y, Shen XD, O'Connell R, et al. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway [J]. J Immunol, 2004, 173 (12): 7115-7119. DOI: 10.4049/jimmunol.173.12.7115.

[25] Dai HJ, Pan LH, Lin F, et al. Mechanical ventilation modulates Toll-like receptors 2, 4, and 9 on alveolar macrophages in a ventilator-induced lung injury model [J]. J Thorac Dis, 2015, 7 (4): 616-624. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.10.

[26] Yu Z, Wang TT, Zhang LM, et al. WISP1 and TLR4 on macrophages contribute to ventilator-induced lung injury [J]. Inflammation, 2020, 43 (2): 425-432. DOI: 10.1007/s10753-019-01103-0.

[27] Huang CY, Pan LH, Lin F, et al. Monoclonal antibody against Toll-like receptor 4 attenuates ventilator-induced lung injury in rats by inhibiting MyD88- and NF-κB-dependent signaling [J]. Int J Mol Med, 2017, 39 (3): 693-700. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2873.

[28] Huang CS, Kawamura T, Lee S, et al. Hydrogen inhalation ameliorates ventilator-induced lung injury [J]. Crit Care, 2010, 14 (6): R234. DOI: 10.1186/cc9389.

[29] Sun ZT, Yang CY, Miao LJ, et al. Effects of mechanical ventilation with different tidal volume on oxidative stress and antioxidant in lung [J]. J Anesth, 2015, 29 (3): 346-351. DOI: 10.1007/s00540-014-1954-z.

[30] Veskemaa L, Graw JA, Pickerodt PA, et al. Tert-butylhydroquinone augments Nrf2-dependent resilience against oxidative stress and improves survival of ventilator-induced lung injury in mice [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320 (1): L17-L28. DOI: 10.1152/ajplung.00131.2020.

[31] Amatullah H, Maron-Gutierrez T, Shan YX, et al. Protective function of DJ-1/PARK7 in lipopolysaccharide and ventilator-induced acute lung injury [J]. Redox Biol, 2021, 38: 101796. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101796.

[32] Wang Q, Xu GX, Tai QH, et al. Lipoxin A4 reduces ventilator-induced lung injury in rats with large-volume mechanical ventilation [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 6705985. DOI: 10.1155/2020/6705985.

[33] Takahashi K, Saha D, Shattino I, et al. Complement 3 is involved with ventilator-induced lung injury [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11 (12): 2138-2143. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.09.008.

[34] de Beer FM, Aslami H, Hoeksma J, et al. Plasma-derived human C1-esterase inhibitor does not prevent mechanical ventilation-induced pulmonary complement activation in a rat model of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70 (2): 795-803. DOI: 10.1007/s12013-014-9983-7.

[35] Petersen B, Busch T, Gaertner J, et al. Complement activation contributes to ventilator-induced lung injury in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2016, 67 (6): 911-918.

[36] Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, et al. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164 (9): 1601-1605. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2011071.

[37] Wang L, Astone M, Alam SK, et al. Suppressing STAT3 activity protects the endothelial barrier from VEGF-mediated vascular permeability [J]. Dis Model Mech, 2021, 14 (11): dmm049029. DOI: 10.1242/dmm.049029.

[38] Ziegler AC, Gräler MH. Barrier maintenance by S1P during inflammation and sepsis [J]. Tissue Barriers, 2021, 9 (4): 1940069. DOI: 10.1080/21688370.2021.1940069.

[39] Suryadevara V, Fu PF, Ebenezer DL, et al. Sphingolipids in ventilator induced lung injury: role of sphingosine-1-phosphate lyase [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (1): 114. DOI: 10.3390/ijms19010114.

[40] Sammani S, Moreno-Vinasco L, Mirzapoiazova T, et al. Differential effects of sphingosine 1-phosphate receptors on airway and vascular barrier function in the murine lung [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43 (4): 394-402. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0223OC.

[41] le Duc Q, Shi QM, Blonk I, et al. Vinculin potentiates E-cadherin mechanosensing and is recruited to actin-anchored sites within adherens junctions in a myosin Ⅱ-dependent manner [J]. J Cell Biol, 2010, 189 (7): 1107-1115. DOI: 10.1083/jcb.201001149.

[42] Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components [J]. Histochem Cell Biol, 2018, 150 (6): 661-676. DOI: 10.1007/s00418-018-1747-9.

[43] Krischer JM, Albert K, Pfaffenroth A, et al. Mechanical ventilation-induced alterations of intracellular surfactant pool and blood-gas barrier in healthy and pre-injured lungs [J]. Histochem Cell Biol, 2021, 155 (2): 183-202. DOI: 10.1007/s00418-020-01938-x.

（收稿日期：2022-08-01）