

围术期机械通气/肺保护性通气再认识

吴宇娟 高巨

全球每年约有 3.13 亿人需接受大型外科手术^[1],术后肺部并发症(postoperative pulmonary complication, PPCs)是术后最常见的中期并发症。近期一项涉及了 29 个国家的大型观察性研究发现,9 413 例行外科手术的患者中有 2670 例(28.36%)出现 PPCs 风险增加,严重 PPCs 的发生率达 2.8%^[2],即使是轻微的 PPCs 也与患者术后发病率、死亡率和住院时间密切相关^[3]。因此,努力减少 PPCs 对改善手术患者的预后至关重要。传统的肺保护性通气是指 $V_T \leq 8$ ml/kg、呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) ≥ 5 cmH₂O、合适的肺复张和气道平台压 < 30 cmH₂O,是公认的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者呼吸护理标准^[4]。一项对 400 例腹部手术患者的多中心研究显示,术中使用大 V_T 、不给予 PEEP 的患者 PPCs 发生率明显高于肺保护性通气^[5],这一发现成为了肺保护性通气应用于全麻机械通气的一个重要里程碑。但近期有研究者认为,围术期机械通气并不等同于危重患者的呼吸支持,因此涵盖所有不同疾病和不同外科手术的肺保护性通气的定义尚不存在^[6]。本文分别针对近年来术中机械通气可能涉及到的各种参数或措施进行综述,探讨专门针对外科手术患者的保护性通气方式,以便为围术期肺保护提供参考。

潮气量

为了避免术中低氧血症及肺不张的发生,传统的全麻机械通气多采用相对较大的 V_T (≥ 10 ml/kg)^[7],这远远超过了大多数哺乳动物自发的正常 V_T (6 ml/kg)。随着研究的进一步深入,越来越多的证据表明,大 V_T 机械通气可能与 PPCs 的发生有关^[8],过高的 V_T 会导致局部肺泡过度膨胀,一旦这种机械应力超过肺泡的弹性应力,将导致肺泡-毛细血管膜断裂,局部炎性细胞因子释放,最终引起肺损伤^[9]。因此,自 ARDSNet 小组的开创性研究以来,临床麻醉医师也逐渐认识到术中小 V_T 机械通气的重要性。近期指南推荐危重患者 V_T 应限定为 6~8 ml/kg,而未合并肺损伤的患者手术麻醉期间也应推荐 $V_T < 10$ ml/kg^[10-11]。但单纯使用小 V_T 机械通气将引起局部肺组织的周期性肺泡塌陷,肺不张的风险增加,这种不利影响可以通过联合使用 PEEP 来抵消。研

究表明,单纯使用小 V_T 机械通气会增加患者术后肺部炎症和 30 d 的死亡率^[12],因此,小 V_T 机械通气的肺保护作用需要合适水平的 PEEP 来辅助。

呼气末正压通气

PEEP 是肺保护性通气中的重要组成部分,一直被视为预防术中肺不张的有效方法^[13]。但由于其潜在的血流动力学及气压伤等的不良影响,或者仅仅是因为许多呼吸机的默认设置 PEEP 为 0 cmH₂O,临床仅 20% 的患者在术中接受了呼气末正压通气^[14],且缺乏明确的指南来指导围术期 PEEP 的选择。目前围术期机械通气最常选择的 PEEP 是 0 或 5 cmH₂O,超过 5 cmH₂O 的 PEEP 很少被应用,即使在 PPCs 高风险的患者中也是如此^[2]。一项纳入了超过 11 000 例腹部和颅内手术患者的大型回顾性研究发现,术中 PEEP ≥ 5 cmH₂O 能提高患者术中氧合,改善肺顺应性,减少 PPCs 的发生^[15],但也有研究指出术中使用 PEEP 10 cmH₂O 使患者获益更多^[16]。另一项发表在 *Lancet* 的研究发现,与低 PEEP 组 (PEEP ≤ 2 cmH₂O) 相比,在腹部手术中应用高 PEEP (PEEP > 12 cmH₂O) 并没有明显改善患者的肺功能,但其使患者气道峰压及血流动力学波动的风险增加^[17]。根据上述研究可以推断,对于大多数手术患者来说,术中使用高 PEEP 并不是必要的,但对于 PPCs 高风险或已合并肺损伤的患者来说,术中适当增加 PEEP 可能是合理的。

近年来,随着围术期精准医学的发展,个体化 PEEP 逐渐引起了临床麻醉科医师的重视。研究发现,在单肺通气过程中,与 PEEP 5 cmH₂O 相比,个体化 PEEP 能更好地维持术中氧合,改善呼吸力学参数^[18]。目前临床上主要根据氧合、肺顺应性、压力-容积环、电阻抗断层成像、CT 扫描、超声等进行 PEEP 设定^[19]。然而,由于肺部 CT 检查需转移患者,且成本较高;氧合法需多次重复采血等客观因素的存在,围术期设定 PEEP 主要依赖超声、电阻抗断层成像这两种无创、方便、重复性好的技术。但目前缺乏大规模临床随机对照研究证据来证实最佳 PEEP,也缺乏一种用于 PEEP 设定的金标准^[20],因此,有关术中如何进行个体化 PEEP 设定可能将成为围术期机械通气的一个新的研究热点。

肺复张

在所有全麻机械通气患者中,大约 90% 的患者将出现肺不张^[21],减少术后肺不张对于防止 PPCs 的发生至关重要。研究表明,当肺部持续膨胀至气道压力达 30 cmH₂O 时,肺不

DOI: 10.12089/jca.2020.01.020

基金项目:国家自然科学基金(81571936)

作者单位:225000 扬州市,江苏省苏北人民医院麻醉科 苏北人民医院麻醉与急危重症研究所

通信作者:高巨, Email: gaoju_003@163.com

张的体积约减少一半,若要重新开放健康成人麻醉过程中的所有塌陷肺组织,需要 40 cmH₂O 的气道压力,而对于病态肥胖患者,需要的气道压力则更高^[22]。肺复张被定义为在短时间内给予持续气道正压以改善患者氧合,复张塌陷肺泡,并最大限度地减少因肺泡反复塌陷而引起的损伤,自 1960 年以来一直用于减少全麻机械通气期间肺不张的发生。研究表明,在行腹腔镜手术机械通气期间使用肺复张能增加患者呼气末肺容积,提高肺顺应性,降低胸壁弹性^[23]。此外,目前多个小型临床对照研究已经证实,在腹部、胸部、剖宫产等手术中使用肺复张同样能改善患者术中氧合^[24-25]。近期有研究探究了术中是否应联合使用肺复张及 PEEP,结果表明在腹腔镜胃减容手术中,肺复张无论是否与 PEEP 联用均有利于改善患者术后早期氧合,缩短拔管时间;且与 PEEP 比较,肺复张在降低患者驱动压力上可能起到了更为关键的作用^[26]。但许多研究发现,肺复张所带来的呼吸力学及氧合的增益可能只是暂时的,并不能扩展到术后^[27]。且有研究指出,与肺复张联合小 V_T 及 PEEP 比较,将肺复张用于常规通气时可能并不会给患者带来益处^[28]。

围术期使用的肺复张方法主要包括持续充气肺复张、阶梯式肺复张、叹息式肺复张,目前缺乏相关证据证实肺复张的最佳方法^[29]。研究者对一项大型观察性研究的数据进行二次回顾性分析发现,肥胖患者术中使用挤压呼吸囊式肺复张或“急救”肺复张与 PPCs 增加相关^[30],因此临床医师在选择肺复张方法时必须综合考虑不同方法的利弊。肺复张的持续时间虽然很短,但它可能会造成严重的不良后果,如血流动力学不稳定、气道峰压升高、气压伤等,因此需要密切监测患者的病情,当 SBP < 80 mmHg 或出现新的心律失常等情况时,则应终止肺复张^[31]。另外,近年有研究报道,超声、电阻抗断层成像等可视化肺通气技术指导术中肺复张的实施可能将减少因肺泡过度扩张造成的气压伤,同时还能发现术中出现的胸腔积液、气胸等意外情况,为患者术中通气管理提供了有利参考^[32]。

吸入氧浓度

在麻醉机械通气过程中,尤其是在气管插管和拔管之前,为防止低氧血症,麻醉科医师通常给予患者较高的吸入氧浓度(FiO₂)^[33]。此外,基于许多已有的研究证据,WHO 建议术中使用 80% 或 80% 以上的 FiO₂ 来减少手术部位感染^[34]。然而,高氧血症能导致患者肺血管收缩、心输出量下降,此外还可能引起高氧性肺损伤,表现为肺水肿、肺透明膜形成、肺小动脉内膜增厚和通气/血流比例失衡,这些均是引起 PPCs 的危险因素^[35]。研究表明使用较高的 FiO₂ 可能会导致吸收性肺不张,同时加重炎症性肺损伤,甚至与危重患者死亡率增加相关^[36]。近期一项研究分析了 73 922 例非心胸外科手术患者术中 FiO₂ 的使用情况,发现术中较高的 FiO₂ 与严重的 PPCs 和术后 30 d 的死亡率呈剂量依赖性关系^[37]。随后另一项研究发现,麻醉诱导和苏醒期间将 FiO₂ 从 100% 降至 30%,麻醉维持期间从 50% 降至 30%,能提高

患者术后 PaO₂/FiO₂ 比值,研究者认为全麻时避免纯氧吸入能改善患者术后气体交换^[38]。综上所述,全麻机械通气期间不应盲目地使用较高的 FiO₂,但如果需要用更高的 FiO₂ 来纠正缺氧,则可联合给予适当的 PEEP 来减少 PPCs。

通气模式

容量控制通气(volume-controlled ventilation, VCV)是麻醉中最常用的通气模式。VCV 遵循恒定的流量,在预先设定的吸气时间内提供预先设定的潮气量,从而确保分钟通气量,但恒定的流量会导致较高的吸气压力,增加气压伤的发生率,并导致肺内气体分布不均^[39]。

压力控制通气(pressure-controlled ventilation, PCV)相对于 VCV 的优点是潮气量的快速输送,以及可以通过设定最大充气压力来避免气压伤。近期一项 meta 分析显示,在单肺通气期间使用 PCV 可降低患者吸气峰压,提高 PaO₂/FiO₂,尽管这些益处是否能改善患者临床预后还有待进一步探究^[40]。然而,术中使用 PCV 模式的机械通气时,V_T 将随着肺顺应性的变化而变化,这使得患者术中存在通气不足或过度通气的风险。且近期一项涉及超过 10 万例择期手术患者的大型回顾性研究报告,PCV 的使用与 PPCs 的增加有关^[41]。

压力控制-容量保障通气(pressure-controlled volume guaranteed ventilation, PCV-VG)是近年来引入的新的围术期机械通气模式。PCV-VG 的特点是在通气过程中能计算肺的顺应性,并确定最低的压力来输送目标潮气量以保证充足的分钟通气量,它具有独特的减流模式,综合了 VCV 和 PCV 的优点^[42]。近期有临床研究将 PCV-VG 与 PCV 及 VCV 进行比较发现,在腹腔镜胆囊切除术患者中,与 VCV 相比,PCV 和 PCV-VG 均能在提供目标 V_T 的情况下明显降低气道压力;此外,PCV 和 PCV-VG 组的患者在气腹形成后肺顺应性下降的百分比较小(PCV 和 PCV-VG 分别为 29% 和 30%,VCV 为 42%)。而气腹后肺部动态顺应性下降 > 40% 时,患者 PPCs 发生率明显增加,因此,研究者更倾向于在腹腔镜手术患者应用 PCV-VG 或 PCV 以减少 PPCs^[43]。目前还需要进一步的研究以确定术中使用 PCV-VG 对患者长期预后的影响。

允许性高碳酸血症

允许性高碳酸血症(permissive hypercapnia, PHC)通常由肺保护性机械通气策略所导致,小 V_T 机械通气时,由于分钟通气量减少,清除二氧化碳的能力下降,导致动脉血 CO₂ 增加从而减少呼吸机相关性肺损伤,已经被证实可以改善 ARDS 的临床预后^[44-45]。此外,PHC 也被广泛应用于其他导致成人和儿童急性呼吸衰竭的疾病,包括严重哮喘和慢性阻塞性肺疾病等。大量临床数据表明,中度高碳酸血症能直接减少呼吸机相关性肺损伤的发生,且强调了其对肺泡机械拉伸的潜在保护作用^[46]。然而,实施 PHC 过程中可能出现高碳酸血症性酸中毒,其对机体的危害一直被人们所关注。

近期有研究报道,高碳酸血症抑制了受损肺上皮细胞的修复功能,同时,胸膜高碳酸血症与肺切除术后持续存在的肺泡-胸膜瘘有关^[47]。同时,Gates 等^[48]研究发现,暴露于高碳酸血症中的铜绿假单胞菌肺炎小鼠产生的中性粒细胞功能受损,且死亡率明显高于正常对照组。因此,PHC 可允许的范围是什么? PHC 具体适用于何种患者? 这些问题均有待更多相关的基础及临床研究来深入探讨。

小 结

PPCs 是增加围术期发病率和死亡率的主要原因之一,预防 PPCs 已成为围术期管理的一项重要措施。机械通气是全麻手术期间维持充分气体交换的重要辅助治疗方法。高潮气量机械通气历来被鼓励用于预防腹部和胸部手术麻醉患者低氧血症和肺不张的发生。然而,越来越多的实验和临床研究证据表明,使用高潮气量和高平台压的机械通气可能会加重甚至引发肺损伤。肺保护性通气是指使用较低的潮气量和限定平台压来减少肺泡过度扩张,同时使用呼气末正压或肺复张以防止呼气末肺泡塌陷的方法,可改善 ARDS 的预后。近期有研究者建议这种方法也可能有益于更广泛的人群。术中使用肺保护性通气技术,尤其是使用相对较低的潮气量,似乎与减少 PPCs 密切相关,但有关呼气末正压水平、肺复张方法、吸入氧浓度、通气模式及允许性高碳酸血症等的选择仍有许多相互矛盾的观点,因此,仍需更多的大规模临床研究来进一步证实,进而为围术期肺保护提供科学的指导。

参 考 文 献

- [1] Weiser T G, Haynes A B, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*, 2015, 385 Suppl 2: S11.
- [2] LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS-an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(8): 492-507.
- [3] Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, Sprung J, et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: a multicenter study by the perioperative research network investigators. *JAMA Surg*, 2017, 152(2): 157-166.
- [4] Wang C, Wang X, Chi C, et al. Lung ventilation strategies for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*, 2016, 6: 22855.
- [5] Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 428-437.
- [6] Yang D, Grant MC, Stone A, et al. A meta-analysis of intraoperative ventilation strategies to prevent pulmonary complications: is low tidal volume alone sufficient to protect healthy lungs. *Ann Surg*, 2016, 263(5): 881-887.
- [7] Visick WD, Fairley HB, Hickey RF. The effects of tidal volume and end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange during anesthesia. *Anesthesiology*, 1973, 39(3): 285-290.
- [8] Lellouche F, Dionne S, Simard S, et al. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2012, 116(5): 1072-1082.
- [9] Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*, 2015, 123(3): 692-713.
- [10] Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1400-1426.
- [11] Futier E, Constantin JM, Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80(6): 726-735.
- [12] Yang D, Grant MC, Stone A, et al. A Meta-analysis of intraoperative ventilation strategies to prevent pulmonary complications: is low tidal volume alone sufficient to protect healthy lungs? *Ann Surg*, 2016, 263(5): 881-887.
- [13] Rusca M, Proietti S, Schnyder P, et al. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg*, 2003, 97(6): 1835-1839.
- [14] Chiao SS, Colquhoun DA, Naik BI, et al. Changing default ventilator settings on anesthesia machines improves adherence to lung-protective ventilation measures. *Anesth Analg*, 2018, 126(4): 1219-1222.
- [15] de Jong M, Ladha KS, Vidal Melo MF, et al. Differential effects of intraoperative positive end-expiratory pressure (PEEP) on respiratory outcome in major abdominal surgery versus craniotomy. *Ann Surg*, 2016, 264(2): 362-369.
- [16] Sen O, Erdogan Doventas Y. Effects of different levels of end-expiratory pressure on hemodynamic, respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy. *Braz J Anesthesiol*, 2017, 67(1): 28-34.
- [17] Hemmes SN, Gama DAM, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9942): 495-503.
- [18] Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, et al. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesth Analg*, 2014, 118(3): 657-665.
- [19] Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, et al. Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level. *Ann Transl Med*, 2017, 5(14): 288.
- [20] Hubmayr RD, Malhotra A. Still looking for best PEEP. *Anesthesiology*, 2014, 121(3): 445-446.
- [21] Hedenstierna G, Rothen HU. Respiratory function during anesthesia: effects on gas exchange. *Compr Physiol*, 2012, 2(1): 69-96.

- [22] Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, et al. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology*, 2009, 111(5): 979-987.
- [23] Cinnella G, Grasso S, Spadaro S, et al. Effects of recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics and transpulmonary pressure during laparoscopic surgery. *Anesthesiology*, 2013, 118(1): 114-122.
- [24] Aretha D, Fligou F, Kiekkas P, et al. Safety and effectiveness of alveolar recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure during general anesthesia for cesarean section: a prospective, randomized trial. *Int J Obstet Anesth*, 2017, 30: 30-38.
- [25] Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, et al. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesth Analg*, 2014, 118(3): 657-665.
- [26] Wei K, Min S, Cao J, et al. Repeated alveolar recruitment maneuvers with and without positive end-expiratory pressure during bariatric surgery: a randomized trial. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84(4): 463-472.
- [27] Nestler C, Simon P, Petroff D, et al. Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: a randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. *Br J Anaesth*, 2017, 119(6): 1194-1205.
- [28] Park SJ, Kim BG, Oh AH, et al. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial. *Surg Endosc*, 2016, 30(10): 4598-4606.
- [29] Nguyen A. Use of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome. *Dimens Crit Care Nurs*, 2018, 37(3): 135-143.
- [30] Ball L, Hemmes S, Serpa Neto A, et al. Intraoperative ventilation settings and their associations with postoperative pulmonary complications in obese patients. *Br J Anaesth*, 2018, 121(4): 899-908.
- [31] Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11: CD006667.
- [32] Song IK, Kim EH, Lee JH, et al. Utility of perioperative lung ultrasound in pediatric cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2018, 128(4): 718-727.
- [33] Benumof JL. Preoxygenation: best method for both efficacy and efficiency. *Anesthesiology*, 1999, 91(3): 603-605.
- [34] Kurz A, Kopyeva T, Suliman I, et al. Supplemental oxygen and surgical-site infections: an alternating intervention controlled trial. *Br J Anaesth*, 2018, 120(1): 117-126.
- [35] Hirota K, Yamakage M, Hashimoto S, et al. Perioperative respiratory complications: current evidence and strategy discussed in 2017 JA symposium. *J Anesth*, 2018, 32(1): 132-136.
- [36] Damiani E, Donati A, Girardis M. Oxygen in the critically ill: friend or foe?. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 129-135.
- [37] Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffebichler FT, et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth*, 2017, 119(1): 140-149.
- [38] Park J, Min JJ, Kim SJ, et al. Effects of lowering inspiratory oxygen fraction during microvascular decompression on postoperative gas exchange: A pre-post study. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206371.
- [39] Pu J, Liu Z, Yang L, et al. Applications of pressure control ventilation volume guaranteed during one-lung ventilation in thoracic surgery. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1094-1098.
- [40] Kim KN, Kim DW, Jeong MA, et al. Comparison of pressure-controlled ventilation with volume-controlled ventilation during one-lung ventilation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1): 72.
- [41] Bagchi A, Rudolph MI, Ng PY, et al. The association of postoperative pulmonary complications in 109, 360 patients with pressure-controlled or volume-controlled ventilation. *Anaesthesia*, 2017, 72(11): 1334-1343.
- [42] Mahmoud K, Ammar A, Kasemy Z. Comparison between pressure-regulated volume-controlled and volume-controlled ventilation on oxygenation parameters, airway pressures, and immune modulation during thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(5): 1760-1766.
- [43] Kothari A, Baskaran D. Pressure-controlled volume guaranteed Mode improves respiratory dynamics during laparoscopic cholecystectomy: a comparison with conventional modes. *Anesth Essays Res*, 2018, 12(1): 206-212.
- [44] Acute respiratory distress syndrome network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [45] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998, 338(6): 347-354.
- [46] Peltekova V, Engelberts D, Otulakowski G, et al. Hypercapnic acidosis in ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med*, 2010, 36(5): 869-878.
- [47] Bharat A, Graf N, Mullen A, et al. Pleural hypercarbia after lung surgery is associated with persistent alveolepleural fistulae. *Chest*, 2016, 149(1): 220-227.
- [48] Gates KL, Howell HA, Nair A, et al. Hypercapnia impairs lung neutrophil function and increases mortality in murine pseudomonas pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(5): 821-828.