DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.02.010

油酸诱发肺损伤犬的早期血液动力学变化

陈流生 王俊元 薛树国 吕 艺 王 强 （病理生理学教研室）

提 要 本文观察了油酸诱发肺损伤对早期血液动力学的影响。犬11只，于麻醉、人工通气下获得基础数据后，静注油酸0.1ml/kg，并连续观察血液动力学各项指标，共3小时。油酸注射后，PaO_2 进行性下降，肺泡-动脉血氧分压差增大，而供氧能力降低。血液动力学变化表现：心指数逐渐降低，至油酸注射后180分钟仅为对照值的51.7%，心率和心搏指数也同时并行下降。平均动脉压于早期明显降低，继后回升，与对照值无显著差别；平均肺动脉压无显著变化。左室收缩压短暂降低，而左室每搏作功、+dp/dt max、-dp/dt max和阻抗心肌收缩力指数均显著进行性降低。死后肺湿重与体重比值也明显增加。本实验结果提示：（1）油酸肺损伤犬早期表现严重的低氧血症、心输出量降低，心室舒缩功能障碍和组织供氧量降低；（2）心输出量减少可能与心肌收缩力降低有关；（3）实验中未见肺动脉压急剧成倍增加。因此，早期肺损伤的发生非主要由肺微血管静水压增加所致。

关键词 油酸；肺损伤；血液动力学；心室功能

给多种动物静注油酸均可复制出严重出血性肺损伤。表现呼吸窘迫，肺顺应性降低，肺总容量减小和肺泡-动脉血氧分压差增加。急性期病变表现肺间质和肺泡出血和水肿，以及纤维蛋白、血小板、细胞碎片构成血管内血栓和白细胞渗出等。由于油酸诱发肺损伤所致机能、代谢和病理变化与成人呼吸窘迫综合征（ARDS）极为类似。因此，多年来应用油酸肺损伤模型来探讨ARDS的发病机制和防治问题[1-7]。无论是油酸性肺损伤或是ARDS病人，于急性渗出期均可发生血液动力学障碍，如表现心输出量降低，肺血管阻力增加等[8-10]。但它们的变化程度、发生机理及在发病学中的意义，迄今尚无定论。本实验对油酸性肺损伤早期心脏泵血功能、心肌收缩性能和肺动脉压的变化进行了观察，以供进一步研究和临床防治参考。

方 法

杂种狗11只、雄性、体重10～13.5kg，戊基巴比妥钠麻醉（30mg/kg BW）。气管插管并连于呼吸机，吸入室内空气进行通气。通气频率12～15次/min，潮气量15～20ml/kg。静注琥珀酰胆碱0.025mg/kg阻断呼吸，继后如出现自动呼吸作适量追加。输入适量碱液，维持动脉血pH PaO_2 于生理值范围。股静脉滴注生理盐水约 5ml/kgh/维持机体水代谢。X光下从颈外静脉插管至肺动脉以水检压计测压；股动脉插管至胸主动脉测平均动脉压；颈总动脉插管至左室测左室内压（LVP）和压力变化速率（±dp/dt max）。心室内压和平均动脉压均用压力传感器测定。用阻抗心动图机测心率、心搏量、心输出量和Heather指数（反映心肌收缩力）等。文献报道[11][12]阻抗法测定心输出量与热稀释法、染料稀释法相关性较好。平均动脉压、心室内压及压力变化速速、阻抗及微分波和心电图用光线示波器记录，以100mm/sec和200mm/sec速度各记录一次。用ABL Ⅱ血气分析仪分析动脉血液气体参数并换算肺泡-动脉血氧分压差（$P_1A\text{-}aO_2$）和供氧量（DO_2）。

观察动物基础状态下各参数后，缓慢静注油酸0.1ml/kg，注完后分别于30、60、120和180分钟重复观察各项指标。观察完毕后立即静注KCl溶液处死动物，进行解剖观察。

指标数据以均值±标准误表示。显著性检验用方差分析后再经组间两两比较，$P<0.05$ 有显著差别。

结 果

表1示油酸注射前后血流动力学变化结果。油酸注射后30分钟心指数下降28.4%，以后持续下降，至180分钟时下降48%。与心指数降低的同时，心率、心搏指数和心搏

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

表1 油酸肺损伤血流动力学变化

	动物数	油酸注射后 (min) 0	30	60	120	180
心率(次/min)	11	163.9±5.4	140±8.7**	126.8±4.6**	127.1±6.0*	128.1±6.4*
平均动脉压 (mmHg)	11	140.1±6.5	104.1±8.5**	105.9±6.5**	120.8±12.0	121.5±13.3
心指数 (ml/min/kg)	11	229.0±22.6	163.9±20.4**	141.6±22.3**	134.5±20.2**	118.5±17.5**Δ
心搏指数 (ml/每搏/kg)	11	1.43±0.17	1.22±0.17*	1.10±0.17**	1.06±0.16**	1.03±0.13**
左室每搏作功 (ml·mmHg/每搏/kg)	11	219.5±22.5	151.6±22.9**	139.2±19.3**	149.2±23.9**	133.3±15.9**
平均肺动脉压 (mmHg)	8	12.9±0.7	12.3±0.7	12.3±0.6	13.0±0.9	13.9±1.4
左室收缩压 (mmHg)	9	156.4±8.5	121.7±7.4*	127.1±6.5	145±10.6	142.7±16.4
左室+dp/dtmax (mmHg/sec)	9	5492±811	3276±295*	3524±340*	4144±788	4275±901
左室-dp/dtmax (mmHg/sec)	9	4314±359	2871±173**	2674±142**	2435±233**	2157±369**
Heather指数	9	29.5±3.4	19.8±2.5**	18.1±2.7**	17.2±2.4**	16.7±2.0**

注：与对照比较 *P<0.05 **P<0.01
与注射油酸后30分钟比较 ΔP<0.05

作功均显著降低。平均动脉压于注射油酸30和60分钟显著降低，继后回升，与注射前无显著差别，但仍低于注射前。肺动脉压未见明显变化。左室收缩压于注射油酸后30分钟显著降低，但LV+dp/dt max、LV-dp/dt max和Heather指数于注射油酸后直至实验结束均显著低于注射油酸前水平。

表2示油酸肺损伤动脉血液气体和呼吸

表2 油酸肺损伤血液气体和有关呼吸参数变化（N=9）

	油酸注射后 (min) 0	30	60	120	180
PaO_2 (mmHg)	91.1±2.4	67.2±4.5**	53.1±4.7**Δ	45.2±4.4**Δ	38.1±3.5**Δ
$PaCO_2$(mmHg)	31.7±1.7	30.3±1.8	32.4±2.3	36.1±3.0	34.8±3.4*
pH	7.429+0.30	7.378+0.30*	7.349+0.35**	7.301+0.41**	7.309+0.45**
ABE(mEq/L)	-2.5±1.4	-6.4±1.1**	-7.1±1.1**	-8.7±1.1**	-9.4±1.4**Δ
Hb(g/dl)	13.4±0.7	12.7±1.1	13.9±1.1	14.4±0.8	14.9±1.2
$PlA\text{-}aIO_2$(mmHg)	16.1±2.9	41.4±5.6**	52.8±5.9**	56.2±5.1**	64.8±4.8**Δ
DO_2(ml/min)	486±69	303±29**	285±49**	254±40**	230±28**

注：与对照比较 *P<0.05 **P<0.01
与油酸注射后30分钟比较 ΔP<0.05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

参数变化结果。注射油酸后 PaO_2 持续明显降低，于120和180分钟均低于50mmHg；动脉血pH和碱剩余明显降低；$PaCO_2$ 于120和180分钟略升。结果提示代谢性酸中毒。血红蛋白浓度在实验中未见显著变化。$P(A-a)O_2$ 随 PaO_2 降低而显著增加，而 DO_2 随 PaO_2 和心输出量并行显著降低。

解剖见多数动物的气管与主支气管内充溢血性浆液，肺动脉内未见血栓。胸腔有少量血性积液。两肺胸膜面有融合状出血斑块，两肺切面可挤出泡沫状液体。肺湿重与体重比值为21.1±1.8，比正常8.16±1.4高1.58倍，示肺含水量明显增加。

讨 论

ARDS病人症状发生之前，由于生理代偿调节，故常有一个相对稳定期[5][10]。但油酸性肺损伤动物稳定期极为短暂。从本实验结果看，给犬静注油酸后，迅速发生呼吸功能障碍，而且持续加重。如 PaO_2 于油酸注射后30分钟就明显开始下降，至180分钟后仅为对照值的42%。与此同时 $P(A-a)O_2$ 进行性增加，于油酸注射后180分钟，已比对照高出三倍。PaO_2 降低和 $P(A-a)O_2$ 增加的可能原因：一方面是由于肺损伤形成肺水肿，使肺泡通气-血流比值降低，气体弥散障碍和肺内分流增加等综合作用影响肺内气体交换所致；另方面也与心输出量降低，肺血流量减少，影响血液氧合作用有关。

急性呼吸衰竭病人和实验性肺损伤，特别是在早期渗出阶段常存在心脏泵血功能降低[4][5][8][9][13]。本实验也观察到心输出量明显下降，而且它与心率减慢和心搏量降低并行发生。心脏泵血功能降低的原因还不太清楚，可能与肺血管阻力增加，阻碍心室射血，使心搏量减少[4]。或因肺顺应性降低，影响胸内压，使回心血量减少[17]。但本实验中，油酸注射后未见右室后负荷明显增加，但反映心室容量/时间关系的收缩力指数（Heather指数）、反映心室压力/时间关系的收缩力指数（+dp/dt max）以及心搏作功均降低。提示心肌收缩力降低与心输出量减少有关。此外，-dp/dt max降低，也提示心脏舒张功能异常。心脏舒缩功能障碍的原因不明，是否系油酸对心肌的直接损伤，或肺损伤区释放介质以及酸中毒等作用所致，尚须进一步探讨。但心输出量急剧降低无疑降低供氧能力，加重组织缺氧。

实验性肺损伤和ARDS病人常发生平均肺动脉压、肺血管阻力和右室每搏作功的明显升高[1][2][3][5][8][14]。这是由于肺血管收缩、肺总容量减少、肺间质压增加、内皮细胞肿胀和弥漫性肺内微栓塞引起的肺血管床横断面积减少所致[14]。急性肺损伤下，肺动脉压升高的程度及其在发病学中的意义，资料报不道一。有人[4][6][10]报道肺动脉高压超过基础值两倍以上。这样一方面使肺微血管压升高，形成肺水肿；另方面增加右室压力负荷，室壁张力增加，心肌耗氧增多，以及增加右室内压使冠状血管血流量减少，心肌供氧不足。由此导致急性右心衰竭。但也有人[2][4][16]认为油酸可直接损伤肺毛细血管内皮细胞，使肺血管通透系数增加，进而发生水肿。此时肺动脉压并未明显升高，即使升高也发生的较晚。从本实验结果看，油酸注射后的180分钟内，肺动脉压始终波动在对照值范围，更未见急剧成倍增加。因此，早期肺损伤的发生，似与肺微血管静水压增加无直接关系。

参 考 文 献

1. 古国贤，等。犬注射油酸后的综合实验观察。中华结核和呼吸系统疾病杂志 1985；8：1
2. Peltier LF. Fat embolism Ⅱ. The toxic properties of neutral fat and free fatty acids. Surgery 1956;40:665
3. Griffith BP, et al. Selected lobar injury after infusion of oleic acid. J Appl Physiol 1979;47:706
4. Halden L, et al. Oleic acid lung damage in pigs. Acta Anaesth Scand 1982;16:121

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

5. Hofman WF, et al. Sequential cardiopulmonary changes after oleic-acid injury in dogs. Crit Care Med 1985;13:22
6. Derks CM, et al. Embolic pneumopathy induced by oleic acid. Am J Pathol 1977: 87:143
7. Spragg RG, et al. Pulmonary platelet deposition accompanying acute oleic-acid-induced pulmonary injury. Am Rev Respir Dis 1982:126:553
8. Koyama S, et al. Cardiovascular and blood gas resposes to ketanserin in canine pulmonary induced by oleic acid. Anesthesiology 1985:62:457
9. Wood LDH, and Prewitt RM. Cardiovascular management in acute hypoxemic respiratory failure. Am J Cardiol 1981;47:963
10. Shoemaker WC and Appel PL. Pathophysiology of adult respiratory distress syndrome after sepsis and surgical operations. Crit Care Med 1985;13 166
11. Veigl VI Judy WV. Reproducibility of hemodynamic measurements by impedance cardiography Cardiovasc Res 1983;17:728
12. Denniston JC, et al Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during excercise. J Appl Physiol 1976;40 91
13. Slotman GJ, et al. The hemodynamic effect of profound hypercapnia on acute hypoxic respiratory failure. Circ Shock 1983; 11:187
14. Zapon WM and Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failute. New Eng J Med 1977;296:476
15. Brigham EL. Factors affecting lung vascular permeability. Am Rev Respir Dis 1977,115:165
16. Lloyd TC. Effect of oleic acid injury on heart lung interaction during ventricular filling J Appl Physipl 1982;52:1519

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

bloock, and severe ventricular arrhythmia were selected to work as the variables. An equation of progressive regression was established with these 6 variables. The prognostic index of any patient with acute myocardial infarction could be obtained by the calculation of this equation. The applicaton of this equation in the prognostic evaluation of this series of patients yielded a reliability of 93.75% and 95.35% of the patients' mortality and survival respectively. It is considered that multivariate progressive regression is a simple, practical, and accurate method in the short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction.

Key words. Myocardial infarction; Regression equation; Prognostic index

(p.158)

Hemodynamic Changes after Oleic Acid Induced Lung Damage in Dogs

Chen Liusheng, et al (Department of Pathophysiology, Third Military Medical College)

In order to study the characteristics of the early cardiovascular responses after oleic acid induced lung damage, oleic acid (OA) 0.1ml/kg body weight was infused intravenously into 11 anesthetized and artificially ventilated dogs, and the effects were observed for 3 hours. After OA infusion, PaO_2 decreased progressively to a fairly low level with a coincident increase of the alveolar-arterial PO_2 gradient and decrease of the oxygen delivery. Cardiac index gradually decreased and reached only 49% of the baseline value at 180 minutes after OA injection. Mean systemic arterial pressure decreased transiently at 60 minutes after OA injection without concomitant increase of the pulmonary arterial pressure. The left ventricular stroke work, $+dp/dt_{max}$ and $-dp/dt_{max}$, and the impedance contractility index were inhibited throughout the experiment. The postmortem lung-body ratio was significantly increased.

These results suggest that the dogs following OA injection exhibit severe hypoxemia, reduced cardiae output, suboptimal cardiac performance and reduced oxygen delivery; the reduced cardiac outpur is associated with early and sustained inhibition of the myocardial contractility; and the pulmonary arterial pressure does not change significantly in the whole course of the experiment, so the edema formation does not result from the increase of the capillary hydrostatic pressure.

Key words. Oleic acid; Lung damage; Hemodynamics; Ventricular performance

(p.161)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n