

• 论著 •

右美托咪定对脓毒症大鼠心肌组织水通道蛋白-1 及炎症细胞因子水平的干预作用

吉春玲, 瞿详, 任亦频, 周厚荣, 杨秀林, 张谦

(贵州省人民医院急诊科, 贵州 贵阳 550002)

【摘要】 **目的** 研究脓毒症大鼠心肌组织水通道蛋白-1 (AQP-1) 水平的变化规律, 并比较 AQP-1 与心肌细胞炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 及心肌组织含水量的相关性, 探讨右美托咪定对脓毒症大鼠心肌的保护作用及可能机制。**方法** 将 90 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、脓毒症模型组和右美托咪定组, 每组 30 只。采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 复制大鼠脓毒症模型; 假手术组仅开腹、关腹, 不行 CLP。右美托咪定组于术前 0.5 h 静脉注射右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 浓度为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 模型组和假手术组大鼠术后皮下注射生理盐水 5 mL/kg。于术后 2、12、24、48、72 h 处死 6 只大鼠取出心脏, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定各时间点心肌组织匀浆中 AQP-1 含量及炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平, 利用干湿重法检测心肌组织含水量, 并比较 AQP-1 与 TNF- α 、IL-6 及心肌组织含水量的相关性。**结果** 模型组术后 2 h 起心肌组织 AQP-1、TNF- α 及 IL-6 水平均较假手术组明显升高; 随时间延长, AQP-1 水平及心肌组织含水量有所降低, 但 TNF- α 及 IL-6 水平却持续增高。右美托咪定组除术后 72 h 心肌组织含水量外, 从术后 2 h 起上述各指标即均较模型组明显降低 [AQP-1 (ng/g): 9.29 ± 0.15 比 9.73 ± 0.26 , TNF- α (pg/g): 109.47 ± 8.41 比 128.13 ± 7.36 , IL-6 (pg/g): 232.95 ± 20.56 比 279.71 ± 22.24 , 心肌组织含水量: $(74.82 \pm 6.37)\%$ 比 $(75.62 \pm 6.39)\%$, 均 $P < 0.05$], 但仍高于假手术组。相关性分析显示, 脓毒症大鼠 AQP-1 与早期心肌组织含水量 ($r = 0.418$, $P = 0.001$) 和晚期心肌组织含水量 ($r = 0.235$, $P = 0.022$) 的变化呈正相关, 与早期 (术后 2 h) 细胞因子 TNF- α ($r = 0.235$, $P = 0.021$) 及 IL-6 ($r = 0.345$, $P = 0.003$) 浓度变化呈正相关, 与晚期 (术后 72 h) 细胞因子 TNF- α ($r = -0.408$, $P = 0.037$) 及 IL-6 ($r = -0.276$, $P = 0.002$) 浓度变化呈负相关。**结论** 脓毒症大鼠早期即出现明显心肌损伤, 导致 AQP-1 的过度表达, 从而引起心肌细胞水肿; 右美托咪定可通过减少心肌组织 AQP-1 的表达及心肌炎症细胞因子水平进而减轻心肌细胞水肿, 而发挥心肌保护作用。

【关键词】 脓毒症; 心肌组织水通道蛋白-1; 细胞因子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 心肌组织含水量; 右美托咪定

Dexmedetomidine intervention effects on aquaporin -1 and inflammatory cytokines in myocardial tissue of septic rat Ji Chunling, Qu Xiang, Ren Yipin, Zhou Hourong, Yang Xiulin, Zhang Qian. Department of Emergency, Guizhou People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China

Corresponding author: Zhang Qian, Email: zhangqian800@126.com

【Abstract】 **Objective** To study the regulation of aquaporin-1 (AQP-1) changes in the heart of septic rats, compare the correlations of the AQP-1 with myocardial cytokines tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and myocardial tissue water content, and to investigate the dexmedetomidine protective effect on myocardia in septic rats and its possible mechanism. **Methods** According to the random number table methods, 90 male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into sham operation group, sepsis model group and dexmedetomidine group, 30 rats in each group. The rat sepsis model was established by cecal ligation and puncture (CLP). In the sham operation group, the animal abdomen was only opened and closed without CLP. Half hour before operation in dexmedetomidine group, dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was injected into the vein, while in the model and sham groups, saline 5 mL/kg was subcutaneously injected into the rat after the operation. At 2, 12, 24, 48, 72 hours after operation, 6 rats were sacrificed and their hearts removed at one time point in a group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the content of AQP-1 and the levels of the TNF- α , IL-6 in the myocardial tissue homogenate at all time points, the myocardial tissue water content was detected by dry wet weight, and the correlations between AQP-1 and TNF- α , IL-6 and between AQP-1 and myocardial tissue water content were compared. **Results** From 2 hours after operation, the levels of the AQP-1, TNF- α and IL-6 in model group were significantly higher than those in the sham operation group; with prolongation of time, the level of AQP-1 and myocardial tissue water content were decreased, but the levels of TNF- α and IL-6 were persistently increased. From 2 hours after operation in dexmedetomidine group, all the above indexes except myocardial tissue water content at 72 hours after operation were significantly lower than those in the model group [AQP-1 (ng/g): 9.29 ± 0.15 vs. 9.73 ± 0.26 , TNF- α (pg/g): 109.47 ± 8.41 vs. 128.13 ± 7.36 , IL-6 (pg/g): 232.95 ± 20.56 vs. 279.71 ± 22.24 , myocardial tissue water content: $(74.82 \pm 6.37)\%$ vs. $(75.62 \pm 6.39)\%$, all $P < 0.05$], but still higher than those of the sham operation group. The correlation analyses

for the septic group showed that the change of AQP-1 was positively correlated to the myocardial water content in early stage ($r=0.418$, $P=0.001$) and later stage ($r=0.235$, $P=0.022$), and the changes of the AQP-1 in early stage (at post-operative 2 hours) were positively correlated to the concentration changes of the cytokines TNF- α ($r=0.235$, $P=0.021$) and IL-6 ($r=0.345$, $P=0.003$), but in the later stage (at post-operative 72 hours) were negatively correlated with the changes of TNF- α ($r=-0.408$, $P=0.037$) and IL-6 ($r=-0.276$, $P=0.002$). **Conclusions** In the early stage of septic rats, there is obvious myocardial injury, resulting in the over expression of AQP-1 and the occurrence of myocardial edema, dexmedetomidine can play a role in myocardial protection in such rats and its mechanism is possibly related to the reduction of the expression of AQP-1 and the levels of inflammatory cytokines, and in turn the alleviation of myocardial cell edema.

【Key words】 Sepsis; Myocardial tissue aquaporin-1; Cytokine; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Myocardial water content; Dexmedetomidine

脓毒症能导致心肌细胞损伤。早期的研究证实,脓毒症导致的心肌细胞损伤是由于激发过多的炎症介质所致^[1]。动物研究发现,脓毒症后短时间内即出现血浆炎症细胞因子的大量释放并伴随心脏收缩及舒张功能的明显受损^[2]。脓毒症时心肌细胞释放的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等可导致其损伤。因此,减轻炎症反应及减少炎症细胞因子的释放可以减轻脓毒症对心肌的损伤作用。水通道蛋白-1 (AQP-1) 是水通道蛋白家族中发现最早且分布最广泛的成员, AQP-1 也是心肌组织中存在的最主要的水通道蛋白亚型^[3], 心肌组织中 AQP-1 主要在红细胞、毛细血管内皮细胞及心肌细胞中表达^[4]。心肌细胞内 AQP-1 定位于细胞质膜,可能参与心肌的兴奋收缩耦联过程以及水分子的转运,调节心脏各种生理和病理过程的水代谢。心肌细胞水肿通常是由心脏移植、心肌缺血、心脏体外循环手术及全身炎症反应等原因引起心肌线粒体内钙超载、呼吸功能障碍,且心肌细胞耐受水负荷能力较差而发生的^[5]。研究显示 AQP-1 在心肌细胞水肿发生过程中起重要作用^[6]。

右美托咪定是一种非阿片类、非苯二氮草类的新型镇静药物,目前在麻醉科和重症监护病房 (ICU) 已广泛应用^[7]。有研究发现,右美托咪定对心脏具有保护作用^[8]。关于脓毒症心肌细胞损伤导致心肌组织 AQP 表达的动态变化尚未见文献报道。本实验以脓毒症大鼠为研究对象,观察其 AQP-1 的变化规律及 AQP-1 与心肌细胞水肿的关系,并以心肌细胞炎症因子 TNF- α 及 IL-6 的浓度变化探讨心肌细胞损伤的程度及与心肌细胞水肿的可能关系,并通过右美托咪定为干预措施,进一步探讨右美托咪定对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用及可能机制,为临床治疗脓毒症提供研究基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物模型制备及分组: 90 只健康雄性 SD 大鼠,体质量 200 ~ 220 g,购自贵阳中医学院中心动

物实验室,动物合格证号: SYXK 黔 (2012) -0004。按随机数字法将大鼠分为假手术组、模型组和右美托咪定组,每组各时间点 6 只。采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 复制大鼠脓毒症模型^[9]。假手术组仅开腹、关腹,不行 CLP。各组动物于术后分别皮下注射生理盐水 5 mL/kg; 右美托咪定组于术前 0.5 h 静脉注射 2 μ g/mL 右美托咪定 1 μ g/kg。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 观察指标及方法: 于术后 2、12、24、48 及 72 h 各时间点处死大鼠,取心肌组织匀浆上清液,用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 AQP-1 含量及细胞因子 TNF- α 及 IL-6 水平,并用干湿重法计算心肌组织含水量,分析 AQP-1 与早期 (术后 2 h) 和晚期 (术后 72 h) TNF- α 、IL-6 水平和心肌组织含水量的相关性。

1.3 统计学处理: 采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析。两变量关联性采用线性相关分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 AQP-1 水平比较 (表 1): 假手术组各时间点 AQP-1 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 模型组及右美托咪定组随着时间延长, AQP-1 水平较术后 2 h 有升高趋势, 术后 12 h 达峰值, 此后有下降趋势, 但术后 72 h 仍高于术后 2 h ($P < 0.05$); 模型组及右美托咪定组术后各时间点 AQP-1 均较假手术组明显升高, 且右美托咪定组明显低于模型组 (均 $P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠 TNF- α 及 IL-6 水平比较 (表 1): 假手术组各时间点 TNF- α 、IL-6 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。随着时间的延长, 模型组和右美托咪定组 TNF- α 及 IL-6 水平均持续升高。模型组及右美托咪定组术后各时间点 TNF- α 及 IL-6 水平均较假手术组明显升高, 右美托咪定组各时间点明显低于模型组 (均 $P < 0.05$)。

表 1 各组各不同时间点大鼠心肌组织 AQP-1、TNF- α 、IL-6 水平及含水量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数 (只)	AQP-1 (ng/g)	TNF- α (pg/g)	IL-6 (pg/g)	心肌组织含水量 (%)
假手术组	术后 2 h	6	9.17 \pm 0.17	91.77 \pm 4.48	91.26 \pm 6.49	73.07 \pm 4.44
	术后 12 h	6	9.14 \pm 0.12	92.82 \pm 4.59	91.68 \pm 6.81	73.48 \pm 3.93
	术后 24 h	6	9.16 \pm 0.87	92.03 \pm 4.69	91.32 \pm 6.78	73.15 \pm 4.49
	术后 48 h	6	9.13 \pm 0.53	92.12 \pm 4.93	91.87 \pm 6.54	73.68 \pm 4.31
	术后 72 h	6	9.16 \pm 0.34	91.99 \pm 4.36	92.03 \pm 6.84	73.25 \pm 3.98
模型组	术后 2 h	6	9.73 \pm 0.26 ^a	128.13 \pm 7.36 ^a	279.71 \pm 22.24 ^a	75.62 \pm 6.39 ^a
	术后 12 h	6	19.61 \pm 0.80 ^a	383.97 \pm 10.00 ^a	420.86 \pm 32.67 ^a	80.88 \pm 7.33 ^a
	术后 24 h	6	15.24 \pm 0.84 ^a	475.54 \pm 24.74 ^a	631.31 \pm 41.48 ^a	78.49 \pm 8.28 ^a
	术后 48 h	6	13.44 \pm 0.27 ^a	796.54 \pm 57.27 ^a	843.56 \pm 66.09 ^a	77.21 \pm 8.23 ^a
	术后 72 h	6	11.44 \pm 0.30 ^{ab}	1 039.74 \pm 40.72 ^a	1 056.01 \pm 83.39 ^a	73.19 \pm 6.59 ^b
右美托咪定组	术后 2 h	6	9.29 \pm 0.15 ^{ac}	109.47 \pm 8.41 ^{ac}	232.95 \pm 20.56 ^{ac}	74.82 \pm 6.37 ^{ac}
	术后 12 h	6	13.52 \pm 0.28 ^{ac}	121.67 \pm 6.59 ^{ac}	356.96 \pm 27.86 ^{ac}	77.17 \pm 7.62 ^{ac}
	术后 24 h	6	11.28 \pm 0.17 ^{ac}	237.52 \pm 18.17 ^{ac}	418.73 \pm 29.11 ^{ac}	74.21 \pm 6.69 ^{ac}
	术后 48 h	6	9.73 \pm 0.30 ^{ac}	350.45 \pm 19.51 ^{ac}	651.25 \pm 47.84 ^{ac}	73.34 \pm 6.39 ^{ac}
	术后 72 h	6	9.46 \pm 0.43 ^{abc}	531.89 \pm 20.71 ^{ac}	846.57 \pm 69.88 ^{ac}	73.39 \pm 6.13 ^b

注:与假手术组同期比较,^a $P < 0.05$;与术后 2 h 比较,^b $P < 0.05$;与模型组同期比较,^c $P < 0.05$

2.3 各组大鼠心肌组织含水量比较 (表 1):假手术组各时间点心肌组织含水量比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$);模型组及右美托咪定组心肌组织含水量术后 12 h 达高峰,此后随时间延长有明显下降的趋势,但术后 72 h 仍低于术后 2 h ($P < 0.05$)。模型组及右美托咪定组心肌组织含水量较假手术组明显升高 ($P < 0.05$),术后 24 h、48 h 右美托咪定组较模型组降低 (均 $P < 0.05$),但术后 72 h 各组心肌组织含水量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 AQP-1 与 TNF- α 、IL-6 水平及心肌组织含水量的相关性分析 (表 2):AQP-1 与早期 TNF- α 、IL-6 水平及心肌组织含水量均呈正相关,与晚期 TNF- α 、IL-6 水平均呈负相关 (均 $P < 0.05$)。

表 2 AQP-1 与 TNF- α 、IL-6 及心肌组织含水量的相关性分析

项目	r 值	P 值
AQP-1 与早期 TNF- α	0.235	0.021
AQP-1 与晚期 TNF- α	-0.408	0.037
AQP-1 与早期 IL-6	0.345	0.003
AQP-1 与晚期 IL-6	-0.276	0.002
AQP-1 与早期心肌组织含水量	0.418	0.001
AQP-1 与晚期心肌组织含水量	0.235	0.022

3 讨论

脓毒症目前被认为是失控的全身炎症反应 (SRIS)^[10],严重者因促炎与抗炎因子的失衡常发展为严重脓毒症、脓毒性休克、多器官功能障碍

综合征 (MODS)^[11],是急诊及 ICU 患者的重要死因^[12-13]。严重脓毒症患者多合并明显的心肌损伤,脓毒症合并心肌损伤是导致脓毒症休克及 MODS 的重要原因。脓毒症合并心肌损伤的病死率可高达 30% ~ 80%^[1],但脓毒症合并心肌损伤的发生机制目前仍不完全清楚。

人类的心肌组织主要表达水通道蛋白 1、3、4 和 7。研究已经证实,AQP-1 是心肌组织中存在的最主要的 AQP 亚型,主要集中表达于心肌组织的微血管内皮细胞和心肌细胞上^[14]。研究表明,AQP-1 在心肌细胞水肿发生过程中起重要作用。Egan 等^[15-16]采用动物模型进行心脏体外循环实验,结果发现,心脏体外循环手术后心肌细胞中 AQP-1 的表达水平较术前明显增高,且与心肌细胞水肿程度呈正相关。目前普遍的观点认为,脓毒症的病理机制是脓毒症导致大量内毒素释放,内毒素中的脂多糖 (LPS) 诱发机体产生大量的促炎细胞因子,其中 TNF- α 是导致脓毒症的核心细胞因子^[17],它能激发炎症连锁反应,扩增炎症反应,诱发 IL-6、IL-1 等炎症因子的分泌^[18-19];IL-6 作为白细胞和内皮细胞产生的重要炎症介质之一,处于炎症调控的枢纽位置,能加剧炎症介质的产生^[20]。心肌细胞在脓毒症及烧伤等情况下自身可产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 等,这些心肌细胞产生的细胞因子又可损害心肌功能,因此抑制炎症细胞因子的释放能有效改善脓毒症患者的预后^[21-22]。研究发现脓毒症患者血清 IL-6 和 TNF- α 高水平表达对心脏有抑制作用^[23]。

右美托咪定是一种新型的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,它具有镇静、镇痛、抗焦虑、催眠遗忘和麻醉的作用,并能制交感神经兴奋性,增强迷走神经兴奋性,使血压下降,心率减慢,降低心肌氧耗,还能改善术中血流动力学的稳定性,降低心肌局部缺血的发生^[24]。有研究显示右美托咪定能降低脓毒症患者的病死率并减轻炎症反应^[25], Guo 等^[26]研究发现,右美托咪定对心肌缺血/再灌注(I/R)损伤具有直接保护作用。

本研究发现脓毒症大鼠早期就表现为 AQP-1 增高,且随着时间的延长 AQP-1 较术前有明显的下降趋势,且与同时间点心肌组织含水量呈正相关,说明 AQP 参与了心肌组织水肿的发生,后期其水平相对下降可能是机体为限制炎症反应的发展,对炎症反应进行了自身调节,这和曾勉等^[27]的实验研究结果一致。本实验研究还发现,脓毒症大鼠早期即出现 TNF- α 及 IL-6 的高表达,且随着时间延长, TNF- α 及 IL-6 呈进行性升高,使用右美托咪定干预后细胞因子 TNF- α 及 IL-6 水平较模型组同期显著下降,这与徐杰等^[28]研究结果一致,说明右美托咪定可能是通过下调炎症细胞因子的释放来减轻心肌细胞损伤从而起到保护心肌的作用。本实验通过比较脓毒症大鼠 AQP-1 与心肌细胞炎症因子的相关性发现,早期 AQP-1 水平与炎症细胞因子变化呈正相关,晚期与炎症细胞因子变化呈负相关,且通过检测心肌组织含水量发现,脓毒症早期大鼠心肌细胞水肿程度严重,说明早期心肌受损程度严重,推测其可能机制为:在脓毒症早期心肌细胞释放大炎症细胞因子,这些炎症细胞因子又可导致心肌严重受损,从而导致心脏 AQP 的大量释放,进而加重心肌损伤,导致心肌水肿程度的加重。

综上所述,脓毒症早期即存在 AQP 及炎症因子水平增高的现象,在脓毒症早期使用右美托咪定可显著抑制 AQP 及炎症因子的释放,减轻心肌细胞水肿,从而达到保护损伤心肌的作用。

参考文献

- [1] 庄海舟,沈潞华.脓毒症时心肌损伤发生机制研究进展[J].实用医学杂志,2008,24(24):4313-4315.
- [2] Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(6): 799-807.
- [3] Butler TL, Au CG, Yang B, et al. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(2): H705-713.
- [4] Au CG, Cooper ST, Lo HP, et al. Expression of aquaporin 1 in human cardiac and skeletal muscle [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 36(5): 655-662.
- [5] 陈昌勤,张召才,严静.脓毒症和心肌线粒体损伤[J].中国危重病急救医学,2007,19(10):630-632.
- [6] Ding FB, Yan YM, Huang JB, et al. The involvement of AQP1 in heart oedema induced by global myocardial ischemia [J]. Cell Biochem Funct, 2013, 31(1): 60-64.
- [7] 黄青青.右美托咪啉在重症监护病房中的应用[J].中国危重病急救医学,2010,22(10):578-580.
- [8] 江楠,肖亮灿,齐铁伟,等.右美托咪啉对蛛网膜下腔出血介入栓塞治疗患者的心肌保护作用[J].中国危重病急救医学,2011,23(10):633-635.
- [9] 朱雪琦,刘清泉,姚咏明.脓毒症动物模型制备方法的研究进展[J].中国危重病急救医学,2006,18(2):114-116.
- [10] 刘慧琳,刘桂花,田兆兴.脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化[J].中华危重病急救医学,2014,26(3):148-152.
- [11] 李春盛.关于多脏器功能障碍综合征的几个问题[J].中国危重病急救医学,2000,12(6):326-327.
- [12] 崔书章,寿松涛,柴艳芬.实用危重病医学[M].天津:天津科学技术出版社,2001:913-920.
- [13] 王鸣,彭炜,蔡敏,等.外科重症监护室 645 例脓毒症患者临床流行病学调查[J].中国危重病急救医学,2006,18(2):74-77.
- [14] Rutkovskiy A, Valen G, Vaage J. Cardiac aquaporins [J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(6): 393.
- [15] Egan JR, Butler TL, Cole AD, et al. Myocardial ischemia is more important than the effects of cardiopulmonary bypass on myocardial water handling and postoperative dysfunction: a pediatric animal model [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 136(5): 1265-1273.
- [16] Egan JR, Butler TL, Cole AD, et al. Myocardial membrane injury in pediatric cardiac surgery: an animal model [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 137(5): 1154-1162.
- [17] 李忠旺,邱俏檬,孙琦,等.血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 Toll 样受体 4 及核转录因子- κ B 表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(1):24-27.
- [18] 徐丽,鲍红光,张勇,等.右美托咪啉对脓毒症大鼠早期和晚期炎症介质表达的影响[J].中国危重病急救医学,2012,24(9):562-564.
- [19] Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7 Suppl): S121-125.
- [20] 张加林,沙树贞,南芳芳.白介素-6 及相关因子在腹部手术损伤中的变化[J].滨州医学院学报,2002,25(3):205-206.
- [21] 尹海燕,韦建瑞,张锐,等.脓毒症大鼠心肌细胞 Toll 样受体 4 和炎症因子基因表达的变化及作用机制[J].中国危重病急救医学,2009,21(8):488-491.
- [22] 宋振举,郝珊珊,童朝阳,等.脓毒症患者血清炎症/抗炎症细胞因子浓度与预后的相关性研究[J].中国急救医学,2008,28(9):785-787.
- [23] 庄海舟,张淑文,李昂,等.中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(1):16-19.
- [24] 杨晓旭,王云明.右美托咪啉临床应用新进展[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(2):152-154.
- [25] Sezer A, Memiş D, Usta U, et al. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2010, 16(2): 108-112.
- [26] Guo H, Takahashi S, Cho S, et al. The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts [J]. Anesth Analg, 2005, 100(3): 629-635.
- [27] 曾勉,贺云鹏,黄晓梅,等.脓毒症大鼠有核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 活性与白细胞介素-6 的关系[J].中国危重病急救医学,2011,23(5):302-304.
- [28] 徐杰,马明远,潘永,等.右美托咪啉对肺挫伤机械通气患者的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):225-228.

(收稿日期:2014-04-11)

(本文编辑:李银平)