

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.006

盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁对行开胸术患者术后 认知功能的影响及机制研究*

王 民,高 博[△],马 越,张 扬,马 博,柴向荣,刘 峥

(河北大学附属医院麻醉科,河北保定 071000)

[摘要] **目的** 探讨盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁对行开胸术患者术后认知功能的影响。**方法** 将 120 例行开胸肺癌根治术患者分为盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁组(HU 组)、盐酸戊乙奎醚组(H 组)、乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组)。采集动脉血检测氧合指数(OI)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8,检测血清中 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,评估简易精神状态评价量表(MMSE)评分。**结果** 与 H 组和 U 组相比,HU 组 T3~4 时 TNF- α 均降低,T2~4 时 IL-6 和 IL-8 均降低,而 OI 升高($P<0.05$);与 H 组和 U 组相比,HU 组患者 T5~8 时血清 S-100 β 和 NSE 水平均降低($P<0.05$);与 H 组和 U 组相比,HU 组患者 T6~7 时 MMSE 评分升高($P<0.05$)。**结论** 盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁可减轻开胸术单肺通气时炎症反应,改善术后认知功能。

[关键词] 盐酸戊乙奎醚;乌司他丁;开胸术;炎症反应;术后认知功能

[中图分类号] R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)12-1602-04

Effects and mechanism of penheyclidine hydrochloride combined with ulinastatin on postoperative cognitive function in patients undergoing thoracic surgery*

Wang Min, Gao Bo[△], Ma Yue, Zhang Yang, Ma Bo, Chai Xiangrong, Liu Zheng

(Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of penheyclidine hydrochloride combined with ulinastatin on postoperative cognitive function in the patients undergoing thoracic surgery. **Methods** One hundred and twenty patients undergoing lung cancer thoracotomy radical resection were randomly divided into hydrochloride penheyclidine composite ulinastatin group (HU group), hydrochloride penheyclidine group (H group), ulinastatin group (U group) and control group (C group). The arterial blood was collected for detecting OI, TNF- α , IL-6 and IL-8. The serum levels of S-100 β and NSE were detected. The MMSE scores were evaluated. **Results** Compared with the H group and U group, the levels of TNF- α at T3-4 in the HU group were decreased, and the levels of IL-6 and IL-8 at T2-4 were decreased, while OI was increased ($P<0.05$). Compared with the H group and U group, the serum levels of S-100 β and NSE at T5-8 in the HU group were decreased ($P<0.05$); compared with the H group and U group, the MMSE scores at T6-7 in the HU group were increased ($P<0.05$). **Conclusion** Penheyclidine hydrochloride combined with ulinastatin could reduce the inflammation reaction during one lung ventilation in thoracotomy and improves the postoperative cognitive function.

[Key words] penheyclidine hydrochloride; ulinastatin; thoracotomy; inflammation; postoperative cognitive function

开胸手术实施过程中,由于需将术侧肺组织萎陷而采取单侧通气,使肺内分流、通气血流比例失衡、气道风压上升,加之缺血再灌注损伤及手术操作刺激等,极易导致炎症反应而损伤肺组织^[1],同时,全身炎症反应亦可影响中枢神经系统而引发术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)^[2],有研究指出,非心脏手术的开胸术患者 POCD 发生率高达 40%~45%^[3]。盐酸戊乙奎醚作为一种长效抗胆碱药,可高度选择性作用于 M1、M2,可通过抑制炎症反应而减轻肺损伤^[4],亦可通过抑制氧化应激反应保护脑细胞而减轻脑缺血再灌注损伤^[5]。乌司他丁作为高效、广谱的蛋白酶抑制剂,在抑制炎症反应及改善微循环中发挥重要作用^[6]。盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁已被应用于心脏瓣膜手术的脑保护中^[7]。然而,在非心脏手术的开胸术中的应用效果鲜有报道。本研究

拟将盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁应用于非心脏手术的开胸术,探讨其对单肺通气时炎症反应及 POCD 的影响,以期为临床实践提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2015 年 8 月在本院择期行开胸肺癌根治术患者 120 例,美国麻醉师协会(ASA)分级 I 或 II 级,其中,男 78 例,女 42 例,平均年龄(56.7 \pm 8.4)岁,体质指数(BMI)为(21.7 \pm 1.8)kg/m²,纳入标准:(1)均经术后病理学检查确诊;(2)年龄 43~65 岁;(3)简易精神状态评价量表(MMSE)评分大于或等于 26 分。排除标准:(1)严重心、肺、脑、肝、肾重要脏器疾病者;(2)青光眼及前列腺肥大者,高血压及糖尿病等慢性病者;(3)具有神经系统疾病及精神病史者;(4)抗胆碱类药物过敏者。将所有患者分为 4 组:盐酸戊乙

* 基金项目:河南省 2014 年科技发展计划项目(142102310416)。

作者简介:王民(1978-),主治医师,本科,主要从事临床麻醉的研究。

[△] 通信作者,E-mail:3255229028@qq.com。

表 1 4 组患者一般情况及手术情况比较 (n=30)

组别	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	ASA 分级 (I / II, n/n)	麻醉时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	单肺通气时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
C 组	18/12	56.9±8.6	22.1±2.1	14/16	184.7±14.8	142.6±13.7	104.7±19.2
H 组	21/9	56.2±8.8	21.4±1.6	13/17	187.2±16.7	144.9±14.5	108.6±23.4
U 组	19/11	56.7±8.3	21.6±1.7	15/15	189.4±15.6	141.8±12.6	111.2±25.6
HU 组	20/10	56.4±8.5	21.8±1.9	14/16	185.3±15.2	147.3±15.8	106.4±18.5
χ^2/F	0.733	1.642	0.404	0.268	0.888	1.836	0.772
P	0.866	0.183	0.750	0.966	0.450	0.097	0.512

奎醚复合乌司他丁组(HU 组)、盐酸戊乙奎醚组(H 组)、乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组),每组 30 例。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均行知情同意。4 组患者在性别、年龄、BMI、ASA 分级、麻醉时间、手术时间和单肺通气时间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法 术前禁饮禁食 8 h,入室后常规监测血压(BP)、心率(HR)、心电图(ECG),将静脉通道开放,行桡动脉穿刺置管对平均动脉压(MAP)进行监测。本研究参考文献[10]对盐酸戊乙奎醚和乌司他丁的剂量进行选择。于麻醉诱导前 15 min 时,HU 组患者静脉输注 0.02 mg/kg 盐酸戊乙奎醚(批准文号:国药准字 H20051948,生产单位:成都力思特制药股份有限公司)和 2 万 U/kg 乌司他丁(批准文号:国药准字 H20040506,生产单位:广东天普生化医药股份有限公司),H 组患者静脉输注 0.02 mg/kg 盐酸戊乙奎醚,U 组患者静脉输注 2 万 U/kg 乌司他丁,C 组患者静脉输注等容量生理盐水。麻醉诱导:咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.2 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg 静脉注射。行双腔气管内插管术后进行机械通气,双肺通气时:潮气量 8~10 mL/kg,通气频率 10~12 次/分,吸呼比 1:2,氧流量 2 L/min,;单肺通气时,潮气量 6~8 mL/kg,通气频率 11~15 次/分,吸呼比 1.0:(2.0~2.5),氧流量 2 L/min,PetCO₂ 维持在 35~40 mm Hg。麻醉维持:静脉泵注丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 6~12 μ g·kg⁻¹·h⁻¹、顺式阿曲库铵 0.05~0.11 mg·kg⁻¹·h⁻¹,使 BP 和 HR 保持平稳,波动幅度在基础值的 20%以内。术后采取自控静脉镇痛,药物配方:10 μ g/kg 舒芬太尼用生理盐水稀释至 100 mL,背景输注剂量 2 mL/h,锁定 15 min。

1.3 评价指标 分别于麻醉诱导后即刻(T1)、单肺通气 30 min(T2)、60 min(T3)和术毕(T4)时分别采集动脉血 3 mL,一部分离心后取血清,保存于一 70 °C 冰箱以备检,另一部分进行

血气分析,获得氧合指数(OI)。利用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)对血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 水平进行检测,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。分别于术前(T0)、术后 12 h(T5)、24 h(T6)、48 h(T7)和 72 h(T8)抽取静脉血 2 mL,离心后,用 ELISA 法对血清中 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平进行检测,分别于 T0、T6、T7、T8 时,由同一名对患者分组情况不知情的专业人员利用 MMSE 评分。记录 4 组患者麻醉时间、手术时间和单肺通气时间。

1.4 统计学处理 利用 SPSS21.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,不同时点重复测量数据采用重复测量方差分析,计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组患者不同时点血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 及 OI 比较 与 T1 时相比,4 组患者 T2~4 时 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均升高,而 OI 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 C 组相比,H 组、U 组和 HU 组 T2~4 时 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均降低,而 OI 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 H 组和 U 组相比,HU 组 T3~4 时 TNF- α 均降低,T2~4 时 IL-6 和 IL-8 均降低,而 OI 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 4 组患者不同时点血清 S-100 β 和 NSE 水平比较 与 T0 时相比,4 组患者 T5~8 时血清 S-100 β 和 NSE 水平均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 C 组相比,H 组、U 组和 HU 组患者 T5~8 时血清 S-100 β 和 NSE 水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 H 组和 U 组相比,HU 组患者 T5~8 时血清 S-100 β 和 NSE 水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 4 组患者不同时点血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 及 OI 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	T1	T2	T3	T4
TNF- α (pg/mL)				
C 组	4.7±0.9	16.2±2.9 ^a	44.2±6.1 ^a	57.7±5.9 ^a
H 组	4.6±0.8	13.5±2.2 ^{ab}	32.1±7.2 ^{ab}	39.2±6.8 ^{ab}
U 组	4.8±1.1	13.3±2.0 ^{ab}	31.2±6.9 ^{ab}	38.6±6.4 ^{ab}
HU 组	4.9±1.2	11.8±2.1 ^{ab}	24.3±5.1 ^{abcd}	28.3±3.5 ^{abcd}
IL-6(pg/mL)				

续表 2 4 组患者不同时点血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 及 OI 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	T1	T2	T3	T4
C 组	12.2 \pm 2.1	30.5 \pm 7.2 ^a	44.2 \pm 9.8 ^a	58.5 \pm 11.2 ^a
H 组	11.9 \pm 1.8	23.4 \pm 6.8 ^{ab}	31.7 \pm 8.5 ^{ab}	47.2 \pm 9.5 ^{ab}
U 组	12.0 \pm 1.9	22.7 \pm 6.5 ^{ab}	30.6 \pm 8.1 ^{ab}	46.4 \pm 9.0 ^{ab}
HU 组	12.1 \pm 1.7	17.6 \pm 5.9 ^{abcd}	23.5 \pm 6.4 ^{abcd}	37.7 \pm 10.4 ^{abcd}
IL-8(pg/mL)				
C 组	9.2 \pm 1.5	19.3 \pm 2.8 ^a	27.5 \pm 3.7 ^a	36.7 \pm 4.4 ^a
H 组	9.5 \pm 1.9	15.1 \pm 1.7 ^{ab}	20.4 \pm 2.9 ^{ab}	30.5 \pm 3.8 ^{ab}
U 组	9.4 \pm 1.6	15.9 \pm 1.5 ^{ab}	21.1 \pm 3.2 ^{ab}	29.4 \pm 3.5 ^{ab}
HU 组	9.3 \pm 1.3	12.3 \pm 2.1 ^{abcd}	15.2 \pm 2.8 ^{abcd}	22.7 \pm 4.1 ^{abcd}
OI(mm Hg)				
C 组	398.2 \pm 59.6	211.5 \pm 68.9 ^a	103.5 \pm 72.7 ^a	221.9 \pm 71.2 ^a
H 组	401.3 \pm 62.7	266.4 \pm 72.1 ^{ab}	156.8 \pm 69.5 ^{ab}	268.2 \pm 59.4 ^{ab}
U 组	395.4 \pm 55.8	270.2 \pm 77.6 ^{ab}	151.6 \pm 62.6 ^{ab}	259.9 \pm 53.7 ^{ab}
HU 组	402.7 \pm 64.1	300.4 \pm 79.2 ^{abcd}	204.6 \pm 55.8 ^{abcd}	321.5 \pm 68.4 ^{abcd}

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与 C 组同时点比较;^c: $P<0.05$,与 H 组同时点比较;^d: $P<0.05$,与 U 组同时点比较。

表 3 4 组患者不同时点血清 S-100 β 和 NSE 水平比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

项目	T0	T5	T6	T7	T8
S-100 β					
C 组	0.21 \pm 0.07	3.41 \pm 0.98 ^e	4.91 \pm 1.38 ^e	3.15 \pm 1.08 ^e	2.35 \pm 0.78 ^e
H 组	0.19 \pm 0.05	2.86 \pm 1.11 ^{eb}	3.42 \pm 1.41 ^{eb}	2.23 \pm 0.87 ^{eb}	1.42 \pm 0.39 ^{eb}
U 组	0.22 \pm 0.06	2.81 \pm 1.08 ^{eb}	3.38 \pm 1.36 ^{eb}	2.21 \pm 0.85 ^{eb}	1.39 \pm 0.37 ^{eb}
HU 组	0.20 \pm 0.05	1.89 \pm 1.03 ^{ebcd}	2.66 \pm 1.25 ^{ebcd}	1.58 \pm 0.67 ^{ebcd}	0.98 \pm 0.31 ^{ebcd}
NSE					
C 组	5.6 \pm 2.5	12.2 \pm 3.1 ^e	16.8 \pm 3.6 ^e	13.7 \pm 2.9 ^e	10.4 \pm 2.2 ^e
H 组	5.7 \pm 2.7	8.6 \pm 2.5 ^{eb}	12.1 \pm 2.9 ^{eb}	9.4 \pm 3.1 ^{eb}	8.8 \pm 1.8 ^{eb}
U 组	5.5 \pm 2.3	8.4 \pm 2.3 ^{eb}	11.9 \pm 2.7 ^{eb}	9.2 \pm 2.8 ^{eb}	8.9 \pm 1.9 ^{eb}
HU 组	5.6 \pm 2.4	6.9 \pm 1.8 ^{ebcd}	9.6 \pm 1.9 ^{ebcd}	7.4 \pm 2.6 ^{ebcd}	6.8 \pm 1.5 ^{ebcd}

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与 C 组同时点比较;^c: $P<0.05$,与 H 组同时点比较;^d: $P<0.05$,与 U 组同时点比较。

2.3 4 组患者不同时点 MMSE 评分比较 与 T0 时相比,4 组患者 T6~7 时 MMSE 评分降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 C 组相比,H 组、U 组和 HU 组患者 T6~7 时 MMSE 评分升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 H 组和 U 组相比,HU 组患者 T6~7 时 MMSE 评分升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 4 组患者不同时点 MMSE 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	T0	T6	T7	T8
C 组	28.9 \pm 1.6	20.3 \pm 1.4 ^e	22.1 \pm 1.7 ^e	28.5 \pm 1.4
H 组	29.1 \pm 1.8	22.7 \pm 1.6 ^{eb}	24.8 \pm 1.4 ^{eb}	28.8 \pm 1.6
U 组	28.6 \pm 1.5	22.4 \pm 1.5 ^{eb}	24.5 \pm 1.6 ^{eb}	28.3 \pm 1.5
HU 组	29.2 \pm 1.9	25.1 \pm 1.3 ^{ebcd}	26.6 \pm 1.5 ^{ebcd}	28.9 \pm 1.7

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与 C 组同时点比较;^c: $P<0.05$,与 H 组同时点比较;^d: $P<0.05$,与 U 组同时点比较。

3 讨论

开胸手术作为创伤比较大的手术操作,手术创伤会导致机

体氧化应激和炎症反应,同时,单肺通气过程中会使激活肺内中性粒细胞和肺泡巨噬细胞,进一步加剧肺组织内炎症反应^[8],而全身性的炎症反应会增加 POCD 发生风险^[9]。本研究中,为避免老年因素对 POCD 的影响,所入选对象均为 43~65 岁,以排除年龄因素的影响。本研究显示,4 组患者在性别、年龄、BMI、ASA 分级、麻醉时间、手术时间和单肺通气时间差异无统计学意义($P<0.05$),从而排除了一般情况和手术对研究结果的影响。

TNF- α 作为重要的炎症介质,在炎症反应中最早出现,是机体发生炎症反应的标志物^[10-11],IL-6 和 IL-8 作为内源性炎症介质,是启动全身最强炎症反应标志^[12],OI 作为反映肺泡及肺血管损伤的指标,OI 越低说明肺损伤越严重^[13]。本研究显示,4 组患者 T2~4 时 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均较 T1 时升高,而 OI 降低,说明开胸手术患者单肺通气期间均发生了炎症反应,且出现肺损伤,本研究显示,H 组、U 组和 HU 组 T2~4 时 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均将 C 组降低,而 OI 升高,而 HU 组

T3~4 时 TNF- α 、T2~4 时 IL-6 和 IL-8 均较 H 组和 U 组降低,而 OI 升高,说明盐酸戊乙奎醚和乌司他丁均可在一定程度上抑制开胸术患者单肺通气期间炎症反应,减轻肺组织损伤,且以二者联合效果更佳,分析原因,盐酸戊乙奎醚作为长效的抗胆碱药,可通过抑制胆碱系统而抑制炎症介质释放,稳定细胞膜,提高细胞耐受性,从而保护肺组织^[14],而乌司他丁则可通过抑制蛋白酶、脂水解酶等多种酶的活性,减少炎症细胞聚集,从而缓解炎症反应^[15]。

S-100 β 蛋白主要存在于中枢神经细胞内,是早期发生脑损伤的标志物^[16],NSE 作为一种理化性质稳定的可溶性蛋白,其血浓度与脑组织损伤程度呈正比^[17]。本研究显示,4 组患者 T5~8 时血清 S-100 β 和 NSE 水平均较 T0 时升高,说明开胸术患者血清 S-100 β 和 NSE 水平出现升高,可能出现了脑损伤,而进行盐酸戊乙奎醚和乌司他丁干预后,T5~8 时血清 S-100 β 和 NSE 水平均降低,尤其是二者联合时血清水平降低更为显著,本研究显示,4 组患者 T6~7 时 MMSE 评分均较 T0 时降低,亦说明开胸手术可能对患者术后认知功能产生影响,而进行盐酸戊乙奎醚和乌司他丁干预后,MMSE 评分升高,且以二者联合效果更佳,提示盐酸戊乙奎醚和乌司他丁具有脑保护作用,从而减少对术后认知功能的影响,分析原因,可能与盐酸戊乙奎醚和乌司他丁减少单肺通气时炎症反应,保护肺组织有关,一方面有利于保证脑组织正常氧供平衡,另一方面通过减少炎症介质释放而缓解全身炎症反应对脑组织的影响。

综上所述,盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁可有效减轻开胸术单肺通气时炎症反应,从而减少对术后认知功能的影响,保护脑组织,其效果优于单独使用。

参考文献

- [1] Sodha NR, Sellke FW. The effect of statins on perioperative inflammation in cardiac and thoracic surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(6): 1495-1501.
- [2] Hartholt KA, van der Cammen TJ, Klimek M. Postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients[J]. Z Gerontol Geriatr, 2012, 45(5): 411-416.
- [3] Tomasi R, von Dossow-Hanfstringl V. Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2014, 27(1): 44-48.
- [4] Wu GM, Mou M, Mo LQ, et al. Penehyclidine hydrochloride postconditioning on lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibition of inflammatory factors in a rodent model[J]. J Surg Res, 2015, 195(1): 219-227.
- [5] Yu C, Wang J. Neuroprotective effect of penehyclidine hydrochloride on focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2013, 8(7): 622-632.
- [6] Feng Z, Shi Q, Fan Y, et al. Ulinastatin and/or thymosin α 1 for severe sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2016, 80(2): 335-340.
- [7] 李娟,潘建辉,康芳,等. 盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁对外循环心脏瓣膜置换术患者肺损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(12): 1420-1423.
- [8] 李斌,吴开元,范太兵. 婴幼儿室间隔缺损围术期的肺保护策略[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(3): 158-160.
- [9] Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21208-21214.
- [10] 黄腾,徐枫,郑雪琴,等. 盐酸戊乙奎醚复合乌司他丁对 CPB 下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(6): 663-666.
- [11] Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(4): 571-582.
- [12] Luo MX, Wong SH, Chan MT, et al. Autophagy mediates HBx-induced nuclear factor- κ B activation and release of IL-6, IL-8, and CXCL2 in hepatocytes[J]. J Cell Physiol, 2010, 139(10): 2382-2389.
- [13] Rutenstock E, Wright N, Barrera S, et al. Best oxygenation index on day 1: a reliable marker for outcome and survival in infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. Eur J Pediatr Surg, 2015, 25(1): 3-8.
- [14] Xiao HT, Liao Z, Tong RS. Penehyclidine hydrochloride: a potential drug for treating COPD by attenuating Toll-like receptors[J]. Drug Des Devel Ther, 2012, 18(6): 317-322.
- [15] Leng YX, Yang SG, Song YH, et al. Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Crit Care Med, 2014, 3(1): 34-41.
- [16] Schulte S, Podlog LW, Hamson-Utley JJ, et al. A systematic review of the biomarker S100 β : implications for sport-related concussion management[J]. J Athl Train, 2014, 49(6): 830-850.
- [17] Culler L, Whitcomb J, Webster S. Serum neuron-specific enolase predicting neurological outcomes post-cardiac arrest: a review of the literature[J]. Dimens Crit Care Nurs, 2014, 33(6): 309-315.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-24)

欢迎投稿

欢迎订阅