

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.23.012

姜黄素对脓毒症模型小鼠肺损伤的作用及作用机制*

王文军¹, 汪琳^{2,△}

(1. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·四川省绵阳市中心医院, 四川 绵阳 621000; 2. 中国海关科学技术研究中心, 北京 100004)

摘要:目的 探讨姜黄素对脓毒症模型小鼠肺损伤的作用及作用机制。方法 将48只BALB/c小鼠随机分为假手术组(7只)、手术组(17只)、假手术+姜黄素组(7只)、手术+姜黄素组(17只),通过盲肠结扎穿刺法构建脓毒症模型小鼠,假手术组和手术组小鼠术后2h腹腔注射0.1%二甲亚砜,假手术+姜黄素组和手术+姜黄素组小鼠术后2h腹腔注射200mg/kg姜黄素(用0.1%二甲亚砜稀释)。观察并记录术后7d小鼠的死亡率。检测小鼠术后24h血浆中肝肾功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)的水平,通过伊文思蓝检测肺微血管的渗透性,且称量肺组织的湿重和干重,计算湿干重比。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪检测肺组织中炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)的水平,采用免疫印迹(Western blot)法检测核因子类胡萝卜素衍生2样因子2(Nrf2)和血红素加氧酶1(HO-1)的蛋白表达水平。结果 术后7d,手术+姜黄素组小鼠的存活率为64.71%,显著高于手术组的29.41%($P < 0.05$);与手术组比较,手术+姜黄素组小鼠的血浆肝肾功能指标ALT,AST,BUN和炎症因子TNF- α ,IL-1 β ,IL-6水平及肺组织湿干重比、伊文思蓝渗漏指数均显著降低($P < 0.05$),肺组织中Nrf2和HO-1蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。结论 在脓毒症的早期治疗中,姜黄素可提高小鼠的存活率,通过Nrf2/HO-1信号通路抑制炎症反应和增强抗氧化能力,从而减轻脓毒症模型小鼠的肺损伤,其可能是治疗脓毒症的潜在有效药物。

关键词: 脓毒症; 小鼠; 姜黄素; 肺损伤; 核因子类胡萝卜素衍生2样因子2/血红素加氧酶1信号通路

中图分类号: R932; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)23-0053-05

Effect and Mechanism of Curcumin on Lung Injury in Sepsis Model Mice

WANG Wenjun¹, WANG Lin²

(1. Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621000; 2. Science and Technology Research Center of China Customs, Beijing, China 100004)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of curcumin on the lung injury in sepsis model mice. **Methods** Forty-eight BALB/c mice were randomly divided into the sham surgery group (seven mice), surgery group (seventeen mice), sham surgery + curcumin group (seven mice) and surgery + curcumin group (seventeen mice). The sepsis model mice were constructed by the cecal ligation and puncture (CLP). The mice in the sham surgery group and the surgery group were intraperitoneally injected with 0.1% dimethyl sulfoxide (DMSO) at 2 h after the surgery, while the mice in the sham surgery + curcumin group and surgery + curcumin group were intraperitoneally injected with 200 mg/kg curcumin (diluted with 0.1% DMSO) at 2 h after the surgery. The mortality of mice within 7 d after the surgery was observed and recorded. The levels of liver and kidney function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and blood urinary nitrogen (BUN)] in plasma of mice at 24 h after the surgery were measured. The leakage of pulmonary microvessels was detected by the Evans blue dye assay, and the wet weight and dry weight of lung tissue were obtained to calculate the wet/dry weight ratio (W/D). The levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6)] in lung tissue were detected by the real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) instrument, and the expression levels of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 factor (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) proteins were detected by the Western blot. **Results** Within 7 d after the surgery, the survival rate in the surgery + curcumin group was 64.71%, which was significantly higher than 29.41% in the surgery group ($P < 0.05$). Compared with those in the surgery group, the levels of liver and kidney function indexes (ALT, AST and BUN), the levels of inflammatory factors (TNF- α , IL-1 β and IL-6), the W/D of lung issue and the leakage index by the Evans blue dye assay in the surgery + curcumin group were significantly lower ($P < 0.05$), and the expression levels of Nrf2 and HO-1 proteins in lung tissue in the surgery + curcumin group were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion** In the early treatment of sepsis, curcumin can improve the survival rate of mice, inhibit inflammatory response, and enhance antioxidant capacity through the Nrf2/HO-1 signal pathway to alleviate the lung injury of sepsis model mice, which may be a potential effective drug for the treatment of sepsis.

Key words: sepsis; mice; curcumin; lung injury; nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 factor/heme oxygenase-1 signaling pathway

*基金项目: 北京市科技计划项目[Z201100008920008]。

第一作者: 王文军, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药理学, (电子信箱)598530618@qq.com。

[△]通信作者: 汪琳, 女, 博士研究生, 研究员, 研究方向为分子生物学, (电子信箱)15301090661@189.cn。

脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应综合征,病情发展迅速,治疗难度大,致死率高^[1]。器官损伤和衰竭是脓毒症的典型特征,肺是脓毒症病程中受影响最大的器官^[2],25%~50%的脓毒症患者会引发急性肺损伤^[3],死亡率为40%^[4]。研究表明,脓毒症的发病机制涉及复杂的全身炎症反应,与炎症因子过度表达、凝血功能、氧化反应和免疫功能紊乱有关,但目前尚无治疗脓毒症及其并发症的有效方案^[5]。氧化应激参与脓毒症病程^[6],姜黄素是从姜黄药材中提取的活性成分,具有抗炎、抗氧化和免疫调节作用,利用酚羟基捕捉自由基,对肝损伤和氧化损伤起保护作用。本研究中探讨了具有抗氧化特性的姜黄素治疗脓毒症模型小鼠肺损伤的作用及作用机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器: Midi40型二氧化碳恒温培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Synergy4型多功能酶标仪, ChemiDocTM 型成像系统, CFX ConnectTM Real-time System 型荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪,均购于美国 Bio-Rad 公司; Centrifuge 5424R 型离心机(德国 Eppendorf 公司); ER-180A 型电子天平(日本 A & D 公司,精度为 0.001 g)。

试剂: 姜黄素(批号为 C1386,纯度 > 98%),伊文思蓝,甲酰胺,二甲亚砜(DMSO),磷酸盐缓冲液(PBS,批号为 806544),均购于美国 Sigma 公司; RIPA 裂解液,二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量分析试剂盒,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶配胶试剂盒,增强型化学发光(ECL)试验试剂盒,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)酶联免疫吸附(ELISA)试验试剂盒,均购于美国 Thermo Fisher Scientific 公司; 逆转录试剂盒、Trizol 试剂盒(美国 Promega 公司); 核因子类胡萝卜素衍生 2 样因子(Nrf2)抗体(批号为 ab137550),血红素加氧酶 1(HO-1)抗体(批号为 ab13248),均购于美国 Abcam 公司; 磷酸脱氢酶(GAPDH,美国 CST 公司,批号为 5174s); 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血浆尿素氮(BUN)肝肾功能指标检测试剂盒(美国 BioAssay Systems 公司,货号分别为 EALT-100, EASTR-100, DIUR-100)。

动物: 清洁级 BALB/c 小鼠 48 只,雌雄各半,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,10~12 周龄,体重 22~25 g。术前 12 h 禁食。

1.2 方法

分组、建模与给药: 48 只小鼠随机分为假手术组(7 只)、手术组(17 只)、假手术+姜黄素组(7 只)、手术+姜黄素组(17 只)。采用盲肠结扎穿刺(CLP)法构建脓毒症模型小鼠,小鼠腹腔注射水合氯醛(60 μ L/10 g)麻

醉,剃去腹壁毛发,用碘消毒,前腹正中切口 3 cm,取出盲肠,用 6.0 丝线在距离盲端 1.5 cm 处结扎,用 22 号针头在结扎处远端穿孔 1 次,挤出少许粪便,再将盲肠纳入腹腔,逐层关腹。术后立即皮下注射 0.9% 氯化钠注射液 24 mL/kg,防止体液丢失过多。假手术组除以结扎及针头对穿盲肠外,其他步骤与 CLP 法一致。假手术组和手术组小鼠术后 2 h 腹腔注射 0.1% DMSO,假手术+姜黄素组和手术+姜黄素组术后 2 h 腹腔注射 200 mg/kg 姜黄素(用 0.1% DMSO 稀释)。

生存率观察: 术后每天统计小鼠生存情况,术后 7 d 仍存活为生存,比较各组的生存率。

肝肾功能指标及炎症因子水平检测: 术后 24 h,各组小鼠麻醉后开腹,立即于下腔静脉采全血 100~400 μ L,转移至含乙二胺四乙酸的试管中,以 10 000 r/min 的转速分离血浆, -80 $^{\circ}$ C 保存,备用。采用肝肾功能指标检测试剂盒检测血浆中 ALT, AST, BUN 的水平,采用 ELISA 试验试剂盒检测血浆中 TNF- α , IL-1 β , IL-6 的水平,按试剂盒说明书操作。

肺湿干重比(W/D)计算: 精密称定未灌洗的新鲜左肺组织的质量,即湿重(W);再置 60 $^{\circ}$ C 恒温烤箱 48 h 至恒温,称定质量,即干重(D)。计算 W/D。

肺微血管渗透性检测: 小鼠处死前 40 min,经尾静脉注射 100 μ L 1% 伊文思蓝溶液 50 mg/kg,处死小鼠后暴露胸腔,用 PBS 灌洗肺血管至左心房无血性液体流出,收集肺组织,称定质量并记录,再加入 1 mL 甲酰胺,置 60 $^{\circ}$ C 恒温烤箱内孵育 16 h,取出,以 2 000 r/min 的转速离心 10 min,吸取上清液,采用酶标仪于 620 nm 波长处测定吸光度。肺微血管渗透性,以伊文思蓝渗漏指数表示,按公式伊文思蓝渗漏指数 = 肺组织伊文思蓝含量/肺湿重计算。

肺组织核糖核酸(RNA)的提取和实时荧光定量 PCR: 用 Trizol 试剂提取肺组织中总 RNA,参照逆转录试剂盒说明书操作。采用实时荧光定量 PCR 仪检测获得的互补基因(cDNA),总体积为 20 μ L。循环 PCR 扩增标准程序,95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 40 个循环,延伸阶段收集荧光信号,循环结束后分析溶解曲线。每例样品设 3 个平行复孔,重复 3 次,取平均值,收集检测数据,测定各样品的 C_t 值,计算目的基因的相对表达量为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。以管家基因 GAPDH 为内参,退火温度均为 60 $^{\circ}$ C,基因 TNF- α , IL-6, IL-1 β , GAPDH 的相应引物由生工生物工程(上海)有限公司合成,引物序列见表 1。

免疫印迹(Western blot)法检测: 收集各组小鼠肺组织蛋白,并加入适量蛋白裂解液,剪碎,超声处理,冷冻,离心(转速为 12 000 r/min)10 min,吸取上清液进行 BCA 蛋白定量分析。以 12% SDS-PAGE 分离蛋白样品,低电压(100 V)转移 1.5 h 至硝酸纤维素膜,预染蛋

表 1 实时荧光定量 PCR 所用引物序列

Tab. 1 Primer sequences for real-time fluorescence quantitative PCR

基因	上游引物序列(5'-3')	下游引物序列(5'-3')
TNF- α	GACGTGGAAGTGGCAGAAGAG	TTGGTGGTTTGTGAGTGTGAG
IL-6	TAGTCCTTCCTACCCCAATTTCC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
IL-1 β	GCAACTGTTCTGAACTCAACT	ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT
GAPDH	TTACACCTTTGCATACAGAACCC	AGTCCTTCCACGATACCAAAGT

白质分子量标准标识蛋白位置。用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 含 5% BSA 的 TBST 稀释一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, TBST 洗膜 3 次, 每次 5 min, 二抗室温孵育 1 h, 洗膜 3 次, 每次 5 min, ECL 液显色。

1.3 统计学处理

采用 Image J 1.53a 版软件计算 Western blot 灰度值, 采用 Graphpad Prism 9.0 软件作图及分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示, 计数资料用率(%)表示, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活率

术后 7 d, 假手术组和假手术 + 姜黄素组小鼠的存活率均为 100.00%(7/7); 手术组小鼠存活率为 29.41%(5/17), 术后 48 h 达到 1 d 死亡最高峰; 手术 + 姜黄素组小鼠存活率为 64.71%(11/17), 显著高于手术组的 29.41%($P < 0.05$)。详见图 1。

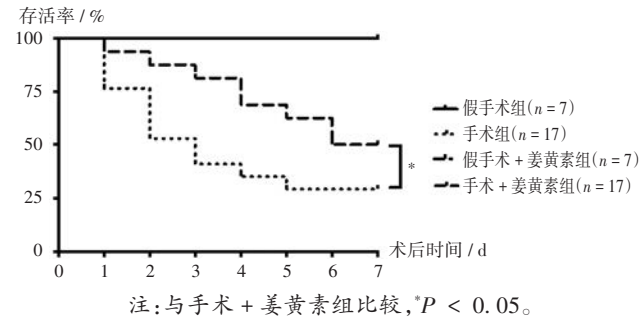


图 1 各组小鼠术后 7 d 存活率

Note: Compared with those in the surgery + curcumin group, $^*P < 0.05$.

Fig. 1 Survival rates within 7 d after the surgery in each group

2.2 相关器官损伤

由表 2 可知, 与假手术组比较, 手术组小鼠的 ALT, AST, BUN 水平、肺组织 W/D、肺微血管渗透性均显著升高($P < 0.05$); 与手术组比较, 手术 + 姜黄素组小鼠的 ALT, AST, BUN 水平、肺微血管渗透性、肺组织 W/D 均显著降低($P < 0.05$), 假手术组小鼠是否给予姜黄素并不改变肺组织微血管的渗透性。

2.3 小鼠血浆炎症因子水平

与假手术组比较, 假手术 + 姜黄素组小鼠血浆中 TNF- α , IL-6, IL-1 β 水平均无显著差异($P > 0.05$), 手术组小鼠血浆中 TNF- α , IL-6, IL-1 β 的水平均显

表 2 各组小鼠肝肾功能指标、伊文思蓝渗漏指数与肺组织湿干重比比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of liver and kidney function indexes, leakage index by the Evans blue dye assay and W/D of lung issue in each group($\bar{X} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (U/L)	伊文思蓝渗漏 指数(ng/mg)	W/D
假手术组($n=7$)	13.65 $\pm$ 0.24	17.69 $\pm$ 3.53	36.69 $\pm$ 0.92	13.43 $\pm$ 1.57	2.83 $\pm$ 0.16
手术组($n=17$)	44.04 $\pm$ 7.25 [*]	57.35 $\pm$ 5.19 [*]	93.01 $\pm$ 7.83 [*]	31.22 $\pm$ 3.98 [*]	5.49 $\pm$ 0.38 [*]
假手术 + 姜黄素组($n=7$)	13.32 $\pm$ 0.29	15.77 $\pm$ 1.91	33.03 $\pm$ 3.09	17.51 $\pm$ 1.78	2.86 $\pm$ 0.30
手术 + 姜黄素组($n=17$)	22.51 $\pm$ 2.04 [#]	36.40 $\pm$ 4.36 [#]	62.28 $\pm$ 5.25 [#]	20.57 $\pm$ 1.89 [#]	4.01 $\pm$ 0.23 [#]

注: 与假手术组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与手术组比较, $^{\#}P < 0.05$ 。表 3 和图 2 同。

Note: Compared with those in the sham surgery group, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; Compared with those in the surgery group, $^{\#}P < 0.05$ (for Tab. 2-3 and Fig. 2).

著升高($P < 0.05$); 与假手术 + 姜黄素组比较, 手术 + 姜黄素组小鼠血浆中 TNF- α , IL-6, IL-1 β 的水平均显著升高($P < 0.05$); 与手术组比较, 手术 + 姜黄素组小鼠血浆中 TNF- α , IL-6, IL-1 β 的表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表 3。可见, 姜黄素可减轻 CLP 导致脓毒症模型小鼠的早期全身炎症反应。

表 3 各组小鼠血浆中炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels in plasma in each group($\bar{X} \pm s$, pg/mL)

组别	TNF- α	IL-6	IL-1 β
假手术组($n=7$)	12.14 $\pm$ 1.46	14.25 $\pm$ 4.91	15.60 $\pm$ 2.09
手术组($n=17$)	70.30 $\pm$ 10.55 [*]	43.64 $\pm$ 11.35 [*]	34.62 $\pm$ 1.76 [*]
假手术 + 姜黄素组($n=7$)	11.81 $\pm$ 0.55	13.99 $\pm$ 5.63	14.19 $\pm$ 0.83
手术 + 姜黄素组($n=17$)	40.30 $\pm$ 4.94 ^{#Δ}	17.00 $\pm$ 3.28 ^{#Δ}	22.46 $\pm$ 1.42 ^{#Δ}

注: 与假手术 + 姜黄素组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。图 2 同。

Note: Compared with those in the sham surgery + curcumin group, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ (for Tab. 3 and Fig. 2).

2.4 肺组织损伤

提取肺组织 RNA, 采用实时荧光定量 PCR 仪检测 TNF- α , IL-6, IL-1 β 在 mRNA 中的表达水平, 结果见图 2 A。与假手术组比较, 手术组小鼠肺组织中 TNF- α , IL-6, IL-1 β 在 mRNA 中的表达水平分别上升了 3.6 倍、3.6 倍、5.4 倍, 差异显著($P < 0.05$); 与手术组比较, 手术 + 姜黄素组小鼠肺组织中 TNF- α , IL-6, IL-1 β 在 mRNA 中的表达水平分别降低了 1.4 倍、1.7 倍、2.0 倍, 差异显著($P < 0.05$)。可见, 姜黄素可减轻肺组织中的炎症反应。采用 Western blot 法检测小鼠肺组织中 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达水平, 结果见图 2 B 至图 2 D。与假手术组比较, 假手术 + 姜黄素组小鼠肺组织中 Nrf2 和 HO-1 的表达水平均无显著差异($P > 0.05$), 手术组

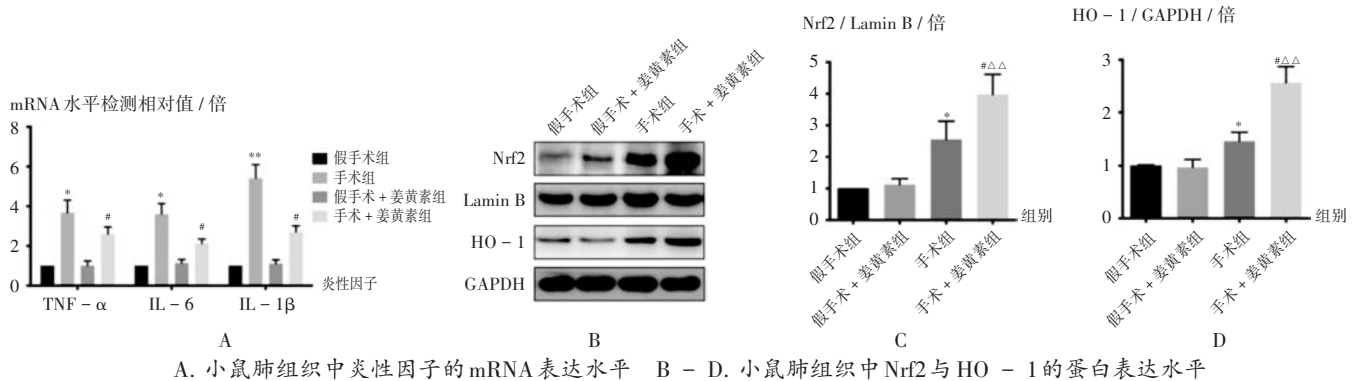


图2 姜黄素对小鼠肺组织中炎症因子和Nrf2/HO-1表达水平的影响

A. Expression levels of inflammatory factor mRNA in lung issue of mice B - D. Expression levels of Nrf2 and HO-1 proteins in lung issue of mice

Fig. 2 Effect of curcumin on the expression levels of inflammatory factors and Nrf2/HO-1 in lung tissue of mice

小鼠肺组织中Nrf2和HO-1的表达水平均显著升高($P < 0.05$);与手术组比较,手术+姜黄素组小鼠肺组织中Nrf2和HO-1的表达水平均显著升高($P < 0.05$);与假手术+姜黄素组比较,手术+姜黄素组小鼠肺组织中Nrf2和HO-1表达水平均显著升高($P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症是重症监护室患者最常见的死亡原因^[7]。姜黄素是从姜科植物根茎中提取的天然多酚类化合物,具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗炎等作用^[8]。LIN^[9]采用内毒素或细菌注射构建脓毒症动物模型,发现姜黄素治疗脓毒症有效。本研究中首先观察姜黄素对CLP诱导脓毒症模型小鼠生存率的影响,结果显示,姜黄素可改善脓毒症模型小鼠术后7 d的存活率(尤其是在术后48 h),手术组小鼠的死亡率显著高于手术+姜黄素组,提示用姜黄素及早干预治疗脓毒症对提高生存率有重要作用。而脓毒症患者肺损伤和肾损伤的早期发现对后续治疗和预后尤其重要,ALT,AST,BUN等指标可提示肝、肾功能损伤^[10]。本研究结果显示,手术+姜黄素组小鼠术后24 h血浆中肝、肾功能的损伤减轻,肺W/D显著降低,尤其是肺微血管渗透性显著降低,表明姜黄素可减轻早期脓毒症肺及肝、肾功能的损伤,从而降低死亡率。

脓毒症主要发生于严重感染或术后并发症^[1],引起的肝功能损伤与炎症因子的过度产生、氧自由基损伤、氧供需失衡等因素有关^[2],故调控以上因素可减轻脓毒症的肝功能损伤。IL-6是继TNF-α和IL-1β后在脓毒症早期发病过程中起关键作用的炎症因子,可直接激活血管内皮细胞及炎症细胞,并诱导上皮细胞及其他细胞,从而增强炎症反应。本研究结果显示,CLP手术诱导的早期脓毒症模型小鼠血浆中TNF-α,IL-6,IL-1β等炎症因子水平均显著升高,表明早期抑制脓毒症的肝细胞炎症反应可减轻脓毒症的肝功能损伤。姜黄素抗炎作用显著,可抑制炎症因子表达,减轻重症急性胰腺炎模型大鼠的肾功能损伤^[11]。研究发现,在香烟提取物处理的RAW246.7细胞中,姜黄素可抑制核

因子-κB(NF-κB)信号通路,减少促炎因子的释放^[12]。本研究结果显示,CLP手术诱导的脓毒症模型小鼠术后用姜黄素治疗,血浆中TNF-α,IL-6,IL-1β的表达水平均显著降低,肺组织中相关炎症因子的分泌也显著减少,改善CLP手术诱导的小鼠肺损伤的效果显著。氧化应激是导致脓毒症肺损伤发展的主要因素,抑制氧化应激可减轻脓毒症的肺损伤^[13],故认为增强抗氧化能力可减少氧化应激,是对抗脓毒症肺损伤的有效治疗方法。Nrf2是一种具有强效抗氧化特性的蛋白质^[14],通过直接注射Nrf2腺病毒或间接干预(如缺血后处理)激活Nrf2,可减少多种疾病模型老鼠中的肺损伤^[15-16]。可见,Nrf2的激活在减缓肺损伤过程中起关键作用。本研究结果显示,与假手术组比较,手术组小鼠肺组织中Nrf2和HO-1的蛋白表达水平均显著升高,而用姜黄素治疗可进一步增加肺组织中Nrf2和HO-1的蛋白表达水平。故认为姜黄素是通过激活Nrf2/HO-1信号通路来增强抗氧化能力而减轻脓毒症肺损伤的。

综上所述,在脓毒症的早期治疗中,姜黄素可通过Nrf2/HO-1信号通路抑制炎症反应和增强抗氧化能力,从而减轻脓毒症模型小鼠的肺损伤,其可能是治疗脓毒症的潜在有效药物。

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] CHOUSTERMANN BG, SWIRSKI FK, WEBER GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 517-528.
- [3] XU HB, QI Q, YAN XX. Myricetin ameliorates sepsis-associated acute lung injury in a murine sepsis model[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2021, 394(1): 165-175.
- [4] WANG YM, JI R, CHEN WW, et al. Paclitaxel alleviated sepsis-induced acute lung injury by activating MUC1 and suppressing TLR-4/NF-κB pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3391-3404.