

论著·实验研究

肺复张策略救治急性肺损伤 幼猪的实验研究

王玉¹ 陆铸今²

(1. 河南省人民医院儿科, 河南 郑州 450003; 2. 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102)

[摘要] **目的** 通过急性肺损伤(ALI)幼猪模型,研究肺复张策略(RM)的可行性和有效性,并探讨其对损伤后肺组织修复的影响。**方法** 健康幼猪12只,注射内毒素(LPS)成模后,随机分为常规潮气量通气组(CON组)和小潮气量联合RM通气组(RM组),观察8h,动态监测血液动力学、肺动态顺应性及血气分析指标,测定血浆、肺泡灌洗液中转化生长因子(TGF- β 1)浓度,实时荧光定量PCR法检测TGF- β 1在肺组织中的mRNA表达水平,并观察肺组织的病理学改变。**结果** 两组幼猪的心输出量和外周血管阻力指标差异无统计学意义;而RM组的血管外肺水指数在成模6h以后,肺血管通透性指数于成模8h时均较CON组明显下降($P < 0.05$);RM组的肺动态顺应性明显高于同时时间点的CON组($P < 0.05$);RM组PaO₂/FiO₂值于成模2h后明显高于CON组,而且RM组的肺泡-动脉氧分压差在成模2h后即明显下降($P < 0.05$);RM组血浆、肺泡灌洗液中TGF- β 1浓度及其在肺组织中的mRNA表达水平均低于相应CON组;RM组的肺泡扩张度明显高于CON组,而肺损伤评分明显下降($P < 0.05$)。**结论** RM可以改善ALI幼猪的气体交换和肺动态顺应性,且安全有效,能够扩张肺泡并减轻肺损伤程度,有助于改善损伤后的肺修复过程。

[中国当代儿科杂志,2012,14(2):134-138]

[关键词] 肺复张;机械通气;急性肺损伤;猪

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)02-0134-05

Recruitment maneuver in the treatment of young piglets with acute lung injury

WANG Yu, LU Zhu-Jin. Department of Pediatrics, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China (Lu Z-J, Email: zjlu@shmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the feasibility, efficiency and any benefits of recruitment maneuver (RM) in the facilitation of lung repair during recovery from ALI in acute lung injury (ALI) model of young piglets. **Methods** The piglet model of ALI was established by an intravenous injection of lipopolysaccharide (LPS). Twelve ALI piglets were randomly divided into two groups: conventional ventilation (CON) and RM with low tidal volume. Arterial blood gas, dynamic lung compliance (C_{dyn}) and systematic hemodynamics were monitored during the treatment. TGF- β 1 levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and plasma were measured. The mRNA expression of TGF- β 1 in the lungs was assessed by real time PCR. Lung tissue was examined for morphological changes. **Results** No significant difference was observed in cardiac output and peripheral vascular resistance (PVR) between the two groups. The extravascular lung water index (ELWI) from 6 hrs after ALI inducement and the pulmonary vascular permeability index (PVPI) 8 hrs after ALI inducement in the RM group decreased significantly compared with the CON group. C_{dyn} in the RM group increased quickly 1 hr after ALI inducement, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). P/F (ratio of PaO₂ to FiO₂) in the RM group was significantly higher than in the CON group from 2 hrs after ALI inducement ($P < 0.05$). Alveolar-to-arterial oxygen difference in the RM group was obviously lower compared with the CON group from 2 hrs after ALI inducement ($P < 0.05$). The levels of TGF- β 1 in plasma and BALF and the mRNA expression of TGF- β 1 in the lung tissue were lower than in the CON group. Volume density of alveolar aeration in the RM group was significantly higher than in the CON group, and the injury score in the RM group was lower ($P < 0.05$). **Conclusions** RM can improve gas exchange and C_{dyn} in the treatment of piglets with ALI. RM is a safe and effective approach to alveolar recruitment and can alleviate ventilation induced lung injury.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (2):134-138]

Key words: Recruitment maneuver; Ventilation; Acute lung injury; Pig

[收稿日期]2011-07-09; [修回日期]2011-10-23

[作者简介]王玉,女,博士,主治医师。

[通信作者]陆铸今,主任医师。

已有研究表明,大潮气量机械通气可使肺泡过度膨胀,由此造成的机械力损伤和炎症反应会使已受损肺的损伤程度加重,此被称之为呼吸机相关性肺损伤(VILI)。多数学者提倡小潮气量的肺保护性通气策略^[1],但是在急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的治疗中,小潮气量通气容易导致肺泡的萎陷^[2],为此有人提出了肺复张手法(RM)。此法应用高于常规的呼气末正压(PEEP)通气,可以打开萎陷不张的肺组织,具有改善氧合,减轻VILI的作用^[3-4]。但是RM是否适用于儿童以及其有效性如何,目前尚未明确。此外ALI的治疗效果还与肺组织的损伤修复过程密切相关,在这复杂的肺组织纤维化等病理变化中,TGF- β 1具有重要的调节作用,是间接反映肺修复情况的因子之一^[5]。为此本研究通过ALI的幼猪模型,观察RM后氧合呼吸力学等指标的变化以及对损伤后肺组织修复的影响,以提供更多的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

4~5周龄健康雄性上海种小白猪12只(农业科学院畜牧兽医研究所提供,体重9~10 kg)随机分为2组:(1)对照组(CON组, $n=6$):制作ALL模型后给予机械通气,参数:PEEP 2~5 cm H₂O,潮气量(Vt)10~15 mL/kg;(2)复张组(RM组, $n=6$):制作ALL模型后给予机械通气,参数:PEEP 6~8 cm H₂O, Vt 6~8 mL/kg,成模时及以后每隔1 h进行1次RM,共8次。

1.2 ALI模型制备

ALI模型制备参考文献^[6-7]:持续静脉氯胺酮维持麻醉后,气管切开,插入带气囊的气管导管,接呼吸机,选用压力控制(PCV)模式,呼吸频率(RR)30次/min,吸入氧浓度(FiO₂)30%,气道峰压(PIP)10~12 cm H₂O, PEEP 0, Vt 8~10 mL/kg。气管插管接肺功能仪探头,分离颈动脉和颈静脉,分别置入PICCO动脉导管及深静脉导管。将脂多糖(Sigma公司, E. coli O111:B4)18~20 μ g/kg于1 h内经耳缘静脉用输液泵缓慢注入幼猪体内,此后每30 min检测动脉血气1次,并调整FiO₂及PEEP值,如果PaO₂/FiO₂(P/F) < 300,并有进行性下降趋势,维持30 min以上,而且呼吸动态顺应性下降30%以上,幼猪出现明显呼吸急促反应(呼吸频率40~60次/min,经皮氧饱和度进行性下降,呼吸困难),则确认制模成功。

1.3 RM的实施

静脉推注安定使幼猪的自主呼吸消失,利用GALIEO呼吸机提供的准静态P-V曲线测定低位拐点,测定后继续给予机械通气30 min,待自主呼吸恢复;将呼吸机调至持续气道正压通气(CPAP)模式, FiO₂ 100%, 10 s内缓慢提高PEEP至30 cm H₂O,维持30 s,然后在5 s内逐渐下调至约6~8 cm H₂O(P-V曲线的低位拐点+2 cm H₂O)水平,之后恢复为原通气参数。

在ALI成模前、ALI成模时及分组后监测动脉及静脉血气分析,以PICCO监测脉搏轮廓心输出量(CO)、动脉血压、心率及外周血管阻力(PVR),并于成模后每2 h测定血管外肺水指数(ELWI)和肺血管通透性指数(PVPI),同时监测呼吸力学指标(肺动态顺应性)来评估RM的有效性。实验结束时,留取静脉血标本后处死动物,对一侧肺进行灌洗,对另一侧肺进行灌流固定及苏木精-伊红(HE)染色,运用IMS图像分析系统,观察含气肺泡的扩张度,并按照水肿、浸润、出血等病理改变,进行肺损伤评分^[8];实时荧光定量PCR法测定肺组织TGF- β 1的mRNA水平;ELISA法测定血浆、支气管肺泡灌洗液(BALF)中TGF- β 1的浓度。

1.4 统计学分析

采用STATA软件进行分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相同时间点两组间比较应用Mann-Whitney检验,同一对象不同时间点的比较采用Friedman检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALI模型建立

在脂多糖注入0.5~1 h后幼猪可出现皮肤一过性紫斑、反应差、体温升高、血压下降、心率增快、呼吸急促、呼吸系统动态顺应性进行性下降、动脉血氧分压降低。静脉维持输注脂多糖4~8 h内可成功制备ALI模型,镜下肺部可见间质弥漫性炎性细胞浸润、肺泡萎陷、出血等病理改变。

2.2 两组血流动力学指标的比较

两组幼猪的CO及PVR在建模前、模型建立时及模型建立后的观察期间差异均无统计学意义,见表1~2。在RM组中,ELWI在成模后6 h、8 h时, PVPI在成模后8 h时分别低于相应CON组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3~4。

表1 两组 CO 的动态变化 (L/min) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 2 h	成模 4 h	成模 6 h	成模 8 h
CON	2.4 ± 0.3	2.0 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.5	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.7
RM	2.6 ± 0.4	1.9 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.7 ± 0.7	2.9 ± 0.4	2.8 ± 0.4
Z 值	-0.645	-0.321	0.246	-0.080	1.123	0.961
P 值	0.5189	0.7479	0.8058	0.9361	0.2615	0.3367

表2 两组 PVR 的动态变化 (dyn · s · cm⁻⁵) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 2 h	成模 4 h	成模 6 h	成模 8 h
CON	2802 ± 726	2365 ± 956	2623 ± 297	2586 ± 541	2191 ± 927	2215 ± 738
RM	2855 ± 328	2000 ± 586	2738 ± 227	2610 ± 598	2617 ± 745	2817 ± 229
Z 值	-0.241	0.480	-0.320	-0.321	-1.043	-1.123
P 值	0.8099	0.6310	0.7488	0.7483	0.2971	0.2615

表3 两组 ELWI 的动态变化 (mL/kg) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 2 h	成模 4 h	成模 6 h	成模 8 h
CON	10.8 ± 1.2	16.2 ± 1.9	15.8 ± 3.7	14.5 ± 2.9	16.2 ± 3.1	15.7 ± 2.3
RM	11.0 ± 1.3	16.2 ± 1.6	14.3 ± 1.2	12.3 ± 2.2	13.2 ± 1.8	11.2 ± 1.2
Z 值	-0.336	0.246	1.227	1.376	2.019	2.918
P 值	0.7370	0.8058	0.2198	0.1689	0.0435	0.0035

表4 两组 PVPI 的动态变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 2 h	成模 4 h	成模 6 h	成模 8 h
CON	2.7 ± 0.5	4.8 ± 0.5	4.0 ± 1.0	3.4 ± 0.9	3.4 ± 0.7	4.0 ± 0.6
RM	2.9 ± 0.6	5.0 ± 0.6	3.9 ± 0.4	3.4 ± 0.6	3.2 ± 0.2	3.1 ± 0.7
Z 值	-0.646	-0.644	0.643	-0.563	-0.488	2.005
P 值	0.5182	0.5196	0.5204	0.5732	0.6255	0.0450

2.3 两组肺动态顺应性的比较

RM 组的肺动态顺应性在成模后各时间点均高

于 CON 组 ($P < 0.05$), CON 组的肺动态顺应性在成模后与成模时变化不大。见表 5。

表5 两组幼猪肺动态顺应性的动态变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 1 h	成模 2 h	成模 3 h	成模 4 h	成模 5 h	成模 6 h	成模 7 h	成模 8 h
CON	1.40 ± 0.17	0.90 ± 0.17	0.60 ± 0.10	0.70 ± 0.09	0.70 ± 0.07	0.70 ± 0.13	0.70 ± 0.07	0.70 ± 0.20	0.80 ± 0.28	0.90 ± 0.27
RM	1.30 ± 0.17	0.80 ± 0.14	1.10 ± 0.33	1.20 ± 0.38	1.40 ± 0.34	1.20 ± 0.37	1.30 ± 0.37	1.30 ± 0.34	1.40 ± 0.30	1.50 ± 0.58
Z 值	0.930	0.512	-2.326	-2.722	-2.882	-2.772	-2.882	-2.082	-2.402	-2.402
P 值	0.3524	0.6089	0.0200	0.0065	0.0039	0.0065	0.0039	0.0374	0.0163	0.0163

2.4 两组气体交换指标的比较

RM 组 P/F 值于成模后 2 h 明显高于 CON 组 ($P < 0.05$), 并呈现逐渐上升趋势; 而 RM 组的肺泡 - 动脉氧分压差 (A-aDO₂) 在通气后 2 h 即明显低于 CON 组 ($P < 0.05$), 并呈现逐渐降低趋势。见表 6 ~ 7。

表6 两组 P/F 值的变化 (mm Hg) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 2 h	成模 4 h	成模 6 h	成模 8 h
CON	494 ± 32	244 ± 27	241 ± 50	285 ± 63	308 ± 74	274 ± 59
RM	519 ± 27	253 ± 43	353 ± 87	369 ± 57	382 ± 35	461 ± 99
Z 值	-0.857	-0.143	-2.082	-2.082	-2.082	-2.242
P 值	0.3914	0.8864	0.0374	0.0374	0.0374	0.0250

表7 两组 A-aDO₂ 的变化 (mm Hg) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	成模前	成模	成模 2 h	成模 4 h	成模 6 h	成模 8 h
CON	19 ± 10	147 ± 38	170 ± 17	135 ± 28	132 ± 40	144 ± 22
RM	22 ± 11	141 ± 14	61 ± 33	44 ± 15	39 ± 17	32 ± 16
Z 值	-0.320	0.320	-2.882	-2.882	-2.882	-2.882
P 值	0.7488	0.7488	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039

2.5 两组血浆、BALF 中的 TGF-β1 含量及肺组织 TGF-β1 mRNA 表达水平的比较

成模后 8 h, RM 组血浆和 BALF 中 TGF-β1 水平均低于 CON 组 ($P < 0.05$)。RM 组幼猪肺组织中 TGF-β1 的 mRNA 水平也明显低于 CON 组。见表 8。

表8 血浆、BALF 中 TGF-β1 含量及其肺组织 TGF-β1 mRNA 水平 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	血浆 TGF-β1 (pg/mL)	BALF TGF-β1 (pg/mL)	肺组织 TGF-β1 mRNA
CON	3884 ± 696	78 ± 28	1.09 ± 0.21
RM	3105 ± 522	55 ± 25	0.74 ± 0.34
Z 值	2.082	2.082	2.286
P 值	0.0374	0.0374	0.0223

2.6 两组肺组织病理学改变

成模后 8 h, RM 组的肺泡扩张度明显高于 CON 组, 但其变异系数低于 CON 组, 且 RM 组的肺损伤

评分比 CON 组明显下降 ($P < 0.05$)。RM 组幼猪肺泡扩张充分, 炎性细胞浸润及气道上皮损伤较 CON 组明显减轻。见表 9 ~ 10, 图 1。

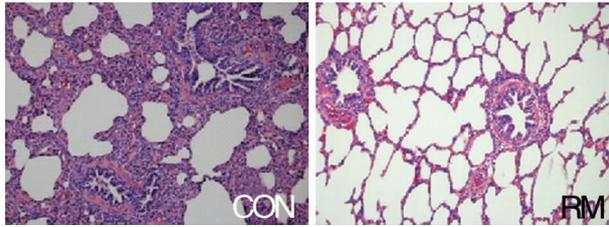


图 1 两组肺组织病理改变 (HE $\times 200$, $n = 6$) CON 组肺泡萎陷, 大小不均, 炎性细胞浸润明显, 气道上皮受损; RM 组肺泡扩张充分, 气体分布均匀, 炎性细胞浸润及气道上皮损伤明显减轻。

表 9 两组肺扩张度、变异系数的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	扩张度	变异系数
CON	0.40 \pm 0.07	0.38 \pm 0.11
RM	0.59 \pm 0.06	0.24 \pm 0.07
Z 值	-3.134	2.302
P 值	0.0017	0.0213

表 10 两组肺损伤病理评分 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	白细胞浸润	出血	小气道损伤	肺组织水肿
CON	2.9 \pm 0.5	2.0 \pm 0.8	2.3 \pm 0.6	2.0 \pm 0.5
RM	1.4 \pm 0.6	1.4 \pm 0.7	0.5 \pm 0.3	0.6 \pm 0.3
Z 值	3.137	1.473	3.087	3.137
P 值	0.0017	0.1400	0.0020	0.0017

3 讨论

ALI 是临床中常见的危重症之一, 目前采用的治疗是以机械通气为基础的综合治疗。由于 ALI 往往伴随着大量的肺泡萎陷, 治疗过程中肺泡的萎陷与肺泡的过度膨胀常形成矛盾, 即大潮气量和高 PEEP 的通气方式虽然有利于萎陷肺泡的复张, 但是易导致 VILI; 肺保护性通气虽有利于避免气压伤发生, 但容易产生肺泡塌陷, 造成常规机械通气方式救治的成功率较低。

RM 是一种在机械通气过程中, 间断地给予高于常规平均气道压力并维持一定时间的通气方式。其既可以使更多萎陷的肺泡复张, 还可以防止小潮气量通气所带来的继发性肺不张。目前实施 RM 的方法有多种, 应用较多的是持续性肺膨胀 (sustained inflation, SI), SI 即间断地将平均气道压升至 30 ~ 40 cm H₂O, 持续约 15 ~ 30 s 后, 再恢复至实施 SI 以

前的压力水平。在常规机械通气时, 可转换为 CPAP 模式, 通过调节 PEEP 使之达到 RM 所需要的水平。在高频震荡通气 (HFOV) 时, 则可以通过直接调节平均气道压来实现 RM。

本研究显示 RM 组的 P/F 比值在通气 2 h 后即较 CON 组有明显上升, 与 P/F 比值的变化相一致, 整个实验过程中 A-aDO₂ 呈现出进行性下降趋势。这些变化说明, 采用 RM 后幼猪肺部的氧气弥散功能和通气/血流比例得到了明显改善, 机体的氧合水平有了大幅度的提升, 从而向全身各组织提供了较为充足的氧气, 最终为疾病的恢复创造了有利条件。

目前认为 RM 提高氧合主要有以下原因: 首先较高的气道压力可以扩张萎陷的肺泡, 增加肺容积, 减少无效分流, 从而改善失调的通气/血流比例; 其次 RM 后使用高 PEEP 能使复张的肺泡在呼气末继续保持开放状态, 防止再次塌陷; 此外 RM 中一定的屏气时间有助于不同时间常数的肺泡逐步开放, 促进气体在气道和肺泡之间更均匀地分布, 延长气体的交换时间, 增加氧合; 而且使用 RM 可以减少肺泡反复开闭造成的剪切力损伤及对肺表面活性物质的不利影响, 并减轻肺泡液的渗出, 缓解肺水肿。

van Kaam 等^[9]报道将新生猪进行全肺灌洗后, 分别给予肺开放和常规机械通气, 发现肺开放组的动脉氧分压可达 60 kPa, 而常规机械通气组仅为 10 kPa, 并且肺开放组在肺泡蛋白含量及肺损伤程度方面也有明显的改善。本研究的观察对象与之类似, 同属于新生及幼年动物阶段, 这说明尽管与成年动物存在一定的生理差异, 但将 RM 应用于此年龄阶段同样能够产生良好的氧合效果。

肺顺应性降低是 ALI 重要的呼吸力学特征, 与肺表面活性物质的失活、肺不张及肺水肿等因素都有密切的关系。此外肺容积是反映肺泡复张的指标之一, 研究显示, 肺复张后的肺容积与 C_{dyn} 呈明显正相关性 ($r = 0.82$), 而与 PaO₂ 的相关性较差, 相比之下, C_{dyn} 才能真正反映肺部的充气情况, 比那些氧合及分流指标更有意义^[10]。所以在实施 RM 过程中, 动态监测肺顺应性的变化也能较好地观察肺复张后的效果。本研究显示, 采用 RM 能够显著增加 ALI 幼猪的肺动态顺应性, 即 RM 在改善动物肺功能的同时, 没有影响肺部的换气功能。所以尽管在实施 RM 过程中需要一定的屏气时间, 期间动物的自主呼吸微弱, 潮气量较小, 但结果并没有造成明显的二氧化碳潴留。

本研究发现, RM 组幼猪的肺泡扩张充分, 气体在视野中的分布均匀, 肺泡的大小匀称, 提示 RM 达

到了较大的肺泡扩张度而扩张变异系数又比较小。而对照组动物在整体上塌陷肺泡的比例较多,而且由于缺乏间断的RM和充分的PEEP支持,使得部分肺泡陷闭不张,而另一部分肺泡过度膨胀,甚至有气胸等情况的发生。本研究结果显示, RM组幼猪肺部炎性细胞浸润及气道上皮损伤较对照组明显减轻,提示RM能够减轻肺损伤的程度,具有一定的肺保护作用。另外,两组幼猪的肺出血情况比较接近,可能与本实验观察的时间较短,均处在ALI的急性期,肺部的出血在急性期比较显著有关。

ALI的预后较差,死亡率约为20%~40%,即使肺部开始修复,ALI中急性或持续的肺部炎症往往会形成肺纤维化,造成肺泡和血管的重塑,最终导致不同程度的肺部并发症,如肺间质的纤维化及肺顺应性下降等^[11]。TGF- β 1可以在多系统中对细胞进行调节,主要在组织损伤后大量产生,是肺纤维化的潜在调节因素^[12-14]。在博莱霉素诱导的肺损伤小鼠模型中,TGF- β 诱导的III型胶原蛋白的基因表达在48h内即有上升,而TGF- β 能够增加肺血管内皮和上皮细胞的通透性,减少离子和液体的转运,从而促进肺损伤^[15]。实验证实高气道压力的机械通气可使Wistar大鼠肺部的TGF- β 1 mRNA表达明显增加,并伴随肺部较多炎性细胞浸润和间质成分沉积,这说明VILI的发生中不仅有持续的肺部炎症,早期阶段也可表现出显著的促纤维化作用^[16]。Berg等^[17]发现,采用9 cm H₂O高PEEP通气方式与2 cm H₂O低PEEP通气方式进行比较,动物肺部的III和IV胶原蛋白、纤维蛋白原、成纤维生长因子及TGF- β 1 mRNA表达明显增加。本研究中, RM组中肺部TGF- β 1 mRNA表达水平明显低于CON组,血浆及BALF中的TGF- β 1浓度也呈较低水平,提示在实施RM后,尽管使用了较高的PEEP水平,但未对TGF- β 1造成负面影响,反而可以减轻ALI后肺组织的重塑,有助于改善肺组织的修复及预后,但是机械通气对TGF- β 1的具体调控机制尚有待进一步探讨。

综上所述,小潮气量联合RM应用于幼年动物模型上安全有效,此法能够复张塌陷的肺泡,减少实变不张部分,使肺部充气均匀,减轻肺部的损伤程度,从而改善动物的气体交换和肺动态顺应性,减轻损伤后肺修复中的纤维化程度,对改善预后具有积极意义。

[参 考 文 献]

[1] 刘春峰. 危重症患儿呼吸机应用策略[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(6): 401-402.

[2] Kozyan A, Schilling T, Schütze H, Senturk M, Hachenberg T, Hedenstierna G. Ventilatory protective strategies during thoracic surgery: effects of alveolar recruitment maneuver and low-tidal volume ventilation on lung density distribution[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(5): 1025-1035.

[3] Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(3): 268-278.

[4] Frank JA, McAuley DF, Gutierrez JA, Daniel BM, Dobbs L, Matthay MA. Differential effects of sustained inflation recruitment maneuvers on alveolar epithelial and lung endothelial injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1): 181-188.

[5] Dhainaut JF, Charpentier J, Chiche JD. Transforming growth factor-beta: a mediator of cell regulation in acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4 Suppl): S258-S264.

[6] 宋俊峰. 肺保护性通气和体外膜氧合生命支持救治幼猪急性肺损伤研究[D]. 复旦大学医学院, 2008.

[7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson J, et al. The American Europe Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3): 818-824.

[8] 朱列伟, 孙波, 郑珊, 周蓓华, 周兆晖. 实验性急性肺损伤的形态计量[J]. 复旦大学学报, 2003, 30(2): 110-113.

[9] van Kaam AH, de Jaegere A, Haitsma JJ, Van Aalderen WM, Kok JH, Lachmann B. Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets[J]. *Pediatr Res*, 2003, 53(2): 245-253.

[10] Henzler D, Pelosi P, Dembinski R, Ullmann A, Mahnken AH, Rossaint R, et al. Respiratory compliance but not gas exchange correlates with changes in lung aeration after a recruitment maneuver: an experimental study in pigs with saline lavage lung injury[J]. *Crit Care*, 2005, 9(5): R471-R482.

[11] Leikauf GD, Pope-Varsalona H, Concel VJ, Liu P, Bein K, Brant KA, et al. Functional genomics of chlorine-induced acute lung injury in mice[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2010, 7(4): 294-296.

[12] Peng X, Mathai SK, Murray LA, Russell T, Reilkoff R, Chen Q, et al. Local apoptosis promotes collagen production by monocyte-derived cells in transforming growth factor β 1-induced lung fibrosis[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011, 4(1): 12.

[13] 刘冬云, 吴静, 张小英, 封志纯. 支气管肺发育不良新生儿支气管肺泡灌洗液 IL-8、SP-A 和 TGF- β 1 的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(6): 444-446.

[14] Zhang M, Zhang Z, Pan HY, Wang DX, Deng ZT, Ye XL. TGF-beta 1 induces human bronchial epithelial cell-to-mesenchymal transition in vitro[J]. *Lung*, 2009, 187(3): 187-194.

[15] Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, Tanaka R, Miyazaki J, Yamamoto K. In vivo IL-10 gene delivery attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis by inhibiting the production and activation of TGF-beta in the lung[J]. *Thorax*, 2006, 61(10): 886-894.

[16] Imanaka H, Shimaoka M, Matsuura N, Nishimura M, Ohta N, Kiyono H. Ventilator-induced lung injury is associated with neutrophil infiltration, macrophage activation, and TGF-beta 1 mRNA upregulation in rat lungs[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(2): 428-436.

[17] Berg JT, Fu Z, Breen EC, Tran HC, Mathieu-Costello O, West JB. High lung inflation increases mRNA levels of ECM components and growth factors in lung parenchyma[J]. *J Appl Physiol*, 1997, 83(1): 120-128.

(本文编辑:王庆红)