

盐酸戊乙奎醚对原位肝移植后急性肺损伤的保护效应*

司建洛¹, 宋绍团¹, 昌盛²

Protective effects of penequinine hydrochloride on acute lung injury induced by orthotopic liver transplantation

Si Jian-luo¹, Song Shao-tuan¹, Chang Sheng²

Abstract

BACKGROUND: Penequinine hydrochloride can alleviate inflammatory response and protect against cell injury, but therapeutic effects were uncertainty on acute lung injury after orthotopic liver transplantation.

OBJECTIVE: To evaluate protective efficacy of intravenous penequinine hydrochloride on acute lung injury after orthotopic liver transplantation.

METHODS: Thirty-five patients with acute lung injury after orthotopic liver transplantation were randomly assigned to 2 groups: treatment group ($n=17$) and control group ($n=18$). On the base of routine comprehensive therapy, the patients received intravenous infusion with 0.05 mg/kg penequinine hydrochloride once a day for 3 days in the treatment group or with normal saline of same volume in the control group. Plasma interleukin (IL)-8, and IL-10 were measured and index of oxygenation was calculated before and 24, 72 hours after the treatment. Length of mechanical ventilation was recorded.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the level of plasma IL-8 decreased significantly in the treatment group at 24 and 72 hours after the treatment, but the level of plasma IL-10 in the treatment group was significantly higher than that in the control group at the same time ($P < 0.05$). In the treatment group, the patients' index of oxygenation was higher and length of mechanical ventilation was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). These findings show that penequinine hydrochloride can regulate the level of inflammatory factors in patients with acute lung injury after orthotopic liver transplantation, improve arterial oxygenation and shorten the length of mechanical ventilation.

Si JL, Song ST, Chang S. Protective effects of penequinine hydrochloride on acute lung injury induced by orthotopic liver transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(18): 3255-3258.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 盐酸戊乙奎醚具有抗炎、细胞保护等作用, 其对于肝移植后急性肺损伤的治疗效果尚不明确。

目的: 验证盐酸戊乙奎醚对原位肝移植后急性肺损伤的保护效应。

方法: 纳入原位肝移植后急性肺损伤患者 35 例, 随机分为盐酸戊乙奎醚组和安慰剂对照组, 双盲法连续 3 d 每隔 24 h 在常规综合治疗的基础上静脉给予盐酸戊乙奎醚 0.05 mg/kg 或等量生理盐水注射液。以酶联免疫吸附法观察两组治疗前, 治疗后 24, 72 h 血清白细胞介素 8, 10 的质量浓度, 根据动脉血气计算氧合指数, 记录呼吸机的使用时间。

结果与结论: 与对照组相比, 盐酸戊乙奎醚组患者治疗后 24 h 和 72 h 的白细胞介素 8 质量浓度降低, 白细胞介素 10 质量浓度升高, 氧合指数升高, 呼吸机使用时间缩短(P 均 < 0.05)。提示盐酸戊乙奎醚能调控肝移植后急性肺损伤患者炎症因子的水平, 改善动脉氧合, 缩短呼吸机的使用时间。

关键词: 盐酸戊乙奎醚; 原位肝移植; 急性肺损伤; 白细胞介素 8; 白细胞介素 10

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.18.007

司建洛, 宋绍团, 昌盛. 盐酸戊乙奎醚对原位肝移植后急性肺损伤的保护效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(18):3255-3258. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

肝移植由于创伤、低血压、内环境紊乱、移植肝缺血再灌注损伤等病理因素, 可导致全身炎症反应综合征, 继而引发肝移植后急性肺损伤。对肝移植后急性肺损伤的防治直接关系到手术的成败和患者的安危。盐酸戊乙奎醚是国内自行研制的新型选择性莨菪类药物, 文献报道在呼吸系统疾病的治疗中具有改善微循环, 减少炎症因子渗出, 抑制花生四烯酸代谢产物的产生, 减轻炎症反应的作用^[1], 但对于肝移植后发生急性肺损伤的患者是否也具有保护

效应尚不清楚。因此, 本文通过观察盐酸戊乙奎醚对于肝移植后急性肺损伤患者炎症因子和肺功能的影响, 评价盐酸戊乙奎醚对肝移植后急性肺损伤的保护效应。

1 对象和方法

设计: 前瞻、随机、双盲、对照、平行分组试验。

时间及地点: 于2009-02/2010-09在河南科技大学第一附属医院ICU病区完成。

对象: 纳入原位肝移植后急性肺损伤患者 35 例, 年龄 16~62 岁。

¹Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China; ²Institute of Organic Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Si Jian-luo★, Master, Attending physician, Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China
jianluo_si@sina.com

Received: 2010-11-20
Accepted: 2011-01-24

¹ 河南科技大学第一附属医院麻醉科, 河南省洛阳市 471003; ² 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所, 湖北省武汉市 430030

司建洛★, 男, 1972 年生, 河南省洛阳市人, 汉族, 2004 年首都医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事围术期器官保护的研究。
jianluo_si@sina.com

中图分类号: R617
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2011)18-03255-04

收稿日期: 2010-11-20
修回日期: 2011-01-24
(20101120007/G·Z)

纳入标准: ①男女不限。②全身麻醉下行原位肝移植术毕入住ICU。③按照1999年中华医学会呼吸病学分会制定的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断标准, 肝移植后出现急性肺损伤的患者。④对治疗及试验方案知情同意的患者。

排除标准: 合并多器官功能不全或未行呼吸机支持治疗的轻症病例。

药物、试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
盐酸戊乙奎醚(批号: 090102, 1 mg/支)	成都力思特制药股份公司
酶联免疫试剂盒(批号: 20090124)	北京普尔伟业生物科技有限公司
血气分析仪(Bayer348 型)	美国

方法:

分组: 35例患者按随机数字表法分为2组, 盐酸戊乙奎醚组17例, 对照组18例。

给药方案: 在抗感染、营养支持、调节液体出入量、机械通气治疗的基础上, 由不参与临床观察的医师, 根据随机分组号将外观一致的无色透明溶液盐酸戊乙奎醚0.05 mg/kg或等量生理盐水连续3 d每隔24 h静脉注射给患者。

指标检测: 两组患者分别在治疗前、治疗后24, 72 h抽取动脉血3 mL, 离心(3 000 r/min, 10 min)后分离血清, -70 °C冷冻保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定白细胞介素8, 10的质量浓度; 用血气分析仪监测各时点动脉血气, 计算各时点氧合指数: 氧合指数=动脉氧分压/吸入氧浓度; 记录2组患者呼吸机的使用时间。

主要观察指标: ①两组患者不同时点白细胞介素8, 10的质量浓度。②两组患者氧合指数及呼吸机使用时间。

统计学分析: 由第一作者采用SPSS 10.0统计软件行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 不同时点比较采用单因素方差分析, 组间比较行成组 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析, 纳入35例原位肝移植后急性肺损伤患者, 所有病例均顺利完成实验, 病情好转后转出ICU, 无死亡或中途退出病例。

2.2 两组基线资料比较 盐酸戊乙奎醚组男14例, 女3例, 年龄(46.3±7.7)岁, 体质指数(22.1±2.2) kg/m², 原发基础疾病: 肝硬化失代偿13例, 肝癌4例。对照组男15例, 女3例, 年龄(44.5±8.3)岁, 体质指数(21.6±1.9) kg/m², 原发基础疾病: 肝硬化失代偿14例,

肝癌4例。两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.3 两组各时点白细胞介素8, 10质量浓度比较 见表1。

表1 两组患者不同时点白细胞介素8, 10质量浓度比较
Table 1 Comparison of concentration of interleukin (IL)-8 and IL-10 between two groups at different time (x±s, µg/L)

Group	IL-8			F	P
	Before treatment	24 h after treatment	72 h after treatment		
Control (n=18)	2.03±0.23	1.60±0.19 ^b	1.68±0.19 ^b	22.160	0.000
Treatment (n=17)	1.99±0.27	1.02±0.26 ^{ab}	0.82±0.23 ^{ab}	75.367	0.000
<i>t</i>	0.391	7.359	12.002		
<i>P</i>	0.699	0.000	0.000		

Group	IL-10			F	P
	Before treatment	24 h after treatment	72 h after treatment		
Control (n=18)	13.28±2.21	13.61±2.09	14.28±1.81	1.115	0.336
Treatment (n=17)	12.88±1.90	15.23±1.72 ^{ab}	16.94±2.27 ^{ab}	8.564	0.001
<i>t</i>	0.565	-2.505	-2.430		
<i>P</i>	0.576	0.017	0.021		

^a $P < 0.05$, vs. control group; ^b $P < 0.05$, vs. before treatment

表1可见, 与治疗前相比, 两组患者治疗后24, 72 h血清白细胞介素8的质量浓度均下降($P < 0.05$), 盐酸戊乙奎醚组低于对照组($P < 0.05$)。

盐酸戊乙奎醚组患者治疗后24, 72 h血清白细胞介素10的质量浓度高于治疗前($P < 0.05$), 并且高于对照组($P < 0.05$)。

2.4 两组各时点氧合指数及呼吸机使用时间比较 盐酸戊乙奎醚组治疗后24, 72 h氧合指数显著高于对照组($P < 0.05$), 见表2。盐酸戊乙奎醚组呼吸机的使用时间短于对照组[(5.2±1.1), (8.5±2.3) d, $P < 0.05$]。

表2 两组患者不同时点氧合指数比较
Table 2 Comparison of index of oxygenation between the two groups (x±s, mm Hg)

Group	<i>n</i>	Before treatment	24 h after treatment	72 h after treatment
Control	18	262±32	311±41	337±48
Treatment	17	265±36	387±49 ^a	405±51 ^a

1 mm Hg = 0.133 kPa; ^a $P < 0.05$, vs. control group

2.5 不良事件 21例患者出现面红, 18例皮肤干燥, 因所有患者均留置尿管, 未发生尿潴留。2例出现烦躁, 均发生在停药后第2天, 未特殊处理, 自行缓解。

3 讨论

3.1 相关知识点及本文结果分析 肝移植后急性肺损伤的病理特点包括: ①非心源性高通透性肺水肿, 表现为弥漫性肺毛细血管内皮损伤, 通透性增加, 肺间质或肺泡水肿, 伴随肺透明膜形成。②肺泡表面活性物质丢失, 肺泡萎陷不张, 分流增加。③肺顺应性降低, 通气及换气功能障碍, 出现进行性呼吸困难和顽固低氧血症。④由于缺氧、酸中毒、内毒素及血管活性物质的作用, 引起肺小动脉痉挛收缩, 肺循环阻力增加。如果不进行积极有效的治疗, 可能发展成为急性呼吸窘迫综合征。

肝移植后急性肺损伤的发生机制尚不完全明了, 可能既与致病因子(失血、感染、机械通气、缺血再灌注损伤等)直接刺激有关^[2-3], 也与机体免疫细胞继发释放的炎性因子失衡, 炎症反应失控有关。尤其是后者的破坏远比前者产生的损伤更加严重。这是因为在致病因子初始打击下, 宿主的免疫细胞释放的炎性因子互相诱导, 趋化效应细胞渗透浸润到肺组织并且正反馈地调节核因子 κ B的活性, 启动一系列基因转录表达, 诱发炎性细胞的激活和炎性递质(炎性细胞因子、氧自由基、溶酶体酶、组织蛋白酶G等)瀑布式释放, 产生级联放大的炎性损伤, 从而形成多重打击^[4-5]。另外, 移植肝缺血再灌注损伤还能使血管内皮细胞大量表达黏附分子, 趋化中性粒细胞和巨噬细胞、血小板等黏附聚集于血管内皮, 加之高凝状态, 形成的微血栓阻塞血管, 降低组织灌流, 加重微循环障碍。因此, 调控炎性因子平衡, 改善微循环障碍对肝移植术后肺保护具有重要意义^[6-7]。

在炎症反应的网络中, 促炎性细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1, 6, 8等)水平可以反映炎症反应的强度, 其中白细胞介素8由肺泡巨噬细胞产生, 在趋化中性粒细胞游走出血管并聚集于炎症部位的过程中发挥重要作用, 并可引起中性粒细胞脱颗粒, 发生呼吸爆破, 产生弹性蛋白酶, 致使肺组织损伤。白细胞介素10则是抗炎性细胞因子, 主要由单核、巨噬细胞产生, 能抑制巨噬细胞活性, 阻止促炎性细胞因子释放, 下调炎症水平^[8]。本文中, 盐酸戊乙奎醚组患者治疗后24 h和72 h, 白细胞介素8的水平显著低于对照组, 白细胞介素10的水平显著高于对照组, 提示盐酸戊乙奎醚能调节炎性因子的平衡, 抑制炎症反应; 盐酸戊乙奎醚组氧合指数显著高于对照组, 呼吸机的使用时间显著短于对照组, 表明盐酸戊乙奎醚可在一定程度上减轻肝移植后急性肺损伤。这与魏昌伟等^[9]的观察结果是一致的。

盐酸戊乙奎醚可能通过多种途径发挥肺保护作用: ①通过胆碱能抗炎通路调控炎症反应。胆碱能抗炎通路是指迷走神经传出纤维在各种刺激因素作用下, 传出冲

动增加, 促使主要递质乙酰胆碱大量释放, 从而抑制网状内皮系统巨噬细胞活化, 阻止某些细胞因子的生成和释放, 抑制局部或全身的炎症反应, 这是近年新发现的神经免疫抗炎机制^[10-11]。以往对盐酸戊乙奎醚的认识局限于它所表现出来的中枢和外周神经抗胆碱效应, 但却忽略了机体维持内环境稳定的调节作用。越来越多的证据表明, 其抗胆碱效应可能引发机体对自主神经系统功能的重新调定, 从而维持交感和副交感神经张力之间的平衡, 正如传统认为盐酸戊乙奎醚对心肌M2受体无阻断作用, 但近年发现其对心率具有双向调节作用^[12]。炎症反应时, 常伴随交感神经兴奋, 盐酸戊乙奎醚可使迷走神经张力上调或负反馈地增加乙酰胆碱的合成和释放(通过调节乙酰胆碱酯酶和乙酰胆碱转移酶的活性), 乙酰胆碱与巨噬细胞上的N受体 α 7亚单位(α 7nAChR)相互作用, 能抑制细胞因子的合成和释放, 使巨噬细胞失活, 从而发挥抗炎效应(盐酸戊乙奎醚主要阻断M1、M3受体和中枢的N受体, 但对外周的N受体无明显阻断作用)^[13-15]。关于体液机制研究较多, 一般认为盐酸戊乙奎醚通过抑制外周血单核细胞Toll样受体4(TLR4)或下调核因子 κ B表达, 抑制下游炎症因子水平, 从而减轻肝移植围术期的炎症反应^[16-18]。②盐酸戊乙奎醚能解除微血管痉挛, 改善肺微循环障碍, 扩张支气管, 增加通气量, 减少肺组织中细胞间黏附分子1的表达, 减少肺毛细血管壁通透性^[19-20]。③抑制胃酸分泌, 改善黏膜微循环, 减少肠黏膜屏障功能的损害, 防止肠道细菌毒素移位^[21]。

3.2 文章的偏倚或不足 ①盐酸戊乙奎醚对肝移植后急性肺损伤的治疗作用可能存在剂量依赖关系, 不同剂量的盐酸戊乙奎醚可能对机体产生不同的药理作用。比如在全身麻醉前用药常采用0.01~0.02 mg/kg, 目的主要是为了减少呼吸道分泌物, 而在解救中、重度有机磷中度和防止体外循环引起的全身炎症反应综合征时, 常需更大剂量的盐酸戊乙奎醚方可显效, 因而推测由于非神经性乙酰胆碱系统在人体分布广泛, 各器官对药物敏感度不一, 不同剂量对机体作用的受体存在差异, 因而表现出不同的药理活性。但囿于病材所限, 及患者经济负担等原因, 憾未进行不同剂量盐酸戊乙奎醚治疗作用的比较。②盐酸戊乙奎醚的应用的具体时机、持续时间、不良反应的防治等均需要通过多中心、大样本的临床实验来进一步研究。

3.3 提供临床借鉴的意义 目前肝移植后急性肺损伤的治疗主张多种综合措施联合应用, 包括抗感染、抗排斥、器官支持、液体管理、营养代谢支持等, 但从发病机制的角度, 调节机体炎症反应是可行的治疗路径, 而盐酸戊乙奎醚通过免疫系统表现出调节炎症反应的药理特点, 使其可能成为综合治疗策略的方案之一。

综上所述, 盐酸戊乙奎醚能调节肝移植术后急性肺

损伤促炎性细胞因子与抗炎性细胞因子的平衡, 减轻肺组织损伤, 改善动脉氧合功能, 缩短呼吸机的使用时间, 具有一定程度的肺保护作用。

4 参考文献

- [1] Han JY, Cao FS, Wang YT, et al. Zhonghua Jizhen Yixue Zazhi. 2005;14(2): 173-174.
韩继媛, 曹锋生, 王一镡, 等. 长托宁的临床应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(2): 173-174.
- [2] Ren R, Du CY, Li QG, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(18): 3539-3542.
任锐, 杜成友, 李乾国, 等. 肝移植后急性肺损伤26例危险因素分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(18): 3539-3542.
- [3] Wu RJ, Shi BY, Li B, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;11(8): 1439-1442.
武若君, 石炳毅, 李彬, 等. 肝移植术后急性肺损伤的特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(8): 1439-1442.
- [4] Wen XY, Kong HY, Zhu SM, et al. Plasma levels of tumor necrotic factor-alpha and interleukin-6,-8 during orthotopic liver transplantation and their relations to postoperative pulmonary complications. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004;3(1):38-41.
- [5] Baia CE, Abdala E, Massarollo P, et al. Inflammatory cytokines during liver transplantation: prospective randomized trial comparing conventional and piggyback techniques. Hepatogastroenterology. 2009;56(94-95):1445-1451.
- [6] Ward PA. Acute lung injury: how the lung inflammatory response works. Eur Respir J. 2003;22(S44):22-23.
- [7] Uhlmann D, Armann B, Gaebel G, et al. Endothelin A receptor blockade reduces hepatic ischemia/reperfusion injury after warm ischemia in a pig model. J Gastrointest Surg. 2003;7(3):331-339.
- [8] Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, et al. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. Ann Thorac Surg. 2003;76(1):117-123.
- [9] Wei CW, Liu xz, Xie EY, et al. Guangdong Yixue. 2010;31(13): 1688-1690.
魏昌伟, 刘秀珍, 解恩宇, 等. 盐酸戊乙奎醚对肝移植患者术中肺功能的保护作用[J]. 广东医学, 2010, 31(13): 1688-1690.
- [10] Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. J Intern Med. 2011;269(1):45-53.
- [11] Xiong J, Xue FS, Yuan YJ, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway: a possible approach to protect against myocardial ischemia reperfusion injury. Chin Med J. 2010;123(19): 2720-2726.
- [12] Lin DW, Jian XD. Zhongguo Gongye Yixue Zazhi. 2008;21(1): 60-62.
林大伟, 菅向东. 新型选择性抗胆碱药长托宁的临床应用研究进展[J]. 中国工业医学杂志, 2008,21(1): 60-62.
- [13] Yao YM, Lv Y. Jiangsu Daxue Xuebao. 2009;19(2): 93-96.
姚咏明, 吕艺. 胆碱能抗炎通路的调节作用与应用价值[J]. 江苏大学学报, 2009,19(2): 93-96.
- [14] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. J Clin Invest. 2007;117(2):289-296.
- [15] Du ZH, Li JG, Wang YL, et al. Zhonghua Mazuixue Zazhi. 2006; 26(1): 53-56.
杜朝晖, 李建国, 王焱林, 等. 电刺激迷走神经对败血症大鼠肝脏的保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2006,26(1): 53-56.
- [16] Dong L, Li SR, Han SJ, et al. Linchuang Mazuixue Zazhi. 2008; 24(9):750-753.
董兰, 李树人, 韩署君, 等. 盐酸戊乙奎醚对肝移植患者围术期白细胞介素-8及核因子-kB的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(9): 750-753.
- [17] Li BQ, Sun HC, Nie SN, et al. Effect of penehyclidine hydrochloride on patients with acute lung injury and its mechanisms. Chin J Traumatol. 2010;13(6):329-335.
- [18] Fujii T, Watanabe Y, Inoue T, et al. Upregulation of mRNA encoding the M5 muscarinic acetylcholine receptor in human T- and B-lymphocytes during immunological responses. Neurochem Res. 2003;28(3-4):423-429.
- [19] Chen Y, Zhang JS, Qiao L, et al. Zhongguo Jijiu Yixue. 2006; 26(11): 843-845.
陈彦, 张劲松, 乔莉, 等. 长托宁对缺血/再灌注大鼠肺脏ICAM-1表达的影响[J]. 中国急救医学, 2006, 26(11): 843-845.
- [20] Phillips JK, Hickey H, Hill CE. Heterogeneity in mechanisms underlying vasodilatory responses in small arteries of the rat hepatic mesentery. Auton Neurosci. 2000;83(3):159-170.
- [21] Sun YJ, Chen WM, Cao HJ, et al. Zhonghua Mazuixue Zazhi. 2007; 27(12): 1097-1099.
孙莹杰, 陈卫民, 曹惠鹏, 等. 盐酸戊乙奎醚对围体外循环期大鼠肠粘膜屏障功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(12): 1097-1099.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 实验设计、实施、评估均由本文作者共同完成, 所有作者均经过正规培训, 双盲法评估。

利益冲突: 本课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 试验得到河南科技大学第一附属医院伦理委员会批准, 患者及其家属签订知情同意书。

本文创新性: 通过 PUBMED 检索近 10 年的文献, 其中 70% 为近 5 年文献, 包括动物和临床试验, 盐酸戊乙奎醚是国内自行研制的新型选择性茛菪类化合物, 在呼吸系统疾病的治疗中具有改善微循环, 减少炎症因子渗出, 抑制花生四烯酸代谢产物的产生, 减轻炎症反应的作用, 但对于肝移植后发生急性肺损伤的患者是否也具有保护效应尚不清楚。文章通过随机、对照、双盲、平行分组的方法, 对比发现盐酸戊乙奎醚能调节肝移植后急性肺损伤促炎性细胞因子与抗炎性细胞因子的平衡, 减轻肺损伤。对其可能的治疗机制, 作者认为神经免疫抗炎机制-胆碱能抗炎通路发挥了一定作用。创新性特点如下: ①前瞻性临床研究。②较大剂量的药物干预。③动态评估干预效果。