·论著·

盐酸戊乙奎醚对 ARDS 大鼠炎性因子的影响

许惠仙　谢晶　类延娜　崔青松　金明根

133000 吉林延吉，延边大学附属医院重症医学科（许惠仙、类延娜、崔青松、金明根）；223600 江苏宿迁，宿迁市沭阳县中医院重症医学科（谢晶）

通讯作者：金明根，Email：jinmg@ybu.edu.cn

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.010

【摘要】 目的 探讨盐酸戊乙奎醚对油酸致急性呼吸窘迫综合征（ARDS）大鼠的抗炎作用。**方法** 按随机数字表法将 30 只成年雄性 SD 大鼠均分为对照组、模型组及治疗组。各组大鼠均经股静脉置管，对照组注入生理盐水 1.1 mL/kg；模型组注射 0.1 mL/kg 油酸后随即注入生理盐水 1.0 mL/kg；治疗组注入 0.1 mL/kg 油酸后随即注入 1.0 mL/kg 盐酸戊乙奎醚。制模后 3 h，对各组大鼠进行血气分析，计算氧合指数（PaO_2/FiO_2），用酶联免疫吸附试验（ELISA）测定血清白细胞介素（IL-1、IL-6）含量；处死大鼠取肺组织，计算肺湿 / 干重（W/D）比值，镜下观察肺组织形态学改变；用比色法测定超氧化物歧化酶（SOD）活性、丙二醛（MDA）含量；免疫组化法检测肺组织肿瘤坏死因子-α（TNF-α）表达。Pearson 相关分析肺 W/D 比值与各指标的相关性。**结果** 与对照组比较，模型组大鼠 PaO_2/FiO_2 明显下降，肺 W/D 比值明显升高，血清 IL-1、IL-6 水平及肺组织 MDA 含量显著升高，肺组织 SOD 活性明显下降；光镜下可见肺泡腔内大量渗出液、中性粒细胞和红细胞，肺泡间隔明显增宽、水肿；电镜下可见Ⅱ型肺泡上皮细胞板层小体变性、局部破坏及排空现象明显；免疫组化显示，肺组织 TNF-α 阳性表达明显增多。与模型组比较，治疗组 PaO_2/FiO_2 明显改善〔mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）：204.42±31.61 比 113.91±47.78，$P<0.05$〕，肺 W/D 比值明显降低（5.80±0.44 比 6.82±0.59，$P<0.01$），血清 IL-1、IL-6 水平及肺组织 MDA 含量明显下降〔IL-1（μg/L）：18.38±0.28 比 20.04±0.39，IL-6（μg/L）：12.64±0.67 比 14.28±1.33，MDA（nmol/mg）：3.95±0.28 比 5.17±0.29，均 $P<0.05$〕，肺组织 SOD 活性明显升高（U/mg：48.75±2.41 比 45.09±1.69，$P<0.01$），组织形态学及病理学改变明显减轻，肺组织中 TNF-α 阳性表达明显减少〔阳性细胞率：（25.80±3.44）% 比（38.82±3.59）%，$P<0.01$〕。**结论** 盐酸戊乙奎醚通过降低肺 W/D 比值，抑制氧化应激和炎症反应来有效改善油酸致 ARDS 大鼠的氧合、肺损伤及肺水肿程度。

【关键词】 盐酸戊乙奎醚；　急性呼吸窘迫综合征；　油酸；　氧化应激；　炎症反应

基金项目：吉林省科技发展计划项目（20160101185JC）；延边大学科技计划项目（延大科合字 2015 第 30 号）

Anti-inflammatory effects of penehyclidine hydrochloride on acute respiratory distress syndrome in rats

Xu Huixian, Xie Jing, Lei Yanna, Cui Qingsong, Jin Minggen

Department of Intensive Care Unit, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji 133000, Jilin, China (Xu HX, Lei YN, Cui QS, Jin MG); Department of Intensive Care Unit, Shuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suqian 223600, Jiangsu, China (Xie J)

Corresponding author: Jin Minggen, Email: jinmg@ybu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the anti-inflammatory effect of penehyclidine hydrochloride on oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) in rats. **Methods** According to randomize number table method, 30 adult male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into control group, model group and treatment group. Catheters were placed in femoral vein in each group. The control group was injected with 1.1 mL/kg physiological saline; the model group was injected with 0.1 mL/kg oleic acid and then injected with 1.0 mL/kg normal saline to establish ARDS model; the treatment group was injected with 0.1 mL/kg oleic acid and then injected with 1.0 mL/kg penehyclidine hydrochloride. At 3 hours after the model was established, blood gas analysis was carried out in each group, oxygenation index (PaO_2/FiO_2) was calculated, and the levels of serum interleukins (IL-1, IL-6) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Rats were sacrificed to harvest lung tissue, and the lung wet/dry ratio (W/D) was calculated; the morphological changes of lung tissue was observed under microscope; the superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) levels were detected by colorimetry; the expression of tumor necrosis factor-α (TNF-α) in lung tissue was detected by immunohistochemical method. The correlations between lung W/D ratio and various indicators were analyzed using Pearson correlation test. **Results** Compared with the control group, PaO_2/FiO_2 in model group was significantly decreased, lung W/D ratio was significantly increased, serum IL-1, IL-6 levels and lung tissue MDA content were significantly increased, lung tissue SOD activity was significantly decreased; the alveolar space was filled with exudate, neutrophils and red blood cells, and there were obvious edema and broadening in pulmonary interstitial and alveolar under light microscope; the type Ⅱ alveolar epithelial cells were partly destroyed, accompanied by lamellar body degeneration and emptying phenomenon under electron microscope; and immunohistochemistry showed that the positive expression of TNF-α in lung tissue was significantly increased. Compared with the model

group, PaO_2/FiO_2 in the treatment group was significantly improved [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 204.42±31.61 vs. 113.91±47.78, $P < 0.05$], the lung W/D ratio was significantly decreased (5.80±0.44 vs. 6.82±0.59, $P < 0.01$), serum IL-1, IL-6 levels and lung tissue MDA content were significantly decreased [IL-1 (μg/L): 18.38±0.28 vs. 20.04±0.39, IL-6 (μg/L): 12.64±0.67 vs. 14.28±1.33, MDA (nmol/mg): 3.95±0.28 vs. 5.17±0.29, all $P < 0.05$], the activity of SOD in lung tissue was significantly increased (U/mg: 48.75±2.41 vs. 45.09±1.69, $P < 0.01$), histological and pathological changes were significantly reduced, and the positive expression of TNF-α in lung tissue was significantly reduced [positive cell rate: (25.80±3.44)% vs. (38.82±3.59)%, $P < 0.01$]. **Conclusion** Penehyclidine hydrochloride can effectively improve the oxygenation, alleviate lung injury and reduce pulmonary edema in oleic acid induced ARDS rat by decreasing lung W/D ratio, inhibiting oxidative stress and inflammatory response.

【Key words】 Penehyclidine hydrochloride; Acute respiratory distress syndrome; Oleic acid; Oxidative stress; Inflammatory reaction

Fund program: Science and Technology Development Planning Project of Jilin Province (20160101185JC); Science and Technology Planning Project of Yanbian University (2015-30)

临床上抗胆碱能药物广泛应用于术前麻醉、内镜介入术中、抗感染性休克及缓解由交感神经兴奋导致的高血压、有机磷中毒、慢性阻塞性肺疾病等方面的治疗中[1]。肺部的急性微循环障碍与体内乙酰胆碱系统紧密相关，支气管和肺组织上主要分布M1和M3型胆碱受体。盐酸戊乙奎醚为我国自主研发的药物，是新型的M1、M3选择性抗胆碱能药物[2]。本实验中通过油酸诱导大鼠急性呼吸窘迫综合征（ARDS）模型，观察血清中部分炎性细胞因子及肺组织中抗氧化因子的变化，探讨盐酸戊乙奎醚对ARDS炎症反应的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂：成年雄性SD大鼠30只，体重（200±50）g，由延边大学实验动物中心提供〔许可证号：SCXK（吉）2014-007〕。油酸由天津市光复精细化工研究所提供；大鼠白细胞介素（IL-1、IL-6）酶联免疫吸附试验（ELISA）检测试剂盒由上海宸凛生物科技有限公司提供，超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）测试盒由上海江莱生物科技有限公司提供，肿瘤坏死因子-α（TNF-α）多克隆抗体由美国Santa Cruze公司提供，链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶（SABC）免疫组化染色试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供。

1.2 动物分组及处理：按随机数字表法将大鼠分为对照组、模型组和治疗组，每组10只。麻醉大鼠后，以一侧腹股沟韧带处作为术区常规消毒，股静脉置管，注入0.1 mL/kg油酸，随即注入1.0 mL/kg生理盐水制备ARDS模型；对照组则注入1.1 mL/kg的生理盐水。治疗组在注入0.1 mL/kg油酸后，随即注入1.0 mL/kg的盐酸戊乙奎醚。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准，并经延边大学附属医院医学伦理委员会审批（审批号：YBYY20153007）。

1.3 检测指标及方法：制模后3 h经股动脉采血，一部分用于血气分析，测定动脉血氧分压（PaO_2），计算氧合指数（PaO_2/FiO_2）；剩余血标本低温离心分离上清液，用ELISA法测定血清IL-1、IL-6含量。取血后处死大鼠，分离双肺，观察其大体变化。结扎左肺和右肺各肺叶，称左肺湿重和干重，计算湿/干重（W/D）比值。取右肺上叶，于4%多聚甲醛溶液固定24 h后石蜡包埋，5 μm厚切片，一部分经苏木素-伊红（HE）染色后光镜下观察肺组织病理学改变；另一部分用于TNF-α免疫组化检测，于光镜下每张切片随机取5个视野，用Image Pro Plus 6.0图像分析系统测定阳性染色面积，取均值。取右肺中叶组织100 mg，制备10%肺组织匀浆液，按试剂盒步骤采用比色法测定MDA含量和SOD活性。取右肺下叶切成1 mm×1 mm×1 mm大小，醋酸铀-枸橼酸铅双染，于电镜下观察肺组织超微结构改变。

1.4 统计学方法：使用SPSS 17.0软件处理数据。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验。肺W/D比值与各指标的相关性采用Pearson相关分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠一般情况、血气分析、肺W/D比值（表1）：制模后3 h，模型组大鼠呼吸频率加快，嘴唇明显发绀，部分大鼠咳出粉红色泡沫样痰；治疗组大鼠上述症状明显好转。与对照组比较，模型组PaO_2/FiO_2明显降低，肺W/D比值明显升高（均$P<0.05$）。与模型组比较，治疗组PaO_2/FiO_2明显升高，肺W/D比值明显降低（均$P<0.05$）。

2.2 光镜下观察肺组织病理学改变（图1）：对照组肺组织结构清晰，无形态学改变。模型组肺泡壁断裂，肺间质弥漫水肿，肺泡腔内大量炎性细胞浸润。与模型组比较，治疗组肺泡结构较为完整，肺泡萎陷程度显著减轻，肺泡腔及间质内渗出物明显较少。

表 1　盐酸戊乙奎醚治疗对 ARDS 大鼠 PaO_2/FiO_2、肺 W/D 比值的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	动物数（只）	PaO_2/FiO_2（mmHg）	肺 W/D 比值
对照组	10	379.47±23.45	5.07±0.56
模型组	10	113.91±47.78 [a]	6.82±0.59 [a]
治疗组	10	204.42±31.61 [bc]	5.80±0.44 [ad]

注：ARDS 为急性呼吸窘迫综合征，PaO_2/FiO_2 为氧合指数，肺 W/D 比值为肺湿 / 干重比值；1 mmHg=0.133 kPa；与对照组比较，[a]$P<0.01$，[b]$P<0.05$；与模型组比较，[c]$P<0.05$，[d]$P<0.01$

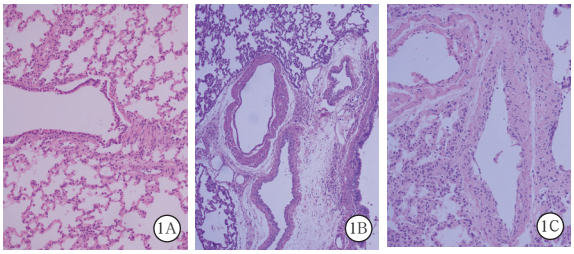

图 1　光镜下观察各组大鼠肺组织病理学改变　对照组（A）肺组织结构清晰，无水肿，无炎性细胞渗出；急性呼吸窘迫综合征（ARDS）模型组（B）肺泡间隔明显增宽，肺泡壁断裂，肺泡腔融合，肺间质弥漫水肿，肺泡腔内可见大量白细胞和红细胞浸润；盐酸戊乙奎醚治疗组（C）肺泡结构较为完整，肺泡轻度萎陷，肺泡腔及间质内渗出物较模型组明显减少　HE 染色　中倍放大

2.3　透射电镜下观察肺组织超微结构改变（图 2）：对照组Ⅱ型肺泡上皮细胞（AEC Ⅱ）超微结构无明显改变，细胞结构完整。模型组 AEC Ⅱ可见伪足消失，包膜断裂，胞质结构紊乱、空泡化严重，细胞器无法辨认。与模型组比较，治疗组 AEC Ⅱ板层小体排空减轻，空泡形成数量减少，体积较前减小。

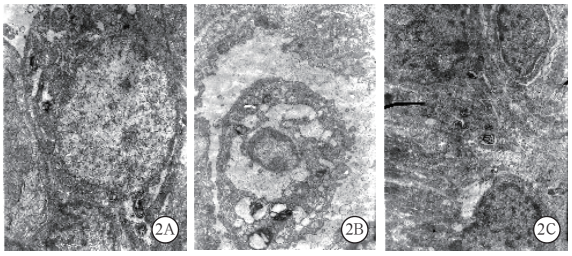

图 2　电镜下观察各组大鼠肺组织超微结构改变　对照组（A）Ⅱ型肺泡上皮细胞（AEC Ⅱ）结构完整，细胞膜完整，细胞器结构清晰可辨，核膜无断裂，核仁清晰；急性呼吸窘迫综合征（ARDS）模型组（B）AEC Ⅱ可见伪足消失，包膜断裂，胞质结构紊乱、多个板层小体内见空泡，微绒毛消失或明显减少，线粒体肿胀，嵴消失；盐酸戊乙奎醚治疗组（C）AEC Ⅱ板层小体排空减轻，空泡形成数量少，体积减小　醋酸铀 - 枸橼酸铅双染　×20 000

2.4　盐酸戊乙奎醚对抗氧化酶活性和炎性因子的影响（表 2）：与对照组比较，模型组肺组织 MDA 和血清 IL-1、IL-6 水平明显升高，肺组织 SOD 活性明显下降（均 $P<0.01$）。与模型组比较，治疗组肺组织 MDA 和血清 IL-1、IL-6 水平明显下降（均 $P<0.05$），肺组织 SOD 活性明显升高（$P<0.01$）。

表 2　盐酸戊乙奎醚治疗对 ARDS 大鼠肺组织 MDA 含量、SOD 活性以及血清 IL-1、IL-6 水平的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	动物数（只）	肺 MDA（nmol/mg）	肺 SOD（U/mg）	血 IL-1（μg/L）	血 IL-6（μg/L）
对照组	10	3.23±0.15	65.63±2.92	3.36±0.12	7.52±0.37
模型组	10	5.17±0.29 [a]	45.09±1.69 [a]	20.04±0.39 [a]	14.28±1.33 [a]
治疗组	10	3.95±0.28 [ab]	48.75±2.41 [ab]	18.38±0.28 [ac]	12.64±0.67 [ac]

注：ARDS 为急性呼吸窘迫综合征，MDA 为丙二醛，SOD 为超氧化物歧化酶，IL-1、IL-6 为白细胞介素 -1、-6；与对照组比较，[a]$P<0.01$；与模型组比较，[b]$P<0.01$，[c]$P<0.05$

2.5　盐酸戊乙奎醚对肺组织 TNF-α 表达的影响（图 3）：对照组肺组织仅有少量散在的 TNF-α 阳性细胞，阳性率为（4.09±1.20）%。模型组支气管黏膜肌肺组织中见大量 TNF-α 阳性细胞，阳性率〔（38.82±3.59）%〕明显高于对照组（$P<0.01$）。治疗组 TNF-α 阳性细胞较模型组明显减少，阳性率〔（25.80±3.44）%〕显著下降（$P<0.01$）。

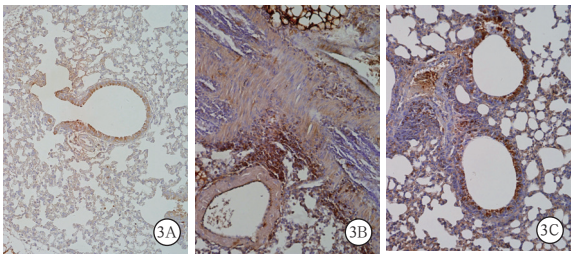

图 3　光镜下观察各组大鼠肺组织肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）阳性表达　TNF-α 阳性细胞为细胞核呈棕黄色染色。对照组（A）肺组织仅有少量散在分布的 TNF-α 阳性细胞，可见于支气管黏膜肌肺组织及血管内皮细胞；急性呼吸窘迫综合征（ARDS）模型组（B）支气管黏膜肌肺组织中可见大量 TNF-α 阳性细胞，呈弥漫性、片状或散在分布；盐酸戊乙奎醚治疗组（C）TNF-α 阳性细胞较模型组明显减少　免疫组化　低倍放大

2.6　相关性：ARDS 大鼠肺 W/D 比值与 PaO_2/FiO_2、肺组织 SOD 活性呈显著负相关（r 值分别为 –0.835、–0.742，均 $P<0.05$），与肺组织 MDA、血清 IL-1 和 IL-6 以及肺组织 TNF-α 阳性细胞率均呈显著正相关（r 值分别为 0.875、0.827、0.765、0.766，均 $P<0.05$）。

3　讨　论

ARDS 发生时肺微血管和肺实质损伤，肺泡毛细血管内皮通透性增加，肺组织中大量中性粒细胞浸润，肺泡壁增厚，形成肺水肿，全身氧输送障碍，呼吸频率加快，氧分压下降[3]。肺部的急性微循环障碍与体内乙酰胆碱系统紧密相关，抗胆碱能药物可对抗儿茶酚胺引起的血管痉挛，同时有较强的兴奋呼吸中枢的作用，其机制可能是通过抑制乙酰胆碱释放，抑制由迷走神经兴奋引起的血管痉挛，改善血管通透性[4]。有研究表明，盐酸戊乙奎醚可通过改变缺血 / 再灌注后炎性因子的表达，减轻急性全脑

缺血 / 再灌注损伤[5]；盐酸戊乙奎醚还能改善动脉血氧含量和微循环，通过降低静水压来减少肺微血管的渗漏，改善肺泡弥散功能[6]；盐酸戊乙奎醚还可降低血清及肺内 MDA 含量、升高 SOD 活性，有效减轻脂质过氧化损伤，并抑制微血管屏障损伤，从而减少肺通透性增加[7]。本研究结果也显示，应用盐酸戊乙奎醚治疗后 ARDS 大鼠氧合及肺水肿明显改善，肺组织破坏减轻。

肺脏局部强烈的氧化应激反应造成急性肺泡损害，并发展为 ARDS。SOD 不仅能对抗氧化，还能准确反映肺组织细胞的氧化损伤程度。MDA 含量可反映脂质过氧化的速率和强度，间接反映体内自由基的水平[8]。肺是富含脂质的器官，容易受到氧自由基的攻击，形成脂质过氧化物，脂质过氧化物进一步分解又能导致细胞损伤[9]。本研究中 ARDS 模型大鼠肺组织中 SOD 活性明显降低，MDA 含量明显升高；而给予盐酸戊乙奎醚干预后，肺组织 SOD 活性升高及 MDA 含量下降。说明盐酸戊乙奎醚可通过抗氧化、抑制脂质过氧化作用对 ARDS 大鼠的肺组织发挥保护作用。

氧化与炎症在维持机体稳态的免疫反应过程中密切相关[10]。ARDS 时有大量细胞因子和促炎介质形成，使炎症反应进一步放大。TNF-α 和 IL-1 是引起 ARDS 最重要的促炎细胞因子，其可刺激内皮细胞产生内皮素及一氧化氮（NO），TNF-α 反过来刺激周围细胞产生具有募集中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞至肺泡腔的趋化因子，增加细胞黏附及促进更多的炎性介质生成，引发级联反应致肺泡毛细血管膜破坏；IL-1 可引起多种促炎因子的释放，募集多形核白细胞至肺泡腔，改变肺泡内皮-上皮屏障的通透性和液体转运[11-13]。本研究中油酸致 ARDS 模型大鼠血清 IL-1、IL-6 水平明显增加，肺组织中 TNF-α 表达增加；而盐酸戊乙奎醚干预后上述促炎因子水平均较模型组降低。提示盐酸戊乙奎醚可通过降低促炎因子水平来发挥抗炎作用。

综上所述，本实验结果表明，盐酸戊乙奎醚能降低油酸致 ARDS 大鼠肺 W/D 比值、MDA 含量，改善氧合和 SOD 活性，抑制中性粒细胞浸润，降低血清 IL-1、IL-6 水平，减少肺组织中 TNF-α 阳性表达，清除氧自由基，有利于减轻肺水肿及肺组织损伤的程度，可能是通过降低氧自由基活性及炎性因子的活化，改善血管通透性，减少肺腺体分泌物等，从而改善氧合作用的。

参考文献

[1] 李会星，祖生洲，吕少诚，等. 山莨菪碱联合新斯的明对大鼠胆肠吻合术后肝组织炎症反应的影响 [J]. 解放军医学院学报，2016, 37 (9): 997-1000. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.09.021.
Li HX, Zu SZ, Lyu SC, et al. Effect of anisodamine combined with neostigmine on postoperative hepatic tissue inflammation of rats undergoing choledochojejunostomy [J]. Acad J Chin PLA Med, 2016, 37 (9): 997-1000. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.09.021.

[2] 蔡大升，裴凌. 盐酸戊乙奎醚的作用机制及临床应用 [J]. 军医进修学院学报，2008, 29 (2): 152-154. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1139.2008.02.028.
Cai DS, Pei L. The mechanism and clinical application of penehyclidine hydrochloride [J]. Aca J PLA Postgrad Med Sch, 2008, 29 (2): 152-154. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1139.2008.02.028.

[3] 胡军涛，潘熠平，陈显峰，等. 亚低温对急性呼吸窘迫综合征患者肺血管通透性的影响 [J]. 中华危重病急救医学，2016, 28 (9): 775-779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.002.
Hu JT, Pan YP, Chen XF, et al. Effects of mild hypothermia on pulmonary vascular permeability in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (9): 775-779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.002.

[4] Liu Z, Wang Y, Wang Y, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 35: 210-216. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.003.

[5] 李钢，陈旭. 盐酸戊乙奎醚对缺血再灌注损伤大鼠海马 CA1 区神经细胞及 TNF-α、IL-10 表达的影响 [J]. 中国临床研究，2018, 31 (1): 51-55. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.01.013.
Li G, Chen X. Effects of penehyclidine hydrochloride on the expression of TNF-α and IL-10 in the hippocampal CA1 region of rats with ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Clin Res, 2018, 31 (1): 51-55. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.01.013.

[6] 沈伟锋，吴洪海，于建新，等. 盐酸戊乙奎醚对内毒素致急性肺损伤的保护作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志，2006, 29 (9): 633-634. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2006.09.016.
Shen WF, Wu HH, Gan JX, et al. The protective effect of peneate hydrochloride on acute lung injury induced by endotoxin [J]. Chin J Tubere Respir Dis, 2006, 29 (9): 633-634. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2006.09.016.

[7] Perel A. Extravascular lung water and the pulmonary vascular permeability index may improve the definition of ARDS [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): 108. DOI: 10.1186/cc11918.

[8] 薄丽艳，李聪聪，金发光. 抗氧化治疗在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征中的应用进展 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志（电子版），2016, 9 (1): 80-81. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.016.01.022.
Bo LY, Li CC, Jin FG. Application of antioxidant therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J/CD]. Chin J Lung Disease, 2016, 9 (1): 80-81. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.01.022.

[9] Wang T, Hou W, Fu Z. Preventative effect of OMZ-SPT on lipopolysaccharide-induced acute lung injury and inflammation via nuclear factor-kappa B signaling in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485 (2): 284-289. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.090.

[10] 俞卓伟，保志军，阮清伟，等. 氧化应激 - 炎症 - 衰老及其与 ApoE 基因相关性研究进展 [J]. 生理学报，2013, 65 (3): 338-346. DOI:10.13294/j.aps.2013.03.005.
Yu ZW, Bao ZJ, Ruan QW, et al. Oxi-inflamm-aging and its association with the polymorphism of ApoE genes [J]. Acta Physol Sin, 2013, 65 (3): 338-346. DOI: 10.13294/j.aps.2013.03.005.

[11] 何流漾，郑建洲，夏蕾，等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学，2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
He LY, Zheng JZ, Xia L, et al. Research advances of the role of inflammatory responses in ARDS [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.

[12] Matthay MA, Song Y, Bai C, et al. The acute respiratory distress syndrome in 2013 [J]. Transl Respir Med, 2013, 1 (1): 10. DOI: 10.1186/2213-0802-1-10.

[13] Huang SR, Ma AY, Liu Y, et al. Effects of inflammatory factors including plasma tumor necrosis factor-α in the clinical treatment of acute respiratory distress [J]. Oncol Lett, 2017, 13 (6): 5016-5020. DOI: 10.3892/ol.2017.6090.

（收稿日期：2018-03-06）