

· 论著 ·

绵羊急性呼吸窘迫综合征开放肺压力安全性的实验研究

徐磊 王书鹏 秦英智 张纳新

【摘要】目的 观察在绵羊急性呼吸窘迫综合征(ARDS)模型上利用控制性肺膨胀法(SI)实施肺复张策略对血流动力学及肺组织结构的影响,以期找到实施 SI 的理想压力及时间范围。**方法** 14 只绵羊在全麻下行纤维支气管镜温生理盐水肺泡灌洗建立 ARDS 模型,低流速法描记准静态压力-容积(P-V)曲线,寻找 P-V 曲线的上拐点(UIP)以及下拐点(LIP)。以 UIP 下 5 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)、UIP、UIP 上 10 cm H₂O 和 UIP 上 20 cm H₂O 将 14 只绵羊随机分为 4 组(U-5、U+0、U+10、U+20 组),并作为 SI 的峰压进行肺复张,持续时间为 60 s,记录每次复张过程中及复张后连续血流动力学参数和氧合指数变化,维持至 2 h 后实验结束,行 CT、肺组织病理学检查。**结果** U+20 组在 SI 过程中出现气胸,导致绵羊死亡;其余各组肺复张过程中,对血流动力学均有明显影响。U+10 组肺复张 10 s 即出现中心静脉压(CVP)升高,心排血量(CO)、心脏指数(CI)、平均血压(MBP)明显下降,复张后 CI 恢复缓慢;U+0 组及 U-5 组可完成整个肺复张过程,CVP 轻度升高,CO、CI 下降,U-5 组在复张结束后 15 s、U+0 组在复张结束后 30 s 恢复至复张前水平。肺组织病理学观察仍见 U+0 组有肺大泡形成。**结论** 对 ARDS 实施肺复张,应充分考虑压力对血流动力学及肺组织的损害;肺复张压力应选择 UIP 或 UIP 下 5 cm H₂O,此时对血流动力学没有明显影响。

【关键词】 开放肺; 控制性肺膨胀; 急性呼吸窘迫综合征; 血流动力学

Experimental study of the safety of sustained inflation strategy in acute respiratory distress syndrome in sheep XU Lei, WANG Shu-peng, QIN Ying-zhi, ZHANG Na-xin. Intensive Care Unit, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

【Abstract】Objective To evaluate the effects of lung recruitment maneuver (RM) on hemodynamics and lung structure with sustained inflation (SI) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) in sheep, to look for a safe range of pressure and time of SI. **Methods** Fourteen anaesthetized sheep were subjected to lung lavage through a bronchofibroscope to reproduce ARDS, and quasi-static pressure-volume (P-V) curves were obtained with low flow technique. The upper inflection point (UIP) and the lower inflection point (LIP) were found, and then 5 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa) below UIP, UIP, 10 cm H₂O above UIP, 20 cm H₂O above UIP as the peak pressure of SI were selected as the test pressure. They were randomized to four groups (U-5, U+0, U+10, U+20). The duration of SI was 60 seconds. Hemodynamics and oxygenation indexes were monitored and recorded during and after SI until the study was terminated 2 hours later, then CT and lung tissue biopsy were performed. **Results** Pneumothorax was found in U+20 group, resulting in the death of sheep. Hemodynamics was affected significantly in other groups during SI. In U+10 group, cardiac output (CO) and cardiac index (CI) were lowered at 15 seconds after RM began, and recovered slowly after RM; in U+0 group and U-5 group, the entire RM could be carried out to the end, and biopsy showed bullous emphysema in U+0 group. **Conclusion** The impairment of the hemodynamics and damage to the lung structure should be prevented when RM is performed in ARDS patients, and the inflation pressure should be limited within the range of UIP or 5 cm H₂O under UIP to avoid adverse effect on hemodynamics.

【Key words】 open lung; sustained inflation; acute respiratory distress syndrome; hemodynamics

用较高气道压力实施肺复张可以打开萎陷的肺泡,改善急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的氧合^[1],但其可能对血流动力学及肺组织结构产生不可逆的负面效应。由于临床上许多患者血流动力学状态不稳定,因此,ARDS 肺复张策略的实施在改善患者氧合的同时,要考虑其对血流动力学的影响,综合分析,制定治疗策略。为研究肺复张策略对血流动

力学的影响,选择合适的复张压力,我们对 14 只 ARDS 绵羊模型进行了观察,试图找出压力及时间的安全范围。

1 材料与方法

1.1 材料:实验动物为成年杂种健康绵羊 14 只,其中雄性 7 只,雌性 7 只,基本资料见表 1。呼吸机为 Evita 4(德国 Dräger 公司);监护仪为 CMS-2001(德国 Agilent 公司);纤维支气管镜为 FF-99 型光电内窥镜显像仪(日本 Panasonic 公司);热稀释导管为 PV2014L 14A(德国 Pulsion 公司)。

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(023612211)

作者单位:300170 天津市第三中心医院 ICU

作者简介:徐磊(1961-),男(汉族),湖北省武汉市人,主任医师。

表 1 14 只绵羊的基本资料

Table 1 Basic data of 14 sheep

指标	数据($\bar{x} \pm s$)	指标	数据($\bar{x} \pm s$)
年龄(月)	8.130 \pm 1.147	身长(cm)	112.600 \pm 1.750
体重(kg)	36.410 \pm 3.764	体表面积(m ²)	1.014 \pm 0.055

1.2 麻醉及通气方法:绵羊称重,依次肌肉注射咪唑安定 10 mg、氯胺酮 100 mg 进行基础麻醉后,将绵羊取仰卧位固定于实验台上,行心电图、血氧饱和度监测,右颈内静脉置入深静脉导管监测中心静脉压(CVP)及补液治疗,液体速度限制在 100 ml/h。咪唑安定 3 mg/h 中心静脉泵入,使绵羊维持镇静状态。左/右股动脉置入热稀释导管,监测有创动脉血压,并留取正常血气分析,经肺热稀释-脉搏轮廓法测定心排血量(CO)。行气管切开术,置入 7.5 mm 气管套管。接 Evita 4 呼吸机,双水平气道正压通气(BiPAP),吸入氧浓度(FiO₂)为 0.30,潮气量(V_T) 6 ml/kg,吸气:呼气(I:E)为 1:1.5,呼气末正压(PEEP)为 5 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)。

1.3 ARDS 模型的建立:在纤维支气管镜引导下行温生理盐水肺泡灌洗,至氧合指数(PaO₂/FiO₂)<150 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),平均灌洗液量为(12.0 \pm 3.6)ml/kg,结束后将呼吸机 FiO₂ 调为 0.60,余参数不变。行胸部 CT 平扫观察肺部。随后将绵羊以复张压力在压力-容积(P-V)曲线上拐点(UIP)下 5 cm H₂O、UIP、UIP 上 10 cm H₂O 和 UIP 上 20 cm H₂O 为标准随机分为 4 组(分别为 U-5、U+0、U+10、U+20 组),实施肺复张。

1.4 肺复张策略的实施:模型绵羊稳定 2 h,静脉注射司考林 50 mg,肌肉松弛完全后,低流速法描记准静态 P-V 曲线,控制容量 25 ml/kg,用多元线性回归分析拟合曲线数学模型找出曲线 UIP、下拐点(LIP),描记后恢复呼吸机通气参数为初始值。稳定通气 20 min,依分组设定的控制性肺膨胀(SI)压力水平实施肺复张,采用气道压力释放通气(APRV)模式,压力上限为设定值,压力下限设定为 LIP+2 cm H₂O^[2],高压时间 20 s,低压时间 0.5 s,FiO₂ 为 1.00,持续时间各组均设定在 60 s,复张后维持 PEEP 水平在 LIP 上 2 cm H₂O,通气模式、I:E、FiO₂ 均维持初始设定,V_T 保持 6 ml/kg,稳定通气 2 h 后,行 CT 检查,然后取胸廓右侧腋中线位置,沿上、中、下 3 个冠状面穿刺留取右侧肺组织进行活组织病理分析。

1.5 数据收集与分析:在每次复张前即刻、复张时(间隔 15 s)及复张后(第 15、30、60、120 s)连续监测

平均动脉压(MAP)、心率(HR)、CVP、心脏指数(CI)、外周循环阻力指数(SVRI),在复张前即刻,复张后 0.5、1.0、1.5 和 2.0 h 间断监测 MAP、SVRI、CI、血管外肺水指数(EVLWI)、PaCO₂/FiO₂。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 统计软件包,组间比较用单因素方差分析(one-way ANOVA),组内比较用 Dunnett-t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺复张结果:14 只绵羊经肺泡灌洗后均达到 ARDS 诊断标准,2 h 内血流动力学及肺力学参数稳定。随机分组后肺复张压力及 PEEP 选择见表 2。

表 2 各组 P-V 曲线的 UIP 和 LIP($\bar{x} \pm s$)Table 2 UIP and LIP in each group($\bar{x} \pm s$) cm H₂O

组别	动物数(只)	UIP	LIP
U-5 组	4	44.6 \pm 4.6	17.6 \pm 4.4
U+0 组	4	46.4 \pm 4.9	20.4 \pm 3.1
U+10 组	4	46.9 \pm 4.0	17.3 \pm 3.7
U+20 组	2	48.7 \pm 3.6	17.9 \pm 2.5

2.1.1 U+20 组:平均压力(68.00 \pm 5.26)cm H₂O,2 只均在复张 15 s 左右突然出现脉搏氧饱和度(SpO₂)下降,CT 示为一侧气胸,一侧过度通气伴肺大泡,后迅速死亡。肺组织活检示上部肺组织扩张,肺泡隔变薄,弥漫肺大泡形成,伴呼吸性细支气管黏膜皱襞消失、断裂(彩色插页图 1A);下部肺组织肺泡壁塌陷融合,有大量炎性渗出,呼吸性细支气管壁凹陷,细支气管腔内见渗出物(彩色插页图 1B)。

2.1.2 U+10 组:平均压力(56.00 \pm 6.48)cm H₂O,4 只均能完成实验,于复张后 2 h 内 PaO₂/FiO₂<250 mm Hg。CT 示上部肺组织过度通气伴肺大泡形成,中下部肺不张明显。肺组织活检示上部肺组织有较多肺大泡伴少许细支气管断裂(彩色插页图 2)。

2.1.3 U+0 组:平均压力(44.00 \pm 5.69)cm H₂O,4 只均能完成实验,于复张 0.5 h 后 PaO₂/FiO₂>300 mm Hg。CT 示上部肺组织过度通气,中下部肺不张明显。肺组织活检示上部肺泡过度膨胀,轻度肺气肿,肺泡隔变薄,中下部肺泡及呼吸性细支气管复张,未复张肺组织较 U+10 组多(彩色插页图 3)。

2.1.4 U-5 组:平均压力(36.00 \pm 6.12)cm H₂O,4 只均能完成实验,于复张 2 h 内 PaO₂/FiO₂>300 mm Hg。CT 示上部肺组织过度通气较 U+10 组减少,中下部肺不张明显(图 4)。肺组织活检示肺泡组织及呼吸性细支气管趋于正常,后者个别灶性稍差于正常,肺泡间少许红细胞及炎细胞渗出(彩色插页图 5)。



左图为复张前;右图为复张后

图 4 U-5 组绵羊复张后 CT 表现

Figure 4 CT of sheep in U-5 group after RM

2.2 血流动力学: 各组复张过程中, 持续监测血流动力学指标 MAP、HR、CVP、CI、SVRI(表 3), 复张后间断监测 MAP、SVRI、CI、EVLWI、PaO₂/FiO₂ 的变化(图 6~10)。结果显示, MAP、SVRI、CI、EVLWI 在复张后各组均没有明显变化。

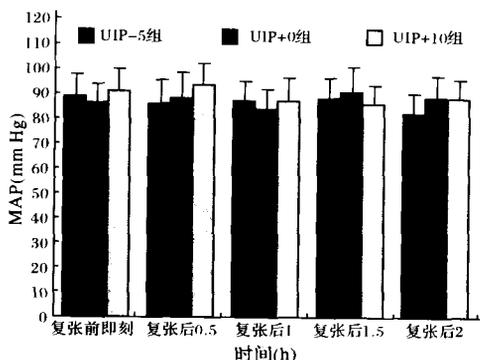


图 6 各组复张后 MAP 变化

Figure 6 Changes of MAP after RM

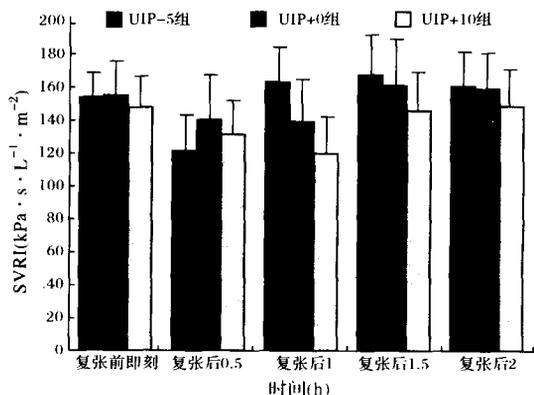


图 7 各组复张后 SVRI 变化

Figure 7 Changes of SVRI after RM

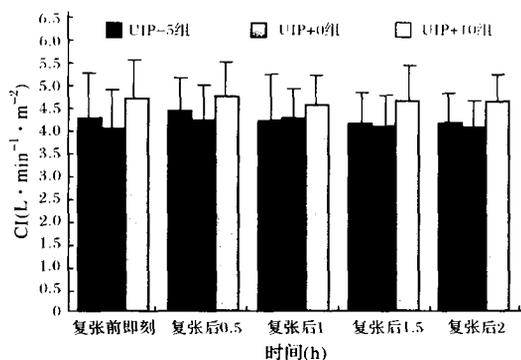


图 8 各组复张后 CI 变化

Figure 8 Changes of CI after RM

2.2.1 U+20 组在肺复张 15 s 内 CVP 急剧升高, MAP、CI 急剧下降, 不能维持组织灌注。

2.2.2 U+10 组在肺复张第 15 s CVP 升高, CO、CI、MAP 下降, 随肺复张时间的延续而加重, 复张

表 3 SI 时各组绵羊连续血流动力学变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Continuous hemodynamics in sustained inflation of sheep in each group($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	动物数(只)	复张前	复张时 15 s	复张时 30 s	复张时 45 s	复张时 60 s	复张后 15 s	复张后 30 s	复张后 60 s	复张后 120 s
MAP(mm Hg)	U-5	4	88.70±8.61	78.40±9.64*	76.00±10.81*	74.30±10.17*	73.60±9.41*	85.50±8.46	84.30±9.05	85.00±7.84	87.60±9.48
	U+0	4	85.90±8.87	74.40±8.25*	73.00±7.78*	74.90±7.01*	71.30±6.68*	79.80±8.69*	82.50±8.32	87.50±6.61	83.40±8.33
	U+10	4	90.70±8.40	69.20±9.73*	59.30±5.25*	57.80±3.18*	58.60±3.32*	69.30±8.41*	74.10±8.97*	81.10±7.32*	79.40±7.48*
	U+20	2	88.30±14.23	43.20±5.78*							
HR(次/min)	U-5	4	96.30±9.57	97.30±7.19	95.00±7.99	94.80±8.71	96.00±8.56	96.70±10.23	95.70±8.06	93.30±7.41	94.20±8.54
	U+0	4	92.10±14.31	91.80±13.37	91.60±13.11	92.58±12.54	93.50±14.34	93.00±13.73	92.00±13.52	90.80±13.33	92.30±12.92
	U+10	4	94.30±11.63	98.80±10.79	95.10±10.98	96.50±11.35	95.20±12.23	95.10±11.95	95.30±12.43	96.30±11.47	94.10±11.65
	U+20	2	90.30±10.68	88.00±12.68*							
CVP(mm Hg)	U-5	4	7.40±1.98	10.80±2.52*	11.20±2.39*	11.20±2.37*	8.60±2.50*	7.20±3.88	6.90±4.01	6.00±3.94	6.90±3.01
	U+0	4	7.50±1.00	15.50±3.12*	14.00±3.28*	15.30±3.22*	15.50±2.84*	10.10±4.17*	8.80±4.71	8.50±4.67	8.30±4.37
	U+10	4	6.30±0.78	24.30±2.67*	26.60±3.18*	25.30±2.71*	23.00±2.26*	11.00±3.22*	9.20±3.79*	8.50±3.71	8.80±3.27
	U+20	2	6.60±0.69	55.10±5.39*							
CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	U-5	4	4.28±0.45	4.15±0.63	3.69±0.69*	3.65±0.70*	3.66±0.74*	3.82±0.65*	3.80±0.66	3.94±0.73	4.06±0.70
	U+0	4	4.10±0.37	3.76±0.28*	3.57±0.22*	3.55±0.22*	3.53±0.17*	3.68±0.27*	3.74±0.29*	3.75±0.24*	3.76±0.24*
	U+10	4	4.69±0.48	4.20±0.66*	4.01±0.50*	3.41±0.44*	3.08±0.53*	3.26±0.54*	3.42±0.46*	3.48±0.50*	3.57±0.57*
	U+20	2	4.47±0.85	1.95±0.28*							
SVRI(kPa·s·L ⁻¹ ·m ⁻²)	U-5	4	155.32±15.18	152.38±19.92	149.64±10.15	147.13±17.85	148.58±18.56	149.22±21.20	154.67±17.98	156.43±22.00	155.52±24.64
	U+0	4	156.42±20.86	143.70±21.81*	142.30±18.38*	140.00±17.06*	136.32±14.58*	149.83±21.89*	158.08±22.11	159.75±18.34	158.41±19.54
	U+10	4	148.55±14.89	113.90±27.22*	111.16±20.50*	111.81±20.84*	113.17±19.92*	123.58±29.27	138.70±26.24	143.19±20.23	143.20±14.97
	U+20	2	146.78±22.45	101.24±17.69*							

注:与本组复张前比较,*P<0.05

结束后 30 min 内恢复肺复张前水平。

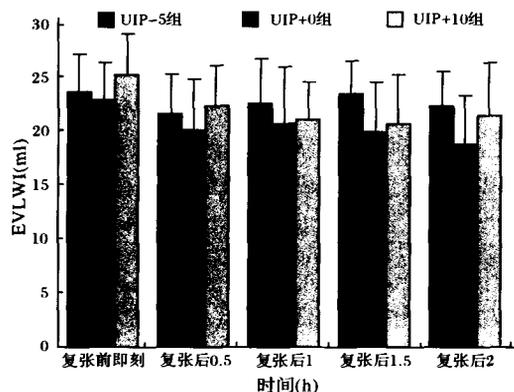


图9 各组复张后 EVLWI 变化

Figure 9 Changes of EVLWI after RM

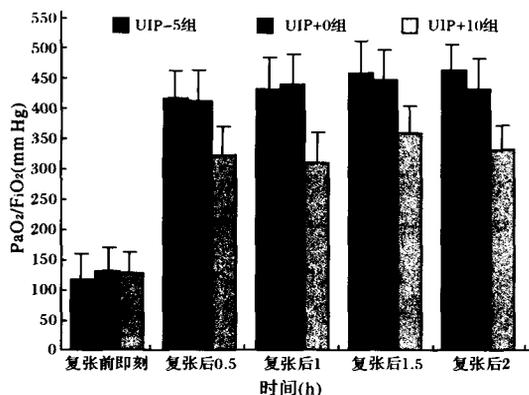


图10 各组复张后 PaO₂/F_iO₂ 的变化

Figure 10 Changes of PaO₂/F_iO₂ after RM

2.2.3 U+0、U-5 组在肺复张中 MAP、HR 无明显变化, CVP 轻度升高, CO、CI 下降, 但 30~60 s 时间内维持稳定, U-5 组在复张结束后 15 s 即恢复到复张前水平, 而 U+0 组需在复张结束 30 s 后恢复到肺复张前水平。

3 讨论

尽管近 20 年来 ARDS 患者机械通气支持有了很大进展, 但其病死率仍高达 40%^[3]。呼吸机相关性肺损伤(VILI)已逐渐被认识。早期 ARDS 患者肺萎陷区域的通气容量已明显减少, 能通气的肺泡降至正常肺通气的 20%~30%, 容量控制通气会使 ARDS 患者健康肺组织(非依赖区)过度膨胀^[4]和剪切力损伤。因此目前应用压力控制通气(PCV)模式通气, 其肺泡压不会超过呼吸机设定的气道峰压(PIP), 可减轻肺组织非依赖区肺泡过度膨胀危险。

Lachmann^[1]根据 Laplace 定律首先提出了在 ARDS 患者实施肺保护性通气策略, 即提高气道压超过 40 cm H₂O 时可引起最多功能性肺单位复张, 一旦这些肺泡打开, 应在足够的 PEEP 下维持开放,

才能使气体交换维持正常。可减少剪切力损伤。此后很多学者的研究亦表明应用肺复张策略能明显减轻肺损伤, 降低病死率^[4,5]。但如何实施肺复张, 肺复张的压力如何选择仍然存在很多争论, 特别是肺复张对血流动力学的影响国内外尚鲜有报道。肺复张如同一柄双刃剑, 其压力选择过高会造成气压伤和生物伤, 加重氧交换障碍且影响血流动力学; 压力不足会使复张不充分, 影响复张效果。本研究中采用准静态 P-V 曲线 UIP 作为复张压力的不同水平, 在 PCV 模式下, 结合血流动力学的连续监测及其病理改变探讨绵羊 ARDS 模型开放肺的压力最高限。

本组动物实验研究结果表明, 以准静态 P-V 曲线 UIP 上 20 cm H₂O 进行复张, 动物很快发生气胸而死亡, 说明此压力对肺组织已产生明显的破坏, 不能在临床应用。以 UIP 上 10 cm H₂O 作为开放压力, 肺复张后 SpO₂ 明显降低, 加重缺氧。CT 显示肺过度膨胀及肺大泡, 肺组织病理有明显的 VILI。在 UIP 及 UIP 下 5 cm H₂O 水平均能明显改善氧合, 持续 60 s 复张对血流动力学无明显影响, 尤以 UIP 下 5 cm H₂O 的安全性较好, 对连续血流动力学无明显影响, 且 CT 和病理学亦有明显改善。ARDS 的病因不同, 病理改变也不同, 其顺应性曲线(斜率、UIP、LIP、形状)呈明显个体化倾向; 采用相同肺复张压力可能加重肺损伤, 甚至导致严重的 VILI。

综上所述, 肺复张作为 ARDS 有效的治疗方法, 是实施肺保护性通气策略的重要措施。本研究表明, 肺复张要以 P-V 曲线 UIP 为参照物, 一般压力应选择在 UIP 或 UIP 下 5 cm H₂O, 同时结合血流动力学变化, 最大限度地减少 VILI 的发生率, 从而提高 ARDS 机械通气的抢救成功率。

参考文献:

- 1 Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open[J]. Intensive Care Med, 1992, 18: 319-321.
- 2 Papadarakos P J, Lachmann B. The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS[J]. Mount J Med, 2002, 69: 74-77.
- 3 Amato M B, Barbas C S, Medeiros D M, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1998, 338: 347-354.
- 4 Mortelliti M P, Manning H L. Acute respiratory distress syndrome[J]. Am Family Phys, 2000, 65: 1823-1830.
- 5 谭焰, 邱海波, 周韶霞, 等. 控制性肺膨胀对急性呼吸窘迫综合征绵羊肺力学和肺损伤的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 748-750.

(收稿日期: 2004-11-10 修回日期: 2005-08-02)

(本文编辑: 李银平)

过敏原所致小鼠气道高反应性的动态演变和布地奈德干预对其的影响

(正文见463页)



图8 C组小鼠肺组织病理变化(HE, × 200)

Figure 8 Pathologic changes of murine lung tissue in group C(HE, × 200)

图9 A2组小鼠肺组织病理变化(HE, × 200)

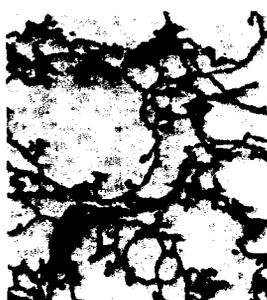
Figure 9 Pathologic changes of murine lung tissue in group A2(HE, × 200)

图10 B组小鼠肺组织病理变化(HE, × 200)

Figure 10 Pathologic changes of murine lung tissue in group B(HE, × 200)

绵羊急性呼吸窘迫综合征开放肺压力安全性的实验研究

(正文见468页)



注: A为上部肺组织(HE, × 400); B为下部肺组织(HE, × 160)

图1 U+20组肺组织病理变化

Figure 1 Pathologic changes of lung tissues in U+20 group

图2 U+10组肺组织病理 (HE, × 400)

Figure 2 Pathologic changes of lung tissues in U+10 group (HE, × 400)

图3 U+0组肺组织病理 (HE, × 160)

Figure 3 Pathologic changes of lung tissues in U+0 group (HE, × 160)

图5 U-5组肺组织病理 (HE, × 160)

Figure 5 Pathologic changes of lung tissues in U-5 group (HE, × 160)

慢性阻塞性肺疾病并发呼吸衰竭患者周围细支气管形态学变化

(正文见505页)



图1 黏膜充血水肿

Figure 1 Mucosal erythema and edema

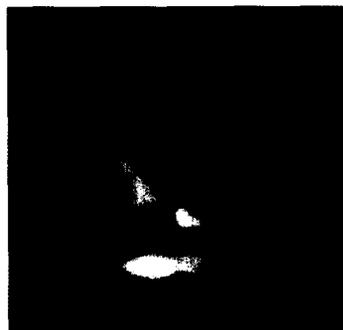


图2 黏膜水肿减轻, 小气道分支呈“蜂窝”状

Figure 2 Mucosal edema became alleviated, and several airways peristomes of peripheral were in honeycomb



图3 小气道闭塞呈窝状

Figure 3 Small airway obstruction which liked a nest



图4 末梢气道分泌物, 白色亮点为泡沫

Figure 4 Secretion of peripheral airways, and the light points were foam