

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01358

早期小剂量地塞米松对胸部开放伤后海水浸泡致犬急性肺损伤的影响

胡晓红¹, 李毅², 薛志强³, 韩志海², 段蕴铀^{2*}

1. 海军总医院儿科, 北京 100048

2. 海军总医院呼吸科, 北京 100048

3. 解放军总医院胸外科, 北京 100853

[摘要] **目的:**观察早期使用地塞米松对胸部开放伤合并海水浸泡致急性肺损伤的影响。**方法:**24只健康成年杂种犬随机分成对照组、海水组和地塞米松治疗组。观察胸部开放伤后0、2、4、6、8 h的血浆渗透压、肺泡通透指数(支气管肺泡灌洗液内蛋白含量/血浆总蛋白含量)和外周血中白细胞计数的变化;采用ELISA试剂盒检测炎症因子IL-1 β 、IL-8、vWF等的表达变化;H-E染色观察各组肺脏的病理改变。**结果:**与海水组相比,地塞米松组肺组织病理改变减轻。血浆渗透压变化差异无统计学意义($P>0.05$),肺泡通透指数降低(0.039 ± 0.006 vs 0.055 ± 0.002),差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血白细胞(WBC)计数($\times 10^9$)和IL-1 β 、IL-8、vWF等炎症因子(pg/ml)水平明显减低(WBC计数: 21.52 ± 3.21 vs 24.81 ± 2.08 ; IL-1 β : 72.84 ± 38.42 vs 131.90 ± 35.39 ; IL-8: 45.21 ± 16.39 vs 88.26 ± 6.66 ; vWF: 0.47 ± 0.08 vs 1.03 ± 0.09),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**早期应用地塞米松可减轻胸部开放伤后海水浸泡致犬急性肺损伤的炎症反应,延长救治时机。

[关键词] 地塞米松;急性肺损伤;胸部开放伤;海水;浸泡;炎症因子

[中图分类号] R 563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1358-05

Early treatment with small dose dexamethasone attenuates seawater immersion-induced acute lung injury in dogs with open chest trauma

HU Xiao-hong¹, LI Yi², XUE Zhi-qiang³, Han Zhi-hai², DUAN Yun-you^{2*}

1. Department of Pediatrics, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

2. Department of Respiratory Medicine, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048

3. Department of Thoracic Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of early dexamethasone treatment on seawater immersion-induced acute lung injury after open chest trauma. **Methods:** Twenty-four animals were evenly randomized into three groups: control group (CG), seawater group (SG), and dexamethasone treatment group (DG). Animals in CG group only had open chest trauma, those in the SG group were exposed to seawater after open chest trauma, and those in the DG group were treated with dexamethasone (1 mg/kg) after exposed to seawater. The vital signs of animals, plasma osmotic pressure, lung permeability index (LPI), and peripheral white blood cell count were observed 0, 2, 4, 6, and 8 h after trauma. The plasma samples and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were collected for testing the levels of cytokines (IL-1 β , IL-8, and vWF, etc.) with ELISA kit. H-E staining was used to observe the pathological changes of the lung. **Results:** Compared with the SG group, the pathological changes were improved in the DG group; the plasma osmotic pressures were similar between the two groups; and the pulmonary permeability index was markedly decreased in the DG group (0.039 ± 0.006 vs 0.055 ± 0.002 , $P<0.05$). Besides, the count of peripheral leukocyte ($\times 10^9$) and plasma IL-1 β , IL-8, and vWF (pg/ml) were all markedly decreased in the DG group compared with the SG group (WBC: 21.52 ± 3.21 vs 24.81 ± 2.08 ; IL-1 β : 72.84 ± 38.42 vs 131.90 ± 35.39 ; IL-8: 45.21 ± 16.39 vs 88.26 ± 6.66 ; vWF: 0.47 ± 0.08 vs 1.03 ± 0.09 , $P<0.05$). **Conclusion:** Early dexamethasone treatment can attenuate the inflammatory injury of the lung in dogs with open chest trauma after seawater immersion, providing more chance for further management.

[KEY WORDS] dexamethasone; acute lung injuries; open chest trauma; seawater; immersion; inflammatory cytokines

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(12):1358-1362]

[收稿日期] 2009-02-11

[接受日期] 2009-11-29

[基金项目] 海军后勤科研计划课题(04-3304). Supported by Program of PLA Navy Logistic Research(04-3304).

[作者简介] 胡晓红, 博士, 副主任医师. E-mail: navy9lemon@sohu.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 010-66958088, E-mail: yunyouduan@vip.sina.com

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是多种致病因素,如创伤、严重感染、休克、烧伤等导致的急性进行性呼吸衰竭,严重的 ALI 被定义为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[1]。国内外学者普遍认为,全身炎症反应是导致 ALI/ARDS 的根本原因^[2-3],阻断炎症介质的瀑布反应已成为 ALI/ARDS 研究的热点^[3]。激素可作用于 ALI/ARDS 的多个发病环节,虽然有关其作用一直存在争议,但目前仍被广泛用于临床。海水作为一种复合致伤因素,其浸泡胸腔可明显加重胸部开放伤后肺损伤的病理改变^[4-5],病情发展快、病死率高。针对胸部开放伤后海水浸泡致 ALI 的特殊发生环境和伤情,目前尚缺乏早期有效的措施以提供救治机会,延长存活时间。地塞米松是人工合成的糖皮质激素中生物作用最强的激素之一,仅需要很小的剂量就可明显抑制多种炎症介质的合成与释放,且使用方便,适合海水浸泡的特殊环境,但目前尚未见早期应用地塞米松进行救治的相关研究报道。因此本实验观察早期应用地塞米松对犬胸部开放伤合并海水浸泡致 ALI 的影响,探讨紧急救治、挽救生命的方法。

1 材料和方法

1.1 动物模型的建立和实验分组 健康成年杂交犬 24 只(购自北京科宇动物养殖中心,合格证号:SCXF-京-2002),体质量(15±3.56) kg,雌雄不限。随机分成对照组(control group, CG)、海水组(seawater group, SG)和地塞米松组(dexamethasone treatment group, DG),每组各 8 只。

所有实验动物术前禁食 12 h,采用氯胺酮(20 mg/kg)和速眠新(0.1 ml/kg)肌肉注射麻醉。右颈部、胸部备皮,经气管插管,贴电极膜连接导线用于心电监护,分离右侧颈静脉和颈动脉,分别置入静脉及动脉导管,方便取血、注射药物。连接压力传感器检测动脉血压。参照文献^[4,6]方法制备模型。CG 组:用锐器于犬右胸第 4 肋间制成直径 0.5 cm 切口使胸膜腔与大气相通,形成开放性气胸,胸壁伤口开放 10 min,内缝合封闭伤口。SG 组:同 CG 组进行切口与大气相通 5 min 后,立即用 50 ml 注射器经胸壁切口向胸腔内缓慢注入人工海水(35 ml/kg),10 min 内结束并缝合伤口使之封闭。DG 组:按照 SG 组方法致伤、海水浸泡、封闭伤口后,在海水灌注 30 min 后经颈静脉注射地塞米松(1 mg/kg)。人工海水按照国家海洋局第三海洋研究所提供的中国东南

沿海海水主要成分配制:渗透压 1 250~1 350 mmol/L, pH 8.20,比重 1.05~1.06。实验室温度 25℃,人工海水温度 22℃。

1.2 标本留取和指标检测 分别于伤后 0、2、4、6、8 h 留取静脉血和动脉血,伤后 8 h 用生理盐水 15 ml 进行肺中叶支气管肺泡灌洗,留取支气管肺泡灌洗液(BALF)并同时留肺组织标本。静脉血和 BALF 用离心机,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆和 BALF 上清液,-20℃保存。肺组织标本-80℃冻存待用。

1.2.1 肺组织学检查 取右肺下叶同一部位肺组织用 4%多聚甲醛固定 48 h 以上,按照常规病理学方法逐级乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片、H-E 染色。光镜下观察病理改变。

1.2.2 血浆渗透压和肺泡通透指数 测静脉血各时相血浆渗透压(plasma osmotic pressure, POP),伤后 8 h 测 BALF 和血浆中总蛋白含量,计算肺泡通透指数(lung permeability index, LPI), $LPI = \text{BALF 中蛋白含量} / \text{血浆蛋白含量}$ 。

1.2.3 外周血白细胞及血浆炎症因子的检测 外周血白细胞行实验室常规检查。按照 ELISA 试剂盒说明,用 ELISA 法测血浆炎症因子 IL-1 β 和 IL-8 水平,内皮细胞损伤的生物标志血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件包处理数据。重复测量资料的数据采用方差分析法,计量数据两组间显著性分析采用 *t* 检验,相关性分析用 Pearson 相关分析。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地塞米松对肺组织病理的影响 图 1 分别显示对照组(CG)、海水组(SG)和地塞米松治疗组(DG)伤后 8 h 的肺组织病理变化。H-E 染色切片在光镜下可见:对照组肺泡结构完整,毛细血管轻度充血、少许炎细胞浸润,肺泡内无明显渗液,肺泡间隔无明显增宽。海水组肺泡和肺间质呈现广泛充血、水肿,白细胞渗出,部分区域肺泡结构的完整性被破坏,肺泡融合或肺泡塌陷萎缩,毛细血管扩张淤血,肺间质和肺泡腔内有水肿液积聚。地塞米松组变化类似海水组,但肺泡壁充血、水肿减轻,炎性细胞浸润减少,病变较海水组程度减轻(图 1)。

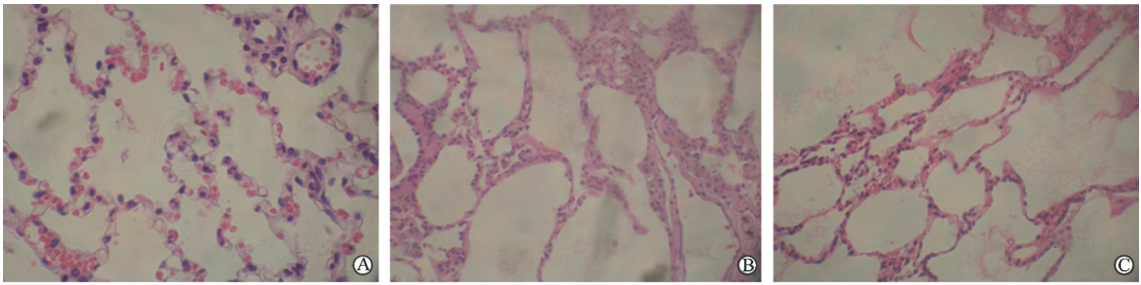


图1 地塞米松对海水浸泡致ALI组织病理的影响

Fig 1 Effect of dexamethasone treatment on lung tissue damage

CG:Control group; SG;Seawater group; DG;Dexamethasone group. Original magnification;×200

2.2 地塞米松对血浆渗透压的影响 如表1所示,对照组血浆渗透压随时间无显著变化,海水组在伤后2h开始明显升高($P<0.05$);地塞米松预处理对海水浸泡引起的渗透压变化无显著影响。电解质浓

度测定显示海水组 Na^+ 和 Cl^- 的浓度随病程逐渐升高,伤后2h较0h差异明显,地塞米松预处理后,这种差异延缓至伤后4~6h出现。 K^+ 的浓度组间、组内差异均无统计学意义(数据略)。

表1 地塞米松对血浆渗透压的影响

Tab 1 Changes of plasma osmotic pressure after dexamethasone treatment

[$n=8, \bar{x} \pm s, c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$]

Group	Time after treatment t/h				
	0	2	4	6	8
CG	288.81±2.29	288.55±6.50	291.51±7.83	291.03±4.98	289.95±5.99
SG	287.66±6.77	326.66±3.45*△	329.42±4.58*△	330.73±6.35*△	332.91±10.16*△
DG	315.89±7.18	322.90±5.67	323.38±10.16	327.07±6.21△	328.46±8.25△

CG:Control group; SG;Seawater group; DG;Dexamethasone group. * $P<0.05$ vs CG;△ $P<0.05$ vs 0h

2.3 地塞米松对肺泡通透指数(LPI)的影响 如表2所示,海水组BALF中蛋白含量和PPI较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);地塞米松预处理后BALF中蛋白含量和LPI较海水组显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但比对照组仍有显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

时间推移进行性升高($P<0.05$)。对照组伤后8h白细胞计数较伤前显著升高($P<0.05$),而海水组伤后2h白细胞计数即较伤前明显升高($P<0.05$),且显著高于对照组($P<0.05$);小剂量地塞米松使用后,治疗组WBC的升高在伤后6h开始有所降低($P<0.05$),提示地塞米松有抑制炎症反应的作用。

表2 BALF和血浆中总蛋白含量及肺泡通透指数

Tab 2 Protein contents in BALF and plasma and lung permeability index

($n=8, \bar{x} \pm s$)

Group	BALF $\rho_B / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	Serum $\rho_B / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	LPI
CG	1.95±0.57	71.41±9.42	0.026±0.007
SG	3.97±1.58*	71.24±6.45	0.055±0.002*
DG	3.01±0.45*▲	75.58±6.93	0.039±0.006*▲

CG: Control group; SG; Seawater group; DG; Dexamethasone group. * $P<0.05$ vs CG;▲ $P<0.05$ vs SG

海水组和对照组中IL-1 β 、IL-8、vWF均随时间的推移于伤后2h或4h进行性升高($P<0.05$),但对照组中vWF未见明显变化($P>0.05$)。且海水组较对照组显著升高($P<0.05$);地塞米松治疗组IL-1 β 于伤后2h,vWF于伤后4h,IL-8于伤后6h其血浆水平较海水组明显降低($P<0.05$),提示地塞米松有抑制炎症因子分泌的作用。

3 讨论

2.4 地塞米松对循环血中白细胞和炎症因子表达的影响 如表3所示,各组循环血中白细胞计数随

胸部开放伤合并海水浸泡致ALI的发病机制错综复杂,救治困难。其发病包括肺细胞的直接损伤和急性全身炎症反应的间接损伤,多种炎症介质参与了创伤后ALI,包括启动或/和促进炎症反应^[3,7]。由于海战特殊环境,胸部开放伤后落水的伤员难以在伤后6~8h内的黄金时间得到救治,发生

突然、病情发展快,病死率高。探讨延长救治时机、推迟初期外科处理的措施,对海战伤救治有重要意义。随机、双盲的临床救治研究不可能实现,通过模

拟实验的研究对指导特殊环境下的紧急救治有重要现实意义。

表 3 地塞米松治疗后白细胞和炎症因子的变化

Tab 3 Changes of leukocyte and inflammatory cytokines in peripheral blood after dexamethasone treatment

Index	Time after treatment <i>t</i> /h				
	0	2	4	6	8
(<i>n</i> = 8, $\bar{x} \pm s$)					
WBC($\times 10^9/L$)					
CG	14.26 \pm 2.00	13.78 \pm 1.51	14.72 \pm 1.08	16.57 \pm 0.87	18.51 \pm 1.43 Δ
SG	14.09 \pm 2.07	18.17 \pm 3.47* Δ	21.59 \pm 2.42* Δ	24.57 \pm 3.11* Δ	24.81 \pm 2.08* Δ
DG	14.18 \pm 1.95	17.91 \pm 1.91	22.32 \pm 6.09* Δ	20.21 \pm 3.62* Δ	21.52 \pm 3.21* Δ
IL-1 β $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$					
CG	33.99 \pm 5.91	38.93 \pm 7.83	44.78 \pm 10.74 Δ	48.25 \pm 12.73 Δ	50.09 \pm 9.65 Δ
SG	32.66 \pm 4.63	123.82 \pm 46.39* Δ	144.11 \pm 29.72* Δ	106.71 \pm 37.18* Δ	131.90 \pm 35.39* Δ
DG	30.24 \pm 7.71	79.11 \pm 16.84* Δ \blacktriangle	90.97 \pm 41.99* Δ \blacktriangle	92.35 \pm 55.38* Δ \blacktriangle	72.84 \pm 38.42* Δ \blacktriangle
IL-8 $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$					
CG	31.31 \pm 3.11	40.65 \pm 16.75	38.41 \pm 15.30	47.74 \pm 10.87 Δ	46.34 \pm 7.18 Δ
SG	32.61 \pm 2.30	68.62 \pm 18.57* Δ	79.91 \pm 8.24* Δ	77.79 \pm 11.01* Δ	88.26 \pm 6.66* Δ
DG	32.88 \pm 4.59	82.49 \pm 17.57 Δ	68.92 \pm 22.87 Δ \blacktriangle	60.58 \pm 18.35 Δ \blacktriangle	45.21 \pm 16.39 Δ \blacktriangle
vWF $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$					
CG	0.53 \pm 0.08	0.61 \pm 0.10	0.57 \pm 0.16	0.49 \pm 0.13	0.59 \pm 0.19
SG	0.55 \pm 0.07	0.59 \pm 0.10	0.76 \pm 0.08* Δ	0.85 \pm 0.08* Δ	1.03 \pm 0.09* Δ
DG	0.57 \pm 0.05	0.61 \pm 0.11	0.60 \pm 0.09 \blacktriangle	0.56 \pm 0.08 \blacktriangle	0.47 \pm 0.08 \blacktriangle

CG: Control group; SG: Seawater group; DG: Dexamethasone group. * $P < 0.05$ vs CG; $\Delta P < 0.05$ vs 0 h; $\blacktriangle P < 0.05$ vs SG

本实验观察到海水组肺组织病理切片可见肺泡壁充血、增厚,肺间质及肺泡壁可见大量炎性细胞浸润,肺泡腔可见中性粒细胞及渗液,表明 ALI 早期动物模型复制成功。地塞米松治疗组肺组织病理损伤较海水组明显减轻,说明早期应用地塞米松对胸部开放伤合并海水浸泡所致的 ALI 有一定保护作用。

实验还观察到地塞米松治疗后胸部开放伤合并海水浸泡的肺泡通透指数 LPI 及 BALF 中蛋白含量均较海水组明显下降,提示早期应用地塞米松可以改善肺泡毛细血管通透性,这一结果符合地塞米松改善血管通透性的药理作用。但早期地塞米松治疗后海水浸泡组的血浆渗透压未见显著变化,提示早期小剂量应用地塞米松不能改变海水高渗造成的机体渗透压变化,也间接说明渗透压仅是影响肺泡通透性的因素之一,炎症因子的过度释放是另外一个的重要因素,并存在有其他机制参与改变。

另外,本实验观察到胸部开放伤合并海水浸泡经早期地塞米松治疗后外周血白细胞(WBC)数量、血浆炎症因子 IL-1 β 、IL-8 和 vWF 含量均显著降低。IL-1 β 是炎症启动因子,在肺组织由肺泡巨噬细胞激

活后分泌,它是介导早期 ALI 的主要细胞因子之一,活化的巨噬细胞被诱导可产生多种趋化因子,如 IL-8 等,并可刺激趋化因子释放还可上调黏附分子的表达^[8],在 ALI 发生发展中发挥重要的炎症引发作用;此外,IL-1 β 还可以自分泌或旁分泌的方式激活 NF- κ B,增加炎性细胞因子的基因表达,从而扩大肺部炎症反应^[9],在 ALI 的发生发展中起重要作用。白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)是中性粒细胞最主要的趋化剂和活化剂^[10],也是目前已知最强的中性粒细胞(PMN)趋化因子。IL-8 调节中性粒细胞的激活和迁移,是诱导其进入损伤组织的重要炎性介质。它与血管内皮细胞表面的硫酸肝素糖蛋白结合后对黏附在血管内皮细胞上的中性粒细胞发挥很强的趋化作用,并使之活化,外形改变,脱颗粒,引起呼吸爆发,释放溶酶体酶,最终发挥吞噬作用,是 ALI 病理过程中起重要作用的细胞因子^[11-12]。血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是内皮细胞的特征因子,vWF 水平的增加是血管内皮细胞损伤的标志^[13]。海水组 vWF 水平显著升高出现在伤后 4 h,落后于 IL-1 β 、IL-8 水平的显著升高,这种变化与 ALI 病理生理过程相吻合-外伤后海水

浸泡,先出现明显炎症反应,随后出现内皮细胞损伤。总结以上 WBC、IL-1 β 、IL-8、vWf 在海水组与地塞米松治疗组的变化,说明早期使用地塞米松治疗,可以减轻炎症反应及炎症反应引起的内皮细胞损伤。

糖皮质激素代表了最常用、最重要的抗炎药,这一临床应用半个多世纪的经典药物,通过不同机制作用于不同的靶基因,通过抑制基因转录在多种类型的细胞发挥抗炎作用^[14]。但地塞米松的使用剂量一直是令人困惑的难题。以往主张大剂量(大于 10~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)使用。但有研究表明,在 ARDS 早期预防性使用大剂量、短程肾上腺糖皮质激素治疗并不能降低患者的病死率^[15],甚至会增加病死率。这可能与大剂量使用肾上腺糖皮质激素导致免疫系统的过度抑制以及其他副作用而抵消其治疗作用有关。目前多主张使用中小剂量(\leq 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹),既能够抑制炎症介质的释放,又能缓解 ALI 患者的病情以降低病死率;尤其对急性肺损伤,应将地塞米松用量降至最小限度^[16]。

本实验证实小剂量地塞米松对多种炎症介质释放均有明显的抑制作用,能显著降低模型犬血液中 WBC、IL-1 β 、IL-8、vWF 的水平,降低肺组织的炎症程度,改善肺泡通透性,减轻海水高渗所致的 ALI 病情恶化,一定程度上从发病的主要环节阻断和减少了各种致病因素导致的过度炎症反应和肺部组织损伤,从而可为初期外科处理争取时间,以延长救治时机,对海战伤的救治有重要意义。但不能降低海水组的高渗环境,考虑这与使用的地塞米松剂量及时间有关,因此尚需进一步实验来研究最适合的激素使用剂量和时间,使其既能够减轻炎症反应,又可一定程度上改善高渗环境导致的 ALI 病情恶化。

[参考文献]

- [1] Sadatomo T, Naokih, Akitoshi I. Pharmacology of acute lung injury[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2002, 15: 83-95.
- [2] 钱桂生. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征研究现状与展望[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28: 97-101.
- [3] Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome[J]. *J Pathol*, 2004, 202: 145-156.
- [4] 孟继光, 段蕴铀, 薛志强, 冯华松, 彭朝胜, 丁新民, 等. 胸部开放伤后海水灌入胸腔致急性肺损伤犬模型的实验研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2008, 15: 74-77.
- [5] 李辉, 王伟, 尚立群, 李学昌, 余积耀, 王大鹏, 等. 早期救治对犬海水浸泡胸部开放伤所致肺损伤的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2003, 5: 35-37.
- [6] 薛志强, 段蕴铀, 孟激光, 丁新民, 彭朝胜. 肺保护性通气治疗胸腔海水致急性肺损伤的实验研究[J]. *第二军医大学学报*, 2005, 26: 1358-1360.
Xue Z Q, Duan Y Y, Meng J G, Ding X M, Peng C S. Lung protective ventilation in treatment of acute lung injury caused by seawater and chest trauma[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2005, 26: 1358-1360.
- [7] Fein A M, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Clin*, 2000, 16: 289-317.
- [8] Haddad el-B, McCluskie K, Birrell M A, Dabrowski D, Pecoraro M, Underwood S, et al. Differential effects of ebselen on neutrophil recruitment, chemokine, and inflammatory mediator expression in a rat model of lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation[J]. *J Immunol*, 2002, 169: 974-992.
- [9] Guo R F, Ward P A. Mediators and regulation of neutrophil accumulation in inflammatory responses in lung: insights from the IgG immune complex model[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33: 303-310.
- [10] Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 284: L566-L577.
- [11] Shames B D, Zallen G S, McIntyre R C Jr, Bensard D D, Pulido E J, Miller S A, et al. Chemokines as mediators of diseases related to surgical conditions[J]. *Shock*, 2000, 14: 1-7.
- [12] Riffo-Vasquez Y, Spina D. Role of cytokines and chemokines in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 94: 185-211.
- [13] Varol E, Ozaydin M, Sahin M, Altinbas A, Kosar F. vWF levels as a circulating marker of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Indian Heart J*, 2005, 57: 655-657.
- [14] De Bosscher K, Haegeman G. Minireview: latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23: 281-291.
- [15] Thompson B T. Glucocorticoids and acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: S253-S257.
- [16] Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, Orita S, Aze Y, et al. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 2013-2018.

[本文编辑] 陈波