

• 综述 •

急性肺损伤的药物治疗研究进展

施梦(综述) 曹同瓦 白春学(审校)

【关键词】 肺损伤,急性; 药物; 治疗

在过去的十几年中,机械通气治疗,特别是小潮气量机械通气和压力限制通气的应用,已经使急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)患者的病死率有所下降,但仍然在一个较高水平,探索药物治疗是今后努力的方向,现就最新进展进行综述。

1 抗炎症反应治疗

1.1 皮质激素:皮质激素是最早被证明可用于治疗 ALI 的药物,临床证实了在 ALI/ARDS 早期和晚期使用糖皮质激素均有治疗作用,但没有一个试验证明应用激素可降低患者病死率。最近,美国国家心肺和血液研究所(NHLBI)公布了使用甲泼尼龙 7 d 以上 ARDS 患者随机对照试验的结果,虽然甲泼尼龙在第 1 个月内可缩短患者机械通气时间,但休克持续时间和入住重症加强治疗病房(ICU)天数并无改善,反而使患者 60 d 和 180 d 的病死率升高,并且使用甲泼尼龙的患者二次插管率更高^[1]。另外发现,ALI/ARDS 患者早期使用大剂量糖皮质激素有治疗作用,且并不降低由感染引起 ARDS 患者血清中补体水平^[2]。一项小型试验也发现,在 ALI/ARDS 晚期使用甲泼尼龙可改善患者症状^[2]。但是,糖皮质激素也可引发和加重患者感染、减少患者治愈的机会;抑制炎症因子产生,通过加速成纤维蛋白 mRNA 的降解,而减少胶原沉积。

1.2 活化蛋白 C(APC):APC 已被证明能降低脓毒症患者的病死率,在肺损伤患者中,内源性蛋白 C 浓度较低可引起病情恶化。有实验表明,应用 APC 后肺脏炎症反应减轻,凝血功能受抑^[3]。这些发现促使 APC 治疗 ALI 的研究进入

多中心 I 期临床试验,并且预计 APC 在 2008 年能进入临床使用阶段。

1.3 抗细胞因子治疗:炎症细胞因子与肺脏炎症和纤维化发展有因果关系,支气管肺泡灌洗液(BALF)中的炎症细胞因子可预测 ARDS 预后。在盐酸滴注肺损伤家兔模型制模前后应用抗白细胞介素-8(IL-8)单克隆抗体,可中和肺组织 IL-8,并可预防和治疗胃液反流引起的 ARDS^[4]。但是,用抗 IL-8 抗体也会增加患者感染的危险性,抑制免疫反应。其他抗细胞因子抗体,如抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、抗 IL-1 和 IL-10 抗体的治疗作用正在研究中,初步临床试验并未证明用这些抗体会提高患者的生存率。

1.4 其他:粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)是有希望治疗肺损伤的药物,它可促进肺泡巨噬细胞生长和稳定内环境,防止肺泡上皮细胞凋亡^[5]。一项 10 例患者的 I 期临床试验发现,应用 GM-CSF 可改善患者的氧合功能,减少机械通气时间,缓解临床症状,降低病死率^[6]。白细胞抑制剂 NPC15669 可减少中性粒细胞黏附分子表达,改善肺功能^[7]。通过抗炎作用治疗 ALI/ARDS 的其他药物还包括血小板活化因子抑制剂、抗蛋白酶、抗细胞因子、抑肽酶等。

2 抗氧化应激治疗

2.1 亚甲蓝:亚甲蓝传统用于治疗高铁血红蛋白血症。近来发现^[8],在内毒素血症早期,亚甲蓝可降低肺动脉压力,减少肺泡液体渗出,改善患者氧合;可清除氧自由基,特别是超氧化物;可降低髓过氧化物酶活性和脂质过氧化反应,减轻氧化应激,减少肺脏一氧化氮(NO)产物,因此可减轻脓毒症引起的肺损伤。

2.2 维生素:维生素 E 可抑制脂质过氧化,减少各种趋化因子,保护脂多糖(LPS)诱导的肺损伤。Uchiyama 等^[9]研究表明,一种具有较强抗氧化作用的新维生素 E 衍生物能减少 BALF 中的中性粒细胞浸润,抑制 TNF- α 表达,削弱 LPS 诱导的角化细胞趋化因子(KC)、巨

噬细胞炎症蛋白因子-1 α (MIP-1 α)、巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的转录和翻译水平,提示其可能是治疗 ALI,尤其是革兰阴性菌诱导 ALI 的有效药物。维生素 E 还有非抗氧化保护作用,能抑制蛋白激酶 C(PKC)活化和血管平滑肌细胞增殖,抑制内皮细胞产生 NO 及中性粒细胞、巨噬细胞过氧化物,减轻胶原酶和清道夫受体(SA-A 和 CD36)、黏附分子表达,增加结缔组织生长因子的表达^[10]。维生素 C 可通过减弱中性粒细胞的“呼吸爆发”,减轻缺血/再灌注(I/R)引起的 ALI。活化的巨噬细胞能利用维生素 C 减轻自身产生的氧化应激并大量产生维生素 E,使细胞损伤或凋亡减少。Kayali 等^[11]研究显示,丙酮酸盐和抗坏血酸的生物合成可能依赖甘油(丙三醇)和葡萄糖浓度参与抗氧化酶调节,这种防御网络能有效防止氧化应激对膜的破坏作用。Bernotti 等^[12]报道,铁/抗坏血酸介导的脂质过氧化可促进核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制剂降解并活化 NF- κ B,还可以增加 IL-8、环氧化酶-2 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1),提示氧化/抗氧化平衡在内皮细胞炎症反应中具有重要的作用。

2.3 谷胱甘肽(GSH):Kelly 等^[13]报道:在啮齿类动物坏死性肠炎模型中,GSH 通过抗氧化作用可减轻肠细胞坏死,保护肠屏障,表明其在肠源性内毒素性 ALI 中具有重要的防护作用。

2.4 N-乙酰半胱氨酸(NAC):NAC 能通过其巯基直接起抗氧化作用,同时通过提供半胱氨酸使细胞合成 GSH,起间接抗氧化作用,其对肺部炎症功能障碍起到了抗氧化作用^[14]。研究还发现,NAC 能明显恢复 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,增强其抗氧化能力,改善肺结构,有效对抗内毒素休克的氧化应激,调节巨噬细胞功能,尤其是降低氧化应激产物活性氧(ROS)的产生,并能减少细胞因子的产生,抑制脂质过氧化,阻止谷氨酸盐诱导的细胞毒作用^[15]。

基金项目:卫生部资助项目;上海市医药卫生资助项目

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院心胸外科(施梦),重症医学科(曹同瓦);复旦大学附属中山医院呼吸内科(白春学)

作者简介:施梦(1977-),男(汉族),黑龙江人,硕士研究生。

2.5 其他抗氧化药物: Sarada 等^[16]研究发现, 缺氧大鼠血浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、蛋白、 β -胡萝卜素均降低, 红细胞计数、白细胞计数增加, 在给大鼠补充 β -胡萝卜素后, 其血浆蛋白、GSH-Px 及血浆和组织中 GSH 水平明显回升, 但红细胞计数、白细胞计数和血红蛋白浓度并未改变。Maybauer 等^[17]在绵羊吸入性肺损伤研究中发现, 锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD)雾化吸入能减少蛋白丢失, 但并不能减轻肺水肿和改善肺部气体交换, 从而限制了临床应用。Reyes 等^[18]研究发现, 自由基清除剂依达拉奉不仅能逆转 I/R 损伤大鼠毛细血管通透性和炎性细胞渗出增加, 降低 BALF 中蛋白水平, 提高血氧分压, 使髓过氧化物酶活性降低, 还能减轻肺水肿形成, 减少中性粒细胞渗出。同时, 它通过对抗肺巨噬细胞、可溶性磷脂酶 A (PLA) 的活化, 抑制白细胞三烯 B₄ 和血小板活化因子受体的表达, 逆转 I/R 所致的脂质过氧化反应和细胞内 PLA 活性增高, 提示依达拉奉通过抑制氧化损伤和 PLA 活化等产生抗氧化作用。

3 凝血与抗凝治疗

3.1 组织因子途径抑制剂(TFPI): 研究表明: TFPI 可通过抑制白细胞活性减少肺损伤, 使用 TFPI 可改善气体交换和肺顺应性, 阻止肺水肿的发生; 重组的 TFPI 已经进入了 I 期临床试验, 使用重组 TFPI 的患者病死率下降, 同时各器官功能也改善^[19]。严重脓毒症和 ARDS 的患者应用重组 TFPI 时病死率降低; 但是在 II 期临床试验中, 应用 TFPI 患者的病死率不但不能降低, 反而增加了患者出血的发生率。

3.2 前列腺素激动剂: 前列腺素 E₁ 是一种血管舒张物质, 它可阻止血小板聚集, 降低中性粒细胞活性。在肺损伤实验和前期临床研究中发现有很好的应用前景。但是, 在一个有 100 例 ALI/ARDS 患者参加的多中心研究中发现, 静脉应用前列腺素 E₁ 并不能降低患者病死率; 前列腺素途径的环氧合酶产物(特别是血栓素)与肺损伤模型动物出现的气道病变、低氧血症、低血压和多器官功能衰竭(MOF)有关^[20]。

3.3 APC: APC 可抑制因子 Va 和 VIIa, 减少患者 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的释放, 降低纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1) 的活性。在一项大型的多中心、随机对照

试验中发现, 脓毒症患者静脉应用 APC 治疗 96 h, 其病死率明显低于安慰剂组, 但出血发生率却增加了。APC 可治疗脓毒症, 但它是否同样可用于非脓毒症引起的肺损伤, 还需进一步研究。在脓毒症时, 由于机体内抗凝血物质消耗, 合成减少, 降解增加, 使患者凝血活性增加。APC 和抗纤维蛋白酶(AT)可减少炎症细胞因子释放, 使血栓调节蛋白(TM)下调, 改善凝血功能。在一些基础及临床试验中已经证明了蛋白 C 在重症患者中可以发挥治疗作用。

4 肺水肿及其治疗

4.1 β 受体激动剂: 沙美特罗、特布他林、异丙肾上腺素等都可通过肺泡上皮细胞顶端的 Na⁺通道和基底部的 Na⁺-K⁺-ATP 酶泵增加 Na⁺转运, 并且通过 ATP 的循环机制加强钠泵功能。在动物的正常肺和人肺的离体试验中发现, β_2 受体激动剂能加速肺水的清除, 同时在活体和体外试验中也证明了它可以减少肺脏的炎症反应^[21]。在大鼠高氧肺损伤模型中, 吸入特布他林可明显增加肺水的清除, 减轻肺水肿。其他研究发现, β_2 受体激动剂也能增加肺水的清除。在大多数试验中, 雾化吸入 β_2 受体激动剂治疗的患者, 静脉应用 β_2 受体激动剂和刺激肾上腺释放内源性肾上腺素也能明显增加肺泡上皮钠和水的清除。静脉用沙丁胺醇可减少血管外肺水肿, 沙美特罗也被证实可减少高危患者肺水肿的程度^[22]。因此, 在临床上可以用血管活性药物来治疗肺水肿。

由内毒素血症、菌血症引起的内源性肾上腺素释放可增加肺水的清除。当大鼠失血性休克过长时, 氧化应激可使肺泡上皮细胞对 β_2 受体激动剂的敏感性减弱^[23]。 β_2 受体激动剂通过机械通气患者的气管内插管吸到肺泡, 在远端肺泡达到治疗浓度, 可增加肺泡液体的清除。但肺损伤时 β_2 受体激动剂是否还能够增加钠和液体的转运就不很清楚。 β_2 受体激动剂对肺脏上皮细胞没有作用, 因为严重的肺损伤会引起肺泡 II 型细胞缺失和 β_2 受体下调。

4.2 白蛋白和速尿: 当肺血管渗透性增加时, 在肺毛细血管压力较低的情况下也会发生肺水肿, 一些临床试验证明, ALI 患者应该限制液体输入。应用利尿剂和透析可改善 ARDS 患者的氧合和肺顺应性, 并发现 ARDS 患者的生存率

和负液体平衡有关, 肺动脉楔压减少 25% 可以提高患者的生存率。早期的 Meta 分析表明: 在重症患者中使用白蛋白补充胶体会增加患者的病死率, 虽然这些结果被后来的 Meta 分析结果否定, 但是许多研究已经证实, 与应用晶体液相比, 应用白蛋白并没给患者带来好处。因此, 2004 年美国胸科医师协会发表的指南建议, 胶体液的应用应根据患者的具体情况来决定^[24]。Martin 等^[25]把 37 例血清蛋白 < 50 mg/L 的 ARDS 患者分成两组, 一组每 8 h 使用 1 次速尿和白蛋白, 另一组使用安慰剂, 结果显示, 药物干预组患者氧合改善, 保持液体平衡和血流动力学稳定, 但两组患者病死率却并没有什么不同。后来的研究对比了共同应用速尿和白蛋白以及单用速尿的治疗效果, 证明两种药物一起应用对患者来说是更有好处的^[26]。说明给低蛋白血症的 ARDS 患者使用速尿和白蛋白可以改善患者的肺功能。

5 中药治疗

用参附注射液治疗内毒素诱导的大鼠 ALI 显示, 其能减少炎性细胞在肺内的积聚和肺泡萎陷及肺实变的发生, 使肺损伤时活化的 NF- κ B 明显下降, 并且能有效降低 TNF- α 在血液中的含量, 说明参附注射液对肺具有保护作用^[27]。参麦注射液能降低脂质过氧化, 增强机体抗氧化系统的功能, 抑制促炎因子表达, 调节促炎因子和抗炎因子之间的平衡, 从而发挥对肺组织的防护作用^[28]。用扶正排毒液治疗内毒素休克肺损伤家兔, 治疗组家兔血清和 BALF 中 TNF- α 和 IL-10 含量均降低, 可以证明扶正排毒液对内毒素休克肺损伤有保护作用, 其机制为抑制 TNF- α 和 IL-10 过度分泌, 调整感染状态下的免疫紊乱、炎症与抗炎失衡, 减轻重要器官的损害^[29]。

大黄能减少自由基产生, 血浆蛋白外渗, 降低肺毛细血管通透性, 减轻肺水肿, 对肺脏具有保护作用, 还可杀灭肠道内细菌, 防止细菌移位至肺脏, 起到保护肺脏的作用^[30]。用丹参注射液治疗“二次打击”ALI 大鼠, 丹参干预组 BALF 中蛋白含量、肺组织湿/干重(W/D)比值和丙二醛(MDA)、NO 水平均明显降低, 而肺组织 SOD、GSH-Px 活性则明显升高(P 均 < 0.01), 并且丹参干预组可明显减轻“二次打击”所致的肺组织病理学改变^[31]。用黄芪治疗内毒素性 ALI 家

兔,可使兔肺泡淤血、水肿、炎性细胞浸润减轻,这与黄芪能促进中性粒细胞趋化、抗感染及增强机体免疫功能有关;并且黄芪能清除氧自由基也可能是其减轻内毒素所致 ALI 的原因之一^[32]。

6 NO 治疗

吸入 NO 松弛肺血管平滑肌,对局部的肺通气/血流比值有调节作用,因此,许多细胞因子和内毒素可诱导一氧化氮合酶(NOS)上调。Ulrich 等^[33]发现,在内毒素诱导肺损伤大鼠模型中,NOS 可促进 NO 合成,阻止在 ARDS 期间发生低氧性肺血管收缩而导致的 ARDS 肺内血管分流。同样,吸入外源性 NO 也可以松弛血管平滑肌,维持通气的肺泡的血流量,改善通气/血流比值,治疗 ARDS。但一项大型的多中心试验研究表明,吸入 NO 并不能降低患者病死率,并且有许多副作用,如高铁血红蛋白血症,有毒化合物的产生,增加肺水肿,引起肺动脉高压^[34]。但使用吸入性 NO 治疗新生儿呼吸衰竭确实可达到有效治疗作用^[35]。

7 ARDS 治疗研究中的问题

许多药物已被用来治疗 ARDS 患者,某些观察证明它们可以改善肺损伤,但目前没有一种药物可以明确降低患者的病死率。大多数药物在动物实验中发现可以增加生存率,但是在临床试验中却不能得到相同治疗结果。这是因为 ARDS 患者的病因复杂,患者的免疫、炎症反应有多变性。而动物模型肺损伤的病理生理变化很弱,不能模拟患者身上由多种因素引起的肺损伤。因此,确定 ARDS 的危险因素,预防性治疗患者,在整个炎症反应和纤维化发生开始之前就进行治疗也许是更有效的方法。进一步调查基因的特点,也许可以用来作为发现患者 ARDS 易感性的敏感指标,例如利用 TNF 启动因子的多态性^[36]。

另外,药物治疗 ARDS 失败的原因也有技术方面的。许多药物机制仍然需要进一步研究,有些是关于信号转导途径的,有些是关于基因表达的,在研究这些机制的过程中可以发现新的 ARDS 治疗方法。联合药物治疗也许是更有临床意义的治疗方法。大多数 ARDS 患者的死亡是由 MOF 引起的,而只有少于 5% 的患者是真正死于低氧血症^[37]。因此,ARDS 的治疗也许更应该关注的是防治全身性炎症和 MOF,而不仅是肺损

伤病变的改善。

对于 ALI/ARDS 的药物治疗目前虽有很多思路和探索,但在临床试验中尚无一种药物可以取得满意的治疗效果。ALI/ARDS 病因的不均一性和发病机制的复杂性使药物治疗仍然面临很多困难。ALI/ARDS 作为一种多因素、多环节、“多次打击”引起的疾病,其发生机制复杂,单一阻断某个环节难以影响整个炎症网络,对其实施有效干预也应当寄希望于联合多个不同作用途径的药物来发挥协同作用。

8 未来的药物治疗方案

8.1 增加肺泡上皮的修复:研究表明,用角质化细胞生长因子(KGF)从气管内注入盐酸后吸入 ARDS 大鼠的肺内,与安慰剂相比,用 KGF 治疗大鼠的肺间质中性粒细胞增加,但在改善大鼠死亡率方面却并不明确^[38]。另一项研究表明,在低氧引起的大鼠肺损伤模型中,应用 1 mg/kg 或 5 mg/kg 人类重组 KGF,大鼠 I 型肺泡细胞数量增加了 5 倍^[39]。另一些细胞生长因子,包括转化生长因子也正在研究之中。

8.2 NF-κB 抑制剂:在细胞质中 NF-κB 是处于休眠状态的。在体内,NF-κB 的激活是依靠活性氧自由基产生的,用抗氧化剂 NAC 可以抑制 NF-κB 活性。在大鼠实验中,注射内毒素前 1 h 应用 NAC,其细胞因子诱导中性粒细胞趋化作用的信使 RNA 表达减少,减轻中性粒细胞引起的肺炎^[40]。

8.3 内皮素(ET)受体拮抗剂:ARDS 患者体内 ET-1 水平增高,并且伴随患者的逐渐康复,ET-1 水平逐渐降低,这表明 ET-1 在 ARDS 发病机制中起重要作用^[41]。在烟雾吸入和烧伤羊模型中,用 ET 受体拮抗剂替唑生坦治疗,氧合指数(PaO₂/FiO₂)的变化较对照组没有不同,但肺血管阻力和支气管阻塞却明显降低,并且治疗组中肺脏的淋巴流动增加^[42]。另一项用内毒素造成羊肺损伤模型研究显示:用替唑生坦治疗可以缓解肺动脉高压、心功能衰竭、肺水肿和低氧血症^[43]。这些阳性结果使进一步研究治疗 ARDS 的 ET 受体拮抗剂有意义。

参考文献

[1] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1671-1684.

[2] Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138(1): 62-68.

[3] van der Poll T, Levi M, Nick JA, et al. Activated protein C inhibits local coagulation after intrapulmonary delivery of endotoxin in humans[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(10): 1125-1128.

[4] Folkesson HG, Matthay MA, Hébert CA, et al. Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8 dependent mechanisms [J]. J Clin Invest, 1995, 96(1): 107-116.

[5] Paine R 3rd, Wilcoxon SE, Morris SB, et al. Transgenic overexpression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor in the lung prevents hyperoxic lung injury [J]. Am J Pathol, 2003, 163(6): 2397-2406.

[6] Presneil JJ, Harris T, Stewart AG, et al. A randomized phase I trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(2): 138-143.

[7] Friedman M, Wang SY, Sellke FW, et al. Neutrophil adhesion blockade with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111(2): 460-468.

[8] Demirbilek S, Sizanli E, Karadag N, et al. The effects of methylene blue on lung injury in septic rats [J]. Eur Surg Res, 2006, 38(1): 35-41.

[9] Uchiyama K, Takano H, Yanagisawa R, et al. A novel water-soluble vitamin E derivative prevents acute lung injury by bacterial endotoxin [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004, 31(4): 226-230.

[10] Azzi A, Rieciarelli R, Zingg JM. Non-antioxidant molecular functions of alpha tocopherol (vitamin E) [J]. FEBS Lett, 2002, 519(1-3): 8-10.

[11] Kayali HA, Tarhan L. Role of pyruvate and ascorbate production in regulation of antioxidant enzymes and membrane LPO levels in *Fusarium acuminatum* [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2005, 120(1): 15-27.

[12] Bernotti S, Seidman E, Sinnott D, et al.

- Inflammatory reaction without endogenous antioxidant response in Caco-2 cells exposed to iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(5):G898-906.
- [13] Kelly N, Friend K, Boyle P, et al. The role of the glutathione antioxidant system in gut barrier failure in a rodent model of experimental necrotizing enterocolitis[J]. *Surgery*, 2004, 136(3):557-566.
- [14] Lukas R, Schärling B, Schultze-Werninghaus G, et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine and vitamin C in patients with chronic bronchitis[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005, 130(11):563-567.
- [15] Koxsel O, Ozdulger A, Ercil M, et al. Effects of N-acetylcysteine on oxidant-antioxidant balance in oleic acid induced lung injury[J]. *Exp Lung Res*, 2004, 30(6):431-446.
- [16] Sarada SK, Dipti P, Anju B, et al. Antioxidant effect of beta-carotene on hypoxia induced oxidative stress in male albino rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(2):149-153.
- [17] Maybauer MO, Kikuehi Y, Westphal M, et al. Effects of manganese superoxide dismutase nebulization on pulmonary function in an ovine model of acute lung injury[J]. *Shock*, 2005, 23(2):138-143.
- [18] Reyes YA, Shimoyama T, Akamatsu H, et al. MCI-186 (edaravone), a free radical scavenger, attenuates ischemia-reperfusion injury and activation of phospholipase A₂ in an isolated rat lung model after 18 h of cold preservation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29(3):304-311.
- [19] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(2):238-247.
- [20] Matthay MA. Severe sepsis, a new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10):759-762.
- [21] Matthay MA, Abraham E. β -adrenergic agonist therapy as a potential treatment for acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(3):254-255.
- [22] Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(21):1631-1636.
- [23] Modelska K, Matthay MA, Brown LA, et al. Inhibition of beta-adrenergic-dependent alveolar epithelial clearance by oxidant mechanisms after hemorrhagic shock[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(5 Pt 1):L844-L857.
- [24] American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill; American Thoracic Society Consensus Statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(11):1247-1259.
- [25] Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(10):2175-2182.
- [26] Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(8):1681-1687.
- [27] 艾宇航, 彭莹, 张丽娜. 参附注射液对内毒素所致肺损伤的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2006, 26(4):285-286.
- [28] 黄翠萍, 杨和平, 张珍祥. 参麦注射液对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤防护机制探讨[J]. *中华结核与呼吸杂志*, 2005, 28(1):67-68.
- [29] 马宏博, 刘清泉, 姜良铎, 等. 扶正排毒液对内毒素休克肺损伤家兔支气管肺泡灌洗液和血清细胞因子含量的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(6):369-372.
- [30] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对肠黏膜屏障保护作用的机制探讨[J]. *中国危重病急救医学*, 1996, 8(8):449-451.
- [31] 蔡婷婷, 黄小民, 何煜舟, 等. 丹参注射液对“二次打击”急性肺损伤大鼠的保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(1):29-31.
- [32] 李瑜, 李琳璋, 王世端, 等. 黄芪对兔内毒素性急性肺损伤的保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(6):348-350.
- [33] Ullrich R, Bloch KD, Ichinose F, et al. Hypoxic pulmonary blood flow redistribution and arterial oxygenation in endotoxin-challenged NOS2-deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(10):1421-1429.
- [34] Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(7):1008-1015.
- [35] Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(1):13-22.
- [36] Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(7):1027-1035.
- [37] Cranshaw J, Griffiths MJ, Evans TW. The pulmonary physician in critical care, part 9: non-ventilatory strategies in ARDS[J]. *Thorax*, 2002, 57(19):823-829.
- [38] Yano T, Deterding RR, Simonet WS, et al. Keratinocyte growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 15(4):433-442.
- [39] Panos RJ, Bak PM, Simonet WS, et al. Intratracheal instillation of keratinocyte growth factor decreases hyperoxia-induced mortality in rats[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(4):2026-2033.
- [40] Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP, et al. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor-kappa B activation and neutrophilic lung inflammation[J]. *J Immunol*, 1996, 157(4):1630-1637.
- [41] Langleben D, DeMarchie M, Laporta D, et al. Endothelin-1 in acute lung injury and the adult respiratory distress syndrome[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148(6 Pt 1):1646-1650.
- [42] Cox RA, Enkhabaatar P, Burke AS, et al. Effects of a dual endothelin-1 receptor antagonist on airway obstruction and acute lung injury in sheep following smoke inhalation and burn injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108(3):265-272.
- [43] Kuklin VN, Kirov MY, Evgenov OV, et al. Novel endothelin receptor antagonist attenuates endotoxin-induced lung injury in sheep[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3):766-773.

(收稿日期:2007-10-25)

修回日期:2008-01-07)

(本文编辑:李银平)