

# 肝素治疗吸入性肺损伤动物实验的系统评价



田方圆<sup>1,2#</sup>, 吴斌<sup>1#</sup>, 徐珽<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院临床药学部(成都 610041)

2. 四川大学华西药学院(成都 610041)

**【摘要】** 目的 系统评价肝素治疗吸入性肺损伤动物实验的模型构建过程及其治疗效果。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库, 搜集肝素治疗吸入性肺损伤的动物实验, 检索时限均为建库至 2016 年 11 月。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和偏倚风险评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 个研究, 涉及 11 个吸入性肺损伤动物实验组。纳入研究以羊或大鼠为实验动物, 均在 40℃ 以下环境通过棉质毛巾或松木屑燃烧产生烟雾吸入构建模型。Meta 分析结果显示: 实验组与对照组的病死率差异无统计学意义[肝素组 vs. 对照组: RR=0.38, 95%CI (0.14, 1.05), P=0.06; 肝素+DMSO 组 vs. DMSO 组: RR=0.10, 95%CI (0.01, 1.51), P=0.10]。此外, 实验组的肺动脉压[MD=-3.31, 95%CI (-4.51, -2.11), P<0.000 01]、肺湿干比[MD=-0.90, 95%CI (-1.19, -0.61), P<0.000 01]、肺含水量[MD=-1.18, 95%CI (-1.67, -0.70), P<0.000 01]均低于对照组; 实验组 12 h 氧合指数[MD=131.00, 95%CI (59.54, 202.46), P=0.000 3]、24 h 氧合指数[MD=114.00, 95%CI (60.56, 167.44), P<0.000 1]和 48 h 氧合指数[MD=46.00, 95%CI (20.62, 71.38), P=0.000 4]均高于对照组, 且差异均具有统计学意义; 但两组凝血功能差异无统计学意义。结论 当前证据表明, 吸入性肺损伤动物模型构建尚缺乏规范方法, 肝素治疗吸入性肺损伤动物可降低动物的肺动脉压和肺含水量。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 肝素; 吸入性肺损伤; 动物实验; Meta 分析; 系统评价; SYRCLE

## Heparin treatment for animal model with smoke inhalation injury: a meta-analysis

TIAN Fangyuan<sup>1,2#</sup>, WU Bin<sup>1#</sup>, XU Ting<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: XU Ting, Email: tingx2009@163.com

**【Abstract】 Objective** To systematically review the effectiveness and model building process of heparin treatment for animal model with smoke inhalation injury. **Methods** Databases including PubMed, EMbase, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data were searched to collect animal experiments about the treatment of heparin for animal model with smoke inhalation injury from inception to November 2016. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 software. **Results** A total of nine studies involving 11 animal experiments were included. The results showed that building animal model with smoke inhalation injury were through burning of cotton towels or pine sawdust by sheep or rats below 40℃. The results of meta-analysis showed that there was no significant difference in mortality rate between two groups (heparin group vs. control group: RR=0.38, 95%CI 0.14 to 1.05, P=0.06; heparin plus DMSO group vs. DMSO group: RR=0.10, 95%CI 0.01 to 1.51, P=0.10). In addition, the pulmonary artery pressure (MD=-3.31, 95%CI -4.51 to -2.11, P<0.000 01), wet to dry weight ratio (MD=-0.90, 95%CI -1.19 to -0.61, P<0.000 01), and lung water content (MD=-1.18, 95%CI -1.67 to -0.70, P<0.000 01) of the experimental group were lower than those in the control group. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> after 12 hours (MD=131.00, 95%CI 59.54 to 202.46, P=0.000 3), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> after 24 hours (MD=114.00, 95%CI 60.56 to 167.44, P<0.000 1), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> after 48 hours (MD=46.00, 95%CI 20.62 to 71.38, P=0.000 4) were higher than those in the control group. However, there was no significant difference in coagulation function between both groups. **Conclusion** The current evidence shows

DOI: 10.7507/1672-2531.201612047

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会课题(编号: 16PJ332)

通信作者: 徐珽, Email: tingx2009@163.com

#共同第一作者

that the establishment of animal model of smoke inhalation injury is still lack of standard method. Heparin can decrease pulmonary artery pressure and lung water content in animal models with smoke inhalation injury. Due to the limited quality and quantity of included studies, the above conclusions are still needed to be verified by more high quality studies.

**【Key words】** Heparin; Smoke inhalation injury; Animal experiments; Meta-analysis; Systematic review; SYRCLE

据世界卫生组织(WHO)统计,全球每年因烧伤导致的死亡病例高达30万;我国每年约2700万人承受烧伤带来的痛苦,约13万人因烧伤丧命<sup>[1]</sup>。吸入性损伤约占烧伤患者损伤的5%~10%,重度吸入性损伤的病死率可高达80%,是烧伤患者早期主要死亡原因之一<sup>[2,3]</sup>。美国烧伤协会国家数据储备库的数据提示年龄<60岁且烧伤面积在0.1%~19.9%的患者,若合并烟雾吸入性损伤,其死亡率可增加24倍<sup>[4]</sup>。目前,已有研究提示肝素可用于治疗吸入性肺损伤<sup>[5]</sup>,但其作用机制尚无统一论,且临床研究数少。动物实验是临床研究的重要基础<sup>[6]</sup>,动物实验极大提高了研究者对疾病机制的认识和治疗进展的理解。为进一步明确肝素在吸入性肺损伤治疗中的作用,本文拟采用系统评价方法,对已发表的肝素治疗吸入性肺损伤的动物实验进行分析,以期为后续研究提供参考数据,促进肝素在吸入性肺损伤治疗领域的安全合理使用。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 动物实验,文种限定为中文和英文。

**1.1.2 研究对象** 动物吸入性肺损伤模型,不限定动物模型的构建方式。

**1.1.3 干预措施** 肝素组:给予肝素治疗,包括普通肝素和低分子肝素,不限定肝素给药剂量和给药方式;对照组:给予空白或安慰剂对照,或其他阳性治疗药物(如表皮细胞生长因子)。两组可同时进行或不进行吸入性肺损伤常规处理。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标:全因病死率。次要结局指标包括:①心血管系统损伤;②凝血功能;③肺血气分析;④肺水肿;⑤不良反应等。

**1.1.5 排除标准** ①专家述评、书信和会议摘要;②重复发表的文献;③无法获得全文的文献;④肝素类似物或经修饰的肝素复合物(如肝素化生物膜、肝素化脱细胞羊皮敷料等)。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、CBM、CNKI、VIP和WanFang Data数据库,搜集肝素治疗吸入性肺损伤的动物实验,检索时限均为建库至2016

年11月。检索采用主题词和自由词相结合的方式。此外,手工检索纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。中文检索词包括:肝素、烧伤、吸入性损伤、吸入性肺损伤等;英文检索词包括:heparin、UFH、LMWH、liquaemin、heparan、burns等。以PubMed为例,检索式见框1。

### 1.3 文献筛选和资料提取

由2位研究者(田方圆、吴斌)按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧,则通过协商或请第3名研究者(徐珽)辅助解决。若数据缺失则通过与原文作者联系获取更详细信息。文献筛选时首先阅读标题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入该文献。数据提取内容包括:①研究的基本信息,包括作者、发表年份、动物品种、体重、样本量等;②干预措施的具体细节、模型构建等;③偏倚风险评价的相关信息;④所关注的结局指标和结果测量数据等。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具(SYRCLE's risk of bias tool for animal studies)<sup>[8]</sup>推荐的10个条目进行评价,评估结果以“是”、“否”和“不确定”分别代表低偏倚风险、高偏倚风险和不确定偏倚风险。

### 1.5 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。明显的

#### 框1 PubMed检索策略

```
#1 Heparin[Mesh]
#2 heparin[Title/Abstract]
#3 UFH[Title/Abstract]
#4 LMWH[Title/Abstract]
#5 liquaemin[Title/Abstract]
#6 heparan[Title/Abstract]
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8 Burns[Mesh]
#9 thermal injur* [Title/Abstract]
#10 burn* [Title/Abstract]
#11 #8 OR #9 OR #10
#12 PubMed 动物实验检索策略[7]
#13 #7 AND #11 AND #12
```

异质性通过划分亚组处理或描述性分析。通过  $\chi^2$  检验评估纳入研究的异质性,同时通过  $I^2$  对异质性进行定量分析,当  $P < 0.1$ ,  $I^2 \geq 50\%$ , 提示各研究结果之间存在明显异质性,采用随机效应模型进行合并分析;反之则采用固定效应模型进行合并分析。对分类变量采用风险比 (risk ratio, RR), 对计量资料采用均数差 (mean difference, MD) 合并效应指标, 区间估计采用 95% 可信区间 (95%CI)。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 054 篇, 经过逐层筛选, 最终纳入 9 个研究<sup>[9-17]</sup>。文献筛选过程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 9 个研究中, 7 个研究采用羊来构建动物模型<sup>[9-15]</sup>, 2 个研究采用大鼠构建动物模型<sup>[16, 17]</sup>。6 个研究构建吸入性肺损伤动物模型时采用棉毛巾产生烟雾<sup>[9-12, 14, 15]</sup>, 3 个采用松木屑<sup>[13, 16, 17]</sup>。纳入研究

的基本特征见表 1, 纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 病死率** Brown 等<sup>[9]</sup>建立了吸入性肺损伤的羊模型, 分类探讨了肝素治疗对比常规处理和肝素+二甲亚砜 (DMSO) 对比 DMSO 处理。其结果均显示差异无统计学意义 [RR=0.38, 95%CI (0.14, 1.05),  $P=0.06$ ; RR=0.10, 95%CI (0.01, 1.51),  $P=0.10$ ]。

**2.3.2 次要结局指标** 纳入研究报道的次要结局指标包括: 心血管系统相关指标、凝血功能、肺气分析和肺水肿等。Meta 分析结果显示, 肝素组的肺动脉压 [MD=-3.31, 95%CI (-4.51, -2.11),  $P < 0.000 01$ ]、肺湿干比 [MD=-0.90, 95%CI (-1.19, -0.61),  $P < 0.000 01$ ]、肺含水量 [MD=-1.18, 95%CI (-1.67, -0.70),  $P < 0.000 01$ ] 均低于对照组; 肝素组 12 小时氧合指数 [MD=131.00, 95%CI (59.54, 202.46),  $P=0.000 3$ ]、24 小时氧合指数 [MD=114.00, 95%CI (60.56, 167.44),  $P < 0.000 1$ ] 和 48 小时氧合指数 [MD=46.00, 95%CI (20.62, 71.38),  $P=0.000 4$ ] 均高于对照组, 且差异均具有统计学意义; 但心

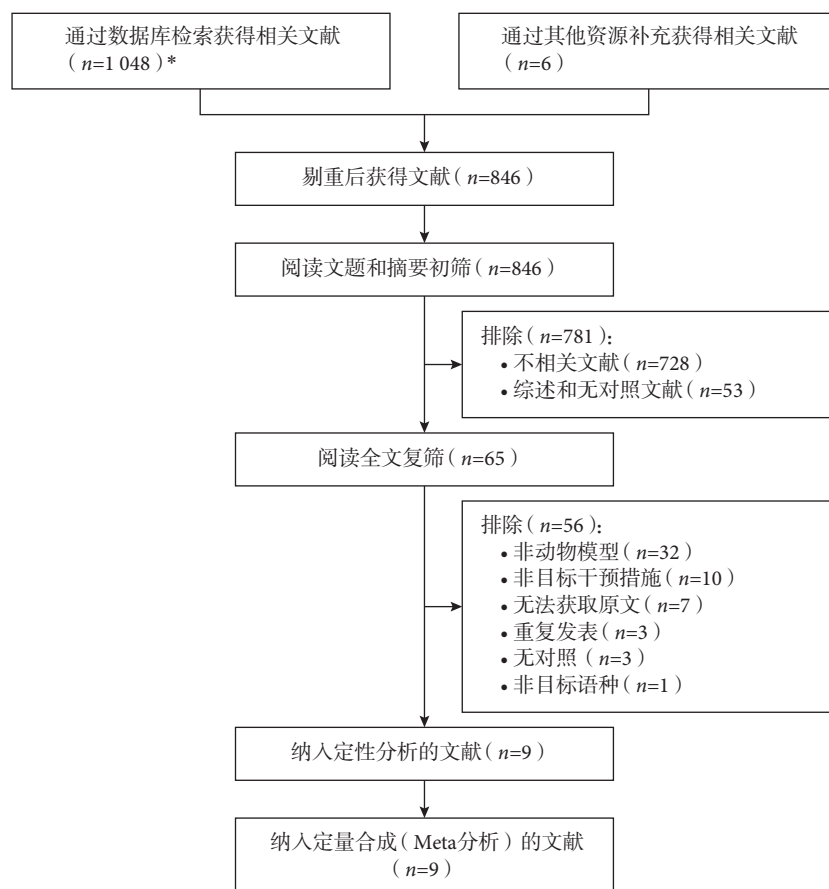


图 1 文献筛选流程及结果  
EMbase (n=560)、PubMed (n=124)、CBM (n=121)、CNKI (n=109)、VIP (n=50)、WanFang Data (n=84)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	建模动物	动物性别 (雄/雌, 例)	动物体重 (kg)	样本量 (T/C)	吸入性肺损伤模型构建	干预措施		结局指标
						T	C	
Brown 1988 <sup>[9]</sup>	羊	0/26	-	6/7 7/6	棉毛巾烟<40℃, 80 次呼吸	H: 10 000 U, inh, q4 h H: 10 000 U+D	常规治疗 D	①③④
Kimura 1988 <sup>[10]</sup>	羊	0/18	-	6/12	棉毛巾烟<40℃, 48 次呼吸	H: 10 000 U, inh, q4 h	0.9%NaCl	②③
Cox Jr 1993 <sup>[11]</sup>	羊	0/12	4~48	6/6	棉毛巾烟<40℃, 48 次呼吸	H: 400 U/kg, ivgtt	0.9%NaCl	②③④
Murakami 2002 <sup>[12]</sup>	羊	0/15	37	5/5/5	棉毛巾烟<40℃, 48 次呼吸+铜绿假单胞菌注入肺中下叶	H: 1 000 U/mL, inh, q4 h H: 300 U/kg, ivgtt, q23 h	0.9%NaCl	②③④⑤
Tasaki 2002 <sup>[13]</sup>	羊	0/12	2~32	6/6	松木屑烟, 室温, 75 次呼吸	H: 10 000 U, inh, q4 h	0.9%NaCl	②⑤
Murakami 2003 <sup>[14]</sup>	羊	0/12	37	6/6	棉毛巾烟<40℃, 48 次呼吸+铜绿假单胞菌注入肺中下叶	H: 100 U/kg, iv+50~60 U/kg/h, ivgtt	R	②③④⑤
Enkhbaatar 2007 <sup>[15]</sup>	羊	0/11	30~40	5/6	棉毛巾烟<40℃, 48 次呼吸+40% III 度体表烧伤	H: 10 000 U inh, q4 h	0.9%NaCl	②③④
付潇潇 2009a <sup>[16]</sup>	大鼠	20/0	0.2~0.25	10/10	松木屑烟, 室温, 间歇吸烟 6 min	LMWH 100 U/kg	0.9%NaCl	⑤
付潇潇 2009b <sup>[17]</sup>	大鼠	20/0	0.2~0.25	10/10	松木屑烟, 室温, 间歇吸烟 6 min	LMWH 100 U/kg+EGF 200 g/kg	EGF	⑤

T: 实验组; C: 对照组; H: 肝素, LMWH: 低分子肝素; EGF: 表皮细胞生长因子; iv: 静脉注射; ivgtt: 静脉滴注; inh: 雾化吸入; D: 二甲亚砷; R: 林格液; ①病死率; ②心血管系统; ③肺气分析; ④凝血功能; ⑤肺水肿。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
Brown 1988 <sup>[9]</sup>	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
Kimura 1988 <sup>[10]</sup>	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Cox Jr 1993 <sup>[11]</sup>	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
Murakami 2002 <sup>[12]</sup>	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Tasaki 2002 <sup>[13]</sup>	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Murakami 2003 <sup>[14]</sup>	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Enkhbaatar 2007 <sup>[15]</sup>	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
付潇潇2009a <sup>[16]</sup>	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y
付潇潇2009b <sup>[17]</sup>	U	U	U	Y	U	U	U	Y	Y	Y

① 分配序列产生或应用是否充分; ② 各组基线是否相同; ③ 分配隐藏是否充分; ④ 实验过程中动物是否被随机安置; ⑤ 是否对研究者施盲; ⑥ 结果评价中动物是否经过随机选择; ⑦ 是否对结果评价者采用盲法; ⑧ 不完整的数据是否被报告; ⑨ 研究报告是否与选择性结果报告无关; ⑩ 是否不存在其他偏倚。Y: 是; N: 否; U: 不确定。

率、心脏指数、平均动脉压、左心房压和活化凝血时间差异则无统计学意义(表 3)。在安全性方面, 付潇潇等<sup>[16]</sup>通过观察实验动物排泄物以确定是否存在出血现象, 但结果均未发现出血。

### 3 讨论

动物实验是生物医学研究的重要手段, 是连接基础研究和临床试验的重要桥梁。因医学伦理限制, 某些研究(如烧伤研究)不适合开展人体试验, 动物实验就尤为重要。动物疾病模型是保障动物实验科学严谨的基石。标准规范的动物疾病模型不仅可提高实验结果的准确性, 还可减少动物资源浪费, 节省人力、物力, 保障研究者对疾病机制的探索和治疗进展的理解。

本研究共纳入 9 个动物实验, 7 个研究使用羊

作为实验动物构建吸入性肺损伤模型, 2 个使用大鼠。吸入性肺损伤模型构建主要采用在 40℃ 以下的环境中给予持续或间歇性烟雾吸入致伤; 致伤烟雾主要由棉质毛巾或松木屑燃烧产生。可见, 目前吸入性肺损伤动物模型构建尚缺乏规范统一的方法。吸入损伤过程中, 烟雾热力和化学物质颗粒可对动物模型气道黏膜产生直接损伤, 并可导致肺毛细血管血栓形成、局部组织细胞缺氧和炎症反应<sup>[16]</sup>。肝素是一种黏多糖硫酸脂, 是含硫基最多、酸性最强的一种氨基葡聚糖(Glycosaminoglycan, GAG), 具有抗凝、抗炎、止痛、促进血管生长等多种功能<sup>[18]</sup>。本研究在探索肝素治疗吸入性肺损伤动物的疗效过程中, 肝素主要采用雾化吸入和静脉给药的治疗方式。雾化吸入给药剂量一致性较高, 但静脉给药剂量变异范围较大。Meta 分析结果显

表3 次要结局指标 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	干预措施		MD (95% CI)	P 值	
		实验组	对照组			
心血管系统	HR	2 <sup>[10, 14]</sup>	H	R/0.9%NaCl	7.52 (-1.09, 16.13)	0.09
	CI	4 <sup>[10, 11, 13, 14]</sup>	H	R/0.9%NaCl	0.02 (-0.25, 0.28)	0.91
	MAP	4 <sup>[10, 11, 13, 14]</sup>	H	R/0.9%NaCl	-3.24 (-8.99, 2.51)	0.27
	PAP	3 <sup>[10, 11, 14]</sup>	H	R/0.9%NaCl	-3.31 (-4.51, -2.11)	<0.000 01
	LAP	2 <sup>[10, 14]</sup>	H	R/0.9%NaCl	0.00 (-1.55, 1.55)	1.00
凝血功能	ACT	1 <sup>[12]</sup>	H	0.9%NaCl	-2.00 (-22.91, 18.91)	0.85
肺气分析	OI <sub>12h</sub>	1 <sup>[15]</sup>	H	0.9%NaCl	131.00 (59.54, 202.46)	0.000 3
	OI <sub>24h</sub>	1 <sup>[15]</sup>	H	0.9%NaCl	114.00 (60.56, 167.44)	<0.000 1
	OI <sub>48h</sub>	1 <sup>[15]</sup>	H	0.9%NaCl	46.00 (20.62, 71.38)	0.000 4
肺水肿	W/D	1 <sup>[13]</sup>	H	0.9%NaCl	-0.90 (-1.19, -0.61)	<0.000 01
	LW	2 <sup>[16, 17]</sup>	LMWH	0.9%NaCl	-1.18 (-1.67, -0.70)	<0.000 01
			LMWH+EGF	EGF	-0.94 (-1.33, -0.55)	<0.000 01

HR: 心率; CI: 心脏指数; MAP: 平均动脉压; PAP: 肺动脉压; LAP: 左心房压; ACT: 活化凝血时间; OI: 氧合指数; W/D: 肺湿干比=肺湿重/肺干重; LW: 肺含水量=(肺湿重-肺干重)/肺干重; H: 肝素; LMWH: 低分子肝素; R: 林格液; EGF: 表皮细胞生长因子。

示: 肝素可降低肺动脉压、抑制烧伤后 12 h、24 h 和 48 h 氧合指数下降、减轻肺水肿、降低肺含水量。

本研究还发现, 当前肝素治疗吸入性肺损伤动物实验倾向于报道动物疾病模型的构建过程以及模型评价结果, 而忽视了对研究方法的详细报道, 导致分配方法、盲法设置等过程报道不充分, 从而使潜在偏倚风险难以估计。因此, 在后续开展动物实验研究时应关注动物实验设计方法和报告形式, 参考 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具。而在研究结局指标设定和报告方面, 纳入的动物实验一般根据研究侧重点选择某个或某几个关心的结局指标, 不同研究报道的结局指标差异较大, 降低了研究结果可合并性或合并效应的参考价值。因此, 建议后续研究除侧重报告指标外, 应注意重要指标如病死率、不良反应的报告; 若是探讨肝素对吸入性肺损伤的治疗效果, 可参考设定临床关注的主要结果指标。

本次研究的局限性: ① 纳入研究的随机分组方法不明确, 可能潜在选择性偏倚; ② 未设置盲法(动物实验盲法设置主要是针对实验操作人员和结果统计人员), 可能导致某些主观性评价指标偏倚风险增大; ③ 未进行样本量估算, 部分实验样本较小, 其结果不能进行准确的总体参数推断。

当前证据表明, 吸入性肺损伤动物模型构建尚缺乏规范方法, 肝素治疗吸入性肺损伤动物可降低动物的肺动脉压和肺含水量。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需更多高质量研究予以验证。

#### 参考文献

- 1 世界卫生组织烧伤实况报道第 365 号. 2016 年 9 月. Available at: <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs365/zh/>.
- 2 柴家科. 实用烧伤外科学. 北京: 人民军医出版社, 2014: 300-310.
- 3 包校伟, 袁华, 吴忠好, 等. 烧伤治疗 5235 例回顾分析. 中国现代手术学杂志, 2015, 19(5): 379-380.
- 4 National Burn Repository, 2015 report: American Burn Association, 2015. Available at: <http://www.ameriburn.org/2015NBRAnnualReport.pdf>.
- 5 Toon MH, Maybauer MO, Greenwood JE, et al. Management of acute smoke inhalation injury. Crit Care Resusc, 2010, 12(1): 53-61.
- 6 吴斌, 田方圆, 占美, 等. 大鼠烧伤模型构建实验的系统评价. 中国循证医学杂志, 2016, 16(11): 1354-1359.
- 7 Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, et al. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. Lab Anim, 2010, 4(3): 170-175.
- 8 Hooijmans C, Rovers MM, de Vries RB, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol, 2014, 5(14): 43.
- 9 Brown M, Desai M, Traber LD, et al. Dimethylsulfoxide with heparin in the treatment of smoke inhalation injury. J Burn Care Rehabil, 1988, 9(1): 22-25.
- 10 Kimura R, Traber LD, Herndon DN, et al. Treatment of smoke-induced pulmonary injury with nebulized dimethylsulfoxide. Circ Shock, 1988, 25(4): 333-341.
- 11 Cox Jr CS, Zwischenberger JB, Traber DL, et al. Heparin improves oxygenation and minimizes barotrauma after severe smoke inhalation in an ovine model. Surg Gynecol Obstet, 1993, 176(4): 339-349.
- 12 Murakami K, McGuire R, Cox RA, et al. Heparin nebulization attenuates acute lung injury in sepsis following smoke inhalation in sheep. Shock, 2002, 18(3): 236-241.
- 13 Tasaki O, Mazingo DW, Dubick MA, et al. Effects of heparin and lisofylline on pulmonary function after smoke inhalation injury in an ovine model. Crit Care Med, 2002, 30(3): 637-643.

- 14 Murakami K, Enkhbaatar P, Shimoda K, *et al.* High-dose heparin fails to improve acute lung injury following smoke inhalation in sheep. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104(4): 349-356.
- 15 Enkhbaatar P, Cox RA, Traber LD, *et al.* Aerosolized anticoagulants ameliorate acute lung injury in sheep after exposure to burn and smoke inhalation. *Crit Care Med*, 2007, 35(12): 2805-2810.
- 16 付潇潇, 刘群. 低分子肝素对吸入性损伤大鼠肺愈合的影响. *天津医科大学学报*, 2009, 15(4): 554-556.
- 17 付潇潇, 刘群, 耿辉. 低分子肝素联合表皮细胞生长因子对吸入性损伤大鼠肺治疗效果的研究. *中华损伤与修复杂志*, 2009, 4(5): 532-537.
- 18 温丰平, 谢卫国, 蒋南红. 肝素对烧伤治疗作用的系统评价. *中华损伤与修复杂志*, 2011, 6(4): 533-542.

收稿日期: 2016-12-13 修回日期: 2017-03-20

本文编辑: 樊斯斯、张永刚