

一种简便可控的高氧急性肺损伤模型的建立方法

刘国跃 牟胜旭 陈淼 惠越 梅鸿 覃松 陈涛

563003 贵州遵义,遵义医学院附属医院重症医学科(刘国跃、陈淼、梅鸿、覃松、陈涛),胸心外科(牟胜旭);563003 贵州遵义,遵义医学院研究生学院(惠越)

通讯作者:陈淼,Email: chenmiao64@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.006

【摘要】 目的 建立高氧急性肺损伤(HALI)大鼠模型,寻找一种更简便、价格更低、性能更稳定的高氧模型建立方法。**方法** 自行设计一种可控性的高氧动物饲养箱。将 100 只 SD 大鼠按随机数字表法分为正常对照组和 HALI 组,每组再按高氧暴露时间随机分为 0、24、48、72 和 96 h 5 个亚组,每个亚组 10 只。正常对照组直接在空气中饲养;HALI 组置于高氧箱中饲养,箱内氧浓度 $\geq$ 体积分数 90%,温度维持在 25~27℃,湿度保持在 50%~70%,CO₂ 浓度 $<0.5\%$,每日持续给氧 23.5 h。分别在各时间点取大鼠动脉血进行血气分析,并计算氧合指数(OI)及呼吸指数(RI)。处死大鼠取右肺组织行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理改变并进行病理学评分;取左肺测量湿/干质量(W/D)比值。**结果** 随着高氧暴露时间的延长,大鼠肺组织病理学损伤程度逐渐加重,肺泡结构逐渐紊乱,肺泡壁断裂破坏,肺泡间隔逐渐增宽、水肿、炎性细胞浸润,部分大鼠可见少量红细胞渗出,在 48~72 h 达高峰。HALI 组随着高氧暴露时间(0、24、48、72、96 h)的延长, OI(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) 逐渐降低(446.67 $\pm$ 29.93、306.19 $\pm$ 37.23、269.70 $\pm$ 29.00、253.81 $\pm$ 43.40、245.58 $\pm$ 35.25), RI(0.25 $\pm$ 0.04、0.31 $\pm$ 0.06、0.38 $\pm$ 0.06、0.46 $\pm$ 0.07、0.44 $\pm$ 0.03),肺组织病理学评分(分:0.00 $\pm$ 0.00、0.90 $\pm$ 0.74、2.90 $\pm$ 1.20、4.70 $\pm$ 1.57、4.80 $\pm$ 1.23)和肺 W/D 比值(3.84 $\pm$ 0.61、4.14 $\pm$ 0.46、4.56 $\pm$ 0.34、5.32 $\pm$ 0.27、5.18 $\pm$ 0.25)呈进行性升高,72 h 内各指标与前一时间点比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而 96 h 与 72 h 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);24 h 开始,上述各指标与正常对照组比较差异有统计学意义,并持续至 96 h [OI(mmHg):24 h 为 306.19 $\pm$ 37.23 比 435.65 $\pm$ 25.34,96 h 为 245.58 $\pm$ 35.25 比 465.42 $\pm$ 24.75;RI:24 h 为 0.31 $\pm$ 0.06 比 0.24 $\pm$ 0.04,96 h 为 0.44 $\pm$ 0.03 比 0.24 $\pm$ 0.06;肺组织病理学评分(分):24 h 为 0.90 $\pm$ 0.74 比 0.00 $\pm$ 0.00,96 h 为 4.80 $\pm$ 1.23 比 0.00 $\pm$ 0.00;肺 W/D 比值:24 h 为 4.14 $\pm$ 0.46 比 3.79 $\pm$ 0.44,96 h 为 5.18 $\pm$ 0.25 比 4.12 $\pm$ 0.91;均 $P<0.05$]。**结论** 自行设计的高氧箱操作简便、性能稳定,在持续给予高浓度氧($\geq 90\%$) 24 h 后即可成功复制 HALI 模型,并于 48~72 h 损伤达高峰。

【关键词】 高氧急性肺损伤; 动物模型; 大鼠

基金项目:贵州省科技计划项目[黔科合 SY 字(2012)3152 号];贵州省科学技术基金(黔科合 J 字[2009] 2186 号,黔科合 J 字[2012]48 号)

A simple and controllable method for reproduction of a model of high oxygen tension induced acute lung injury

Liu Guoyue, Mou Shengxu, Chen Miao, Hui Yue, Mei Hong, Qin Song, Chen Tao

Second Department of Critical Care Medicine, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563003, Guizhou, China (Liu GY, Chen M, Mei H, Qin S, Chen T); Department of Cardiothoracic Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563003, Guizhou, China (Mou SX); Graduate School of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, China (Hui Y)

Corresponding author: Chen Miao, Email: chenmiao64@163.com

【Abstract】 Objective To explore a simpler, more economic and reproducible method to reproduce a model of high oxygen induced acute lung injury (HALI) in rats. **Methods** An animal feeding box equipped with a controllable high oxygen was designed. 100 Sprague-Dawley (SD) rats were divided into normal control group and HALI group by random number table method, with 50 rats in each group. Each group was randomly subdivided into five subgroups according to the duration of exposure to high oxygen, namely 0, 24, 48, 72 and 96-hour subgroups, with 10 rats in each subgroup. The rats in normal control group were kept in cages with ambient air, and the rats in HALI group were kept in an oxygen tank in which the oxygen concentration was higher than 90% volume ratio, with the temperature maintained at 25~27℃, humidity of 50%~70%, and CO₂ concentration $<0.5\%$ for 23.5 hours every day. The arterial blood of

rats was collected for analysis of blood gas at all time points, and the oxygenation index (OI) and respiratory index (RI) were calculated. Then the rats were sacrificed and the right lung was harvested, which was sectioned and stained with hematoxylin and eosin (HE). The changes in histopathology were observed with light microscopy, and pathological score was recorded. The left lung was harvested for the measurement of the wet/dry weight ratio (W/D). **Results** With the prolongation of high oxygen exposure time, the degree of lung injury in HALI group was gradually increased, and the degree of derangement of alveolar structure appeared in an increasing degree, with destruction of the alveolar wall, widening of alveolar space, and appearance of edema, and inflammatory cell infiltration. A small quantity of red blood cells exudation could be found in some rats. The pathologic changes were most obvious at 48–72 hours after exposure. With the prolongation of high oxygen exposure time (0, 24, 48, 72, 96 hours), the OI (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) in HALI group was gradually decreased (446.67 ± 29.93 , 306.19 ± 37.23 , 269.70 ± 29.00 , 253.81 ± 43.40 and 245.58 ± 35.25), RI, pathological score of lung tissue and W/D ratio were gradually increased [RI: 0.25 ± 0.04 , 0.31 ± 0.06 , 0.38 ± 0.06 , 0.46 ± 0.07 and 0.44 ± 0.03 ; pathological score of lung tissue: 0.00 ± 0.00 , 0.90 ± 0.74 , 2.90 ± 1.20 , 4.70 ± 1.57 and 4.80 ± 1.23 ; lung W/D ratio: 3.84 ± 0.61 , 4.14 ± 0.46 , 4.56 ± 0.34 , 5.32 ± 0.27 and 5.18 ± 0.25]. Statistically significant differences were found in 72-hour group as compared with that of other groups (all $P < 0.05$), while no significant difference was found between 96 hours and 72 hours groups (all $P > 0.05$). There were significant differences in changes between 24, 48, 72, and 96 hours as compared with those of the normal control group: OI (mmHg): 24 h 306.19 ± 37.23 vs. 435.65 ± 25.34 and 96 h 245.58 ± 35.25 vs. 465.42 ± 24.75 ; RI: 24 h 0.31 ± 0.06 vs. 0.24 ± 0.04 and 96 h 0.44 ± 0.03 vs. 0.24 ± 0.06 . The same as true in pathological scores of lung tissue: 24 h 0.90 ± 0.74 vs. 0.00 ± 0.00 and 96 h 4.80 ± 1.23 vs. 0.00 ± 0.00 ; lung W/D ratio: 24 h 4.14 ± 0.46 vs. 3.79 ± 0.44 and 96 h 5.18 ± 0.25 vs. 4.12 ± 0.91 , all $P < 0.05$. **Conclusions** A self-designed high oxygen box is simple, easy to operate and reproduction of HALI model can be attained. Sustained exposure to high concentrations of oxygen ($\geq 90\%$) for 24 hours can replicate the HALI model successfully, and the most serious injury appears at 48–72 hours after exposure.

【Key words】 High oxygen acute lung injury; Animal model; Rat

Fund program: Science and Technology Planning Project of Guizhou Province of China [Qiankehe SY (2012) 3152]; Science and Technology Fund of Guizhou Province of China [Qiankehe J (2009) 2186, Qiankehe J (2012) 48]

随着医疗技术的发展,氧疗在各种疾病的救治过程中扮演着非常重要的角色,也被广泛用于各个临床科室,尤其在重症加强治疗病房(ICU)中多器官功能障碍综合征(MODS)和(或)急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等机械通气患者往往需要较高浓度的氧供,其主要目的是防止机体组织器官缺氧,保证机体重要组织器官的正常供氧需求。然而,氧疗也是一把双刃剑,在治疗疾病的同时,长时间高浓度氧暴露对机体也会导致不同程度的损伤。已有研究证实,长时间高浓度氧暴露在成人可导致高氧急性肺损伤(HALI),婴幼儿则表现为支气管肺发育不良(BPD),严重影响了患者的抢救成功率及后期生活质量^[1-4]。动物实验是研究 HALI 的重要方法,本实验建立了一种低成本、操作简便、性能可靠的 HALI 模型复制方法,为 HALI 的研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 高氧箱制作及原理:自制 $55\text{ cm} \times 40\text{ cm} \times 40\text{ cm}$ 的密闭有机玻璃容器作为实验用高氧箱,右侧靠顶端开孔接氧气接头,设置单向阀控制氧气流量;左侧靠底部开等大出气孔,可接气体检测仪,实时监测箱内氧浓度和二氧化碳浓度。采用 DP-CY-7B 氧

体浓度;实验开始后快速向氧箱内充氧,使箱内氧浓度迅速达到体积分数 90% 以上,通过调节氧气流量使箱内氧浓度维持在这一水平。氧箱内其他条件:温度保持在 $25 \sim 27\text{ }^{\circ}\text{C}$,湿度保持在 50%~70%,箱内放置钠石灰吸收大鼠呼出的 CO_2 ,保持箱内 CO_2 浓度 $< 0.5\%$ 。每日持续给氧 23.5 h,上午定时开舱 0.5 h 以添加食物、水及更换垫料。

1.2 动物分组:健康 SD 大鼠 100 只,雌雄不拘,体质量 $180 \sim 220\text{ g}$,由重庆第三军医大学动物实验中心提供,动物许可证号:SCXK(渝)2012-0005。采用随机数字表法分为正常对照组和 HALI 组,每组再随机分为 0、24、48、72 和 96 h 5 个亚组,每个亚组 10 只。正常对照组大鼠直接在空气中饲养;HALI 组大鼠置于高氧箱中饲养。

本实验中动物处置过程符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法:分别在制模后不同时间点取大鼠动脉血及肺组织备测。

1.3.1 呼吸参数的检测:取大鼠动脉血检测血气分析,根据相关数值计算氧合指数(OI)和呼吸指数(RI)。 $\text{OI} = \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, $\text{RI} = \text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2 / \text{PaO}_2$,式中, PaO_2 为动脉血氧分压, FiO_2 为吸入氧浓度(本实验 FiO_2 均记为 0.90), $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$ 为肺泡-动脉血氧分压差。

1.3.2 肺组织大体改变、病理改变及病理学评分：于各时间点观察大鼠行为及一般情况后，颈动脉放血处死大鼠，肉眼观察肺组织改变。再取 $0.3\text{ cm} \times 0.3\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ 大小右肺组织行苏木素-伊红(HE)染色，光镜下观察肺组织病理改变；并随机选择 3 个高倍视野，参照改良评分标准^[5-6]进行病理学评分，取平均值。

1.3.3 肺组织湿/干质量(W/D)比值的测定：取左肺，用滤纸快速吸干肺组织表面水分后称湿质量；再将肺组织放置在 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中烘烤 48 h，取出后称干质量；计算 W/D 比值。

1.4 统计学处理：采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析，符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用 *t* 检验；不符合正态分布的数据以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示，采用秩和检验； $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 呼吸参数变化

2.1.1 OI 变化(表 1)：随时间延长，正常对照组 OI 无明显改变($P > 0.05$)；HALI 组 OI 逐渐降低，24、48、72 h OI 均明显低于前一时间点(均 $P < 0.05$)，96 h 与 72 h 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.2 RI 变化(表 1)：随时间延长，正常对照组 RI 无明显改变($P > 0.05$)；HALI 组 RI 逐渐升高，24、48、72 h RI 均明显高于前一时间点(均 $P < 0.05$)，96 h 与 72 h 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 肺组织病理变化

2.2.1 肺组织大体改变：正常对照组大鼠肺组织柔软，颜色分布均匀略呈粉红色，未见出血点及组织肿胀；HALI 组 0 h 肺组织大体改变与正常对照组相同；

表 1 HALI 模型大鼠给氧后不同时间点 OI、RI 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	OI(mmHg)	RI
正常对照组 0 h	10	450.95 ± 30.54	0.26 ± 0.05
正常对照组 24 h	10	435.65 ± 25.34	0.24 ± 0.04
正常对照组 48 h	10	468.25 ± 56.54	0.26 ± 0.06
正常对照组 72 h	10	429.23 ± 78.21	0.25 ± 0.07
正常对照组 96 h	10	465.42 ± 24.75	0.24 ± 0.06
HALI 组 0 h	10	446.67 ± 29.93	0.25 ± 0.04
HALI 组 24 h	10	306.19 ± 37.23^{ab}	0.31 ± 0.06^{ab}
HALI 组 48 h	10	269.70 ± 29.00^{abc}	0.38 ± 0.06^{abc}
HALI 组 72 h	10	253.81 ± 43.40^{abcd}	0.46 ± 0.07^{abcd}
HALI 组 96 h	10	245.58 ± 35.25^{abcd}	0.44 ± 0.03^{abcd}

注：HALI 为高氧急性肺损伤，OI 为氧合指数，RI 为呼吸指数；与正常对照组同期比较，^a $P < 0.05$ ；与本组 0 h 比较，^b $P < 0.05$ ；与本组 24 h 比较，^c $P < 0.05$ ；与本组 48 h 比较，^d $P < 0.05$ ；1 mmHg = 0.133 kPa

24 h 肺组织呈淡红色，表面散在大小不等的出血点，肺组织肿胀；48 h 肺组织呈暗红色，明显充血、水肿，肺表面可见多处出血点或斑片状出血；72 ~ 96 h 肺组织损伤更明显，部分大鼠出现淡黄色或血性胸腔积液。

2.2.2 肺组织光镜下病理改变(图 1)：正常对照组各时间点肺泡结构清晰，肺泡间隔无明显渗出及水肿，间隔无明显增宽，肺泡腔内未见明显渗出物。HALI 组 24 h 肺组织结构仍清晰，肺泡间隔稍有水肿、增宽，但有少量炎性细胞浸润；48 h 肺组织结构紊乱，肺泡壁断裂破坏，融合成肺大泡，肺泡间隔明显水肿、增宽，有大量炎性细胞浸润，肺泡腔内出现水肿液及炎性细胞，透明膜形成，可见少量红细胞；72 h 和 96 h 肺组织病理结构改变较 48 h 变化不大。

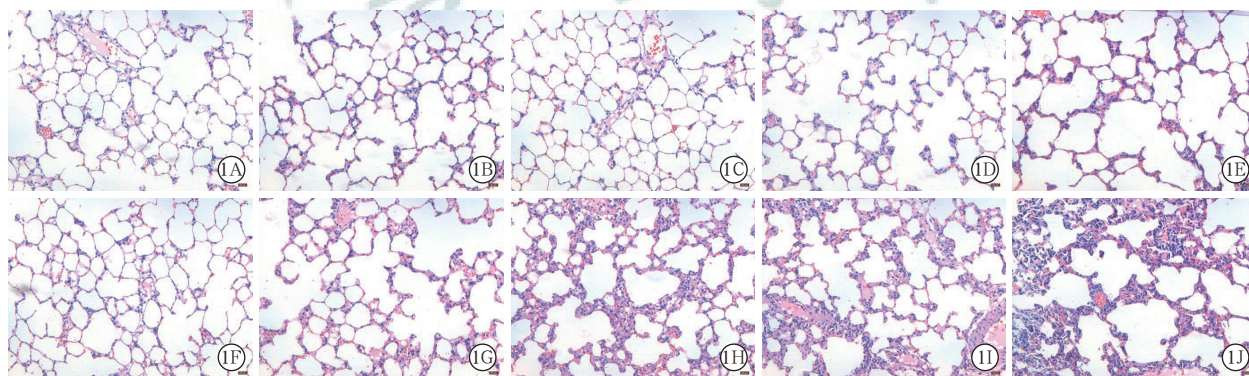


图 1 光镜下观察两组大鼠肺组织病理改变 正常对照组大鼠在空气中饲养 0、24、48、72、96 h(A~E)肺泡结构清晰。高氧急性肺损伤(HALI)组(F~J)高氧暴露 0 h 肺泡结构正常(F)；24 h 肺泡间隔稍有水肿、增宽(G)；48 h 肺组织结构紊乱，出现肺泡壁断裂破坏，融合成肺大泡，肺泡间隔明显水肿、增宽，大量炎性细胞浸润(H)；72 h 及 96 h 肺泡腔内出现明显水肿液及炎性细胞，透明膜形成，可见少量红细胞(I、J) HE 染色 中倍放大

2.2.3 肺组织病理学评分(表2): 随时间延长,正常对照组病理学评分无明显改变($P>0.05$)。HALI组病理学评分逐渐升高,24、48、72 h病理学评分均明显高于前一时间点(均 $P<0.05$),96 h病理学评分升高较72 h无明显差异($P>0.05$)。

2.2.4 肺组织 W/D 比值(表2): 随时间延长,正常对照组肺 W/D 比值无明显改变($P>0.05$)。HALI组肺 W/D 比值逐渐升高,72 h达峰值,24、48、72 h肺 W/D 比值明显高于前一时间点(均 $P<0.05$),96 h肺 W/D 比值与72 h比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 HALI模型大鼠给氧后不同时间点肺组织病理学评分和肺 W/D 比值的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	病理学评分(分)	肺 W/D 比值
正常对照组 0 h	10	0.01 ± 0.02	3.81 ± 0.62
正常对照组 24 h	10	0.00 ± 0.00	3.79 ± 0.44
正常对照组 48 h	10	0.00 ± 0.00	4.02 ± 0.54
正常对照组 72 h	10	0.01 ± 0.02	3.90 ± 0.61
正常对照组 96 h	10	0.00 ± 0.00	4.12 ± 0.91
HALI 组 0 h	10	0.00 ± 0.00	3.84 ± 0.61
HALI 组 24 h	10	0.90 ± 0.74^{ab}	4.14 ± 0.46^{ab}
HALI 组 48 h	10	2.90 ± 1.20^{abc}	4.56 ± 0.34^{abc}
HALI 组 72 h	10	4.70 ± 1.57^{abcd}	5.32 ± 0.27^{abcd}
HALI 组 96 h	10	4.80 ± 1.23^{abcd}	5.18 ± 0.25^{abcd}

注: HALI 为高氧急性肺损伤,肺 W/D 为肺湿/干质量比值;与正常对照组同期比较, $^aP<0.05$; 与本组 0 h 比较, $^bP<0.05$; 与本组 24 h 比较, $^cP<0.05$; 与本组 48 h 比较, $^dP<0.05$

3 讨论

SD 大鼠在组织发育、病理生理、免疫反应等方面与人类具有 90% 的同源性,并且费用相对较低;使用 SD 大鼠建立 HALI 模型简单,且实验研究具有一定科学性和可行性,已成为研究 HALI 相关机制的一种可靠方法,并已取得研究者的广泛认可。

氧化-抗氧化系统失衡是导致 HALI 的主要发病机制之一。在生理条件下,机体氧化-抗氧化系统处于动态平衡的状态。当机体长时间暴露于高氧环境时,氧化-抗氧化系统平衡被打破,氧自由基(ROS)及其衍生物大量释放,可使细胞多种酶被灭活, DNA 损伤和脂质膜过氧化,肺泡表面活性物质减少, I 型、II 型肺泡上皮细胞(AEC)结构和功能受到不同程度的损害,通气和换气功能下降,出现急性性肺水肿和(或)急性肺不张等,最终导致急性肺损伤(ALI)^[7-9]。

致炎-抗炎系统失衡也是 HALI 的重要机制之

一。炎症反应贯穿 HALI 的整个过程,并出现典型的 3 期炎症改变,即渗出期微血管充血、出血、微血栓形成,蛋白质渗出,肺间质和肺泡内水肿液及炎性细胞浸润;增生期基底膜损伤、坏死, AEC II 大量增生;纤维化期肺泡间隔和肺泡腔壁广泛增厚,胶原结缔组织增生致弥漫性不规则纤维化,肺血管管壁广泛纤维增厚,动脉扭曲变形^[10-11]。持续吸入高浓度氧可产生大量 ROS,后者可增加中性粒细胞的黏附和浸润,加重肺部炎症反应,而浸润与活化的中性粒细胞进一步释放 ROS,从而形成恶性循环^[12-14],进一步加重肺损伤。

大体观察肺组织改变是最直观判断肺组织损伤的方法,如组织颜色变暗,分布不均匀,组织水肿、出血,可出现胸腔积液等。随高氧暴露时间延长,大鼠肺损伤逐渐加重,主要表现为肺组织颜色逐渐加深,分布不均匀,组织水肿越来越明显,表面出现大小不等的出血点或融合成片,部分大鼠出现淡黄色或红色胸腔积液,与文献报道相似^[6, 15]。另外,反映肺损伤程度的常用指标有 OI、RI、W/D 比值及肺组织病理学评分等。其中 OI 和 RI 是监测呼吸功能的重要指标,在临床上有助于诊断 ARDS, OI、RI 值的高低与肺部疾病严重程度有关^[16-17],且对治疗 ARDS 具有重要的指导意义^[18]。已有研究证实, OI 与 RI 能反映心肺转流术(CPB)后肺部病变程度,并可作为呼吸监护和判定病情发展程度及预后的重要指标,对指导进一步治疗 ALI/ARDS 和判断疗效有重要意义^[19]。大量研究得出,短时间内吸入高浓度氧对肺组织无形态学破坏或破坏较小,但随着吸入高浓度氧时间逐渐延长,可促进肺部炎性因子和趋化因子的分泌,从而诱导大量的中性粒细胞、肺泡巨噬细胞等炎性细胞在肺组织集聚,最终导致肺泡弥漫性损害和肺泡间隔增宽、充血、水肿等 ALI 的炎症性病理改变^[20-22]。还有研究得出,肺组织 HE 染色显示高氧吸入后部分肺泡萎缩、肺间质及肺泡腔有水肿、出血,中性粒细胞浸润;肺泡发育明显滞后,辐射状肺泡计数明显减少等^[6, 15, 23],这与本实验结果相符。肺组织 W/D 比值及病理学评分是评估肺组织损伤程度的重要指标^[24],可反映肺组织含水量、水肿程度、蛋白及炎性渗出的程度;肺组织损伤越严重,组织水肿、蛋白及炎性渗出越明显, W/D 比值越大。

本实验结果显示:随着高氧暴露时间延长,大鼠 OI 逐渐减小、RI、W/D 及肺病理学评分逐渐升高,肺组织结构病理破坏程度也逐渐增加;虽然在高氧

暴露 24 h 即可出现肺损伤,但损伤较轻,而随着时间的延长肺损伤逐渐加重,48~72 h 达到高峰,72 h 后变化不明显,可以认为持续吸入高浓度氧($\geq 90\%$)后 48~72 h 可复制出典型的 HALI 模型。需要说明的是:本实验需要连续监测动物饲养箱内的氧浓度,使箱内氧浓度持续体积分数 90% 以上,且添加食物及更换垫料速度要快,保证在 0.5 h 内完成,并且在最短时间内使箱内氧浓度恢复到体积分数 90% 以上。本实验在低成本、操作简便以及性能稳定的情况下能复制出典型的 HALI 模型,这为 HALI 的进一步研究提供了理论基础。

参考文献

- [1] Pace PW, Yao LJ, Wilson JX, et al. The effects of hyperoxia exposure on lung function and pulmonary surfactant in a rat model of acute lung injury [J]. *Exp Lung Res*, 2009, 35 (5): 380-398. DOI: 10.1080/01902140902745166.
- [2] 蒋磊,赵鸣雁,康凯.一氧化氮在急性肺损伤中的研究进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(5):360-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.018.
Jiang L, Zhao MY, Kang K. The research development of carbon monoxide in acute lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (5): 360-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.018.
- [3] Mosca F, Colnaghi M, Fumagalli M. BPD: old and new problems [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24 Suppl 1: 80-82. DOI: 10.3109/14767058.2011.607675.
- [4] 刘国跃,陈森,耿慧,等.微小 RNA-21-5p 对大鼠高氧性急性肺损伤的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):23-27. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.006.
Liu GY, Chen M, Ji H, et al. Effect of microRNA-21-5p on hyperoxic acute lung injury in rats [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (1): 23-27. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.006.
- [5] Mayer J, Laine VJ, Rau B, et al. Systemic lymphocyte activation modulates the severity of diet-induced acute pancreatitis in mice [J]. *Pancreas*, 1999, 19 (1): 62-68. DOI: 10.1097/00006676-199907000-00010.
- [6] Osman MO, Kristensen JU, Jacobsen NO, et al. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotizing pancreatitis in rabbits [J]. *Gut*, 1998, 43 (2): 232-239.
- [7] Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation [J]. *Chest*, 1999, 116 (1 Suppl): 9S-15S. DOI: 10.1378/chest.116.suppl.1.9S-a.
- [8] Tauseef M, Knezevic N, Chava KR, et al. TLR4 activation of TRPC6-dependent calcium signaling mediates endotoxin-induced lung vascular permeability and inflammation [J]. *J Exp Med*, 2012, 209 (11): 1953-1968. DOI: 10.1084/jem.20111355.
- [9] 伊桐凝,张锦,单海燕.高糖诱导人脐静脉内皮细胞衰老过程中活性氧和一氧化氮合酶/一氧化氮系统的变化[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(5):275-277. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.008.
Yi TN, Zhang J, Shan HY. The change of active oxygen and nitric oxide synthase/nitric oxide system in the process of high sugar induction of human umbilical vein endothelial cell senescence [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2009, 16 (5): 275-277. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.008.
- [10] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (7): 1723-1729. DOI: 10.1164/ajrcm.163.7.2011060.
- [11] Xiao W, Peng Y, Liu Y, et al. HSCARG inhibits NADPH oxidase activity through regulation of the expression of p47phox [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e59301. DOI: 10.1371/journal.pone.0059301.
- [12] Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53 (1): 135-159.
- [13] 陈红光,谢克亮,韩焕芝,等.氢气对肺损伤的保护效应及其机制研究进展[J].中华危重病急救医学,2011,23(11):696-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.11.019.
Chen HG, Xie KL, Han HZ, et al. The research progress of hydrogen on the protective effect and its mechanism of lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2011, 23 (11): 696-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.11.019.
- [14] 王宇辉,陈森,吴艳,等.血红素加氧酶-1 对大鼠 II 型肺泡上皮细胞凋亡及水通道蛋白-1 表达的影响[J].中华危重病急救医学,2013,25(6):351-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.009.
Wang YH, Chen M, Wu Y, et al. The effect of heme oxygenase-1 on apoptosis and aquaporin-1 expression in type II primary alveolar epithelial cells in rat [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (6): 351-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.009.
- [15] 胡良冈,钱燕,龚永生,等. SPF 级新生大鼠高氧肺损伤模型的建立[J].中国实验动物学报,2008,16(6):441-444. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2008.06.010.
Hu LG, Qian Y, Gong YS, et al. High oxygen lung injury model set up in SPF newborn rats [J]. *Chin J Exp Anim*, 2008, 16 (6): 441-444. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2008.06.010.
- [16] 郑润璞,王良荣,赵喜越,等.乌司他丁对肢体缺血再灌注性肺通气和氧合功能的影响[J].温州医科大学学报,2010,40(1):36-38. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2138.2010.01.010.
Zheng LP, Wang LR, Zhao XY, et al. The influence of Ulinastatin on lung ventilation and oxygenation function of limb ischemia reperfusion [J]. *J Wenzhou Med Coll*, 2010, 40 (1): 36-38. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2138.2010.01.010.
- [17] 王晓虹,陈源汉,李志莲,等.急性肺损伤患者合并急性肾损伤的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2015,27(5):375-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.011.
Wang XH, Chen YH, Li ZL, et al. The risk factors analysis of acute lung injury patients with acute kidney injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (5): 375-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.011.
- [18] 郑叙锋,谢定雄,于涛.呼吸指数在 ARDS 诊断与治疗中的临床价值[J].甘肃科技,2003,19(8):119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2003.08.062.
Zheng XF, Xie DX, Yu T. The clinical value of breathing index in ARDS diagnosis and treatment [J]. *Gansu Sci Technol*, 2003, 19 (8): 119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2003.08.062.
- [19] 白雪梅,王莹,李璧如.呼吸指数及氧合指数的监测在儿童急性呼吸窘迫综合征中的应用[J].中国小儿急救医学,2006,13(2):126-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.02.012.
Bai XM, Wang Y, Li BR. The application of breathing and oxygenation index monitoring in children acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2006, 13 (2): 126-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.02.012.
- [20] 张向峰,朱光发,刘双,等.基质金属蛋白酶-2/9 及其组织抑制剂比例失衡在高氧所致急性肺损伤中的作用[J].中华危重病急救医学,2008,20(10):597-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.10.007.
Zhang XF, Zhu GF, Liu S, et al. The role of Matrix metalloproteinases-2/9 and its organization inhibitors imbalance in acute lung injury induced by high oxygen [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20 (10): 597-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.10.007.
- [21] Perkowski S, Scherpereel A, Murciano JC, et al. Dissociation between alveolar transmigration of neutrophils and lung injury in

- hyperoxia [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291 (5): L1050-1058. DOI: 10.1152/ajplung.00067.2006.
- [22] 王玲, 封志纯, 吕回. 血管内皮生长因子和血管生成素-1 在高氧诱导新生鼠支气管肺发育不良的表达及其对肺发育的影响 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30 (4): 525-528. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.04.008.
- Wang L, Feng ZC, Lyu H. The influence of vascular endothelial growth factor and angiogenin - 1 in high oxygen induced newborn mice the expression of bronchial dysplasia and its lung development [J]. J Pract Med, 2014, 30 (4): 525-528. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.04.008.
- [23] 王琴, 董文斌, 车忠丽, 等. 内质网应激与高氧诱导早产大鼠肺损伤的作用 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32 (12): 1171-1175. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.12.24.
- Wang Q, Dong WB, Che ZL, et al. The role of endoplasmic reticulum stress and high oxygen induce lung injury in premature rats [J]. J Clin Pediatr, 2014, 32 (12): 1171-1175. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.12.24.
- [24] 马明明, 李岩, 朱委委, 等. 芹菜素对脂多糖致小鼠急性肺损伤的作用机制研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 170-174. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.003.
- Ma MM, Li Y, Zhu WW, et al. The mechanism of celery element on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (3): 170-174. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.003.

(收稿日期: 2015-09-24)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

国内部分基金项目名称的中英文对照翻译(一)

- | | |
|--|--|
| 1. 国家高技术研究发展计划(863 计划) | 13. 国家科技支撑计划 |
| National High-tech R&D Program of China (863 Program) | National Science and Technology Infrastructure Program |
| 2. 国家重点基础研究发展计划(973 计划) | 14. 中澳科学与研究基金 |
| National Basic Research Program of China (973 Program) | Australia-China Science and Research Fund |
| 3. “九五”国家科技攻关计划 | 15. 国家自然科学基金(面上项目; 重点项目; 重大项目) |
| National Key Technologies R&D Program of China during the 9th Five-Year Plan Period | National Natural Science Foundation of China (General Program; Key Program; Major Program) |
| 4. “十五”国家科技攻关计划 | 16. 国家杰出青年科学基金 |
| National Key Technology R&D Program of China during the 10th Five-Year Plan Period | National Science Foundation for Distinguished Young Scholars |
| 5. “九五”国家医学科技攻关基金资助项目 | 17. 国家杰出人才科学基金 |
| National Medical Science and Technique Foundation during the 9th Five-Year Plan Period | Chinese National Science Foundation for Outstanding Scholarship |
| 6. 国家重点基础研究专项基金 | 18. 国家自然科学基金国际合作与交流项目 |
| Special Foundation for State Major Basic Research Program of China | NSFC Projects of International Cooperation and Exchanges |
| 7. 国家科技攻关项目 | 19. 海外及港澳学者合作研究基金 |
| National Programs for Science and Technology Development of China | Joint Research Fund for Overseas Chinese Scholars and Scholars in Hong Kong and Macao Young Scholars |
| 8. 国家科技基础条件平台建设项目 | 20. 外国青年学者研究基金 |
| National R&D Infrastructure and Facility Development Program of China | Researched for International Young Scientists |
| 9. 国际科技合作重点项目 | 21. 国家自然科学基金创新研究群体科学基金 |
| Key Program for International Science and Technology Cooperation Projects of China | Science Fund for Creative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China |
| 10. 国家科技重大专项 | 22. 国家自然科学基金国家基础科学人才培养基金 |
| National Science and Technology Major Project of China | Fund for Fostering Talents in Basic Science of the National Natural Science Foundation of China |
| 11. 国家重点实验室发展项目 | 23. 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目 |
| State Key Laboratories Development Program of China | Funds for International Cooperation and Exchange of the National Natural Science Foundation of China |
| 12. 基础研究重大项目前期研究专项 | 24. 国家自然科学基金联合基金 |
| Special Program for Key Basic Research of China | Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China |