·论著·

内毒素诱导 ARDS 对大鼠右心功能的影响

马绍磊　王宇杰　左祥荣　姚静　曹权

210009 江苏南京，南京医科大学第一附属医院重症医学科（马绍磊、王宇杰、左祥荣、曹权），心脏科（姚静）

通讯作者：左祥荣，Email：13913979197@139.com

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.003

【摘要】 目的 探讨气道内滴注内毒素诱导的急性呼吸窘迫综合征（ARDS）对大鼠右心功能的影响。**方法** 将 60 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为生理盐水（NS）对照组和脂多糖（LPS）模型组，每组 30 只。采用气管切开后经气道内滴注 LPS 10 mg/kg 建立 ARDS 大鼠模型；NS 对照组给予等量 NS。观察两组大鼠生存情况；分别于处理后 6 h 和 12 h 进行超声心动图检查，评估大鼠右心功能；然后放血处死大鼠，留取右心和肺组织，计算肺湿 / 干重（W/D）比值；苏木素 - 伊红（HE）染色后观察大鼠心、肺组织病理学改变，并计算肺损伤病理评分。**结果** NS 对照组无动物死亡；LPS 模型组 6 h 死亡 3 只，12 h 死亡 4 只。气道内滴注 LPS 后 6 h 大鼠即存在肺损伤表现，12 h 出现肺不张和透明膜形成等典型的 ARDS 病理学改变；而 NS 对照组大鼠肺组织无明显异常。与 NS 对照组相比，LPS 模型组 12 h 肺 W/D 比值和肺损伤病理评分显著升高〔肺 W/D 比值：7.69±1.02 比 4.14±0.48，肺损伤病理评分（分）：8.26±2.12 比 1.32±0.94，均 $P<0.01$〕。超声心动图检查显示，随 LPS 诱导时间延长，大鼠右心功能出现明显异常，表现为肺动脉内径（PAD）和右室舒张期末内径（RVDd）增加，肺动脉最大血流速度（PAVmax）、肺动脉最大压力（PAmaxPG）、肺动脉加速时间（PAAT）、三尖瓣环收缩位移（TAPSE）下降，12 h 与 NS 对照组比较差异有统计学意义〔PAD（mm）：2.84±0.31 比 2.11±0.37，RVDd（mm）：4.18±0.71 比 3.17±0.40，PAVmax（mm/s）：704.00±145.13 比 809.59±120.48，PAmaxPG（mmHg，1 mmHg=0.133 kPa）：2.07±0.88 比 2.73±0.76，PAAT（ms）：23.80±4.87 比 30.01±3.02，TAPSE（mm）：2.48±0.45 比 3.56±0.40，均 $P<0.01$〕。右心室组织病理学观察显示，LPS 模型组大鼠 6 h 可见心肌细胞排列紊乱及散在炎性细胞；12 h 可见心肌细胞退变、结构破坏及较多炎性细胞。**结论** 气道内滴注 LPS 诱导 ARDS 12 h 可导致大鼠右心功能障碍。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征；　内毒素；　大鼠；　右心功能障碍；　急性肺源性心脏病

基金项目：国家自然科学基金（81200159）；江苏省“六大人才高峰”项目（2012-WS-028）；江苏省“青年医学人才”项目（QNRC2016557）；江苏高校优势学科建设工程资助项目（JX10231801）

Effects of acute respiratory distress syndrome induced by endotoxin on the right ventricular function in rats

Ma Shaolei, Wang Yujie, Zuo Xiangrong, Yao Jing, Cao Quan

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China (Ma SL, Wang YJ, Zuo XR, Cao Q); Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China (Yao J)

Corresponding author: Zuo Xiangrong, Email: 13913979197@139.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of acute respiratory distress syndrome (ARDS) induced by endotoxin on the right ventricular function in rats. **Methods** Sixty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal saline (NS) control group and lipopolysaccharide (LPS) model group with 30 rats in each group. The rat model of ARDS was reproduced by intratracheal instillation of LPS 10 mg/kg after tracheotomy, and the rats in NS control group was intratracheally given the same volume of NS instead of LPS. The survival of rats in each group was observed. Right ventricular function was evaluated by echocardiography at 6 hours and 12 hours after instillation of LPS or NS respectively. Then the rats were sacrificed by bloodletting, and the right heart and lung tissue were harvested. The lung wet/dry weight (W/D) ratio was assessed. The pathological changes in cardiopulmonary tissue in rats were observed with hematoxylin and eosin (HE) strain, and the pathological score of lung injury was calculated. **Results** There was no animal death in NS control group. In LPS model group, there were 3 rats dead at 6 hours, and 4 dead at 12 hours. The pathological manifestations of lung injury were found at 6 hours after instillation of LPS, and the marked pathological changes of ARDS, such as atelectasis and hyaline membranes were observed at 12 hours. There was no obvious abnormality in the lung tissue of the NS control group. Compared with the NS control group, the 12-hour lung W/D ratio and the lung injury pathological score in the LPS model group were significantly increased (lung W/D ratio: 7.69±1.02 vs. 4.14±0.48, lung injury pathological score: 8.26±2.12 vs. 1.32±0.94, both $P<0.01$). Echocardiography showed that the right heart function of rats was significantly abnormal with the prolongation of LPS induction time, which showed that pulmonary arterial diameter (PAD) and right ventricular diastolic diameter (RVDd) were increased, maximum blood flow velocity of pulmonary artery (PAVmax), maximum pulmonary artery pressure gradient (PAmaxPG),

pulmonary artery acceleration time (PAAT) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) were decreased, with significant differences at 12 hours as compared with those of NS normal group [PAD (mm): 2.84±0.31 vs. 2.11±0.37, RVDd (mm): 4.18±0.71 vs. 3.17±0.40, PAVmax (mm/s): 704.00±145.13 vs. 809.59±120.48, PAmaxPG (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 2.07±0.88 vs. 2.73±0.76, PAAT (ms): 23.80±4.87 vs. 30.01±3.02, TAPSE (mm): 2.48±0.45 vs. 3.56±0.40, all $P < 0.01$]. Pathological examination showed that the cardiac tissue in the LPS model group showed disorder of myocardial cells and scattered inflammatory cells at 6 hours, and cardiomyocyte degeneration, structural destruction and inflammatory cells were found at 12 hours. **Conclusion** ARDS induced by instillation of LPS at 12 hours causes right ventricular dysfunction in rats.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Endotoxin; Rat; Right ventricular dysfunction; Acute cor pulmonale

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81200159); "Six Talent Peaks" Project in Jiangsu Province (2012-WS-028); "Youth Medical Talent" Project in Jiangsu Province (QNRC2016557); Jiangsu University of Science and Engineering Project (JX10231801)

急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是临床上常见的危重症，具有高致残率和高病死率的特点[1]，严重危害人类的健康和生命[2]。近年来对 ARDS 的认识不断深入、治疗手段不断增多，但其病死率仍高达 40%～50%[3-4]。研究表明，有相当数量的 ARDS 患者合并急性肺源性心脏病（ACP）[5-8]，且 ACP 的发生与病死率独立相关[9]。目前对 ARDS 相关性 ACP 的认识主要来自临床观察研究。建立有效的动物模型对于深入研究 ARDS 相关性 ACP 的发病机制、病理生理及其防治具有重要作用。本研究旨在从超声心动图和病理学改变两个方面观察 ARDS 对右心功能的影响，建立内毒素诱导的 ARDS 相关性 ACP 动物模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物：清洁级雄性 SD 大鼠 60 只，体重（200±20）g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，动物合格证号：SCXK（京）2016-0011，所有大鼠在 SPF 级动物房适应性饲养 3 d 后进行实验。

1.2 实验动物分组及 ARDS 模型的建立：将大鼠按照随机数字表法分为生理盐水（NS）对照组和脂多糖（LPS）模型组，每组 30 只。腹腔注射 5% 水合氯醛 350 mg/kg 麻醉大鼠后，气管切开，置入导管并固定。LPS 模型组用 1 mL 注射器按 10 mg/kg 吸取 10 g/L 的 LPS（血清型为 O111：B4，美国 Sigma 公司），NS 对照组吸取等量 NS，均补足液体总量至 0.5 mL，经气管切开导管缓慢注入气管内，将大鼠倒立并旋转数次，使液体在双肺内均匀分布。两组分别于 6 h 和 12 h 各取 15 只大鼠进行超声心动图检查。

本实验中动物处置方法符合动物保护、福利及伦理原则，并经过南京医科大学实验动物伦理委员会批准（审批号：IACUC-1704019）。

1.3 多普勒超声心动图检查[10]：采用美国通用公司 Vivid Dimension 7 超声诊断仪配备的 10 S 超声探头（中心频率 10 MHz，最大频率 11.5 MHz）对大鼠心脏进行经胸检查，图像深度调整为 2～4 cm。分别以大鼠心电图的 QRS 波和 T 波作为收缩期和舒张期的标志，结合图像上二尖瓣的开闭进行各房室数据的测量。于右心长轴上测量大鼠肺动脉内径（PAD）、肺动脉最大血流速度（PAVmax）、肺动脉最大压力（PAmaxPG）、肺动脉加速时间（PAAT）、三尖瓣环收缩位移（TAPSE）、右室舒张期末内径（RVDd）等指标，均测量 3 次取平均值。

1.4 标本采集及指标检测方法：于超声心动图检查后放血处死大鼠，开胸取肺脏、心脏进行病理学观察及指标检测。

1.4.1 肺湿 / 干重（W/D）比值的测定：取右肺下叶，称湿重（W），然后在 65 ℃恒温箱内烘干 72 h 至恒重，称干重（D），计算肺 W/D 比值。

1.4.2 肺组织病理学观察及肺损伤病理评分：取右肺中叶，10% 中性甲醛固定 12 h，常规石蜡包埋，制作厚度为 4 μm 的切片，苏木素－伊红（HE）染色后，光镜下观察病理学改变。采用 Smith 肺损伤病理评分体系，根据肺水肿、肺泡和间质细胞浸润、肺泡和间质出血、肺不张及透明膜形成 5 项指标分别进行 0～4 分半定量分析，总分即为肺损伤病理评分[11]。

1.4.3 右心室大体及病理学观察：取心脏观察形态后分离右心室，10% 中性甲醛固定 12 h，常规石蜡包埋，制作厚度为 4 μm 的切片，HE 染色后，光镜下观察病理学改变。

1.5 统计学方法：应用 Graphpad Prism v 7.0 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验，正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析，方差齐时两两比较采用 LSD 检验，方差不齐时采用 Tamhane *T2* 检验。计数资料以频数表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 生存情况：NS 对照组无动物死亡。LPS 模型组 6 h 有 3 只大鼠死亡，与 NS 对照组相应时间点比较差异无统计学意义（$P=0.07$）；而 12 h 死亡 4 只，明显多于 NS 对照组相应时间点（$P=0.03$）。

2.2 ARDS 模型的判定

2.2.1 活体及大体标本观察：LPS 模型组大鼠气道内注射 LPS 后 1 h 即出现呼吸急促、呼吸加深等呼吸窘迫症状。大体观察显示，注射 LPS 6 h 大鼠肺脏外观有散在出血点；12 h 肺脏有明显片状出血，全肺显著充血。NS 对照组大鼠无上述改变。

2.2.2 肺 W/D 比值（表 1）：LPS 模型组大鼠肺 W/D 比值随 LPS 诱导时间延长呈升高趋势，6 h 和 12 h 肺 W/D 比值均明显高于 NS 对照组相应时间点，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。

表 1　两组大鼠各时间点肺 W/D 比值及肺损伤病理评分变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	动物数（只）	肺 W/D 比值	肺损伤病理评分（分）
NS 对照组	6 h	15	4.08±0.50	1.29±0.90
	12 h	15	4.14±0.48	1.32±0.94
LPS 模型组	6 h	12	4.85±1.10[a]	2.92±3.02[b]
	12 h	11	7.69±1.02[bc]	8.26±2.12[bc]

注：肺 W/D 比值为肺湿 / 干重比值，NS 为生理盐水，LPS 为脂多糖；与 NS 对照组同期比较，[a]$P<0.05$，[b]$P<0.01$；与本组 6 h 比较，[c]$P<0.01$

2.2.3 肺组织病理学改变及肺损伤病理评分（表 1；图 1）：NS 对照组肺组织无明显异常。LPS 模型组大鼠 6 h 肺间质充血水肿，肺泡腔内可见少量炎性细胞浸润；12 h 肺水肿明显，可见肺泡腔内渗出和炎性细胞浸润，肺泡、间质出血，肺泡结构破坏、肺泡间隔增宽，肺不张和透明膜形成。定量分析显示，LPS 模型组大鼠肺损伤病理评分随 LPS 诱导时间延长呈升高趋势，6 h 和 12 h 肺损伤病理评分均明显高于 NS 对照组相应时间点，差异均有统计学意义（均 $P<0.01$）。

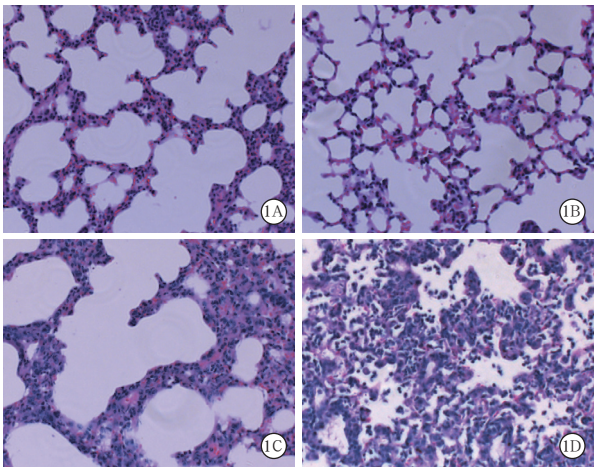

图 1　光镜下观察两组大鼠各时间点肺组织病理学改变　生理盐水（NS）对照组 6 h（A）和 12 h（B）肺组织结构完整，肺泡结构清晰，无炎性细胞浸润。脂多糖（LPS）模型组 6 h（C）可见肺泡间隔增厚，间质炎性细胞浸润；12 h（D）可见大量炎性细胞浸润，肺泡腔内透明膜形成　HE 染色　中倍放大

2.3 ARDS 对右心室的影响

2.3.1 右心室超声心动图参数（表 2）：随 LPS 诱导时间延长，大鼠 PAD 和 RVDd 呈逐渐增加趋势，PAVmax、PAmaxPG、PAAT、TAPSE 均呈逐渐下降趋势。与 NS 对照组相应时间点比较，LPS 模型组大鼠 6 h 时仅 PAAT 明显缩短（$P<0.05$），PAD、RVDd 稍有增加，TAPSE 略有减小，但差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）；12 h 时 PAD 和 RVDd 均明显升高，PAVmax、PAmaxPG、PAAT 和 TAPSE 均明显降低（均 $P<0.01$）。

2.3.2 右心室大体观察及病理学改变（图 2）：LPS 模型组大鼠右心室大体标本可见心肌组织松弛，弹性下降；而 NS 对照组无上述改变。病理学观察显示，NS 对照组心肌细胞排列整齐、大小一致、染色均匀，无明显炎性细胞浸润。LPS 模型组 6 h 心肌细胞增大不明显，有少量炎性细胞浸润，可见少量红细胞聚集；12 h 心肌细胞退变，排列不整齐，大小不一致，心肌结构破坏，胞质淡染，可见较多炎性细胞。

表 2　两组大鼠各时间点右心室超声心动图参数的变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	动物数（只）	PAD（mm）	PAVmax（mm/s）	PAmaxPG（mmHg）	PAAT（ms）	TAPSE（mm）	RVDd（mm）
NS 对照组	6 h	15	2.06±0.38	816.51±121.37	2.69±0.87	28.77±2.89	3.49±0.37	3.25±0.32
	12 h	15	2.11±0.37	809.59±120.48	2.73±0.76	30.01±3.02	3.56±0.40	3.17±0.40
LPS 模型组	6 h	12	2.13±0.40	850.60± 92.94	2.92±0.60	26.00±5.40[b]	3.48±0.65	3.25±0.39
	12 h	11	2.84±0.31[ac]	704.00±145.13[ac]	2.07±0.88[ac]	23.80±4.87[c]	2.48±0.45[ac]	4.18±0.71[ac]

注：NS 为生理盐水，LPS 为脂多糖，PAD 为肺动脉内径，PAVmax 为肺动脉最大血流速度，PAmaxPG 为肺动脉最大压力，PAAT 为肺动脉加速时间，TAPSE 为三尖瓣环收缩位移，RVDd 为右室舒张期末内径；1 mmHg=0.133 kPa；与本组 6 h 比较，[a]$P<0.01$；与 NS 对照组同期比较，[b]$P<0.05$，[c]$P<0.01$

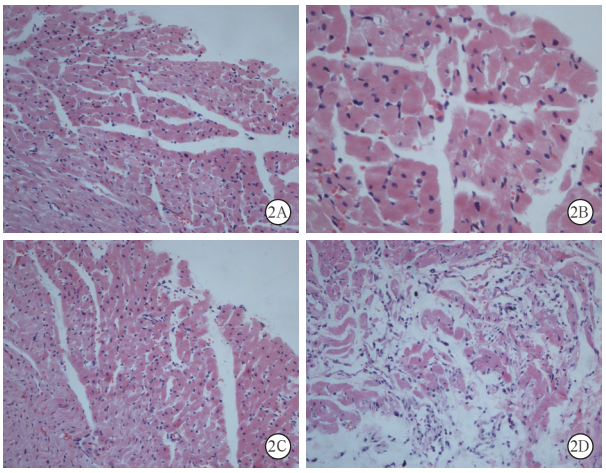

图 2 光镜下观察两组大鼠右心室组织病理学改变 生理盐水(NS)对照组 6 h(A)和 12 h(B)心肌细胞排列整齐,细胞核染色均匀、大小一致。脂多糖(LPS)模型组 6 h(C)心肌细胞排列稍紊乱,心肌细胞间散在炎性细胞;12 h(D)心肌细胞排列明显紊乱,正常结构消失 HE 染色 中倍放大

3 讨 论

气道内滴注 LPS 是诱导 ARDS 模型的常用方法之一[12-13]。研究表明,经气道内滴注 LPS 诱导的肺损伤及相关病理指标明显,比较符合 ARDS 模型要求,且该方法对动物全身毒副作用较小,死亡率较低[14]。本研究根据文献报道的方法[15-16]成功建立了 ARDS 模型。大体标本和病理学观察显示,经气道内滴注 LPS 6 h 大鼠即可出现肺损伤表现,12 h 可见肺不张、透明膜形成等 ARDS 的典型病理学改变,提示 ARDS 制模成功,与汤明杰等[14]研究结果相符。有文献报道,气道内滴注 LPS 0.1 ~ 8.0 mg/kg 后 4 ~ 12 h 即可发生肺损伤[17]。本研究采用气道内滴注 LPS 10 mg/kg,在 6 h 即可观察到肺损伤表现,12 h 出现典型的 ARDS 病理学改变,可能与 LPS 诱导剂量较大、大鼠损伤较重有关。

本研究超声心动图检查结果显示,随 LPS 诱导时间延长,大鼠右心功能出现明显障碍。LPS 诱导 6 h,大鼠 PAD、RVDd 扩大不明显,PAmaxPG 略有升高,PAAT 明显缩短;12 h 右心室扩大更加显著,PAAT 缩短更加明显。PAD、PAmaxPG 越大,提示肺动脉压力越高;而 PAAT 缩短则提示肺血管阻力(PVR)明显增加,肺动脉压力升高[18-19]。超声心动图测量的肺动脉压力有较好的临床价值,与心导管测量值具有很好的相关性[20]。TAPSE 反映右心室长轴运动状况[21-22]。研究证实,TAPSE 具有可重复性好、与右室射血分数(RVEF)相关性好等优点[23-24],其数值降低反映了大鼠右心收缩功能降低[17,22,25]。

本研究右心室病理学观察显示,LPS 可诱导心肌细胞损害,主要表现为心肌细胞增大、排列紊乱,间质有炎性细胞聚集,与赵邦术等[26]研究结果一致。本研究还显示,随着 LPS 诱导时间延长,ARDS 程度逐渐加重,大鼠心肌细胞损伤明显。有研究表明,炎症反应是导致心肌损伤的重要原因之一[26],这可能是右心功能障碍的基础。

ARDS 是临床上常见的以进行性低氧血症、呼吸窘迫为特征的疾病[27],不仅可导致肺泡上皮损伤,还可以导致肺循环血管内皮损伤[28]。主要机制包括:① 缺氧、炎性介质及缩血管物质导致肺血管收缩;② 间质性肺水肿导致肺血管受压;③ 内皮细胞损伤和肺泡结构破坏;④ 凝血功能障碍导致微血栓形成、肺小血管闭塞;⑤ 肺血管重塑导致 PVR 增加,引起肺动脉高压(PAH),右心后负荷增加,右心室功能不全甚至衰竭[29-30]。本研究通过建立经典的气道内滴注 LPS 诱导 ARDS 模型,尤其是 12 h 后,大鼠肺动脉压力和阻力增加,RVDd 扩大,收缩功能障碍。气管内滴注 LPS 对肺造成损伤,但对全身影响较小,从而证实了 ARDS 可以导致右心功能障碍,但具体的分子机制仍需研究。此外,机械通气是临床治疗 ARDS 的主要手段,有创机械通气也是诱导或加重右心功能不全的重要因素[31],在 ARDS 相关性 ACP 的发生发展中起重要作用[32],而本研究未考虑这一因素,需要进一步研究。

综上所述,本研究通过 LPS 气道内给药建立大鼠 ARDS 模型,应用超声心动图和病理学改变观察 ARDS 对右心功能的影响,证实内毒素诱导 ARDS 可造成右心功能障碍,但具体分子机制仍有待研究。

参考文献

[1] 王中华, 王首红, 郭伟新, 等. 中药四磨汤在急性呼吸窘迫综合征中的作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (6): 565-569. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.002.
Wang ZH, Wang SH, Guo WX, et al. A study on effect of traditional Chinese medicine Simo decoction on acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (6): 565-569. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.002.

[2] 吕向鹏, 丛竹凯, 李丹, 等. α-肾上腺素能受体在脓毒症致 ARDS 中的作用机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (1): 83-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.016.
Lyu XP, Cong ZK, Li D, et al. Effect mechanism of α-adrenoceptor on sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (1): 83-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.016.

[3] Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20 (1): 3-9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000057.

[4] Mason C, Dooley N, Griffiths M. Acute respiratory distress syndrome [J]. Clin Med (Lond), 2017, 17 (5): 439-443. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-5-439.

[5] Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure [J]. N Engl J Med, 1977, 296 (9): 476-480. DOI: 10.1056/NEJM197703032960903.

[6] Jardin F, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale [J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15 (1): 67-70. DOI: 10.1097/mcc.0b013e3283220ddd.

[7] Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (10): 1725-1733. DOI: 10.1007/s00134-013-2941-9.

[8] Lhéritier G, Legras A, Caille A, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (10): 1734-1742. DOI: 10.1007/s00134-013-3017-6.

[9] Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (10): 1725-1733. DOI: 10.1007/s00134-013-2941-9.

[10] Sjaastad I, Sejersted OM, Ilebekk A, et al. Echocardiographic criteria for detection of postinfarction congestive heart failure in rats [J]. J Appl Physiol (1985), 2000, 89 (4): 1445-1454. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.4.1445.

[11] Smith KM, Mrozek JD, Simonton SC, et al. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 1997, 25 (11): 1888-1897. DOI:10.1097/00003246-199711000-00030.

[12] Chen H, Bai C, Wang X. The value of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury model in respiratory medicine [J]. Expert Rev Respir Med, 2010, 4 (6): 773-783. DOI: 10.1586/ers.10.71.

[13] 曹志敏, 唐明美, 文强, 等. 内毒素所致急性肺损伤动物模型的研究进展 [J]. 实验动物科学, 2017, 34 (1): 62-65, 70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2017.01.014.
Cao ZM, Tang MM, Wen Q, et al. Research progress of endotoxin-induced ALI models [J]. Lab Animal Sci, 2017, 34 (1): 62-65, 70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2017.01.014.

[14] 汤明杰, 叶永山, 曹春琪, 等. 内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型的动态研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15 (1): 25-28. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.007.
Tang MJ, Ye YS, Cao CQ, et al. Study on dynamic model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. Prog Modern Biomed, 2015, 15 (1): 25-28. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.007.

[15] Hou S, Ding H, Lv Q, et al. Therapeutic effect of intravenous infusion of perfluorocarbon emulsion on LPS-induced acute lung injury in rats [J]. PLoS One, 2014, 9 (1): e87826. DOI: 10.1371/journal.pone.0087826.

[16] Lang S, Li L, Wang X, et al. CXCL10/IP-10 neutralization can ameliorate lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in rats [J]. PLoS One, 2017, 12 (1): e0169100. DOI: 10.1371/journal.pone.0169100.

[17] 焦光宇, 聂志伟, 刘春利, 等. 小剂量脂多糖气管内滴注制备急性肺损伤动物模型的探究 [J]. 中国实验动物学报, 2007, 15 (4): 292-295, 插 1. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2007.04.013.
Jiao GY, Nie ZW, Liu CL, et al. A rat model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. Acta Laborat Anim Sci Sinica, 2007, 15 (4): 292-295, insent 1. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2007.04.013.

[18] Sato T, Tsujino I, Ohira H, et al. Validation study on the accuracy of echocardiographic measurements of right ventricular systolic function in pulmonary hypertension [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2012, 25 (3): 280-286. DOI: 10.1016/j.echo.2011.12.012.

[19] Ahmad H, Mor-Avi V, Lang RM, et al. Assessment of right ventricular function using echocardiographic speckle tracking of the tricuspid annular motion: comparison with cardiac magnetic resonance [J]. Echocardiography, 2012, 29 (1): 19-24. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01519.x.

[20] 赵志伶, 杨夏末, 么改琦. 超声心动图在鉴别诊断急性呼吸窘迫综合征和急性心力衰竭中的价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (12): 1004-1006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.014.
Zhao ZL, Yang XM, Yao GQ. Value of echocardiography in the differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome and acute heart failure [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (12): 1004-1006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.014.

[21] 陈霞. 黄芪注射液促进肺动脉高压大鼠右心结构及功能改善的超声评估 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 23 (2): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2017.02.002.
Chen X. Ultrasound evaluation of Astragalus injection in improving right ventricular structure and function in rats with pulmonary arterial hypertension [J]. Chin J Biomed Eng, 2017, 23 (2): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2017.02.002.

[22] 王红鹊, 杨军, 白洋, 等. 超声心动图评价肺动脉高压大鼠右心结构和功能的动态变化 [J]. 中国医学影像技术, 2015, 31 (1): 3-8. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2015.01.001.
Wang HH, Yang J, Bai Y, et al. Evaluation of dynamic changing of the right heart structure and function in rats with pulmonary arterial hypertension by echocardiography [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2015, 31 (1): 3-8. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2015.01.001.

[23] Yoshiyuki R, Nakata TM, Fukayama T, et al. Pimobendan improves right ventricular myocardial contraction and attenuates pulmonary arterial hypertension in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension [J]. J Med Ultrason (2001), 2014, 41 (2): 173-180. DOI: 10.1007/s10396-013-0488-6.

[24] 米玉红. 右心室——从解剖、病生理到临床实践 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26 (8): 839-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.08.001.
Mi YH. Right ventricle: from dissection, disease physiology to clinical practice [J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26 (8): 839-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.08.001.

[25] 王旭, 王红鹊, 杨军, 等. 二维斑点追踪技术评价肺动脉高压大鼠左心室圆周运动的动态变化 [J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31 (1): 63-67. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2015.01.027.
Wang X, Wang HH, Yang J, et al. Assessing the dynamic changes of the left ventricular circumferential motion of pulmonary arterial hypertension rats using 2D speckle tracking imaging [J]. Chin J Ultr Med, 2015, 31 (1): 63-67. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2015.01.027.

[26] 赵邦术, 刘玲, 刘新伟. 烟酰胺磷酸核糖转移酶在内毒素致大鼠心肌损伤中的作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34 (6): 750-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.06.030.
Zhao BS, Liu L, Liu XW. Role of nicotinamide phosphoribosyltransferase in lipopolysaccharide-induced myocardial injury in rats [J]. Chin J Anesthesiol, 2014, 34 (6): 750-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.06.030.

[27] 陶一帆, 田方敏, 郭向阳, 等. 不同剂量脂多糖在不同作用时间下诱导小鼠急性肺损伤的效果评价 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 142-146. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.11.
Tao YF, Tian FM, Guo XY, et al. An evaluation of effects on induction of acute lung injury in mice by different doses of lipopolysaccharide and different durations [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 142-146. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.11.

[28] 潘纯, 邱海波. ALI/ARDS 肺动脉高压的发病机制和治疗策略 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9 (5): 549-551. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2010.05.029.
Pan C, Qiu HB. Mechanisms and treatments of pulmonary artery hypertension in ALI/ARDS [J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2010, 9 (5): 549-551. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2010.05.029.

[29] 张峰, 曹权, 左祥荣. 急性肺源性心脏病与急性呼吸窘迫综合征 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (3): 272-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.017.
Zhang F, Cao Q, Zuo XR. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (3): 272-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.017.

[30] 马绍磊, 王宇杰, 曹权, 等. ICU 急性右心室功能衰竭的治疗进展 [J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10 (3): 207-213. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.03.014.
Ma SL, Wang YJ, Cao Q, et al. Progress in the treatment of acute right ventricular failure in ICU [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2017, 10 (3): 207-213. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.03.014.

[31] 张子洲, 王佳佳, 黄建安, 等. 重症 H7N9 禽流感合并急性肺源性心脏病的临床特点分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (9): 822-827. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.011.
Zhang ZZ, Wang JJ, Huang JA, et al. The characteristics of acute cor pulmonale in critically ill patients with H7N9 influenza virus infection [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (9): 822-827. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.011.

[32] Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W, et al. The right ventricle in ARDS [J]. Chest, 2017, 152 (1): 181-193. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.019.

（收稿日期：2017-12-13）