文章编号:1000-5404(2006)06-0587-04

论著

部分液体通气联合伊洛前列素治疗兔油酸型急性肺损伤

宋 鹏,李 琦,王长征,易 斌,黄 勇,钱桂生 (第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室,重庆 400037)

提 要: 目的 观察部分液体通气(partial liquid ventilation, PLV)联合气道内给予血管扩张药伊洛前列素对急性肺损伤(acute lung injury, ALI)兔肺气体交换、肺力学方面的影响。**方法** 健康大白兔24只,用油酸混合兔血清复制成ALI模型后随机分为3组。各组采用不同治疗方法:常规机械通气组(conventional mechanical ventilation, CMV);部分液体通气组(PLV);联合组为PLV+雾化吸入伊洛前列素(iloprost)。分别监测各组治疗前后各时相点 PaO_2、$PaCO_2$及肺静态顺应性(Cstat)、肺动脉平均压(pulmonary arterial pressure, PAP)的变化。**结果** 联合组 PaO_2从(104±16) mmHg升高到(236±38) mmHg($P<0.05$),肺动脉平均压从(22±5) mmHg降低到(16±3) mmHg($P<0.05$)。联合组 PaO_2的升高及PAP的降低优于CMV组和PLV组。**结论** 部分液体通气联合雾化吸入伊洛前列素不仅对于改善ALI肺氧合功能优于单纯部分液体通气,还可减低部分液体通气对肺血流动力学的影响,降低肺动脉高压。

关键词: 部分液体通气;全氟化碳;急性肺损伤;伊洛前列素

中图法分类号: R459.9;R563;R977.1 **文献标识码:** A

Effect of inhalation of aerosol iloprost during partial liquid ventilation on acute lung injury in rabbits induced with oleic acid

SONG Peng, LI Qi, WANG Chang-zheng, YI Bin, HUANG Yong, QIAN Gui-sheng (Department of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the effectiveness of inhalation of aerosol iloprost during partial liquid ventilation (PLV) on gas exchange and pulmonary mechanics in oleic acid (OA) induced acute lung injury (ALI) rabbits. **Methods** Twenty-four healthy white rabbits were established into acute lung injury model induced by OA and randomly allocated to three groups respectively receiving conventioal mechanical ventilation (CMV group), CMV and partial liquid ventilation (PLV+CMV group), combinated ventilation of CMV, PLV with inhalation of aerosol iloprost (combined group). The parameters such as PaO_2, $PaCO_2$, Cstat, pulmonary arterial pressure (PAP) were observed before ALI establishment and at 0, 1, 2, 3, 4 h after treatment. **Results** In combined group, PaO_2 increased from (104±16) mmHg to (236±38) mmHg ($P<0.05$), PAP decreased from (22±5) mmHg to (16±3) mmHg ($P<0.05$), HR, MAP and CVP showed no significant changes after ventilation as compared with PLV+CMV group. **Conclusion** This study demonstrated that inhalation of aerosol iloprost at partial liquid ventilation improved pulmonary oxygenation more than PLV alone in the acute lung injury model. Inhaled aerosol iloprost can effectively decrease pulmonary artery hypertension.

Key words: partial liquid ventilation; perfluorocarbon; acute lung injury; iloprost

急性肺损伤(ALI)是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的早期阶段,重度的ALI即定为ARDS。虽然对ARDS的研究历经30多年,但均无有效治疗措施,病死率仍高达50%左右。近年来研究表明,重症ALI的动物采用全氟化碳(perfluorocarbon, PFC)行液体通气或部分液体通气(partial liquid ventilation, PLV)可显著改善气体交换和肺力学性质[1,2]。但Houmes等[3]在实验中发现PFC的高比重特性在PLV时将会对分布区的肺毛细血管产生静水压作用,导致肺动脉压的升高,并观察到PLV时肺动脉收缩压和平均压随PFC剂量增加呈显著升

作者简介:宋 鹏(1976-),男,重庆市人,硕士研究生,医师,主要从事急性呼吸窘迫综合征的病理生理及治疗方面的研究。电话:(023)66869157,E-mail:song7612@sohu.com

通讯作者:李 琦,E-mail:liqioliver@sina.com

收稿日期:2005-09-19;修回日期:2005-11-28

高。气道内给予血管扩张药物治疗重症 ALI 可选择性的扩张肺血管,改善肺内通气/血流比值,提高动脉氧分压,降低 ALI 的肺动脉高压[4,5]。因此在行部分液体通气时联合气道内雾化吸入血管扩张药伊洛前列素(iloprost),可能在改善肺氧合的同时还具有降低肺动脉压效应,两者联合使用会取得比两者单独使用更好的治疗效果。目前,尚少见文献报道将两者结合的实验,我们对油酸型急性肺损伤兔进行 PLV 联合雾化吸入伊洛前列素实验性治疗,探索部分液体通气联合气道内给予伊洛前列素的实施方法并检测其对气体交换和肺力学参数作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

24 只健康成年大白兔(系新西兰大白兔与家兔杂交),雌雄不拘,体质量 2.10 ~ 2.65 kg ,均由第三军医大学新桥医院实验动物中心提供。

1.2 实验仪器和试剂

呼吸机:Galileo 呼吸机 (Hamilton Medical ,系瑞士夏美顿公司提供);血液动力学监测仪:RM-6000 多道生理记录仪(系日本互惠交易株式会提供);惠普多功能床旁监护仪(系德国惠普公司提供);压力换能器(P23 Gould statham Oxnard1,系惠普公司提供);血气分析仪:IL - 1620 型(美国贝克曼·库尔特公司提供);全氟化碳化合物(PFC):FC77(美国 3M 公司提供);油酸(oleic acid, OA):编号为 O1008(美国 Sigma 公司提供)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物准备 动物禁食 6 h,从耳缘静脉缓慢注射 3% 的戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉,仰卧固定在动物实验台上,分离颈动脉、颈静脉及气管。经颈动脉插管监测动脉压、心率及采集动脉血气;右颈外静脉插 4F 的 SWAN-GANZ 管建立液体通道及监测中心静脉压、肺动脉压。气管切开插入内径4.0 mm 的气管导管,接呼吸机进行容量控制通气,呼吸机参数设置:潮气量 12 ~ 15 ml/kg、呼吸频率 30 次/min、吸/呼比(I/E) = 1∶2、吸入氧浓度(FiO_2)1.0、PEEP 值 5 cmH_2O。间隔 1.5 ~ 2 h 从颈静脉补注射首剂量 20% 的戊巴比妥钠维持麻醉。实验中以 0.08 ~ 0.1 ml · kg^{-1} · h^{-1}速度静脉持续滴入维库溴铵阻断自主呼吸;以 6 ~ 10 ml · kg^{-1} · h^{-1}速度静脉持续输入 25 g/L 葡萄糖乳酸林格液。手术中维持兔肛温在 37 ℃左右。操作完成后观察 30 min,待呼吸机运行稳定及动物血压、心率平稳后,监测动脉血气和动脉压、肺动脉压、肺顺应性作为基础值。

1.3.2 复制重症 ALI 动物模型 油酸用量 0.10 ml/kg 与 4 ~ 5 ml 早期制备的兔血清经超声震荡混匀,4 ~ 5 min 经颈静脉注入,OA 注射后每 30 min 测动脉血气 1 次,$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg 表示 ALI 模型制作成功。24 只兔在油酸注射后 60 min 左右出现严重的低氧血征(氧合指数 $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg 已符合急性呼吸窘迫综合征的判断标准),测定此时各项指标作为 ALI 值。

1.3.3 动物分组和实验步骤 确认动物达到 ALI 标准后,随机将动物分为 3 组,每组 8 只动物:①常规机械通气组(CMV):呼吸参数设置同 ALI 通气时。②部分液体通气组(PLV):以左、右斜位及正卧位分 3 次将全氟化碳沿气管插管内的小导管注入,每次剂量为 4 ml/kg,使液体在肺内分布均匀,气管插管内见到弯月形液面为准。呼吸机参数设置同 CMV 组(根据气管内弯月形液面在呼气末的状态调节 PEEP 值)。③联合组为部分液体通气 + 雾化吸入伊洛前列素:在完成 PLV 组的操作后,将 Iloprost 加入超声雾化器中按 220 ng · kg^{-1} · min^{-1} 的剂量进行雾化吸入,持续 15 min,总剂量达 3.3 μg/kg。

1.4 指标观察

分别在 ALI 模型制备前(基础值)、ALI 时、治疗开始后 1、2、3、4 h 时相点观测以下指标:动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$);生理记录仪监测肺动脉压(PAP);Galileo 呼吸机测定肺静态顺应性;惠普多功能监护仪测量心率、动脉压。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件进行 F 检验及 q 检验。

2 结果

24 只兔在注射油酸后 60 min 成功复制 ALI 模型,其中1 只发生心力衰竭、2 只突发气胸被排除此次研究,完成本实验共 21 只。各组分组如下:CMV 组 6 只,PLV 组 7 只,联合组 8 只。CMV 组在致伤后机械通气平均存活时间为 200 min,而 PLV 组和联合组动物在完成本次实验 4 h 时相点均完全存活。

2.1 PaO_2、$PaCO_2$测定结果

各组 PaO_2、$PaCO_2$的结果见表 1。CMV 组在单纯机械通气后 PaO_2仍随时间的延长呈线性下降;PLV 组在治疗 1 h 后 PaO_2从(109 ± 22) mmHg 升高到(194 ± 38) mmHg;联合组在治疗 1 h 后 PaO_2从(104 ± 16) mmHg 升高到(236 ± 38) mmHg,在 2 h PaO_2略有下降(229 ± 34) mmHg,在 3 h 出现明显下降,但与 CMV 组和 PLV 组相比在治疗后 1、2、3 h 均有显著性差异($P < 0.05$)。联合组的 $PaCO_2$治疗后从(52 ± 8) mmHg降到(43 ± 6) mmHg,与 CMV 组各时相点相比均有明显下降;但与 PLV 组相比,在治疗后的各时相点两组间无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 兔肺静态顺应性及肺动脉平均压监测结果

联合组兔肺顺应性在治疗开始后出现明显改善,从(1.2 ± 0.3) ml/cmH_2O 升高到 1 h 的(1.7 ± 0.2) ml/cmH_2O,即治疗 1 h 后与 ALI 时相比肺顺应性得到显著改善($P < 0.05$);PLV 组在治疗后 2 h 肺静态顺应性的改善与 ALI 时相比差异才有显著意义。联合组、PLV 组在 1、2 h 均较 CMV 组同时相点肺静态顺应性有显著改善,但两组间无差异。各组肺动脉平均压在 ALI 发生后显著性升高,PLV 组在治疗后 1、2 h 与 CMV 组相比差异不明显;联合组在治疗 1 h PAP 从(22 ± 5) mmHg 下降到(16 ± 3) mmHg,与 CMV 组和 PLV 组相比差异显著($P < 0.05$),其降压效果可维持 2 h 左右,从 3 h 开始略有回升,但与 CMV 组同时相点数据相比差异仍有显著统计学意义。

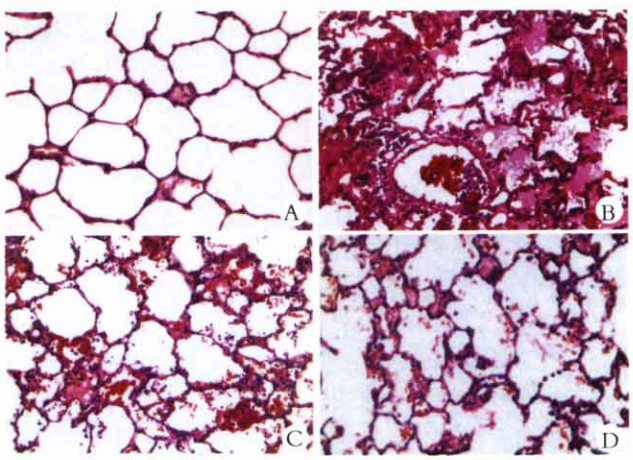
表 1　各治疗组急性肺损伤兔动脉血气和肺力学测定结果（$\bar{x} \pm s$）

	基础值	ALI	治疗后时间			
			1 h	2 h	3 h	4 h
PaO_2(mmHg)						
CMV 组	470 ± 29	108 ± 13	90 ± 11[a]	82 ± 10[a]	71 ± 11[a]	—
PLV 组	467 ± 25	109 ± 22	194 ± 38[ab]	173 ± 32[ab]	154 ± 26[ab]	135 ± 16
联合组	466 ± 24	104 ± 16	236 ± 38[abc]	229 ± 34[abc]	181 ± 26[abc]	136 ± 14
$PaCO_2$(mmHg)						
CMV 组	37 ± 6	52 ± 8	56 ± 9	62 ± 8	67 ± 6[a]	—
PLV 组	36 ± 5	53 ± 7	45 ± 6[b]	44 ± 5[b]	48 ± 6[b]	50 ± 6
联合组	38 ± 5	52 ± 8	43 ± 6[b]	42 ± 6[ab]	47 ± 4[b]	52 ± 5
Mean Cstat(ml/cmH_2O)						
CMV 组	2.2 ± 0.4	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	—
PLV 组	2.1 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.3[b]	1.8 ± 0.3[ab]	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3
联合组	2.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.7 ± 0.2[ab]	1.7 ± 0.36[ab]	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3
Mean PAP(mmHg)						
CMV 组	13 ± 3	21 ± 5	21 ± 5	22 ± 4	26 ± 4	—
PLV 组	12 ± 3	21 ± 4	22 ± 3	21 ± 3	21 ± 3	22 ± 3
联合组	13 ± 3	22 ± 5	16 ± 3[abc]	17 ± 2[abc]	19 ± 2[b]	21 ± 4

a：$P<0.05$，与同组的 ALI 点比较；b：$P<0.05$，与 CMV 组同时相点比较；c：$P<0.05$，与 PLV 组同时相点比较

2.3　病理观察结果

正常肺组织肉眼观呈粉红色，切面无渗液；光镜下肺组织结构正常。CMV 组肉眼可见肺组织点、片状出血，靠近背侧脊柱部分损伤较重，切面大量血性渗液；光镜下该区肺组织有明显肺泡间质水肿，透明膜形成；炎细胞浸润、白细胞扣押，肺泡腔可见大量多形核粒细胞，肺泡腔变窄；肺间质明显增厚。PLV 组和联合组肺水肿情况较 CMV 组减轻，肺内粒细胞浸润明显轻于 CMV 组，肺内透明膜形成减少，联合组肺泡内炎性细胞浸润程度轻于 PLV 组。见图 1。



A：正常组；B：CMV 组；C：PLV 组；D：联合组

组织切片均取自各组兔右肺中叶背部靠近脊柱旁，即 ALI 损伤最重的区域

图 1　4 组兔肺组织结构　（HE × 200）

3　讨论

ALI/ARDS 治疗的目标是及时纠正严重缺氧，复张萎陷肺泡以保证肺部有足够的气体交换，同时尽量避免气压性损伤及循环损害。因此人们一方面提出肺保护性通气模式，一方面努力寻找更为安全有效的纠正低氧血症的技术。虽然近年来呼吸支持技术发展迅速（如：传统呼气末正压通气、外源性肺泡表面活性物质、高频通气、一氧化氮吸入、体外膜肺、俯卧位通气等），但 ARDS 的病死率仍居高不下。液体通气针对 ARDS 病理生理过程，同时具有呼吸支持和治疗作用，显示出其良好的疗效。

3.1　对兔急性肺损伤气体交换的影响

PLV 组和联合组明显改善 ALI 动物的肺气体交换，本实验在治疗后 1 h，PLV 组 PaO_2 从（109 ± 22）mmHg 升高到（194 ± 38）mmHg，较治疗前增高 177.98%；联合组 PaO_2 从（104 ± 16）mmHg 升高到（236 ± 38）mmHg，较治疗前增高 226.92%；PLV 组和联合组在治疗后 1、2、3 h 与 CMV 组相比，PaO_2 值的升高均有显著统计学意义（$P<0.05$）。分析其可能机制为：作为呼吸媒介的 PFC 可以溶解大量的 O_2 和 CO_2（FC77：每 100 ml 可溶解氧 50 ml，溶解 CO_2 198 ml），氧饱和的 PFC 在肺泡内可以持续地向机体提供 O_2 并带走 CO_2 增加肺氧合；ALI 和 ARDS 时肺泡萎陷主要在肺下垂区域（dependent regions of the lungs），此处实变明显，通气减少，非下垂区（independent regions of the lungs）却受损较轻。密度高、比重大的 PFC 在重力作用下多分布到肺严重膨胀不全的低垂区肺泡，因其不可吸收性及不可压缩性使得萎陷肺泡复张，该区域重新恢复通/换气功能，此作用称为液体 PEEP[6]；同时液体的重力增大了肺泡内压，压迫其周围肺泡毛细血

管,使更多的血液流向非低垂区,即通气良好的肺区域,改善了通气/血流比值,从而改善氧合。

本实验显示,联合组在治疗后 1、2 h PaO_2 与 PLV 组比较,升高更为明显,差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。说明 PLV 联合 Ilo 治疗急性肺损伤,对动脉血氧分压的改善比单纯 PLV 效果更好。在一次性吸入 Ilo 3.3 μg/kg 后,效果可持续 2 h 左右。该效应的产生可能与以下几个方面有关:①气道内雾化吸入 Ilo 具有降低肺动脉压的药理作用,肺动脉压的降低使单位时间内流入肺血管内的血流量增加,改善肺的通气/血流比值。②部分液体通气时 PFC 复张塌陷的肺泡,增加通气肺单位,吸入的 Ilo 在气-液相或单纯的气相扩散,加上 PFC 本身可能溶解部分 Ilo,这部分溶解的 Ilo 通过液-气介面扩散,增加了作用面积。③PFC 在 PLV 时主要分布在肺的重力依赖区,使肺血流在肺的非重力依赖区进行重分布,而吸入 Ilo 所扩张的肺血管主要接收该区的血流。

3.2 对兔急性肺损伤肺力学的影响

PLV 组在加入 PFC 行液体通气后,其 PAP 值与 CMV 组相比,两组间无明显的差异,可能与本实验加入的 PFC 剂量有关,实验中只一次性加入 12 ml/kg,后续实验过程中未再补充 PFC 量(国外研究认为按功能残气量加入 PFC 行 PLV 时,PFC 的挥发量为 1 ~ 2 ml/h)。Houmes 等[3]发现 PLV 时,只有在 PFC > 18 ml/kg 以上,肺动脉收缩压和平均压才随 PFC 剂量增加呈显著升高。

实验显示联合组运用雾化吸入 Ilo,在治疗开始后 PAP 明显下降,从(22 ± 5) mmHg 下降到(16 ± 3) mmHg,降压效果可维持 2 h 左右,从第 3 小时点开始略有回升,但与 CMV 组各时相点比较仍有显著差异。联合组与 PLV 组相比,在治疗后 1、2 h 点 PAP 的降低有显著统计学差异。降压效果与时间的关系可能与 Ilo 药代动力学相关,Dembinski 等[7]在 ALI 动物实验中发现:Ilo 经静脉或经气道雾化吸入降低肺动脉压的有效时间为 60 ~ 90 min。本实验显示 PLV 联合雾化吸入 Ilo 降压作用可持续 2 ~ 3 h,较 Ilo 单独使用作用时间明显延长,可能与 Ilo 溶解在 PFC 中延长其作用时间有关。Uchida 等运用雾化吸入 1H 标记的核造影剂(马根维显溶液),通过磁共振成像研究 PLV 时药物在肺内的分布,发现 1H 信号在整个肺内呈均匀弥散分布,说明 PLV 时雾化吸入的药物在肺内不仅随吸入气流分布到外周气道,还随 PFC 在气道内的潮汐运动分布到与之相关的肺区。Uchida 将 ALI 肺泡组织在 PLV 条件下分为 4 类:萎陷的肺单位;被 PFC 复张而无通气的肺单位;被 PFC 复张有通气的肺单位;只有通气无 PFC 的肺单位[8]。那么雾化吸入时药物在肺内可分布到后 3 类肺单位中发挥作用。

ALI 时因为肺泡表面活性物质系统的损害造成肺泡表面张力的增加而引起呼气末肺泡萎陷。PFC 具有较高分布系数和较低表面张力,能均匀分布于肺泡表面,使原来的气/液界面变为液/液界面,降低肺泡表面张力和弹性回缩力,起到类似肺表面活性物质的作用,从而显著提高肺顺应性[6]。在 PLV 组和联合组的动物均观察到肺顺应性的改善,与 CMV 组相比差异有显著统计学意义。

本实验显示:①部分液体通气联合雾化吸入伊洛前列素对提高动脉氧分压,改善肺内气体交换的作用优于单纯的部分液体通气;②联合应用可发挥伊洛前列素选择性的扩张肺血管,降低肺动脉压的效应,降低部分液体通气对肺血流动力学的影响。提示运用部分液体通气联合雾化吸入伊洛前列素在治疗急性肺损伤中,可以降低 PFC 的用量,防止大剂量 PFC 对正常肺泡的过度充盈,降低 PLV 引发气压伤的危险,已达到同样的治疗效果。

参考文献:

[1] HAMILTON M C, PEEK G J, DUX A E. Partial liquid ventilation [J]. Pediatr Radiol, 2005, 35(11): 1152 - 1156.

[2] HIRAYAMA Y, HIRASAWA H, ODA S, *et al*. Partial liquid ventilation with FC-77 suppresses the release of lipid mediators in rat acute lung injury model[J]. Crit Care Med, 2004, 32(10): 2085 - 2089.

[3] HOUMES R J, VERBRUGGE S J, HENDRIK E R, *et al*. Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury[J]. Intensive Care Med, 1995, 21(12): 966 - 972.

[4] PAYEN D M. Inhaled nitric oxide and acute lung injury[J]. Clin Chest Med, 2000, 21 (3): 519 - 529.

[5] BAKER S E, HOCKMAN R H. Inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension [J]. Ann Pharmacother, 2005, 39 (7-8): 1265 - 1274.

[6] NAKAMURA T, TAMURA M. Partial liquid ventilation with low dose of perflubron and a low stretch ventilation strategy improves oxygenation in a rabbit model of surfactant depletion[J]. Biol Neonate, 2002, 82 (1): 66 - 69.

[7] DEMBINSKI R, BRACKHAHN W, HENZLER D, *et al*. Cardiopulmonary effects of iloprost in experimental acute lung injury[J]. Eur Respir J, 2005, 25 (1): 81 - 87.

[8] NAKAZAWA K, UCHIDA T, MATSUZAWA Y, *et al*. Treatment of pulmonary hypertension and hypoxia due to oleic acid induced lung injury with intratracheal prostaglandin E1 during partial liquid ventilation [J]. Anesthesiology, 1998, 89(3): 386 - 392.

(编辑 栾 嘉)