

帕瑞昔布钠对脓毒症大鼠肠系膜微循环的影响

刘志慧¹ 于泳浩² 李佩铂¹

¹包头市中心医院麻醉科 014040; ²天津医科大学总医院麻醉科 300052

通信作者:刘志慧, Email: 15049343239@163.com

【摘要】目的 观察帕瑞昔布钠对脓毒症大鼠肠系膜微循环的影响。**方法** 将 32 只 Wistar 大鼠按随机数字表法分为 4 组(每组 8 只):假手术组(Sham 组)、假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组(SP 组)、脓毒症组[盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)组]、脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组(CP 组)。利用 CLP 法建立脓毒症大鼠模型后 20 min,向 SP 组和 CP 组大鼠腹腔注射帕瑞昔布钠,每 12 h 重复注射 1 次,共 2 次。给予 Sham 组和 CLP 组大鼠腹腔注射等量的生理盐水。大鼠颈动脉进行插管以连续监测基础血流动力学(MAP、心率),于造模后 0、6、12 h 行血气分析,测定小肠肠系膜的微循环变化[总血管密度(total vessel density, TVD)、灌注血管密度(perfused vessel density, PVD)、灌注血管比例(proportion of perfused vessel, PPV)及微血管血流指数(microcirculatory flow index, MFI)]。**结果** 与 CLP 组比较,CP 组在造模后 2、4、6、8 h MAP 明显升高,心率明显降低($P<0.05$);CP 组在造模后 6、12 h 动脉血 pH 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显升高, PaCO_2 和乳酸水平降低($P<0.05$);CP 组在造模后 6、12、24 h 肠系膜 TVD、PVD、MFI 明显升高($P<0.05$)。**结论** 帕瑞昔布钠对脓毒症大鼠的肠系膜微循环的改善有显著作用,可增加脓毒症时肠系膜微循环 TVD、PVD、MFI。

【关键词】 脓毒症; 帕瑞昔布钠; 微循环

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2017BS0802)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.002

Effects of parecoxib on mesenteric microcirculation in a rat model of sepsis

Liu Zhihui¹, Yu Yonghao², Li Peibo¹

¹Department of Anesthesiology, Baotou Central Hospital, Baotou 014040, China; ²Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Liu Zhihui, Email: 15049343239@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of parecoxib on mesenteric microcirculation in sepsis rats. **Methods** Thirty-two Wistar rats were randomly assigned into 4 groups ($n=8$): sham operation group (group Sham), sham+10 mg/kg parecoxib group (group SP), sepsis group [group cecal ligation and puncture procedure (CLP)], CLP+10 mg/kg parecoxib group (group CP). CLP was applied to induce sepsis. Rats were injected parecoxib by intraperitoneal at 20 min after CLP or sham operation, injection was repeated every 12 h, twice in all. Rats in sham group and CLP group were given intraperitoneal injection of the same amount of saline. The changes of hemodynamics and blood gas were measured. Moreover, the mesenteric microcirculation, including perfused vessel density (PVD), total vessel density (TVD), proportion of perfused vessel (PPV) and microcirculation flow index (MFI) of rats with sepsis were detected after CLP or sham operation. **Results** Compared with CLP group, Parecoxib treatment markedly improve hemodynamics, increasing MAP and reducing heart rate in group CP at 2, 4, 6 h and 8 h after modeling ($P<0.05$). It can effectively improve the blood gas index of sepsis rats, arterial blood pH and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increased significantly, PaCO_2 and lactic acid decreased significantly in group CP at 6, 12 h and 24 h after modeling ($P<0.05$). Parecoxib treatment markedly improve the mesenteric microcirculation and increase the TVD, PVD and MFI in group CP at 6, 12 h and 24 h after modeling ($P<0.05$). **Conclusions** Parecoxib sodium treatment may improve mesenteric microcirculation in septic rats, increase the density of TVD, PVD and MFI.

【Key words】 Sepsis; Parecoxib; Microcirculation

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia (2017BS0802)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.002

微循环障碍是脓毒症的始动因素,且微循环低灌注可一直持续至全身血流动力学各参数纠正后及氧供恢复正常后^[1]。肠道血流在脓毒症休克时最早发生

变化,通过监测微循环的变化,早期改善微循环的治疗与器官功能的恢复直接相关^[2]。研究表明,脓毒症早期出现肠黏膜屏障损伤与花生四烯酸(arachidonic

acid, AA) 代谢紊乱致血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)/前列腺素 (prostaglandin I_2 , PGI_2) 平衡失调引起微血栓形成、肠黏膜微循环障碍有关^[3]; 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是催化 AA 分解的关键限速酶, 通过抑制 COX-2 的表达可能会改善脓毒症早期的微循环灌注^[4]。本研究拟用脓毒症模型观察 COX-2 抑制剂帕瑞昔布钠对脓毒症大鼠肠系膜微循环的影响, 为临床综合治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物选择与分组

健康雄性 Wistar 大鼠 32 只, 18~20 月龄, 体重 550~650 g, 购于中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心。采用随机数字表法分为 4 组 (每组 8 只): 假手术组 (Sham 组)、假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组 (SP 组)、脓毒症组 (CLP 组)、脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组 (CP 组)。本实验经天津医科大学总医院动物管理委员会批准通过。

1.2 CLP 模型建立

术前禁食 12 h, 采用盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 法建立大鼠脓毒症模型^[5,6]。腹腔注射 2% 水合氯醛 (生产批号: 20130117, 天津医科大学总医院药剂科配制) 15 ml/kg 麻醉, 在腹部正中间沿腹白线做一个长 1 cm 的切口, 游离肠系膜和盲肠, 结扎盲肠远端 1/2 处, 在结扎处与盲肠盲端的中点处, 以 22 G 针头贯通穿刺, 挤出粪便少许, 还纳肠段, 依次缝合腹膜和皮肤。皮下注射生理盐水 3 ml/100 g (37 °C) 进行液体复苏。Sham 组大鼠不进行 CLP, SP 组和 CP 组处理与 CLP 组相同。模型建立成功后 20 min, SP 组和 CP 组大鼠经腹腔注射帕瑞昔布钠 (生产批号: G26503, 辉瑞制药有限公司, 美国) 10 mg/kg, Sham 组和 CLP 组均给等量的生理盐水, 每 12 h 重复注射 1 次, 共 2 次。

1.3 基础血流动力学监测及动脉血气测定

基础血流动力学包括心率和 MAP, 选择较细套管针颈动脉插管, 连接动脉换能器连续监测 MAP 和心率, 记录各组大鼠造模后 0、2、4、6、8 h 基础血流动力学参数, 用动脉血气分析仪 (型号: GEM Premier 3000, 美国实验仪器公司, 美国) 测定造模后 0、6、12 h 的血气分析结果并记录。每次取血后给予相同剂量生理盐水进行补液复苏。

1.4 肠系膜微循环的测定

使用 2% 水合氯醛 15 ml/kg 深麻醉后, 在腹部

正中做 4 cm 的切口 (将原有切口延长), 将大鼠放置于动物恒温手术台上, 轻柔地将接近回盲部的部分回肠取出置于腹外 (远离感染灶), 并暴露出肠系膜, 把暴露的肠系膜展平浸入 37 °C 恒温水浴盘中的一圆形透明平板上。采用旁流暗视野 (sidestream dark field, SDF) 成像技术观察各组大鼠造模后 6、12、24 h 肠系膜微循环动态变化。

1.5 肠系膜微循环的分析

采集肠系膜微循环图像, 采用 AVA4.0 软件进行分析, 记录肠系膜总血管密度 (total vessel density, TVD)、灌注血管密度 (proportion of perfused vessel, PVD)、灌注血管比例 (perfused vessel density, PPV) 及微血管血流指数 (microcirculatory flow index, MFI)。将采集的肠系膜微循环视频进行分析, 采用半定量评分表进行评分 (无血流动为 0 分, 间歇血流动为 1 分, 缓慢、持续的血流动为 2 分, 快速、持续的血流动为 3 分, 高动力血流动为 4 分), 分为四个象限, 取每个象限的所有血管。取 3 幅图像评分的平均值。PPV 为流速为 2 分和 3 分的血管占总血管的百分比^[7]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理, 正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学的变化

与 Sham 组比较, CLP 组和 CP 组在造模后 2、4、6、8 h MAP 明显降低 ($P < 0.05$), 心率明显升高 ($P < 0.05$)。与 CLP 组比较, CP 组在造模后 2、4、6、8 h MAP 明显升高, 心率明显降低 ($P < 0.05$, 表 1、表 2)。

2.2 血气分析测定

与 Sham 组比较, CLP 组和 CP 组在造模后 6、12 h 动脉血 pH 和 PaO_2/FiO_2 明显降低 ($P < 0.05$), 动脉血 $PaCO_2$ 和乳酸水平明显升高 ($P < 0.05$)。与 CLP 组比较, CP 组在造模后 6、12 h 动脉血 pH 和 PaO_2/FiO_2 明显升高 ($P < 0.05$), 动脉血 $PaCO_2$ 和乳酸水平明显降低 ($P < 0.05$, 表 3~表 6)。

2.3 肠系膜微循环指标

与 Sham 组比较, CLP 组在造模后 6、12、24 h PVD、TVD、PPV、MFI 明显降低 ($P < 0.05$)。与 CLP 组比较, CP 组在造模后 6、12、24 h 的 TVD、PVD、MFI 明显升高 ($P < 0.05$, 表 7)。

表 1 4 组大鼠不同时点 MAP 比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	造模后 0 h	造模后 2 h	造模后 4 h	造模后 6 h	造模后 8 h
Sham 组	8	120.8±0.5	121.8±0.5	121.5±0.6	122.0±0.4	122.5±0.8
SP 组	8	122.0±0.9	122.5±0.3	123.5±0.9	121.5±0.6	123.0±0.4
CLP 组	8	120.8±0.5	101.0±1.5 ^a	91.3±1.7 ^a	86.3±2.8 ^a	64.5±2.1 ^a
CP 组	8	121.0±0.4	109.7±0.8 ^{ab}	102.8±2.3 ^{ab}	97.3±1.1 ^{ab}	86.5±3.1 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a*P*<0.05;与 CLP 组比较,^b*P*<0.05;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP:盲肠结扎穿孔

表 2 4 组大鼠不同时点心率比较(次/min, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	造模后 0 h	造模后 2 h	造模后 4 h	造模后 6 h	造模后 8 h
Sham 组	8	304.5±1.6	303.0±1.1	304.5±1.6	304.5±1.6	306.0±2.0
SP 组	8	303.3±2.0	306.5±0.7	305.3±1.1	306.8±0.9	307.0±0.9
CLP 组	8	305.0±1.8	398.3±3.1 ^a	496.8±4.9 ^a	532.5±13.8 ^a	538.3±6.4 ^a
CP 组	8	305.3±1.9	358.3±3.1 ^{ab}	408.5±3.1 ^{ab}	407.5±3.2 ^{ab}	402.5±8.5 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a*P*<0.05;与 CLP 组比较,^b*P*<0.05;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP:盲肠结扎穿孔

表 3 4 组大鼠不同时点动脉血气分析 pH 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	造模后 0 h	造模后 6 h	造模后 12 h
Sham 组	8	7.403 0±0.002 0	7.412 9±0.005 0	7.415 1±0.003 0
SP 组	8	7.403 1±0.002 0	7.413 0±0.005 1	7.413 2±0.005 1
CLP 组	8	7.403 1±0.002 0	7.297 8±0.008 9 ^a	7.117 8±0.014 9 ^a
CP 组	8	7.403 1±0.002 0	7.369 9±0.008 5 ^{ab}	7.294 9±0.015 8 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a*P*<0.05;与 CLP 组比较,^b*P*<0.05;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP:盲肠结扎穿孔

表 4 4 组大鼠不同时点 PaO₂/FiO₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	造模后 0 h	造模后 6 h	造模后 12 h
Sham 组	8	450.0±2.0	452.8±1.6	457.5±0.7
SP 组	8	451.0±1.4	453.0±1.8	455.8±1.9
CLP 组	8	454.8±1.7	303.5±6.4 ^a	183.5±8.5 ^a
CP 组	8	454.3±2.5	370.0±9.1 ^{ab}	300.0±8.2 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a*P*<0.05;与 CLP 组比较,^b*P*<0.05;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;PaO₂/FiO₂:动脉血氧分压/吸入氧浓度;CLP:盲肠结扎穿孔

表 5 4 组大鼠不同时点动脉血 PaCO₂ 比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	造模后 0 h	造模后 6 h	造模后 12 h
Sham 组	8	40.8±0.5	41.5±0.3	42.5±0.3
SP 组	8	40.5±0.3	41.5±0.3	42.2±0.6
CLP 组	8	40.5±0.6	46.2±0.6 ^a	57.5±1.0 ^a
CP 组	8	40.5±0.6	43.2±1.2 ^{ab}	47.0±0.9 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a*P*<0.05;与 CLP 组比较,^b*P*<0.05;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;PaCO₂:动脉血二氧化碳分压;CLP:盲肠结扎穿孔;1 mmHg=0.133 kPa

表 6 4 组大鼠不同时点动脉血乳酸水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	造模后 0 h	造模后 6 h	造模后 12 h
Sham 组	8	1.13±0.03	1.15±0.03	1.15±0.03
SP 组	8	1.13±0.03	1.15±0.03	1.15±0.03
CLP 组	8	1.18±0.03	2.05±0.16 ^a	5.40±0.25 ^a
CP 组	8	1.15±0.03	1.58±0.05 ^{ab}	2.73±0.19 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a*P*<0.05;与 CLP 组比较,^b*P*<0.05;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP:盲肠结扎穿孔

3 讨论

微循环的持续改变与脓毒性休克的发病率和病死率密切相关,传统的休克监测常依赖观察患者的神志、皮肤颜色、体温、血压及尿量等指标,但微循环的灌注改变可早发于、独立于全身血流动力学状态,仅以全身血流动力学监测指标评估全身的情况是不全面的,以上指标也不能准确反映微循环的灌注。研究表明,在脓毒症早期的目标导向性治疗中,微循环灌注早期的改善与器官功能的恢复直接相关^[2]。因

表 7 4 组大鼠肠系膜微循环指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	动物数(只)	造模后 6 h	造模后 12 h	造模后 24 h
PVD(mm/mm ²)	Sham 组	8	20.05±0.09	19.29±0.36	20.13±0.49
	SP 组	8	20.00±0.07	20.00±0.58	19.75±0.24
	CLP 组	8	11.85±0.31 ^a	10.51±0.38 ^a	8.90±0.29 ^a
	CP 组	8	15.55±0.36 ^{ab}	14.84±0.30 ^{ab}	13.61±0.21 ^{ab}
TVD(mm/mm ²)	Sham 组	8	21.5±0.5	21.5±0.3	21.5±0.9
	SP 组	8	21.5±0.9	21.8±0.9	21.4±0.4
	CLP 组	8	14.6±0.7 ^a	12.9±0.5 ^a	12.6±0.5 ^a
	CP 组	8	17.2±0.7 ^{ab}	17.3±0.6 ^{ab}	17.4±0.4 ^{ab}
PPV(%)	Sham 组	8	0.933±0.020	0.900±0.029	0.939±0.031
	SP 组	8	0.934±0.038	0.919±0.013	0.925±0.027
	CLP 组	8	0.814±0.055 ^a	0.813±0.028 ^a	0.708±0.023 ^a
	CP 组	8	0.904±0.038	0.858±0.023	0.781±0.009 ^a
MFI	Sham 组	8	2.83±0.08	2.67±0.08	0.67±0.08
	SP 组	8	2.83±0.08	2.80±0.07	2.67±0.08
	CLP 组	8	1.75±0.14 ^a	1.67±0.08 ^a	1.42±0.07 ^a
	CP 组	8	2.33±0.08 ^{ab}	2.25±0.14 ^{ab}	2.00±0.14 ^{ab}

注:与 Sham 组比较,^a $P<0.05$;与 CLP 组比较,^b $P<0.05$;Sham 组:假手术组;SP 组:假手术+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;CLP 组:脓毒症组;CP 组:脓毒症+10 mg/kg 帕瑞昔布钠组;TVD:总血管密度;PVD:灌注血管密度;PPV:灌注血管比例;MFI:微血管血流指数;CLP:盲肠结扎穿孔

此,对脓毒症患者早期微循环灌注的评估已经成为临床上关注的重点。脓毒症微循环功能障碍的特征性表现为功能性毛细血管密度降低,血流分布不均一及微循环通透性增高。局部毛细血管的灌注降低,另一些部位的毛细血管灌注正常或异常升高,微循环血流的非均质分布及氧向组织细胞的弥散距离增加,导致氧摄取异常及组织细胞缺氧,机体出现低灌注综合征,血管舒张导致持续动脉低血压。组织在低灌注即刻会发生缺血/缺氧性损伤,恢复血流后,组织再次发生缺血/再灌注损伤。因此,在脓毒症早期,能否尽快恢复机体组织的氧供需平衡,能否尽早恢复微循环灌注及预防微循环功能障碍与降低病死率密切相关。

肠道血流在脓毒症休克时最早发生变化,脓毒症休克时,全身有效循环血量明显降低,机体缺血/缺氧使血液重新分配,为保证心、脑等重要器官的灌注,肠系膜血管收缩,肠道血流明显减少。为尽量减少外界环境(如温度)对肠道微循环的影响,且避免切开肠道使肠道内容物污染腹腔导致感染中毒性休克而影响本实验结果,所以本研究将肠系膜微循环作为微循环的监测靶点,微循环的监测采用 SDF 成像技术。SDF 技术是以频闪观测仪的发光二极管(LED)作为光源,数个 LED 排列在探测器末端,发出(540±50) nm(绿色)光,独立的极化光源直接射入更深的微循环内部组织,它对微血管中的白

细胞和红细胞分辨率更高,且可监测更深的毛细血管。但它仅有一个偏振镜,其成像是通过与视频帧速率同步的 LED 光照来改进。以半定量分析来分析 SDF 成像结果的数据:血管直径 [大血管(L) 51~100 μm ,中血管(M) 26~50 μm ,小血管(S) 10~15 μm],血流(3,持续流动;2,缓慢流动;1,间歇流动;0,无血流)。观察尽量多的血管来计数。根据血流速度和血流直径,给每个象限评分,MFI 为平均分。最后使用 AVA 软件分析 SDF 的数据。机器将建立一个有视频序列的详细的统计指数,包括了各个血流参数。经过图像处理软件进行半自主化血管识别,然后自动形成血管图像,比在实物拍摄时更加清晰,便于血管类型的分析,并测量出血管直径,同时建立一个 d-t 坐标(t 为时间,d 为一个毛细血管片段的距离),从而获得毛细血管内红细胞血流动力学参数。SDF 是用于器官内微循环观察的新技术,由于其能直接观察活体微循环,并通过半定量分析计算 TVD、PVD 和 PPV,还可进一步计算 MFI 和不均质指数等参数,是目前较为理想的微循环功能评价方法。

PGI₂ 和细胞因子在内毒素诱导的心血管衰竭的机制中起着非常重要的作用,研究表明选择性 COX-2 抑制剂罗非昔布能够减弱脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的心率升高和 MAP 下降,并且降低血浆和器官 LPS 诱导的 PGI₂ 水平的

升高^[8]。选择性 COX-2 抑制剂 NS-398 和 SC-58635 不能减轻内毒素引起的循环衰竭和多器官功能障碍综合征,选择性 COX-2 抑制剂尼美舒利能显著降低内毒素诱导的血浆和心肌 TNF- α 的表达水平。尼美舒利还可通过降低 p-65 核水平减少 NF- κ B 激活,对内毒素引起的血流动力学的改变和病死率有保护作用^[9]。脓毒症时炎症因子的水平增加导致血管内皮功能的损伤。Tunctan 等^[10]研究发现,COX-2 特异性抑制剂 NS-398 能够预防 LPS 诱导的脓毒性休克大鼠的低血压,其机制可能是降低了前列腺素类物质和一氧化氮的生成。本研究显示,帕瑞昔布钠治疗脓毒症大鼠与 CLP 组比较,心率增加幅度与血压下降幅度均减少,与之前的相关研究结果一致。

本研究发现,CP 组与 CLP 组比较,TVD、PVD、MFI 均增加,表明帕瑞昔布钠可改善脓毒症大鼠肠系膜微循环。脓毒症早期出现肠黏膜屏障损伤与 AA 代谢紊乱致 TXA₂/PGI₂ 平衡失调引起微血栓形成、肠黏膜微循环障碍有关^[3]。TXA₂ 与 PGI₂ 是前列腺素类物质,是一对重要的缩/舒血管活性物质,在调节微循环方面起着重要的作用。而 COX-2 是炎症反应中催化 AA 分解为 TXA₂ 和 PGI₂ 等前列腺素类过程中的关键限速酶,TNF- α 、IL-1、NF- κ B 及 LPS 等可刺激其高表达,且其对多种炎症介质有调控作用,说明 COX-2 是一种重要的前炎症介质,是启动炎症反应的关键酶^[11-13]。帕瑞昔布钠是 COX-2 特异性抑制剂,减轻炎症因子释放引起的 TXA₂/PGI₂ 平衡失调,从而改善了脓毒症引起的微循环障碍。

综上所述,帕瑞昔布钠可能对脓毒症大鼠的肠系膜微循环的改善有显著作用,可增加脓毒症时肠系膜微循环 TVD、PVD、MFI,但其具体机制仍有待进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis [J]. Crit Care, 2005, 9 (Suppl 4): S20-S26. DOI:10.1186/cc3744.

[2] Bozza FA, Carnevale R, Japiassú AM, et al. Early fluid resuscita-

tion in sepsis: evidence and perspectives [J]. Shock, 2010, 34 (Suppl 1): 40-43. DOI:10.1097/SHK.0b013e3181e7e6 68.

[3] Crofford LJ, Wilder RL, Ristimäki AP, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids [J]. J Clin Invest, 1994, 93(3): 1095-1101. DOI:10.1172/JCI117060.

[4] Moses T, Wagner L, Fleming SD. TLR4-mediated Cox-2 expression increases intestinal ischemia/reperfusion-induced damage[J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(4): 971-980. DOI:10.1189/jlb.0708396.

[5] Skrupky LP, Kerby PW, Hotchkiss RS. Advances in the management of sepsis and the understanding of key immunologic defects [J]. Anesthesiology, 2011, 115(6): 1349-1362. DOI:10.1097/ALN.0b013e31823422e8.

[6] Jeschke MG, Herndon DN, Finnerty CC, et al. The effect of growth hormone on gut mucosal homeostasis and cellular mediators after severe trauma [J]. J Surg Res, 2005, 127 (2): 183-189. DOI:10.1016/j.jss.2005.02.008.

[7] Turek Z, Cerný V, Parížková R. Noninvasive in vivo assessment of the skeletal muscle and small intestine serous surface microcirculation in rat: sidestream dark-field (SDF) imaging [J]. Physiol Res, 2008, 57(3): 365-371. DOI:10.1108/095447805 10603152.

[8] Höcherl K, Dreher F, Kurtz A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cardiovascular failure [J]. Hypertension, 2002, 40 (6): 947-953. DOI:10.1161/01.HYP.0000 041221.13644.B9.

[9] Azab AN, Kobal S, Rubin M, et al. Effects of nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cardiovascular alterations in endotoxemia [J]. Cardiology, 2005, 103 (2): 92-100. DOI:10.1159/000082470.

[10] Tunctan B, Sari AN, Kacan M, et al. NS-398 reverses hypotension in endotoxemic rats: contribution of eicosanoids, NO, and peroxynitrite [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2013, 104-105: 93-108. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2012.08.007.

[11] Weaver SA, Russo MP, Wright KL, et al. Regulatory role of phosphatidylinositol 3-kinase on TNF- α -induced cyclooxygenase 2 expression in colonic epithelial cells [J]. Gastroenterology, 2001, 120(5): 1117-1127. DOI:10.1053/gast.2001.23257.

[12] Lim JW, Kim H, Kim KH. Nuclear factor- κ B regulates cyclooxygenase-2 expression and cell proliferation in human gastric cancer cells [J]. Lab Invest, 2001, 81 (3): 349-360. DOI: 10.1038/labinvest.3780243.

[13] Ruh J, Vogel F, Schmidt E, et al. Effects of hydrogen peroxide scavenger catalase on villous microcirculation in the rat small intestine in a model of inflammatory bowel disease[J]. Microvasc Res, 2000, 59(3): 329-337. DOI:10.1006/mvres.1999.2201.

(本文编辑:祁寒)