

• 论著 •

气道湿化对机械通气所致肺损伤的影响

宋俊杰 蒋敏 戚桂艳 谢宇颖 王怀泉 田永刚 曲晶东 张晓明 李海波

【摘要】 目的 探讨气道湿化对不同潮气量 (V_T) 机械通气所致肺损伤的影响。**方法** 将 24 只雄性日本大耳白兔按随机数字表法分为小 V_T 组、大 V_T 组、小 V_T 湿化组、大 V_T 湿化组 4 组, 每组 6 只。所有动物均在气管切开插管后行机械通气 6 h, 小 V_T 为 8 mL/kg、大 V_T 为 16 mL/kg, 吸入氧浓度 (FiO_2) 为 0.40, 呼气末正压 (PEEP) 为 0; 湿化组通过加热型湿化器维持呼吸回路 Y 件处的温度在 40 °C 左右。通气 0、2、4、6 h 行动脉血气分析 [pH 值、动脉血氧分压 (PaO_2) 和动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$)] 和肺机械力学 [气道峰压 (Ppeak)、气道阻力 (Raw)、肺顺应性] 监测; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血浆及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平。机械通气后处死动物, 计算肺组织湿/干质量 (W/D) 比值; 镜下观察肺组织病理学改变并进行评分, 扫描电镜和透射电镜下观察气道纤毛及气道上皮改变。**结果** 与小 V_T 组比较, 大 V_T 组 pH 值明显升高, $PaCO_2$ 明显降低, PaO_2 无明显变化, 通气过程中 Ppeak、Raw、肺顺应性均明显升高。小 V_T 湿化组血气分析指标、肺机械力学指标与小 V_T 组比较均无差异。与大 V_T 组比较, 大 V_T 湿化组 $PaCO_2$ 明显降低, Ppeak 明显升高, pH 值、 PaO_2 、Raw、肺顺应性均无明显差异。与小 V_T 湿化组比较, 大 V_T 湿化组血气分析指标无明显差异, Ppeak、Raw、肺顺应性明显升高 [$PaCO_2$ (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) 2 h: 27.96 ± 4.64 比 36.08 ± 2.11 , 4 h: 28.62 ± 2.93 比 34.55 ± 5.50 , 6 h: 29.33 ± 2.14 比 35.01 ± 5.53 ; Ppeak (cmH₂O, 1 cmH₂O=0.098 kPa) 0 h: 14.34 ± 1.97 比 8.84 ± 1.32 , 2 h: 17.33 ± 0.52 比 11.17 ± 2.14 , 4 h: 17.83 ± 0.98 比 12.67 ± 2.06 , 6 h: 18.67 ± 1.22 比 13.50 ± 2.16 ; Raw (cmH₂O) 0 h: 37.36 ± 5.14 比 27.05 ± 2.93 , 2 h: 43.94 ± 6.58 比 31.95 ± 3.56 , 4 h: 48.04 ± 6.07 比 35.24 ± 3.50 , 6 h: 50.33 ± 6.34 比 36.66 ± 3.64 ; 肺顺应性 (mL/cmH₂O) 6 h: 2.28 ± 0.18 比 1.86 ± 0.37 , 均 $P < 0.05$]。大 V_T 组肺 W/D 比值较小 V_T 组明显升高 (6.17 ± 2.14 比 3.50 ± 1.52 , $P < 0.05$); 而大 V_T 湿化组肺 W/D 比值高于小 V_T 湿化组, 但差异无统计学意义 (5.17 ± 2.14 比 3.00 ± 1.10 , $P > 0.05$)。镜下观察显示: 小 V_T 组气道纤毛部分脱落, 有倒伏、粘连, 轻度稀疏; 大 V_T 组纤毛严重脱落, 尚存的纤毛稀疏并且倒伏, 细胞结构破坏, 肺组织病理损伤评分较小 V_T 组明显升高 (分: 6.17 ± 2.14 比 3.50 ± 1.52 , $P < 0.05$); 小 V_T 湿化组纤毛正常, 细胞结构清晰, 肺组织病理损伤评分与小 V_T 组比较无差异 (分: 3.00 ± 1.10 比 3.50 ± 1.52 , $P > 0.05$); 大 V_T 湿化组纤毛明显稀疏, 严重粘连、倒伏, 细胞结构不清晰, 肺组织病理损伤评分高于小 V_T 湿化组, 但差异无统计学意义 (5.17 ± 2.14 比 3.00 ± 1.10 , $P > 0.05$)。通气过程中各组血浆和 BALF 中炎症介质 TNF- α 、IL-8 浓度未见明显变化, 各组间也并未出现统计学差异。**结论** 气道湿化降低了小 V_T 及大 V_T 机械通气所致的肺组织病理损害、气道纤毛损伤和气道细胞结构损害。大 V_T 湿化时会出现明显的肺水肿。

【关键词】 潮气量; 气道湿化; 机械通气; 炎症介质; 气管纤毛

Effect of airway humidification on lung injury induced by mechanical ventilation Song Junjie, Jiang Min, Qi Guiyan, Xie Yuying, Wang Huaquan, Tian Yonggang, Qu Jingdong, Zhang Xiaoming, Li Haibo. Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China
Corresponding author: Li Haibo, Email: MZKICU@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of airway humidification on lung injury as a result of mechanical ventilation with different tidal volume (V_T). **Methods** Twenty-four male Japanese white rabbits were randomly divided into four groups: low V_T with airway humidification group, high V_T with airway humidification group, low V_T and high V_T group without humidification, with 6 rabbits in each group. Mechanical ventilation was started after intubation and lasted for 6 hours. Low V_T denoted 8 mL/kg, while high V_T was 16 mL/kg, fraction of inspired oxygen (FiO_2) denoted 0.40, positive end-expiratory pressure (PEEP) was 0. Temperature at Y piece of circuit in airway humidification groups was monitored and controlled at 40 °C. Arterial blood gas analysis, including pH value, arterial

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.008

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (D200821)

作者单位: 150086 黑龙江, 哈尔滨医科大学附属第二医院 ICU (宋俊杰现在河南大学第一附属医院麻醉科工作)

通信作者: 李海波, Email: MZKICU@126.com

partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), lung mechanics indexes, including peak airway pressure (P_{peak}) and airway resistance (R_{aw}), and lung compliance was measured at 0, 2, 4, 6 hours of mechanical ventilation. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) in plasma and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The animals were sacrificed at the end of mechanical ventilation. The wet to dry (W/D) ratio of lung tissues was calculated. Histopathologic changes in the lung tissue were observed with microscope, and lung injury score was calculated. Scanning and transmission electron microscopies were used to examine the integrity of the airway cilia and the tracheal epithelium. **Results** Compared with low V_T group, pH value in high V_T group was significantly increased, PaCO_2 was significantly lowered, and no difference in PaO_2 was found. P_{peak} , R_{aw} , and lung compliance were significantly increased during mechanical ventilation. There were no significant differences in blood gas analysis and lung mechanics indexes between low V_T with airway humidification group and low V_T group. Compared with high V_T group, PaCO_2 in high V_T with airway humidification group was significantly decreased, P_{peak} raised obviously, and no difference in pH value, PaO_2 , R_{aw} and pulmonary compliance was found. Compared with low V_T with airway humidification group, no difference in blood gas analysis (PaCO_2 , mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) was found, but P_{peak} (cmH_2O , 1 cmH_2O = 0.098 kPa), R_{aw} (cmH_2O), and lung compliance ($\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$) were increased significantly in high V_T with airway humidification group (PaCO_2 at 2 hours: 27.96 ± 4.64 vs. 36.08 ± 2.11 , 4 hours: 28.62 ± 2.93 vs. 34.55 ± 5.50 , 6 hours: 29.33 ± 2.14 vs. 35.01 ± 5.53 ; P_{peak} at 0 hour: 14.34 ± 1.97 vs. 8.84 ± 1.32 , 2 hours: 17.33 ± 0.52 vs. 11.17 ± 2.14 , 4 hours: 17.83 ± 0.98 vs. 12.67 ± 2.06 , 6 hours: 18.67 ± 1.22 vs. 13.50 ± 2.16 ; R_{aw} at 0 hour: 37.36 ± 5.14 vs. 27.05 ± 2.93 , 2 hours: 43.94 ± 6.58 vs. 31.95 ± 3.56 , 4 hours: 48.04 ± 6.07 vs. 35.24 ± 3.50 , 6 hours: 50.33 ± 6.34 vs. 36.66 ± 3.64 ; pulmonary compliance at 6 hours: 2.28 ± 0.18 vs. 1.86 ± 0.37 , all $P < 0.05$). The lung W/D ratio in high V_T group was significantly higher than that of the low V_T group (6.17 ± 2.14 vs. 3.50 ± 1.52 , $P < 0.05$). W/D in high V_T with airway humidification group was higher than that of low V_T with airway humidification group but without statistically significant difference (5.17 ± 2.14 vs. 3.00 ± 1.10 , $P > 0.05$). Microscopic observation showed that cilia were partially detached, adhered and sparse in low V_T group, while cilia in high V_T group showed serious detachment and lodging. Remaining cilia were sparse, with lodging, and cellular structure was damaged. Lung tissue pathological injury score in the high V_T group was significantly higher than that of low V_T group (6.17 ± 2.14 vs. 3.50 ± 1.52 , $P < 0.05$). Cilia density and cellularity were normal in low V_T with airway humidification group, and no difference in lung tissue pathological injury score was found compared with low V_T group (3.00 ± 1.10 vs. 3.50 ± 1.52 , $P > 0.05$). Cilia were severely detached, adhered and lodging, and cellularity were not obvious in high V_T with airway humidification group, and lung tissue pathological injury score was elevated significantly than that of the low V_T with airway humidification group but without statistically significant difference (5.17 ± 2.14 vs. 3.00 ± 1.10 , $P > 0.05$). TNF- α and IL-8 concentrations showed no change in plasma and BALF in all groups during ventilation, and no significant difference was found among the groups. **Conclusions** Airway humidification can alleviate pathological lung injury, damage of cilia and cellular structure in trachea caused by mechanical ventilation with low and high V_T . High V_T with humidification can result in serious pulmonary edema.

【Key words】 Tidal volume; Airway humidification; Mechanical ventilation; Inflammatory cytokine; Cilia

重症患者人工气道建立后,由于丧失了上呼吸道对吸入气体的加温加湿作用,未经湿化的气体直接进入下呼吸道,干冷的气体会导致一系列的并发症。不充分的湿化可导致支气管炎症反应、细胞破坏、黏液纤毛清除功能受损及支气管闭塞^[1]。合理的气道湿化能降低通气诱导性肺损伤的发生,减轻鼻黏膜炎症反应,减少术后肺部并发症^[2-4]。Shelly等^[5]指出,对侵入性机械通气的患者需要进行充分的气道湿化,以预防气道结构和功能的损害。美国呼吸护理协会(AARC)也指出,对于每一位接受有创机械通气的患者都要进行气道湿化^[6]。有研究证实,大潮气量(V_T)机械通气可促进炎症介质向气道及血中释放,从而向肺中渗透及激活肺巨噬细

胞^[7],增加肺泡灌洗液^[8]及肺组织^[9]中炎症介质的表达;同样,小 V_T 机械通气也能引起外周气道的病理性破坏和炎症反应^[10-11]。但有关气道湿化与机械通气肺损伤之间关系的研究相对较少。本研究通过动物实验,比较气道湿化与非湿化条件下不同 V_T 机械通气时肺组织的损伤程度,探讨气道湿化与不同 V_T 机械通气所致肺损伤之间的关系。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组: 24只雄性日本大耳白兔,体质量2.5~3.0 kg,由哈尔滨医科大学动物中心提供,动物合格证号:SYXK(黑)2003-002。按随机数字表法分为小 V_T 组、大 V_T 组、小 V_T 湿化组、大 V_T 湿化组4组,每组6只。

本研究的实验程序及方案均得到哈尔滨医科大学动物伦理委员会的批准。

1.2 实验过程:经耳缘静脉给予 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉动物,气管切开后行气管插管,连接 Evita 4 型呼吸机(德国 Dräger 公司)进行机械通气,小 V_T 为 8 mL/kg、大 V_T 为 16 mL/kg,通气时间为 6 h;参数设置:吸入氧浓度(FiO_2)为 0.40,呼气末正压(PEEP)为 0。湿化组通过调整加热型湿化器(MR410,新西兰 FISHER & PAYKEL 公司)控制温度在 40 ℃ 左右。股动脉穿刺连续监测动脉血压;耳缘静脉持续输注 0.9% 生理盐水 4~8 mL/kg。用戊巴比妥钠 5 mg·kg⁻¹·h⁻¹、哌库溴铵 0.2 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持麻醉。

1.3 检测指标及方法:通气过程中监测基本生命体征、肺机械力学;每小时取动脉血行血气分析;分别于通气 0、4、6 h 采集静脉血;通气结束后在麻醉状态下放血处死动物,开胸游离肺和心脏,结扎右主支气管,用 4 ℃ 生理盐水 10 mL/kg 灌洗左肺 3 次,取支气管肺泡灌洗液(BALF)。将采集的静脉血和 BALF 于 40 ℃ 下离心 15 min,取上清液于 -80 ℃ 冻存待检。取肺组织进行组织病理学检查。

1.3.1 炎症介质:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血和 BALF 中白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度。

1.3.2 肺组织病理学检查

1.3.2.1 肺湿/干质量(W/D)比值:取右肺上叶,分别测量肺湿质量和肺干质量,计算肺 W/D 比值。

1.3.2.2 光镜下观察:取右肺下叶,4% 多聚甲醛溶液固定 24 h,石蜡包埋,5 μ m 切片,苏木素-伊红(HE)染色,观察肺组织病理学改变。并参照 Henzler 等^[12]介绍的评分标准进行病理评分。

1.3.2.3 电镜下观察:取右侧主支气管小部分组织,于 3% 戊二醛溶液中固定 24 h,分别行电镜透射和扫描观察。

1.4 统计学处理:用 SAS 9.1.3 软件进行统计学分析,连续性计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间数据比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用完全随机设计的 ANOVA 方法,进一步两两比较采用完全 SNK 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物基本情况:4 组动物体质量无差异;通气期间,各组动物心率和血压差异无统计学意义。

2.2 动脉血气指标(表 1):各组动物通气期间动脉血氧分压(PaO_2)并未出现统计学差异。大 V_T 组通气 2 h、4 h 时 pH 值明显高于小 V_T 组,动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)明显低于小 V_T 组(均 $P < 0.05$);大 V_T 湿化组通气 2、4、6 h 时 $PaCO_2$ 均明显低于小 V_T 湿化组(均 $P < 0.05$)。

2.3 肺机械力学参数(表 1):大 V_T 组各时间点气道峰压(Ppeak)、气道阻力(Raw)和肺顺应性均明显高于小 V_T 组(均 $P < 0.05$)。大 V_T 湿化组各时间点 Ppeak 均明显高于大 V_T 组(均 $P < 0.05$),Ppeak 和 Raw 均明显高于小 V_T 湿化组,肺顺应性仅于 6 h 时显著高于小 V_T 湿化组(均 $P < 0.05$)。

表 1 各组兔通气期间动脉血气分析和肺机械力学参数变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	通气时间	动物数(只)	pH 值	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	Ppeak (cmH ₂ O)	Raw (cmH ₂ O)	肺顺应性 (mL/cmH ₂ O)
小 V_T 组	0 h 时	6	7.524 $\pm$ 0.081	92.26 $\pm$ 12.85	27.77 $\pm$ 4.24	7.83 $\pm$ 0.75	28.10 $\pm$ 6.93	3.30 $\pm$ 0.35
	2 h 时	6	7.371 $\pm$ 0.053	128.40 $\pm$ 18.52	37.23 $\pm$ 3.62	12.50 $\pm$ 2.07	30.94 $\pm$ 5.18	1.97 $\pm$ 0.28
	4 h 时	6	7.342 $\pm$ 0.093	122.12 $\pm$ 13.23	36.50 $\pm$ 1.92	14.17 $\pm$ 1.18	33.32 $\pm$ 5.05	1.74 $\pm$ 0.18
	6 h 时	6	7.356 $\pm$ 0.071	122.56 $\pm$ 9.10	34.08 $\pm$ 3.37	14.84 $\pm$ 1.18	36.70 $\pm$ 5.86	1.61 $\pm$ 0.11
大 V_T 组	0 h 时	6	7.512 $\pm$ 0.037	92.80 $\pm$ 12.62	27.77 $\pm$ 4.24	11.34 $\pm$ 1.04 ^a	36.41 $\pm$ 4.72 ^a	3.88 $\pm$ 0.58 ^a
	2 h 时	6	7.441 $\pm$ 0.043 ^a	143.44 $\pm$ 7.81	29.56 $\pm$ 2.46 ^a	15.67 $\pm$ 1.37 ^a	39.15 $\pm$ 4.34 ^a	2.91 $\pm$ 0.40 ^a
	4 h 时	6	7.442 $\pm$ 0.052 ^a	137.26 $\pm$ 11.16	32.36 $\pm$ 4.42 ^a	16.50 $\pm$ 1.04 ^a	41.45 $\pm$ 4.96 ^a	2.61 $\pm$ 0.28 ^a
	6 h 时	6	7.423 $\pm$ 0.057	131.56 $\pm$ 6.88	30.50 $\pm$ 2.25	16.83 $\pm$ 1.47 ^a	43.41 $\pm$ 4.34 ^a	2.51 $\pm$ 0.24 ^a
小 V_T 湿化组	0 h 时	6	7.481 $\pm$ 0.032	89.75 $\pm$ 2.12	30.90 $\pm$ 6.53	8.84 $\pm$ 1.32	27.05 $\pm$ 2.93	3.10 $\pm$ 0.41
	2 h 时	6	7.412 $\pm$ 0.035	131.56 $\pm$ 13.61	36.08 $\pm$ 2.11	11.17 $\pm$ 2.14	31.95 $\pm$ 3.56	2.29 $\pm$ 0.38
	4 h 时	6	7.373 $\pm$ 0.067	128.02 $\pm$ 14.04	34.55 $\pm$ 5.50	12.67 $\pm$ 2.06	35.24 $\pm$ 3.50	2.08 $\pm$ 0.36
	6 h 时	6	7.368 $\pm$ 0.061	127.82 $\pm$ 10.99	35.01 $\pm$ 5.53	13.50 $\pm$ 2.16	36.66 $\pm$ 3.64	1.86 $\pm$ 0.37
大 V_T 湿化组	0 h 时	6	7.453 $\pm$ 0.064	92.71 $\pm$ 11.32	29.25 $\pm$ 5.28	14.34 $\pm$ 1.97 ^{bc}	37.36 $\pm$ 5.14 ^c	3.48 $\pm$ 0.51
	2 h 时	6	7.445 $\pm$ 0.032	144.20 $\pm$ 10.14	27.96 $\pm$ 4.64 ^b	17.33 $\pm$ 0.52 ^{bc}	43.94 $\pm$ 6.58 ^c	2.58 $\pm$ 0.22
	4 h 时	6	7.443 $\pm$ 0.071	141.51 $\pm$ 5.39	28.62 $\pm$ 2.93 ^b	17.83 $\pm$ 0.98 ^{bc}	48.04 $\pm$ 6.07 ^c	2.41 $\pm$ 0.22
	6 h 时	6	7.423 $\pm$ 0.092	139.70 $\pm$ 9.49	29.33 $\pm$ 2.14 ^b	18.67 $\pm$ 1.22 ^{bc}	50.33 $\pm$ 6.34 ^c	2.28 $\pm$ 0.18 ^c

注: V_T 为潮气量, PaO_2 为动脉血氧分压, $PaCO_2$ 为动脉血二氧化碳分压, Ppeak 为气道峰压, Raw 为气道阻力; 1 mmHg = 0.133 kPa, 1 cmH₂O = 0.098 kPa; 与小 V_T 组比较, ^a $P < 0.05$; 与大 V_T 组比较, ^b $P < 0.05$; 与小 V_T 湿化组比较, ^c $P < 0.05$

2.4 血和 BALF 中炎症介质 (图 1)

2.4.1 血浆 TNF- α 和 IL-8 浓度:小 V_T 湿化组血浆 IL-8 浓度高于其他 3 组;但各组间通气期间未见血浆 TNF- α 及 IL-8 存在统计学差异。

2.4.2 BALF 中 TNF- α 和 IL-8 浓度:各组间通气期间 BALF 中 TNF- α 和 IL-8 浓度并未出现统计学差异。

2.5 肺 W/D 比值 (表 2):大 V_T 组肺 W/D 比值高于小 V_T 组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);大 V_T 湿化组肺 W/D 比值明显高于小 V_T 湿化组 ($P<0.05$),但大、小 V_T 湿化组与相应的 V_T 组比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 2 各组兔通气结束后肺 W/D 比值和肺病理学评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	肺 W/D 比值	肺病理学评分 (分)
小 V_T 组	6	4.92 ± 0.46	3.50 ± 1.52
大 V_T 组	6	5.29 ± 0.13	6.17 ± 2.14^b
小 V_T 湿化组	6	5.10 ± 0.09	3.00 ± 1.10
大 V_T 湿化组	6	5.47 ± 0.38^a	5.17 ± 2.14

注:肺 W/D 比值为肺湿/干质量比值, V_T 为潮气量;与小 V_T 湿化组比较, $^aP<0.05$;与小 V_T 组比较, $^bP<0.05$

2.6 肺组织病理学评分 (表 2):大 V_T 组肺病理学评分最高,明显高于小 V_T 组 ($P<0.05$);大 V_T 湿化组肺病理学评分虽高于小 V_T 湿化组,但无差异;大、小 V_T 湿化组与相应的 V_T 组比较,肺病理学评分虽降低,但差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.7 电镜结果:气道上皮扫描电镜显示 (图 2):小 V_T 组纤毛部分缺失,尚存的纤毛部分有倒伏、粘连;大 V_T 组纤毛严重缺失,尚存的纤毛稀疏并且倒伏;小 V_T 湿化组纤毛完整,部分纤毛有倒伏;大 V_T 湿化组纤毛结构存在,但严重粘连、倒伏。气道透射电镜显示 (图 3):小 V_T 组纤毛稀疏,细胞结构清晰,

未见细胞扩张、肿胀;大 V_T 组纤毛明显稀疏,细胞结构不清晰,肺泡明显扩大,胞质空泡化;小 V_T 湿化组纤毛完整,细胞结构清晰,细胞连接完好;大 V_T 湿化组纤毛明显稀疏,肺泡腔明显扩大、肿胀,胞质空泡化,基膜破坏,胞质外溢。

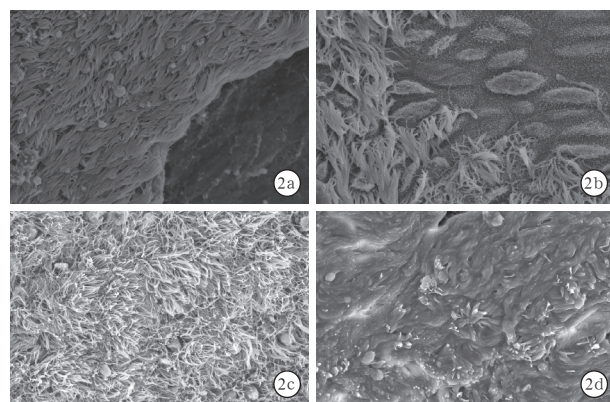
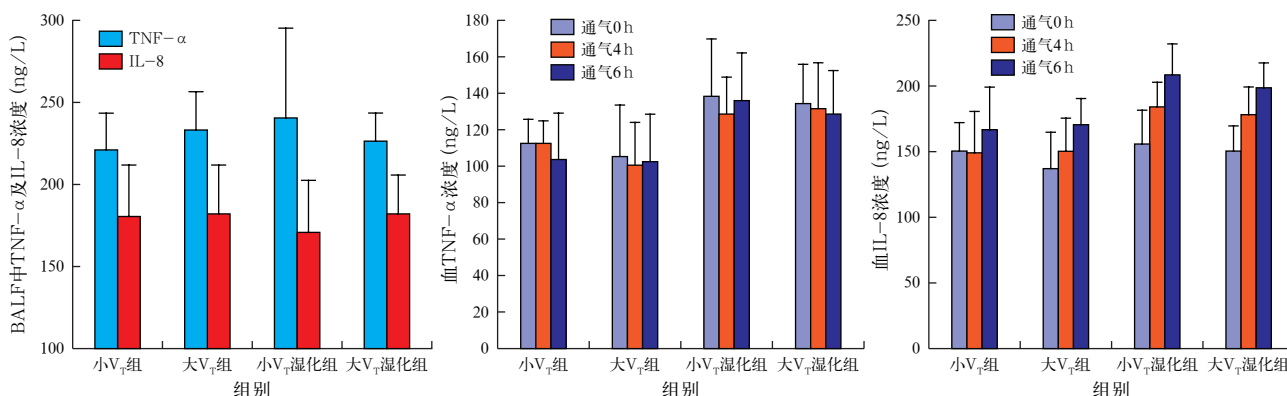


图 2 扫描电镜下观察各组兔通气结束后气道上皮改变 小潮气量 (V_T) 组 (a) 纤毛部分缺失,尚存的纤毛部分有倒伏、粘连;大 V_T 组 (b) 纤毛严重缺失,尚存的纤毛稀疏并且倒伏;小 V_T 湿化组 (c) 纤毛完整,部分纤毛有倒伏;大 V_T 湿化组 (d) 纤毛结构存在,但严重粘连、倒伏 钼-铅双染 $\times 2000$

3 讨论

机械通气作为重症患者的重要支持治疗措施,可改善氧合,纠正低氧血症。正常情况下,呼吸道的黏液-纤毛系统具有正常的分泌、运动功能,以保持气道的廓清、防御作用^[13]。而留置气管插管后,人工气道直接与外界相通,气道加温湿化的功能丧失,造成管腔内分泌物黏稠,纤毛功能减弱,导致分泌物不能有效排出,进而影响呼吸功能^[14]。湿化不足不但会导致纤毛摆动能力下降,纤毛上皮黏液转运能力下降,呼吸道分泌物黏稠和潴留^[1],甚至可造成肺不张、气道阻塞^[15]。因此,必须重视气道湿化,以减轻湿化不足所致呼吸道损害。



注: BALF 为支气管肺泡灌洗液, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-8 为白细胞介素-8, V_T 为潮气量

图 1 各组兔通气期间血浆和 BALF 中 TNF- α 、IL-8 的变化

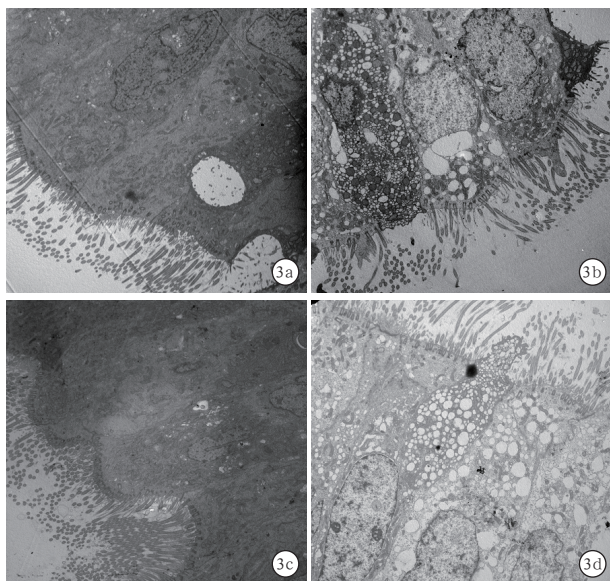


图3 透射电镜下观察各组兔通气结束后气道改变 小潮气量(V_T)组(a)纤毛完整,细胞结构清晰,细胞连接完好;大 V_T 组(b)纤毛明显稀疏,肺泡腔明显扩大、肿胀,胞质空泡化,基膜破坏,胞质外溢;小 V_T 湿化组(c)纤毛稀疏,细胞结构清晰,未见细胞扩张、肿胀;大 V_T 湿化组(d)纤毛明显稀疏,细胞结构不清晰,肺泡明显扩大,胞质空泡化 铀-铅双染 $\times 7000$

机械通气本身是导致肺部感染防护机制丧失的重要原因,有创机械通气患者需要对吸入气体进行加温加湿^[16]。机械通气临床应用指南要求,吸入气体在近端气道的温度需达 37°C ,相对湿度达100%,以维持气道黏膜的完整性,降低呼吸机相关性肺炎(VAP)的发生率^[17]。本研究采用加热湿化器加热维持气道的加温湿化效果,结果显示,与相应小 V_T 组和小 V_T 湿化组比较,大 V_T 组和大 V_T 湿化组通气后 P_{peak} 和 R_{aw} 均较高,可能与大 V_T 机械通气增加了肺容积有关。这种现象在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者分别行 6 mL/kg 和 10 mL/kg 通气过程中也得到了证实^[18]。同样有研究证实,加热型湿化器改善了无创机械通气患者的肺顺应性^[19]。本研究同时间点小 V_T 湿化组肺顺应性均高于小 V_T 组,大 V_T 湿化组肺顺应性均低于大 V_T 组,可能与大 V_T 湿化后水蒸气增加了 R_{aw} 有关。

本研究显示,大 V_T 组肺W/D比值较小 V_T 组高,主要与大 V_T 机械通气时肺泡过度膨胀,肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞过度牵拉,通透性增大,液体向肺泡和肺间质漏出,进而导致间质和肺泡内液体聚集,使肺水含量增加有关^[20]。An等^[21]研究显示,对兔行4 h机械通气后,大 V_T (40 mL/kg)组肺W/D比值明显高于小 V_T (8 mL/kg)组。与本研究差别较大的是,此项研究中大 V_T 组的 V_T 较大,可

能引起肺泡过度牵拉,而本研究采用了适度扩张但不引起结构损伤的大 V_T 16 mL/kg 。本研究大 V_T 湿化组肺W/D比值明显高于小 V_T 湿化组,可能是由于 V_T 越大,同样湿化条件下带走的水分越多,肺水含量也因此增多,进而导致湿化过度,出现肺水肿。Sottiaux^[15]也认为,湿化过度会引起肺水肿。

在肺病理学评分方面,大 V_T 组肺病理学评分明显高于小 V_T 组。虽然本研究中采用的大 V_T 16 mL/kg 明显低于An等^[21]采用的 40 mL/kg ,但本研究也显示出大 V_T 引起的肺组织病理损害较重。而大 V_T 湿化组肺病理学评分与小 V_T 湿化组相比差异并无统计学意义,由此可见,湿化降低了大 V_T 与小 V_T 机械通气所致的肺组织病理损伤。

电镜扫描结果表明:大 V_T 组气道纤毛损伤较小 V_T 组重,而湿化降低了大 V_T 气道纤毛损伤的程度,说明 V_T 较大时会出现湿化过度。理论上,过度湿化可导致肺负荷加重,需吸收的水分增加,同时黏液与上皮纤毛之间的水层加厚,进而影响纤毛的转运,以致过多的气道分泌物无法正常排出。Kleemann^[22]在猪通气10 h后用电镜扫描主气道也发现,未湿化的气道上皮脱落严重、纤毛缺失较多,而湿化的气道上皮较完整。另有研究表明,未经湿化的气体进入下呼吸道,不但造成纤毛脱落,而且纤毛形态也会发生变化^[23]。电镜透射结果表明:大 V_T 所致的细胞损伤明显重于小 V_T ,而湿化降低了大 V_T 及小 V_T 所致的细胞损伤。Piccin等^[24]的动物实验研究也显示大 V_T 机械通气对气道纤毛及细胞结构有损害作用。

肺部细胞因子的产生是炎症反应加重肺损伤的潜在效应器分子,因此本研究检测了 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-8 两个重要的促炎细胞因子,结果并未发现通气过程中血浆及BALF中 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-8 浓度出现明显变化。Kotani等^[25]对兔分别行小 V_T (8 mL/kg)和大 V_T (20 mL/kg)机械通气4 h后发现,除大 V_T 时BALF中 IL-8 明显高于小 V_T 外,血浆中 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-8 及BALF中 $\text{TNF-}\alpha$ 在两组间未出现差异。An等^[21]研究显示,与小 V_T 组相比,大 V_T 组BALF中 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-8 明显增加。Koutsourelakis等^[2]发现,对于梗阻性睡眠障碍的患者,持续气道正压通气(CPAP)加湿化治疗可降低鼻腔灌洗液中 IL-6 、 IL-12 及 $\text{TNF-}\alpha$ 的浓度。上述两个动物实验研究中采用的大 V_T 均高于本研究,但本研究血浆及BALF中炎症介质并未出现差异,可能与大 V_T

组 V_T 相对较低有关,因此,湿化能否减轻动物机械通气过程中的炎症反应需进一步研究证实。

综上,气道湿化降低了小 V_T 及大 V_T 机械通气所致的肺组织病理损害、气道纤毛损伤和气道细胞结构损害;大 V_T 湿化时会出现明显的肺水肿。

参考文献

- [1] Williams R, Rankin N, Smith T, et al. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa [J]. Crit Care Med, 1996, 24 (11): 1920-1929.
- [2] Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, et al. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification [J]. Eur Respir J, 2011, 37 (3): 587-594.
- [3] Cohen IL, Weinberg PF, Fein IA, et al. Endotracheal tube occlusion associated with the use of heat and moisture exchangers in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 1988, 16 (3): 277-279.
- [4] Chalon J, Loew DA, Malebranche J. Effects of dry anesthetic gases on tracheobronchial ciliated epithelium [J]. Anesthesiology, 1972, 37 (3): 338-343.
- [5] Shelly MP, Lloyd GM, Park GR. A review of the mechanisms and methods of humidification of inspired gases [J]. Intensive Care Med, 1988, 14 (1): 1-9.
- [6] American Association for Respiratory Care. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012 [J]. Respir Care, 2012, 57 (5): 782-788.
- [7] Imanaka H, Shimaoka M, Matsuura N, et al. Ventilator-induced lung injury is associated with neutrophil infiltration, macrophage activation, and TGF- β 1 mRNA upregulation in rat lungs [J]. Anesth Analg, 2001, 92 (2): 428-436.
- [8] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model [J]. J Clin Invest, 1997, 99 (5): 944-952.
- [9] 宋秀梅, 王月兰, 刘洋. 不同潮气量机械通气诱发的肺损伤大鼠肺组织中 CXCR2 表达 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28 (9): 905-907.
- [10] D'Angelo E, Pecchiari M, Saetta M, et al. Dependence of lung injury on inflation rate during low-volume ventilation in normal open-chest rabbits [J]. J Appl Physiol (1985), 2004, 97 (1): 260-268.
- [11] D'Angelo E, Pecchiari M, Baraggia P, et al. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92 (3): 949-956.
- [12] Henzler D, Hochhausen N, Chankalal R, et al. Physiologic and biologic characteristics of three experimental models of acute lung injury in rats [J]. Anesth Analg, 2011, 112 (5): 1139-1146.
- [13] 李洁, 张煜, 詹庆元. 人工气道的湿化 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5 (6): 473-477.
- [14] 江榕, 段峻青, 张建国, 等. 管道带加热丝的电热湿化器在气管插管患者中应用的临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (7): 412-414.
- [15] Sottiaux TM. Consequences of under- and over-humidification [J]. Respir Care Clin N Am, 2006, 12 (2): 233-252.
- [16] 莫敏, 刘松桥, 杨毅. 热湿交换器和加温湿化器对呼吸机相关性肺炎发生率影响的荟萃分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (9): 513-517.
- [17] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南 (2006) [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (2): 65-72.
- [18] Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, et al. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163 (7): 1609-1613.
- [19] Tuggey JM, Delmastro M, Elliott MW. The effect of mouth leak and humidification during nasal non-invasive ventilation [J]. Respir Med, 2007, 101 (9): 1874-1879.
- [20] Anon. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network [J]. N Engl J Med, 2000, 342 (18): 1301-1308.
- [21] An L, Liu CT, Qin XB, et al. Protective effects of hemin in an experimental model of ventilator-induced lung injury [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 661 (1-3): 102-108.
- [22] Kleemann PP. Humidity of anaesthetic gases with respect to low flow anaesthesia [J]. Anaesth Intensive Care, 1994, 22 (4): 396-408.
- [23] Bertrand B, Collet S, Eloy P, et al. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract [J]. Acta Otorhinolaryngol Belg, 2000, 54 (3): 309-316.
- [24] Piccin VS, Calciolari C, Yoshizaki K, et al. Effects of different mechanical ventilation strategies on the mucociliary system [J]. Intensive Care Med, 2011, 37 (1): 132-140.
- [25] Kotani M, Kotani T, Ishizaka A, et al. Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (2): 514-519.

(收稿日期: 2014-04-25)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

不推荐急诊科雾化吸入高渗盐水治疗婴儿毛细支气管炎: 一项单中心随机临床试验

急性支气管炎是婴幼儿最常见的下呼吸道感染性疾病,目前尚无有效的治疗方法。关于高渗盐水对急性毛细支气管炎的治疗作用目前并没有明确的证据支持。因此,近期有美国学者在急诊科进行了一项单中心随机双盲临床试验,旨在证实雾化吸入 3% 高渗盐水 (3% HS 组) 较生理盐水 (NS 组) 是否能改善对标准治疗无反应的毛细支气管炎婴儿的呼吸窘迫。该研究共纳入 31 例年龄小于 2 岁、第一次发作支气管炎、经鼻吸痰及雾化吸入沙丁胺醇治疗后呼吸窘迫评分为 4~15 分的患儿。研究者将患儿随机分为接受雾化吸入 3% HS 组或 NS 组。主要终点指标:通过呼吸评估改变评分测定治疗后 1 h 的呼吸窘迫变化 (评分下降表明有改善);次要终点指标:生命体征、氧饱和度、住院治疗、医生的临床判断、父母的评价和不良事件发生情况。结果显示,治疗后 1 h 时, HS 组呼吸参数评分 (RACS) 改善情况不如 NS 组 [HS 组: -1 (-1~-5) 分, NS 组: -5 (-6~-2) 分, $P=0.01$], 两组心率、氧饱和度、住院率或其他结果无显著差异。两组也都没有发生不良反应事件。该研究提示:经急诊科标准处理仍然有持续性呼吸窘迫的毛细支气管炎患儿,采用 3% 高渗盐水雾化吸入较生理盐水并没能有效改善病情。基于这些结果和现有的证据,研究者认为,不推荐在急诊救治场所采用单剂量 3% 高渗盐水治疗毛细支气管炎。

喻文, 罗红敏, 编译自《JAMA Pediatr》, 2014, 168 (7): 664-670