

氧化应激在创伤性脑损伤诱发 急性肺损伤中的研究进展

李响,张艺,王雪纯,徐梦超,王月兰

(山东大学附属省立医院麻醉科,山东 济南 250021)

摘要:创伤性脑损伤是全球性的重大公共健康问题,其诱发的急性肺损伤日益引起重视。创伤性脑损伤诱发的急性肺损伤是一个多因素、多机制的复杂病理状态,其有效管理要求对创伤性脑损伤和急性肺损伤之间的相互作用有深入理解。本文从氧化应激诱发肺泡-毛细血管屏障损害、肺部炎症以及加重凝血功能障碍三个方面对创伤性脑损伤诱发急性肺损伤的研究进展进行总结;同时探讨右美托咪定、胃泌素、虎杖苷以及伊诺肝素等药物的潜在治疗作用,为临床预防和治疗创伤性脑损伤诱发的急性肺损伤提供研究基础和理论指导。

关键词:创伤性脑损伤;急性肺损伤;氧化应激;肺泡-毛细血管屏障;细胞凋亡

中图分类号:R563

文献标志码:A

Research progress on oxidative stress in acute lung injury induced by traumatic brain injury

LI Xiang, ZHANG Yi, WANG Xuechun, XU Mengchao, WANG Yuelan

(Department of Anesthesiology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Traumatic brain injury represents a significant global public health concern, with its associated acute lung injury gaining increased attention. The pathogenesis of acute lung injury induced by traumatic brain injury is complex, involving multiple factors and mechanisms. Effective management requires a comprehensive understanding of the interplay between traumatic brain injury and acute lung injury. This article summarizes recent advances in understanding how oxidative stress induces damage to the alveolar-capillary barrier, as well as its role in promoting pulmonary inflammation and exacerbating coagulation dysfunction in acute lung injury induced by traumatic brain injury. Additionally, it explores the potential therapeutic effects of agents such as dexmedetomidine, gastrin, polydatin, and enoxaparin, providing a foundation for future clinical strategies aimed at the prevention and treatment of acute lung injury induced by traumatic brain injury. These insights offer valuable theoretical guidance for clinicians in improving patient outcomes.

Key words: Traumatic brain injury; Acute lung injury; Oxidative stress; Alveolar-capillary barrier; Apoptosis

创伤性脑损伤是一种严重危及生命的医疗状况,其高发病率和死亡率引发了广泛关注^[1]。除原发性颅脑损伤外,创伤性脑损伤还可能导致肺脏、肠道、肝脏或肾脏等继发性器官损伤,严重影响患者预后^[2-5]。急性肺损伤作为创伤性脑损伤常见的并发症,是其预后不良的独立危险因素;创伤性脑损伤诱

发的急性肺损伤不仅损害肺脏,还可能加重脑部神经源性损伤,进一步恶化患者病情,显著增加了患者的死亡率。

目前创伤性脑损伤诱发急性肺损伤的具体发病机制尚未完全明确,且缺乏有效的治疗药物^[6],但研究表明,这一过程的发生发展与肺部炎症反应、血

脑脊液屏障和肺泡-毛细血管屏障的破坏以及凝血功能障碍密切相关,氧化应激在创伤性脑损伤后急性肺损伤的发展中扮演关键角色。因此,本文通过探讨氧化应激在创伤性脑损伤诱发急性肺损伤中的研究进展及潜在的治疗手段,为未来的研究方向和临床治疗提供理论指导。

1 氧化应激与肺泡-毛细血管屏障受损

创伤性脑损伤发生后,颅内压的突然增高引起交感神经过度激活,进而导致大量儿茶酚胺释放^[5,7]。血管内压力的骤然增加使得肺泡-毛细血管屏障破裂,诱发神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE),并成为创伤性脑损伤后急性肺损伤的直接诱因^[8];损伤脑组织中的小胶质细胞和星形胶质细胞会产生促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)以及高迁移率蛋白 B1(high mobility group box1, HMGB1)和炎症小体,这些因子通过受损的血-脑脊液屏障进入血液循环并扩散至全身。

TNF 激活内源性氧化酶系统,如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,从而增强活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,IL-1 和 IL-6 则通过刺激多种炎症介质的释放加重细胞内 ROS 水平,IL-8 具有中性粒细胞趋化作用,能活化中性粒细胞使其释放 ROS,加重氧化应激水平。氧化应激能诱发肺组织细胞膜脂质过氧化并引起细胞凋亡和焦亡^[9]。

炎症介质 HMGB1 和炎症小体通过细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的形式从受损的大脑中释放^[10],引起肺部炎症反应和中性粒细胞、巨噬细胞的浸润,其中, HMGB1 通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体以及炎症小体活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1),引起肺组织内皮细胞和上皮细胞的焦亡。细胞焦亡是一种炎症性细胞死亡方式,当细胞收到不同病原信号时,会产生不同炎症小体。炎症小体通过激活 Caspase-1,促使焦孔素 D 在细胞膜上形成孔洞,释放炎症细胞因子,引起促炎形式的细胞死亡。

Kerr 等^[11]研究证明, EVs 携带并递送炎症体蛋白,通过引起肺内皮细胞焦亡来破坏肺泡-毛细血管屏障的完整性,增加肺血管通透性,导致肺水肿以及炎症细胞和促炎因子的渗透,从而加重肺损伤。

创伤性脑损伤后过度的氧化应激和高浓度谷胱氨酸诱导产生的过量 ROS,通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3,也会引起肺内皮细胞、上皮细胞的凋亡^[12-13],抗氧化应激的核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路在创伤性脑损伤诱发的急性肺损伤中具有保护作用,进一步强调了氧化应激在创伤性脑损伤后急性肺损伤发展中的关键作用^[14];Zhao 等^[15]研究发现,存在于 EVs 中的细胞外线粒体通过引起氧化应激,激活核转录因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,诱导细胞凋亡并降低紧密连接蛋白的表达,增加内皮细胞的渗漏。

创伤性脑损伤后,各种炎症因子的释放以及 EVs 携带的 HMGB1、炎症小体、细胞外线粒体都参与了氧化应激引起的肺泡-毛细血管屏障渗漏,无论是细胞焦亡、凋亡还是细胞膜脂质过氧化,都会引起肺组织损伤和肺泡-毛细血管屏障的破坏,肺泡-毛细血管屏障由肺泡上皮 I 型和 II 型细胞以及内皮细胞组成,是维持正常气体交换必不可少的结构^[16],其破坏是急性肺损伤的重要病理特征^[10],进一步加重创伤性脑损伤后 NPE 引起的呼吸道感染、急性呼吸窘迫综合征和吸入性肺炎等^[16]呼吸系统并发症。因此,有效减轻氧化应激是改善创伤性脑损伤后急性肺损伤患者预后的关键因素。

2 氧化应激与炎症反应

创伤性脑损伤引起的氧化应激破坏肺泡-毛细血管屏障,是肺部炎症反应发生发展的基础。炎症反应是急性肺损伤的中心环节^[9],其导致的肺组织损伤会加重患者缺氧和多器官功能障碍,在创伤性脑损伤后急性肺损伤的发生发展中起关键作用。

HMGB1 是氧化应激后肺组织炎症反应的关键调节因子,通常定位在细胞核中,是一种充当 DNA 伴侣的染色体蛋白,在细胞坏死或被乙酰化时主动或被动释放^[17]。在细胞外, HMGB1 作为损伤相关分子模式的典型代表,可与肺组织上皮细胞、血管内皮细胞以及巨嗜细胞中大量表达的模式识别受体如晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)、Toll 样受体 2(toll-like receptor 2, TLR2)、Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)等结合。HMGB1-RAGE 通路可以通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 产生 ROS,激活 NF- κ B,引起炎症介质 TNF、IL-6、 γ 干扰素(inter-

feron- γ , IFN- γ)和趋化因子的表达^[18]。HMGB1还通过募集和激活中性粒细胞与巨噬细胞,诱导细胞焦亡和中性粒细胞诱捕网形成,调节肺部炎症反应。

黑色素瘤缺失蛋白2是一种DNA感受器,能识别异常的DNA,并触发炎症反应。黑色素瘤缺失蛋白2通过招募凋亡相关斑点样蛋白完成炎症小体组装。创伤性脑损伤后, EVs携带的HMGB1与黑色素瘤缺失蛋白2通过作用于肺泡II型上皮细胞,激活Caspase-1,促进IL-1 β 和IL-18成熟^[19-21],加重肺部的炎症反应。

谷氨酸是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质。但高血液谷氨酸浓度与炎症反应密切相关并介导兴奋性毒性损伤。谷氨酸受体广泛分布在肺泡上皮细胞、支气管平滑肌细胞和血管内皮细胞上^[22-24],正常情况下,肺泡-毛细血管屏障保护肺组织细胞不与血液中的谷氨酸直接接触。研究显示,静脉注射谷氨酸会增加氧化应激水平,引起烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性增加,并提高TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 和NO的水平。表明高浓度血液谷氨酸会增加细胞的氧化应激和炎症水平。创伤性脑损伤后,肺水肿和肺部血管通透性升高以及肺泡-毛细血管屏障受损使得高浓度的血谷氨酸能直接作用于肺血管内皮细胞、肺泡上皮细胞,引起氧化应激的同时诱导中性粒细胞迁移,进一步释放谷氨酸,增加内皮屏障的通透性,造成肺组织损伤的恶性循环^[25-26]。

S100 β ,一种钙离子结合蛋白,主要存在于中枢神经系统的星形胶质细胞和少突胶质细胞中。血-脑脊液屏障受损使其进入血液循环,作为中枢神经系统损伤的特异性指标,S100 β 的活化会激活氧化应激反应,引起脑组织和肺组织炎症反应。研究表明,S100 β 引起ROS过量释放,诱导肺泡I型细胞释放促炎细胞因子,加重炎症反应^[6]。

中性粒细胞诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)形成是中性粒细胞的一种炎性死亡方式,中性粒细胞通过释放由染色质和细胞内颗粒体蛋白组成的NETs来杀死病原体。但过度形成的NETs可能加重肺部炎症^[27]。有研究表明,NETs在无茵炎症中释放,促进血栓形成,介导组织损伤;并促进巨噬细胞向M1型极化,增加肺内皮细胞的通透性,导致肺功能障碍。创伤性脑损伤后,过量的ROS,可能引起NETs的过度形成,对肺组织造成损伤而非保护作用^[28]。

创伤性脑损伤后,在肺泡-毛细血管屏障破坏的基础上, EVs的释放、血液谷氨酸的升高,S100家族尤其S100 β 的活化引发肺组织细胞氧化应激产

生过量ROS,造成促炎细胞因子的释放和NETs的过度形成,引发炎症反应。炎症反应则与氧化应激相互作用,形成恶性循环。因此,靶向HMGB1的释放和其与受体的结合、降低创伤性脑损伤后早期血液谷氨酸浓度或拮抗其效应、抑制创伤性脑损伤后S100家族蛋白的活化或阻断其效应,以及减少NETs形成,对改善创伤性脑损伤后急性肺损伤患者的预后具有重要意义。

3 氧化应激与凝血功能障碍

创伤性脑损伤后,应激反应导致大量肾上腺素和去甲肾上腺素以及皮质醇释放。肾上腺素和去甲肾上腺素不仅提高血压和心率,还能激活血小板促进凝血;皮质醇增加血浆中凝血因子的水平,降低纤溶活性,增加凝血倾向。

创伤性脑损伤后,氧化应激引发的自由基和反应性氧化物质如过氧化氢、超氧阴离子直接损伤血管内皮细胞和血小板,导致血小板异常激活和聚集,内皮细胞的功能障碍会扰乱凝血因子的稳态释放和调节,引起局部微血栓的形成甚至弥散性血管内凝血;凝血因子耗竭导致的纤维蛋白溶解会引发出血^[29-30]。脑源性微泡可以通过受损的血-脑脊液屏障进入血液循环,其表面富含组织因子,介导凝血并引起纤维蛋白沉积^[31]和血小板聚集^[32],导致肺组织局部气体交换障碍;微泡中富含线粒体,其表面富含的磷脂酰丝氨酸可与血小板中的CD36结合,并以ROS依赖的方式激活血小板,形成中间表型。中间表型的血小板释放血管性血友病因子,血管性血友病因子通过其A1结构域与血小板结合,造成凝血功能障碍。氧化应激引起炎症介质如IL-1 β 、TNF- α 的释放也能促进血小板的活化,增加血栓形成风险。

凝血功能障碍改变了肺部通气/血流比,增加了肺部无效腔,导致低氧血症和气体交换障碍,进一步加重了肺损伤。改善患者凝血功能和血液高凝状态对预防创伤性脑损伤后急性肺损伤具有重要意义。

4 创伤性脑损伤后急性肺损伤的药物治疗

创伤性脑损伤后急性肺损伤患者的治疗,优先考虑减弱氧化应激与炎症反应的相互作用,减轻肺泡-毛细血管屏障和肺组织损伤;同时预防创伤性

脑损伤后交感神经的过度激活、神经递质过量释放引起的神经源性肺水肿以及氧化应激造成的凝血障碍和高凝状态。了解创伤性脑损伤后急性肺损伤发

病机制以及实施有效的药物干预措施对改善患者预后至关重要。见图 1。

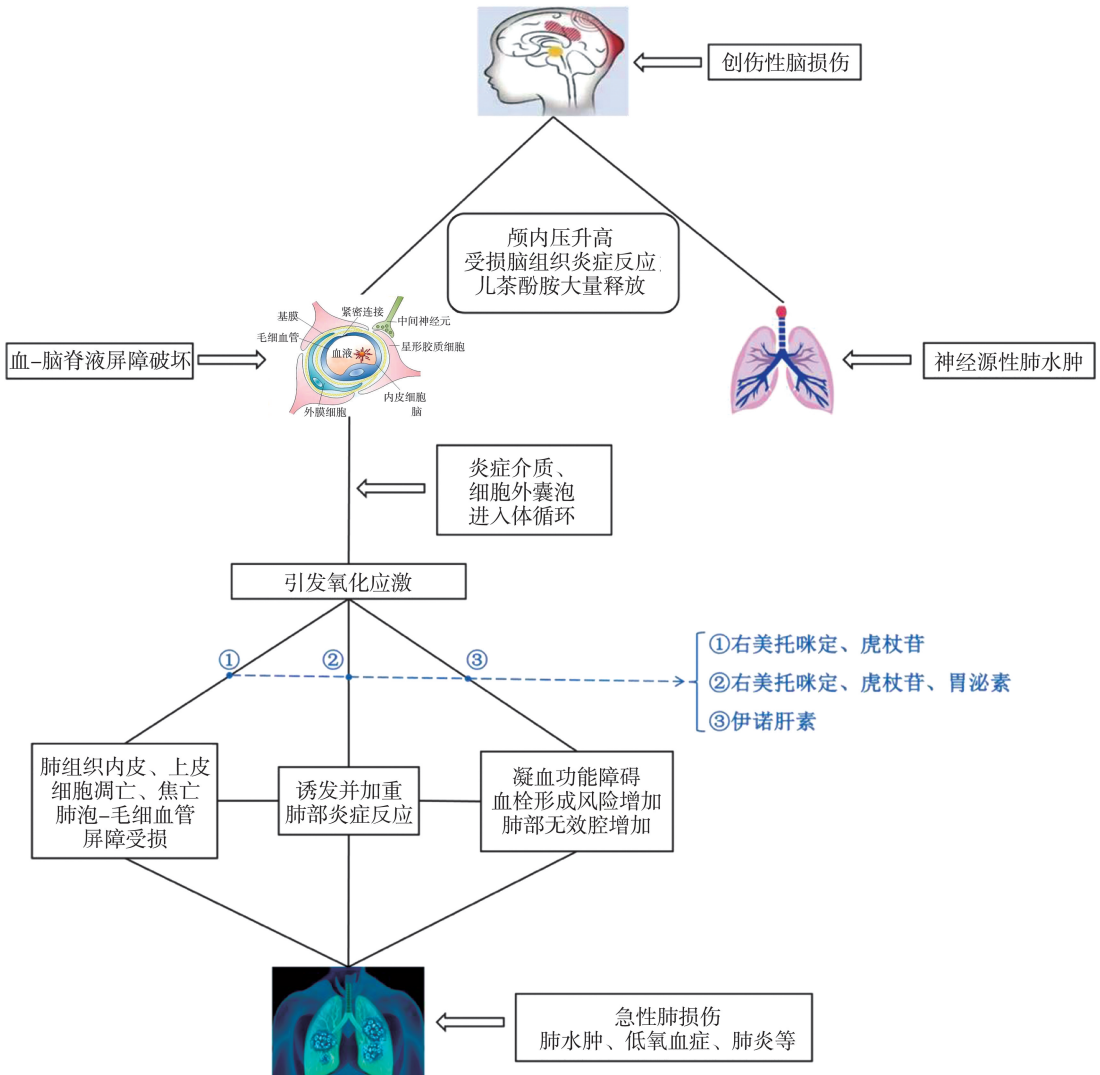


图 1 创伤性脑损伤后急性肺损伤发病机制及药物干预措施

Figure 1 Pathogenesis of acute lung injury following traumatic brain injury and pharmacological interventions

4.1 右美托咪定

右美托咪定作为经典的 α_2 肾上腺素受体激动剂,在临床上常被用来进行镇静、镇痛和降压,其通过 TLR4/MAPK 信号通路降低肺组织中髓过氧化物酶的活化,可减少中性粒细胞浸润。并通过降低 TNF- α 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 的浓度,抑制 HMGB1 介导的 TLR4/NF- κ B 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 途径,改善肺部充血和水肿,减轻肺部炎症与肺损伤^[33-35]。右美托咪定通过激活 α_2 受体下游的蛋白激酶 B 信号通路,增加肺组织内磷酸化蛋白激酶 B 的表达,降低线粒体内 ROS 表达和线粒体内 DNA 含量,减轻氧化应激诱导的细胞凋亡^[2,36],ROS 水平的下降同时降低中性粒细胞的浸润,减轻炎症水平。右美托咪定还增加迷走神经张

力,有助于拮抗过度兴奋的交感神经。

右美托咪定通过直接抑制炎症反应发生、抗氧化应激以及抗交感活性产生肺组织保护作用,改善神经源性肺水肿、减轻肺组织细胞的凋亡^[37],通过减少中性粒细胞的活化和聚集间接产生抗炎、抗氧化应激的作用,减轻肺组织损伤。作为创伤性脑损伤后急性肺损伤的潜在治疗药物,右美托咪定无临床使用禁忌并在研究中表现出显著的预后优势,但其使用剂量和疗效有待临床研究进一步探索和验证。

4.2 虎杖苷

研究表明,通过抑制 S100 β 的活化促进肺血管通透性恢复、抑制 NETs 形成,虎杖苷能减轻氧化应激反应、降低炎症细胞因子释放以及改善肺组织损伤^[6]。通过降低促凋亡蛋白 Bax 的表达和凋亡关

键蛋白半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 3 的活性,虎杖苷还增加抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白的表达,抑制细胞凋亡^[38]。虎杖苷的抗氧化应激、抗炎和多器官保护作用对改善创伤性脑损伤后急性肺损伤患者预后尤为重要。

4.3 胃泌素

胃泌素是一种神经内分泌兼胃肠激素,通过抑制 NF- κ B 的磷酸化以降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、髓过氧化物酶的表达,胃泌素能减轻肺部炎症反应和氧化应激。通过增加迷走神经张力,拮抗过度兴奋的交感神经,促进肺血管通透性和肺水肿的改善,胃泌素发挥了肺部保护作用^[39-41]。胃泌素可通过血-脑脊液屏障减轻全身炎症反应和氧化应激,并通过刺激迷走神经减轻肺组织损伤和肺水肿,对改善创伤性脑损伤后急性肺损伤具有重要意义。

4.4 增强细胞自噬

自噬是促进细胞在应激状态下存活的一种动态平衡过程。研究表明,自噬能通过清除受损的线粒体和炎性小体来帮助细胞存活。通过增强细胞保护性 Nrf2 信号通路,抑制炎性细胞因子的产生,Nrf2 通过调节自噬来减弱炎症反应和氧化应激,减轻肺组织损伤和细胞凋亡^[42-43]。因此,增强细胞自噬是创伤性脑损伤后急性肺损伤的潜在治疗手段。

4.5 伊诺肝素

伊诺肝素作为抗凝剂和 EVs 摄取抑制剂,直接改善了创伤性脑损伤后的凝血功能障碍;通过抑制创伤性脑损伤后半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 1 和 IL-1 β 的表达,伊诺肝素减少炎性细胞的浸润,减轻肺组织的损伤^[44-45]。伊诺肝素是改善创伤性脑损伤后急性肺损伤患者预后关键的治疗药物。

5 总结与展望

创伤性脑损伤后血-脑脊液屏障的破坏和儿茶酚胺的大量释放,引起 NPE 和肺血管通透性的改变;损伤脑组织释放炎症介质、EVs、活化的 S100 β 以及高浓度血谷氨酸引起机体氧化应激,产生过量的 ROS,诱导肺组织细胞的凋亡和焦亡以及 NETs 的过度形成,破坏肺泡-毛细血管屏障,同时诱发肺部炎症反应,造成肺组织损伤;氧化应激还促进血液凝固和凝血因子的消耗,引起凝血功能障碍、通气/血流失调,造成低氧血症甚至呼吸衰竭。

目前创伤性脑损伤的治疗侧重于支持性护理,通过维持充足的氧合和预防感染来减少肺部和脑部的进一步损伤。小潮气量通气、适当的呼气末正压通气[压力<10 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),呼气

末正压过高时过度膨胀肺泡,增加 PaCO₂ 并引起颅内压的上升]、在常规通气不能维持氧合时使用头高位 30° 的俯卧位通气对改善患者预后是有益的;而肺复张(可能通过干扰静脉回流导致动脉血压降低和颅内压升高)、过度通气(PaCO₂ 降低可能导致脑组织缺血加重)、允许性高碳酸血症(可能升高颅内压)等措施可能会加重患者的脑、肺损伤,不利于其预后^[46]。

有效管理氧化应激是早期识别和治疗创伤性脑损伤后急性肺损伤的关键。本文在应对炎症反应和氧化应激、预防交感神经过度兴奋以减轻神经源性肺水肿,减轻肺组织细胞的焦亡与凋亡,改善肺血管通透性以及通过增强细胞自噬对肺组织进行自我保护等方面探讨了药物的潜在治疗价值。同时给出了在临床中保护性通气策略。

创伤性脑损伤后急性肺损伤复杂的病理状态涉及脑-肺轴的互动和多个环节的连锁反应,本文深入探讨了氧化应激如何损伤肺泡-毛细血管屏障,引发肺部炎症风暴,加重凝血障碍,并进一步引发 NPE、低氧血症、急性呼吸窘迫综合征以及弥散性血管内凝血等临床病理状态。通过分析当前治疗策略和研究进展,指出了现有治疗策略的局限性和未来的研究方向,为将来基础研究和临床治疗提供了思路 and 方向。

参考文献:

- [1] Cheng P, Yin P, Ning P, et al. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: a population-based longitudinal study [J]. PLoS Med, 2017, 14(7): e1002332.
- [2] Wang Y, Wang C, Zhang D, et al. Dexmedetomidine protects against traumatic brain injury-induced acute lung injury in mice [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 4961-4967. doi:10.12659/msm.908133.
- [3] Cheng CY, Ho CH, Wang CC, et al. One-year mortality after traumatic brain injury in liver cirrhosis patients: a ten-year population-based study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(40): e1468.
- [4] Skrifvars MB, Moore E, Mårtensson J, et al. Erythropoietin in traumatic brain injury associated acute kidney injury: a randomized controlled trial [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(2): 200-207.
- [5] 潘超. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与重型颅脑损伤继发肺部损伤的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学, 2020.
- [6] Gu Z, Li L, Li Q, et al. Polydatin alleviates severe traumatic brain injury induced acute lung injury by inhibiting

- S100B mediated NETs formation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107699. doi:10.1016/j.intimp.2021.107699.
- [7] Singh A, Prajapati HP, Kumar R, et al. Prognostic role of catecholamine in moderate-to-severe traumatic brain injury: a prospective observational cohort study[J]. *Asian J Neurosurg*, 2022, 17(3): 435-441.
- [8] Nin N, Ordonez R, Escudero R. Acute lung injury in trauma patients[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(6): 462-468.
- [9] 朱钰珊,彭学容,范苏苏,等.炎症与氧化应激在急性肺损伤中的作用研究进展[J]. *生物医学*, 2024, 14(1): 48-55.
- ZHU Yushan, PENG Xuerong, FAN Susu, et al. Research progress on the role of inflammation and oxidative stress in acute lung injury[J]. *HJBM*, 2024, 14(1): 48-55.
- [10] Weber DJ, Gracon AS, Ripsch MS, et al. The HMGB1-RAGE axis mediates traumatic brain injury-induced pulmonary dysfunction in lung transplantation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(252): 252ra124.
- [11] Kerr NA, de Rivero Vaccari JP, Umland O, et al. Human lung cell pyroptosis following traumatic brain injury[J]. *Cells*, 2019, 8(1): E69.
- [12] Weaver LC, Bao F, Dekaban GA, et al. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2015, 271: 409-422. doi:10.1016/j.expneurol.2015.07.003.
- [13] Yang SJ, Kim EA, Chang MJ, et al. N-adamantyl-4-methylthiazol-2-amine attenuates glutamate-induced oxidative stress and inflammation in the brain[J]. *Neurotox Res*, 2017, 32(1): 107-120.
- [14] Jin W, Wu J, Wang H, et al. Erythropoietin administration modulates pulmonary Nrf2 signaling pathway after traumatic brain injury in mice[J]. *J Trauma*, 2011, 71(3): 680-686.
- [15] Zhao Z, Zhou Y, Hilton T, et al. Extracellular mitochondria released from traumatized brains induced platelet procoagulant activity[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): 209-217.
- [16] Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: implications for neurocritical care patients[J]. *World J Crit Care Med*, 2015, 4(3): 163-178.
- [17] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 331-342. doi:10.1038/nri1594.
- [18] Nicolls MR, Laubach VE. Traumatic brain injury: lungs in a RAGE[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(252): 252fs34.
- [19] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammation in health and disease[J]. *Nature*, 2012, 481: 278-286. doi:10.1038/nature10759.
- [20] Hoss F, Rodriguez-Alcazar JF, Latz E. Assembly and regulation of ASC specks[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(7): 1211-1229.
- [21] Li YX, Huang H, Liu B, et al. Inflammasomes as therapeutic targets in human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 247. doi:10.1038/s41392-021-00650-z.
- [22] Bai W, Zhu WL, Ning YL, et al. Dramatic increases in blood glutamate concentrations are closely related to traumatic brain injury-induced acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 5380. doi:10.1038/s41598-017-05574-9.
- [23] Chamorro á, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 869-881.
- [24] Said SI, Dey RD, Dickman K. Glutamate signalling in the lung[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22(7): 344-345.
- [25] Collard CD, Park KA, Montalto MC, et al. Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14801-14811.
- [26] Dickman KG, Youssef JG, Mathew SM, et al. Ionotropic glutamate receptors in lungs and airways: molecular basis for glutamate toxicity[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(2): 139-144.
- [27] Shi Y, Liu T, Nieman DC, et al. Aerobic exercise attenuates acute lung injury through NET inhibition[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 409. doi:10.3389/fimmu.2020.00409.
- [28] Pedrazza L, Cunha AA, Luft C, et al. Mesenchymal stem cells improves survival in LPS-induced acute lung injury acting through inhibition of NETs formation[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3552-3564.
- [29] Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, et al. Coagulation disorders after traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir*, 2008, 150(2): 165-175.
- [30] Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1(4): 479-488.
- [31] Zhao Z, Wang M, Tian Y, et al. Cardiolipin-mediated procoagulant activity of mitochondria contributes to traumatic brain injury-associated coagulopathy in mice[J]. *Blood*, 2016, 127(22): 2763-2772.
- [32] Honda Y, Kamisato C, Morishima Y. Edoxaban, a direct factor Xa inhibitor, suppresses tissue-factor induced human platelet aggregation and clot-bound factor Xa in vitro: comparison with an antithrombin-dependent factor Xa inhibitor, fondaparinux[J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 17-21. doi:10.1016/j.thromres.2016.02.028.

- [33] Jiang L, Li L, Shen J, et al. Effect of dexmedetomidine on lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(2): 419-426.
- [34] Meng L, Li L, Lu S, et al. The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7-17. doi:10.1016/j.molimm.2017.12.008.
- [35] Jiang YX, Xia MZ, Xu J, et al. Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema through the epithelial sodium channel (ENaC) via the PI3K/Akt/Nedd4-2 pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. *Immunol Res*, 2021, 69(2): 162-175.
- [36] 赵谦,杨剑. 右美托咪定调控细胞凋亡和焦亡在中枢神经保护作用中的机制研究进展[J]. *中国医药*, 2022, 17(5): 789-792.
ZHAO Qian, YANG Jian. Advances in the mechanism of dexmedetomidine regulating cell apoptosis and pyroptosis in central nervous system protection [J]. *China Medicine*, 2022, 17(5): 789-792.
- [37] 袁小林,邹婷婷,周楠,等. 右美托咪定在脑出血大鼠模型中的神经保护作用及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2023, 29(2): 161-164.
YUAN Xiaolin, ZOU Tingting, ZHOU Nan, et al. Neuroprotective effects and possible mechanisms of dexmedetomidine in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Prog Anat Sci*, 2023, 29(2): 161-164.
- [38] Zeng Z, Chen Z, Li T, et al. Polydatin: a new therapeutic agent against multiorgan dysfunction[J]. *J Surg Res*, 2015, 198(1): 192-199.
- [39] Shao XF, Li B, Shen J, et al. Ghrelin alleviates traumatic brain injury-induced acute lung injury through pyroptosis/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106175. doi:10.1016/j.intimp.2019.106175.
- [40] Nova Z, Skovierova H, Calkovska A. Alveolar-capillary membrane-related pulmonary cells as a target in endotoxin-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): E831.
- [41] Li Y, Wu B, Hu C, et al. The role of the vagus nerve on dexmedetomidine promoting survival and lung protection in a sepsis model in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 914: 174668. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174668.
- [42] Hu Y, Lou J, Mao YY, et al. Activation of MTOR in pulmonary epithelium promotes LPS-induced acute lung injury[J]. *Autophagy*, 2016, 12(12): 2286-2299.
- [43] Xu X, Zhi T, Chao H, et al. ERK1/2/mTOR/Stat3 pathway-mediated autophagy alleviates traumatic brain injury-induced acute lung injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A): 1663-1674.
- [44] Kerr NA, de Rivero Vaccari JP, Weaver C, et al. Enoxaparin attenuates acute lung injury and inflammasome activation after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(5): 646-654.
- [45] Zhang CN, Li FJ, Zhao ZL, et al. The role of extracellular vesicles in traumatic brain injury-induced acute lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(5): L885-L891.
- [46] 汤睿,周敏. 机械通气对急性颅脑损伤患者肺脑保护作用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(12): 1533-1536.

(编辑:徐苗蓁)