

本文引文格式:秦翌佳,李志强,老启芳.瑞马唑仑对脓毒症小鼠 Th17 细胞及其相关因子影响[J].右江民族医学院学报,2024,46(6):875-879.

【论著与临床报道】

瑞马唑仑对脓毒症小鼠 Th17 细胞及其相关因子影响

秦翌佳¹,李志强²,老启芳³

(1. 南昌大学第一附属医院,江西 南昌 330006;

2. 江西九江市妇幼保健院,江西 九江 332001;

3. 广西医科大学附属肿瘤医院,广西 南宁 530021)

摘要:目的 探讨瑞马唑仑对盲肠结扎致脓毒症小鼠 Th17 细胞及其相关因子影响。方法 将雄性 C57BL/6 小鼠 32 只分成 4 组:空白对照组(N 组)、瑞马唑仑组(R 组)、脓毒症组(S 组)及脓毒症+瑞马唑仑组(S+R 组)。于注射后 24 h 眼球取血法处死小鼠,采用苏木素-伊红法(HE)染色后,在光镜下观察肺组织病理评分;检测小鼠肺损伤湿/干比(W/D)比值;ELISA 法检测血浆和肺组织中 IL-17 的浓度;通过实时荧光定量 PCR 检测肺组织中 *ROR γ t* 的 mRNA;通过流式细胞术检测外周血、肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例。**结果** 盲肠结扎 24 h 后小鼠出现明显的肺损伤。肺组织评分和 W/D 较 N 组比较显著增高,小鼠血浆和肺组织 IL-17 表达水平平均增高,肺组织 *ROR γ t* mRNA 表达增高,血液和肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例升高($P < 0.05$)。术前给予瑞马唑仑预处理后,与 S 组比较,S+R 组肺损伤显著改善,肺组织评分和 W/D 较 N 组比较显著降低,小鼠血浆和肺组织 IL-17 表达水平平均降低,肺组织 *ROR γ t* mRNA 表达降低,血液和肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例降低($P < 0.05$)。**结论** 瑞马唑仑预处理可减轻小鼠脓毒症性肺损伤程度,其机制可能与减少 Th17 细胞分化,降低 IL-17 及其转录因子 *ROR γ t* 的表达有关。

关键词:脓毒症;瑞马唑仑;Th17 细胞;白细胞介素 17;维甲酸核受体

中图分类号:R631 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)06-0875-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.007

Effect of Remimazolam on Th17 cells and their related factors in septic mice

QIN Yijia¹, LI Zhiqiang², LAO Qifang³

(1. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China;

2. Maternity and Child Health Care Hospital of Jiujiang City, Jiujiang 332001, Jiangxi, China;

3. The Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of remimazolam on Th17 cells and their related factors in septic mice induced by cecal ligation. **Methods** Thirty-two male C57BL/6 mice were divided into 4 groups: a blank control group (Group N), a remimazolam group (Group R), a sepsis group (Group S), and a sepsis + remimazolam group (Group S+R). Mice were sacrificed by orbital blood collection 24 hours after injection. The pathological scores of lung tissues were observed under a light microscope after staining with hematoxylin-eosin (HE) method. The wet/dry (W/D) ratio of lung injury in mice was detected. The concentrations of IL-17 in plasma and lung tissues were detected by ELISA. The mRNA of *ROR γ t* in lung tissues was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The proportion of Th17 cells among CD4⁺T cells in peripheral blood and lung tissues was detected by flow cytometry. **Results** Obvious lung injury occurred in mice 24 hours after cecal ligation. Compared with Group N, the scores of lung tissues and the W/D ratio were significantly increased, the expression levels of IL-17 in plasma and lung tissues of mice were increased, the expression of *ROR γ t* mRNA in lung tissues was increased, and the proportion of Th17 cells in CD4⁺T cells in blood and lung

tissues was increased ($P < 0.05$). After preoperative remimazolam pretreatment, compared with Group S, lung injury in Group S + R was significantly improved, the scores of lung tissues and the W/D ratio were significantly decreased compared with Group N, the expression levels of IL-17 in plasma and lung tissues of mice were decreased, the expression of *ROR γ t* mRNA in lung tissues was decreased, and the proportion of Th17 cells in CD4⁺ T cells in blood and lung tissues was decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Pretreatment with remimazolam can alleviate the degree of septic lung injury in mice, and its mechanism may be related to reducing the differentiation of Th17 cells and decreasing the expression of IL-17 and its transcription factor *ROR γ t*.

Key words: sepsis; remimazolam; Th17 cells; interleukin-17; retinoic acid receptor-related orphan receptor

脓毒症仍然是低收入和高收入国家发病和死亡的主要原因,在 2016 年发表的最新脓毒症和脓毒症休克国际共识定义将脓毒症定义为是一种危及生命的器官功能障碍,肺是脓毒症中最常见的受累器官^[1]。它表现为血压下降,从而降低组织灌注压力,引起休克特征性的缺氧。尽管有创机械通气、连续肾脏替代疗法(CRRT)、体外膜肺氧合(ECMO)和广谱强效抗生素^[2]均能维持脓毒症和急性肺损伤患者的器官功能,但其临床疗效并不乐观,部分原因是潜在免疫失衡的患者异质性未得到解决,脓毒症仍然是全球死亡的主要原因之一^[3]。瑞马唑仑是一种新型苯二氮草类水溶性镇静剂,可维持全身麻醉。此外,该药物具有特定的拮抗剂氟马西尼^[4]。通常用于重症监护病房(ICU)的危重患者(尤其是脓毒症患者)^[5]。尽管据报道瑞马唑仑在脓毒症中显示出某些抗炎作用,可减少炎症应激,但瑞马唑仑在炎症中的具体作用和潜在机制仍然未知。本研究旨在研究瑞马唑仑对盲肠结扎穿孔致脓毒症小鼠的作用,为瑞马唑仑在治疗脓毒症中提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SPF 级 9~10 周龄,体重(25~30 g)的 C57BL/6 小鼠。购于长沙市天勤生物科技有限公司[SYXK(湘)2014-0011],所有小鼠在特定的无病原体动物实验室中饲养,伦理审批号为 LW2018126。

1.2 分组及模型制备 将 32 只 C57BL/6 小鼠采用随机数字表法分为 4 组($n = 8$):空白对照组(N 组)、瑞马唑仑组(R 组)、脓毒症组(S 组)、脓毒症+瑞马唑仑组(S+R 组)。小鼠术前禁食 8 h,通过腹腔内注射氯胺酮和甲苯噻嗪麻醉小鼠后固定。N 组在术前 30 min 皮下注射 37 °C 等量生理盐水,消毒铺巾后剖腹。R 组于术前 30 min 皮下注射瑞马唑仑 16 mg/kg,备皮剖腹后仅分离盲肠远端,关腹。S 组小鼠剖腹后,将盲肠末端的一半结扎并用 21 号穿刺针刺穿两次,挤出盲肠内容物,重新定位盲肠,并在肌肉和皮肤层缝合切口。S+R 组于术前 30 min 皮下注射瑞马唑仑 16

mg/kg,其余步骤与 S 组一致。

1.3 标本采集 对小鼠实施眼球取血法收集血液。剪开胸腔取小鼠肺组织,摘取双侧肺组织,分左右,检测相关指标。

1.4 肺组织苏木素-伊红染色及肺损伤病理评分 肺组织在中性甲醛溶液(10%)中固定 24 h,用梯度浓度乙醇脱水,二甲苯透明后将肺组织包埋在石蜡中切成 5 μ m 的切片,再用二甲苯处理,在乙醇盐酸中分化,苏木素溶液中冲洗染色,最后用中性胶固定后用显微镜观察肺组织损伤程度,由两位专业的病理科医生分别从有无炎性细胞浸润,肺泡结构是否完整,有无肺出血,有无肺充血评分,取均值。

1.5 肺湿重/干重(W/D)比值 取小鼠新鲜的左肺用天平测量所得为湿重,放入 75 °C 烤箱中烘烤 48 h,取出测量所得为干重,两者比值即为 W/D 比值。

1.6 ELISA 检测血浆、肺组织 IL-17 含量 小鼠 IL-17A ELISA 试剂盒购于美国 CUSABIC 公司。将 100 μ L 标准工作溶液或样品加入相应的板孔中,并在 37 °C 下孵育 90 min;加入 100 μ L 生物素抗 IL-17 工作溶液,在 37 °C 下孵育 60 min,加入 100 μ L HRP 酶偶联物工作溶液,在 37 °C 下孵育 30 min,加入 90 μ L 底物溶液,并在 37 °C 下孵育 15 min,最后,加入 50 μ L 终止溶液。用酶标仪读取 450 nm 波长的度数。

1.7 实时荧光定量 RT-PCR 检测肺组织 *ROR γ t* 表达 提取 RNA 用 Tizol 法,测定 RNA 浓度后按照说明书(日本 Takala 公司)进行逆转录。实时荧光定量 RT-PCR 的程序为:预变性 95 °C 30 s,变性 95 °C 5 s,退火/延伸 60 °C 34 s(40 个循环)。*ROR γ t* 上游引物序列 5'-GCTCCATATTTGACTTTTCCCACT-3',*ROR γ t* 下游引物序列 5'-GATGTTCCACTCTCCTCTTCTCTTG-3', *β actin* 上游引物序列 5'-ATC-CACGAACTACCTTCAA-3', *β actin* 下游引物序列 5'-ATCCACACGGAGTACTTGC-3'。 *β actin* 作为内参。数据结果用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算方法表示。

1.8 流式细胞检测术检测外周血、肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞比例 将制备好的肺、外周血单细胞

悬液加入表面抗体 Percp cy5.5-anti-mouse CD4(美国 BD Pharmingen 公司)孵育 30 min,固定破膜后再加入胞内抗体 PE-anti-mouse IL-17(美国 BD Pharmingen 公司)孵育 30 min,重悬后用流式细胞仪检测 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例。

1.9 统计学方法 使用 SPSS 22.0 进行统计分析,测量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析进行多组间数据比较,方差齐时,两两比较采用 LSD 法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

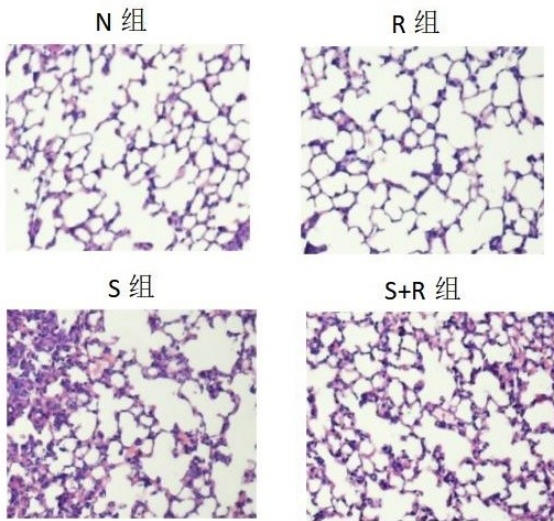
2 结果

2.1 肺组织损伤情况 盲肠结扎 24 h 后小鼠出现明显的肺损伤。S 组肺组织评分和 W/D 较 N 组显著增高($P < 0.05$),术前给予瑞马唑仑预处理后,R 组肺组织评分和 W/D 较 N 组比较显著降低($P < 0.05$),与 S 组比较,S+R 组肺损伤显著改善,见表 1 及图 1。

表 1 4 组小鼠肺组织指标的比较

组别	n	肺损伤评分	W/D
N 组	8	1.69±0.98	2.93±0.70
R 组	8	1.58±0.74 ^a	3.42±1.11 ^a
S 组	8	7.99±3.40 ^b	6.33±2.13 ^b
S+R 组	8	5.17±2.15 ^c	4.68±1.04 ^c

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②肺损伤评分:与 N 组比较,a: $P = 0.916$,b: $P < 0.001$;与 S 组比较,c: $P = 0.012$ 。W/D:与 N 组比较,a: $P = 0.470$,b: $P < 0.001$;与 S 组比较,c: $P = 0.021$ 。



注:N 组和 R 组小鼠肺组织无炎症细胞浸润,肺泡结构和肺泡壁完整。与 N 组比较,S 组肺泡壁损伤严重,几乎无完整的肺泡结构,炎性细胞广泛浸润,肺出血、充血明显。与 S 组比较,S+R 组肺损伤程度明显减轻,肺泡间隔和肺泡网状结构破坏程度,炎性细胞浸润程度也减轻。

图 1 HE 染色检测各组小鼠肺组织病理学改变($\times 200$)

2.2 小鼠血浆、肺组织中 IL-17 浓度 与 N 组比较,S 组小鼠血浆和肺组织 IL-17 表达水平均增高($P < 0.05$)。与 S 组比较,S+R 组血浆和肺组织 IL-17 表达水平均降低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 4 组小鼠血浆、肺组织 IL-17 浓度

组别	n	单位: $\mu\text{g/L}$	
		血浆 IL-17 浓度	肺组织 IL-17 浓度
N 组	8	3.80±0.84	2.61±0.58
R 组	8	4.19±1.23 ^a	2.27±0.79 ^a
S 组	8	8.30±1.72 ^b	5.37±1.19 ^b
S+R 组	8	6.29±0.93 ^c	4.25±0.68 ^c

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②血浆 IL-17 浓度:与 N 组比较,a: $P = 0.533$,b: $P < 0.001$;与 S 组比较,c: $P = 0.003$ 。肺组织 IL-17 浓度:与 N 组比较,a: $P = 0.439$,b: $P < 0.001$,与 S 组比较,c: $P = 0.013$ 。

2.3 小鼠肺组织 ROR γ t mRNA 的表达 与 N 组比较,S 组小鼠肺组织 ROR γ t mRNA 的表达明显增加($P < 0.05$);与 S 组比较,S+R 组小鼠 ROR γ t mRNA 的表达明显降低($P < 0.05$),见表 3。

表 3 小鼠肺组织 ROR γ t mRNA 的表达量

组别	n	肺组织 ROR γ t mRNA
N 组	8	7.01±3.88
R 组	8	5.74±2.96 ^a
S 组	8	15.52±5.79 ^b
S+R 组	8	10.86±5.76 ^c

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②肺组织 ROR γ t mRNA 的表达量:与 N 组比较,a: $P = 0.550$,b: $P < 0.001$,与 S 组比较,c: $P = 0.035$ 。

2.4 血液、肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例 对比各组血液和肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例,S 组高于 N 组($P < 0.05$);相对于 S 组,S+R 组小鼠显著降低($P < 0.05$),见表 4 及图 2。

表 4 4 组小鼠血液、肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例

组别	n	血液	肺组织
N 组	8	1.09±0.67	0.57±0.11
R 组	8	0.89±0.12 ^a	0.71±0.31 ^a
S 组	8	2.63±0.70 ^b	1.58±0.34 ^b
S+R 组	8	1.64±0.44 ^c	0.95±0.23 ^c

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②血液 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例(%):与 N 组比较,a: $P = 0.481$,b: $P < 0.001$,与 S 组比较,c: $P < 0.001$;肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺T 细胞比例(%):与 N 组比较,a: $P = 0.305$,b: $P < 0.001$,与 S 组比较,c: $P < 0.001$ 。

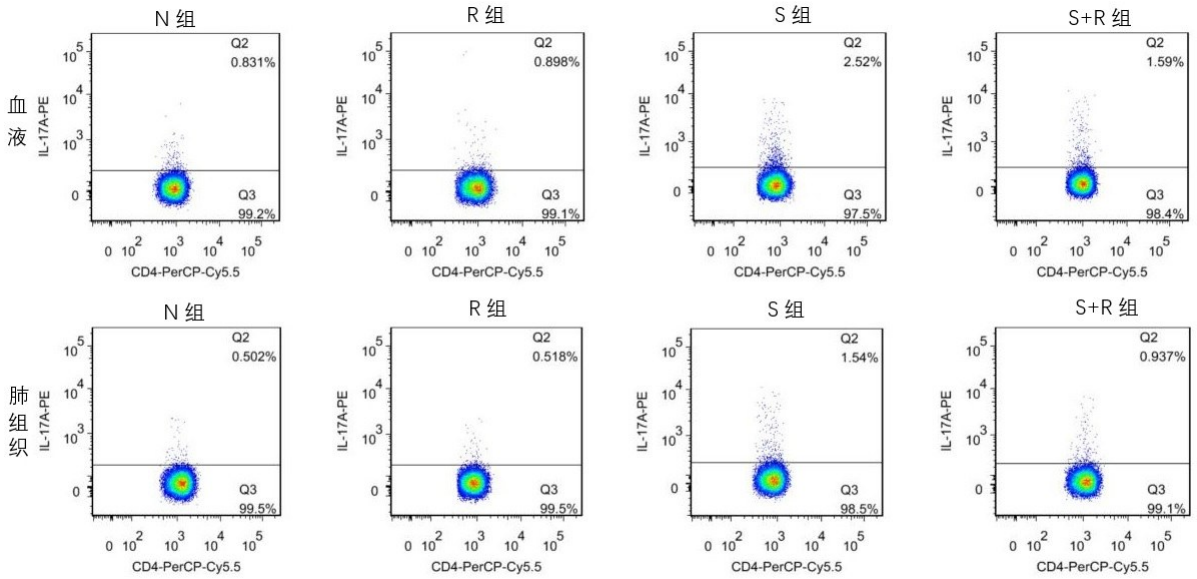


图 2 流式细胞检测术检测各组小鼠血液及肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞比例

3 讨论

脓毒症诱发的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 是一种危及生命的疾病, 发病率和死亡率都很高。在全球范围内造成极其严重的健康负担, 2017 年估计有 4890 万病例和 1100 万例死亡^[6]。器官损伤和衰竭是脓毒症相关死亡的最常见原因, 脓毒症后的 ALI 是主要原因。ALI 可以通过及时干预逆转, 但在许多情况下, 感染和身体的反应无法得到适当的控制, 最终会导致肺衰竭。目前常用的脓毒症模型有盲肠结扎、腹腔注射细菌、腹腔注射脂多糖等模型^[7]。本研究采用盲肠结扎法制备脓毒症模型, 24h 后剖腹观察 S 组小鼠腹腔内有大量脓性并伴有恶臭分泌物, 结扎末端的盲肠呈黑色坏死状并肿胀明显, 重要肺组织可见充血, 在光镜下观察肺组织损伤程度表现肺泡壁结构损伤严重, 大量炎性细胞浸润, 肺出血、充血明显, 脓毒症模型制备成功。

Th17/Treg 促炎/抗炎细胞因子平衡的调节对于预防 ALI 至关重要。IL-17A 是一种早期促炎因子, 也是 Th17 细胞产生的特征性细胞因子, IL-17A 在多种脓毒症相关疾病中表达相关。WANG X S 等^[8]的研究表明 Secukinumab 单抗可以通过中和 IL-17A 和降低通路相关炎症细胞因子和基因表达来抑制 IκBα/NFκB 炎症通路的激活, 从而减少脓毒症模型大鼠肺组织损伤。LI J 等^[9]的研究结果证实了肠固有肌层内 IL-17 信号的激活可能与多种微生物脓毒症期间小肠运动障碍有关, 阻断 IL-17A 抑制 M1 极化巨噬细胞浸润到肌肉组织, 从而减轻肠损伤。IL-17A 水平升高可以预测脓毒症相关急性肾损伤患者明显容易恶化肾损伤, 增加死亡率^[10]。还有研究认为 IL-17A 参与诱导肝脏炎症并通过巨噬细胞和中性粒细胞产生, 释放促炎细胞因子以及免疫细胞浸润, 进而加重肝损伤^[11]。

有研究表明可通过调节促炎细胞因子 IL-17A 和 IL-10 之间的平衡来降低 ALI, Zukamu 颗粒对 ALI 小鼠具有肺保护作用, 这与抑制 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡的激活。调节 Th17/Treg 细胞因子平衡有关^[12]。柚皮素可减弱促炎细胞因子的分泌, 如 IL-6、IL-8、IL-13、IL-17、G-CSF 和 TNF-α, 以及过氧化氢、MDA 和 ROS 的水平。表明 IL-17 与炎症和氧化应激的发生有很大的联系^[13]。本研究发现 S 组肺组织和血液中 IL-17 明显高于 N 组, 因此, 本课题组认为 IL-17 的升高与脓毒症致肺组织的损伤有关。*RORγt* 作为维甲酸相关孤儿受体转录家族成员因子, 是 IL-17 的主转录因子。在过去几年里, 有研究关于 *RORγt* 是如何诱导 IL-17 的表达和 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化的报道^[14]。有研究用三硝基苯磺酸 (TNBS) 制备大鼠溃疡性结肠炎模型, 诱导 T 淋巴细胞分化通过细胞因子 (TGF-β1、IL-6、IL-23 等) 的联合刺激使 Th17 产生^[15]。由此可见, *RORγt* 在 Th17 细胞的增殖分化起着重要的作用。Th17 细胞和分泌的细胞因子 IL-17 与脓毒症发病机制关系密切, Th17 具有促炎作用, 是炎症性疾病的核心成分, 并且在脓毒症患者中显著升高^[16]。

瑞马唑仑是一种新型苯二氮䓬类药物, 由于其分子结构、靶点、药效学和药代动力学特性, 在临床麻醉应用中显示出前景。瑞马唑仑和异丙酚常用于内镜检查 (消化内镜、宫腔镜、支气管镜等) 中, 大多数接受内镜检查的患者需要麻醉, 但镇静镇痛药物会引起呼吸抑制, 气道管理对麻醉医生来说是一项重大挑战。瑞马唑仑比异丙酚有明显的优势, 特别是在肥胖患者中, 可降低低氧血症的发生率, 给麻醉医生在呼吸管理方面带来了福音^[17]。并且瑞马唑仑表现出快速起效和代谢, 对肝肾功能影响很小, 苏醒迅速, 被广泛应用。

此外,该药物具有特定的拮抗剂氟马西尼。瑞马唑仑是一种无活性代谢物,由组织酯酶独立代谢,并通过一级药代动力学消除。体重与消除清除率之间没有明确的关系。迄今为止,脓毒症诱导的 ALI 的确切机制仍不明确,因此,当务之急是挖掘脓毒症诱发的 ALI 的发病机制,并尝试发现有效的干预措施,以改善脓毒症患者的预后。目前对瑞马唑仑在脓毒症的作用研究很少,GAO X X 等^[18]将 40 只大鼠随机分成脓毒症盐水组、假手术盐水组、假手术瑞马组和瑞马组,结果显示脓毒症盐水组 W/D 值、肺损伤评分、IL-1、IL-6、TNF、PCT、CRP、MDP 和 MPO 都显著增高,而 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞、PaO₂、PCO₂ 和 ATP 水平较低,此外脓毒症瑞马组 HMGB1 蛋白表达低于脓毒症盐水组。从而得出结论,瑞马唑仑可以缓解大鼠的炎症反应,从而减轻肺损伤,改善免疫功能。以往研究显示瑞马唑仑可通过减轻脓毒症引发的脑损伤,减少脑神经元凋亡并且可以抑制神经炎症和氧化应激,从而提高脓毒症小鼠的存活率^[19]。本研究中,瑞马唑仑明显降低了脓毒症小鼠肺损伤程度,且 IL-17 和 ROR γ t 表达的越高,脓毒症小鼠肺损伤程度越高,说明 IL-17 和 ROR γ t 与脓毒症导致的肺损伤严重程度有关,流式细胞检测结果也印证了外周血、肺组织 Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞比例在脓毒症小鼠中也是最高的,用瑞马唑仑提前干预后比例降低。

综上所述,瑞马唑仑预处理可减轻小鼠脓毒症性肺损伤程度,其机制可能与减少 Th17 细胞分化,降低 IL-17 及其转录因子 ROR γ t 的表达有关。本研究有一定的局限性。首先,本研究仅监测了盲肠结扎致脓毒症小鼠 24 h,后续本课题组将设置术后 1 h、8 h、5 d、7 d^[20],反映整个脓毒症的变化过程。其次,瑞马唑仑的剂量与临床有差距,没有设置浓度梯度,既往研究^[19-20]瑞马唑仑 6 mg/kg 和 8 mg/kg 腹腔注射较多,本课题组将进一步探索最适剂量。

参考文献:

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[2] 孙文杰, 霍景瑞, 贾力, 等. miRNA 在脓毒症治疗中研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1256-1260.

[3] SRZIC I, NESEK ADAM V, TUNJIC PEJAK D. Sepsis definition; what's new in the treatment guidelines[J]. Acta Clin Croat, 2022, 61(Suppl 1): 67-72.

[4] 顾福磊, 解康杰, 潘亚飞, 等. 瑞马唑仑的临床应用进展[J]. 广东医学, 2023, 44(4): 525-528.

[5] LIU X L, LIN S P, ZHONG Y Y, et al. Remimazolam protects against LPS-induced endotoxicity improving survival of endotoxemia mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 739603.

[6] LAI K, SONG C K, GAO M L, et al. Uridine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5093.

[7] 黎李俊, 杨国辉. 一种改良盲肠结扎穿刺致大鼠脓毒症模型的方法[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(4): 468-476.

[8] WANG X S, ZHANG X X, SUN L, et al. Protective effect of secukinumab on severe sepsis model rats by neutralizing IL-17A to inhibit I κ B α /NF κ B inflammatory signal pathway[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 206.

[9] LI J, KONG P Y, CHEN C, et al. Targeting IL-17A improves the dysmotility of the small intestine and alleviates the injury of the interstitial cells of Cajal during sepsis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1475729.

[10] JIN H, WEI W, ZHAO Y B, et al. The roles of interleukin-17A in risk stratification and prognosis of patients with sepsis-associated acute kidney injury[J]. Kidney Res Clin Pract, 2023, 42(6): 742-750.

[11] XU W F, WANG Y N, JIN C Z, et al. IL-17 imbalance promotes the pyroptosis in immune-mediated liver injury through STAT3-IFI16 axis[J]. Immune Netw, 2023, 23(6): e46.

[12] YU C Q, LI Y N, LI Y X, et al. A novel mechanism for regulating lung immune homeostasis: Zukamu granules alleviated acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating Th17/Treg cytokine balance[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 324: 117831.

[13] ZHANG J S, FAN W Y, WU H, et al. Naringenin attenuated airway cilia structural and functional injury induced by cigarette smoke extract via IL-17 and cAMP pathways[J]. Phytomedicine, 2024, 126(4): 155053.

[14] KUMAR R, THEISS A L, VENUPRASAD K. ROR γ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation[J]. Trends Immunol, 2021, 42(11): 1037-1050.

[15] XIAO S T, YAN Y Z, SHAO M Y, et al. Kuijieling decoction regulates the Treg/Th17 cell balance in ulcerative colitis through the RA/RAR α signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116909.

[16] LIU X Y, CHEN L W, PENG W, et al. Th17/Treg balance: the bloom and wane in the pathophysiology of sepsis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1356869.

[17] JIN N, XUE Z Q. Benefits of remimazolam as an anesthetic sedative for older patients: a review[J]. Heliyon, 2024, 10(4): e25399.

[18] GAO X X, ZHANG R J, WANG Z Z, et al. Preliminary study on the protective effect of remazolam against sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. PeerJ, 2024, 12: e17205.

[19] 郭小丽, 杨昌明, 王婵, 等. 基于 Sirt1/FoxO1 通路探讨瑞马唑仑减轻脓毒症小鼠脑损伤的机制研究[J]. 中国实验动物学杂志, 2023, 31(1): 82-90.

[20] 孙加晓, 郑娟娟, 谢文钦. 瑞马唑仑诱导对脓毒症小鼠免疫和肾上腺皮质功能的影响[J]. 福建医科大学学报, 2021, 55(4): 300-304.

收稿日期: 2024-05-17; 修回日期: 2024-08-02