



# 吸入麻醉药对组织器官缺血再灌注损伤的保护作用

李英杰 杨宝学

天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京大学基础医学院药理学系, 北京, 100191, 中国

**【摘要】** 吸入麻醉药因其安全、可靠、稳定、易于控制等特性广泛应用于临床全麻手术中。近年来研究表明,吸入麻醉药可以通过减轻细胞损伤,降低梗死面积等方式在分子和细胞水平对脑、心脏、肝脏、肾脏等器官的缺血再灌注损伤起到一定的保护作用。吸入麻醉药可通过激活离子通道、抑制细胞凋亡、基因调控、减少自由基产生等多种途径发挥保护作用。该文综述了吸入麻醉药对机体脏器的保护作用及其机制。

**【关键词】** 吸入麻醉药;缺血再灌注;中枢神经系统;保护机制

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **文章编号:** 2095-1396(2013)01-0028-009

## Protective Effects of Volatile Anesthetics on Organ Ischemia-Reperfusion Injury

LI Ying-jie, YANG Bao-xue

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs & Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China

**【ABSTRACT】** Volatile anesthetics are widely used in general anesthesia because of their favorable properties, such as safety, reliability, stability and easily controllable. Recent studies have revealed that volatile anesthetics have protective effects on a variety of organs such as brain, heart, liver, kidney after ischemia/reperfusion at molecular and cellular levels by reducing cell damages and infarction area. In this review, we summarize the protective effects of volatile anesthetics on the organs and discuss the mechanisms of the protective action. Volatile anesthetic can play protective roles by activating ion channels, inhibiting cell apoptosis, regulating genes, reducing the free radicals. This article lays a theoretical foundation for the reasonable application of anesthetics during operations and reducing ischemia reperfusion injury.

**【KEY WORDS】** volatile anesthetic; ischemia/reperfusion; central nervous system; protection mechanisms

随着临床治疗技术的进步,许多组织器官缺血后重新得到血液再灌注,多数情况下,缺血后再灌注可使组织器官功能得到恢复,损伤的结构得到修复,患者病情好转康复。但有时缺血后再灌注,不仅不能使组织、器官功能恢复,反而加重组织、器官的功能障碍和结构

损伤。这种在缺血基础上恢复血流后组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象称为缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)。研究表明,吸入麻醉药对机体的多个器官,包括脑、心脏、肝脏、肾脏、肺等都有一定程度的保护作用,可以减轻缺血再灌注

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(No.30870921、No.81170632、No.81261160507),科技部国际科技合作与交流专项项目(No.2012DFA11070),教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目(No.20100001110047)

**作者简介:** 李英杰,男,硕士研究生;研究方向:药理学;Tel: +86-010-82805559, E-mail: liyingjiecuihuimei@163.com

**通讯作者:** 杨宝学,男,教授,博士,博士生导师,中国药理学会理事;Tel: +86-010-82825622, E-mail: baosue@bjmu.edu.cn

引起的损伤。现分别就吸入麻醉药对脑、心脏、肝脏、肾脏、肺的缺血再灌注损害产生的保护作用及机制进行总结和讨论。

## 1 对中枢神经系统的作用

大脑缺血再灌注可造成中枢神经系统功能严重受损,脑缺血时脑细胞生物电发生改变,出现病理性慢波。缺血一定时间后再灌注,慢波持续并加重;随着缺血再灌注时间延长,兴奋性氨基酸含量降低,脑组织超微结构改变明显,呈现不可逆损伤<sup>[1]</sup>。研究表明,吸入麻醉药对局灶性、脑半球、全脑严重缺血均具有显著的保护作用,可以减轻缺血再灌注对脑组织的损伤。

### 1.1 对中枢神经系统的保护作用

#### 1.1.1 减轻脑组织损害

脑缺血再灌注损伤对脑组织的损害最严重,如何有效预防和减轻脑组织损害程度是近些年研究热点。Wang 等人利用小鼠海马组织切片技术,发现七氟烷(sevoflurane)预处理后大脑神经元受损较轻,缺血再灌注之后神经功能恢复程度更好<sup>[2]</sup>。Kehl 也发现缺血前给予 15 min 七氟烷预处理,有助于之后的海马区神经功能恢复<sup>[3]</sup>。

#### 1.1.2 减少神经细胞死亡

脑缺血时活性氧通过作用于 DNA、蛋白质及脂质体而引起氧化损伤,所发生的氧化应激引起神经细胞死亡<sup>[4]</sup>。研究发现<sup>[5-6]</sup>,吸入麻醉药可通过降低钙离子载体活性预防神经元死亡。但也有报道氟烷(halothane)具有神经细胞毒性,并且一些家族性的疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)对氟烷的细胞毒性很敏感,可能与氟烷激活内质网膜三磷酸肌醇(inositol 1, 4, 5-triphosphate, IP3)受体,引起钙离子超载有关<sup>[7-8]</sup>。提示神经系统患者手术时尽量选择除氟烷以外的吸入麻醉药。

#### 1.1.3 其他

吸入麻醉药还可以减小脑梗死的范围,改善缺血后脑功能和行为表现<sup>[9-10]</sup>。但吸入麻醉药也存在一定的脑损害,例如 Li 等人发现给予新生小鼠七氟烷后,出现了短暂的神经细胞凋亡和神经细胞转移、分化的改变,这可能与神经细胞发育不成熟有关,提示对幼儿使用吸入麻醉药时要慎重<sup>[11]</sup>。

### 1.2 吸入麻醉药对中枢神经系统保护的机制

#### 1.2.1 PI3K-pAKT-pCREB 通路

氙气(xenon)麻醉具有诱导迅速、血流动力学稳定、苏醒快等优点,上市初期由于价格昂贵,未能大规模使用,近些年随着人们对氙气麻醉效果的了解,其临床应

用越来越广泛,也逐渐为研究人员所关注。Luo 等人发现,氙气具有很强的神经保护作用,并且效果超过了七氟烷,当两者分别以 0.3 最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)和 0.4 MAC 混合吸入时可以发挥最佳效果,其作用机制主要与 PI3K-pAKT-pCREB 通路有关。

吸入氙气和七氟烷后,可以观察到磷酸化环腺苷酸反应序列结合蛋白(cAMP-response element binding protein, pCREB)显著增多,依赖于 PI3K 信号通路,具体机制可能是吸入麻醉药激活了 PI3K, PI3K 被激活后,在质膜上产生第二信使 PIP3, PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白,蛋白激酶 B(AKT)结合,使 AKT 活化,通过下游多种途径使 CREB 磷酸化,起到抗细胞凋亡的作用<sup>[12-13]</sup>。

#### 1.2.2 抑制神经递质谷氨酸的释放

谷氨酸(glutamic acid)是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,脑缺氧或缺血时,谷氨酸在大脑内聚集,通过 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体引起 Ca<sup>2+</sup>内流,产生 Ca<sup>2+</sup>介导的组织损害和细胞死亡。Westphalen 等人发现异氟烷可以抑制谷氨酸的释放和聚集,缓解缺血期间 ATP 的消耗,维持离子稳态,保持细胞的离子和电梯度。同时还可以抑制突触的 Ca<sup>2+</sup>通道,调控细胞向胞外分泌过量的 Ca<sup>2+</sup>,减少去极化诱发突触释放谷氨酸<sup>[14]</sup>。

γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)为脑内重要的抑制性递质,具有突触后抑制作用,可通过突触后膜超极化、减少离子内流、降低细胞代谢及氧消耗等机制使突触后神经元处于保护性抑制状态,并可通过突触前抑制减少谷氨酸的释放,从而减少灌注区神经元的死亡,拮抗谷氨酸的神经兴奋毒性。异氟烷(isoflurane)可激活 GABA 受体,上调 GABA 活性抑制谷氨酸的兴奋毒性<sup>[15]</sup>。

但是 Dong 等人认为异氟烷会促进 NMDA 的内吞作用,其在一定浓度范围内引起神经细胞损伤<sup>[16]</sup>。这可能与异氟烷的浓度有关,在一定浓度范围内可以起到保护作用。

#### 1.2.3 调节脑血流量

调节脑血流量也是治疗脑缺血机制之一,缺血区多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素水平显著升高,而非缺血区则无变化,研究发现七氟烷在正常情况下对兴奋性氨基酸和多巴胺无明显影响,但在缺血情况下,则可有效降低兴奋性氨基酸和多巴胺的升高幅度<sup>[9]</sup>。调节肾素-血管紧张素系统增加脑血流量,显著提高缺血脑的肾素活性及血管紧张素的含量,可直接改善局部血供,对维持血管壁完整性和血液内环境稳定性起重

要作用,减轻脑组织缺血损害。

#### 1.2.4 抑制神经细胞凋亡

Wang 等人发现,给予细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, MEK-ERK1/2)通路抑制剂 U0126 后,即使提前予以 3.0 MAC 七氟烷,神经保护作用也会被减弱<sup>[17]</sup>。推论其神经保护作用可能与激活 MEK-ERK1/2 通路有关。MEK-ERK1/2 通路激活可以使神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)激活神经生长受体,起到降低神经毒性的作用,同时减少神经细胞的凋亡,促进细胞再生。

#### 1.2.5 基因调控

Bedirli 等人利用大脑中动脉堵塞模型,发现给予七氟烷预处理之后,促细胞凋亡基因肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 Tnfrsf10b 的表达受到了抑制,而抗细胞凋亡因子 B 细胞淋巴瘤(B cell lymphoma, Bcl-2)、Bcl-2-L-2 和 Prok2 表达上调<sup>[18]</sup>。Bcl-2 家族在凋亡中起重要作用,Bcl-2 家族、凋亡蛋白酶(caspase)和细胞色素 C (cyto-C)、抗细胞凋亡因子表达的上调抑制神经元细胞凋亡,减少神经损伤。

Cao 等人对暴露于异氟烷大鼠 B35 类神经细胞进行 microRNA 矩阵分析,发现 microRNA-203 在神经细胞高表达,说明异氟烷的保护作用与该 RNA 有关。microRNA-203 的过表达提高了神经细胞对氧气、葡萄糖剥夺的耐受,也提高了蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 表达。异氟烷通过上调 microRNA-203 的表达,增加 AKT 激酶表达,使细胞凋亡减少,防止神经损伤<sup>[19]</sup>。

## 2 对心脏的作用

吸入麻醉药对心脏的保护作用主要体现在可以预防或减轻缺血再灌注后心肌坏死和心肌功能障碍<sup>[20]</sup>。1986 年 Murry 等首先发现并描述了缺血预处理的心脏保护作用,即反复短暂缺血可明显减轻后续长时间缺血再灌注后的心肌损伤,并且认为是目前心脏保护最有效的方法之一<sup>[21]</sup>。很多实验研究证实,吸入麻醉药具有显著的心肌保护作用,并达到了与缺血预处理相同的保护作用。

### 2.1 对心脏的保护作用

#### 2.1.1 缩小心肌梗死的面积

Redel 等人阻断小鼠的左冠状动脉 45 min,开放再灌注 180 min,在缺血再灌注之前行 1.0 MAC 异氟烷、地氟烷(desflurane)、七氟烷<sup>[22-23]</sup>预处理 15 min。结果与单纯缺血再灌注相比,地氟烷和七氟烷分别使梗死面积缩小 43.0% 和 23.8%,异氟烷缩小不明显,当给予 30 min 异氟烷预处理后,梗死面积缩小 19.9%。

证明氟烷类吸入麻醉药预处理可以有效地减轻缺血再灌注的损伤。同时在此模型中,作者还研究了 3 次和 6 次 5 min 缺血和 5 min 再灌注的缺血预处理,结果显示心肌梗死范围的缩小程度基本相同,吸入麻醉药基本达到缺血预处理的同等效果<sup>[24]</sup>。离体心脏缺血再灌注的研究也得到类似的实验结果:Lee 等人在灌注液中加入 0.5 MAC 七氟烷灌注 15 min 后,清除麻醉药物。冠状动脉阻断 30 min,再灌注 60 min,结果显示梗死面积缩小了 33.3%<sup>[25]</sup>。研究发现,吸入麻醉药产生的保护作用还与性别和年龄相关,Li 等人对幼鼠(3~4 月龄)和成年鼠(20~24 月龄)分别施以 1 MAC 七氟烷 5 min,然后左冠状动脉前降支阻断 30 min,开放再灌注 120 min,结果显示七氟烷可以有效降低幼鼠的梗死面积,但对于成年鼠保护作用较弱<sup>[26]</sup>。Chiari 等人发现接受异氟烷预处理的雌性小鼠,梗死面积没有减小<sup>[27]</sup>;Kitano 等人用主动脉研究发现,异氟烷预处理对雄性小鼠可以起到保护作用,而对雌性小鼠没有作用<sup>[28]</sup>,提示吸入麻醉药对心脏的保护作用可能与雄激素有关<sup>[29]</sup>。不同实验的麻醉药物浓度、种类、预处理时间各有不同,但可以肯定的是:吸入麻醉药可以有效缩小心肌梗死面积。

#### 2.1.2 加快心功能及心肌顿抑的恢复

心肌顿抑(myocardial stunning)是缺血再灌注损伤的表现形式之一,出现心肌收缩功能低下,甚至处于无功能状态(nonfunction state)。心脏转流术(cardiopulmonary bypass, CPB)是心脏外科手术中的一种,常常导致缺血再灌注,引起心肌损伤<sup>[30]</sup>。Lia 等人利用 CPB 狗模型,提前给予 1%~1.5% 的异氟烷处理,结果表明因动脉阻断引起的左室内压变化最大速率(dp/dt<sub>max</sub>)和左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)的下降以及左心室舒张期末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)的增高情况恢复至正常水平<sup>[31]</sup>。Yao 等人通过预先给予小鼠 5 min 1.0 MAC 七氟烷,然后缺血 40 min,再灌注 120 min,得到类似的结论,LVSP 下降和 LVEDP 升高均得到明显改善<sup>[32]</sup>。

#### 2.1.3 减轻心肌细胞损伤

Yao 等人对小鼠进行 15 min 的 1.0 MAC 七氟烷预处理,然后进行 30 min 的缺血处理,与不接受七氟烷组比较发现心肌功能有明显改善,除心肌梗死面积缩小外,由缺血再灌注所致的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB isoenzyme, CK-MB)、肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 释放显著减少,心肌细胞凋亡率下降,存活率增高<sup>[33-34]</sup>。

#### 2.1.4 降低心律失常的发生率

缺血再灌注引起心脏梗死的同时还会导致心律

失常。Riha 等人分别给予雄性小鼠 12 min 0.5 和 1.0 MAC 异氟烷,然后缺血再灌注处理,发现室上性心动过速和室颤发生率下降,并且 1.0 MAC 异氟烷效果更好。说明氟烷类麻醉药可以有效降低心律失常发生率,作用强度和浓度相关,浓度越高,效果越佳<sup>[35]</sup>。

### 2.1.5 保护作用强于静脉麻醉药

Asgeri 等人发现在相同的实验条件下,吸入麻醉药组的心功能指标如心排血量、 $dp/dt_{max}$  等显著优于以丙泊酚为主的静脉麻醉组,血浆肌钙蛋白含量也小于静脉麻醉组<sup>[36]</sup>。在 Conzen 等人的实验中也得到类似结论,通过对比研究七氟烷麻醉与丙泊酚静脉麻醉对不停跳冠脉搭桥的影响,结果发现七氟烷组心功能恢复优于丙泊酚组,其中 TnI 含量显著低于丙泊酚组<sup>[37]</sup>。

## 2.2 吸入麻醉药保护心脏的机制

### 2.2.1 激活 $K_{ATP}$ 通道

$K_{ATP}$  通道存在于心肌和冠状血管,在保护心肌缺血再灌注损伤中起着重要作用。 $K_{ATP}$  通道激活缩短动作电位持续时间,减弱膜的去极化,从而降低电压门控通道  $Ca^{2+}$  内流的持续时间,增加  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  交换,减轻细胞内  $Ca^{2+}$  超载。异氟烷等一系列氟烷类吸入麻醉药可以通过受体及其他信号传导途径激活钾离子通道,产生类似心脏缺血预处理效应<sup>[38-40]</sup>,同时能降低 ATP 对  $K_{ATP}$  通道的抑制作用<sup>[41]</sup>。Yao 通过实验证明了吸入麻醉药可激活  $K_{ATP}$  通道, $K_{ATP}$  通道开放有助于在缺血期间维持线粒体基质体积和腺嘌呤核苷酸浓度,再灌注时期保证有效的能量转移,起到保护作用<sup>[32]</sup>。当加入选择性  $K_{ATP}$  通道阻滞剂时,吸入麻醉药的心脏保护作用会减弱,证明  $K_{ATP}$  通道的激活是重要保护机制之一<sup>[42]</sup>。

### 2.2.2 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)

Lang 等人发现,给予 PKC 抑制剂的异氟烷预处理小鼠没有受到相应的心脏保护作用,证明吸入麻醉药的心脏保护作用与 PKC 有关<sup>[34]</sup>,其机制可能是吸入麻醉药激活了 PKC 介导的细胞信号转导通路,促进磷脂酰肌醇分解,生成三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-triphosphate, IP3) 和甘油二酯 (diacylglycerol, DG),促进细胞内  $Ca^{2+}$  的释放,防止细胞内  $Ca^{2+}$  超载,有效地保护心肌细胞。

Endo 等人利用 ALDH2 基因敲除小鼠证明 ALDH2 的缺失会加重缺血再灌注损伤<sup>[43]</sup>。实验结果显示给予 ALDH2 抑制剂的小鼠在异氟烷预处理后,没有在缺血再灌注过程中获得保护,证明吸入麻醉药的心脏保护作用与 ALDH2 有关,其保护机制可能是吸入麻醉药激活 PKC,PKC 促进了 ALDH2 的磷酸化,而 ALDH2 活性增高使心肌细胞凋亡减少,同时催化硝酸甘油水解产生 NO,使得心肌细胞受到保护。

### 2.2.3 减轻 $Ca^{2+}$ 超载

$Ca^{2+}$  超载 (calcium overload) 是指各种原因引起的细胞内钙浓度明显增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象。 $Ca^{2+}$  超载与缺血再灌注损伤有很大关联,缺血使细胞内 ATP 含量减少,钠泵活性降低,造成细胞内  $Na^+$  含量增高。再灌注时缺血的细胞重新获得氧及营养物质供应,细胞内高  $Na^+$  除激活钠钾泵外,还迅速激活  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  交换蛋白,以加速  $Na^+$  向细胞外转运,同时将大量  $Ca^{2+}$  转入细胞内,造成细胞内  $Ca^{2+}$  超载。细胞内  $Ca^{2+}$  增多使肌浆网及线粒体消耗大量 ATP,同时,线粒体内的  $Ca^{2+}$  与含磷酸根的化合物反应形成磷酸钙,干扰线粒体氧化磷酸化,使能量代谢障碍,ATP 生成减少。二者均使细胞能量供应不足,导致细胞死亡<sup>[44-45]</sup>。

Zaugg 等人通过实验证实了异氟烷和七氟烷可以减少心脏舒张期时  $Ca^{2+}$  内流,降低细胞内  $Ca^{2+}$  浓度,减轻了  $Ca^{2+}$  超载现象,保护心肌细胞。同时,吸入麻醉药不仅抑制  $Ca^{2+}$  通道,还抑制  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  交换,促进  $Na^+$  的排出,降低兴奋期  $Ca^{2+}$  内流和内质网  $Ca^{2+}$  释放<sup>[5-6]</sup>。除此之外,吸入麻醉药还通过激活  $K_{ATP}$  通道和 PKC,减少细胞内  $Ca^{2+}$  超载,产生心脏保护作用。

### 2.2.4 促进一氧化氮 (NO) 的释放

研究人员发现给予异氟烷预处理后,NO 相应的增多,证明异氟烷的心肌保护作用与 NO 增多有直接关系,并且 NO 的增多是由内皮型一氧化氮合酶 (endothelial NO synthase, eNOS) 被激活所产生的,而非诱导型一氧化氮合酶 (inducible NO synthase, iNOS)<sup>[46]</sup>,由此可以得出异氟烷的心脏保护作用机制是:吸入一定浓度的异氟烷之后,eNOS 被激活,促进了 NO 的释放,使环化腺核苷一磷酸 (cyclic Adenosine monophosphate, cAMP) 活性降低,耗氧量减少,细胞质内  $Ca^{2+}$  含量减少。NO 还可导致冠状动脉血管扩张,抑制血小板黏附于血管内皮,保证血管的通畅,促进缺血组织血液供应,维持心脏正常功能<sup>[47-48]</sup>。

### 2.2.5 抗炎症效应

Qiao 等人通过比较施以吸入麻醉药前后肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cysteinyl aspartate specific proteinase, caspase-3) 的表达以及评估核因子  $\kappa$ B-DNA (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 抑制剂的活性,发现吸入麻醉药的心脏保护作用机制可能包括促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的降解和抑制 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[49]</sup>。

TNF- $\alpha$  改变内皮和上皮细胞屏障,损伤血管外基质,促进血栓形成<sup>[50]</sup>,IL-1 $\beta$  参与组织的破坏和水肿,caspase-3 是细胞凋亡过程中最重要的终末剪切酶和

细胞杀伤机制的重要组成部分。吸入麻醉药能有效的将以上几种物质降解,减少细胞损害,保护心血管以及心肌细胞。NF- $\kappa$ B 是一种多向性炎症转录因子,可以转录、活化与炎症有关的细胞毒性因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等靶基因,其表达产物主要参与免疫应答和炎症反应,最终会导致细胞损伤。吸入麻醉药通过减少其表达,抑制细胞毒性因子表达,从而减轻相应的缺血再灌注引起的炎症反应,起到保护心肌细胞的作用。Yu 发现七氟烷通过降低 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平,减少细胞坏死以及心血管损伤,增强心脏保护效应<sup>[51]</sup>。

#### 2.2.6 线粒体机制

Pravdic 等发现异氟烷可以促进心肌线粒体膜电位去极化和线粒体基质 pH 降低。膜电位去极化可以加速线粒体内  $Ca^{2+}$  的释放,减轻线粒体  $Ca^{2+}$  超载,从而促进缺血心肌功能恢复。Pravdic 认为这种膜电位变化与 ATP 合成酶增多有关,与  $K_{ATP}$  通道无关,表明吸入麻醉药对心脏的保护作用是多种机制共同作用。异氟烷还可以抑制以呼吸复合物 I (complex I) 为底物的呼吸链,从而减少活性氧的产生。线粒体基质 pH 降低和活性氧产生减少是再灌注期间吸入麻醉药心脏保护的重要机制之一<sup>[52]</sup>。

有研究证明吸入麻醉药可以通过降低氧联 N-乙酰葡萄糖胺 (O-linked-N-acetylglucosamine, O-GlcNAc) 使线粒体通透性转换孔的开放被抑制,缺血再灌注时,防止细胞内渗透压失衡、线粒体膜破损,保证细胞的完整性,减少细胞凋亡<sup>[53]</sup>。

#### 2.2.7 减少自由基的产生

自由基 (free radical) 是再灌注时引起心肌细胞损伤的重要因素之一。再灌注期间组织重新获得氧供应,激活的中性粒细胞耗氧显著增加,产生大量氧自由基,称为呼吸爆发 (respiratory burst) 或氧爆发 (oxygen burst),可损伤组织细胞。研究证实,吸入麻醉药可明显减少心脏再灌注期的自由基产生,不仅减少中性粒细胞等产生的氧自由基,还可以抑制  $OH^-$  自由基产生;显著减低中性粒细胞在冠脉系统的粘附以及心肌浸润;提高缺血再灌注后心肌能量水平,减慢心率,降低心肌的氧耗;扩张冠状血管,降低冠脉阻力,增加冠脉流量。

### 3 保护肝脏作用

Schwer 等人发现七氟烷可以增加肝内酶活性,提高肝功能<sup>[54]</sup>。其他研究发现在大鼠缺血再灌注及培养肝细胞缺氧/复氧损害模型中,异氟烷、七氟烷和氟烷均能减轻早期缺血再灌注或缺氧/复氧的损害。Nagano 等通过比较多种麻醉药预处理后肝总血流量以及肝摄取氧量,发现异氟烷对于肝功能恢复有较好的作用<sup>[55]</sup>。

在肝缺血再灌注的早期,肝细胞的巨噬细胞和中性粒细胞会释放氧自由基,氧自由基具有强氧化性,可损害肝脏组织和细胞,引起细胞凋亡。肝巨噬细胞因补体被激活,并被  $Ca^{2+}$  超载等强化,而释放大量的活性氧及多种蛋白水解酶、细胞因子,引起肝脏损害。吸入麻醉药可以通过抑制肝巨噬细胞及中性粒细胞介导的自由基产生,减少细胞凋亡。同时还可以抑制中性粒细胞的粘附,防止呼吸爆发产生的自由基<sup>[56]</sup>。

发生缺血再灌注时,炎症因子的大量产生会导致大量细胞死亡。Ko 等通过实验证实,给予小鼠异氟烷预处理,因炎症导致的谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平升高均得到缓解。小鼠体内抗凋亡因子 Bcl-2 的水平显著升高,抑制了细胞凋亡,有效的保护肝脏细胞<sup>[57]</sup>。

关于吸入麻醉药肝脏保护的文献较少,这可能与麻醉药需经肝脏代谢,增加肝脏负担,有肝毒性有关。

### 4 保护肾脏作用

麻醉药物经肝脏代谢之后会经肾脏排出体外,以前有很多报道指出吸入麻醉药会造成肾损害,其中最主要的原因是吸入麻醉药会在体内代谢生成无机氟离子,高浓度的氟离子会引起近端肾小管坏死,造成肾功能损害。现在临床常用的七氟烷、异氟烷、地氟烷等麻醉药物,代谢后产生低浓度氟,研究发现低浓度的氟具有细胞保护作用<sup>[58]</sup>。

在甘油诱发肌红蛋白或 ATP 耗竭介导的肾毒性大鼠模型中,异氟烷能显著减轻甘油的肾毒性,而脱氟少的地氟烷和无氟的戊巴比妥,对其无明显保护作用,并且异氟烷的保护作用与肌肉坏死、溶血、急性肾血色素超负荷或血压等差异无关,提示这是作用于肾脏细胞水平的保护效应<sup>[59]</sup>。

Kim 等发现异氟烷预处理组的炎症发生率降低,肾小管坏死情况也得到缓解。这与吸入麻醉药可以加强鞘磷脂的水解,增加酰基鞘氨醇 (acylsphingosine) 的浓度有关<sup>[60]</sup>。而酰基鞘氨醇是一种与多种形式肾损害有关的信号分子,可以减轻花生四烯酸和铁离子诱发的肾毒性。

Lee 等的研究表明七氟烷预处理可以从多方面减轻炎症损伤,具体机制是降低促炎症因子 NF- $\kappa$ B 和 AP-1,激活 ERK 并上调热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP-70) 的表达,增强细胞对损害的耐受程度,维持细胞的正常代谢功能<sup>[61]</sup>。

### 5 保护呼吸功能

对于急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 和急性

呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 吸入麻醉药也有一定的保护作用。

急性肺损伤是指各种直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,造成弥漫性肺间质及肺泡水肿,最终导致急性低氧性呼吸功能不全。以肺容积减少、肺顺应性降低、通气/血流比例失调为病理生理特征,临床上表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫,肺部影像学上表现为非均一性的渗出性病变,其发展至严重阶段(氧合指数 <200)被称为急性呼吸窘迫综合征,致死率很高。Faller、Mu 和 Li 均发现异氟烷预处理可以减少急性肺损伤时出现的低血压,降低肺部积水,减少肺部硝酸盐和亚硝酸盐水平, TNF、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子的表达也下调,起到保护呼吸功能作用。

Li 等发现七氟烷抑制 iNOS 的表达,使 NO 的生成减少,同时减少肺部 NO 的积累<sup>[62]</sup>。急性肺损伤时,发生肺水肿主要与 TNF 和 IL-1 $\beta$  抑制肺泡上皮细胞钠离子通道有关<sup>[63]</sup>。而 TNF 是在 NO 介导下发挥作用<sup>[64]</sup>。当 NO 的生成受抑制时, TNF 引起的炎症反应也会相应受到抑制,肺部水肿情况得以缓解。七氟烷本身也可以削弱肺部炎症细胞因子释放,起到肺部保护作用。

Mu 等证实给予 0.5 MAC 异氟烷预处理后,可以减轻由内毒素 (endotoxin) 导致的急性肺损伤<sup>[65]</sup>。其主要作用是增加小鼠内源性抗氧化酶活性,包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等。当酶活性被提高之后,即刻发挥作用,利用氧化还原作用将过氧化物转换为毒害较低或无害的物质,减少肺部损伤。

Faller 等人发现吸入性麻醉药异氟烷可以防止机械通风产生的有害作用,减轻炎症反应,该保护作用与 AKT 通路有关系<sup>[66]</sup>。AKT 信号通路可以减少多种细胞凋亡,还可以减轻炎症因子作用,发挥肺保护作用。

## 6 结语与展望

综上所述,吸入麻醉药的保护作用主要体现在中枢神经系统和心脏,对于肝脏、肾脏和肺在一定程度上有保护作用。吸入麻醉药主要通过激活细胞通路、抑制神经递质释放、基因调控、减少 Ca<sup>2+</sup> 超载、抗炎症反应等多种机制发挥抗缺血再灌注损伤作用。对于吸入麻醉药的肝肾的保护作用机制还需要进一步研究。

近年来,随着休克治疗的进步以及动脉搭桥术、溶栓疗法、经皮腔内冠脉血管成形术、心脏外科体外循环、心肺脑复苏、断肢再植和器官移植等手术的实施,使许多组织器官缺血后重新得到血液再灌注,与此同时,增加了器官缺血再灌注损伤的风险。吸入麻醉药抗缺血再灌注损伤作用的发现,将有助于临床手术中

降低器官缺血再灌注损伤的危险,并且麻醉药本身就是手术必用药,既保证了患者无痛,又防止了器官的损伤。

现在大部分的研究还停留在实验室和动物模型阶段,推广到临床应用还需更多的实验数据。并且目前的实验研究大多数是预给药,即在缺血再灌注之前就给予了一定量的麻醉药,对已经发生缺血再灌注损伤是否有治疗作用还需要进一步研究,对于不同患者的使用剂量也需要结合实际情况。因此,有必要对吸入麻醉药缺血再灌注损伤的防治作用进行更深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Wu Cai-xia, Liu Rui, Gao Mei, *et al.* Pinocembrin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress induced apoptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 546:57-62.
- [2] Wang Sheng, Dai Zhi-gang, Dong Xi-wei, *et al.* Duplicate preconditioning with sevoflurane *in vitro* improves neuroprotection in rat brain via activating the extracellular signal-regulated protein kinase [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26 (6):437-444.
- [3] Franz Kehl, Ralphiel S Payne, Norbert Roewer, *et al.* Sevoflurane-induced preconditioning of rat brain *in vitro* and the role of K<sub>ATP</sub> channels [J]. *Brain Res*, 2004, 1021 (1):76-81.
- [4] Kumiko Ishige, David Schubert, Yutaka Sagara. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(4): 433-446.
- [5] Zaugg M, Wang L, Zhang L, *et al.* Choice of anesthetic combination determines Ca<sup>2+</sup> leak after ischemia-reperfusion injury in the working rat heart: favorable versus adverse combinations [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116 (3):648-657.
- [6] Lucchinetti E, Wang L, SKo K W, *et al.* Enhanced glucose uptake via GLUT4 fuels recovery from calcium overload after ischaemia-reperfusion injury in sevoflurane but not propofol-treated hearts [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106 (6): 792-800.
- [7] Wei Hua-feng, Liang Ge, Yang Hui, *et al.* The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors [J]. *Anesthesiology*, 2008, 108 (2):251-260.
- [8] Zhang Lei, Zhang Yan. Halothane increases neuronal cell death vulnerability by downregulating miR-214 and upregulating [J]. *BaxInt J Clin Exp Med*, 2013, 6 (6):452-460.

- [9] Toner C C, Connelly K, Whelpton R, *et al.* Effects of sevoflurane on dopamine, glutamate and aspartate release in an *in vitro* model of cerebral ischaemia [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(4): 550-554.
- [10] Engelhard K, Werner C, Reeker W, *et al.* Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats [J]. *Br J Anaesth*, 1999, 83(3): 415-421.
- [11] Li Y, Liu C, Zhao Y, *et al.* Sevoflurane induces short-term changes in proteins in the cerebral cortices of developing rats [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(3): 380-390.
- [12] Min-Huei Liang, Jens R Wendland, De-Maw Chuang. Lithium inhibits Smad3/4 transactivation via increased CREB activity induced by enhanced PKA and AKT signaling [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2008, 37(3): 440-453.
- [13] Luo Yan, Ma Da-qing, Edmund Jeong, *et al.* Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(5): 782-789.
- [14] Westphalen R I, Desai K M, Hemmings Jr H C. Presynaptic inhibition of the release of multiple major central nervous system neurotransmitter types by the inhaled anaesthetic isoflurane [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(4): 592-599.
- [15] David Samuel Warner. Isoflurane neuroprotection: a passing fantasy, again? [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(5): 1226-1228.
- [16] Dong Y, Wu X, Zhang G, *et al.* Isoflurane facilitates synaptic NMDA receptor endocytosis in mice primary neurons [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4): 488-498.
- [17] Wang Sheng, Dai Zhi-gang, Dong Xi-wei, *et al.* Duplicate preconditioning with sevoflurane *in vitro* improves neuroprotection in rat brain via activating the extracellular signal-regulated protein kinase [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(6): 437-444.
- [18] Nurdan Bedirli, Emin Umit Bagriacik, Hakan Emmez, *et al.* Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4): 336-344.
- [19] Cao Lin, Feng Chen-zhou, Li Liao-liao, *et al.* Contribution of microRNA-203 to the isoflurane preconditioning-induced neuroprotection [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 88(5): 525-528.
- [20] Thorsten M Smul, Andreas Redel, Jan Stumpner, *et al.* The time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(1): 91-98.
- [21] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [22] Sonner J M, Gong D, Eger E I. Naturally occurring variability in anesthetic potency among inbred mouse strains [J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(3): 720-726.
- [23] Mark Liao, Michael J Laster, Edmond I Eger, *et al.* Naloxone does not increase the minimum alveolar anesthetic concentration of sevoflurane in mice [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(5): 1452-1455.
- [24] Andreas Redel, Jan Stumpner, Tobias Tischer-Zeitz, *et al.* Comparison of isoflurane-, sevoflurane-, and desflurane-induced pre- and postconditioning against myocardial infarction in mice *in vivo* [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234(10): 1186-1191.
- [25] Dong Kyu Lee, Sang Ho Lim, Nan Suk Kim. The effects of hydrogen sulfide under sevoflurane administration against ischemia and reperfusion injury in isolated rat heart [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62(5): 461-467.
- [26] Li H, Zhou C, Chen D, *et al.* Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats *in vivo* [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(8): 1024-1031.
- [27] Wang Chen, Pascal C Chiari, Dorothee Weihrauch, *et al.* Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits: potential role of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(2): 274-280.
- [28] Hideto Kitano, Jennifer M Young, J Cheng, *et al.* Gender-specific response to isoflurane preconditioning in focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(7): 1377-1386.
- [29] Jazbutyte Virginija, Stumpner Jan, Redel Andreas, *et al.* Aromatase inhibition attenuates desflurane-induced preconditioning against acute myocardial infarction in male mouse heart *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42032.
- [30] J Butler, G M Rocker, S Westaby. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 55(2): 552-559.
- [31] Li Tao, Wu Wei, You Zhen, *et al.* Alternative use of isoflurane and propofol confers superior cardioprotection than using one of them alone in a dog model of cardiopulmonary bypass [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1-3): 1338-1346.
- [32] Yao Yuan-yuan, Zhu Man-hua, Zhang Feng-jiang, *et al.* Activation of Akt and cardioprotection against reperfusion

- injury are maximal with only five minutes of sevoflurane postconditioning in isolated rat hearts [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14 (6): 511-517.
- [33] Yao Yun-tai, Fang Neng-xin, Shi Chun-xia, *et al.* Sevoflurane postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123 (10): 1320-1328.
- [34] Lang Xiao-E, Wang Xiong, Zhang Ke-rang, *et al.* Isoflurane preconditioning confers cardioprotection by activation of ALDH2 [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e52469.
- [35] Riha H, Neckář J, Papoušek F, *et al.* Suppression of ischemic and reperfusion ventricular arrhythmias by inhalational anesthetic-induced preconditioning in the rat heart [J]. *Physiol Res*, 2011, 60 (4): 709-714.
- [36] Mehrdad Asgeri, Faraz Ahmadpour, Sohrab Negargar, *et al.* The comparative myocardial protection by propofol and isoflurane in an *in vivo* model of ischemia reperfusion [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 15 (1-2): 56-65.
- [37] Peter F Conzen, Susanne Fischer, Christian Detter, *et al.* Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99 (4): 826-833.
- [38] Kersten J R, Schmeling T J, Pagel P S, *et al.* Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase [J]. *Anesthesiology*, 1997, 87 (2): 361-370.
- [39] Cope D K, Impastato W K, Cohen M V, *et al.* Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86 (3): 699-709.
- [40] Cason B A, Gamperl A K, Slocum R E, *et al.* Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits [J]. *Anesthesiology*, 1997, 87 (5): 1182-1190.
- [41] Jenny B W Li, Huang Xin-yang, Roger S Zhang, *et al.* Decomposition of slide helix contributions to ATP-dependent inhibition of Kir6.2 channels [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (32): 23038-23049.
- [42] Amjad Kiani, Mohsen Mirmohammad Sadeghi, M Gharipour, *et al.* Preconditioning by isoflurane as a volatile anesthetic in elective coronary artery bypass surgery [J]. *ARYA Atheroscler*, 2013, 9 (3): 192-197.
- [43] Jin Endo, Motoaki Sano, Takaharu Katayama, *et al.* Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart [J]. *Circ Res*, 2009, 105 (11): 1118-1127.
- [44] Miri Assayag, Ann Saada, Gary Gerstenblith, *et al.* Mitochondrial performance in heat acclimation--a lesson from ischemia/reperfusion and calcium overload insults in the heart [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303 (8): 870-881.
- [45] Ge Yan, Jiang Wei, Gan Lu, *et al.* Mouse embryonic fibroblasts from CD38 knockout mice are resistant to oxidative stresses through inhibition of reactive oxygen species production and Ca<sup>2+</sup> overload [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399 (2): 167-172.
- [46] Song-Jung Kim, Gautam Malik, Maged M Saad, *et al.* Nitric oxide has no obligatory role in isoflurane late preconditioning against myocardial stunning [J]. *Life Sci*, 2012, 91 (23-24): 1201-1206.
- [47] Casey D P, Walker B G, Ranadive S M, *et al.* Contribution of nitric oxide in the contraction-induced rapid vasodilation in young and older adults [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 115 (4): 446-455.
- [48] Martin Thunemann, Wen Lai, Matthias Hillenbrand, *et al.* Transgenic mice for cGMP imaging [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (4): 365-371.
- [49] Qiao Shi-gang, Xie Hong, Wang Chen, *et al.* Delayed anesthetic preconditioning protects against myocardial infarction via activation of nuclear factor- $\kappa$ B and upregulation of autophagy [J]. *J Anesth*, 2013, 27 (2): 251-260.
- [50] Caroline A Owen, Melody A Campbell, Steve S Boukedes, *et al.* Inducible binding of bioactive cathepsin G to the cell surface of neutrophils. A novel mechanism for mediating extracellular catalytic activity of cathepsin G [J]. *J Immunol*, 1995, 155 (12): 5803-5810.
- [51] Yu Jian-bo, Gong Li-rong, Wang Jing, *et al.* Effect of sevoflurane combination with epidural anesthesia on myocardial injury in patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery [J]. *Saudi Med J*, 2011, 32 (10): 1009-1016.
- [52] Danijel Pravdic, Naoyuki Hirata, Lauren Barber, *et al.* Complex I and ATP synthase mediate membrane depolarization and matrix acidification by isoflurane in mitochondria [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690 (1-3): 149-157.
- [53] Kayo Hirose, Yasuo M Tsutsumi, Rie Tsutsumi, *et al.* Role of the O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine in the cardioprotection induced by isoflurane [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115 (5): 955-962.

- [54] Christian Ingo Schwer, Patrick Stoll, Urs Pietsch, *et al.* Up-regulation of heme oxygenase-1 by sevoflurane is not dependent on Kupffer cells and associates with ERK1/2 and AP-1 activation in the rat liver [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42 (11): 1876-1883.
- [55] Nagano K, Gelman S, Parks D, *et al.* Hepatic circulation and oxygen supply-uptake relationships after hepatic ischemic insult during anesthesia with volatile anesthetics and fentanyl in miniature pigs [J]. *Anesth Analg*, 1990, 70 (1): 53-62.
- [56] Wang Zhen-meng, Lv Hao, Song Shao-hua, *et al.* Emulsified isoflurane preconditioning protects isolated rat Kupffer cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (3): 286-291.
- [57] Ko J S, Gwak M S, Kim G S, *et al.* The protective effect of ischemic preconditioning against hepatic ischemic-reperfusion injury under isoflurane anesthesia in rats [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45 (5): 1704-1707.
- [58] Peter F Conzen, Evan D Kharasch, Stephan F Czerner, *et al.* Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency [J]. *Anesthesiology*, 2002, 97 (3): 578-584.
- [59] Karen M Lochhead, Evan D Kharasch, Richard A Zager. Anesthetic effects on the glycerol model of rhabdomyolysis-induced acute renal failure in rats [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9 (2): 305-309.
- [60] Mihwa Kim, Minjae Kim, S W Park, *et al.* Isoflurane protects human kidney proximal tubule cells against necrosis via sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate generation [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31 (4): 353-362.
- [61] H Thomas Lee, Mihwa Kim, Michael Jan, *et al.* Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291 (1): 67-78.
- [62] Li Qi-fang, Zhu Ye-sen, Jiang Hong, *et al.* Isoflurane preconditioning ameliorates endotoxin-induced acute lung injury and mortality in rats [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(5): 1591-1597.
- [63] Clemens Braun, Jurg Hamacher, Denis R Morel, *et al.* Dichotomous role of TNF in experimental pulmonary edema reabsorption [J]. *J Immunol*, 2005, 175 (5): 3402-3408.
- [64] A Johnson, T J Ferro. Nitrovasodilator repletion increases TNF- $\alpha$ -induced pulmonary edema [J]. *J Appl Physiol*, 1996, 80 (6): 2151-2155.
- [65] Mu J, Xie K, Hou L, *et al.* Subanesthetic dose of isoflurane protects against zymosan-induced generalized inflammation and its associated acute lung injury in mice [J]. *Shock*, 2010, 34 (2): 183-189.
- [66] Simone Faller, Karl M Strosing, Stefan W Ryter, *et al.* The volatile anesthetic isoflurane prevents ventilator-induced lung injury via phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling in mice [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114 (4): 747-756.