

• 论著 •

糖皮质激素治疗大肠杆菌致急性呼吸窘迫综合征的实验研究

宋志芳 谢伟 单慧敏 郭晓红 孙波

【摘要】 目的 研究糖皮质激素(GC)治疗感染性急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床价值。**方法** 大肠杆菌腹腔注射制备猪 ARDS 模型。健康雄性幼猪 9 头,按随机原则分为对照组($n=3$)、早期治疗组($n=4$)和中期治疗组($n=2$);甲基泼尼松龙 $20\text{ mg}(4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1})$ 静脉注射,12 h 1 次;观察动物各项生理指标与生存时间;72 h 处死动物,常规方法检测肺组织湿/干重(W/D)比值,光镜下 Smith 评分法观察病理学改变。**结果** 早、中期治疗组动物存活时间长于对照组,但差异均无显著性(P 均 >0.05);早期治疗组氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)和平均动脉压(MAP)均较对照组改善明显(P 均 <0.05),中期治疗组自身对照 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 MAP 也明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$);除早期治疗组总蛋白(TP)显著高于中期治疗组外,各组支气管肺泡灌洗液(BALF)中总磷脂(TPL)、饱和磷脂酰胆碱(DSPC)、白细胞计数以及肺表面张力、肺 W/D 比值差异均无显著性(P 均 >0.05);早、中期治疗组肺组织病理学改变较对照组均加重(P 均 <0.01)。**结论** GC 能改善感染性 ARDS 低氧血症与休克,对终末期肺表面活性物质、表面张力和形态学改变无明显影响。

【关键词】 糖皮质激素; 急性呼吸窘迫综合征; 低氧血症; 休克; 感染性; 肺表面张力; 肺表面活性物质; 形态学; 终末期

Experimental study of glucocorticoid in the treatment of acute respiratory distress syndrome induced by E. coli SONG Zhi-fang*, XIE Wei, SHAN Hui-min, GUO Xiao-hong, SUN Bo. * Intensive Care Unit, Xinhua Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200092, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of glucocorticoid (GC) in the treatment of septic acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** ARDS model was reproduced by intraperitoneal injection of E. coli in piglets. Nine male piglets were randomly divided into control (C group), early (GC1) and middle (GC2) stage treatment groups. In the latter two groups methylprednisolone 20 mg was intravenously, given every 12 hours ($4\text{ mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). All of the clinical data and survival time during 72 hours were collected and analyzed, including the collection of bronchialalveolar lavage fluid (BALF) for the determination of total protein (TP), total phospholipids (TPL), disaturated phosphatidyl choline (DSPC), and measurement of alveolar tension. Ratio of pulmonary wet and dry (W/D) weight was determined routinely, and pathological changes and their severity were evaluated by optical microscope and Smith scores. **Results** ARDS model was reproduced at (8.3 ± 8.5) hours, and survival time of three groups was (11.0 ± 6.6) hours, (35.3 ± 12.5) hours and (52.5 ± 13.8) hours respectively. Animals in GC1 and GC2 survived longer than those in C group, but there was no statistically significant difference among them (both $P>0.05$). Oxygen index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and mean arterial pressure (MAP) were improved in GC1 much better than those of controls (both $P<0.05$), and the same was true in GC2 as compared that before GC treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). There were no significant differences among TPL, DSPC, white blood cell count (WBC) of BALF in each group, so were lung surface tension and W/D (all $P>0.05$). TP of BALF was significantly higher in GC1 than that in GC2. Compared with C group, alveolar and interstitial edema, inflammation and hemorrhage were more severe in GC1 (all $P<0.01$), hyaline membrane was less ($P<0.01$) and no difference in atelectasis ($P>0.05$). The alveolar and interstitial edema and inflammation in GC2 were more severe than in C group (all $P<0.01$), and there was no difference in hemorrhage and hyaline membrane formation (both $P>0.05$). **Conclusion** GC might improve hypoxemia and septic shock as a result of septic ARDS. But the treatment has no influence on pulmonary surfactant (PS), surface tension and lung pathology of ARDS in piglets challenged with intraperitoneal E. coli.

【Key words】 glucocorticoid; acute respiratory distress syndrome; hypoxemia; septic shock; pulmonary surface tension; pulmonary surfactant; morphology; end stage

基金项目:上海市卫生局科技发展基金资助项目(00409)

作者单位:200092 上海第二医科大学新华医院成人 ICU(宋志芳,谢伟,单慧敏,郭晓红);200005 上海复旦大学儿科医院小儿呼吸急救实验室(孙波)

作者简介:宋志芳(1952-),女(汉族),安徽合肥人,医学博士,教授,硕士研究生导师,主任医师,主编《现代呼吸机治疗学-机械通气与危重病》,发表论文 30 余篇。

自从人类认识急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以来,糖皮质激素(GC)就一直被应用。虽然已经有很多基础与临床研究证实了 GC 的价值,但对 GC 的评价始终褒贬不一^{〔1-3〕}。我们在临床实践中总结出一些经验^{〔4-6〕},但为进一步寻找 GC 治疗 ARDS 的直接证据,我们应用大肠杆菌制备猪 ARDS 模型,模仿

临床感染性 ARDS, 以评价 GC 的作用价值。

1 材料与方 法

1.1 动物与试剂:健康雄性幼猪 9 头, 平均体重 (9.9 ± 0.4) kg, 中科院上海实验动物部提供; 标准大肠杆菌(ATCC 25922) 1×10^{13} /L, 上海儿科医院细菌室提供。

1.2 麻醉与监测方法:动物禁食 12 h, 常规麻醉后仰卧, 多功能心电监护仪监测心率(HR)、心电图(EEG)、呼吸频率(RR)、经皮动脉血氧饱和度(SpO_2)、体温(T), 经气管插管机械通气; 股动脉切开置管持续监测平均动脉压(MAP), 定时抽动脉血监测血气分析, 测氧合指数(PaO_2/FiO_2)和肺内分流(Q_s/Q_t), 每小时 1 次; 颈外静脉切开置管建立静脉通道和抽血检测各项生化指标。

1.3 模型制备与分组:动物麻醉后 30 min, 腹腔注入大肠杆菌 5 ml; ARDS 诊断参照文献[7]标准, $PaO_2/FiO_2 < 200$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 为 ARDS 模型建立。模型动物按照序号随机分为 3 组, 对照组($n=3$)为常规治疗; 早期治疗组($n=4$)为常规治疗加成模后立即应用甲基泼尼松龙治疗; 中期治疗组($n=2$)为成模后先常规治疗, 12 h 后加甲基泼尼松龙(20 mg, 12 h 静脉注射 1 次)治疗, 剂量为 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.4 机械通气与药物治疗:间歇正压通气(IPPV)模式, 定容, 潮气量(V_T) $5 \sim 6$ ml/kg, 通气频率(f) 20~30 次/min, 吸/呼(I:E) 1.0:1.5~2.0, 呼气末正压(PEEP)为 0~15 cm H_2O (1 cm H_2O = 0.098 kPa), 吸入氧浓度(FiO_2) 0.5~1.0, 依据动脉血气分析调整动脉血氧分压(PaO_2) ≥ 60 mm Hg, 动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$) 35~40 mm Hg。持续静脉滴注质量分数为 5% 的葡萄糖、0.9% NaCl 和 5% 葡萄糖乳酸林格液($6 \sim 8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)维持液体平衡, 同时给予质量分数为 2.5% 的 $NaHCO_3$ 纠正酸中毒、多巴胺 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和(或)多巴酚丁胺 $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续抗休克, 必要时用肾上腺素($0.1 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)维持收缩压在 80~90 mm Hg; 抗感染治疗常规给予庆大霉素 80 kU 静脉注射, 12 h 1 次。

1.5 生理指标监测:T、RR、HR、动脉血压(ABP)、MAP; 血常规和肝、肾功能; 每分通气量(MV)、呼出气 V_T 、气道峰压(PIP)、平均气道压(Pmean)、 FiO_2 、PEEP、肺动态顺应性(Cdyn)、气道阻力(Raw)、呼出气二氧化碳(E_tCO_2); 动脉血气分析; 吸纯氧至少 15 min 后抽取动脉和右心室血(代表混合静脉血),

监测 PaO_2/FiO_2 和 Q_s/Q_t 。 Q_s/Q_t 由公式得出。

$$Q_s/Q_t = (CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - C\bar{v}O_2)$$

式中: CcO_2 为终末肺毛细血管氧含量; CaO_2 为动脉血氧含量; $C\bar{v}O_2$ 为混合静脉血氧含量。

1.6 动物处死与指标检测:维持上述监测与治疗至 72 h 处死动物。

1.6.1 肺组织湿/干重(W/D)比值:实验结束后, 开胸取右肺中叶, 称重后置 37℃ 温箱烘干, 1 周后称干重, 求得 W/D 比值。

1.6.2 支气管肺泡灌洗液(BALF)收集:对剩余右肺组织进行支气管肺泡灌洗, 首次灌注 0.9% NaCl 15 ml/kg, 继后灌注液为前次的回收量, 灌洗 4 次, 每次 3 遍, 共 12 遍, 回收量应 $> 80\%$; 将回收的 BALF 置 4℃ 下 $200 \times g$ 离心 10 min, 去除细胞等杂质后, 置 -20℃ 保存待测。

1.6.3 肺表面活性物质(PS)检测:将 BALF 经密度梯度离心, 氯仿: 甲醇(2:1)抽提含 PS 沉淀物。Bartlett 法[8]和 Mason 法[9]测定总磷脂(TPL)、饱和磷脂酰胆碱(DSPC)和表面张力的影响; 总蛋白(TP)测定按照 Lowry 法[10]; 表面张力测定参照文献[11]的方法, 反复 4 次取均值。

1.6.4 肺组织形态学检测:常规方法固定, 分别于上叶和下叶前、中、后段取得肺组织, 切片、包埋、苏木素-伊红(HE)染色。形态学改变程度判定采用 Smith 评分法, 对水肿、炎症、出血、肺不张或萎陷、透明膜形成分别进行 0~4 分半定量分析[12]; 无损伤为 0 分; 病变范围 $< 25\%$ 为 1 分; 病变范围占 $25\% \sim 50\%$ 为 2 分; 病变范围占 $50\% \sim 75\%$ 为 3 分; 病变满视野为 4 分。病理切片观察中, 按盲法原则随机读取每张肺组织切片中的 10 个视野($\times 400$), 全肺共 50 个视野。

1.7 统计学处理:应用 SPSS 10.0 统计软件包进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况:成模时间(8.3 ± 8.5) h, 各组氧合(pH 、 $PaCO_2$ 、 PaO_2/FiO_2 、 Q_s/Q_t 、 E_tCO_2) 状况和肺部力学(PIP、Pmean、Cdyn、Raw) 差异均无显著性(P 均 > 0.05); 中期治疗组 MAP 高于对照组和早期治疗组, 差异均有显著性($t=3.43$, $P < 0.05$)。

2.2 生存时间:成模后 72 h 内除中期治疗组有 1 头猪存活外, 其余均死亡, 直接死亡原因均为感染性休克。对照组存活(11.0 ± 6.6) h (成模后 3、6 和 24 h), 早期治疗组存活(35.3 ± 12.5) h (成模后

4、31、42 和 64 h), 中期治疗组存活(52.5 ± 13.8)h (成模后 33 h 和 72 h); 早、中期治疗组生存时间长于对照组, 但差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.3 PaO_2/FiO_2 (图 1): 成模时各组 PaO_2/FiO_2 差异均无显著性(P 均 > 0.05)。成模后 4 h 内, 对照组和早期治疗组分别降至(137.2 ± 54.8)mm Hg 和(124.8 ± 21.3) mm Hg, 两组间差异无显著性; 成模 4 h 后, 早期治疗组上升至(157.7 ± 26.6) mm Hg; 对照组上升不明显[(89.6 ± 20.9)mm Hg], 两组比较差异有显著性($t = -4.51, P < 0.005$)。中期治疗组成模后氧合平稳, 成模后 12 h 应用 GC 治疗, 氧合显著上升, 自身对照治疗前后改善明显($t = -6.15, P < 0.001$)。早期治疗组 24~60 h 的 PaO_2/FiO_2 为(141.3 ± 11.4) mm Hg, 与中期治疗组 PaO_2/FiO_2 为(199.2 ± 20.4)mm Hg 相比, 差异有显著性($t = -4.95, P < 0.005$)。

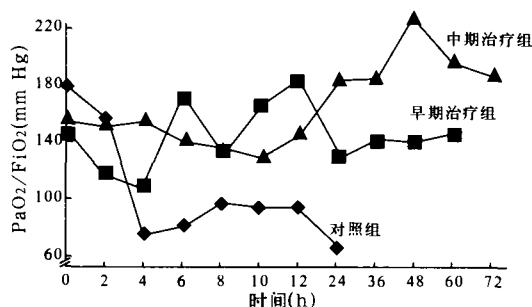


图 1 各组 PaO_2/FiO_2 的变化

Figure 1 Changes of PaO_2/FiO_2 in different groups

2.4 MAP(图 2): 成模后 4 h 内, 对照组和早期治疗组 MAP 分别为(74.7 ± 5.5)mm Hg 和(77.6 ± 4.1)mm Hg, 两组间比较差异无显著性; 6~24 h 对照组 MAP 明显低于早期治疗组, 分别为(61.3 ± 6.6)mm Hg 和(77.7 ± 4.3)mm Hg, 两组差异有显著性($t = -4.66, P < 0.01$); 中期治疗组成模时和成模后 2 h MAP 显著高于对照组与早期治疗组, 但仅与对照组间差异有显著性($P < 0.05$); GC 治疗前(成模后 12 h)MAP 呈进行性下降, 与早期治疗组基本相同, 但 GC 治疗后明显上升, 24~60 h MAP 为(93.7 ± 1.8)mm Hg, 明显高于 0~12 h(85.7 ± 6.2)mm Hg($t = -2.47, P < 0.05$), 也明显高于早期

治疗组 24~60 h (73.1 ± 2.5)mm Hg($t = -13.2, P < 0.001$)。

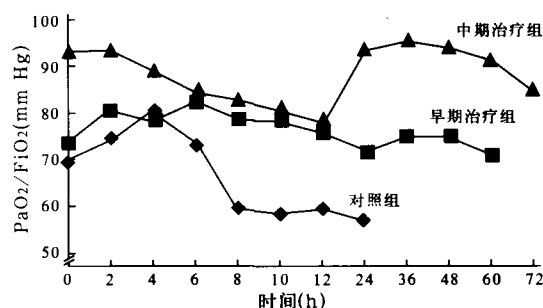


图 2 各组 MAP 的变化

Figure 2 Changes of MAP in different groups

2.5 生理与生化指标: 成模时, 各组 T 和 HR 差异无显著性。成模后 8 h, 各组 T 先降至 35℃ 左右, 以后逐渐上升; 0~12 h 早、中期治疗组间差异无显著性; 24 h 与 36 h 各组均上升明显, 早期治疗组 24 h 至死亡明显低于中期治疗组, 分别为(37.0 ± 0.9)℃ 和(38.5 ± 1.7)℃, 两组比较差异有显著性($t = -3.16, P < 0.01$)。24 h 前早期治疗组 HR 明显高于中期治疗组, 分别为(123.7 ± 22.1)次/min 和(95.3 ± 18.8)次/min, 两组比较差异有显著性($t = 5.82, P < 0.01$); 24 h 后早期治疗组 HR 则明显低于中期治疗组, 分别为(107.9 ± 17.3)次/min 和(133.4 ± 22.6)次/min, 两组比较差异有显著性($t = -7.49, P < 0.01$)。用静脉麻醉与肌松剂协助机械通气控制呼吸, 实验中 RR 变化不大。各组血常规差异无显著性。Qs/Qt、Cdyn、Raw、PIP、Pmean、pH、 $PaCO_2$ 和 E_TCO_2 差异无显著性, Raw、PIP 和 Pmean 均随着病程延长不断升高, 存活时间较长的治疗组出现高峰(早期治疗组出现在 24 h 与 36 h, 中期治疗组出现在 36 h 与 48 h); $PaCO_2$ 和 E_TCO_2 也随病程延长而升高, 死亡前多达高峰; 肝、肾功能无明显变化。

2.6 PS、肺表面张力、肺 W/D 比值和 BALF 中白细胞计数(表 1, 表 2): 各组 TPL、DSPC、TP、DSPC/TP、DSPC/TP、肺表面张力、肺 W/D 比值、BALF 中白细胞计数测定差异均无显著性, 仅早期治疗组

表 1 各组 TPL、DSPC 和 TP 测量结果($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Results of TPL, DSPC and TP in different groups($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(头)	TPL($g \cdot L^{-1} \cdot kg^{-1}$)	DSPC($g \cdot L^{-1} \cdot kg^{-1}$)	DSPC/TPL(%)	TP($g \cdot L^{-1} \cdot kg^{-1}$)	DSPC/TP(g/kg)
对照组	3	29.1 ± 16.5	12.6 ± 5.6	46.6 ± 12.2	255.7 ± 133.1	67.7 ± 64.8
早期治疗组	4	70.4 ± 71.2	26.8 ± 16.4	49.5 ± 17.6	$377.0 \pm 88.3^*$	47.0 ± 6.6
中期治疗组	2	22.3 ± 11.5	13.1 ± 3.7	62.7 ± 15.8	165.9 ± 3.5	79.3 ± 16.9

注: 与中期治疗组比较; * $t = 3.21, P < 0.05$

表 2 各组肺表面张力、肺 W/D 比值和 BALF 中白细胞计数结果($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Results of pulmonary surface tension, W/D and WBC in BALF in different groups($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(头)	STmin(mN/m)	STmax(mN/m)	肺 W	肺 D	W/D 比值	白细胞计数($\times 10^9/L$)
对照组	3	13.7 $\pm$ 1.5	26.7 $\pm$ 2.5	2.490 $\pm$ 1.419	0.549 $\pm$ 0.134	4.7 $\pm$ 2.5	15.9 $\pm$ 13.7
早期治疗组	4	14.0 $\pm$ 3.2	29.0 $\pm$ 3.5	2.378 $\pm$ 0.746	0.380 $\pm$ 0.132	6.4 $\pm$ 0.9	13.1 $\pm$ 6.1
中期治疗组	2	27.0 $\pm$ 9.9	42.5 $\pm$ 14.9	2.299 $\pm$ 1.379	0.332 $\pm$ 0.093	6.6 $\pm$ 2.3	8.9 $\pm$ 7.5

注:STmin 为最小表面张力,STmax 为最大表面张力

表 3 各组光镜下不同肺损伤评分的肺组织形态学检测结果

Table 3 Results of lung tissue morphological determination in different lung injury score by optical microscope 次

组别	水肿(分)					白细胞浸润(分)					出血(分)					肺不张(分)					透明膜(分)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
对照组	2	50	65	24	9	0	47	72	30	1	32	84	23	6	5	49	58	36	7	0	91	57	2	0	0
早期治疗组	5	22	83	58	32	2	41	88	66	3	21	70	37	25	47	62	63	45	22	8	155	40	1	0	0
中期治疗组	0	2	20	53	25	0	0	26	64	10	24	56	14	4	2	0	21	32	32	15	70	29	1	0	0
χ^2 值	80.638					85.221					58.317					92.004					10.930				
P 值	0.000					0.000					0.000					0.000					0.004				

TP 较中期治疗组明显偏高($P<0.05$)。

2.7 肺组织形态学改变:各组肺组织光镜下均发现有不同程度的肺毛细血管淤血,肺泡和间质水肿,红、白细胞浸润,透明膜形成,肺泡陷闭或不张。

2.7.1 按 Smith 评分,并进行行 $\times$ 列表检验(表 3):早、中期治疗组肺水肿、肺泡与间质炎症、出血均较对照组加重(P 均 <0.01),早期治疗组透明膜形成较对照组减轻($P<0.01$),肺不张差异无显著性。

2.7.2 肺损伤程度经 χ^2 检验比较(表 4):早期治疗组肺水肿、肺泡及间质炎症、肺出血均较对照组加重,透明膜形成较对照组轻(P 均 <0.01),肺不张差异无显著性;中期治疗组肺水肿、肺泡及间质炎症、肺不张均较对照组重(P 均 <0.01),肺出血和透明膜形成差异无显著性。

表 4 早期、中期治疗组与对照组肺损伤比较的统计学结果

Table 4 Statistical analysis on lung injury in GC1 and GC2 compared with C group

组别	统计值	水肿	白细胞浸润	出血	肺不张	透明膜
早期治疗组	χ^2 值	27.816	8.175	40.394	2.510	0.782
	P 值	0.000	0.004	0.000	0.113	0.000
中期治疗组	χ^2 值	76.389	80.250	0.522	86.896	2.378
	P 值	0.000	0.000	0.470	0.000	0.376

注: χ^2 值、P 值均为与对照组比较的结果

3 讨 论

在 ARDS 综合救治中,GC 应用一直是争论的焦点。20 世纪 80 年代,国外临床多中心、随机、对照试验表明,早期大剂量($30\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6\text{ h}^{-1}$,相当于 $120\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)GC 不能预防 ARDS 的发生,也不能降低 ARDS 病死率^[1,13-14]。多数学者对 GC 治疗 ARDS 持否定态度,主张在 ARDS 中、晚期阶段用小剂量($2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)GC 预防和治疗

肺间质纤维化^[2,15,16]。ARDS 病情凶险,患者在未出现肺间质纤维化时就可能死亡,低氧血症和休克是早期死亡的主要原因。机械通气是纠正缺氧最有效的方法,但并不是所有低氧血症均能被机械通气纠正,感染性休克也同样。本研究中,猪 ARDS 动物模型模仿了临床感染性 ARDS,治疗时机定为早、中期,甲基泼尼松龙的剂量为 $4\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。我们将早、中期 GC 治疗时间的分界定为确诊后 12 h,是基于如果这个时期低氧血症和休克得不到有效地控制、改善或纠正,患者 24 h 内就可能死亡。大肠杆菌腹腔注射制备的 ARDS 动物模型接近临床各种肺外感染导致的 ARDS,并与感染性休克同时存在。考虑到发生时间先后可能不等,我们以 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<200\text{ mm Hg}$ 作为模型制备成功的标准,成模时间差异大可能与个体差异有关;成模时各项指标差异均无显著性,说明制备的模型符合研究要求。

本研究中,除中期治疗组有 1 头猪存活至 72 h 被处死外,其余均提前自然死亡,说明感染性 ARDS 动物模型很难存活至 72 h。虽然治疗组生存时间长于对照组,但差异无显著性,提示增加样本数量或许能获得 GC 延长生存时间。

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是成模的标准,也是氧合改善的指标。各组成模时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均 $<200\text{ mm Hg}$,成模后 4 h 内,对照组和早期治疗组下降明显;4 h 后早期治疗组较对照组上升明显,中期治疗组自身对照升高明显,也显著高于早期治疗组。提示 GC 能协同机械通气,改善低氧血症。Qs/Qr 改善不明显,可能与大肠杆菌腹腔注射导致的 ARDS 过于严重有关。

GC 抗休克作用确切,对感染性休克伴肾上腺皮质功能不全者,中等剂量的 GC 替代治疗(氢化可

的松 200~300 mg/d)能减轻全身炎症反应,缩短休克持续时间,提高存活率^[17]。无论感染或非感染性 ARDS,合并休克均十分常见,但由于顾忌感染扩散,临床并不主张常规应用 GC,一般总是在抗休克治疗效果不佳时才考虑应用,并已获得成功经验^[4-6]。本研究中也证明了 GC 的抗休克作用。

PS 减少是 ARDS 发病机制的重要环节,但研究结果不十分一致。有人发现,ARDS 患者存在 PS 减少、肺表面张力升高、磷脂比例失调^[18,19];也有报告 PS 含量无明显改变^[20]。鉴于 PS 的主要成分是卵磷脂(80%~85%),DSPC 占 55%~60%,故我们通过检测 TPL 和 DSPC 来反映 PS 水平。各组间 TP、TPL、DSPC 与肺表面张力差异均无显著性,可能与多数动物 72 h 内自然死亡、病情发展至终末阶段、GC 作用不足以改变有关。

虽然人类依据形态学改变首次认识了 ARDS,但以后关于 ARDS 形态学改变的报道不多。最近有学者研究了按照临床标准^[21]确诊患者与尸检的符合率,发现该标准更适用于肺外源性 ARDS^[22]。我们制备的 ARDS 动物模型肺组织均有不同程度 ARDS 特征性病理改变,提示制备的模型符合要求。虽然治疗组与对照组病理改变差异有显著性,但治疗组并不比对照组减轻,可能与疾病终末期病理改变严重有关。

综上所述:我们的研究表明,GC 能协同机械通气和常规抗休克治疗纠正顽固性缺氧和休克,但对终末期 BALF 中 PS、肺表面张力和肺形态学无明显影响。在 ARDS 综合救治过程中,一旦出现难以纠正的低氧血症和(或)休克,应不失时机地应用 GC。我们推荐的剂量为 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,明显低于国外学者应用过的剂量($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$,相当于 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。

参考文献:

- Bernard G R, Luce J M, Sprung C L, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317: 1565 - 1570.
- Jantz M A, Sahn S A. Corticosteroids in acute respiratory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 1079 - 1100.
- Meduri G U, Headley A S, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1998, 280: 159 - 165.
- 宋志芳, 郭晓红, 王树云, 等. 糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征综合救治中的价值探讨 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 349 - 353.
- 宋志芳, 郭晓红, 王树云, 等. 糖皮质激素在重症社区获得性肺炎致急性呼吸窘迫综合征综合救治中的价值探讨 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 669 - 674.
- 宋志芳, 郭晓红, 单红卫, 等. 糖皮质激素在重症胰腺炎诱发 ARDS 救治中的价值 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25: 53 - 56.
- 中华医学会呼吸病学分会. 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.
- Bartlett G R. Phosphorus assay in column chromatography [J]. *J Biol Chem*, 1959, 234: 466 - 468.
- Mason R J, Nellenbogen J, Clements J A. Isolation of disaturated phosphatidylcholine with osmium tetroxide [J]. *J Lipid Res*, 1976, 17: 281 - 284.
- Lowry O H, Rosebrough N J, Farr A L, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent [J]. *J Biol Chem*, 1951, 193: 265 - 275.
- Enhorning G. Pulsating bubble technique for evaluating pulmonary surfactant [J]. *J Appl Physiol*, 1977, 43: 198 - 203.
- Smith K M, Mrozek J D, Simonton S C, et al. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1997, 25: 1888 - 1897.
- Sprung C L, Caradis P V, Marcial E H, et al. The effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study [J]. *N Engl J Med*, 1984, 311: 1137 - 1143.
- Luce J M, Montgomery A B, Marks J D, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138: 62 - 68.
- Ware L B, Matthay M A. The acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1334 - 1349.
- Brower R G, Ware L B, Berthiaume Y, et al. Treatment of ARDS [J]. *Chest*, 2001, 120: 1347 - 1367.
- Marik P E, Zaloga G P. Adrenal insufficiency during septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 141 - 145.
- Hallman M, Spragg R, Harrell J H, et al. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure: study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol [J]. *J Clin Invest*, 1982, 70: 673 - 683.
- Hall S B, Notter R H, Smith R J, et al. Surfactant dysfunction in oleic acid injured lungs [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137: 226.
- Pison U, Seeger W, Buchhorn R, et al. Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140: 1033 - 1039.
- Bernard G R, Artigas A, Brigham K L, et al. The American European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 818 - 824.
- Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 440 - 445.

(收稿日期: 2006-05-26)

(本文编辑: 李银平)