

## • 研究报告 •

纤维支气管镜下温生理盐水灌洗肺绵羊  
急性呼吸窘迫综合征模型的研究

徐磊 王星 王书鹏 秦英智 张纳新

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征； 支气管肺泡灌洗； 动物模型； 绵羊

在对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的研究中,传统的整肺温生理盐水支气管肺泡灌洗<sup>[1]</sup>造成类似于淹溺所致 ARDS 模型的方法临床上仍在广泛应用。为了建立稳定、可重复性好的早期 ARDS 模型,我们采用了纤维支气管镜支气管肺泡灌洗技术,研究此方法建立 ARDS 模型的可行性,并探讨肺泡灌洗法对绵羊血流动力学及肺力学的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 麻醉和手术操作:**成年健康杂种绵羊 26 只,其中雄性 14 只,雌性 12 只;平均体重(34.3±3.6)kg;平均年龄为 11.5 个月。绵羊称重后依次给予咪唑安定 10 mg、氯胺酮 100 mg 肌肉注射,麻醉后将绵羊取仰卧位固定于实验台上,行心电图及血氧饱和度监测,右颈内静脉置入深静脉导管以监测中心静脉压(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。行气管切开术,置入 7.5 mm 气管套管,接 Evita 4 呼吸机(德国 Dräger 公司),双水平气道正压通气(BiPAP),吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)为 0.3,吸:呼(I:E)为 1.0:1.5,支持频率(f)20 次/min,呼气末正压(PEEP)为 5 cm H<sub>2</sub>O(1 cm H<sub>2</sub>O=0.098 kPa),潮气量为 8 ml/kg,稳定通气 5 min 以上,采用低流速法描记压力-容积(P-V)曲线,左/右股动脉置入热稀释导管,监测有创动脉血压,留取正常血气分析,经肺热稀释-脉搏轮廓法(PiCCO)测定心排血量(CO)。

**1.2 ARDS 模型的建立:**调节 FiO<sub>2</sub> 为 1.0,3 min 后在纤维支气管镜引导下按

5 ml/kg 将温生理盐水顺序等量灌入双肺各叶,接 Evita 4 呼吸机,稳定 3 min 后用纤维支气管镜吸出气道分泌物和灌洗液,计算出量,进行血气分析,若出现氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)<100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),即行胸部螺旋 CT 扫描,以确诊 ARDS。否则,再按 5 ml/kg 的重量重复灌洗,直至出现上述结果。灌洗结束后,重新描记 P-V 曲线。呼吸机通气条件 FiO<sub>2</sub> 改为 0.6,其余参数不变。

**1.3 监测指标:**支气管肺泡灌洗前及灌洗后每 30 min 监测心率(HR)及下述指标至 2 h 后实验结束。①血流动力学:通过中心静脉导管监测 CVP 变化;通过股动脉导管监测平均动脉压(MAP);用经肺热稀释法测定 CO、心排血量指数(CI)、血管外肺水指数(EVLWI)、胸内血容量指数(ITBVI)、外周血管阻力指数(SVRI)的变化。②肺机械力学:记录呼吸机所示肺力学参数变化,包括气道峰压(P<sub>peak</sub>)、平均气道压(P<sub>mean</sub>)、肺动态顺应性(C<sub>dyn</sub>)、气道阻力(R<sub>aw</sub>)。③肺气体交换:通过动脉血气分析监测动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)和动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)改变。计算并记录 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 数值。

**1.4 组织病理及大体标本:**随机选取 2 只绵羊,在实验结束后取胸廓中点位置,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;放血法处死绵羊,取整肺观察肺大体形态。

**1.5 统计学处理:**数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS 11.0 统计软件包,组间比较采用单因素方差分析(one way ANOVA),有统计学差异时采用 Dunnett-t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 模型复制结果:**行支气管肺泡灌洗后,26 只绵羊均达到 ARDS 诊断标准,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150 mm Hg,CT 示肺部散在片絮状高密度影,双下肺为著。平均灌洗次数 2.3 次,平均灌洗液量(12.0±3.6)ml/kg,液体正平衡(122.0±35.9)ml,2 h 内绵羊的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 稳定在 150 mm Hg 以下(表 1),ARDS 状态变稳定。观察胸腔内液体容量变化发现,EVLWI 明显增加,从正常的(5.27±2.31)ml/kg 增至(22.42±4.12)ml/kg(P<0.05),而 ITBVI 在 ARDS 前后差异无显著性(P>0.05,表 2),符合 ARDS 非心源性肺水肿的表现。ARDS 后肺顺应性明显下降,表现为 P-V 曲线滞后显著,曲线斜率下降(图 1)。

**2.2 血流动力学变化(表 2):**在 ARDS 前后 2 h 内绵羊血流动力学参数稳定,MAP、HR、CVP、CI、SVRI 和 ITBVI 同灌洗前比均无明显变化(P 均>0.05)。

**2.3 肺力学参数变化(表 3):**ARDS 模

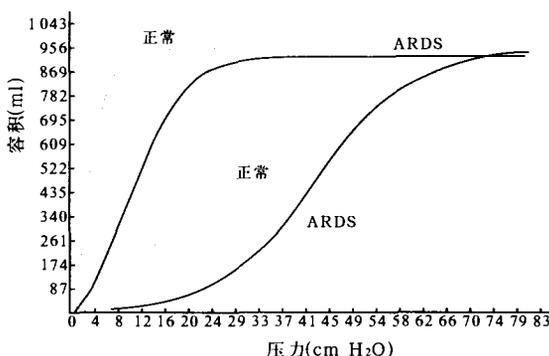


图 1 P-V 曲线变化

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(02312211)

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 26 只绵羊肺灌洗前后氧合的改变( $\bar{x} \pm s$ )

指标	灌洗前	灌洗后 0.5 h	灌洗后 1.0 h	灌洗后 1.5 h	灌洗后 2.0 h
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	388.08±42.86	126.08±25.02**	138.39±24.58**	134.46±26.24**	134.92±29.57**
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	39.64±5.15	43.85±9.76	47.33±10.69	48.56±8.26*	51.38±11.40
SaO <sub>2</sub>	0.97±0.01	0.89±0.05**	0.88±0.05**	0.87±0.05**	0.85±0.06**

注:与灌洗前比较:\*P&lt;0.05,\*\*P&lt;0.01

表 2 26 只绵羊肺灌洗前后血流动力学的变化( $\bar{x} \pm s$ )

指标	灌洗前	灌洗后 0.5 h	灌洗后 1.0 h	灌洗后 1.5 h	灌洗后 2.0 h
MAP(mm Hg)	91.81±14.33	90.75±11.81	90.63±11.07	89.69±11.12	89.63±10.38
HR(次/min)	87.06±12.00	89.44±11.28	89.31±10.67	88.56±9.73	86.88±7.24
CVP(mm Hg)	4.94±1.73	5.69±1.40	5.69±1.20	5.94±1.12	5.75±1.48
CI(L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	4.60±0.75	4.36±0.61	4.49±0.65	4.23±0.52	4.30±0.56
SVRI(kPa·s·L <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	1505.90±311.00	1495.30±279.40	1432.10±220.20	1506.10±257.40	1485.80±239.10
EVLWI(ml/kg)	5.27±2.31	22.42±4.12*	23.68±6.10*	24.01±5.78*	26.10±6.51*
ITBVI(ml/m <sup>2</sup> )	818.60±46.81	812.80±39.87	796.40±61.22	773.00±40.52	821.30±37.89

注:与灌洗前比较:\*P&lt;0.05

表 3 26 只绵羊肺灌洗前后肺力学参数的变化( $\bar{x} \pm s$ )

指标	灌洗前	灌洗后 0.5 h	灌洗后 1.0 h	灌洗后 1.5 h	灌洗后 2.0 h
Ppeak(cm H <sub>2</sub> O)	19.6±2.6	22.4±3.8*	24.1±3.4*	24.5±2.7*	23.7±3.1*
Pmean(cm H <sub>2</sub> O)	11.2±1.2	15.4±2.4*	13.6±2.1*	14.6±1.8*	15.3±1.7*
Cdyn(ml/cm H <sub>2</sub> O)	46.6±7.6	24.3±6.3*	21.8±4.7*	26.6±5.9*	23.1±6.1*
Raw(cm H <sub>2</sub> O·ml <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	13.1±3.2	19.6±3.6*	18.8±2.9*	20.3±4.2*	22.0±3.9*

注:与灌洗前比较:\*P&lt;0.05

型建立后,绵羊 Ppeak、Raw 和 Pmean 在相同潮气量下均明显升高(P 均 < 0.05), Cdyn 均明显下降(P 均 < 0.05),在 2 h 内上述指标维持稳定。

**2.4 组织结构改变:**ARDS 后,组织病理因穿刺部位不同而表现不同。ARDS 上部肺组织肺泡壁部分塌陷,少部分接近正常,其间可见肺泡上皮断裂、融合(彩色插页图 2);ARDS 下部肺组织肺泡间有大量炎性渗出,肺泡壁融合,细支气管内见炎性渗出,但管壁结构尚可;呼吸性细支气管结构尚可,管内见炎性渗出物,动静脉扩张(彩色插页图 3)。肺大体标本示肺组织弥漫性水肿,表面散在点状淤血,以背侧为重(彩色插页图 4)。

### 3 讨论

ARDS 动物模型的建立按肺损伤形成原因的不同可分为直接途径(如创伤、整肺肺泡灌洗法等)和间接途径(如油酸静脉泵入法、内毒素法、骨髓静脉注入法等)<sup>[2]</sup>。肺表面活性物质在 ARDS 形成过程中起非常重要的作用<sup>[3]</sup>,肺表面活性物质代谢出现障碍将导致肺顺应性下降、肺泡萎陷、功能残气量的减少,利用生理盐水肺泡灌洗法可以去除肺表面活性物质,直接造成肺泡上皮损伤,继发出各种炎症反应,形成与 ARDS 病生理发展相似的过程。1980 年 Lachmann 等<sup>[1]</sup>首次研究应用整肺肺泡灌洗法建立 ARDS 模型,一直在动物实验研究中广泛应用,但我们在实际应用中发现此方

法建模时间较长,且安全性不高,对实验动物损伤大,往往造成动物过早死亡,因此可重复性差,不利于实验研究。在本次实验中,利用纤维支气管镜技术,进行分次局部肺泡灌洗,可以避免双肺同时灌注生理盐水造成氧合过度下降所带来的不利影响;同时因为各肺叶灌洗量比较均匀,保证了病变的一致性,最大程度避免因为建模所造成的实验误差。

**3.1 血流动力学:**在模型建立前后,绵羊 CI 没有显著性变化,说明此种方法建模对心肌的射血功能没有影响。ITBVI 被认为较 CVP 及肺动脉楔压(PAWP)能更好地反映心脏前负荷,且不受心肌顺应性或机械通气变化因素的影响<sup>[4]</sup>,绵羊灌洗前后 ITBVI 无差异,证明无心脏前负荷的改变。SVRI 代表了心脏后负荷的变化,在整个实验中绵羊 SVRI 变化差异无显著性,说明实验对心脏后负荷影响不大。总之,在 ARDS 模型的建立过程中,绵羊的血流动力学参数维持稳定,避免了因为心功能影响所造成的心源性肺水肿。

**3.2 肺力学、氧合及 EVLWI:**ARDS 一个显著的特点即非心源性肺水肿,造成重力依赖区的肺泡发生塌陷,功能残气量下降,肺通气阻力增加,Cydn 下降,通气/血流比例失调,出现 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 下降。本实验结果完全符合 ARDS 病生理特点,灌洗后肺 Cydn、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 明显下降,Raw、Pmean、Ppeak 明显增高,但

灌洗后 2.0 h 内维持稳定。分析 P-V 曲线变化可发现,灌洗后 P-V 曲线滞后性明显增加,出现明显上、下拐点,间接说明 ARDS 肺 Cydn 下降。EVLWI 指的是分布于肺血管外的液体,其量是由肺毛细血管内静水压、肺间质静水压、肺毛细血管内胶体渗透压和肺间质胶体渗透压决定,它反映了肺水肿的程度,超过正常 2 倍的 EVLWI 就会影响气体弥散和肺力学参数<sup>[5]</sup>。在建立 ARDS 模型过程中,绵羊 EVLWI 明显增加也证明 ARDS 肺间质的渗出浸润过程。

**3.3 CT 及病理改变:**1994 年欧美研究学术交流会上一致通过 ARDS 的诊断标准<sup>[2]</sup>,包括:①急性起病;②PAWP≤18 mm Hg 或无左房压增高证据;③X 线胸片示双侧肺浸润影;④PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>≤200 mm Hg。我们以 CT 影像学检查代替 X 线胸片,准确地反映了 ARDS 的影像学改变,证实了 ARDS 病变的不均一性,且以背部为重。绵羊 ARDS 肺组织大体标本也显示出肺组织弥漫性水肿,表面散在点状淤血,以背侧为重。病理变化除发现 Ashbaugh 等<sup>[5]</sup>描述的 ARDS 病理改变外,还发现早期(2.0 h)就出现肺纤维化征象。

总之,利用纤维支气管镜技术进行温生理盐水肺泡灌洗可以简单、快捷地复制绵羊 ARDS 模型,其可重复性好,更加安全,同时亦可应用到其他大动物的 ARDS 模型建立,特别适用于研究肺

泡表面活性物质丧失所造成的 ARDS。

#### 参考文献:

- 1 Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1980, 24: 231-236.
- 2 李军, 安友仲. 急性呼吸窘迫综合征的动

物模型[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 562-564.

- 3 Mortelliti M P, Manning H L. Acute respiratory distress syndrome [J]. Am Fam Physician, 2002, 65: 1823-1830.
- 4 Lichwarck A, Sab J M, Sirodot M, et al. Analysis of regression between CI and ITBV, CVP and PCWP [J]. Intensive

Care Med, 1992, 18: 142-147.

- 5 Ashbaugh D G, Bigelow D B, Petty T L, et al. Acute respiratory distress in adults [J]. Lancet, 1967, 2: 319-323.

(收稿日期: 2004-11-10)

修回日期: 2005-07-15)

(本文编辑: 李银平)

### • 经验交流 •

## 早期输入浓缩红细胞防治急性有机磷农药中毒中间综合症的疗效观察

张守林 赵维勇 刘静

【关键词】 中毒, 有机磷农药, 急性; 中间综合征; 浓缩红细胞

我科自 2003 年 4 月—2005 年 4 月共收治 69 例重度急性有机磷农药中毒(AOPP)患者, 其中 35 例采用早期输入浓缩红细胞以防治中间综合征(IMS)发生, 疗效较好, 报告如下。

#### 1 病例与方法

1.1 病例: 69 例重度 AOPP 患者诊断均符合文献[1]标准, 均为口服中毒, 排除来诊即出现呼吸衰竭及气管插管者。随机分为对照组和治疗组。两组一般情况见表 1。经统计学处理, 两组一般情况比较差异均无显著性( $P$  均  $> 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 方法: 对照组 34 例, 早期给予足量复能剂, 给予适量阿托品及营养支持治疗, 阿托品首剂 5~10 mg 静脉注射, 每 5~15 min 1 次直至阿托品化, 然后给予 2 mg 静脉注射维持, 每 1~2 h 1 次。氯磷定首剂 1.0~1.5 g 肌肉注射, 继以 0.5~1.0 g 肌肉注射, 每 2~4 h 1 次, 但总量  $< 10$  g/d。治疗组 35 例在上述治疗基础上于中毒 12~36 h 输入浓缩红细胞 2~4 U, 测定两组患者入院时、治疗组输入浓缩红细胞后 48 h 及对照组相应时间点胆碱酯酶(ChE)活性及血红蛋白(Hb)含量, 并记录两组 IMS 发生率及病死率。全血 ChE 活性测定(正常值 4~20 U/L)采用 AU640 型全血自动生化分析仪(OLYMPUS, 日本)及试剂盒(OLYMPUS, 日本), 专人测定。Hb 采用 Genius S 自动血细胞计数仪(SEAC, 意

作者单位: 274300 山东单县, 济宁医学院附属湖西医院急症科

作者简介: 张守林(1970-), 男(汉族), 山东省单县人, 主治医师。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	中毒量 (ml)	毒物种类				
		男	女			甲拌磷	敌敌畏	乐果	对硫磷	久效磷
对照组	34	14	20	32.00 $\pm$ 11.68	69.0 $\pm$ 14.8	11	11	9	2	1
治疗组	35	14	21	33.00 $\pm$ 12.51	70.0 $\pm$ 15.4	12	9	9	4	1

表 2 两组患者治疗后 ChE 活性、Hb 含量及疗效比较

组别	例数 (例)	ChE(kU/L)		Hb(g/L)		发生 IMS [例(%)]	死亡 [例(%)]
		入院时	治疗后 48 h	入院时	治疗后 48 h		
对照组	34	0.20 $\pm$ 0.09	0.20 $\pm$ 0.14	130.0 $\pm$ 15.1	130.0 $\pm$ 12.5	9(26.47)	2(5.88)
治疗组	35	0.02 $\pm$ 0.08	0.60 $\pm$ 0.12*	130.0 $\pm$ 14.8	140.0 $\pm$ 10.5	2(5.71)*	0(0)

注: 与对照组比较: \*  $P < 0.05$

大利)测定。

1.3 统计学处理: 所有变量均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行  $t$  检验和  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 2 结果

治疗组治疗后 ChE 活性明显高于对照组, IMS 发生率明显低于对照组, 无不良反应及 Hb 过高(Hb  $> 160$  g/L)发生(见表 2)。

#### 3 讨论

早期正确应用阿托品及复能剂是抢救 AOPP 成功关键<sup>[2]</sup>。阿托品化时间越短, 越不易发生 IMS。据报道 IMS 发生与烟碱样作用有关, 复能剂是缓解烟碱样症状的重要药物, 对 IMS 有直接生理对抗作用, 正确使用是预防 IMS 的关键<sup>[3,4]</sup>。但重度 AOPP 患者虽经正确使用阿托品及复能剂治疗, 但 IMS 发生率仍较高, 这是因为体内 ChE 可分为真性和假性两类, 真性 ChE 主要存在于红细胞、中枢神经系统灰质、交感神经节和运动终板中, 水解乙酰胆碱作用最强。而假性 ChE 主要存在于中枢神经系统白质、血清和肝脏中, 难以水解乙酰胆碱。ChE

被有机磷抑制后, 在神经末梢恢复较快, 而红细胞的 ChE 被抑制后, 一般不能自行恢复, 需待数月至红细胞再生后, 全血 ChE 活力才能恢复。因此, 我们早期输入浓缩红细胞, 外源性补充 ChE, 水解体内多余乙酰胆碱, 使神经-肌肉接头处突触后功能恢复, 防治 IMS 发生。

#### 参考文献:

- 1 赵德禄, 王汉斌, 王玉琛, 等. 急性有机磷农药中毒致呼吸肌麻痹 9 例治疗观察 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 126-127.
- 2 胡延生, 胡进年. 急性重症有机磷农药中毒 30 例救治体会 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 480.
- 3 段昌琦, 单沙林, 雷蕙妮, 等. 急性有机磷农药中毒各期呼吸衰竭的抢救 [J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 115-117.
- 4 Gretchen M T, Miched I A. Pralidoxime continuous infusion in the treatment of organophosphorous poisoning [J]. Annals Pharmacotherapy, 1997, 31: 441.

(收稿日期: 2005-07-27)

修回日期: 2005-10-25)

(本文编辑: 郭方, 李银平)

## 糖尿病大鼠肾小管上皮细胞转化与肝细胞生长因子和Smad7蛋白的表达

(正文见675页)

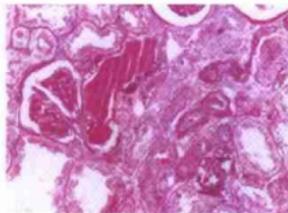
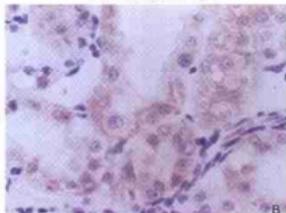
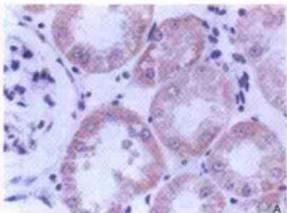


图1 糖尿病大鼠24周时肾组织病理变化(PAS, ×200)

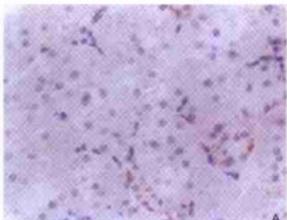
Figure 1 Pathological changes of renal tissue at 24th week in diabetic rats(PAS, ×200)



A<sub>1</sub> 对照组, B<sub>1</sub> 糖尿病组(24周)

图2 糖尿病大鼠CK18的表达(免疫组化, ×200)

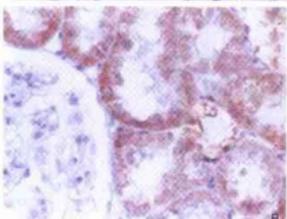
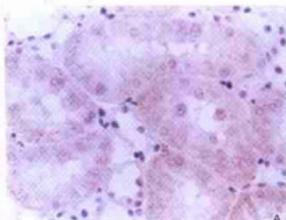
Figure 2 Expression of CK18 in renal tissue in diabetic rats (immunohistochemistry, ×200)



A<sub>1</sub> 对照组(24周), B<sub>1</sub> 糖尿病组(24周)

图3 糖尿病大鼠α-SMA的表达(免疫组化, ×400)

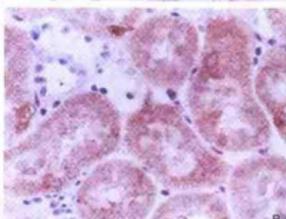
Figure 3 Expression of α-SMA of renal tissue in diabetic rats(immunohistochemistry, ×400)



A<sub>1</sub> 对照组(8周), B<sub>1</sub> 糖尿病组(8周)

图4 糖尿病大鼠HGF的表达(免疫组化, ×400)

Figure 4 Expression of HGF of renal tissue in diabetic rats(immunohistochemistry, ×400)



A<sub>1</sub> 对照组(8周), B<sub>1</sub> 糖尿病组(8周)

图5 糖尿病大鼠Smad7的表达(免疫组化, ×400)

Figure 5 Expression of Smad7 of renal tissue in diabetic rats(immunohistochemistry, ×400)

## 纤维支气管镜下温生理盐水灌洗肺绵羊急性呼吸窘迫综合征模型的研究

(正文见691页)

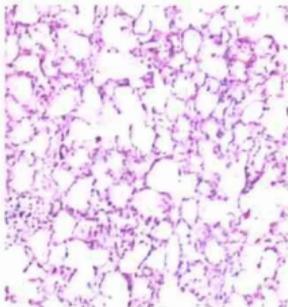


图2 ARDS绵羊上部肺组织病理学变化(HE, ×160)

Figure 2 Pathological changes of upper part of lung tissue in ARDS sheep(HE, ×160)

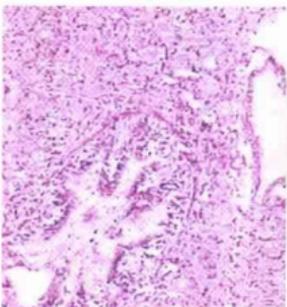


图3 ARDS绵羊下部肺组织病理学变化(HE, ×160)

Figure 3 Pathological changes of lower part of lung tissue in ARDS sheep(HE, ×160)

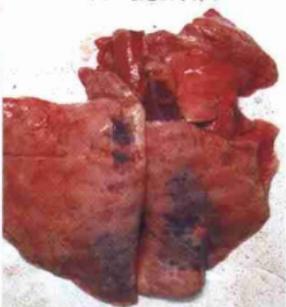


图4 绵羊ARDS肺组织大体标本背侧观

Figure 4 General specimen of lung tissue in ARDS sheep viewed from dorsal