

胸科手术单肺通气期间间断性肺复张对肺损伤的影响

刘敏肖¹, 刘立永², 于海龙³

(1. 河北医科大学第四医院东院麻醉科, 石家庄 050000; 2. 河北友爱医院麻醉科, 石家庄 050031; 3. 河北省衡水市饶阳县中医医院骨科 053900)

摘要:目的 通过对单肺通气(OLV)患者采用不同通气模式, 观察炎症细胞因子、气道压的变化, 探讨不同 OLV 模式对患者炎性反应和动脉氧合的影响。方法 选择开胸手术食管中段癌患者 60 例, 年龄 45~65 岁, BMI 18~26 kg/m², 均分为 2 组。A 组为开胸后持续 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压至关胸, B 组为开胸后 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压间隔 45 min 膨双肺 5 min。分别于 OLV 前(T1), OLV 30 min(T2), 60 min(T3), 90 min(T4), OLV 结束前(T5)、出室前(T6)及术后 24 h(T7)时间点记录患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SPO₂)和脑电双频指数(BIS)、气道压, 并采集颈内静脉血 5 mL 进行炎症因子检测; 分别于 T1、T2、T3、T4、T5 时点记录患者呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)、气道压峰值(Peak)并取桡动脉采血 3 mL 行血气分析。结果 (1)两组血氧分压(PO₂)于时 T2 开始下降, T5 时降至最低, T3、T4、T5 时 A 组低于 B 组, 差异有统计学意义(P<0.05)。SPO₂ 两组间差异无统计学意义(P>0.05)。(2)两组肿瘤坏死因子 α(TNF-α)和 IL-6、IL-10 的浓度均在 T3 时刻开始明显上升(P<0.01)、T6 时刻达高峰、T7 降低但仍高于 T1 时水平。(3)两组间 TNF-α、IL-6 在 T3、T4、T5、T6 时 A 组低于 B 组(P<0.05), T1、T2、T7 时组间差异无统计学意义(P>0.05), 而 IL-10 在 T3、T4、T5、T6、T7 时 A 组高于 B 组, 组间比较差异有统计学意义(P<0.05)。结论 开胸手术患者术中行 OLV 期间间断膨肺虽然改善了氧合但反复肺萎陷复张所导致的肺部炎性反应更严重。

关键词:单肺通气; 肺损伤; 炎症因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.019

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)15-1878-03

Effects of cytokines in patients undergoing esophageal surgery with one lung ventilation one though two different pattern

Liu Minxiao¹, Liu liyong², Yu Hailong³

(1. Department of Anesthesiology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050035, China;

2. Department of Anesthesiology, the Friendship Hospital of Hebei, Shijiazhuang, Hebei 050031, China;

3. Department of Orthopedic, Raoyang TCM Hospital, Hengshui, Hebei 053900, China)

Abstract: Objective To observe the changes of TNF-α, interleukin IL-6, IL-10 and gas analysis though one lung ventilation one with two different pattern to study the effects lung injury and values of oxygenation on patients undergoing esophageal surgery.

Methods 60 patients with esophageal cancer were randomly divided into two groups of A and B with 30 cases each. A term: continual one lung ventilation and 4 cm H₂O peep until the end operate, B term: intermittent one lung ventilation each 45 min with two lung ventilation 5 min. Blood gas analysis were determined immediately before one lung ventilation, 30 min following OLV, 60 min following OLV, 90 min following OLV, 120 min following OLV, the end of the OLV, after operate 24 h observe the MAP, HR, P, R, SpO₂, PETCO₂ and airway peak were recorded during operate. **Results** (1) SpO₂ in group A was decreased at T3 and reached lest level at T5, which was higher than that in group B at T3, T5 (P<0.05). (2) the levels of IL-6, TNF-α and IL-10 in the two groups began to rise at T3 (P<0.01), reached peak level at T6, and decreased gradually at T7, which were still higher than those at T1 (P<0.05). (3) The levels of TNF-α and IL-6 were lower in group A than those in group B at T3-T6 (P<0.05), T1, T2, T7 (P>0.05). The levels of IL-10 was higher in group A than those in group B at T3-T7 (P<0.05). **Conclusion** Compared with A term, B term without VT has more lung injury although it increases values of oxygenation.

Key words: one lung ventilation; lung injury; cytokines

单肺通气(OLV)技术能隔离健康肺, 为手术提供良好的视野, 因此广泛用于开胸手术中。但 OLV 时引起的肺内分流、通气/血流比例失调等非生理性损伤可诱发炎症细胞因子释放和降低动脉氧合^[1-2]。通常建议 OLV 期间对萎陷肺进行间断膨肺以增加残气量和动脉氧合以便改善非通气侧肺的氧合而缓解肺损伤程度^[3-4]。然而多项研究结果表明介导 OLV 过程中发生急性肺损伤的重要机制可能是氧化应激反应^[5-7]。开胸手术 OLV 期间对非通气肺进行多次膨肺是否会在改善机体氧合的同时加重肺组织的损伤, 至前, 尚无明确定论。本研究选择食管癌患者行开胸手术 OLV 期间, 通过氧合、炎症

因子等指标, 对非通气肺进行间断膨肺与不膨肺这 2 种管理模式进行对比评价以探讨最佳通气模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经河北医科大学第四医院伦理委员会批准, 所有患者或其家属签署了知情同意书。选择 2010 年 5 月至 2011 年 3 月在河北医科大学第四医院择期手术的 ASA I、II 食管中段癌患者 60 例, 年龄 45~65 岁, BMI 18~26 kg/m²。术前肺功能测试结果为正常值, 临床各项生化检查无明显异常, 且术前无其他药物治疗, 患者分为 A、B 两组, 每组 30 例。A 组为开胸后持续 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压至关胸, B

组为开胸后 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压间隔 45 min 膨双肺 5 min。

1.2 方法 患者均无术前麻醉用药,入室后检测平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SPO₂)和脑电双频指数(BIS),建立上肢静脉通路,桡动脉穿刺测压后取动脉 MAP,静脉注射咪达唑仑 0.050 mg/kg、盐酸戊乙奎醚 0.010 mg/kg、麻醉诱导静脉注射芬太尼 0.003 mg/kg、异丙酚 2.000 mg/kg、顺阿曲库铵 0.150 mg/kg 行快速诱导插入 35~39 号双腔支气管导管(驼人集团),听诊法确定导管定位良好,且隔离效果满意后,接 Smart Vent 7900 型麻醉机(Datex Ohmeda 公司,美国)行机械通气。OLV 期间设潮气量为 6 mL/kg,通气频率为 14~16 次/分钟,吸呼比 1.0 : 1.5,氧流量 2 L/min,FiO₂ 91%~93%。麻醉以吸入 2.0%~3.0%七氟醚和靶控输注瑞芬太尼(血浆靶浓度 3~5 ng/mL)维持,间断静脉注射顺阿曲库铵维持肌松,术中 BIS 值维持 42~52,MAP、HR 波动幅度不超过基础值的 20%,采用 Capnomac Ultima 气体浓度监测仪(Datex-Ohmeda 公司,美国)监测呼气末二氧化碳分压(PETCO₂),气道压峰值(Peak)。期间 A 组为持续 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压至关胸,B 组为 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压间隔 45 min 膨双肺 5 min。关胸清理气道后均恢复双肺通气,术毕适度膨肺,常规肌松拮抗待患者清醒且通气指标满意后拔出双腔气管导管。

1.3 观察指标 两组均在麻醉诱导后 OLV 前(T1),OLV 30 min(T2)、60 min(T3)、90 min(T4)、OLV 结束前(T5)、出室前(T6)及术后 24 h(T7)时间点记录患者 MAP、HR、SPO₂,取颈内静脉血 5 mL,采用 ELISA(试剂盒为加拿大 YES 公司产品)测定 TNF-α、IL-6、IL-10 浓度。同时在 T1、T2、T3、T4、及 T5

时间点记录患者 PETCO₂、Peak 和 BIS 值,取桡动脉血 3 mL 行血气分析监测血氧分压(PO₂)。

1.4 统计学处理 采用 SAS 9.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验,组内比较采用重复测量设计的方差分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者手术一般指标比较 2 组间患者手术时间、OLV 时间、液体输入量比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组患者年龄、体质量、手术时间、单肺通气时间、液体输入量*比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组
手术时间(min)	145.0±12.2	160.0±11.2
OLV 时间(min)	132.0±8.4	140.0±9.2
液体输入量(mL)	1 850.0±101.5	1 857.0±121.2

*:液体输入量中液体包括乳酸林格、羟乙基淀粉成分。

2.2 2 组患者各时间点 PO₂、SpO₂ 情况比较 2 组 PO₂ 于 T2 开始下降,T5 时降至最低,A 组在 T3、T4、T5 时低于 B 组(*P*<0.05),2 组间各时段 MAP、HR、SPO₂ 等指标差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.3 2 组 TNF-α、IL-6、IL-10 比较 2 组 TNF-α、IL-6、IL-10 均在 T3 开始明显上升(*P*<0.01)、T6 时达高峰,T7 时开始降低但均高于 T1 时水平。TNF-α、IL-6 在 T3、T4、T5、T6 时 A 组低于 B 组(*P*<0.05),T1、T2、T7 两组间差异无统计学意义(*P*>0.05),而 A 组 IL-10 于 T3、T4、T5、T6、T7 时高于 B 组,两组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 2 2 组患者 MAP、HR、SPO₂、BIS、PETCO₂、Peak 的变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

项目	组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
MAP(mm Hg)	A 组	85.0±8.2	88.0±8.3	89.0±9.1	89.0±5.6	88.0±6.2	82.0±3.1	81.0±9.2
	B 组	85.0±5.2	90.0±8.5	95.0±8.1	92.0±8.1	98.0±4.3	80.0±4.2	80.0±8.6
HR(次/分钟)	A 组	78.0±8.2	76.0±1.7	64.0±1.2	70.0±2.1	72.0±8.2	80.0±8.0	66.0±7.0
	B 组	75.0±7.2	74.0±0.7	78.0±1.4	68.0±2.3	62.0±4.2	82.0±11.0	70.0±7.6
SPO ₂	A 组	99.0±0.1	98.0±0.7	97.0±0.8	99.0±0.2	98.0±0.8	98.0±0.2	99.0±0.2
	B 组	99.0±0.1	98.0±0.6	97.0±0.9	97.0±0.8	98.0±0.4	99.0±0.5	99.0±0.1
BIS	A 组	50.0±3.1	45.0±1.7	43.0±1.2	44.0±2.2	48.0±3.2	89.0±5.6	—
	B 组	48.0±2.5	47.0±1.8	42.0±1.6	45.0±2.1	48.0±3.8	90.0±5.2	—
PETCO ₂ (mm Hg)	A 组	25.0±3.5	29.0±1.5	32.0±1.5	38.0±1.8	35.0±2.1	—	—
	B 组	26.0±4.1	30.0±1.6	31.0±1.8	35.0±2.1	32.0±2.3	—	—
PO ₂ (mm Hg)	A 组	334.2±32.4	265.2±52.1	204.1±42.1	185.4±11.8	190.5±15.5	—	—
	B 组	343.6±23.0	264.5±51.6	252.5±52.4*	235.6±23.3*	215.6±14*	—	—
Peak(cm H ₂ O)	A 组	18.0±1.2	21.0±1.5	22.0±0.5	22.0±0.9	23.0±3.4	—	—
	B 组	18.0±1.4	20.0±1.8	21.0±0.9	22.0±0.5	21.0±3.5	—	—

*: *P*<0.05,与 A 组比较;—:表示此项无数据。

表 3 2 组患者静脉血 IL-6、TNF-α、IL-10 的变化(pg/mL, $\bar{x} \pm s, n=30$)

项目	组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
IL-6	A 组	11.2±1.2	17.6±2.1	30.5±4.2 [#]	54.2±2.1 [#]	91.0±5.6 [#]	92.2±2.5 [#]	63.4±3.5 [#]
	B 组	11.1±1.4	17.2±2.0	35.5±4.2* [#]	62.5±3.5* [#]	114.0±6.9* [#]	118.4±3.6* [#]	65.5±4.3 [#]

续表 3 2 组患者静脉血 IL-6、TNF- α 、IL-10 的变化 (pg/mL, $\bar{x} \pm s, n=30$)

项目	组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
TNF- α	A 组	2.8 \pm 1.1	2.6 \pm 0.5	3.4 \pm 0.5 [#]	4.2 \pm 1.2 [#]	4.2 \pm 1.8 [#]	4.8 \pm 2.4 [#]	4.2 \pm 2.1 [#]
	B 组	2.7 \pm 1.3	2.6 \pm 0.7	3.5 \pm 0.8* [#]	4.3 \pm 1.4* [#]	4.8 \pm 2.1* [#]	5.7 \pm 2.4* [#]	5.3 \pm 2.3 [#]
IL-10	A 组	3.4 \pm 0.2	5.6 \pm 0.5	15.1 \pm 2.1 [#]	17.2 \pm 2.4 [#]	28.0 \pm 3.5 [#]	33.5 \pm 2.4 [#]	25.4 \pm 1.5 [#]
	B 组	3.5 \pm 0.5	4.5 \pm 0.4	8.6 \pm 3.6* [#]	11.0 \pm 2.8* [#]	13.0 \pm 2.5* [#]	15.1 \pm 2.1* [#]	11.5 \pm 1.6* [#]

*: $P < 0.05$, 与 A 组比较; #: $P < 0.01$, 与 T1、T2 比较。

3 讨 论

本研究表明, A、B 组 PO₂ 均随时间的延长而逐渐下降, 且持续性 OLV 组下降的幅度比间断性单肺通气组大, 但因吸入氧浓度为 91%~93% 所以虽有下降但 SPO₂ 均在安全范围之内。

在开胸手术单肺通气期间可致多种细胞因子释放, 从而引发全身炎症反应^[8]。炎症反应和急性肺损伤的发病过程中, 作为炎症启动因子的 TNF- α 主要是由激活的巨噬细胞产生的, 是炎症早期最具影响力的介质之一, 可敏感地反映组织早期的损伤程度^[9]。IL-6 水平的急剧上升可看作急性期反应的表现, 它与肺损伤、肺部并发症密切相关。IL-10 主要由 T 淋巴细胞产生的一种重要的抗炎细胞因子和免疫抑制剂, 主要通过抑制巨噬细胞的递呈作用, 而对免疫应答起抑制作用, 具有限制和最终终止炎症反应功能, 其产生常与抗炎性反应有关^[10]。本研究选择 6 mL/kg 持续 OLV 联合 4 cm H₂O 呼吸末正压是源于 Fujiwara 等^[11]证实 4 cm H₂O PEEP 可改善 OLV 期间的动脉氧合及余树春等^[12]以 6 mL/kg 作为小潮气量保护性通气模式。

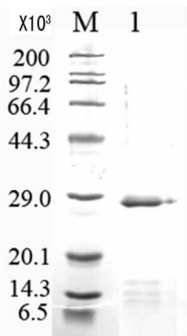
本研究表明两组不同通气模式下 OLV 期间和术后 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均高于 OLV 前, 说明 OLV 期间间断膨肺与不膨肺 2 种通气模式均引发了肺组织的炎症反应, 其原因可能与手术创伤和 OLV 有关。B 组 TNF- α 、IL-6 水平升高的幅度大于 A 组, 表明 OLV 期间间断膨肺所引起的肺部炎症反应比 OLV 期间不膨肺时更严重。其原因可能为 OLV 期间间断膨肺使非通气侧肺经历了由萎陷到复张的过程, 萎陷肺本处于一个缺氧状态, 且存在低氧肺血管收缩 (HPV), 其血流量降低为心输出量的 20%~25%。当萎陷肺复张时, 肺组织受到明显的机械牵张, 肺泡复张并恢复氧合功能, 同时肺组织发生反应性肺血管扩张致再灌注, 大量氧分子进入肺组织产生氧化应激损伤, 导致多种细胞因子释放而诱发全身炎症反应^[13-14]。所以, OLV 期间间断膨肺相当于使非通气侧肺经历多次缺血和再灌注, 致肺损伤加重^[15]; 而 OLV 期间不膨肺则不涉及此类多次损伤, 所以, A 组致肺损伤的程度比 B 组轻。另有研究表明这种肺损伤可能是白细胞抗原抗体反应引起的, 非萎陷侧肺常优先受损, 而萎陷肺在膨肺后仅有轻度肺水肿的放射学表现^[16], 进一步证明 OLV 期间间断膨肺使萎陷肺多次复张而加重损伤程度, 其机理与本研究中所示 A 组 IL-10 水平明显高于 B 组相一致, 因为没有反复肺萎陷/复张的刺激, 所以, A 组保护性抗炎因子释放显著增加。术后 24 h B 组 IL-6 的表达水平回落到与 A 组相近且差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 IL-10 水平仍低于 A 组, 进一步说明 OLV 期间不膨肺比间断膨肺所致肺的损伤程度要轻。

综上所述, 开胸手术 OLV 期间对萎陷肺行间断性膨肺, 虽然使机体氧合得到改善, 但反复肺萎陷复张所导致的炎症反应更严重, 肺通气期间不膨肺既减免了不必要的操作, 利于手术野的暴露, 且使机体所致的炎症反应降低, 值得临床应用

推广。

参考文献:

- [1] 黄冰, 黎阳, 贺丙华, 等. 单肺通气肺叶切除术时动脉血 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的变化[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(12):1017-1019.
- [2] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003:1208-1209.
- [3] Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 27(3):379-382.
- [4] Licker M, De Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer [J]. Anesth Analg, 2003, 97(6):1558-1565.
- [5] Chow CW, Herrera Abreu MT, Suzuki T, et al. Oxidative stress and acute lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(4):427-431.
- [6] 游志坚, 徐红霞, 周子超, 等. 不同时间单肺通气对肺部氧化应激水平的影响[J]. 中华全科医学, 2010, 8(12):1492-1493.
- [7] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(1):294-323.
- [8] Kurdowska A, Noble JM, Grant IS, et al. Anti-interleukin-8 autoantibodies in patients at risk for acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2002, 30(10):2335-2337.
- [9] 胡泉清, 孙立新. 单肺通气方式对围术期炎症细胞因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(3):323-324.
- [10] Hawrylowicz CM, Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(4):271-283.
- [11] Fujiwara M, Abe K, Mashimo T. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one lung ventilation with propofol anesthesia [J]. J Clin Anesth, 2001, 13(7):473-478.
- [12] 余树春, 齐协飞, 徐国海, 等. 不同潮气量对正常肺外周血 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(10):752-754.
- [13] Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, et al. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 29(4):591-595. (下转第 1883 页)



M: 蛋白分子量标准参照物(Broad, Takara)

图 4 纯化 IL-4-1



图 5 Western blot 鉴定表达的 IL-4-1

3 讨论

IL-4 和 IL-13 享用一条受体链和信号传导系统,因此 IL-4 和 IL-13 功能部分重叠,并在过敏性疾病发病过程中存在一定的相互关系。IL-4 能促进 B 细胞分泌 IgE,促进 TH0 细胞向 TH2 细胞分化,从而促进 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌。IL-13 能使 B 细胞合成的免疫球蛋白向 IgE 转化,诱导炎症反应。有研究证明,采用受体蛋白同时封阻 IL-4 和 IL-13 的活性,可有效缓解过敏性炎症疾病的症状,抑制疾病的进一步发展^[15]。本研究克隆表达了人 IL-4 蛋白,可用作抗原为后期筛选全人源抗 IL-4、IL-13 双特异性抗体奠定基础。

pET 表达系统是大肠埃希菌中克隆和表达重组蛋白的最强大系统,由 T7 启动子驱动系统,可高水平的表达外源目的基因。pET101 表达载体是 Invitrogen 公司在 pET 表达载体系列上改进的新产品。其 C 端带有 His tag 标签,用于蛋白的纯化和鉴定。商业线性化的 pET101 载体带有 GTGG 突出序列,只需在引物设计时在引物 5' 端加入 CACC 序列,就可直接将 PCR 产物与载体连接、转化,省去了繁琐的酶切步骤,并且表达的蛋白产量高,完全满足于后期筛选抗体时大量抗原的需求。

pET101 表达载体携带有氨苄西林抗性基因。而本实验中采用了羧苄西林作为抗性选择标记是因为氨苄西林抗性基因编码 β-内酰胺酶分泌到培养基中可水解氨苄西林,使抗生素失活。由于 β-内酰胺酶的催化作用可使培养基中的氨苄西林快速去除,导致非选择性条件,如果质粒不稳定,则会导致质粒丢失或低表达。羧苄西林通常比氨苄西林更为稳定,用羧苄西林代替氨苄西林有助于增加表达量,具有防止质粒丢失的作用,可保证重组质粒的正确性及质量。

参考文献:

[1] Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(6):899-905.

[2] Nakajima H, Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 142(4):265-273.

[3] Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(4):677-690.

[4] Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(1):191-198.

[5] Long Aidan A. Immunomodulators in the treatment of asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2009, 30(2):109-119.

[6] O' Byrne PM, Naji N, Gaurreau GM. Severe asthma: future treatments[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(5):706-711.

[7] LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the the interleukin-4/13 system [J]. Cell, 2008, 132(2):259-272.

[8] Muntiz M, Brandt EB, Mingler M, et al. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor α 1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis [J]. PNAS, 2008, 105(20):7240-7245.

[9] Yang XX, Li FX, Wu YS, et al. Association of TGF-beta1, IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma in a chinese population [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2011, 29(3):273-277.

[10] Minton K. Allergy and Asthma; What 'drives' IL-4 versus IL-13 signalling [J]. Nature Rev Immunol, 2008, 8:166-167.

[11] Larry B. IL-4 and IL-13 Dual Antagonism, A promising approach to the dilemma of generating effective asthma biotherapeutics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(8):769-770.

[12] Moynihan BJ, Tolloczko B, Bassam SE, et al. IFN-γ, IL-4 and IL-13 modulate responsiveness of human airway smooth muscle cells to IL-13[J]. Respir Res, 2008, 9:84.

[13] Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps [J]. Science, 2003, 300(5625):1527-1528.

[14] Kabesch M, Schedel M, Carr D, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2):269-274.

[15] Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma [J]. Eur Respir Rev, 2010, 115(19):46-54.

[14] Eser O, Fidan H, Sahin O, et al. The influence of dexametomidine on ischemic rat Hippocampus[J]. Brain Res, 2008, 1218(7):250-256.

[15] Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresection al pu lm onaryoxidative stress in lung cancer patients

ophilic bronchitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(6):899-905.

[2] Nakajima H, Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 142(4):265-273.

[3] Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(4):677-690.

[4] Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(1):191-198.

[5] Long Aidan A. Immunomodulators in the treatment of asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2009, 30(2):109-119.

[6] O' Byrne PM, Naji N, Gaurreau GM. Severe asthma: future treatments[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(5):706-711.

[7] LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the the interleukin-4/13 system [J]. Cell, 2008, 132(2):259-272.

[8] Muntiz M, Brandt EB, Mingler M, et al. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor α 1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis [J]. PNAS, 2008, 105(20):7240-7245.

[9] Yang XX, Li FX, Wu YS, et al. Association of TGF-beta1, IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma in a chinese population [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2011, 29(3):273-277.

[10] Minton K. Allergy and Asthma; What 'drives' IL-4 versus IL-13 signalling [J]. Nature Rev Immunol, 2008, 8:166-167.

[11] Larry B. IL-4 and IL-13 Dual Antagonism, A promising approach to the dilemma of generating effective asthma biotherapeutics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(8):769-770.

[12] Moynihan BJ, Tolloczko B, Bassam SE, et al. IFN-γ, IL-4 and IL-13 modulate responsiveness of human airway smooth muscle cells to IL-13[J]. Respir Res, 2008, 9:84.

[13] Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps [J]. Science, 2003, 300(5625):1527-1528.

[14] Kabesch M, Schedel M, Carr D, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2):269-274.

[15] Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma [J]. Eur Respir Rev, 2010, 115(19):46-54.

(收稿日期:2013-11-23 修回日期:2014-02-24)

(上接第 1880 页)

The role of one-lung ventilation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 27(3):379-383.

[16] 陈仲群, 温凤金. 不同单肺通气模式对肺内分流及氧合的影响[J]. 现代预防医学, 2005, 32(11):1576-1577.

(收稿日期:2014-01-18 修回日期:2014-03-22)