

· 论著 ·

部分液体通气对内毒素诱导急性肺损伤
幼猪炎症反应的影响

唐瑾 张洁 厉旭光 郭忠良

【摘要】 目的 动态观察部分液体通气(PLV)对内毒素诱导急性肺损伤(ALI)幼猪促炎/抗炎因子的影响。**方法** 选择 12 头上海小白猪,按随机数字表法分为单纯机械通气(MV)组和 PLV 组,每组 6 头。静脉输注内毒素 $60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 静脉维持 2 h 诱导 ALI 模型。PLV 组在 MV 基础上气管内注入全氟碳烷(PFC)10 mL/kg。两组分别于基础状态下和 ALI 模型制备成功后 0、1、2、4 h 时监测血流动力学、呼吸力学、动脉血气分析等参数,并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)动态检测血清白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平;光镜下观察肺组织病理学改变,并进行病理学评分。**结果** PLV 组给药后通气和氧合功能逐渐改善,气道阻力下降,在成模 4 h 时各指标与 MV 组比较差异均有统计学意义[心率(HR,次/min): 144 ± 6 比 179 ± 9 ,呼吸频率(RR,次/min): 58 ± 4 比 77 ± 6 ,平均动脉压(MAP,mmHg,1 mmHg=0.133 kPa): 99 ± 7 比 75 ± 29 ,肺顺应性(Cdyn,mL $\cdot\text{cmH}_2\text{O}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$): 1.9 ± 0.3 比 1.2 ± 0.4 ,潮气量(V_T ,mL/kg): 7.8 ± 0.4 比 5.8 ± 0.9 ,平均气道阻力(Raw,cmH $_2\text{O}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$): 20.5 ± 6.6 比 35.2 ± 4.0 ,平均气道压(Paw,cmH $_2\text{O}$,1 cmH $_2\text{O}$ =0.098 kPa): 1.0 ± 0.5 比 3.0 ± 0.9 ,通气效率指标(VEI): 0.18 ± 0.02 比 0.08 ± 0.02 ,pH 值: 7.386 ± 0.143 比 7.148 ± 0.165 ,动脉血氧分压(PaO $_2$,mmHg): 121.8 ± 12.5 比 73.6 ± 10.9 ,动脉血二氧化碳分压(PaCO $_2$,mmHg): 39.6 ± 20.3 比 66.8 ± 23.5 ,氧合指数(PaO $_2$ /FiO $_2$,mmHg): 311 ± 35 比 184 ± 27 , $P<0.05$ 或 $P<0.01$]。两组成模时血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 均较基础状态时明显升高,且随时间延长逐渐上升,成模后各时间点 PLV 组促炎因子明显低于 MV 组,以 4 h 时最为明显[TNF- α (ng/L): 98.4 ± 21.1 比 178.0 ± 55.0 ,IL-1 β (ng/L): 142.0 ± 38.0 比 226.0 ± 55.0 ,IL-6(ng/L): 763.0 ± 282.0 比 $1\,303.0 \pm 260.0$,IL-8(ng/L): $1\,183.0 \pm 403.0$ 比 $1\,876.0 \pm 232.0$, $P<0.05$ 或 $P<0.01$]。而两组间抗炎因子 IL-10 差异无统计学意义(ng/L): 292.0 ± 40.0 比 208.0 ± 82.0 , $P>0.05$];PLV 组 TNF- α /IL-10 比值于成模 2 h 即显著低于 MV 组(0.58 ± 0.13 比 1.13 ± 0.54 , $P<0.05$),而 IL-6/IL-10 比值在成模 4 h 显著低于 MV 组(2.72 ± 1.27 比 7.17 ± 3.08 , $P<0.01$)。光镜下观察 PLV 组肺内炎性细胞浸润、肺充血及间质水肿均较 MV 组明显改善。PLV 组肺损伤评分明显低于 MV 组(非重力依赖区: 9.8 ± 0.8 比 11.8 ± 1.0 , $t=3.956$, $P=0.003$;重力依赖区: 5.0 ± 0.6 比 14.7 ± 2.3 , $t=10.127$, $P=0.000$)。**结论** PLV 可显著降低 ALI 幼猪促炎因子水平,且在维持促炎/抗炎因子平衡方面效果更明显,这可能是 PLV 改善肺损伤的机制之一。

【关键词】 肺损伤,急性; 部分液体通气; 机械通气; 炎症反应; 血流动力学

The effect of partial liquid ventilation on inflammatory response in piglets with acute lung injury induced by lipopolysaccharide Tang Jin*, Zhang Jie, Li Xuguang, Guo Zhongliang. *Department of Central Intensive Care Unit, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China
Correspondence author: Guo Zhongliang, Email: drguozhl@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of partial liquid ventilation (PLV) on pro-inflammatory and anti-inflammatory factors change in lipopolysaccharide (LPS)-induced piglets acute lung injury (ALI). **Methods** Twelve Shanghai white piglets were randomly divided into mechanical ventilation (MV) group ($n=6$) and PLV group ($n=6$). $60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ LPS were intravenous infused continuously for 2 hours to induce ALI model. PLV model was set on the basis of the MV by endotracheal injection of perfluorodecalin (PFC, 10 mL/kg). The hemodynamic and respiratory parameters such as mechanics and arterial blood gas analysis were monitored at basic condition and after lung injury establishment (0, 1, 2, 4 hours). The serum levels of interleukin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were dynamically monitored by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). A lung injury score was used to quantify lung tissues change under light microscopic observations. **Results** Ventilation and oxygenation function were improved gradually after PFC endotracheal injection in PLV group, and there were significant difference compared with MV group at 4 hours [heart rate (HR, beats/min): 144 ± 6 vs. 179 ± 9 , respiratory rate (RR, beats/min): 58 ± 4 vs. 77 ± 6 , mean arterial blood pressure (MAP, mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 99 ± 7 vs. $75 \pm$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.004

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270134);上海市科委科技计划项目(11ZR1429700)

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院中心 ICU(唐瑾),呼吸内科(张洁、郭忠良);宁波大学附属医院

重症医学科(厉旭光)

通信作者:郭忠良,Email: drguozhl@163.com

29, dynamic lung compliance (C_{dyn} , $\text{mL} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$): 1.9 ± 0.3 vs. 1.2 ± 0.4 , tidal volume (V_T , mL/kg): 7.8 ± 0.4 vs. 5.8 ± 0.9 , mean airway resistance (R_{aw} , $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$): 20.5 ± 6.6 vs. 35.2 ± 4.0 , mean airway pressure (P_{aw} , cmH_2O , $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$): 1.0 ± 0.5 vs. 3.0 ± 0.9 , ventilation efficacy index (VEI): 0.18 ± 0.02 vs. 0.08 ± 0.02 , pH value: 7.386 ± 0.143 vs. 7.148 ± 0.165 , arterial partial pressure of oxygen (PaO_2 , mmHg): 121.8 ± 12.5 vs. 73.6 ± 10.9 , arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2 , mmHg): 39.6 ± 20.3 vs. 66.8 ± 23.5 , oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg): 311 ± 35 vs. 184 ± 27 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. All serum cytokines in both groups were significantly increased after LPS-induced ALI, and showed an elevated tendency. The serum pro-inflammatory factors of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 in PLV group were significantly lower than those in MV group at 4 hours [TNF- α (ng/L): 98.4 ± 21.1 vs. 178.0 ± 55.0 , IL-1 β (ng/L): 142.0 ± 38.0 vs. 226.0 ± 55.0 , IL-6 (ng/L): 763.0 ± 282.0 vs. 1303.0 ± 260.0 , IL-8 (ng/L): 1183.0 ± 403.0 vs. 1876.0 ± 232.0 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. There was no significant difference in serum anti-inflammatory factor of IL-10 between PLV and MV groups at 4 hours (ng/L: 292.0 ± 40.0 vs. 208.0 ± 82.0 , $P > 0.05$). The ratio of TNF- α /IL-10 in PLV group was significantly decreased compared with MV group at 2 hours (0.58 ± 0.13 vs. 1.13 ± 0.54 , $P < 0.05$). The ratio of IL-6/IL-10 in PLV group was significantly decreased compared with MV group at 4 hours (2.72 ± 1.27 vs. 7.17 ± 3.08 , $P < 0.01$). Microscopic changes in intra-alveolar and interstitial inflammation, hemorrhage and edema were better in PLV group than those in MV group. The lung injury score of PLV group was lower than MV group (independent lung regions: 9.8 ± 0.8 vs. 11.8 ± 1.0 , $t = 3.956$, $P = 0.003$; dependent lung regions: 5.0 ± 0.6 vs. 14.7 ± 2.3 , $t = 10.127$, $P = 0.000$). **Conclusion** PLV can significantly reduce the levels of pro-inflammatory factors and the ratio of pro-inflammatory/anti-inflammatory factor, which may contribute to the protective effects of PLV on ALI.

[Key words] Acute lung injury; Partial liquid ventilation; Mechanical ventilation; Inflammatory response; Hemodynamics

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)是临床常见危重症,目前机械通气是主要的治疗手段,但病死率仍高达40%左右。ALI/ARDS发病机制主要与促炎因子大量释放及炎症因子失衡有关^[1-4]。部分液体通气(PLV)是在常规机械通气基础上于气管内注入一定量的全氟碳化合物类(PFCs)液体作为通气媒介的技术,近年来通过改善液体通气策略和调整PFCs剂量,取得了一定的效果^[5-8]。虽然有学者报道PFCs可以降低肺部炎症因子水平,但对血清中炎症因子的表达研究较少,且这些研究大多没有动态的观察;另外,多数研究使用家兔、大鼠等小型动物,与人体相差较大^[9-11]。本实验在前期研究基础上^[12-13],采用内毒素诱导ALI幼猪模型,动态观察血清促炎和抗炎相关细胞因子的变化,探讨PLV对ALI炎症因子表达的影响,为临床治疗ALI/ARDS提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及术前准备:12头上海小白猪,体重6.0~7.5 kg,雌雄各半,由上海嘉定高桥实验动物养殖场提供。耳后肌肉注射氯胺酮30 mg/kg、耳缘静脉滴注氯胺酮10 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持,气管切开插管后连接呼吸机(NEWPORT E200,美国),辅助/控制(A/C)机械通气模式,吸入氧浓度(FiO_2)0.4,吸气峰压(PIP)10 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),呼吸末正压(PEEP)2 cmH₂O,呼吸频率(RR)30次/min,吸气时间0.4 s,流速20 L/min。行颈内静脉插管监测中心静脉压(CVP)。静脉输注乳酸林格液10 mL·kg⁻¹·h⁻¹;

股动脉留置18G静脉流置针接压力传感器监测有创动脉血压;接三通管以备动脉采血用;同时应用心电图监护仪(HEWLETT PACKARD, Viridia24 C, 德国)监测心率(HR)、RR和血压。动物稳定30 min后记录HR、RR、血压、CVP等基础值数据,测定血气分析(ABL 700血气分析仪,丹麦)。于呼吸机与气管插管导管接口处连接肺功能仪(NAVIGATOR GM250 MONITOR, 美国)传感器,监测并记录肺顺应性(C_{dyn})、平均气道压(P_{aw})、平均气道阻力(R_{aw})、PIP、潮气量(V_T)。应用测氧仪(MAXO₂, 美国)监测并调整 FiO_2 。通气效率指数(VEI)根据公式计算^[14]: $\text{VEI} = 3800 / [\text{RR} \times (\text{PIP} - \text{PEEP}) \times \text{动脉血二氧化碳分压}(\text{PaCO}_2)]$ 。

1.2 内毒素致ALI模型制备:动物准备及基础值测定后给予大肠杆菌内毒素(E.Coli, O111:B4, Sigma公司, 美国)60 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉维持输注2 h,待氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)<300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肺动态顺应性下降超过30%认为制模成功。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 实验分组和方案:将实验猪按随机数字表法分为单纯机械通气(MV)组和PLV组,每组6头。MV组ALI制模后不进行任何处理,保持最初呼吸机参数不变,仅于平均动脉压(MAP)下降至60 mmHg以下时给予低分子右旋糖酐快速滴注;PLV组通过气管内插管分3次(总剂量为10 mL/kg)注入全氟碳烷(PFC, ABCR公司, 德国)后,以1 mL·kg⁻¹·h⁻¹的剂量注入以补充蒸发损失量,其余操作同MV组。

1.4 标本采集及指标检测:于基础状态下及成模后 0、1、2、4 h 分别抽取 5 mL 静脉血,离心取血清,于 -70°C 保存,按酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒说明书测定血清中白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。实验观察 4 h 后用 10%氯化钾静脉注射处死动物,取左下肺组织以 10%甲醛固定,常规行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学改变,并按 Notter 等^[14]介绍的病理学评分方法进行改良,具体评分方法详见本课题组先前的报道^[13]。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 13.0 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,计量资料比较采用独立样本 t 检验、单因素方差分析或非参数检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。统计学显著性水平 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。

2 结果

2.1 动物一般情况:两组实验动物制模前体质量、HR、MAP、动脉血气分析各参数比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。制模时间约为 9 h,期间无动物发生死亡。

2.2 两组血气分析指标比较(表 1):静脉注射内毒素后,MV 组 pH 值逐渐下降,成模 4 h 时 pH 值低于 7.20;而 PLV 组则下降不明显。MV 组动脉血氧分压(PaO_2)和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 逐渐下降, PaCO_2 逐渐升高;而 PLV 组 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 逐渐升高, PaCO_2

逐渐下降。PLV 组成模 2 h、4 h pH 值、 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均显著高于 MV 组, PaCO_2 显著低于 MV 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 两组血流动力学和呼吸功能指标比较(表 2):静脉注射内毒素后,动物 HR、RR 均持续增快直至 ALI 模型制备成功;制模早期 MAP 略增高,很快又降低并维持在较低水平,呈现出典型的脓毒性休克表现。与基础值比较,成模时 Cdyn 、 V_T 、VEI 下降,Raw、Paw 增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$);两组间比较仅 Paw 出现统计学差异,其余指标差异无统计学意义。成模后,MV 组 HR、Raw 和 Paw 维持在较高水平,RR 逐渐加快,MAP、 Cdyn 、 V_T 、VEI 则维持在较低水平;而 PLV 组各指标均有所改善。与 MV 组比较,成模 4 h 时,PLV 组 HR、RR、Raw、Paw 均显著下降,而 MAP、 Cdyn 、 V_T 、VEI 则显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 两组血清促炎/抗炎因子比较(表 3):两组成模后血清促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 均较基础状态明显升高(均 $P<0.01$),且随时间延长

表 1 PLV 对 ALI 幼猪血气分析指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	动物数	pH 值	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)
MV 组	基础值	6	7.449 $\pm$ 0.028	184.6 $\pm$ 14.6	39.0 $\pm$ 3.9	461 $\pm$ 37
	成模 0 h	6	7.315 $\pm$ 0.067	103.7 $\pm$ 11.9	48.2 $\pm$ 5.1	259 $\pm$ 30
	成模 1 h	6	7.254 $\pm$ 0.117	92.0 $\pm$ 18.4	54.7 $\pm$ 9.8	230 $\pm$ 46
	成模 2 h	6	7.214 $\pm$ 0.147	82.3 $\pm$ 14.3	60.2 $\pm$ 16.4	206 $\pm$ 36 ^c
	成模 4 h	6	7.148 $\pm$ 0.165	73.6 $\pm$ 10.9 ^c	66.8 $\pm$ 23.5	184 $\pm$ 27 ^c
PLV 组	基础值	6	7.453 $\pm$ 0.018	186.1 $\pm$ 13.8	40.2 $\pm$ 4.1	463 $\pm$ 36
	成模 0 h	6	7.309 $\pm$ 0.059	101.8 $\pm$ 12.1	47.9 $\pm$ 6.3	256 $\pm$ 32
	成模 1 h	6	7.334 $\pm$ 0.139	97.0 $\pm$ 16.2	44.3 $\pm$ 7.9 ^c	242 $\pm$ 39
	成模 2 h	6	7.371 $\pm$ 0.184 ^a	102.6 $\pm$ 15.5 ^a	41.6 $\pm$ 15.1 ^a	273 $\pm$ 33 ^a
	成模 4 h	6	7.386 $\pm$ 0.143 ^{bc}	121.8 $\pm$ 12.5 ^b	39.6 $\pm$ 20.3 ^b	311 $\pm$ 35 ^{bc}

注:PLV 为部分液体通气,ALI 为急性肺损伤,MV 为机械通气, 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 MV 组同期比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组成模 0 h 比较,^c $P<0.05$

表 2 PLV 对 ALI 幼猪血流动力学和呼吸功能指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	动物数	HR (次/min)	RR (次/min)	MAP (mmHg)	Cdyn ($\text{mL}\cdot\text{cmH}_2\text{O}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	V_T (mL/kg)	Raw ($\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)	Paw (cmH_2O)	VEI
MV 组	基础值	6	145 $\pm$ 14	48 $\pm$ 4	112 $\pm$ 7	2.0 $\pm$ 0.5	8.7 $\pm$ 0.8	23.1 $\pm$ 6.8	0.5 $\pm$ 0.4	0.25 $\pm$ 0.03
	成模 0 h	6	179 $\pm$ 14 ^a	67 $\pm$ 5 ^b	84 $\pm$ 18 ^b	0.9 $\pm$ 0.2 ^a	6.4 $\pm$ 0.8 ^a	36.8 $\pm$ 4.2 ^b	2.2 $\pm$ 0.6 ^a	0.10 $\pm$ 0.01 ^a
	成模 1 h	6	176 $\pm$ 8	69 $\pm$ 5	82 $\pm$ 20	1.2 $\pm$ 0.6	6.0 $\pm$ 0.9	34.5 $\pm$ 5.2	2.4 $\pm$ 0.4	0.10 $\pm$ 0.02
	成模 2 h	6	172 $\pm$ 6	71 $\pm$ 5	77 $\pm$ 27	1.1 $\pm$ 0.4	6.1 $\pm$ 0.9	34.0 $\pm$ 5.4	3.0 $\pm$ 0.6 ^d	0.09 $\pm$ 0.02
	成模 4 h	6	179 $\pm$ 9	77 $\pm$ 6 ^d	75 $\pm$ 29	1.2 $\pm$ 0.4	5.8 $\pm$ 0.9	35.2 $\pm$ 4.0	3.0 $\pm$ 0.9 ^d	0.08 $\pm$ 0.02
PLV 组	基础值	6	141 $\pm$ 13	49 $\pm$ 8	115 $\pm$ 5	1.7 $\pm$ 0.2	8.7 $\pm$ 0.6	20.5 $\pm$ 5.6	0.3 $\pm$ 0.2	0.27 $\pm$ 0.04
	成模 0 h	6	177 $\pm$ 8 ^a	69 $\pm$ 5 ^a	94 $\pm$ 13 ^a	0.9 $\pm$ 0.2 ^a	6.3 $\pm$ 0.7 ^a	33.3 $\pm$ 5.5 ^a	1.2 $\pm$ 0.6 ^{ac}	0.12 $\pm$ 0.00 ^a
	成模 1 h	6	167 $\pm$ 4	70 $\pm$ 6	101 $\pm$ 4	0.9 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.4 ^d	25.8 $\pm$ 9.0 ^{de}	1.3 $\pm$ 0.6 ^{de}	0.15 $\pm$ 0.03 ^c
	成模 2 h	6	154 $\pm$ 5 ^{ce}	65 $\pm$ 5	96 $\pm$ 6 ^f	1.6 $\pm$ 0.3 ^c	7.6 $\pm$ 0.6 ^c	22.8 $\pm$ 7.6 ^{cf}	1.2 $\pm$ 0.5 ^{cf}	0.17 $\pm$ 0.03 ^{cf}
	成模 4 h	6	144 $\pm$ 6 ^{ce}	58 $\pm$ 4 ^{df}	99 $\pm$ 7 ^f	1.9 $\pm$ 0.3 ^{ce}	7.8 $\pm$ 0.4 ^{cf}	20.5 $\pm$ 6.6 ^{cf}	1.0 $\pm$ 0.5 ^{cf}	0.18 $\pm$ 0.02 ^{cf}

注:PLV 为部分液体通气,ALI 为急性肺损伤,MV 为机械通气,HR 为心率,RR 为呼吸频率,MAP 为平均动脉压, Cdyn 为肺顺应性, V_T 为潮气量,Raw 为平均气道阻力,Paw 为平均气道压,VEI 为通气效率指数;1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH_2O =0.098 kPa;与本组基础值比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与本组成模 0 h 比较,^c $P<0.01$,^d $P<0.05$;与 MV 组同期比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$

表 3 PLV 对 ALI 幼猪促炎 / 抗炎因子的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)	IL-6/IL-10	TNF- α /IL-10
MV 组	基础值	6	6.3 $\pm$ 1.7	21.5 $\pm$ 6.0	30.0 $\pm$ 10.8	38.6 $\pm$ 10.8	11.6 $\pm$ 4.4	2.83 $\pm$ 1.05	0.64 $\pm$ 0.34
	成模 0 h	6	93.7 $\pm$ 15.4 ^a	98.5 $\pm$ 36.0 ^a	314.0 $\pm$ 35.0 ^a	398.0 $\pm$ 46.0 ^a	27.8 $\pm$ 6.9 ^a	12.00 $\pm$ 3.54 ^a	3.58 $\pm$ 1.21 ^a
	成模 1 h	6	158.0 $\pm$ 46.0 ^b	127.0 $\pm$ 47.0	495.0 $\pm$ 260.0	718.0 $\pm$ 284.0 ^b	71.7 $\pm$ 16.4 ^c	7.53 $\pm$ 5.00	2.42 $\pm$ 1.23
	成模 2 h	6	172.0 $\pm$ 42.0 ^c	186.0 $\pm$ 63.0 ^b	856.0 $\pm$ 340.0 ^b	1 216.0 $\pm$ 438.0 ^c	167.0 $\pm$ 52.0 ^c	5.57 $\pm$ 2.80 ^c	1.13 $\pm$ 0.54 ^c
	成模 4 h	6	178.0 $\pm$ 55.0 ^b	226.0 $\pm$ 55.0 ^c	1 303.0 $\pm$ 260.0 ^c	1 876.0 $\pm$ 232.0 ^c	208.0 $\pm$ 82.0 ^c	7.17 $\pm$ 3.08 ^b	0.95 $\pm$ 0.39 ^c
PLV 组	基础值	6	6.7 $\pm$ 1.4	20.8 $\pm$ 10.1	31.3 $\pm$ 15.1	37.3 $\pm$ 16.3	11.9 $\pm$ 2.8	2.79 $\pm$ 1.59	0.58 $\pm$ 0.18
	成模 0 h	6	91.9 $\pm$ 17.1 ^a	83.4 $\pm$ 25.0 ^a	309.0 $\pm$ 56.0 ^a	366.0 $\pm$ 47.0 ^a	26.8 $\pm$ 9.1 ^a	12.70 $\pm$ 5.49	3.66 $\pm$ 1.05
	成模 1 h	6	106.0 $\pm$ 16.0 ^d	102.0 $\pm$ 42.0	442.0 $\pm$ 258.0	619.0 $\pm$ 278.0	79.0 $\pm$ 18.5 ^c	5.40 $\pm$ 2.46 ^b	1.41 $\pm$ 0.36 ^c
	成模 2 h	6	119.0 $\pm$ 9.2 ^{cd}	116.0 $\pm$ 40.0 ^d	593.0 $\pm$ 356.0	864.0 $\pm$ 420.0 ^b	213.0 $\pm$ 56.0 ^c	2.63 $\pm$ 0.94 ^c	0.58 $\pm$ 0.13 ^{cd}
	成模 4 h	6	98.4 $\pm$ 21.1 ^d	142.0 $\pm$ 38.0 ^{cd}	763.0 $\pm$ 282.0 ^{ce}	1 183.0 $\pm$ 403.0 ^{ce}	292.0 $\pm$ 40.0 ^c	2.72 $\pm$ 1.27 ^{ce}	0.34 $\pm$ 0.09 ^{ce}

注:PLV 为部分液体通气,ALI 为急性肺损伤,MV 为机械通气,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 为白细胞介素;与本组基础值比较,^a $P<0.01$;与本组成模 0 h 比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$;与 MV 组同期比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$

均逐渐升高;但 PLV 组成模 1 h 时 TNF- α 即明显低于 MV 组,至 4 h 时促炎因子水平均明显低于 MV 组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组成模时抗炎因子 IL-10 均较基础状态明显上升(均 $P<0.01$),但两组间各时间点 IL-10 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组成模后,IL-6/IL-10 和 TNF- α /IL-10 比值均随时间延长呈下降趋势,成模 4 h 时 PLV 组明显低于 MV 组(均 $P<0.01$)。

2.5 肺组织病理学改变:大体观察,MV 组肺组织呈深红色,富含水分,可见肺不张和肺出血,以肺重力依赖区更明显。PLV 组肺损伤程度有所减轻,其中在肺重力依赖区减轻最明显。光镜下观察(图 1),MV 组可见肺泡萎缩,肺泡毛细血管充血、出血,肺间质水肿明显,肺泡腔内及间隔见红染的液体渗出,有中性粒细胞等炎性细胞浸润。PLV 组肺内炎性细胞浸润、肺充血及间质水肿均明显改善,肺重力依赖区可见肺泡过度膨胀。半定量组织学评估(图 2)显示,PLV 组重力依赖区和非重力依赖区肺损伤评分均明显低于 MV 组(均 $P<0.01$),尤以肺重力依赖区更明显。

3 讨论

ALI/ARDS 的发病机制尚未完全阐明,很多学者认为,肺内过度性、失控性炎症反应是各种病因导致 ALI/ARDS 的根本原因^[15-16]。多数研究认为,这些炎症介质主要包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、前列腺素、白细胞三烯等,其中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 为最有影响的介质;而 IL-10 是重要的抗炎因子,能负性调控炎症免疫应答,可抑制促炎因子的产生和释放,有助于全身炎症反应的控制^[17-18]。促炎与抗炎反应的失衡可能是 ALI 的重要原因,有报道称 IL-6/IL-10 和 TNF- α /IL-10 的比值可反映炎症的程度和趋势,与 ALI 的预后密切相关^[19-20]。

以 PFC 为介质的液体通气在改善肺换气功能

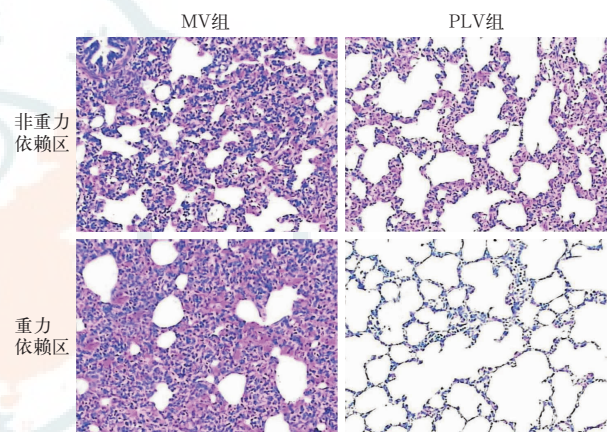
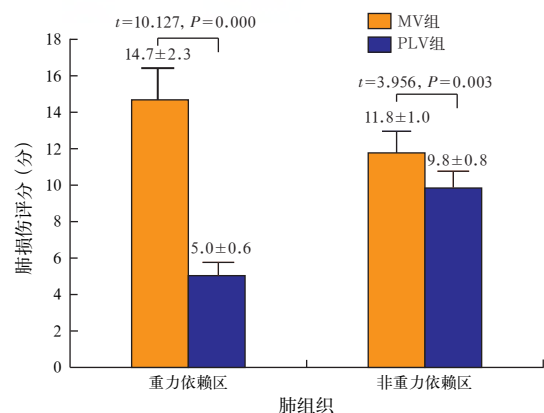


图 1 部分液体通气(PLV)对急性肺损伤(ALI)幼猪成模后 4 h 时肺组织病理学改变的影响 单纯机械通气(MV)组肺非重力依赖区可见淋巴细胞、中性粒细胞浸润,肺泡和间质水肿、肺泡间隔明显增厚,肺泡腔内有填塞,肺毛细血管扩张充血,有肺泡上皮细胞脱落;肺重力依赖区肺组织病理改变较明显,肺泡腔内以炎性细胞填塞为主,肺毛细血管扩张充血明显,肺泡上皮细胞显示不清;PLV 组非重力依赖区肺组织病理改变较 MV 组明显改善,肺泡间隔轻度增宽,部分肺泡腔扩张及不规则,肺泡和间质轻度水肿,肺泡间隔增厚,肺毛细血管轻度扩张充血;肺重力依赖区肺泡间隔轻度增宽,部分肺泡腔扩张、尚规则,肺和肺间质轻度充血水肿 HE 低倍放大



注:PLV 为部分液体通气,ALI 为急性肺损伤,MV 为机械通气

图 2 PLV 对 ALI 幼猪肺损伤评分的影响

和呼吸机相关性肺损伤(VILI)方面有突出优点,是治疗 ARDS 极有前景的手段之一。PFC 不会被蛋白质灭活,可以在富含蛋白质的肺泡环境中降低表面张力,液体建立的 PEEP 可稳定肺泡结构,使肺泡充盈,供氧改善,加上有清洗肺泡内蛋白质的作用,有利于内源性肺泡表面活性物质(PS)的产生和恢复。Steinhorn 等^[21]发现,液体通气可使 PS 的磷脂合成及分泌增加。肺泡表面张力降低后,肺的动态和静态顺应性升高,气道峰压和 Paw 下降,既保证了足够的气体交换,又可避免气压伤和血流动力学紊乱的出现,达到治疗目的。同时在 ARDS 患者气体通气时肺不张、肺实变和肺底部渗出是导致生理性分流的主要原因,而液体通气可以使上述肺组织重新膨胀。肺非重力依赖区是气体通气的主要进行区域,PFC 的重力作用也可以使血流从底部向非重力依赖区重新分布,从而改善通气/血流比例失调^[22]。本研究结果表明,在压力限制、小 V_T 通气情况下,PLV 可以显著改善 ALI 幼猪通气功能和动脉血气分析指标,而且肺部损害的程度明显减轻。

近来的研究发现,PFC 可抑制 ALI 时的炎症反应,从而减轻损伤程度。PFC 本身有助于清除炎性渗出物,维持 PS 的作用^[23]。Kawamae 等^[24]研究发现,PLV 可以降低酸吸入肺损伤大鼠血清 TNF- α 水平。Burkhardt 等^[25]研究也发现,PLV 可使脂多糖(LPS)诱导的肺损伤大鼠血清 TNF- α 水平显著下降。Haeberle 等^[26]研究发现,经鼻给予 PFC 可抑制呼吸道合胞病毒感染小鼠肺组织的炎症反应,降低核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性。Merz 等^[27]在 PS 洗脱肺损伤小猪的研究中发现,PLV 组支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞三烯 B4 和 IL-6 水平明显低于常规通气组和高频通气组(两组均加外源性 PS)。全氟化碳液体通气局部抗炎作用的机制尚不完全清楚,Smith 等^[28]研究发现,高氟溴碳在体外可抑制肺泡巨噬细胞对异物的反应性,这可以部分解释液体通气的抗炎作用。但也有不同结果的报道,如 Angelova 等^[29]在内毒素诱导的大鼠肺损伤模型中应用全氟化碳实施 PLV,发现 PLV 并不能降低血清中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 和 γ -干扰素(IFN- γ)的蛋白及 mRNA 表达水平,这可能与使用的动物模型、PFCs 的剂量及使用方式、检测的指标不同等有关,这些还有待于进一步的研究。

本研究发现,内毒素诱导的猪 ALI 模型建立后,猪血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的蛋白水平较诱导前明显升高,而抗炎因子 IL-10 也明显上升,

但促炎因子的上升倍数更为明显(与基础状态下比较),这提示血清中的促炎因子升高更明显,而抗炎因子的上升相对不足,存在促炎/抗炎失衡,这些可能参与了内毒素致猪 ALI 的发生发展。同时,在气管内注入 PFC 进行 PLV 后发现,至成模后 4 h,PLV 组的血清中促炎因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均较 MV 组下降更明显;虽然 PLV 后抗炎因子 IL-10 浓度明显上升,但两组间差异无统计学意义,而 MV 组和 PLV 组的 IL-6/IL-10 和 TNF- α /IL-10 比值却出现了统计学差异。表明与 MV 组相比,PLV 组在维持促炎/抗炎因子平衡方面的效果更加明显,其机制主要是通过抑制炎症反应而不是促进抗炎因子的升高。

综上所述,与单纯 MV 相比,PLV 治疗内毒素诱导 ALI 幼猪可以改善通气和血流动力学,具有减少促炎因子释放和改善促炎/抗炎因子平衡的作用,从而改善 ALI 的程度,但其分子机制尚有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.
- [2] Schneider J, Sweberg T. Acute respiratory failure [J]. Crit Care Clin, 2013, 29(2): 167-183.
- [3] von Dossow-Hanfingl V. Advances in therapy for acute lung injury [J]. Anesthesiol Clin, 2012, 30(4): 629-639.
- [4] Shafeeq H, Lat I. Pharmacotherapy for acute respiratory distress syndrome[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(10): 943-957.
- [5] Davies MW, Fraser JF. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): CD003707.
- [6] Hancock JB, Davidson S, Guinn C, et al. Using liquid ventilation to improve lung function in patients with respiratory distress syndrome: a comprehensive review of the literature [J]. AANA J, 2004, 72(3): 218-224.
- [7] 刘大为. 机械通气与急性呼吸窘迫综合征 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(3): 129-130.
- [8] 吴施曼, 樊毫军, 侯世科. 烟雾吸入性损伤的治疗研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(5): 318-320.
- [9] Ge ZJ, Jiang GJ, Zhao YP, et al. Systemic perfluorohexane attenuates lung injury induced by lipopolysaccharide in rats: the role of heme oxygenase-1[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(1): 170-177.
- [10] 朱晓东, 陈菲, 嵇若旭, 等. 部分液体通气对胎粪性急性肺损伤的病理学影响[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 774-778.
- [11] Shashikant BN, Miller TL, Jeng MJ, et al. Differential impact of perfluorochemical physical properties on the physiologic, histologic, and inflammatory profile in acute lung injury [J]. Crit Care Med, 2005, 33(5): 1096-1103.
- [12] Guo ZL, Liang YJ, Lu GP, et al. Tracheal gas insufflation with partial liquid ventilation to treat LPS-induced acute lung injury in juvenile piglets[J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 45(7): 700-707.
- [13] Guo ZL, Lu GP, Ren T, et al. Partial liquid ventilation confers protection against acute lung injury induced by endotoxin in juvenile piglets[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2009, 167(3): 221-226.
- [14] Notter RH, Egan EA, Kwong MS, et al. Lung surfactant replace-

- ment in premature lambs with extracted lipids from bovine lung lavage: effects of dose, dispersion technique, and gestational age [J]. *Pediatr Res*, 1985, 19(6):569-577.
- [15] Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury [J]. *Postgrad Med J*, 2011, 87(1031):612-622.
- [16] Parekh D, Dancer RC, Thickett DR. Acute lung injury [J]. *Clin Med*, 2011, 11(6):615-618.
- [17] Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury [J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(2):355-377.
- [18] 李洪霞, 张进川, 赵亚力, 等. 白细胞介素-10 对急性肺损伤炎症/抗炎介质表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(6):338-341.
- [19] Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1685-1690.
- [20] Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome [J]. *Thorax*, 1997, 52(5):442-446.
- [21] Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, et al. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(7):1252-1256.
- [22] Morris KP, Cox PN, Mazer CD, et al. Distribution of pulmonary blood flow in the perfluorocarbon-filled lung [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(6):756-763.
- [23] Lehmler HJ. Anti-inflammatory effects of perfluorocarbon compounds [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2008, 2(2):273-289.
- [24] Kawamae K, Pristine G, Chiumello D, et al. Partial liquid ventilation decreases serum tumor necrosis factor- α concentrations in a rat acid aspiration lung injury model [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(2):479-483.
- [25] Burkhardt W, Koehne P, Wissel H, et al. Intratracheal perfluorocarbons diminish LPS-induced increase in systemic TNF- α [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(6):L1043-L1048.
- [26] Haeberle HA, Nesti F, Dieterich HJ, et al. Perflubron reduces lung inflammation in respiratory syncytial virus infection by inhibiting chemokine expression and nuclear factor- κ B activation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(10):1433-1438.
- [27] Merz U, Klosterhalfen B, Häusler M, et al. Partial liquid ventilation reduces release of leukotriene B₄ and interleukin-6 in bronchoalveolar lavage in surfactant-depleted newborn pigs [J]. *Pediatr Res*, 2002, 51(2):183-189.
- [28] Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, et al. A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(9):1533-1539.
- [29] Angelova M, Nakazawa K, Yokoyama K, et al. Effects of partial liquid ventilation on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in rats [J]. *Resuscitation*, 2004, 62(1):89-96.

(收稿日期:2013-09-09)

(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(一)

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)

急性呼吸窘迫综合征

(acute respiratory distress syndrome, ARDS)

全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

代偿性炎症反应综合征

(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)

多器官功能障碍综合征

(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)

慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

呼吸机相关性肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)

重症监护病房(intensive care unit, ICU)

全球急性冠状动脉事件注册评分

(global registry of acute coronary events score, GRACE)

急性生理学与慢性健康状况评分系统

(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)

查尔森合并症指数(Weighted index of comorbidities, WIC)

急诊内科评分(emergency internal medicine score, REMS)

格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)

格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome score, GOS)

序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)

简化急性生理学评分(simplified acute physiology score, SAPS)

心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)

院外心搏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)

胸外按压比例(chest compression fraction, CCF)

单纯按压心肺复苏(chest compression only cardiopulmonary

resuscitation, CC-CPR)

主动按压放松复苏术(active compression decompression

cardiopulmonary resuscitation, ACD-CPR)

早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)

随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)

白细胞介素(interleukin, IL)

核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)

动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)

动脉血二氧化碳分压

(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)

呼气末二氧化碳分压

(end tidal carbon dioxide partial pressure, P_{ET}CO₂)

平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)

中心静脉压(central venous pressure, CVP)