

• 综述 •

神经递质在创伤性脑损伤后肺损伤中作用的研究进展

曹乐¹ 张海琨¹ 于晋祥¹ 马鹏程¹ 贾丽锋¹ 赵涛^{1,2}

¹ 山东第二医科大学麻醉学院, 潍坊 261053; ² 山东省医药卫生围术期精准麻醉与器官保护机制研究重点实验室, 日照市麻醉与呼吸重症基础研究重点实验室, 山东省日照市人民医院麻醉科, 日照 276826

通信作者: 赵涛, Email: zttlwj@126.com

【摘要】 创伤性脑损伤(TBI)作为全球高发的严重中枢神经系统损伤性疾病, 每年导致大量患者健康受损与生活质量下降, 而肺损伤是其常见且致命的并发症, 可显著增加患者病死率。深入探究 TBI 后肺损伤的发病机制并挖掘有效治疗靶点, 已成为临床诊疗的迫切需求。神经递质作为神经系统传递信号的核心化学物质, 不仅在 TBI 中调控神经元功能与凋亡, 更在 TBI 后肺损伤的病理生理进程中扮演关键角色, 其失衡状态与肺损伤的发生发展密切相关。鉴于此, 本文系统综述 TBI 后肺损伤的临床特征与主流发病机制学说, 重点剖析谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、乙酰胆碱(ACh)等核心神经递质在 TBI 后肺损伤中的作用机制, 包括对炎症反应、血管通透性、肺循环功能的调控效应, 并梳理针对不同神经递质系统的靶向治疗策略, 如受体拮抗剂、转运体抑制剂、神经递质类似物等的研究进展与应用潜力, 旨在为阐明 TBI 后肺损伤的神经调控机制提供理论参考, 为开发新型治疗方案、改善患者预后奠定基础。

【关键词】 创伤性脑损伤; 肺损伤; 神经递质

基金项目: 山东省卫生健康科创团队建设项目(2024-488); 中国博士后科学基金(2023M741864); 山东省医药卫生科技项目(202318001632); 山东省日照市中医药科技项目(RZY2022A01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250430-00416

Research progress of neurotransmitters in lung injury after traumatic brain injury

Cao Le¹, Zhang Haikun¹, Yu Jinxian¹, Ma Pengcheng¹, Jia Lifeng¹, Zhao Tao^{1,2}

¹School of Anesthesiology, Shandong Second University, Weifang 261053, China; ²Shandong Provincial Key Medical and Health Laboratory of Perioperative Precise Anesthesia and Organ Protection Mechanism Research, Rizhao Key Laboratory of Basic Research on Anesthesia and Respiratory Intensive Care, Department of Anesthesiology, People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276826, China

Corresponding author: Zhao Tao, Email: zttlwj@126.com

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI), as a significant central nervous system damage disease with high frequency in the world, leads to a huge number of patients with impaired health and lower quality of life every year. Lung injury is a common and dangerous consequence, which dramatically raises the mortality of patients. Discovering the pathophysiology of lung injury after TBI and discovering viable therapeutic targets has become an important need for clinical diagnosis and therapy. Neurotransmitters, as the fundamental chemical agents of the nervous system for signal transmission, not only govern neuronal activity and apoptosis in TBI but also significantly influence the pathophysiological mechanisms of lung injury subsequent to TBI. The imbalance is intricately linked to the onset and progression of lung damage. This paper systematically reviews the clinical characteristics and predominant pathogenesis of lung injury following TBI, emphasizing the role of key neurotransmitters, including glutamate (Glu), γ -aminobutyric acid (GABA), norepinephrine (NE), dopamine (DA), and acetylcholine (ACh), in lung injury post-TBI. It examines their influence on inflammatory response, vascular permeability, and pulmonary circulation function. Additionally, the paper evaluates the research advancements and potential applications of targeted therapeutic strategies for various neurotransmitter systems, such as receptor antagonists, transporter inhibitors, and neurotransmitter analogues. This research aims to offer a theoretical framework for clarifying the neural regulatory mechanisms of lung injury following TBI and to establish a basis for the development of novel therapeutic strategies and enhancement of the prognosis of the patients.

【Key words】 Traumatic brain injury; Lung injury; Neurotransmitter

Fund program: Health Science and Technology Innovation Team Construction Project of Shandong Province (2024-488); China Postdoctoral Science Foundation (2023M741864); Medical and Health Technology Project of Shandong Province (202318001632); Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project of Rizhao in Shandong Province (RZY2022A01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250430-00416

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是常见且严重的中枢神经系统损伤, 在全球范围内, 每年有大量患者因

TBI 而遭受严重的健康影响和生活质量下降^[1]。肺损伤作为 TBI 常见且严重的并发症, 极大增加了患者病死率^[2-3]。

深入研究 TBI 后肺损伤的发病机制,寻找有效的治疗靶点,是临床诊疗中亟需解决的难题。神经递质作为神经系统中传递信息的重要化学物质,在 TBI 中发挥着调节神经元功能、凋亡等关键作用,同时在 TBI 后肺损伤的病理生理过程中也扮演着重要角色。TBI 后神经递质失衡与肺损伤的发生发展密切相关^[4]。因此,深入了解神经递质在 TBI 后肺损伤中的作用机制,对于开发新的治疗策略、改善患者预后具有重要意义。现从 TBI 后肺损伤概述、神经递质在 TBI 后肺损伤中的作用及神经递质相关治疗策略在 TBI 后肺损伤中的应用进行综述,旨在深入探究 TBI 后肺损伤的发病机制,挖掘有效治疗靶点,解决临床诊疗中对该并发症机制认识不足、缺乏精准干预手段的难题。

1 TBI 后肺损伤概述

TBI 是由外部力量直接或间接作用于头部所引起的脑部物理损伤,可能导致脑组织移位、扭曲、挤压等,从而引发不同程度的损伤,是一种常见且危害严重的疾病^[5]。在全球范围内,每年有大量人口因各种意外遭受 TBI,患者在遭受 TBI 后易发生多种器官功能损伤,包括肺损伤、肾损伤、肝损伤等。TBI 后肺损伤是指在 TBI 发生后,患者出现的一系列肺部病理生理学改变和功能障碍,是 TBI 常见且严重的并发症之一,可显著增加患者的病死率,严重影响患者的预后。近期流行病学数据揭示了 TBI 后肺损伤的严峻态势。一项纳入 328 例 TBI 患者的研究显示,肺损伤的发生率大约为 32.6% (107/328)^[6]。以全球范围估算,每年超过 5 000 万人遭受 TBI,按上述发生率推算,意味着随着时间推移, TBI 后肺损伤的发病情况愈发严峻,对公共卫生构成重大挑战^[7]。TBI 后并发肺损伤可以显著影响患者的生存状况。有研究表明,发生肺损伤的 TBI 患者院内病死率为 38%,而未发生者仅 15%;存活但伴有肺损伤的患者神经功能预后较差,长期生活质量严重受损^[8]。常见的 TBI 后肺损伤类型包括神经源性肺水肿、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 和呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI)^[3]。这些不同类型的 TBI 后肺损伤,虽然发病机制和临床表现有所不同,但都与 TBI 后神经递质紊乱密切相关,严重影响患者的呼吸功能和全身状况,对患者的病情和预后产生极为不利的影响。

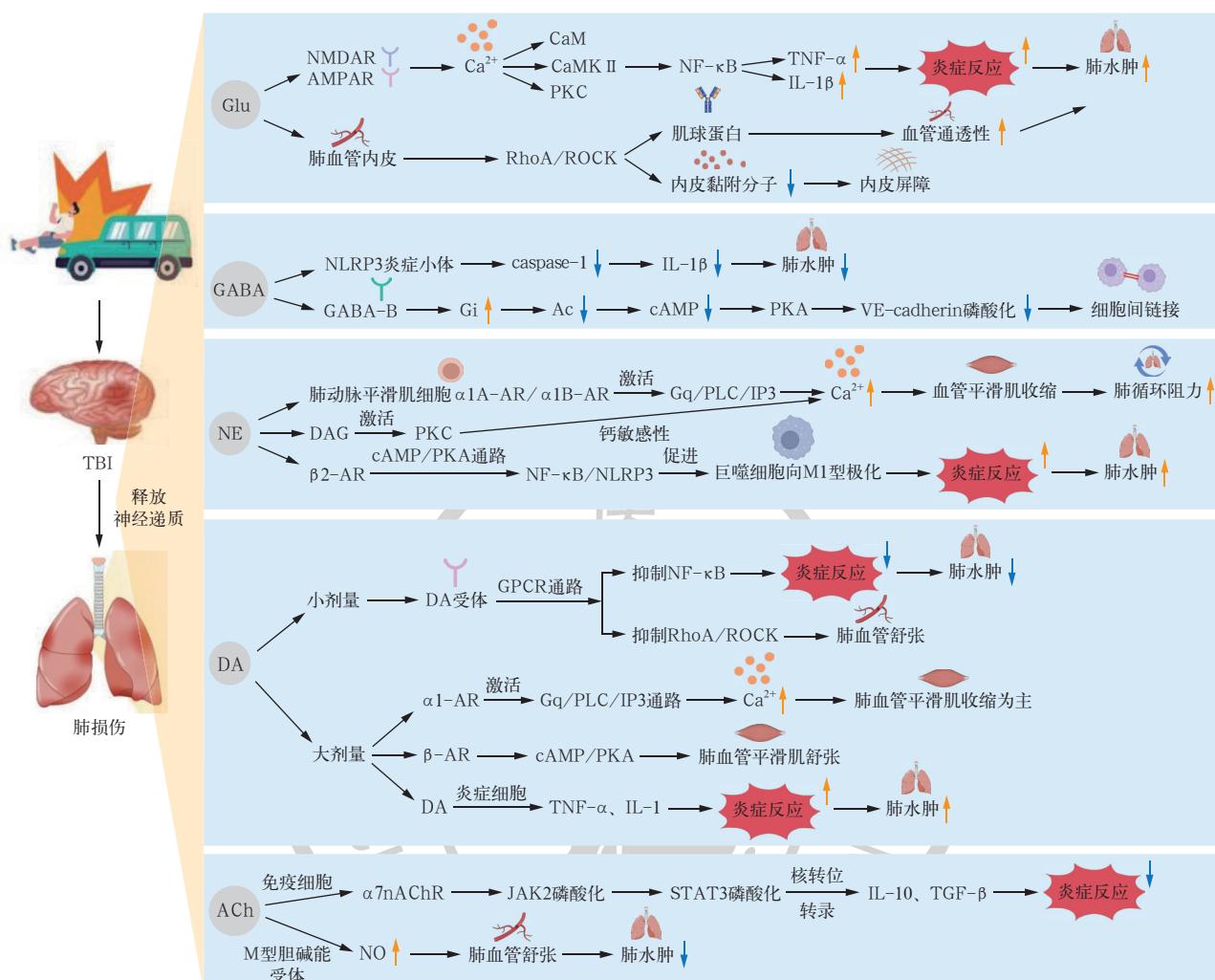
TBI 后肺损伤的发生机制复杂,目前主流学说包括:交感神经风暴与“爆炸理论”、双重打击与全身炎症级联反应、三重打击与肠-肺轴交互作用、神经-免疫调节失衡^[9-10]。这些学说所描述的 TBI 后肺损伤病理过程,往往与神经递质系统的异常激活或调控失衡密切相关,具体可通过多种核心神经递质参与肺损伤的作用机制进一步阐释,主要包括谷氨酸 (glutamate, Glu)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA)、乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)。
 ① Glu: Glu 在脓毒症时过度释放,激活 Ca^{2+} 通透性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isox-azolepropionic acid receptor, AMPAR) 致脑干疑核胆碱能神经元凋亡,使迷走神

经放电减少、呼吸功能受损并加重肺部炎症,脑卒中后则与 N- 甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 结合,进而增加钙内流、产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 损伤肺组织^[11-12]。
 ② GABA: GABA 可通过上调 γ -氨基丁酸 B 型受体 (γ -aminobutyric acid type B receptor, GABA-B) 抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠急性肺损伤 (acute lung injury, ALI), 减少中性粒细胞,降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平,并增加抗炎因子 IL-10 水平^[13], VILI 也可经其信号通路诱发脑损伤,阻断 GABA 系统,加剧肺和脑部炎症^[14]。
 ③ NE: NE 具有双重作用。在 ARDS 中, α 2A- 肾上腺素能受体 (α 2A-adrenergic receptor, α 2A-AR) 缺陷使肺组织 NE 水平升高,可抑制肺泡巨噬细胞激活及核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,从而减轻炎症与血管通透性^[15],而急性缺血性卒中后交感神经过度激活致 NE 大量释放,协同糖皮质激素引发脾萎缩、自然杀伤细胞缺乏,并通过 IL-1 β 加剧肺损伤,还会与 Glu、ROS 协同,经损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE), 放大肺部炎症^[16]。
 ④ DA: DA 具有年龄依赖性。在儿童哮喘中,肺交感神经早期释放 DA,通过 T 细胞多巴胺 D4 受体 (dopamine D4 receptor, DRD4) 促进辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 2, Th2) 分化,增强气道高反应性与黏液分泌,成年后以释放 NE 为主且此效应减弱,其还可能通过 D1/D2 受体调节 VILI 中的肺泡液体清除^[17]。
 ⑤ ACh: ACh 由迷走神经释放,通过 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR) 抑制肺泡巨噬细胞 NF- κ B 活化,从而减少 TNF- α 、高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group B1 protein 1, HMGB1) 等促炎因子释放,并且能够通过激活该受体促进脾源性 CD11b $^{+}$ 细胞 v-akt 小鼠的胸腺瘤病毒癌基因同源物 1 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1, AKT1) 磷酸化,并阻止其向肺部迁移,从而维持免疫稳态,而切断迷走神经或敲除该受体则会加重炎症浸润^[18]。

2 神经递质在 TBI 后肺损伤发生发展中的作用及机制

国内外研究均表明,神经递质在 TBI 后肺损伤的发生发展机制中发挥着重要的作用^[4, 19-20]。核心神经递质在 TBI 后肺损伤中的机制见图 1,核心神经递质在 TBI 后肺损伤中的作用机制与效应见表 1。神经递质是指神经元之间或神经元与效应器细胞之间传递信息的化学物质,是神经系统发挥正常功能的关键物质基础。根据化学组成特点,神经递质可分为氨基酸类、单胺类、胆碱类等;其中,氨基酸类主要包括 Glu、GABA 等,单胺类主要包括 NE、DA 等,胆碱类最常见的是 ACh。

2.1 Glu 在 TBI 后肺损伤发生发展中的作用及机制: Glu 是中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质。在生理情况下, Glu 通过与神经元表面的 Glu 受体结合,参与神经信号传递、



注: TBI 为创伤性脑损伤, Glu 为谷氨酸, NMDAR 为 N- 甲基-D- 天冬氨酸受体, AMPAR 为 α - 氨基-3- 羟基-5- 甲基-4- 异噁唑丙受体, CaM 为钙调蛋白, CaMK II 为钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II, PKC 为蛋白激酶 C, NF- κ B 为核转录因子- κ B, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL 为白细胞介素, RhoA 为 Ras 同源基因家族成员 A, ROCK 为 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶, GABA 为 γ - 氨基丁酸, NLRP3 为 NOD 样受体蛋白 3, caspase-1 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1, GABA-B 为 γ - 氨基丁酸 B 型受体, Gi 为鸟苷酸结合蛋白抑制性亚基, Ac 为腺苷酸环化酶, cAMP 为环磷酸腺苷, VE-cadherin 为血管内皮钙黏蛋白, NE 为去甲肾上腺素, AR 为肾上腺素能受体, Gq/PLC/IP3 为 Gq 蛋白/磷脂酶 C/ 肌醇三磷酸, DAG 为二酰甘油, DA 为多巴胺, GPCR 为 G 蛋白耦联受体信号通路, ACh 为乙酰胆碱, α 7nAChR 为 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体, JAK2 为 Janus 激酶 2, STAT3 为信号转导及转录激活因子 3, TGF- β 为转化生长因子- β , NO 为一氧化氮

图 1 5 种核心神经递质在 TBI 后肺损伤中的作用机制

表 1 5 种核心神经递质在 TBI 后肺损伤中的作用机制与效应

| 神经递质 | 核心作用靶点 | 信号通路 | 肺损伤相关效应 |
|------|--|--|------------------|
| Glu | NMDAR、AMPAR、RhoA | Ca^{2+} 超载 \rightarrow NF- κ B 激活 ; RhoA/ROCK \rightarrow 内皮连接破坏 | 促进炎症、肺水肿 |
| GABA | GABA-B、VE-cadherin | Gi 蛋白 \rightarrow 抑制腺苷酸环化酶 \rightarrow cAMP \downarrow \rightarrow VE-cadherin 磷酸化 \downarrow | 抑制炎症、维持血管屏障 |
| NE | α 1A-AR/ α 1B-AR、 β 2-AR | Gq 蛋白 \rightarrow 磷脂酶 C \rightarrow Ca^{2+} 升高 ; cAMP/PKA \rightarrow NF- κ B/NLRP3 激活 | 促进血管收缩、炎症 |
| DA | DA 受体(小剂量)、 α -AR/ β -AR(大剂量) | cAMP/PKA \rightarrow 抑制 NF- κ B ; Gq 蛋白 \rightarrow Ca^{2+} 升高 \rightarrow 血管收缩 | 小剂量抑制损伤, 大剂量促进损伤 |
| ACh | α 7nAChR、M 型胆碱能受体 | JAK2/STAT3 \rightarrow 抗炎因子表达 ; NO 释放 \rightarrow 血管舒张 | 抑制炎症、舒张血管 |

注: TBI 为创伤性脑损伤, Glu 为谷氨酸, NMDAR 为 N- 甲基-D- 天冬氨酸受体, AMPAR 为 α - 氨基-3- 羟基-5- 甲基-4- 异噁唑丙受体, RhoA 为 Ras 同源基因家族成员 A, NF- κ B 为核转录因子- κ B, ROCK 为 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶, GABA 为 γ - 氨基丁酸, GABA-B 为 γ - 氨基丁酸 B 型受体, VE-cadherin 为血管内皮钙黏蛋白, Gi 为鸟苷酸结合蛋白抑制性亚基, cAMP 为环磷酸腺苷, NE 为去甲肾上腺素, AR 为肾上腺素能受体, PKA 为蛋白激酶 A, NLRP3 为 NOD 样受体蛋白 3, DA 为多巴胺, ACh 为乙酰胆碱, α 7nAChR 为 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体, JAK2 为 Janus 激酶 2, STAT3 为信号转导及转录激活因子 3, NO 为一氧化氮

学习记忆等重要生理功能^[21-22]。然而,在 TBI 后,由于神经元损伤和能量代谢障碍,细胞外 Glu 水平急剧升高, Glu 受体过度激活,导致神经元兴奋性毒性损伤^[23-24]。研究表明, TBI 后肺组织中 Glu 水平也显著升高,可通过激活 NMDAR、AMPAR,导致细胞内 Ca^{2+} 水平升高, Ca^{2+} 超载可以通过钙调蛋白/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin/calmodulin-dependent protein kinase, CaM/CaMK II) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 途径促进 NF- κ B 通路的核转位,进而诱导促炎因子如 TNF- α 和 IL-1 β 的释放^[25-27]。Glu 在神经源性肺损伤中发挥重要作用。有研究表明,脊髓损伤后释放的 Glu 通过激活肺血管内皮细胞上的 NMDAR 或代谢型 Glu 受体,引起细胞内 Ca^{2+} 水平升高,进而激活小 G 蛋白 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family, member A, RhoA);随后,活化的 RhoA 通过下游效应分子 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK) 促使肌球蛋白轻链磷酸化,导致内皮细胞骨架收缩、细胞间链接破坏,最终形成血管内皮间隙,增加血管通透性,从而促进肺水肿的发生^[28-30]。除此之外, RhoA/ROCK 通路还能够通过抑制内皮黏附分子的表达,进一步破坏内皮屏障功能^[31-32]。

2.2 GABA 在 TBI 后肺损伤发生发展中的作用及机制: GABA 能够调节肺血管张力和通透性,维持肺的正常血气屏障功能,同时可抑制肺组织过度的炎症反应,维持肺内微环境的稳定^[33]。TBI 后, GABA 系统可能通过调节神经炎症反应来影响肺损伤的发生发展。GABA 能够通过增强线粒体功能和减少 ROS 的产生,从而抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 的活化,进而减少 IL-1 β 等炎症因子的释放^[34]。神经炎症减轻可能有助于减少炎症介质向肺部释放,降低肺损伤的程度。在 TBI 后的肺损伤中, GABA 可作用于肺血管内皮细胞上的 GABA 受体,调节紧密连接蛋白的表达和分布,维持血管内皮细胞的屏障功能,减少血管内液体和蛋白质渗出到肺间质及肺泡腔,从而减少肺水肿的发生^[35]。GABA 与 GABA-B 结合启动信号转导,使 GABA-B 激活鸟苷酸结合蛋白抑制性亚基 (Gi),抑制腺苷酸环化酶活性,通过 G β γ 亚基结合减少环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 生成。cAMP 水平降低可以影响下游通路,由于 PKA 活性依赖 cAMP 水平,cAMP 减少致 PKA 活性降低,进而使血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 磷酸化减少,最终增强细胞间链接^[36-38]。同时, GABA 水平的变化可能会影响呼吸中枢的功能,调节呼吸频率和呼吸深度等。适当的 GABA 有助于维持正常的呼吸功能,减少因呼吸异常导致的肺损伤的发生风险^[1]。

2.3 NE 在 TBI 后肺损伤发生发展中的作用及机制: NE 主要通过作用于血管平滑肌上的 α -AR、 β -AR 来发挥血管收缩作用。TBI 后机体应激反应促使 NE 大量释放,通过两类作用加剧肺损伤。

2.3.1 肺血管收缩效应: NE 与肺动脉平滑肌细胞 α 1A-AR/ α 1B-AR 结合,进而激活 Gq 蛋白/磷脂酶 C/肌醇三磷酸 (Gq/phospholipase C/inositol triphosphate, Gq/PLC/IP3) 信号通路,促使胞质 Ca^{2+} 水平升高;同时二酰甘油激活 PKC,增强钙敏感能性,最终引发平滑肌收缩^[39-41]。肺血管持续收缩会导致肺循环阻力显著升高,正常的血流动力学平衡被打破,不仅减少了肺部血液灌注量,使得氧气难以有效输送到肺组织各个部位,还会造成局部微循环障碍,进一步影响气体交换^[42]。

2.3.2 炎症反应激活: 已有研究表明,过度释放的 NE 能够与炎症细胞 (如巨噬细胞、中性粒细胞等) β 2-AR 结合,通过 cAMP/PKA 信号通路调控 NF- κ B/NLRP3 信号,促使巨噬细胞向 M1 型极化^[43-45]。中性粒细胞在肺部进一步释放中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 等物质,破坏肺组织的正常结构和功能,引发肺部炎症反应。炎症反应还会导致肺血管内皮细胞受损,血管通透性增加,血浆蛋白和液体渗出到肺泡及肺间质,形成肺水肿,进一步加重肺损伤^[46]。

2.4 DA 在 TBI 后肺损伤发生发展中的作用及机制: DA 在肺组织中与 DA 受体结合,参与调节肺血管的收缩与舒张,以维持合适的肺循环血流动力学状态,同时对肺内的神经调节、免疫细胞功能、气道黏液分泌等也有一定的调节作用,有助于维持肺脏正常的气体交换和内环境稳定。TBI 后,机体内 DA 水平随着内环境紊乱发生改变,其剂量依赖性效应直接影响肺损伤进程。小剂量 DA 具有保护作用,主要激动 DA 受体,激活刺激性 G 蛋白/cAMP/PKA 通路。一方面通过抑制 NF- κ B 减轻炎症反应;另一方面通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路降低血管平滑肌收缩力,维持肺血管舒张状态,保障肺部血液灌注与气体交换^[47-49]。然而, TBI 往往会引发机体强烈应激,DA 分泌模式异常。大剂量 DA 具有损伤效应, TBI 应激导致 DA 分泌异常,高水平 DA 交叉激活 α -AR/ β -AR。一方面, DA 能够主导肺血管收缩。 α 1-AR 激活 Gq/PLC/IP3 信号通路,促使胞质 Ca^{2+} 升高,引发肺血管平滑肌收缩;虽然 β -AR 可短期通过 cAMP/PKA 介导舒张,但其效应被掩盖,且长期发生 Gi 切换增强收缩,最终导致肺循环阻力上升,干扰血流灌注与气体交换,成为诱发肺损伤的潜在因素^[50-51]。另一方面, DA 对炎症反应的调节也影响着 TBI 后肺损伤的发展^[2]。适量的 DA 可通过调节免疫细胞功能,维持炎症反应的平衡。但 TBI 后紊乱的 DA 水平可能打破这一平衡。过量的 DA 能够促使炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞活化,释放大量炎症因子,如 TNF- α 、IL-1 等^[52],这些炎症因子在肺部引发瀑布式炎症反应,损伤肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞,破坏肺泡-毛细血管屏障,引发肺水肿、肺不张等一系列肺损伤表现。

2.5 ACh 在 TBI 后肺损伤发生发展中的作用及机制: 在生理状态下, ACh 作为重要神经递质,广泛参与机体多项生理调节。TBI 发生后,机体神经内分泌网络失衡, ACh 系统也发生改变,并对肺损伤进程产生影响。其中,胆碱能抗炎通路是关键一环。ACh 可与免疫细胞表面的 α 7nAChR 结合,

触发信号转导级联反应,使得 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)发生磷酸化,激活的 JAK2 进而促使信号转导及转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化。磷酸化的 STAT3 发生核转位,进入细胞核内,启动相关基因的转录过程,最终诱导抗炎因子如 IL-10、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 的表达,这些因子能够抑制促炎细胞因子如 TNF-α、IL-1β 等的释放,从而减轻炎症反应^[53-55]。在肺血管调节方面, TBI 常导致交感神经兴奋,引发肺血管收缩,增加肺循环阻力,诱发肺水肿。ACh 可作用于肺血管内皮细胞的 M 型胆碱能受体,促使一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等血管舒张因子释放,舒张肺血管,降低肺循环阻力,维持肺部正常血流灌注,减轻肺水肿,从而对肺组织起到保护作用^[56-57]。

3 神经递质相关治疗策略在 TBI 后肺损伤中的应用

3.1 Glu 在 TBI 后肺损伤中的治疗策略: TBI 后, Glu 大量释放,过度激活 Glu 受体,通过神经-体液调节机制对肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞造成损伤,引发肺水肿,导致肺损伤。因此,临床医生针对以上病理生理机制,通常采取的治疗策略包括 MK-801 (地佐环平)、人参皂苷等。Glu 可以通过 NMDAR 引起肺损伤,MK-801 作为一种强效的 NMDAR 拮抗剂,能够阻断 Glu 对 NMDAR 的激活,减少肺水肿、炎症细胞浸润和肺泡毛细血管通透性增高,从而减轻肺损伤^[58]。人参皂苷是人参的主要活性成分之一,人参皂苷的主要单体成分 Rg1 能够有效减轻 Glu 引起的肺含水量增加,明显降低呼吸频率和心率,表明人参皂苷 Rg1 具有抗 Glu 肺毒性的保护作用^[59]。

3.2 GABA 在 TBI 后肺损伤中的治疗策略: TBI 后, GABA 释放受到抑制,炎症介质向肺部释放减少,肺血管内皮细胞通透性增加,导致肺水肿,同时影响呼吸中枢功能调节呼吸。基于上述病理生理机制,临床可以采取 NO-711 (一种选择性 GABA 转运体抑制剂)、苯二氮䓬类药物等治疗策略。GABA 转运体抑制剂可能通过增加 GABA 的水平,改善 TBI 后肺损伤。NO-711 能够抑制 GABA 的重摄取,增加细胞外 GABA 水平,对 TBI 后肺损伤具有保护作用^[60]。苯二氮䓬类药物可以通过与 γ-氨基丁酸 A 型受体 (γ-aminobutyric acid type A receptor, GABA-A) 上的特定结合位点结合,增加 GABA 与受体的亲和力,从而改善 TBI 后肺损伤。劳拉西泮是苯二氮䓬类药物的典型代表,可以通过增强 GABA-A 介导的抗炎效应降低 ARDS 的发生率。未来研究者可以开发新型苯二氮䓬类药物或其他结构的 GABA 类似物,使其能够更有选择性地作用于 TBI 后肺损伤相关的 GABA 受体靶点。这种选择性设计可以减少不必要的不良反应,如嗜睡、疲劳、记忆问题等^[61]。

3.3 NE 在 TBI 后肺损伤中的治疗策略: TBI 后,机体应激释放过量 NE。一方面,NE 与肺血管平滑肌 α-AR 结合,导致肺循环异常及气体交换受阻;另一方面,NE 与炎症细胞 β-AR 结合,引发肺部炎症、肺水肿,从而加重肺损伤。由于存在上述病理生理机制,临床医生针对性地推出了多种治疗方案。

卡维地洛是一种非选择性 β-AR 阻滞剂,同时具有 α1-AR 阻断作用。卡维地洛可以通过阻断 β-AR 抑制炎症细胞活化和炎症反应,同时能够通过阻断 α1-AR 扩张肺血管,从而从多方面减轻 NE 在 TBI 后肺损伤中的不良反应。卡维地洛的抗氧化和抗炎特性进一步增强了其在改善肺功能方面的效果^[62]。奈必洛尔是第三代 β-AR 阻滞剂,具有高度选择性 β1-AR 阻滞作用,并且能够通过激动 β3-AR,间接增加 NO 的释放,从而产生血管舒张作用。这种特性使奈必洛尔在改善肺部血流动力学方面具有显著优势,同时可以减少对支气管平滑肌和胰岛功能的影响。有研究表明,奈必洛尔可能通过阻断 β1-AR 抑制炎症反应,其血管舒张作用有助于改善肺部血流动力学,在 TBI 后肺损伤的治疗中具有潜在的应用价值^[63]。

3.4 DA 在 TBI 后肺损伤中的治疗策略: TBI 后,小剂量 DA 激动 DA 受体有益于肺微循环及功能,高水平 DA 激活 α-AR 和 β-AR 致肺循环异常、气体交换受扰,且紊乱的 DA 水平促使炎症细胞活化,引发肺部炎症及损伤。基于此类病理生理机制,临床医生拟定了诸多治疗策略,如普拉克索、司来吉兰等。普拉克索主要通过激活 D2 受体来调节神经递质系统,从而缓解帕金森病患者的运动症状;此外,它还具有抗氧化作用和神经保护作用。在 TBI 后肺损伤的治疗中,普拉克索可以通过调节 DA 系统平衡,减轻炎症反应,并对肺组织起到保护作用。这种作用可能与其对 D2 受体的高亲和力及对炎症反应的间接调节有关^[64]。单胺氧化酶抑制剂如司来吉兰可通过抑制单胺氧化酶对 DA 等单胺类神经递质的降解,延长 DA 的作用时间。司来吉兰可选择性地抑制中枢神经系统中的单胺氧化酶-B 酶,从而减少 DA 的降解。在 TBI 后肺损伤的治疗中,单胺氧化酶抑制剂可能通过调节 DA 的代谢平衡,稳定 DA 水平,发挥对肺组织的保护作用;单胺氧化酶抑制剂还可能具有一定神经保护作用,有助于改善 TBI 后整体病情^[65]。

3.5 ACh 在 TBI 后肺损伤中的治疗策略: TBI 后肺损伤时, ACh 与免疫细胞 α7nAChR 结合,抑制 TNF-α 等炎症因子释放,从而减轻肺部炎症,同时作用于肺血管内皮细胞 M 受体,促使 NO 等释放,舒张肺血管、降阻力、保灌注、减水肿,从而保护肺组织。鉴于这些病理生理机制,临床医生纷纷采用多种治疗策略。α7nAChR 激动剂 GTS-21 能显著抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎因子的释放,从而减轻炎症反应^[66]。新型长效乙酰胆碱酯酶抑制剂需要具备良好的组织穿透性和生物利用度,以便更好地到达肺损伤部位发挥药效。多奈哌齐作为第二代长效乙酰胆碱酯酶抑制剂,具有较高的中枢神经系统选择性,其半衰期长,肝毒性低,不良反应少,是目前治疗阿尔茨海默病的首选药物。然而,针对肺部疾病的治疗需求,未来可能需要进一步优化其分子结构,以增强肺部靶向性^[67]。

4 展望

目前,有关 TBI 后肺损伤时神经递质调控机制及治疗策略的研究虽已取得一定进展,但未来仍然需要在多方面深入

探索。首先,需进一步解析神经递质在 TBI 后肺损伤中的精细调控网络,尤其是不同递质间的相互作用及其下游信号通路的交叉影响。多组学技术结合单细胞测序可系统揭示“神经-免疫-肺轴”的分子机制,为精准干预提供依据。其次,现有神经递质相关药物的全身给药可能伴随中枢或外周不良反应,因此,开发肺靶向递药系统(如纳米颗粒、吸入制剂)至关重要,可以提高局部疗效并减少不良反应。此外,TBI 后肺损伤的个体差异显著,未来可结合生物标志物和影像学特征,建立分层治疗模型,实现个体化用药。胆碱能抗炎通路在动物模型中已显示出潜力,但其临床转化仍需优化药物稳定性和长期安全性。最后,未来需要推动神经科学、呼吸病学与生物工程的跨学科合作,利用类器官芯片、人工智能等新技术构建更精准的疾病模型,加速机制研究和药物开发。总之,通过深化机制研究、优化靶向治疗策略并推动临床转化,神经递质调控有望成为改善 TBI 后肺损伤患者预后的关键突破口。

综上所述,TBI 后肺损伤是严重并发症,其发生发展与神经递质失衡密切相关。Glu、GABA、NE、DA、ACh 等神经递质通过调控炎症反应、血管通透性和呼吸功能等机制参与肺损伤进程。针对不同神经递质系统的靶向治疗策略展现出良好的应用前景。未来研究应聚焦于神经-免疫-肺轴的精细调控机制,开发肺靶向递药系统,并推动个体化治疗方案的临床转化,为改善 TBI 后肺损伤患者预后提供新思路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Andrews SR, Harch PG. Systematic review and dosage analysis: hyperbaric oxygen therapy efficacy in the treatment of posttraumatic stress disorder [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1360311. DOI: 10.3389/fneur.2024.1360311.
- [2] Lim SH, Jung H, Youn DH, et al. Mild traumatic brain injury and subsequent acute pulmonary inflammatory response [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2022, 65 (5): 680–687. DOI: 10.3340/jkns.2021.0310.
- [3] Chacón-Aponte AA, Durán-Vargas EA, Arévalo-Carrillo JA, et al. Brain-lung interaction: a vicious cycle in traumatic brain injury [J]. *Acute Crit Care*, 2022, 37 (1): 35–44. DOI: 10.4266/acc.2021.01193.
- [4] 秦燕明, 王鹏, 徐旋, 等. 严重多发伤继发急性呼吸窘迫综合征的危险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (3): 299–304. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201023-00685
- [5] Rauchman SH, Zubair A, Jacob B, et al. Traumatic brain injury: mechanisms, manifestations, and visual sequelae [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1090672. DOI: 10.3389/fnins.2023.1090672.
- [6] 赵扬, 袁雪丰, 张炜, 等. 严重创伤性颅脑损伤患者发生急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析 [J]. 中国急救医学, 2024, 44 (9): 765–769. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.09.006.
- [7] GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (1): 56–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
- [8] Fan TH, Huang M, Gedansky A, et al. Prevalence and outcome of acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung*, 2021, 199 (6): 603–610. DOI: 10.1007/s00408-021-00491-1.
- [9] Ziaka M, Exadaktylos A. Pathophysiology of acute lung injury in patients with acute brain injury: the triple-hit hypothesis [J]. *Crit Care*, 2024, 28 (1): 71. DOI: 10.1186/s13054-024-04855-w.
- [10] Wei XC, Zhang YZ, Guo M, et al. Risk factors analysis and prediction model construction of hospital-acquired pneumonia after traumatic brain injury [J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1518599. DOI: 10.3389/fneur.2025.1518599.
- [11] Fu J, Wang RX, He JH, et al. Pathogenesis and therapeutic applications of microglia receptors in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1508023. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1508023.
- [12] Jiang JL, Ai SQ, Yuan CD, et al. Dysfunction of cholinergic neuron in nucleus ambiguus aggravates sepsis-induced lung injury via a GluA1-dependence mechanism [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 128: 689–702. DOI: 10.1016/j.bbi.2025.05.006.
- [13] Yang J, Li N, Zhen YY, et al. γ -aminobutyric acid alleviates LPS-induced acute lung injury in mice through upregulating type B receptors [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 19 (4): 1116–1123. DOI: 10.5114/aoms.2019.89984.
- [14] 高巨, 罗科, 周罗晶, 等. 大鼠机械通气致脑损伤时脑组织 γ -氨基丁酸信号通路活性的变化 [J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38 (1): 97–100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02541416.2018.01.019.
- [15] 吕向鹏, 丛竹凯, 李丹, 等. α -肾上腺素能受体在脓毒症致 ARDS 中的作用机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (1): 83–87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.016.
- [16] Gu J, Chen J, Xia P, et al. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55 (10): 1272–1278. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02526.x.
- [17] Wang W, Cohen JA, Wallrapp A, et al. Age-related dopaminergic innervation augments T helper 2-type allergic inflammation in the postnatal lung [J]. *Immunity*, 2019, 51 (6): 1102–1118. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.10.002.
- [18] 张慧敏, 向科发, 史小飞, 等. 胆碱能抗炎通路 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体的最新研究进展 [J]. 药学实践与服务, 2022, 40 (6): 485–493. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202204037.
- [19] Thakur A, Mei SY, Zhang N, et al. Pulmonary neuroendocrine cells: crucial players in respiratory function and airway-nerve communication [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1438188. DOI: 10.3389/fnins.2024.1438188.
- [20] Abou-El-Hassan H, Bernstein JD, Chalif JI, et al. Elucidating the neuroimmunology of traumatic brain injury: methodological approaches to unravel intercellular communication and function [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1322325. DOI: 10.3389/fncel.2023.1322325.
- [21] 薛兰, 巩鹏, 王喆, 等. 谷氨酸在抑郁症发病和治疗中的神经生物学机制 [J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50 (4): 600–604.
- [22] Fairless R, Bading H, Diem R. Pathophysiological glutamate signalling in neuroinflammatory disease as a therapeutic target [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 741280. DOI: 10.3389/fnins.2021.741280.
- [23] Garcia JP, Armbruster M, Sommer M. Glutamate uptake is transiently compromised in the perilesional cortex following controlled cortical impact [J]. *Cereb Cortex*, 2025, 35 (2): bhaf031. DOI: 10.1093/cercor/bhaf031.
- [24] Neves D, Salazar IL, Almeida RD. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity [J]. *Life Sci*, 2023, 328: 121814. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121814.
- [25] 李小红, 罗自强. 内源性骨髓间充质干细胞在肺纤维化中的研究进展 [J]. 生理学报, 2020, 72 (5): 597–604. DOI: 10.13294/j.aps.2020.0055.
- [26] Lee YT, Mohd Yunus MH, Yazid MD, et al. Unraveling the path to osteoarthritis management: targeting chondrocyte apoptosis for therapeutic intervention [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1347126. DOI: 10.3389/fcell.2024.1347126.
- [27] Grovola MR, von Reyn C, Loane DJ, et al. Understanding microglial responses in large animal models of traumatic brain injury: an underutilized resource for preclinical and translational research [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 67. DOI: 10.1186/s12974-023-02730-z.
- [28] 王建红, 周满红. S- 亚硝基化谷胱甘肽还原酶抑制剂调控心搏骤停-心肺复苏后脑损伤的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (9): 995–998. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-202100203-00198.

- [29] 岳渊, 张涛, 柳朝阳, 等. 内皮抑制素抑制 RhoA/ROCK 信号通路减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤实验研究 [J]. 解放军医学学报, 2023, 44 (9): 1001–1009. DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.082.
- [30] 李真玉, 张璐, 宗晓龙, 等. 肺血管内皮钙黏蛋白在急性肺损伤血管内皮屏障中的作用及机制 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28 (3): 401–405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.026.
- [31] 刘敏莹, 梅弘勋, 王洁, 等. 围手术期神经源性肺水肿研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44 (12): 1313–1317. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20230317-00945.
- [32] Jayant G, Kuperberg S, Somnay K, et al. The role of sphingolipids in regulating vascular permeability in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (6): 1728. DOI: 10.3390/biomedicines11061728.
- [33] Sparrow EL, James S, Hussain K, et al. Activation of GABA(A) receptors inhibits T cell proliferation [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (5): e0251632. DOI: 10.1371/journal.pone.0251632.
- [34] Wang JW, Zhang H, Yuan HL, et al. Prophylactic supplementation with lactobacillus reuteri or its metabolite GABA protects against acute ischemic cardiac injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (18): e2307233. DOI: 10.1002/advs.202307233.
- [35] Son M, Oh S, Lee HS, et al. Gamma-aminobutyric acid-salt attenuated high cholesterol/high salt diet induced hypertension in mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25 (1): 27–38. DOI: 10.4196/kjpp.2021.25.1.27.
- [36] Shen CS, Mao CY, Xu CJ, et al. Structural basis of GABAB receptor-Gi protein coupling [J]. *Nature*, 2021, 594 (7864): 594–598. DOI: 10.1038/s41586-021-03507-1.
- [37] Rezende B, Alencar AKN, de Bem GF, et al. Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16 (2): 148. DOI: 10.3390/ph16020148.
- [38] Franco R, Lillo A, Rivas-Santisteban R, et al. Microglial adenosine receptors: from preconditioning to modulating the M1/M2 balance in activated cells [J]. *Cells*, 2021, 10 (5): 1124. DOI: 10.3390/cells10051124.
- [39] 徐贤慧, 刘沐熙, 王峰, 等. 经颅直流电刺激对应激性高血压大鼠下丘脑去甲肾上腺素释放的影响 [J]. 皖南医学院学报, 2020, 39 (4): 307–310. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.001.
- [40] Chun BJ, Aryal SP, Varughese P, et al. Purinoreceptors and ectonucleotidases control ATP-induced calcium waveforms and calcium-dependent responses in microglia: roles of P2 receptors and CD39 in ATP-stimulated microglia [J]. *Front Physiol*, 2023, 13: 1037417. DOI: 10.3389/fphys.2022.1037417.
- [41] Igumenova TI. Dynamics and membrane interactions of protein kinase C [J]. *Biochemistry*, 2015, 54 (32): 4953–4968. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00565.
- [42] 李莉, 严静. 从“拯救 Sepsis 运动”指南变迁看血流动力学的巨变 [J]. 协和医学杂志, 2019, 10 (5): 446–449. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.05.004.
- [43] 姜慧欣, 黄学涵, 林果, 等. 细胞因子风暴在 2019 新型冠状病毒肺炎损伤中的作用 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42 (2): 462–471. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.031.
- [44] 牛媛媛, 汪龙德, 胥文娟, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同肝病中的作用研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44 (4): 509–517. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.04.012.
- [45] 王吉菊, 李大金, 杜芙蓉. 肾上腺素能受体信号调控巨噬细胞参与疾病微环境的研究进展 [J]. 生理学报, 2020, 72 (2): 227–234. DOI: 10.13294/j.aps.2020.0010.
- [46] 姜梨梨, 付杰, 郑爱华, 等. 血清 miR-216 a、ANGPTL4 水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征病情严重程度和预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (11): 1135–1140, 1146. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.004.
- [47] Ozga JE, Povroznik JM, Engler-Chiarazzi EB, et al. Executive (dys)function after traumatic brain injury: special considerations for behavioral pharmacology [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29 (7): 617–637. DOI: 10.1097/FBP.00000000000000430.
- [48] Osier ND, Dixon CE. Catecholaminergic based therapies for functional recovery after TBI [J]. *Brain Res*, 2016, 1640 (Pt A): 15–35. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.026.
- [49] de Vries T, Labrujere S, Rivera-Mancilla E, et al. Intracellular pathways of calcitonin gene-related peptide-induced relaxation of human coronary arteries: a key role for G β γ subunit instead of cAMP [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181 (15): 2478–2491. DOI: 10.1111/bph.16372.
- [50] Kerr N, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, et al. Neural-respiratory inflammasome axis in traumatic brain injury [J]. *Exp Neurol*, 2020, 323: 113080. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113080.
- [51] Chechekhin VI, Kulebyakin KY, Kokaev RI, et al. GPCRs in the regulation of the functional activity of multipotent mesenchymal stromal cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 953374. DOI: 10.3389/fcell.2022.953374.
- [52] Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, et al. Dopamine, immunity, and disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75 (1): 62–158. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000618.
- [53] 杨小蕾, 杨义. α 7烟碱型乙酰胆碱受体 mRNA 和乙酰胆碱及胆碱酯酶对急性呼吸窘迫综合征患者早期病情评估及预测其发生多器官功能障碍综合征的价值研究 [J]. 中国医药, 2024, 19 (3): 361–365. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.03.009.
- [54] 冯晔囡, 肖晗, 张幼怡. 自主神经系统调控心脏炎症反应的研究进展 [J]. 生理学报, 2019, 71 (2): 225–234. DOI: 10.13294/j.aps.2019.0009.
- [55] 石星星, 姚建华, 王成, 等. α 7烟碱型乙酰胆碱受体激动剂通过抑制核转录因子 κ B 活化可减轻脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 300–305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.003.
- [56] Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23 (4): 222–231. DOI: 10.5830/CVJA-2011-068.
- [57] Signori D, Magliocca A, Hayashida K, et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2022, 10 (1): 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
- [58] Li Y, Liu Y, Peng XP, et al. NMDA receptor antagonist attenuates bleomycin-induced acute lung injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0125873. DOI: 10.1371/journal.pone.0125873.
- [59] 申丽. 谷氨酸的肺损伤作用及人参皂甙 Rg1 的保护效应 [D]. 长沙: 中南大学, 2004.
- [60] Ge MM, Chen SP, Zhou YQ, et al. The therapeutic potential of GABA in neuron-glia interactions of cancer-induced bone pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172475. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172475.
- [61] Cai HL, Chen X. The impact of disease-drug interactions on drug development and clinical practice [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87 (3): 712–714. DOI: 10.1111/bcp.14469.
- [62] Mohamed RMSM, Ahmad EA, Omran BHF, et al. Carvedilol ameliorates dexamethasone-induced myocardial injury in rats independent of its action on the α 1-adrenergic receptor [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395 (12): 1537–1548. DOI: 10.1007/s00210-022-02285-5.
- [63] 李萍, 刘畅, 谷晓策, 等. 奈必洛尔用于高血压的临床治疗优势 [J]. 中国药房, 2023, 34 (16): 2044–2048. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.24.
- [64] Staubo SC, Fuskevág OM, Toft M, et al. Impulse control and correlation to dopamine agonist serum concentrations in people with Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2025, 272 (2): 134. DOI: 10.1007/s00415-024-12870-8.
- [65] Nardocchia F, Bove R, Pollini L, et al. Improvement of movement disorder and neurodevelopment under selegiline in a CLTC-deficient patient [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2023, 10 (9): 1430–1432. DOI: 10.1002/mdc3.13834.
- [66] Park JE, Leem YH, Park JS, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective mechanisms of GTS-21, an α 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist, in neuroinflammation and Parkinson's disease mouse models [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (8): 4420. DOI: 10.3390/ijms23084420.
- [67] 吴雪纯, 邱旖, 吴婧楠, 等. 星点设计-效应面法优化盐酸多奈哌齐冻干型口服片的制备工艺 [J]. 中南药学, 2023, 21 (4): 870–875. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2023.04.006.

(收稿日期: 2025-04-30)

(本文编辑: 孙茜 马英)