

# 机械通气对急性胰腺炎大鼠肺组织病理及巨噬细胞炎性介质的影响

董春山 徐志新 陆姚 余骏马

**【摘要】 目的** 探讨保护性机械通气对急性坏死性胰腺炎(ANP)-肺损伤大鼠肺组织病理和肺泡炎性细胞介质的影响。**方法** 45只SD大鼠预处理诱导ANP-肺损伤模型,按照ANP和机械通气干预随机分成三组(每组15只):A组,对照组;B组,ANP组;C组,ANP加机械通气;观察时间均2h,连续观察平均动脉压(MAP)、 $SpO_2$ 、体温变化和血气分析,并保持动脉血 $PaCO_2$ 在35~45 mm Hg。实验开始即刻和实验结束时(除对照组外)抽取动脉血,处死大鼠后取肺叶组织观察肺组织病理和肺湿/干重比值;进行支气管肺泡灌洗液(BALF)提取,分析BALF中细胞变化,检测BALF中巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)和TNF- $\alpha$ 浓度水平。**结果** HE染色切片B、C两组均出现明显病理性改变,B组和C组肺湿/干重比值大于A组( $P < 0.05$ );B组和C组比较无明显变化;C组细胞聚集数较A组和B组明显( $P < 0.05$ )。各组BALF和血清炎性细胞因子比较,BALF和血清中MIP-2水平C组高于其他两组,C组与B组比较有统计学差异( $P < 0.05$ );各组TNF- $\alpha$ 水平比较,BALF和血清中B组和C组高于A组,B组与C组BALF中TNF- $\alpha$ 水平比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。**结论** 小潮气量机械通气对已存病理性肺组织的影响主要表现在局部或血液循环内致炎性细胞因子和(或)化学介质释放的增加,而对肺泡组织结构和形态学无明显影响。

**【关键词】** 胰腺炎,急性坏死性; 呼吸窘迫综合征,成人; 呼吸,人工; 炎症趋化因子类

**Effects of mechanical ventilation on lung tissue pathology and proinflammatory cytokines responses in acute pancreatitis rats** DONG Chun-shan, XU Zhi-xin, LU Yao, YU Jun-ma. Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, China

Corresponding author: DONG Chun-shan, Email: dcs0018@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of mechanical ventilation on lung tissue pathology and proinflammatory cytokines responses in acute pancreatitis rats. **Methods** Forty-five Sprague-Dawley were catheterized jugular arteria and femoral vein, and a tracheostomy was performed 48 h after intraperitoneal injection with L-arginine. The randomly enrollment of rats was stratified according to three intervention treatment groups: group A (control group), 48 h after intraperitoneal injection with normal saline; group B, acute pancreatitis; group C, acute pancreatitis plus mechanical ventilation (VT 8 ml/kg, RR 60 bpm). Mean artery pressure,  $SpO_2$ , temperature and blood air analysis were performed during experiment; bronchoalveolar lavage fluid (BALF), blood sample and tissue slice was performed, and then histopathologic change was tested from harvested tissue of the both lung and pancreas, macrophage and immunity cell were counted in blood sample by optical microscope; proinflammatory cytokines MIP-2 and TNF- $\alpha$  were measured in both the blood plasm and BALF by enzyme-linked immunoassay. **Results** A significant pathological changes were observed in both group B and group C; lung wet-to-dry weight ratio of group B and group C was greater than group A ( $P < 0.05$ ); cells aggregation of group C was higher than group A and group B. The level of MIP-2 in group B and group C significantly increased compared with those in control group (group A) ( $P < 0.05$ ), and the level of MIP-2 in BALF was significantly different in group B compared with group C ( $P < 0.05$ ); the level of

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.22.009

基金项目:安徽省教育厅基金(KJ2008B47ZC)

作者单位:230061 安徽省合肥市第一人民医院麻醉科(董春山、陆姚、余骏马);新疆医科大学第一附属医院麻醉科(徐志新)

通讯作者:董春山,Email:dcs0018@163.com

MIP-2 of blood plasm of group C was higher than other groups ( $P < 0.05$ ). The level of TNF- $\alpha$  of BALF in group B and group C were significantly higher than that in group A ( $P < 0.05$ ), and the level of TNF- $\alpha$  of blood plasm in group A, B and C present in order heighten. **Conclusions** Arginine-induced and mechanical ventilation can cause pathologic injury of pulmonary in a difference degree; and different change of various cytokines are primed by L-arginine in the systemic circulation and are further activated by mechanical ventilation in the pulmonary circulation.

**[Key words]** Pancreatitis, acute necrotizing; Respiratory distress syndrome, adult; Respiration, artificial; Chemokines

机械通气(mechanical ventilation)是重症急救患者生命支持的主要手段,不适当的机械通气可能加剧已经存在损伤的肺病理、生物学病变的进行性恶化,进而导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生<sup>[1]</sup>。当然,为了避免或最小化机械通气诱导或加剧肺损伤,临床上普遍认为应采用小潮气量机械通气模式<sup>[2]</sup>。急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)作为一种严重的全身性多器官损害性疾病,在发病早期,由于细胞因子、氧自由基等因素的作用,胰腺外器官损害远超出胰腺病变本身<sup>[3]</sup>。因此,为了探讨肺组织病理状态下机械通气可能引起或加剧肺损伤的病理学和生物学依据,本研究通过 ANP 相关肺损伤的动物实验模型,采用小潮气量机械通气干预,以探讨其对肺损伤病理和相关致炎性细胞因子的影响。

## 材料和方法

1. 实验动物:Sprague-Dawley (SD)大鼠 45 只(新疆医科大学动物中心提供),雌雄不限,体重 200 ~ 300 g,实验前大鼠禁食 12 h,自由饮水。在 22 ~ 24 °C 室温下饲养。

2. ANP 大鼠模型:完全按照尚宏清等<sup>[4]</sup>48 h 模型,大鼠分 2 次腹腔内注射 20% 左旋精氨酸(L-精氨酸)溶液( $2 \times 2.5 \text{ mg/g}$ ),中间间隔 1 h。L-精氨酸,分析纯级(美国 Sigma 公司产品),使用时用生理盐水配成 20% L-精氨酸溶液。

3. 实验分组和机械通气模式:A组(对照组, $n = 15$ ):腹腔内注射生理盐水 48 h。B组(胰腺炎组, $n = 15$ ):L-精氨酸诱导 48 h 后制备 ANP。C组(胰腺炎 + 机械通气组, $n = 15$ ):在 B 组基础上给予机械通气(VT 8 ml/kg, RR 60 次/min)120 min<sup>[5]</sup>。

各组均在水合氯醛(30 mg/100 g)腹腔内麻醉下气管切开、右颈动脉和右腹股沟静脉插管,抽取动脉血后即刻处死大鼠;A 组和 B 组保留自主呼吸并观察 120 min。

各组大鼠颈动脉插管连接压力换能器监测平均动脉压(MAP)和心率(HR)。除 A 组外,其他两组实验开始静脉内按  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的速度输注乳酸盐林格溶液,并将大鼠放置于取暖电毯上使其肛温保持在 37 ~ 37.5 °C;实验开始(基础值)和 120 min 后抽取动脉血样进行 pH 值、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 分析和炎症介质的检测;C 组机械通气期间连续静脉输注维库溴铵( $0.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )以消除自主呼吸<sup>[6]</sup>;控制初始的呼吸频率使其 PaCO<sub>2</sub> 保持在 35 ~ 45 mm Hg。各组有 10 只大鼠取肺进行支气管肺泡灌洗液(BALF)提取,余 5 只取肺叶用于评价肺湿/干重比值和肺组织病理变化。

4. 组织病理学测定和肺湿/干重比值:取大鼠完整左肺全叶 10% 中性甲醛液浸泡、固定和切片 HE 染色。对肺泡和肺间质水肿、出血和免疫细胞聚集或聚集反应的肺损伤评价进行五级分类<sup>[7]</sup>:0 = 最小损伤,1 = 轻度损伤,2 = 中等度损伤,3 = 严重损伤,4 = 极度损伤。切取右肺上叶称重后,置于烘干箱内 60 °C 24 h 烘干后,再次称重,计算前后重量的比值(肺湿/干量比值)。

5. 完整肺灌洗和细胞分离:所有的实验标本收集均由同一人操作执行。灌洗液用无菌生理盐水(含 16 mmol/L 点滴入 NaOH 的盐酸利多卡因使其 pH 达 7.4),每次灌注 5 ml,反复 10 次,共收集 50 ml 的灌洗液。其中 3 ml 用于总细胞计数、成活率和细胞分化及聚集反应;其余量即刻 200 g 离心 10 min,取其上清液用于细胞因子浓度的检测(酶联免疫吸附试验)。

分离肺泡细胞并确定细胞类型和生存能力:在 4 °C 条件下进行操作,单层滤纸过滤黏液,滤出液分装入无菌硅化的容器,血细胞计数器计数 500 个细胞;记录无染色细胞数。用光学显微镜观察细胞类型和聚集。

6. 细胞因子酶联免疫(ELISA)测定:分析各组 BALF 和血浆标本液用双抗体夹心酶联免疫测定试剂盒(ABC-ELISA,上海森雄科技实业有限公司提供),以盲法对巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory peptide-2, MIP-2),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )进行复制。细胞因子的批内和批间变异系数测定值分别少于5%和8%。指标吸收度用全自动定量绘图酶标仪读出。

7. 统计学分析:所有数据资料采用 SPSS 12.0 统计软件包进行处理。心肺监测计量资料用协方差统计方法分析;细胞因子水平值采用非参数统计 Wilcoxon signed-rank 两种相关样品检测分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; $P < 0.05$ 被认为有统计学差异。

## 结 果

1. 大鼠一般情况:三组大鼠基本情况各组间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

2. 组织病理学观察:图 1A 示胰腺正常结构,腺泡结构清晰,腺泡细胞排列整齐。病灶部位的腺泡细胞结构被破坏、断裂,出血明显,间质内有大量细胞弥漫浸润(图 1B)。机械通气后的胰腺腺泡细胞坏死,并延伸至整个胰腺;腺泡细胞结构破坏、部分断裂(图 1C)。

肺组织病变表现:正常肺泡大小均匀,结构完整(图 1D)。肺泡上皮增厚、水肿,淤血;间质可见炎性细胞浸润(图 1E)。机械通气 120 min 后,出现肺泡隔增厚、水肿和淤血,间质区水肿,肺泡内填充血细胞(图 1F)。

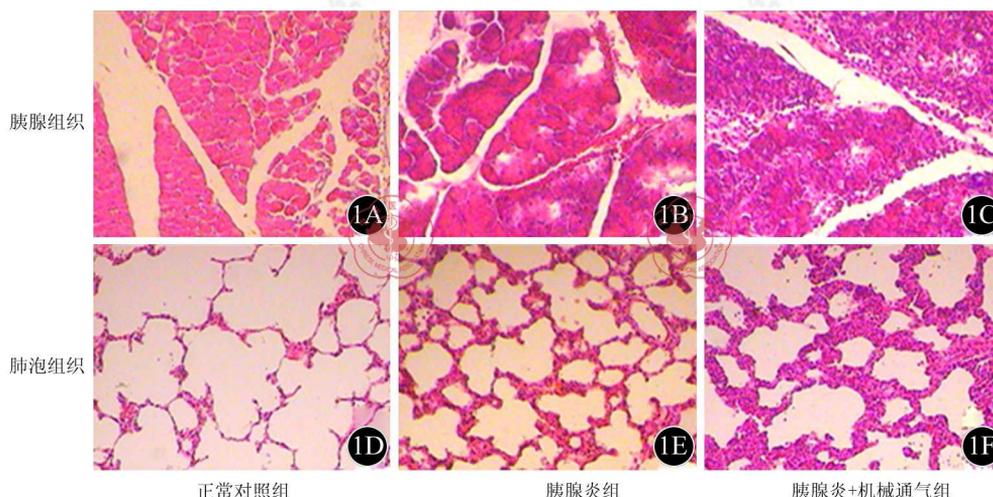


图1 胰腺和肺的组织学检测(染色切片厚度为4  $\mu\text{m}$ , HE  $\times 400$ ): 1A和1D为腹腔内生理盐水注射后48 h胰腺和肺组织表现(1A: 胰腺; 1D: 肺)。1B和1E为腹腔内L-精氨酸注射诱导后48 h胰腺和肺组织表现(1B: 胰腺; 1E: 肺)。1C和1F为ANP+机械通气120 min后胰腺和肺组织表现(1C: 胰腺; 1F: 肺)

3. 心血管呼吸反应(表1):L-精氨酸诱导48 h和机械通气120 min后,大鼠MAP明显较正常大鼠组(A组)低( $P < 0.05$ )。给予静脉输液,并严格控制其PaCO<sub>2</sub>和体温在正常水平,三组其他参数组间比较没有统计学差异,但B组和C组组内(开始和终期)血压比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。

4. 细胞分离参数和鉴别(表2):各组中细胞复原率、细胞总数、细胞分布和成活率均无统计学差异;C组细胞聚集数与其他两组比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。所有大鼠组织学病变最小化,但不包括水肿、出血或免疫细胞渗入肺泡腔。三组肺湿/干重比值比较,B、C两组明显大于A组( $P < 0.05$ ),但B组与C组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

5. 炎性细胞介质(图2):各组MIP-2浓度水平比较,BALF中B组高于A组( $P < 0.05$ ),而C组显著高于A组( $P < 0.05$ ),而B组与C组比较MIP-2水平有统计学差异( $P < 0.05$ );血清中MIP-2水平C组高于其他两组( $P < 0.05$ )(图2A)。各组TNF- $\alpha$ 浓度水平比较,BALF中B组和C组高于A组( $P < 0.05$ );血清中B组和C组显著高于A组( $P < 0.05$ ),B组与C组血清中TNF- $\alpha$ 水平比较有统计学差异( $P < 0.05$ )(图2B);

此外, BALF 中 MIP-2 释放水平明显大于血清浓度; 而 BALF 中的 TNF- $\alpha$  水平甚微。

表 1 不同处理各组心肺参数变量( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

检测指标	组别	开始	终期
MAP(mm Hg)	A 组	100.2 $\pm$ 9.5	
	B 组	85.6 $\pm$ 10.4 <sup>a</sup>	72.71 $\pm$ 10.52 <sup>b</sup>
	C 组	85.0 $\pm$ 9.1 <sup>a</sup>	69.00 $\pm$ 12.64 <sup>b</sup>
HR(次/min)	A 组	402.8 $\pm$ 11.8	
	B 组	414.3 $\pm$ 13.0	399.25 $\pm$ 17.51
	C 组	410.9 $\pm$ 14.2	386.63 $\pm$ 14.66
T( $^{\circ}$ C)	A 组	35.9 $\pm$ 0.4	
	B 组	35.7 $\pm$ 0.7	35.68 $\pm$ 0.55
	C 组	35.9 $\pm$ 0.8	36.53 $\pm$ 0.66
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	38.7 $\pm$ 2.6	
	B 组	38.4 $\pm$ 2.2	38.61 $\pm$ 2.30
	C 组	37.8 $\pm$ 1.7	37.30 $\pm$ 2.10
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	96.3 $\pm$ 7.1	
	B 组	96.6 $\pm$ 7.6	96.10 $\pm$ 8.10
	C 组	97.5 $\pm$ 7.3	97.10 $\pm$ 8.40

注:与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 组内终期与开始比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 不同处理各组细胞分离参数变量( $n = 15$ )

组别	细胞复原率 (%, $\bar{x} \pm s$ )	细胞浓度 ( $\times 10^5/cm^3$ , $\bar{x} \pm s$ )	细胞总数 ( $\times 10^6$ , $\bar{x} \pm s$ )	巨噬细胞 (%, $\bar{x} \pm s$ )	淋巴细胞 (%, $\bar{x} \pm s$ )	中性粒细胞 (%, $\bar{x} \pm s$ )	细胞聚集数 (%, $\bar{x} \pm s$ )	细胞成活率 (%, $\bar{x} \pm s$ )	组织学 (0~4)	肺湿/干 重比值 ( $\bar{x} \pm s$ )
A 组	83.0 $\pm$ 3.3	1.4 $\pm$ 0.3	5.4 $\pm$ 1.5	93.7 $\pm$ 2.1	1.8 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 3.4	96.0 $\pm$ 3.7	0(0~0)	4.2 $\pm$ 0.4
B 组	83.0 $\pm$ 4.0	1.6 $\pm$ 0.4	6.6 $\pm$ 1.5	95.6 $\pm$ 1.4	1.3 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 2.1	96.9 $\pm$ 2.3	0(0~1)	4.9 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>
C 组	84.0 $\pm$ 4.0	1.6 $\pm$ 0.3	7.1 $\pm$ 1.4	96.6 $\pm$ 1.7	1.4 $\pm$ 0.9	2.0 $\pm$ 1.8	2.6 $\pm$ 1.8 <sup>ab</sup>	97.4 $\pm$ 1.9	0(0~1)	5.1 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>

注:与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

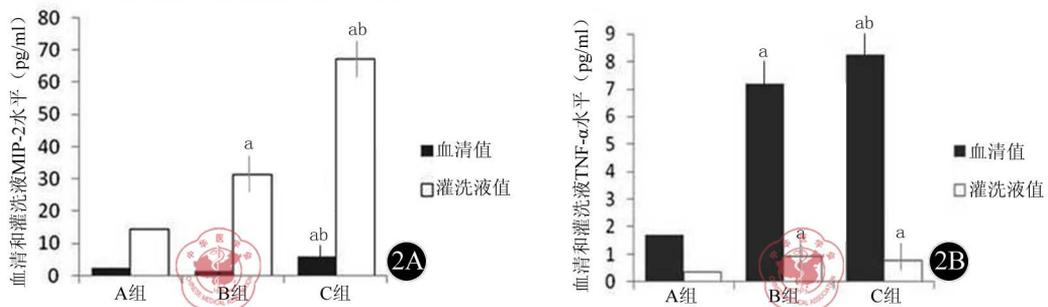


图2 2A: BALF和血清中MIP-2浓度水平, BALF中B组和C组MIP-2水平均高于A组, C组水平高于B组; 而血清中MIP-2浓度水平C组高于A组和B组。2B: BALF和血清中TNF- $\alpha$ 浓度水平, BALF中B组和C组TNF- $\alpha$ 水平高于A组; 血清中B组和C组水平高于A组, 而C组高于B组。与A组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与B组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

### 讨 论

目前已有大量相关机械通气诱导急性肺损伤的研究, 其中包括机械通气对已存肺损伤病理和健康肺组织两方面的影响。本研究应用 L-精氨酸腹腔内注射可明显诱导胰腺组织的病理学变化, 并造成急性胰腺炎

相关肺损伤(acute pancreatitis associated with acute lung injury)的病理学改变。尽管有研究认为小剂量 L-精氨酸 $[(1 \sim 3) \text{g/kg} \times 2]$ 并不能造成大鼠的胰腺损伤模型<sup>[8]</sup>,但另有研究认为造成胰腺组织损害主要与 L-精氨酸的代谢产物 L-鸟氨酸的效应和诱导时间有关,形态学表现主要是大量细胞间质水肿、细胞凋亡和腺泡细胞坏死以及中性粒细胞浸润<sup>[9]</sup>。本研究模型制备结果与上述病理学特点一致。ANP 最严重的并发症之一是急性肺损伤,其病理学机制还未完全阐明,为此,本研究应用动物模型,模拟重症监护病房(ICU)临床机械通气的小潮气量治疗模式,探讨机械通气对急性重症胰腺炎相关肺损伤的肺病理和全身炎症反应以及细胞因子变化的影响,为急、危、重症的呼吸机治疗提供理论依据。

本研究采用小潮气量(8 ml/kg)机械通气,除对照组外,两个实验组吸入  $\text{FiO}_2$  分别为 21% 和 30%。普遍认为,小潮气量机械通气对致炎性细胞因子和化学介质的影响极其轻微,而存在部分肺泡塌陷和氧合不足可能是加剧肺损伤和致炎性细胞因子释放的主要原因<sup>[10]</sup>。为避免小潮气量所致氧合不足,最佳解决方案是周期性地给予肺膨胀<sup>[11]</sup>。而本组实验结束时的血气分析  $\text{PaO}_2$  均在 90% 以上,表明不存在氧合不足问题。另外,急性胰腺炎相关肺损伤组的病理学(光镜下)观察显示,本组研究机械通气 120 min 后的胰腺组织和肺泡组织无明显变化;尽管细胞聚集数明显大于前组;但在不考虑组织水肿、出血或免疫细胞渗入肺泡腔的情况下,通过肺组织损伤评价分级的观察,肺组织学损伤病变达最小化。这表明小潮气量机械通气对原有损伤的肺组织难以造成组织结构和形态学损伤。然而,不论潮气量多少,机械通气对上皮细胞可能存在机械牵动作用和对呼出气流的影响,进而导致中性粒细胞黏附、聚集和渗出,最终可能对细胞活性产生部分影响<sup>[12]</sup>。因此,小潮气量机械通气本身对肺上皮、血管内皮和肺泡渗漏等可能并不构成明显的影响,即使存在部分影响,也可能是可逆的<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,机械通气选择性地加剧 L-精氨酸诱导急性胰腺炎相关肺损伤的生物学变化。主要表现在经过 120 min 机械通气后,与急性胰腺炎相关肺损伤组(B 组)比较,损伤评级、肺组织湿/干重比值没有明显差异;BALF 中 MIP-2 的浓度水平明显增高;血浆中 TNF- $\alpha$  和 MIP-2 浓度水平均较非机械通气组明显增高;而 BALF 中 TNF- $\alpha$  浓度水平未见变化。这种不同细胞因子或化学介质在不同环境(BALF 和血浆)浓度水平变化的差异,可能与机械通气作用的肺泡局部选择性炎性细胞因子或化学介质的敏感度有关;而全身血液循环炎性细胞因子的浓度水平在一定程度上可能取决于局部释放炎性细胞因子的量及其族群的不同。通过大潮气量(VT 15 ml/kg)和小潮气量(VT 7.5 ml/kg)机械通气 5 h 后的研究结果显示,前者可明显造成包括肺湿/干重比值等肺组织病理学改变;其 BALF 中的蛋白水平和白细胞汇集、致炎性细胞因子水平以及凝血因子均大于后者。而后者 BALF 中的致炎性细胞因子的浓度变化甚微<sup>[14]</sup>。D'Angelo 等<sup>[15]</sup>通过大鼠不同潮气量模型的研究结果表明,小潮气量机械通气(VT 8 ml/kg)后,BALF 中的致炎细胞因子水平亦有增高。而并未观察到细支气管-肺泡、血管壁的损伤标记。该作者认为细胞因子的释放水平与呼气末残余气量(FRC)无关,而与机械性因素导致的血管内皮-肺泡上皮细胞的压力直接相关。一项最新的研究也认为,采用与临床相关的小潮气量机械通气可保持肺泡完整性,诱导可逆的细胞因子释放增加和白细胞汇集。细胞因子释放的快速增加和白细胞汇集并不引起持续的炎症反应和通气诱导肺损伤<sup>[13]</sup>。因此,本研究认为,机械通气期间潮气量的大小可能是直接影响 BALF 和血浆中致炎性细胞因子释放水平的主要原因,而小潮气量机械通气所引起的致炎性细胞因子的变化(特异性炎症细胞因子的释放、白细胞浸润的程度)在不同环境内(局部和全身血液循环)亦有所不同<sup>[16]</sup>。在启动或保持肺损伤病理过程中,不同的细胞因子或化学介质所发挥的关键作用有所不同<sup>[17]</sup>。

本研究通过对 ANP 介导肺损伤后机械通气大鼠模型 120 min 的观察研究,认为小潮气量机械通气对已存肺损伤病理的影响较轻微,这种对肺泡局部和血液循环内细胞因子的影响不同于大潮气量机械通气所导致的连锁反应;而主要表现为局部细胞因子释放的增加和由此引起的与血液循环内致炎性细胞因子的相互影响。

## 参 考 文 献

[1] Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. Crit

- Care Med, 2004, 32: 1817-1824.
- [2] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32: 858-873.
- [3] Klotz LO, Kröncke KD, Buchczyk DP. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr*, 2003, 133: 1448S-1451S.
- [4] 尚宏清, 李非, 张再兴, 等. 分次大剂量 L-精氨酸腹腔内注射致大鼠急性坏死性胰腺炎模型的研究. *首都医科大学学报*, 2000, 21: 321-324.
- [5] Wilson MR, Choudhury S, Goddard ME, et al. High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol*, 2003, 95: 1385-1393.
- [6] Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology*, 1999, 91: 187-197.
- [7] Nishina K, Mikawa K, Takao Y, et al. ONO-5046, an elastase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits. *Anesth Analg*, 1997, 84: 1097-1103.
- [8] Zhao QL, Huang CY, Huang Y, et al. Study on acute pancreatitis-associated lung injury induced by L-arginine in mice. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2004, 35: 839-842.
- [9] Hauber HP, Karp D, Goldmann T, et al. Effect of low tidal volume ventilation on lung function and inflammation in mice. *BMC Pulm Med*, 2010, 10: 21-28.
- [10] Allen GB, Suratt BT, Rinaldi L, et al. Choosing the frequency of deep inflation in mice: balancing recruitment against ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291: L710-717.
- [11] Azoulay E, Darmon M, Deleclaux C, et al. Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Crit Care Med*, 2002, 30: 781-786.
- [12] Vaneker M, Halbertsma FJ, van Egmond J, et al. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology*, 2007, 107: 419-426.
- [13] Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, et al. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care*, 2009, 13: 403-413.
- [14] Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Dósa S, et al. A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2117-2127.
- [15] D'Angelo E, Koutsoukou A, Della Valle P, et al. Cytokine release, small airway injury, and parenchymal damage during mechanical ventilation in normal open-chest rats. *J Appl Physiol*, 2008, 104: 41-49.
- [16] Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology*, 2008, 108: 46-54.
- [17] Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med*, 2005, 63: 382-392.

(收稿日期: 2011-07-05)

(本文编辑: 吴莹)

董春山, 徐志新, 陆姚, 等. 机械通气对急性胰腺炎大鼠肺组织病理及巨噬细胞炎性介质的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(22): 6570-6575.