

盐酸戊乙奎醚通过调控炎症介质对器官的保护作用

谢培琳 姜丽华 刘博 王涛 杨波

郑州大学第三附属医院麻醉科 450052

通信作者:姜丽华, Email: geda66@126.com

【摘要】 炎症反应是组织或器官损伤最常见的特征性反应。脓毒症、器官组织的缺血/再灌注损伤等都会造成炎症因子的大量释放,出现全身性炎症反应综合征或多器官功能障碍综合征。调控炎症反应是减缓组织器官功能损伤的重要手段。通过文献综述,阐述盐酸戊乙奎醚对炎症因子的调控作用及对组织器官损伤保护作用的安全性、有效性。概述近年来国内外盐酸戊乙奎醚调控炎症反应的研究,着重于盐酸戊乙奎醚对肺保护作用的研究,以及简述对心、脑、肾、肝等其他器官抗炎保护作用的研究,从而进一步探讨盐酸戊乙奎醚在组织器官保护方面发挥作用的机制。

【关键词】 盐酸戊乙奎醚; 炎症介质; 器官保护

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.016

Penethylidine hydrochloride protects organs through the regulation of inflammatory mediators

Xie Peilin, Jiang Lihua, Liu Bo, Wang Tao, Yang Bo

Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Jiang Lihua, Email: geda66@126.com

【Abstract】 Inflammatory reaction is the most common characteristic reactions of tissue or organ injury. Sepsis and ischemia/reperfusion injury in organs can cause the massive release of inflammatory factors, resulting in systemic inflammatory response syndrome or multiple organ dysfunction syndrome. Regulation of inflammatory factors is an important method to ameliorate organ and tissue injury. In the present study, we investigated the regulation of penethylidine hydrochloride on inflammatory factors, as well as the safety and effectiveness of its protective effects on tissue and organ injury. Recent studies concerning the regulation of the inflammatory response by penethylidine hydrochloride were summarized, especially the protective effects of penethylidine hydrochloride on the lung, and the anti-inflammatory protective effect on other organs such as the heart, brain, kidneys and liver. It is necessary to further explore the mechanisms of penethylidine hydrochloride in tissue and organ protection.

【Key words】 Penethylidine hydrochloride; Inflammation mediator; Organ protection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.016

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的反应,是机体的一种防御反应。炎症既是有益的,在一定程度上又是有害的^[1-2]。在炎症过程中,一方面通过炎症充血和渗出反应,稀释、杀伤和包围损伤因子,同时通过实质和间质细胞的再生使受损组织得以修复和愈合;另一方面过度的炎症反应会促使机体释放大量炎性因子,造成失控性的全身炎症反应,甚至是器官功能衰竭^[3-4]。因此,对于机体损伤过程中炎症因子的控制,是临床研究中的热点。

盐酸戊乙奎醚是我国研制的一种新型的选择性胆碱能受体阻断剂,临床主要用于解救有机磷中

毒、麻醉的术前用药、胃肠道解痉等^[5]。近年来关于盐酸戊乙奎醚的研究应用又取得了许多新进展,主要在败血症及脓毒血症所致器官组织的损伤保护、缺血/再灌注损伤保护作用等,而这些都涉及到炎症因子的抑制以及促抑炎因子的激活。本文就盐酸戊乙奎醚通过炎症介质的调控对器官的保护作用进行综述,以为盐酸戊乙奎醚炎症调控的研究者提供新的思路和帮助。

1 盐酸戊乙奎醚的药理学特性及调控炎症作用

盐酸戊乙奎醚是一种新型的抗胆碱药,对不同的毒蕈碱和烟碱受体具有不同的亲和力,主要作用

于 M1、M3、N1、N2 受体,具有抗中枢和抗外周胆碱的作用。在过去的二十多年,盐酸戊乙奎醚已广泛应用于临床,用于解救有机磷中毒以及作为麻醉的术前用药^[6]。盐酸戊乙奎醚通过血脑屏障,与脑区内的 M 胆碱受体结合,可解救有机磷中毒和索曼中毒的抽搐、痉挛及其累及中枢时的惊厥作用^[7]。而在麻醉过程中,术前应用盐酸戊乙奎醚可减轻呼吸道腺体的分泌,降低胃液的酸度。近年来大量动物实验表明,盐酸戊乙奎醚对于器官或组织损伤后所释放的炎症介质[如 TNF- α 、NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box -1 protein, HMGB1)等]有明显的抑制作用^[8],且对于如 c-jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyll aspartate specific proteinase, caspase)等炎症通路的激活也具有抑制作用,与抗炎作用密切相关。

2 盐酸戊乙奎醚通过调控炎症介质对肺的保护作用

脓毒症或感染性休克是造成多器官功能障碍乃至死亡的主要原因,在脓毒症并发的多器官功能障碍损伤中,肺往往是最容易受累的器官。肺受损后,肺内皮屏障功能紊乱,肺血管内皮通透性升高,大量炎症因子释放,进一步导致肺水肿。研究表明 β -抑制蛋白可以调节多种微生物介导的脓毒症炎症反应^[9]。也有研究表明 β -抑制蛋白缺失的小鼠可出现明显的呼吸窘迫和肺不张^[10]。此外,最新的证据表明 β -抑制蛋白在维持内皮屏障通透性方面起着关键作用^[11]。在急性肺损伤过程中肺发生的改变主要是由肺微血管内皮细胞的通透性改变引起的,其中 β -抑制蛋白可能起着主要作用。

研究显示,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可诱导肺微血管内皮损伤,盐酸戊乙奎醚是选择性的 M 受体阻断剂,对 M1、M3 受体具有选择性阻断作用,通过沉默 M3 受体,有助于降低 LPS 所致的肺微血管内皮的损伤,而 M3 受体的沉默与 G 蛋白耦联通路有关,其中 β -抑制蛋白是 G 蛋白通路上重要的支架蛋白^[12],盐酸戊乙奎醚可通过上调 β -抑制蛋白-1 的表达来减轻活性氧的损伤,降低肺微血管的通透性,从而减轻脓毒症小鼠的急性肺损伤^[13-14]。另外,在盲肠结扎穿刺所致大鼠败血症的实验中,急

性肺损伤的出现可通过盐酸戊乙奎醚的预处理来减轻。通过上调 β -抑制蛋白,盐酸戊乙奎醚可减轻肺微血管内皮细胞的通透性,从而对肺产生保护作用^[15]。

在盲肠结扎所致的败血症大鼠中,除了上调 β -抑制蛋白,盐酸戊乙奎醚也可通过抑制败血症大鼠细胞外信号调节激酶和 p38MAPK 的活性来对脓毒症小鼠的肺损伤产生保护作用^[16]。MAPK 作为细胞外信号反应的重要介质,包括细胞外信号调节激酶、p38MAPK 和 JNK^[17]。研究表明,MAPK 对脓毒症大鼠中炎症因子的释放起着重要的调节作用^[18]。据报道,内毒素诱导的 TNF- α 和 IL-6 的合成是由 p38MAPK 介导的^[19]。此外,诱导型一氧化氮合酶的表达也涉及到 MAPK 途径的调节,盐酸戊乙奎醚通过抑制炎症因子的产生以及诱导型一氧化氮合酶转录 RNA 的表达和脂质过氧化反应,从而减轻肺损伤^[20-21]。

盐酸戊乙奎醚除了对败血症所致的肺损伤有保护作用外,近年来有报道指出其对钝性胸部创伤所导致的肺挫伤大鼠也具有保护作用。在肺挫伤的大鼠实验中,肺的炎症反应和系统的固有免疫反应主要依赖于 Toll 样受体 4 的激活。Toll 样受体能够促进细胞炎症因子的合成和释放,介导炎症反应,诱导 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,促进炎症因子的合成和释放^[22]。而盐酸戊乙奎醚可通过抑制 Toll 样受体 4 途径产生抗炎作用,从而对创伤性肺损伤起到保护作用^[23]。

3 盐酸戊乙奎醚对其他器官的保护作用

3.1 盐酸戊乙奎醚通过调控炎症介质对脑的保护作用

新生儿脑缺血/缺氧、成年人脑卒中等导致急性的脑缺血和缺氧,此时由于再灌注损伤致炎症细胞释放大量的炎症介质,这些炎症介质作用于脑细胞会造成脑细胞的凋亡、血脑屏障功能的受损,严重者导致脑瘫、癫痫、智力障碍、功能失调甚至脑死亡。

因此,在脑缺血/再灌注损伤的早期对其采取保护措施非常重要,这也是近些年脑缺血/再灌注损伤研究的热点。

p38MAPK 除了在肺中表达,在大脑组织中也高

度表达,它在脑缺血后神经元死亡和星形胶质细胞的活化方面起着重要的作用^[24]。研究显示,大鼠脑缺血/再灌注损伤后 JNK/p38MAPK 通路激活,而盐酸戊乙奎醚通过下调 JNK/p38MAPK 通路从而对大鼠的缺血/再灌注损伤产生保护作用^[25]。此外,脑缺血/再灌注损伤后,细胞凋亡的线粒体途径也被激活,通过 caspase-3 激活下游底物,产生细胞凋亡的特征表现,盐酸戊乙奎醚通过降低 caspase-3 的表达水平,从而抑制大鼠脑缺血/再灌注损伤后神经元细胞的凋亡,产生神经保护作用^[26-27]。

3.2 盐酸戊乙奎醚通过调控炎症介质对心肌的保护作用

M2 受体主要分布于心脏、突触前膜、内脏平滑肌等处,盐酸戊乙奎醚对于 M2 受体作用较弱,具有阿托品、东莨菪碱所不具备的特性,因而盐酸戊乙奎醚的应用避免了心率的加快,对心肌有一定的保护作用。

此外,心肌缺血是导致心源性死亡的主要原因之一。及时恢复心肌的再灌注,维持心脏的泵血量,减轻心肌损害的程度是临床治疗的关键^[28]。然而,心肌缺血/再灌注会促使大量的炎症因子释放,产生再灌注损伤,严重者可造成不可逆性的心衰甚至死亡。

有研究表明,盐酸戊乙奎醚通过减轻线粒体膜通透性,恢复线粒体的膜电位,调节线粒体凋亡通路,从而保护损伤的 H9c2 心肌细胞^[29]。心肌缺血/再灌注损伤的大鼠早期应用盐酸戊乙奎醚可降低心肌酶升高的水平,减轻剂量依赖性氧化应激,降低 TNF- α 、IL-6 和前列腺素 2 的水平以及心肌环氧合酶-2 的水平,同时下调 NF- κ B 的水平,从而改善心肌的功能,对大鼠心肌缺血/再灌注造成的损伤产生有效的保护作用^[30]。另外,对于心脏瓣膜置换术的患者,由于心肺转流中缺血/再灌注等各种伤害性刺激可使机体产生强烈的应激反应,产生围手术期全身炎症反应综合征,盐酸戊乙奎醚竞争性阻断 M 性胆碱受体,间接抑制儿茶酚胺的释放,从而抑制血管 α 受体及 M 受体的作用,解除血管平滑肌的痉挛,改善微循环,整体调控神经-内分泌-免疫系统的平衡,对心脏的缺血/再灌注产生保护作用^[31]。

3.3 盐酸戊乙奎醚通过调控炎症介质对肾的保护作用

肾缺血/再灌注损伤多由于器官供血不足之后

的再灌注引起,往往会加重其功能障碍^[32],促使肾组织释放大量的炎症因子,严重者可导致急性肾衰竭。

研究表明,在肾缺血/再灌注损伤中,均涉及到肾炎症因子的释放、氧化应激的激活以及肾细胞的凋亡,而盐酸戊乙奎醚通过减轻氧化应激,减轻炎症因子的反应以及减轻细胞凋亡来对大鼠肾缺血/再灌注损伤进行保护作用^[33]。

而在其他因素所致的急性肾损伤过程中,如 LPS 诱导的急性肾损伤,盐酸戊乙奎醚预处理可通过下调肾组织缺氧诱导因子-1 α 的表达,降低炎症反应,保护谷氨酰胺的含量,从而减轻 LPS 所致大鼠的急性肾损伤^[34]。研究也表明,内毒素所致的急性肾损伤也会对肾组织紧密连接蛋白和闭合蛋白的表达产生影响,使紧密连接蛋白和闭合蛋白的表达减少,肾组织产生病理性的改变,盐酸戊乙奎醚可通过上调紧密连接蛋白和闭合蛋白减少肾组织的炎症因子,改善肾功能^[35]。此外,横纹肌的溶解也可导致急性肾损伤,盐酸戊乙奎醚预处理在基因和蛋白水平可以明显地上调红系衍生的核因子 2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2),下调葡萄糖调节蛋白和 caspase-12,从而激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 通路,抑制炎症因子的释放,减轻大鼠横纹肌溶解所致的急性肾损伤^[36]。

3.4 盐酸戊乙奎醚通过调控炎症介质对胃肠以及肝的保护作用

盐酸戊乙奎醚除了对心、脑、肾、肺等器官有抗炎保护作用外,在胃肠以及肝方面也有明显的抗炎保护作用。研究表明,大鼠的肢体缺血/再灌注损伤可诱发小肠组织的自噬活动,小肠自噬所致的细胞凋亡可造成肠道屏障损伤,释放细菌和毒素,诱发全身炎症反应和器官功能障碍综合征。盐酸戊乙奎醚可通过胆碱能神经通路分泌神经递质,减少细胞内钙积累,抑制炎症因子释放,抑制自噬基因 Beclin1、自噬相关基因 5 表达的上调,从而抑制小肠组织的自噬^[37]。此外,盐酸戊乙奎醚也可通过改善肠道的微循环以及抑制应激反应来维持冠状动脉旁路移植术的患者的肠道屏障功能完整性,减轻内毒素血症,抑制系统性炎症反应^[38]。

而肢体的缺血/再灌注损伤,同样也会造成远隔器官胃的损伤,胃内的菌群失衡和功能障碍同样也

会造成炎症因子的释放和严重的器官功能损伤。盐酸戊乙奎醚通过减少氧自由基的生成和减少中性粒细胞的浸润,抑制炎症因子的释放,促进抗炎因子的生成来减轻肢体缺血/再灌注继发性胃缺血/再灌注损伤^[39]。

此外,在对肝损伤保护的研究过程中发现,心脏手术后多由于心肺分流的原因而导致肝损伤,盐酸戊乙奎醚通过改善微循环,抑制脂质过氧化反应,减轻溶酶体的释放,降低微血管的通透性,从而抑制肝的炎症因子释放^[40]。

4 总结与展望

炎症反应所致的器官功能损伤一直是临床研究的重点。大量的动物实验已经表明盐酸戊乙奎醚作为一种新型的选择性胆碱能受体阻断剂,通过调控炎症介质的表达,从而对器官产生保护作用。但具体所涉及的炎症因子和炎症通路的调控机制仍然需要进一步的研究。而且关于盐酸戊乙奎醚的器官保护作用多为动物实验,仍需大量的临床研究证明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 428-435. DOI:10.1038/nature07201.
- [2] Foley JF. Focus issue: Inflammatory mechanisms [J/OL]. Sci Signal, 2015, 8(366): eg2. DOI:10.1126/scisignal.aaa9599.
- [3] Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and cellular mechanisms of inflammation [J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81 (11): 1237-1239. DOI:10.1134/s0006297916110018.
- [4] Seelaender M, Neto JC, Pimentel GD, et al. Inflammation in the disease: mechanism and therapies 2014 [J/OL]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 169852. DOI:10.1155/2015/169852.
- [5] Wang Y, Gao Y, Ma J. Pleiotropic effects and pharmacological properties of penehyclidine hydrochloride [J/OL]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3289-3299. DOI:10.2147/dddt.s177435.
- [6] 于丽琴, 郑学勤. 盐酸戊乙奎醚序贯阿托品救治重度有机磷农药中毒的临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(6): 349-351. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.06.010.
- [7] Wang YA, Zhou WX, Li JX, et al. Anticonvulsant effects of phencylonate hydrochloride and other anticholinergic drugs in soman poisoning: neurochemical mechanisms [J]. Life Sci, 2005, 78(2): 210-223. DOI:10.1016/j.lfs.2005.04.071.
- [8] Yang Q, Liu X, Yao Z, et al. Penehyclidine hydrochloride inhibits the release of high-mobility group box 1 in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 cells and cecal ligation and puncture-induced septic mice[J]. J Surg Res, 2014, 186(1): 310-317. DOI: 10.1016/j.jss.2013.08.015.
- [9] Basher F, Fan H, Zingarelli B, et al. β -arrestin 2: a negative regulator of inflammatory responses in polymorphonuclear leukocytes[J]. Int J Clin Exp Med, 2008, 1(1): 32-41.
- [10] Zhang M, Liu X, Zhang Y, et al. Loss of betaarrestin1 and β arrestin2 contributes to pulmonary hypoplasia and neonatal lethality in mice [J]. Dev Biol, 2010, 339 (2): 407-417. DOI:10.1016/j.ydbio.2009.12.042.
- [11] Jacob C, Yang PC, Darmoul D, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and β -arrestins [J]. J Biol Chem, 2005, 280 (36): 31936-31948. DOI:10.1074/jbc.M506338200.
- [12] Sangoi MG, Lamothe SM, Guo J, et al. β -arrestin-mediated regulation of the human *ether-a-go-go*-related gene potassium channel [J]. Mol Pharmacol, 2017, 92(2): 162-174. DOI:10.1124/mol.116.108035.
- [13] 詹佳, 李进杰, 肖飞, 等. 盐酸戊乙奎醚预先给药对脓毒症小鼠急性肺损伤时 β -抑制蛋白-1 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33 (4): 499-501. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2013.04.029.
- [14] Zhan J, Xiao F, Zhang ZZ, et al. Effect of penehyclidine hydrochloride on β -arrestin-1 expression in lipopolysaccharide-induced human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Braz J Med Biol Res, 2013, 46 (12): 1040-1046. DOI:10.1590/1414-431x20133289.
- [15] 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. DOI:10.1016/j.jss.2014.07.002.
- [16] Zhan J, Liu Y, Zhang Z, et al. Effect of penehyclidine hydrochloride on expressions of MAPK in mice with CLP-induced acute lung injury[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(3): 1909-1914. DOI:10.1007/s11033-010-0310-0.
- [17] Raman M, Chen W, Cobb MH. Differential regulation and properties of MAPKs[J]. Oncogene, 2007, 26(22): 3100-3112. DOI: 10.1038/sj.onc.1210392.
- [18] Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K, et al. Role of mitogen-activated protein kinase activation in injured and intact primary afferent neurons for mechanical and heat hypersensitivity after spinal nerve ligation[J]. J Neurosci, 2004, 24(45): 10211-10222. DOI:10.1523/jneurosci.3388-04.2004.
- [19] Thirunavukkarasu C, Watkins SC, Gandhi CR. Mechanisms of endotoxin-induced NO, IL-6, and TNF- α production in activated rat hepatic stellate cells: role of p38 MAPK [J]. Hepatology, 2006, 44(2): 389-398. DOI:10.1002/hep.21254.

- [20] Ruimi N, Petrova RD, Agbaria R, et al. Inhibition of TNF α -induced iNOS expression in HSV-tk transduced 9L glioblastoma cell lines by marasmius oreades substances through NF- κ B- and MAPK-dependent mechanisms [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(8): 3801-3812. DOI:10.1007/s11033-010-0035-0.
- [21] Zhan J, Wang Y, Wang C, et al. Protective effects of penheyclidine hydrochloride on septic mice and its mechanism [J]. *Shock*, 2007, 28(6): 727-732. DOI:10.1097/shk.0b013e31805565b1.
- [22] 刘燕飞, 时飞. Toll 样受体信号转导通路及对炎性因子调控的研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (1): 86-91. DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4378.2016.01.020.
- [23] Wu XJ, Xia ZY, Wang LL, et al. Effects of penheyclidine hydrochloride on pulmonary contusion from blunt chest trauma in rats [J]. *Injury*, 2012, 43 (2): 232-236. DOI:10.1016/j.injury.2011.10.009.
- [24] Piao CS, Yu YM, Han PL, et al. Dynamic expression of p38beta MAPK in neurons and astrocytes after transient focal ischemia [J]. *Brain Res*, 2003, 976(1): 120-124.
- [25] Shu Y, Yang Y, Zhang P. Neuroprotective effects of penheyclidine hydrochloride against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121: 115-123. DOI:10.1016/j.brainresbull.2016.01.008.
- [26] Gao Y, Chen T, Lei X, et al. Neuroprotective effects of polydatin against mitochondrial-dependent apoptosis in the rat cerebral cortex following ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5481-5488. DOI:10.3892/mmr.2016.5936.
- [27] Yu C, Wang J. Neuroprotective effect of penheyclidine hydrochloride on focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(7): 622-632. DOI:10.3969/j.issn.1673-5374.2013.07.006.
- [28] Balakumar P, Rohilla A, Singh M. Pre-conditioning and postconditioning to limit ischemia-reperfusion-induced myocardial injury: what could be the next footstep? [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 57(6): 403-412. DOI:10.1016/j.phrs.2008.05.006.
- [29] Wang Z, Lin D, Zhang L, et al. Penheyclidine hydrochloride prevents anoxia/reoxygenation injury and induces H9c2 cardiomyocyte apoptosis via a mitochondrial pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797: 115-123. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.01.012.
- [30] Lin D, Ma J, Xue Y, et al. Penheyclidine hydrochloride preconditioning provides cardioprotection in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0138051. DOI:10.1371/journal.pone.0138051.
- [31] 孙莹杰, 张丽丽, 刁玉刚, 等. 盐酸戊乙奎醚对心脏手术围术期应激反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(3): 219-221.
- [31] Korkmaz A, Kolankaya D. Inhibiting inducible nitric oxide synthase with rutin reduces renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Can J Surg*, 2013, 56(1): 6-14. DOI:10.1503/cjs.004811.
- [33] Wang YP, Li G, Ma LL, et al. Penheyclidine hydrochloride ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Surg Res*, 2014, 186(1): 390-397. DOI:10.1016/j.jss.2013.07.041.
- [34] 姜丽华, 王丽娟, 吴进福, 等. 盐酸戊乙奎醚预先给药对新生大鼠内毒素肾损伤的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(2): 177-180.
- [35] Cao HJ, Yu DM, Zhang TZ, et al. Protective effect of penheyclidine hydrochloride on lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rat [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (3): 9334-9342. DOI:10.4238/2015.August.10.14.
- [36] Zhao W, Huang X, Zhang L, et al. Penheyclidine hydrochloride pretreatment ameliorates rhabdomyolysis-induced AKI by activating the Nrf2/HO-1 pathway and alleviating [corrected] endoplasmic reticulum stress in rats [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151158. DOI:10.1371/journal.pone.0151158.
- [37] Zhang Y, Leng YF, Xue X, et al. Effects of penheyclidine hydrochloride in small intestinal damage caused by limb ischemia-reperfusion [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2): 254-259. DOI:10.3748/wjg.v17.i2.254.
- [38] Sun YJ, Song DD, Diao YG, et al. Penheyclidine hydrochloride preserves the intestinal barrier function in patients undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(1): 179-185. DOI:10.1016/j.jtcvs.2013.01.042.
- [39] 汪涛, 冷玉芳, 张悦, 等. 肢体缺血后处理和盐酸戊乙奎醚防治胃缺血/再灌注损伤的实验观察[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(16): 1130-1135. DOI:10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2011.16.014.
- [40] Cai DS, Jin BB, Pei L, et al. Protective effects of penheyclidine hydrochloride on liver injury in a rat cardiopulmonary bypass model [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27 (9): 824-828. DOI:10.1097/EJA.0b013e32833b650f.

(本文编辑:孙婷)