

先天免疫在机械通气相关性肺损伤发病机制中作用的研究进展

申怡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: 13078524367@163.com

【摘要】 对于接受机械通气的患者而言, 机械通气在治疗的同时也是一种损伤因素, 会引发或加重肺损伤, 即机械通气相关性肺损伤 (VILI)。VILI 的典型特征是机械应力通过通路传导至细胞内, 导致无法控制的炎症级联反应, 从而引起肺内炎症细胞激活及大量细胞因子、炎症介质释放, 其中先天免疫也参与了 VILI 的发生发展。大量研究表明, VILI 时肺组织可通过释放大量损伤相关分子模式 (DAMP) 来调节炎症反应。模式识别受体 (PRR) 通过与 DAMP 结合参与免疫反应激活, 释放大炎症介质, 促进 VILI 发生发展。近期研究表明, 抑制 DAMP/PRR 信号通路可在 VILI 中发挥保护作用。因此, 本文主要阐述在 VILI 中阻断 DAMP/PRR 信号通路的潜在作用, 为 VILI 的治疗提供新思路。

【关键词】 机械通气相关性肺损伤; 损伤相关分子模式; 模式识别受体; 信号通路; 炎症反应

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

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221012-00911

Role of innate immunity in the pathogenesis of ventilation-induced lung injury

Shen Yi¹, Zhou Leilei¹, Jiang Wenqing², Zhang Xianming¹

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

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

【Abstract】 For patients receiving mechanical ventilation, mechanical ventilation is also an injury factor at the same time of treatment, which can lead to or aggravate lung injury, that is, ventilator-induced lung injury (VILI). The typical feature of VILI is that the mechanical stress is transmitted to cells through the pathway, leading to uncontrollable inflammatory cascade reaction, which causes the activation of inflammatory cells in the lung and the release of a large number of cytokines and inflammatory mediators. Among them, innate immunity is also involved in the occurrence and development of VILI. A large number of studies have shown that damaged lung tissue in VILI can regulate inflammatory response by releasing a large number of damage associated molecular pattern (DAMP). Pattern recognition receptor (PRR) participates in the activation of immune response by combining with DAMP, and releases a large number of inflammatory mediators to promote the occurrence and development of VILI. Recent studies have shown that inhibition of DAMP/PRR signaling pathway can play a protective role in VILI. Therefore, this article will mainly discuss the potential role of blocking DAMP/PRR signal pathway in VILI, and provide new ideas for the treatment of VILI.

【Key words】 Ventilation-induced lung injury; Damage associated molecular pattern; Pattern recognition receptor; Signaling pathway; Inflammatory response

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81660018); Science and Technology Support Program of Science and Technology Department of Guizhou Province (gzwkj2021-090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221012-00911

机械通气是维持生命的重要支持手段, 尤其是急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者, 但机械通气也可引发新的肺损伤或加重原有肺损伤。一项随机研究表明, 采用保护性机械通气策略可改善 ARDS 患者临床结局, 但并不能降低患者病死率^[1]。机械通气相关性肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI) 包括机械伤与生物伤, 其中机械伤主要包括气压伤、容积伤和肺不张。生物伤在 VILI 发病机制中占据重要地位, VILI 的主要损伤特点是炎症信号通路激活导致大量炎症因子及促炎介质释放^[2]。通常 VILI 早期以机械伤居多, 后期以生物伤为主, 机械伤可能诱发或加剧生物伤。机械伤与生物伤具有协同促进作用, 被机械牵张刺激后的免疫反应通过释放炎症介质、促进氧化

应激失衡、激活补体等参与 VILI 生物伤的发生发展^[3]。

先天免疫可在数分钟或数小时内检测并消除微生物引起的大多数损伤, 这是一种独立于抗原特异性淋巴细胞的防御机制, 可通过病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 快速抵御病原体感染^[4]。先天免疫也与多种无菌炎症疾病和自身免疫性疾病的过度炎症反应有关, 它能够感知受损 / 死亡细胞或细胞外基质降解后释放的内源性分子, 即损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP), 引发独立于病原体感染的炎症反应。无法控制的炎症反应是 VILI 的典型特征, 先天免疫系统可以通过感应 DAMP 激活模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 触发不同炎症级联信号, 诱导炎症反应, 并

通过释放促炎细胞因子和趋化因子调节炎症反应,在 VILI 发生发展中发挥关键作用^[5]。降低 VILI 的发生率及病死率是现代医学需要攻克的难题。现对 VILI 中 DAMP 触发的先天免疫信号进行阐述,强调 DAMP/PRR 在 VILI 中的作用。

1 PRR

1.1 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR): TLR 是一种 PRR,可识别高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group B1, HMGB1)、热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)、mRNA 等 DAMP。目前已知有 10 种人类功能性 TLR 和 12 种小鼠 TLR。除 TLR3 外,其他 TLR 均可以通过衔接分子髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 激活核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 参与炎症反应;同时,TLR3 和 TLR4 可以通过 β -干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF) 通路转导延迟激活 NF- κ B 和 I 型干扰素,从而发挥促炎作用。

已有研究表明,VILI 小鼠肺组织中表达增加的 TLR4 可以通过 MyD88 激活 NF- κ B 和丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 刺激促炎细胞因子的产生,也可以通过其下游信号 TRIF 转导参与肺部炎症反应^[6-7]。近年研究表明,VILI 时 TLR4 表达可通过诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生导致内质网应激,从而加重小鼠肺损伤^[8]。另有研究表明,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路可减轻机械通气所致的炎症反应^[9]。

已有研究表明,与野生型小鼠相比,在大潮气量通气时 TLR2 敲除小鼠肺部炎症更严重^[10]。造成这一结果的原因可能是机械通气时表达增加的 DAMP [如透明质酸 (hyaluronic acid, HA)] 可以激活 TLR2 和 TLR4,而 TLR2 缺失会导致 TLR4 激活增加,加重炎症反应^[11]。Wan 等^[12]在 VILI 小鼠模型中发现,敲除香叶基香叶基焦磷酸合酶 1 (geranylgeranyl diphosphate synthase 1, GGPPS1) 可同时抑制 TLR2 和 TLR4,减轻肺损伤。总之,参与 VILI 进展的 TLR 主要为 TLR2/TLR4,TLR4 高表达通过调控相关信号通路诱导 VILI;TLR2 可能通过调节 TLR4 在 VILI 中发挥作用,但具体作用及机制仍有待进一步研究证实。

1.2 NOD 样受体蛋白 (NOD-like receptor protein, NLRP): NLRP 是一种可以启动炎症小体组装的细胞内 PRR,这些炎症小体会诱导白细胞介素 (interleukins, IL-1 β 、IL-18) 分泌,并启动促炎细胞死亡,即细胞焦亡^[13]。目前研究最多的是 NLRP3 炎症小体,它主要由 NLRP3、含 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis associated speck like protein containing CARD, ASC) 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 前体组成。NLRP3 在识别 DAMP 后通过 ASC 与 caspase-1 前体相互作用激活 caspase-1,活化的 caspase-1 切割 IL-1 β 和 IL-18 的前体,产生相应的成熟细胞因子,已证明 IL-1 β 和 IL-18 是 VILI 诱导的炎症标志物^[14]。

大潮气量通气可显著增加 NLRP3 炎症小体水平,与野生型小鼠相比,敲除 NLRP3 炎症小体的 VILI 小鼠损伤有所减轻^[15]。有研究证实,钾外流在 NIMA 相关激酶 7 (NIMA-

related kinase 7, NEK7) 与 NLRP3 结合的上游发挥作用,格列苯脲 (一种钾离子通道抑制剂) 和 NEK7 抑制剂可通过阻断 NEK7 与 NLRP3 之间的相互作用抑制 NLRP3 炎症小体,进而减轻 VILI^[16]。在 VILI 模型中证实,多巴胺和丙泊酚可以通过抑制 NLRP3 炎症小体减轻肺部炎症^[14,17]。因此,NLRP3 炎症小体可以作为临床治疗 VILI 的新靶点。

含 caspase 募集结构域的 NOD 样受体家族蛋白 3 (NOD-like receptor family caspase recruitment domain containing 3, NLRC3) 也是 NLR 家族中的一员。与 NLRP3 炎症小体不同的是,NLRC3 在炎症反应中发挥负调节作用,其机制可能是 NLRC3 不仅能够抑制 TLR4/NF- κ B 通路激活,而且可以通过阻碍 NLRP3 炎症小体配体之间的结合抑制 NLRP3 炎症小体的激活。Zhang 等^[18]研究表明,NLRC3 参与大鼠 VILI 发生,且右美托咪定可通过上调 NLRC3 表达减轻 VILI。

1.3 晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE): RAGE 是一种在肺组织中高表达的活性受体,特别是在 I 型肺泡上皮细胞中。RAGE 可识别 HMGB1、S100 蛋白、DNA 等多种 DAMP,但在 VILI 中的确切作用仍有争议。Kuipers 等^[19]研究表明,机械通气期间 RAGE 表达升高,在脂多糖+机械通气双重打击小鼠模型中敲除 RAGE 反而会加重炎症反应,而可溶性 RAGE 可部分逆转该表型,其原因可能是可溶性 RAGE 能够充当 RAGE 竞争性抑制剂,可与 RAGE 配体结合而不激活 RAGE 介导的信号通路。未来仍需开展更多研究阐明 RAGE 在 VILI 中的作用机制。

2 DAMP

2.1 HMGB1: HMGB1 是重要的 DAMP,是一种在各种细胞中普遍表达的非组蛋白染色体结合蛋白。HMGB1 的生物功能取决于其在细胞中的位置:细胞外 HMGB1 可作为 DAMP 通过 TLR4/MyD88 途径激活 NF- κ B,促进炎症细胞因子表达,也可以通过与 RAGE 结合刺激免疫反应,导致炎症因子释放;而细胞核 HMGB1 作为转录调节剂,可以直接与 DNA 结合,参与 DNA 修复、重组和复制^[20]。

机械通气导致支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 HMGB1 升高,经免气管内滴注 HMGB1 抗体可缓解 VILI 发展^[21]。随后研究表明,HMGB1 能下调细胞黏附连接分子表达,增加肺内皮细胞通透性,而丙泊酚可减轻该损伤^[22]。研究表明,机械循环拉伸的强度可通过调节信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 影响肺组织 HMGB1 表达^[23-24]。另一项研究表明,使用 STAT1 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 转染小鼠单核/巨噬细胞可抑制细胞核 HMGB1 移位到细胞质,减轻 VILI 时的肺部炎症^[25]。基于上述研究结果,HMGB1 可能是未来治疗 VILI 的一个有希望的靶点。

2.2 S100 蛋白: S100 蛋白家族是一种可以调节细胞凋亡、分化、增殖、迁移的酸性结合钙蛋白。S100 A8/S100 A9 是炎症标志物,可通过激活先天免疫来放大促炎级联反应。早期研究表明,大潮气量机械通气会导致肺组织中 S100 A9 的 mRNA 表达上调^[26]。随后研究表明,在 VILI 中表达增加的

S100 A8/S100 A9 可通过 TLR4 放大机械通气诱导的肺部炎症,且 S100 A9 敲除小鼠肺组织中细胞因子及趋化因子的产生较野生型小鼠明显减少^[27]。S100 蛋白在 VILI 发生发展中的作用尚未得到广泛研究,仍需进一步阐明其机制。

2.3 HA: HA 是细胞外基质的一部分,不同相对分子质量的 HA 具有不同作用。HA 通常以高相对分子质量透明质酸 (high molecular weight hyaluronic acid, HMW HA) 形式存在,发挥支持组织结构的作用;而低相对分子质量透明质酸 (low molecular weight hyaluronic acid, LMW HA) 则通过激活先天免疫发挥促炎作用^[28]。研究表明,机械循环拉伸人成纤维细胞会导致 LMW HA 表达增加,进而通过激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 和 NF- κ B 信号通路增加促炎因子 IL-8 的产生^[29]。总体而言,这些结果均证实了 LMW HA 在 VILI 炎症反应中的关键作用。

2.4 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA): mtDNA 是一种新型 DAMP,受损细胞释放到细胞外的 mtDNA 通过先天免疫发挥促炎效应。机械循环拉伸后肺泡腺癌基底上皮细胞释放的 mtDNA 诱导巨噬细胞产生 IL-1 β ,而 TLR-9 阻断剂可抑制其产生^[30]。已有研究证实,mtDNA 可通过激活 TLR9/MyD88/NF- κ B 信号通路促进 VILI 发展^[31]。儿茶素可呈剂量依赖性抑制大潮气量机械通气诱导的局部 mtDNA 释放,减轻炎症性肺损伤^[32]。上述研究表明,mtDNA 在 VILI 中发挥重要作用,通过抑制 mtDNA 产生可以减轻 VILI。

3 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路: NF- κ B 是一种异二聚体,参与炎症、细胞黏附、细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡和宿主免疫反应。通常 NF- κ B 在细胞质中与其抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 结合形成三聚体复合物,处于失活状态,细胞受到刺激时磷酸化 I κ B (phosphorylated I κ B, p-I κ B) 解离三聚体复合物,使 NF- κ B 移位至细胞核,从而启动炎症相关基因转录^[33]。

早期研究表明, NF- κ B 信号通路可调节 VILI 炎症反应,而 NF- κ B 抗体可减轻 VILI^[34]。随后研究表明,在 VILI 模型中,TLR 可通过调节 NF- κ B 信号通路诱导促炎因子转录,加重肺部炎症^[7]。I κ B 家族通过影响 NF- κ B 活性在 VILI 中扮演重要角色,拓扑替康可通过调节 p-I κ B α /I κ B α 比例抑制 NF- κ B 通路,缓解 VILI^[35]。近年来研究表明,抑制 NF- κ B 通路可以减轻 VILI 的炎症反应及氧化应激水平^[36-37]。因此,抑制 NF- κ B 信号通路可能是一种很有前景的 VILI 治疗策略,可以在临床靶向治疗中发挥重要作用。

3.2 MAPK 信号通路: MAPK 信号通路广泛存在于细胞质中,主要通过级联途径激活 3 级激酶调节细胞的生长、分化、凋亡和炎症反应等生理过程。在哺乳动物中广泛研究的 3 种 MAPK 成员分别为细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)、p38MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)。

研究表明,与野生型小鼠相比,机械通气诱导的炎症反应在敲除 p38MAPK 或 JNK1 的小鼠中明显减轻^[38]。多种药物可以通过阻断 MAPK 通路抑制机械通气导致的炎症反

应^[39-40]。大潮气量机械通气可增加肺中性粒细胞数量,这些细胞可以大量分泌 IL-17,增加的 IL-17 又通过 TLR4 激活 p38MAPK,从而加重炎症反应,使用抗 IL-17 抗体预处理的小鼠 p38MAPK 表达显著降低,肺部炎症得到缓解^[41]。

3.3 磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/Akt, PI3K/Akt) 信号通路: PI3K 是一个异二聚体酶家族,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成的二聚体可参与细胞分化、细胞增殖、细胞凋亡、炎症因子分泌、自噬、氧化应激等多种生物过程。配体与酪氨酸受体激酶的相互作用会阻断调节亚基对催化亚基的抑制作用,从而激活 PI3K,活化的 PI3K 可间接激活 Akt。Akt 可通过激活 I κ B 激酶降解 I κ B,促进 NF- κ B 核转位,增加 NF- κ B 转录活性^[42]。PI3K/Akt 信号通路在 VILI 发病机制中的作用仍存在争议。

有研究人员发现, I κ B 激酶抑制剂可通过激活 PI3K/Akt 信号通路缓解大鼠 VILI^[43]。机械通气期间,给予硫化氢预处理可激活小鼠 PI3K/Akt 信号通路,发挥抗炎、抗氧化作用,而 PI3K 抑制剂 LY294002 可逆转硫化氢的保护作用^[44]。然而早期研究表明,沉默 PI3K- γ 可减弱 VILI 及其形态学改变^[45]。微小 RNA-214 (microRNA-214, miR-214) 可能通过靶向成纤维生长因子受体 1 抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而减轻 VILI 和炎症反应^[46]。因此,未来需进一步阐明 PI3K/Akt 信号通路在 VILI 病理生理中扮演的角色。

4 总结与展望

VILI 是一种危重的临床疾病,其发病机制十分复杂,机械通气可引起过度的炎症反应,释放大量炎症介质,破坏肺血管通透性,导致肺水肿,降低危重症患者生存率。DAMP 和 PRR 在无菌炎症疾病中发挥重要作用,机械通气过程中受损肺组织释放的 DAMP 可通过激活先天免疫引发炎症反应,促进 VILI 发展。增加对 VILI 时先天免疫的了解,可为 VILI 的治疗提供新思路,其中阻断 DAMP/PRR 可能是新靶点。

然而,在 VILI 时抑制先天免疫是一把“双刃剑”,不同的 PRR 可检测 PAMP,也能感应 DAMP,对宿主防御和无菌炎症疾病都有贡献,无菌炎症疾病期间存在感染风险,如何避免 PAMP 对靶向抑制 DAMP/PRR 的影响存在一定挑战。此外,尿酸、肽和脂质等内源性促炎分子也可作为 DAMP 参与先天免疫,仍需深入了解 VILI 时的 DAMP 和 PRR。先天免疫的各种信号通路错综复杂,不同 DAMP/PRR 通过相关信号通路相互影响,未来需进一步研究不同 DAMP、PRR 与信号通路的相关作用,为临床多靶点治疗 VILI 提供理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (18): 1301-1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
- [2] 吴明, 张谦, 周霞. 银杏达莫注射液对机械通气所致肺损伤大鼠蛋白酶激活受体-2 表达的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (1): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.011.
- [3] 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.
- [4] Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic

- nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (1): 13–26. DOI: 10.1038/nrneph.2015.175.
- [5] Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, et al. Bench-to-bedside review: damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (6): 235. DOI: 10.1186/cc10437.
 - [6] Li HH, Su XL, Yan XB, et al. Toll-like receptor 4–myeloid differentiation factor 88 signaling contributes to ventilator-induced lung injury in mice [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113 (3): 619–629. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181e89ab2.
 - [7] Vaneker M, Heunks LM, Joosten LA, et al. Mechanical ventilation induces a Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon beta-dependent inflammatory response in healthy mice [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111 (4): 836–843. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b76499.
 - [8] Zeng Q, Ye L, Ling MY, et al. TLR4/TRAF6/NOX2 signaling pathway is involved in ventilation-induced lung injury via endoplasmic reticulum stress in murine model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107774. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107774.
 - [9] Chen HL, Sun XT, Yang XM, et al. Dexmedetomidine reduces ventilator-induced lung injury (VILI) by inhibiting Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- κ B signaling pathway [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18 (2): 162–169. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2400.
 - [10] Kuipers MT, Jongesma G, Hegeman MA, et al. TLR2 deficiency aggravates lung injury caused by mechanical ventilation [J]. *Shock*, 2014, 42 (1): 60–64. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000172.
 - [11] Jiang DH, Liang JR, Fan J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (11): 1173–1179. DOI: 10.1038/nm1315.
 - [12] Wan B, Xu WJ, Chen MZ, et al. Geranylgeranyl diphosphate synthase 1 knockout ameliorates ventilator-induced lung injury via regulation of TLR2/4–AP-1 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147: 159–166. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.024.
 - [13] 邵容榕, 杜学柯. 细胞死亡在急性呼吸窘迫综合征中的相关研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (2): 239–243. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.028.
 - [14] Yang XM, Sun XT, Chen HL, et al. The protective effect of dopamine on ventilator-induced lung injury via the inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 68–73. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.02.002.
 - [15] An XN, Sun XT, Yang XM, et al. Oxidative stress promotes ventilator-induced lung injury through activating NLRP3 inflammasome and TRPM2 channel [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47 (1): 3448–3455. DOI: 10.1080/21691401.2019.1652631.
 - [16] Liu H, Gu CP, Liu MJ, et al. NEK7 mediated assembly and activation of NLRP3 inflammasome downstream of potassium efflux in ventilator-induced lung injury [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113998. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113998.
 - [17] Ruan HY, Li W, Wang JL, et al. Propofol alleviates ventilator-induced lung injury through regulating the Nrf2/NLRP3 signaling pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 114: 104427. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104427.
 - [18] Zhang BW, Zhang X, Li QJ, et al. Dexmedetomidine attenuates ventilator-induced lung injury in rats by up-regulating NLR3 [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (5): 2474–2484. DOI: 10.21037/apm-19-375.
 - [19] Kuipers MT, Aslami H, Tuinman PR, et al. The receptor for advanced glycation end products in ventilator-induced lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 2 (1): 22. DOI: 10.1186/s40635-014-0022-1.
 - [20] Zhang CH, Wang H, Wang HR, et al. A microsatellite DNA-derived oligodeoxynucleotide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting the HMGB1–TLR4–NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 964112. DOI: 10.3389/fmicb.2022.964112.
 - [21] Ogawa EN, Ishizaka A, Tasaka S, et al. Contribution of high-mobility group box-1 to the development of ventilator-induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174 (4): 400–407. DOI: 10.1164/rccm.200605-6990C.
 - [22] Feng Z, Wang JW, Wang Y, et al. Propofol protects lung endothelial barrier function by suppression of high-mobility group box 1 (HMGB1) release and mitochondrial oxidative damage catalyzed by HMGB1 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3199–3211. DOI: 10.12659/MSM.915417.
 - [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] Fang XZ, Huang TF, Wang CJ, et al. Preconditioning of physiological cyclic stretch attenuated HMGB1 expression in pathologically mechanical stretch-activated A549 cells and ventilator-induced lung injury rats through inhibition of IL-6/STAT3/SOCS3 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 31: 66–73. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.12.017.
 - [25] Liu Q, Xie WL, Wang YT, et al. JAK2/STAT1-mediated HMGB1 translocation increases inflammation and cell death in a ventilator-induced lung injury model [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (12): 1810–1821. DOI: 10.1038/s41374-019-0308-8.
 - [26] Copland IB, Kavanagh BP, Engelberts D, et al. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168 (9): 1051–1059. DOI: 10.1164/rccm.200208-9640C.
 - [27] Kuipers MT, Vogl T, Aslami H, et al. High levels of S100A8/A9 proteins aggravate ventilator-induced lung injury via TLR4 signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e68694. DOI: 10.1371/journal.pone.0068694.
 - [28] Hoarau A, Polette M, Coraux C. Lung hyaluronasome: involvement of low molecular weight Ha (Lmw-Ha) in innate immunity [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (5): 658. DOI: 10.3390/biom12050658.
 - [29] Ochoa C, Garg H, Hales C, et al. Low molecular weight hyaluronan, via AP-1 and NF- κ B signalling, induces IL-8 in transformed bronchial epithelial cells [J]. *Swiss Med Wkly*, 2011, 141: w13255. DOI: 10.4414/smww.2011.13255.
 - [30] Grazioli S, Dunn-Siegrist I, Pauchard LA, et al. Mitochondrial alarmins are tissue mediators of ventilator-induced lung injury and ARDS [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (11): e0225468. DOI: 10.1371/journal.pone.0225468.
 - [31] Jing R, Hu ZK, Lin F, et al. Mitophagy-mediated mtDNA release aggravates stretching-induced inflammation and lung epithelial cell injury via the TLR9/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 819. DOI: 10.3389/fcell.2020.00819.
 - [32] Qin CY, Gu J, Fan JX, et al. Epigallocatechin gallate attenuates mitochondrial DNA-induced inflammatory damage in the development of ventilator-induced lung injury [J]. *Phytomedicine*, 2018, 48: 120–128. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.05.017.
 - [33] Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The role of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in development and treatment of COVID-19: review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (9): 5283. DOI: 10.3390/ijms23095283.
 - [34] Chiang CH, Pai HI, Liu SL. Ventilator-induced lung injury (VILI) promotes ischemia/reperfusion lung injury (I/R) and NF- κ B antibody attenuates both injuries [J]. *Resuscitation*, 2008, 79 (1): 147–154. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.02.028.
 - [35] Wan B, Xu WJ, Zhan P, et al. Topotecan alleviates ventilator-induced lung injury via NF- κ B pathway inhibition [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 381–388. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.04.016.
 - [36] Kwack WG, Lee YJ, Eo EY, et al. Simultaneous pretreatment of aspirin and omega-3 fatty acid attenuates nuclear factor- κ B activation in a murine model with ventilator-induced lung injury [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (7): 2258. DOI: 10.3390/nu13072258.
 - [37] Hong W, Zhi FX, Kun TH, et al. 6-Gingerol attenuates ventilator-induced lung injury via anti-inflammation and antioxidative stress by modulating the PPAR γ /NF- κ B signalling pathway in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107367. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107367.
 - [38] Dolinay T, Wu W, Kaminski N, et al. Mitogen-activated protein kinases regulate susceptibility to ventilator-induced lung injury [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (2): e1601. DOI: 10.1371/journal.pone.0001601.
 - [39] Wu L, Cheng Y, Peng SX, et al. Sphingosine kinase 1 plays an important role in atorvastatin-mediated anti-inflammatory effect against acute lung injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9247285. DOI: 10.1155/2021/9247285.
 - [40] Liu Y, Tang G, Li JY. Effect and mechanism study of sodium houttuynfonate on ventilator-induced lung injury by inhibiting ROS and inflammation [J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62 (6): 545–554. DOI: 10.3349/ymj.2021.62.6.545.
 - [41] Liao XT, Zhang WK, Dai HJ, et al. Neutrophil-derived IL-17 promotes ventilator-induced lung injury via p38 MAPK/MCP-1 pathway activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768813. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768813.
 - [42] 车楠, 李莉, 李良昌, 等. 桦褐孔菌多糖通过 PI3K/Akt/NF- κ B/MMP-9 抑制哮喘小鼠气道重构 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34 (11): 1654–1657. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.11.011.
 - [43] Shu YS, Tao W, Miao QB, et al. Improvement of ventilation-induced lung injury in a rodent model by inhibition of inhibitory κ B kinase [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (6): 1417–1424. DOI: 10.1097/TA.0000000000000229.
 - [44] Spassov SG, Donus R, Ihle PM, et al. Hydrogen sulfide prevents formation of reactive oxygen species through PI3K/Akt signaling and limits ventilator-induced lung injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3715037. DOI: 10.1155/2017/3715037.
 - [45] Fanelli V, Puntorieri V, Assenzio B, et al. Pulmonary-derived phosphoinositide 3-kinase gamma (PI3K γ) contributes to ventilator-induced lung injury and edema [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (11): 1935–1945. DOI: 10.1007/s00134-010-2018-y.
 - [46] He K, Han S, An L, et al. Inhibition of microRNA-214 alleviates lung injury and inflammation via increasing FCGR1 expression in ventilator-induced lung injury [J]. *Lung*, 2021, 199 (1): 63–72. DOI: 10.1007/s00408-020-00415-5.

(收稿日期: 2022-10-12)