

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.011

利多卡因通过抑制 NETs 改善阿霉素引起的心脏毒性*

陈 铃¹, 孟 文¹, 朱 霞², 刘文涛³, 何学明^{4△}

1. 蚌埠医科大学附属连云港市东方医院老年医学科, 江苏连云港 222042; 2. 江苏省连云港市东方医院转化医学中心实验室, 江苏连云港 222042; 3. 南京医科大学药理学实验室, 江苏南京 211100; 4. 江苏省连云港市东方医院转化医学中心, 江苏连云港 222042

摘要:目的 通过动物实验验证利多卡因抑制中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)减轻阿霉素引起的心脏毒性。方法 将 30 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、阿霉素组(DOX 组)和利多卡因+阿霉素组(LIDO+DOX 组), 每组 10 只。对照组单次腹腔注射生理盐水 1 mL/100 g; DOX 组单次腹腔注射阿霉素 15 mg/kg; LIDO+DOX 组尾静脉注射利多卡因 6 mg/kg, 30 min 后腹腔注射阿霉素 15 mg/kg。于第 10 天, 取小鼠血清检测各组小鼠磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组小鼠血浆 NETs 标志物游离 DNA(cf-DNA)、瓜氨酸组蛋白 3(CitH3)、髓过氧化物酶-DNA(MPO-DNA)的水平; 采用免疫荧光法检测各组小鼠心脏组织 NETs 相关标记物中 CitH3、髓过氧化物酶(MPO)的表达量。结果 DOX 组小鼠血清 CK、CK-MB 水平明显高于对照组和 LIDO+DOX 组小鼠($P<0.05$)。ELISA 检测结果显示, DOX 组与 LIDO+DOX 组小鼠血浆 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 水平明显高于对照组($P<0.05$), 但 LIDO+DOX 组小鼠血浆 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 水平明显低于 DOX 组($P<0.05$)。免疫荧光法检测结果发现, DOX 组小鼠心肌组织中 MPO 和 CitH3 表达量明显高于对照组和 LIDO+DOX 组($P<0.05$)。结论 利多卡因可能是通过抑制 NETs 的表达来缓解阿霉素引起的心脏毒性。

关键词:利多卡因; 阿霉素; 心脏毒性; 中性粒细胞胞外诱捕网

中图法分类号: R542

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)09-1241-05

Lidocaine improves doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NETs*

CHEN Ling¹, MENG Wen¹, ZHU Xia², LIU Wentao³, HE Xueming^{4△}

1. Department of Geriatrics, Lianyungang Oriental Hospital Affiliated to Bengbu Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222042, China; 2. Laboratory of Translational Medicine Center, Lianyungang Oriental Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222042, China; 3. Laboratory of Pharmacology, Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing, Jiangsu 211100, China; 4. Translational Medicine Center, Lianyungang Oriental Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222042, China

Abstract: Objective To verify that lidocaine (LIDO) inhibits neutrophil extracellular traps (NETs) and alleviates doxorubicin (DOX)-induced cardiotoxicity by animal experiments. **Methods** A total of 30 C57BL/6 mice were randomly divided into control group, doxorubicin group (DOX group) and lidocaine + doxorubicin group (LIDO+DOX group), with 10 mice in each group. The control group was with single intraperitoneal injection of normal saline 1 mL/100 g, the DOX group was with single intraperitoneal injection of DOX 15 mg/kg, LIDO+DOX group was with tail vein injection of LIDO 6 mg/kg and intraperitoneal injection of DOX 15 mg/kg after 30 min. The expression levels of serum CK and CK-MB were detected by on the 10th day. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to detect the levels of free DNA (cf-DNA), citrulline Histone 3 (CitH3), myeloperoxidase-DNA (MPO-DNA). Immunofluorescence was used to detect the expression of CitH3 and myeloperoxidase (MPO) in NETs-related markers. **Results** The serum levels of CK and CK-MB in the DOX group were significantly higher than those in the control group and the LIDO+DOX group ($P<0.05$). The results of the ELISA assay showed that the levels of MPO-DNA, CitH3, and cf-DNA in the DOX group and the LIDO+DOX group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), but the levels of MPO-DNA, CitH3 and cf-DNA of mice in the LIDO+DOX group were significantly lower than those in the DOX group ($P<0.05$). Immunofluorescence assay revealed that the expressions of

* 基金项目: 江苏省连云港市科技局重点研发计划项目(社会发展)(SF2214); 江苏省连云港市科学技术协会优选课题(Lkxyx2328)。

作者简介: 陈铃, 女, 硕士研究生, 主要从事化疗性心脏病防治策略方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 15261379088@139.com。

MPO and CitH3 in the myocardial tissues of mice in the DOX group were significantly higher than those in the control group and the LIDO+DOX group ($P<0.05$). **Conclusion** Lidocaine may alleviate adriamycin-induced cardiotoxicity by inhibiting the expression of NETs.

Key words: lidocaine; doxorubicin; NETs; cardiotoxicity; neutrophil extracellular trap

癌症一直是困扰人们的一大难题,其中由化疗药物引起的心脏毒性是癌症患者死亡的重要原因之一,病死率仅次于复发性恶性肿瘤^[1]。所有化疗药物包括靶向药物都有潜在的心脏毒性,表现为亚临床左室功能障碍、充血性心力衰竭、心肌缺血甚至心脏猝死等。在众多化疗药物中,蒽环类是目前应用最广泛的一类化疗药物,其代表性药物阿霉素的抗癌作用强,化疗指数高,临床上用于治疗各种实体瘤及血液系统肿瘤,但因其心脏毒性严重限制了临床应用^[2]。因此,寻找阿霉素化疗性心脏病新的治疗方案极其迫切。

中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)是中性粒细胞的一种不同于凋亡和坏死的新型死亡方式,也是一种新型的防御模式。NETs 是从中性粒细胞排出的网状复合物,由游离脱氧核糖核酸(DNA)、组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白组成。中性粒细胞通过排出嵌入瓜氨酸组蛋白 3(CitH3)、髓过氧化物酶 DNA(MPO-DNA)和其他细胞内分子的细胞外染色质来产生 NETs。NETs 成分通常起抗菌作用,但过量的 NETs 是有害的,并可能导致炎症和组织损伤^[3]。NETs 大量分泌,引起游离 DNA(cf-DNA)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)同时释放,细胞 cf-DNA 和组蛋白促进促炎性细胞因子释放,导致严重的全身炎症反应^[4]。利多卡因属于细胞钠通道抑制剂,可用于局部麻醉及抗快速性心律失常。有研究发现利多卡因还具有抗肿瘤的作用^[5]。临床研究发现采用利多卡因麻醉的患者血液中 NETs 水平降低,提示利多卡因可能具有降低 NETs 生成的功能^[6]。因此提出假说“利多卡因可能通过抑制 NETs 缓解阿霉素引起的心脏毒性”。本研究旨在探究利多卡因对阿霉素诱导的心脏毒性的保护作用机制,为临床有效预防化疗性心脏病提供新的思路。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 30 只 SPF 级 C57BL/6 小鼠购于河南斯克贝斯生物有限科技股份有限公司,体质量 16~20 g,6 周龄,雌性,小鼠可以自由获取食物和水,环境温度 21~25 ℃,相对湿度 50%~60%,每笼 5~6 只,笼子底部有柔软的垫层。实验中小鼠饲养及取材均符合相关规定。

1.2 主要试剂和仪器 盐酸多柔比星(GLPBio, GC16994)、利多卡因粉剂(GLPBio, GC17608);重组 Anti-Histone H3 抗体 [RM1001] (Abcam, ab281584);髓过氧化物酶(MPO)抗体(武汉三鹰,

81610-1-RR);Synergy2 多功能酶标仪(美国 BioTek 公司);Centrifuge5810R 多功能大容量高速离心机(美国 Eppendorf 公司);低速自动平衡离心机(美国 Eppendorf 公司);CitH3 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(MM-13757H1)、MPO-DNA 复合物 ELISA 试剂盒(MM-2467H1)。

1.3 方法

1.3.1 小鼠心脏毒性模型的建立与分组 30 只小鼠随机分为对照组、阿霉素组(DOX 组)和利多卡因+阿霉素组(LIDO+DOX 组),每组 10 只。对照组:给予小鼠腹腔注射生理盐水 1 mL/100g;DOX 组:予以 20 mg/kg 单次腹腔注射阿霉素制备急性心脏毒性模型,阿霉素给药剂量参考文献^[7];LIDO+DOX 组:予以小鼠尾静脉注射利多卡因 6 mg/kg,间隔 30 min 后腹腔注射阿霉素 20 mg/kg。然后每 24 h 尾静脉注射一次利多卡因,连续注射 10 d。在第 10 天,用 10% 水合氯醛麻醉处死各组小鼠,手术剥离小鼠心脏组织,用福尔马林固定液保存。眼眶取血留存待测。

1.3.2 临床标本收集与处理 收集连云港市东方医院 10 例未接受过阿霉素类化疗药物患者(未接受组)和 10 例接受过阿霉素类化疗药物患者(接受组)的外周血标本,将外周血标本离心(1 000 r/min, 15 min),分离血清,置于-80 ℃条件下保存,用于后续研究。

1.3.3 cfDNA、CitH3、MPO-DNA 的检测 采集各组小鼠血浆标本,置于有肝素抗凝剂的试管内,3 000 r/min 离心 5 min,分离血浆,置于-80 ℃条件下保存待测;使用 ELISA 检测血浆中 cf-DNA、CitH3、MPO-DNA 水平。所有程序均严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,显色后在酶标仪 450 nm 波长下测定吸光度,通过标准曲线计算样品 MPO-DNA、CitH3、cf-DNA 水平。使用人专用 ELISA 试剂盒检测患者血清 MPO-DNA、CitH3、cf-DNA 水平。

1.3.4 免疫荧光(IF)检测 各组小鼠心脏组织中 NETs 相关标志物中 MPO、CitH3 的表达量 脱蜡水化后将小鼠心脏组织切片浸入柠檬酸-磷酸氢二钠缓冲液中进行抗原修复。3% H₂O₂ 溶液中浸泡 15 min 后, PBS 冲洗 3 次,每次 5 min。加入一抗 4 ℃ 孵育过夜。加入二抗,放入湿盒中, 37 ℃ 放置 20 min, PBS 冲洗。二氨基联苯胺(DAB)工作液显色,苏木精-伊红复染,然后进行 1% 盐酸分化、脱水、透明、中性树脂封片。脒基苯基吡啶(DAPI)染色细胞核用奥林巴斯显微镜进行观察。

1.3.5 各组小鼠心肌细胞损伤评估 通过全自动分

析仪检测各组小鼠血清中磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对收集的实验数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 未接受组和接受组患者血清 cf-DNA、MPO-DNA、CitH3 的水平比较 接受组患者血清中 cf-DNA、MPO-DNA 和 CitH3 水平均明显高于未接受组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组小鼠血清 CK、CK-MB 水平比较 DOX 组小鼠血清 CK、CK-MB 水平明显高于对照组和 LIDO+DOX 组小鼠($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组小鼠血浆 cf-DNA、MPO-DNA、CitH3 水平比较 DOX 组与 LIDO+DOX 组小鼠血浆 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 水平明显高于对照组($P < 0.05$),但 LIDO+DOX 组小鼠血浆 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 水平明显低于 DOX 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 未接受组和接受组患者血清 cf-DNA、MPO-DNA、CitH3 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	<i>n</i>	cf-DNA	MPO-DNA	CitH3
未接受组	10	68.86±8.96	388.62±61.96	40.57±7.01
接受组	10	114.77±10.80	637.57±77.64	78.89±13.36
<i>t</i>		-262.99	-10 095.86	-236.01
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 各组小鼠血清 CK、CK-MB 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)			
组别	<i>n</i>	CK	CK-MB
对照组	6	106.17±21.73	16.67±4.63
DOX 组	6	1 327.00±284.55 [*]	521.00±62.24 [*]
LIDO+DOX 组	6	512.17±134.02 [#]	263.17±53.30 [#]
<i>F</i>		70.04	170.00
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 DOX 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 各组小鼠血浆 cf-DNA、MPO-DNA、CitH3 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	<i>n</i>	cf-DNA	MPO-DNA	CitH3
对照组	6	7.37±1.20	121.56±9.72	4.36±1.11
DOX 组	6	23.06±4.34 [*]	327.25±35.44 [*]	16.88±1.27 [*]
LIDO+DOX 组	6	13.55±2.12 ^{*#}	186.37±21.37 ^{*#}	10.51±1.78 ^{*#}
<i>F</i>		45.41	110.20	117.50
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 DOX 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 各组小鼠心肌组织中 MPO、CitH3 表达量比较 DOX 组小鼠心肌组织中 MPO 和 CitH3 表达量明显高于对照组和 LIDO+DOX 组小鼠($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 各组小鼠心肌组织中 MPO、CitH3 表达量比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	MPO	CitH3
对照组	6	4.65±1.83	7.48±2.90
DOX 组	6	18.94±2.01 [#]	34.63±4.10 [#]
LIDO+DOX 组	6	10.33±1.39 [*]	16.88±3.26 [*]
<i>F</i>		93.68	95.54
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与 DOX 组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨 论

阿霉素的化疗虽是癌症治疗的基石,但其临床应用和治疗价值却受到严重心脏毒性的阻碍,其结果甚至导致左心室功能障碍和充血性心力衰竭^[8]。阿霉素引起的心脏毒性特别是急性心脏毒性引起的各种心律失常,包括室速、室颤、室缓等,均是癌症患者猝死的主要临床表现。但在如今的大部分癌症化疗中,用于治疗乳腺癌、肉瘤、肺癌、膀胱癌等其他各种癌症时,阿霉素都有一定疗效。其主要机制为药物本身抑制 DNA 合成的毒性作用、氧自由基(ROS)导致心肌细胞膜脂质过氧化和心肌细胞线粒体 DNA 的损伤作用及心脏转录因子的失调^[9],这也是引起细胞衰老的主要机制。有研究表明细胞衰老在介导化疗性心脏病方面起着核心作用^[10],明确细胞衰老机制会打开化疗性心脏病新型预防方法的大门。

BINET 等^[11]发现中性粒细胞会生成一种特殊的形态 NETs,NETs 不仅可以介导缺氧、无菌性炎症和氧化应激等多种损伤,而且与衰老的病理性血管密切相关。NETs 在中性粒细胞受到强烈刺激后,被主动快速释放到细胞外来包裹及杀伤外来入侵的病原体。虽然具有消除病原体作用,但 NETs 对宿主组织的损伤也是不能忽略的;通过促进自身免疫的发展并导致其他功能失调,包括细胞转移、血栓形成和不适当凝血^[12]。尤其是血栓和不适当凝血造成的缺血缺氧,最终引起大量 ROS 和炎症因子的产生,又会进一步加剧 NETs 的形成,这一种恶性循环的病理过程在新型冠状病毒感染、肿瘤、糖尿病、关节炎等多种疾病中发挥着至关重要的作用。在新型冠状病毒感染中,血管内 NETs 的释放可能引发微血栓形成,其中 cf-DNA 水平的升高与 MPO 和中性粒细胞弹性蛋白酶的其他特异性标志物有关^[13]。在心血管疾病中,已经明确 NETs 促进动脉粥样硬化、心肌梗死及缺血再灌注损伤的发生、发展^[14]。本研究中,通过收集未接受 DOX 化疗和接受过阿奇霉素化疗患者的血清并检测 NETs

相关标志物 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 的水平,发现接受阿奇霉素化疗后的患者血清中 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 水平明显升高。在此之前,TODOROVA 等^[15]研究发现,发生阿霉素诱导心脏毒性的乳腺癌患者血中 Nets 水平升高。而后笔者检测到阿奇霉素建模小鼠血浆 NETs 水平的升高同样验证了这个观点。

本研究检测了利多卡因预处理后使用 DOX 干预的小鼠血清中 CK 及 CK-MB 的水平,与 DOX 组比较,利多卡因预处理后的小鼠心肌损伤明显减轻。LI 等^[16]研究提出白细胞介素-37 通过抑制中性粒细胞胞外陷阱的形成来减轻柯萨奇病毒 B3 诱导的心肌损伤;REN 等^[17]在临床试验中发现在围术期用利多卡因和右美托咪定静脉输注可降低肺癌患者 NETs 和肿瘤转移生物标志物的血清水平。这与本研究在利多卡因预处理后加入 DOX 相比仅用阿奇霉素处理后的小鼠心脏组织中的 MPO-DNA、CitH3 和 cf-DNA 表达量降低相一致。进一步支持了利多卡因抑制 NETs 生成可缓解心肌损伤的结论。

本课题组前期实验发现利多卡因可通过激活 AMPK-SOCS3 信号通路,通过抑制组织因子和改善循环而缓解急性肺损伤^[18]。有报道提出利多卡因通过 AMPK-SOCS3 抑制神经炎症从而缓解吗啡耐受^[19];利多卡因与腺苷配合能增加失血性休克的存活率,其中 p-AMPK 的水平增加^[20]。利多卡因又可以通过激活 AMPK 增加 SOCS3 的表达,最终抑制 ASK1、组织因子和基质金属蛋白酶 2/9(MMP-2/9)表达,达到缓解脓毒症引起的急性肺损伤的目的^[18]。刘海波等^[21]还发现利多卡因预处理可以明显改善心肌损伤小鼠死亡率。但是利多卡因如何通过调控 AMPK-SOCS3 信号通路来影响 NETs,其具体机制仍不明确。本研究已初步证实了利多卡因对阿霉素引起的心脏毒性具有缓解作用,为化疗患者的心脏保护用药提供了新思路,具有重要的临床意义。

综上所述,本研究推测 NETs 的表达影响阿霉素心脏毒性,并且证实利多卡因可以通过抑制 NETs 的表达显著降低小鼠心脏毒性。利多卡因影响 NETs 生成的具体机制有待进一步深入研究。

参考文献

[1] GODISHALA A, YANG S, ASNANI A. Cardioprotection in the modern era of cancer chemotherapy[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26 (3): 113-121.

[2] BRANDAO S R, CARVALHO F, AMADO F, et al. Insights on the molecular targets of cardiotoxicity induced by anticancer drugs: a systematic review based on proteomic findings[J]. *Metabolism*, 2022, 134: 155250.

[3] TAN C, AZIZ M, WANG P. The vitals of NETs[J]. *J*

Leukoc Biol, 2021, 110(4): 797-808.

[4] TOMÁS-PÉREZ S, OTO J, AGHABABYAN C, et al. Increased levels of NETosis biomarkers in high-grade serous ovarian cancer patients' biofluids: potential role in disease diagnosis and management[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1111344.

[5] LI D, YANG X, LI B, et al. Lidocaine liposome modified with folic acid suppresses the proliferation and motility of glioma cells via targeting the PI3K/AKT pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1025.

[6] LIN S, JIN P, SHAO C, et al. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects against endotoxemia in mice by suppressing HIF1 α -induced glycolysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106150.

[7] 王雪丽, 陈亚男, 黄厚芹, 等. 黄芩甲苷通过抑制 MerTK 缓解阿霉素引起的心脏毒性[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(6): 717-721.

[8] PING Z, FANGFANG T, YULIANG Z, et al. Oxidative stress and pyroptosis in doxorubicin-induced heart failure and atrial fibrillation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 4938287.

[9] BI Y, XU H, WANG X, et al. FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1020.

[10] HU C, ZHANG X, SONG P, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101747.

[11] BINET F, CAGNONE G, CRESPO-GARCIA S, et al. Neutrophil extracellular traps target senescent vasculature for tissue remodeling in retinopathy[J]. *Science*, 2020, 369(6506): eaay5356.

[12] KAISER R, ESCAIG R, ERBER J, et al. Neutrophil-platelet interactions as novel treatment targets in cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 824112.

[13] HENRY B M, DE OLIVEIRA M H S, CHERUIYOT I, et al. Cell-free DNA, neutrophil extracellular traps (NETs), and endothelial injury in coronavirus cisease 2019 (COVID-19) associated acute kidney injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 9339411.

[14] YI S, CHEN K, ZHANG L, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in stress-induced hypothalamic neuronal injury in rats via the PERK-ATF4-CHOP and IRE1-ASK1-JNK pathways[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 190.

[15] TODOROVA V K, HSU P C, WEI J Y, et al. Biomarkers of inflammation, hypercoagulability and endothelial injury predict early asymptomatic doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2933-2945.

为避免积液外渗,需要经过较多的胸腔正常组织。(3)一般不建议反复冲洗及引流,避免胸腔出血及引流管堵塞等情况。(4)穿刺时要在超声引导下进行,实时监测,避开粗大血管,如果患者出现出血情况,需要调整引流,及时使用止血药物。

综上所述,在床旁超声引导下精准化穿刺置管引流术治疗急诊创伤性血气胸,可以提升疗效,减轻术后炎症反应,改善肺功能,降低术后并发症发生率,利于患者早日康复。

参考文献

[1] 千冬维,罗伟利.围手术期全程复合保温策略对急诊创伤性血气胸手术患者凝血指标及并发症的影响[J].血栓与止血学,2022,28(3):677-678.

[2] 周攀,程玲玲,朱杰,等.胸腔镜下肋骨固定在严重钝性胸部损伤合并血气胸中的效果观察[J].实用临床医药杂志,2022,26(4):55-59.

[3] 罗雷,杨彦辉,李季,等.胸腔镜与开胸手术治疗创伤性血气胸及对应激因子、疼痛因子影响的对照研究[J].创伤外科杂志,2020,22(7):521-524.

[4] 张国良.实用胸部外科学[M].北京:中国医药出版社,2007:392.

[5] 陈鹏,于浩,李海燕,等.肺大泡并发自发性血气胸患者的APACHEⅡ评分、SOFA评分、免疫功能指标的变化及危险因素分析[J].海南医学,2023,34(1):22-25.

[6] 丁世陆,陈松.胸腔闭式引流术带针胸管引流治疗气胸的疗效及对患者生活自理能力的影响[J].安徽医学,2020,41(6):715-716.

[7] 李为朋,王天娇,董雪峰,等.不同管径闭式引流管用于气胸患者胸腔闭式引流术治疗的临床疗效及对患者疼痛评分的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(13):1412-1415.

[8] 宋小伟,熊妮,曹爱萍,等.超声定位导向经皮肝穿刺胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(3):227-229.

[9] 张凯,路志宇,高建华,等.中度重症急性胰腺炎早期超声

引导下经皮穿刺置管引流术的临床效果观察[J].贵州医药,2022,46(5):787-788.

[10] 张强,魏高峰,闫士举,等.基于机器学习方法的超声 M 模式气胸图像的分类研究[J].生物医学工程研究,2022,41(2):151-157.

[11] 程峰,邱兆磊,李磊,等.扩大创伤重点超声评估法对多发伤患者气胸的诊断价值[J].临床急诊杂志,2020,21(6):442-445.

[12] 华建军.超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术治疗对阻塞性黄疸病人胆红素水平与肝功能的影响研究[J].贵州医药,2022,46(2):226-227.

[13] 倪博,李玲,周军.超声引导下经皮穿刺置管引流术对细菌性肝脓肿患者氧化应激指标及影像学特征的影响[J].分子影像学杂志,2022,45(1):106-109.

[14] 叶俊,李小林,罗正武.自发性气胸患者中心静脉导管常规胸腔闭式引流术中精密调节负压引流调节器的应用观察[J].山东医药,2020,60(27):83-85.

[15] 张琳,王琼莲,李云鹰,等.机械通气加血液灌流与净化治疗车祸创伤性气胸并发呼吸衰竭的临床研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(5):513-518.

[16] 虞华.电视胸腔镜手术与传统开胸手术治疗创伤性血气胸对全身炎症及应激反应的影响[J].药店周刊,2021,30(16):62.

[17] 张国栋,梁佳明,李建强,等.胸管引流对自发性气胸患者肺功能及血清 CRP、WBC、IL-6 水平的影响[J].实用中西医结合临床,2021,21(2):131-132.

[18] 袁佩华.超声引导下经皮胆囊穿刺置管引流术治疗老年急性胆囊炎的临床效果观察[J].中国药物与临床,2021,21(21):3556-3558.

[19] 严志鹏,孟祥栋,汪静,等.超声引导下经皮颈部脓肿精准穿刺置管引流术的价值分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(5):162-165.

[20] 张卫国,马亮亮,邵志江.超声引导经皮肝穿胆道引流与逆行胰胆管造影支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究[J].肝胆外科杂志,2021,29(6):451-455.

(收稿日期:2023-08-15 修回日期:2024-01-05)

(上接第 1244 页)

[16] LI B, CAO X, AI G, et al. Interleukin-37 alleviates myocardial injury induced by coxsackievirus B3 via inhibiting neutrophil extracellular traps formation[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A): 109343.

[17] REN B, CHENG M, LIU C, et al. Perioperative lidocaine and dexmedetomidine intravenous infusion reduce the serum levels of NETs and biomarkers of tumor metastasis in lung cancer patients: a prospective, single-center, double-blinded, randomized clinical trial[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1101449.

[18] ZHENG B B, YANG H B, ZHANG J N, et al. Lidocaine alleviates sepsis-induced acute lung injury in mice by suppressing tissue factor and matrix metalloproteinase-2/9[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 3827501.

[19] ZHANG Y, TAO G J, HU L, et al. Lidocaine alleviates morphine tolerance via AMPK-SOCS3-dependent neuroinflammation suppression in the spinal cord[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14 (1): 211.

[20] LETSON H L, MORRIS J L, BIROS E, et al. Adenosine, lidocaine, and Mg²⁺ fluid therapy leads to 72-hour survival after hemorrhagic shock: a model for studying differential gene expression and extending biological time[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 87(3): 606-613.

[21] 刘海波,刘岳鹏,朱霞,等.利多卡因预处理减轻阿霉素引起的小鼠急性心肌损伤的效果及机制研究[J].河北医科大学学报,2022,43(5):506-511.

(收稿日期:2023-09-09 修回日期:2023-12-19)