



氧中毒

Authors: Atul Malhotra, MD, David R Schwartz, MD, Richard M Schwartzstein, MD

Section Editor: Scott Manaker, MD, PhD

Deputy Editor: Geraldine Finlay, MD

翻译: 陈志, 副主任医师

Contributor Disclosures

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2019-05. | 专题最后更新日期: 2018-05-01.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的 [英文版本](#)。

引言

尽管在很多临床状况下辅助供氧都具有一定价值, 但是过度或者不恰当的辅助供氧可能会对患者造成危害[1]。根据人体和动物研究的结果, 高浓度给氧会引发一系列肺损伤, 可从轻微的支气管炎至弥漫性的肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)[2-6]。在组织学上, DAD与急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)无法区分。本文将总结氧中毒的发生机制和临床后果。与给予氧气相关的具体问题将单独讨论。(参见[“急性高碳酸血症性呼吸衰竭成人患者的评估、诊断和治疗”](#)和[“长期辅助氧疗”](#))

细胞损伤

氧过多并未准确定义, 但仅见于吸入氧分数(fraction of inspired oxygen, FiO_2)大于大气压的21%时。不良事件可能是由肺泡、血液或细胞水平的氧张力增加所致。氧过多似乎可通过增加活性氧中间体(reactive oxygen intermediate, ROI)的生成而引起细胞损伤, 如超氧阴离子、氢氧自由基和过氧化氢[7,8]。随着这些ROI产生增加和/或细胞的抗氧化防御能力耗尽, ROI就会与细胞内重要大分子发生相互作用, 并使大分子的功能遭到破坏, 最终导致细胞死亡[9]。

氧自由基也可能促进有害的炎症反应, 引起继发性的组织损伤和/或细胞凋亡[10-12]。许多支持ROI直接损伤细胞的证据来自于在超氧化物歧化酶活性改变的转基因小鼠中进行的研究。抗氧化

机制增强的小鼠相对能耐受氧过多，而失去了锰超氧化物歧化酶的基因敲除小鼠出生后不久即死亡，并伴有退变神经元内和心肌细胞内广泛的线粒体损伤[13-15]。来自动物模型的数据显示，胰岛素生长因子1[16]和血管生成素2[17]在氧过多引发的肺损伤的发病机制中也起到了一定作用。

在人体中，呼吸道会暴露在最高浓度的氧气下，使气道内衬细胞和肺泡发生氧过多细胞毒性的风险最高[18]。氧过多还可通过损伤气道黏液纤毛的清除能力和免疫细胞的杀菌能力，导致机体对气道黏液塞、肺不张和继发性感染的易感性增加[19-24]。

临床后果

高FiO₂可对肺组织/气体交换产生数种影响，包括吸收性肺不张所致的肺容量减少和低氧血症，发生/加重高碳酸血症，以及损伤气道和肺实质。通常情况下，“氧中毒”这一术语仅用于上述后果中的最后一种，即气管支气管和肺泡损伤。

吸收性肺不张 — 高FiO₂会使肺泡内的氮气被清除，导致肺泡闭合，即肺不张(肺泡内的氮气被氧气所替代)。理论上，下列情况中更可能发生吸收性肺不张：

- 局部通气/灌注比值较低(氧气从肺泡弥散入毛细血管的速度比吸入的氧气重新充满肺泡的速度更快)，肺容积减少，可能导致肺泡完全闭合。
- 肺泡表面活性物质的质量或数量异常，可促进肺泡萎陷，进一步降低通气/血流比值。
- 由于代谢需求的增加，导致机体摄氧率较高。
- 不能纠正肺不张的错误呼吸模式，例如机械通气时给予了小潮气量通气和/或没有间歇给予叹气样呼吸或未使用“恰当的”呼气末正压通气(positive end-expiratory pressure, PEEP)。

在较年轻的患者中，吸收性肺不张导致的分流较为轻微，但在年龄较大且其他方面健康的志愿者中，呼吸100%的纯氧30分钟可使分流升至高达11%[25]。

一旦发生吸收性肺不张，就不能通过降低FiO₂来直接逆转。这强调的是，应快速将FiO₂调整至能

将患者动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)保持在90%以上所必需的最低分数[26]。

研究者们已在多项实验中注意到，高氧暴露后的肺活量下降可高达20%[2,19]。这可能是由于吸收性肺不张合并了疼痛(继发性胸膜刺激引起)所致的呼吸变浅。

高碳酸血症加重 — 高氧性高碳酸血症指的是FiO₂随着动脉血二氧化碳分压(partial pressure of arterial carbon dioxide, PaCO₂)增高而增高的现象，主要见于慢性代偿性呼吸性酸中毒患者；这些患者通过增加肺泡通气量来代偿PaCO₂增高和pH值降低的能力有限。一般来说，高碳酸血症加重并不会导致患者出现CO₂麻醉和呼吸衰竭，因为PaCO₂的相对增幅较小，而这些患者已经适应了水平较高的基线PaCO₂。(参见[“急性高碳酸血症性呼吸衰竭成人患者的评估、诊断和治疗”](#))

数种机制协同作用导致了高氧性高碳酸血症，包括[27-29]：

- Haldane效应。该效应是指，在氧分压增加的情况下，CO₂-血红蛋白解离曲线右移。含氧血红蛋白结合CO₂的能力低于脱氧血红蛋白，因此在给予严重低氧血症的患者辅助供氧时，增加的含氧血红蛋白会引起CO₂从血红蛋白中解离，导致血液CO₂水平增高。
- 死腔(即“无效腔”)通气增加。这可能反映的是肺通气-灌注比例失调加剧，以及缺氧性肺血管收缩减少，导致肺血流从通气良好的区域重新被分配至通气不良的肺泡。此外，二氧化碳引起的支气管扩张可能也是使死腔增加的重要原因[30]。
- 由于外周化学感受器对呼吸中枢的刺激减少，导致患者每分钟通气量发生中等程度的下降。(参见[“通气的控制”](#))
- 辅助供氧具有抗焦虑和缓解呼吸困难的效果，故而有促进患者睡眠的作用，尤其是到急诊科就诊的睡眠剥夺患者。随着睡眠开始，患者呼吸的自主驱动随即丢失。当觉醒时行为对呼吸的影响消失时，患者的呼吸仅由代谢调控机制维持，这会导致进行性的高碳酸血症[31,32]。
- 通气不足降低了患者对吸气流量的需求，从而减少了患者自面罩或鼻导管周围吸入的室内空气量。即使氧气源提供给患者的氧流量不变，输送给患者的FiO₂也可能会增加[31]。净效应为进一步增强了上述加剧高碳酸血症的机制。对呼吸驱动的影响，即增加FiO₂，会使患者陷入危险的恶性循环，最终导致进行性高碳酸血症。如果没有意识到这种病理生理机制，对呼吸驱动不足的低氧血症型患者增加FiO₂就可能会导致发生高碳酸血症型呼吸衰竭。例如对术后患者，当患者由于通气不足而出现氧饱和度下降时，进一步增加FiO₂将可能使患者陷入恶性循环，即恶化的通气不足、高碳酸血症和低氧血症，然后再对患者增加辅助供氧治疗，最终导致患者出现明显的低氧高碳酸血症性呼吸衰竭。高碳酸血症的发生机制和管理将单独讨论。(参见[“Mechanisms, causes, and effects of hypercapnia”](#)和[“急性高碳酸血症性呼吸衰竭成人患者的评估、诊断和治疗”](#))

气道损伤 — 吸入纯氧后24小时之内，许多健康志愿者会出现胸骨后沉重不适、胸膜炎性胸痛、咳嗽和呼吸困难等症状；这些症状可能是由气管支气管炎合并吸收性肺不张引起[33]。使用0.9的FiO₂治疗6小时，支气管镜下可见大部分患者的大气道有红斑和水肿，可认为这反映了高氧性支气管炎[34]。另外，无论患者是否存在基础肺部疾病，吸入28%氧浓度仅1个小时后，呼出气体中ROI的浓度即会增加[35]。

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是新生儿呼吸窘迫综合征恢复后发生的一种疾病，已被归咎于机械通气和氧中毒对患儿未成熟肺的影响。BPD的特征性表现是大气道中上皮增生和鳞状上皮化生，肺泡壁增厚，以及支气管周围纤维化及间质纤维化。BPD患儿通常表现为呼吸窘迫，需接受辅助供氧长达6个月。(参见“[支气管肺发育不良的发病机制和临床特征](#)”)

实质性损伤 — 在接受机械通气的ARDS患者中，可以观察到气腔病变进行性加重。可能的发生机制包括：基础肺疾病的进展；发生呼吸机相关性肺炎；继发于机械力的呼吸机所致肺损伤；氧中毒引发的DAD。在人体中，要确定单纯由氧疗引起的实质损伤的程度是很困难的，因为总是存在着诸多混杂因素。在关于高氧肺损伤的有限人类数据中，大部分都是来源于高FiO₂暴露的健康志愿者，临床意义仍有争议。

有几项研究纳入了收治于重症监护病房的患者，尝试评估肺型氧中毒的临床意义，但得出了相互矛盾的结果：

- 一项前瞻性研究纳入了40例心脏手术术后患者，随机将这些患者分配至通过气管插管吸入100%的氧气(平均24小时)，或者分配至接受仅能将患者动脉氧分压(arterial oxygen tension, PaO₂)维持在80-120mmHg的最低FiO₂[36]。研究发现，尽管两组患者在FiO₂暴露方面存在差异，但右向左的分流率、有效顺应性或死腔/潮气量比率方面并无差异。
- 另一项研究纳入了10例有不可逆脑损伤的患者，随机将其分配至接受了浓度为21%或100%的氧气(平均时长52小时)。研究发现，高氧组患者右向左的分流率和死腔/潮气量比率均明显高于低氧组[37]。然而，在这两组患者的肺中，尸检并未发现组织病理学方面的重大差异(包括无早期DAD特征性的肺透明膜)。

第二项研究中高氧组患者的生理学指标更差，可能反映的是进行性的吸收性肺不张。而第一项病例系列研究中患者高氧暴露的时间相对较短，且存在自主呼吸功，故而两组患者间的差异并不明显。另外，与脑损伤或心脏手术相关的生理改变也可以解释这两类人群在上述反应上的明显差异。(参见“[神经源性肺水肿](#)”)

- 一项回顾性研究纳入了16例既往健康且不吸烟的ARDS存活者，发现接受FiO₂大于0.6的治疗

持续超过24小时是患者1年内发生弥散功能(diffusing capacity, DLCO)下降的敏感性和特异性预测指标[38]。虽然在这项基于病情严重程度的研究中可能存在偏倚(生物学上病情更严重的ARDS患者预计会接受更高浓度的氧气),但 FiO_2 大于0.6的持续时间是预测弥散功能异常程度的唯一变量。

博来霉素的增强作用 — 根据体外实验数据和无对照的临床经验,曾接受过博来霉素的患者在氧气暴露后似乎更易感DAD[39]。联合博来霉素/氧中毒的典型表现见于1例睾丸癌(或霍奇金淋巴瘤)患者,该患者在接受博来霉素之后的任何时间点因为各种原因(如因误吸、肺炎或全身麻醉)而需要高 FiO_2 。继给氧之后,患者出现急性、亚急性或者慢性加重的双侧肺泡浸润,伴呼吸困难加剧、干咳和肺顺应性下降。(参见“博来霉素诱导的肺损伤”)

诊断该综合征是通过排外其他情况来确立的,如心力衰竭、肺炎加重、持续误吸或肺泡出血。另外,胺碘酮或外照射相关的肺损伤的发病机制可能与氧自由基有关,也会增加患者发生高氧相关并发症的易感性。(参见“胺碘酮的肺毒性”和“放射性肺损伤”)

肺外毒性 — 早产儿视网膜病变(过去被称为晶状体后纤维增生症)的发生已被归因为氧的毒性作用。一项纳入了101例婴儿的队列研究显示,患儿视网膜病变的发生率和严重程度与其经皮测得 PaO_2 大于80mmHg的持续时间存在着显著相关性[40]。据报道,高氧后可继发中枢神经系统症状,包括癫痫全面性强直-阵挛发作,但在无高压氧治疗的患者中少见。(参见“早产儿视网膜病变”)

氧过多也可能会影响心血管功能[41,42]。增加氧分压可引起局部冠状动脉血管收缩,而在动物模型中,已观察到显微镜下可查见的心肌坏死病灶[43]。患者还可能会发生每搏输出量和心输出量下降,相对心动过缓和全身血管阻力增加,但氧过多相关血流动力学效应的临床意义仍不清楚[44]。

预防

虽然尚没有单一的 FiO_2 阈值可用来定义预防氧中毒的安全上限值,但临床经验表明,在缺少致敏药物的情况下(如博来霉素), FiO_2 低于0.6不太可能会引起氧中毒。虽然尚未明确地确定高氧暴露的幅度和持续时间的相对重要性,但 FiO_2 -吸氧时间曲线下面积有可能是最好的预测变量。在确定不同个体之间的易感性方面,一些难以被量化的因素可能也发挥了一定作用,如患者是否具备充分的抗氧化防御能力。

降低 FiO_2 — 对于所有患者而言,将 FiO_2 降低至患者能耐受的最低限度都是较好的治疗准则,尤其是因为长时间接受氧疗或既往曾接受博来霉素治疗,而有发生高氧性肺损伤风险的患者。在具体实践方面,氧疗应保证患者的 PaO_2 水平达到60-65mmHg(SaO_2 约90%)。

对于ARDS患者，多种治疗策略可用来减少患者对高FiO₂的需求，从而降低发生氧中毒的风险。然而，虽然某些病例中这些策略对FiO₂的降低有显著效果，但目前尚未明确地证实这些策略能降低ARDS的总体死亡率。这类治疗措施包括：

- 给予PEEP以防止肺泡萎陷，降低右向左分流比率(参见“[呼气末正压通气](#)”)
- 逐步调整“最佳PEEP”，联合肺保护性通气策略；有一项研究表明该治疗策略能降低患者死亡率，但尚存在一定争议[45](参见“[急性呼吸窘迫综合征成人的机械通气](#)”)
- 额外进行肺复张操作(例如：持续地以40cm H₂O给予持续气道正压通气，持续60秒)[45,46]
- 俯卧位通气[47](参见“[急性呼吸窘迫综合征：成人支持治疗和氧合](#)”)
- 反比通气或其他可供选择的通气方式(参见“[机械通气模式](#)”)
- 吸入一氧化氮[48,49](参见“[急性呼吸窘迫综合征：成人中的研究性药物治疗或无效药物治疗](#)”)
- 体外膜肺氧合[50](参见“[成人体外膜肺氧合技术](#)”)
- 液体通气(参见“[液体通气](#)”)
- 如果存在肺水肿，利尿治疗。
- 如果患者气道分泌物较显著，进行支气管和肺的清洁。

在我们的实践中，一旦患者明显将需要吸入氧大于60%超过6小时，我们就会开始实施上述治疗措施。

增强抗氧化剂 — 由于氧自由基会引起肺毒性，故增强机体抵御这些分子的能力理论上应能最大程度减轻或防止发生肺损伤[51]。有研究显示，超氧化物歧化酶活性增强的转基因小鼠对高氧相对更容易耐受，这提示增强抗氧化机制可能具有重要意义[13]。

动物实验的数据显示，抑制氧化剂生成(如[去铁胺](#)、[别嘌醇](#)、钨剂)或补充抗氧化剂(如维生素E、β-胡萝卜素、[N-乙酰半胱氨酸](#)、二甲基硫脲)的策略可能是有益的[18,52-56]。例如一项前瞻性随机研究显示，接受雾化给予锰-超氧化物歧化酶的狒狒比随机对照组更少发生高氧性肺损伤[57]。另一项研究通过重组腺病毒载体转染了血红素加氧酶-1基因，在大鼠中诱导了对高氧性肺损伤的保护作用[58]。但这些潜在治疗方法在人体中的有效性尚缺乏数据来证实。

免疫调理 — 调控细胞因子环境也许能减轻高氧引发的有害炎症反应。例如，一项研究采用了肺表达IL-11增加的转基因小鼠，发现高氧引起的肺损伤较轻，介导此现象的可能是高氧诱导的IL-1和

肿瘤坏死因子表达减少[10]。尽管肺部抗氧化剂的浓度只是发生了微小的变化，但机体对高氧的耐受能力仍有提高。

总结与推荐

- 辅助供氧的潜在不良临床后果包括吸收性肺不张、既存的高碳酸血症加重、气道损伤、肺实质损伤和肺外毒性。(参见上文[‘临床后果’](#))
- “氧中毒”一词通常指的是由辅助供氧引起的肺实质损伤。(参见上文[‘临床后果’](#))
- 氧中毒是由活性氧中间体(ROIs)介导，能促进炎症反应并诱导细胞死亡。(参见上文[‘细胞损伤’](#))
- 无论是吸入氧分数(FiO_2)还是持续辅助供氧时间，都没有明确的阈值能保证在此阈值以下的患者不会发生氧中毒。(参见上文[‘预防’](#))
- 对于曾暴露于**博来霉素**的缺氧患者，应提供能保证其组织氧合目标(即，避免组织缺氧)的最低 FiO_2 。如果曾暴露于博来霉素的患者需要接受外科或内窥镜手术，则必须与麻醉师交流患者发生氧中毒的潜在风险。(参见上文[‘降低 \$FiO_2\$ ’](#))
- 应逐步调整 FiO_2 至能满足机体氧需求目标的最低水平。在实践中，我们通常设定的目标为动脉氧分压(PaO_2)保持在60-70mmHg之间，氧饱和度保持在90%-93%之间；在此目标上进一步增加 PaO_2 ，机体血氧含量的增长相对也较少。但对个体患者(例如，存在冠状动脉疾病或肺高压的患者可能难以耐受低氧血症)，应根据患者的临床情况来选择目标氧饱和度。(参见上文[‘降低 \$FiO_2\$ ’](#))
- 如果患者接受 FiO_2 大于60%的时间超过6小时，应考虑采取其他策略以最大限度地提高氧合并降低 FiO_2 ，如利尿、清洁支气管肺、俯卧位通气、吸入一氧化氮、肺复张策略和/或应用最佳呼气末正压(PEEP)。(参见上文[‘降低 \$FiO_2\$ ’](#))
- 使用抗氧化剂以防止氧中毒仍处于实验阶段。(参见上文[‘增强抗氧化剂’](#))

参考文献

1. Gilbert DL. Oxygen: An overall biological view. In: Oxygen and Living Processes, Gilbert D L (Ed), Springer-Verlag, New York 1981. p.376.

2. [Jenkinson SG. Oxygen toxicity. New Horiz 1993; 1:504.](#)
3. [Deneke SM, Fanburg BL. Normobaric oxygen toxicity of the lung. N Engl J Med 1980; 303:76.](#)
4. [Hedley-Whyte J. Causes of pulmonary oxygen toxicity. N Engl J Med 1970; 283:1518.](#)
5. [Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. Chest 1985; 88:900.](#)
6. [Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. N Engl J Med 1983; 309:878.](#)
7. [Freeman BA, Crapo JD. Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. J Biol Chem 1981; 256:10986.](#)
8. [Winslow RM. Oxygen: the poison is in the dose. Transfusion 2013; 53:424.](#)
9. [Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. J Exp Biol 1998; 201:1203.](#)
10. [Waxman AB, Einarsson O, Seres T, et al. Targeted lung expression of interleukin-11 enhances murine tolerance of 100% oxygen and diminishes hyperoxia-induced DNA fragmentation. J Clin Invest 1998; 101:1970.](#)
11. [Barazzone C, Horowitz S, Donati YR, et al. Oxygen toxicity in mouse lung: pathways to cell death. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19:573.](#)
12. [Mantell LL, Lee PJ. Signal transduction pathways in hyperoxia-induced lung cell death. Mol Genet Metab 2000; 71:359.](#)
13. [White CW, Avraham KB, Shanley PF, Groner Y. Transgenic mice with expression of elevated levels of copper-zinc superoxide dismutase in the lungs are resistant to pulmonary oxygen toxicity. J Clin Invest 1991; 87:2162.](#)
14. [Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H, et al. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93:9782.](#)
15. [Folz RJ, Abushamaa AM, Suliman HB. Extracellular superoxide dismutase in the airways of transgenic mice reduces inflammation and attenuates lung toxicity following hyperoxia. J](#)

[Clin Invest 1999; 103:1055.](#)

16. [Kim TH, Chow YH, Gill SE, Schnapp LM. Effect of insulin-like growth factor blockade on hyperoxia-induced lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol 2012; 47:372.](#)
17. [Bhandari V, Choo-Wing R, Harijith A, et al. Increased hyperoxia-induced lung injury in nitric oxide synthase 2 null mice is mediated via angiotensin 2. Am J Respir Cell Mol Biol 2012; 46:668.](#)
18. [Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. Am Rev Respir Dis 1989; 140:531.](#)
19. [Carvalho CR, de Paula Pinto Schettino G, Maranhão B, Bethlem EP. Hyperoxia and lung disease. Curr Opin Pulm Med 1998; 4:300.](#)
20. [Huber GL, Porter SL, Burley SW, et al. The effect of oxygen toxicity on the inactivation of bacteria by the lung. Chest 1972; 61:Suppl:66S.](#)
21. [Suttorp N, Simon LM. Decreased bactericidal function and impaired respiratory burst in lung macrophages after sustained in vitro hyperoxia. Am Rev Respir Dis 1983; 128:486.](#)
22. [Sackner MA, Hirsch JA, Epstein S, Rywlin AM. Effect of oxygen in graded concentrations upon tracheal mucous velocity. A study in anesthetized dogs. Chest 1976; 69:164.](#)
23. [Vlessis AA, Bartos D, Muller P, Trunkey DD. Role of reactive O₂ in phagocyte-induced hypermetabolism and pulmonary injury. J Appl Physiol \(1985\) 1995; 78:112.](#)
24. [Griffith DE, Garcia JG, James HL, et al. Hyperoxic exposure in humans. Effects of 50 percent oxygen on alveolar macrophage leukotriene B₄ synthesis. Chest 1992; 101:392.](#)
25. [Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 per cent O₂. J Clin Invest 1974; 54:54.](#)
26. [Santos C, Ferrer M, Roca J, et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:26.](#)
27. [Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. Oxygen-induced hypercarbia in obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 144:526.](#)

28. [Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1980; 122:747.](#)
29. [Sassoon CS, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1987; 135:907.](#)
30. [Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1524.](#)
31. [Malhotra A, Schwartz DR, Ayas N, et al. Treatment of oxygen-induced hypercapnia. Lancet 2001; 357:884.](#)
32. [Orem J. The nature of the wakefulness stimulus for breathing. Prog Clin Biol Res 1990; 345:23.](#)
33. [Comroe JH, Dripps RD, Dumke PR, Deming M. The effect of inhalation of high concentrations of oxygen for 24 hours on normal men at sea level and at a simulated altitude of 18,000. JAMA 1945; 128:710.](#)
34. [Sackner MA, Landa J, Hirsch J, Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal men. Ann Intern Med 1975; 82:40.](#)
35. [Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. Thorax 2004; 59:1016.](#)
36. [Singer MM, Wright F, Stanley LK, et al. Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients after open-heart surgery. N Engl J Med 1970; 283:1473.](#)
37. [Barber RE, Hamilton WK. Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients with irreversible brain damage. N Engl J Med 1970; 283:1478.](#)
38. [Elliott CG, Rasmusson BY, Crapo RO, et al. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome \(ARDS\). Am Rev Respir Dis 1987; 135:634.](#)

39. [Berend N. Protective effect of hypoxia on bleomycin lung toxicity in the rat. Am Rev Respir Dis 1984; 130:307.](#)
40. [Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1992; 326:1050.](#)
41. [Lodato RF. Effects of normobaric hyperoxia on hemodynamics and O₂ utilization in conscious dogs. Adv Exp Med Biol 1990; 277:807.](#)
42. [Ganz W, Donoso R, Marcus H, Swan HJ. Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease. Circulation 1972; 45:763.](#)
43. [Büsing CM, Kreinsen U, Bühler F, Bleyl U. Light and electron microscopic examinations of experimentally produced heart muscle necroses following normobaric hyperoxia. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1975; 366:137.](#)
44. [Lodato RF. Decreased O₂ consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs. J Appl Physiol \(1985\) 1989; 67:1551.](#)
45. [Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998; 338:347.](#)
46. [Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. Br J Anaesth 1993; 71:788.](#)
47. [Albert RK. The prone position in acute respiratory distress syndrome: where we are, and where do we go from here. Crit Care Med 1997; 25:1453.](#)
48. [Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC. Placebo and inhaled nitric oxide mortality the same in ARDS clinical trial. Crit Care Med 1998; 26:619.](#)
49. [Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 1998; 26:15.](#)
50. [Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane](#)

[oxygenation. Intensive Care Med 1997; 23:819.](#)

51. [Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 283:L246.](#)
52. [Kolleck I, Sinha P, Rüstow B. Vitamin E as an antioxidant of the lung: mechanisms of vitamin E delivery to alveolar type II cells. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:S62.](#)
53. [Bitterman N, Melamed Y, Ben-Amotz A. Beta-carotene and CNS oxygen toxicity in rats. J Appl Physiol \(1985\) 1994; 76:1073.](#)
54. [Tang G, White JE, Gordon RJ, et al. Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase protects rats against oxygen toxicity. J Appl Physiol \(1985\) 1993; 74:1425.](#)
55. [Turrens JF, Crapo JD, Freeman BA. Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase. J Clin Invest 1984; 73:87.](#)
56. [Dennerly PA, Spitz DR, Yang G, et al. Oxygen toxicity and iron accumulation in the lungs of mice lacking heme oxygenase-2. J Clin Invest 1998; 101:1001.](#)
57. [Welty-Wolf KE, Simonson SG, Huang YC, et al. Aerosolized manganese SOD decreases hyperoxic pulmonary injury in primates. II. Morphometric analysis. J Appl Physiol \(1985\) 1997; 83:559.](#)
58. [Otterbein LE, Kolls JK, Mantell LL, et al. Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury. J Clin Invest 1999; 103:1047.](#)

