

• 综述 •

白藜芦醇干预内毒素休克的作用与机制

王旭青 赵自刚 牛春雨 张明柱

(河北北方学院微循环研究所, 河北 张家口 075000)

严重感染引起的内毒素休克、脓毒症或脓毒性休克是临床常见的危重病理过程,在其发展进程中,由于失控的炎症反应及血管内皮损伤引起的微循环障碍,成为肺、肝、心、肾等器官功能障碍或结构损伤的重要因素,进一步成为患者死亡的重要原因^[1-2]。虽然,经过多年的不懈努力,人们对内毒素休克、脓毒症、脓毒性休克发生机制的认识有了长足进步,但并没有很好改善患者的预后,也没有明显降低患者病死率^[3-4]。因此,深入揭示内毒素休克致器官损伤的机制,并寻找防治内毒素休克的干预措施,已成为当前危重病医学研究的热点。

随着祖国医学的发展,人们越来越关注中药在休克防治中的作用,并已取得了很大的进展。白藜芦醇是从藜芦、虎杖、葡萄等多种天然种子植物分离得到的多酚类单体成分,具有抗炎、抗氧化、改善微循环、抑制血小板聚集等多种生物学作用,对抗肿瘤、心血管与神经保护具有多种作用^[5-6]。近年来研究发现,白藜芦醇在休克防治领域中的药理学作用,它可以提高失血性、烧伤性、感染性休克模型动物的存活率,疗效优于目前的抗休克药物^[5]。现就白藜芦醇对内毒素休克干预作用的研究进展进行综述,以期深入了解白藜芦醇的药理学作用,为防治内毒素休克提供更多的研究资料。

1 白藜芦醇减轻内毒素休克后器官损伤的作用

1995 年张曼等^[7]应用反复冻融的大肠杆菌(O111B4)混悬液(8×10^{10} /mL)静脉注射(3 mL/kg)的方法复制大鼠内毒素休克模型,并应用白藜芦醇干预处理的方法进行干预,结果发现白藜芦醇可降低血清丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(SCr)及支气管肺泡灌洗液(BALF)中蛋白的含量;进一步发现,白藜芦醇可提高内毒素休克大鼠的血压与脉压差,降低内毒素休克引起的外周血白细胞计数增多,提高血小板数量以及血细胞比容达正常水平,降低血清中溶酶体酶 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性和乳酸含量^[8]。舒仕瑜等^[9]的研究也发现,白藜芦醇干预处理[注射脂多糖(LPS)前 0.5 h 给予 10 mg/kg]或治疗(注射 LPS 后 1 h 给予 10 mg/kg)均可提高内毒素休克大鼠平均动脉压(MAP),降低肺组织含水量、肺血管通透性指数、BALF 蛋白含量,减轻肺组织病理学损伤的程度。余应喜等^[10]应用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症动物模型发现,白藜芦醇治疗 12、24、48 h 可显著减轻肺组织结构损伤、降低肺湿/干质量比值。许书见等^[11]的研究发现,白藜芦醇在减轻气道滴注 LPS 导致肺组织结构损伤以及毛细血管高通透性的基础上,可降低

气道吸气阻力和呼气阻力,提高动态肺顺应性,从而改善肺的通气功能。左祥荣等^[12]的研究也发现,白藜芦醇预处理可降低尾静脉注射 LPS(15 mg/kg)小鼠的肺组织损伤与水腫程度。这些研究均表明,白藜芦醇可减轻内毒素休克所致组织细胞溶酶体损伤和随后的器官损伤与功能障碍,从而对内毒素休克机体发挥整体的保护作用。

2 白藜芦醇抑制内毒素休克后氧化应激的作用

氧化应激是 LPS、毒素等引起内毒素休克以及器官损伤的关键因素^[13]。研究发现:白藜芦醇可降低大肠杆菌混悬液引起的内毒素休克大鼠肝、肾、肺、肠组织丙二醛(MDA)水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性^[7-8];降低 CLP 所致脓毒症大鼠肺、肾组织 MDA 和胶原含量,提高了谷胱甘肽含量^[14];降低腹腔注射 LPS(5 mg/kg)小鼠肺组织 MDA、过氧化氢(H_2O_2)含量以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达和一氧化氮(NO)的产生,提高肺组织还原型/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值、总抗氧化能力(T-AOC)、过氧化氢酶(CAT)以及 SOD 等抗氧化酶的活性^[15]。Sebai 等^[16]研究发现,急性期一次性腹腔注射白藜芦醇(40 mg/kg)能够抑制 LPS 注射引起的发热、白细胞计数(WBC)与血小板数量减少;白藜芦醇亚急性期(7 d)前处理(20 mg/kg)则可将 LPS 引起红细胞、肝细胞、心肌、脑的脂质过氧化作用降低至正常水平,减少 LPS 引起抗氧化酶如 SOD、CAT 等的消耗,降低各组织 NO 含量以及血浆 MDA、NO 含量,更重要的是减少了血浆及心肌、肝、脑组织细胞的铁消耗,提高了血浆铁含量,从而发挥心肌、肝脏、脑的保护作用^[16-19]。这些研究结果表明,白藜芦醇能够抑制不同原因导致内毒素休克过程中的氧化应激,从而减轻器官损伤。

3 白藜芦醇抑制内毒素休克后炎症反应的作用

大量研究表明,放大或失控的炎症反应在内毒素休克的发生发展进程发挥了重要作用^[1-2]。研究发现:白藜芦醇可降低大肠杆菌混悬液引起的内毒素休克大鼠肝、肾、肺、肠及血清肿瘤坏死因子(TNF- α)含量^[7-8];在 CLP 导致的脓毒症模型上,腹腔注射白藜芦醇可降低脓毒症大鼠肺、肾组织髓过氧化物酶(MPO)活性及血清 TNF- α 、乳酸脱氢酶(LDH)水平,从而减轻肺、肾损伤^[14];白藜芦醇干预处理或治疗均可降低内毒素休克大鼠肺组织一氧化氮合酶(NOS)、磷脂酶 A₂(PLA₂)活性,其机制与抑制分泌型 PLA₂-II A mRNA 表达有关,且白藜芦醇干预处理组较白藜芦醇治疗组的效果更好^[20];而腹腔注射白藜芦醇可逆转气道滴注 LPS 所引起 BALF 中白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)和 TNF- α 含量的增加^[11],减少 BALF 中单核/巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞的数量,降低肺组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的

mRNA 表达^[21]。这些研究结果提示,白藜芦醇可抑制内毒素休克引起的炎症反应与氧化应激,该作用是白藜芦醇减轻内毒素休克导致器官损伤的重要机制。

3.1 白藜芦醇通过提高 Clara 细胞分泌蛋白表达抑制炎症反应:为了探讨白藜芦醇减轻肺组织炎症反应的机制,舒仕瑜等^[22]从器官水平以及细胞水平观察白藜芦醇的作用,结果发现,白藜芦醇预处理和治疗均呈剂量依赖性促进内毒素休克大鼠肺组织中支气管非纤毛细胞——Clara 细胞及其分泌蛋白(CCSP)的基因与蛋白表达,且随着剂量增加,提高内毒素休克大鼠 CCSP 阳性表达的 Clara 细胞数量;白藜芦醇可提高 LPS 处理的人支气管上皮细胞 BEAS-2B 的 CCSP 基因和蛋白表达水平,降低胞内 Ca^{2+} 浓度^[23]。这些研究结果提示,白藜芦醇抗 PLA₂ 的致炎作用是通过上调 CCSP 表达实现的。

3.2 白藜芦醇通过调节辅助 T 细胞(Th1/Th2)平衡抑制炎症反应:T 淋巴细胞介导的细胞免疫在 LPS 引起的炎症反应发生过程中发挥了重要作用^[24]。张明静等^[25]在 LPS 所致内毒素休克大鼠模型上发现,白藜芦醇能减轻肺组织形态学损伤;同时用密度梯度离心法留取外周血单个核细胞,用植物血凝素(PHA)和 LPS 刺激 72 h 后收集的细胞上清液中发现,白藜芦醇预处理或治疗以及体外干预,均可降低 γ -干扰素(IFN- γ)水平、提高 IL-4 水平,使 IFN- γ /IL-4 比值接近正常,提示白藜芦醇减轻内毒素休克大鼠肺损伤的机制与调节 Th1/Th2 平衡有关。但白藜芦醇对内毒素休克大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的分布和各组织器官的细胞免疫功能或炎症介质的作用,以及对内毒素休克后期表现出的免疫功能低下的作用,还需要进一步观察。

3.3 白藜芦醇通过抑制巨噬细胞活化减轻炎症反应:巨噬细胞是 LPS 攻击的靶细胞,是 LPS 引起炎症反应的重要环节^[26]。为此,张曼等^[27]分离了小鼠腹腔巨噬细胞,结果发现无 LPS 刺激单纯应用白藜芦醇与正常巨噬细胞孵育,培养上清液中的 TNF- α 和 NAG 含量无明显变化;而白藜芦醇预处理 4 h 后给予 LPS 刺激 2 h,或 LPS 刺激 1 h 后给予白藜芦醇处理 1 h,均可显著抑制 LPS 引起的培养上清液中 TNF- α 和 NAG 含量增加。巨噬细胞受 TNF- α 刺激后释放巨噬细胞炎症蛋白(MIP),MIP 是强有力的中性粒细胞趋化因子,参与炎症反应的发生^[28]。余应喜等^[10]的研究发现,白藜芦醇可显著降低 CLP 大鼠肺组织 MIP-2、IL-10、IL-18 的蛋白表达,降低血清 MIP-2、IL-10、IL-18 的含量,从而减轻肺组织炎症反应。Cao 等^[29]的研究发现,白藜芦醇预处理降低了 LPS 所致急性肺损伤(ALI)小鼠肺组织 MIP-1 α 、IL-1 β 、NO 水平以及 iNOS、核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达。邵强等^[30]应用 LPS 刺激体外培养的大鼠肺泡巨噬细胞(NR8383)发现,白藜芦醇在减轻 NR8383 细胞损伤的同时,显著抑制了 TNF- α 的 mRNA 及蛋白表达,上调了微小 RNA-146a(miR-146a)的 mRNA 表达。上述这些结果提示,白藜芦醇减轻内毒素引起炎症反应的机制是通过抑制巨噬细胞活化实现的。

3.4 白藜芦醇通过抑制细胞内信号通路减轻炎症反应:

在 LPS 刺激引起炎症反应的过程中,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- κ B 是两条非常关键的细胞内信号通路,是促进炎症介质合成的重要途径,抑制其活化可降低炎症反应^[31-32]。现有的大量研究报告了白藜芦醇对 LPS 活化 MAPK、NF- κ B 信号通路的抑制作用:李金等^[33]发现,白藜芦醇可抑制 LPS 引起小鼠巨噬细胞 RAW264.7 细胞株的 p38 MAPK、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)磷酸化,但对细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 的磷酸化无明显作用,进一步降低 iNOS 表达、NO 产生与 IL-1 β 释放^[34]。Capiralla 等^[35]的研究发现,白藜芦醇抑制了 LPS 刺激引起 RAW264.7 细胞的 NF- κ B 磷酸化,信号转导子及转录激活子(STAT1、STAT3)磷酸化,以及 Toll 样受体 4(TLR4)聚集,最终证明白藜芦醇的抗炎作用是通过抑制 TLR4/NF- κ B/STAT 通路的信号级联放大实现的。Oh 等^[36]发现,白藜芦醇可抑制 LPS 引起人单核细胞 THP-1 细胞株 p38 MAPK、ERK 磷酸化、抑制因子 I κ B α (I κ B α)降解、NF- κ B 活化和环氧化酶(COX)-2 表达,从而降低 IL-8 产生。Sebai 等^[37]发现,白藜芦醇可抑制 LPS 引起胰岛细胞 AR42J 细胞 CD14、人 IL-1 受体相关激酶 IRAK1 的高表达,该作用是通过 TLR4-Myd88 信号通路实现的。此外,Xu 等^[38]应用 CLP 致脓毒症的大鼠模型,发现白藜芦醇预处理(60 mg/kg, 3 d)在减轻肝损伤的同时,抑制了肝细胞高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)从细胞核向细胞质的核移位,上调了去乙酰化酶 1(SIRT1)表达;烟碱抑制了 SIRT1 表达及其对 HMGB1 核移位的抑制作用,从而加重了肝损伤;应用人肝 L02 细胞株进一步证实了白藜芦醇可提高 SIRT1 对 HMGB1 核移位的抑制作用。该研究提示,白藜芦醇的抗脓毒症导致肝损伤的作用是通过 SIRT1 抑制 HMGB1 核移位实现的。以上研究表明,白藜芦醇抗内毒素休克引起的炎症反应与抑制 MAPK、NF- κ B、TLR4-Myd88、SIRT1 等多条胞内信号通路的活化有关,也说明白藜芦醇的抗炎作用是多途径、多靶点的,这也是白藜芦醇发挥显著抗内毒素休克作用的前提。

4 白藜芦醇改善内毒素休克后的微循环状态

研究表明,微循环障碍是内毒素休克发展进程以及导致器官损伤的关键环节^[39-40],改善微循环以及血流动力学也就成为内毒素休克、脓毒症治疗的关键靶点^[41-44]。在 CLP 引起脓毒症的大鼠模型上发现,给予白藜芦醇显著改善了肾皮质毛细血管的血液灌注,提高了肾的血液流量与肾小球滤过率,从而减轻肾小管上皮损伤、提高存活率^[45]。LPS 攻击血管内皮细胞,通过活化 MAPK、NF- κ B 等信号通路,使血管内皮细胞表达、释放大量的细胞黏附分子(CAMs),如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素等,介导了白细胞、血小板等血液成分与血管内皮细胞黏附,引起微循环障碍^[46-48];而白藜芦醇则可通过抑制 LPS 活化 NF- κ B 的作用,降低 ICAM-1、VCAM-1 水平^[49]。上述这些研究也发现,白藜芦醇对内毒素休克后的微循环障碍具有一定的干预作用。但是,白藜芦醇直接改善内毒素休克的微循环状态的证据还不是太多,需要进一步观察。

血管反应性是保证机体血液灌注、维持良好的微循环状

态的重要因素^[50]。研究表明,静脉注射 LPS (10 mg/kg) 引起了大鼠胸主动脉对去甲肾上腺素 (NE) 的收缩反应性以及乙酰胆碱 (ACh) 诱导的血管舒张能力下降^[51]; 在 LPS 诱导的内毒素血症过程中,肠系膜上动脉血管环对苯肾上腺素的收缩反应性出现了双相变化,即注射 LPS 后 0.5 h 升高、2 h 降低^[52]。这些结果表明,内毒素休克晚期出现了血管低反应性,是微循环障碍的重要因素。白藜芦醇苷与白藜芦醇均可降低严重失血性休克引起的血管平滑肌细胞线粒体损伤,提高 ATP 水平,降低脂质过氧化物含量,从而提高失血性休克后的血管反应性^[53-54]。然而白藜芦醇对内毒素休克血管低反应性的作用如何,还未见报道。但有研究报道了与白藜芦醇药理学作用极为相似的环孢菌素 A (CsA) 可提高 LPS 后主动脉环对苯肾上腺素的收缩功能^[55]。因此,可以相信白藜芦醇应该具有提高内毒素休克血管反应性的作用,但还需要进一步证实。

5 小结与展望

综上所述,白藜芦醇对内毒素休克具有良好的干预作用,表现在减轻重要器官肺、肾、肝的结构损伤与功能障碍,多途径、多靶点地降低氧化应激与炎症反应,改善微循环灌注状态。但白藜芦醇抗内毒素休克的作用机制还有一些未阐明之处,如对 LPS 启动炎症反应的多条信号通路之间的关系,CLP 所致脓毒症过程中肠屏障功能的变化,LPS 引起的免疫功能障碍以及血管低反应性等,这些均需要深入研究。同时,白藜芦醇在内毒素休克发生过程中药代学变化的特点如何,以及如何将白藜芦醇抗内毒素休克的动物实验结果进一步应用于临床,也值得考虑。

参考文献

- [1] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (9): 840-851.
- [2] Maloney PJ. Sepsis and septic shock [J]. Emerg Med Clin North Am, 2013, 31 (3): 583-600.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637.
- [4] Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study [J]. Intensive Care Med, 2014, 40 (11): 1623-1633.
- [5] 赵克森. 白藜芦醇的生物学特性和效应 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28 (9): 1709-1711, 1717.
- [6] Tsai YF, Liu FC, Lau YT, et al. Role of Akt-dependent pathway in resveratrol-mediated cardioprotection after trauma-hemorrhage [J]. J Surg Res, 2012, 176 (1): 171-177.
- [7] 张曼, 金丽娟, 金春华. 白藜芦醇苷对内毒素休克大鼠损伤器官的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 1995, 7 (6): 352-354.
- [8] 张曼, 金丽娟, 金春华. 白藜芦醇苷对大鼠内毒素休克的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1997, 13 (3): 245-248.
- [9] 舒仕瑜, 卢仲毅, 王兴勇. 白藜芦醇苷对大鼠内毒素休克性肺损伤的保护作用 [J]. 中国药房, 2003, 14 (3): 143-145.
- [10] 余应喜, 范晶, 张苜. 白藜芦醇对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用及对巨噬细胞炎症蛋白 -2、IL-10、IL-18 表达的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25 (8): 1003-1006.
- [11] 许书见, 黄星星, 朱瑞芳, 等. 白藜芦醇对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30 (6): 375-378, 382.
- [12] 左祥荣, 曹权, 阙军, 等. 白藜芦醇对内毒素性急性肺损伤小鼠核转录因子- κ B 及炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (1): 16-19.
- [13] Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis [J]. Br J Anaesth, 2003, 90 (2): 221-232.
- [14] Kolgazi M, Sener G, Cetinel S, et al. Resveratrol reduces renal and lung injury caused by sepsis in rats [J]. J Surg Res, 2006, 134 (2): 315-321.
- [15] Zhang HX, Duan GL, Wang CN, et al. Protective effect of resveratrol against endotoxemia-induced lung injury involves the reduction of oxidative/nitrative stress [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2014, 27 (2): 150-155.
- [16] Sebai H, Ben-Attia M, Sani M, et al. Protective effect of resveratrol in endotoxemia-induced acute phase response in rats [J]. Arch Toxicol, 2009, 83 (4): 335-340.
- [17] Sebai H, Sani M, Aouani E, et al. Cardioprotective effect of resveratrol on lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat [J]. Drug Chem Toxicol, 2011, 34 (2): 146-150.
- [18] Sebai H, Sani M, Yacoubi MT, et al. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat liver [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2010, 73 (5): 1078-1083.
- [19] Sebai H, Gadacha W, Sani M, et al. Protective effect of resveratrol against lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat brain [J]. Brain Inj, 2009, 23 (13-14): 1089-1094.
- [20] 舒仕瑜, 王兴勇, 卢仲毅. 白藜芦醇苷对内毒素休克大鼠肺组织中磷脂酶 A2 的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39 (7): 512-514.
- [21] 金婉冰. 白藜芦醇对脂多糖诱导的小鼠重症肺炎的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16 (12): 1352-1356.
- [22] 舒仕瑜, 王兴勇, 叶茂, 等. 白藜芦醇苷上调 Clara 细胞分泌蛋白表达缓解大鼠内毒素休克性肺损伤 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28 (12): 911-916.
- [23] 舒仕瑜, 李廷玉, 叶茂, 等. 白藜芦醇苷对内毒素诱导 BEAS-2B 细胞中 Clara 细胞分泌蛋白表达和 Ca^{2+} 浓度的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29 (5): 350-353.
- [24] Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? [J]. Langenbecks Arch Surg, 2004, 389 (6): 475-484.
- [25] 张明静, 王兴勇, 卢仲毅. 白藜芦醇苷对内毒素休克肺损伤大鼠 Th1/Th2 失衡的干预作用 [J]. 儿科药理学杂志, 2003, 9 (3): 1-4.
- [26] Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration [J]. Immunobiology, 2014, 219 (3): 172-178.
- [27] 张曼, 乐毅, 金丽娟. 白藜芦醇苷对内毒素刺激小鼠腹腔巨噬细胞产生 TNF α 和 NAG 的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1995, 11 (3): 242-245.
- [28] Kim MY, Kim JH, Cho JY. Cytochalasin B modulates macrophage-mediated inflammatory responses [J]. Biomol Ther (Seoul), 2014, 22 (4): 295-300.
- [29] Cao Q, Jing C, Tang X, et al. Protective effect of resveratrol on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294 (3): 527-532.
- [30] 邵强. 白藜芦醇对脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞微小 RNA-146a 表达的影响 [D]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [31] Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1754 (1-2): 253-262.
- [32] Dilshara MG, Lee KT, Kim HJ, et al. Anti-inflammatory mechanism of alpha-viniferin regulates lipopolysaccharide-induced release of proinflammatory mediators in BV2 microglial cells [J]. Cell Immunol, 2014, 290 (1): 21-29.

- [33] 李金, 白杨, 张亚历. 白藜芦醇对脂多糖激活 RAW264.7 细胞 MAPK 炎症通路的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(23): 49-50.
- [34] Zhong C, Liu XH, Chang J, et al. Inhibitory effect of resveratrol dimerized derivatives on nitric oxide production in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(15): 4413-4418.
- [35] Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, et al. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and Abeta-mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-kappaB/STAT signaling cascade [J]. J Neurochem, 2012, 120(3): 461-472.
- [36] Oh YC, Kang OH, Choi JG, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol by inhibition of IL-8 production in LPS-induced THP-1 cells [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(6): 1203-1214.
- [37] Sebai H, Ristorcelli E, Sharra V, et al. Protective effect of resveratrol against LPS-induced extracellular lipoperoxidation in AR42J cells partly via a Myd88-dependent signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 495(1): 56-61.
- [38] Xu W, Lu Y, Yao J, et al. Novel role of resveratrol: suppression of high-mobility group protein box 1 nucleocytoplasmic translocation by the upregulation of sirtuin 1 in sepsis-induced liver injury [J]. Shock, 2014, 42(5): 440-447.
- [39] Teboul JL, Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: a reality but how to go further? [J]. Crit Care Med, 2012, 40(5): 1653-1654.
- [40] Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2011, 23(1): 67-77.
- [41] Kanoore EVS, Dubin A, Ince C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(5): 558-568.
- [42] Nencioni A, Trzeciak S, Shapiro NI. The microcirculation as a diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. Intern Emerg Med, 2009, 4(5): 413-418.
- [43] 邓烈华, 姚华国, 邵义明. 血必净注射液对内毒素休克狗血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(2): 111-113.
- [44] 张利利, 张静, 赵自刚, 等. 淋浆对内毒素休克大鼠肾肝血流灌注量变化的干预作用[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(12): 740-743.
- [45] Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, et al. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2012, 81(4): 370-378.
- [46] Shen A, Yang J, Gu Y, et al. Lipopolysaccharide-evoked activation of p38 and JNK leads to an increase in ICAM-1 expression in Schwann cells of sciatic nerves [J]. FEBS J, 2008, 275(17): 4343-4353.
- [47] Lin WN, Luo SF, Lee CW, et al. Involvement of MAPKs and NF-kappaB in LPS-induced VCAM-1 expression in human tracheal smooth muscle cells [J]. Cell Signal, 2007, 19(6): 1258-1267.
- [48] Eppihimer MJ, Russell J, Langley R, et al. Role of tumor necrosis factor and interferon gamma in endotoxin-induced E-selectin expression [J]. Shock, 1999, 11(2): 93-97.
- [49] Park HJ, Jeong SK, Kim SR, et al. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-kappaB activation [J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(4): 583-591.
- [50] 张晓静, 黄新莉, 孟祥艳, 等. 硫化氢对脂多糖诱导大鼠肺动脉反应性和损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(8): 465-468.
- [51] Tsao CM, Chen SJ, Tsou MY, et al. Effect of propofol on vascular reactivity in thoracic aortas from rats with endotoxemia [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75(6): 262-268.
- [52] Liang JL, Yang GM, Li T, et al. Interleukin 1beta attenuates vascular alpha1 adrenergic receptors expression following lipopolysaccharide-induced endotoxemia in rabbits: involvement of JAK2-STAT3 pathway [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(3): 762-770.
- [53] Wang X, Song R, Bian HN, et al. Polydatin, a natural polyphenol, protects arterial smooth muscle cells against mitochondrial dysfunction and lysosomal destabilization following hemorrhagic shock [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2012, 302(7): R805-814.
- [54] Wang X, Song R, Chen Y, et al. Polydatin—a new mitochondria protector for acute severe hemorrhagic shock treatment [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(2): 169-179.
- [55] Staehr M, Khatam-Lashgari A, Vanhoutte PM, et al. The calcineurin inhibitor cyclosporine A improves lipopolysaccharide-induced vascular dysfunction but does not rescue from cardiovascular collapse in endotoxemic mice [J]. Pflugers Arch, 2013, 465(10): 1467-1475.

(收稿日期: 2014-12-25)

(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2014 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——中西医结合医学类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.076	1	中国中西医结合杂志	76.2	1
中国中西医结合杂志	0.978	2	Journal of Intergerative Medicine	53.4	2
Journal of Intergerative Medicine	0.640	3	现代中西医结合杂志	52.8	3
中西医结合肝病杂志	0.584	4	中国中西医结合急救杂志	45.7	4
中国中西医结合肾病杂志	0.583	5	中国中西医结合心脑血管病杂志	39.1	5
中国中西医结合心脑血管病杂志	0.547	6	世界中西医结合杂志	36.8	6
现代中西医结合杂志	0.503	7	中西医结合肝病杂志	34.3	7
世界中西医结合杂志	0.482	8	中国中西医结合外科杂志	33.8	8
中国中西医结合外科杂志	0.377	9	中国中西医结合肾病杂志	29.4	9
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.332	10	中国中西医结合消化杂志	27.2	10