

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.052

高氧在临床应用中的研究进展*

王晓霞¹ 张泽信¹ 杨湾湾¹ 张二飞² 邵甜¹ 侯立朝^{1△}

(1 第四军医大学第一附属医院西京医院麻醉科 陕西 西安 710032;

2 延安大学第一附属医院麻醉科 陕西 延安 716000)

摘要:氧气是人类赖以生存的物质,是人体进行新陈代谢的关键,是人体生命活动的第一需要。在人类没有发现氧气之前,其对人类生存的重要性并不为人类所知。随着人类发现氧气并意识到其对人类生存的重要性之后,人类对氧气的研究越来越深入。起初,吸入高浓度氧仅用来治疗低氧血症等呼吸相关疾病,而后,氧气发展成为临床常用的一种辅助治疗手段,可用于多个科室多种疾病的辅助治疗。本研究小组通过动物实验发现高浓度氧吸入可明显降低脓毒症小鼠的病死率,并可以改善其组织病理,炎症细胞因子等的表达变化,也可以改善脑缺血再灌注小鼠的脑梗死面积及行为学表现等。本文主要概括了高浓度氧吸入对于全身各系统的影响作用并重点阐述了高浓度氧吸入对于脓毒症以及组织缺血再灌注的治疗作用。

关键词:高浓度氧;临床应用;脓毒症;缺血再灌注

中图分类号:R459.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)13-2586-04

The Research Progress of Clinical Application of High Oxygen*

WANG Xiao-xia¹, ZHANG Ze-xin¹, YANG Wan-wan¹, ZHANG Er-fei², SHAO Tian¹, HOU Li-chao^{1△}

(1 The anesthesiology of Xi Jing hospital, the first affiliated hospital of the fourth military medical university Xi'an 710032 China;

2 The anesthesiology of the first affiliated hospital of the Yan'an university Yan'an 716000 China)

ABSTRACT: Oxygen is material for human beings and the key substance in the human body metabolism, is the first need for the survival of the human beings. Before humans have not found oxygen, the importance of oxygen for human beings have not be known. With the discovery of oxygen and the importance to human survival, more and more study on oxygen developed gradually and someone of them are getting deeper. Initially, the inhalation of high-concentrations oxygen only used to treat respiratory diseases such as hypoxemia, and then, the oxygen used almost all of the departments as an important adjunct treatment. Our research team found that high-concentrations oxygen inhalation can protects against ZY-induced sterile sepsis via regulating inflammatory cytokines and antioxidant system in mice and may improve brain cerebral ischemia-reperfusion in mice infarct size and neurobehavioral manifestation and so on. This article summarizes the influence of high-concentrations oxygen inhalation for the whole body system and focuses on the protective effect on sepsis and tissue ischemia reperfusion.

Key words: High concentration of oxygen; Clinical application; Sepsis; Ischemia reperfusion

Chinese Library Classification(CLC): R459.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2586-04

前言

人类从发现氧气的存在到广泛应用于临床经过了漫长的历史过程。1771年,人类在实验室中发现氧气的存在;1798年 Thomas Beddoes 首次用氧气和一氧化氮治疗哮喘;到20世纪,氧气已经广泛应用于临床,其可参与治疗的疾病已不再局限于呼吸系统疾病^[1]。氧气之于人类的重要性已不言而喻。本文简要概述了高氧吸入对于各系统的作用及在临床应用上的研究进展及可能机制。

1 氧气的作用

氧气是人类一切活动的基础,是机体生长发育和生命活动

的动力。氧气对于维持生命活动是不可或缺的。没有氧气,人体组织器官的新陈代谢就会发生障碍,进而导致细胞的损伤,产生严重疾病甚至死亡。人类生命极限中,缺乏食物可存活数十天,无水则1周左右,而在无氧的环境中只要数分钟即可导致死亡。

吸氧可增加血氧分压,增加氧气向组织的转运和释放;维持正常血细胞比容;降低肺动脉压力,预防肺动脉高压的形成;增强右心室的功能;预防肺心病或其进展。对于慢性呼吸衰竭,睡眠性呼吸障碍的患者,长期氧疗可产生明显的效应:提高认知功能;提高睡眠效率;提高运动耐量;减少住院天数及住院费用;增加生活质量;提高生存率^[2,3]。氧气之于人体所发挥的作用是无可替代的。高于常规浓度的氧气的吸入对于人类某些疾病

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81171839)

作者简介:王晓霞(1988-),女,研究生,主要研究方向:重症机制及防治研究,电话:18392135157, Email:wangxiaoxiaer@126.com

△通讯作者:侯立朝, E-mail:houl2001@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2013-11-22 接受日期:2013-12-25)

也有一定的治疗作用或辅助治疗作用,本文以下概述高浓度氧对于人体各系统的影响及其可能机制。

1.1 高氧对内分泌系统的影响

对内分泌系统的影响方面,Bickford PC 的体外研究发现高氧能够减弱异丙肾上腺素对小脑的浦肯野神经细胞氨基丁酸的增强反应,在纹状体,高氧能够减弱氧化震颤素刺激多巴胺的释放反应,并同时伴随有羟自由基水平的增加,说明这种改变是增强的氧化应激的结果。并且高氧对于 β 肾上腺素能受体及毒蕈碱型受体的功能有时间依赖效应^[4]。

1.2 高氧对免疫系统的影响

在对免疫系统的影响方面,Svec 等认为高氧可调节免疫反应,可减少 $CD4^+$ 细胞的存活。高氧刺激后 88 小时,Foxp3 的增殖和表达下降,高氧刺激 16 h 不会引起体内免疫 T 细胞的明显变化,随着暴露时间的延长,高氧可能会影响非刺激 T 细胞亚群^[5]。在高氧的环境中,吞噬细胞以及巨噬细胞所产生的细胞因子的数量下降,中性粒细胞迁移至高氧分压处,辅助性 T 细胞与细胞毒性 T 细胞的比率以及组织分布发生改变^[6]。在受到不同的刺激时,大量的肺细胞会产生白血病抑制因子,其会引起肺泡灌洗液的增加以及 B 淋巴细胞的激活,100 % O_2 处理后,IL-6 所介导的 B 淋巴细胞的增生会减少支气管肺泡的蛋白渗出^[7]。高氧暴露可导致中性粒细胞聚集于肺泡腔,肺泡灌洗液中白蛋白增加以及肺组织重量的增加^[8]。高氧暴露 48 h 后,大鼠肺泡巨噬细胞的数量下降,且在肺泡灌洗液中可发现多形核白细胞,暴露时间持续至 65 h 后,细胞数量的改变更为明显。高氧暴露 24 h 和 48 h 后培养肺泡巨噬细胞 30 min,其对金黄色葡萄球菌的吞噬百分比并没有改变,氧暴露 48 h 后培养肺泡巨噬细胞 120 min 后,其杀菌活性有轻微的下降^[9]。

1.3 高氧对运动系统的影响

高氧对神经肌肉兴奋性的影响:高氧诱导氧化应激的表现形式在于脂质过氧化以及抗氧化反应的血液标记物的改变上。高氧增加了复合诱发肌电位的波幅(M 波),增加了霍夫曼反射振幅,而神经肌肉传导时间和霍夫曼反射潜伏期缩短。高氧有利于肌肉细胞膜的兴奋性,神经传导和脊髓反射^[10]。Jammes 的研究也发现,健康成人志愿者吸 1.15-2.7 个大气压,其神经肌肉传导时间缩短而复合肌肉动作电位的振幅增加^[11]。Al Hadi H 等认为高压氧(2.4 ATA,97 % O_2 ,90 min)、高压(2.4 ATA,8.8 % O_2 ,90 min)及常压高浓度氧(1 ATA,95 % O_2 ,90 min)显著降低正常氧含量条件下 RANKL 诱导的破骨细胞形成和骨吸收。另外,他们认为高压氧比单独高氧或高压具有更显著的抗破骨细胞的作用,还可以直接抑制破骨细胞形成,而这是许多溶骨性骨骼疾病的标志^[12]。Hatzenikolaou 的研究显示常压高浓度氧对心肌和横纹肌纤维有细胞毒性作用^[13]。

1.4 高氧对血流动力学的影响

高氧对血流动力学的影响方面,Harten JM 等发现冠脉搭桥术后,常压高氧可引起明显的血流动力学的变化,心脏指数下降到 10.6 %,心率下降 4.0 %,全身血管阻力指数增加 24.1 %,心搏指数或平均动脉压则没有显著改变。当减少 FIO_2 从 1.0 到基线 FIO_2 ,之前变化的心率和全身血管阻力有显著逆转,表现为心率增加 1.8 %,全身血管阻力指数下降 16.1 %,平均动脉

压下降 7.6 %,而心输出量没有恢复到基线水平^[14]。

1.5 高氧对凝血系统的影响

在对凝血系统的影响方面,常压高氧复合组织纤溶酶原激活物治疗比单独使用组织纤溶酶原激活物治疗,能明显降低其治疗相关的死亡率,脑水肿,出血以及降低基质金属蛋白酶 9 的表达^[15]。在体研究发现,体内高表达基质金属蛋白酶 9 的脑中风患者在用 tPA 治疗后更有可能引起脑出血性并发症^[16]。动物研究也已证实基质金属蛋白酶 9 与 tPA 所引起的出血有相关性^[17]。对于体外膜肺过程中,高浓度氧激活血小板和凝血系统这一观点,Arnold 等认为严重低氧血症的新生儿应用体外膜肺时凝血系统被激活和消耗,并发体外膜肺后,V 和 VIII 因子比其他因子下降显著,原因之一是预充液中所含血浆陈旧,上述半衰期短的凝血因子失活;更重要的是体外膜肺时凝血激活,V 和 VIII 因子比其他因子消耗大^[18]。

1.6 高氧对其他方面的影响

线粒体是细胞能量的主要来源,大脑消耗的 90 % O_2 是通过线粒体氧化磷酸化来产生 ATP。氧供应不足或者线粒体功能障碍所导致的异常的细胞能量代谢可能导致神经功能、可塑性以及大脑神经回路的改变,这些改变可能与精神分裂症的认知和行为异常有关^[19]。Bloch 以门诊和社区的精神分裂症患者为研究对象,待患者入睡后给予 40 % O_2 及空气的吸入治疗,持续四周之后发现高浓度氧吸入组患者的症状评分及神经心理学测试的记忆力和注意力都明显好于对照组。但文章也提到两组尽管有统计学意义,但作用较小,而且病人主要是慢性及病情较重的患者,所以这目前仅是一个概念证明,常压高浓度氧应该用于病情较轻及初期阶段的患者^[20]。另外,高浓度氧吸入可用于丛集性头痛的急性治疗。丛集性头痛是一种大脑血管性疾病而不是脑组织本身的疾病^[21]。有趣的是,不同的氧浓度可能会影响鲑鱼皮的颜色^[22]。

2 氧气治疗的方式及途径

临床上根据给氧浓度分为低浓度氧疗和高浓度氧疗;吸入氧浓度的计算公式是 $21 \% + 4 \times$ 氧流量。根据给氧压力分为常压高浓度氧治疗和高压氧治疗。高浓度氧治疗是指吸入空气中的氧浓度高于 50 %。高压氧治疗是在高于一个大气压的环境里吸入纯氧的治疗方法。

氧气给予的途径分为两种。第一给氧途径,即吸入性给氧途径:(1)鼻塞和鼻导管吸氧法,最常见的吸氧方式。Gotera 的研究发现也许加热、加湿的高流量鼻导管氧气疗法(HFNC)更适用于成年人。加热、加湿的高流量鼻导管氧气疗法有多项生理作用:冲刷咽死腔;降低鼻咽阻力;产生有效的呼气末正压效应;黏液纤毛清除功能;对病人来说更湿润更舒适更易耐受以及更易控制吸入氧浓度^[23]。(2)面罩吸氧法。相比较与鼻导管吸氧,可减少鼻部并发症,增加舒适感。(3)经气管导管吸氧法和机械通气给氧法,适用于病情危重的患者。这些方法具有两个特点:一是都必须经过肺部进行气体交换,方能使氧分子由肺泡进入血液;二是都必须通过循环血液中还原型血红蛋白携带氧到达缺氧的组织细胞。因此,一旦肺部存在严重疾病,影响到氧的弥散,或者患者处于严重贫血状态或急性中毒使还原型血红蛋白水平急剧下降时,这一途径的氧疗效果就会明显下降。

甚至无效,结果导致患者脑、心等重要脏器缺氧,造成严重的不可逆损害,甚至死亡。

第二条给氧途径是把富含大量物理溶解状态氧的生理盐水或葡萄糖通过静脉输液的方式输送到患者血液中^[24]。在临床上静脉输氧已试用于治疗急性心肌缺血、严重颅脑损伤、休克以及窒息等多种缺氧性疾病,并取得较好疗效。在一例用高氧液治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究发现,高氧液的输入可以有效的改善急性呼吸窘迫综合征和其他感染性疾病所致的低氧血症,其途径和优势在于氧气可以不必经过病变的肺组织而直接进入血液,从而直接向缺氧的组织细胞供氧,改善细胞能量代谢^[25]。

3 高氧的临床应用研究进展及其可能机制

3.1 高氧对脓毒症的影响

脓毒症是由感染所引起的以全身炎性反应为主的综合征,严重时会引起全身多器官功能障碍。Barth 等首先利用猪腹膜炎模型证实,早期高氧吸入可以明显改善组织器官功能障碍,减少组织细胞凋亡,但并不会影响动物的肺功能或者造成体内氧化应激^[26]。之后,高氧对脓毒症的保护作用得到了进一步的证实,我们发现高氧可明显降低酵母多糖所致脓毒症小鼠的死亡率,且其最佳作用时间为造模后的 4 h,12 h 各给予高浓度氧处理 2 h 或 3 h 的治疗。机制方面可能与氧自由基,肾上腺素能抗炎通路,胆碱能抗炎通路有关^[27-30]。脓毒症所引起的是全身性的免疫炎性反应,甚至会引起全身多脏器的功能衰竭。高氧治疗明显提高脓毒症小鼠的生存率,很好的证明了上述高氧对于全身各系统的积极作用。虽然具体的机制还需进一步的探索,但目前我们已经为脓毒症的临床治疗提供了新的思路。

3.2 高氧对组织器官缺血再灌注的影响

由于脑缺血的危害性极大,科学家们对脑缺血再灌注进行了大量的研究。Fujita 的研究发现,在脑缺血再灌注的急性期,脑和血液中丙二醛,高迁移率组蛋白 1,细胞间粘附分子是受到抑制的。再灌注后立即给予 100 % 氧气吸入,可以抑制氧化应激和早期炎症反应^[31]。在 MCAO 脑缺血模型的研究中高浓度氧预处理可降低神经缺陷评分及脑梗死面积,增加皮层下的谷氨酸的表达,上调亲代谢性谷氨酸受体 I 和 II 的表达^[32]。Labruto 等报道,高氧预处理 60 min 可通过激活 TNF α 受体,减少心肌梗死面积,从而对心肌缺血再灌注损伤产生保护作用^[33]。常压高氧能明显减少脑梗死容积,可减少 3-硝基酪氨酸的生成,其神经保护作用可能与减少或延迟神经型一氧化氮合酶释放一氧化氮有关^[34]。另有研究显示,早期供氧对缺血性休克造成的肾损伤有明确的疗效:12-48 h 的常压高氧治疗可改善体内的缺氧体征,改善肾功能。12-24 h 的常压高氧治疗提高肾脏皮质和髓质的一氧化氮的生物利用度。尽管常压高氧可引起活性氧簇的激活,早期供氧强制性的恢复失血性休克所引起的缺血性肾损伤^[35]。动物研究已经证实高氧吸入可以减轻缺血再灌注所引起的组织器官的损伤,临床上能否起到有效的保护作用,还需要更深入的机制研究及临床试验去证明。

4 总结

氧气之于生命是不可或缺的,其在组织器官新陈代谢中发

挥着重要的作用。氧气可以参与机体几乎所有的生命活动。虽然超过一定压力和时间的氧气吸入可能会引起氧中毒,但随着研究的深入,我们会找到应用高浓度氧治疗疾病的最佳吸氧方案,我们希望在基础研究中高浓度氧对疾病的有效治疗作用能尽早应用于临床,为更多的患者带来福音。

致谢:衷心感谢国家自然科学基金委的支持。

参 考 文 献 (References)

- [1] Heffner JE. The story of oxygen [J]. *Respir Care*, 2013, 58(1):18-31
- [2] Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, et al. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(1):6-17
- [3] Goldbart J, Yohannes AM, Woolrych R, et al. 'It is not going to change his life but it has picked him up': a qualitative study of perspectives on long term oxygen therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2013, 11(1):124
- [4] Bickford PC, Chadman K, Williams B, et al. Effect of normobaric hyperoxia on two indexes of synaptic function in Fisher 344 rats [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26(7-8):817-824
- [5] Svec P, Vásgárhelyi B, Cizmár A, et al. Resistance of human regulatory Foxp3+ T cells to normobaric hyperoxia exposure under resting and stimulating conditions [J]. *Scand J Immunol*, 2011, 73(3):215-221
- [6] Bitterman N, Lahat N, Rosenwald T, et al. Effect of hyperbaric oxygen on tissue distribution of mononuclear cell subsets in the rat [J]. *J Appl Physiol*, 1994, 77:2355-2359
- [7] Wang J, Chen Q, Corne J, et al. Pulmonary expression of leukemia inhibitory factor induces B cell hyperplasia and confers protection in hyperoxia [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33):31226-31232
- [8] Moores HK, Beehler CJ, Hanley ME, et al. Xanthine oxidase promotes neutrophil sequestration but not injury in hyperoxic lungs [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1994, 76(2):941-945
- [9] Jacquet B, Gougerot-Pocidalo MA. Functional activities of alveolar macrophages in rat exposed to hyperoxia (normobaric O₂) [J]. *Ann Immunol (Paris)*, 1983, 134C(1):93-104
- [10] Brerrow-Saby C, Delliaux S, Steinberg JG, et al. The changes in neuromuscular excitability with normobaric hyperoxia in humans [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(1):153-159
- [11] Jammes Y, Arbogast S, Faucher M, et al. Hyperbaric hyperoxia induces a neuromuscular hyperexcitability: assessment of a reduced response in elite oxygen divers [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2003, 23(3):149-154
- [12] Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW, et al. Hyperbaric oxygen therapy suppresses osteoclast formation and bone resorption [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(11):1839-1844
- [13] Hatzinikolaou KP, Giala MM, Paradelis AG, et al. Ultrastructural changes of the myocardial and striated muscle following a challenge of normobaric hyperoxia: the protective effects of alpha-tocopherol [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1995, 17(8):509-518
- [14] Yuan Z, Liu W, Liu B et al. Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats [J]. *Brain Res*, 2010, 17(1352):248-254
- [15] Liu W, Hendren J, Qin XJ, et al. Normobaric hyperoxia reduces the neurovascular complications associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a rat model of focal cerebral ischemia [J].

- Stroke, 2009, 40(7):2526-2531
- [16] Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemor-rhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2004, 35:1671-1676
- [17] Murata Y, Rosell A, Scannevin RH, et al. Extension of the thrombolytic time window with minocycline in experimental stroke [J]. Stroke, 2008, 39:3372-3377
- [18] Arnold P, Jackson S, Wallis J, et al. Coagulation factor activity during neonatal extracorporeal membrane oxygenation [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(8):1395-1400
- [19] Sciamanna MA, Lee CP. Ischemia/reperfusion-induced injury of forebrain mitochondria and protection by ascorbate [J]. Arch Biochem Biophys, 1993, 305(2):215-224
- [20] Bloch Y, Applebaum J, Osher Y, et al. Normobaric hyperoxia treatment of schizophrenia [J]. J Clin Psychopharmacol, 2012, 32 (4): 525-530
- [21] Cohen AS, Bur ns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache : a randomized trial [J]. JAMA, 2009, 9:302(22): 2451-2457
- [22] Kinoshita Y, Yoshioka T, Kato S, et al. Color development of squid skin as affected by oxygen concentrations[J]. J Food Sci, 2009 Apr;74 (3):S142-146
- [23] Gotera C, Draz Lobato S et al. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults [J]. Rev Port Pneumol, 2013, 19(5):217-227
- [24] Chiffolleau GJ, Steinberg TA, Veidt M. Reflection of structural waves at a solid/liquid interface[J]. Ultrasonics, 2003, 41(5): 347-356
- [25] He Q, Xu C, Wang S, et al. Study of infusion of oxygen-enriched liquid to correct severe hypoxemia in infectious diseases: a report of pilot clinical study [J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2004, 16 (5):284-286
- [26] Barth E, Bassi G, Maybauer DM, et al. Crit Care Med. Effects of ventilation with 100% oxygen during early hyperdynamic porcine fecal peritonitis [J]. Crit Care Med, 2008, 36(2):495-503
- [27] Hou L, Xie K, Li N, et al. 100% oxygen inhalation protects against zymosan-induced sterile sepsis in mice: the roles of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes [J]. Shock, 2009, 32(4):451-461
- [28] Hou L, Xie K, Qin M, et al. Effects of reactive oxygen species scavenger on the protective action of 100% oxygen treatment against sterile inflammation in mice [J]. Shock, 2010, 33(6):646-654
- [29] Pei Y, Bai X, Dong H, et al. β 2-adrenergic receptor antagonist butoxamine partly abolishes the protection of 100% oxygen treatment against zymosan-induced generalized inflammation in mice [J]. Shock, 2011, 36(3):272-278
- [30] Zhang Z, Bai X, Du K et al. Activation of cholinergic anti-inflammatory pathway contributes to the protective effects of 100% oxygen inhalation on zymosan-induced generalized inflammation in mice [J]. J Surg Res, 2012, 174(2):e75-83
- [31] Fujita M, Tsuruta R, Kaneko T, et al. Hyperoxia suppresses excessive superoxide anion radical generation in blood, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats: laboratory study [J]. Shock, 2010, 34(3):299-305
- [32] Nasrniya S, Bigdeli MR. Ischemic tolerance induced by normobaric hyperoxia and evaluation of group I and II metabotropic glutamate receptors [J]. Curr Neurovasc Res, 2013, 10(1):21-28
- [33] Labruto F, Yang J, Vaage J, et al. Role of tumor necrosis factor alpha and its receptor I in preconditioning by hyperoxia [J]. Basic Res Cardiol, 2005, 100(3):198-207
- [34] Harten JM, Anderson KJ, Kinsella J, et al. Normobaric hyperoxia reduces cardiac index in patients after coronary artery bypass surgery [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2005, 19(2):173-175
- [35] Efrati S, Berman S, Ben Aharon G, et al. Application of normobaric hyperoxia therapy for amelioration of haemorrhagic shock-induced acute renal failure [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(7):2213-2222

(上接第 2576 页)

- [36] Bischoff M, Kinzl L, Frei P, Trautmann M. Bactericidal activity of wound fluid in traumatic wounds treated by vacuum sealing [J]. Zentralblatt Chir, 2000, 125(Suppl 1): 83
- [37] Banwell P, Herrick S, Tyler M, et al. Topical negative pressure (TNP) attenuates burn depth progression in humans via selective modulation of neutrophil extravasation. In Topical Negative Pressure (TNP), Banwell P, Teot L (eds) [J]. Focus Group Meeting (Proceedings European Tissue Repair Society): TXP Communications, 2004. 214
- [38] Adams TST, Herrick S, Mc Grouther DA. VAC-therapy alters the number and distribution of neutrophils in acute dermal wounds. In Topical Negative Pressure (TNP), Banwell PTL (ed) [J]. Focus Group Meeting (Proceedings European Tissue Repair Society): TXP Communications, 2004, 212
- [39] Morykwas MJ, Howell H, Bleyer AJ, et al. The effect of externally applied subatmospheric pressure on serum myoglobin levels after a prolonged crush/ischemia injury [J]. J Trauma, 2002, 53(3): 537-540
- [40] Buttenschoen K, Fleischmann W, Haupt U, et al. The influence of vacuum-assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fracture [J]. Foot Ankle Surg, 2001, 7: 165-173
- [41] Kremers L, Wanner M, Argenta JA, et al. Effects of subatmospheric pressure on PG12 and TBX-bA2 and control of visceral blood flow post burn [J]. Wound Repair Reg, 2003, 11(5): 0.008
- [42] Holle G, Peek A, Fritschen v. U, Exner K. 2002. Von der komplizierten Wunde zum Tissue-engineering. Besondere Indikationen für die VAC. Therapie. Abstractband, 33 [J]. Jahrestagung Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen, 2002, 48