

## 胍丁胺对脓毒症小鼠血管内皮损伤的保护作用

杨霞<sup>1</sup> 朱俊宇<sup>2</sup> 范霞<sup>2</sup> 杨雪<sup>2</sup> 唐婉琦<sup>2</sup> 马妮<sup>2</sup> 梁华平<sup>2</sup> 马松涛<sup>1</sup>

(1. 成都医学院, 四川 成都 610500; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所一室, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

**【摘要】**目的 探讨胍丁胺对脓毒症小鼠血管内皮功能的影响。方法 将 42 只 C57BL/6 小鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、胍丁胺治疗组, 每组 14 只。采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 复制脓毒症小鼠模型; 假手术组只开腹不进行结扎穿孔术, 术后腹腔注射磷酸盐缓冲液。胍丁胺组术后腹腔注射 400 mg/kg 胍丁胺; 其余两组术后腹腔注射等量磷酸盐缓冲液。于建模后 24 h 处死小鼠取血, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管间黏附分子-1 (VCAM-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血管性血友病因子 (vWF)、血管紧张素-II (Ang-II)、单核细胞趋化因子-1 (MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL-6、IL-10) 的含量; 通过异硫氰酸荧光素 (FITC)-葡聚糖荧光示踪法检测肝、肺组织的血管通透性。结果 建模后 24 h, 模型组小鼠腹部呈浅粉色、体温下降、精神萎靡、活动减少; 胍丁胺组小鼠治疗后精神和活动状态均有明显好转。与假手术组比较, 模型组血管内皮相关生物标志物的含量均显著升高 [ICAM-1 (ng/L): 9887.12 $\pm$ 897.90 比 4747.12 $\pm$ 958.00, VCAM-1 (ng/L): 2884.09 $\pm$ 230.00 比 1349.43 $\pm$ 238.47, vWF (ng/L): 48.61 $\pm$ 0.69 比 31.82 $\pm$ 2.38, VEGF (ng/L): 45.14 $\pm$ 1.76 比 20.65 $\pm$ 0.57, Ang-II (ng/L): 13.26 $\pm$ 0.84 比 8.87 $\pm$ 0.80, MCP-1 (ng/L): 1881.31 $\pm$ 106.71 比 66.21 $\pm$ 6.68, 均  $P < 0.01$ ]; 胍丁胺组上述各指标含量均较模型组明显降低 [ICAM-1 (ng/L): 6380.45 $\pm$ 1017.73 比 9887.12 $\pm$ 897.90, VCAM-1 (ng/L): 1894.76 $\pm$ 235.39 比 2884.09 $\pm$ 230.00, vWF (ng/L): 37.77 $\pm$ 4.42 比 48.61 $\pm$ 0.69, VEGF (ng/L): 32.19 $\pm$ 1.96 比 45.14 $\pm$ 1.76, Ang-II (ng/L): 10.81 $\pm$ 0.45 比 13.26 $\pm$ 0.84, MCP-1 (ng/L): 553.58 $\pm$ 56.19 比 1881.31 $\pm$ 106.71, 均  $P < 0.01$ ]。同时, 与假手术比较, 模型组血清炎症因子水平显著升高 [IL-6 (ng/L): 5225.61 $\pm$ 600.99 比 49.33 $\pm$ 5.20, IL-10 (ng/L): 1034.02 $\pm$ 139.34 比 21.86 $\pm$ 2.25, TNF- $\alpha$  (ng/L): 135.84 $\pm$ 18.86 比 68.64 $\pm$ 17.85, 均  $P < 0.01$ ], 而胍丁胺治疗后炎性介质的水平均较模型组明显降低 [IL-6 (ng/L): 1268.63 $\pm$ 219.63 比 5225.61 $\pm$ 600.99; IL-10 (ng/L): 240.84 $\pm$ 75.20 比 1034.02 $\pm$ 139.34; TNF- $\alpha$  (ng/L): 68.67 $\pm$ 20.30 比 135.84 $\pm$ 18.86, 均  $P < 0.01$ ]; 模型组中肝、肺组织荧光强度较假手术组明显增强 [肝: 4998.00 $\pm$ 616.33 比 2626.67 $\pm$ 103.00; 肺: 495.33 $\pm$ 67.11 比 255.33 $\pm$ 28.67, 均  $P < 0.01$ ], 而胍丁胺能显著降低肝、肺组织荧光强度 [肝: 3472.00 $\pm$ 420.33 比 4998.00 $\pm$ 616.33; 肺: 399.67 $\pm$ 11.67 比 495.33 $\pm$ 67.11, 均  $P < 0.01$ ]。结论 胍丁胺通过抑制 ICAM-1、VEGF 及 vWF 等生物标志物和炎症因子的分泌, 降低肝、肺组织血管通透性, 从而缓解脓毒症小鼠的血管内皮损伤。

**【关键词】** 胍丁胺; 脓毒症; 盲肠结扎穿孔术; 血管内皮

**The protective effect of agmatine on vascular endothelial dysfunction in septic mice** Yang Xia\*, Zhu Junyu, Fan Xia, Yang Xue, Tang Wangqi, Ma Wei, Liang Huaping, Ma Songtao. \*The Chengdu Medical College, Basic Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China

Corresponding author: Ma Songtao, Email: mstin@163.com; Liang Huaping, Email: 13638356728@163.com

**【Abstract】** Objective To explore the efficiency of agmatine on vascular endothelial dysfunction in septic mice. Methods Forty-two C57BL/6 mice were randomly divided into three groups: sham operation group, model group, agmatine treatment group ( $n = 14$  in each group). The cecal ligation and puncture (CLP) was conducted to establish sepsis model; the sham operation group received laparotomy only without cecal ligation and puncture. In agmatine treatment group, 400 mg/kg agmatine dissolved in phosphate buffer saline was injected intraperitoneally after operation; in other two groups, postoperatively the same amount of phosphate buffer saline was intraperitoneally injected. Twenty-four hours after model establishment, the mice were sacrificed, and blood samples were collected for detecting the contents of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), von Willebrand factor (vWF), angiotensin-II (Ang-II) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL-6 and IL-10) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The fluorescein trace method of isothiocyanate (FITC)-dextran was used to measure the pulmonary and hepatic vascular permeability in vivo. Results Twenty-four hours after modeling, the abdomen of mice showed light pink in color, the body temperature was lowered, the spirit was drooping and the activity was less in model group; while in agmatine treatment group, the spirit and activity status of mice was

significantly better. Compared with sham operation group, the levels of vascular endothelium related biomarkers in model group were significantly elevated [ICAM-1 (ng/L):  $9887.12 \pm 897.90$  vs.  $4747.12 \pm 958.00$ ; VCAM-1 (ng/L):  $2884.09 \pm 230.00$  vs.  $1349.43 \pm 238.47$ ; vWF (ng/L):  $48.61 \pm 0.69$  vs.  $31.82 \pm 2.38$ ; VEGF (ng/L):  $45.14 \pm 1.76$  vs.  $20.65 \pm 0.57$ ; Ang-II (ng/L):  $13.26 \pm 0.84$  vs.  $8.87 \pm 0.80$ ; MCP-1 (ng/L):  $1881.31 \pm 106.71$  vs.  $66.21 \pm 6.68$ , all  $P < 0.01$ ]; while in agmatine treatment group, the above indexes after treatment were remarkably decreased compared with that of model group [ICAM-1 (ng/L):  $6380.45 \pm 1017.73$  vs.  $9887.12 \pm 897.90$ ; VCAM-1 (ng/L):  $1894.76 \pm 235.39$  vs.  $2884.09 \pm 230.00$ ; vWF (ng/L):  $37.77 \pm 4.42$  vs.  $48.61 \pm 0.69$ ; VEGF (ng/L):  $32.19 \pm 1.96$  vs.  $45.14 \pm 1.76$ ; Ang-II (ng/L):  $10.81 \pm 0.45$  vs.  $13.26 \pm 0.84$ ; MCP-1 (ng/L):  $553.58 \pm 56.19$  vs.  $1881.31 \pm 106.71$ , all  $P < 0.01$ ]. Compared with sham operation group, the levels of serum IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  in model group were increased obviously after CLP [IL-6 (ng/L):  $5225.61 \pm 600.99$  vs.  $49.33 \pm 5.20$ ; IL-10 (ng/L):  $1034.02 \pm 139.34$  vs.  $21.87 \pm 2.25$ ; TNF- $\alpha$  (ng/L):  $135.84 \pm 18.87$  vs.  $68.64 \pm 17.85$ , all  $P < 0.01$ ], while in agmatine treatment group, after the therapy the levels of inflammatory mediators were all markedly lowered [IL-6 (ng/L):  $1268.63 \pm 219.63$  vs.  $5225.61 \pm 600.99$ ], IL-10 (ng/L):  $240.84 \pm 75.20$  vs.  $1034.02 \pm 139.34$ ] and TNF- $\alpha$  (ng/L):  $68.67 \pm 20.30$  vs.  $135.84 \pm 18.87$ , all  $P < 0.01$ ]. Meanwhile, compared with sham operation group, the fluorescence intensities in liver and lung tissues shown in FITC-dextran measurement were markedly stronger in the model group (liver:  $4998.00 \pm 616.33$  vs.  $2626.67 \pm 103.00$ ; lung:  $495.33 \pm 67.11$  vs.  $255.33 \pm 28.67$ , all  $P < 0.01$ ), while in agmatine treatment group, the treatment could significantly lower the fluorescence intensities in liver and lung tissues (liver:  $3472.00 \pm 420.33$  vs.  $4998.00 \pm 616.33$ ; lung:  $399.67 \pm 11.67$  vs.  $495.33 \pm 67.11$ , all  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Agmatine can ameliorate vascular endothelial dysfunction of septic mice via inhibiting the ICAM-1, VEGF, vWF, etc. endothelium related biomarkers and the secretion of inflammatory factors as well as decreasing the vascular permeability in liver and lung tissues.

**【Key words】** Agmatine; Sepsis; Cecal ligation and puncture; Vascular endothelium

脓毒症是感染诱发的全身性炎症反应伴器官功能衰竭,血管内皮功能障碍作为脓毒症的病理基础,是其演变为多器官功能障碍的核心环节<sup>[1]</sup>。血管内皮细胞(EC)不但构成了血液和组织之间的屏障,而且在炎症反应、免疫调节、凝血与抗凝、纤溶、调节血管张力与通透性等多方面具有重要作用。EC的激活、损伤和功能障碍是脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)的重要特征,EC在脓毒症和MODS中具有潜在的诊断、治疗和预后价值,并有可能成为脓毒症诊疗的靶标。胍丁胺是一种内源性的生物胺类,是精氨酸经细胞线粒体膜上的精氨酸脱羧酶作用的产物,广泛分布于哺乳动物体内<sup>[2]</sup>。早期研究表明胍丁胺在体内有神经保护、抗炎及免疫调节作用<sup>[3-5]</sup>。随着研究的不断深入发现,胍丁胺在脉管系统中也具有一定的保护效应,但胍丁胺对脓毒症诱导的血管内皮损伤的调节作用尚不清楚。本实验旨在以盲肠结扎穿孔术(CLP)小鼠为模型,观察胍丁胺是否能对脓毒症诱导的血管内皮功能障碍起到保护作用,并探讨其可能的保护机制,从而为临床上防治脓毒症血管内皮损伤提供新的思路与手段。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物和试剂:** SPF级雄性C57BL/6小鼠,体质量19~21g,购自第三军医大学大坪医院实验动物中心,动物合格证:SYXK(渝)2012-001。胍丁胺硫酸盐(纯度 $\geq 97\%$ )和荧光素标记的葡聚糖均购自美国Sigma公司;小鼠白细胞介素(IL-6、IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管间黏附

分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;血管性血友病因子(vWF)、血管紧张素-II(Ang-II)ELISA试剂盒购自美国USCN公司。

**1.2 实验分组及处理:**将42只小鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、胍丁胺组,每组14只。采用CLP制备大鼠脓毒症模型;假手术组只开腹不结扎;于术后立即皮下注射1mL生理盐水抗休克。胍丁胺组制模后腹腔注射400mg/kg胍丁胺;假手术组和模型组给予等量生理盐水。

**1.3 伦理学:**本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

## 1.4 检测指标及方法

**1.4.1 血清IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1、MCP-1测定:**制模后24h取小鼠眼眶血,静置1h后离心取上清液备检,按ELISA试剂盒说明操作。

**1.4.2 血浆vWF、VEGF、Ang-II测定:**制模后24h取小鼠眼眶血置于抗凝小离心管(EP管)中,离心取上清液,用ELISA测定vWF、VEGF、Ang-II水平,按试剂盒说明书要求操作。

**1.4.3 肝、肺血管通透性测定:**用异硫氰酸荧光素(FITC)-葡聚糖荧光强度方法<sup>[6]</sup>检测。制模后23h尾静脉注射1%FITC-葡聚糖200 $\mu$ L,1h后腹腔注射1%戊巴比妥钠(100mL/g),麻醉后用心脏注射生理盐水的方式灌注肝、肺使组织中血液流出。取肝、

肺组织吸干表面水分,称取 100 mg 组织并加入 1 mL 生理盐水,匀浆器匀浆,离心取上清液,于 485 nm 激发波长和 525 nm 吸收波长下检测荧光强度。

**1.5 统计学分析:**使用 SPSS 18.0 统计软件处理数据,计量资料均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用单因素方差分析和 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 黏附分子的变化比较(表 1):**模型组血清 ICAM-1、VCAM-1、MCP-1 水平均明显高于假手术组;胍丁胺组上述指标均低于模型组(均  $P < 0.01$ )。

表 1 胍丁胺对脓毒症小鼠血清 ICAM-1、VCAM-1 和 MCP-1 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/L)	MCP-1 (ng/L)
假手术组	8	4 747.12 ± 958.00	1 349.43 ± 238.47	66.21 ± 6.68
模型组	8	9 887.12 ± 897.90 <sup>a</sup>	2 884.09 ± 230.00 <sup>a</sup>	1 881.31 ± 106.71 <sup>a</sup>
胍丁胺组	8	6 380.45 ± 1017.73 <sup>c</sup>	1 894.76 ± 235.39 <sup>bc</sup>	553.58 ± 56.19 <sup>bc</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$

**2.2 血管内皮相关因子的变化比较(表 2):**模型组血浆 vWF、VEGF、Ang- II 水平均高于假手术组;胍丁胺组上述指标均低于模型组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 2 胍丁胺对脓毒症小鼠血浆血管内皮相关因子的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	vWF (ng/L)	VEGF (ng/L)	Ang- II (ng/L)
假手术组	8	31.82 ± 2.38	20.65 ± 0.57	8.87 ± 0.80
模型组	8	48.61 ± 0.69 <sup>a</sup>	45.14 ± 1.76 <sup>a</sup>	13.26 ± 0.84 <sup>a</sup>
胍丁胺组	8	37.77 ± 4.42 <sup>b</sup>	32.19 ± 1.96 <sup>bc</sup>	10.81 ± 0.45 <sup>bc</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P < 0.01$

**2.3 炎症因子的变化比较(表 3):**模型组血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平均显著高于假手术组;胍丁胺组上述指标明显低于模型组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 3 胍丁胺对脓毒症小鼠血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
假手术组	8	49.33 ± 5.20	21.86 ± 2.25	68.64 ± 17.85
模型组	8	5 225.61 ± 600.99 <sup>a</sup>	1 034.02 ± 139.34 <sup>a</sup>	135.84 ± 18.86 <sup>a</sup>
胍丁胺组	8	1 268.61 ± 219.63 <sup>bc</sup>	240.84 ± 75.20 <sup>bc</sup>	68.67 ± 20.20 <sup>c</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$

**2.4 血管通透性变化的比较(表 4):**模型组肝、肺

组织裂解液荧光强度明显高于假手术组;胍丁胺组荧光强度明显低于模型组(均  $P < 0.01$ )。

表 4 胍丁胺对脓毒症小鼠肝、肺血管通透性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	荧光强度	
		肝组织	肺组织
假手术组	8	2 626.60 ± 103.00	255.33 ± 28.67
模型组	8	4 998.00 ± 616.33 <sup>a</sup>	495.33 ± 67.11 <sup>a</sup>
胍丁胺组	8	3 472.00 ± 420.33 <sup>bc</sup>	396.67 ± 11.67 <sup>bc</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$

**3 讨论**

胍丁胺不仅对中枢神经系统有调节效应<sup>[7-9]</sup>,而且对肝、肾、心等功能起到保护效应<sup>[10-14]</sup>。近年来研究显示,胍丁胺可通过影响钙平衡来调节心、脑、脉管系统<sup>[14]</sup>。如胍丁胺可改善高胆固醇血症家兔模型胸主动脉血管对乙酰胆碱的收缩反应性,并通过抗氧化及抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的作用改善高胆固醇血症诱导的内皮功能损伤<sup>[15]</sup>。在缺血/再灌注胃损伤大鼠模型中,胍丁胺可通过降低胃组织中 Ang- I/II、VEGF、MCP-1 的表达从而对胃血管通透性起到调节作用,并且此效应可能是由磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路所介导<sup>[16]</sup>。但胍丁胺对脓毒症诱导的血管内皮功能损伤的影响尚未见报道。

EC 的活化及其损伤在脓毒症及 MODS 的发生发展过程中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。在 EC 活化和损伤过程中通常伴随血液中 EC 相关生物标志物含量发生变化;血管内皮通透性发生改变;炎症反应过度活化。

文献报道,目前用于评判 EC 激活或功能受损的生物标志物包含 ICAM-1、VCAM-1、Ang- II、VEGF、vWF 等,其含量高低与 EC 损伤程度呈正相关<sup>[18]</sup>。俞兆希等<sup>[19]</sup>研究发现,CLP 制模后 72 h 大鼠血清分泌型 ICAM-1 (sICAM-1)、vWF 含量显著升高;辛伐他汀治疗后其含量明显降低,血管内皮损伤得以改善。王静等<sup>[20]</sup>报道在脂多糖(LPS)诱导的大鼠 EC 损伤模型中,血 ICAM-1、VCAM-1、Ang- II、vWF 含量明显升高;罗格列酮可通过降低血 ICAM-1、VCAM-1、Ang- II、vWF 水平而减轻 EC 的损伤。同样在 CLP 诱导的小鼠 EC 损伤模型中,血中 ICAM-1、VCAM-1、E- 选择素的含量明显升高;给予溶菌酶治疗后含量显著降低,EC 功能得以调节,小鼠生存状况得以改善<sup>[21]</sup>。因此,若能降低血中细胞间黏附分子及其他血管内皮生物标志物的水平,便可对血管内皮功能起到保护作用。本实

验发现,在 CLP 模型中给予 400 mg/kg 胍丁胺治疗后,血清 ICAM-1、VCAM-1、VEGF、vWF、Ang-II 及 MCP-1 水平显著降低,表明胍丁胺可改善 CLP 诱导的 EC 损伤。

炎症反应的过度活化一方面是 EC 损伤的结果,另一方面又可加剧 EC 损伤。表现为:EC 释放的炎性因子可刺激细胞表面黏附分子表达上调,促进白细胞与 EC 的相互作用,并促使白细胞跨越内皮迁移至炎症部位,进一步引发“炎症瀑布”反应。在 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)损伤模型中,EC 受到 LPS 刺激后 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显升高,用花青素葡萄糖苷作用后 EC 损伤得到改善,同时其表达的炎性因子也有所降低<sup>[22]</sup>。本实验结果显示,胍丁胺能明显减轻脓毒症引发的炎症反应,表现为对制模后 24 h 血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平的抑制效应。

通透性增加及屏障功能丧失是脓毒症中 EC 的一个核心特征<sup>[18]</sup>,其可导致毛细血管渗漏,局部组织炎症反应加剧,从而造成器官功能障碍并可进一步引发 MODS。Yano 等<sup>[23]</sup>发现,在小鼠 LPS 模型中,肺、肝、肾血管通透性明显增加,过表达可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)后血管通透性显著降低,同时还可提高小鼠生存率。Zhan 等<sup>[24]</sup>发现,CLP 小鼠模型肺微血管通透性显著增加,用盐酸戊乙奎醚治疗后肺通透性明显降低。而本实验发现制模后 24 h,肝、肺组织水肿,毛细血管通透性明显增加;胍丁胺治疗后肝、肺毛细血管的渗漏明显降低,表现为肝、肺组织裂解液中荧光强度减弱,表明胍丁胺可显著降低脓毒症小鼠的血管通透性。

综上所述,胍丁胺可通过抑制血管内皮细胞黏附分子与趋化因子的分泌,减少促凝血物质的分泌与血清炎性介质的含量,同时降低血管内皮的通透性,从而缓解脓毒症小鼠血管内皮的损伤。但其具体的分子机制还未明确,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Koh IH, Menchaca-Diaz JL, Koh TH, et al. Microcirculatory evaluation in sepsis: a difficult task [J]. Shock, 2010, 34 Suppl 1: 27-33.
- [2] Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation [J]. Drug Discov Today, 2013, 18(17-18): 880-893.
- [3] 刘政,侯凤艳,靳贺,等. 胍丁胺对创伤小鼠过度炎症反应及脾细胞增殖的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 110-114.
- [4] 李炫飞,范霞,郑志华,等. 胍丁胺对脂多糖诱导急性肝损伤的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 720-724.
- [5] 顾颖,范霞,张醇,等. 胍丁胺对酵母多糖诱导急性肺损伤的器官保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(11): 665-

- 668.
- [6] Bdeir K, Higazi AA, Kulikovskaya I, et al. Neutrophil alpha-defensins cause lung injury by disrupting the capillary-epithelial barrier [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(9): 935-946.
- [7] Karadag HC, Ulugol A, Tamer M, et al. Systemic agmatine attenuates tactile allodynia in two experimental neuropathic pain models in rats [J]. Neurosci Lett, 2003, 339(1): 88-90.
- [8] Onal A, Delen Y, Ulker S, et al. Agmatine attenuates neuropathic pain in rats: possible mediation of nitric oxide and noradrenergic activity in the brainstem and cerebellum [J]. Life Sci, 2003, 73(4): 413-428.
- [9] Hong S, Kim CY, Lee JE, et al. Agmatine protects cultured retinal ganglion cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis [J]. Life Sci, 2009, 84(1-2): 28-32.
- [10] Kuo JR, Lo CJ, Chio CC, et al. Resuscitation from experimental traumatic brain injury by agmatine therapy [J]. Resuscitation, 2007, 75(3): 506-514.
- [11] Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW, et al. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. Production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat [J]. J Clin Invest, 1996, 97(2): 413-420.
- [12] Sugiura T, Tsutsui H, Takaoka M, et al. Protective effect of agmatine on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(3): 223-230.
- [13] Kim DJ, Kim DI, Lee SK, et al. Protective effect of agmatine on a reperfusion model after transient cerebral ischemia: Temporal evolution on perfusion MR imaging and histopathologic findings [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(4): 780-785.
- [14] Raghavan SA, Dikshit M. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine [J]. Pharmacol Res, 2004, 49(5): 397-414.
- [15] El-Awady MS, Suddek GM. Agmatine ameliorates atherosclerosis progression and endothelial dysfunction in high cholesterol-fed rabbits [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66(6): 835-843.
- [16] Al MAA, El EE. Agmatine induces gastric protection against ischemic injury by reducing vascular permeability in rats [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(18): 2188-2196.
- [17] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. Blood, 2003, 101(10): 3765-3777.
- [18] 章志丹,马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(2): 125-128.
- [19] 俞兆希,石松菁,沈阳辉. 乌司他丁对脓毒症大鼠血管内皮细胞功能保护作用研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(10): 968-969,972.
- [20] 王静,戴琳,于鲁欣,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  激动剂对脓毒症大鼠内皮损伤的作用 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(15): 1179-1183.
- [21] Lee W, Ku SK, Na DH, et al. Anti-Inflammatory Effects of Lysozyme Against HMGB1 in Human Endothelial Cells and in Mice [J]. Inflammation, 2015, 38(5): 1911-1924.
- [22] Ma MM, Li Y, Liu XY, et al. Cyanidin-3-O-Glucoside Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Injury Both In Vivo and In Vitro Suppression of NF- $\kappa$ B and MAPK Pathways [J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1669-1682.
- [23] Yano K, Liaw PC, Mullington JM, et al. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality [J]. J Exp Med, 2006, 203(6): 1447-1458.
- [24] Zhan J, Xiao F, Li JJ, et al. Penehyclidine hydrochloride decreases pulmonary microvascular permeability by upregulating beta arrestins in a murine cecal ligation and puncture model [J]. J Surg Res, 2015, 193(1): 391-398.

(收稿日期: 2015-10-10)  
(本文编辑: 邸美仙 李银平)