

严重烧伤血管外肺水相关研究进展

于晓凤 任辉 张家平

Advances in the research of extravascular lung water after severe burn Yu Xiaofeng, Ren Hui, Zhang Jiaping. School of Nursing, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding authors: Ren Hui, Email: renhui_tmmu@163.com; Zhang Jiaping, Email: japzhang@aliyun.com

【Abstract】 Pulmonary edema frequently occurs after severe burn. It not only impairs pulmonary function directly, but also can induce or exacerbate other pulmonary complications such as lung infection, acute lung injury (ALI), and ARDS. Extravascular lung water (EVLW) is closely related to the pulmonary edema. Dynamical monitor of EVLW has been used to predict and quantify the degree of pulmonary edema clinically. This review focuses on the recent progresses at home and abroad on the formation mechanism, monitoring approach, and prevention and treatment of EVLW after severe burn injury.

【Key words】 Burns; Extravascular lung water; Pulmonary edema; Vascular permeability; Fluid management

【关键词】 烧伤; 血管外肺水; 肺水肿; 血管通透性; 液体管理

严重烧伤引起全身各器官的系列病理生理改变,其中肺脏是最早受到损伤的器官之一,其并发症发生率居各脏器之首,已成为严重烧伤患者的主要死亡原因之一^[1-3]。肺水肿是多种肺脏并发症的基本病理特征。早在 20 世纪 70 年代就有学者观察到,在伤后 48 h 内死亡的烧伤患者中,轻、中度肺水肿的检出率几乎为 100%^[4]。肺水肿既是单独的肺脏并发症,同时也可诱发或加重急性肺损伤、ARDS、肺部感染和急性呼吸功能衰竭等其他肺脏并发症,对严重烧伤患者的病情转归有重要作用。如何监测和防治肺水肿一直是严重烧伤救治中的重要研究问题。

血管外肺水(EVLW)是由细胞内液、肺间质内液和肺泡内液组成的肺血管外液。正常的肺内组织液循环过程中,细胞内液量变化小,一般认为 EVLW 的变化可直接反映肺水肿的发展变化情况^[5]。肺水肿分为心源性与非心源性两大类,后者的发病机制又包括肺毛细血管压力增加、血浆胶体渗透压降低、肺毛细血管通透性增加、淋巴循环障碍及组织间隔负压增高等。通过监测血管外肺水指数(EVLWI),可直接量化评估患者肺水肿的严重程度,EVLWI 的正常值为

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.02.023

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81171810);“十二五”全军后勤科研计划重点项目(BWS11J039)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学护理学院(于晓凤、任辉);第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室(张家平)

通信作者:任辉,Email:renhui_tmmu@163.com;张家平,Email:japzhang@aliyun.com

3~7 mL/kg,超过 7 mL/kg 即提示患者有肺水肿的可能。

1 烧伤后 EVLW 增多的原因

1.1 体液平衡失调

液体管理恰当与否对烧伤患者有特殊意义,尤其烧伤总面积超过 50% TBSA 者^[6]。烧伤患者由于血管通透性增加,体液外渗,导致失血浆性低容量性休克,在短时间内快速输入大量液体,导致肺毛细血管流体静水压相应增高,加剧体液正平衡和体液外渗至组织间隙,诱发肺间质性水肿继而可发展为肺泡性水肿。由于缺乏拮抗微血管通透性增加的有效措施,烧伤早期抗休克治疗均为“边补边漏”的被动补液模式;在实际治疗过程中,还存在由于补液公式和复苏指标的不完善及个体差异,使体液失衡加剧,EVLW 进一步增多,发生休克期肺水肿^[7]。最近的研究表明,严重烧伤患者 EVLW 的增多不仅发生于休克期,回吸收期的 EVLW 仍出现进一步增多的趋势。由此分析显示,回吸收期 EVLW 的异常与此期液体累计净入量存在相关性,提示目前临床针对回吸收期的常规液体管理方式不能迅速扭转甚或加剧体液正平衡,导致 EVLW 增多和肺水肿发生^[8]。

1.2 血管通透性改变

严重烧伤激活全身炎症反应,大量的细胞因子释放入血,包括促炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8、 γ 干扰素与抗炎因子 IL-4、IL-10。炎症因子可直接改变微血管的屏障功能,最终导致肺水肿发生。同时,严重烧伤后肺脏局部炎症细胞如巨噬细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞亦被激活。研究表明,30% TBSA 烧伤大鼠肺组织中巨噬细胞呈明显的聚集现象,肺泡结构被大量炎症细胞浸润,导致肺部损伤^[9];而肺脏巨噬细胞是促炎症细胞因子的主要生产^[10],参与肺血管通透性改变。烧伤感染期全身炎症免疫反应加剧,肺脏局部损伤与系统炎症反应也存在相互作用,刺激产生的生物活性递质促使白细胞与血小板聚集,并与血管内皮细胞黏附致血管内皮细胞损伤,血管通透性增高,EVLW 增多和发生肺水肿。

1.3 吸入性损伤

吸入性损伤导致 EVLW 增多是多种机制综合作用的结果。吸入的颗粒物是烟雾吸入性损伤病理生理学改变的主要因素,其导致肺部炎症因子级联反应,随后产生刺激物与肺实质作用,损害肺免疫功能,限制肺进行气体交换,降低气道顺应性,增加肺部血管阻力,造成肺水肿,使肺氧合指数降低^[11-12]。单纯大面积烧伤患者和烧伤合并烟雾吸入性损伤患者的对比研究表明,后者伤后 24 h 内 EVLW 即增多,而前者观察期(伤后 8 d 内)EVLW 并未明显增多^[13]。吸入性损伤还可减少肺泡 II 型细胞合成、减少肺表面活性物质分泌,造成肺泡萎陷、肺泡内压降低,血管内水分和蛋白渗漏至肺间质和肺泡内,EVLW 增多,发生通透性肺水肿。值得注意



的是,这些病理生理变化对机体的影响在伤后较长时间内都会存在。

1.4 胶体渗透压降低

大面积烧伤早期,血浆样体液丢失导致低蛋白血症,加之补液抗休克时大量液体输入,致肺毛细血管流体静水压相应上升。当血浆胶体渗透压降至 2.0 kPa 时,肺毛细血管流体静水压只需上升 2.0 kPa 就可发生肺水肿。需要指出的是,大面积严重烧伤患者的血浆蛋白含量在伤后较长时间内普遍低于正常水平;同时由于休克、感染及手术等因素使得病程中液体易大进大出,因此,低胶体渗透压在严重烧伤 EVLW 增多中的作用应引起高度重视。然而最近的临床研究显示,在收治单位设定的救治模式条件下,严重烧伤患者回吸收期 EVLW 与血浆白蛋白的变化之间无明显相关性^[8],但由于该研究病例数较少,仍需进一步证实。

除上述常见原因外,对于伴有心脏基础疾病或心脏储备功能较差的烧伤儿童和老年严重烧伤患者而言,当医源性因素导致其回心血量及右心排血量急剧增多或出现左心功能严重下降时,将造成肺循环淤血,诱发急性肺水肿。此外,肺部感染、ARDS 等肺部并发症一旦发生,也可以反过来增加 EVLW,促进肺水肿形成。

2 EVLW 的监测

以往 EVLW 的监测方法主要包括称质量法、胸部 X 线片法、温度染料双指示剂稀释法、CT 检查、单热指示剂稀释法、超声检查、单频电阻抗法、双频电阻抗法、电阻抗 X 线断层扫描法、正电子断层扫描仪检测、电生物阻抗法等^[14-16]。但这些方法因存在使用范围受限、费用高、床旁操作不易、灵敏度不高以及无法定量监测 EVLW 等不足,其临床应用受限或临床价值不高。近年来,结合肺单热稀释技术和脉搏波形轮廓分析技术发展而来的脉搏轮廓心排血量(PiCCO)监测技术在 EVLW 的床旁定量监测中表现出较多优势。

2.1 采用 PiCCO 监测技术量化 EVLW

PiCCO 监测技术是对患者血流动力学和容量进行监测,同时对心肺功能进行全面评价的综合性技术。PiCCO 监测技术主要监测指标包括:反映心脏前负荷的全心舒张末期容积指数和胸腔内血容量指数(ITBVI),反映心脏后负荷的全身血管阻力指数,反映心脏功能的肺指数(CI)和左心室收缩力指数,以及反映肺循环的 EVLWI 与肺血管通透性指数(PVPI)。Phillips 等^[17]用 PiCCO 监测技术观察到,EVLW 的增多是脓毒症早期 ARDS 的重要特征;当 EVLWI > 16 mL/kg 时,预测脓毒症院内病死率的特异性与敏感性分别达到 100% 与 86%,他们认为采用 PiCCO 技术监测 EVLW 的变化对患者生存率以及肺部损伤严重程度具有预判价值。Craig 等^[18]的研究也表明,EVLWI > 16 mL/kg 时,预测 ICU 急性肺损伤患者病死率的敏感性与特异性分别达 75% 与 78%。Berkowitz 等^[19]提出基于 EVLW 的升高幅度对 ARDS 患者的严重程度进行分级的观点,以期改善 ARDS 的诊断。

2.2 PiCCO 监测技术在严重烧伤患者中的应用

PiCCO 监测技术现已广泛用于休克、肺损伤、ARDS、脓毒症和 MOF 患者,严重烧伤患者常伴发上述并发症,因而该

技术亦适用于严重烧伤患者不同病程时期的血流动力学、容量与心肺功能监测。利用 PiCCO 监测技术对烧伤总面积大于 40% TBSA 的患儿进行连续监测显示,伤后 3 周内患儿 EVLWI 均呈增高趋势,且年龄越小、增高越明显^[20]。笔者课题组采用 PiCCO 监测技术观察到,大面积成年烧伤患者的 EVLWI 从休克期末至回吸收期(伤后 3~7 d)呈上升趋势,伤后第 6 天达峰值,多数时相点 EVLWI 高于正常值;其间患者的 CI 呈持续上升趋势,而 PVPI 呈持续下降趋势。由此提示,严重烧伤回吸收期存在 EVLW 异常,该异常并非由心脏和血管通透性因素所致^[8]。值得一提的是,PiCCO 监测技术在判断患者肺水肿的类型方面具有明显优势。PVPI 是 EVLW 与肺容量的比值,采用 PiCCO 监测技术可以直接获得 PVPI 值,其与 EVLW 联合应用,可判断患者肺水肿的类型为高静水压型或高通透型,有助于严重烧伤患者救治过程中的容量管理,避免因补液过少造成缺血缺氧性损害或者补液过多造成肺水肿。

3 EVLW 增多的临床防治

有效管理体液与内环境稳定、采取措施抑制肺血管高通透性,对于防治严重烧伤患者 EVLW 增多和肺水肿的发生发展至关重要。

3.1 液体管理方案与 EVLW 增多的防治

液体复苏是烧伤早期抗休克的主要措施,也是烧伤临床治疗中一直未能彻底解决的问题。继经典的烧伤补液公式——Parkland 公式之后,国内外烧伤救治单位又陆续提出不同的补液策略,包括 Brooke 公式、第三军医大学公式和瑞金公式等。这些公式都在烧伤治疗中广泛应用,但各自均存在局限性。如 Parkland 公式复苏的患者,其补液量常超出预计,被称为“液体攀爬”现象,这种体液入多出少、体液正平衡的结果势必导致患者 EVLW 增多和肺水肿的风险进一步增高。Arlati 等^[21]的研究结果表明,平均烧伤总面积为 48% TBSA 的烧伤患者休克期复苏时,若适当减少液体输入量[从常规量的 $(4.00 \pm 0.30) \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$ 减至 $(3.20 \pm 0.75) \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$],可以减少 EVLW 生成,减轻烧伤后水肿,降低后期多器官功能障碍发生率甚或病死率。Sánchez 等^[22]的前瞻性研究表明,伤后 72 h 依据 Parkland 公式对烧伤总面积大于 35% TBSA 的患者进行补液复苏时,ITBVI 每增加 100 mL/m^2 ,EVLWI 则相应升高 0.4 mL/kg ,他们认为低于公式计算量的液体输入对于烧伤患者而言可能更安全。有作者在研究中亦观察到在采用液体灌注方式诱导的猪肺损伤模型中,限制液体输入量能减轻肺水肿、肺损伤^[23]。大宗病例研究显示,采用限制性液体管理策略有助于改善急性肺损伤/ARDS 患者肺功能、缩短呼吸机使用时间 & 住院时间^[24]。笔者课题组研究表明,与常规液体管理比较,严重烧伤患者回吸收期采用限制性液体管理策略后回吸收期进程加快、EVLW 消退加快,肺氧合功能明显改善,脏器并发症减少^[25]。严重烧伤患者的液体复苏和容量管理并非易事,就减少 EVLW 生成、预防肺水肿发生而言,适度减少输液量应是可行策略。

3.2 复苏评估指标与 EVLW 增多的防治

与每小时尿量比较,以血流动力学参数作为复苏指标能

更好控制输血量,减少肺水肿的发生,同时避免发生肾前性肾衰竭^[26]。中心静脉压(CVP)是较早用于指导复苏的容量指标之一,其监测相对简单;然而其易受外界压力条件变化的影响,不宜作为指导大面积烧伤患者休克期液体复苏的指标,Küntscher 等^[27]认为 ITBVI 较 CVP 更为理想。Kraft 等^[28]研究表明,以 PiCCO 监测指标 CI、ITBVI 和 EVLWI 指导重度烧伤患儿病程中(伤后 4~20 d)的补液,能有效避免过多的液体输入和有益于患儿病情转归。然而, Aboelatta 和 Abdelsalam^[29]对此观点提出了不同的看法,他们以上述 3 种 PiCCO 监测指标指导烧伤后 72 h 内补液,液体输入量较修订过的 Parkland 公式计算所得约多出 1 倍,同时患者住院时间相应延长。对比上述 2 项研究,尽管均采用 PiCCO 监测技术并观察了患者的临床转归,但观察时间为烧伤患者不同损伤期,且二者所观察的对象年龄差距较大,使得对 PiCCO 监测技术在指导液体复苏过程中所发挥的作用得出相反的结论。

3.3 复苏溶液类型与 EVLW 增多的防治

复苏溶液种类的选择对 EVLW 的产生也有一定的影响。等渗电解质液(生理盐水、乳酸钠林格液)和胶体液(羟乙基淀粉、血浆、白蛋白、右旋糖酐等)是目前严重烧伤救治中最常用的复苏溶液。研究显示,含 200 mmol/L 钠离子的高渗盐溶液用于重度烧伤大鼠休克期液体复苏,能纠正烧伤引起的低钠血症、缓解组织水肿和降低肺水肿的发生率,且还能抑制烧伤后肺脏、肠道中性粒细胞的氧化应激反应,提示烧伤休克期采用高渗溶液复苏将有助于减少 EVLW 生成^[30]。胶体液对 EVLW 的影响同样重要。重症急性胰腺炎患者入院 72 h 内,分别采用电解质与胶体之比较低(3.0:1.0)的液体与二者之比较高(4.5:1.0)的液体进行补液,前者能使患者 EVLWI 显著降低、氧合指数升高^[31]。伤后 30 min 内,给予 35% TBSA Ⅲ度烧伤犬一次性快速(10 min 内)输入高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液,4 h 内能有效维持血流动力学,且 EVLW 含量明显低于采用常规补液法输入乳酸钠林格液的烧伤犬^[32]。因此,有学者建议重度烧伤复苏时宜采用高渗盐与胶体混合制成的高渗盐胶体溶液。然而,由于烧伤早期输注的胶体可通过毛细血管进入组织间隙加重脏器水肿,临床上也无法准确判断烧伤后血管屏障功能恢复的具体时间,何时补充胶体以减少 EVLW 生成还有待进一步研究。

3.4 改善血管通透性与 EVLW 增多的防治

烧伤后应激反应与随后发生的感染诱发机体失控性炎症反应,导致肺脏血管通透性增高和 EVLW 生成;若合并吸入性损伤,上述反应则进一步加重。改善和抑制血管通透性、预防和减少 EVLW 生成,对于防治严重烧伤早期肺水肿有重要意义。对此,国内外学者进行了广泛深入研究:(1) Fang 等^[33]研究表明,乌司他丁能够有效抑制炎症介质的产生、中性粒细胞弹性蛋白酶的释放以及胞间黏附分子 1 的表达,降低微血管通透性,减轻烧伤后肺水肿。此外,有关大鼠吸入性损伤的研究显示,乌司他丁除能减轻肺水肿外,对肺纤维化的发展也有较好的防治作用^[34]。(2)近期研究显示,胰岛素能通过影响细胞磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路,有效抑制烧伤患者血清诱导的单层肺血管内皮细胞通透

性增加,减轻水肿。尽管其机制还需进一步阐明,作者认为胰岛素治疗有望成为救治大面积烧伤肺损伤的新途径^[35]。(3)高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与烧伤后全身炎症反应、中性粒细胞浸润和肺部细胞氧化应激反应密切相关。动物实验显示,丁酸钠能够显著抑制 HMGB1 的表达,使血管内皮细胞通透性降低,从而减少 EVLW 的生成^[3]。(4) Morita 等^[36]研究表明,羊烧伤后肺内 α 生育酚、 γ 生育酚显著减少,与血管通透性和 EVLW 增多有密切关系。口服 α 生育酚能提高肺内 α 生育酚、 γ 生育酚水平,他们认为 α 生育酚可用于改善烧伤合并吸入性损伤患者的血管通透性,提升肺功能。但尚欠缺临床证据支持。(5)有学者在脐静脉内皮细胞培养液中加入烧伤患者血清,观察到烧伤患者血清内成分可能引起内皮细胞屏障功能紊乱,导致血管通透性增加,其中 p38 MAPK 相关信号通路在整个过程中通过重组细胞骨架及磷酸化 L-钙调素结合蛋白发挥重要作用。因此抑制 p38 MAPK 通路有望通过降低烧伤患者血管通透性,减轻休克期微血管渗漏,改善组织水肿和降低烧伤休克发生率^[37]。

4 总结与展望

EVLW 增多与肺水肿密切相关,后者可发展为 ARDS 或肺功能衰竭。因此,动态监测 EVLW 和防治其生成对于预防烧伤肺脏并发症有重要的临床意义。近年来,国内外学者在严重烧伤 EVLW 发生规律与防治研究方面已取得长足进展,但仍存在不少问题需要厘清:(1)以往对烧伤后 EVLW 的认识多局限于烧伤休克期。笔者前述研究表明,休克期血管通透性已恢复和心功能正常的患者,其回吸收期 EVLW 量反而较休克期末增加,可能是烧伤早期肺脏并发症的重要诱因。因此,对回吸收期 EVLW 增多的现象应引起高度重视,且其原因值得深入探讨。(2)对严重烧伤患者而言,休克期恰当的补液复苏与后期的精细化液体管理是防治 EVLW 的重要措施,但具体方案、监测手段与评估指标业内尚未取得统一认识,需要进一步探讨。(3)通过抑制肺血管通透性防治 EVLW 的研究多为动物实验,鲜有临床报道。亟待进一步开展严重烧伤 EVLW 监测和防治的多中心临床研究。(4)有必要从分子和基因层面进一步深入研究烧伤后 EVLW 发生的机制及其相关调控,以期形成新的防治思路 and 理念。

参考文献

- [1] Abdullahi A, Jeschke MG. Nutrition and anabolic pharmacotherapies in the care of burn patients[J]. Nutr Clin Pract, 2014, 29(5): 621-630.
- [2] Sio SW, Ang SF, Lu J, et al. Substance P upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E metabolite by activating ERK1/2 and NF-kappaB in a mouse model of burn-induced remote acute lung injury[J]. J Immunol, 2010, 185(10): 6265-6276.
- [3] Liang X, Wang RS, Wang F, et al. Sodium butyrate protects against severe burn-induced remote acute lung injury in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68786.
- [4] 陈意生,史景泉,程天民,等. 现代烧伤病理学[M]. 北京:化学工业出版社,2008:186.
- [5] Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(2): 155-160.
- [6] Samuel JC, Campbell EL, Mjuweni S, et al. The epidemiology,

- management, outcomes and areas for improvement of burn care in central Malawi: an observational study [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(3): 873-879.
- [7] 余水秀,王仙园,张家平,等. 烧伤液体复苏及其监测研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2013, 29(6): 554-557.
- [8] 余水秀,王仙园,周娟,等. 大面积严重烧伤病人回吸收期血管外肺水指数变化与肺功能关系研究[J]. *护理研究*, 2013, 27(16): 1555-1557.
- [9] Sakalliglu AE, Basaran O, Karakayali H, et al. Interactions of systemic immune response and local wound healing in different burn depths: an experimental study on rats [J]. *J Burn Care Res*, 2006, 27(3): 357-366.
- [10] Abali AE, Karakayali H, Ozdemir BH, et al. Destructive pulmonary effects of smoke inhalation and simultaneous alterations in circulating IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels at different burn depths: an experimental study on rats [J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(3): 334-341.
- [11] Toon MH, Maybauer MO, Greenwood JE, et al. Management of acute smoke inhalation injury [J]. *Crit Care Resusc*, 2010, 12(1): 53-61.
- [12] Davis CS, Albright JM, Carter SR, et al. Early pulmonary immune hyporesponsiveness is associated with mortality after burn and smoke inhalation injury [J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(1): 26-35.
- [13] Herndon DN, Barrow RE, Traber DL, et al. Extravascular lung water changes following smoke inhalation and massive burn injury [J]. *Surgery*, 1987, 102(2): 341-349.
- [14] Zhang F, Li C, Zhang JN, et al. Comparison of quantitative computed tomography analysis and single-indicator thermodilution to measure pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomed Eng Online*, 2014, 13(1): 1-13.
- [15] Bataille B, Rao G, Cocquet P, et al. Accuracy of ultrasound B-lines score and E/Ea ratio to estimate extravascular lung water and its variations in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Monit Comput*, 2015, 29(1): 169-176.
- [16] Arad M, Zlochiver S, Davidson T, et al. The detection of pleural effusion using a parametric EIT technique [J]. *Physiol Meas*, 2009, 30(4): 421-428.
- [17] Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 69-73.
- [18] Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 114-120.
- [19] Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, et al. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(6): 1803-1809.
- [20] Branski LK, Herndon DN, Byrd JF, et al. Transpulmonary thermodilution for hemodynamic measurements in severely burned children [J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): R118.
- [21] Arlati S, Storti E, Pradella V, et al. Decreased fluid volume to reduce organ damage: a new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study [J]. *Resuscitation*, 2007, 72(3): 371-378.
- [22] Sánchez M, García-de-Lorenzo A, Herrero E, et al. A protocol for resuscitation of severe burn patients guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels: a 3-year prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): 195-203.
- [23] Kredel M, Muellenbach RM, Schlegel N, et al. Pulmonary effects of positive end-expiratory pressure and fluid therapy in experimental lung injury [J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(1): 35-43.
- [24] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2564-2575.
- [25] 张家平,向飞,童大力,等. 限制性液体管理策略对严重烧伤患者早期肺功能影响的对比研究 [J]. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(3): 165-169.
- [26] Paratz JD, Stockton K, Paratz ED, et al. Burn resuscitation--hourly urine output versus alternative endpoints: a systematic review [J]. *Shock*, 2014, 42(4): 295-306.
- [27] Küntscher MV, Germann G, Hartmann B. Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns [J]. *Resuscitation*, 2006, 70(1): 37-43.
- [28] Kraft R, Herndon DN, Branski LK, et al. Optimized fluid management improves outcomes of pediatric burn patients [J]. *J Surg Res*, 2013, 181(1): 121-128.
- [29] Aboelatta Y, Abdelsalam A. Volume overload of fluid resuscitation in acutely burned patients using transpulmonary thermodilution technique [J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(3): 349-354.
- [30] Sun YX, Wu XS, Gao Z, et al. Effect of 200 mEq/L Na⁺ hypertonic saline resuscitation on systemic inflammatory response and oxidative stress in severely burned rats [J]. *J Surg Res*, 2013, 185(2): 477-484.
- [31] 冯永文,吴明,曾晶晶,等. 不同晶胶比液体复苏对重症急性胰腺炎患者血管外肺水指数的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(8): 458-461.
- [32] 郝岱峰,柴家科,胡泉,等. 高渗晶胶复合液静脉补液在犬烧伤早期防治休克疗效观察 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2010, 5(3): 302-307.
- [33] Fang Y, Xu P, Gu C, et al. Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response [J]. *J Trauma*, 2011, 71(5): 1297-1304.
- [34] Qiu X, Ji S, Wang J, et al. The therapeutic efficacy of Ulinastatin for rats with smoking inhalation injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(3): 289-295.
- [35] Han JT, Zhang WF, Wang YC, et al. Insulin protects against damage to pulmonary endothelial tight junctions after thermal injury: relationship with zonula occludens-1, F-actin, and AKT activity [J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(1): 77-84.
- [36] Morita N, Shimoda K, Traber MG, et al. Vitamin E attenuates acute lung injury in sheep with burn and smoke inhalation injury [J]. *Redox Rep*, 2006, 11(2): 61-70.
- [37] Chu ZG, Zhang JP, Song HP, et al. p38 MAP kinase mediates burn serum-induced endothelial barrier dysfunction: involvement of F-actin rearrangement and L-caldesmon phosphorylation [J]. *Shock*, 2010, 34(3): 222-228.

(收稿日期:2014-12-11)

(本文编辑:莫愚)