

- ering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(11): 1018-1028.
- [14] Uchida S, Takahashi M, Sugawara M. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study)[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(10): 746-753.
- [15] Ye XC, Dong Z, Zhao CJ, et al. Effects of cilnidipine and L-type Calcium Channel blockers on renal functions in hypertensive patients; a meta-analysis of the randomized trials[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(11): 744-753.
- [16] Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(12): 1543-1549.
- [17] Rose GW, Kanno Y, Ikebukoro H, et al. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis[J]. *Hypertens Res*, 2001, 24(4): 377-383.
- [18] Monfared A, Salari A, Mirbolok F. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(3): 192-197.
- [19] Sugiyama A, Satoh Y, Takahara A, et al. Comparison of the direct negative dromotropic effect of a new calcium channel blocker, cilnidipine, with that of nicardipine[J]. *Heart Vessels*, 2005, 20(3): 112-115.
- [20] 张容姬, 张勇, 王莹, 等. 西尼地平对缺血心肌的保护作用机制研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2009, 43(4): 316-319.
- [21] 孙丽萍, 谭红伟, 黎莉, 等. 脉冲多普勒及组织多普勒显像评价西尼地平对高血压患者左心室舒张功能的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(16): 52-54.
- [22] Masaki M, Mano T, Eguchi A, et al. Long-term effects of L- and N-type calcium channel blocker on uric acid levels and left atrial volume in hypertensive patients[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(11): 1826-1833.
- [23] Oda E. Serum uric acid is an independent predictor of metabolic syndrome in a Japanese health screening population[J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(4): 496-503.
- [24] Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study) [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(10): 746-753.
- [25] Hamada T, Yamada K, Mizuta E, et al. Effects of cilnidipine on serum uric acid level and urinary nitrogen monoxide excretion in patients with hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34(7): 470-473.
- [26] Tanaka M, Sekioka R, Nishimura T, et al. Effects of cilnidipine on sympathetic nerve activity and cardiorenal function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus; association with BNP and aldosterone levels[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(3): 506-510.
- [27] Takeda S, Ueshiba H, Hattori Y, et al. Cilnidipine, the N- and L-type calcium channel antagonist, reduced on 24-h urinary catecholamines and C-peptide in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999(44): 197-205.
- [28] Takahara A, Konda T, Enomoto A, et al. Neuroprotective effects of a dual L/N-type Ca²⁺ Channel blocker cilnidipine in the rat focal brain ischemia model[J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(9): 1388-1391.
- [29] Kim S, Lee KY, Koh SH, et al. Role of the phosphatidylinositol 3-kinase And extracellular signal-regulated kinase pathways in the neuroprotective effects of cilnidipine against hypoxia in a primary culture of cortical neurons[J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(7): 1172-1182.
- [30] Yano K, Takimoto S, Motegi T, et al. Role of P-glycoprotein in regulating cilnidipine distribution to intact and ischemic brain [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(3): 254-258.

(收稿日期: 2016-11-20 修回日期: 2017-01-08)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.15.044

炎症反应在脓毒症 ARDS 发病机制中的作用*

唐甜综述, 谭利平[△]审校

(重庆医科大学附属儿童医院急诊科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014)

【关键词】 炎症细胞; 炎症因子; 脓毒症; 急性肺损伤

【中图分类号】 R363.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2017)15-2146-04

脓毒症是感染、严重创伤、休克等重症患者常见并发症, 患

者可进一步发展致脓毒症休克、多器官功能障碍(multiple or-

* 基金项目: 重庆市科委前沿与应用基础研究计划项目(cstc2014jcyjA10032)。 作者简介: 唐甜(1990—), 在读硕士, 主要从事急性肺损伤及血液净化技术方面研究。 [△] 通信作者, E-mail: tanlp0825@163.com。

gan dysfunction syndrome, MODS)^[1]。脓毒症定义和诊断标准也历经多次更新,反映了脓毒症的复杂性和临床诊疗的重要性。尽管早期诊疗流程不断规范,脓毒症监测手段、评估指标得到进一步拓展,但全球脓毒症的救治现状仍不容乐观,脓毒症的攻坚之路仍任重道远。

在脓毒症诸多易受损器官中,肺脏是脓毒症是最易被攻击的靶器官,患者常较早并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),是脓毒症患者死亡的主要原因之一。脓毒症 ARDS 病理特征表现为肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞受损,炎性细胞浸润,肺间质充血水肿,临床以顽固性低氧血症、呼吸窘迫为主要表现。国内外学者在脓毒症 ARDS 发病机制方面进行了大量的基础及临床研究,但是迄今为止尚未形成统一共识。目前,关于脓毒症 ARDS 发病机制多集中在炎症激活、细胞凋亡、氧化应激损伤、凝血功能异常等方面,本文就其中炎症损伤机制在脓毒症 ARDS 发病中的研究做一综述。

1 炎症因子

大量的实验及临床研究表明,脓毒症病理过程中促炎因子、抗炎因子、趋化因子构成复杂的炎症网络系统,在调节、放大和持续肺损伤的病理生理机制中发挥着重要作用。脓毒症产生的大量促炎细胞因子,以及相继生成抗炎细胞因子,在早期起到了积极的改善炎症反应强度的作用,但当促炎与抗炎二者失衡,过度产生的炎症因子将损害宿主器官、组织、细胞,发生全身炎症反应。研究显示全身炎症反应的开始是脓毒症 ARDS 发病的基础。

1.1 白细胞介素(interleukin, IL)-8 IL-8 主要由巨噬细胞产生,是中性粒细胞移行并到达炎症部位重要的趋化因子,它对肺损伤的发生、发展具有重要意义,也是脓毒症 ARDS 主要的炎症标志物之一。研究发现脓毒症肺损伤兔外源注射 IL-8 单克隆抗体,肺组织较对照组水肿程度减轻,中性粒细胞浸润和肺间隔损伤减少,明显改善兔肺损伤程度^[2]。急性肺损伤患者肺泡灌洗液中同时存在 IL-8 及抗 IL-8 自身抗体,虽然 IL-8 浓度不能有效预测患者 ARDS 发生,但抗 IL-8 自身抗体浓度则与病死率密切相关。存活患者肺泡灌洗液中抗 IL-8 自身抗体浓度随时间逐渐下降,而死亡患者抗 IL-8 自身抗体浓度下降趋势不明显^[3]。Krupa 等^[4]发现急性肺损伤患者肺泡灌洗液中抗 IL-8 自身抗体也能使肺血管内皮细胞高表达细胞间黏附因子-1,使中性粒细胞在肺组织黏附和募集。Fudala 等^[5]发现抗 IL-8 自身抗体通过抑制中性粒细胞促凋亡蛋白和促进抗凋亡蛋白产生,使中性粒细胞凋亡受到抑制,导致中性粒细胞的肺损伤作用更持久。现阶段已有抗 IL-8 自身抗体及免疫球蛋白 G(IgG)受体相关信号通路的实验研究陆续开展,希望通过明确中性粒细胞、IL-8、抗 IL-8 自身抗体及相关信号通路的关系,从分子治疗角度降低 ARDS 发生和病死率。

1.2 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) TNF- α 是由单核细胞/巨噬细胞在内毒素、IL-1 等作用下以自分泌方式形成的一种多肽,是引起 ALI/ARDS 最重要的炎症细胞因子之一,是启动炎症反应的关键因素,也是体内细胞因子调节网络的启动元件和枢纽因子。Jesmin 等^[6]发现脓毒症小鼠肺组织 TNF- α 水平显著增高,同时大鼠肺组织内皮素 1(endothelin-1, ET-1)及促使血管收缩内皮素 A 型受体(ET-A)水平呈时间依赖性显著增高,而促使血管舒张内皮素 B 型受体(ET-B)则减少。阻断 TNF α 后肺组织 ET-1 水平降低, TNF α 可通过增加肺微血管压力和肺水肿导致肺损伤的发生。此外, TNF α 还能动员、趋化、黏

附、聚集、激活中性粒细胞,使肺内中性粒细胞急剧增多且吞噬能力增强,促进中性粒细胞脱颗粒和释放溶酶体酶,增加中性粒细胞的呼吸爆发,产生较多的氧自由基。TNF- α 通过激活核因子 kappaB(NF- κ B)信号通路介导其他细胞因子的合成与释放,启动炎症级联反应,持续加重肺组织炎症因子和炎症细胞的浸润。此外, TNF- α 还能抑制肺表面活性物质的形成,导致肺泡塌陷、肺顺应性降低,增加呼吸做功。

目前,多项研究试图通过抗 TNF- α 策略如抗体、小鼠受体敲除等方法以减轻急性肺损伤,但大多数研究证实其对肺损伤缓解效果一般或表现为不完全的保护作用,某种程度上可能与 TNF- α 的两种受体相关。流式细胞技术证实肺血管内皮细胞存在 p55 和 p75 两种受体,其中 p55 受体占主导地位。研究发现 TNF- α 能诱导肺血管内皮细胞各种黏附因子上调,但 p55 阻断小鼠能显著降低中性粒细胞的募集及各种趋化因子和黏附因子的表达,防止呼吸肌衰竭和血氧饱和度下降^[7]。相反,在 p75 缺乏小鼠,脓毒症小鼠血清及腹腔 TNF α 水平显著增高,证实 p75 同 TNF α 介导的炎症反应密切相关^[8]。因而抗 TNF α 策略关注特异性阻断 TNF α 的 p55 受体或能减轻 TNF α 介 ARDS。

1.3 血管紧张素(Angiotensin, Ang) 激活的肾素血管紧张素系统,即血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)/Ang II 和 ACE2/Ang(1-7)与炎症反应和 ARDS 的病理生理密切相关。研究证实 ACE2 和血管紧张素 II 型 2 受体(AT2)能减轻小鼠脓毒症肺组织损伤。然而,肾素血管紧张素其他成分如 ACE I、Ang II 和 Ang II 型 1a 受体(AT1a)则能促进肺水肿和损伤肺功能^[9]。Ang II 是致炎因子,可直接活化单核细胞,调节固有细胞黏附分子和趋化因子的表达,趋化炎症细胞进入组织。当炎症细胞进入局部的肾素血管紧张素系统时,将使局部 Ang II 增加,进一步加重组织损伤。因此 Ang II 的产生对脓毒症 ARDS 发生有重要意义。ACE2 广泛存在于血管内皮、肾脏、心血管组织及肺脏各种类型的细胞(血管内皮细胞和平滑肌细胞、肺泡上皮细胞 I 和 II 型、支气管上皮细胞)。不同于 ACE 使 Ang I 转化为 Ang II, ACE2 则将 Ang II 转化成 Ang1-7,减轻由 Ang II 导致的血管收缩、增殖、炎症反应。因此, ACE2 在肾素血管紧张素-ACE2-Ang(1-7)轴上具有抗炎作用。有研究通过用 LPS 刺激离体大鼠的肺微血管内皮细胞,导致较高浓度 Ang II、Ang(1-7)、细胞因子的分泌和细胞凋亡率增加及较低 ACE2/ACE 比值。通过提高 ACE2 量,致 Ang(1-7)增多,减轻了 LPS 导致的细胞凋亡和炎症反应^[10]。信号通路 C-Jun 氨基末端激酶(JNK)/核因子 Kappa B(NF- κ B)及其下游炎症因子、趋化因子参与了 ACE2 减轻肺微血管内皮细胞的坏死和炎症发生的调控过程。有研究通过骨髓间充质干细胞转染 ACE2 基因移植到脓毒症小鼠体内,证实其能显著减轻 LPS 诱导的小鼠损伤肺血管的通透性,改善肺血管内皮屏障的完整性,上调肺内皮型一氧化氮合酶的表达^[11]。

1.4 白三烯及血小板激活因子 白三烯是花生四烯酸通过 5-脂氧合酶代谢途径产生的代谢产物。在小鼠盲肠结扎穿孔脓毒症模型中肺组织病理损伤严重,中性粒细胞浸润明显,白三烯 B₄、前列腺素 E₂、IL-6、IL-10、IL-17 和单核细胞趋化蛋白 1 水平显著增高。而 5-脂氧合酶基因敲除及 5-脂氧合酶抑制剂对脓毒症小鼠肺损伤有较好的保护作用^[12]。血小板活性因子是一种强效的内源性磷脂促炎因子,在脂质介质诱导下起效迅速。血小板活性因子可直接作用于血管内皮细胞或间接激活

白细胞尤其是中性粒细胞增加肺组织血管通透性,引起血管活性介质如血栓素/前列腺素/神经酰胺等释放,致支气管和血管收缩,血管通透性增加形成肺水肿^[13]。

1.5 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) HMGB1 是胞内广泛存在高度保守的 DNA 结合蛋白,具有稳定核酸结构、调节转录和基因表达等多种功能。胞外释放的 HMGB1 是一种新型的脓毒症晚期炎症介质,在协助评价脓毒症 ARDS 患者病情及预后有重要意义。研究发现,ras 同源基因家族中 ras 相关 C3 肉毒素底物(ras-related c3 botulinum toxin substrate1, Rac1)通过激活丝裂原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase MAPK)通路中 ERK 和 p38 MAPK 使 HMGB1、TNF- α 等浓度升高,导致肺微血管内皮细胞屏障功能破坏。并发现 HMGB1 可时间及剂量依赖性导致肺损伤发生^[14]。Wolfson 等^[15]证实,晚期糖基化终末产物受体(the receptor of advanced glycation end products RAGE)是 HMGB1 导致肺损伤的首要信号受体,且 MAPK 通路同 HMGB1/RAGE 导致肺损伤相关。HMGB1 可刺激肺血管内皮细胞表达 ERK 和 p38 MAPK。使用 RAGE 抗体尤其是 p38 和 ERK MAPK 抑制剂能显著减轻肺微血管渗透性和肌动蛋白骨架重排。药物实验发现,氯胺酮抑制脓毒症急性肺损伤大鼠 HMGB1-RAGE 激活和 NF- κ B 和 MAPK 表达,降低脓毒症急性肺损伤大鼠肺泡灌洗液炎症细胞及炎症介质产生^[16]。同时,异丙酚对大鼠及人肺泡上皮细胞有保护作用,并能抑制 LPS 诱导 ALI 大鼠肺组织及人肺泡上皮细胞 Toll 样受体 2/4 蛋白及 HMGB1 表达,降低肺组织炎症损伤及病理改变^[17]。近来, HMGB1 在 ARDS 发生相关信号通路及药物发展赢得大量关注,可能成为脓毒症 ARDS 治疗的新靶点。

1.6 IL-10 IL-10 是体内重要的抗炎细胞因子之一,具有较强的免疫抑制和抗炎作用,对巨噬细胞、内皮细胞、组织成纤维细胞等细胞有直接的抗炎和免疫抑制特性。IL-10 主要由激活的单核细胞/巨噬细胞和 T 细胞亚型分泌,可通过对 T 细胞和 B 细胞的生物调节,避免和限制过度的特异性和非特异性免疫反应导致组织损伤^[18]。研究发现,大鼠静脉注射 LPS 后 48 h 病死率达 100%,给予 IL-10 后其病死率下降至 30%。IL-10 通过减少血浆和支气管灌洗液中 TNF- α 浓度,降低中性粒细胞数目减少肺损伤,且发现大鼠支气管灌洗液蛋白及丙二醛水平降低,动脉氧分压显著增高^[19]。近年来陆续有关于干细胞治疗脓毒症 ARDS 的研究报道,发现激活干细胞通过促进 IL-10 表达,减少支气管肺泡液中炎症细胞和炎症因子产生,从而增加肺组织保护作用^[20]。

2 炎症细胞

脓毒症 ARDS 的本质是肺部多种炎症细胞介导的肺部炎症反应及失控的炎症反应所致的肺泡-毛细血管膜损伤。吞噬细胞,尤其是中性粒细胞和巨噬细胞是肺炎症和免疫反应的主要组成部分,而肺血管内皮细胞的免疫激活和损伤则是 ARDS 发生、发展的病理基础。

2.1 中性粒细胞 中性粒细胞是循环组织主要的免疫细胞,在脓毒症 ARDS 发生的病理生理上具有至关重要的作用。其普遍存在于 ARDS 患者的支气管肺泡灌洗液中且与患者的临床预后密切相关。脓毒症时,中性粒细胞主要通过肺微血管的募集、黏附、转运,自身激活,组织损伤导致 ARDS 的发生。脓毒症时大量炎症因子释放导致中性粒细胞细胞骨架肌动蛋白重新排列从而变形能力下降,由于众多肺毛细血管直径小于中性粒细胞直径,导致大量中性粒细胞扣押在肺毛细血管中,

同时脓毒症时中性粒细胞 CD11/CD18 黏附分子表达上调并与肺血管内皮细胞黏附分子结合促进中性粒细胞在肺组织募集和转运。脓毒症时中性粒细胞激活呼吸爆发可产生大量的活性氧、一氧化氮合酶、炎症因子和脱颗粒释放蛋白酶等物质。其中活性氧不仅影响线粒体膜的通透性和呼吸链复合体的结构和功能,也可直接使线粒体 DNA 发生断裂致肺组织细胞凋亡,还能损伤细胞间质,消耗自由基、清除剂,破坏体内氧化和抗氧化的平衡^[21]。且由于细胞因子和细胞内游离钙的增多等原因可导致中性粒细胞在组织滞留和凋亡时间的延长,使其有充裕时间发挥以上生物学效应^[22]。近来随着研究深入,人们发现早期脓毒症 ARDS 患者存在中性粒细胞相关基因高表达^[23],提示有望通过进一步研究基因表达差异来阐明中性粒细胞介导脓毒症 ARDS 发生机制。

2.2 肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM) AM 是肺中最丰富的非实质细胞,也是肺部炎症和免疫的主要成分。脓毒症早期 AM 通过其表面丰富的配体基及分泌大量产物,能清除气道和肺泡腔大多数的病原微生物和微粒。除了防御吞噬功能外,AM 能分泌多种炎症介质激活肺组织内 AM、中性粒细胞、内皮细胞、上皮细胞等释放大量炎症介质,促进中性粒细胞在肺组织趋化和聚集,损伤肺组织毛细血管膜,造成肺水肿。同时,AM 还能释放多种抗炎介质参与肺部的抗炎作用。近来,大量通过对 AM 相关信号通路研究以探索治疗脓毒症 ARDS 的新思路。如骨髓间充质干细胞通过调控 AM NF- κ B 蛋白入核,减少 AM 巨噬细胞炎症蛋白-2 合成,进而减少中性粒细胞肺组织浸润,还可抑制 Wnt/ β 联蛋白通路防止 AM 凋亡,改善脓毒症相关肺组织损伤 I^[24]。

2.3 肺血管内皮细胞 肺血管内皮细胞是脓毒症 ARDS 受损的主要靶细胞。TNF- α 、IL-1 等前炎症因子激活血管内皮细胞上调 E-选择素、P-选择素及细胞间黏附分子表达^[25],促进中性粒细胞的趋化、黏附、募集,激活释放大量的氧自由基、蛋白水解酶、溶酶体酶等,直接造成血管内皮的损伤和破坏内皮细胞的中间连接。同时,脓毒症时红细胞脆性增加,血浆中因溶血增多的游离血红蛋白可导致肺血管内皮细胞及线粒体内活性氧增多,导致线粒体氧消耗及氧化损伤增加,损害肺血管内皮屏障功能。

此外,脓毒症时肺血管内皮细胞更是活跃的炎症和效应细胞。受损的肺血管内皮细胞通过产生血小板活性因子,直接导致肺血管内皮细胞连接松散、血管通透性增加。肺血管内皮细胞、巨噬细胞等产生诱导型一氧化氮合酶(iNOS)大量合成 NO,使血管过度扩张增加血管通透性。同时,脓毒症时肺组织 ET-1 时间依赖性表达增多,且与 TNF- α 增多相关。增加的 ET-1 导致肺血管强烈收缩产生肺动脉高压,使 HMGB1、IL-8 等炎症因子表达增多,提高毛细血管通透性进而加重肺损伤^[26]。

脓毒症时各炎症细胞和炎症因子共同构成一个复杂的炎症网络系统,作用多效、相互协同或彼此拮抗,一旦细胞因子免疫平衡被打破,则发生炎症介质失控性释放,导致肺组织及全身靶器官组织的损伤。既往关于脓毒症 ARDS 在动物实验方面进行了大量的基础研究,已有部分指标如 TNF- α 、IL-6、IL-10 等应用于临床,作为脓毒症 ARDS 早期预警生物标志物之一指导其早期诊断和治疗。但在 ARDS 患者,尤其是在轻、中、重度 ARDS 病情分层方面的研究仍非常有限。期待脓毒症 ARDS 新的,具有高敏感性和特异性的炎症标志物被报道并用于临床,希望通过采取针对靶点的炎症反应干预,结合小

潮气量机械通气、限制性液体疗法、血液滤过等临床救治措施为脓毒症 ARDS 患者带来新的治疗前景。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [2] Bao Z, Ye Q, Gong W, et al. Humanized monoclonal antibody against the chemokine CXCL-8 (IL-8) effectively prevents acute lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(2):259-263.
- [3] Fudala R, Krupa A, Stankowska D, et al. Anti-interleukin-8 autoantibody: interleukin-8 immune complexes in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114(6):403-412.
- [4] Krupa A, Fudala R, Stankowska D, et al. Anti-chemokine autoantibody: chemokine immune complexes activate endothelial cells via IgG receptors[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(2):155-169.
- [5] Fudala R, Krupa A, Matthay MA, et al. Anti-IL-8 autoantibody: IL-8 immune complexes suppress spontaneous apoptosis of neutrophils[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(2):L364-374.
- [6] Jesmin S, Yamaguchi N, Zaedi S, et al. Time-dependent expression of endothelin-1 in lungs and the effects of TNF- α blocking peptide on acute lung injury in an endotoxemic rat model[J]. *Biomed Res*, 2011, 32(1):9-17.
- [7] Bertok S, Wilson MR, Morley PJ, et al. Selective inhibition of intra-alveolar p-55 TNF receptor attenuates ventilator-induced lung injury[J]. *Thorax*, 2012, 67(3):244-251.
- [8] Ebach DR, Riehl TE, Stenson WF. Opposing effects of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 in sepsis due to cecal ligation and puncture[J]. *Shock*, 2005, 23(4):311-318.
- [9] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. *Nature*, 2005, 436(7047):112-116.
- [10] Li Y, Cao Y, Zeng Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF- κ B pathways[J]. *Sci Rep*, 2015(5):8209.
- [11] He H, Liu L, Chen Q, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin-converting enzyme 2 rescue lipopolysaccharide-induced lung injury[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(9):1699-1715.
- [12] Monteiro AP, Soledade E, Pinheiro CS, et al. Pivotal role of the 5-lipoxygenase pathway in lung injury after experimental sepsis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(1):87-95.
- [13] Uhlig S, Göggel R, Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung[J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57 Suppl:206-221.
- [14] Shao M, Tang ST, Liu B, et al. Rac1 mediates HMGB1 induced hyperpermeability in pulmonary microvascular endothelial cells via MAPK signal transduction[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1):529-535.
- [15] Wolfson RK, Chiang ET, Garcia JG. HMGB1 induces human lung endothelial cell cytoskeletal rearrangement and barrier disruption[J]. *Microvasc Res*, 2011, 81(2):189-197.
- [16] Wang X, Liu C, Wang G. Propofol protects rats and human alveolar epithelial cells against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting HMGB1 expression[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3):1004-1016.
- [17] Li K, Yang J, Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016(34):114-128.
- [18] Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(5):331-344.
- [19] 李洪霞, 张进川, 赵亚力, 等. 白细胞介素-10 对急性肺损伤炎症/抗炎介质表达的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(6):338-341.
- [20] Bustos ML, Huleihel L, Meyer EM, et al. Activation of human mesenchymal stem cells impacts their therapeutic abilities in lung injury by increasing interleukin (IL)-10 and IL-1RN levels[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(11):884-895.
- [21] Fariss MW, Chan CB, Patel M, et al. Role of mitochondria in toxic oxidative stress[J]. *Mol Interv*, 2005, 5(2):94-111.
- [22] 夏长江, 孟革, 赵建, 等. 中性粒细胞在急性肺损伤中的作用机制研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2009, 36(6):418-422.
- [23] Kangelaris KN, Prakash A, Liu KD, et al. Increased expression of neutrophil-related genes in patients with early sepsis-induced ARDS[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(11):L1102-1113.
- [24] Li B, Zhang H, Zeng M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect alveolar macrophages from lipopolysaccharide-induced apoptosis partially by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(2):192-200.
- [25] 繆慧洁, 张育才, 崔云. 儿童危重症患者血液 P-选择素与 E-选择素的变化[J]. *中国急诊医学杂志*, 2014, 23(6):615-619.
- [26] Li J, Guan J, Long X, et al. Endothelin-1 upregulates the expression of high mobility group box 1 in human bronchial epithelial cells[J]. *Pharmacology*, 2015, 96(3/4):144-150.