

# ERCP联合LC与LC联合LCBDE治疗胆囊结石合并胆管结石的远期疗效比较

赵文超, 刘 彻, 赖成思, 李景波, 邱宝安, 刘 鹏, 杨英祥

**[摘要]** **目的** 比较内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)联合腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)(ERCP+LC)与LC联合腹腔镜下胆总管切开取石术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)(LC+LCBDE)对胆囊结石合并胆总管结石的远期治疗效果。**方法** 回顾性分析ERCP+LC或LC+LCBDE治疗114例胆囊结石合并胆总管结石的患者,采用单因素及多因素分析的方法进行危险因素分析。**结果** ERCP+LC组患者中位随访时间24(范围:8~49)个月,中位无结石生存时间25个月,1、2、3年复发比例分别为13%、41%、47%。LC+LCBDE组患者中位随访时间为23.5(4~52)个月,中位无结石生存时间为24(17~48)个月,1、2、3年复发率分别为3%、27%、32%。多因素分析发现,胆总管直径 $\geq 1.2$ cm( $P=0.011$ )、初始治疗方案(ERCP+LC/LC+LCBDE, $P=0.013$ )是结石复发的主要危险因素。**结论** 内镜取石过程中行胆管下段括约肌切开可能增加结石远期复发。在胆管扩张的情况下,腹腔镜下胆总管切开取石可能是更好的选择。

**[关键词]** 腹腔镜胆囊切除术;内镜逆行胰胆管造影术;腹腔镜下胆总管切开取石术;胆总管结石

**[中图分类号]** R657.4 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 2095-3097(2020)05-0291-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.05.009

## The comparison of long-term effect on ERCP+LC and LC+LCBDE for the treatment of gallbladder stones combined with bile duct stones

ZHAO Wenchao<sup>1</sup>, LIU Che<sup>1</sup>, LAI Chengsi<sup>2</sup>, LI Jingbo<sup>1</sup>, QIU Baoan<sup>1</sup>, LIU Peng<sup>1</sup>, YANG Yingxiang<sup>1</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China;

2. Graduate school of Southern Medical University, Guangzhou Guangdong 510515, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the long-term effect of endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP) combined laparoscopic cholecystectomy (LC)(ERCP+LC) and LC combined laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE)(LC+LCBDE) on the treatment of bile duct stones combined with gallbladder stone. **Methods** Clinical and recurrence-free survival data of 114 patients with concomitant gallbladder and common bile duct (CBD) stones who received LC+LCBDE/ERCP+LC as initial treatment were retrospectively reviewed and prognostic risk factors were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** In ERCP+LC group, median follow-up period was 24 (range 8~49) months, disease-free survival time was 25 months, and recurrence rates at 1, 2, and 3 years were 13%, 41%, and 47% respectively. In LC+LCBDE group, median follow-up period was 23.5 (4~52) months, disease-free survival time was 24 (17~48) months, and recurrence rates at 1, 2, and 3 years were 3%, 27%, and 32% respectively. Multivariate analysis identified the diameters of CBD  $\geq 1.2$  cm ( $P=0.011$ ), initial treatment (ERCP+LC/LC+LCBDE) ( $P=0.013$ ) were independent risk factors for long-term recurrence of CBD stones. **Conclusion** Sphincterotomy of the lower bile duct during endoscopic stone removal may increase the long-term recurrence of stones. LC+LCBDE may be the more suitable option to avoid long-term recurrence of CBD stones.

**[Key words]** Laparoscopic cholecystectomy (LC); Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); Laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE); Common bile duct stones

**[基金项目]** 北京市科技重大专项(Z171100000417049)

**[作者单位]** 100048 北京,中国人民解放军总医院第六医学中心肝胆外科(赵文超,刘 彻,李景波,邱宝安,刘 鹏,杨英祥);510515 广东 广州,南方医科大学研究生院(赖成思)

**[通讯作者]** 杨英祥, E-mail: yangyhxz@126.com

胆道结石是临床常见疾病,8%~15%胆囊结石患者合并胆管结石<sup>[1]</sup>,胆管结石是引发急性胰腺炎的主要原因。腹腔镜下胆总管切开取石术(laparoscopic common bile duct exploration,LCBDE)和内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)均是目前主要的微创治疗方法<sup>[2]</sup>。既往文献报道LCBDE与ERCP取石效率相似<sup>[3]</sup>,且内镜治疗创伤更低。因此,内镜治疗逐步成为胆道结石治疗的首选。近年来,胆管下段括约肌(Oddi氏括约肌)的功能逐步得到重视。有研究认为ERCP取石过程中行十二指肠乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy,EST)影响了Oddi氏括约肌的功能,致十二指肠液反流入胆管,增加了胆道内细菌定殖的概率<sup>[4-6]</sup>。亦有研究结果提示ERCP取石后短期复发率相对较高,为14%~24%<sup>[7]</sup>。由于取石治疗后短期内结石复发多与未能取尽结石有关,比较远期结石复发率可以更好的评价治疗效果。本研究拟通过回顾性分析,比较ERCP联合腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy,LC)与LC+LCBDE对胆囊结石合并胆总管结石的远期治疗效果。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集了2012年1月—2015年12月中国人民解放军总医院第六医学中心肝胆外科收治的289例胆囊结石合并胆总管结石,并且接受LC+LCBDE或ERCP+LC作为治疗方法的患者。50例接受LC+LCBDE治疗。余下239例患者中,66例为难治性胆道结石被排除,排除标准:结石直径>10~15 mm,结石多发或形状为不规则形,所在位置远端胆管明显狭窄<sup>[2]</sup>;剩余173例行ERCP+LC治疗患者中,排除85例仅行球囊扩张的患者及24例取石失败患者;最终,64例行ERCP+LC患者纳入本次研究。纳入标准:①接受LC+LCBDE或ERCP+LC作为胆总管结石的初始治疗;②术前评估不符合难治性胆道结石的标准;③接受ERCP+LC方案的患者,仅纳入ERCP过程中EST小切开的患者;④所有患者的围手术期实验室检查结果完整。排除标准:①术前诊断为难治性胆道结石;②胆总管直径<8 mm(直径较细不适合LCBDE);③对于接受ERCP+LC方案的患者,未能在一次住院期间完成;④对ERCP或腹腔镜手术有禁忌症的患者。

1.2 术前评估 患者术前均接受血常规、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物及传染病相关检验。并行心电图、胸部平片及心脏彩超等进行术前风险评估。

采用腹部超声、CT或MRCP评估结石的大小、位置等特点。患者的术前结石大小、胆总管直径等数据,通过PACS系统测量影像学资料获得。

### 1.3 手术方法

1.3.1 LC+LCBDE 静脉麻醉,常规四孔法脐部、右腋前线平脐、剑突下及右锁骨中线肋缘下2 cm处穿刺10、5、10、5 mm Trocar。解剖胆囊三角,分离胆囊管全长及胆囊动脉,切除胆囊,根据结石大小暴露胆总管长约1~1.5 cm,剪刀纵形打开胆总管。置入胆道镜行胆总管探查,取石网篮套、取石钳等取出结石,胆道镜探明结石取尽,镜下见Oddi氏括约肌开闭正常。后采用生理盐水反复冲洗胆道。放置T型管,爱惜康4-0可吸收线间断缝合胆管壁,边距约1.5 mm,针距1.5~2.0 mm,T型管经肋下穿刺孔引出。6~8周后胆道造影无结石残余后拔除T型管。

1.3.2 ERCP+LC 首先完成ERCP取出胆总管结石。给予静脉麻醉。进镜至十二指肠降部,明确乳头位置,采用奥林巴斯拉式切开刀插管,插管成功后胆道造影明确结石位置。根据结石大小,行十二指肠乳头小切开。EST小切开定义为乳头切开不超过整个乳头长度的1/3<sup>[8]</sup>,必要时行球囊扩张。取石网篮或取石球囊用于取出结石。造影检查胆道内无充盈缺损则明确结石已取净。取石后放置鼻胆管引流1~3 d。3 d内安排行LC,具体过程同前述。

1.4 随访 术后所有患者均口服熊去氧胆酸胶囊利胆治疗3个月。每3个月门诊复诊肝功能及肝胆超声检查评估有无结石复发,如有症状则随时就诊,必要时行MRCP检查。2年后无复发患者,复查改为6个月一次。无复发生存时间定义为治疗后起至明确诊断复发时止,如无复发,则至最近一次随访时止。

1.5 统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,或中位数表示,组间差异比较采用 $t$ 检验。分类变量采用 $\chi^2$ 检验,必要时采用Fisher确切概率法。长期复发生单因素分析信息采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验。单因素分析中 $P < 0.1$ 纳入多因素分析,多因素分析采用Cox生存分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般特征数据比较 所有患者均为肝功能Child-Pugh A级。两组患者性别、肝功能评分、总胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、红细胞、血小板及血红蛋白水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ERCP+LC组患者年龄

(63.10±11.11)岁高于LC+LCBDE组患者年龄(58.12±12.33)岁( $P<0.05$ )。LC+LCBDE组术前白细胞水平较高(4.52±1.21 vs 6.49±2.00,  $P<0.001$ )、胆红素水平总体偏高(TBIL>17.1 μmol/L, 40 vs 41,  $P=0.024$ )、结石直径总体较大[最大结石直径(1.19±0.235) cm vs (1.38±0.762) cm,  $P=0.022$ ]。术后中位住院时间ERCP+LC组为3 d,而LC+LCBDE组为4 d( $P<0.001$ )。

2.2 随访结果 ERCP+LC组患者中位随访时间为24(8~49)个月,中位无结石生存时间为25(8~49)个月,1、2、3年复发比例分别为13%、41%、47%。LC+LCBDE组患者中位随访时间为23.5(4~52)个月,中位无结石生存时间为24(17~48)个月,1、2、3年复发率分别为3%、27%、32%。LC+LCBDE组患者无复发生存时间优于ERCP+LC组患者( $P<0.001$ ,图1)。

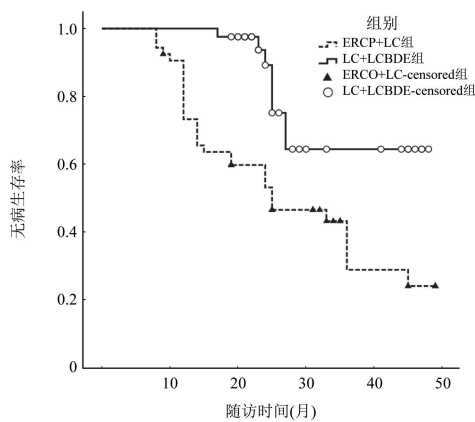


图1 两组患者结石无复发生存曲线

2.3 两组患者胆总管取石成功率与并发症发生情况 ERCP+LC组64例ERCP取石成功率为96.9%(62/64),并发症发生率为15.6%(10/64),均为术后操作相关胰腺炎,表现为淀粉酶水平一过性升高,未见出血、穿孔等并发症。LC+LCBDE组50例手术均成功完成。1例术后出现胆漏,考虑与T管区域渗漏有关,保守治疗后痊愈,其余患者无术后并发症。

2.4 术前预测患者术后结石远期复发的危险因素

采用Kaplan-Meier法,比较可能与术后远期结石复发相关的16个危险因素。考虑到局部炎症反应可能是胆道探查手术的困难因素,本研究选取了胆囊壁厚度作为一个潜在因素,该指标术前影像学检查较容易获得。单因素分析表明,CA19-9异常、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰胺转移酶水平显著升高,胆总管直径 $\geq 1.2$  cm,最大结石直径 $\geq 1$  cm,胆总管中下段成角 $\leq 145^\circ$ ,胆囊壁厚度 $\geq 0.4$  cm以及初始治疗方案为潜在的结石复发影响因素,表1。

表1 胆总管内结石术后远期复发的单因素分析

变量	复发率		P
	1年	3年	
年龄			0.234
<60 y	8%	47%	
$\geq 60$ y	6%	46%	
CA19-9			0.029
>39 μg/L	11%	51%	
$\leq 39$ μg/L	6%	43%	
TBIL			0.023
>17.1 μmol/L	12%	55%	
$\leq 17.1$ μmol/L	5%	45%	
ALB			0.655
<35 g/L	3%	49%	
$\geq 35$ g/L	6%	44%	
ALT			0.001
>44 U/L	13%	49%	
$\leq 44$ U/L	7%	39%	
AST			0.002
>38 U/L	10%	48%	
$\leq 38$ U/L	5%	36%	
ALP			0.020
>129 U/L	13%	50%	
$\leq 129$ U/L	9%	37%	
GGT			<0.001
>64 U/L	14%	56%	
$\leq 64$ U/L	6%	38%	
PLT			0.321
<100×10 <sup>9</sup> /L	7%	46%	
$\geq 100\times 10^9$ /L	89%	44%	
PT			0.985
>13s	9%	48%	
$\leq 13$ s	12%	40%	
结石数量			0.109
$\geq 2$	9%	49%	
1	7%	38%	
最大结石直径			0.011
$\geq 1$ cm	14%	59%	
<1 cm	8%	36%	
胆总管直径			<0.001
$\geq 1.2$ cm	17%	60%	
<1.2 cm	3%	31%	
远端胆管转向角			<0.001
$\leq 145^\circ$	16%	59%	
>145°	6%	36%	
胆囊壁厚度			0.017
$\geq 0.4$ cm	13%	52%	
<0.4 cm	6%	45%	
初始治疗方案			<0.001
ERCP+LC	13%	47%	
LC+LCBDE	3%	32%	

注:TBIL:总胆红素;ALB:血清白蛋白;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ALP:碱性磷酸酶;GGT:谷氨酰胺转移酶;PLT:血小板;PT:凝血酶原时间



将这些潜在因素进一步纳入多因素分析,结果表明:胆总管直径 $\geq 1.2$  cm ( $HR = 1.235, 95\% CI: 1.112 \sim 2.899, P = 0.011$ ),初始治疗方案(ERCP+LC或LC+LCBDE) ( $HR = 1.919, 95\% CI: 1.118 \sim 2.899, P = 0.013$ )为预测胆总管结石复发的独立危险因素

### 3 讨论

目前对于胆总管结石的治疗日趋微创化,ERCP下行EST已经逐渐成为临床治疗胆总管结石的首选方法。传统的胆囊切除、胆道探查取石手术,逐步的被LC、胆道探查取石术所取代<sup>[9]</sup>。既往研究显示内窥镜和腹腔镜手术取石成功率及安全性相似,术后恢复快,住院时间短,术后并发症的发生率均较低。两种取石技术都会对胆总管造成创伤,对胆总管内环境造成影响,影响远期结石的复发。

本研究纳入了胆囊结石合并胆总管结石的患者。胆囊的存在对胆总管内压力及Oddi氏括约肌功能存在一定的影响,且胆囊结石的存在亦是影响结石复发的因素<sup>[10]</sup>。本研究选择了在一个住院周期同期完成胆囊切除病例,以排除胆囊结石以及胆囊对胆道系统的影响。另外,复杂结石取石过程中,ERCP反复碎石后易有细小结石或泥沙样结石残留,对判断结石的复发情况造成混淆。因此,本研究排除了复杂结石病例。研究结果显示,LC+LCBDE组,胆总管结石的远期复发率较低。多因素分析提示LC+LCBDE或ERCP+LC是预测结石复发的独立危险因素。这提示EST过程中,对Oddi氏括约肌行小切开,也可能影响括约肌的功能,导致胆道内环境的失衡。近年来Oddi氏括约肌功能的完整性逐步受到重视。Oddi氏括约肌功能对维持胆道内微环境、压力及胆道功能有着重要意义,同时也是保护胆道避免肠液反流的屏障。内镜下EST操作,对Oddi氏括约肌行小切开、球囊扩张,利于结石取出,但在一定程度上破坏了括约肌的屏障作用,导致了十二指肠液反流,而十二指肠液反流与胆总管结石复发相关。临床观察显示,EST治疗后,19%~42%的患者会出现胆道积气,88%~100%的患者胆汁中可培养出细菌<sup>[11]</sup>。十二指肠液反流导致反复慢性胆管内感染,而细菌的存在正是胆总管结石形成的重要原因<sup>[6,12-13]</sup>。

胆总管直径 $\geq 1.2$  cm,被证实是另外的独立危险因素,这一结果与既往研究结果类似<sup>[14]</sup>。胆总管直径增宽,与慢性胆道内压力升高有关,多与慢性因素长期持续作用有关,包括反复胆囊排石、胆道下段括约肌功能异常、胆管结构和功能异常等。这一因

素一定程度上反应了胆道原发结石形成的相关机制对结石复发的影响。

本研究存在一定的局限性。首先由于样本量不足,统计结果存在一定的偏倚。另外,原发与继发性胆总管结石取石后远期复发的概率存在必然的差异。本研究选取了同时接受胆囊切除和胆道取石的患者,旨在避免胆囊结石排石所致继发性胆道结石对结果的影响。但受限于样本量,仍需要进一步的大样本研究证实。

本研究表明LC+LCBED可能在一定程度上降低远期结石复发,胆管括约肌切开有增加远期结石复发风险,也表明Oddi氏括约肌功能值得临床上进一步重视。对于胆管较粗,胆道探查具备可操作性的患者,LCBDE可能是更好的选择。

### 【参考文献】

- [1] Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease [J]. Arch Surg, 2010, 145 (1): 28-33.
- [2] Trikudanathan G, Arain MA, Attam R, et al. Advances in the endoscopic management of common bile duct stones [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11 (9): 535-544.
- [3] Tringali A, Rota M, Rossi M, et al. A cumulative meta-analysis of endoscopic papillary balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of common bile duct stones [J]. Endoscopy, 2019, 51 (6): 548-559.
- [4] Meng W, Leung JW, Zhang K, et al. Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4 (6): 425-434.
- [5] Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline [J]. Endoscopy, 2019, 51 (5): 472-491.
- [6] Yasuda I. Recent advances in endoscopic management of difficult bile duct stones [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2016, 113 (4): 585-93.
- [7] Cheng CT, Yeh CN, Chiang KC, et al. Effects of cholecystectomy on recurrent biliary complications after endoscopic treatment of common bile duct stone: a population-based cohort study [J]. Surg Endosc, 2018, 32 (4): 1793-1801.
- [8] Wang W, Wang C, Qi H, et al. Percutaneous transcystic balloon dilation for common bile duct stone removal in high-surgical-risk patients with acute cholecystitis and co-existing choledocholithiasis [J]. HPB (Oxford), 2018, 20 (4): 327-331.

- [9] Lo HC, Wang YC, Huang JC, et al. Laparoscopic common bile duct exploration in patients with complicated cholecystitis; a safety and feasibility study [J]. *World J Surg*, 2012, 36(10): 2455-2460.
- [10] Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(20): 2101-2109.
- [11] Zhang R, Luo H, Pan Y, et al. Rate of duodenal-biliary reflux increases in patients with recurrent common bile duct stones: evidence from barium meal examination [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(4): 660-665.
- [12] Park SJ, Kim JH, Hwang JC, et al. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: results from a multicenter series [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1100-1109.
- [13] Nzenza TC, Al-Habbal Y, Guerra GR, et al. Recurrent common bile duct stones as a late complication of endoscopic sphincterotomy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 39.
- [14] Park BK, Seo JH, Jeon HH, et al. A nationwide population-based study of common bile duct stone recurrence after endoscopic stone removal in Korea [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(5): 670-678.

(收稿日期: 2020-02-11 本文编辑: 张锦前)

(上接第 265 页)

- [6] Erickson AC, Brauer M, Christidis T, et al. Evaluation of a method to indirectly adjust for unmeasured covariates in the association between fine particulate matter and mortality [J]. *Environ Res*, 2019, 175: 108-116.
- [7] 徐佳莉, 王莹, 陈鹏. 高剂量 PM2.5 诱导卵清蛋白致哮喘小鼠肺损伤及其机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(10): 1297-1302.
- [8] Patrulea V, Ostafe V, Borchard G, et al. Chitosan as a starting material for wound healing applications [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 97(Part B): 417-426.
- [9] Wiekiewicz M, Boening KW, Grychowska N, et al. Clinical application of chitosan in dental specialities [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(5): 401-409.
- [10] Liu YE, Tong CC, Zhang YB, et al. Chitosan oligosaccharide ameliorates acute lung injury induced by blast injury through the DDAH1/ADMA pathway [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192135.
- [11] 郭剑平, 张华屏, 安全, 等. 低聚壳聚糖对辐射损伤小鼠细胞凋亡的影响 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2012, 30(2): 108-112.
- [12] Wang G, Zhao J, Jiang R, et al. Rat lung response to ozone and fine particulate matter (PM2.5) exposures [J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30(3): 343-356.
- [13] 吴云虎, 王殿华. ADMA/DDAH 通路在脑缺血再灌注致肺微血管内皮细胞损伤中的作用 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(10): 898-901.
- [14] 姚朝阳, 宋晓荣, 姬明丽, 等. 黏附因子-1、IL-18 在大鼠左心缺血再灌注诱导的急性肺损伤中的作用 [J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2012, 40(4): 116-119.
- [15] Zhou Y, Liu T, Duan JX, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitor attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury and improves survival in mice [J]. *Shock*, 2017, 47(5): 638-645.
- [16] Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 115-124.
- [17] Bonetta R. Potential therapeutic applications of MnSODs and SOD-mimetics [J]. *Chemistry*, 2018, 24(20): 5032-5041.
- [18] Zhang Y, Ahmad KA, Khan FU, et al. Chitosan oligosaccharides prevent doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac apoptosis through activating p38 and JNK MAPK mediated Nrf2/ARE pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 305: 54-65.
- [19] Gai J, Gao Z, Song L, et al. Contrast-enhanced computed tomography combined with Chitosan-Fe3O4 nanoparticles targeting fibroblast growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor in the screening of early esophageal cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5344-5352.
- [20] Chen B, Li J, Borgens RB. Neuroprotection by chitosan nanoparticles in oxidative stress-mediated injury [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 49.
- [21] Timmerman T, de Brito JM, de Almeida NM, et al. Inflammatory and functional responses after (bio) diesel exhaust exposure in allergic sensitized mice. A comparison between diesel and biodiesel [J]. *Environ Pollut*, 2019, 253: 667-679.

(收稿日期: 2019-07-08 本文编辑: 张锦前)