

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.027>

急性肺损伤治疗措施的研究进展

陈艳^{1,2} 综述 董良¹, 朱昭琼¹ 审校

(1. 遵义医科大学附属医院麻醉科, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563000)

[摘要] 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)及其严重形式急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是临床常见的急危重症, 此类患者住院时间长、病死率高, 其标志性病理特征为肺部炎症和肺组织结构破坏, 主要临床表现为低氧合和低肺顺应性。ALI的发病机制并不是很明确, 目前已知氧化应激及炎症反应失控是其发生发展的重要机制。临床上ALI常用治疗手段包括药物和机械通气等综合疗法, 但其病死率仍居高不下。新兴的治疗方式如干细胞、分子靶向疗法等已取得一定研究成果, 有望成为ALI潜在的可靠治疗方法。

[关键词] 急性肺损伤; 炎症; 机械通气; 治疗措施

Advances in the treatment of acute lung injury

CHEN Yan^{1,2}, DONG Liang¹, ZHU Zhaoqiong¹

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 56300;

2. Department of Anesthesiology, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 56300, China)

Abstract Acute lung injury (ALI) and its severe form of acute respiratory distress syndrome (ARDS) are common clinical acute and severe complications. Such patients mainly characterized by pulmonary inflammation and destruction of lung tissue structure. Clinically, ALI/ARDS patients is manifested by hypoxemia and decrease in lung compliance, which increase their hospital day and mortality rate, however, the pathogenesis of ALI is not very clear. Oxidative stress and inflammatory damage are proved to be important mechanisms. Even though drugs and mechanical ventilation therapy are effect to ALI patients, the mortality rate of ALI patients remains high. Emerging treatments such as stem cells and molecular targeted therapy have made some progress and are expected to become potential therapy for ALI.

Keywords acute lung injury; inflammation; mechanical ventilation; therapeutic method

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是临床上急性呼吸衰竭的重要病因, 可由感染性因素如细菌、病毒感染和非感染性因素如

吸入毒性气体、大量输血、药物中毒、急性胰腺炎等引起^[1]。ALI可导致肺泡上皮、血管内皮细胞损伤和肺血管通透性增加, 主要临床表现为低氧合、低肺顺应性和高生理死腔, 其病死率为

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-03

通信作者 (Corresponding author): 朱昭琼, Email: zhuzhaoqiong@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81760019); 贵州省中医药管理局课题 (QZYY-2018-017)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81760019) and Traditional Chinese medicine Administration of Guizhou (QZYY-2018-017), China.

30%~45%^[2]。2012年欧洲重症医学分会柏林会议^[3]对ALI/ARDS进行了新的定义,发病时间在已知临床发病或呼吸症状新发、加重后1周内,胸部影像呈双侧致密影,且无法由胸腔积液、肺不张或肺结节完全解释,以及出现无法用心力衰竭或体液超负荷完全解释的呼吸衰竭, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 即可诊断ARDS。ALI发病机制较为复杂,目前比较公认的机制是各种病因诱导肺内促炎因子生成增加,炎症因子的大量释放与激活使肺内炎症反应失控,肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞受损,进而出现功能障碍,损伤的内皮细胞释放活性氧可增加肺内皮细胞的通透性,大量蛋白质富含物进入支气管和肺泡腔内,导致肺水肿,从而降低肺换气的效能,甚至机体出现较难纠正的呼吸衰竭^[4]。ALI的治疗目前尚无特效药,首先需找出病因,对原发病进行有效治疗,ALI的常规治疗药物和方法主要包括机械通气疗法、舒血管药(一氧化氮、前列腺素)、表面活性剂、抗氧化剂、糖皮质激素、抗炎药等。

1 机械通气治疗

1.1 肺保护性通气策略

机械通气是临床上危重呼吸系统疾病的常用治疗措施,也是ALI的经典治疗方式,然而,当机械通气采用10~15 mL/kg较大潮气量时,可导致肺泡过度膨胀,反而引起机械通气相关性肺损伤。目前,肺保护性通气策略(lung protective ventilation strategy, LPVS)在临床上已得到广泛应用,主要是以小潮气量($\text{VT}=4\sim 8\text{ mL/kg}$)通气为基础,辅以肺复张策略、呼气末正压通气(positive end-expiratory pressure, PEEP)联合应用的通气方案^[5],LPVS已成为ALI临床治疗的主要手段之一。

Jiang等^[6]用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)建立ALI仔猪模型后,分别对ALI仔猪实施大潮气量(25 mL/kg)和小潮气量(6 mL/kg)通气,发现小潮气量组IL-6、IL-8等炎症因子表达较大潮气量组明显降低,而气体交换并未受到明显影响,说明小潮气量通气可在不影响气体交换条件下减轻ALI时肺部炎症反应。Magalhães等^[7]将LPS诱导的ALI大鼠在压力控制通气模式下进行机械通气,并分别给予2或5 cmH_2O (1 $\text{cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$) PEEP,通气2 h后发现与2 cmH_2O PEEP组相比,5 cmH_2O PEEP组肺组织E-钙黏蛋白、表面活性蛋白-B表达增加,而炎症介质如IL-6、中性粒细胞趋化因子1表达却明显降低。这提示当PEEP为5 cmH_2O 时,肺泡II型

上皮细胞损伤较小,且炎症反应较轻。Amato等^[8]将58名患者随机分为两组,分别接受常规通气(最低水平PEEP联合12 mL/kg潮气量)和肺保护性通气(高于肺静态压力-容积曲线拐点的PEEP联合6 mL/kg潮气量),28 d后肺保护性通气组存活率为62%,而常规通气组仅为29%。基于已有的动物和临床研究数据,LPVS可能是目前ARDS患者机械通气的较好通气方案。

1.2 气道压力释放通气

气道压力释放通气(airway pressure release ventilation, APRV)最先由Stock等^[9]于1987年提出,其本质为保留自主呼吸的压力控制通气模式,在一定程度上可避免肺泡萎陷,对ARDS患者有较好的治疗作用^[10]。黄红樱等^[11]探讨了APRV对中重度ARDS患者的临床疗效,结果发现与小潮气量肺保护通气组相比,APRV组在通气后1, 2, 3 d氧合改善、ALI评分明显降低,且患者ICU停留时间明显缩短。然而,有研究^[12]发现当APRV应用于小儿时,与传统小潮气量通气相比,其病死率却更高。因此,APRV通气策略虽可作为LPVS的补充,但应用上仍存在一定的局限性,需进一步的临床验证。

尽管各种通气策略不断被提出,但仍不能完全避免呼吸机相关性肺损伤的发生^[13]。因此,在临床实践中,针对不同患者应采用个性化通气策略,尽可能预防和减轻机械通气相关毒副作用。如何在充分发挥机械通气治疗作用的基础上避免呼吸系统并发症,仍然是ALI研究领域中有待解决的重大问题。

2 药物治疗

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)作用广泛,具有抗炎、抗过敏和抗休克等作用,可稳定细胞膜和降低毛细血管通透性,是临床常用的抗炎药物之一。研究表明GC具有抗ALI作用,Tu等^[14]发现:与对照组比较,腹腔注射甲基强的松龙的小鼠肺损伤明显减轻,且肺组织湿/干重比值和肺部炎症反应也显著降低。Zhao等^[15]给急性胰腺炎小鼠注射地塞米松(dexamethasone, DEX)后发现DEX干预组小鼠的肺含水量、炎症因子表达及病死率均明显降低,其作用机制可能与热休克蛋白90有关。然而,临床上GC是否可改善ALI/ARDS患者的预后还需进一步研究予以证实。尽管GC是目前治疗

ALI的重要方式之一,但应用时仍需注意以下问题:GC应用的最佳时间、剂量及持续时间。GC疗效与其受体水平、功能状态以及ALI不同病因有关。

2.2 抗生素

ALI患者常合并肺部和其他器官感染,因此,抗生素治疗是有一定必要性的。大环内酯类抗生素(macrolides antibiotics, MA)常用于治疗细菌、衣原体、支原体等感染,临床上MA常联合GC对ARDS患者进行治疗。Walkey等^[16]发现MA对ALI患者有较好疗效,MA不仅可缩短患者机械通气的时间,还能降低患者180 d病死率。此外,其他抗生素如阿奇霉素亦可有效减轻ALI,且心脏毒性较MA更小^[17]。由于不同抗生素的作用效能存在差异,ALI/ARDS患者选择抗生素进行治疗时,需进行药敏试验和视患者具体病情而定。

2.3 中药制剂

中医学将ALI疾患归属于“暴喘”“喘脱”范畴,ALI患者肺气虚弱,血脉瘀滞,水壅于肺,失其宣降之职,故发暴喘。治疗策略包括祛邪扶正、清热解毒、活血化瘀、通里攻下、宣肺利水。由于多种中药具有抗炎、抗氧化作用,近年来中药制剂和提取物对ALI的治疗引起学者们的关注。

姜黄素是一种具有较强抗炎、抗氧化作用的多酚类物质,有研究证实其具有较好的肺保护作用。Cheng等^[18]发现姜黄素可上调ALI新生大鼠肺组织中氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)活性和血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HO1)的表达,并抑制TNF- α 、IL-6等炎症介质的分泌,从而发挥抗ALI和改善肺功能的作用。最新研究^[19]证实:人工合成姜黄素类似物具备较强的抗炎作用,可显著减轻ALI的炎症反应。因此,姜黄素及类似物有望成为治疗ALI的新型药物。

丁香提取物丁香酚也具有一定的抗炎、抗氧化作用。Magalhães等^[20]观察了不同剂量丁香酚对LPS诱导的ALI小鼠的作用,结果发现丁香酚不仅可剂量依赖性抑制炎症因子释放及氧化损伤,而且可显著改善ALI小鼠的肺功能。

此外,有研究报道山奈酚可通过抑制诱导型一氧化氮合酶和细胞间黏附分子-1减轻脓毒症小鼠ALI^[21],其机制可能与抑制核因子- κ B信号通路有关^[22]。

虽然中药制剂有一定的抗炎、抗氧化作用,

可作为ALI常规治疗的有效补充,但是由于其成分复杂、提取困难,从而限制了中药对ALI的临床应用。尽管如此,中药在ALI的治疗中仍具有较好的应用前景,中药提取物和人工合成类似物可能是今后中药治疗ALI领域的研究重点。

2.4 其他药物

2.4.1 蛋白酶抑制剂

乌司他丁是临床常用的蛋白酶抑制剂,具有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶释放等特性,常用于急性胰腺炎、急性循环衰竭等急危重症。研究^[23]表明:乌司他丁可剂量依赖性减轻LPS诱导的ALI小鼠肺组织病理改变、氧化应激和炎症反应。

2.4.2 抗凝药物

肝素是临床常用的抗凝药物,研究^[24]发现肝素具有一定的抗ALI作用。Mu等^[25]发现肝素钠可在细胞水平抑制ALI,其机制与阻断肺泡II型上皮细胞的NF- κ B通路、降低炎症因子的表达有关。动物水平亦有研究^[26]发现:低分子肝素雾化吸入可抑制氧化应激,改善ALI小鼠的氧合状况。

2.4.3 舒血管药物

内皮细胞合成的内皮素(endothelin, ET)具有极强的促肺血管平滑肌细胞收缩和增生作用。ET-1水平可作为ALI严重程度及预后的评估指标之一。有研究^[27]报道,雾化吸入ET-1受体拮抗剂可减轻ALI仔猪肺部炎症,改善气体交换效能。血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂SU5416可改善内皮细胞完整性、降低肺微血管内皮细胞通透性,抑制LPS诱导的小鼠ALI^[28]。

3 干细胞治疗

3.1 间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)作为一种成体多能干细胞,具有多向分化潜能及自我更新能力,广泛存在于骨髓、胎盘、脐带等多种组织中,能主动归巢至肺损伤部位,并通过向肺泡和支气管上皮细胞分化参与组织修复^[29-30]。胎盘和脐带血来源的MSC由于具有分化潜力大、增殖能力强等特点,近几年受到各研究领域的学者们关注。研究表明尾静脉注射人脐血MSC可降低炎症因子分泌而减轻脓毒症小鼠肝、肾及肺组织损伤^[31]。尽管现有研究认为MSC在动物水平对ALI有一定的治疗作用,但MSC存在异质性和扩增速度较慢的缺点,因此,如何成功实现从动物实验到临床实验的转化仍然是一个急需

解决的关键问题。

3.2 内皮祖细胞

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是一种特殊类型的干细胞,能够增殖和分化为血管内皮细胞,并修复受损血管。有研究^[32]发现外周给予的EPCs可向受损肺组织迁移,可能通过修复肺组织血管内膜发挥抗ALI作用。Zhou等^[33]研究发现气管内给予EPC外泌体可抑制肺组织炎症反应和氧化应激反应,显著降低小鼠ALI后24和48 h的肺组织病理评分和肺水肿。

3.3 诱导多能干细胞

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)具有自我更新能力及多向分化潜能,并能快速大量扩增。研究^[34]表明iPSC能激活核因子相关因子2通路,增加内源性抗氧化剂,减轻氧化应激损伤。

尽管干细胞疗法有望成为ALI的新型治疗方式,但仍面临着转化效率低、植入基因不稳定和致瘤性等多重问题,因此,干细胞疗法临床应用ALI的治疗目前还很遥远。

4 靶向治疗

由于氧化应激在ALI的发生发展中起重要作用,而线粒体是细胞氧化应激发生的主要场所,从而使线粒体抗氧化剂的靶向治疗成为可能。Jin等^[35]研制了一种经唾液酸修饰的肺靶向微球,可负载姜黄素特异性靶向到达线粒体,在肺受损区域发挥抗氧化作用,从而减轻ALI小鼠肺组织的病理损伤。该研究提示可通过借助载体,将特定药物送达靶区,发挥抗ALI作用,从而提高治疗效率和减轻全身不良反应。虽然ALI的靶向治疗目前处于萌芽状态,其有效性和安全性还有待进一步研究,但该疗法具有良好的应用前景。

5 结语

ALI患者病死率多年来居高不下,虽然治疗措施较多,但目前并无特效的治疗药物和方法,临床上主要是在原发病的治疗基础上,结合机械通气、抗炎等综合治疗。虽然有研究报道姜黄素等中药制剂能够有效缓解ALI,但临床实践证实中药制剂及人工合成类似物对ALI这种急危重症的疗效仍然十分有限。虽然诸多治疗手段能一定程度

抑制ALI患者炎症反应、减轻肺水肿、改善氧合情况,但鉴于ALI病因复杂、病情个体差异性大,因此对ALI患者实施个体化治疗显得尤为重要。近年来研究^[36]发现miRNAs可作为ARDS和弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)的有效生物标志物,用于ALI患者风险分层、预测以及监测治疗反应等,从而有可能为ALI的精准治疗提供更多参照。值得期待的是,随着ALI发病机制研究的不断深入以及干细胞、靶向疗法在ALI研究领域的不断拓展,不久的将来ALI治疗的新药物和方法将会得到广泛应用并取得良好的疗效。

参考文献

1. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 855-860.
2. Maca J, Jor O, Holub M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review[J]. *Respir Care*, 2017, 62(1): 113-122.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition (Article)[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
4. Kellner M, Noonepalle S, Lu Q, et al. ROS signaling in the pathogenesis of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 967: 105-137.
5. Lipes J, Bojmehrani A, Lellouche F, et al. Low tidal volume ventilation in patients without acute respiratory distress syndrome: a paradigm shift in mechanical ventilation[J]. *Crit Care Res Pract*, 2012, 2012: 416862.
6. 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.
7. Magalhães PAF, Padilha GA, Moraes L, et al. Effects of pressure support ventilation on ventilator-induced lung injury in mild acute respiratory distress syndrome depend on level of positive end-expiratory pressure: a randomised animal study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(4): 298-306.
8. Amato M, Barbas C, Medeiros D, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(6): 347-354.
9. Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation[J]. *Crit Care Med*, 1987, 15(5): 462-466.
10. Sadowitz B, Jain S, Kollisch-Singule M, et al. Preemptive mechanical ventilation can block progressive acute lung injury[J]. *World J Crit Care Med*, 2016, 5(1): 74-82.
11. 黄红樱, 周志向. 气道压力释放通气对中重度急性呼吸窘迫综合征临床疗效观察[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2017, 10(4): 431-435.

- HUANG Hongji, ZHOU Zhixiang. Clinical observation of airway pressure release ventilation in moderate and severe acute respiratory distress syndrome[J]. Chinese Journal of Lung Disease. Electronic Edition, 2017, 10(4): 431-435.
12. Ganesan SL, Jayashree M, Singhi SC, et al. Airway pressure release ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(9): 1-44.
13. Cruz FF, Ball L, Rocco PRM, et al. Ventilator-induced lung injury during controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: less is probably better[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(5): 403-414.
14. Tu GW, Shi Y, Zheng YJ, et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 181-192.
15. Zhao Y, Xiong RP, Chen X, et al. Hsp90 regulation affects the treatment of glucocorticoid for pancreatitis-induced lung injury[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 440(1/2): 189-197.
16. Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury[J]. Chest, 2012, 141(5): 1153-1159.
17. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 496-500.
18. Cheng K, Yang A, Hu X, et al. Curcumin attenuates pulmonary inflammation in lipopolysaccharide induced acute lung injury in neonatal rat model by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) pathway[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1178-1184.
19. Qian JC, Chen XX, Shu S, et al. Design and synthesis novel di-carbonyl analogs of curcumin (DACs) act as potent anti-inflammatory agents against LPS-induced acute lung injury (ALI)[J]. Eur J Med Chem, 2019, 167: 414-425.
20. Magalhães CB, Casquilho NV, Machado MN, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidative actions of eugenol improve lipopolysaccharide-induced lung injury[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2019, 259: 30-36.
21. Rabha DJ, Singh TU, Rungsung S, et al. Kaempferol attenuates acute lung injury in caecal ligation and puncture model of sepsis in mice[J]. Exp Lung Res, 2018, 44(2): 63-78.
22. Qian J, Chen X, Chen X, et al. Kaempferol reduces K63-linked polyubiquitination to inhibit nuclear factor-B and inflammatory responses in acute lung injury in mice[J]. Toxicol Lett, 2019, 306: 53-60.
23. Luo Y, Che W, Zhao M. Ulinastatin post-treatment attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and human alveolar epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2016, 39(2): 297-306.
24. Camprubí-Rimblas M, Guillaumat-Prats R, Lebouvier T, et al. Role of heparin in pulmonary cell populations in an in-vitro model of acute lung injury[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 89-100.
25. Mu E, Ding R, An X, et al. Heparin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting nitric oxide synthase and TGF- β /Smad signaling pathway[J]. Thromb Res, 2012, 129(4): 479-485.
26. Xie N, Huan M, Tian F, et al. Low molecular weight heparin nebulization attenuates acute lung injury[J]. BioMed Res Int, 2017, 2017: 3169179.
27. Donaubaue B, Busch T, Lachmann R, et al. Low-dose inhalation of an endothelin-A receptor antagonist in experimental acute lung injury: ET-1 plasma concentration and pulmonary inflammation[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(6): 960-966.
28. Huang XQ, Zhu JQ, Jiang YY, et al. SU5416 attenuated lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by modulating properties of vascular endothelial cells[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 1763-1772.
29. Cribbs SK, Matthay MA, Martin GS. Stem cells in sepsis and acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2010, 38(12): 2379-2385.
30. Liu YJ, Yuan XG, Muñoz N, et al. Commitment to aerobic glycolysis sustains immunosuppression of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(1): 93-106.
31. Jiang LR, Wang XY, Zhang Q, et al. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the organ protection of sepsis mice and its mechanism[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 43(10): 860-865.
32. Kähler CM, Wechselberger J, Hilbe W, et al. Peripheral infusion of rat bone marrow derived endothelial progenitor cells leads to homing in acute lung injury[J]. Respir Res, 2007, 8(1): 50-67.
33. Zhou Y, Li PF, Andrew JG, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Crit care, 2019, 23(1): 44-56.
34. Gazdhar A, Ravikumar P, Pastor J, et al. Alpha-Klotho enrichment in induced pluripotent stem cell secretome contributes to antioxidative protection in acute lung injury[J]. Stem Cells, 2018, 36(4): 616-625.
35. Jin FY, Liu D, Yu H, et al. Sialic acid-functionalized PEG-PLGA microspheres loading mitochondrial-targeting-modified curcumin for acute lung injury therapy[J]. Mol Pharm, 2019, 16(1): 71-85.
36. Ferruelo A, Peñuelas Ó, Lorente JA, et al. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(2): 34-43.

本文引用: 陈艳, 董良, 朱昭琼. 急性肺损伤治疗措施的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 157-161. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.027

Cite this article as: CHEN Yan, DONG Liang, ZHU Zhaoqiong. Advances in the treatment of acute lung injury[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 157-161. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.027