

# 18 $\beta$ -甘草次酸对失血性休克大鼠急性肺组织损伤及血气变化的影响

姜现瑞,张娟娟,王 锦,单 芳,朱绍凤,王 丹,赵均臣,丁欢欢

(河西学院医学院,甘肃 张掖 734000)

**摘要:**目的 探讨 18 $\beta$ -甘草次酸预处理对失血性休克大鼠急性肺组织损伤及血气变化的影响。方法 采用股动脉快速放血制作失血性休克大鼠模型。将 30 只 SD 雄性大鼠(SPF 级)随机分成假手术组、HS 模型组、18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)及 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg),每组 6 只。记录各组大鼠动脉血压及中心静脉压的变化,观察各组大鼠的存活率、肺组织湿/干比(W/D)、肺组织形态学改变及血气变化。结果 HS 模型组、18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)和 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)失血性休克 3 h 后血压和中心静脉压低于假手术组( $P<0.05$ ),但 18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)和 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)大鼠血压与中心静脉压变化与 HS 模型组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)和假手术组失血性休克 3 h 存活率高于 HS 模型组,肺组织 W/D 低于 HS 模型组( $P<0.05$ )。HE 染色显示,与 HS 模型组比较,18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)及 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)各组大鼠肺组织病理损伤程度均减轻,以 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)肺组织病理损伤减轻较明显。18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)及 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)pH、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、PaO<sub>2</sub> 高于 HS 模型组,而 PaCO<sub>2</sub>、K<sup>+</sup> 低于 HS 模型组( $P<0.05$ )。结论 18 $\beta$ -甘草次酸能减轻失血性休克大鼠肺组织病理损伤,改善动脉血气变化,有效提高失血性休克大鼠的存活率。

**关键词:**18 $\beta$ -甘草次酸;失血性休克;肺损伤;血气变化

中图分类号:R441.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.014

文章编号:1006-1959(2023)06-0067-06

## Effect of 18 $\beta$ -glycyrrhetic Acid on Acute Lung Tissue Injury and Blood Gas Changes in Hemorrhagic Shock Rats

JIANG Xian-rui,ZHANG Juan-juan,WANG Jin,SHAN Fang,ZHU Shao-feng,WANG Dan,ZHAO Jun-chen,DING Huan-huan

(Medical College of Hexi University,Zhangye 734000,Gansu,China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid pretreatment on acute lung tissue injury and blood gas changes in hemorrhagic shock rats. **Methods** The hemorrhagic shock rat model was established by rapid bloodletting of femoral artery. Thirty male SD rats (SPF) were randomly divided into sham operation group, HS group, 18 $\beta$ -Gly low-dose group (50 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly medium-dose group (100 mg/kg) and 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg), with 6 rats in each group. The changes of arterial blood pressure and central venous pressure in each group were recorded, and the survival rate, lung tissue wet/dry ratio (W/D), lung tissue morphology and blood gas changes were observed. **Results** The blood pressure and central venous pressure of HS model group, 18 $\beta$ -Gly low-dose group (50 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly medium-dose group (100 mg/kg) and 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg) were lower than those of sham operation group ( $P<0.05$ ); However, there was no significant difference in blood pressure and central venous pressure between 18 $\beta$ -Gly low-dose group (50 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly medium-dose group (100 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg) and HS model group ( $P>0.05$ ). The 3 h survival rate of hemorrhagic shock in 18 $\beta$ -Gly low-dose group (50 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly medium-dose group (100 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg) and sham operation group was higher than that in HS model group, and the W/D of lung tissue was lower than that in HS model group ( $P<0.05$ ). HE staining showed that compared with the HS model group, the pathological damage of lung tissue in 18 $\beta$ -Gly low-dose group (50 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly medium-dose group (100 mg/kg) and 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg) was reduced, and the pathological damage of lung tissue in 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg) was more obvious. The pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and PaO<sub>2</sub> of 18 $\beta$ -Gly low-dose group (50 mg/kg), 18 $\beta$ -Gly medium-dose group (100 mg/kg) and 18 $\beta$ -Gly high-dose group (200 mg/kg) were higher than those of HS model group, while PaCO<sub>2</sub> and K<sup>+</sup> were lower than those of HS model group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** 18 $\beta$ -Gly can alleviate the pathological damage of lung tissue, improve the change of arterial blood gas, and effectively improve the survival rate of hemorrhagic shock rats.

**Key words:**18 $\beta$ -glycyrrhetic acid; Hemorrhagic shock; Lung injury; Blood gas change

基金项目:1.河西学院青年教师科研基金项目(编号:QN2019016);2.2021 年度甘肃省高等学校创新基金项目(编号:2021A-119);3.河西学院第十二批科技创新项目(编号:124);4.甘肃省大学生创新创业训练计划项目(编号:S202210740028)

作者简介:姜现瑞(1989.2-),男,河南商丘人,硕士,助教,主要从事病理学与病理生理学教学及研究工作

失血性休克(hemorrhagic shock)是临床上常见的危重病症<sup>[1]</sup>,失血性休克/复苏(hemorrhagic shock/resuscitation)后急性肺损伤(acute lung injury)一直是危重病医学研究的热点和难点<sup>[2]</sup>。国内外学者普遍认为<sup>[3,4]</sup>,肺是失血性休克后最易受损和最先出现症状的器官。通常机体因失血缺氧、全身组织和器官灌注不足,引起缺血组织氧化应激损伤<sup>[5]</sup>,并产生大量炎症介质,导致急性肺损伤<sup>[6]</sup>,出现肺通气异常、气体交换障碍等,致死率很高<sup>[7]</sup>。如何预防和降低急性肺损伤,对降低失血性休克的死亡率和改善预后非常重要。甘草次酸是传统中药甘草中天然产物甘草酸的三萜苷元成分,具有抗炎<sup>[8]</sup>、抗病毒<sup>[9]</sup>、抗肿瘤<sup>[10]</sup>、抗氧化和调节免疫<sup>[11]</sup>等多种作用。目前,甘草因其镇咳、平喘、祛痰和肺保护等作用而广泛用于治疗呼吸系统疾病<sup>[12]</sup>。基于此,本研究旨在探讨18 $\beta$ -甘草次酸预处理对失血性休克大鼠肺组织损伤及血气变化的影响,以期阐明中药甘草次酸对失血性休克急性肺损伤的作用机制,为中药针对休克后肺损伤患者的预防、恢复和辅助治疗提供科学依据,现报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 药物与试剂 18 $\beta$ -甘草次酸(18 $\beta$ -glycyrrhetic acid, 18 $\beta$ -Gly)(青岛优索化学科技有限公司,批号:090229),2 g/瓶;氯化钠(天津益仁达化工有限公司,批号:20160620),500 g/瓶;肝素钠(北京索莱宝科技有限公司,货号:H8060),1 g/瓶;无水乙醇(天津致远化学试剂有限公司,批号:20210120),500 ml/瓶;甲醛(成都金山化学试剂有限公司,批号:20120912),500 ml/瓶;伊红染液(珠海贝索生物技术有限公司,批号:BA4098),500 ml/瓶;苏木素(珠海贝索生物技术有限公司,批号:BA4097),500 ml/瓶。

1.2 仪器 SPF级动物配套用负压换笼工作台(SPFSA1);BL-420F生物信号采集系统(四川成都泰盟软件有限公司);PL2000血气酸碱分析仪(南京普朗医疗设备有限公司);半自动石蜡切片机(德国SLEE);组织脱水处理机(德国SLEE);自动组织包埋机(德国SLEE);离心机(无锡瑞江分析仪器有限公司);高温高压灭菌锅(日本Sanyo公司);恒温水浴锅(上海博讯医疗生物仪器股份有限公司);普通冰箱(海尔集团);微量移液器(200  $\mu$ l)(Eppendorf公司);干燥箱(上海仪器公司)。

1.3 实验动物及分组 SD雄性大鼠30只,体重250~300 g,购自于中国农业科学院兰州兽医研究所实验动物中心。随机分为假手术组、实验组[HS模型组、18 $\beta$ -Gly低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly中剂量组(100 mg/kg)及18 $\beta$ -Gly高剂量组(200 mg/kg)],每笼6只,饲养在室温(24 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C,昼夜节律(白12 h/夜12 h)光照条件下,普通饲料喂养,自由饮水,适应性饲养7 d,实验前12 h禁食,自由饮水。实验过程遵循《关于善待实验动物的指导性意见》要求进行。

1.4 失血性休克大鼠模型的建立 对假手术组、HS模型组、18 $\beta$ -Gly低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly中剂量组(100 mg/kg)及18 $\beta$ -Gly高剂量组(200 mg/kg)进行实验操作。采用右侧颈静脉插管,持续记录中心静脉压波形及数据;左侧颈总动脉插管,连续监测血压,持续记录收缩压、舒张压及平均动脉压波形及数据;右侧股动脉插管。待大鼠稳定后,经大鼠股动脉通道在10 min之内匀速抽取血液诱发失血性休克,并通过放血使大鼠股动脉血压维持在(35 $\pm$ 5)mmHg,持续休克状态180 min,以复制失血性休克大鼠模型。其中,18 $\beta$ -Gly低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly中剂量组(100 mg/kg)及18 $\beta$ -Gly高剂量组(200 mg/kg)是将18 $\beta$ -Gly按不同剂量(50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg)用0.9%的生理盐水溶解后,于术前3 d(1次/d)对大鼠灌胃,然后复制失血性休克大鼠模型。假手术组仅行颈静脉、颈总动脉和股动脉插管,不放血。

1.5 湿/干比测定 动物处死后,立即开胸取肺,在游离主支气管至环状软骨处剪断气管,剔除结缔组织。取右肺上叶用滤纸吸干肺表面的液体,称湿重(wet weight, W),然后放入恒温干燥箱内,80  $^{\circ}$ C烘烤2 d后,再称干重(dry weight, D),计算肺组织湿/干比(W/D),判断肺水肿情况。

1.6 肺组织HE染色 取右肺中叶,置于4  $^{\circ}$ C新鲜配制的中性多聚甲酸固定液中过夜,经全自动脱水机脱水、包埋、切片、HE染色、封片后,采用数码显微摄像系统进行切片的图像采集,观察肺组织病变情况。

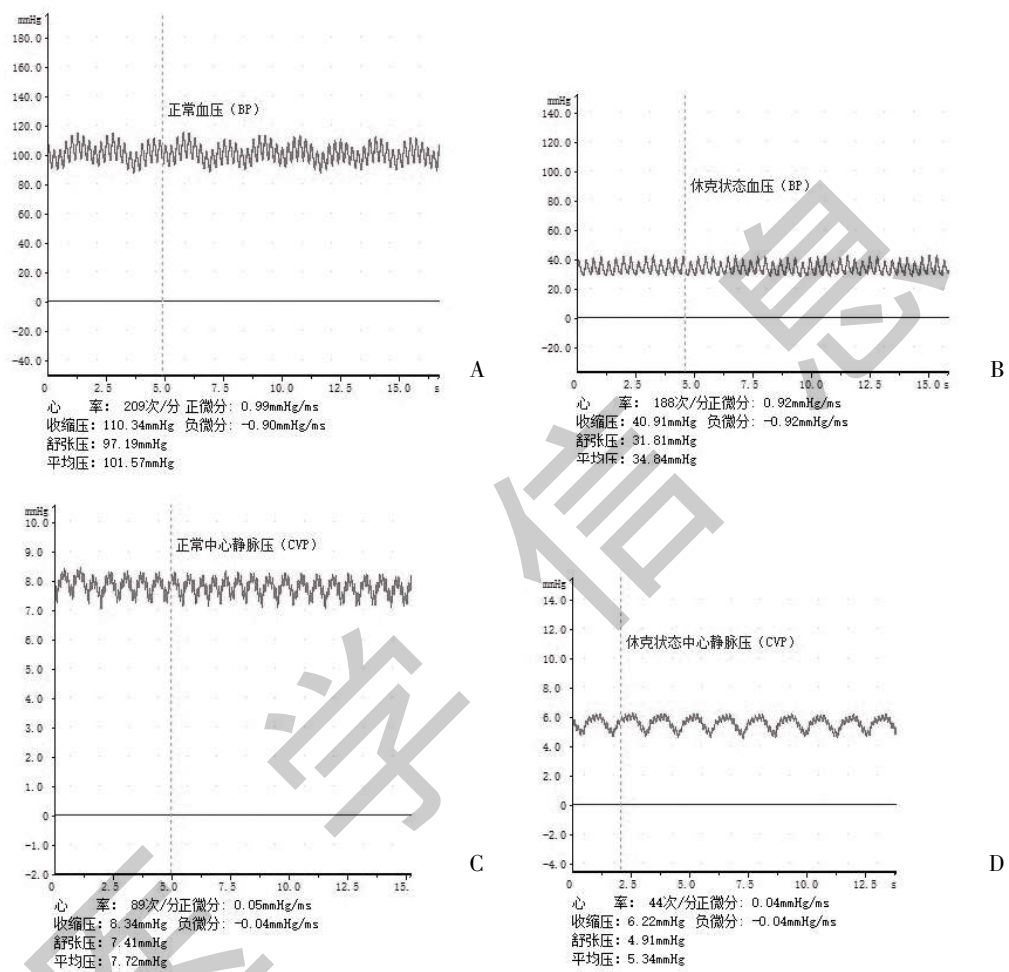
1.7 血气分析 大鼠失血性休克3 h后,于股动脉抽取0.5 ml动脉血进行血气分析。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析及Bonferroni检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血压及中心静脉压比较 假手术组大鼠因未进行放血处理,实验前后血压及中心静脉压无明显变化。实验组通过股动脉放血诱导急性肺损伤后,HS 模型组、18β-Gly 低剂量组 (50 mg/kg)、18β-Gly 中剂量组(100 mg/kg)和 18β-Gly 高剂量

组(200 mg/kg)失血性休克 3 h 后血压和中心静脉压较假手术组降低 ( $P<0.05$ ),但 18β-Gly 低剂量组 (50 mg/kg)、18β-Gly 中剂量组 (100 mg/kg)和 18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)大鼠血压与中心静脉压变化与 HS 模型组比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见图 1、表 1。



注:A:正常血压;B:休克状态血压;C:正常中心静脉压;D:休克状态中心静脉压

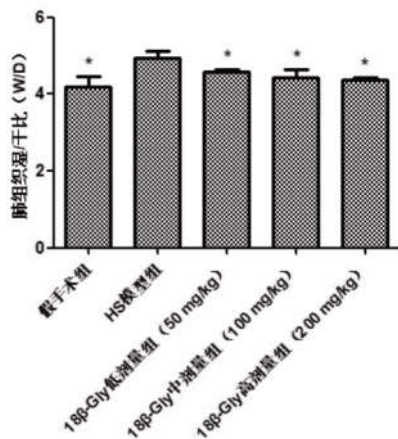
图 1 失血性休克大鼠血压及中心静脉压变化情况

表 1 各组大鼠中心静脉压和血压比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)

组别	n	血压		中心静脉压	
		基础值	失血性休克 3 h 后	基础值	失血性休克 3 h 后
假手术组	6	105.79±10.57	106.97±7.90	7.98±0.82	7.78±0.76
HS 模型组	6	103.56±7.31	37.91±3.12*	8.44±1.08	5.63±1.12*
18β-Gly 低剂量组 (50 mg/kg)	6	112.47±4.18	37.13±1.33*	8.69±1.10	6.78±1.74*
18β-Gly 中剂量组 (100 mg/kg)	6	98.48±10.19	36.55±3.71*	7.96±0.47	5.50±0.54*
18β-Gly 高剂量组 (200 mg/kg)	6	101.58±3.75	35.02±2.28*	7.85±0.42	5.04±1.10*

注:与假手术组比较,\* $P<0.05$

2.2 各组大鼠肺组织 W/D 比较 18 $\beta$ -Gly 低剂量组 (50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组 (100 mg/kg) 及 18 $\beta$ -Gly 高剂量组 (200 mg/kg)、假手术组肺组织 W/D 低于 HS 模型组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 2。

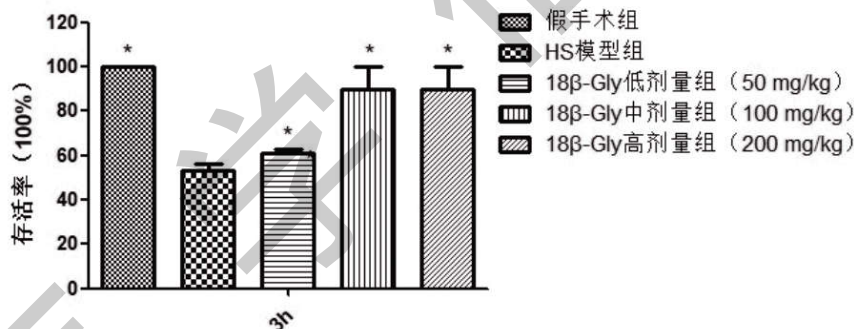


注: \* $P < 0.05$

图2 各组大鼠肺组织 W/D 比较

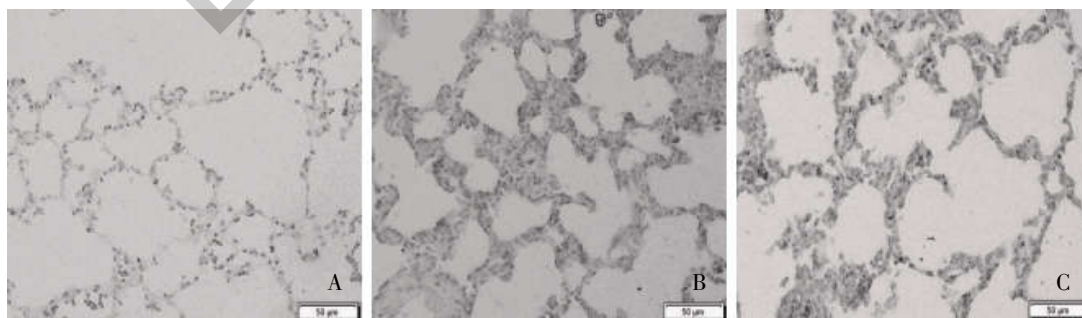
2.3 各组大鼠存活率比较 失血性休克 3 h 后, 18 $\beta$ -Gly 低剂量组 (50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组 (100 mg/kg) 及 18 $\beta$ -Gly 高剂量组 (200 mg/kg)、假手术组大鼠存活率高于 HS 模型组 ( $P < 0.05$ ), 其中以 18 $\beta$ -Gly 中剂量组 (100 mg/kg) 和 18 $\beta$ -Gly 高剂量组 (200 mg/kg) 大鼠的存活率增加较为明显, 见图 3。

2.4 各组肺组织病理学观察结果比较 依据大鼠肺组织病理损伤情况, 从肺泡壁充血水肿、炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚等方面进行分析, 其中假手术组肺组织结构清晰, 肺泡基本完整, 肺泡壁未见炎症充血水肿, 比较正常, 见图 4A; HS 模型组肺组织可见明显的病理损伤, 肺泡壁明显炎症充血水肿, 肺泡间隔明显增厚, 见图 4B; 18 $\beta$ -Gly 低剂量组 (50 mg/kg) 和 18 $\beta$ -Gly 中剂量组 (100 mg/kg) 肺组织损伤较 HS 模型组减轻, 肺毛细血管扩张充血, 肺泡间隔增厚, 见图 4C、4D; 18 $\beta$ -Gly 高剂量组 (200 mg/kg) 肺组织病理损伤较轻, 肺泡结构基本完整, 部分毛细血管扩张充血, 肺泡间隔增厚不明显, 见图 4E。



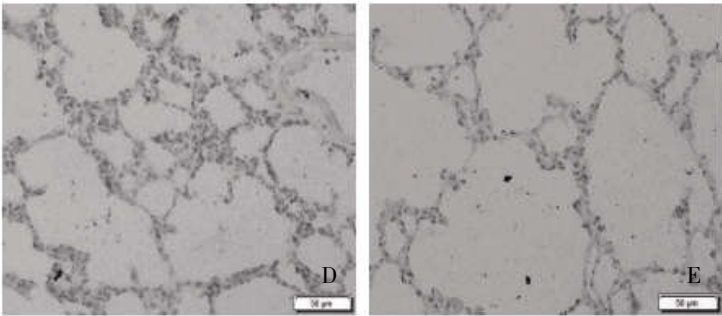
注: \* $P < 0.05$

图3 各组大鼠存活率比较



注: A: 假手术组; B: HS 模型组; C: 18 $\beta$ -Gly 低剂量组 (50 mg/kg); D: 18 $\beta$ -Gly 中剂量组 (100 mg/kg); E: 18 $\beta$ -Gly 高剂量组 (200 mg/kg)

图4 各组大鼠肺组织病理变化 (HE,  $\times 200$ )



注:A:假手术组;B:HS 模型组;C:18β-Gly 低剂量组(50 mg/kg);D:18β-Gly 中剂量组(100 mg/kg);E:18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)

图 4 各组大鼠肺组织病理变化(HE,×200)(续)

2.5 各组大鼠动脉血气分析结果比较 18β-Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18β-Gly 中剂量组(100 mg/kg)及 18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)pH 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>高于 HS 模型组,而 K<sup>+</sup>低于 HS 模型组( $P<0.05$ ),其中以 18β-Gly 中剂量(100 mg/kg)和 18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)变化较为明显;此外,18β-Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18β-Gly 中剂量组(100 mg/kg)及 18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)PaO<sub>2</sub> 高于 HS 模型组,而 PaCO<sub>2</sub> 低于 HS 模型组( $P<0.05$ ),其中以 18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)变化较为明显,见表 2。

表 2 各组大鼠动脉血气分析结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	pH	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)
假手术组	6	7.40±0.01	86.18±2.29	35.87±3.22	24.99±0.91	4.12±0.13
HS 模型组	6	7.17±0.07 <sup>*</sup>	64.08±5.31 <sup>*</sup>	54.3±15.33 <sup>*</sup>	18.43±0.80 <sup>*</sup>	5.78±1.12 <sup>*</sup>
18β-Gly 低剂量组(50 mg/kg)	6	7.31±0.01 <sup>##</sup>	68.50±4.33 <sup>##</sup>	50.04±0.40 <sup>##</sup>	20.66±0.51 <sup>##</sup>	4.50±0.11 <sup>##</sup>
18β-Gly 中剂量组(100 mg/kg)	6	7.37±0.01 <sup>##</sup>	75.08±2.56 <sup>##</sup>	47.13±2.06 <sup>##</sup>	22.09±0.66 <sup>##</sup>	3.75±0.15 <sup>##</sup>
18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)	6	7.41±0.02 <sup>##</sup>	79.46±3.78 <sup>##</sup>	45.68±1.49 <sup>##</sup>	23.60±1.41 <sup>##</sup>	3.42±0.21 <sup>##</sup>

注:与假手术组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 HS 模型组比较,<sup>##</sup> $P<0.05$

3 讨论

失血性休克是由于血管内血容量急剧减少导致器官组织灌注不足、氧供降低、细胞缺氧、体内免疫炎症系统激活等一系列改变的临床症状<sup>[13]</sup>。肺功能障碍是失血性休克最常见的并发症,导致失血性休克患者致残率和死亡率较高<sup>[14,15]</sup>。《神农本草经》记载,甘草,味甘平,主五脏六腑寒热邪气,坚筋骨,长肌肉,金疮解毒,久服,轻身延年<sup>[16]</sup>。甘草在临床上广泛应用于呼吸系统疾病的治疗,其分解产物 18β-甘草次酸,具有抗炎、抗氧化、抗癌、镇咳平喘、镇痛和调节免疫功能等多种作用<sup>[17,18]</sup>。

本研究通过建立失血性休克大鼠模型,首先观察各组大鼠存活情况,结果发现随着失血性休克时间的延长,大鼠存活率逐渐下降,死亡率逐渐升高,但采用甘草次酸预处理后的大鼠,其存活率明显增加,由此推测 18β-甘草次酸很可能通过减轻因失血

性休克造成的急性肺损伤,进而提升存活率。此外,本研究通过股动脉采血,检测各组大鼠血气变化。动脉血气分析是评价机体酸碱平衡状态的重要方法,可以为组织器官的血流灌注和缺氧程度的评估提供可靠的参考指标。其中,PaO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 主要代表酸碱平衡中的呼吸因素<sup>[19,20]</sup>,pH 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>主要反映代谢性酸碱中毒<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,HS 模型组大鼠 pH 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>下降,K<sup>+</sup>升高,PaO<sub>2</sub> 下降,PaCO<sub>2</sub> 上升,这可能与失血性休克导致灌注不足、组织缺氧及酸性物质产生过多等使肺组织损伤(肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤),引起弥漫性肺间质充血水肿有关。与 HS 模型组相比,18β-Gly 中剂量(100 mg/kg)和 18β-Gly 高剂量组(200 mg/kg)pH 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>升高而 K<sup>+</sup>降低,18β-甘草次酸高剂量组(200 mg/kg)PaO<sub>2</sub> 升高而 PaCO<sub>2</sub> 降低,这很可能与 18β-甘草次酸改善酸碱平衡紊乱、缓解缺氧及降低



血钾浓度有关。

同时,本研究通过检测右肺上叶肺组织 W/D,观察了各组大鼠失血性休克肺水肿情况,结果显示 18 $\beta$ -Gly 低剂量组(50 mg/kg)、18 $\beta$ -Gly 中剂量组(100 mg/kg)及 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)大鼠肺组织 W/D 均不同程度减轻,由此研究得出 18 $\beta$ -甘草次酸能够减轻失血性休克后的肺水肿损伤程度。通过病理组织切片观察各组肺组织形态学变化,也证实了这一点,经 18 $\beta$ -甘草次酸预处理的各实验组,其显微镜下肺组织形态与 HS 模型组相比均有不同程度的减轻,而且以 18 $\beta$ -Gly 高剂量组(200 mg/kg)的效果最为明显。当然,失血性休克也是伴随一系列炎症反应的过程,大量炎症因子和自由基产生,会引发机体“炎症瀑布”<sup>[22]</sup>,导致急性肺损伤。本实验研究只做了失血性休克大鼠模型,并未进行复苏治疗,旨在观察 18 $\beta$ -甘草次酸单因素对失血性休克后大鼠肺损伤的影响。下一步,课题组计划通过提取动物血清和肺泡灌洗液以检测失血性休克后相关炎症因子的表达,进一步明确 18 $\beta$ -甘草次酸对减轻失血性休克急性肺损伤其血气变化和炎症反应的具体机制。

综上所述,18 $\beta$ -甘草次酸作为一种中药制剂,具有减轻失血性休克大鼠肺组织病理损伤、改善动脉血气变化的作用,并能有效提高失血性休克大鼠的存活率,但其具体机制仍有待进一步研究。

#### 参考文献:

[1] Ma H, Mo S, Yi Q, et al. Role and Mechanism of Maresin-1 in Acute Lung Injury Induced by Trauma-Hemorrhagic Shock[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923518.

[2] Bai J, Bai Y, Wang XP, et al. Carbon Monoxide-Releasing Molecule-3 Ameliorates Acute Lung Injury in a Model of Hemorrhagic Shock and Resuscitation: Roles of p38MAPK Signaling Pathway[J]. Shock, 2021, 55(6): 816-826.

[3] Li W, Gao X, Liu W, et al. Suberoylanilide Hydroxamic Acid Alleviates Acute Lung Injury Induced by Severe Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Rats[J]. Shock, 2020, 54(4): 474-481.

[4] Yang J, Zhao Y, Zhang P, et al. Hemorrhagic shock primes for lung vascular endothelial cell pyroptosis: role in pulmonary inflammation following LPS[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2363.

[5] 赵天补, 田昌俊, 乌司他丁通过 SIRT1、PGC-1 $\alpha$  调节氧化应激对失血性休克大鼠肺损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 692-696.

[6] 黄朝露, 赵晓勇, 林丽丽, 等. 硫化氢调控 Nrf2-HO-1 信号通路对休克大鼠肺损伤的保护作用[J]. 浙江医学, 2021, 43(11):

1155-1159.

[7] Seidlová D, Buliková A. Hemorrhagic shock and treatment of severe bleeding[J]. Vnitr Lek, 2019, 65(3): 211-218.

[8] 李丽, 王有虎, 侯赞, 等. 18 $\beta$ -甘草次酸钠对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜 NF- $\kappa$ Bp50 及血清 IL-4 表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(1): 58-63.

[9] 王睿. 18 $\beta$ -甘草次酸和齐墩果酸衍生物的设计、合成及抗癌活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.

[10] Wang S, Zhang Y, Zhang T, et al. Advances in Research on Anti-cancer Mechanism of 18 $\beta$  Glycyrrhetic Acid[J]. Medicinal Plant, 2019, 10(1): 14-16.

[11] Kowalska A, Kalinowska-Lis U. 18 $\beta$ -Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications[J]. Int J Cosmet Sci, 2019, 41(4): 325-331.

[12] Wang K, Zhang Y, Cao Y, et al. Glycyrrhetic acid alleviates acute lung injury by PI3K/AKT suppressing macrophagic Nlrp3 inflammasome activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 532(4): 555-562.

[13] Black JA, Pierce VS, Juneja K, et al. Complications of Hemorrhagic Shock and Massive Transfusion—a Comparison Before and After the Damage Control Resuscitation Era [J]. Shock, 2021, 56(1): 42-51.

[14] Nielsen TK, Hvas CL, Dobson GP, et al. Pulmonary function after hemorrhagic shock and resuscitation in a porcine model[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58(8): 1015-1024.

[15] 陈硬, 徐志鹏, 宋琦, 等. 乌司他丁减轻失血性休克大鼠肺炎性损伤的机制[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(10): 1232-1238.

[16] 张晗睿, 王庆国, 崔健, 等. 从《神农本草经》原文谈仲景方对甘草的运用[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(2): 85-86.

[17] Stecanella LA, Bitencourt APR, Vaz GR, et al. Glycyrrhizic Acid and Its Hydrolyzed Metabolite 18 $\beta$ -Glycyrrhetic Acid as Specific Ligands for Targeting Nanosystems in the Treatment of Liver Cancer[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(11): 1792.

[18] 王志国, 吴棕冰, 关雷, 等. 18 $\beta$ -甘草次酸对局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(11): 1315-1321.

[19] 刘冬, 曹志然, 刘斌. 醋酸钠林格注射液纠正失血性休克代谢性酸中毒的临床效果[J]. 医学研究与教育, 2015, 32(2): 50-53.

[20] 傅正, 苏晋豫, 白志余. PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub> 对呼吸衰竭病人病情发生发展的影响 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(6): 623-625.

[21] 刘凯. 创伤失血性休克早期不同液体复苏效果及对血气指标和凝血功能的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(15): 1534-1537.

[22] 赵海格. 转录因子 Nrf2 在失血性休克中的保护作用及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.

收稿日期: 2022-06-17; 修回日期: 2022-06-29

编辑/杜帆