

# 瑞马唑仑通过调节 Notch-1/Hes 信号通路对烧伤脓毒症模型大鼠肠道损伤的作用机制研究

吴辉振, 彭 坚, 夏艳琼 (武汉市第三医院麻醉科, 武汉 430070)

**摘要:** 目的 探究瑞马唑仑(RZ)调节 Notch-1/发状分裂相关增强子(Hes)信号通路对烧伤脓毒症大鼠肠道损伤的影响。方法 将60只SD大鼠随机分为正常组(Normal组)、模型组(Model组)、低剂量RZ组(RZ-L组, 3mg/kg RZ)、高剂量RZ组(RZ-H组, 6mg/kg RZ)和高剂量RZ+Notch-1激活剂Jagged1组(RZ-H+Jagged1组, 6mg/kg RZ+0.67mg/kg Jagged1), 每组12只。在大鼠背部建立20%总体表面积(TBSA)Ⅲ度烫伤(烧伤)模型, 之后注射铜绿假单胞菌制备烧伤脓毒症模型。HE染色观察回肠组织病理变化, 并进行肠黏膜损伤评分(Chiu's评分)。ELISA法检测血清内毒素、D-乳酸和二胺氧化酶(DAO)及回肠组织白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、髓过氧化物酶(MPO)的水平。RT-qPCR法检测回肠组织Notch-1, Hes mRNA表达。Western Blot检测回肠组织Notch-1/Hes信号通路相关蛋白表达。结果 与Normal组相比, Model组大鼠肠黏膜损伤评分( $5.30 \pm 0.48$ 分 vs  $1.00 \pm 0.52$ 分)、血清内毒素( $135.69 \pm 16.24$  pg/ml vs  $62.48 \pm 3.23$  pg/ml), D-乳酸( $1403.58 \pm 68.97$  pg/ml vs  $752.06 \pm 25.29$  pg/ml)和DAO水平( $137.55 \pm 12.37$  pg/ml vs  $58.52 \pm 4.43$  pg/ml)、回肠组织IL-6( $186.45 \pm 16.37$  ng/ml vs  $21.32 \pm 3.66$  ng/ml), TNF- $\alpha$ ( $163.37 \pm 11.40$  ng/ml vs  $15.52 \pm 1.03$  ng/ml)和MPO水平( $8.94 \pm 0.92$  U/ml vs  $2.35 \pm 0.33$  U/ml)及Notch-1 mRNA( $1.86 \pm 0.19$  vs  $1.00 \pm 0.10$ )和蛋白( $0.79 \pm 0.08$  vs  $0.21 \pm 0.02$ ), Hes-1 mRNA( $2.13 \pm 0.21$  vs  $1.00 \pm 0.12$ )和蛋白( $0.88 \pm 0.09$  vs  $0.32 \pm 0.03$ )表达水平均升高, 差异具有统计学意义( $t=14.294 \sim 47.368$ , 均  $P < 0.05$ )。与Model组相比, RZ-L组和RZ-H组相应指标变化与上述相反, 差异具有统计学意义( $t_{RZ-L}=5.650 \sim 21.448$ ,  $t_{RZ-H}=4.435 \sim 42.403$ , 均  $P < 0.05$ )。Notch-1激活剂Jagged1减弱了RZ对烧伤脓毒症大鼠肠道损伤的治疗作用。结论 RZ可能通过抑制Notch-1/Hes信号通路减轻烧伤脓毒症模型大鼠的肠道损伤。

**关键词:** 瑞马唑仑; Notch-1/发状分裂相关增强子信号通路; 烧伤脓毒症; 肠道损伤;

**中图分类号:** R-332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2025)02-150-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.028

## Effect of Remazolam on Intestinal Injury in Burn Sepsis Model Rats by Regulating the Notch-1/Hes Signaling Pathway

WU Huizhen, PENG Jian, XIA Yanqiong (Department of Anesthesiology, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430070, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of Remazolam (RZ) on intestinal injury in burn sepsis rats by regulating the Notch-1/hairy and enhancer of split homolog(Hes) signaling pathway. **Methods** Sixty SPF grade SD male rats were randomly separated into Normal group, Model group, low-dose RZ group (RZ-L group, 3 mg/kg RZ), high-dose RZ group (RZ-H group, 6 mg/kg RZ) and high-dose RZ+Notch-1 activator Jagged1 group (RZ-H+Jagged1 group, 6 mg/kg RZ+0.67 mg/kg Jagged1), with 12 rats in each group. A burn sepsis model was prepared by establishing a 20% total surface area (TBSA) third-degree burn (burn) model on the back of rats, followed by injection of *Pseudomonas aeruginosa*. HE staining was applied to observe rat ileum tissue's pathological changes and assess intestinal mucosal damage score (Chiu's score). ELISA method was used to detect the levels of serum endotoxin, D-lactate, diamine oxidase (DAO), interleukin (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and myeloperoxidase (MPO) in rats. RT-qPCR method was applied to detect the expression of Notch-1 and Hes mRNA in rat ileum tissue, and Western Blot was used to detect the expression of Notch-1/Hes signaling pathway-related proteins in rat ileum tissue. **Results** Compared with the Normal group, the intestinal mucosal injury score ( $5.30 \pm 0.48$  vs  $1.00 \pm 0.52$ ), serum endotoxin ( $135.69 \pm 16.24$  pg/ml vs  $62.48 \pm 3.23$  pg/ml), D-lactate ( $1403.58 \pm 68.97$  pg/ml vs  $752.06 \pm 25.29$  pg/ml) and DAO levels ( $137.55 \pm 12.37$  pg/ml vs  $58.52 \pm 4.43$  pg/ml), ileal tissue IL-6 ( $186.45 \pm 16.37$  ng/ml vs  $21.32 \pm 3.66$  ng/ml), TNF- $\alpha$  ( $163.37 \pm 11.40$  ng/ml vs  $15.52 \pm 1.03$  ng/ml) and MPO levels ( $8.94 \pm 0.92$  U/ml vs  $2.35 \pm 0.33$  U/ml), Notch-1

**基金项目:** 武汉市科学技术局资助项目 (No.2022020801020555)。

**作者简介:** 吴辉振 (1989-), 男, 住院医师, 研究方向: 麻醉相关疾病, E-mail: zg8db8@163.com。

**通讯作者:** 彭坚 (1968-), 男, 主任医师, 研究方向: 麻醉相关疾病, E-mail: wuhz1022@163.com。

mRNA ( $1.86 \pm 0.19$  vs  $1.00 \pm 0.10$ ) and protein ( $0.79 \pm 0.08$  vs  $0.21 \pm 0.02$ ), Hes-1 mRNA ( $2.13 \pm 0.21$  vs  $1.00 \pm 0.12$ ) and protein ( $0.88 \pm 0.09$ ,  $0.32 \pm 0.03$ ) expression levels in the Model group were greatly increased, and the differences were statistically significant ( $t=14.294 \sim 47.368$ , all  $P<0.05$ ). Compared with the Model group, the corresponding indicators of the RZ-L and RZ-H groups showed opposite changes, and the differences were statistically significant ( $t_{RZ-L}=5.650 \sim 21.448$ ,  $t_{RZ-H}=4.435 \sim 42.403$ , all  $P<0.05$ ). The Notch-1 activator Jagged1 weakened the therapeutic effect of RZ on intestinal injury in burn sepsis rats. **Conclusion** RZ may alleviate intestinal injury in burn sepsis model rats by inhibiting the Notch-1/Hes signaling pathway.

**Keywords:** remazolam; Notch-1/hairy and enhancer of split homolog signaling pathway; burn sepsis; intestinal injury

脓毒症是烧伤患者常见的并发症和死亡原因, 机体对于烧伤感染反应的失调引起了危及生命的器官功能障碍, 发病率较高, 且逐年上升<sup>[1-2]</sup>。肠道是最易受到脓毒症影响的器官之一, 在发生脓毒症时, 肠道损伤使肠道通透性增大, 细菌、内毒素等有毒物质入血, 造成一系列炎症反应和器官功能障碍综合征<sup>[3-4]</sup>。因此, 寻找安全有效的药物减轻烧伤脓毒症的肠道损伤, 是治疗烧伤脓毒症的有效措施之一。瑞马唑仑 (remazolam, RZ) 是一种新型苯二氮卓类镇静麻醉药物, 起效快, 作用时间短, 在临床治疗中可以用于重症监护室中的重症患者如脓毒症患者的全身麻醉<sup>[5-6]</sup>。研究发现, RZ 可以通过激活外周苯二氮卓类受体和抑制巨噬细胞 p38 磷酸化来减轻脓毒症相关的急性肝损伤<sup>[7]</sup>。然而, 关于 RZ 对于烧伤脓毒症肠道损伤的影响尚不清楚。Notch 信号通路是与炎症反应相关的经典信号通路, 与多种炎症性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、心肌炎等发病过程密切相关<sup>[8-9]</sup>。基于此, 本研究探讨 RZ 对于烧伤脓毒症大鼠肠道损伤的影响以及 Notch-1/ 发状分裂相关增强子 (hairy and enhancer of split homolog, Hes) 信号通路在其中的调节作用。

## 1 材料与方法

1.1 动物来源 SPF 级 SD 大鼠 60 只, 体质量 200 ~ 250g, 雄性, 购自江苏康缘药业股份有限公司, 动物使用许可证号: SYXK (苏) 2023-0034。本研究动物实验方案已得到本院动物伦理委员会批准 (批号: 武三医伦 KY2022-067)。实验前所有大鼠饲养于室温 20 ~ 25℃, 相对湿度 40%~60% 的动物房, 提供标准饲料喂养, 大鼠自由摄食、饮水。

1.2 主要试剂与仪器 RZ (国药准字 20200006, 宜昌人福药业); Notch-1 激活剂 Jagged1 (HY-P1846A, 美国 MCE 公司); HE 染色试剂盒 (D006-1-1, 南京建成生物工程研究所); 内毒素、D-乳酸和二胺氧化酶 (DAO)、白细胞介素 -6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、髓过氧化物酶 (MPO) ELISA 试剂盒 (ml003197, ml003402, ml003420, ml102828, ml002859, ml003250,

上海酶联生物科技有限公司); 反转录试剂盒、Trizol 试剂 (11855476001, T9424, 瑞士 Roche 公司); Notch-1, Hes-1 一抗和相应二抗 (ab52627, ab108937, ab6721, 英国 Abcam 公司)。倒置显微镜 [Leica DM IL LED, 成贯仪器(上海)有限公司]; 酶标仪 (Infinite® F50, 武汉辉景科技有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 烧伤脓毒症模型的建立: 大鼠背部建立 20% 总体表面积 (total body surface area, TBSA) III 度烫伤 (烧伤) 模型, 之后注射铜绿假单胞菌制备烧伤脓毒症模型<sup>[10]</sup>: 所有大鼠背部备皮, 腹腔注射戊巴比妥钠麻醉, 随机选取 48 只大鼠采用 96℃ 水浴浸泡大鼠背部 15s, 制作 20% TBSA III 度烫伤 (烧伤) 模型。烫伤完成后, 即刻在背部创面中心注射  $2 \times 10^5$  CFU/ml 的铜绿假单胞菌 ATCC 27853 菌液 50  $\mu$ l。剩余 12 只大鼠不进行烫伤和菌液的注射, 仅进行备皮和麻醉操作, 记为正常组 (Normal 组)。

1.3.2 分组与给药: 将成功造模的 48 只大鼠随机分为模型组 (Model 组)、低剂量 RZ 组 (RZ-L 组, 3mg/kg RZ)、高剂量 RZ 组 (RZ-H 组, 6mg/kg RZ<sup>[11]</sup>) 和高剂量 RZ+Notch-1 激活剂 Jagged1 组 (RZ-H+Jagged1 组, 6mg/kg RZ+0.67mg/kg Jagged1<sup>[12]</sup>), 每组 12 只。RZ 与 Jagged1 均采用尾静脉注射的方式, 于造模后即刻给药。Model 组与 Normal 组尾静脉注射等量的生理盐水。

1.3.3 标本的采集: 给药 12h 后, 所有大鼠腹腔注射戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉取血 4ml 后离心分离血清, 分装后在 -20℃ 保存。脊椎脱臼法处死所有大鼠, 解剖取近回盲端的回肠组织 4cm 左右, 生理盐水清洗后, 每组随机选取 6 只大鼠的回肠组织固定在 4g/dl 多聚甲醛中; 每组剩余大鼠的回肠组织放置在 -80℃ 进行冻存。

1.3.4 HE 染色观察肠道病理学变化: 取 1.3.3 中固定的回肠组织, 进行石蜡包埋、切片和 HE 染色, 在显微镜下观察回肠组织病理学变化, 进行肠黏膜损伤评分。从炎症反应、萎缩、肠上皮化生等几个方面进行分级, 分为 0 ~ 5 级, 计分 1 ~ 6 分, 具体评分标准与文献 [13] 相一致。

1.3.5 ELISA 法检测血清内毒素、D-乳酸和 DAO 的水平：取 1.3.3 中冻存血清，按照内毒素、D-乳酸和 DAO ELISA 试剂盒说明书进行操作，检测血清中内毒素、D-乳酸和 DAO 水平。

1.3.6 ELISA 法检测回肠组织 IL-6, TNF- $\alpha$ , MPO 水平：取 1.3.3 中冻存的回肠组织，加入预冷的 PBS，制备匀浆。按照 IL-6, TNF- $\alpha$ , MPO ELISA 试剂盒说明书进行操作，检测回肠组织中 IL-6, TNF- $\alpha$ , MPO 水平。

1.3.7 RT-qPCR 法检测回肠组织 Notch-1 mRNA, Hes-1 mRNA 表达：取 1.3.3 冻存回肠组织，按 1.3.6 的方法制备回肠组织匀浆。加入 Trizol 液提取回肠组织总 RNA。经反转录为 cDNA 后进行扩增。引物序列见表 1。以 GAPDH 为内参，使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算回肠组织 Notch-1, Hes-1 mRNA 的相对表达量。

基因		引物序列
Notch-1	F	5'-GTCAACGCCGTAGATGACCT-3'
	R	5'-TTGTTAGCCCCGTTCTTCAG-3'
Hes-1	F	5'-TTGGAGGCTTCCAGGTGTA-3'
	R	5'-GGCCCCGTTGGAATG-3'
GAPDH	F	5'-ACCTGCCAAATATGATGAC-3'
	R	5'-ACCTGGTGCTCAGTGTAG-3'

1.3.8 Western Blot 检测回肠组织 Notch-1/Hes 信号通

路相关蛋白表达：取 1.3.3 中  $-80^{\circ}\text{C}$  放置的回肠组织，加入 RIPA 裂解液，离心提取组织总蛋白。采用 BCA 法进行蛋白定量，凝胶电泳分离，将蛋白转移到 PVDF 膜上，封闭 2h。加入 Notch-1, Hes-1 一抗 (1 : 1 000) 在  $4^{\circ}\text{C}$  下孵育过夜，次日加入相应二抗 (1 : 2 000) 在室温下摇床孵育 2h，电化学发光液进行显色，以 GAPDH 为内参，使用凝胶图像处理系统分析 Notch-1, Hes-1 蛋白条带的灰度值。

1.4 统计学分析 本实验定量数据均符合正态分布，采用 GraphPad Prism 7.0 进行统计分析，以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示。多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验，以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 RZ 对大鼠肠道病理学变化的影响 见图 1。Normal 组大鼠肠黏膜完整，肠上皮细胞结构正常，排列整齐紧密，可见较多杯状细胞，未见明显坏死和损伤。Model 组肠黏膜可见大量细胞脱落，固有层裸露，可见局部溃疡，结缔组织增生，有大量炎性细胞浸润；与 Model 组相比，RZ-L 组、RZ-H 组肠黏膜损伤有所减轻，黏膜层可见少量细胞脱落，固有层有较多杯状细胞，炎性细胞浸润减轻，其中 RZ-H 组的减轻更为明显。与 RZ-H 组相比，RZ-H+Jagged1 组大鼠肠黏膜损伤加重，黏膜层细胞脱落增多，炎性细胞浸润增多。

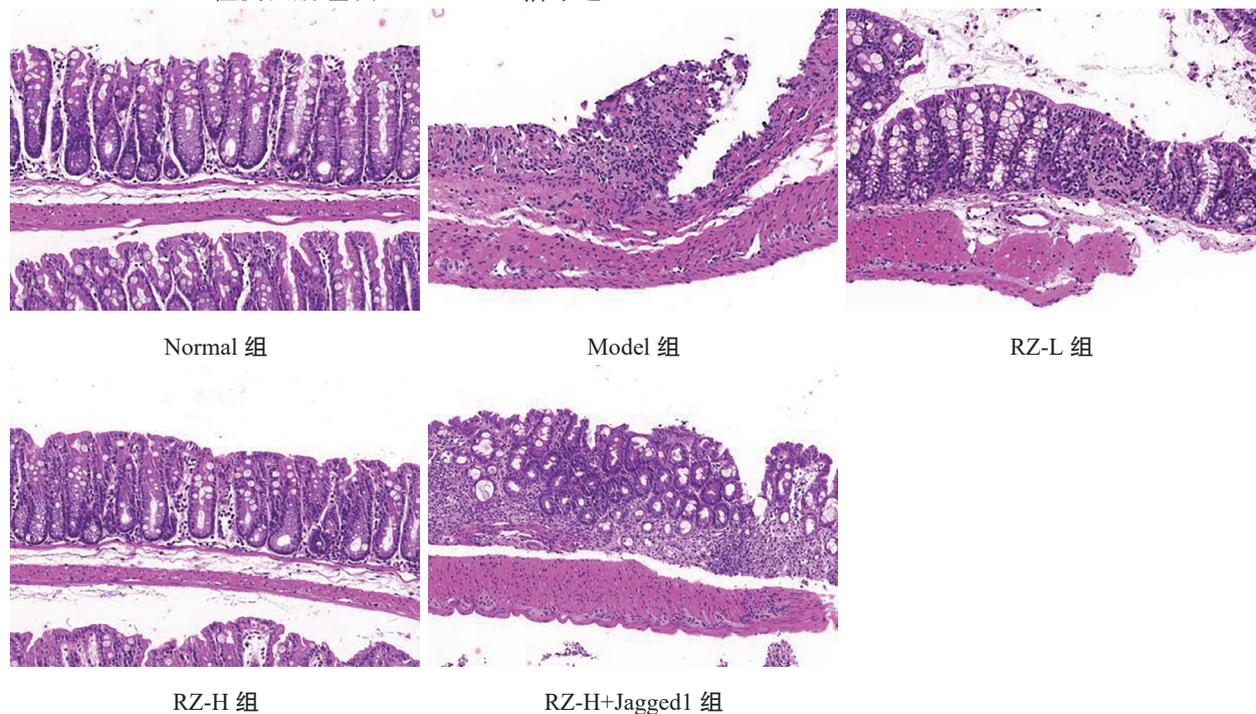


图 1 HE 染色观察大鼠肠道病理学变化 ( $\times 200$ )

与 Normal 组相比，Model 组肠黏膜损伤评分升高 ( $5.30 \pm 0.48$  分 vs  $1.00 \pm 0.52$  分)，差异具有统计学意义 ( $t=37.779$ ,  $P < 0.05$ )。与 Model

组相比，RZ-L 组、RZ-H 组肠黏膜损伤评分降低 ( $3.25 \pm 0.29$  分,  $1.60 \pm 0.18$  分 vs  $5.30 \pm 0.48$  分)，差异具有统计学意义 ( $t=18.011$ ,  $32.507$ , 均  $P$

< 0.05)。与 RZ-H 组相比, RZ-H+Jagged1 组肠黏膜损伤评分升高 (3.85 ± 0.40 分 vs 1.60 ± 0.18 分), 差异具有统计学意义 (t=19.768, P < 0.05)。

2.2 RZ 对大鼠血清内毒素、D-乳酸和 DAO 水平的影响 见表 2。与 Normal 组相比, Model 组血清内毒素、D-乳酸和 DAO 水平均升高, 差异具有统计学意义 (t=26.510, 47.368, 32.698, 均 P < 0.05)。与

表 2 各组大鼠血清内毒素、D-乳酸和 DAO 水平比较 (n=12,  $\bar{x}\pm s$ , pg/ml)

项目	Normal 组	Model 组	RZ-L 组	RZ-H 组	RZ-H+Jagged1 组
内毒素	62.48 ± 3.23	135.69 ± 16.24	116.45 ± 1.40	79.21 ± 8.21	123.54 ± 10.68
D-乳酸	752.06 ± 25.29	1 403.58 ± 68.97	1 132.49 ± 50.30	820.35 ± 31.59	1189.47 ± 49.26
DAO	58.52 ± 4.43	137.55 ± 12.37	92.38 ± 8.16	68.44 ± 7.21	89.28 ± 7.70

2.3 RZ 对大鼠回肠组织 IL-6, TNF-α 和 MPO 水平的影响 见表 3。与 Normal 组相比, Model 组回肠组织 IL-6, TNF-α 和 MPO 水平升高, 差异具有统计学意义 (t=36.360, 31.357, 24.643, 均 P < 0.05)。与 Model 组相比, RZ-L 组、RZ-H 组 IL-6, TNF-α 和 MPO 水平降低 (t=9.556, 19.832, 9.022; 16.723, 9.087,

表 3 各组大鼠回肠组织 IL-6, TNF-α 和 MPO 水平比较 (n=6,  $\bar{x}\pm s$ )

项目	Normal 组	Model 组	RZ-L 组	RZ-H 组	RZ-H+Jagged1 组
IL-6 (ng/ml)	21.32 ± 3.66	186.45 ± 16.37	143.05 ± 11.23	96.38 ± 7.30	156.74 ± 12.57
TNF-α (ng/ml)	15.52 ± 1.03	163.37 ± 11.40	120.83 ± 14.39	84.52 ± 12.54	107.69 ± 13.10
MPO (U/ml)	2.35 ± 0.33	8.94 ± 0.92	6.51 ± 0.70	3.36 ± 0.35	6.78 ± 0.76

2.4 RZ 对大鼠回肠组织 Notch1, Hes1 mRNA 表达的影响 见表 4。与 Normal 组相比, Model 组回肠组织 Notch-1 mRNA, Hes-1 mRNA 表达升高, 差异具有统计学意义 (t=14.294, 16.165, 均 P < 0.05)。与 Model 组相比, RZ-L 组、RZ-H 组 Notch-1 mRNA, Hes-1 mRNA 表达降低 (t=5.651, 10.471;

表 4 各组大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 mRNA 表达的比较 (n=6,  $\bar{x}\pm s$ )

项目	Normal 组	Model 组	RZ-L 组	RZ-H 组	RZ-H+Jagged1 组
Notch-1 mRNA	1.00 ± 0.10	1.86 ± 0.19	1.52 ± 0.15	1.23 ± 0.13	1.64 ± 0.16
Hes-1 mRNA	1.00 ± 0.12	2.13 ± 0.21	1.82 ± 0.18	1.40 ± 0.14	1.88 ± 0.19

2.5 RZ 对大鼠回肠组织 Notch-1/Hes 信号通路相关蛋白表达的影响 见表 5。与 Normal 组相比, Model 组大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 蛋白表达升高, 差异具有统计学意义 (t=27.043, 22.612, 均 P < 0.05)。与 Model 组相比, RZ-L 组、RZ-H 组大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 蛋白表达降低 (t=13.055, 21.448;

表 5 各组大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 信号通路相关蛋白表达的比较 (n=6,  $\bar{x}\pm s$ )

项目	Normal 组	Model 组	RZ-L 组	RZ-H 组	RZ-H+Jagged1 组
Notch-1 蛋白	0.21 ± 0.02	0.79 ± 0.08	0.51 ± 0.05	0.33 ± 0.03	0.59 ± 0.06
Hes-1 蛋白	0.32 ± 0.03	0.88 ± 0.09	0.63 ± 0.06	0.29 ± 0.03	0.67 ± 0.07

### 3 讨论

脓毒症是重症医学的研究热点和难点, 烧伤脓

Model 组相比, RZ-L 组、RZ-H 组内毒素、D-乳酸和 DAO 水平均降低 (t=6.967, 20.452, 19.709; 42.403, 18.689, 28.594), RZ-H 组与 RZ-L 组比较内毒素、D-乳酸和 DAO 水平显著降低 (t=13.485, 22.694, 9.905), 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05)。与 RZ-H 组相比, RZ-H+Jagged1 组内毒素、D-乳酸和 DAO 水平均升高, 差异具有统计学意义 (t=16.052, 26.837, 8.622, P < 0.05)。

20.866); RZ-H 组与 RZ-L 组比较 IL-6, TNF-α 和 MPO 水平显著降低 (t=10.276, 7.701, 11.779), 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05)。与 RZ-H 组相比, RZ-H+Jagged1 组 IL-6, TNF-α 和 MPO 水平升高, 差异具有统计学意义 (t=13.291, 4.914, 12.789, P < 0.05)。

4.435, 10.443); RZ-H 组与 RZ-L 组比较 Notch-1 mRNA, Hes-1 mRNA 表达显著降低 (t=4.820, 6.008), 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05)。与 RZ-H 组相比, RZ-H+Jagged1 组 Notch-1 mRNA, Hes-1 mRNA 表达升高, 差异具有统计学意义 (t=6.814, 6.866, 均 P < 0.05)。

10.095, 23.823); RZ-H 组与 RZ-L 组比较大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 蛋白表达显著降低 (t=8.393, 13.729), 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05)。与 RZ-H 组相比, RZ-H+Jagged1 组大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 蛋白表达升高, 差异具有统计学意义 (t=12.123, 15.344, 均 P < 0.05)。

毒症是因烧伤后激发的感染和炎症反应, 导致全身性的多器官功能障碍综合征。经研究证实, 胃肠道

是脓毒症发生时首先侵犯的器官之一,也是多器官功能障碍综合征进展的关键<sup>[14-15]</sup>。在早期烧伤脓毒症患者中,炎症反应能够诱导巨噬细胞、中性粒细胞等产生炎症因子 TNF- $\alpha$ , IL-1 等进入血液循环,继而诱导 IL-6, IL-8 等因子的增多<sup>[16]</sup>。MPO 是中性粒细胞特异性酶,是反映中性粒细胞浸润的主要指标<sup>[17]</sup>。而内毒素、D-乳酸和 DAO 是肠道黏膜损伤的标志物,当脓毒症患者的肠道菌群失调、肠黏膜发生损伤时,标志物水平平均会升高<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,模型大鼠肠黏膜损伤评分升高,血清内毒素、D-乳酸和 DAO 水平及回肠组织 IL-6, TNF- $\alpha$  和 MPO 水平均增加,HE 染色可见肠黏膜局部溃疡,有大量炎性细胞浸润。与李文鹏等<sup>[10]</sup>的研究一致,说明烧伤脓毒症模型大鼠存在严重的炎症反应和肠道损伤,提示模型建立成功。

据报道,小剂量 RZ 能够用于手术前麻醉,可有效缓解患者的紧张、焦虑情绪<sup>[19]</sup>。现阶段研究者们发现,术前应用 RZ 能够有效缓解腹腔镜胆囊切除术患者术前的焦虑状态,加快术后胃肠功能恢复<sup>[20]</sup>。同时,RZ 能够提高脓毒症小鼠存活率,并通过维持血脑屏障完整性、抑制神经炎症、减少神经细胞凋亡来减轻脓毒症引起的脑损伤<sup>[21]</sup>。本研究发现,RZ 对于烧伤脓毒症模型大鼠的肠道损伤具有一定的改善作用。以上结果表明,RZ 对脓毒症诱导的脑、肠等不同器官损伤的作用一致,提示 RZ 在未来可能用于治疗烧伤脓毒症。

Notch 蛋白是细胞生长发育中重要的跨膜信号受体蛋白,参与 T 细胞和 B 细胞等炎症细胞分化等过程,抑制该信号通路能够在器官保护方面起到积极作用<sup>[22]</sup>。AHMED 等<sup>[23]</sup>研究发现,抑制 Notch 信号通路可以在扑热息痛诱导的大鼠肝毒性中发挥保护作用。曹天然等<sup>[24]</sup>研究发现,抑制 Notch 信号通路的异常激活,调控脑缺血再灌注损伤后小胶质细胞极化向 M2 表型转移,缓解大鼠的脑缺血再灌注损伤。本研究中,模型大鼠回肠组织中 Notch-1, Hes-1 蛋白表达呈高水平,提示 Notch-1/Hes-1 信号通路在烧伤脓毒症大鼠中被激活。且 RZ 能够降低烧伤脓毒症大鼠回肠组织 Notch-1, Hes-1 蛋白表达,推测 RZ 在烧伤脓毒症大鼠中可能抑制 Notch-1/Hes-1 信号通路。Notch-1 激活剂 Jagged1 减弱了 RZ 对烧伤脓毒症大鼠肠道损伤的治疗作用,证实了上述推测,提示 RZ 可能通过抑制 Notch-1/Hes-1 信号通路,抑制炎症因子的产生,降低细胞凋亡水平,减轻烧伤脓毒症模型大鼠的肠道损伤。

综上所述,RZ 可能通过抑制 Notch-1/Hes-1 信号通路减轻烧伤脓毒症模型大鼠的肠道损伤。为烧伤脓毒症中肠道损伤的治疗和 RZ 的临床应用提供了新的参考和依据。然而,RZ 是否在大型动物和人类烧伤

脓毒症中具有相同的效果,还需要进一步的研究来阐明。为了获得更好的药物治疗效果,还需要设置不同剂量,探究减轻烧伤脓毒症大鼠的肠道损伤的最佳剂量。另外,RZ 改善烧伤脓毒症大鼠肠道损伤的过程可能有其他通路或分子参与,还需进一步探究。

#### 参考文献:

- [1] D'ABBONDANZA J A, SHAHROKHI S. Burn infection and burn sepsis [J]. *Surgical Infections(Larchmt)*: 2021, 22(1): 58-64.
- [2] DVORAK J E, LADHANI H A, CLARIDGE J A. Review of sepsis in burn patients in 2020[J]. *Surgical Infections(Larchmt)*, 2021, 22(1): 37-43.
- [3] GONG Shenhai, YAN Zhengzheng, LIU Zhanguo, et al. Intestinal microbiota mediates the susceptibility to polymicrobial sepsis-induced liver injury by granisetron generation in mice[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1751-1767.
- [4] TAN Fang, CAO Yuling, ZHENG Lei, et al. Diabetes exacerbated sepsis-induced intestinal injury by promoting M1 macrophage polarization via miR-3061/Snail1 signaling [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 922614.
- [5] 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. GU Fulei, XIE Kangjie, PAN Yafei, et al. Progress of clinical application of Remazolam[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2023, 44(4): 525-528.
- [6] 贾涛,刘辉,滕金亮.瑞马唑仑的药理特点、安全性及联合用药研究进展 [J]. *中国药房*, 2023,34(8):1020-1024. JIA Tao, LIU Hui, TENG Jinliang. Research progress on pharmacological characteristics, safety and drug combination of Remimazolam[J]. *China Pharmacy*, 2023, 34(8): 1020-1024.
- [7] FANG Haihong, ZHANG Yidong, WANG Jiancheng, et al. Remimazolam reduces sepsis-associated acute liver injury by activation of peripheral Benzodiazepine receptors and p38 inhibition of macrophages[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 101(Pt B): 108331.
- [8] ZENG Chong, SHAO Zhongbao, WEI Zibo, et al. The NOTCH-HES-1 axis is involved in promoting Th22 cell differentiation[J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2021, 26(1): 7.
- [9] ZHANG Yinghua, WANG Ting, LI Yanfang, et al. N-acetylcysteine improves autism-like behavior by recovering autophagic deficiency and decreasing Notch-1/Hes-1 pathway activity[J]. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 2023, 248(11): 966-978.
- [10] 李文鹏,赵高扬,杨薛康.钠氢交换蛋白 1 抑制剂对烧伤脓毒症大鼠肠道损伤的作用及其机制 [J]. *中华烧伤杂志*, 2017,33(6):349-354. LI Wenpeng, ZHAO Gaoyang, YANG Xuekang. Effects of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1 inhibitor on intestinal injury of rats with burn sepsis and the mechanism[J]. *Chinese Journal of Burns*, 2017, 33(6): 349-354.
- [11] 赵娟,陈金权.瑞马唑仑对老年大鼠海马 B 淋巴细胞瘤 -2、一氧化氮合酶蛋白表达及神经元凋亡和认知功能的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2022,51(3):289-292. ZHAO Juan, CHEN Jinquan. Effects of Remazolam on Bcl-2 and NOS protein expression, neuronal apoptosis

- and cognitive function in hippocampus of aged rats [J]. Shaanxi Medical Journal, 2022, 51(3): 289-292.
- [12] 岳思恩,狄岩,陈晓珩.基于 Notch/Treg/Th17 通路探究活血消癭方对桥本甲状腺炎大鼠甲状腺功能和病理形态的影响 [J]. 中医药导报, 2023,29(9):7-11,42. YUE Sien, DI Yan, CHEN Xiaohang. Exploring the effect of Huoxue Xiaoying Fang on thyroid function and pathological morphology of in rats with hashimoto thyroiditis based on Notch/Treg/Th17 pathway[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 29(9): 7-11, 42.
- [13] 李国臣,王为为,田正云,等. 调理中焦气机法对脓毒症大鼠肠道屏障损伤及炎症因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2022,31(10):1713-1716, 1721. LI Guochen, WANG Weiwei, TIAN Zhengyun, et al. Effects of conditioning Zhongjiao Qi mechanism on intestinal barrier damage and inflammatory factors in septic rats[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2022, 31(10): 1713-1716, 1721.
- [14] 陈婕,张红梅,谭春艳. 脓症患者肠道菌群生态特征与血清 D-乳酸、sTREM1 和 MCP-1 表达水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023,38(4):139-142, 179. CHEN Jie, ZHANG Hongmei, TAN Chunyan. Correlation between intestinal flora ecological characteristics and serum D-lactic acid, sTREM1 and MCP-1 expression levels in patients with sepsis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(4): 139-142, 179.
- [15] LADHANI H A, YOWLER C J, CLARIDGE J A. Burn wound colonization, infection, and sepsis[J]. Surgical Infections, 2021, 22(1): 44-48.
- [16] ZANDERS L, KNY M, HAHN A, et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2022, 13(1): 713-727.
- [17] 骆德强,陈自力,戴巍,等. 甲烷盐水在脓毒症大鼠肠道损伤中的保护作用 [J]. 广东医学, 2019,40(3): 339-343. LUO Deqiang, CHEN Zili, DAI Wei, et al. Protective effects of methane saline on intestinal injury in septic rats[J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40(3): 339-343.
- [18] 孟蕾,宋维鹏,刘秀娟,等. 不同疾病进展及预后的脓症患者肠道屏障功能指标变化研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2023,39(2):188-191. MENG Lei, SONG Weipeng, LIU Xiujuan, et al. Changes of intestinal barrier function indicators in sepsis patients with different disease progression and prognosis [J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2023, 39(2): 188-191.
- [19] 俞琦波,陈益君. 瑞马唑仑用于全身麻醉的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2023,52(9):206-208, 9. YU Qibo, CHEN Yijun. Research progress of Remimazolam for general anesthesia[J]. Journal of Medical Research, 2023, 52(9): 206-208, 9.
- [20] 张馨丹,王云,张雪,等. 瑞马唑仑联合艾司唑仑对腹腔镜手术前焦虑患者术后胃肠功能恢复的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2023,39(6):596-600. ZHANG Xindan, WANG Yun, ZHANG Xue, et al. Effects of Remimazolam combined with Estazolam on postoperative gastrointestinal function recovery in patients with anxiety before laparoscopic surgery[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2023, 39(6): 596-600.
- [21] 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]. 中国实验动物学报, 2023,31(1):82-90. GUO Xiaoli, YANG Changming, WANG Chan, et al. Mechanism of Remazolam in reducing brain injury in sepsis mice based on Sirt1/FoxO1 pathway[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2023, 31(1): 82-90.
- [22] MONTICONE G, MIELE L. Notch pathway: a journey from notching phenotypes to cancer immunotherapy [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2021, 1287: 201-222.
- [23] AHMED L A, ABD EL-RHMAN R H, GAD A M, et al. Dibenzazepine combats acute liver injury in rats via amendments of Notch signaling and activation of autophagy[J]. Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 2021, 394(2): 337-348.
- [24] 曹天然,刘青芳,潘美民,等. Robo4 在脑缺血再灌注损伤大鼠小胶质细胞极化中的作用及其机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2023,33(18):36-42. CAO Tianran, LIU Qingfang, PAN Meimin, et al. Role of Robo4 in the polarization of microglia after cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and its underlying mechanisms[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(18): 36-42.

收稿日期: 2024-01-30

修回日期: 2024-06-27

(上接第 149 页)

- Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2022, 51(5): 102357.
- [15] 孙健,孙庆梅,陈瑛,等. 子痫前期胎盘中差异表达的长链非编码 RNA 的研究 [J]. 山西医科大学学报, 2016,47(4):333-337. SUN Jian, SUN Qingmei, CHEN Ying, et al. Investigation on the differentially expressed long non-coding RNAs in preeclampsia placenta [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2016, 47(4): 333-337.
- [16] PENG Hu, WAN Linyan, LIANG Jiajie, et al. The roles of lncRNA in hepatic fibrosis [J]. Cell & Bioscience, 2018, 8: 63.
- [17] 郑凤萍,罗巨利,王爱华. 血清 lncRNA HIF1A-AS1 在结直肠癌诊断中临床意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019,33(2):143-146. ZHENG Fengping, LUO Juli, WANG Aihua. Clinical significance of serum lncRNA HIF1A-AS1 in diagnosis of colorectal carcinoma [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2019, 33(2): 143-146.
- [18] QIU Junjun, LIN Xiaojing, ZHENG Tingting, et al. Natural antisense transcript of hypoxia-inducible factor 1 regulates hypoxic cell apoptosis in epithelial ovarian cancer [J]. OncoTargets and Therapy, 2018, 11: 9101-9110.
- [19] GONG Zhiqiang, YANG Jin, DONG Junjie, et al. LncRNA HIF1A-AS1 regulates the cellular function of HUVECs by globally regulating mRNA and miRNA expression[J]. Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), 2022, 27(12): 330.

收稿日期: 2024-04-23

修回日期: 2024-07-01