

清肺承气汤对重症胰腺炎所致 ARDS 患者肺的局部免疫干预作用

张何为¹ 傅强¹ 巩传勇² 冉宇¹ 陈曦¹

¹天津市第四中心医院重症医学科,天津 300140; ²天津市南开医院重症医学科,天津 300102

通信作者:傅强,Email:13920864938@163.com

【摘要】 目的 探讨清肺承气汤对重症胰腺炎(SAP)所致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺的局部免疫干预作用。方法 选择天津市第四中心医院、天津市南开医院重症医学科收治的 25 例 SAP 所致 ARDS 患者,分为观察组 13 例和对照组 12 例。对照组参照指南要求进行液体复苏、机械通气、肾脏替代治疗、抑制胰腺分泌、抗感染、营养支持等治疗;观察组在对照组基础上给予清肺承气汤治疗。观察两组患者入院时与治疗 7 d 后的急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、呼吸机使用时间;治疗 3 d 后取支气管肺泡灌洗液(BALF),检测白细胞介素(IL-4、IL-6、IL-10)水平,同时检测患者肺泡巨噬细胞凋亡率。结果 两组患者入院时性别、年龄及 APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂ 均无统计学意义。经清肺承气汤治疗 7 d 后,观察组患者 APACHE II 评分(分:9.23±2.20 比 12.25±3.19)、呼吸机使用时间(d:4.23±1.24 比 6.75±1.77)显著低于对照组,PaO₂/FiO₂ [mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa):295.62±22.21 比 248.25±31.11] 显著高于对照组(均 P<0.01);与对照组比较,观察组患者 BALF 中 IL-4 (ng/L:2.46±0.26 比 0.74±0.16),IL-6 (ng/L:4.49±0.24 比 2.11±0.14) 水平显著升高(均 P<0.01),IL-10 水平显著降低(ng/L:0.37±0.16 比 1.24±0.31),肺泡巨噬细胞的凋亡率显著降低[(10.17±1.91)% 比 (15.78±2.35)%, P<0.01]。结论 清肺承气汤治疗 SAP 所致 ARDS 患者具有较好的临床疗效,能改善患者的 PaO₂/FiO₂、APACHE II 评分,减少呼吸机使用时间,通过抑制肺泡巨噬细胞的凋亡,调节肺脏炎症因子 IL-4、IL-6、IL-10 的分泌来改善 ARDS 患者的预后。

【关键词】 清肺承气汤; 重症胰腺炎; 急性呼吸窘迫综合征

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(15KG121)

DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.011

Local immune intervention effect of Qingfei Chengqi decoction on lungs of patients with acute respiratory distress syndrome caused by severe acute pancreatitis

Zhang Hewei¹, Fu Qiang¹, Gong Chuanyong², Ran Yu¹, Chen Xi¹

¹Department of Critical Care Medicine, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China; ²Department of Critical Care Medicine, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300102, China

Corresponding author: Fu Qiang, Email: 13920864938@163.com

【Abstract】 Objective To explore the local immune intervention effect of Qingfei Chengqi decoction on the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by severe pancreatitis. **Methods** In this study, 25 patients with ARDS caused by severe acute pancreatitis (SAP) were selected from department of critical care medicine of Tianjin Fourth Central Hospital and Tianjin Nankai Hospital, and divided into an observation group ($n = 13$ cases) and a control group ($n = 12$ cases). In the control group, according to the reference of guide, fluid resuscitation, mechanical ventilation, kidney replacement treatment, inhibition of pancreatic secretion, anti-infection, nutritional supportive treatment, etc. were given; in the observation group, based on the therapies of the control group, additionally, Qingfei Chengqi decoction was applied. On admission and 7 days after treatment, the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, oxygenation index (PaO₂/FiO₂) and ventilator time used of the two groups were observed; after treatment for 3 days, the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was taken to detect the interleukin (IL-4, IL-6, IL-10) levels and in the mean time, the rate of apoptosis of alveolar macrophages was examined. **Results** There were no statistical significant differences in age, gender distribution, APACHE II score and oxygenation index of the patients in the two groups on admission. After treatment with Qingfeichengqi decoction for 7 days, the APACHE II score (scores: 9.23±2.20 vs. 12.21±3.19) and ventilator use time (days: 4.23±1.24 vs. 6.75±1.77) of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the oxygenation index [mmHg (1 mmHg≈0.133 kPa): 295.62±22.21 vs. 248.25±31.11] was significantly higher than that of the control group (all $P < 0.01$); compared with the control group, the levels of IL-4 (ng/L: 2.46±0.26 vs. 0.74±0.16) and IL-6 (ng/L: 4.49±0.24 vs. 2.11±0.14) were significantly increased (both $P < 0.01$), while the level of IL-10 (ng/L: 0.37±0.16 vs. 1.24±0.31) and the apoptotic rate [(10.17±1.91)% vs. (15.78±2.35)%, $P < 0.01$] of alveolar macrophages were significantly decreased in the alveolar lavage fluid of the observation group. **Conclusions** Qingfei Chengqi decoction has a relatively good clinical therapeutic effect in patients with ARDS caused by SAP. It can improve the patient's oxygenation index and APACHE II score, reduce the time of ventilator use, adjust the inflammatory factors IL-4, IL-6 and IL-10 secretion and inhibit the

apoptosis of alveolar macrophages in the alveolar lavage fluid to improve the prognosis of ARDS patients.

【Key words】 Qingfei Chengqi decoction; Severe acute pancreatitis; Acute respiratory distress syndrome

Fund program: Tianjin Health Care Industry Key Research Program (15KG121)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.011

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致的胰酶在胰腺内被激活后,引起胰腺组织自身消化,甚至出现胰腺坏死所引发的炎症反应,组织学上表现为以腺泡细胞破坏为特征的疾病,由持续性器官衰竭合并感染性胰腺坏死逐渐转变为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1]。感染性和非感染性 SAP 均可诱发的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),其原因与免疫失衡密切相关^[2]。清肺承气汤由小承气汤与小陷胸汤组成,其中小承气汤由厚朴、枳实和大黄组成^[3];小陷胸汤由瓜蒌、黄连和半夏组成^[4]。两种方剂合用可起到清热化痰、轻下热结的作用,符合 SAP 的阳明热结所致 ARDS 的痰多喘息之证,但具体的免疫干预机制还未知。本研究回顾性分析用清肺承气汤治疗 SAP 所致 ARDS 患者的结果,探讨清肺承气汤对该类患者肺局部免疫干预的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2016 年 6 月至 2018 年 3 月于天津市第四中心医院、天津市南开医院重症医学科曾收治的 SAP 所致 ARDS 患者为研究对象。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 18~80 岁;② 满足 2012 年 ARDS 柏林诊断标准;③ SAP 诊断符合 2013 年《中国 AP 诊治指南》诊断标准;④ 需要气管插管及有创机械通气治疗的患者;⑤ 获得患者或其家属的知情同意,并签署知情同意书。

2012 年柏林 ARDS 诊断标准:① 已知损伤原因,新发或加重的呼吸系统症状,时间 ≤ 1 周;② 双肺浸润影不能完全由渗出性结节、肺不张和积液来解释;③ 呼吸系统症状不能由心力衰竭或液体过负荷解释,肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP) < 18 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa);④ 呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) ≥ 5 cmH₂O(1 cmH₂O ≈ 0.098 kPa)时,氧合指数(oxygenation index, PaO₂/FiO₂) ≤ 200 mmHg。

2013 年中国 AP 诊断标准:首先符合 AP 诊断标准,同时伴有持续性(> 48 h)的单个或多个器官功能衰竭,改良 Marshall 评分 ≥ 2 分^[5]。

1.1.2 排除标准:① 年龄 ≤ 18 岁或 ≥ 80 岁;② 合并

免疫缺陷性疾病、各类肝炎、严重心血管疾病、恶性肿瘤、终末期肝肾疾病以及外伤等;③ 近期使用过激素或免疫抑制剂;④ 患有慢性炎症性疾病(如血管炎、痛风、类风湿性关节炎等);⑤ 入院 24 h 内死亡者;⑥ 各种原因中途退出者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过天津市第四中心医院伦理委员会审查(伦理批件号:SZXLL-2015-030),患者或家属对治疗知情同意。

1.2 病例分组与治疗方法:本研究为回顾性研究,共纳入 ARDS 患者 25 例,按用药不同分为对照组(12 例)和观察组(13 例)。对照组参照 2013 年中国 AP 诊治指南进行液体复苏、机械通气、肾脏替代治疗、抑制胰腺分泌、抗感染、营养支持等治疗;观察组在对照组治疗基础上加用清肺承气汤(由大黄、枳实、厚朴、黄连、半夏、瓜蒌组成)治疗,中药颗粒每袋为 3 g,每次用 18 g,其中 6 g 溶于 100~200 mL 温水口服或胃管注入,12 g 溶于 400~500 mL 温水保留灌肠,每日 2 次。

1.3 支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)采集:取患者治疗前及治疗 3 d 后的 BALF,术前持续泵入镇静、镇痛药物,Richmond 躁动-镇静评分(Richmond agitation sedation scale, RASS) ≤ -3 分;2%利多卡因滴入气道麻醉,纤维支气管镜经气管导管进入,卡顿在某一选定的肺段支气管管口处;再次注入 2%利多卡因 3 mL 后,分次注入 37℃ 0.9%氯化钠肺泡灌洗,每次 25~50 mL;随后马上用负压吸引器吸引至 BALF 痰液收集瓶内,反复 4~6 次;用无菌纱布滤过回收液中的黏液,装入硅质容器中。离心取上清液,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤细胞。通过细胞计数板计数细胞,调整细胞浓度为 1×10^6 /mL,将细胞接种于 96 孔板,37℃、5% CO₂ 中培养。

1.4 观察项目:观察两组患者治疗前及治疗 7 d 后的 PaO₂/FiO₂、急性生理学与慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II),同时比较住院期间的呼吸机使用时间。治疗前及治疗 3 d 后取 BALF,微球检测法检测患者 BALF 中白细胞介素(interleukins, IL-4、IL-6、IL-10)水平,流式细胞术检测患者肺泡巨噬细胞的

凋亡情况。

1.4.1 细胞因子分泌检测:将 BALF 搅拌均匀,离心去除颗粒。将珠瓶涡旋 1 min 后加入 5 mL 珠溶液,涡旋 1 min 用移液枪将 50 μ L 溶液移入 96 孔板中,依次加入缓冲液、样品各 25 μ L,孵育后清洗磁珠,加入抗体后封闭磁珠,摇床上(20~25 $^{\circ}$ C)孵育 30 min;加入 50 μ L Streptavidin-PE,封闭磁珠,再次摇床上(20~25 $^{\circ}$ C)孵育 30 min;重悬磁珠,加入 120 μ L 缓冲液,封闭磁珠,再次摇床上(20~25 $^{\circ}$ C)孵育 30 min。在 Luminex 100/200 上将标准的期望浓度与每个标准生成的平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)做图,计算细胞因子质量浓度。

1.4.2 肺巨噬细胞凋亡检测:采集 BALF 后,用 0.25% 的胰蛋白酶消化,调整密度为 $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$,用振荡器重悬细胞,离心后弃上清,依次加入 195 μ L 膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-fluorescein isothiocyanate, Annexin V-FITC)和 5 μ L Annexin V-FITC 混匀并重悬细胞。加入 10 μ L 碘化丙啶(propidium iodide, PI)染色液混匀。室温避光孵育 20 min,立即用流式细胞仪检测凋亡细胞。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐时采用成组 t 检验,方差不齐时采用非参数秩和检验法检验;计数数据采用率或构成比表示,组间比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较(表 1):25 例 SAP 所致 ARDS 患者中对照组 12 例,男性 7 例、女性 5 例,年龄(54.08 \pm 7.27)岁;观察组 13 例,男性 7 例、女性 6 例,年龄(53.54 \pm 7.52)岁。两组患者的性别、年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组 APACHE II 评分比较(表 1):入院时两组 APACHE II 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 7 d 后,观察组 APACHE II 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组患者一般资料及治疗前后 APACHE II 评分比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	
		男性	女性		入院时	7 d 时
观察组	13	7	6	53.54 \pm 7.52	13.15 \pm 3.58	9.23 \pm 2.20 ^a
对照组	12	7	5	54.08 \pm 7.27	13.92 \pm 4.27	12.25 \pm 3.19
χ^2/t 值		0.051		0.184	0.485	2.770
P 值		0.821		0.856	0.699	0.011

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.3 两组 PaO₂/FiO₂ 和呼吸机使用时间比较(表 2):入院时两组 PaO₂/FiO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,观察组 PaO₂/FiO₂ 明显高于对照组($P < 0.01$)。与对照组比较,观察组住院期间呼吸机使用时间短于对照组($P < 0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后 PaO₂/FiO₂ 变化及呼吸机使用时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)		呼吸机使用时间(d)
		入院时	7 d 时	
观察组	13	206.85 \pm 25.68	295.62 \pm 22.21 ^a	4.23 \pm 1.24 ^a
对照组	12	203.50 \pm 26.14	248.25 \pm 31.11	6.75 \pm 1.77
t 值		-0.323	-4.409	4.163
P 值		0.750	<0.001	<0.001

注:1 mmHg \approx 0.133 kPa;与对照组比较,^a $P < 0.01$

2.4 两组 IL-4、IL-6、IL-10 水平及肺泡巨噬细胞的凋亡率比较(表 3):治疗 3 d 后,观察组 IL-4 和 IL-6 明显高于对照组,IL-10 则明显低于对照组(均 $P < 0.01$)。与对照组比较,治疗 3 d 后,观察组巨噬细胞的凋亡率明显低于对照组($P < 0.01$)。

3 讨论

ARDS 的发病机制较为复杂,全世界相关研究较多,目前国内外专家达成一致的观点为肺部免疫系统失衡及促炎和抗炎过程失衡,促炎和抗炎过程失衡是 ARDS 发病及病情加重的原因。还有研究发现,SAP 诱发 ARDS 机制与免疫失衡关系密切,而人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)可作为 SAP 免疫抑制的预测指标^[6]。本课题组前期的研究显示,SAP 患者可出现免疫抑制,从而导致 HLA-DR 下降,引起免疫抑制的 Treg 逐渐升高,还可以引起决定促炎/抗炎反应方向

表 3 两组患者治疗前后 IL-4、IL-6、IL-10 和肺泡巨噬细胞的凋亡率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-4 (ng/L)		IL-6 (ng/L)		IL-10 (ng/L)		肺泡巨噬细胞凋亡率(%)	
		入院时	治疗 3 后	入院时	治疗 3 d 后	入院时	治疗 3 d 后	治疗前	治疗 3 d 后
观察组	13	0.40 \pm 0.12	2.46 \pm 0.62 ^a	1.52 \pm 0.19	4.49 \pm 0.24 ^a	0.67 \pm 0.14	0.37 \pm 0.16 ^a	16.80 \pm 2.68	10.17 \pm 1.91 ^a
对照组	12	0.33 \pm 0.09	0.74 \pm 0.16	1.66 \pm 0.20	2.11 \pm 0.14	0.79 \pm 0.13	1.24 \pm 0.31	17.02 \pm 2.27	15.78 \pm 2.35
t 值		2.846	-9.311	-1.721	-29.589	-1.907	8.652	0.229	6.576
P 值		0.247	<0.001	0.099	<0.001	0.069	<0.001	0.821	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$

的 CD4⁺T 细胞 Th1/Th2 向着抗炎反应的方向发展；而清肺承气汤可以防止免疫反应过度抑制，适当提高免疫力，最终达到促炎和抗炎反应的平衡^[7]。何峰^[8]的研究发现，中性粒细胞分泌的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)可增加 SAP 患者肺泡毛细血管的渗漏，引发 ARDS，清肺承气汤可阻断 MMP-9 的分泌，降低 SAP 诱发的肺损伤。同样，肺泡巨噬细胞受到如脂多糖等毒素刺激被激活，激活后的巨噬细胞产生如巨噬细胞炎症蛋白 2(macrophage inflammatory protein 2, MIP-2)的趋化因子使中性粒细胞迁移至损伤的肺组织，这些中性粒细胞可分泌大量炎症介质，这些炎症介质可再次使肺泡巨噬细胞分泌炎症介质，并加速巨噬细胞的凋亡^[9]。值得注意的是，肺泡巨噬细胞的凋亡机制复杂^[10]，如果凋亡可以受到一定的抑制，肺部炎症反应则减轻。

在 ARDS 的炎症过程中，已经明确的炎症因子包括白细胞介素家族、肿瘤坏死因子、转化生长因子-β 等^[11]。IL-10 在 ARDS 早期属于促炎因子，增加促炎反应的同时，可产生一氧化氮，一氧化氮的增多可进一步加重 ARDS 患者病情^[12]。最新研究发现，早期的 IL-10 可以通过抑制骨髓干细胞向 II 型肺泡上皮细胞的转化来促进 ARDS 的进展^[13]。Liu 等^[14]通过观察对外源性 IL-4 治疗 ARDS 小鼠的结果，发现 BALF 中 M2 巨噬细胞显著增加，增加了肺组织的修复能力。IL-6 主要由 T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞分泌、合成并释放。IL-6 可激活中性粒细胞，引起肝脏分泌大量急性期蛋白质，促进炎症反应的激增^[15]。本研究提示清肺承气汤通过提高 IL-4 及降低 IL-10 的分泌，促进 M2 型巨噬细胞的生成，抑制 ARDS 早期的过度炎症反应，同时促进了肺组织修复，从而延缓了 ARDS 的病情进展。

巨噬细胞可快速有效识别凋亡细胞，并将其吞噬，在 ARDS 发病过程中，当机体受到内源性或外源性刺激，越来越多的巨噬细胞逐渐进入凋亡程序，肺泡巨噬细胞凋亡增多，使凋亡的中性粒细胞不能被及时吞噬，崩解的中性粒细胞逐渐增多，其细胞内容物、炎症介质等进入肺组织，进一步加重 ARDS。本研究显示，清肺承气汤治疗的 SAP 患者巨噬细胞凋亡率明显下降，充分保护了巨噬细胞，为减轻炎症反应起到了至关重要的作用。

综上所述，本研究通过观察清肺承气汤治疗 ARDS，证明了该药可以通过免疫调节及抑制巨噬细胞

凋亡的作用，明显改善肺功能，减少呼吸机使用时间，增加 PaO₂/FiO₂，改善了预后，为今后治疗 ARDS 提供了新的思路，再次证明了中西医结合治疗的优越性。但该研究存在样本量不足，且标本仅限于 BALF，还应增加对血液的炎症指标检测，进一步进行分子生物学研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 等. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (5): 1034-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.012.
- [2] 王映珍, 蒙雁飞, 马莉, 等. 胰腺炎相关 ARDS 的诊治进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (9): 1149-1152. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20210201-00188.
- [3] 陈华尧, 吴同启, 王克俭, 等. 通腑法治疗重症肺炎实热证的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (5): 279-282. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.007.
- [4] 施岚尔, 聂课朝, 张文婧, 等. 基于网络药理学的小陷胸汤治疗 2 型糖尿病的药理机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (4): 198-206. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200105.
- [5] 曾振国, 王飞, 张建国, 等. 保护性肺通气序贯肺复张治疗重症急性胰腺炎并发 ARDS 的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (5): 497-501. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.012.
- [6] 李静, 傅强, 余杨梓. 清肺承气颗粒对重症急性胰腺炎患者感染期免疫反应的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54 (8): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.08.003.
- [7] 许志平, 马红玲, 陈双峰, 等. 单核细胞人白蛋白 DR 抗原水平对急性胰腺炎患者病情程度评估的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 221-224. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2016.03.006.
- [8] 何峰. 自拟清肺承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎合并肺损伤的疗效及对免疫功能、HIF-1α 和 MMP-9 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27 (9): 1606-1609. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.09.028.
- [9] Widing CH, Pellegrini M, Larsson A, et al. The effects of positive end-expiratory pressure on transpulmonary pressure and recruitment-derecruitment during neurally adjusted ventilator assist: a continuous computed tomography study in an animal model of acute respiratory distress syndrome [J]. Front Physiol, 2019, 10: 1392. DOI: 10.3389/fphys.2019.01392.
- [10] 吕倩怡, 王德明. 肺巨噬细胞凋亡路径与急性肺损伤关系研究进展 [J]. 社区医学杂志, 2012, 10 (18): 51-54.
- [11] 顾兴, 金发光, 傅恩清, 等. 细胞因子在 ARDS 发病机制中的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7 (9): 1383-1386. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6273.2007.09.041.
- [12] Aisiku IP, Yamal JM, Doshi P, et al. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury [J]. Crit Care, 2016, 20: 288. DOI: 10.1186/s13054-016-1470-7.
- [13] Chen Z, Hu Y, Xiong T, et al. IL-10 promotes development of acute respiratory distress syndrome via inhibiting differentiation of bone marrow stem cells to alveolar type 2 epithelial cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (18): 6085-6092. DOI: 10.26355/eurev_201809_15947.
- [14] Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 1021. DOI: 10.1038/s41598-017-01225-1.
- [15] MacLaren R, Stringer KA. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27 (6): 860-873. DOI: 10.1592/phco.27.6.860.

(收稿日期: 2021-12-30)