

依达拉奉联合氟比洛芬酯对单肺通气患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的影响

白洁 马磊 李思远 张蓬勃 张媛媛

西安交通大学第二附属医院麻醉科 710004

通信作者:张蓬勃, Email: zhpbo@163.com

【摘要】 目的 观察依达拉奉和氟比洛芬酯对单肺通气(one-lung ventilation, OLV)患者肺部炎性因子 TNF- α 及血清 IL-6 水平的影响。 方法 择期行开胸肺叶切除/食管癌根治术患者 60 例, 采用随机数字表法分为 4 组: 依达拉奉组(E 组)、氟比洛芬酯组(F 组)、依达拉奉联合氟比洛芬酯组(E+F 组)以及生理盐水组(C 组), 每组 15 例。患者进行常规全身麻醉诱导及麻醉维持, 经口置入一次性使用双腔支气管插管, 在气管插管后 10 min 内, 给予 E 组依达拉奉 0.8 mg/kg、F 组氟比洛芬酯 1 mg/kg、E+F 组依达拉奉 0.8 mg/kg+氟比洛芬酯 1 mg/kg 加入生理盐水共计 100 ml 静脉滴注; C 组静脉滴注生理盐水 100 ml。记录围手术期血流动力学及血气指标。在气管插管后即刻(T_1)与 OLV 60 min (T_2)收集通气侧肺支气管肺泡灌洗液(broncho-alveolar lavage fluid, BALF), 同时在 T_1 、 T_2 时点经桡动脉采血 5 ml, 采用 ELISA 法测定 BALF 中 TNF- α 和血清中 IL-6 的浓度。 结果 与 T_1 比较, T_2 时各组 PaO₂ 均降低($P<0.05$), 同一时点各组间 PaO₂ 差异无统计学意义($P>0.05$)。与 T_1 比较, E 组、E+F 组 T_2 时 BALF 中 TNF- α 水平明显降低($P<0.05$), 而 C 组明显升高($P<0.05$); T_2 时, E 组、F 组、E+F 组 BALF 中 TNF- α 浓度均低于 C 组($P<0.05$), 而 E 组、F 组、E+F 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。C 组 T_2 时血清 IL-6 水平均比 T_1 时增高($P<0.05$); T_2 时, E 组、F 组及 E+F 组血清 IL-6 水平比 C 组低($P<0.05$), 而 E 组、F 组、E+F 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。 结论 OLV 增加手术患者肺组织局部及系统性的炎性反应。依达拉奉与氟比洛芬酯均可降低或抑制患者 BALF 中 TNF- α 和血清中 IL-6 的水平, 减轻炎性反应, 可用于 OLV 时的肺保护, 但联合用药无明显优势。

【关键词】 依达拉奉; 氟比洛芬酯; 单肺通气; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

基金项目: 国家自然科学基金(81601148); 陕西省重点研发计划项目(2017SF-086)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.005

Effects of edaravone combined with flurbiprofen axetil on tumor necrosis factor- α and interleukin-6 of patients under one-lung ventilation

Bai Jie, Ma Lei, Li Siyuan, Zhang Pengbo, Zhang Yuanyuan

Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Zhang Pengbo, Email: zhpbo@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of edaravone combined with flurbiprofen axetil on the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in patients under one-lung ventilation (OLV). **Methods** A total of sixty patients undergoing thoracic surgery or radical resection for esophageal cancer were enrolled in this study. They were randomly divided into four groups ($n=15$): an edaravone group (group E), a flurbiprofen axetil group (group F), an edaravone combined with flurbiprofen axetil group (group E+F) and a normal saline group (group C). Patients underwent routine general anesthesia induction and maintenance. Then, 10 min after insertion of a double lumen endobronchial tube, group E was treated with 0.8 mg/kg edaravone, group F was treated with 1 mg/kg flurbiprofen axetil, group E+F was treated with 0.8 mg/kg edaravone and 1 mg/kg flurbiprofen axetil, and group C received 100 ml normal saline alone. Perioperative hemodynamics and blood gas indicators were recorded. The broncho-alveolar lavage fluid (BALF) of the ventilated lung and radial arterial blood samples (5 ml) were collected at two time points: after intubation (T_1) and 60 min after OLV (T_2). The concentrations of TNF- α in BALF and serum IL-6 were determined by ELISA. **Results** The partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) was significantly decreased at T_2 in all groups, compare with those at T_1 ($P<0.05$). The TNF- α concentration in BALF was significantly decreased in groups E and E+F ($P<0.05$), but remarkably increased in group C at T_2 , compare with those at T_1 ($P<0.05$). Compared with group C, groups E, F and E+F showed remarkably decreased levels of TNF- α at T_2 ($P<0.05$). The concentration of IL-6 in group C at T_2 were higher than that at T_1 ($P<0.05$). Compared with group

C, groups E, F and E+F showed remarkably decreased levels of IL-6 at T₂ ($P < 0.05$). **Conclusions** OLV can induce lung and systemic inflammatory response. Edaravone and flurbiprofen axetil can decrease the levels of TNF- α in BALF and serum IL-6 to inhibit inflammatory response in patients undergoing surgery with OLV, where no apparent advantage was found in combined use.

【Key words】 Edaravone; Flurbiprofen axetil; One-lung ventilation; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81601148); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2017SF-086)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.005

单肺通气(one-lung ventilation, OLV)因能提供良好的肺隔离而成为胸科手术广泛应用的通气技术^[1],然而也是胸科手术后发生急性肺损伤诱发肺部并发症的危险因素之一^[2]。OLV后急性肺损伤的机制有多种,其中诱发炎症反应是重要病理生理机制之一^[3],Tremblay等^[4]发现在损伤性机械通气后,肺泡上皮细胞对TNF- α 和IL-6的表达显著上调,并进入肺组织,参与肺损伤。因此抑制OLV引起的炎症损伤对降低术后肺部并发症具有重要的临床意义。

依达拉奉和氟比洛芬酯是麻醉常用辅助用药,依达拉奉是一种强效的自由基清除剂,实验表明其可以抑制炎症介质白三烯而降低炎症因子水平^[5-6]。氟比洛芬酯是一种非甾体类消炎镇痛药,目前在临床麻醉中常用于辅助镇痛。研究表明,其可降低开胸手术患者炎症反应^[3]。二者联合应用能否更有效减轻OLV的炎症损伤,目前尚不清楚。本课题组拟通过联合应用依达拉奉和氟比洛芬酯,观察其对OLV患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中TNF- α 及血清中IL-6水平的影响,探讨其在OLV患者麻醉手术过程中的肺保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会批准(批准文号:2017048),并与患者及家属签署知情同意书。选择择期行开胸肺叶切除术/食管癌根治术患者60例,性别不限,年龄18~65岁,ASA分级I~III级,BMI 19~28 kg/m²,术前肺功能正常;排除OLV时间<60 min的患者。采用随机数字表法将患者分为4组:依达拉奉组(E组)、氟比洛芬酯组(F组)、依达拉奉联合氟比洛芬酯组(E+F组)以及生理盐水组(C组),每组15例。所有患者均无术

前用药。

1.2 麻醉方法

入室常规监测心率、ECG、无创血压、SpO₂和BIS。4组患者均采用全凭静脉麻醉,麻醉诱导:咪达唑仑(生产批号:170704,江苏恩华药业有限公司)0.05 mg/kg、丙泊酚(生产批号:21707131,西安力邦制药有限公司)1 mg/kg、舒芬太尼(生产批号:1170815,宜昌人福药业有限责任公司)0.6 μ g/kg、顺苯磺酸阿曲库铵(生产批号:17070821,江苏恒瑞医药股份有限公司)0.2 mg/kg。麻醉维持:瑞芬太尼(生产批号:20170802,江苏恒瑞医药股份有限公司)0.2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹、丙泊酚 6 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹、右美托咪定(生产批号:17111BP,江苏恒瑞医药股份有限公司)0.4 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹及顺苯磺酸阿曲库铵 2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹持续泵注。经口置入一次性使用双腔支气管插管后行机械通气,设置吸呼比1:2、潮气量6~7 ml/kg,调整呼吸频率(respiratory rate, RR)以维持P_{ET}CO₂在35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。行桡动脉穿刺并置管,连续监测有创动脉血压。OLV时吸呼比不变,潮气量6 ml/kg,呼气末正压4 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),调整RR以维持P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。术中维持SpO₂ 95%~100%,BIS 45~65。

在气管插管后10 min,双盲法给予E组依达拉奉(生产批号:80-171101,南京先声东元制药有限公司)0.8 mg/kg、F组氟比洛芬酯(生产批号:3E068K,北京泰德制药有限公司)1 mg/kg、E+F组依达拉奉0.8 mg/kg+氟比洛芬酯1 mg/kg加入生理盐水共计100 ml静脉滴注;C组静脉滴注生理盐水100 ml。

支气管肺泡灌洗选择通气侧肺的中叶或下叶,将纤维支气管镜(纤支镜)顶端紧密楔入段或亚段支气管开口处,再经硅胶管快速注入37℃灭菌生理盐水40 ml,立即用50~100 mmHg负压吸引回收BALE,将回收的BALE用单层无菌纱布过滤除去黏

液后置入-80℃低温冰箱保存。血液标本采集由桡动脉采血 5 ml, 3 000 r/min 4℃下离心(离心半径 15 cm)后,取上清液并置入-80℃低温冰箱保存。

手术结束前 5 min 给予舒芬太尼 0.2 μg/kg 进行疼痛转换。术后采用患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)。PCIA 配方为:舒芬太尼 2 μg/kg, 酮咯酸氨丁三醇(生产批号:035170615, 山东新时代药业有限公司)120 mg 及托烷司琼(生产批号:170929CA, 江苏恒瑞医药股份有限公司)0.2 mg/kg, 加生理盐水稀释至 100 ml, 镇痛维持 48 h。

1.3 观察指标

1.3.1 观察 4 组患者年龄、性别、ASA 分级、吸烟情况、体重指数及手术分类。

1.3.2 记录患者入手术室(T₀)、气管插管后即刻(T₁)、OLV 60 min(T₂) 3 个观察时间点的生命体征及 T₁、T₂ 时血气分析。

1.3.3 于 T₁、T₂ 时行支气管肺泡灌洗及采集血液标本, 采用 ELISA 法测定 T₁、T₂ 时 BALF 中 TNF-α 和血清中 IL-6 的浓度。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料在分析前进行正态性检验, 正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组内比较采用重复测量设计的方差分析; 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

4 组患者年龄、性别比、ASA 分级、吸烟情况、BMI 及手术类型差异无统计学意义($P>0.05$, 表 1)。

2.2 4 组患者血流动力学指标及动脉血气分析结果比较

4 组患者 T₀、T₁ 及 T₂ 时心率、MAP 及 SpO₂ 比

较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表 2)。

表 2 4 组患者 T₀、T₁ 及 T₂ 时心率、MAP 及 SpO₂ 比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	T ₀	T ₁	T ₂
心率(次/min)	E 组	15	77±11	69±10	72±12
	F 组	15	76±9	62±7	67±8
	E+F 组	15	77±17	71±14	72±12
	C 组	15	82±15	69±12	74±16
MAP(mmHg)	E 组	15	99±13	82±8	83±11
	F 组	15	98±14	85±10	88±10
	E+F 组	15	100±11	88±8	86±9
	C 组	15	100±12	84±16	88±14
SpO ₂ (%)	E 组	15	97.5±2.3	99.7±1.6	98.9±2.5
	F 组	15	99.2±1.5	100.0±0.0	99.1±1.9
	E+F 组	15	99.5±1.7	100.0±0.0	99.2±1.7
	C 组	15	99.8±1.4	100.0±0.0	100.0±0.0

注: E 组: 依达拉奉组; F 组: 氟比洛芬酯组; E+F 组: 依达拉奉联合氟比洛芬酯组; C 组: 生理盐水组; T₀: 患者入手术室; T₁: 气管插管后即刻; T₂: OLV 60 min; OLV: 单肺通气

4 组患者 T₁、T₂ 时的 pH 值、PaCO₂ 比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 4 组患者 T₂ 时的 PaO₂ 比 T₁ 时显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表 3)。

表 3 4 组患者 T₁、T₂ 动脉血气分析结果比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	T ₁	T ₂
pH	E 组	15	7.362±0.024	7.325±0.044
	F 组	15	7.443±0.061	7.391±0.063
	E+F 组	15	7.441±0.032	7.383±0.033
	C 组	15	7.418±0.042	7.387±0.056
PaO ₂ (mmHg)	E 组	15	276±108	134±74 ^a
	F 组	15	346±61	169±89 ^a
	E+F 组	15	303±107	103±29 ^a
	C 组	15	328±98	125±70 ^a
PaCO ₂ (mmHg)	E 组	15	46±3	45±6
	F 组	15	38±7	40±8
	E+F 组	15	37±5	39±4
	C 组	15	44±6	45±6

注: 与 T₁ 比较, ^a $P<0.05$; E 组: 依达拉奉组; F 组: 氟比洛芬酯组; E+F 组: 依达拉奉联合氟比洛芬酯组; C 组: 生理盐水组; T₁: 气管插管后即刻; T₂: OLV 60 min; OLV: 单肺通气

表 1 4 组患者年龄、性别、ASA 分级、吸烟情况、BMI 及手术分类的比较

组别	例数(例)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别比(例, 男/女)	ASA 分级(例, I/II/III)	吸烟史(例, 有/无)	BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	手术类型(例, 肺/食管)
E 组	15	56±6	9/6	2/9/4	8/7	22.3±3.8	6/9
F 组	15	60±3	10/5	1/9/5	9/6	23.1±2.9	8/7
E+F 组	15	57±4	10/5	3/9/3	8/7	21.9±3.6	9/6
C 组	15	56±5	9/6	3/8/4	9/6	22.3±3.4	7/8

注: E 组: 依达拉奉组; F 组: 氟比洛芬酯组; E+F 组: 依达拉奉联合氟比洛芬酯组; C 组: 生理盐水组

2.3 4 组患者炎性因子水平比较

2.3.1 4 组患者 T₁、T₂ 时 BALF 中 TNF- α 水平的比较

E 组、E+F 组及 C 组 T₂ 时 BALF 中 TNF- α 水平与 T₁ 时比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); F 组 T₂ 时 BALF 中 TNF- α 水平与 T₁ 时比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。4 组患者 T₁ 时 BALF 中 TNF- α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); E 组、F 组、E+F 组 T₂ 时 BALF 中 TNF- α 浓度均低于 C 组 ($P < 0.05$), 而 E 组、F 组、E+F 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 4)。

表 4 4 组患者 T₁、T₂ 时 BALF 中 TNF- α 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	T ₁	T ₂
E 组	15	103 \pm 10	81 \pm 28 ^{ab}
F 组	15	100 \pm 9	89 \pm 44 ^b
E+F 组	15	97 \pm 10	66 \pm 42 ^{ab}
C 组	15	93 \pm 18	173 \pm 80 ^a

注: 与 T₁ 比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$; E 组: 依达拉奉组; F 组: 氟比洛芬酯组; E+F 组: 依达拉奉联合氟比洛芬酯组; C 组: 生理盐水组; T₁: 气管插管后即刻; T₂: OLV 60 min; OLV: 单肺通气; BALF: 支气管肺泡灌洗液

2.3.2 4 组患者 T₁、T₂ 时血清中 IL-6 水平比较

C 组 T₂ 时血清 IL-6 水平比 T₁ 时增高 ($P < 0.05$), E 组、F 组、E+F 组 T₁、T₂ 时血清 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。4 组患者 T₁ 时血清 IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); E 组、F 组及 E+F 组 T₂ 时血清 IL-6 水平比 C 组低 ($P < 0.05$), 而 E 组、F 组、E+F 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 5)。

表 5 4 组患者 T₁、T₂ 时血清 IL-6 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	T ₁	T ₂
E 组	15	33 \pm 9	31 \pm 10 ^b
F 组	15	38 \pm 12	29 \pm 13 ^b
E+F 组	15	36 \pm 10	29 \pm 10 ^b
C 组	15	30 \pm 13	81 \pm 17 ^a

注: 与 T₁ 比较, ^a $P < 0.05$; C 组比较, ^b $P < 0.05$; E 组: 依达拉奉组; F 组: 氟比洛芬酯组; E+F 组: 依达拉奉联合氟比洛芬酯组; C 组: 生理盐水组; T₁: 气管插管后即刻; T₂: OLV 60 min; OLV: 单肺通气

3 讨论

OLV 时通气侧肺组织过度充气, 肺毛细血管压增高, 毛细血管内皮遭到破坏, 引起大量促炎性细胞因子释放^[7]。此外, 肺泡上皮细胞表面机械感受器接收到机械性刺激后将其转化为生物化学信号, 介

导激活多种传导通路, 引起大量炎性细胞浸润, 造成肺局部及系统性炎症^[8-9], 最终导致弥漫性肺泡-毛细血管屏障受损引发肺部并发症。因此, 如何防止炎性损伤是 OLV 期间进行肺保护的一个重要环节。

TNF- α 被认为是引起急性肺损伤最重要的促炎性细胞因子^[8]。本研究结果显示, C 组 OLV 60 min 后 BALF 中 TNF- α 及血清 IL-6 水平明显增高。BALF 中 TNF- α 的浓度增高反映了巨噬细胞合成、分泌的增多^[4]。认为是肺内巨噬细胞被激活, 在炎症早期合成、分泌, 大量 TNF- α 启动炎性级联反应^[8-9]; IL-6 的分泌与肺组织内的多种活化细胞(巨噬细胞、纤维细胞、内皮细胞等)有关, 血清中 IL-6 的水平与刺激的严重程度具有良好的相关性^[10]。本研究结果呈现了 Tremblay 等^[4]与万梅方和顾连兵^[9]描述的 OLV 性肺损伤的生物学过程。

依达拉奉是一种新型、强效的自由基清除剂, 在多个研究中还证实具有抗凋亡、抗坏死以及抗炎作用^[11]。Niitsu 等^[12]研究表明依达拉奉抑制行肺叶切除术的肺癌患者围手术期全身性的炎症反应和氧化应激反应, 有利于患者的预后。本研究结果显示, E 组、E+F 组 OLV 60 min 后 TNF- α 水平明显降低而 F 组无明显变化, 可见依达拉奉和氟比洛芬酯均能够明显抑制肺内巨噬细胞释放 TNF- α , 减轻肺部炎症, 有一定的肺保护作用, 与 Niitsu 等^[12]的研究结果一致。氟比洛芬酯是一种选择性环氧酶抑制剂, 研究表明, 其可降低开胸手术患者炎症反应^[13]。本研究结果表明, E 组、F 组和 E+F 组 IL-6 浓度水平无明显增高, 提示依达拉奉、氟比洛芬酯分别用药及联合用药均可抑制 IL-6 表达, 抑制炎症反应。王振等^[14]发现氟比洛芬酯用于胸腔镜术能够抑制术后炎症及应激, 可见本研究结果是对依达拉奉和氟比洛芬酯肺保护作用的有力补充。

综上所述, 依达拉奉和氟比洛芬酯的单独使用或联合应用均能够抑制炎性因子 TNF- α 和 IL-6 的大量表达, 减轻患者炎症反应, 有一定肺保护作用, 而联合应用并没有更明显优势, 可能与本研究样本量偏少有关, 尚需进一步研究。本研究中 BALF 的 TNF- α 、IL-6 检测结果与相关文献差异较大, 考虑与

人种、试验方法及试验室器械、术中是否实施肺保护性通气策略以及麻醉用药有关。

本研究不足之处:本研究仅检测了 TNF- α 、IL-6 两个目前研究认为最有意义的炎性因子,指标偏少,下一步研究中将增加氧化损伤相关指标,增加对肺功能影响的观察;本研究观察时间较短,后续需要对术后并发症的影响进行观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ku CM, Slinger P, Waddell TK. A novel method of treating hypoxemia during one-lung ventilation for thoracoscopic surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23 (6): 850-852. DOI:10.1053/j.jvca.2008.12.024.
- [2] Kozian A, Schilling T, Röcken C, et al. Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24 (4): 617-623. DOI:10.1053/j.jvca.2009.09.016.
- [3] Chai XQ, Ma J, Xie YH, et al. Flubiprofen axetil increases arterial oxygen partial pressure by decreasing intrapulmonary shunt in patients undergoing one-lung ventilation [J]. *J Anesth*, 2015, 29 (6): 881-886. DOI:10.1007/s00540-015-2060-6.
- [4] Tremblay LN, Miatto D, Hamid Q, et al. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (8): 1693-1700. DOI:10.1097/00003246-200208000-00003.
- [5] Kikuchi K, Takeshige N, Miura N, et al. Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (Radicut) in various diseases (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3 (1): 3-8. DOI:10.3892/etm.2011.352.
- [6] Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, et al. Beyond neurological disease: new targets for edaravone (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(6): 899-906. DOI:10.3892/ijmm.2011.795.
- [7] Di Marco F, Bonacina D, Vassena E, et al. The effects of anesthesia, muscle paralysis, and ventilation on the lung evaluated by lung diffusion for carbon monoxide and pulmonary surfactant protein B[J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(2): 373-380. DOI:10.1213/ANE.0000000000000496.
- [8] 罗科, 徐军美, 高巨. 机械通气肺生物性损伤机制及防治[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(5): 514-517.
- [9] 万梅方, 顾连兵. 单肺通气致急性肺损伤的机制及研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34 (4): 348-351. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.04.016.
- [10] Gurkan OU, He CX, Zielinski R, et al. Interleukin-6 mediates pulmonary vascular permeability in a two-hit model of ventilator-associated lung injury[J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(10): 575-584. DOI:10.3109/01902148.2011.620680.
- [11] 殷娜, 邓小明. 依达拉奉在脂多糖所致小鼠急性呼吸窘迫综合征肺纤维化中的保护作用 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2014, 35(8): 693-700. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2014.08.006.
- [12] Niitsu T, Tsuchida S, Peltekova V, et al. Cyclooxygenase inhibition in ventilator induced lung injury [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(1): 143-149. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181fe4841.
- [13] JinL D, Wang LR, Wu LQ, et al. Effects of COX-2 inhibitor on ventilator induced lung injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(2): 288-295. DOI:10.1016/j.intimp.2013.03.031.
- [14] 王振, 黄丽霞, 汪国香, 等. 氟比洛芬酯超前镇痛用于胸腔镜对术后炎症及应激的影响 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(6): 902-904.

(本文编辑:华云)