

论著·基础研究

Toll 样受体 4 在脂肪栓塞小鼠模型中的表达及对预后影响的研究

尚嘉伟¹, 刘 溪², 李颖川³, 王爱忠¹

1. 上海交通大学附属第六人民医院麻醉科, 上海 200233; 2. 复旦大学附属肿瘤医院麻醉科, 上海 200032; 3. 上海交通大学附属第六人民医院重症医学科, 上海 200233

[摘要] **目的**·探讨 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 在脂肪栓塞综合征动物模型病理损伤中的作用。**方法**·将 120 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分成 10 组, 设置 1 组为空白对照组, 其余 9 组经尾静脉依次注射 1、2……9 $\mu\text{L/g}$ 不同剂量的同种异体肾周脂肪, 统计各组死亡率, Bliss 法计算小鼠脂肪注射的半数致死量 (median lethal dose, LD50), 建立小鼠脂肪栓塞 LD50 模型; 蛋白质印迹 (Western blotting) 检测上述建模后存活小鼠的肺组织 TLR4 蛋白表达量。另将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组 (尾静脉注射等计量的生理盐水) 和实验组 (即为 2 h、8 h、24 h 及 48 h 组, 尾静脉注射 LD50 脂肪), Western blotting 检测注射脂肪后不同时间小鼠肺组织 TLR4 蛋白表达量。记录 20 只 *TLR4* 基因敲除小鼠 (*TLR4*^{-/-}) 注射 LD50 脂肪后的死亡率, 并与 60 只注射 LD50 脂肪的野生型小鼠的死亡率进行比较。**结果**·小鼠脂肪栓塞模型的 LD50 为 $(3.93 \pm 0.78) \mu\text{L/g}$ 。注射 1 ~ 7 $\mu\text{L/g}$ 不同剂量的脂肪后, 小鼠的肺组织 TLR4 蛋白表达量均有所增加 (均 $P=0.000$)。在小鼠脂肪栓塞 LD50 模型中, 注射 LD50 脂肪 2 h 后, TLR4 蛋白表达量较对照组有所增加 ($P=0.005$), 随后其表达量逐渐降低, 在注射后 48 h 时与对照组间差异无统计学意义。*TLR4*^{-/-} 小鼠注射 LD50 脂肪后, 死亡率低于野生型小鼠 ($P=0.043$)。**结论**·TLR4 参与了脂肪栓塞综合征病理损伤过程, *TLR4* 基因敲除可降低脂肪栓塞小鼠的死亡率。TLR4 及其介导的非感染性炎症反应可能是脂肪栓塞综合征生化损伤的重要分子机制。阻断由 TLR4 介导的信号通路的激活可能改善脂肪栓塞综合征的预后, 也可为其预防、评估和治疗提供新的依据。

[关键词] Toll 样受体 4; 脂肪栓塞综合征; 病理机制; 半数致死量; 死亡率

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.002 **[中图分类号]** R563.5 **[文献标志码]** A

Study on the expression of Toll-like receptor 4 and its effect on prognosis in fat embolism mice model

SHANG Jia-wei¹, LIU Xi², LI Ying-chuan³, WANG Ai-zhong¹

1. Department of Anesthesiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 2. Department of Anesthesiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effect of Toll-like receptor 4 (TLR4) in the pathological injury in fat embolism mice model. **Methods**·One hundred and twenty male C57BL/6 mice were randomly divided into 10 groups. One group was set as blank control group, and others were injected separately with 1, 2……9 $\mu\text{L/g}$ of allogeneic perirenal fat *via* tail vein, respectively. The mortality of each group was counted, median lethal dose (LD50) of fat injection in mice was calculated by Bliss method, and the fat embolism LD50 mice model was established. The TLR4 protein expression in the pulmonary tissue of surviving mice was detected by Western blotting. Sixty male C57BL/6 mice were randomly divided into the control group (the same dose of saline was given *via* tail vein) and the experimental groups (group 2 h, group 8 h, group 24 h and group 48 h, the LD50 fat was given *via* tail vein). The TLR4 protein expression at different time after fat injection was detected by Western blotting. The mortality of 20 *TLR4* gene-knockout mice (*TLR4*^{-/-} mice) was recorded and compared with 60 wild-type mice after LD50 fat injection. **Results**·The LD50 of fat embolism mice model was $(3.93 \pm 0.78) \mu\text{L/g}$. After the injection of 1-7 $\mu\text{L/g}$ fat, the expressions of TLR4 protein in the pulmonary tissue of all seven groups were significantly increased, compared with the control group (all $P=0.000$). In the fat embolism LD50 mice model, compared with the control group, the expressions of TLR4 protein in group 2 h were significantly increased ($P=0.005$). Then, expression level of TLR4 protein was gradually reduced after 2 h, and there was no significant difference between the control group and group 48 h. The mortality of *TLR4*^{-/-} mice injected with LD50 fat was lower than that of wild-type mice ($P=0.043$). **Conclusion**·TLR4 protein involves in the pathologic process of fat embolism syndrome. The knockout of *TLR4* gene can reduce the mortality of fat embolism mice. TLR4 and its correlated non-infectious inflammatory response may be an important molecular mechanism of biochemical injury in fat embolism syndrome. Blocking the activation of TLR4-mediated signaling pathway can significantly improve the prognosis, which provides new basis for the prevention, evaluation and treatment of fat embolism syndrome.

[Key words] Toll-like receptor 4 (TLR4); fat embolism syndrome (FES); pathological mechanism; median lethal dose (LD50); mortality

[基金项目] 国家自然科学基金 (81071591, 81272147) (National Natural Science Foundation of China, 81071591, 81272147)。

[作者简介] 尚嘉伟 (1986—), 男, 住院医师, 博士生; 电子信箱: shangjiawei@sina.com。

[通信作者] 王爱忠, 电子信箱: w19680420@163.com。



脂肪栓塞综合征 (fat embolism syndrome, FES) 是由于患者循环血液内存在大量的未乳化脂肪而造成的临床危象, 是创伤、骨折及内固定手术后的严重并发症。目前, 有关 FES 的具体发病机制尚未被完全阐明, 一般认为其存在 2 种损伤机制, 即机械损伤和生化损伤。机械损伤是指损伤后的骨髓或软组织局部产生的游离脂肪滴进入血液循环, 机械堵塞了小血管和毛细血管而形成脂肪栓塞; 生化损伤则被认为是由于创伤后机体产生应激反应并释放大量的茶酚胺, 使肺及脂肪组织内的脂肪酶活性增加, 进而水解脂肪产生大量的甘油、游离脂肪酸和相关炎症介质, 从而引起以急性肺损伤为主的一系列全身反应^[1]。目前对于机械损伤的发病机制已有相对充分的认识, 而在 FES 发生过程中生化损伤机制对机体的具体作用时间、损伤程度以及对预后的影响尚未被阐明。以往研究^[2]认为, FES 的生化损伤过程是由于游离脂肪酸的毒性作用所致, 而有关游离脂肪酸引起肺组织损伤的相关机制仍未明确。Kao 等^[3]认为, FES 的临床表现是非感染性炎症反应导致的急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征。目前尚无 FES 引起非感染性炎症反应的分子机制的相关报道。而相较于此, 感染所导致的炎症反应的分子机制已被广泛而深入地研究, 其中 TLR4 介导的炎症反应通路已成为经典的分子信号通路。TLR4 是重要的模式识别受体, 既参与了特异性免疫的启动, 也在非特异性免疫中发挥重要作用; 此外, TLR4 还可促进分泌炎症介质, 在炎症反应及其损伤中扮演重要角色。既往研究^[4]显示, TLR4 在急性肺损伤等模型中的表达较强, 其介导的炎症反应信号通路是相关疾病肺组织损伤的分子机制之一。本研究假设 TLR4 介导的炎症反应参与 FES 的生化损伤过程, 经尾静脉注射半数致死量 (median lethal dose, LD50) 的同种异体小鼠肾周脂肪, 观察在 FES 动物模型中 TLR4 表达量的变化以及该变化对 FES 小鼠死亡率的影响, 探讨 TLR4 在 FES 中的致病作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

8 ~ 10 周龄 SPF 级健康雄性 C57BL/6 小鼠 (野生型) 216 只 [购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物生产许可证: SCXK (沪) 2008-0016], 平均体质量为 (24 ± 2) g; 同龄 SPF 级 TLR4 基因敲除 ($TLR4^{-/-}$) 小鼠 20 只 [由南京大学模式动物研究所提供, 品系名称为 C57BL10ScNJ, 动物生产许可证: SCXK (苏) 2010-0001, 已检测基因敲除效率]。上述实验小鼠均饲养于上海

交通大学附属第六人民医院动物中心的标准笼中, 使用许可证: SYXK (沪) 2011-0128。小鼠饲以标准饲料, 自由进食、饮水。饲养条件如下: 温度为 (23 ± 2) °C、湿度为 40% ~ 70%、光周期为 12:12、环境噪声小于 60 dB。

1.2 主要试剂和仪器

羊抗小鼠 TLR4 单克隆抗体 (美国 Abcam 公司), 兔抗羊辣根过氧化物酶标记二抗 (美国 Epitomics 公司), 增强型化学发光试剂盒 (美国 Thermofisher 公司)。超细匀浆机 (德国 Fluko 公司), 超声细胞破碎仪 (美国 Misonix 公司), 4 °C 低温离心机 (德国 Eppendorf 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 制备脂肪 于无菌条件下收集同种异体小鼠 (来源于 1.3.2 中的空白对照组) 的肾周脂肪, 经超细匀浆机分散乳化。初步乳化后, 使用超声细胞破碎仪充分破膜, 液化的油脂混合物于 4 °C、 $4\,000 \times g$ 离心 40 min, 取上层透明且性状均一的橙黄色油脂, 紫外灭菌处理后置于 -80 °C 冰箱保存备用。

1.3.2 建立小鼠 LD50 脂肪栓塞模型 选取 108 只 C57BL/6 小鼠随机分为 9 组, 每组 12 只。将制备好的脂肪放置于 37 °C 恒温水浴箱内融解, 再经漩涡仪充分混匀后, 经小鼠尾静脉缓慢推注, 依次向 1 ~ 9 组注射 1 ~ 9 μ L/g 脂肪混悬液, 统计注射后 24 h 内各组小鼠的死亡数量, Bliss 法计算小鼠 LD50 脂肪剂量。将各组中 24 h 后仍存活的小鼠处死并取肺组织 (见 1.3.4 部分), 称重并于 -80 °C 冻存备用。另取 12 只同批次小鼠作为空白对照组, 取其肺组织冻存备用。

1.3.3 观察小鼠肺组织 TLR4 蛋白表达的时间变化 选取 60 只 C57BL/6 小鼠, 随机分成对照组和实验组 (2 h 组、8 h 组、24 h 组和 48 h 组) 共 5 组, 每组 12 只。各实验组小鼠均注射 LD50 脂肪, 分别于 2、8、24、48 h 处死存活小鼠取肺组织; 对照组注射等剂量的生理盐水, 每个时间点随机匹配 3 只。取出肺组织称重后, 于 -80 °C 冻存备用。

1.3.4 获取小鼠肺组织 小鼠肺组织获取步骤如下: ①麻醉及消毒。腹腔注射 70 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉小鼠, 并将麻醉后的小鼠头部以下部分浸入 70% 乙醇 5 min。②手术操作。于层流条件下, 使用无菌器械进行腹腔切口, 分离膈肌暴露心肺。③灌注。固定心脏, 于左心房剪口, 灌注针从右心室进针, 缓慢灌注 20 mL 的 4 °C 无菌生理盐水, 排空肺循环血液至肺叶呈白色, 且灌注液转为澄清后取肺组织备用。

1.3.5 Western blotting 检测肺组织中 TLR4 的表达 将 1.3.2 和 1.3.3 部分中获取的肺组织进行匀浆、裂解并离心获得蛋白样本, 利用 BCA 试剂盒测定蛋白质浓度。向各组蛋白样品中加入十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶蛋白上样缓冲液 ($5\times$), 混匀后于沸水中煮沸 5 min。样品经电泳后电转移至二氟化树脂膜, 用含 5% 脱脂奶粉的洗涤缓冲液封闭 1 h, 加入一抗 (TLR4, 1:1 000; β -actin, 1:2 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。经洗涤 (共 3 次, 每次 5 min) 后加入羊抗兔二抗 (1:2 000), 室温摇床下孵育 2 h, 再次洗涤。采用增强型化学发光试剂盒检测显影, Bio-Rad 数码相机成像系统对结果进行分析处理。

1.3.6 小鼠死亡率统计 基于对基因敲除小鼠死亡率少于野生型小鼠死亡率的实验预期, 以及对检验效能和实验动物经济性的综合考虑, 本研究设计野生型小鼠和基因敲除小鼠以 3:1 的比例进行死亡率比较分析。统计本课题中接受 4 $\mu\text{L/g}$ 剂量脂肪注射的 60 只野生型 C57BL/6 小鼠的 24 h 死亡率 (包含 1.3.2 部分 4 $\mu\text{L/g}$ 剂量组 12 只, 1.3.3 部分 24 h 组 12 只, 及 36 只在纳入死亡率统计的同时其组织标本被用于本课题其他相关实验的小鼠), 以及 20 只 $\text{TLR4}^{-/-}$ 小鼠经尾静脉注射 LD50 脂肪后 24 h 死亡率, 并对野生型小鼠及 $\text{TLR4}^{-/-}$ 小鼠的死亡率进行比较分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对实验数据进行统计分析。定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析的 LSD 法两两比较。死亡率的比较用四格表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

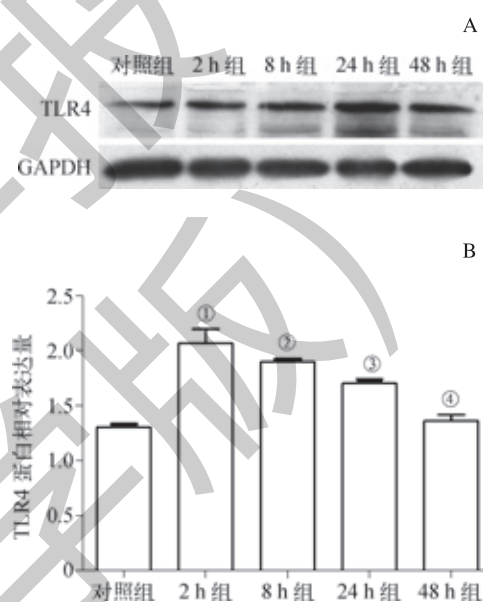
2.1 小鼠 LD50 脂肪栓塞模型的建立

统计 108 只小鼠注射不同剂量脂肪的死亡率, 并由 Bliss 法计算小鼠脂肪栓塞模型的 LD50 为 (3.93 ± 0.78) $\mu\text{L/g}$ 。有关小鼠脂肪栓塞模型的验证和 LD50 的计算同本课题之前的研究^[5]报道。

本研究显示, 小鼠 LD50 脂肪栓塞模型建立成功, 并采用 LD50=4 $\mu\text{L/g}$ 用于后续研究和死亡率比较; 此外, 在观察小鼠死亡率时本研究还发现, 脂肪注射后 2 h (早期) 即有大量小鼠死亡, 且死亡事件多集中在 8 h 内, 而存活超过 24 h (急性期) 的小鼠基本可长期存活。

2.2 Western blotting 检测 TLR4 在小鼠脂肪栓塞模型中的表达

2.2.1 注射脂肪后 TLR4 蛋白表达的时效性差异 注射 LD50 脂肪后, C57 BL/6 小鼠分别于 2、8、24 及 48 h 的 TLR4 蛋白表达结果见图 1。结果显示, 经 LD50 脂肪注射后 TLR4 在肺组织内的表达量迅速增加, 即在注射后 2 h 达到顶峰 ($P=0.005$), 且在其后 6 h 内维持较高水平的表达 ($P=0.001$); 随后 TLR4 表达量逐渐降低, 但 24 h 内的表达量仍高于对照组且差异具有统计学意义 ($P=0.001$)。然而, 在脂肪注射 48 h 后, 实验组与对照组小鼠的 TLR4 表达量差异无统计学意义。

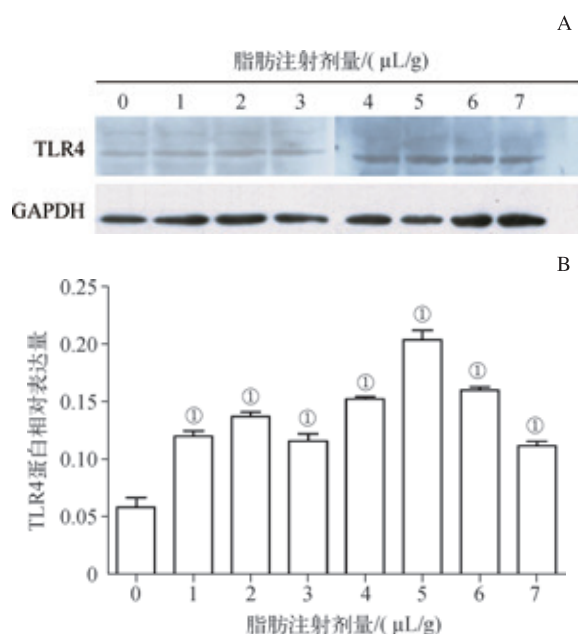


注: ① $P=0.005$, ② $P=0.001$, ③ $P=0.001$, ④ $P=0.398$, 与对照组比较。

图 1 Western blotting 检测注射 LD50 脂肪后野生型小鼠于不同时间点的 TLR4 蛋白表达量

Fig 1 The expression of TLR4 protein in wild-type mice at different time by Western blotting after LD50 fat injection

2.2.2 注射脂肪剂量对 TLR4 蛋白表达的量效性影响 选取 1.3.2 实验中注射 1 ~ 7 $\mu\text{L/g}$ 脂肪 24 h 后仍存活的小鼠 (在该实验中注射 8、9 $\mu\text{L/g}$ 剂量的脂肪时, 观察到小鼠的死亡率为 100%^[5]), 采用 Western blotting 检测其肺组织 TLR4 蛋白表达量 (图 2)。结果显示, 注射脂肪后, 小鼠肺组织的 TLR4 表达量均显著高于空白对照组 (均 $P=0.000$); 在 1 ~ 5 $\mu\text{L/g}$ 脂肪剂量范围内, TLR4 的表达量在总体上与脂肪注射剂量呈正相关, 且剂量为 5 $\mu\text{L/g}$ 时 TLR4 表达量最高, 而当剂量超过 5 $\mu\text{L/g}$ 时 TLR4 的表达量则逐渐降低。



注: * $P=0.000$, 与空白对照组比较。空白对照组即为 0 $\mu\text{L/g}$ 。

图 2 Western blotting 检测注射不同剂量脂肪后的野生型小鼠 TLR4 蛋白表达量
Fig 2 Expression of TLR4 protein in wild-type mice by Western blotting after different doses of fat injection

2.3 TLR4 基因敲除对 FES 模型小鼠死亡率的影响

在确定小鼠模型 LD50 的基础上, 统计 60 只注射 LD50 脂肪后野生型小鼠的死亡情况: 死亡 31 只, 存活 29 只, 死亡率为 51.7%; 从而进一步验证了 LD50=4 $\mu\text{L/g}$ 是成立的。对 20 只 $TLR4^{-/-}$ 小鼠注射同等剂量 (4 $\mu\text{L/g}$) 的脂肪, 24 h 内死亡 5 只, 其余均可长期存活, 死亡率为 25.0%。采用 χ^2 检验对小鼠死亡率进行统计分析, 结果显示注射 LD50 脂肪后 $TLR4^{-/-}$ 小鼠死亡率低于野生型小鼠, 且差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.310$, $P=0.043$)。

3 讨论

Gossling 等^[6]研究显示, 下肢长骨折患者的病检脂肪栓塞发生率达 100%, 继而说明所有下肢长骨折患者均患有脂肪栓塞。临床上, FES 常为创伤及手术后的并发症, 很少单独发生。目前研究认为, FES 的病理过程是机械损伤和生化损伤 2 种机制共同作用的结果。研究^[7]指出, 当脂滴直径大于 20 μm 时, 肺部为脂肪栓塞的主要受累器官。而 FES 引起的急性呼吸窘迫是临床上导致脂肪栓塞患者死亡的主要病因^[8]。故而推测在发生脂肪栓塞时, 一方面进入血液循环的脂肪滴栓塞肺微血管系统, 引发物理性肺栓塞; 另一方面, 栓塞脂肪分解产生的游离脂肪酸可对肺组织产生损害, 出现微血管膜破坏、肺表面活性物质生成减少、肺血管通透性增加、肺间质出血和水肿等多

个急性呼吸窘迫综合征的临床表现^[9]。

由于受到入血脂肪含量、脂肪入血速度和病程阶段等诸多因素的影响, 机械损伤和生化损伤在 FES 病理过程中发挥的作用也不尽相同。本课题组前期研究^[5]发现, 注射不同剂量的脂肪, 小鼠脂肪栓塞的程度和病理表现均存在差异, 即小鼠的个体差异和注射脂肪的剂量对脂肪栓塞动物模型的稳定性影响极大; 当注射较小剂量脂肪时, 小鼠个体间差异是导致脂肪栓塞综合征反应程度差别的主要因素, 而注射较大剂量脂肪时则可增加小鼠的死亡量。为建立稳定性高及重复性好的 FES 模型, 本研究在小鼠脂肪栓塞模型基础上, 通过毒理学方法获得小鼠栓塞脂肪的 LD50, 建立了 LD50 脂肪栓塞模型。本模型的优势在于: 一方面减少了小鼠个体间差异对实验的影响, 更好地解决了模型稳定性并最大限度地减少了动物使用量等问题; 另一方面, 以 LD50 作为标准剂量, 可以更加直观地比较本研究中野生型小鼠和 $TLR4^{-/-}$ 小鼠死亡率的差异, 从而将 LD50 作为衡量小鼠 FES 预后的重要指标。

TLR4 是 TLRs 家族的重要成员之一, 其可通过调控中性粒细胞和单核巨噬细胞的活化促进细胞因子的释放, 启动固有免疫应答; 还可促进树突状细胞的成熟, 激活初始 T 细胞, 启动适应性免疫应答。在内毒素作用下, TLR4 介导的炎症反应信号通路被激活, 促使细胞分泌大量的炎症因子, 是机体防御外源性致病因子 (如细菌内毒素)、引发全身炎症反应的重要分子机制^[10]。Xiang 等^[11]研究表明, 在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征中 TLR4 表达较高; 抑制 TLR4 的表达可抑制肺组织和肺微血管内皮细胞炎症反应的激活, 减少半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 的清除并降低白介素-1 β 的释放, 对急性肺损伤具有保护作用。研究^[12-13]表明, TLR4 不仅介导了感染引起的炎症反应, 还参与了一系列非感染性疾病中的全身和/或细胞内的炎症反应过程。本研究假设 FES 的生化损伤病理机制与 TLR4 参与的非感染性炎症反应相关, 通过比较注射不同剂量脂肪后小鼠 TLR4 的表达量以及小鼠死亡率等发现, 在 1 ~ 5 $\mu\text{L/g}$ 剂量脂肪输注下, TLR4 的表达与 FES 的严重程度呈正比; 进而推测, TLR4 介导的非感染性炎症反应参与了脂肪栓塞引起的生化损伤过程。但在观察脂肪输注剂量与 TLR4 表达的关系时发现, TLR4 的表达量随注射脂肪剂量的增加在一定程度内 (1 ~ 5 $\mu\text{L/g}$) 呈现增加的趋势, 但超过 LD50 剂量脂肪输注后 TLR4 表达量的增加量则相对降低, 提示小鼠体内可能还存在某种保护性分子机制参与 FES 的发病过程。在观察注射 LD50 脂肪后 TLR4 蛋白表达的时效性时发现, TLR4 表达量在早期即显著增加, 8 h 内维持在较高水平, 而后开始逐渐

降低至急性期内依然维持在较高水平,而当超过 24 h 时 TLR4 表达的降低同样也提示体内可能存在某种保护性分子机制的参与;将该结果与注射脂肪后小鼠死亡率进行比较发现,在脂肪栓塞发生后早期 TLR4 引发的非感染性炎症反应即被激活,TLR4 持续高表达的时间与动物集中死亡的时间(急性期)相吻合。因此,TLR4 在 FES 中表达的定量实验和时效实验均表明,其介导的炎症反应与 FES 的严重程度密切相关,对 FES 的预后可能产生较为重要的影响。在以死亡率作为评价脂肪栓塞预后指标的实验中,与野生型小鼠相比, *TLR4*^{-/-} 小鼠的死亡率显著降低;该结果表明,通过抑制 *TLR4* 基因的表达即阻断 *TLR4* 介导的炎症反应,可减轻 FES 对机体的生化损伤,并最终降低 FES 的死亡率;同时,也再次证明 TLR4 在 FES 病理过程中发挥的重要作用,通过抑制 TLR4 介导的炎症反应可以改善对 FES 的预后。此外,本研究还存在一定的局限性:本研究仅揭示了 TLR4 在 FES 生化损伤中可能起到的重要

作用,但未深入探究其具体的分子信号转导机制;同时,本研究未明确在 FES 中 TLR4 参与的非感染性炎症机制与经典的内毒素-TLR4 炎症反应机制的区别。因此,上述相关内容均有待于后续实验进一步探究。

急性 FES 发病迅速且来势凶险,目前临床上尚缺乏针对其特异的诊断及治疗方法,故急性 FES 的致死率和致残率均较高。随着现代医学的快速发展,临床 FES 的治愈率已有了大幅提升,但现有临床研究^[14]显示 FES 的死亡率仍高达 10%。本研究证实 TLR4 参与了 FES 的生化损伤病理过程,且其表达的定量性和时效性与疾病严重程度及预后存在相关性,并观察到抑制 TLR4 的表达可降低脂肪栓塞小鼠模型的死亡率;进而推测,由 TLR4 介导的非感染性炎症反应程度可能与 FES 的严重程度相关。因此,对 TLR4 参与的生化损伤途径进行有针对性的干预,或将成为未来临床上的一种可行的方法,从而达到预防和治疗 FES 的目的。

参 考 文 献

- [1] Akhtar S. Fat embolism[J]. Anesthesiol Clin, 2009, 27(3): 533-550.
- [2] Wang AZ, Ma QX, Zhao HJ, et al. A comparative study of mortality rate of rats receiving a half lethal dose of fat intravenously: under general anaesthesia versus under spinal anaesthesia[J]. Injury, 2012, 43(3): 311-314.
- [3] Kao SJ, Yeh DY, Chen HI. Clinical and pathological features of fat embolism with acute respiratory distress syndrome[J]. Clin Sci (Lond), 2007, 113(6): 279-285.
- [4] Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. Cell, 2008, 133(2): 235-249.
- [5] 尚嘉伟,刘溪,魏海玲,等.小鼠急性脂肪栓塞综合征模型中炎症因子及炎症信号通路的激活[J].上海交通大学学报(医学版),2013,33(2): 140-144.
- [6] Gossling HR, Pellegrini VD Jr. Fat embolism syndrome: a review of the pathophysiology and physiological basis of treatment[J]. Clin Orthop Relat Res, 1982(165): 68-82.
- [7] Willart MA, Jan de Heer H, Hammad H, et al. The lung vascular filter as a site of immune induction for T cell responses to large embolic antigen[J]. J Exp Med, 2009, 206(12): 2823-2835.
- [8] Lin CC, Liu PH, Kao SJ, et al. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs[J]. J Biomed Sci, 2012, 19(1): 3.
- [9] Zhang Y, Tian K, Wang Y, et al. The effects of aquaporin-1 in pulmonary edema induced by fat embolism syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7). DOI: 10.3390/ijms17071183.
- [10] 黄蓉,吴青,李茂军,等. Toll 样受体 4 在免疫相关细胞中的作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2016,10(8): 1178-1182.
- [11] Xiang M, Shi XL, Li Y, et al. Hemorrhagic shock activation of NLRP3 inflammasome in lung endothelial cells[J]. J Immunol, 2011, 187(9): 4809-4817.
- [12] Kaczorowski DJ, Nakao A, Mollen KP, et al. Toll-like receptor 4 mediates the early inflammatory response after cold ischemia/reperfusion[J]. Transplantation, 2007, 84(10): 1279-1287.
- [13] Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2016. DOI: 10.1155/2016/6978936.
- [14] Kosova E, Bergmark B, Piazza G. Fat embolism syndrome[J]. Circulation, 2015, 131(3): 317-320.

[收稿日期] 2017-12-18

[本文编辑] 邢宇洋