不同体位肺保护通气方式对肺内/外源性急性呼吸窘迫综合征犬肾上腺髓质素的影响

解立新 刘又宁 赵晓巍 陈良安 黄丽杰 郝峰英 曹璐

【摘要】 目的 观察在仰卧位和俯卧位条件下小潮气量+呼气末正压(PEEP)通气对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)模型犬肺不同部位(肺上区肺尖叶、肺下区腹侧肺心叶和肺下区背侧肺膈叶)支气管肺泡灌洗液(BALF)中肾上腺髓质素(ADM)的作用,以评价不同体位肺保护通气方式对肺内/外源性 ARDS(ARDSp/ARDSexp)的抗炎作用机制。**方法** 健康雄性杂种犬 24 只,随机分为 ARDSp 仰卧位通气组、俯卧位通气组以及 ARDSexp 仰卧位通气组、俯卧位通气组,每组 6 只。静脉注射油酸制备 ARDSexp 动物模型;气管内注入十六烷磺基丁二酸钠盐制备 ARDSp 动物模型。动态观察不同卧位条件下小潮气量+PEEP 对 ARDS 模型犬氧合指数和肺不同部位 BALF 中 ADM 的变化。**结果** 肺损伤后 ARDS 犬氧合指数明显下降;ARDSp 模型犬肺尖叶和肺心叶 BALF 中 ADM 水平明显高于 ARDSexp 模型;俯卧位条件下肺保护性通气对 ARDS 模型犬具有更好的治疗效果,氧合指数改善更为明显,ADM 释放受到抑制。**结论** ARDSexp 和 ARDSp 对肺不同部位 ADM 释放的影响具有明显差异,俯卧位+小潮气量+PEEP 通气模式对 ARDSexp 和 ARDSp 均具有良好的治疗效果。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 肺保护通气; 支气管肺泡灌洗液; 肾上腺髓质素

Effects of lung protective ventilation in prone or supine position on inhibiting adrenomedulin release in acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extra - pulmonary insults in dog XIE Li - xin * , LIU You - ning , ZHAO Xiao - wei , CHEN Liang - an , HUANG Li - jie , HAO Feng - ying , CAO Lu . *Department of Respiratory Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes in adrenomedulin release in bronchial alveolar lavage fluid (BALF) from different lung areas in acute respiratory distress syndrome (ARDS) of produced dogs, by pulmonary and extra - pulmonary causes, with low tidal volume and positive end expiratory pressure (PEEP) treatment under supine and prone position. **Methods** Twenty - four male mongrel dogs were randomly divided into ARDSp (ARDS caused by pulmonary causes) supine group, ARDSp prone group, ARDSexp (ARDS caused by extra - pulmonary causes) supine group, and ARDSexp prone group. A detergent to cause lung injury in ARDSp dogs, and intravenous oleic acid was given in ARDSexp dogs. The results of adrenomedulin in different areas of dog's lung (upper lobe, middle lobe, and lower lobe) and arterial blood gas under lung protective ventilation treatment were measured. **Results** After lung injury, the arterial oxygenation index was lowered, and the levels of adrenomedulin in the upper lobe and middle lobe of ARDSp dogs were higher than that of ARDSexp dogs. After receiving low tidal volume and PEEP ventilation, the conditions of all the dogs were gradually getting ameliorated, and prone position ventilation gave better effects on lung injury dogs by inhibiting adrenomedulin release. **Conclusion** There are statistical differences in adrenomedulin release in different lung areas between ARDSp dogs and ARDSexp dogs, and in both ARDSexp dogs and ARDSp dogs low tidal volume and PEEP treatment under prone position ventilation give better results compared to supine position.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; lung protective ventilation; bronchial alveolar lavage fluid; adrenomedulin

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30200114)

作者单位:100853 解放军总医院呼吸科(解立新,刘又宁,陈良安,郝峰英,曹璐),医学动物实验中心(黄丽杰);100039 武警总医院呼吸科(赵晓巍)

作者简介:解立新(1967-),男(汉族),山西省平陆县人,医学博士,副主任医师,中华医学会呼吸病分会临床呼吸生理及 ICU 学组委员,主要研究方向为呼吸危重症救治及呼吸康复,曾参加国家“十五”重点攻关课题、国家“863”课题、军队“九五”和“十五”重点攻关课题等研究工作,曾获国家科技进步二等奖和军队科技进步二等奖各 1 项(Email:xielx@301hospital.com.cn).

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的原发病因多,病情发展迅速,以进行性呼吸窘迫和严重低氧血症为特征。近年来肺保护性通气作为治疗 ARDS 的有效手段已逐渐引起人们重视。本研究主要针对肺内源性 ARDS (ARDSp)和肺外源性 ARDS(ARDSexp)的不同特点,观察在不同体位条件下(仰卧位、俯卧位)肺保护通气〔小潮气量(V_T) + 呼气末正压(PEEP)]对 ARDS 模型犬肺不同部位(肺上区肺尖叶、肺下区腹

侧肺心叶和肺下区背侧肺膈叶)支气管肺泡灌洗液(BALF)中肾上腺髓质素(ADM)的作用。

1 材料与方

1.1 动物及分组:健康雄性杂种犬 24 只,体重 14~19 kg,平均(16.8±1.5)kg,由解放军总医院动物中心提供。将动物随机分为 ARDS_{sp} 仰卧位通气组、ARDS_{sp} 俯卧位通气组、ARDS_{exp} 仰卧位通气组以及 ARDS_{exp} 俯卧位通气组,每组 6 只。

1.2 ARDS_{sp}/ARDS_{exp}动物模型的建立:动物称重后用戊巴比妥钠 30 mg/kg 静脉注射(静注)麻醉,仰卧位固定,完毕后追加戊巴比妥钠 4 mg/kg,进行气管切开并插管,连接 Servo 900C 呼吸机行常规容量控制通气,应用婴儿管路以减少死腔,设定 V_T 为 14~17 ml/kg,保持动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)为 35~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),通气频率 18 次/min,吸气、呼气末暂停时间构成比分别为 25%、65%和 10%,恒速波送气,起始吸入氧浓度(FiO₂)为 0.40,外源性 PEEP 为 0。然后分离右侧股动脉和股静脉并分别插管。ARDS_{exp} 模型组用油酸(oleic acid,纯度≥99%,产品序号为 75090,美国 Sigma 公司)0.10~0.15 mg/kg(2.5 ml 注射器抽取快速静注)制备 ARDS_{exp} 动物模型。ARDS_{sp} 模型组用十六烷磺基丁二酸钠盐(纯度>98%,产品序号 32358-60,美国 Sigma 公司)7.5~12.5 mg/kg 溶解于生理盐水和无水乙醇(按 1:1 配制)中气管内注入,然后反复改变犬体位以使药物能较均匀分布在肺内各叶。注入药物后,将 FiO₂ 调至 0.80,两组动物均观察 90 min 后抽取动脉血进行血气分析,以氧合指数(PaO₂/FiO₂)<200 mm Hg 作为 ARDS 模型成功的指标^[1-3]。

1.3 肺保护通气及取样方法:实验犬均采用 V_T 8 ml/kg+PEEP 10 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)进行肺保护通气 3 h。各组分别于肺保护通气后 1、2 和 3 h 抽取动脉血和静脉血分别测定血气指标和炎

性介质,于肺保护通气后 2 h 和 3 h 用气管镜每次向右侧肺分段(右肺尖叶支气管、右肺心叶支气管、右肺膈叶支气管)灌洗温生理盐水(37 ℃)20 ml,留取 BALF,3 000~4 000 r/min 离心,分离上清液,-20 ℃ 保存待测。

1.4 监测指标:①气体交换指标:检测动脉血气(采用 AVL OMNI™ 血气分析仪,美国 GMI 实验公司),记录动脉血氧分压(PaO₂)、PaCO₂,计算 PaO₂/FiO₂。②炎症介质指标:采用放射免疫分析法检测肺不同部位(肺尖叶、肺心叶、肺膈叶)BALF 中 ADM 含量(由解放军总医院放射免疫研究所完成)。

1.5 统计学方法:所有实验数据均用 STATA 7.0 计算机统计分析系统(STATA Corporation, 美国)进行处理,实验结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分别用 *F* 检验、*q* 检验及 Student'*t* 检验进行统计学分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 气体交换指标变化(表 1,表 2):犬肺损伤后 PaO₂/FiO₂ 明显下降。应用肺保护性通气治疗后各组 PaO₂/FiO₂ 均明显好转,2 h 和 3 h 各组间差异有显著性。在肺保护通气后 2 h 和 3 h,ARDS_{exp} 和 ARDS_{sp} 仰卧位通气两组间 PaO₂/FiO₂ 差异有显著性,ARDS_{sp} 组仰卧位和俯卧位间比较 PaO₂/FiO₂ 差异也有显著性,而 ARDS_{exp} 组仰卧位和俯卧位间比较 PaO₂/FiO₂ 差异无显著性。肺保护通气后犬 PaCO₂ 均明显升高(*P* 均=0.000 0),而 ARDS_{exp} 和 ARDS_{sp} 两组间和组内各时间点比较差异均无显著性(*P* 均>0.05)。

2.2 BALF 中 ADM 的变化(表 3~5):肺损伤后各组犬右肺尖叶、右肺心叶、右肺膈叶 BALF 中 ADM 均有不同程度升高,其中 ARDS_{exp} 组肺尖叶最低,肺心叶 ADM 高于肺尖叶,肺膈叶 ADM 指标最高,差异均有显著性。ARDS_{sp} 组肺尖叶 ADM 低于肺心叶和肺膈叶,与 ARDS_{exp} 组肺尖叶比较差异有显

表 1 ARDS 犬 PaO₂/FiO₂ 的变化($\bar{x}\pm s$)

		Table 1 Changes of PaO ₂ /FiO ₂ in ARDS dogs($\bar{x}\pm s$)					mm Hg		
组别	动物数(只)	肺损伤前	肺损伤后	肺保护通气 1 h	肺保护通气 2 h	肺保护通气 3 h	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	
ARDS _{exp} 组	仰卧位	6	515±167	93±14	148±55	173±48	183±46	23.62	0.000 0
	俯卧位	6	527±196	81±16	155±42	274±133	256±132	11.38	0.000 0
ARDS _{sp} 组	仰卧位	6	508±69	79±4	113±38	108±23 ^①	109±16 ^②	140.28	0.000 0
	俯卧位	6	525±67	82±18	183±92	234±69 ^③	234±81 ^④	33.50	0.000 0
<i>F</i> 值			0.02	1.27	1.37	5.03	3.93		
<i>P</i> 值			0.944 7	0.313 2	0.279 8	0.009 3	0.023 4		

注:与 ARDS_{exp} 组仰卧位比较:①*t*=2.956 7,*P*=0.014 4;②*t*=3.776 9,*P*=0.003 6;与本组仰卧位比较:③*t*=4.687 2,*P*=0.005 4;

④*t*=4.197 4,*P*=0.008 5

表 2 ARDS 犬 PaCO₂ 的变化($\bar{x}\pm s$)Table 2 Changes of PaCO₂ in ARDS dogs($\bar{x}\pm s$)

组别		动物数(只)	肺损伤前	肺损伤后	肺保护通气 1 h	肺保护通气 2 h	肺保护通气 3 h	F 值	P 值
ARDSexp 组	仰卧位	6	34.1±4.7	40.4±6.6	73.9±20.1	78.0±15.1	72.6±7.2	17.30	0.000 0
	俯卧位	6	35.0±5.1	43.4±5.5	62.6±6.0	68.4±15.5	69.4±11.6	15.75	0.000 0
ARDSp 组	仰卧位	6	33.7±5.0	41.5±2.4	66.6±9.0	70.5±14.0	79.8±17.1	19.62	0.000 0
	俯卧位	6	33.8±3.3	40.8±5.6	73.5±10.7	73.6±14.8	74.6±18.9	16.70	0.000 0
F 值			0.10	0.38	1.13	0.47	0.55		
P 值			0.956 9	0.771 9	0.359 6	0.706 6	0.665 1		

表 3 ARDS 犬右肺尖叶 BALF 中 ADM 的变化($\bar{x}\pm s$)Table 3 Changes of ADM of BALF in upper lobe of right lung in ARDS dogs($\bar{x}\pm s$)

组别		动物数(只)	肺损伤后	肺保护通气 2 h	肺保护通气 3 h	F 值	P 值
ARDSexp 组	仰卧位	6	75.13±14.44	54.58±4.25	47.95±3.58	15.10	0.000 3
	俯卧位	6	65.27±17.19	55.91±14.22	47.22±11.47	2.33	0.131 3
ARDSp 组	仰卧位	6	102.45±13.04 [△]	102.12±29.76 ^{*△}	99.69±14.69 ^{*△}	0.03	0.968 5
	俯卧位	6	105.84±16.92 ^{*△}	92.29±13.54 ^{*△}	70.90±18.42 ^{△◇}	6.90	0.007 5
F 值			10.02	11.23	21.02		
P 值			0.000 3	0.000 2	0.000 0		

注:与 ARDSexp 组仰卧位比较: *P<0.05;与 ARDSexp 组俯卧位比较: [△]P<0.05;与本组仰卧位比较: [◇]P<0.05

表 4 ARDS 犬右肺心叶 BALF 中 ADM 的变化($\bar{x}\pm s$)Table 4 Changes of ADM of BALF in heart lobe of right lung in ARDS dogs($\bar{x}\pm s$)

组别		动物数(只)	肺损伤后	肺保护通气 2 h	肺保护通气 3 h	F 值	P 值
ARDSexp 组	仰卧位	6	93.71±15.41	85.78±30.85	67.08±19.46	2.15	0.151 3
	俯卧位	6	100.25±12.50	70.72±12.55	63.05±12.81	14.53	0.000 3
ARDSp 组	仰卧位	6	127.11±23.63	102.50±17.95	97.24±13.88 ^{*△}	4.26	0.034 2
	俯卧位	6	131.30±31.80	90.01±13.25	71.26±12.19	12.72	0.000 6
F 值			4.35	2.57	6.46		
P 值			0.016 3	0.083 2	0.003 1		

注:与 ARDSexp 组仰卧位比较: *P<0.05;与 ARDSexp 组俯卧位比较: [△]P<0.05

表 5 ARDS 犬右肺膈叶 BALF 中 ADM 的变化($\bar{x}\pm s$)Table 5 Changes of ADM of BALF in diaphragm lobe of right lung in ARDS dogs($\bar{x}\pm s$)

组别		动物数(只)	肺损伤后	肺保护通气 2 h	肺保护通气 3 h	F 值	P 值
ARDSexp 组	仰卧位	6	141.92±32.94	124.22±23.20	110.79±33.76	1.59	0.236 6
	俯卧位	6	130.28±23.28	78.63±10.89	68.06±15.62	22.06	0.000 0
ARDSp 组	仰卧位	6	148.40±38.17	119.06±42.87	114.24±39.24	1.27	0.308 6
	俯卧位	6	168.07±50.07	92.90±19.59	74.86±10.58	14.65	0.000 3
F 值			1.07	3.90	4.52		
P 值			0.382 2	0.024 2	0.014 1		

著性;而 ARDSp 组肺心叶 ADM 与肺膈叶比较差异无显著性,但高于 ARDSexp 组肺心叶。说明应用小 V_T+PEEP 治疗后各组 ADM 均有下降趋势,但是俯卧位通气的治疗效果更为显著。

3 讨论

现有研究证明,常规仰卧位条件下进行肺保护性通气可能对 ARDSp 疗效有限,而一味提高 PEEP 水平反而有可能加重肺损伤^[4,5]。而俯卧位通气作为一种简便有效的辅助通气方式,通过肺内血流的再分布,从而达到改善通气/血流比例失调目的,与小 V_T+PEEP 联合应用可能具有良好的治疗效果。

在本实验中我们用静注高纯度油酸的方法制备 ARDSexp 动物模型;用高纯度的十六烷磺基丁二酸钠盐溶于无水乙醇和生理盐水后气管内注入制备 ARDSp 动物模型。从本实验结果来看,油酸和十六烷磺基丁二酸钠盐均可导致严重的肺损伤,表现为模型动物出现严重的低氧血症,肺损伤后 1.5 h PaO₂/FiO₂均低于 100 mm Hg。说明静注油酸和气管内注入十六烷磺基丁二酸钠盐制备的动物模型均达到 ARDS 标准^[2,3]。静注油酸先损伤肺毛细血管从而形成肺间质水肿,符合 ARDSexp 的发病特点;气管内注入十六烷磺基丁二酸钠盐为直接损伤肺泡

上皮而导致肺实质损伤,符合 ARDSp 的损伤机制。因此,从实验结果可以看出,ARDSp 和 ARDSexp 动物模型都是成功的^[3]。另外实验中采用 8 ml/kg 的 V_T 主要是考虑到小 V_T 通气(6 ml/kg)条件下管道死腔(应用婴儿管路仍有 15~20 ml 的死腔)对通气的影响,通过增大预设 V_T 来抵消死腔通气,以达到肺保护通气的目的而不致于使 PaCO_2 过高(60~80 mm Hg),从实验结果来看是成功的。

ADM 作为一种体内广泛存在的血管活性肽,自 1993 年由日本学者 Kitamura 等率先报道以来,国内外对其作了大量的深入研究。近年来人们发现,ADM 除了具有扩张血管、降低血压、排钠、利尿等作用外,对呼吸系统也有着明显的作用。研究证明,在急性肺损伤的条件下,ADM 在肺血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞等炎性细胞中也可以出现高表达,并与其他促炎/抗炎因子一起在肺损伤早期的发生、发展过程中起免疫调节作用。因此,ADM 变化在一定程度上可反映肺部炎性病变的严重程度^[6,7]。

从本实验结果可以看出,应用肺保护通气后各组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均有不同程度改善,但是俯卧位通气方式疗效更好,尤其是 ARDSp 模型中俯卧位通气较仰卧位通气效果更为显著,这与 ARDSp 模型所致肺损伤更为弥漫有关。本实验结果中模型犬肺不同部位 BALF 中 ADM 水平的变化也证明了这一点。本研究还发现,ARDSp 和 ARDSexp 模型犬肺损伤后肺不同部位 BALF 中 ADM 水平差异较大,而 ARDSp 模型犬肺尖叶和肺心叶 ADM 检测结果明显高于 ARDSexp 模型犬,表明 ARDSp 模型犬肺损伤的程度较 ARDSexp 模型犬更为弥漫和广泛。应用俯卧位通气治疗后,与俯卧位通气比较,各肺叶 BALF 中 ADM 释放也被不同程度地抑制,这表明俯卧位+小 V_T +PEEP 对 ARDSexp 和 ARDSp 动物模型均有较好的治疗效果^[3,8,9]。

综上所述:通过观察肺不同部位 BALF 中 ADM 和血气指标的变化,我们发现 ARDSp 模型犬肺部病变更为弥漫,肺上区和肺下区侧腹病变相对更为严重,这对人们进一步认识 ARDS 具有一定的帮助。另外发现,在相同 PEEP 和 V_T 的条件下,仰卧位肺保护通气对 ARDSp 模型犬疗效有限,而俯卧位通气对 ARDSp 和 ARDSexp 模型犬均具有良好疗效,提示其积极的应用价值。

参考文献:

- 1 中华医学会呼吸病分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23:203.
- 2 Mutch W A, Lefevre G R, Cheang M S. Biologic variability in mechanical ventilation in a canine oleic acid lung injury model [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1756 - 1757.
- 3 解立新,刘又宁,赵晓巍,等.肺保护性通气对肺内外源性急性呼吸窘迫综合征外周血和肺泡灌洗液中炎性介质影响的比较[J].中国危重病急救医学,2004,16:262 - 266.
- 4 Rouby J J, Puybasset L, Cluziel P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome II: physiological correlations and definition of an ARDS severity score [J]. Intensive Care Med, 2000, 26: 1046 - 1056.
- 5 Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome I: consequences for lung morphology (CT Scan ARDS Study Group) [J]. Intensive Care Med, 2000, 26: 857 - 869.
- 6 李强,李平升.肾上腺髓质素与肺部疾病[J].中华结核和呼吸杂志,1997,20:109 - 111.
- 7 Stangl K, Laule M, Richter C, et al. Pulmonary adrenomedullin counteracts deterioration of coronary flow and myocardial performance evoked by pulmonary endothelins in experimental acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 1027 - 1032.
- 8 Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different [J]. Eur Respir J, 2003, 22: S48 - S56.
- 9 吴昊,晁福,杨鸿生,等.山莨菪碱对兔肺缺血-再灌注损伤保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10:310 - 312.

(收稿日期:2004-11-21 修回日期:2005-07-24)

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

爱尔血液灌流学术研讨会暨第九届全国学习班

爱尔血液灌流学术研讨会暨学习班在天津、江苏、湖南等地已成功举办了 8 届,学员反映良好。为进一步提高血液灌流整体水平,我厂将于 2005 年 9 月 23—28 日与清华大学第一附属医院在北京联合举办第九届全国学习班,届时将邀请郑法雷、王质刚、段钟平等京、津著名血液净化专家进行讲座与学术研讨。主要研讨内容是血液灌流领域内的理论、技术与实践。学习注重理论与实践相结合,学习期间安排见习,并可获得中华医学会 I 类继续医学教育学分 5 分。

会议时间:2005 年 9 月 23(全天报到)—28 日(撤离)。报名截止日期:2005 年 9 月 10 日。会议地点:北京普天宾馆(北京市朝阳区将台路 2 号)。会务费:600 元(含资料费、学分证费),学员食宿统一安排,费用自理。联系地址:河北省廊坊市建国道 158 号;邮编:065000;联系人:徐飞;手机:13082070760;电话:(0316)2021113 - 6304(兼传真)。

(廊坊市爱尔血液净化器材厂)