

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220375

• 综述 •

海水淹溺性肺损伤机制的研究进展

孔凯文, 孟岩, 邓小明*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] 溺水是一个重要的公共卫生安全问题,是最常见的意外死亡原因之一。肺是溺水后受损的主要器官之一,海水或者淡水吸入后会直接损伤肺组织,同时诱发氧化应激和炎症反应,进一步加重肺损伤,近1/3的患者最终进展为急性呼吸窘迫综合征。肺泡表面活性物质被破坏、肺泡上皮结构和功能改变及肺毛细血管通透性增加等病理改变的综合作用,可导致肺顺应性降低、肺内分流增加、肺不张和肺水肿。海水是一种低温高渗液体,且含有大量细菌,会在肺和肺泡内产生更为强烈的损伤性刺激,因此海水淹溺诱发的急性呼吸窘迫综合征病程进展更迅速,机制更复杂。本文对海水淹溺性肺损伤相关机制的研究进展进行了综述,以期为其治疗提供新思路。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征;淹溺;海水;炎症反应;氧化应激

[中图分类号] R 563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2023)03-0349-07

Mechanism of seawater drowning-induced lung injury: research progress

KONG Kai-wen, MENG Yan, DENG Xiao-ming*

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Drowning is an important public health safety issue and is one of the most common causes of accidental death. Lungs are one of the main organs damaged after drowning. Inhalation of seawater or freshwater will directly damage lung tissue, and induce oxidative stress and inflammatory responses to further aggravate lung damage. Nearly 1/3 of patients eventually progress to acute respiratory distress syndrome. The combined effect of pathological changes such as alveolar surfactant disruption, altered alveolar epithelial structure and function and increased pulmonary capillary permeability ultimately leads to decreased lung compliance, increased intrapulmonary shunt, atelectasis and pulmonary edema. However, because seawater is a hypothermic and hypertonic liquid and contains a large number of bacteria, it produces more intense damaging stimulation in the lungs and alveoli. Therefore, the course of acute respiratory distress syndrome induced by seawater drowning is more rapid and the mechanism is more complex. This article reviews the research progress on the mechanism of seawater drowning-induced lung injury in order to provide new ideas for its treatment.

[Key words] acute respiratory distress syndrome; drowning; seawater; inflammation; oxidative stress

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(3): 349-355]

溺水是一个重要的公共卫生安全问题,全球疾病负担研究指出溺水是最常见的意外死亡原因之一,全世界每年约有50万人死于溺水^[1]。发生溺水的主要危险因素包括男性、年龄小于14岁、酗酒、低收入、受教育程度低、农村居住、水生生物暴露、危险行为和缺乏监督等^[2]。溺水发生后,溺水者最初会屏住呼吸,这会导致体内氧气消耗和二氧化碳积聚。如未及时获救,溺水者会反射性地开始呼吸,紧接着发生的误吸会使大量的水经呼吸道

进入肺和肺泡内导致呼吸中断,低氧血症随之发生并在数秒至数分钟内导致意识丧失,最终发生缺氧性心搏骤停。

肺损伤是溺水患者最常见的并发症之一,由于一直缺乏有效的治疗手段,近1/3的患者最终进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[3]。因海水和淡水的渗透压不同,二者引起肺损伤的病理过程也不尽相同。海水是一种高渗性液体,会在肺和肺泡中产生强烈的损

[收稿日期] 2022-05-04 **[接受日期]** 2022-09-02

[作者简介] 孔凯文,硕士生. E-mail: kkw501252@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161853, E-mail: dengphd@smmu.edu.cn

伤性刺激,同时还会吸引肺毛细血管内的液体进入肺泡,导致低血容量和肺水肿^[4]。而淡水淹溺发生后进入气道的是低渗液体,可经重吸收入血,导致高血容量^[5]。但二者均会诱发不同程度的低氧血症、酸中毒和肺水肿,如果没有得到有效的治疗,ARDS的发生率很高。在淹溺发生时大量液体进入肺泡内,肺泡表面活性物质被稀释及肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AEC)功能受损,引起肺泡塌陷和肺不张,影响气体交换。研究表明,海水或淡水淹溺发生后,血气分析结果显示动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)迅速下降,这可能与淹溺发生时屏住呼吸有关,随后动脉血二氧化碳分压会逐渐上升,但海水淹溺组PaO₂明显低于淡水淹溺组^[5-6]。其次,在海水或淡水淹溺发生1 h后,肺毛细血管通透性明显增加,海水淹溺组比淡水淹溺组增加更明显^[5-6]。这是因为在海水淹溺过程中,大量海水进入肺泡腔,使肺泡内液体的渗透压高于血浆渗透压,肺毛细血管内的液体被吸入肺泡,肺毛细血管通透性增加更为明显。此外,海水淹溺诱发的炎症反应也更为严重,在淹溺性肺损伤动物模型中,海水淹溺组肺泡灌洗液中炎症因子的水平更高^[5-6]。由此可以看出,海水或淡水吸入诱发的肺损伤是多种因素共同作用的结果,包括肺泡表面活性物质被破坏、肺泡上皮结构和功能改变及肺毛细血管通透性增加等。

由于海水是一种低温、高钠、高钙并含有大量细菌的高渗性液体,会在肺和肺泡中产生更强烈的损伤性刺激,海水淹溺导致的肺损伤往往比淡水更严重,机制更复杂。海水淹溺是军队海上军事训练、作战、抢滩登陆战斗和非战斗减员的重要原因之一。近些年,随着我国海军和海军陆战队的发展壮大,水上军事训练增加,溺水事件越来越受到重视。探讨海水淹溺性肺损伤的发生机制以寻求有效的治疗方法对改善溺水患者的预后具有重要意义。本文对海水淹溺性肺损伤相关机制的研究进展进行了综述。

1 肺泡表面活性物质被破坏

肺泡表面活性物质是由Ⅱ型AEC合成和分泌的脂质-蛋白复合物,分布于肺泡液体分子层的表面,即液-气界面之间。脂质是肺泡表面活性物质的主要成分,占90%,剩余10%为蛋白质,称为

表面活性蛋白(surfactant protein, SP)。肺泡表面活性物质含有4种蛋白质,包括SP-A、SP-B、SP-C和SP-D^[7]。其中SP-B和SP-C是小的疏水肽,而SP-A和SP-D是大的可溶性亲水蛋白,在肺的免疫稳态中具有关键作用^[8]。肺泡表面活性物质更为重要的功能是可以降低肺泡表面张力,防止肺泡塌陷并防止组织液进入肺泡内,有利于肺换气。

肺泡表面活性物质的含量是影响肺损伤严重程度的重要因素^[7]。淹溺发生后,大量海水进入肺和肺泡内,首先会稀释肺泡表面活性物质,影响其功能。其次高渗的海水会对肺内组织液产生抽吸作用,从而使组织液流入肺泡内,肺泡内液体大量增加超出了肺泡表面活性物质的代偿能力^[9]。此外,海水刺激还会损伤Ⅱ型AEC,扰乱其生理功能及抑制肺泡表面活性物质的合成和分泌^[10]。总的来说,肺泡表面活性物质含量减少及其功能降低协同作用导致了肺顺应性的降低、肺泡塌陷风险的增加及气体交换功能的受损,这是ARDS发生和进展的重要机制之一。

2 肺泡上皮结构和功能改变

2.1 AEC凋亡 AEC是肺泡-毛细血管屏障的重要组成部分,其完整性是实现肺换气功能的前提。海水刺激会明显损伤肺泡-毛细血管屏障,使其通透性增加,从而促进肺水肿的发生,影响气体交换,研究发现这可能与AEC的凋亡有关^[11]。在海水淹溺性肺损伤小鼠模型中,小鼠肺内Fas和FasL蛋白水平明显增加,并伴随着caspase 8活性升高。FasL与Fas受体的结合可诱导Fas的三聚化,并通过Fas相关死亡结构域蛋白诱导procaspase-8裂解活化,触发caspase级联反应,诱发凋亡^[12]。AEC的凋亡,特别是Ⅱ型AEC凋亡增加及随后带来的肺泡表面活性物质的合成减少,是影响ARDS进展的重要因素^[13]。

随着深入研究发现,除了经典的凋亡通路外,海水刺激诱发AEC凋亡还存在其他机制。蛋白质稳态是指处理蛋白质折叠、解折叠、错误折叠和降解的网络,由一组复杂、动态且相互作用的细胞内系统和亚细胞区室组成^[14]。持续的机械刺激或内环境紊乱会干扰AEC内蛋白质折叠,破坏蛋白质稳态,诱发内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激。具体来说,错误折叠的蛋

白质构象通过不同的ER跨膜传感器肌醇依赖酶1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、胰腺ER激酶样ER激酶 (pancreatic endoplasmic reticulum-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 和转录活化因子 (activating transcription factor, ATF) 6 激活未折叠蛋白反应信号通路^[15]。未折叠蛋白反应是细胞内的一种适应性反应, 当这种反应过度时就会引发细胞凋亡。其中PERK的激活可以促进ATF4的翻译, ATF4最终通过上调CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein homologous protein, CHOP) 的水平激活细胞凋亡信号通路^[16]。进入肺泡内的海水能够直接刺激AEC, 影响其正常的生理功能, 干扰细胞内蛋白质的合成和代谢过程。研究显示, 在海水淹溺性肺损伤过程中ER应激的标志蛋白葡萄糖调节蛋白78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 表达上调, 而CHOP和caspase 3表达的改变与GRP78一致, 并伴随着AEC凋亡的增加^[17]。这意味着海水刺激可以通过诱发ER应激, 激活PERK/ATF4/CHOP信号通路, 从而使AEC发生凋亡。后续的研究发现, IRE1/凋亡信号调节激酶1/JNK信号通路也是海水刺激通过ER应激诱导AEC凋亡的重要途径^[18]。这些研究证明, 海水刺激诱导的AEC凋亡部分取决于ER应激。

2.2 AEC发生氧化应激 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是指细胞氧自由基, 包括超氧化物、过氧化氢和羟基自由基等, 线粒体是ROS产生的重要场所^[19]。海水刺激会直接损伤线粒体, 升高AEC内ROS和脂质ROS的水平, 同时降低谷胱甘肽的含量^[20]。这表明氧化应激损伤也是海水淹溺诱发ARDS的关键因素之一。细胞内ROS过量时会激活抗氧化系统, 如核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2), Nrf2可以调节抗氧化酶和II期解毒酶的表达, 其中包括硫氧还蛋白1 (thioredoxin 1, Trx-1)^[21]。Trx-1可以为多种酶提供电子, 在维持氧化还原稳态中发挥重要作用。海水刺激会明显抑制Nrf2的表达, 从而降低Trx-1的水平, 同时超氧化物歧化酶活性降低, 而丙二醛表达增加^[22]。这项研究进一步证明了海水刺激能够诱发氧化应激, 促进细胞内ROS的过量产生。细胞内大量的ROS还会诱发ER应激, 而ER应激也可以增加ROS的

产生, 二者相互作用共同参与海水刺激诱发的细胞损伤和凋亡^[17], 但二者之间相互作用的潜在机制目前还缺乏明确的结论。

2.3 AEC铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的、脂质过氧化驱动的细胞死亡级联反应, 其主要特征是细胞内ROS的过量产生和脂质过氧化物的积聚^[23]。Nrf2在调节细胞抗氧化应激和消除ROS方面具有关键作用, 在多种肺部疾病中均表现出保护作用。在细胞实验中, 铁死亡抑制剂预处理过的AEC经海水刺激后细胞内ROS和脂质ROS的产生明显减少, 细胞活力明显改善, 而提高Nrf2的水平可以得到同样的结果^[21]。这些结果表明铁死亡可能是海水刺激诱发AEC死亡的机制之一, 参与介导了肺损伤, 而Nrf2由于具有强大的抗氧化作用可以直接抑制海水刺激诱发的铁死亡, 为治疗海水淹溺引起的ARDS提供了潜在靶点。

2.4 AEC自噬 自噬是一个在进化上十分保守的生理过程, 自噬途径包括自噬起始、隔离膜和自噬体的形成、自噬体与溶酶体的融合及溶酶体内容物降解4个阶段^[24]。自噬通常被认为是一种细胞防御机制, 在正常生理条件下, 自噬发生在基础水平以维持细胞稳态。通过自噬, 细胞回收受损的细胞器、变性蛋白质和其他生物大分子。因此, 自噬为细胞重建和再生提供了必要的原料^[25]。自噬通量一般在不同类型的细胞应激期间被激活, 并通过自噬体的积累显现^[26]。自噬参与调节多种生物学功能, 例如炎症、DNA损伤修复、氧化还原平衡和细胞凋亡, 在维持细胞内环境的动态平衡中起着重要作用。现有研究表明, 海水刺激可以引起AEC中自噬体的增加, 并且与肺损伤的严重程度一致, 而抑制自噬的发生可以有效改善肺水肿、降低肺内炎症因子的水平、提高PaO₂、改善预后^[24]。这项研究揭示了自噬可能在海水刺激诱发肺损伤过程中起重要作用, 如破坏了肺泡上皮的完整性, 使肺泡上皮通透性增加, 加重肺水肿, 影响气体交换, 诱发低氧血症, 加快了病程进展。

2.5 AEC通道蛋白异常 肺水肿是海水淹溺性肺损伤中典型的病理表现。AEC膜上Na⁺/K⁺-ATP酶的活性对清除肺泡中的水肿液十分重要。在多种急性肺损伤动物模型中发现, AEC膜上的Na⁺/K⁺-ATP酶活性下调, 因此肺泡液中的Na⁺经AEC顶端膜钠通道转运到细胞内后不能及时的穿过基底

膜转运到细胞外,从而不能产生渗透梯度以驱动肺泡腔中液体的清除^[27]。同样,在海水淹溺性肺损伤动物模型中也得到了相同的结论,使用药物提高AEC膜上 Na^+/K^+ -ATP酶的活性后,发现肺水肿减轻,肺呼吸功能明显改善^[28]。

水通道蛋白(aquaporin, AQP)也是维持细胞内外渗透压平衡的重要参与者,在多种细胞的细胞膜上都有表达,可以促进水分子通过细胞膜,其中AQP1和AQP5在肺内有表达^[29]。海水的高渗刺激促进AQP1和AQP5在II型AEC的表达上调,这会导致更多的水通过肺泡上皮流入肺间质和肺泡,病理表现为肺泡间隙明显增宽、肺水肿加重,更早出现呼吸困难,加快了ARDS的病程进展^[30]。

2.6 AEC间连接和通讯方式改变 肺水肿的形成是海水淹溺诱发ARDS的一个关键机制,除AEC死亡和功能紊乱外,胞间连接的异常同样会破坏肺泡上皮的完整性。此外,海水刺激还会诱发炎症反应,而炎症反应是一系列复杂的病理过程,包括炎症因子、生长因子和趋化因子的释放以及中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞向组织损伤部位的迁移,这些过程都需要细胞之间通讯的协调。

缝隙连接通道(gap junction channel, GJC)是连接相邻细胞细胞质的细胞膜通道,为离子、代谢物和小信号分子(如 Ca^{2+} 、cAMP等)的快速交换提供了途径。近年来,有关GJCs在肺部疾病的机制研究更加深入,发现间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)是AEC之间的主要连接模式,在调节炎症反应和微血管通透性中起关键作用^[31]。在海水刺激下AEC内Cx43基因水平升高,而蛋白质水平受到抑制,这可能意味着海水刺激会增强Cx43转录,但会抑制其翻译,从而诱发肺损伤^[4]。除了对Cx43水平的影响,海水刺激还会影响Cx43功能的改变。Cx43经ER合成和高尔基体加工,最终作为功能蛋白转运到细胞膜,磷酸化是调节Cx43功能最常见的方式^[32]。海水刺激会上调蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的水平,PKC会促进Cx43的C端区域Ser-368处发生磷酸化,从而导致AEC胞间连接处通透性增加,这时即使肺毛细血管未受损,肺泡上皮这种结构的改变也足以引起肺水肿^[33]。

3 肺毛细血管通透性增加

与淡水相比,海水淹溺引起的肺损伤中炎症细

胞(如中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞)的渗出更多,炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等)水平升高更显著。此外,海水吸入诱发的ARDS的另一个关键机制是肺水肿,这2种结果均与肺毛细血管内皮通透性增加有关。

Ras同源基因家族成员(Ras homolog gene family member, Rho)A及Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil protein kinase, ROCK)信号通路是一条钙敏感性信号通路,通过影响肌球蛋白ATP酶的活性参与调节细胞骨架收缩^[34]。ROCK能够促进肌球蛋白轻链Ser19和Thr18 2个位点发生磷酸化,并抑制其去磷酸化过程,以增加肌球蛋白ATP酶的活性,导致肌球蛋白重组和细胞收缩,因此认为RhoA/ROCK通路可以调节细胞间隙,从而影响血管壁的通透性^[35]。海水刺激可以激活RhoA/ROCK通路,导致肺毛细血管内皮通透性增加,而抑制RhoA活化后肺水肿明显改善^[3]。此外,研究表明RhoA/ROCK通路还可以激活NF- κ B通路,有加剧炎症反应的潜在作用,同时其对血管通透性的调节有助于炎症细胞渗出^[36]。所以,后续可以考虑将RhoA/ROCK信号通路作为治疗靶点以减轻肺水肿和炎症反应,防止肺损伤加重。

4 炎症反应

4.1 低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)介导的炎症反应 HIF是一种由 α 和 β 亚基组成的异源二聚体转录因子, α 亚基的表达是氧依赖性的,而 β 亚基是组成性表达的^[37]。因此,HIF-1 α 有感知和适应氧水平变化的能力。海水吸入导致肺组织内的高渗和缺氧状态,二者协同作用提高了HIF-1 α 蛋白的水平。一方面,高水平的HIF-1 α 促进了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,从而增加了肺毛细血管通透性,导致肺水肿;另一方面,升高的HIF-1 α 会增加TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子的分泌,促进炎症反应^[38]。

此外,高水平的HIF-1 α 还可以促进肺毛细血管内皮细胞中信号素7A(semaphorin 7A, SEMA7A)的表达上调。SEMA7A最初发现于胚胎发育过程中,具有调节神经突生长和轴突轨迹形成的作用。研究表明,在缺氧诱发的肺损伤中,随HIF-1 α 蛋白的水平升高SEMA7A在肺毛细血管内

皮细胞中的表达上调, 并促进炎症细胞产生和炎症因子分泌, 调节炎症反应^[39]。而在海水淹溺性肺损伤中, Zhang 等^[40]的研究结果与这一发现一致。SEMA7A 水平上调后与肺毛细血管内皮丛素 C1 受体结合, 促进 VEGF 的表达, 从而增加肺毛细血管的通透性; 与炎症细胞 $\beta 1$ 整合素受体结合后能够激活 NF- κ B 通路, 加重炎症反应^[41]。由此可见, 在海水淹溺性肺损伤过程中, 肺毛细血管内皮通透性增加和炎症反应二者相互促进, 形成恶性循环, 是进展为 ARDS 的重要环节。

4.2 NF- κ B 介导的炎症反应 NF- κ B 几乎在所有的细胞中表达, 被磷酸化激活后进入细胞核, 参与调节免疫和急性期炎症反应相关基因的表达^[42]。在海水淹溺性肺损伤中, NF- κ B 活性增强的同时 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平随之升高, 肺毛细血管通透性增加, 中性粒细胞渗出到肺泡内, 这表明海水刺激也可以激活 NF- κ B 信号通路^[43]。NF- κ B 可以通过促进 caspase 3 的裂解激活, 诱发线粒体主导的细胞凋亡, 还可以促进 CXC 趋化因子配体 (CXC chemokine ligand, CXCL) 1 和 CXCL2 的分泌, 从而激活中性粒细胞, 促进其渗出和迁移^[44]。因此, NF- κ B 的激活是海水刺激诱发炎症反应的中心环节。此外, 巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibition factor, MIF) 是一种关键的促炎因子, 在 ARDS 患者的肺毛细血管内皮细胞中高度表达^[45]。海水刺激也可以诱导 MIF 表达增加, 而且早于 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等炎症因子, 这说明 MIF 可能处在 NF- κ B 信号通路的上游, 研究还发现 MIF 拮抗剂可以抑制 NF- κ B 的活化及其诱发的炎症因子释放^[45]。由此可见, MIF 对 NF- κ B 信号通路具有调控作用, 这为今后的治疗研究提供了新的思路。

4.3 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK) / 信号转导与转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路介导的炎症反应 STAT1 是 JAK/STAT 信号通路的重要成员。STAT1 以无活性的形式存在于细胞质中, 可被其上游分子 JAK 磷酸化激活, 活化的 STAT1 被转运到细胞核内, 促进 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达^[46]。研究结果显示, 海水刺激后肺内磷酸化的 STAT1 水平升高并伴随着 JAK 的增加, 而 STAT1 mRNA 水平没有明显变化^[18]。由此可以推断, JAK 诱导 STAT1 的磷

酸化激活可能是海水淹溺性肺损伤中炎症反应加重的机制之一, 通过调节 JAK/STAT 信号通路的激活可以减轻海水刺激引发的炎症反应。

5 小结与展望

肺泡-毛细血管膜以其独特的结构和功能在肺部气体交换的过程中发挥着关键作用。肺泡表面活性物质是附在肺泡壁内侧的薄层液体, 可形成液-气表面, 具有降低肺泡表面张力、增加肺顺应性、维持肺泡容积稳定、防止肺不张和肺水肿的功能。海水淹溺发生后, 大量低温、高渗的海水进入肺泡内, 同时由于渗透压梯度, 肺间质和肺毛细血管中的液体也流入肺泡内, 稀释了肺泡表面活性物质的浓度, 使其功能丧失, 肺泡塌陷、肺内分流增加, 肺水肿随之发生。另外, AEC 直接与海水接触, 凋亡通路的激活^[13]、ER 应激和未折叠蛋白反应的协同作用^[17-18]、氧化应激和氧化损伤^[20]、细胞膜表面酶和蛋白表达的异常^[28-29]及细胞间连接改变^[5,31-33]均是破坏肺泡上皮结构和功能完整性的重要机制。除了对肺组织的直接损伤外, 海水刺激还会引起剧烈的炎症反应。肺泡毛细血管通透性增加, 中性粒细胞和巨噬细胞等渗出并迁移到损伤部位。活化的中性粒细胞和巨噬细胞进一步释放炎症因子和趋化因子, 对肺组织造成二次损伤。目前的研究表明, RhoA/ROCK^[36,43]、HIF-1 α ^[38]、NF- κ B^[43]和 JAK/STAT 等通路均参与了海水刺激引发的炎症反应。

动物实验表明, 多种治疗方法对海水淹溺性肺损伤可能有效, 药物的治疗靶点主要集中在抑制过度激活的炎症反应, 如胃饥饿素^[44]、丹参酮 II A^[11,30]、乙酰化白藜芦醇^[4,22,43]和表没食子儿茶素没食子酸酯^[46]等; 其次是减轻氧化损伤, 如 1 α , 25-二羟基维生素 D3^[36]; 此外, 还有一些药物可以减轻肺水肿, 如地塞米松^[10]、17 β -雌二醇^[47]。然而, 这些治疗药物目前还只用于动物实验, 其发挥作用的具体机制、使用方法及安全性等问题还需要大量的研究验证。

作为最常见的意外死亡原因之一, 溺水仍然是一个重要的公共卫生问题, 缺乏相应的解决方案。当溺水发生后, 只有通过有效抢救和早期临床干预才能进一步降低发病率和死亡率。然而对于溺水患者的抢救和治疗 (尤其是在医院治疗阶段), 依然缺乏高质量的科学证据。探究减轻炎症反应和肺水

肿的方法以恢复肺的气体交换功能仍是未来的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20: 795-820.
- [2] SZPILMAN D, BIERENS J J L M, HANDLEY A J, ORLOWSKI J P. Drowning[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2102-2110.
- [3] JIN F G, LI C C. Seawater-drowning-induced acute lung injury: from molecular mechanisms to potential treatments[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13: 2591-2598.
- [4] MA L, LI Y, ZHAO Y, WANG Q, NAN Y, MU D, et al. 3, 5, 4'-tri-O-acetylresveratrol ameliorates seawater exposure-induced lung injury by upregulating connexin 43 expression in lung[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 182132. DOI: 10.1155/2013/182132.
- [5] 张新红, 段蕴铀, 芮萌, 王海龙, 王宇. 等量海水与淡水淹溺对兔肺损伤作用的比较[J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30: 1013-1017.
ZHANG X H, DUAN Y Y, RUI M, WANG H L, WANG Y. Comparison of lung injuries induced by drowning with equal volume of seawater and freshwater in rabbits[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2009, 30: 1013-1017.
- [6] 杨昱, 王关嵩, 邓朝霞, 项俊慧, 周长喜, 钱桂生. 海水淹溺型肺损伤与淡水淹溺型肺损伤特征比较[J]. *解放军医学杂志*, 2009, 34: 393-396.
- [7] GOTO H, LEDFORD J G, MUKHERJEE S, NOBLE P W, WILLIAMS K L, WRIGHT J R. The role of surfactant protein A in bleomycin-induced acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 1336-1344.
- [8] HAN S, MALLAMPALLI R K. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12: 765-774.
- [9] ENGEL S C. Drowning episodes: prevention and resuscitation tips[J/OL]. *J Fam Pract*, 2015, 64: E1-E6 [2022-05-01]. https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/issues/articles/JFP_06402_ArticleW1.pdf.
- [10] DING X, DUAN Y, PENG C, FENG H, ZHOU P, MENG J, et al. Dexamethasone treatment attenuates early seawater instillation-induced acute lung injury in rabbits[J]. *Pharmacol Res*, 2006, 53: 372-379.
- [11] LI J H, XU M, XIE X Y, FAN Q X, MU D G, ZHANG Y, et al. Tanshinone II A suppresses lung injury and apoptosis, and modulates protein kinase B and extracellular signal-regulated protein kinase pathways in rats challenged with seawater exposure[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38: 269-277.
- [12] STRASSER A, JOST P J, NAGATA S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system[J]. *Immunity*, 2009, 30: 180-192.
- [13] HAN F, LUO Y, LI Y, LIU Z, XU D, JIN F, et al. Seawater induces apoptosis in alveolar epithelial cells via the Fas/FasL-mediated pathway[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012, 182: 71-80.
- [14] BALCH W E, SZNAJDER J I, BUDINGER S, FINLEY D, LAPOSKY A D, CUERVO A M, et al. Malfolded protein structure and proteostasis in lung diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189: 96-103.
- [15] CHENG Y C, CHEN C A, CHEN H C. Endoplasmic reticulum stress-induced cell death in podocytes[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(Suppl 4): 43-49.
- [16] GANDELMAN M, DANSITHONG W, FIGUEROA K P, PAUL S, SCOLES D R, PULST S M. Staufen 1 amplifies proapoptotic activation of the unfolded protein response[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27: 2942-2951.
- [17] LI P C, WANG B R, LI C C, LU X, QIAN W S, LI Y J, et al. Seawater inhalation induces acute lung injury via ROS generation and the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 2505-2516.
- [18] LI C C, BO L Y, LI P C, LU X, LI W P, PAN L, et al. Losartan, a selective antagonist of AT1 receptor, attenuates seawater inhalation induced lung injury via modulating JAK2/STATs and apoptosis in rat[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 45: 69-79.
- [19] AL-MEHDIA B, PASTUKH V M, SWIGER B M, REED D J, PATEL M R, BARDWELL G C, et al. Perinuclear mitochondrial clustering creates an oxidant-rich nuclear domain required for hypoxia-induced transcription[J/OL]. *Sci Signal*, 2012, 5: ra47. DOI: 10.1126/scisignal.2002712.
- [20] QIU Y B, WAN B B, LIU G, WU Y X, CHEN D, LU M D, et al. Nrf2 protects against seawater drowning-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J/OL]. *Respir Res*, 2020, 21: 232. DOI: 10.1186/s12931-020-01500-2.
- [21] LIU Y, QIU J, WANG Z, YOU W, WU L, JI C, et al. Dimethylfumarate alleviates early brain injury and secondary cognitive deficits after experimental subarachnoid hemorrhage via activation of Keap1-Nrf2-ARE system[J]. *J Neurosurg*, 2015, 123: 915-923.
- [22] ZHAO Y L, MA L J, WANG R X, CHEN T T, LIU X Y, JIN F G. 3, 5, 4'-Tri-O-acetylresveratrol attenuates seawater inhalation-induced acute respiratory distress syndrome via thioredoxin 1 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 3493-3500.
- [23] HIRSCHHORN T, STOCKWELL B R. The development of the concept of ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 130-143.
- [24] LIU Q P, ZHOU D X, LIN P, GAO X L, PAN L, JIN F G. Participation of autophagy in acute lung injury induced by seawater[J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39: 441-452.
- [25] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147: 728-741.

- [26] RUSSELL R C, YUAN H X, GUAN K L. Autophagy regulation by nutrient signaling[J]. *Cell Res*, 2014, 24: 42-57.
- [27] MUTLU G M, MACHADO-ARANDA D, NORTON J E, BELLMEYER A, URICH D, ZHOU R, et al. Electroporation-mediated gene transfer of the Na⁺, K⁺-ATPase rescues endotoxin-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176: 582-590.
- [28] XIE X Y, ZHANG B, LI J H, FAN Q X, ZHANG Y, MU D G, et al. Sodium tanshinone iia sulfonate attenuates seawater aspiration-induced acute pulmonary edema by up-regulating Na⁺, K⁺-ATPase activity[J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37: 482-491.
- [29] JANG A S, LEE J U, CHOI I S, PARK K O, LEE J H, PARK S W, et al. Expression of nitric oxide synthase, aquaporin 1 and aquaporin 5 in rat after bleomycin inhalation[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 489-495.
- [30] LI J H, XU M, FAN Q X, XIE X Y, ZHANG Y, MU D G, et al. Tanshinone II A ameliorates seawater exposure-induced lung injury by inhibiting aquaporins (AQP) 1 and AQP5 expression in lung[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 176: 39-49.
- [31] ELZARRAD M K, HAROON A, WILLECKE K, DOBROWOLSKI R, GILLESPIE M N, AL-MEHDI A B. Connexin-43 upregulation in micrometastases and tumor vasculature and its role in tumor cell attachment to pulmonary endothelium[J/OL]. *BMC Med*, 2008, 6: 20. DOI: 10.1186/1741-7015-6-20.
- [32] SOLAN J L, HINGORANI S R, LAMPE P D. Cx43 phosphorylation sites regulate pancreatic cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40: 1909-1920.
- [33] LIU T G, LI Y Y, ZHANG B, MA L J, LIU W, LI Z C, et al. The role of phosphorylated Cx43 on PKC mediated Ser368 in lung injury induced by seawater inhalation[J]. *Inflammation*, 2015, 38: 1847-1854.
- [34] LIU W, SUN Q, ZHENG Z L, GAO Y T, ZHU G Y, WEI Q, et al. Topographic cues guiding cell polarization via distinct cellular mechanosensing pathways[J/OL]. *Small*, 2022, 18: e2104328. DOI: 10.1002/sml.202104328.
- [35] LI C, MA L, WANG Q, SHAO X, GUO L, CHEN J, et al. Rho kinase inhibition ameliorates vascular remodeling and blood pressure elevations in a rat model of apatinib-induced hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40: 675-684.
- [36] ZHANG M, DONG M, LIU W, WANG L, LUO Y, LI Z, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 ameliorates seawater aspiration-induced acute lung injury via NF- κ B and RhoA/Rho kinase pathways[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e104507. DOI: 10.1371/journal.pone.0104507.
- [37] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32: 524-536.
- [38] LIU Z Y, ZHANG B, WANG X B, LI Y Y, XI R G, HAN F, et al. Hypertonicity contributes to seawater aspiration-induced lung injury: role of hypoxia-inducible factor 1 α [J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41: 301-315.
- [39] MOROTE-GARCIA J C, NAPIWOTZKY D, KÖHLER D, ROSENBERGER P. Endothelial Semaphorin 7A promotes neutrophil migration during hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 14146-14151.
- [40] ZHANG M L, WANG L, DONG M Q, LI Z C, JIN F G. Endothelial semaphorin 7A promotes inflammation in seawater aspiration-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 19650-19661.
- [41] ZHANG M, YAN X, LIU W, SUN R, XIE Y, JIN F. Endothelial semaphorin 7A promotes seawater aspiration-induced acute lung injury through plexin C1 and β 1 integrin[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 4215-4221.
- [42] VERBOOM L, HOSTE E, VAN LOO G. OTULIN in NF- κ B signaling, cell death, and disease[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42: 590-603.
- [43] MA L J, ZHAO Y L, LI B X, WANG Q W, LIU X Y, CHEN X J, et al. 3, 5, 4'-Tri-O-acetylresveratrol attenuates seawater aspiration-induced lung injury by inhibiting activation of nuclear factor-kappa B and hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 185: 608-614.
- [44] CHEN M, LIN H W, GAO Y J, WANG Z Q, LI Y J, JIN F G. Ghrelin attenuates drowning injury via dual effects on damage protection and immune repression[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 920. DOI: 10.21037/atm-21-795.
- [45] ZHANG Y, ZHANG B, XU D Q, LI W P, XU M, LI J H, et al. Tanshinone II A attenuates seawater aspiration-induced lung injury by inhibiting macrophage migration inhibitory factor[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34: 1052-1057.
- [46] LIU W, DONG M, BO L, LI C, LIU Q, LI Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates seawater aspiration-induced acute lung injury via regulating inflammatory cytokines and inhibiting JAK/STAT1 pathway in rats[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 612593. DOI: 10.1155/2014/612593.
- [47] FAN Q X, ZHAO P T, LI J H, XIE X Y, XU M, ZHANG Y, et al. 17 β -Estradiol administration attenuates seawater aspiration-induced acute lung injury in rats[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24: 673-681.