

TIC 参数定量评估强力霉素改善失血性休克液体复苏期肾再灌注损伤^{*}

罗焱 李明星 陈晓梅 朱雨洁 何婧

(西南医科大学附属医院超声医学科, 四川 泸州 646000)

【摘要】目的 探讨超声造影时间-强度曲线(TIC)参数在评估强力霉素改善失血性休克复苏期肾再灌注损伤的应用价值。**方法** 24 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠随机分为假手术组(Sham 组)、失血性休克再灌注组(HS-RI 组)和强力霉素干预组(Dox 组), 每组 8 只。造模结束 24 h 后行超声造影检查, 获 TIC 及达峰时间(TP)、平均渡越时间(MTT)、峰值强度(Peak)、曲线下面积(AUC)定量参数; 造影结束后取静脉血检测血清肌酐(Crea)及尿素氮(Urea)水平; 处死大鼠取肾组织行病理检查。**结果** 与 Sham 组比较, HS-RI 组 Peak 和 AUC 值增加, TP 和 MTT 延长($P < 0.05$), 肾脏组织损伤明显, Crea 和 Urea 水平升高明显($P < 0.05$); 强力霉素干预后, Peak 和 AUC 值降低, TP 和 MTT 缩短($P < 0.05$), 肾脏组织损伤改善, Crea 和 Urea 水平降低($P < 0.05$)。TP、MTT、Peak、AUC 与 Crea、Urea、MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论** TIC 参数可早期、敏感地监测失血性休克液体复苏期药物干预前后肾皮质灌注的变化情况, TP、MTT 和 AUC 有一定参考价值。

【关键词】 超声造影; 强力霉素; 失血性休克; 再灌注损伤

【中图分类号】 R329.2⁺5; R445.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.04.004

Quantitative assessment of TIC parameters for improving renal reperfusion injury during fluid resuscitation in hemorrhagic shock by doxycycline: an experimental study

LUO Ye, LI Mingxing, CHEN Xiaomei, ZHU Yujie, HE Jing

(Department of Ultrasound Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective To analyze the correlation between TIC parameters and various laboratory indexes, and explore the value of contrast-enhanced tic parameters in evaluating the amelioration of renal reperfusion injury during resuscitation from hemorrhagic shock by doxycycline. **Methods** 24 healthy male SD rats were randomly divided into Sham operation group (Sham group), hemorrhagic shock reperfusion group (HS-RI group) and doxycycline group (DOX group). The quantitative parameters of time-intensity curve (TIC), time to Peak (TP), mean transition time (MTT), Peak intensity (Peak) and area under curve (AUC) were obtained 24 hours after the modeling. The serum creatinine (Crea) and Urea nitrogen (Urea) levels were detected by venous blood samples after the modeling. Kidney tissues of rats were sacrificed for pathological examination. **Results** Compared with Sham group, the Peak and AUC values of HS-RI group were increased, TP and MTT were prolonged ($P < 0.05$), renal tissue damage was obvious, CREA and UREA levels were significantly increased ($P < 0.05$). After doxycycline treatment, Peak and AUC values were decreased, TP and MTT were shortened ($P < 0.05$), renal tissue damage was improved, and Crea and Urea levels were decreased ($P < 0.05$). TP, MTT, Peak, AUC were significantly positively correlated with Crea, Urea, MMP-2, MMP-9 and TNF- α . **Conclusion** TIC parameters can provide early and sensitive monitoring of renal cortical perfusion changes before and after drug intervention in fluid resuscitation phase of hemorrhagic shock, and TP, MTT and AUC have some reference values.

基金项目: 四川省医学科研课题计划(S19074)

通信作者: 陈晓梅, E-mail: 602103429@qq.com

引用本文: 罗焱, 李明星, 陈晓梅, 等. TIC 参数定量评估强力霉素改善失血性休克液体复苏期肾再灌注损伤[J]. 西部医学, 2022, 34(4): 488-492, 497. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.04.004

【Key words】 Contrast-enhanced ultrasound; Doxycycline; Hemorrhagic shock; Reperfusion

失血性休克是临床常见的急危重症,是全身炎症和器官损伤的主要驱动因素,肾脏常因失血性休克的强烈影响造成急性肾损伤;治疗失血性休克首选方法即为补液,以便尽快恢复血容量,而肾脏损伤反而加重,这种病理现象称为失血性休克再灌注损伤(Hemorrhagic shock and reperfusion injury, HS-RI)^[1]。研究^[2-3]表明,强力霉素是四环素类药物,除具有抗菌作用外,也能改善失血性休克复苏后的肾损伤。本研究拟通过制备 SD 大鼠急性重度失血性休克液体复苏期模型,使用超声造影 TIC 参数评估强力霉素改善失血性休克复苏期再灌注损伤后肾皮质血流灌注的改变,分析 TIC 参数与实验室指标的相关性,探讨 TIC 参数在评估强力霉素治疗肾 HS-RI 的应用价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只,8~10 周龄,体质量(300±50)g,由成都达硕实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(川)2020-03,于恒温动物房(25℃)适应性喂养 7 天,自由进食饮水,术前 6 h 禁食禁饮。随机将大鼠分为假手术组(Sham 组)、失血性休克再灌注组(HS-RI 组)和强力霉素干预组(Dox 组),每组 8 只。Dox 组于术前 30 min 给予 10 mg/kg 强力霉素经尾静脉注入,Sham 组及 HS-RI 组注入等量生理盐水。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 动物模型建立 腹腔注射肝素钠溶液(10 mg/kg)全身肝素化,15 min 后腹腔注射 10%水合氯醛(3 mL/kg)麻醉大鼠,颈部及右侧腹股沟区备皮,仰卧位固定,用镊子牵出鼠舌,防止舌后缀,碘伏消毒备皮区域。沿颈部正中切开皮肤,逐层钝性分离,游离出左侧颈总动脉,置入 20G 留置针并固定,经三通管连接生物多导生命监测仪,待显示屏上血压曲线稳定时,记录此时的数值作为原始平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)。以同样的方法分离出右侧股总动脉,置入 24G 留置针作为放血通道,放血至 40% MAP,维持 1 h,建立重度失血性休克定压模型,左侧股总静脉置入 24G 留置针作为补液通道,复苏液为 2:1 的乳酸钠林格注射液和羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液,通过补液通道输入复苏液至血压回升至 80% MAP,再灌注模型建立成功,拔管、结扎血管,缝合皮肤,术后大鼠清洁饲养,自由饮水进食。Sham 组未行放血及补液处理,其他手术操作与两组相同。

1.3 超声造影检查 所有大鼠于术后 24 h 后水合氯醛麻醉,右侧肾区及左侧腹股沟区剃毛并固定。分离出左侧股总静脉并置入 24G 留置针,建立推注超声造

影剂通道。采用 Siemens ACUSON S3000 超声诊断仪,9L4 变频线阵探头,在二维模式下扫描右肾,将探头置于最大冠状切面,转换为造影模式,设置相关参数:频率 5.0 MHz,深度 4.0 cm,机械指数(MI)0.07,超声造影剂采用 sonovue,使用 5 mL 生理盐水配置成六氟化硫(SF₆)微泡混悬液,经左侧股总静脉置管按 0.4 mL/kg 剂量团注,随即注入 0.5 mL 生理盐水冲管,连续观察右肾造影 3 min,并保存动态图像。通过超声诊断仪内置分析软件(Auto tracking contrast quantification, ACQ)进行定量分析,选取同一深度、与声束垂直、面积为 0.05 mm² 的肾皮质区中份为感兴趣区域(ROI),绘制时间-强度曲线(Time-intensity curve, TIC)并获取相关参数,包括峰值强度(peak intensity, Peak)、达峰时间(Time to peak, TP)、曲线下面积(Area under the curve, AUC)及平均渡越时间(Mean transition time, MTT)。所有参数由同一操作者测量 3 次,取平均值。

1.4 肾功能检查 超声造影结束后,通过下腔静脉取血 3 mL,离心后取上层血清,用于检测血肌酐(Creatinine, Crea)及尿素氮(Urea nitrogen, Urea)水平。

1.5 病理学检查 取血结束后,经左侧股总静脉置管注入空气处死大鼠,迅速取大鼠右肾组织,沿冠状面均分为两份,一份用 10%中性甲醛固定液固定,石蜡包埋,切片后行 HE 染色,镜下观察病理形态改变;另一份用 ELISA 法检测基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,服从正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。组间各指标的比较采用单因素方差分析,运用 Pearson 相关性分析评价 TIC 参数与实验室指标之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠超声造影 TIC 及相关参数比较 通过对 3 组大鼠超声造影绘制 TIC 整体分析可见,Sham 组 TIC 上升快速达峰,达峰后快速下降至基础水平;HS-RI 组及 Dox 组 TIC 上升至峰值及下降较 Sham 组明显减慢;Dox 组 TIC 较 HS-RI 组上升及下降均有明显增快,见图 1。与 Sham 组比较,HS-RI 组和 Dox 组的 Peak、AUC 增加,TP、MTT 延长($P < 0.05$);与 HS-RI 组比较,Dox 组 Peak、AUC 减小,TP、MTT 缩短($P < 0.05$),见表 1。

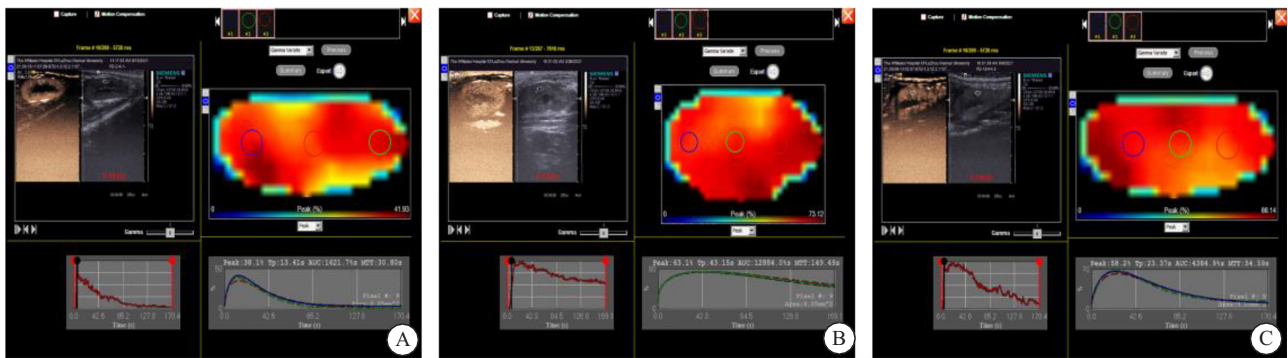


图 1 各组大鼠肾皮质血流灌注 TIC 图

Figure 1 TIC diagram of renal cortical blood perfusion in each group

注: A. Sham 组; B. HS-R1 组; C. Dox 组

表 1 各组大鼠肾皮质 TIC 参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of TIC parameters in renal cortex of rats in each group

组别	n	TP(s)	MTT(s)	Peak(dB)	AUC(dB·s)
Sham 组	8	17.1±2.6	34.6±5.4	40.9±3.3	1903.3±336.8
HS-R1 组	8	40.3±6.2 ^①	139.3±17.0 ^①	62.0±5.8 ^①	11770.6±1984.3 ^①
Dox 组	8	25.8±4.4 ^{①②}	73.1±10.2 ^{①②}	52.1±5.3 ^{①②}	5191.4±721.4 ^{①②}

注: 与 Sham 组比较, ① $P < 0.05$; 与 HS-R1 组比较, ② $P < 0.05$

2.2 各组大鼠肾功能结果比较 与 Sham 组比较, HS-R1 组和 Dox 组的血 Crea 及 Urea 水平升高($P < 0.05$); 与 HS-R1 组比较, Dox 组 Crea 及 Urea 水平降低($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 各组大鼠 Crea 及 Urea 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Crea and Urea of rats in each group

组别	n	Crea($\mu\text{mol/L}$)	Urea(mmol/L)
Sham 组	8	29.36±3.92	7.83±0.47
HS-R1 组	8	74.70±9.28 ^①	20.36±5.01 ^①
Dox 组	8	44.00±5.64 ^{①②}	13.81±2.75 ^{①②}

注: 与 Sham 组比较, ① $P < 0.05$; 与 HS-R1 组比较, ② $P < 0.05$

2.3 各组大鼠肾组织 MMP-2、MMP-9 和 TNF- α 水平 与 Sham 组相比, HS-R1 组和 Dox 组大鼠肾组织匀浆中的 MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 水平升高, 除 Dox 组中的 MMP-9 水平比较差异无统计学意义, 余指标经较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 HS-R1 组相比, Dox 组中的 MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 水平降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠肾组织 MMP-2、MMP-9 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of MMP-2, MMP-9 and TNF- α in renal tissue of rats in each group

组别	n	MMP-2(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)	TNF- α (pg/mL)
Sham 组	8	39.03±1.81	31.13±1.94	15.44±2.87
HS-R1 组	8	46.89±2.90 ^①	36.81±2.11 ^①	24.23±2.30 ^①
Dox 组	8	42.26±1.96 ^{①②}	33.11±2.44 ^②	18.51±1.70 ^{①②}

注: 与 Sham 组比较, ① $P < 0.05$; HS-R1 组比较, ② $P < 0.05$

2.4 TIC 参数与实验室指标相关性分析 TP、MTT 及 AUC 与 Crea、Urea、MMP-2 及 TNF- α 呈高度正相关($P < 0.05$); TP、MTT 及 AUC 与 MMP-9 呈中度正相关; Peak 与 Crea、Urea、MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 呈中度正相关($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 TIC 参数与实验室指标相关性分析

Table 4 Correlation between TIC parameters and laboratory indexes

指标		TP	MTT	Peak	AUC
Crea	r	0.852	0.906	0.832	0.908
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Urea	r	0.839	0.801	0.745	0.789
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MMP-2	r	0.800	0.786	0.648	0.751
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MMP-9	r	0.718	0.731	0.586	0.706
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
TNF- α	r	0.692	0.840	0.814	0.864
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 0.3< $r \leq 0.5$ 为低度相关, 0.5< $r \leq 0.8$ 为中度相关, 0.8< $r < 1$ 为高度相关

2.5 病理结果 Sham 组肾皮质肾小球结构完整清晰, 肾小管排列整齐, 未见变性或坏死, 间质无异常改变; HS-R1 组部分肾小管上皮细胞肿胀、坏死, 局部肾小管内可见蛋白管型, 间质内可见少许炎细胞浸润; Dox 组部分肾小管上皮细胞肿胀、空泡样变, 间质偶见少许炎细胞浸润, 见图 2。

3 讨论

失血性休克是一种低血容量性休克, 全球每年估计有 190 万人死亡, 其中 150 万人死于身体创伤, 导致休克的出血原因差异很大, 包括创伤、产妇产后出血、胃肠道出血、围手术期出血和动脉瘤破裂等^[4]。尽管通过液体复苏恢复了血流动力学, 但失血性休克和复苏后可能发展为系统性炎症反应综合征(Systemic

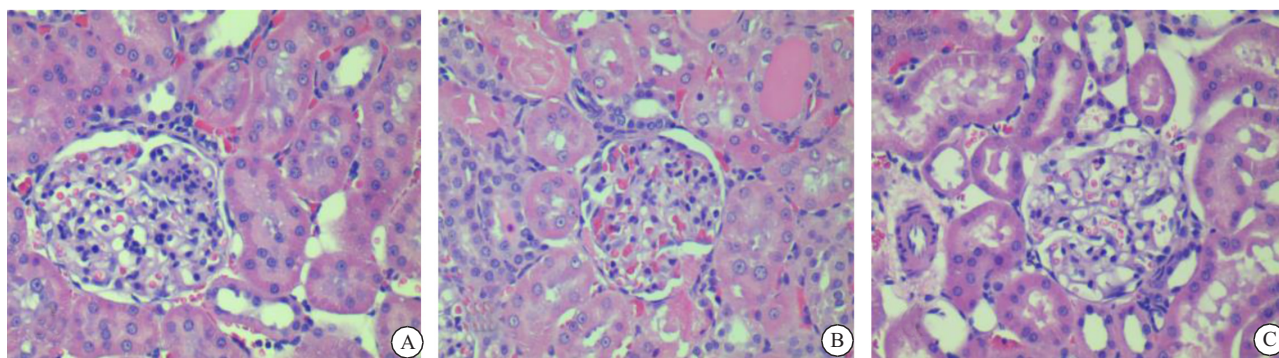


图 2 各组大鼠肾脏病理图(200×)

Figure 2 Renal pathology of rats in each group

注: A. Sham 组; B. HS-RI 组; C. Dox 组

inflammatory response syndrome, SIRS), 导致多器官损伤和功能障碍即多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。肾脏血供丰富, 缺乏侧枝循环, 再灌注过程更易损伤。肾脏血流动力学的改变可影响肾功能, 肾皮质的血流灌注量占肾血流量的 90%, 因此检测肾皮质血流灌注的变化可以间接反映肾损伤程度^[5-6]。超声造影技术能动态检测宏观血流及微循环改变^[7], 目前有许多文献报道了超声造影技术鉴别在甲状腺结节、肝肿瘤、前列腺结节等良恶性的应用, 超声造影能显示肿瘤内微血管的分布图像, 获得关于细小血管的相关信息^[8-10]。超声造影剂 SonoVue 主要成分是 SF6 微泡, 直径 1~5 μm , 不含人体蛋白成分, 在血液中稳定性好, 能进入各组织器官的毛细血管网, 不进入组织间隙, 15 min 几乎全部经呼吸排除, 不经肝肾代谢, 无肝肾禁忌, 是理想的血池显像剂。与核医学、MRI 及 CT 等检查技术比较, 超声造影技术评估组织血流灌注具有操作简单、重复性好、费用低、无放射性及肾毒性等优势。

TP 反映造影剂开始注入至峰值强度的时间, MTT 反映了造影剂开始注入至廓清到峰值强度一半的时间。HS-RI 的主要机制与炎症反应、细胞凋亡、微循环障碍、钙超载等有关^[11-14], HS-RI 发生后在过量的氧自由基、TNF- α 、IL1- β 等诱发下, 内皮细胞、成纤维细胞及白细胞等细胞内 MMP-2 和 MMP-9 表达上调, 导致毛细血管内皮功能障碍、破坏毛细血管基底膜与内皮细胞的紧密连接及降解细胞外基质, 使血浆向组织间隙渗出, 引起血液浓缩, 造成血流的粘滞状态^[15-17]; 同时 MMP-2 和 MMP-9 进一步激活的炎症因子如 IL-1、TNF- α 、TGF- β 等大量释放, 加剧炎症反映, 导致内皮细胞上黏附大量白细胞, 引起肾皮质微循环障碍^[18], 造成了肾皮质血流灌注减慢。因此超

声造影微泡在肾皮质中的灌注速度和廓清速度减慢, 在 TIC 参数上表现为 TP 与 MTT 延长。AUC 是反映 ROI 内一段时间内的造影剂累积总积分值, HS-RI 导致大量炎症细胞淤积于毛细血管内, 炎症细胞对造影剂微泡有一定的吞噬作用, 被吞噬的造影剂保持声学活性可被检测, 而且造影剂微泡廓清速度的减慢, 因此 TIC 参数表现为 AUC 值增大^[19]。Peak 代表了 ROI 中造影剂达到峰值时的信号强度, 与造影剂微泡的灌注速度、廓清速度及炎症细胞的吞噬作用有关, 在 TIC 参数中 Peak 值也表现为增大。研究表明, 作为外源性的基质金属蛋白酶抑制剂, 强力霉素可以改善肾 HS-RI 引起的炎症反应、氧化应激及细胞凋亡, 最重要的是能降低 MMP-2 和 MMP-9 的含量与活性^[20-22]。Peak 值作为反映造影剂达到峰值时的信号强度的瞬时指标, 无不明显累积效应, 不能较好反映药物干预前后肾皮质血流灌注的改变, 因此 Peak 值不能作为评估肾皮质血流灌注变化的参数^[23]。强力霉素对 MMP-2 和 MMP-9 的抑制可以改善内皮细胞功能障碍、维持毛细血管基底膜完整及降低微循环阻力, 使得肾皮质血流灌注得以改善, 因此造影剂微泡在肾皮质中的灌注及廓清速度增快, 在 Dox 组 TIC 参数上表现为 TP 和 MTT 缩短, 同时强力霉素能改善炎症反应, 降低炎症细胞对超声造影剂的吞噬作用, 故在 TIC 参数上表现为 AUC 及 Peak 值的降低。本研究结果表明, HS-RI 组大鼠肾皮质血流灌注出现明显改变, 与 Shams 组相比, 在 TIC 参数上表现为 TP、MTT 延长, Peak、AUC 增加, 这与孙晓颖等^[24]的实验结果一致。

血清 Crea 和 Urea 指标作为临床工作中常用的评估肾脏功能指标, 但肾脏的代偿能力强, 在肾损伤早期 Crea 和 Urea 依然能维持在正常水平^[25]。超声造影可以更敏感、精确地反映急性肾损伤早期肾脏血

流灌注状态,因此超声造影相关参数在肾损伤早期就会出现改变^[26],在反映肾功能改变较血清 Crea 和 Urea 具有更高灵敏度。本研究中 HS-RI 组病理组织切片表现为部分肾小管上皮细胞肿胀、坏死,蛋白管型及炎细胞浸润,血清 Crea 及 Urea 水平较 Sham 组明显升高($P < 0.05$),肾组织匀浆中 MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 水平也较 Sham 组升高($P < 0.05$);Dox 组病理表现为部分肾小管上皮细胞肿胀、空泡样变,偶见少许炎细胞浸润,Crea、Urea、MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 等指标较 HS-RI 组显著改善($P < 0.05$)。病理及实验室指标结果证实强力霉素对失血性休克液体复苏后的肾再灌注损伤有保护作用。将 TIC 参数与 Crea、Urea、MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 等指标进行 Pearson 相关性分析发现,各 TIC 参数与肾功能指标 Crea 及 Urea 呈显著正相关($P < 0.01$),即 Crea 及 Urea 值越高,各 TIC 参数值越大;各 TIC 参数与 MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 也呈显著正相关($P < 0.01$),即 MMP-2、MMP-9 及 TNF- α 值越高,各 TIC 参数值越大,这表明各 TIC 参数与各实验室指标间具有很强的平行性,TIC 参数能在一定程度上反映肾功能变化。

有研究^[2]报道,强力霉素在急性失血性休克液体复苏之前和之后给予有相似的保护作用,具有减轻出血后肾损害的临床疗效。在本研究中,强力霉素在复苏前给予,实验结果也显示了强力霉素对肾脏的保护作用。本实验不足之处:①动物样本量相对较少。②本实验通过麻醉及全身肝素化建立的重度失血性休克液体复苏模型与实际临床情况有所出入。③仅选择 24 h 一个时间点作为研究较为局限。目前这类实验研究较少,若想确定诊断肾功能损伤程度的 TP、MTT 及 AUC 的有效阈值,则还需进一步的研究。

4 结论

强力霉素可以减轻失血性休克液体复苏后肾功能损伤,改善肾皮质血流灌注,超声造影 TIC 参数如 TP、MTT 与 AUC 可定量评估药物干预前后肾皮质血流灌注变化情况,有望为临床早发现、早干预该类疾病提供一种新的方法。

【参考文献】

- [1] HU J B, LI S J, KANG X Q, *et al.* CD44-targeted hyaluronic acid-curcumin prodrug protects renal tubular epithelial cell survival from oxidative stress damage[J]. Carbohydr Polym, 2018, 193:268-280.
- [2] KHOLMUKHAMEDOV A, CZERNY C, HU J, *et al.* Minocycline and doxycycline but not tetracycline, mitigate liver and kidney injury after hemorrhagic shock/resuscitation[J]. Shock, 2014, 42(3):256-263.
- [3] ORTES A L, GONSALEZ S R, RIOJA L S, *et al.* Protective outcomes of low-dose doxycycline on renal function of Wistar rats subjected to acute ischemia/reperfusion injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(1):102-114.
- [4] CANNON J W. Hemorrhagic Shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(4):370-379.
- [5] FISCHER K, MERAL F C, ZHANG Y, *et al.* High-resolution renal perfusion mapping using contrast-enhanced ultrasonography in ischemia-reperfusion injury monitors changes in renal microperfusion[J]. Kidney Int, 2016, 89(6):1388-1398.
- [6] WEI K, LE E, BIN J P, *et al.* Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound[J]. J Am Col Cardio, 2001, 37(4):1135-1140.
- [7] LAMBY P, PRANTL L, KRÜGER-GENGE A, *et al.* Influence of ultrasound microbubbles on kidney oxygen tension[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2017, 67(3-4):211-214.
- [8] 赵恒达, 王怡. 甲状腺良恶性结节 SWE 技术参数与超声造影参数的相关性联合诊断价值分析[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(4):526-532.
- [9] 刘倩, 红华, 杨敬春, 等. 前列腺良恶性病变超声造影参数与 VEGF、TGF- $\beta 1$ 相关性的初步研究[J]. 中国医疗设备, 2019, 34(4):95-99.
- [10] 刘志龙, 张超, 严继萍, 等. 常规超声及超声造影对肝局灶性结节性增生的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9):2056-2058.
- [11] YANG M, LINN B S, ZHANG Y, *et al.* Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(9):2293-2302.
- [12] AKBARI G. Role of Zinc Supplementation on Ischemia/Reperfusion Injury in Various Organs[J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 196(1):1-9.
- [13] PEFANIS A, IERINO F L, MURPHY J M, *et al.* Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Kidney Int, 2019, 96(2):291-301.
- [14] RAHMANIA L, ORBEGOZO D, SU F, *et al.* Administration of Tetrahydrobiopterin (BH4) Protects the Renal Microcirculation From Ischemia and Reperfusion Injury[J]. Anesth Analg, 2017, 125(4):1253-1260.
- [15] CAVDAR Z, URAL C, CELIK A, *et al.* Protective effects of taurine against renal ischemia/reperfusion injury in rats by inhibition of gelatinases, MMP-2 and MMP-9, and p38 mitogen-activated protein kinase signaling[J]. Biotech Histochem, 2017, 92(7):524-535.
- [16] ROSSI H S, KOHO N M, ILVES M, *et al.* Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase-2 and -9 in horses with chronic airway inflammation[J]. Am J Vet Res, 2017, 78(11):1329-1337.
- [17] 刘恒, 陈晶, 李晓华, 等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清 MMP-9、MMP-2 动态变化及意义[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(9):842-845.

- 2015,31(6):657-661.
- [9] 张海艳,胡春生,刘斌,等. 中国非小细胞肺癌 BRAF V600、EGFR 基因突变患者的临床病理特征分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019,24(6):559-562.
- [10] KIM H J, PARK J, LEE S K, *et al.* Loss of RUNX3 expression promotes cancer-associated bone destruction by regulating CCL5, CCL19 and CXCL11 in non-small cell lung cancer[J]. J Pathol, 2015,237(4):520-531.
- [11] QU J, LIU L, HENG J, *et al.* A study evaluating the different treatment modalities for EGFR mutation positive advanced NSCLC patients that acquire c-MET amplification after EGFR TKI therapy resistant[J]. Ann Oncol, 2019, 30 (Suppl 2): 51-53.
- [12] PAPA E, WELLER M, WEISS T, *et al.* Negative control of the HGF/c-MET pathway by TGF- β : a new look at the regulation of stemness in glioblastoma [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(12): 3210-3213.
- [13] JAMES D B, MARY K G, CHRISTIAN W. The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition[J]. Union for International Cancer Control, 2016:16-103.
- [14] TRAVIS W D, BRAMBILL A E, BURKE A P, *et al.* WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart 4th edition[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012:7-67.
- [15] 汪育锦,黄静宇,胡卫东,等. 2 403 例肺癌临床流行病学分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019,46(8):460-465.
- [16] 中国抗癌协会专业委员会. 非小细胞肺癌术后辅助治疗共识[J]. 循证医学, 2004,4(4):236-238.
- [17] DIAOZ, HANY, ZHANG R, *et al.* Circulating tumour DNA: A new biomarker to monitor resistance in NSCLC patients treated with EGFR-TKIs [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(2):188363-188365.
- [18] 汪园园,刘希,柯璟,等. 吸烟与非小细胞肺癌 EGFR 基因突变状态的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, (5):539-543.
- [19] PENUEL E. Identification of a region within the ErbB2/HER2 intracellular domain that is necessary for ligand-independent association [J]. J Biol Chem, 2002,277(32):28468-28473.
- [20] SEOW W J, MATSUOKA, HSIUNG C A, *et al.* Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations[J]. Hum Mol Genet, 2017,26(2):454-465.
- [21] CHEN X, DENG Y, SHI Y, *et al.* Loss of expression rather than cytoplasmic mislocalization of RUNX3 predicts worse outcome in non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2018,15(4):5043-5055.
- [22] XU L, WAN J, LI J, *et al.* Clinicopathological significance and potential drug target of RUNX3 in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2015,3(9):2855-2865.
- [23] TANG Y, WU F, HU C H. RUNX3 promoter hypermethylation and prognosis of early surgically resected non-small cell lung cancers[J]. J Centr South Uni Medi Sci, 2011,36(7):650-654.
- [24] 李帅虎. TGF- β /IL-11/STAT3 信号通路在肺腺癌 EGFR TKI 耐药中作用与机制的研究[D]. 深圳:深圳大学, 2019.
- [25] LI D, LI F, WU Y, *et al.* Quantification of serum MET in non-small-cell lung cancer and its clinical significance [J]. Clin Biochem, 2015,48(3):110-114.
- [26] GOW C H, HSIEH M S, WU S G, *et al.* A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a MET exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population[J]. Lung Cancer, 2017,103(2017):82-89.

(收稿日期:2020-09-22;修回日期:2021-12-10;编辑:黎仕娟)

(上接第 492 页)

- [18] CATANIA J M, CHEN G, PARRISH A R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007,292:F905-F911.
- [19] 乔实,贾化平,梁会泽,等. 超声造影时间-强度曲线对急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2017,33(9):833-836.
- [20] KUCUK A, KABADERE S, TOSUN M, *et al.* Protective effects of doxycycline in ischemia/reperfusion injury on kidney[J]. J Physiol Biochem, 2009,65(2):183-191.
- [21] 钱清富,薛恩生,陈志奎,等. 超声造影评价基质金属蛋白酶抑制剂对睾丸缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华超声影像学杂志, 2018,27(3):265-269.
- [22] FATİH YAŞAR N, OZDEMİR R, İHTİYAR E, *et al.* Effects of doxycycline on intestinal ischemia reperfusion injury induced by abdominal compartment syndrome in a rat model[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2010,71(3):186-198.
- [23] 曾祯,胡经纬,李璇,等. 超声造影定量分析重度失血性休克再灌注模型大鼠复苏期的肾血流灌注[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(8):1201-1206.
- [24] 孙晓颖,邝斌,罗志建,等. 超声造影在评价地塞米松改善大鼠肾缺血再灌注损伤中的应用价值[J]. 实用医学杂志, 2019,35(7):1069-1072,1078.
- [25] 陈静,王燕,胡龙妃,等. 血清胱抑素 C、血肌酐及血尿素氮对窒息新生儿肾功能损害的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13):2547-2550.
- [26] 左蕾,孙虎,拜合提尼沙·吐尔地. 肾皮质超声造影定量分析可预测脓毒症发生急性肾损伤的风险[J]. 内科急危重症杂志, 2021,27(4):294-298.

(收稿日期:2021-08-22;修回日期:2021-10-12;编辑:黎仕娟)