

• 论 著 •

中性粒细胞肺内集聚在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用

赵赞梅, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病科, 北京 100191)

摘要: 目的 探讨中性粒细胞肺内集聚在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发病机制中的作用。方法 将健康成年雄性 SD 大鼠随机分为对照组和 ARDS 模型组, 经股静脉注射油酸 (0.12 ml/kg) 制作 ARDS 模型, 对照组经股静脉注射等量生理盐水。而后, 在不同时间点插管至颈动脉采集颈动脉血做血气分析, 经肺动脉圆锥插管至肺动脉采血测血常规, 采用 ELISA 方法对肺组织匀浆进行髓过氧化物酶 (MPO) 定量检测及肺组织病理学检查和评分, 并检测肺组织自由基的电子自旋共振 (ESR) 波谱。结果 模型组大鼠动脉氧分压在染毒后 10 min 时就开始下降, 氧合指数具有相同的变化规律, 2 h 后达到其最低值 (为 189.45 mm Hg), 达到了 ARDS 的诊断标准 (<200 mm Hg)。与对照组比较, 模型组肺动脉全血白细胞总数和中性粒细胞数在注射后 1 h 开始下降, 最低值分别出现在染毒后 3 h 和 1~3 h, 平均值为 $4.46 \times 10^9/L$ 和 $1.82 \times 10^9/L \sim 2.16 \times 10^9/L$, 6 h 后, 白细胞总数和中性粒细胞计数升高 (平均值分别达到 $11.68 \times 10^9/L$ 和 $5.93 \times 10^9/L$); 此外, 模型组给予油酸后 2 h, 中性粒细胞百分比即见升高, 6 h 左右达到最高峰 (平均值为 58.25%), 以后逐渐下降, 而对照组肺动脉血和外周动脉血的白细胞分类均以淋巴细胞为主。模型组肺组织中的活性氧 (ROS) 含量在注射后 10 min 已见升高, 1 h 达到峰值 (约为正常水平的 6.5 倍), 峰值出现早于血氧下降。模型组肺组织的 MPO 活力在注射油酸后 30 min 见明显升高, 2 h 左右达到最大值 (平均值为 5.82 U/g), 约 6 h 后逐渐降低, 但 24 h 时与对照组比较仍有统计学意义。肺组织改变在注射油酸后 10 min (病理评分平均值为 4.33) 已经出现; 30 min (病理评分平均值为 6.51) 其变化与对照组比较有统计学意义; 6 h 时 (病理评分平均值为 9.78) 已十分严重。结论 肺内失控的炎症损伤是 ARDS 病程的核心环节, 而肺内大量中性粒细胞集聚及其产生的大量 ROS 则可能是其最重要的启动因子, 也是 ARDS 损伤启动的重要信号。

关键词: 油酸; 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS); 中性粒细胞; 髓过氧化物酶 (MPO); 活性氧 (ROS), 电子自旋共振 (ESR)

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2012)03-0163-05

Role of pulmonary neutrophils aggregation on pathogenesis of acute respiratory distress syndrome

ZHAO Zan-mei, ZHAO Jin-yuan

(Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role of the pulmonary aggregation of neutrophils on the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Healthy adult rats were randomly divided into 2 groups: control and ARDS. 0.12 mg/kg of oleic acid (OA) was given by femoral venous injection for making ARDS model and the controls were only given equal normal saline. Then, the artery blood and lung tissue samples were collected respectively at 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 6 h, 12 h and 24 h after OA injection for detecting of blood gas analysis, blood routine, pulmonary level of myeloperoxidase (MPO), lung wet/dry weight ratio and pulmonary pathological examination, meanwhile, the spectrum of reactive oxygen species (ROS) were also detected by electron spin resonance (ESR) technique. **Results** The results showed that the level of arterial oxygen partial pressure and oxygenation index in OA group were decreased quite early, which could be seen at 10 min after OA injection; 2h later after injection, reached their valley points, oxygenation index lowered to 189.45 mm Hg, suggested that according with the diagnostic standard of ARDS. The total white blood cells count and neutrophils count in OA group appeared decrease at 1h after injection, their valley points were at 3 h ($4.46 \times 10^9/L$) and 1—3 h ($1.82 \times 10^9/L \sim 2.16 \times 10^9/L$), but 6 hours later after OA injection, they all increased to $11.68 \times 10^9/L$ and $5.93 \times 10^9/L$, respectively; while in controls, majority of the peripheral blood WBC was lymphocytes. The ROC in lung tissues of OA group showed increased at 10 min after OA injection, the peak point was at 1h after OA injection, while its peak value of MPO was at 2h after OA injection (5.82 U/g). Actually, the pathological changes of lung in OA group were appeared from 10min after OA injection, 6 h later, the

收稿日期: 2011-12-28

作者简介: 赵赞梅 (1976—), 女, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 职业中毒; E-mail: zzmpla@163.com。

damage was quite severe already (pathological score reached 9.78). It was suggested that the changes of PMN and ROS were much earlier than other changes such as MPO activity, wet/dry weight ratio, pathological score etc. **Conclusion** The study suggested that the PMN the pulmonary aggregation of neutrophils and the production of large amount ROS may be the most important initiators of ARDS caused by chemical poison, and also the most important signal of lung injury in ARDS.

Key words: oleic acid (OA); acute respiratory distress syndrome (ARDS); neutrophils; myeloperoxidase (MPO); reactive oxygen species (ROS); electron spin resonance (ESR)

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的病情严重期或终末阶段, 是临床常见的急危重症, 但目前尚无有效措施进行预防和治疗, 死亡率仍维持在 40% ~ 50%^[1~8]。ARDS 的发病机制尚未阐明, 但文献报道与之相关的危险因素非常多, 各种疾病或中毒均可引起 ARDS。不同危险因素的 ARDS 发生率不同。1996 年 Garber 等分析了 83 篇临床研究文献, 发现有毒气体或物质导致化学性 ARDS 的发生率为 22% ~ 36%^[4]。近年的研究表明, 中性粒细胞及其分泌物在 ARDS 的发病过程中起重要作用, 是造成过度炎症反应的元凶; 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是中性粒细胞 (neutrophils) 活化的标志^[5]。故本文拟对油酸致 ARDS 大鼠的中性粒细胞、氧自由基 (reactive oxygen species, ROS)、MPO 活性和病理的变化进行系统观察, 探索化学性 ARDS 的发病机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及试剂材料

1.1.1 实验动物 健康成年雄性 SD 大鼠, 体重 250 ~ 300 g, 由北京大学医学部实验动物中心提供。在实验前饲养 3 d 使动物适应环境, 给予啮齿类动物饲料并自由饮水。

1.1.2 材料及试剂 油酸 (北京金龙化学有限公司), pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液 (PBS), PowerLab 多导生理记录仪 (澳大利亚 ADInstruments 公司), Rapidlab 348 型血气分析仪 (德国 Bayer 公司), 大鼠 MPO 定量检测 (ELISA) 试剂盒 (美国 R&D 公司, 检测范围为 0.25 ~ 8 U/g), Varian E-109E 电子自旋共振 (electron spin-resonance spectroscopy, ESR) 波谱仪 (美国 Varian 公司)。ESR 检测用捕集剂配制: 100 mmol PBN (*N*-特丁基- α -苯硝酮, *N*-tert-butyl- α -phenylnitron), 2 mmol DETAPAC (二乙三胺五乙酸, diethylenetriaminepentaacetic acid) 溶于 pH 7.4 的 PBS 中, 配制成 0.1 mmol/L 的溶液。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及处理 将 60 只动物随机分为对

照组、ARDS 模型组, 其中对照组 12 只; 模型组根据注射油酸后观察时间不同再分为 10、30 min 及 1、2、6、12、24 h 共 7 个亚组, 每组 6 只。动物用乙醚麻醉后, 模型组经股静脉注射油酸 (0.12 ml/kg); 对照组经股静脉注射相应体积的 0.9% 的 NaCl; 到相应时间点时, 将动物用 20% 的乌拉坦腹腔注射麻醉后, 在多导生理记录仪监视下, 将肝素化聚乙烯塑料管插入左颈动脉备用。

1.2.2 血气分析 在注射油酸后 10、30 min 及 1、2、6、12、24 h, 由左颈动脉导管取动脉血 0.5 ml, 摇匀, 在 37 °C 条件下用血气分析仪进行血气分析检测。

1.2.3 全血白细胞计数 模型组和对照组的大鼠按不同亚组分别于设定的时间点上采集肺动脉血, 采用 ABX Pentra 60 全自动血细胞分析仪进行白细胞计数; 手工进行血液涂片染色; 显微镜下进行中性粒细胞、淋巴细胞分类计数。

1.2.4 肺组织氧自由基的 ESR 检测 取 1.8 g 肺组织, 加 1 ml 捕集剂, 电动匀浆 2 min, 取出后加入 0.6 ml 乙酸乙酯, 14 000 r/min 离心 10 min; 取上层乙酸乙酯分离液入 EP 管内, 0 ~ 4 °C 保存, 2 h 内检测。使用 Varian E-109E ESR 波谱仪, 检测条件: 中心磁场 3 445 G, X 波段微波功率 20 mW, 调制 100 kHz, 调制幅度 2.5 G, 扫宽 200 G, 磁场频率 9.47 GH, 时间常数 0.128, 室温记录波谱。

1.2.5 肺组织的湿重/干重比 (W/D) 测定 实验操作完成后, 迅速从大鼠的右上肺采取组织标本, 用 PBS 冲洗, 去除沾染的血污。用组织试纸轻柔地拭去粘有的 PBS, 在分析天平上称重 (湿重)。然后, 把标本放在 60 °C 烤箱中干燥 72 h, 再进行称重 (干重)。

1.2.6 大鼠 MPO 的检测 选择对照组、模型组进行 MPO 检测。采集血液标本后, 打开胸腔, 取大鼠左下肺组织, 在 2 ~ 8 °C 下加入适量 PBS, 制成组织匀浆, 低温离心 (3 000 r/min) 20 min, 取 10 μ l 上清液加入大鼠 MPO 定量检测试剂盒的酶标包被板待测样本孔中, 按试剂盒操作步骤进行检测。

1.2.7 组织病理学检测 开胸取大鼠左下肺组织

后,再取大鼠右下肺叶的组织浸泡在 10% 的甲醛溶液中 24 h,用石蜡包埋,切成 4 μm 的切片进行苏木素-伊红 (HE) 染色,观察肺组织损伤的程度。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,数据结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异的统计学意义用方差分析来判别,然后用 Student-Newman-Keuls 检验每两组间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉血气分析结果及动物一般情况

表 1 显示大鼠注射油酸后 10 min 内动脉氧分压 (平均值 66.65 mm Hg, 对照组该值为 97.97 mm Hg) 和氧合指数 (平均值 317.40 mm Hg, 对照组该值为 498.22 mm Hg) 开始下降,动物亦出现呼吸急促症状;1 h 时动脉氧分压平均值 (48.66 mm Hg) 达临床呼吸衰竭标准 (< 60 mm Hg),动物口唇及爪部皮肤发绀;动脉氧分压 (平均值为 39.78 mm Hg) 在

2 h 达到最低点,氧合指数为 189.45 mm Hg (< 200 mm Hg),达到了 ARDS 的诊断标准,大鼠爪部皮肤由注射前的粉红色变为青紫色,提示缺氧严重;随后缓慢恢复,大约在 6 h (动脉氧分压平均值 68.91 mm Hg) 以后,大鼠的呼吸窘迫症状有所缓解,呼吸频率减慢,爪部皮肤的青紫程度减弱,此时 PaO_2 亦逐渐升高。但 24 h (动脉氧分压平均值 78.02 mm Hg) 仍未恢复正常水平。

在 ARDS 过程中,大鼠 PaCO_2 的变化不很明显,在整个实验过程中处于略高于正常的水平,但其升高仅在 1 h、2 h 时有统计学意义,其平均值分别为 33.53 mm Hg、39.24 mm Hg,在 24 h 时已恢复正常 (平均值为 24.54 mm Hg);大鼠动脉血 pH 值在 1 h (平均值 7.25) 后明显降低,在 2 h 时降至最低 (平均值为 7.22),在 3 h (平均值为 7.29) 以后 pH 值开始逐渐升高。

表 1 大鼠血气分析指标 ($\bar{x} \pm s$)

mm Hg

组别	时间	氧分压 (PaO_2)	氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	二氧化碳分压 (PaCO_2)	pH 值
对照组	0 min	97.97 \pm 0.61	498.22 \pm 43.69	24.38 \pm 8.72	7.42 \pm 0.07
模型组	10 min	66.65 \pm 14.23 ^b	317.40 \pm 67.76 ^b	29.52 \pm 8.76	7.32 \pm 0.04
	30 min	67.21 \pm 21.97 ^b	320.07 \pm 104.60 ^b	31.95 \pm 11.01	7.29 \pm 0.09
	1 h	48.66 \pm 16.26 ^b	231.73 \pm 62.06 ^b	33.53 \pm 8.76 ^a	7.25 \pm 0.09 ^a
	2 h	39.78 \pm 9.03 ^b	189.45 \pm 43.03 ^b	39.24 \pm 14.95 ^a	7.22 \pm 0.10 ^a
	6 h	68.91 \pm 16.26 ^b	328.16 \pm 60.05 ^b	26.09 \pm 3.82	7.39 \pm 0.02
	12 h	72.98 \pm 4.31 ^b	345.16 \pm 20.56 ^b	27.68 \pm 8.23	7.44 \pm 0.07
	24 h	78.02 \pm 4.27 ^b	371.52 \pm 20.34 ^b	24.54 \pm 1.49	7.45 \pm 0.03

注:ALI/ARDS 的诊断标准是 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300/200$ mm Hg。本实验中 FiO_2 为 21%。模型组中的时间是指注射油酸后的时间。与对照组比较, a, $P < 0.05$; b, $P < 0.01$ 。

2.2 血常规检查结果

由表 2 可见,与对照组比较,模型组全血中白细胞和中性粒细胞数量在 3 h 和 1~3 h 的检测值最低,平均值分别为 $4.46 \times 10^9/\text{L}$ 和 $1.82 \times 10^9 \sim 2.16 \times 10^9/\text{L}$;注射油酸 6 h 后,白细胞数量和中性粒细胞计数 (平均值分别为 $11.68 \times 10^9/\text{L}$ 和 $5.93 \times 10^9/\text{L}$) 逐渐升高。对照组肺中心动脉血和外周动脉血的白细胞分类均以淋巴细胞为主,模型组给予油酸后 2 h,中性粒细胞百分比逐渐升高,在 6 h 左右达到最高峰 (平均值为 58.25%),以后逐渐下降。

2.3 肺组织 ROS 的测定

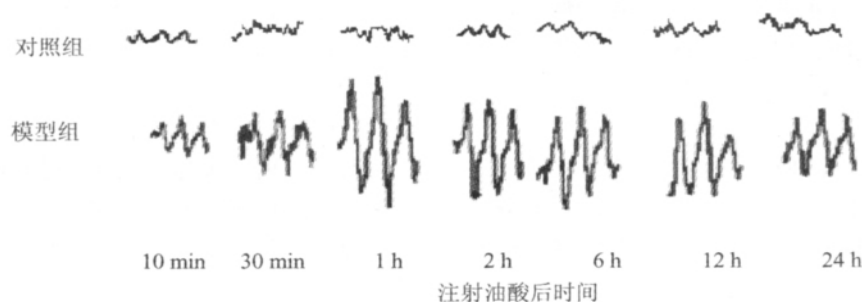
图 1 所示为 ROS 的 ESR 波谱相对高度,可半定量地显示 ROS 的浓度。由图 1 可见,经静脉给予油酸后,肺组织中的 ROS 含量在注射后 10 min 已经有

所升高,30 min 升高已经非常明显,在 1 h 达到峰值,约为正常水平的 6.5 倍;2 h 以后自由基信号强度逐渐下降,到 24 h 仍未接近正常水平。

表 2 大鼠全血白细胞及中性粒细胞变化情况

组别	时间	动物数 (只)	白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞百分比 (%)
对照组	0 min	12	9.20 \pm 5.11	2.76 \pm 2.05	30.12 \pm 8.34
模型组	10 min	6	9.23 \pm 2.71	2.20 \pm 1.83 ^a	23.84 \pm 3.05 ^a
	30 min	6	12.01 \pm 4.80 ^b	2.19 \pm 1.18 ^a	18.23 \pm 8.91 ^b
	1 h	6	7.46 \pm 1.05 ^a	1.82 \pm 0.63 ^b	24.39 \pm 7.26 ^a
	2 h	6	6.19 \pm 1.78 ^b	2.16 \pm 0.17 ^a	34.89 \pm 8.35 ^a
	6 h	6	8.55 \pm 5.09 ^a	4.98 \pm 4.29 ^b	58.25 \pm 14.61 ^b
	12 h	6	7.20 \pm 0.58 ^b	2.79 \pm 0.23	38.75 \pm 4.87 ^b
	24 h	6	5.71 \pm 1.61 ^b	0.67 \pm 0.22 ^b	11.73 \pm 5.15 ^b

注:模型组中的时间是指注射油酸后的时间。与对照组比较, a, $P < 0.05$; b, $P < 0.01$ 。



注：峰值的高低代表组织中 ROS 的相对含量。

图 1 肺组织自由基的 ESR 波谱

2.4 肺组织 MPO 活力、W/D 和病理学评分

实验结果显示，模型组肺组织的 MPO 活力、湿/干比值在油酸损伤后 30 min 即明显升高，前者在 2 h 达到高峰（平均值为 5.82 U/g），后者在 3 h 达到最高（平均值为 6.87 U/g），在 6 h 后二者均逐渐降低，但 24 h 时与正常对照组比较仍有统计学意义（见表 3）。

在实验中，肉眼观察可见油酸损伤组大鼠胸腔内出现较多血性积液，双肺中至重度肿胀，肺表面呈深紫红色和暗红色，其间有粉红色斑纹，将肺表面“分割”成细小花斑状或筛孔状外观；气管及肺切面均有较多血性泡沫样液体溢出；肺切面血管内可见凝血块溢出。HE 染色后光镜下观察可见，油酸损伤大鼠肺泡壁毛细血管扩张、充血、微血栓形成；肺泡腔内有炎症细胞渗出、出血和蛋白样物质，后者和坏死的上皮形成透明膜；肺泡水肿、肺间质水肿明显，肺间隔增厚，有弥漫性炎症细胞浸润；肺泡结构破坏、肺泡上皮细胞局灶性肿胀及凝固性坏死。肺组织损伤改变在注射油酸后 10 min（病理评分平均值为 4.33）已经出现，注射油酸后 30 min（病理评分平均值为 6.51）其变化与对照组比较有统计学意义，在 6 h 时（病理评分平均值为 9.78）最严重，以后则逐渐减轻。见表 3、图 2（见封三）。

表 3 大鼠肺组织 MPO 浓度、湿/干重比值及病理评分

组别	时间	MPO (U/g)	W/D ratio	病理评分
对照组	0 min	0.41 ± 0.15	3.37 ± 0.05	3.56 ± 0.12
模型组	10 min	1.37 ± 0.04 ^b	4.48 ± 0.44 ^b	4.33 ± 0.45
	30 min	2.63 ± 0.75 ^b	5.22 ± 0.72 ^b	6.51 ± 0.48 ^a
	1 h	4.79 ± 0.56 ^b	5.79 ± 0.57 ^b	7.67 ± 0.35 ^b
	2 h	5.82 ± 0.54 ^b	6.51 ± 0.59 ^b	8.52 ± 0.56 ^b
	3 h	5.59 ± 0.44 ^b	6.87 ± 0.42 ^b	9.01 ± 0.85 ^b
	6 h	4.56 ± 0.43 ^b	5.67 ± 0.74 ^b	9.78 ± 1.20 ^b
	12 h	3.39 ± 0.02 ^b	5.33 ± 0.63 ^b	8.95 ± 0.91 ^b
	24 h	1.98 ± 0.55 ^b	5.28 ± 0.25 ^b	8.54 ± 0.67 ^b

注：表中的时间是指注射油酸后的时间。与对照组比较，a， $P < 0.05$ ；b， $P < 0.01$ 。

3 讨论

迄今为止，ARDS 发病机制中的一些问题仍未能澄清，无法开展针对性治疗，因此死亡率居高不下。目前认为 ARDS 是机体炎症反应失控的结果，也就是全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征（systemic inflammatory response syndrome/compensatory anti-inflammatory response syndrome, SIRS/CARS）失衡的严重后果^[3]。前期研究表明，失控的炎症反应导致的肺毛细血管内皮细胞损伤是病程早期的重要环节，活性氧又是启动炎症反应及其级联放大效应的最初信号分子^[6,7]；中性粒细胞是重要的炎症细胞，其活化后导致“呼吸爆发”，产生大量 ROS，有可能参与了 ARDS 的发生发展过程^[1,3]。化学中毒是临床最为常见的 ARDS 病因之一，本研究以静脉注射油酸复制化学性 ARDS 动物模型，探求其发病早期启动途径，以期彻底澄清 ARDS 的发病机制，开展有效防治提供理论和实践基础。

ARDS 的核心病理基础是渗透性肺水肿，而失控的炎症反应被看作是引起肺毛细血管内皮细胞通透性增加的原因。ARDS 时大量炎症细胞向肺循环趋化聚集并发生肺组织的“扣押”现象，炎症细胞激活可损伤肺组织并具有级联放大效应^[8,9]。本研究观察到，在股静脉注射油酸的方法复制化学性 ARDS 动物模型中，给予油酸后 10 min 时，血中中性粒细胞计数就有明显降低，是最早出现明显变化的指标，病理学检查也发现有明显的炎性细胞浸润；给予油酸后 30 min 时，ROS 信号明显升高，1 h 达到峰值，而后减弱；MPO 活力和 W/D 比值分别代表了肺组织炎症程度和肺水肿程度，它们略迟于 ROS 的变化，并随 ROS 信号的增强而升高，在 2 h 达到峰值，随后减低；代表肺脏氧合功能的 PaO_2 则与肺内炎症程度和肺水肿程度同步，在注射油酸后 1 h 开始降低，2 h 达到最低值，后逐渐恢复；病理变化则迟于前述功能性改变，在 2 h 方出现明显改变，6 ~ 12 h 才达到峰

值。由此可见。中性粒细胞的变化属于各种病理生理变化的上游事件,且伴随于 ARDS 的整个发病过程,揭示中性粒细胞在肺组织内的聚集极可能是油酸引起的 ARDS 的启动因子之一。

在正常情况下,血液中白细胞分类以淋巴细胞为主。但本实验显示,化学中毒后,由于最易受伤害的肺循环的趋化效应,可使激活的白细胞向肺血管集中,黏附至血管壁,并渗出到肺组织间隙,故血循环中白细胞、中性粒细胞数量降低;同时中性粒细胞的比例亦明显变化增多;组织病理学显示肺泡腔和肺泡间隔内有大量炎症细胞浸染,这些都提示肺内有急性炎症反应发生,这一现象正为 ARDS 早期肺内大量自由基生成提供了病理和生理学基础。MPO 是由中性粒细胞活化后释放的蛋白酶,被认为是炎症反应程度的重要标志物^[10,11]。在本研究中,ARDS 肺组织的 MPO 活力在油酸损伤后 30 min 即明显升高,在 2 h 左右达到最大值,并持续 3~5 h,约在 6 h 后逐渐降低,揭示油酸激活了中性粒细胞,后者活化导致的炎症级联反应参与了油酸引起的急性肺损伤。

ARDS 动物模型均显示,中性粒细胞在肺组织内的聚集、ROS 的大量生成不仅伴随于 ARDS 的整个发病过程,并且早于 ARDS 病程中其他的病理生理改变,有可能是导致 ARDS 发生的启动因子。中性粒细胞是重要的炎症细胞,它可以产生大量 ROS 和炎症因子,ROS 具有明显致伤性,更重要的是,它能够作为信号分子激活炎症细胞及炎症级联反应,造成肺内炎症反应失控。因此认为,中性粒细胞集聚很可能起到启动炎症反应的“扳机”作用。

ARDS 的病因多样,其发病机制错综复杂,我们的研究表明中性粒细胞和氧自由基在化学性 ARDS 的发病过程中有重要作用,其他病因导致的 ARDS 中二者的作用也得到同样证实,值得关注。

参考文献:

- [1] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南 (2006) [J]. 中华内科杂志, 2007, 26 (5): 430-435.
- [2] Phua J, Badia J R, Adhikari N K, *et al.* Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (3): 220-227.
- [3] Bernard G R, Artigas A, Brigham K L, *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149 (3): 818-824.
- [4] Luce J M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26 (2): 369-376.
- [5] Ayyagari V N, Januszkiewicz A, Nath J. Effects of nitrogen dioxide on the expression of intercellular adhesion molecule-1, neutrophil adhesion, and cytotoxicity: studies in human bronchial epithelial cells [J]. *Inhal Toxicol*, 2007, 19 (2): 181-194.
- [6] Peck M D, Koppelman T. Low-tidal-volume ventilation as a strategy to reduce ventilator-associated injury in ALI and ARDS [J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30 (1): 172-175.
- [7] Tang B M, Craig J C, Eslick G D, *et al.* Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (5): 1594-1603.
- [8] MacLaren R, Stringer K A. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27 (6): 860-873.
- [9] Laterre P F, Wittebole X, Dhainaut J F. Anticoagulant therapy in acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4 Suppl): 329-336.
- [10] Tanaka S, Nishiumi S, Nishida M, *et al.* Vitamin K (3) attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of nuclear factor-kappaB activation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160 (2): 283-292.
- [11] Moradi M, Mojtahedzadeh M, Mandegari A, *et al.* The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine [J]. *Respir Med*, 2009, 103 (3): 434-441.

第三届全国中毒急危重症学术研讨会暨泰山中毒与职业病高峰论坛会议纪要

国家级继续医学教育项目第三届全国中毒急危重症学术研讨会暨泰山中毒与职业病高峰论坛于 2012 年 5 月 18~20 日在山东省济南市召开。本次大会由《中国工业医学杂志》、《医学综述》、《蛇志》、山东大学齐鲁医院中毒与职业病科联合主办,大会主题是“中毒急危重症的临床救治新技术、新方法”和“职业性急危重症的控制”,共有来自全国各地的 100 余名专家学者参加了本次会议。大会主席由山东大学齐鲁医院中毒与职业病科菅向东主任担任,开幕式上陈玉国副院长代表齐鲁医院致欢迎词,《中国工业医学杂志》编辑部曹明琳主任、《蛇志》杂志编辑部蓝海主任、湖北省化学中毒救治基地凌瑞杰主任、苏州市疾控中心周启栋主任医师、山东大学第二医院许荣廷教授先后发言祝贺。41 篇论文入选大会发言,17 位全国的知名专家就当前中毒急危重症、中毒与职业病的热点问题做了精彩专题报告,对当前中毒急危重症和职业病临床工作具有重要的指导意义。与会代表就所关心的学术问题进行了深入细致的探讨,部分《中国工业医学杂志》山东特约编辑部委员还对今年的编辑部工作进行了总结,并对下一步的工作进行了安排和布置。与会的各位专家纷纷表示将积极参与今后的学术活动,把最新的诊治技术应用到专业之中并不断创新,提高我国中毒急危重症、中毒与职业病临床综合诊治水平。

(王洁茹)

中性粒细胞肺内集聚在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用(正文见163~167页)

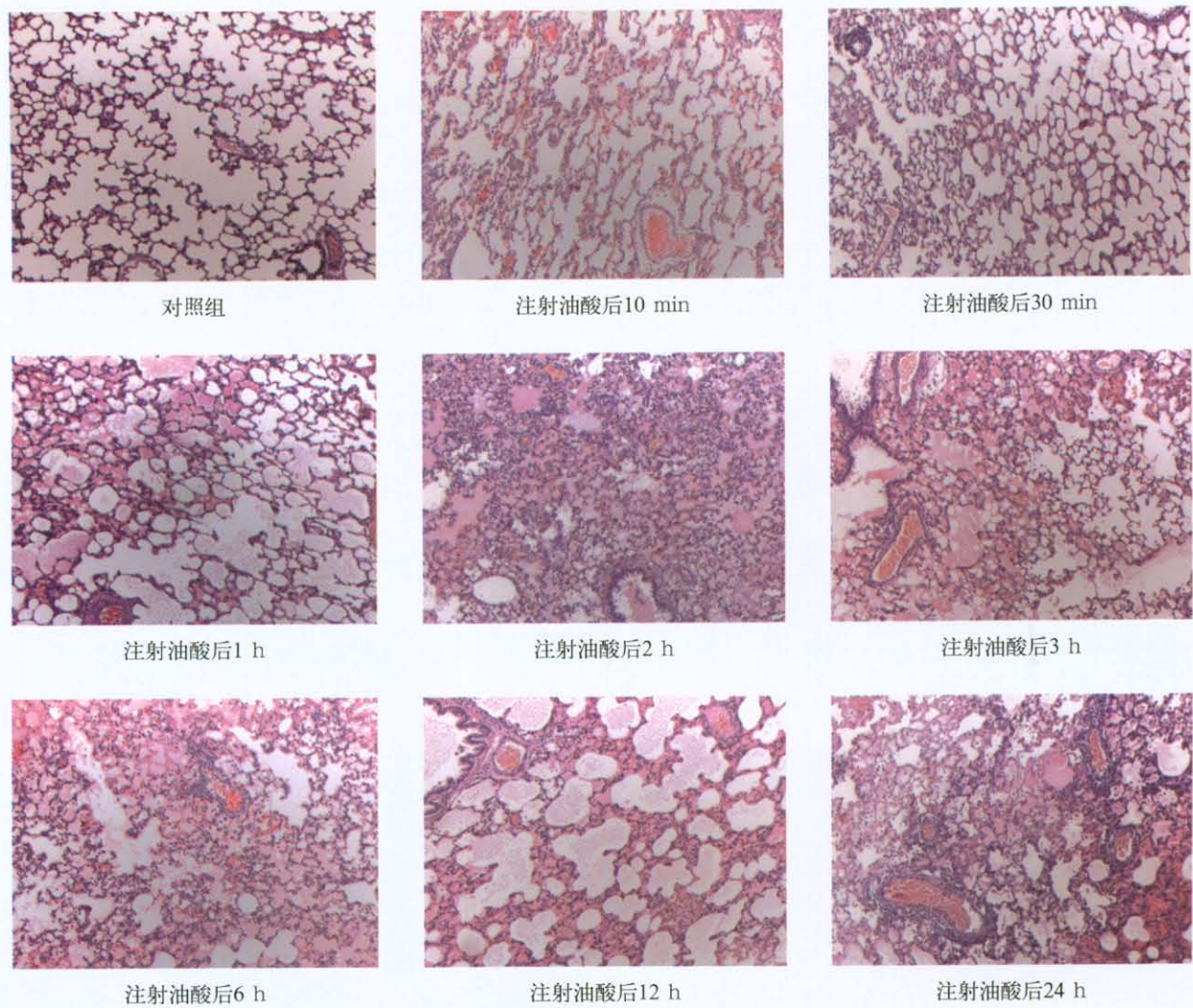


图2 对照组、模型组大鼠肺组织病理 (HE, × 100)

烹调油烟中细颗粒物对胎鼠肺泡 II 型上皮细胞的遗传毒性(正文见210~212页)

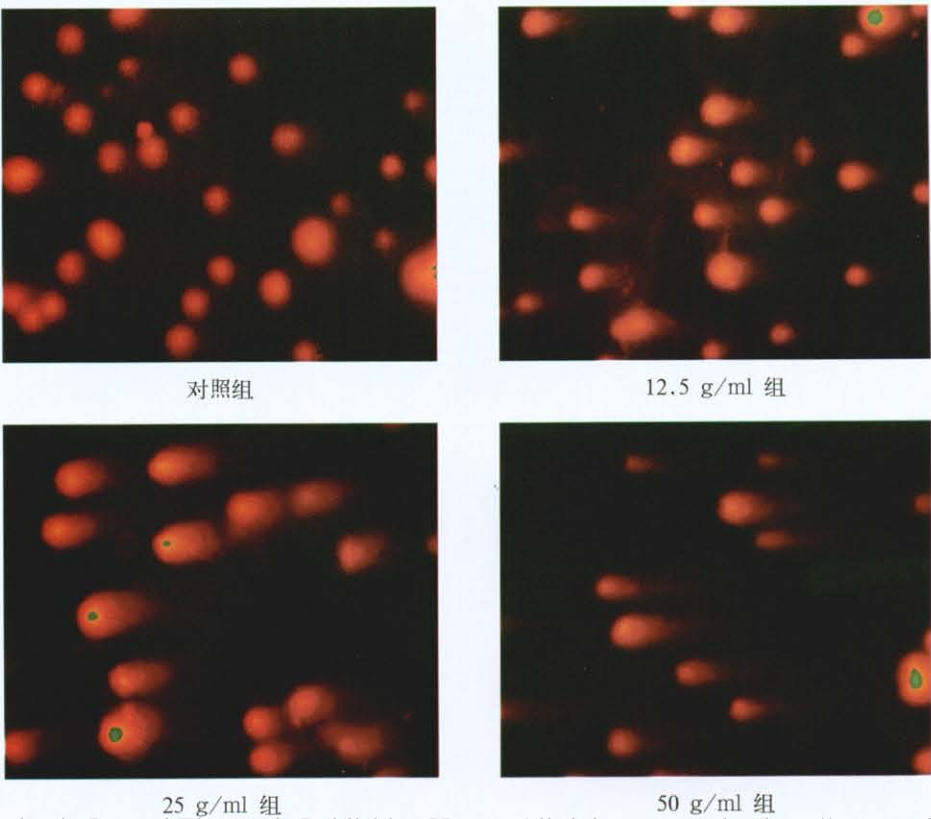


图2 彗星实验结果