

依托咪酯对缺血再灌注大鼠心肌损伤的保护作用

胡海涛^a, 梅海翔^a, 李华^b, 裴自琴^a, 付昕尧^a(江西省中西医结合医院, a.麻醉科; b.心内科, 南昌 330003)

摘要: 目的 探讨依托咪酯对缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)大鼠心肌损伤的保护作用及其机制。方法 将大鼠随机分为 5 组: 假手术组、模型组(I/R 组)、I/R+依托咪酯(5 mg·kg⁻¹)组、I/R+依托咪酯(10 mg·kg⁻¹)组和 I/R+依托咪酯(20 mg·kg⁻¹)组, 采用冠状动脉结扎法建立 I/R 损伤模型。治疗组腹腔注射对应剂量的依托咪酯, 假手术组和模型组给予等量生理盐水, 每天给药 1 次, 连续 14 d。对大鼠心肌组织进行 HE 染色, 观察心肌损伤情况; ELISA 检测血清样本中心脏标志物肌钙蛋白(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatin kinase-MB, CK-MB)和肌红蛋白(myoglobin, Mb)表达水平, 以及氧化应激指标丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的含量; TUNEL 染色检测心肌凋亡情况; Western blotting 检测心肌组织凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达情况, P65 磷酸化及下游靶基因 IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白表达水平。结果 依托咪酯能改善 I/R 大鼠心肌损伤程度, 并呈剂量依赖性地降低 cTnI、CK-MB 和 Mb 表达($P<0.05$), 增加 SOD 活性($P<0.05$), 降低 LDH 和 MDA 含量($P<0.05$), 下调 Bax($P<0.05$)、增加 Bcl-2 蛋白表达($P<0.05$), 降低心肌凋亡水平($P<0.05$), 抑制 NF- κ B P65 的磷酸化($P<0.05$)及下游靶基因 IL-1 β 、TNF- α 的蛋白表达水平($P<0.05$)。结论 依托咪酯对 I/R 大鼠的心肌损伤起到保护作用, 其机制与缓解氧化应激及抑制 NF- κ B P65 的磷酸化相关。

关键词: 依托咪酯; 缺血再灌注; 心损标志物; 氧化应激

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)20-2453-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.004

引用本文: 胡海涛, 梅海翔, 李华, 等. 依托咪酯对缺血再灌注大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2453-2458.

Protective Effect of Etomidate on Myocardial Injury Induced by Ischemia-reperfusion in Rats

HU Haitao^a, MEI Haixiang^a, LI Hua^b, PEI Ziqin^a, FU Xinyao^a(Jiangxi Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, a.Department of Anesthesiology; b.Department of Cardiology, Nanchang 330003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the protective effect and its mechanism of etomidate on myocardial injury in ischemia-reperfusion(I/R) model rats. **METHODS** Rats were randomly divided into five groups: sham operation group, model group(I/R group), I/R + etomidate(5 mg·kg⁻¹), I/R + etomidate(10 mg·kg⁻¹) and I/R + etomidate(20 mg·kg⁻¹) group. I/R injury model was established by coronary artery ligation. The treatment group received intraperitoneal injection of etomidate at the corresponding dose, and the sham operation group and the I/R group received the same amount of saline once a day for 14 consecutive days. HE staining was used to observe myocardial injury in rats. Cardiac injury markers[cardiac troponin I(cTnI), creatine kinase-MB(CK-MB), myoglobin(Mb)] and oxidative stress factor[malondialdehyde(MDA), superoxide dismutase (SOD), lactate dehydrogenase(LDH)] were detected by ELISA. TUNEL staining was used to detect myocardial apoptosis. Western blotting was used to detect the expression of apoptotic protein Bcl-2 and Bax, the phosphorylation of P65 and protein expression of its downstream target genes IL-1 β and TNF- α . **RESULTS** Etomidate could improve the degree of myocardial injury in rats with I/R and decrease the expression of cTnI, CK-MB, Mb in dose-dependent manner($P<0.05$), and increase SOD activity($P<0.05$), decrease LDH, MDA content($P<0.05$), down-regulate Bax($P<0.05$) while up-regulate Bcl-2($P<0.05$) protein expression, decrease myocardial apoptosis level($P<0.05$), inhibit phosphorylation of NF- κ B P65($P<0.05$) and protein expression level of downstream target genes IL-1 β and TNF- α ($P<0.05$). **CONCLUSION** Etomidate has protective effect on myocardial injury induced by I/R in rats, and its mechanism is related to alleviating oxidative stress and inhibiting phosphorylation of NF- κ B P65.

KEYWORDS: etomidate; ischemia-reperfusion; cardiac injury markers; oxidative stress

心血管疾病是世界范围内最致命的病因之一, 缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤是该病治疗过程中最难攻克的点^[1], 目前尚没有

有效避免心脏 I/R 损伤的药物或治疗方案, 因此研究 I/R 损伤的分子机制和开发潜在的治疗药物和方法很有必要^[2-3]。依托咪酯的化学名为(+)-1-(1-

基金项目: 江西省科技计划项目(20151BAB205099)

作者简介: 胡海涛, 男, 硕士, 副主任医师

Tel: 13767086126

E-mail: huhaitaoht@163.com

苯乙基)-1 氢-咪唑-5-羧酸乙酯,属于非巴比妥类静脉镇静药,也是一种用于全身麻醉的咪唑衍生物^[4-5]。大量研究表明,术中麻醉使用依托咪酯对术后恢复有利,如在胫骨骨折手术中,采用依托咪酯麻醉能抑制下肢 I/R 损伤所致的氧化应激和炎症因子水平升高^[6-8],而依托咪酯预处理对动物脊髓损伤和心肌 I/R 损伤有改善作用,与其抗氧化和抗凋亡功能有关^[9-10]。值得注意的是,依托咪酯后处理能对糖尿病氧化应激造成的神经系统损伤起到治疗作用^[11]。但关于依托咪酯后处理对心肌 I/R 损伤的影响还鲜有报道。本研究通过建立 I/R 损伤模型,研究依托咪酯后处理对模型大鼠心肌损伤的保护作用及其可能作用机制,拟为依托咪酯在临床上的新应用提供参考。

1 材料

1.1 动物及试剂

SPF 级 SD 大鼠 60 只,♂,体质量(260.6±37.5) g,购自北京维通利华公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2014-0001,动物合格证号:0015675;依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司,批号:H20020511;规格:10 mL:20 mg;其他浓度用生理盐水配制);蛋白抽提试剂盒(批号:KGBSP002)、BCA 蛋白测定试剂盒(批号:KGP902)购自南京凯基生物有限公司;化学发光液(批号:345818)、PVDF 膜(货号:C3117)购自密理博中国有限公司;抗体购自 Abcam 公司;Bcl-2(货号:ab194583)、Bax(货号:ab32503)、NF-κB p-P65(ab76302)、NF-κB P65(货号:ab16502)、IL-1β(货号:ab9787)、THF-α(货号:ab205587)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB, 货号:K68t3)、肌钙蛋白(cardiac troponin I, cTnI, 货号:#923945)、肌红蛋白(myoglobin, Mb, 货号:#2269B)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD, 货号:DYC3419-2)、丙二醛(malondialdehyde, MDA, 货号:S0131S)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH, 货号:C0016)ELISA 试剂盒均购自 R&D Systems 公司。

1.2 仪器

CKX53 倒置显微镜(日本奥林巴斯公司);Infinite M1000Pro 多功能酶标仪(瑞士 TECAN 公司);TSX 40086A 超低温冰箱(美国 Thermo 公司);Mini-PROTEAN Tetra 电泳仪及 Trans-Blot 半干转膜仪均购自美国伯乐公司;Gel View 6000 化学发光凝胶成像系统(广州云星仪器有限公司)。

2 方法

2.1 I/R 损伤大鼠模型的建立

适应性饲养 7 d,大鼠麻醉后仰卧固定,分离肌肉层暴露胸骨,打开胸腔小心剪开心包暴露心脏。撕开心包膜,结扎左侧冠状动脉左前降支建立缺血,假手术组除不结扎外其他同上。II 导联心电图 J 点弓背抬高, T 波异常为结扎成功。心肌缺血 30 min 后,再灌注 2 h 完成心肌 I/R 损伤造模。

2.2 分组与给药

将模型动物分为 4 组($n=10$):模型组(I/R 组), I/R+依托咪酯($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, I/R+依托咪酯($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和 I/R+依托咪酯($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,另设假手术组。治疗组大鼠分别腹腔注射给予 5, 10 和 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 依托咪酯 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,假手术组和 I/R 组腹腔注射给予等量的生理盐水,每天给药 1 次,连续给药 14 d。

2.3 HE 染色观察心肌损伤

取左室冠状面中部的环状心肌组织块,经 $40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 多聚甲醛固定,常规石蜡包埋、切片及 HE 染色,镜下观察心肌损伤情况。

2.4 ELISA 检测心损标记物、氧化应激指标

股动脉采血,自然凝固后,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下离心,收集血清分装保存。严格按试剂盒说明书测定 CK-MB、cTnI、Mb、SOD、MDA 和 LDH 含量。

2.5 TUNEL 染色检测心肌凋亡情况

对“2.3”项下所制心脏组织切片进行 TUNEL 染色。TUNEL 阳性细胞特征为细胞核内可见着色颗粒,阴性细胞不着色。计算公式:凋亡率=TUNEL 阳性细胞/总细胞数 $\times 100\%$ 。

2.6 Western blotting 检测 Bcl-2 和 Bax、NF-κB P65、IL-1β、TNF-α 的蛋白表达

严格按照试剂盒说明书操作,冰上裂解提取总蛋白,蛋白定量后调平行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离并转至 PVDF 膜,脱脂牛奶室温封闭 1 h 后加入 1:1 000 一抗, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,次日加入辣根过氧化物酶标记的对应二抗,孵育 2 h。最后滴加发光液曝光。以 GAPDH 为内参。

2.7 统计学分析

用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐且服从正态分布则组间差异采用单因素方差分析进行检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 依托咪酯对 I/R 大鼠心肌损伤的影响

HE 染色结果显示,镜下可见假手术组大鼠心肌组织未见明显病理学改变;I/R 组大鼠则出现明显排列紊乱、细胞肿胀、炎性浸润和心肌纤维断裂等病理改变,证明冠状动脉结扎法可以成功复制 I/R 损伤模型;治疗组大鼠心肌组织的病理改变较 I/R 组得到明显改善。结果见图 1。

3.2 依托咪酯对 I/R 损伤大鼠心损标记物含量的影响

ELISA 检测结果显示,与假手术组相比,I/R 组大鼠 CK-MB、cTnI 和 Mb 的血清含量均明显上

升($P<0.05$);而依托咪酯治疗组与 I/R 组相比,大鼠血清中 3 种标记物含量均出现明显下调($P<0.05$),且与依托咪酯给药剂量呈负相关。结果见图 2。

3.3 依托咪酯对 I/R 损伤大鼠氧化应激指标含量的影响

ELISA 检测结果显示,与假手术组相比,I/R 组大鼠血清中抗氧化酶 SOD 含量明显降低($P<0.05$),LDH 和氧化产物 MDA 则明显增加($P<0.05$);与 I/R 组相比,依托咪酯治疗组大鼠 SOD 含量呈剂量依赖性上升($P<0.05$),LDH 和 MDA 则下降($P<0.05$)。结果见图 3。

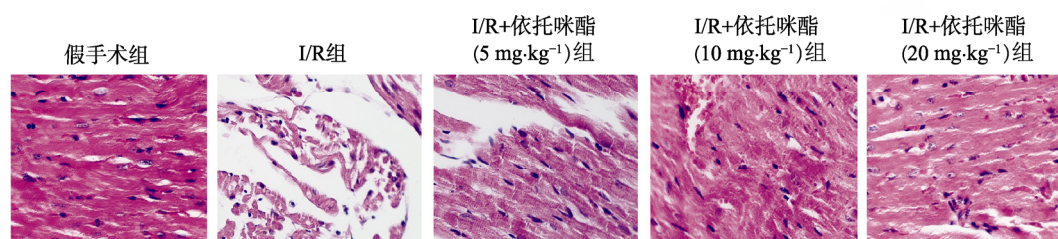


图 1 依托咪酯对缺血再灌注损伤模型大鼠心肌损伤的影响(HE, 400×)

Fig. 1 Effects of etomidate on myocardial injury in rats with I/R injury(HE, 400×)

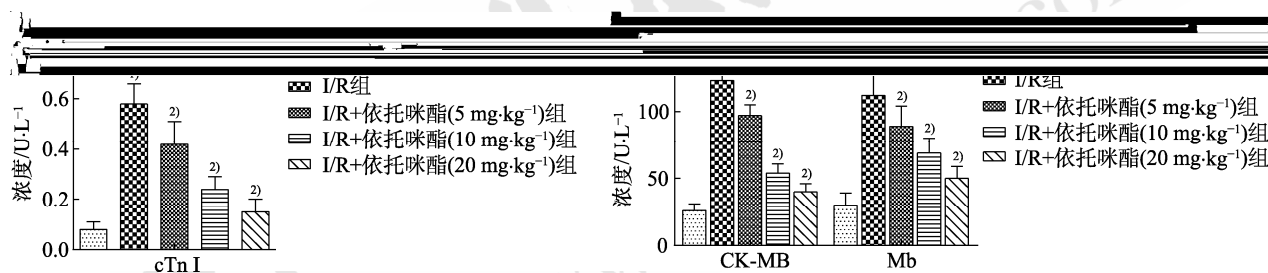


图 2 依托咪酯对缺血再灌注损伤模型大鼠心损标记物含量的影响($n=10$)

A-cTnI 的含量; B-CK-MB 和 Mb 的含量。与假手术相比, $^1P<0.05$; 与 I/R 组相比, $^2P<0.05$ 。

Fig. 2 Effects of etomidate on the content of cardiac damage markers in rats with I/R injury($n=10$)

A-content of cTnI; B-content of CK-MB and Mb. Compared with the sham operation group, $^1P<0.05$; compared with the I/R group, $^2P<0.05$.

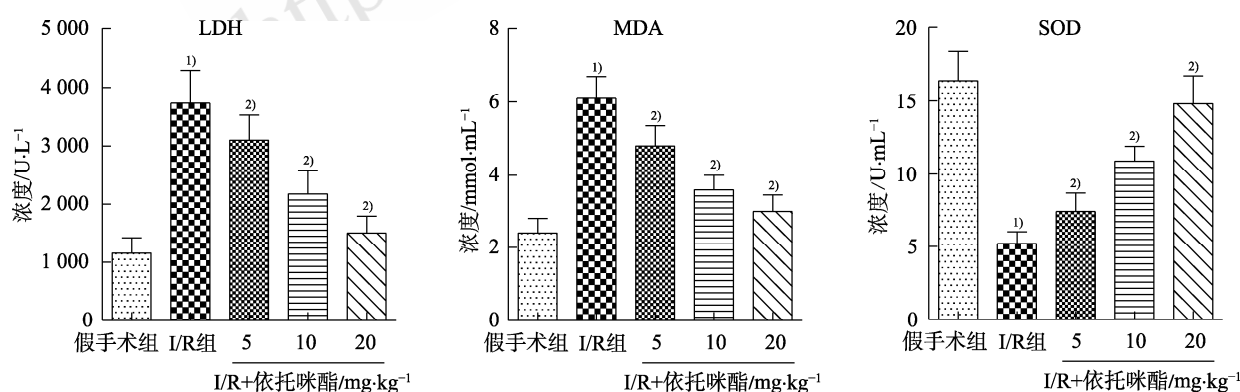


图 3 依托咪酯对缺血再灌注损伤模型大鼠氧化应激指标含量的影响($n=10$)

与假手术组相比, $^1P<0.05$; 与 I/R 组相比, $^2P<0.05$ 。

Fig. 3 Effects of etomidate on the content of oxidative stress factors in rats with I/R injury($n=10$)

Compared with sham operation group, $^1P<0.05$; compared with the I/R group, $^2P<0.05$.

3.4 依托咪酯对 I/R 损伤大鼠心肌凋亡的影响

Western blotting 结果显示,与假手术组相比,I/R 组大鼠心肌组织高表达 Bax 蛋白($P<0.05$),低表达 Bcl-2 蛋白($P<0.05$);治疗组大鼠心肌组织中两者的蛋白表达水平较 I/R 组明显逆转($P<0.05$),且呈依托咪酯剂量依赖性。结果见图 4A。

TUNEL 实验结果显示,与假手术组相比,I/R 组大鼠心肌凋亡水平明显升高($P<0.05$);依托咪酯治疗组心肌凋亡率呈剂量依赖性地降低($P<0.05$)。结果见图 4B。

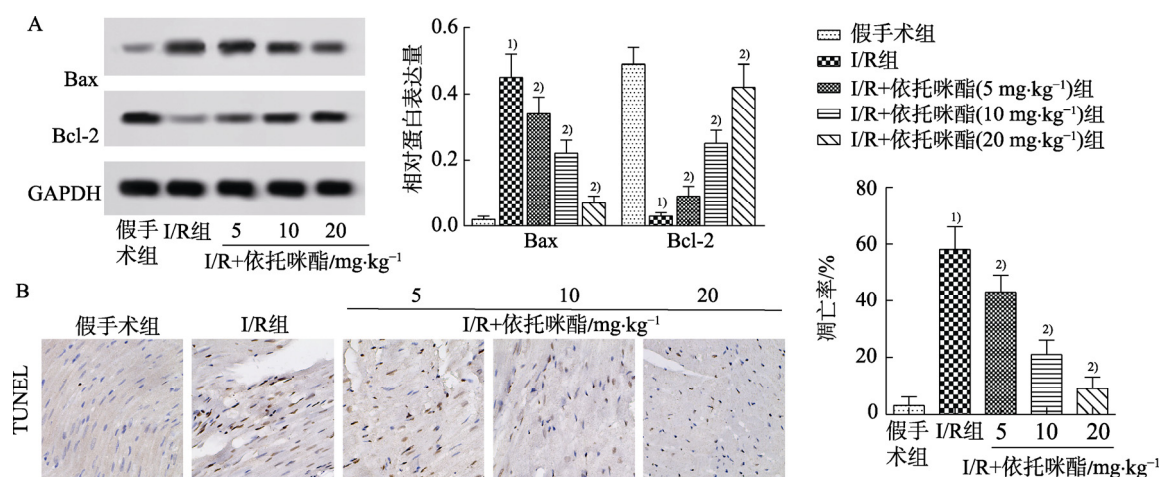


图 4 依托咪酯对缺血再灌注损伤模型大鼠心肌凋亡的影响($n=10$)

A-Bax 和 Bcl-2 蛋白表达; B-心肌细胞凋亡率(400 $\times$)。与假手术相比, ¹⁾ $P<0.05$; 与 I/R 组相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 4 Effects of etomidate on myocardial apoptosis in rats with I/R injury($n=10$)

A-Bax and Bcl-2 protein expression; B-apoptosis rate of myocardial cells (400 $\times$). Compared with sham operation group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the I/R group, ²⁾ $P<0.05$.

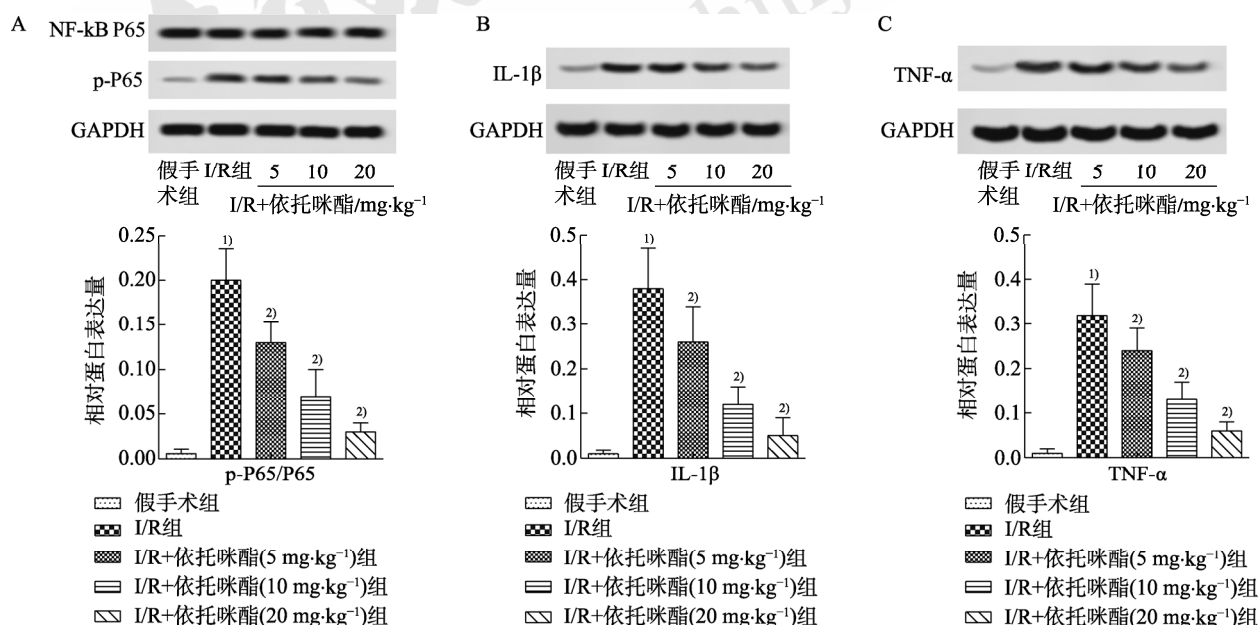


图 5 依托咪酯对缺血再灌注模型大鼠 p-P65、IL-1 β 和 TNF- α 表达的影响($n=10$)

A-p-P65 的蛋白表达; B-IL-1 β 的蛋白表达; C-TNF- α 的蛋白表达。与假手术相比, ¹⁾ $P<0.05$; 与 I/R 组相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 5 Effects of etomidate on the protein expression of p-P65, IL-1 β and TNF- α in rats with I/R injury($n=10$)

A-protein expression of p-P65; B-protein expression of IL-1 β ; C-protein expression of TNF- α . Compared with sham operation group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the I/R group, ²⁾ $P<0.05$.

4 讨论

心血管疾病被认为是医学界仅次于肿瘤的人类健康第二杀手,而心肌 I/R 损伤相关疾病的发病率和死亡率都很高。Yuzer 等^[12]探讨静脉麻醉药对肾 I/R 损伤的影响,结果表明:麻醉药异丙酚和硫喷妥钠等显著降低肾脏病理学评分和丙二醛水平,推测它们对肾脏的保护作用可归因于抗氧化功能;且依托咪酯前处理能有效降低心肌缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡发生^[10]。但依托咪酯后处理在心肌 I/R 损伤中是否存在潜在的正向作用尚不可知,本研究采用冠状动脉结扎法建立了心肌 I/R 损伤大鼠模型,并以此为研究对象,探讨依托咪酯后处理在心肌 I/R 损伤中的作用及其机制。

首先,笔者对各组大鼠心肌组织进行了 HE 染色和 TUNEL 染色,并检测了大鼠血清样本中心脏标记物的含量水平。结果证明,依托咪酯腹腔注射治疗后的大鼠其心肌组织病理学改变明显减轻,心肌细胞凋亡水平也明显减少,同时 cTnI、CK-MB 和 Mb 的血清含量也明显下调。上述结果均证明,冠状动脉结扎法能成功复制 I/R 心肌损伤模型,而依托咪酯后处理能有效改善 I/R 损伤造成的心肌病理学改变,即减少心肌损伤。

就其机制而言,心肌 I/R 损伤发生后,心肌细胞正常的凋亡程序被打乱,在缺血缺氧的刺激下,细胞核内凋亡基因高表达,加重细胞凋亡的发生。研究发现,在糖尿病患者中,依托咪酯在晚期糖基化终产物存在情况下,能协同降低人内皮 EAHY926 细胞的存活率,并上调细胞色素酶 C 的释放,激活凋亡执行器 caspase-3,从而诱导细胞凋亡发生;另外,能通过线粒体呼吸链复合物 IV 和线粒体膜电位协同促进氧化应激,上调活性氧化物 ROS 和线粒体超氧化物含量,最终实现促进内皮 EAHY926 细胞凋亡和衰老的作用^[13]。Liu 等^[14]研究认为,低剂量依托咪酯预处理能降低大鼠肾上腺功能不全,其机制与调节氧化应激相关 MAPK 和降低细胞凋亡水平相关。SOD 是一种来源于细胞的活性物质,能消除代谢过程中的有害物质,如 ROS^[15]。本研究发现,依托咪酯可以抑制 Bax、增加 Bcl-2 蛋白表达,进而抑制模型大鼠心肌细胞的大量凋亡;同时,增加抗氧化酶 SOD 活性、降低氧化酶 LDH 及氧化产物 MDA 含量。上述机制减少了心肌细胞凋亡和氧化应激,从而对 I/R 大鼠心肌损伤起到保护作用。综合实验结果

表明,依托咪酯后处理能有效降低心肌 I/R 损伤模型大鼠心肌细胞凋亡率和氧化应激水平。

众所周知, NF- κ B 是调节炎症途径的最重要的转录调节因子,激活的 NF- κ B 可转移到细胞核并与促炎基因的启动子结合,导致基因表达增强和炎症反应的扩增,从而导致炎症损伤。因此,阻断 NF- κ B 转录活性可能是治疗炎症性疾病的重要靶点^[16-18]。很多炎症性疾病的病理特征是细胞过度凋亡和促炎因子产生。碧萝芷、丹参酚酸 B、牛蒡子苷元等许多天然化合物在抗细胞凋亡和/或炎症干预上表现出生物学活性^[19-21]。本研究证明,依托咪酯能剂量依赖性地下调 p-P65/P65 蛋白表达,及其下游炎症靶基因 IL-1 β 、TNF- α 的表达,从而提高模型大鼠的抗氧化损伤能力。即依托咪酯后处理对心肌 I/R 损伤的保护作用与抑制 NF- κ B 信号通路活化有关,但此过程中是否存在其他信号通路的作用还需进一步研究。

综上所述,本研究发现:在 I/R 损伤大鼠模型中,依托咪酯能减少心肌细胞凋亡及相关凋亡相关蛋白表达,调控心肌酶活性和心脏标记物的表达水平,最后抑制氧化应激通路 NF- κ B P65 的磷酸化激活。即依托咪酯能剂量依赖性通过降低氧化应激、抑制 NF- κ B P65 的磷酸化激活,从而实现对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌损伤起到保护作用。

REFERENCES

- [1] ZHANG B Y, GUO S F, LIU H T, et al. Regulation effect of rhamnoflavin on cardiac function and immune response in myocardial ischemia-reperfusion rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(3): 314-320.
- [2] LIU H C, ZHANG X Y, BAI J, et al. Protective effect of astragaloside a on acute cerebral ischemia reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion [J]. J Med Mol Bio(医学分子生物学), 2019, 16(1): 13-18.
- [3] WEI Q Z, HUANG X P, HU Q H, et al. Effect of blood exhaustion extract on cerebral ischemic tolerance in rats with acute heart failure [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 37(15): 1905-1908.
- [4] BING X H, LIU D H, ZHAO S H, et al. Postoperative anesthesia complications and related influencing factors in patients with neurosurgery after awakening anesthesia in the brain functional area [J]. Clin Misdiagn Misther(临床误诊误治), 2019, 32 (6): 17-21.
- [5] XIAN Z E, HE Y X, ZHOU Z Y. Effect of etomidate injection on hemodynamics and cognitive function in patients undergoing gastroscopy [J]. Pharm Today(今日药理学), 2018, 28(11): 765-766, 774.

- [6] HE Y, GAO P H. Effects of Qili Qiangxin capsule combined with trimetazidine on cardiopulmonary function and quality of life in patients with chronic pulmonary heart disease [J]. Med Pharm J Chin PLA(解放军医药杂志), 2019, 31(6): 83-86.
- [7] HAN L S, WANG Q, LI D, et al. Effects of pravastatin combined with metoprolol on cardiac function, glucose and lipid metabolism and other related indicators in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease [J]. J Mol Diagn Therapy(分子诊断与治疗), 2019, 11 (3): 224-228.
- [8] LI R K, FAN L, MA F L, et al. Effect of etomidate on the oxidative stress response and levels of inflammatory factors from ischemia-reperfusion injury after tibial fracture surgery [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(3): 971-975.
- [9] LI Y, WANG J, DU X D, et al. Relative survival rate and its influential factors of survivors of ischemic stroke [J]. J Sichuan Univ(四川大学学报), 2018, 49(4): 594-598 .
- [10] ZHANG B H, ZHANG J Y, XUE L S. Effect of etomidate on apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion in rats [J]. J Pract Med Tech(实用医技杂志), 2012, 19 (11): 1203- 1204.
- [11] ATES O, YUCEL N, CAYLI S R, et al. Neuroprotective effect of etomidate in the central nervous system of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Neurochem Res, 2006, 31(6): 777-783.
- [12] YUZER H, YUZBASIOGLU M F, CIRALIK H, et al. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury [J]. Ren Fail, 2009, 31(4): 290-296.
- [13] WANG X D, JIN A R, AN M, et al. Etomidate deteriorates the toxicity of advanced glycation end products to human endothelial Eahy926 cells [J]. J Toxicol Sci, 2014, 39(6): 887-896.
- [14] LIU S, ZHANG X P, HAN N N, et al. Pretreatment with low dose etomidate prevents etomidate-induced rat adrenal insufficiency by regulating oxidative stress-related MAPKs and apoptosis [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39(3): 1212-1220.
- [15] WANG C, LI X, LIU Z, et al. Effect of hypericin on oxidative stress injury induced by high glucose in cardiomyocytes and its mechanism [J]. J Sichuan Univ(四川大学学报), 2018, 49(4): 518-523.
- [16] LIU X H, PAN Y, WANG J B. Protective effects of total saponin of *Aralia taibaiensis* against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(11): 1360-1365.
- [17] QIN Y J, ZHANG Y F, PING J C, et al. Effect of levocarnitine combined with ultrapure dialysis on inflammatory factor, cardiac function and vascular endothelial function in MHD patients [J]. Clin Misdiagn Misther(临床误诊误治), 2019, 32(6): 18-22.
- [18] ZHU J L, ZHANG N N, LIU X J. Jujuboside A improves vascular endothelial dysfunction in high-fat obese young rats by down-regulating TLR/NF- κ B pathway [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2020, 39(6): 374-380.
- [19] XIA Y F, ZHANG J H, XU Z F, et al. Pycnogenol, a compound isolated from the bark of *pinus maritime* mill, attenuates ventilator-induced lung injury through inhibiting NF- κ B-mediated inflammatory response [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1824-1833.
- [20] ZHAO D H, WU Y J, LIU S T, et al. Salvianolic acid B attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through inhibition of apoptosis, oxidative stress and inflammation [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 759-764.
- [21] SHI X, SUN H, ZHOU D, et al. Aretigenin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. Inflammation, 2015, 38(2): 623-631.

收稿日期: 2019-08-30

(本文责编: 李艳芳)