



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

MitoK_{ATP}通道在异氟醚对急性肺损伤保护作用中的影响

韩晓丹, 孙敏莉

引用本文:

韩晓丹, 孙敏莉. MitoK_{ATP}通道在异氟醚对急性肺损伤保护作用中的影响[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 510–514.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200596>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

携带血管紧张素转换酶2基因的人脐带间充质干细胞尾静脉注射移植可减轻博来霉素诱导的大鼠急性肺损伤

Intravenous human umbilical mesenchymal stem cells carrying angiotensin converting enzyme 2 gene in alleviating acute lung injury induced by bleomycin in rats

中国临床医学. 2018, 25(2): 230–238 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171005>

骨髓间充质干细胞移植对光气吸入性肺损伤大鼠肺组织及血浆炎症因子的干预作用

The intervention effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on inflammatory factors in lung tissue and plasma of phosgene inhalation lung injury rats

中国临床医学. 2017, 24(3): 400–404 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170124>

肺保护性通气降低高原地区全麻患者肺损伤的临床分析

Clinical study of protective ventilation reducing lung injury in patients with general anesthesia in plateau area

中国临床医学. 2020, 27(2): 293–297 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191899>

小鼠急性肺损伤后肺内CFTR和ENaC的表达变化

Changes of expression of CFTR and ENaC in lung of mice after acute lung injury

中国临床医学. 2016, 23(5): 554–558 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160520>

15-脱氧-Δ^{12,14}-前列腺素J₂对大鼠酸性胃内容物吸入性肺损伤的保护作用

Protective effect of 15 deoxy-Δ^{12,14}-prostaglandin J₂ on a rat model of combined acid and gastric particles-induced aspiration lung injury

中国临床医学. 2018, 25(6): 905–909 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180873>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200596

MitoK_{ATP}通道在异氟醚对急性肺损伤保护作用中的影响

韩晓丹, 孙敏莉*

复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨 MitoK_{ATP}通道在异氟醚预处理对急性肺损伤(acute lung injury, ALI)保护作用中的影响。**方法:**将 30 头 5~6 周龄、9~14 kg 雄性幼猪随机分成 5 组($n=6$),分别为对照组、脂多糖组(LPS 组)、异氟醚组(ISO 组)、5-羟基癸酸盐(5-hydroxydecanoate, 5-HD)组(HD 组)和 HD-ISO 组,分别静脉输注生理盐水、静脉输注内毒素、吸入异氟醚预处理后静脉输注内毒素、静脉输注 5-HD 预处理后静脉输注内毒素、静脉输注 5-HD 和吸入异氟醚预处理后静脉输注内毒素。ALI 形成后观察外周血白细胞(WBC)的动态变化、肺泡灌洗液(broncho-alveolar lavage fluid, BALF)中总磷脂(total phospholipid, TPL)含量、肺组织 IL-8 mRNA 和 ICAM-1 mRNA 表达。**结果:**与对照组相比,LPS 组在 ALI 形成时、ALI 2 h、4 h 时 WBC 均明显下降($P<0.05$),肺组织 IL-8 mRNA、ICAM-1 mRNA 表达明显增加,BALF 中 TPL 显著下降($P<0.05$),H-E 染色示大量炎性细胞浸润。与 LPS 组相比,ISO 组在 ALI 4 h 时 WBC 显著增加,肺组织 IL-8 mRNA、ICAM-1 mRNA 表达明显下降,BALF 中 TPL 显著增加($P<0.05$),H-E 染色示炎性细胞浸润明显减少。与 ISO 组相比,HD-ISO 组在 ALI 2 h 和 4 h 时 WBC 显著减少,肺组织 IL-8 mRNA、ICAM-1 mRNA 表达明显增加;BALF 中 TPL 显著下降($P<0.05$),H-E 染色示炎性细胞浸润明显增加。**结论:**异氟醚预处理可能通过 MitoK_{ATP}通道来抑制 ALI 时炎症因子和细胞黏附分子的释放。

[关键词] 异氟醚;MitoK_{ATP}通道;急性肺损伤;IL-8;ICAM-1**[中图分类号]** R 563 **[文献标志码]** A**Effect of MitoK_{ATP} channel on protective effect of isoflurane on acute lung injury**

HAN Xiao-dan, SUN Min-li*

Department of Anesthesia, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of MitoK_{ATP} channel on the protective effect of isoflurane pretreatment on acute lung injury induced by endotoxin in piglets. **Methods:** Thirty young piglets of 5-6 weeks old, weighing 9-14 kg were anesthetized, intratracheally intubated, and underwent mechanical ventilation. The animals were divided into 5 groups ($n=6$ each group): control group, lipopolysaccharide (LPS) group, isoflurane (ISO) group, 5-hydroxydecanoate (HD) group, and HD-ISO group. Control group was pretreated by normal saline, and LPS group was pretreated by endotoxin. ISO group was pretreated by alveolar concentrations (MAC) isoflurane, HD group was pretreated by 5-HD, HD-ISO group was pretreated by 5-HD, isoflurane, each group was pretreated and then injected endotoxin. After the establishment of acute lung injury model, the animals were killed and lungs were processed for measurement of peripheral white blood cell (WBC), the interleukin (IL)-8 and intercellular cell adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA level, total phospholipid content in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). **Results:** Compared with control group, WBC was decreased at ALI 0 h, 2 h, and 4 h in LPS group after ALI induction, IL-8 mRNA and ICAM-1 mRNA were increased, the total phospholipid content in BALF was decreased ($P<0.05$), hematoxylin-eosin (HE) staining showed that there was significant inflammatory cell infiltration in the lung tissue. Compared with LPS group, WBC was increased at 4 h in ISO group after ALI induction, IL-8 mRNA and ICAM-1 mRNA were decreased, the total phospholipid content in BALF was increased ($P<0.05$), HE staining showed less inflammatory cellular infiltration. Compared with ISO group, WBC was decreased 2 h and 4 h in HD-ISO group after ALI induction, IL-8 mRNA and ICAM-1 mRNA were increased, the total phospholipid content in BALF was decreased ($P<0.05$), H-E staining showed more inflammatory cell infiltration. **Conclusions:** Inhalation of isoflurane may inhibit the release of inflammatory factors and cell adhesion factors in piglets with acute lung injury through MitoK_{ATP} channel.

[Key Words] isoflurane; MitoK_{ATP} channel; acute lung injury; IL-8; ICAM-1**[收稿日期]** 2020-03-17**[接受日期]** 2020-05-15**[作者简介]** 韩晓丹,博士,主治医师. E-mail: xd-han@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-2331, E-mail: minlizs2020@163.com

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是临床上的危重疾病,是严重感染、创伤、休克等原因诱导的全身炎症反应在肺部的表现。异氟醚是临床广泛应用的吸入麻醉药物之一,本课题组前期研究^[1-2]发现,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的ALI的幼猪模型中,采用最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentrations, MAC)为1.0的异氟醚预处理对LPS诱导的ALI在呼吸力学、氧合及血流动力学方面具有保护作用;1.0 MAC异氟醚预处理后肺湿重比(W/D)以及肺泡灌洗液(broncho-alveolar lavage fluid, BALF)中蛋白含量均明显下降,可减轻ALI时肺血管的通透性。

近年来大量研究^[3-5]证实,异氟醚预处理对心肌、脑、肝及肺的缺血缺氧有保护作用,其中线粒体ATP敏感性钾通道(MitoK_{ATP})的开放被认为是吸入麻醉药产生心肌保护作用的重要机制之一。MitoK_{ATP}通道是受细胞内ATP浓度调控的一种内向整流钾通道,其特异性激动剂DA可减少心肌梗塞面积,还可模仿吸入麻醉药对心肌细胞缺血的保护作用^[6-7],而其特异性阻断剂5-羟基癸酸盐(5-hydroxydecanoate, 5-HD)可限制异氟醚预处理对缺血缺氧的保护作用^[8]。对于LPS引起的ALI模型中,MitoK_{ATP}通道是否参与此过程,尚未有相关文献报道。本研究通过5-HD来观察MitoK_{ATP}通道的阻断对1.0 MAC异氟醚预处理后内毒素诱导幼猪ALI的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 5~6周龄、体质量9~14 kg健康雄性上海种白猪30头(上海农业科学畜牧兽医研究所提供)。本研究经过本院动物伦理委员会批准。

将白猪禁食12 h,肌肉注射硫酸阿托品(0.02 mg/kg),并以盐酸氯胺酮肌肉注射(50 mg/kg)予以镇静,仰卧固定于手术台。使用22 G静脉留置针建立耳缘静脉通路,予盐酸氯胺酮10 mg/kg/h和芬太尼5 μ g/kg/h持续镇静麻醉。经口插入内径(ID)5.5 mm带囊气管导管,接呼吸机。呼吸机参数预设:压力控制通气(PCV),设定呼吸频率(RR)为30次/min,吸入氧浓度(FiO₂)为21%,调整吸气峰压(PIP)在4~6 cm H₂O,使潮气量(V_t)为7~9 kg/mL,吸呼比(I:E)=1:1.5,呼气末正压(PEEP)为0 cm H₂O,调整呼吸频率使动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)维持在正常范围。实验过程中给

予乳酸林格液或5%葡萄糖10 mL/kg/h维持补液。

1.2 实验试剂 LPS(E. coli 0111:B4, L2630)和5-HD(500 mg/瓶)均购自美国Sigma公司;异氟醚购自美国百特公司。

1.3 分组及处理方案 将30头白猪随机分为5组,每组6头。(1)对照组静脉输注生理盐水(20 μ g/kg);(2)脂多糖组(LPS组)静脉输注内毒素(20 μ g/kg);(3)异氟醚预处理组(ISO组),1.0 MAC异氟醚预处理30 min,1 h后静脉输注内毒素;(4)5-HD预处理组(HD组),将5-HD粉剂稀释成5 mg/mL,5-HD 5 mg/kg^[9]生理盐水稀释3倍,经静脉输注,30 min输注完毕,1 h后静脉输注内毒素;(5)5-HD和异氟醚预处理组(HD-ISO组),5-HD经静脉输注30 min,30 min后,1.0 MAC异氟醚预处理30 min,1 h后静脉输注内毒素。5组动物在ALI模型建立后,单纯机械通气12 h后处死。

1.4 ALI判定标准 (1)动脉血氧分压/吸入氧浓度(PaO₂/FiO₂) $\leq$ 300 mmHg;(2)动物呼吸急促,呼吸系统动态顺应性(C_{dyn})较基础状态下降30%以上^[10]。

1.5 观察指标及测定方法

1.5.1 外周血白细胞(WBC)计数检测 于基础状态(Baseline)、ALI形成时(ALI 0 h),ALI形成后2 h、4 h、6 h(ALI 2 h、ALI 4 h、ALI 6 h)采血,监测WBC计数。

1.5.2 BALF中总磷脂测定 动物处死后用组织钳夹闭左侧肺门,进行右侧单肺生理盐水灌洗(15 mL/kg),来回抽吸3次;重复上述操作,每次灌洗量为前次灌洗液的回收量,共灌洗3遍。将3遍灌洗液汇集记录灌入液总量和回收液量。最后应用Lowry氏测定法测定BALF中总磷脂(total phospholipid, TPL)含量。

1.5.3 肺组织IL-8 mRNA和ICAM-1 mRNA表达水平检测 利用RT-PCR对肺组织IL-8 mRNA和ICAM-1 mRNA表达水平进行检测,以 β -actin为内对照,并利用设计的引物进行RT-PCR分析,引物序列见表1。

1.5.4 肺组织H-E染色 光镜下通过H-E染色观察肺组织变化,包括肺组织水肿、炎症细胞浸润、出血、小气道损伤和透明膜形成。

1.6 统计学处理 采用SPSS 19.0进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时用

Bonferroni 法进行两两比较;方差差不齐用 Dunnett’s C 检验。检验水准(α)为 0.05。

表 1 引物序列	
名称	引物序列
β -actin	F: AAGTACTCCGTGTGGATCGG R: GGTCCCAGAGAATGAGGC
IL-8	F: AACAGCCCGTGTCAACATGA R: GTGGAAGGTGTGGAATGCG
ICAM-1	F: TCTCTTGTCGCACTGAGCTG R: GTTCACAGAAACGGGTGTGC

表 2 5 组白猪不同时间点的 WBC 计数

$\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$					
组别	Baseline	ALI 0 h	ALI 2 h	ALI 4 h	ALI 6 h
对照组	22.8 $\pm$ 5.6	23.5 $\pm$ 3.5	24.2 $\pm$ 2.3	24.6 $\pm$ 2.5	23.2 $\pm$ 1.8
LPS 组	22.0 $\pm$ 10.2	12.1 $\pm$ 8.2*	19.0 $\pm$ 6.5▲	19.1 $\pm$ 2.4▲	21.3 $\pm$ 6.4
ISO 组	22.7 $\pm$ 9.6	7.1 $\pm$ 4.6	21.3 $\pm$ 2.8	25.3 $\pm$ 3.3**	25.0 $\pm$ 7.6
HD 组	19.1 $\pm$ 4.2	9.7 $\pm$ 1.7	15.9 $\pm$ 3.0	21.7 $\pm$ 5.6	25.4 $\pm$ 5.0
HD-ISO 组	11.7 $\pm$ 2.8	4.2 $\pm$ 2.0	8.4 $\pm$ 4.0△	12.0 $\pm$ 3.4△	16.4 $\pm$ 3.7

* $P<0.01$ 与对照组相比;▲ $P<0.05$ 与对照组相比;** $P<0.05$ 与 LPS 组相比;△ $P<0.05$ 与 ISO 组相比

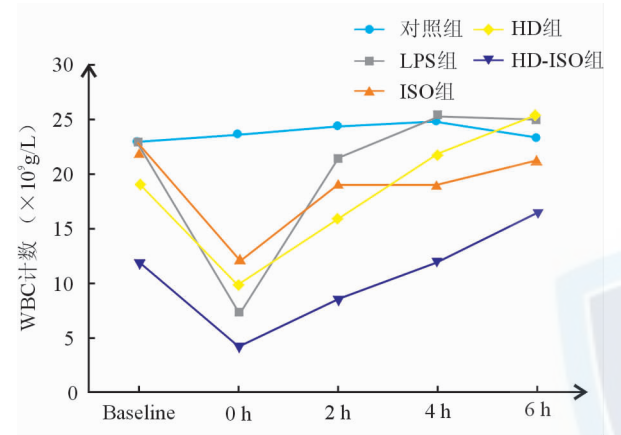


图 1 5 组白猪不同时间点 WBC 的动态变化

2.2 BALF 中 TPL 含量比较 结果(图 2)显示: LPS 组 TPL 含量与对照组相比显著下降[(3.16 $\pm$ 0.54)mg/kg vs (6.75 $\pm$ 0.28) mg/kg, $P<0.05$], ISO 组 TPL 含量与 LPS 组相比显著增加[(6.45 $\pm$ 0.38)mg/kg vs (3.16 $\pm$ 0.54) mg/kg, $P<0.05$], 而 HD-ISO 组 TPL 含量与 ISO 组相比显著下降[(2.52 $\pm$ 0.51)mg/kg vs (6.45 $\pm$ 0.38) mg/kg, $P<0.05$], HD 组与 LPS 组差异无统计学意义[(3.55 $\pm$ 0.98)mg/kg vs (3.16 $\pm$ 0.54) mg/kg]。

2.3 肺组织炎症因子 IL-8 mRNA 表达水平检测 结果(图 3)显示: LPS 组的 IL-8 mRNA 表达与对照组相比明显增高($P<0.05$), ISO 组的 IL-8 mRNA 表达与 LPS 组相比明显降低($P<0.05$), HD-ISO 组的 IL-8 mRNA 表达与 ISO 组相比明显增高

2 结果

2.1 外周血 WBC 的动态变化 结果(表 2、图 1)显示: LPS 组与对照组相比,在 ALI 形成时 WBC 显著下降($P<0.01$),在 ALI 2 h、4 h 时 WBC 也明显下降($P<0.05$); ISO 组与 LPS 组相比,在 ALI 4 h 时 WBC 显著增加($P<0.05$); HD-ISO 组与 ISO 组相比,在 ALI 2 h 和 4 h 时 WBC 显著减少($P<0.05$)。

($P<0.01$), HD 组与 LPS 组差异无统计学意义。

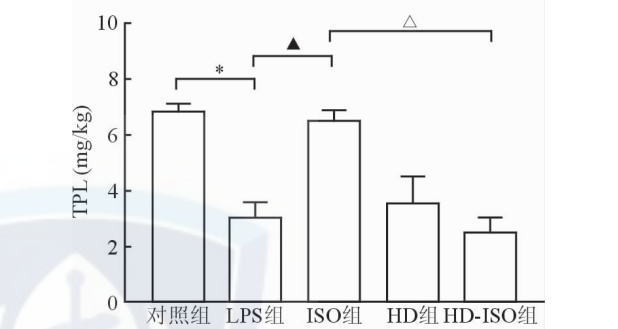


图 2 5 组白猪单侧 BALF 中 TPL 含量分析

* $P<0.05$ 与对照组相比;▲ $P<0.05$ 与 LPS 组相比;△ $P<0.05$ 与 ISO 组相比

2.4 肺组织黏附分子 ICAM-1 mRNA 表达水平检测 结果(图 4)显示: LPS 组的表达与对照组相比明显增高($P<0.05$), ISO 组的表达与 LPS 组相比明显下降($P<0.05$), HD-ISO 组的表达与 ISO 组相比明显增高($P<0.05$), HD 组与 LPS 组差异无统计学意义。

2.5 肺组织 H-E 染色结果 结果(图 5)显示: LPS 组与对照组相比可见大量炎性细胞浸润、肺水肿及出血,部分肺野可见小气道损伤; ISO 组与 LPS 组相比炎性细胞浸润、肺水肿及出血程度明显减轻; HD-ISO 组与 ISO 组相比炎性细胞浸润明显增加; HD 组与 LPS 组相比未见明显差异;各组均未见透明膜形成。

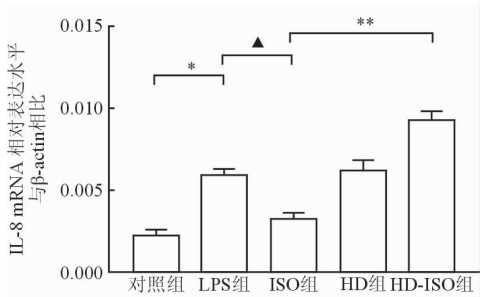


图3 5组白猪肺组织炎症因子IL-8 mRNA的表达情况

* $P<0.05$ 与对照组相比;▲ $P<0.05$ 与 LPS 组相比; ** $P<0.01$ 与 ISO 组相比

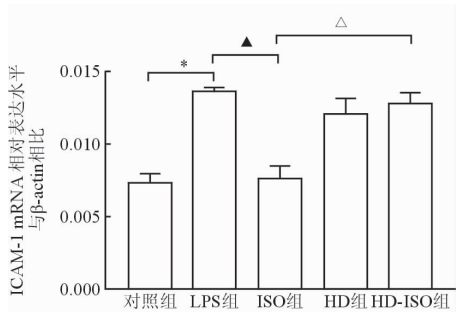


图4 5组白猪肺组织黏附分子ICAM-1 mRNA的表达情况

* $P<0.05$ 与对照组相比;▲ $P<0.05$ 与 LPS 组相比; ** $P<0.01$ 与 ISO 组相比

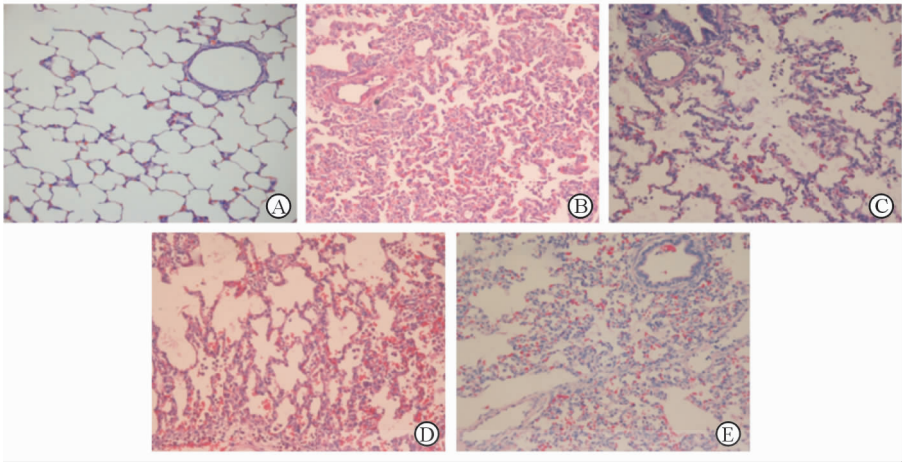


图5 光镜下5组白猪的肺组织H-E染色情况

A:对照组;B: LPS组;C: ISO组;D: HD组;E: HD-ISO组。Original magnification: ×200

3 讨论

ALI是失控的炎症反应在肺部的表现,病理特征为肺血管内皮细胞及肺上皮细胞广泛损伤。ALI时多形核白细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)于肺内大量“扣押”并释放多种促炎细胞因子(如TNF-α、IL-6、IL-8)引起组织损伤,细胞黏附分子(如ICAM-1)在此过程中也发挥着重要作用^[11-12]。IL-8是化学趋化性细胞因子,主要由巨噬细胞产生,具有明显的中性粒细胞趋化、激活作用,并参与机体炎症和免疫反应及中性粒细胞的募集^[13]。Shi等^[14]研究发现,组织在缺血缺氧的条件下,可引起血管内皮细胞的ICAM-1表达上调,使PMN与内皮细胞间的黏附力增强,导致局部血流动力学障碍,PMN跨内皮进入周围组织后,释放大量的炎性介质和细胞因子,导致组织损伤加重。

本研究LPS组与对照组相比,H-E染色可见大量炎性细胞浸润、肺水肿及出血,部分肺野可见小气道损伤;炎症因子IL-8和黏附分子ICAM-1明显升高,外周血WBC明显下降,更多的WBC可能滞

留在肺部组织,肺部炎症加重。本研究成功建立了静脉注射LPS(20 μg/kg)诱导幼猪ALI模型,具有成功率高、重复性好及相对稳定的特点。本研究发现异氟醚预处理后,IL-8 mRNA和ICAM-1 mRNA表达明显下降,H-E染色示炎性细胞浸润、肺水肿程度明显减轻;而使用MitoK_{ATP}通道特异性阻断剂5-HD后,IL-8和ICAM-1 mRNA表达明显增加,H-E染色示炎性细胞浸润明显增加。这些结果表明在肺部炎症发生时,异氟醚预处理可抑制炎症因子IL-8和细胞黏附分子ICAM-1的释放;而使用5-HD后肺组织ICAM-1表达明显增高,PMN在肺部大量扣押以及IL-8 mRNA高表达互为因果,加重肺损伤,这与研究中发现随着实验时间的延长,HD-ISO组外周血WBC计数明显减少,与其他组相比WBC计数恢复缓慢相一致。

本研究及前期研究^[1-2]发现,异氟醚预处理可降低ALI时BALF中总蛋白含量并增加TPL含量,同时减轻肺血管的通透性,这与研究^[4]发现异氟醚预处理后具有保护炎症反应时血管内皮及平滑肌细胞的作用一致。而使用5-HD后,BALF中TPL

的量较 ISO 组明显下降,这可能与 HD-ISO 组 ICAM-1 表达明显增加相关。ICAM-1 经促炎因子刺激后可表达在活化的血管内皮细胞上,对肺泡 II 型上皮细胞和肺泡巨噬细胞有调控作用^[11,15-16]。有研究^[17]表明在 LPS 诱导的 ALI 中,使用黏附分子 ICAM-1 的单抗后,可减少肺泡上皮细胞的凋亡。MitoK_{ATP}通道关闭后,HD-ISO 组 ICAM-1 mRNA 表达增高,更多的 PMN 粘附在 AEC II,造成其损伤,以致 TPL 合成下降,进一步加重肺损伤。

多项研究^[18-19]表明,MitoK_{ATP}通道关闭,可引起细胞 Ca²⁺内流、活性氧生成改变,线粒体 Ca²⁺浓度超负荷,影响线粒体功能,氧自由基清除剂二氧化锰超氧化物歧化酶产物下降,导致细胞抵抗与炎症损伤相关的氧化应激反应降低,使得 LPS 及炎症介质刺激内皮及上皮细胞过度表达 ICAM-1,增加炎症因子 IL-8。异氟醚预处理可能通过 MitoK_{ATP}通道来抑制 ALI 时炎症因子和细胞黏附分子的释放,具体机制还需进一步研究。

综上所述,异氟醚预处理可抑制炎症因子 IL-8 和细胞黏附分子 ICAM-1 的释放,可降低 BALF 中总蛋白含量并增加 TPL 含量,而使用 MitoK_{ATP}通道抑制剂 5-HD 后,肺部的炎症明显加重。异氟醚可能通过 MitoK_{ATP}通道来发挥炎症保护作用,具体机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] FU H, SUN M, MIAO C. Effects of different concentrations of isoflurane pretreatment on respiratory mechanics, oxygenation and hemodynamics in LPS-induced acute respiratory distress syndrome model of juvenile piglets[J]. *Exp Lung Res*, 2015,41(8):415-421.
- [2] 孙敏莉, 缪长虹, 薛张纲. 不同浓度异氟醚预处理对内毒素性急性肺损伤肺泡毛细血管通透性的影响[J]. *中国临床医学*, 2008,15(2):255-257.
- [3] LEE M C, CHEN C H, KUO M C, et al. Isoflurane preconditioning-induced cardio-protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006,23(10):841-847.
- [4] ENGLERT J A, MACIAS A A, AMADOR-MUNOZ D, et al. Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(2):377-388.
- [5] WANG H, ZUO X, WANG Q, et al. Nicorandil inhibits hypoxia-induced apoptosis in human pulmonary artery endothelial cells through activation of mitoK_{ATP} and regulation of eNOS and the NF- κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2013,32(1):187-194.
- [6] ZAUGG M, LUCCHINETTI E, SPAHN D R, et al. Differential effects of anesthetics on mitochondrial K_{ATP} channel activity and cardiomyocyte protection [J]. *Anesthesiology*, 2002,97(1):15-23.
- [7] HAN S N, JING Y, YANG L L, et al. Propofol inhibits hERG K⁺ channels and enhances the inhibition effects on its mutations in HEK293 cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016,791: 168-178.
- [8] PIRIOU V, CHIARI P, KNEZYNSKI S, et al. Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93 (3): 756-764.
- [9] ZHAO J L, YANG Y J, CUI C J, et al. Pretreatment with simvastatin reduces myocardial no-reflow by opening mitochondrial K_{ATP} channel[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149 (3):243-249.
- [10] COHEN J. The immunopathogenesis of sepsis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 885-891.
- [11] ZHAO S, GU Z, WANG L, et al. G-CSF inhibits LFA-1-mediated CD4⁺ T cell functions by inhibiting Lck and ZAP-70 [J]. *Oncotarget*, 2017,8(31):51578-51590.
- [12] LAZAROV S, BALUTSOV M, IANEV E. The role of cell adhesion molecules and proinflammatory mediators in the pathogenesis of endotoxin adult respiratory distress syndrome [J]. *Vutr Boles*, 2000,32(4):18-24.
- [13] WYNNE B M, ZOU L, LINCK V, et al. Regulation of lung epithelial sodium channels by cytokines and chemokines[J]. *Front Immunol*, 2017,8:766.
- [14] SHI J, PENG H, YOU S, et al. Increase in neutrophils after recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis predicts poor functional outcome of ischaemic stroke: a longitudinal study[J]. *Eur J Neurol*, 2018,25(4):687-e45.
- [15] HUBBARD A K, GIARDINA C. Regulation of ICAM-1 expression in mouse macrophages[J]. *Inflammation*, 2000, 24(2):115-125.
- [16] PAN J, HAN L, GUO J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE^{-/-} mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 487-494.
- [17] NEFF S B, Z' GRAGGEN B R, NEFF T A, et al. Inflammatory response of tracheobronchial epithelial cells to endotoxin[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(1):L86-L96.
- [18] TANAKA T, KURABAYASHI M, AIHARA Y, et al. Inducible expression of manganese superoxide dismutase by phorbol 12-myristate 13-acetate is mediated by Sp1 in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(2):392-401.
- [19] WANG J, SUN J, QIAO S, et al. Effects of isoflurane on complex II-associated mitochondrial respiration and reactive oxygen species production: roles of nitric oxide and mitochondrial K_{ATP} channels[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20 (5): 4383-4390.