

·论著·

百草枯致家猪急性肺损伤模型的建立

兰超 李海娜 李莉 王金柱 李璐 苏倩倩 车璐 刘兰萍 狄敏

【摘要】 目的 建立百草枯(PQ)致家猪急性肺损伤(ALI)模型。**方法** 将 10 头健康雌性家猪按随机数字表法分为对照组($n=4$)和实验组($n=6$)。实验组家猪腹腔注射 20% PQ 溶液 20 mL 制备 ALI 模型;对照组给予等量生理盐水。用脉搏指示连续心排量(PiCCO)监测仪动态监测动物心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI),记录动脉血 pH 值、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),以及气道峰压(PIP)、气道平台压(Pplat),每 0.5 h 测定 1 次,直到 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)。制模成功时显微镜下观察肺组织病理学改变。**结果** 实验组 5 头猪成功建立 ALI 模型,平均制模成功时间为 $(4.5 \pm 0.2) \text{ h}$ 。实验组染毒后 HR、MAP、EVLWI、PVPI、PIP 和 Pplat 均呈上升趋势,制模成功时各指标明显高于对照组[HR(次/min): 132.0 ± 6.9 比 113.0 ± 3.4 , $t=-21.632$, $P=0.000$; MAP(mmHg): 114.0 ± 6.0 比 98.0 ± 3.5 , $t=-18.217$, $P=0.000$; EVLWI(mL/kg): 19.2 ± 2.8 比 12.5 ± 1.2 , $t=-76.283$, $P=0.000$; PVPI: 5.9 ± 1.3 比 3.1 ± 0.4 , $t=-31.879$, $P=0.000$; PIP(cmH_2O , $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$): 25.4 ± 2.5 比 18.6 ± 1.5 , $t=-77.421$, $P=0.000$; Pplat(cmH_2O): 19.6 ± 2.2 比 13.5 ± 1.7 , $t=-69.452$, $P=0.000$]。实验组染毒后 pH 值、 PaO_2 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均呈下降趋势,而 PaCO_2 逐渐上升,制模成功时血气分析指标与对照组比较差异均有统计学意义[pH 值: 7.35 ± 0.04 比 7.43 ± 0.05 , $t=9.108$, $P=0.000$; PaO_2 (mmHg): 82.0 ± 7.4 比 172.0 ± 11.6 , $t=102.470$, $P=0.000$; PaCO_2 (mmHg): 44.0 ± 4.0 比 35.0 ± 2.0 , $t=-10.217$, $P=0.000$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg): 273.0 ± 14.8 比 573.0 ± 22.5 , $t=341.565$, $P=0.000$]。肺组织病理结果显示,制模成功时肺组织出现明显的损伤性改变。**结论** 采用腹腔注射 20% PQ 溶液 20 mL 可以建立稳定的 PQ 致猪 ALI 模型。

【关键词】 中毒,百草枯; 急性肺损伤; 猪; 动物模型; 脉搏指示连续心排量监测

Reproduction of acute lung injury model induced by paraquat in piglet Lan Chao*, Li Haina, Li Li, Wang Jinzhu, Li Lu, Su Qianqian, Che Lu, Liu Lanping, Di Min. *Department of Emergency Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, Henan, China
Corresponding author: Lan Chao, Email: lanchao29@163.com

【Abstract】 Objective To reproduce acute lung injury (ALI) model induced by paraquat (PQ) in piglet. **Methods** Ten healthy female piglets were divided into control group ($n=4$) and the experimental group ($n=6$) in accordance with the random number table. The experimental group was given intraperitoneal injection of 20% PQ (20 mL) to reproduce the model of ALI, while the control group was given the same amount of normal saline. All piglets were dynamically monitored with pulse-indicated continuous cardiac output (PiCCO) for heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), extravascular lung water index (EVLWI) and pulmonary vascular permeability index (PVPI). Changes in arterial blood pH, oxygen partial pressure (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), peak inspiratory pressure (PIP) and platform of the airway pressure (Pplat) were recorded until the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$). Pathological changes in lung tissue under microscopy were observed. **Results** Model of ALI induced by PQ was successfully reproduced in the experimental group in 5 piglets. The average time of successful reproduction was $(4.5 \pm 0.2) \text{ hours}$. The HR, MAP, EVLWI, PVPI, PIP and Pplat of the experimental group were increased gradually after PQ intraperitoneal injection, and all indices were significantly higher than those in control group when the model was successfully reproduced [HR (bpm): 132.0 ± 6.9 vs. 113.0 ± 3.4 , $t=-21.632$, $P=0.000$; MAP (mmHg): 114.0 ± 6.0 vs. 98.0 ± 3.5 , $t=-18.217$, $P=0.000$; EVLWI (mL/kg): 19.2 ± 2.8 vs. 12.5 ± 1.2 , $t=-76.283$, $P=0.000$; PVPI: 5.9 ± 1.3 vs. 3.1 ± 0.4 , $t=-31.879$, $P=0.000$; PIP (cmH_2O , $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$): 25.4 ± 2.5 vs. 18.6 ± 1.5 , $t=-77.421$, $P=0.000$; Pplat (cmH_2O): 19.6 ± 2.2 vs. 13.5 ± 1.7 , $t=-69.452$, $P=0.000$]. The pH value, PaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ declined gradually while the PaCO_2 elevated gradually in experimental group after PQ intraperitoneal injection, the differences between the two groups were statistically significant [pH value: 7.35 ± 0.04 vs. 7.43 ± 0.05 , $t=9.108$, $P=0.000$; PaO_2 (mmHg): 82.0 ± 7.4 vs. 172.0 ± 11.6 , $t=$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.006

基金项目:河南省重点科技攻关计划项目(102102310094);河南省医学科技攻关计划项目(201003049);国家临床重点专科建设项目(2012-649)

作者单位:450002 河南,郑州大学第一附属医院急诊医学部 EICU(兰超、李海娜、李璐),急诊内科(李莉、王金柱、苏倩倩、车璐),麻醉科(刘兰萍),超声科(狄敏)

通信作者:兰超,Email:lanchao29@163.com

102.470, $P=0.000$; PaCO_2 (mmHg): 44.0 ± 4.0 vs. 35.0 ± 2.0 , $t=-10.217$, $P=0.000$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg): 273.0 ± 14.8 vs. 573.0 ± 22.5 , $t=341.565$, $P=0.000$]. Obvious damage of pulmonary tissue was shown when the model was reproduced. **Conclusion** By intraperitoneal injections of 20% PQ 20 mL, a stable PQ-induced ALI model can be reproduced in piglets.

[Key words] Paraquat poisoning; Acute lung injury; Piglet; Model; Pulse-indicated continuous cardiac output monitor

百草枯(PQ)中毒患者易发生多器官功能障碍^[1],随着医学的发展,PQ中毒的救治成功率有所提高,但其病死率仍高达50%左右^[2]。近年来国内针对PQ中毒患者的治疗进行了深入研究,尝试了采用循证医学方法的最佳证据结合患者具体情况制定治疗方案^[3],或通过持续血浆灌流来降低患者体内PQ浓度^[4];同时人们还建立了各种动物模型进行药物干预研究来探索PQ中毒的救治方法,如小鼠模型^[5-6]、家兔模型^[7]等。既往动物模型建立后大多给予药物干预研究^[8-9],但鼠和家兔等动物体积较小,不利于监测血流动力学及机械通气研究。PQ中毒最主要的死因是肺纤维化,而在早期则主要表现为急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)^[10]。肺保护性通气策略(LPVS)治疗ALI/ARDS已经取得了良好的临床效果^[11-12],而LPVS用于治疗急性PQ中毒所致ALI/ARDS的研究仅限于国内一些小规模的临床报道^[13-14],尚未见相关的动物实验。本研究旨在建立PQ中毒所致ALI大动物猪模型,为进一步研究LPVS治疗PQ中毒提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:健康雌性家猪10头(由河南省动物实验中心提供,动物合格证号0008201),日龄65~70 d,体质量(25.0 ± 2.1) kg,按随机数字表法分为实验组($n=6$)和对照组($n=4$)。

1.2 主要仪器及药品:呼吸机(Servo-s,德国西门子公司);气管插管(6.0 mm,新乡市驼人医疗器械公司);脉搏指标连续心排血量(PiCCO)导管(4F, PV2014L16)、PiCCO₂容量监测仪(德国Pulsion公司);心电监护仪(PM-9000,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);血气分析仪(Premier3000,美国威士达医疗有限公司);中心静脉导管穿刺包(7Fr, 双腔20 cm(16/16Ga),新加坡百盛国际私人有限公司)。20% PQ溶液(美国Sigma公司);盐酸氯胺酮注射液(福建古田药业有限公司,国药准字H35020148);硫酸阿托品注射液(上海禾丰制药有限公司,国药准字H31021172);丙泊酚注射液(商品名得普利麻,美国阿斯利康公司,进口药品注册号H20100648);顺苯磺酸阿曲库铵注射液(美国葛兰素史克公司,注册证号H20050516);枸橼酸舒芬

太尼注射液(宜昌人福药业有限公司,国药准字H20054171)。

1.3 PQ致ALI动物模型的制备:动物术前禁食12 h,自由饮水,肌肉注射阿托品0.05 mg/kg和氯胺酮15 mg/kg诱导麻醉,实验台上仰卧位,持续心电监护,耳缘静脉通道输注乳酸林格液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,留置尿管;经气管插管(6.0 mm)连接呼吸机辅助呼吸,参数设置:容量控制通气模式,潮气量(V_T)12 mL/kg,呼吸频率(RR)30次/min,吸呼比(I:E)1:2,吸入氧浓度(FiO_2)0.30,呼气末正压(PEEP)调零。经颈内静脉置入中心静脉导管,经股动脉置入PiCCO导管^[15-16]。实验组家猪腹腔注射20% PQ溶液20 mL,对照组给予等量生理盐水。每0.5 h进行1次动脉血气分析,直至实验组氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 300 \text{ mmHg}$ (1 mmHg=0.133 kPa)并呈进行性下降,0.5 h后复测血气分析仍显示 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$,即ALI/ARDS制模成功^[17],实验结束。整个过程中由中心静脉持续泵入丙泊酚 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 和舒芬太尼 $0.025 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,间断给予顺苯磺酸阿曲库铵 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持肌松。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 监测项目:分别于染毒前及染毒后每0.5 h进行1次指标监测,直至制模成功,并于制模成功时进行肺组织病理学观察。

1.4.1 心率(HR)和平均动脉压(MAP):记录HR及PiCCO₂监测仪所显示的MAP。

1.4.2 动脉血气分析:记录pH值、动脉血氧分压(PaO_2)及动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)等指标,并计 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,直至实验组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ 。

1.4.3 PiCCO₂相关监测项目:颈内静脉导管连接PiCCO温度探头,股动脉导管连接PiCCO₂监测仪,每次测量时经颈内静脉导管快速注入($<5 \text{ s}$)10 mL冰生理盐水($0 \sim 4^\circ\text{C}$),连续测3次取均值,记录血管外肺水指数(EVLWI)和肺血管通透性指数(PVPI)。

1.4.4 气道压力:记录呼吸机上的气道峰压(PIP)及气道平台压(Pplat)。

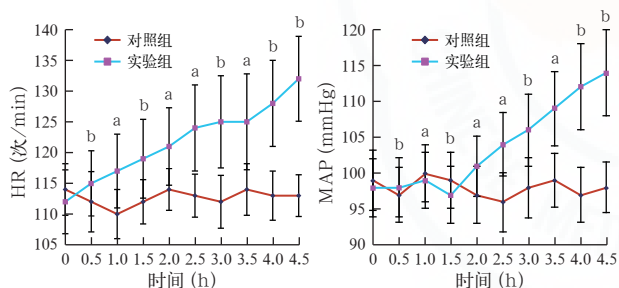
1.4.5 肺组织病理学观察:在制模成功时用穿刺针取右肺下叶组织,置于4%甲醛中固定,制作石蜡切片、苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内不同时间点比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物模型建立情况: 实验组 5 头猪成功建立 ALI 模型,平均制模成功时间为 (4.5 ± 0.2) h;1 头猪在腹腔注射 PQ 后 3 h 发生心室纤颤(室颤),经抢救无效死亡;其余动物均存活至实验结束。

2.2 HR 和 MAP 变化(图 1): 染毒前对照组和实验组 HR、MAP 比较差异均无统计学意义[HR 分别为 (114.0 ± 4.2) 次/min 和 (112.0 ± 5.2) 次/min, $t = 2.777$, $P = 0.057$; MAP 分别为 (99.0 ± 4.2) mmHg 和 (98.0 ± 4.0) mmHg, $t = 1.139$, $P = 0.292$]。染毒后,实验组 HR 和 MAP 均逐渐上升,于 4.5 h 时明显高于对照组[HR (次/min): 132.0 ± 6.9 比 113.0 ± 3.4 , $t = -21.632$, $P = 0.000$; MAP(mmHg): 114.0 ± 6.0 比 98.0 ± 3.5 , $t = -18.217$, $P = 0.000$]。

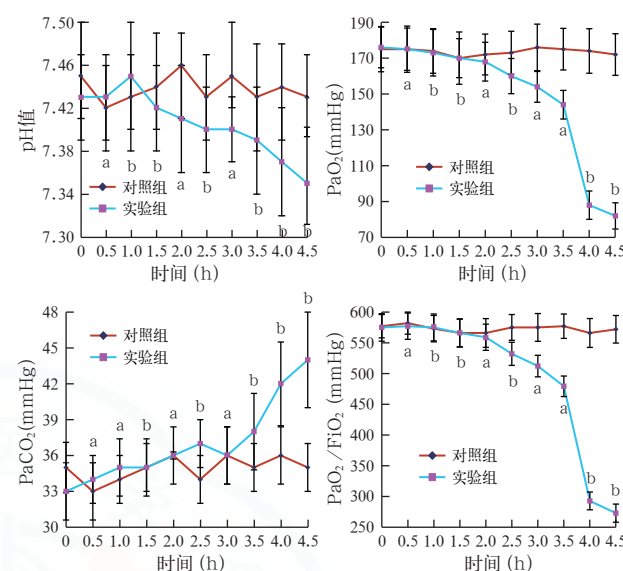


注:HR 为心率,MAP 为平均动脉压;1 mmHg=0.133 kPa;
与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 1 制备腹腔注射 20%百草枯致家猪急性肺损伤模型过程中 HR 和 MAP 的动态变化

2.3 动脉血气及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 变化(图 2): 染毒前对照组和实验组动脉血气及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比较差异均无统计学意义[pH 值分别为 7.45 ± 0.05 和 7.43 ± 0.04 , $t = 3.774$, $P = 0.067$; PaO_2 分别为 (175.0 ± 12.6) mmHg 和 (176.0 ± 11.4) mmHg, $t = -1.156$, $P = 0.382$; PaCO_2 分别为 (35.0 ± 2.1) mmHg 和 (33.0 ± 2.4) mmHg, $t = 4.237$, $P = 0.053$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 分别为 (578.0 ± 19.0) mmHg 和 (576.0 ± 22.4) mmHg, $t = 1.122$, $P = 0.235$]。染毒后,实验组 pH 值、 PaO_2 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均逐渐下降, PaCO_2 逐渐上升,染毒 4.5 h 时与对照组相比差异有统计学意义[pH 值: 7.35 ± 0.04 比 7.43 ± 0.05 , $t = 9.108$, $P = 0.000$; PaO_2 (mmHg): 82.0 ± 7.4 比 172.0 ± 11.6 , $t = 102.470$, $P = 0.000$; PaCO_2 (mmHg): 44.0 ± 4.0 比 35.0 ± 2.0 , $t = -10.217$, $P = 0.000$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg):

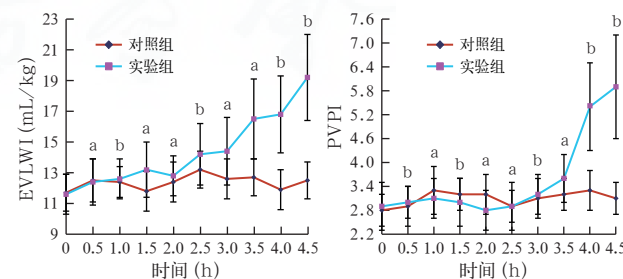
273.0 ± 14.8 比 573.0 ± 22.5 , $t = 341.565$, $P = 0.000$]。



注: PaO_2 为动脉血氧分压, PaCO_2 为动脉血二氧化碳分压,
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数;1 mmHg=0.133 kPa;
与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 2 制备腹腔注射 20%百草枯致家猪急性肺损伤模型过程中动脉血气分析指标的动态变化

2.4 EVLWI 和 PVPI 变化(图 3): 染毒前对照组和实验组间 EVLWI、PVPI 比较差异均无统计学意义[EVLWI(mL/kg): 11.7 ± 1.2 比 11.6 ± 1.3 , $t = 1.123$, $P = 0.182$; PVPI: 2.8 ± 0.4 比 2.9 ± 0.6 , $t = -1.159$, $P = 0.396$]。实验组染毒后 2.5 h 开始 EVLWI、PVPI 均逐渐上升,染毒 4.5 h 时与对照组相比差异均有统计学意义[EVLWI(mL/kg): 19.2 ± 2.8 比 12.5 ± 1.2 , $t = -76.283$, $P = 0.000$; PVPI: 5.9 ± 1.3 比 3.1 ± 0.4 , $t = -31.879$, $P = 0.000$]。

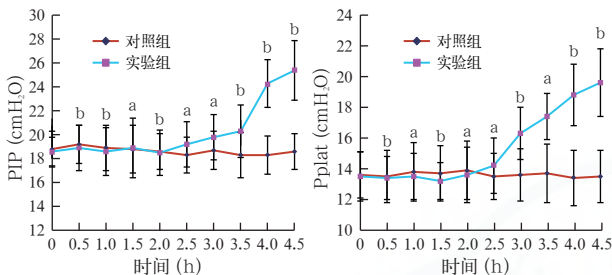


注:EVLWI 为血管外肺水指数,PVPI 为肺血管通透性指数;
与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 3 制备腹腔注射 20%百草枯致家猪急性肺损伤模型过程中 EVLWI 和 PVPI 的动态变化

2.5 气道压力变化(图 4): 染毒前对照组和实验组间 PIP、Pplat 比较差异无统计学意义[PIP(cmH₂O): 18.8 ± 1.5 比 18.6 ± 1.2 , $t = 1.167$, $P = 0.314$; Pplat

(cmH₂O): 13.6 ± 1.5 比 13.5 ± 1.6 , $t=1.156$, $P=0.161$; $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$ 。实验组染毒后 2.5 h 起 PIP、Pplat 均逐渐上升, 至 4.5 h 时与对照组相比差异均有统计学意义 [PIP(cmH₂O): 25.4 ± 2.5 比 18.6 ± 1.5 , $t=-77.421$, $P=0.000$; Pplat (cmH₂O): 19.6 ± 2.2 比 13.5 ± 1.7 , $t=-69.452$, $P=0.000$]。



注: PIP 为气道峰压, Pplat 为气道平台压; $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$; 与对照组比较, $aP<0.05$, $bP<0.01$

图 4 制备腹腔注射 20% 百草枯致家猪急性肺损伤模型过程中气道压力的动态变化

2.6 肺组织病理学改变(图 5): 对照组肺组织肺泡壁完整, 肺泡间隔薄, 肺间质无异常渗出物; 实验组制模成功时肺泡组织呈明显充血水肿、毛细血管肿胀, 肺间质可见大量红细胞渗出, 肺泡间隔增宽, 部分可见透明膜形成。

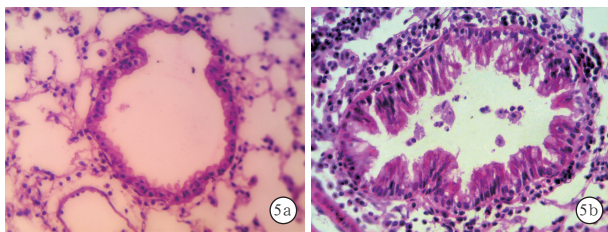


图 5 光镜下观察两组猪肺组织病理学改变 对照组(a)肺泡壁完整, 肺泡间隔薄, 肺间质无异常渗出物; 实验组腹腔注射 20% 百草枯溶液致急性肺损伤制模成功时(b)肺泡组织呈明显充血水肿、毛细血管肿胀, 肺间质可见大量红细胞渗出, 肺泡间隔增宽, 部分可见透明膜形成 HE 高倍放大

3 讨论

PQ 中毒患者可出现 ALI、肝肾损伤及全身炎症反应, 多数患者因肺损伤导致呼吸衰竭而死亡^[18-20]。关于 PQ 中毒肺损伤的机制, 孟潇潇等^[21]进行的大鼠实验结果表明, 肺损伤的发生发展与氧化应激有关。近年来, PQ 中毒的发生率有上升趋势, 如何延长患者的生存时间成为临床和实验研究的热点。马国英和林世敏^[22]回顾性分析 15 例 PQ 中毒患者的临床资料发现, 进行血液灌流患者的生存时间较未行血液灌流者长。宋雪霞和王英^[23]发现, 在内科综合治疗基础上尽早进行血液灌流联合连续性血液净化

治疗可明显提高抢救成功率, 降低病死率。蒋臻等^[24]也尝试通过临床观察来为 PQ 中毒患者寻找简便易行的预后评估指标, 发现乳酸 $\geq 3.35 \text{ mmol/L}$ 可预测急性 PQ 中毒的预后。

在实验研究方面, 人们建立了各种动物模型来研究药物对 PQ 中毒肺损伤的治疗作用。既往报道中使用的鼠和家兔模型主要用于研究药物对于慢性肺纤维化的治疗作用, 并不是着眼于中毒早期的 ALI/ARDS; 另一方面, 由于动物本身较小, 不能用于探讨血流动力学和机械通气对于 PQ 肺损伤治疗作用的实验研究。本研究建立的 PQ 致猪 ALI 模型同时解决了以上两方面的问题, 以体质量在 25.0 kg 左右家猪作为实验动物, 既可以使用中心静脉置管及动脉置管, 又可以使用 PiCCO₂ 监测仪来监测血流动力学以及肺水的变化。使用 PiCCO₂ 监测仪配合动脉血气分析在 ALI 阶段即可明确诊断, 便于判断 ALI/ARDS 模型的建立。此外, 猪和人在解剖学上具有较大的相似度, 临床意义更为可靠。

在鼠或家兔模型的建立中多选择灌胃或腹腔注射 PQ。本研究在预实验时发现镇静状态的动物易出现呕吐, 因此选择腹腔注射的途径。既往研究给予 80 mg/kg PQ 造成模型动物存活时间较长, 重点在于观察其对肺纤维化的影响^[4], 而本研究的目的在于建立 ALI 模型, 结合人口服中毒的致死剂量为 5 ~ 15 mL^[25], 因此我们将中毒剂量选择为 20 mL。

应用 PiCCO 测定 EVLWI 和 PVPI 已得到公认, 其测定方法简单, 结果可靠^[26-27]。PVPI 对于判断肺水肿的机制意义重大, PVPI > 3 可以很好区分静水压性与通透性肺水肿^[28-29]。本研究中两组间 EVLWI 和 PVPI 基础值差异无统计学意义, 实验组从制模开始 2.5 h 后 EVLWI 和 PVPI 均呈上升趋势, 制模成功时实验组 EVLWI 和 PVPI 明显高于对照组。与之相对应的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 也提示 ALI 的形成, 肺组织病理呈明显的损伤性改变, 进一步证实了 PQ 所致的肺水肿为通透性肺水肿。而腹腔注射 PQ 约 2.5 h 后动物 HR 和 MAP 出现上升, 提示 PQ 吸收入血后造成器官损伤。另一方面, PQ 对肺组织的损伤造成肺泡隔断裂, 肺泡出血及分泌物增多, 呼吸机提示气道阻力增加而引起 PIP 和 Pplat 均较对照组明显上升。这一切都符合 ALI 表现^[30], 证实了 ALI/ARDS 模型的成功建立, 便于进一步研究机械通气对 PQ 致 ALI 的治疗作用。

本研究发现, 部分动物在注射 PQ 后出现室颤而死亡, 考虑原因为 PQ 对心脏造成的损伤^[31], 但是

其发生率较低,大多数动物主要表现为 ALI。本研究中给动物注射 PQ 超过致死剂量,我们并未长期观察动物的存活时间,仅适合于进行急性实验。

参考文献

- [1] 张随玉. 阿魏酸钠和思密达联合大黄对急性百草枯中毒患者器官的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 238-240.
- [2] 王金柱, 兰超, 李莉, 等. 176 例急性百草枯中毒患者预后危险因素分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(4): 240-243.
- [3] 杨丽君, 何庆. 以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(10): 581-584.
- [4] 李国强, 魏路清, 刘阳, 等. 持续血浆灌流清除百草枯中毒患者血中百草枯的临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(10): 588-592.
- [5] 李军伟, 沈秀微, 孙未, 等. 吡非尼酮抗百草枯中毒小鼠肺纤维化的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(2): 87-93.
- [6] 张炜, 孙海晨, 邵旦兵, 等. 环磷酰胺对急性百草枯中毒小鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中国急救医学, 2010, 30(11): 1001-1004.
- [7] 狄敏, 李莉, 兰超, 等. 乌司他丁对兔急性百草枯中毒心肌的保护作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(6): 342-345.
- [8] 马玉腾, 田英平, 苏建玲, 等. 氨溴索对百草枯中毒大鼠肺组织损伤及肺表面活性蛋白-A 的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(6): 348-351.
- [9] 崔燕, 杨洪霞, 马丽霞. 依达拉奉对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(21): 5064-5065.
- [10] Min YG, Ahn JH, Chan YC, et al. Prediction of prognosis in acute paraquat poisoning using severity scoring system in emergency department [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(9): 840-845.
- [11] Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(2): L344-350.
- [12] 万秋清, 朱友荣, 李鸿艳, 等. 保护性通气策略治疗 ARDS 的临床应用 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(6): 19-21, 25.
- [13] 高渝峰, 张雪丰, 徐明. 肺保护性通气策略在急性百草枯中毒致肺损伤中的临床应用 [J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5(4): 23-27.
- [14] 梁静涛, 曾蕊, 高景利, 等. 俯卧位通气在百草枯中毒百草枯肺中的应用观察 [J]. 疑难病杂志, 2009, 8(7): 422-423.
- [15] Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water [J]. Crit Care Med, 2004, 32(7): 1550-1554.
- [16] Sakamoto Y, Mashiko K, Saito N, et al. Effectiveness of human atrial natriuretic peptide supplementation in pulmonary edema patients using the pulse contour cardiac output system [J]. Yonsei Med J, 2010, 51(3): 354-359.
- [17] Thompson BT, Moss M. A new definition for the acute respiratory distress syndrome [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(4): 441-447.
- [18] Kouroumichakis I, Papanas N, Proikaki S, et al. Statins in prevention and treatment of severe sepsis and septic shock [J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(2): 125-133.
- [19] Bao P, Gao W, Li S, et al. Effect of pretreatment with high-dose ulinastatin in preventing radiation-induced pulmonary injury in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 603(1-3): 114-119.
- [20] Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, et al. Paraquat-induced gene expression in rat kidney [J]. Arch Toxicol, 2006, 80(10): 687-693.
- [21] 孟潇潇, 刘刊, 谈玖婷, 等. 百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 331-334.
- [22] 马国英, 林世敏. 急性百草枯中毒的诊疗方案探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(6): 339.
- [23] 宋雪霞, 王英. 血液灌流联合连续性血液净化救治急性百草枯中毒 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(1): 58.
- [24] 蒋臻, 许树云, 曹钰, 等. 血清乳酸评估急性百草枯中毒患者预后的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(9): 519-522.
- [25] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 812.
- [26] Cottis R, Magee N, Higgins DJ. Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care [J]. Intensive Crit Care Nurs, 2003, 19(5): 301-307.
- [27] Brown LM, Matthay MA. Measuring the quantity of pulmonary edema in clinical lung injury [J]. Crit Care Med, 2010, 38(1): 312-314.
- [28] Groeneveld AB, Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(9): 1315-1321.
- [29] Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care, 2012, 16(6): R232.
- [30] Bruells CS, Rossaint R, Dembinski R. Ventilation in acute respiratory distress. Lung-protective strategies [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012, 107(8): 596-602.
- [31] Cochemé HM, Murphy MP. Complex I is the major site of mitochondrial superoxide production by paraquat [J]. J Biol Chem, 2008, 283(4): 1786-1798.

(收稿日期: 2014-02-25)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

2000 年至 2012 年间澳大利亚和新西兰脓毒症、脓毒性休克患者病死率的变化

脓毒症和脓毒性休克是重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因,最近,澳大利亚学者进行了一项研究,旨在了解近 10 年来脓毒症和脓毒性休克的救治是否有所突破。研究人员对 2000 年至 2012 年间收住于澳大利亚和新西兰的 101 064 例严重脓毒症患者进行了回顾性分析,主要评价指标为患者住院结局(死亡、出院、转院进一步治疗或进行康复训练)。结果显示:严重脓毒症患者的病死率从 35.0% [95% 可信区间 (95% CI) 为 33.2% ~ 36.8%] 降至 18.4% (95% CI 为 17.8% ~ 19.0%, $P < 0.001$),总体下降了 16.7% (95% CI 为 14.8% ~ 18.6%)。进行校正后分析发现,若以 2000 年的数据作为对照基准,2012 年脓毒症患者的死亡风险仅为 2000 年的 59% (95% CI 为 46% ~ 52%)。脓毒症患者死亡风险逐年下降的幅度与其他疾病相似 ($P = 0.37$),但脓毒症患者治愈出院的比例 [比值比 (OR) 为 1.03] 要高于其他疾病患者 (OR 为 1.01, $P < 0.001$),而脓毒症患者需要进一步进行康复训练的比例 (OR 为 1.08) 要低于其他疾病患者 (OR 为 1.09, $P < 0.001$)。研究人员据此得出结论:2000 年至 2012 年间,澳大利亚和新西兰脓毒症患者的病死率呈逐年下降趋势。

罗红敏, 编译自《JAMA》, 2014, 311(13): 1308-1316