

· 临床研究 ·

盐酸戊乙奎醚对肺叶切除术患者单肺通气时血清炎症因子和气道黏蛋白 MUC5AC 表达的影响

颜君 于春锐 孙立新 时飞 马福国 王明山

【摘要】 目的 评估盐酸戊乙奎醚对肺叶切除术患者单肺通气(OLV)时血清炎症因子和气道黏蛋白 MUC5AC 表达的影响。**方法** 择期行胸腔镜下肺叶切除术患者 48 例,男 28 例,女 20 例,年龄 40~75 岁,BMI 18~25 kg/m²,ASA I 或 II 级,采用随机数字表法分为两组:对照组(C 组)和盐酸戊乙奎醚组(P 组),每组 24 例。P 组于麻醉诱导前 10 min 静脉注射盐酸戊乙奎醚 0.01 mg/kg,C 组于相同时点静脉注射等容量生理盐水 3 ml。分别于 OLV 前(T₁)、OLV 60 min(T₂)、术毕(T₃)、术后 24 h(T₄)采集中心静脉血,采用 ELISA 法测定血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB 浓度;肺叶切除后即刻取肺组织,HE 染色观察病理学结果;采用 Image-Pro Plus 图像分析软件进行图像分析,取平均积分光密度值表示气道黏蛋白 MUC5AC 含量。记录术后 72 h 内肺炎、肺不张、低氧血症等并发症及住院时间。**结果** 与 T₁ 时比较,T₂—T₄ 时两组血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB 浓度明显升高(P<0.05)。与 C 组比较,T₂—T₄ 时 P 组血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB 浓度明显降低(P<0.05),肺组织病理损伤明显减轻,气道黏蛋白 MUC5AC 含量明显下降(P<0.05)。两组术后 72 h 内肺炎、肺不张、低氧血症等并发症及住院时间差异均无统计学意义。**结论** 盐酸戊乙奎醚可下调肺叶切除术患者 OLV 时血清炎症因子和气道黏蛋白 MUC5AC 的表达,减轻炎症反应和肺损伤。

【关键词】 盐酸戊乙奎醚;气道黏蛋白 MUC5AC;单肺通气;肺损伤;炎症

Effects of penethylidine hydrochloride on the expression of serum inflammatory factors and airway mucin MUC5AC during one-lung ventilation in patients undergoing pulmonary lobectomy YAN Jun, YU Chunrui, SUN Lixin, SHI Fei, MA Fuguo, WANG Mingshan. Department of Anesthesiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China
Corresponding author: SUN Lixin, Email: sunlixin1221@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of penethylidine hydrochloride on the expression of serum inflammatory factors and airway mucin MUC5AC during one-lung ventilation (OLV) in patients undergoing pulmonary lobectomy. **Methods** Forty-eight patients undergoing thoracoscopic lobectomy, 28 males and 20 females, aged 40–75 years, BMI 18–25 kg/m², ASA physical status I or II, were randomly divided into two groups with 24 cases in each: control group (group C) and penethylidine hydrochloride group (group P). The patients were given intravenous penethylidine hydrochloride of 0.01 mg/kg immediately 10 min before induction of anesthesia in group P, while the equal volume of normal saline was given in group C. Blood samples were collected from the central vein before OLV (T₁), at 60 min of OLV (T₂), the end of surgery (T₃), and 24 h after surgery (T₄). The concentrations of IL-1β, IL-6, TNF-α, and NF-κB were detected by ELISA. The lung tissue was taken immediately after lobectomy. The pathological results were observed by HE staining. Image analysis was performed with Image-Pro Plus image analysis software, and the average integrated optical density value was taken to represent the expression of MUC5AC in airway mucin. The complications such as pneumonia, atelectasis, hypoxemia within 72 h after surgery and the length of hospital stay were recorded. **Results** Compared with T₁, the concentrations of IL-1β, IL-6, TNF-α, and NF-κB in serum of two groups were significantly increased at T₂–T₄ (P < 0.05). Compared with group C, the concentrations of IL-1β, IL-6, TNF-α, and NF-κB in serum significantly decreased in both group at T₂–T₄ (P < 0.05). Compared with group C, the expression of MUC5AC protein in airway mucin was significantly decreased in group P (P < 0.05). There was no statistical significance difference of complications such as pneumonia, atelectasis, hypoxemia within 72 h after surgery and the length of hospital stay between the two groups. **Conclusion** Penethylidine hydrochloride can down-regulate the expression of

DOI:10.12089/jca.2020.09.001

作者单位:266071 山东省青岛市市立医院麻醉科[颜君(现在青岛市海慈医疗集团麻醉科)、于春锐、孙立新、时飞、马福国、王明山]

通信作者:孙立新,Email: sunlixin1221@sina.com

serum inflammatory factors and airway MUC5AC during one-lung ventilation in patients, reduce the inflammatory response and the lung injury.

【Key words】 Penhexyclidine hydrochloride; MUC5AC; One lung ventilation; Lung injury; Inflammation

单肺通气(one lung ventilation, OLV)是胸外科手术全身麻醉常用的呼吸支持方法,有利于手术操作,但 OLV 可导致肺内分流、缺血-再灌注等病理生理改变,激活炎症反应诱发急性肺损伤(acute lung injury, ALI),严重影响患者的预后及远期生存率,因此,减轻 OLV 所致的 ALI 是临床麻醉研究的一个焦点^[1-2]。气道黏蛋白 MUC5AC 是具有润滑、抵御外界有害物质作用的黏蛋白,是气道黏膜免疫的重要组成部分,但其过度分泌可诱发或加重肺损伤^[3]。盐酸戊乙奎醚是我国自主研发的选择性抗胆碱能药,可有效减轻肺微血管痉挛,减轻腺体分泌,缓解支气管平滑肌痉挛,减轻气道阻力,有效预防和治疗各种原因的 ALI^[4]。有研究表明,ALI 患者肺泡灌洗液中气道黏蛋白 MUC5AC 的含量增加 58.8 倍^[5],但 OLV 时气道黏蛋白 MUC5AC 变化的相关研究较少。本研究拟观察盐酸戊乙奎醚对 OLV 患者气道黏蛋白 MUC5AC 表达的影响,探讨盐酸戊乙奎醚减轻单肺通气患者肺损伤的作用机制。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。本研究纳入符合标准的择期全麻下行胸腔镜下肺叶切除术患者,性别不限,年龄 40~75 岁, BMI 18~25 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:青光眼、重症肌无力、恶性高热家族史;既往肺部手术史,严重肝、肾功能、凝血功能异常;近 4 周呼吸道感染及慢性肺疾病史或不伴急性发作,自主呼吸空气时 SpO₂ < 95%;内分泌、自身免疫性疾病,近期服用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗;术前放化疗。

分组与处理 采用随机数字表法将患者随机分为两组:对照组(C 组)和盐酸戊乙奎醚组(P 组),P 组于麻醉诱导前 10 min 静注盐酸戊乙奎醚 0.01 mg/kg^[6],C 组于相同时点静注等容量生理盐水 3 ml。

麻醉方法 常规术前禁饮食,无术前用药,患者入室后常规监测 BP、HR、ECG、SpO₂ 和 BIS,开放外周静脉通路,局麻下行桡动脉穿刺监测有创动脉压。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg 和顺式

阿曲库铵 0.15 mg/kg,纤维支气管镜引导下插入双腔支气管导管,确定导管位置正确后连接麻醉机行机械通气。双肺通气模式:V_T 8~10 ml/kg, RR 10~12 次/分, I:E 1:2, FiO₂ 80%, PEEP 5 cmH₂O; OLV 模式:V_T 6~8 ml/kg, RR 10~16 次/分,余参数不变,调节 RR,维持 P_{ET} CO₂ 35~45 mmHg, SpO₂ ≥ 90%。麻醉维持:吸入 1%~2% 七氟醚,持续泵注瑞芬太尼 0.2~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹、丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹、顺式阿曲库铵 2 μg·kg⁻¹·min⁻¹。右侧颈内静脉穿刺持续监测 CVP,术中维持 BIS 值 40~60,保证由同一组外科医师完成手术。术中患者发生心动过缓(HR < 50 次/分)时,可给予阿托品 0.4 mg;患者出现低血压(SBP < 90 mmHg 或下降幅度超过基础血压的 20%)可给予控制输血量或静脉注射麻黄碱或去甲肾上腺素维持患者生命体征平稳。术毕停用麻醉药物,待患者肌力恢复、意识完全清醒后拔除双腔支气管导管,术后镇痛均采用 PCIA 模式,镇痛药物配方及给药时间均一致。

观察指标 记录 OLV 前(T₁)、OLV 60 min(T₂)、术毕(T₃)时的气道峰压(P_{peak})、气道平台压(P_{plat})及动态肺顺应性(C_{dyn})。分别于 T₁、T₂、T₃ 时抽取桡动脉血行血气分析,测得 PaO₂ 及 PaCO₂, 计算氧合指数(OI = PaO₂/FiO₂)、肺泡-动脉血氧分压差[A-aDO₂ = (PB - PH₂O) × FiO₂ - PaCO₂/RQ - PaO₂]及呼吸指数(RI = A-aDO₂/PaO₂),其中 PB = 760 mmHg,室温下饱和水蒸气压(PH₂O) = 47 mmHg;呼吸商(RQ) = 0.8。分别于 T₁、T₂、T₃、术后 24 h(T₄)采集中心静脉血 5 ml,4℃ 下离心 10 min,取上清液于 -80℃ 保存,采用 ELISA 法测定血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB 浓度,严格按照试剂盒说明书进行操作。

ALI 是由各种直接或间接致伤因素造成的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,导致弥漫性肺间质及肺泡水肿,引起的急性低氧性呼吸功能不全;通常以氧合指数(OI = PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg 作为 ALI 的诊断标准。本研究以患者肺组织 HE 染色出现肺组织结构破坏,肺泡壁、肺泡腔、肺间质损伤及炎性细胞浸润等病理学结果及 OI 作为 ALI 的诊断指标。

肺叶切除后即刻在离体肺标本上距肿块边缘

>5 cm处取肺组织,分为2份。第1份置于4℃ 4%多聚甲醛 PBS 溶液中固定48 h,石蜡切片,HE染色,光镜下观察肺组织病理学结果。第2份常规方法制备肺组织石蜡切片,采用免疫组化链菌素过氧化物酶连接法检测气道黏蛋白 MUC5AC 含量,棕褐色颗粒为 MUC5AC 阳性染色表现,高倍镜下气道黏蛋白 MUC5AC 于胞浆染色,采用 Image-Pro Plus 图像分析软件进行图像分析,取平均积分光密度值表示气道黏蛋白 MUC5AC 含量。

记录术后72 h内肺炎、肺不张、低氧血症等并发症及住院时间。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用重复测量资料的方差分析;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者48例,每组24例。两组性别、年龄、BMI、ASA 分级、手术部位、手术时间、OLV 时间、失血量和补液量差异均无统计学意义(表1)。

与 T_1 时比较, T_2 — T_3 时两组 P_{peak} 、 P_{plat} 明显升高, C_{dyn} 明显降低($P < 0.05$)。与 C 组比较, T_2 — T_3 时 P 组 P_{peak} 、 P_{plat} 明显降低, C_{dyn} 明显升高($P < 0.05$)(表2)。

与 T_1 时比较, T_2 — T_3 时两组 OI 明显降低, $A-aDO_2$ 、 RI 明显升高($P < 0.05$)。与 C 组比较, T_2 — T_3 时 P 组 OI 明显升高, $A-aDO_2$ 、 RI 明显降低($P < 0.05$)(表3)。

与 T_1 时比较, T_2 — T_4 时两组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 浓度明显升高($P < 0.05$)。与 C 组比较, T_2 — T_4 时 P 组血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 浓度明显降低($P < 0.05$)(表4)。

表1 两组患者一般情况及术中情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II级 (例)	手术部位 左肺/右肺 (例)	手术时间 (min)	OLV 时间 (min)	失血量 (ml)	补液量 (ml)
C 组	24	15/9	59.1±15.2	20.3±2.7	20/4	6/18	125.3±23.7	83.1±21.8	107.2±15.9	1328.6±124.1
P 组	24	13/11	58.3±14.1	22.1±3.1	19/5	7/17	130.1±19.8	91.3±17.5	94.9±23.1	1265.3±161.7

表2 两组患者不同时点呼吸力学相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_1	T_2	T_3
P_{peak} (mmHg)	C 组	24	18.3±1.7	28.2±3.1 ^a	20.1±2.1 ^a
	P 组	24	17.9±1.5	25.6±2.5 ^{ab}	18.9±1.7 ^{ab}
P_{plat} (mmHg)	C 组	24	15.7±1.8	27.8±3.0 ^a	17.9±1.8 ^a
	P 组	24	15.2±1.6	23.5±2.1 ^{ab}	16.5±2.0 ^{ab}
C_{dyn} (ml/cmH ₂ O)	C 组	24	40.9±4.5	30.1±2.2 ^a	34.2±3.1 ^a
	P 组	24	40.2±4.8	33.9±2.8 ^{ab}	37.1±3.8 ^{ab}

注:与 T_1 比较, ^a $P < 0.05$;与 C 组比较, ^b $P < 0.05$

表3 两组患者不同时点 OI 、 $A-aDO_2$ 、 RI 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_1	T_2	T_3
OI (mmHg)	C 组	24	425.3±21.1	257.2±11.3 ^a	331.5±15.1 ^a
	P 组	24	427.1±20.7	282.6±18.2 ^{ab}	358.1±23.6 ^{ab}
$A-aDO_2$ (mmHg)	C 组	24	228.6±17.3	423.2±39.1 ^a	335.2±29.5 ^a
	P 组	24	227.2±18.1	392.3±30.5 ^{ab}	301.7±21.0 ^{ab}
RI	C 组	24	0.58±0.05	1.72±0.23 ^a	0.93±0.11 ^a
	P 组	24	0.56±0.07	1.57±0.15 ^{ab}	0.72±0.08 ^{ab}

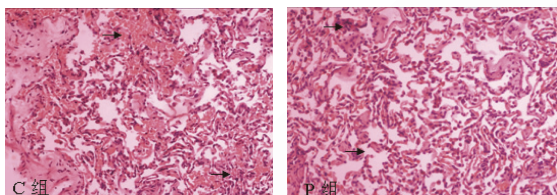
注:与 T_1 比较, ^a $P < 0.05$;与 C 组比较, ^b $P < 0.05$

表 4 两组患者血清中炎症因子的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

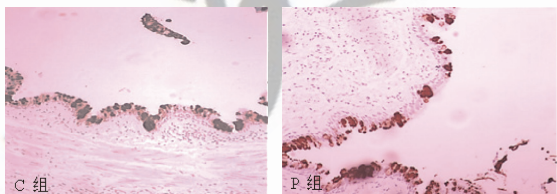
指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
IL-1 β	C 组	24	4.7 $\pm$ 1.9	57.1 $\pm$ 13.2 ^a	71.8 $\pm$ 16.2 ^a	62.7 $\pm$ 12.8 ^a
	P 组	24	4.5 $\pm$ 1.7	39.6 $\pm$ 10.7 ^{ab}	56.3 $\pm$ 13.4 ^{ab}	43.5 $\pm$ 11.2 ^{ab}
IL-6	C 组	24	15.8 $\pm$ 2.6	46.2 $\pm$ 15.3 ^a	69.7 $\pm$ 19.5 ^a	53.1 $\pm$ 14.3 ^a
	P 组	24	15.5 $\pm$ 2.3	32.5 $\pm$ 14.1 ^{ab}	55.3 $\pm$ 18.7 ^{ab}	42.3 $\pm$ 13.1 ^{ab}
TNF- α	C 组	24	9.4 $\pm$ 1.5	40.2 $\pm$ 12.5 ^a	78.2 $\pm$ 19.6 ^a	63.1 $\pm$ 17.2 ^a
	P 组	24	9.2 $\pm$ 1.7	29.7 $\pm$ 11.8 ^{ab}	62.5 $\pm$ 15.3 ^{ab}	51.2 $\pm$ 13.1 ^{ab}
NF- κ B	C 组	24	44.8 $\pm$ 10.2	251.2 $\pm$ 35.1 ^a	386.3 $\pm$ 55.7 ^a	298.2 $\pm$ 41.6 ^a
	P 组	24	44.1 $\pm$ 9.7	228.5 $\pm$ 33.4 ^{ab}	352.1 $\pm$ 47.3 ^{ab}	271.3 $\pm$ 38.1 ^{ab}

注:与 T₁ 比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$

光镜下可见, C 组肺组织病理损伤明显, 局部出现不同程度肺组织结构破坏、肺泡壁增厚, 偶见肺泡塌陷, 肺泡腔内渗出物, 肺间质水肿及炎性细胞浸润; P 组肺组织病理损伤较轻, 肺组织结构破坏较少、肺泡壁略增厚, 部分肺间隔变薄, 肺泡腔渗出物、肺间质水肿及炎性细胞浸润减轻(图 1)。

图 1 两组患者肺组织 HE 染色图 ($\times 100$)

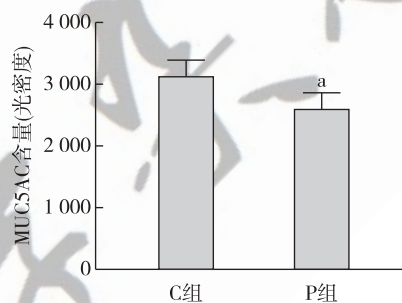
免疫组化结果显示, 气道黏蛋白 MUC5AC 主要表达在支气管上皮细胞胞质内, 阳性染色表现为棕褐色颗粒(图 2)。与 C 组比较, P 组气道黏蛋白 MUC5AC 含量明显下降($P < 0.05$)(图 3)。

图 2 两组患者肺组织气道黏蛋白 MUC5AC 免疫组化图 ($\times 100$)

术后 72 h 两组肺部并发症及住院时间差异无统计学意义(表 5)。

讨 论

本研究根据国际专家共识^[7]及临床经验采用



注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$

图 3 两组患者气道黏蛋白 MUC5AC 含量的比较

表 5 两组患者术后 72 h 内肺部并发症及住院时间的比较

组别	例数	肺炎 [例(%)]	肺不张 [例(%)]	低氧血症 [例(%)]	住院时间 (d)
C 组	24	2(8.3)	3(12.5)	1(4.2)	8.0 $\pm$ 1.8
P 组	24	1(4.2)	2(8.3)	1(4.2)	7.6 $\pm$ 1.5

小潮气量(V_T 6~8 ml/kg)联合 PEEP(5cmH₂O)的肺保护性通气策略,参照文献[6]并结合临床经验选择盐酸戊乙奎醚的给药方案为麻醉诱导前 10 min,分别予以静注盐酸戊乙奎醚 0.01 mg/kg 和等容量生理盐水。病理结果提示单肺通气期间患者肺组织发生肺损伤;OLV 60 min 时两组患者血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 NF- κ B 浓度明显升高,术后患者炎症因子及 NF- κ B 浓度有所下降但仍高于术前,说明 OLV 时肺组织发生明显的炎症反应,术后 24 h 时炎症反应减轻。

气道黏液是气道黏膜表面具有保护性的黏液屏障,缺乏黏液屏障可使肺组织直接受到外界物质侵袭,但黏液分泌过多会加重气道阻塞,导致气道炎症反应加重、肺功能下降,进一步引起患者围术

期慢性感染,甚至死亡^[8]。气道黏蛋白 MUC5AC 是气道黏液中的主要黏蛋白。Koeppen 等^[5]研究表明,机械通气诱导的小鼠气道黏蛋白 MUC5AC 的过表达可增强肺部炎症反应,进而加重肺损伤。调节气道黏蛋白 MUC5AC 表达的信号通路较多,其中 NF- κ B 介导的炎症因子信号通路被认为是在气道黏蛋白 MUC5AC 分泌和产生中起重要作用的经典途径^[9]。盐酸戊乙奎醚是我国自主研发的选择性抗胆碱能药,具有抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化应激等作用,可减轻全身炎症反应;临床上多用作麻醉前用药,可以减少黏液分泌,扩张细支气管,改善肺顺应性^[4]。Lin 等^[10]研究表明,盐酸戊乙奎醚的抗炎机制可能与抑制 NF- κ B 调节的炎症反应途径有关。OLV 后盐酸戊乙奎醚组在不同时间点的炎症因子及 NF- κ B 的浓度均低于对照组;与对照组比较,盐酸戊乙奎醚组气道黏蛋白 MUC5AC 的含量明显降低,且与炎症细胞因子及 NF- κ B 浓度的变化趋势一致,提示盐酸戊乙奎醚可能通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化,下调炎症因子使 MUC5AC 的表达减少, MUC5AC 减少使炎症反应减轻,从而阻断肺损伤的恶性循环。

OLV 期间炎症因子及趋化因子释放,引起肺泡膜和肺间质水肿等肺损伤表现,导致肺功能障碍^[11]。本研究结果显示,与对照组比较,OLV 后盐酸戊乙奎醚组 Ppeak、Pmean 明显降低, Cdyn 明显升高,提示盐酸戊乙奎醚可改善患者 OLV 期间的呼吸动力学和动态肺顺应性,这可能是 OLV 期间肺功能得到改善的原因之一。本研究结果显示,两组患者 OLV 时 OI 均明显降低,术毕有所升高但仍低于 OLV 前; A-aDO₂、RI 均明显升高,术毕有所降低但仍高于 OLV 前,提示 OLV 期间患者发生不同程度的肺功能下降,表现为肺换气功能和肺内氧合能力明显下降。OLV 时盐酸戊乙奎醚组的 A-aDO₂、RI 均低于对照组, OI 均高于对照组,提示予以盐酸戊乙奎醚的 OLV 患者肺功能有所改善,其原因可能与抑制气道黏蛋白 MUC5AC 过分泌,减轻气道阻塞及气道炎症反应有关。研究表明,盐酸戊乙奎醚预处理可降低肺癌根治术患者的术后肺部并发症的发生率^[12],而本研究中两组患者术后 72 h 肺部并发症及住院时间无明显差异,这可能由于影响患者术后肺部并发症的因素较多,临床研究中难以全面考虑在内;也可能由于在本临床研究观察期样本量较少,对此指标的观察可能需要更大样本量的研究。

本临床研究的不足之处:(1)为遵循临床研究

医学伦理原则,未采用收集肺泡灌洗液来观察 OLV 患者肺组织的炎症反应情况,而是测取中心静脉血评估全身炎症反应的情况,间接观察肺组织的炎症反应情况。(2)本临床研究样本量偏小,目前所得结论尚需大样本量的多中心临床研究予以验证。

综上所述,盐酸戊乙奎醚可下调肺叶切除术患者 OLV 时血清炎症因子和气道黏蛋白 MUC5AC 的表达,减轻患者机体炎症反应,改善肺功能,减轻患者肺损伤;其肺保护机制是否与抑制 NF- κ B 信号通路的活化相关有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Wang J, Yi X, Jiang L, et al. Protective effects of dexmedetomidine on lung in rats with one-lung ventilation. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 187-192.
- [2] Aloud A, Berdine G, Nugent K. Single lung ventilation in patients undergoing lobectomy. *J Thorac Dis*, 2018, 10(12): 6383-6387.
- [3] Oyanagi T, Takizawa T, Aizawa A, et al. Suppression of MUC5AC expression in human bronchial epithelial cells by interferon- γ . *AllergolInt*, 2017, 66(1): 75-82.
- [4] Wang Y, Gao Y, Ma J. Pleiotropic effects and pharmacological properties of penethyclidine hydrochloride. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3289-3299.
- [5] Koeppen M, McNamee EN, Brodsky KS, et al. Detrimental role of the airway mucin Muc5ac during ventilator-induced lung injury. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(4): 762-775.
- [6] 陈志远, 吴健华, 许小婷, 等. 盐酸戊乙奎醚预先给药对 COPD 患者非开胸手术机械通气期间肺功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(9): 1041-1044.
- [7] Young CC, Harris EM, Vacchiano C, et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 898-913.
- [8] Tian PW, Wen FQ. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *J Transl Med*, 2015, 3(3): 89-92.
- [9] Chen EY, Yang N, Quinton PM, et al. A new role for bicarbonate in mucus formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(4): L542-549.
- [10] Lin D, Ma J, Xue Y, et al. Penethyclidine hydrochloride preconditioning provides cardioprotection in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0138051.
- [11] Ju NY, Gao H, Huang W, et al. Therapeutic effect of inhaled budesonide (Pulmicort® Turbuhaler) on the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anaesthesia*, 2014, 69(1): 14-23.
- [12] 李岩, 陈志远, 吴健华, 等. 盐酸戊乙奎醚联合术侧肺高频喷射通气对 COPD 患者单肺通气时肺功能及炎症反应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(10): 1169-1173.

(收稿日期:2019-09-29)