

水下爆炸致急性心肺损伤模型中不同剂量乌司他丁的治疗效果评价

叶长青,邵先安,王前进,王 静,马宏昊,齐晓林,尹 纯

【摘要】 目的 构建水下爆炸致兔急性心肺损伤模型,通过观察各组模型动脉血氧分压及心肺组织湿干重比值的差异,评估乌司他丁的治疗效果。通过分析乌司他丁治疗下模型血清中的炎性细胞因子水平的变化,初步探讨乌司他丁治疗水下爆炸急性心肺损伤的可能机制。**方法** 将 40 只新西兰雄兔随机分为正常对照组、爆炸损伤组、低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组。利用水下爆炸装置对爆炸损伤组、低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组造成急性心肺损伤,并在致伤后即刻对低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组分别进行 2.5 万 U/kg 和 10 万 U/kg 的乌司他丁治疗。检测实验兔在爆炸后 4 h、12 h、24 h 的动脉血氧分压(PaO₂)及血清肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 8(IL-8)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)的水平。爆炸 24 h 后测量家兔的心肺组织湿干重比值。**结果** 动脉血氧分压检测结果提示:爆炸损伤组实验兔在致伤后 4 h、12 h、24 h 的 PaO₂分别为(84.97±6.41)、(79.13±9.92)、(78.24±3.53) mmHg,与正常对照组 4 h(92.15±4.13)、12 h(89.39±7.54)、24 h(90.24±9.33)相比均明显下降($P=0.042, P=0.018, P=0.002$),而低剂量和高剂量乌司他丁组并未观测到 PaO₂下降。与对照组相比,爆炸损伤组动物的心肌组织和肺组织的湿干重比值均显著升高($P=0.037, P=0.028$)。高剂量乌司他丁组的心肌组织湿干重比值明显低于爆炸损伤组($P=0.047$)。炎性细胞因子检测结果提示:与爆炸损伤组相比,低剂量乌司他丁组的血清 TNF-α 含量在爆炸后 12 h 和 24 h 均明显降低($P=0.018, P=0.013$);高剂量乌司他丁组的血清 TNF-α 含量也在爆炸后 24 h 低于爆炸损伤组($P=0.004$)。低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组的血清 NE 含量均在爆炸后 24 h 显著低于爆炸损伤组($P=0.007, P=0.036$)。高剂量乌司他丁组的血清 IL-8 在爆炸后 4 h、12 h、24 h 均显著低于爆炸损伤组($P=0.024, P=0.007, P=0.011$)。**结论** 成功建立了靶向致伤心肺的水下爆炸伤动物模型,初步证明了乌司他丁对水下爆炸致急性心肺损伤的治疗价值,为未来海上战伤救治提供决策依据。

【关键词】 水下爆炸伤;乌司他丁;肿瘤坏死因子 α;白细胞介素 8;中性粒细胞弹性蛋白酶

【中图分类号】 R823 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)01-0001-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.01.001

Therapeutic effects of different doses of ulinastatin in models with acute injury of heart and lung induced by underwater explosion

YE Chang-qing¹, SHAO Xian-an¹, WANG Qian-jin¹, WANG Jing¹, MA Hong-hao², QI Xiao-lin³, YIN Chun¹
(1. Department of Cardiovascular Medicine, the 902nd Hospital of PLA Joint Service Support Force, Bengbu 233015, Anhui, China; 2. Department of Modern Mechanics, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, Anhui, China; 3. Department of Management, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective The model with acute injury of heart and lung induced by underwater explosion was constructed. Ther-

apeutic effect was assessed by observing difference in arterial oxygen partial pressure and the ratio of wet and dry weight in cardiopulmonary tissue. The change of three inflammatory cytokines was investigated after treatment with low-dose and high-dose ulinastatin therapy to explore possible the mechanism. **Methods** 40 male New-Zealand rabbits were

基金项目:南京军区医学重点课题资助项目(14ZD20)

作者单位:233015 蚌埠,解放军联勤保障部队第九〇二医院心内科(叶长青、邵先安、王前进、王 静、尹 纯);230027 合肥,中国科学技术大学近代力学系(马宏昊);210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)院部(齐晓林)

通信作者:尹 纯, E-mail: yinchun160@163.com

randomly divided into four groups, Normal group, Injury group, Low-dose ulinastatin therapy group and High-dose ulinastatin therapy group. An underwater explosion device was used to cause acute injury of heart and lung to experimental rabbits in Injury group, Low-dose ulinastatin therapy group and High-dose ulinastatin therapy group. Immediately after the injury, 25 000 U/kg and 100 000 U/kg ulinastatin were administered to Low-dose ulinastatin therapy group and High-dose ulinastatin therapy group, respectively. The arterial partial oxygen pressure (PaO_2) and levels of $\text{TNF-}\alpha$, IL-8, and NE in serum were detected at 4 h, 12 h, and 24 h after the explosion. The wet-dry weight ratio of heart and lung tissue was measured 24 hours after the explosion. **Results** The results showed that PaO_2 of rabbits in group I were 84.97 ± 6.41 , 79.13 ± 9.92 , 78.24 ± 3.53 mmHg at 4 h, 12 h and 24 h after injury, which were significantly lower than group N at 4 h (92.15 ± 4.13), 12 h (89.39 ± 7.54), 24 h (90.24 ± 9.33) ($P=0.042$, $P=0.018$, $P=0.002$). But, this was not observed in group A and B. Compared with group N, the wet-dry weight ratio of heart and lung tissue in group I were significantly increased ($P=0.037$, $P=0.028$). In addition, the wet-dry weight ratio of heart tissue in group B was significantly lower than that in group I ($P=0.047$). Moreover, compared with the group I, the serum $\text{TNF-}\alpha$ level in the low-dose treatment group was significantly lower at 12 h and 24 h after the explosion ($P=0.018$, $P=0.013$); Similarly, the serum $\text{TNF-}\alpha$ level in high-dose treatment group was also lower than that in group I at 24 hours after the explosion ($P=0.004$). In addition, serum NE levels in low-dose treatment group and high-dose treatment group were both lower than that of group I at 24 hours after the explosion ($P=0.007$, $P=0.036$). It is worth noting that the serum IL-8 level in the high-dose treatment group was significantly lower than that in group I at 4 hours, 12 hours, and 24 hours after the explosion ($P=0.024$, $P=0.007$, $P=0.011$). **Conclusion** In this study, an animal model of an underwater explosion injury is established. Therapeutic value of ulinastatin for acute cardiopulmonary injury caused by an underwater explosion is preliminaries proved. Moreover, it had basis for decision-making in the future treatment of war injuries at sea.

[Key words] underwater explosion; ulinastatin; tumor necrosis factor- α ; interleukin 8; neutrophil elastase

0 引言

爆炸伤是一种战时发生的特殊类型创伤。现代战争中,使用水下爆炸的方式破坏水面舰艇、潜水艇和海军基地建筑物及水下设施是常见的打击手段,也对水下作战或作业人员的健康造成极大威胁^[1]。空气中爆炸引起胸腹部以及脊髓损伤较多,而水下爆炸伤以心肺损伤最常见,也最严重,如不及时救治很容易导致损伤对象死亡^[2-3]。除了爆炸冲击波直接作用于胸部的原发性损伤外,大量炎性细胞因子被释放入血导致的继发性炎症损伤也是重要的致死原因^[4]。研究发现,肿瘤坏死因子 α ($\text{TNF-}\alpha$) 是参与心肺损伤炎症反应的重要炎性细胞因子之一,其与急性心肺损伤发病以及严重程度密切相关^[5];中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE) 是中性粒细胞激活的标志物,也是激活炎症级联反应的主要效应因子^[6];白细胞介素 8 (IL-8) 对多种白细胞具有趋化活性,特别是在炎症反应中可引起局部中性粒细胞的聚集^[7]。有研究观测到兔胸部爆炸伤后 IL-6、IL-8 及 $\text{TNF-}\alpha$ 显著升高^[8]。基于上述炎性细胞因子在心肺损伤中发挥的重要作用,本研究利用中国科学技术大学爆炸力学实验室的水下爆炸装置建立兔急性心肺损伤模型,通过观察心肺组织的

湿干重比值、家兔 PaO_2 及血清中 $\text{TNF-}\alpha$ 、NE 和 IL-8 的水平变化,探讨药物对水下爆炸致急性心肺损伤的治疗效果。乌司他丁是一种广谱胰蛋白酶抑制剂,由人尿液中分离纯化而来。它能够抑制氧自由基的产生、抑制白细胞过度激活,从而保护血管内皮和基膜、降低血管通透性,是一种常用的急性炎症反应治疗药物^[9]。有研究结果提示乌司他丁能抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 所引起的血管内皮细胞高通透性,有效抑制急性肺损伤炎症反应,一定程度上缓解肺水肿与肺出血等症状^[10]。但目前为止,乌司他丁治疗水下爆炸导致急性心肺损伤的效果评价尚缺乏足够的实验数据支撑。本研究立足实战需要,从组织病理到细胞因子在多个层面系统地评价了不同剂量乌司他丁对水下爆炸致急性心肺损伤的治疗效果,为开发新型治疗策略提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 选取 40 只健康成年新西兰雄兔(安徽长临河医药科技有限公司,实验动物许可证号: syxk(皖)2007-002),体重为 (1.8 ± 0.2) kg。在实验前适应性喂养 3 d,密切观察一般情况,实验当天禁食 12 h。采用抽签法将实验动物随机分为 4 组,即正常对照组、爆炸损伤组、低剂量乌司他丁组

和高剂量乌司他丁组,每组 10 只。利用水下爆炸装置对爆炸损伤组、低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组造成急性心肺损伤,并在致伤后即刻对低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组分别进行 2.5 万 U/kg 和 10 万 U/kg 的乌司他丁治疗

1.2 水下爆炸 利用氯胺酮和氟哌利多的混合麻醉家兔,分别从左颈总动脉和右颈外静脉放置留置针。手术完成后,将家兔放在钢制保护箱中,钢板开窗,窗口的大小和家兔的胸部大小基本吻合。将家兔胸部紧贴窗口,其他部位均保护在钢板内。随后将钢板放置在水下爆炸池内,以 1.0 g 太安作为爆炸源,家兔距爆心 1.8 m,由专业人员实施爆炸。爆炸后立即清理家兔呼吸道,密切观察其呼吸、心率、精神状态和应激反应等。

1.3 乌司他丁治疗 在水下爆炸后即刻对低剂量乌司他丁组和高剂量乌司他丁组进行乌司他丁治疗。按照低剂量乌司他丁组(2.5 万 U/kg)和高剂量乌司他丁组(10 万 U/kg)的标准,根据实验兔体重计算乌司他丁剂量,用等渗盐水溶解乌司他丁粉剂(广东天普生化医药有限公司,批号 031505264),然后按照相应的剂量经静脉置管缓慢推注。

1.4 动脉血氧分压(PaO₂)测量 将 5 mL 注射器用肝素溶液(1000 U/mL)浸润管壁。在爆炸前以及爆炸后 4 h、12 h、24 h 分别通过左侧颈总动脉抽取 2 mL 动脉血。原则上借助动脉血压推动针芯使动脉血自动进入含肝素液的注射器内,然后立即将注射器插入橡胶塞隔绝空气,随后利用美艾利尔 Epoc[®] 血气分析系统测量 PaO₂。

1.5 心肺组织湿干重比值检测 爆炸 24 h 后,毁髓法处死家兔,取左肺中叶和心尖部位,等渗盐水迅速冲洗后迅速吸干表面等渗盐水和血迹后称取组织湿重,随后将组织块置于 80 ℃ 干燥箱烘干 72 h 后称取干重。用湿重除以干重,计算湿/干重比值。

1.6 血清细胞因子浓度测定 以 3 种在炎症发生发展中发挥重要作用的细胞因子(TNF-α, IL-8, NE)为代表,分析了乌司他丁治疗对血清炎性细胞因子水平的影响,进一步探索乌司他丁治疗水下爆炸导致急性心肺损伤的效果。在爆炸后 4 h、12 h、24 h 分别通过左侧颈总动脉抽取 4 mL 动脉血,缓慢注入干管内静置 30 min,在离心半径 25 cm、转速 4000 r/min 条件下离心 15 min,收集血清。按照说明书的操作步骤,利用兔 TNF-α ELISA 试剂盒(上海江莱

生物科技公司,批号 201602);兔 IL-8 ELISA 试剂盒(上海江莱,批号 201602);兔 NE ELISA 试剂盒(上海朗顿生物科技有限公司,批号 20160127FR)完成 TNF-α、IL-8 和 NE 浓度测定。

1.7 统计学分析 利用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,PaO₂及血清中细胞因子水平符合正态分布、方差齐性,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,组间比较采用方差分析(One-Way ANOVA)中的 LSD 检验;心肺组织的病理学改变、湿干重比值不符合正态分布,在散点图中采用中位数和四分位间距进行描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组实验兔生理状态及 PaO₂变化 爆炸损伤组动物在爆炸后 4 h、12 h、24 h 出现心跳加速、口唇发绀、呼吸急促、口吐淡红色黏液等表现,正常对照组中未观测到上述表现。爆炸损伤组在爆炸后 4 h、12 h、24 h 的 PaO₂ 均显著低于正常对照组($P = 0.042, P = 0.018, P = 0.002$);低剂量和高剂量乌司他丁组在爆炸后 4 h、12 h、24 h 的 PaO₂ 与正常对照组比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 各组实验兔在爆炸后不同时间点的 PaO₂ 比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	n	PaO ₂		
		4 h	12 h	24 h
正常对照组	10	92.15±4.13	89.39±7.54	90.24±9.33
爆炸损伤组	10	84.97±6.41 *	79.13±9.92 *	78.24±3.53 *
低剂量乌司他丁组	10	87.65±8.36	81.84±4.36	84.59±5.56
高剂量乌司他丁组	10	86.38±6.37	84.19±8.90	84.41±6.58

1 mmHg=0.133 kPa;与正常对照组相比, * $P < 0.05$

2.2 各组实验兔心肺组织的湿干重比值 与对照组相比,爆炸损伤组动物的心肌组织和肺组织的湿干重比值均显著升高($P = 0.037, P = 0.028$)。高剂量乌司他丁组的心肌组织湿干重比值明显低于爆炸损伤组($P = 0.047$),这凸显了高剂量乌司他丁对水下爆炸致心肌损伤的明确疗效。尽管低、高剂量乌司他丁组的肺部湿干重比值与爆炸损伤组比较差异无统计学意义($P = 0.649, P = 0.267$),但低、高剂量乌司他丁组的肺部湿干重比值中位数低于爆炸损伤组。见图 1。

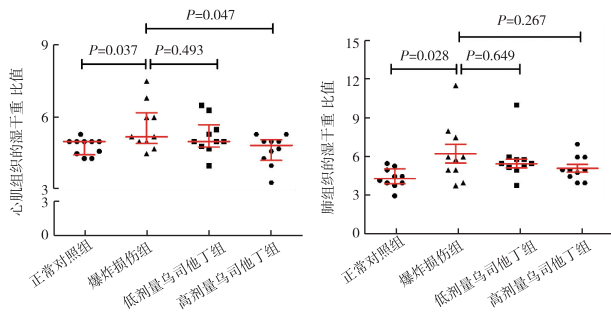


图 1 各组实验兔心肌组织和肺组织的湿干重比值比较(红线代表中位数和四分位间距)

2.3 乌司他丁治疗与血清炎性细胞因子水平变化 与爆炸损伤组相比,低剂量乌司他丁组的血清 TNF- α 含量在爆炸后 12 h 和 24 h 均明显降低($P=0.018, P=0.013$),高剂量乌司他丁组的血清 TNF- α 含量也在爆炸后 24 h 低于爆炸损伤组($P=0.004$)。低、高剂量乌司他丁组血清 NE 含量均在爆炸后 24 h 显著低于爆炸损伤组($P=0.007, P=0.036$)。高剂量乌司他丁组的血清 IL-8 在爆炸后 4 h、12 h、24 h 均显著低于爆炸损伤组($P=0.024, P=0.007, P=0.011$),但低剂量乌司他丁组的血清 IL-8 与爆炸损伤组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 爆炸损伤组与乌司他丁组实验兔的血清 TNF- α 、NE、IL-8 含量比较($\bar{x}\pm s$)

指标	爆炸损伤组 (n=10)	低剂量乌司他丁组 (n=10)	高剂量乌司他丁组 (n=10)
TNF- α (ng/L)			
4 h	538.20 \pm 201.42	386.90 \pm 109.22	433.50 \pm 247.34
12 h	573.80 \pm 178.24	400.60 \pm 78.98 *	356.10 \pm 130.99 *
24 h	552.30 \pm 169.64	356.40 \pm 181.23 *	422.30 \pm 208.82
NE(ng/mL)			
4 h	83.40 \pm 25.78	69.40 \pm 27.36	84.10 \pm 18.49
12 h	88.20 \pm 23.73	67.70 \pm 23.21	74.90 \pm 24.52
24 h	97.60 \pm 36.204	62.60 \pm 19.46 *	72.30 \pm 21.32 *
IL-8(ng/L)			
4 h	39.50 \pm 13.24	37.30 \pm 17.62	24.50 \pm 11.96 *
12 h	40.80 \pm 8.35	46.30 \pm 18.99	23.20 \pm 12.35 *
24 h	40.30 \pm 12.46	38.10 \pm 8.58	25.60 \pm 15.86 *

与爆炸损伤组比较, * $P<0.05$

3 讨 论

建立实验动物模型是研究水下爆炸伤的基础,目前主要有两种方法制作模型:通过激波管产生冲击波致伤以及直接进行现场水下爆炸^[11]。我们采用后一种方法将实验动物麻醉后固定在水下爆炸

装置内,通过保护装置可以选择性地致伤某一部位,如腹部、脊髓等^[12]。我们以往的研究仅从细胞因子水平观察乌司他丁对 TNF- α 、NF- κ B、MMP-9 等个别细胞因子的影响,并未从更宏观的角度全面评价药物对急性肺损伤的治疗效果^[13-14]。此外,由于心脏同样是空腔器官,在实际水下爆炸中心肺损伤往往同时发生,心脏损伤对机体的影响也不容忽视。经过长期对爆炸条件的摸索,我们成功建立水下爆炸急性心肺损伤模型,通过给予不同剂量乌司他丁治疗,全面评估两种剂量乌司他丁对 PaO₂、炎性细胞因子水平、心肺组织湿干重比值的影响。

急性肺损伤是由肺内中性粒细胞浸润以及细胞因子及炎症介质释放引起的炎症反应,严重的可能发展为急性呼吸窘迫综合征和顽固性低氧血症^[5]。有研究发现胸部撞击致家兔急性肺损伤后,家兔 PaO₂会出现下降^[15]。与之相似,本研究观测到家兔在爆炸损伤后也出现了明显的 PaO₂下降。乌司他丁属于一种广谱胰蛋白酶抑制剂,能抑制氧自由基的产生、抑制白细胞过度激活,从而保护血管内皮和基膜、降低血管通透性,缓解肺水肿、肺出血等症状^[9-10]。最新的 meta 分析提示乌司他丁能够改善创伤后急性肺损伤患者呼吸功能和预后情况^[16]。我们以往探索过血必净对水下爆震伤的治疗效果^[17],但乌司他丁能否有效治疗水下爆炸导致的心肺损伤尚缺乏实验研究。在乌司他丁治疗组中,在爆炸后 4 h、12 h、24 h 的 PaO₂与正常对照组无统计学差异。不过,与爆炸损伤组相比,低剂量或高剂量乌司他丁治疗后血氧分压并没有显著上升,仅呈现出改善的趋势。这可能是本研究样本量较少的缘故,要推导出更可靠的结论有待更大规模的研究。湿干重比值是反应炎症性损伤的一个重要指标,本研究发现无论是心肌组织还是肺组织,在爆炸损伤后的湿干重比值均显著大于正常对照组,提示空腔器官在冲击波作用下比较容易出现渗出、水肿等炎症反应。采用乌司他丁治疗后,心肌的炎症反应明显减轻。肺部的炎症反应呈现减轻的趋势,但受限于样本量较少,未观察到统计学差异。

原发性肺损伤会激活心肺组织内巨噬细胞,后者通过释放 TNF- α 进一步诱导中性粒细胞等释放 IL-6、IL-8、NE 等炎症因子,趋化中性粒细胞聚集并释放溶酶体酶、氧自由基,损害血管内皮细胞屏障

功能,增加毛细血管通透性,造成继发性炎症损伤^[18]。在本研究中,乌司他丁治疗组实验兔均在爆炸后观测到血清 TNF- α 、NE 水平明显低于爆炸损伤组,这提示高剂量和低剂量乌司他丁治疗均对水下爆炸心肺损伤模型的血清 TNF- α 和 NE 水平有抑制效果。高剂量乌司他丁组的血清 IL-8 在爆炸后 4 h、12 h、24 h 均显著低于爆炸损伤组,而该现象并未在低剂量乌司他丁组中观察到。这表明高剂量乌司他丁对于 IL-8 的抑制要明显优于低剂量乌司他丁。

本研究成功建立了可以选择性致伤胸部的水下爆炸伤动物模型,初步证明了乌司他丁对水下爆炸致急性心肺损伤的治疗价值,为未来海上战伤救治提供治疗决策依据。不过本研究样本量较少,观察时间较短(致伤后 24 h 内,属于早期炎症反应),此结论有待于临床数据进一步验证。

【参考文献】

- [1] Lance RM, Capehart B, Kadro O, *et al.* Human Injury Criteria for Underwater Blasts[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e143485.
- [2] Fetherston T, Turner S, Mitchell G, *et al.* Marine Mammal Lung Dynamics when Exposed to Underwater Explosion Impulse [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(5): 718-734.
- [3] 杨志焕,朱佩芳,蒋建新,等. 水下冲击伤损伤特点的初步探讨[J]. *中华创伤杂志*, 2003, 19(2): 45-48.
- [4] Cheng Z, Li L. Ginsenoside Rg3 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through inactivating the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34: 53-59.
- [5] Hafner S, Wagner K, Wepler M, *et al.* Physiological and immune-biological characterization of a long-term murine model of blunt chest trauma[J]. *Shock*, 2015, 43(2): 140-147.
- [6] Guo Y, Ma L, Zhang F, *et al.* Neutrophil elastase ameliorates matrix metalloproteinase-9 to promote lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice 1 [J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(6): 382-388.
- [7] 董志君,朱 旗. 参麦注射液对内毒素诱导急性肺损伤大鼠血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的影响[J]. *现代实用医学*, 2013, 25(6): 671-673.
- [8] 贺 盟,董利民,侯晓彬. 兔胸部爆炸伤后 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的时间相关性表达[J]. *法医学杂志*, 2014, 30(2): 85-87.
- [9] 张 俭,王 辉. 乌司他丁对创伤后急性肺损伤患者炎症水平的影响及其临床疗效的评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(10): 886-888.
- [10] 管向东,黄顺伟. 乌司他丁在急性肺损伤中应用的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(31): 2224-2226.
- [11] 潘建光,赖国祥,文 文,等. 利用简易三通管路建立大鼠肺爆震伤模型的实验方法[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(4): 412-415.
- [12] 乔少林,齐晓林,黄奕江,等. 水下爆炸致急性脊髓损伤动物模型的构建[J]. *安徽医学*, 2017, 38(9): 1103-1106.
- [13] 吴海燕,黄勃栋,唐婷玉,等. 乌司他丁对水下爆炸所致急性肺损伤的保护作用[J]. *浙江医学*, 2018, 40(9): 929-932.
- [14] 李雪萍,齐晓林,叶长青,等. 乌司他丁干预水下爆炸致急性肺损伤 NF- κ B、MMP-9 的表达变化[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(11): 2000-2002.
- [15] 王 健,陈勇兵,丁需清,等. 胸部撞击致家兔急性肺损伤的实验研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(9): 906-909.
- [16] 段小丽,张 赛,涂 悦,等. 乌司他丁治疗创伤后急性肺损伤的临床效果分析[J]. *中国医药*, 2019, 14(5): 693-697.
- [17] 丁体龙,齐晓林,黄奕江,等. 血必净对水下爆炸实验兔心肺损伤的治疗作用[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(3): 239-242.
- [18] 张金洲,王 文,段维勋,等. 胸部爆炸伤后原发和继发性肺损伤机制研究[J]. *创伤外科杂志*, 2007, 9(4): 347-350.

(收稿日期:2020-07-14; 修回日期:2020-08-07)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕镗烽)