

• 论著 •

# 吸入一氧化氮治疗对内毒素所致急性肺损伤肺泡液体清除影响的实验研究

孙兵 王辰 庞宝森 杜敏捷 詹庆元 秦志强

**【摘要】** 目的 观察吸入不同浓度一氧化氮(NO)对急性肺损伤(ALI)时肺水肿形成、肺泡液体清除和渗出的影响,并探讨其治疗机制,为临床选择吸入 NO(iNO)治疗 ALI 及其治疗方式提供理论依据。方法 健康雄性新西兰大耳白兔 18 只,建立内毒素脂多糖(LPS)所致肺损伤模型(0 h)。将动物随机均分成 3 组:①机械通气(MV)组:行容积控制通气(VCV),潮气量( $V_T$ )15 ml/kg,呼气末正压(PEEP)5 cm  $H_2O$ (1 cm  $H_2O$  = 0.098 kPa),通气频率 40 次/min;②高 iNO(HNO)组:在 MV 组治疗基础上给予  $40 \times 10^{-6}$  NO 吸入;③低 iNO(LNO)组:在 MV 组基础上加  $10 \times 10^{-6}$  NO 吸入。检测通气后不同时间点各组大鼠血流动力学、血气分析、呼吸力学等指标。通气 4 h 后放血处死动物,计算肺湿/干重(W/D)比值,并观察肺泡液体渗出情况。结果 ①治疗后 0.5 h, HNO 组和 LNO 组的氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )显著高于 MV 组,并维持到实验结束( $P$  均  $< 0.05$ )。②治疗后 0.5、2 和 4 h, LNO 组气道峰压(Ppeak)和平台压(Pplat)较 MV 组下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); HNO 组 4 h 时的 Ppeak、2 h 和 4 h 的 Pplat 低于 MV 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); LNO 组 2 h 和 4 h 时的 Pplat 明显低于 HNO 组( $P$  均  $< 0.01$ )。③HNO 组和 LNO 组肺泡液体渗出少于 MV 组( $F = 22.756, P < 0.01$ ),肺泡液体清除多于 MV 组( $F = 3.965, P < 0.05$ ),肺组织 W/D 比值 MV 组  $>$  HNO 组  $>$  LNO 组( $F = 11.740, P < 0.01$ )。④HNO 组和 LNO 组的肺损伤评分好于 MV 组,但差异无统计学意义。结论 ALI 早期 iNO 治疗可显著促进肺泡液体清除、改善肺泡液体渗出、减轻肺水肿、改善氧合和降低气道压,相对较低浓度( $10 \times 10^{-6}$ )吸入治疗可能更有益。

**【关键词】** 肺损伤,急性; 一氧化氮吸入; 肺水肿; 肺泡液体清除; 机械通气; 内毒素

**Nitric oxide inhalation improves alveolar liquid clearance in rabbit with endotoxin induced acute lung injury**  
 SUN Bing\*, WANG Chen, PANG Bao-sen, DU Min-jie, ZHAN Qing-yuan, QIN Zhi-qiang. \* Beijing Chaoyang Hospital, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China

Corresponding author: WANG Chen

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of nitric oxide (NO) inhalation (iNO) on alveolar liquid clearance (ALC), alveolar permeability, and lung edema, and its possible mechanism. **Methods** Eighteen male rabbits were challenged with endotoxin, and they were randomly assigned into three groups: mechanical ventilator (MV) group [volume control ventilation; tidal volume ( $V_T$ ) 15 ml/kg, respiration rate (RR) 40 beats/minute, positive end-expiratory pressure (PEEP): 5 cm  $H_2O$  (1 cm  $H_2O$  = 0.098 kPa)], high; NO ( $40 \times 10^{-6}$  NO, HNO) group and low concentration; NO ( $10 \times 10^{-6}$  NO, LNO) group. Indexes including haemodynamics, blood gas analysis, and mechanics of breathing were determined after MV at different time points in each group. The rabbits were sacrificed after MV lasting for 4 hours. Wet/dry weight (W/D) ratio of the lung was calculated, and the condition of alveolar exudation was observed. **Results** ①Oxygenation index ( $PaO_2/FiO_2$ ) in HNO group and LNO group were higher than those in MV group at 0.5 hour after treatment. ②The peak pressure of airway (Ppeak) and plateau pressure of airway (Pplat) in LNO group were lower than those in MV group at 0.5, 2 and 4 hours after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Ppeak at 4 hours, Pplat at 2 hours and 4 hours were lower in HNO group as compared with those in MV group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Pplat in LNO group was lower than that in HNO group at 2 hours and 4 hours (both  $P < 0.01$ ). ③Alveolar exudation in HNO group and LNO group was milder than that in MV group ( $F = 22.756, P < 0.01$ ). ALC in HNO group and LNO group were higher than that in MV group ( $F = 3.965, P < 0.05$ ). The W/D ratio of lung in MV group was higher than that in HNO group, and the W/D rate in HNO group was higher than that in LNO group ( $F = 11.740, P < 0.01$ ). ④Lung injury score in HNO group and LNO group was higher than that in MV group, but without significant difference. **Conclusion** iNO can reduce lung edema by increasing ALC and improving alveolar permeability, and the LNO may be more effective than HNO in treatment of early acute lung injury induced by endotoxin.

**【Key words】** acute lung injury; nitric oxide inhalation; lung edema; alveolar liquid clearance; mechanical ventilation; endotoxin

研究发现,吸入一氧化氮(iNO)后能迅速弥散到通气良好的肺泡,舒张肺血管平滑肌,降低肺动脉压,改善通气/血流比例失调,改善氧合,对体循环影响极微;此外,NO 还有抑制血小板聚集、调节免疫和炎症反应等作用,目前临床主要用于急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)等危重症的救治<sup>[1-2]</sup>。已有多项 ALI/ARDS 临床研究显示,iNO 虽未能改善病死率等预后指标,但其降低肺循环阻力和肺动脉压、改善通气/血流比例失调及增加氧合等急性生理学疗效明显<sup>[1-5]</sup>。ALI/ARDS 的主要病理改变为血管内皮和肺泡上皮的弥漫性损伤所致通透性肺水肿及透明膜形成。肺水肿是 ALI/ARDS 一系列病理生理改变的基础,其形成除与肺内液体渗出增加有关外,有限的研究表明,还伴有肺泡液体清除(ALC)的下降,且 ALC 下降明显者预后不佳<sup>[6]</sup>。研究表明 iNO 可能在一定程度上减轻了肺水肿<sup>[7]</sup>,但确切机制尚不清楚。本实验拟观察 iNO 对内毒素致 ALI 兔肺水肿及 ALC 的影响,为临床使用 iNO 治疗 ALI/ARDS 提供理论依据。

## 1 材料与与方法

**1.1 动物分组及模型制备:**健康雄性新西兰大白兔 18 只,体重(2.5±0.2)kg(北京大学实验动物中心)。经耳缘静脉注射质量分数为 3%的戊巴比妥 20 mg/kg,泵入大肠杆菌脂多糖(LPS,O55:B5,美国 Sigma 公司,用生理盐水稀释成 15 ml)50 μg/kg 持续 1 h,继以生理盐水 30~40 ml/h 维持。行气管插管,于一侧颈总动脉置管以备抽血,并持续监测动脉血压,以术毕稳定 20 min 后的心率(HR)和血压作为基础状态 0 h 点的值。按随机数字表法将动物均分为 3 组:①机械通气(MV)组:接 Siemens Servo 900C 呼吸机(德国 SIMENS 公司)行容积控制通气(VCV),潮气量 15 ml/kg,呼吸频率 40 次/min,吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)0.40,吸:呼(I:E)为 1:2,呼气末正压(PEEP)5 cm H<sub>2</sub>O(1 cm H<sub>2</sub>O=0.098 kPa)。实验期间间断给予派库溴胺 0.3 mg/kg,阻断自主呼吸。②高 iNO(HNO)组:MV 时,在吸气管路起始部位接入 NO 吸入装置(美国 Datex-Ohmeda 公司),输入 NO, Y 形管的吸气管路段接入监测采样管,

控制 NO 吸入浓度为 40×10<sup>-6</sup>;同时监测吸气端的二氧化氮(NO<sub>2</sub>)浓度不超过 3×10<sup>-6</sup>;其他处理同 MV 组。③低 iNO(LNO)组:控制吸气管路中的 NO 浓度为 10×10<sup>-6</sup>;其他处理同 HNO 组。分别于实验 0、0.5、2 和 4 h 记录动物 HR、平均动脉压(MAP)、气道峰压(Ppeak)、平台压(Pplat)等指标(惠普 HP M1165A 型心电监护仪,美国),4 h 后放血处死动物。于每个时间点采集肝素抗凝血查动脉血气(AVL OMNI 9 血气分析仪,瑞士)。

**1.2 ALC 测定:**实验开始 2 h 50 min 和 3 h 分别向动物静脉和右肺下叶注入 <sup>131</sup>I 和 <sup>125</sup>I 标记的白蛋白液(北京大学医学部同位素研究中心),测定 3 h 和 4 h 血液和右肺下叶肺泡液两种同位素的放射性活度,计算 ALC 和肺泡液体渗出值<sup>[8]</sup>。

**1.3 肺湿/干重(W/D)比值测定:**取右肺上叶肺组织称湿、干重(精确至 0.001 g),计算 W/D 比值。

$$W/D \text{ 比值} = (\text{肺湿重} - \text{肺干重}) / \text{肺干重}$$

**1.4 肺组织病理学检查:**将留取的右肺上叶组织标本用体积分数为 10%的甲醛液固定,石蜡包埋,切成厚 5 μm 的切片、苏木素-伊红(HE)染色。光镜下观察肺泡与间质的炎症浸润、出血、肺水肿和肺不张(4 项);用双盲法进行半定量肺损伤病理评分<sup>[9]</sup>。

**1.5 统计学处理:**以 SPSS 10.0 软件建立数据文件,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;以 ANOVA 检验组间参数的差异性;SNK 检验进行两两比较, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血流动力学指标(表 1):**在实验过程中,3 组动物的 HR 和 MAP 比较差异均无统计学意义。

**2.2 血气分析指标(表 1):**各组动物 pH 值在实验过程中无显著变化。HNO 组和 LNO 组的氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)在 0.5、2 和 4 h 均高于 MV 组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。

**2.3 呼吸力学指标(表 1):**Ppeak 组间比较 0 h 时差异无统计学意义;LNO 组在 0.5 h 和 2 h 时低于其他两组( $P$  均  $< 0.05$ ),4 h 时 HNO 组和 LNO 组低于 MV 组( $P$  均  $< 0.05$ ),HNO 组和 LNO 组之间差异无统计学意义。Pplat 组间比较除 0 h 外差异均有统计学意义,其中 0.5 h LNO 组较低,2 h 和 4 h MV、HNO 和 LNO 组依次下降( $P$  均  $< 0.01$ )。

**2.4 肺泡液体渗出、ALC 的变化和肺组织 W/D 比值(表 2):**与 MV 组比较,HNO 组和 LNO 组肺泡液体渗出量明显减少,ALC 明显升高,差异有统计学意义;肺 W/D 比值 MV 组  $>$  HNO 组  $>$  LNO 组,差

基金项目:北京市留学人员科技择优资助项目([2004]111)

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院,北京呼吸疾病研究所(孙兵,王辰,庞宝森,杜敏捷,詹庆元);广西壮族自治区人民医院呼吸科(秦志强)

通讯作者:王辰,教授,主任医师

作者简介:孙兵(1976-),男(汉族),江苏省人,医学硕士,主治医师,Email:sunbing001@tom.com.

表 1 各组动物治疗后不同时间点血流动力学、血气分析和呼吸力学指标的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	HR(次/min)				MAP(mm Hg)			
		0 h	0.5 h	2 h	4 h	0 h	0.5 h	2 h	4 h
MV 组	6	253±29	243±35	231±33	219±29	76±11	75±14	84±12	88±9
HNO 组	6	260±19	260±21	237±19	223±23	84±12	81±7	89±14	91±17
LNO 组	6	243±30	241±30	231±32	204±42	83±23	87±24	94±21	103±13
F 值		0.696	0.700	0.074	0.534	0.461	0.925	0.623	2.140
P 值		0.514	0.512	0.929	0.596	0.639	0.418	0.550	0.152

  

组别	动物数	pH 值				PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)			
		0 h	0.5 h	2 h	4 h	0 h	0.5 h	2 h	4 h
MV 组	6	7.38±0.81	7.31±0.09	7.30±0.07	7.30±0.16	566±48	381±62	388±85	225±42
HNO 组	6	7.42±0.07	7.34±0.10	7.32±0.13	7.31±0.09	571±42	463±80 <sup>a</sup>	501±28 <sup>a</sup>	430±91 <sup>a</sup>
LNO 组	6	7.34±0.75	7.29±0.03	7.34±0.07	7.32±0.08	515±82	511±46 <sup>a</sup>	521±49 <sup>a</sup>	368±75 <sup>a</sup>
F 值		1.842	0.806	0.269	0.052	1.596	6.262	8.834	12.792
P 值		0.193	0.465	0.768	0.950	0.235	0.011	0.003	0.001

  

组别	动物数	Ppeak(cm H <sub>2</sub> O)				Pplat(cm H <sub>2</sub> O)			
		0 h	0.5 h	2 h	4 h	0 h	0.5 h	2 h	4 h
MV 组	6	15.2±1.8	15.5±1.3	17.0±1.3	21.2±1.2	13.2±2.2	13.8±1.7	15.9±1.6	19.4±0.4
HNO 组	6	16.9±2.8	15.8±2.1	16.5±1.9	18.6±1.7 <sup>a</sup>	13.1±1.5	12.9±2.2	13.0±1.6 <sup>b</sup>	14.6±1.8 <sup>b</sup>
LNO 组	6	14.5±2.3	13.2±1.4 <sup>ac</sup>	13.2±1.8 <sup>ac</sup>	17.6±3.0 <sup>a</sup>	10.3±2.4	9.2±1.6 <sup>b</sup>	9.0±1.1 <sup>bd</sup>	11.5±2.7 <sup>bd</sup>
F 值		1.726	4.714	8.688	4.648	3.653	10.075	35.026	26.941
P 值		0.212	0.026	0.003	0.027	0.051	0.002	0.000	0.000

注:与 MV 组同期比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;与 HNO 组同期比较,<sup>c</sup>P<0.05,<sup>d</sup>P<0.01;1 mm Hg=0.133 kPa

异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

表 2 各组动物肺泡液体渗出、ALC 及肺 W/D 比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	肺泡液体渗出(ml)	ALC(%)	W/D 比值
MV 组	6	0.48±0.05	16.65±1.25	5.47±0.28
HNO 组	6	0.17±0.08 <sup>b</sup>	20.22±3.01 <sup>a</sup>	4.82±0.60 <sup>b</sup>
LNO 组	6	0.16±0.12 <sup>b</sup>	20.45±3.15 <sup>a</sup>	4.19±0.43 <sup>bd</sup>
F 值		22.756	3.965	11.740
P 值		0.000	0.041	0.001

注:与 MV 组比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;与 HNO 组比较,<sup>d</sup>P<0.01

2.5 肺组织病理学变化

2.5.1 大体标本观察: MV 组双下肺均可见充血、肿胀及点片状出血灶,病变呈双侧分布。HNO 组和 LNO 组的改变程度不如 MV 组明显。

2.5.2 光镜下观察: MV 组肺组织结构大致正常,部分肺泡膨胀不全,肺泡腔内可见吞噬细胞、红细胞、中性粒细胞及少量淡粉染的蛋白性液体,个别区域肺泡壁断裂、肺泡融合;部分区域肺泡间隔增宽,间质及肺泡壁毛细血管扩张、充血,血管周围疏松水肿,炎性细胞浸润及点片状出血;部分肺细小动脉及毛细血管内可见混合血栓和透明血栓,以透明血栓为主。HNO 组和 LNO 组与 MV 组病理改变相似,但吞噬细胞、中性粒细胞浸润、肺泡出血、肺泡和间质水肿、肺不张等病变范围和病变程度均有所改善。

HNO 组、LNO 组和 MV 组动物肺组织半定量肺损伤病理评分分别为(3.2±2.1)分、(3.3±1.6)分和(5.3±0.5)分,但 3 组间比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。

3 讨论

本实验为应用研究,其结果提示:①在 ALI 早期进行 iNO 治疗,可以减少肺泡液体渗出,增加 ALC,改善呼吸力学和氧合,减轻肺水肿。②低浓度(10×10<sup>-6</sup>)NO 在改善氧合、呼吸力学和肺水肿等方面较高浓度(40×10<sup>-6</sup>)可能更有优势。

肺泡液体平衡的维持主要依靠肺泡液体的渗出和肺泡上皮细胞对液体的清除功能。已有的资料显示,ALI 肺水肿的发生不但涉及肺泡壁损伤致渗出增加,还与肺泡上皮细胞受损导致肺水肿清除障碍有关<sup>[6]</sup>。影响肺泡液体渗出的因素包括肺血管通透性及肺毛细血管静水压。Cuthbertson 等<sup>[10]</sup>在实验研究中发现,iNO 可明显减轻内毒素所致肺泡液体渗出,改善肺水肿。Stubbe 等<sup>[11]</sup>也发现在 ALI/ARDS 血压下降时,iNO 可显著改善液体复苏过程中出现的肺水肿。本实验也发现了 iNO 可以显著减少肺泡液体渗出,符合以上研究结果。

在 ALC 方面,目前的研究认为,其变化主要与肺泡上皮细胞的 Na<sup>+</sup>通道、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶和水通道有关;其中 Na<sup>+</sup>通道是影响 ALC 的另一关键因

素。Tsubochi 等<sup>[12]</sup>发现,内毒素引起的 ALI 大鼠 6 h 内出现 ALC 明显下降,经过 24 h 后恢复并有所上升,伴随氨氯吡嗪咪(一种 Na<sup>+</sup>通道拮抗剂)敏感 Na<sup>+</sup>通道的相应变化,同时发现后期 Na<sup>+</sup>通道活性增加还伴随着肺泡巨噬细胞的激活和 NO 释放的增多,推测这种 Na<sup>+</sup>通道和 ALC 的变化与持续高水平的 NO 释放有关。Hardiman 等<sup>[13]</sup>利用转基因技术比较诱生型一氧化氮合酶(iNOS)基因(-/-)纯合子大鼠和野生型个体 Na<sup>+</sup>通道和 ALC 功能变化,发现健康状态下与 iNOS 相关的内源性 NO 产生对氨氯吡嗪咪敏感的 Na<sup>+</sup>通道有非常重要的调节作用。本实验借鉴这些研究结果,通过在肺损伤早期给予 iNO 治疗,发现 iNO 可显著增加 ALC,这可能与较早使用外源性 NO 治疗替代了巨噬细胞激活引起的内源性 NO 增加,使 Na<sup>+</sup>通道活性改善或恢复、ALC 增加有关,并最终导致肺水肿减轻、气道压力下降和氧合改善。如果能对肺组织 Na<sup>+</sup>通道蛋白和 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶蛋白含量及其基因表达作更深入的研究,将有助于其分子作用机制的进一步阐明。

本实验使用两种浓度( $10 \times 10^{-6}$ 和 $40 \times 10^{-6}$ )的 NO。据国内外的研究报道,一般情况下,iNO 浓度低于 $80 \times 10^{-6}$ 时治疗是安全的。本实验使用的干预浓度之一是 $40 \times 10^{-6}$ ,为临床上成人 ALI/ARDS 治疗中的常用浓度。但最近有研究显示患者对 iNO 治疗的敏感性随病情变化,同样浓度在使用一定时间后可能出现不良反应,这可能与长期使用并不能改善预后有关。儿科临床研究中使用的浓度较低,多在 $(5 \sim 10) \times 10^{-6}$ 水平,而目前大规模临床研究取得有益疗效的资料均自儿科获得<sup>[14-15]</sup>,目前尝试在 ALI 早期配合持续气道内正压(CPAP)或其他无创正压通气。高浓度 NO,费用昂贵,使用低浓度较为可行<sup>[16]</sup>。基于上述考虑,本实验采用的另一干预浓度为 $10 \times 10^{-6}$ 。结果显示,低浓度 iNO 治疗在改善氧合、降低气道压和减轻肺水肿方面较高浓度更有优势。参考目前国内外的相关研究,推测其机制可能与低浓度时肺内 NO 毒性代谢产物(NO<sub>2</sub>和过氧化亚硝酸盐)产生相对较少有关<sup>[17]</sup>,此时对肺泡上皮细胞损伤和肺表面活性物质的破坏程度也相对较轻,肺泡液体的渗出减少,清除功能损伤较小,最终使肺水肿减轻。对此相关的局部炎症反应和抗氧化水平的监测可能有助于这一机制的阐明。

根据本实验结果,建议临床在 ALI/ARDS 治疗中可早期尝试低浓度 iNO 治疗,甚至配合无创正压通气使用,可能有助于改善 ALI/ARDS 预后。

## 参考文献

- [1] Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study [J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(9): 911-919.
- [2] 杨毅,邱海波,周霞霞,等.吸入一氧化氮对急性肺损伤小鼠肺组织炎症反应的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(12): 723-727.
- [3] Michael J R, Barton R G, Saffle J R, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(5 Pt 1): 1372-1380.
- [4] Troncy E, Collet J P, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(5 Pt 1): 1483-1488.
- [5] Dellinger R P, Zimmerman J L, Taylor R W, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase I trial [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(1): 15-23.
- [6] Ware L B, Matthay M A. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(6): 1376-1383.
- [7] 齐顺贞,杨宗城,何保斌,等.吸入一氧化氮对烟雾吸入性损伤犬肺组织含水量的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 1998, 10(2): 92-94.
- [8] Sakuma T, Tsukano C, Ishigaki M, et al. Lung deflation impairs alveolar epithelial fluid transport in ischemic rabbit and rat lungs [J]. *Transplantation*, 2000, 69(9): 1785-1793.
- [9] Mrozek J D, Smith K M, Bing D R, et al. Exogenous surfactant and partial liquid ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(4 Pt 1): 1058-1065.
- [10] Cuthbertson B H, Galley H F, Webster N R. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(6): 1736-1741.
- [11] Stubbe H D, Westphal M, Van Aken H, et al. Inhaled nitric oxide reduces lung edema during fluid resuscitation in ovine acute lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(10): 1790-1797.
- [12] Tsubochi H, Suzuki S, Kubo H, et al. Early change in alveolar fluid clearance by nitric oxide after endotoxin instillation in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(2): 205-210.
- [13] Hardiman K M, Lindsey J R, Matalon S. Lack of amiloride-sensitive transport across alveolar and respiratory epithelium of iNOS mice in vivo [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(3): L722-L731.
- [14] Clark R H, Kueser T J, Walker M W, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(7): 469-474.
- [15] Clark R H, Huckaby J L, Kueser T J, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up [J]. *J Perinatol*, 2003, 23(4): 300-303.
- [16] Weinberger B, Laskin D L, Heck D E, et al. The toxicology of inhaled nitric oxide [J]. *Toxicol Sci*, 2001, 59(1): 5-16.
- [17] Frostell C G. Reassessment of inhaled nitric oxide in acute lung injury [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(12): 1314-1315.

(收稿日期: 2007-08-10 修回日期: 2008-01-14)

(本文编辑: 李银平)