

液体通气治疗急性呼吸窘迫综合征研究进展

程志鹏, 梁志欣

解放军总医院第一医学中心 呼吸与危重症医学科, 北京 100853

摘要: 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是呼吸系统急重症, 纠正低氧状态是 ARDS 救治重点。应用呼吸机进行机械通气是当前 ARDS 最主要的呼吸支持手段, 但治疗效果仍不能令人满意。以全氟化碳 (perfluorocarbon, PFC) 作为液态呼吸介质的液体通气 (liquid ventilation, LV) 技术是 ARDS 治疗的研究方向之一。PFC 在常温下为无色无味的透明液体, 性质稳定, 同时其表面张力低, 携氧能力强。动物试验表明, 液体通气可明显改善气体交换和肺顺应性, 具有良好的应用前景, 但临床研究相对滞后。本文对液体通气的发展过程、液体通气治疗 ARDS 的作用机制、疗效以及应用前景等进行综述。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 机械通气; 呼吸介质; 液体通气; 全氟化碳

中图分类号: R 563.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)09-0988-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.09.019

网络出版时间: 2021-07-26 15:00 **网络出版地址:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.r.20210726.0949.004.html>

引用本文: 程志鹏, 梁志欣. 液体通气治疗急性呼吸窘迫综合征研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (9): 988-992.

Research advances in liquid ventilation in treatment of acute respiratory distress syndrome

CHENG Zhipeng, LIANG Zhixin

Department of Respiration and Critical Care Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIANG Zhixin. Email: liangzhixin301@163.com

Abstract: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute and severe respiratory disease, and correcting hypoxia is the focus of ARDS treatment. The use of ventilator for mechanical ventilation is currently the most important respiratory support method for ARDS, but the treatment effect is still unsatisfactory. Liquid Ventilation (LV) technology using perfluorocarbon (PFC) as a liquid breathing medium is one of the new treatment methods for ARDS. Perfluorocarbons (PFCs) are colorless and odorless transparent liquids at room temperature with stable properties. At the same time, perfluorocarbons have low surface tension and strong oxygen carrying capacity. Animal experiments have shown that liquid ventilation can significantly improve gas exchange and lung compliance, and has good application prospects. This article will review the development process of liquid ventilation, the efficacy, mechanism of action and the application prospects of liquid ventilation in the treatment of ARDS.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; mechanical ventilation; breathing medium; liquid ventilation; perfluorocarbon

Cited as: Cheng ZHP, Liang ZHX. Research advances in liquid ventilation in treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (9): 988-992.

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是指各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤发展为急性呼吸衰竭。ARDS 发病机制主要是炎症反应失衡引起肺泡上皮或内皮细胞损伤, 富含蛋白质的渗出液进入肺泡, 同时肺泡表面活性物质减少导致大量的肺泡塌陷^[1-3]。病理生理学表现为顺应性降低和通气

血流比例失调^[4]。临床表现为呼吸窘迫和难治性低氧血症。ARDS 目前仍缺乏有效的治疗措施, 临床上主要采用机械通气肺保护策略和液体管理策略等^[3,5]。自 20 世纪 60 年代开始, 以全氟化碳 (perfluorocarbon, PFC) 作为呼吸介质的液体通气 (liquid ventilation, LV) 成为治疗 ARDS 的研究方向之一。PFC 具有表面张力低、携氧能力强 (血液的两倍)、物理/化学性质稳定等特点, 是较为理想的呼吸介质。动物试验表明, 与传统机械通气相比, 液体通气具有许多优势, 如改善肺顺应性和氧合功能、抗炎效应、体温调节等^[6-10]。尽管液体通气治疗 ARDS 仍有诸多临床问题需要解决, 但其仍是非常有前景的 ARDS 治疗方法。现就液体通气治疗 ARDS 的研究进展做一综述。

收稿日期: 2021-04-06

基金项目: 军事医学创新工程专项 (16CXZ041)

Supported by the Military Innovation Program of China (16CXZ041)

作者简介: 程志鹏, 男, 在读硕士。Email: chengzhipeng301@163.com

通信作者: 梁志欣, 男, 博士, 主任医师, 教授。Email: liangzhixin301@163.com

1 液体通气技术概述

液体通气是以 PFC 作为液态呼吸介质而进行的呼吸支持技术。常温下 PFC 为无色无味的透明液体,物理/化学性质稳定,与水、血液、脂类及其他介质不相溶。PFC 对 O₂ 和 CO₂ 具有很高的溶解度,表面张力低,全身吸收小^[1]。研究显示,在不同的肺损伤模型中,氟碳化合物具有改善气体交换、肺顺应性和肺组织结构等功能^[2],因此成为目前液体通气较为理想的液态呼吸介质。

液体通气技术的发展经历了四个阶段:

第一阶段:液体通气概念提出阶段。1962 年 Kylstra 等^[13]将小鼠放入经氧合的平衡盐水中,发现小鼠肺仍可进行气体交换,最早提出了液体通气的假设,但由于平衡盐水溶解 O₂ 和 CO₂ 的能力不足,试验动物常伴有 CO₂ 潴留,无法作为理想的呼吸介质。4 年后氟碳化合物问世,人们开始研究以 PFC 为呼吸介质的液体通气方式。

第二阶段:完全液体通气 (total liquid ventilation, TLV) 研究阶段。1976 年 Shaffer 等^[14]提出“完全液体通气”方案,即在机械通气时,将全肺充满 PFC,相当于潮气量体积的 PFC 被呼吸机泵入和泵出肺部,在每个呼吸周期中,充分氧合的 PFC 将 O₂ 带入肺内,同时将 CO₂ 排出体外。TLV 设备要求高,需要特殊的液体呼吸机, PFC 用量也较大,费用昂贵,且对循环和呼吸功能的不良影响大,临床应用受到限制。

第三阶段:部分液体通气 (partial liquid ventilation, PLV) 研究阶段。Norris 等^[15]对 TLV 方案进行简化,提出“部分液体通气”方案,即将一定量 (小于功能残气量)PFC 注入肺内,然后连接传统呼吸机进行机械通气。PLV 设备要求不高,普通的呼吸机即可,且 PFC 用量小,对循环不良影响也相对较小。但一项临床试验表明, PLV 并未改善 ARDS 患者气体交换及预后^[16]。

第四阶段:液体通气新模式发展阶段。在部分液体通气基础上,液体通气技术进一步发展,对多种新的 PFC 应用方式进行了创新研究,如:1) 低温液体通气,将低温 PFC 注入肺内进行液体通气;2)PFC 吸入液体通气,将 PFC 汽化吸入肺内以达到治疗目的;3)PFC 腹腔注射,将 PFC 注入腹腔,经腹膜吸收发挥作用。现有的数据资料表明,这些液体通气新模式在改善肺顺应性和氧合功能、抗炎效应、体温调节等方面取得了令人鼓舞的研究结果,很多研究者对此寄予厚望。

2 液体通气对 ARDS 治疗作用

液体通气治疗 ARDS 的研究主要集中在动物试验,而临床试验相对滞后。ARDS 动物试验表明,与传统通气方式相比, LV 在改善气体交换、促进肺功能恢复和抗炎方面具有优势^[17-18];并且低温 PFC 液体通气还具有快速降低体温、保护心脑等重要脏器的功能,可用于预防心脏骤停后再灌注损伤^[19]。在临床研究方面,有研究表明,对于患严重先天性膈疝的新生儿, PLV 相比传统气体通气可能会更有效地改善气体交换,且可能提供机械刺激 (如压力传导) 促进新生儿肺生长^[20]。但目前尚无充足的证据支持液体通气用于新生儿、儿童和成人 ARDS 的治疗^[16,21-22]。

2.1 完全液体通气 TLV 的研究主要集中在呼吸参数的选择,如潮气量、初始注入剂量等。一项关于 TLV 动物试验表明,与高潮气量 (25 mL/kg) TLV 组相比,低潮气量 (6 mL/kg)TLV 组的小猪血浆炎症介质 IL-6 和 IL-8 水平降低, IL-6 和 IL-8 mRNA 表达也减少,而两组气体交换和血流动力学无明显差异^[23]。Sage 等^[24]发现,与低潮气量 (10 mL/kg)TLV 组羊羔相比,高潮气量 (20 mL/kg) TLV 组羊羔血浆炎症介质 IL-6、TNF 等炎症介质水平明显偏低,而两组血流动力学和血气指标比较,差异无统计学意义。

Kohlhauer 等^[25]提出一种新的 TLV 通气方案,即以低于功能残气量 (functional residual capacity, FRC) 的 PFC 液体注入肺内,在每个呼吸周期中使用专门的液体呼吸机输入和移出相当于潮气量体积的 PFC。该方案通过幼猪、成年猪分别进行安全性和可行性论证,与常规机械通气 (conventional mechanical ventilation, CMV) 和传统 TLV 相比,其优势在于可使肺内处于低灌注状态,因此在整个通气过程中保留了一部分肺泡储备,肺内压上升不明显,不易发生气压伤,同时也利于呼吸功能恢复和肺内 PFC 挥发。但该通气策略在个体化评估 FRC 容积以及潮气量等参数的选择、后期对血流动力学影响等方面均需要进一步研究。

目前 TLV 研究主要集中在动物试验,临床研究少,原因可能是液体通气机研发难度大,同时呼吸参数的设置也无法达成一致意见^[26]。

2.2 部分液体通气 Kacmarek 等^[16]进行一项多中心随机对照临床试验,将 311 例 ARDS 患者随机分为三组,分别接受常规机械通气 (CMV, n=107)、高剂量 PLV (20 mL/kg, n=105) 和低剂量 PLV (10 mL/kg, n=99)。试验结果表明,与 CMV

相比, PLV 组在脱机天数方面没有明显差异, 反而更易引发气胸、组织缺氧、低血压等不良反应。Galvin 等^[22]的一项 Meta 分析也得出类似结果, 即与 CMV 组比较, PLV 组 28 d 死亡率更高, 脱机天数更少。在不良反应方面, PLV 组心动过缓的风险增加, 低氧血症、低血压、气压伤和心力衰竭的风险增加但差异无统计学意义。

基于目前临床研究, PLV 在改善患者气体交换及预后方面并未显著提高, 反而增加了组织缺氧、气胸等并发症的风险, 因此不推荐临床常规应用。

2.3 低温液体通气技术 近年来, 将低温 PFC 注入肺内进行液体通气的研究较多。由于肺内血管丰富, 低温 PFC 液体通气可迅速降低体温, 减慢机体代谢, 缓解心脏、脑、肺脏等多种脏器损伤。Wei 等^[9]在油酸诱导的 ARDS 犬模型试验中发现, 与 CMV 组和常温 PLV 组 (NPLV 组, 36℃ PFC 灌注, 直肠温度 36℃~38℃) 比较, 低温 PLV 组 (HPLV 组, 15℃ PFC 灌注, 直肠温度 34℃~36℃) 血浆和肺泡灌洗液中炎症介质 IL-6、TNF、MPO 和 NF-κB 的表达显著降低, 同时抗炎介质 IL-10 的表达增加, 对气体交换和血流动力学影响差异无统计学意义, 从而体现出低温联合 PLV 对肺保护作用。Rambaud 等^[10]的研究也得出了相同结论。

低温液体通气治疗 ARDS 在动物模型上取得了令人振奋的成果, 但目前还缺乏相应的临床研究, 并且低温液体通气也面临一些亟待解决的问题, 如最温度选择、低温液体通气维持时间、相关不良反应等。

2.4 PFC 雾化或汽化吸入 Spieth 等^[27]认为 PFC 汽化通气技术可明显改善肺非重力依赖区损伤, 可作为急性肺损伤的辅助治疗手段。Bleyl 等^[28]进行油酸诱导羊肺损伤的动物试验, 与对照组相比, PFC 汽化吸入可明显改善羊的氧合功能和肺功能。动物试验结果令人欣喜, 但目前缺乏相关临床研究, 未来还需要大样本临床试验验证。

冲击伤导致的急性肺损伤在战场环境及日常生活中较常见, 死亡率高, 目前仍缺乏有效的治疗措施^[29]。近期的一项动物试验为该类型肺损伤的救治提供了新思路。研究发现, PFC 汽化吸入可以减轻冲击伤所致的急性肺损伤, 可能机制是 PFC 下调炎症介质, 如 IL-6、TNF-α、MDA、SOD 活性, 同时还抑制 MAPK/NF-κB 和 Nrf2 蛋白的表达, 抑制细胞凋亡^[30]。由于这是国内外首次采用

PFC 蒸汽吸入治疗冲击性肺损伤的试验, 具体治疗效果还需要更多动物研究和临床试验确认。

PFC 汽化或雾化吸入操作相对简单, 且 PFC 用量较小, 费用可控, 极具临床应用前景。在动物试验中, PFC 雾化或汽化吸入有助于改善肺损伤。而临床研究的报道较少, 主要是由于 PFC 治疗 ARDS 机制尚未完全阐明, PFC 蒸汽吸入压力、浓度、剂量等参数有待进一步研究。

2.5 PFC 腹腔注射 与以上的通气方式比较, 腹腔注射 PFC 是一种新型的给药方式, 不需要建立人工气道便可以将 PFC 导入体内, 创伤较小, 同时可以对不需要机械通气的早期 ARDS 患者进行干预。Nader 等^[31]发现腹腔注射 FC-77 后 5 h 可降低 ALI 大鼠肺泡蛋白渗出、髓过氧化物酶活性及中性粒细胞在肺内的浸润程度, 提示腹腔注射 PFC 可能具有抑制炎症反应的作用。目前还没有 PFC 腹腔注射的临床试验, 且 PFC 的运用也存在诸多问题, 如腹腔注射给药后血液中浓度相对较低、药物作用有限、给药途径不适用于临床、PFC 腹腔注射不良反应的研究较少等。

3 液体通气治疗 ARDS 相关机制研究

液体通气可在一定程度上缓解肺部炎症, 纠正病理生理紊乱, 改善氧合及肺顺应性, 可能的机制如下。

3.1 抗炎作用 研究表明 PFC 可稳定细胞膜, 抑制炎症细胞的迁移、活化, 降低炎症介质和细胞因子的表达, 从而控制炎症反应^[17]。已经发现多种 miRNA 参与 ALI/ARDS 发展过程, 具有调节炎症反应的作用, 如 miRNA-92a、miRNA-34a、miRNA-326、miRNA-17、miRNA-93、miRNA-27a 等^[32-38]。鉴于 miRNA 在 ARDS 发病过程中的重要作用, 对 miRNA 进行干预有可能成为防治 ARDS 的新策略。有研究发现 PFC 可通过微小 RNA 发挥抗炎作用, PFC 可以增加 LPS 诱导 A549 细胞 miRNA-17-3p 表达, 并且通过 miRNA-17-3p 抑制细胞间黏附分子-1 表达, 从而抑制炎症^[39]。

3.2 改善通气血流比例 PFC 作为液态呼吸介质进入肺泡, 消除了肺泡表面液-气界面, 建立起了液-液界面, 降低了肺泡表面张力, 同时在通气过程中, PFC 的液体压力对肺泡起到了支撑扩张的作用, 二者共同作用使塌陷的肺泡复张, 增大肺泡通气量^[18]。另外, 在通气过程中, 由于 PFC 密度大于水, 会沉积在肺重力依赖区。而肺的非重力依赖区是液体通气的主要区域, 通气时沉降在肺重力依赖区的 PFC 压迫该区血管, 使血流转向

通气良好区域(非重力依赖区),从而改善肺通气血流比例,促进气体交换^[6]。

3.3 清除肺泡坏死物质 液体通气还可以有效清除肺泡内渗出物和坏死组织,该过程不会干扰表面活性物质的生成和功能。液体通气过程中,PFC液循环往返于气管和肺泡,可对肺泡和气管进行清洗,将肺泡内的渗出物和坏死物质清除,同时不影响气体交换^[40-41]。

3.4 保护肺泡重要细胞 在ARDS发展过程中,肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞的损伤是重要的病理环节,因此保护上述两种细胞在ARDS治疗过程中具有重要意义。体外试验表明,PFC可保护肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞,避免炎症损伤^[42-44]。

4 结语

经过多年研究,液体通气技术在动物试验方面获得较为理想的效果,但临床研究结果并不能令研究者满意。其可能原因:1)动物模型致病因素单一,操作方便,而临床患者病情复杂,干扰因素明显增多;2)动物试验观察时间短,通常1~3 d,而临床试验观察时间长,通常观察到28 d以上,不排除观察时间长短对研究结果造成影响。但笔者认为,基于已经发表的研究资料,液体通气,尤其是液体通气新模式,对于ARDS的治疗而言仍然值得期待。今后的主要发展方向可能会集中于:1)PFC确切的作用机制研究;2)更适合液体通气的呼吸机及和通气模式的创新;3)大样本量的多中心临床研究。

液体通气技术在不断优化,低温、吸入液体通气技术和其他新技术的研究仍在不断探索开展,期待更多高级别循证医学证据的研究成果出现,为液体通气的临床应用提供更多研究基础和

参考文献

- 1 Patel BV, Wilson MR, O'Dea KP, et al. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (8): 4274-4282.
- 2 Dong WW, Feng Z, Zhang YQ, et al. Potential mechanism and key genes involved in mechanical ventilation and lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (5): 4265-4277.
- 3 Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 319 (7): 698-710.
- 4 Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10058): 2416-2430.
- 5 Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, et al. Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7 (1): 11.

- 6 Sage M, Stowe S, Adler A, et al. Perflubron distribution during transition from gas to total liquid ventilation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1723.
- 7 Coppola S, Froio S, Marino A, et al. Respiratory mechanics, lung recruitability, and gas exchange in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (6): 792-799.
- 8 Khalighi Z, Rahmani A, Cheraghi J, et al. Perfluorocarbon attenuates inflammatory cytokines, oxidative stress and histopathologic changes in paraquat-induced acute lung injury in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 42: 9-15.
- 9 Wei FS, Hu YC, Jiang M, et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung injury [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (4): 2141-2151.
- 10 Rambaud J, Lidouren F, Sage M, et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1): 57.
- 11 Hu HM, Yan XF, Wang H, et al. Perfluorocarbon-based O₂ nanocarrier for efficient photodynamic therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7 (7): 1116-1123.
- 12 Hill SE. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials [J]. *Shock*, 2019, 52 (1S Suppl 1): 60-64.
- 13 Kylstra JA, Tissing MO, der MAEN V. Of mice as fish [J]. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs*, 1962, 8: 378-383.
- 14 Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, et al. Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth [J]. *Pediatr Res*, 1976, 10 (4): 227-231.
- 15 Norris MK, Fuhrman BP, Leach CL. Liquid ventilation: it's not science fiction anymore [J]. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs*, 1994, 5 (3): 246-254.
- 16 Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, et al. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (8): 882-889.
- 17 Zhang Z, Liang Z, Liang Z, et al. Perfluorocarbon reduces cell damage from blast injury by inhibiting signal paths of NF-κB, MAPK and Bcl-2/Bax signaling pathway in A549 cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173884.
- 18 Church JT, Perkins EM, Coughlin MA, et al. Perfluorocarbons prevent lung injury and promote development during artificial placenta support in extremely premature lambs [J]. *Neonatology*, 2018, 113 (4): 313-321.
- 19 Kohlhauser M, Berdeaux A, Kerber RE, et al. Liquid ventilation for the induction of ultrafast hypothermia in resuscitation sciences: a review [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2016, 6 (2): 63-70.
- 20 Eichenwald C, Dysart K, Zhang HY, et al. Neonatal partial liquid ventilation for the treatment and prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Neoreviews*, 2020, 21 (4): e238-e248.
- 21 Kaushal A, McDonnell CG, Davies MW. Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (2): CD003845.
- 22 Galvin IM, Steel A, Pinto R, et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (7): CD003707.
- 23 Jiang LJ, Feng HZ, Chen XF, et al. Low tidal volume reduces lung inflammation induced by liquid ventilation in piglets with severe lung injury [J]. *Artif Organs*, 2017, 41 (5): 440-445.
- 24 Sage M, See W, Nault S, et al. Effect of low versus high tidal-volume total liquid ventilation on pulmonary inflammation [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 603.
- 25 Kohlhauser M, Boissady E, Lidouren F, et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation [J]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102365.
- 26 Costantino ML, Micheau P, Shaffer TH, et al. Clinical design

- functions: round table discussions on the bioengineering of liquid ventilators [J]. *Asaio J*, 2009, 55 (3): 206-208.
- 27 Spieth PM, Knels L, Kasper M, et al. Effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation on regional distribution of alveolar damage in experimental lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33 (2): 308-314.
 - 28 Bleyl JU, Ragaller M, Tschö U, et al. Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome [J]. *Anesthesiology*, 1999, 91 (2): 461-469.
 - 29 Scott TE, Kirkman E, Haque M, et al. Primary blast lung injury - a review [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118 (3): 311-316.
 - 30 Zhang ZR, Li HD, Liang ZX, et al. Vaporized perfluorocarbon inhalation attenuates primary blast lung injury in canines by inhibiting mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B activation and inducing nuclear factor, erythroid 2 like 2 pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 319: 49-57.
 - 31 Nader ND, Knight PR, Davidson BA, et al. Systemic perfluorocarbons suppress the acute lung inflammation after gastric acid aspiration in rats [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90 (2): 356-361.
 - 32 Lee LK, Medzikovic L, Eghbali M, et al. The role of MicroRNAs in acute respiratory distress syndrome and sepsis, from targets to therapies: a narrative review [J]. *Anesth Analg*, 2020, 131 (5): 1471-1484.
 - 33 Xu F, Yuan J, Tian S, et al. MicroRNA-92a serves as a risk factor in Sepsis-induced ARDS and regulates apoptosis and cell migration in lipopolysaccharide-induced HPMEC and A549 cell injury [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117957.
 - 34 Shah D, Das P, Alam MA, et al. MicroRNA-34a promotes endothelial dysfunction and mitochondrial-mediated apoptosis in murine models of acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60 (4): 465-477.
 - 35 Wu CT, Huang Y, Pei ZY, et al. MicroRNA-326 aggravates acute lung injury in septic shock by mediating the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 101: 1-11.
 - 36 Fu S. MicroRNA-17 contributes to the suppression of the inflammatory response in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via targeting the toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46 (1): 131-140.
 - 37 Gao H, Xiao DQ, Gao LB, et al. MicroRNA-93 contributes to the suppression of lung inflammatory responses in LPS-induced acute lung injury in mice via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46 (2): 561-570.
 - 38 Ju M, Liu B, He H, et al. MicroRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17 (16): 2001-2018.
 - 39 Cao L, Li CS, Chang Y, et al. The effects of perfluorocarbon on ICAM-1 expression in LPS-induced A549 cells and the potential mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (4): 3700-3708.
 - 40 Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, et al. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24 (7): 1252-1256.
 - 41 Richman PS, Wolfson MR, Shaffer TH. Lung lavage with oxygenated perfluorochemical liquid in acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 1993, 21 (5): 768-774.
 - 42 王宇, 叶树鸣, 梁志新, 等. 全氟化碳对脂多糖致A549细胞损伤划痕愈合能力和凋亡基因表达水平的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (8): 1385-1389.
 - 43 Xu Y, Wu T, Wang P, et al. Perfluorocarbon protects against lipopolysaccharide-induced apoptosis of endothelial cells in pulmonary microvessels [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2021, 170 (4): 410-414.
 - 44 HU Y, LI CS, LI YQ, et al. Perfluorocarbon inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-2 expression and activation of ATF-2 and c-Jun in A549 pulmonary epithelial cells [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62 (4): 18-24.

(上接 912 页)

- 13 Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (9): e19236.
- 14 Nusinovi S, Zhang L, Chai X, et al. Machine learning to determine relative contribution of modifiable and non-modifiable risk factors of major eye diseases [J/OL]. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317454>.
- 15 King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48 (5): 643-648.
- 16 Cho NH, Kim TH, Woo SJ, et al. Optimal HbA1c cutoff for detecting diabetic retinopathy [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50 (6): 837-842.
- 17 Zhang J, Wang Y, Li L, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2018, 40 (1): 243-251.
- 18 徐静, 胡晓帆, 黄威, 等. 糖尿病肾病与伴糖尿病的非糖尿病肾脏疾病患者临床病理特征分析 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (12): 924-929.
- 19 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (24): 2560-2572.
- 20 Wong CW, Wong TY, Cheng CY, et al. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (6): 1290-1302.
- 21 成海梅, 张利, 陈香美. 糖尿病肾病与糖尿病视网膜膜病变的相关性研究进展 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2019, 8 (2): 85-90.
- 22 童国玉, 朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37 (3): 211-216.
- 23 Zhao LJ, Ren HH, Zhang JL, et al. Diabetic retinopathy, classified using the lesion-aware deep learning system, predicts diabetic end-stage renal disease in Chinese patients [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26 (4): 429-443. (in Chinese)
- 24 谭中菊, 杨云梅. 血糖控制对2型糖尿病患者血管病变影响的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33 (1): 104-107.
- 25 王养忠, 柳红芳. 2型糖尿病患者肾功能相关指标与发生视网膜病变的相关性 [J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17 (1): 107-109.
- 26 Ahmed MH, Elwali ES, Awadalla H, et al. The relationship between diabetic retinopathy and nephropathy in Sudanese adult with diabetes: population based study [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 (Suppl 1): S333-S336.