

前列腺素 E1 对猪肺损伤的保护效应研究

肖军 钟荣 施善阳 叶桂山 夏炳杰 王昌明 黄巍

【摘要】 目的 应用肺损伤模型全面研究前列腺素 E1 脂微球制剂(lipo-PGE1)对肺损伤的保护效应。方法 应用静脉输注内毒素加大容量控制通气法制备猪肺损伤模型。将 16 头猪随机均分为给药组及对照组。置入肺动脉导管,监测动脉、混合静脉血气分析;测定基础值及给予内毒素后 2、3、4 和 5 h 的血液动力学及肺气体交换参数。用气道阻塞技术描记两组动物的静态压力-容积(P-V)曲线,并利用 S 形曲线回归公式拟合 P-V 曲线以进一步确定和比较其呼吸力学参数。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-8(IL-8)浓度。结果 实验期间对照组平均动脉压(MAP)及心排血指数(CI)均明显下降(P 均 <0.05),给药组血流动力学较稳定。除基础测定外,给药组在各监测时间点所有氧合指标[包括动脉血氧分压(PaO_2)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、肺-动脉血氧分压差(A-aDO $_2$)和肺内分流率(Qs/Qt)]的改善均显著优于对照组(P 均 <0.05)。给药组呼吸力学各种指标(包括上、下拐点)亦优于对照组(P 均 <0.05)。两组血清 TNF- α 及 IL-8 浓度虽都升高,但给药组升高程度不如对照组,且随给药时间的延长下降较快(P 均 <0.05)。结论 Lipo-PGE1 对肺损伤有确切的保护效应,且对血流动力学有稳定效应。

【关键词】 肺损伤; 前列腺素 E1 脂微球载体剂; 肺保护效应; 猪模型

An investigation of the protective effect of prostaglandin E1 liposome on acute lung injury in pig XIAO Jun, ZHONG Rong, SHI Shan-yang, YE Gui-shan, XIA Bing-jie, WANG Chang-ming, HUANG Wei. Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi, China

【Abstract】 Objective To assess the protective effect of prostaglandin E1 liposome (lipo-PGE1) on acute lung injury (ALI) in a porcine model of ALI. Methods The ALI model was reproduced by lipopolysaccharide (LPS) intravenous instillation and high tidal volume ventilation. A total of 16 domestic pigs were randomized to receive lipo-PGE1 ($n=8$) or placebo ($n=8$). Parameters of haemodynamics and pulmonary gas exchange were monitored through pulmonary artery catheter and blood gas analysis at baseline and 2, 3, 4 and 5 hours after LPS instillation. The inflation quasi-static pressure-volume (P-V) curve was obtained by ventilator occlusion technique, and the P-V data sets were fit with sigmoidal equation in order to define and compare the respiratory mechanics in animals of two groups. Plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results There was a decrease in cardiac index (CI) and mean arterial pressure (MAP) in control group compared with those in the group who received lipo-PGE1. In the group receiving lipo-PGE1 the parameter of oxygenation, including partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO_2), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), and alveolar-arterial oxygen difference (A-aDO $_2$) were significantly improved (all $P<0.05$) and pulmonary shunt (Qs/Qt) associated with lung injury was also significantly reduced ($P<0.05$) compared with control group. The respiratory mechanics (including lower and upper inflection point) in the group given lipo-PGE1 were better than those of control group (all $P<0.05$). Plasma levels of TNF- α and IL-8 were found to rise in both groups, but the rise in TNF- α and IL-8 in the group in which lipo-PGE1 was given were lower with shorter period compared with control group (all $P<0.05$). Conclusion Intravenous delivery of lipo-PGE1 significantly attenuate ALI caused by LPS instillation and high tidal ventilation, and it also shows beneficial effects on haemodynamics.

【Key words】 acute lung injury; lipo-prostaglandin E1; protective effect on lung; porcine model

近年来有关肺损伤分子机制的研究更加侧重于调节应力所致细胞支架改变、脂类流动和运输及膜的修复,这些新理念的提出为防治肺损伤临床用药

提供了新思路^[1]。前列腺素 E1(PGE1)具有舒张血管、抑制多形核白细胞(PMN)及炎性细胞在肺内趋化、聚集、黏附及释放前炎症介质及颗粒酶的作用,对改善肺微循环、降低肺毛细血管通透性等有重要作用^[2-3]。新近发现前列腺素类药物可能通过细胞质接头蛋白(keap1)-核转录因子 NF-Er2 相关因子 2(Nrf2)通路降低细胞脂质过氧化反应,提高细胞清除活性氧(ROS)能力,抑制炎症反应,从而防止细胞损伤^[4-5]。我们采用急性呼吸窘迫综合征(ARDS)猪

基金项目:广西留学回国人员科研基金项目(2003-42-26)

作者单位:541001 广西桂林医学院附属医院重症医学科

作者简介:肖军(1956-),男(汉族),山东省人,医学硕士,硕士生导师,教授,主任医师,曾赴美国南加州大学危重病医学研究所及加州大学旧金山分校 Mount Zion 医学中心做访问学者,现任广西自治区危重症医学分会副主任委员,Email:junx688@yahoo.com.cn。

模型研究 PGE1 对肺损伤的保护效应。

1 材料与方法

1.1 ARDS 动物模型建立:健康家猪 16 头,由桂林医学院实验动物中心提供,体重(23.06 ± 2.26)kg。以戊巴比妥及芬太尼维持麻醉,间断静脉给予泮库溴铵,使动物处于全麻和肌松状态,行气管切开插管,接呼吸机(T Bird,美国 Viasys 公司)行容量控制通气(VCV)。参数设置:吸入氧浓度(FiO_2)0.30,潮气量(V_T)10 ml/kg,呼吸频率(RR)20 次/min,吸呼比 1:2,呼气末正压(PEEP)为 0。待动物呼吸、循环功能指标稳定 30 min 后,持续经中心静脉以 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度泵入内毒素。1 h 后,如果平均肺动脉压(MPAP)不上升,再将 500 μg 内毒素以 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度泵入;如果 MPAP 升到平均动脉压(MAP)水平或 $\text{MAP} < 50 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)则停止输入。为尽快成模,在泵入内毒素时将 V_T 调至 17 ml/kg,观察动物脉搏血氧饱和度(SpO_2)。给内毒素 2 h 后,将 V_T 恢复到初始参数设置水平。实验期间,根据呼气末二氧化碳分压(P_{ETCO_2})调节 RR,使 P_{ETCO_2} 始终维持在 35~45 mm Hg。

1.2 指标监测:用指脉氧装置于猪尾监测 SpO_2 ;经颈内静脉置管以供输液及监测中心静脉压(CVP);经 Swan-Ganz 导管监测 MAP、CVP、MPAP、肺动脉楔压(PAWP)、心排血量(CO,热稀释法)、心率(HR)及 P_{ETCO_2} 。取股动脉和肺动脉血测动脉血气和混合静脉血气指标,计算肺内分流率(Qs/Qt)及肺-动脉血氧分压差(A-aDO_2)。

1.3 呼吸系统静态压力-容积(P-V)曲线描记、模拟及相关呼吸力学参数的计算:用肌松剂彻底打断呼吸及充分吸痰,用分次气道阻塞技术分别在动物基础状态及各测量点测量零呼吸末端压力(ZEEP)时的静态 P-V 曲线。使用 Origin 7.5 软件中的非线性回归公式 $V = a + b / \{1 + \exp^{[(c-P)/d]}\}$ 对所测每条静态 P-V 曲线进行拟合,Levenberg-Marquardt 迭代算法计算得出式中 a、b、c、d 的最优值,此时误差平方和应最小而决定系数 R^2 应最大^[6]。式中:V 代表吸气容积;P 代表气道压力;a 相当于下渐近线的容量,约等于残气量;b 代表上、下渐近线之间的肺容量;c 代表 S 曲线转向点处(由凹面向上转向凹面向下)所对应的压力;d 反映 c 点周围高顺应性区域的压力范围。根据 P-V 曲线的描记结果,式中 a、b、c、d 在迭代开始的初始代入值可相应设为 $a = 0 \text{ ml}$, $b = 600 \text{ ml}$, $c = 16 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$),

$d = 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ 。计算得出 a、b、c、d 的最优值后,根据 P-V 曲线的描记结果,式中 a、b、c、d 在迭代开始的初始代入值可相应设为根据文献[7]所提供的公式分别计算下拐点(LIP)、上拐点(UIP)及最大顺应性,如 $c - 2d < 0$ 或接近于 0,则视为无 LIP。

1.4 动物分组及实验观察方法:动物按随机数字表法分为对照组($n = 8$)和给药组($n = 8$)。静脉注射内毒素并观察血流动力学稳定 20 min 后,给药组经中心静脉持续泵入 PGE1 脂微球制剂(lipo-PGE1) $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 并持续至实验结束;对照组泵入生理盐水。两组动物均置管并测生命参数基础值,给内毒素 2、3、4 和 5 h 测各观测指标。实验期间输入林格液以维持 MAP 及 CVP 稳定,如血压仍不能稳定,则用升压药间羟胺维持,剂量根据血压调节。如 $\text{SpO}_2 < 0.90$,调整给氧浓度,但不调整 PEEP。

1.5 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白细胞介素-8 (IL-8)检测:在各时间点取动物静脉血 5 ml,离心分离血清,贮存于 -80°C 冰箱备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)集中检测 TNF- α 及 IL-8,均按照试剂盒操作步骤进行。

1.6 病理学检测:实验结束后,立即处死动物。取上叶和下叶肺组织,常规固定,切片、包埋、苏木素-伊红(HE)染色做肺组织病理分析。

1.7 统计学处理:数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 11.0 统计软件进行 t 检验和单因素方差分析(one way ANOVA)、LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况:给内毒素 1 h 后,两组中有 14 头猪 MPAP 升高,另 2 头加注 1 次内毒素后 MPAP 也升高。对照组有 37.5% 的动物在实验期间需用升压药,而给药组仅有 12.5% 的动物需用升压药。对照组在给内毒素并加用损伤通气模式通气 2 h 后,血气指标均达到 ARDS 诊断标准。

2.2 肺脏气体交换及血流动力学改变(表 1):两组动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、动脉血 pH 值(pHa)无明显差异。给药组氧合指标包括动脉血氧分压(PaO_2)、 Qs/Qt 、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)和 A-aDO_2 均显著优于对照组(P 均 < 0.05)。对照组 MPAP 和 PAWP 较给药组有轻度升高,而心排血指数(CI)和 MAP 均较基础值明显降低(P 均 < 0.05)。

2.3 呼吸系统静态 P-V 曲线主要特征参数及物理力学改变(表 2):两组残气量(a)、肺活量(b)比较无明显差异;对照组 LIP、UIP 较给药组显著升高,两

表 1 两组动物肺气体交换及血流动力学参数比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	动物数	基础值	2 h	3 h	4 h	5 h
PaO ₂ (mm Hg)	对照组	8	139.70±30.67	74.88±12.53 ^b	85.04±22.37 ^b	82.83±27.77 ^b	91.14±40.32 ^b
	给药组	8	143.60±34.59	128.25±22.47 ^a	125.15±35.85 ^a	126.29±31.93 ^a	141.94±40.44 ^a
PaCO ₂ (mm Hg)	对照组	8	35.21±3.65	35.76±6.78	36.10±10.88	37.95±9.90	35.18±8.77
	给药组	8	38.63±2.05	35.73±5.58	37.08±9.50	33.41±6.45	34.94±7.20
pHa	对照组	8	7.46±0.05	7.39±0.03	7.36±0.11	7.34±0.16 ^b	7.39±0.16
	给药组	8	7.46±0.03	7.44±0.06	7.42±0.10	7.45±0.08	7.46±0.07
Qs/Qt(%)	对照组	8	5.13±2.19	18.26±10.39 ^b	18.31±12.63 ^b	20.46±15.52 ^b	19.30±11.42 ^b
	给药组	8	5.49±2.35	6.84±2.44 ^a	8.33±6.01	6.14±2.23 ^a	6.27±4.80 ^a
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	对照组	8	497.99±94.61	182.10±62.13 ^b	184.32±57.90 ^b	166.43±77.30 ^b	157.75±67.76 ^b
	给药组	8	497.06±99.54	427.50±74.91 ^a	402.17±141.76 ^a	369.22±141.14 ^a	391.92±166.34 ^a
A-aDO ₂ (mm Hg)	对照组	8	23.84±24.55	201.27±113.27 ^b	217.35±88.47 ^b	248.67±91.22 ^b	260.32±81.70 ^b
	给药组	8	23.98±25.17	40.99±22.88 ^a	60.23±55.62 ^a	88.05±73.48 ^{ab}	84.07±70.82 ^{ab}
MPAP(mm Hg)	对照组	8	20.78±4.66	31.56±7.33 ^b	29.50±5.45 ^b	27.25±7.96	25.62±7.38
	给药组	8	20.33±4.97	29.67±6.71 ^b	26.44±5.68 ^b	22.89±4.34	22.44±5.00
PAWP(mm Hg)	对照组	8	4.78±2.33	7.78±3.07 ^b	8.50±2.33 ^b	7.75±2.43 ^b	7.75±2.71 ^b
	给药组	8	4.89±2.32	6.56±1.81	5.89±2.86	5.67±2.18	5.89±2.03
CI(ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	对照组	8	181.44±43.25	144.33±46.37	141.38±47.09	135.88±39.08 ^b	127.50±33.83 ^b
	给药组	8	171.56±27.31	132.44±33.04 ^b	144.11±24.90	146.89±24.38	147.78±34.50
MAP(mm Hg)	对照组	8	109.77±16.68	87.44±15.71 ^b	88.00±20.48 ^b	91.63±22.49	84.75±21.77 ^b
	给药组	8	112.96±14.90	102.22±23.26	109.44±22.89	106.22±13.87	106.22±20.62

注:与对照组同期比较,^a $P<0.05$;与本组基础值比较,^b $P<0.05$

表 2 两组动物呼吸系统静态 P-V 曲线主要特征参数及相关物理力学比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	动物数	基础值	2 h	3 h	4 h	5 h
残气量(ml)	对照组	8	16.45±7.35	32.80±23.31	23.19±17.16	34.62±13.35	35.92±32.35
	给药组	8	16.78±1.99	22.22±13.11	29.33±16.82	30.24±15.52	30.01±17.67
肺活量(ml)	对照组	8	687.48±29.69	611.51±66.25 ^b	594.60±49.54 ^b	628.41±40.78 ^b	614.74±70.45 ^b
	给药组	8	667.83±24.40	630.12±58.25	637.84±40.91	628.05±38.95	626.26±47.84
LIP(cm H ₂ O)	对照组	8	0.47±0.31	5.25±1.32 ^b	5.49±1.34 ^b	5.41±0.80 ^b	5.13±0.90 ^b
	给药组	8	0.44±0.34	1.16±0.44 ^a	2.05±0.60 ^a	2.43±3.02 ^a	2.74±3.74 ^b
UIP(cm H ₂ O)	对照组	8	27.54±3.07	33.89±4.33 ^b	34.03±3.65 ^b	36.35±2.91 ^b	35.69±4.49 ^b
	给药组	8	26.74±2.15	29.68±3.56 ^a	31.74±3.25 ^b	31.04±2.51 ^{ab}	31.29±2.90 ^{ab}
最大顺应性(ml/cm H ₂ O)	对照组	8	25.55±1.61	21.45±1.20 ^b	21.00±2.04 ^b	20.39±1.48 ^b	20.20±1.01 ^b
	给药组	8	25.49±1.52	22.24±1.69 ^b	21.63±1.55 ^b	22.34±3.24 ^b	22.46±3.82 ^b

注:与对照组同期比较,^a $P<0.05$;与本组基础值比较,^b $P<0.05$

组最大顺应性较基础值显著降低(P 均 <0.05)。

2.4 血清 TNF- α 及 IL-8 检测结果(表 3):两组血清 TNF- α 及 IL-8 浓度均较基线水平显著升高。但对照组升高较明显(P 均 <0.05)。

表 3 两组动物血清 TNF- α 、IL-8 浓度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	TNF- α (ng/L)			
		基础值	2 h	3 h	5 h
对照组	8	15.49±4.99	324.41±55.61 ^b	433.27±72.32 ^b	298.26±64.93 ^b
给药组	8	14.95±3.47	147.36±22.61 ^{ab}	232.26±23.80 ^{ab}	193.89±56.21 ^{ab}
组别	动物数	IL-8(ng/L)			
		基础值	2 h	3 h	5 h
对照组	8	94.98±28.54	941.93±210.61 ^b	839.96±181.38 ^b	797.81±226.37 ^b
给药组	8	96.48±13.28	744.10±143.03 ^b	455.34±205.18 ^b	301.94±121.38 ^{ab}

注:与对照组同期比较,^a $P<0.05$;与本组基础值比较,^b $P<0.05$

2.5 病理学改变:肉眼观察对照组损伤肺呈弥漫性充血水肿,有较多局限性的出血灶;给药组肺充血水肿及出血的程度均较轻。光镜观察对照组肺泡间隔增宽,有不同程度肺毛细血管淤血,肺泡及间质水肿,透明膜形成,肺泡闭陷或不张;给药组水肿、炎症减轻,未见肺透明膜形成及明显的肺泡闭陷或不张。

3 讨论

近年来,肺损伤研究越来越关注应力损伤^[1]、ROS 损伤^[8]及炎症介质释放损伤等细胞层面的损伤机制。然而,研究重点仅是某一个方面,而较少综合考虑所有损伤机制。近来研究证实:大 V_T 通气时,呼吸系统组织基底膜的面积快速增加并使附着于其上的肺上皮细胞及毛细血管内皮细胞急剧变

形,并可能导致这些细胞出现应力损伤^[1],而细胞可通过重塑或改造(remodeling)的机制来防止上述应力损伤。脂质的流动及运输是细胞重塑或改造的一种重要方式,它可有效调节细胞膜的表面积并降低细胞膜的张力。如果细胞膜在 ROS 的攻击下发生损伤改变,则细胞改造以降低应力损伤的功能则定会大大降低,而细胞一旦受到应力损伤,又会成为触发细胞释放炎症介质的启动因素,因此,有必要采取既要注重改变相关通气策略^[9-10],又要注重开发更多细胞保护药物的新策略。而 PGE1 在治疗肺损伤方面一直受到广泛关注,更重要的是,新近发现 PGE1 有可能通过激活 Nrf2 并通过 Nrf2 调节编码抗氧化蛋白和Ⅱ相解毒酶的表达来保护细胞膜、对抗缺氧及 ROS 损伤,从而减轻细胞内 Ca^{2+} 超载^[4-5]。当然,这肯定也有助于防止细胞应力损伤。

本实验发现:给药组动物所有氧合指标均显著好于对照组,这与国外相关试验结果^[3,11]是相似的而不同于另外的报告^[12]。我们同时注意到,在实验后期对照组 MAP 及 CI 均显著降低,而给药组却无大的变化。说明内毒素血症时 PGE1 对稳定循环功能有较大作用,这可能与其提高 CO 有关^[9]。

P-V 曲线的动态观察对确定呼吸系统力学特性的变化有不可替代的作用。本实验中用 S 型曲线数学公式精确拟合测得的每条 P-V 曲线并确定其特征点和相应参数^[6,13]。实验发现:两组 P-V 曲线吸气支的 LIP 均逐渐升高,呼吸系统的最大顺应性均渐降低,说明实验过程中呼吸系统的气道阻力和弹性阻抗均发生了改变,但以对照组变化更显著。显然,分析 P-V 曲线特征参数的变化有助于我们判定实验动物肺损伤的程度,再结合血气分析指标,我们可以判定,lipo-PGE1 对肺损伤有一定的保护作用。既往研究认为,P-V 曲线吸气支 LIP 的形成与肺底部大量肺单位闭陷有关,而近年的研究认为此机制的解析可能更为复杂。肺损伤时,大量的肺泡可能并不闭陷而是仍保持开放,却充满了水肿液,这种类型的肺泡与闭陷肺泡相比在充气时同样也会遇到很大的阻力。P-V 曲线吸气支 LIP 的形成有可能是充满液体的肺泡向充气肺泡过渡的一种特性表现^[14]。但无论如何,吸气支 LIP 出现是肺损伤的特征表现,其越高则意味着肺损伤越严重。

研究证实,内毒素可使动物血清 TNF- α 及 IL-8 浓度在短时间内急剧升高,TNF- α 较基础值可升高数十倍^[15],而 TNF- α 及 IL-8 均是引起肺损伤的重要细胞因子。我们的实验结果亦发现,内毒素同样可

引起动物血清 TNF- α 及 IL-8 浓度在短时间内急剧升高,lipo-PGE1 虽不能完全抑制这种升高,但可使其升高的程度有所降低及升高的过程有所缩短。

参考文献

- [1] Vlahakis N E, Hubmayr R D. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171 (12): 1328-1342.
- [2] Eierman D F, Yagami M, Erme S M, et al. Endogenously opsonized particles divert prostanoid action from lethal to protective in models of experimental endotoxemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(7): 2815-2819.
- [3] Vincent J L, Brase R, Santman F, et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLCC-53) in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(10): 1578-1583.
- [4] Mochizuki M, Ishii Y, Itoh K, et al. Role of 15-deoxy Δ (12,14) prostaglandin J2 and Nrf2 pathways in protection against acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171 (11): 1260-1266.
- [5] Huk I, Brovkovich V, Nanobashvili J, et al. Prostaglandin E1 reduces ischemia/reperfusion injury by normalizing nitric oxide and superoxide release [J]. Shock, 2000, 14(2): 234-242.
- [6] Harris R S, Hess D R, Venegas J G. An objective analysis the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1): 432-439.
- [7] Venegas J G, Harris R S, Simon B A. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve [J]. J Appl Physiol, 1998, 84(1): 389-395.
- [8] Chow C W, Aerrera Abreu M T, Suzuki T, et al. Oxidative stress and acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(4): 427-431.
- [9] 葛颖, 万勇, 王大庆, 等. 压力和容量控制通气在 ARDS 肺保护通气策略中的比较 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(7): 424-427.
- [10] 徐磊, 王书鹏, 张纳新, 等. 不同呼气末正压水平对绵羊急性呼吸窘迫综合征模型肺复张效果及血流动力学的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(11): 679-682.
- [11] Abraham E, Park Y C, Covington P, et al. Liposomal prostaglandin E1 in acute respiratory distress syndrome: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial [J]. Crit Care Med, 1996, 24(1): 10-15.
- [12] Bund M, Henzler D, Walz R, et al. Cardiopulmonary effects of intravenous prostaglandin E1 during experimental one-lung ventilation [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 54(5): 341-347.
- [13] 王书鹏, 秦英智, 徐磊, 等. 急性呼吸窘迫综合征静态压力-容积曲线数学模型的建立 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(11): 683-687.
- [14] Hubmayr R D. Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(12): 1647-1653.
- [15] Nielsen J S, Larsson A, Rix T, et al. The effect of activated protein C on plasma cytokine levels in a porcine model of acute endotoxemia [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6): 1085-1093.

(收稿日期: 2008-04-14 修回日期: 2008-05-30)

(本文编辑: 李银平)