

• 论著 •

肺应变对急性呼吸窘迫综合征模型犬呼吸力学的影响

刘奇 郭钰莹 单梦田 兰超 陈荣昌

450052 河南郑州,郑州大学第一附属医院急诊重症监护病房(刘奇、郭钰莹、单梦田、兰超);
510120 广东广州,国家重点实验室-呼吸疾病,广州呼吸疾病健康研究院,广州医科大学第一附属医院呼吸内科(陈荣昌)

通讯作者:刘奇,Email:qi.liu@vip.163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.010

【摘要】目的 探讨肺应变对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)模型比格犬呼吸力学的影响。**方法** 取24只成年健康雄性比格犬,采用静脉注射油酸0.18 mL/kg的方法制备中度ARDS模型。制模成功后按随机数字表法分为5组。肺保护性通气(LPV)组($n=4$)潮气量(VT)设定为6~8 mL/kg;肺应变1.0、1.5、2.0、2.5组(S1.0、S1.5、S2.0、S2.5组)根据肺应变、呼气末正压引起的肺复张容积(V_{PEEP})和功能残气量(FRC)计算VT。5组均进行机械通气24 h或达到实验终点[当去甲肾上腺素用量 $>1.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 仍不能使血压 $>60 \text{ mmHg}$ (1 mmHg=0.133 kPa)超过30 min视为实验终点]。记录实验期间动物静态肺顺应性(Cst)、气道平台压(Pplat)和肺应力的变化。采用线性回归分析,拟合肺应变与Cst降变率、Pplat及肺应力的回归方程,探讨各指标之间的关系。**结果** LPV组VT为 $(7.1 \pm 0.5) \text{ mL/kg}$;随肺应变增加,VT逐渐升高。除S1.0组VT接近LPV组水平外[为 $(7.3 \pm 1.8) \text{ mL/kg}$]S1.5、S2.0、S2.5组VT均较LPV组明显增加(mL/kg : 13.3 ± 5.5 、 18.7 ± 5.4 、 20.1 ± 7.4 比 7.1 ± 0.5 ,均 $P < 0.05$);且相同肺应变时个体间VT差异较大。各组动物在实验终点时Cst均较制模前明显下降;随肺应变增加,Cst降变率呈升高趋势,S2.0、S2.5组Cst降变率明显大于S1.0、S1.5组[(48.0 ± 15.0)%、(54.4 ± 9.5)%比(25.9 ± 13.7)%、(38.6 ± 8.1),均 $P < 0.05$]。各组动物成模时Pplat和肺应力均较制模前明显升高,并随通气时间延长呈升高趋势;S1.5组通气4 h Pplat和肺应力即明显高于LPV组[Pplat(cmH_2O , $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$): 26.2 ± 2.3 比 20.2 ± 4.2 ,肺应力(cmH_2O): 20.5 ± 2.0 比 16.6 ± 2.5 ,均 $P < 0.05$],且均随肺应变的增加而升高,直至实验终点。相关分析显示,肺应变与Cst降变率、通气4 h Pplat及肺应力均呈显著正相关(r 值分别为0.716、0.660、0.539,均 $P < 0.05$),提示存在较强的线性相关关系。拟合线性回归分析结果显示,肺应变每增加1,Cst降变率则增加19.0%[95%可信区间(95%CI)= $14.6 \sim 23.3$, $P=0.000$],Pplat则升高 $10.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ (95%CI= $7.9 \sim 13.7$, $P=0.002$),肺应力则升高 $7.4 \text{ cmH}_2\text{O}$ (95%CI= $4.7 \sim 10.2$, $P=0.002$)。**结论** 在ARDS犬模型中,机械通气时肺应变越大,Pplat及肺应力越高,以肺应变2.0和2.5得到的VT可引起ARDS模型动物Cst进一步降低,肺应变大于1.5时Pplat及肺应力即显著增加,超过LPV的安全范围(分别为 $35 \text{ cmH}_2\text{O}$ 和 $25 \text{ cmH}_2\text{O}$),从而引起呼吸机相关性肺损伤(VILI)。

【关键词】 肺应变; 肺应力; 静态肺顺应性; 急性呼吸窘迫综合征

基金项目:国家自然科学基金(81400051)

Effect of lung strain on breathing mechanics in dogs with acute respiratory distress syndrome Liu Qi, Guo Yuying, Shan Mengtian, Lan Chao, Chen Rongchang

Department of Emergency Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China (Liu Q, Guo YY, Shan MT, Lan C); State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China (Chen RC)

Corresponding author: Liu Qi, Email: qiliu@vip.163.com

【Abstract】Objective To explore the effect of lung strain on breathing mechanics in dogs with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Twenty-four healthy male Beagle dogs were recruited to reproduce medium ARDS models with venous injection of 0.18 mL/kg oleic acid, and they were randomly assigned to five groups with random numbers table method. In lung protective ventilation (LPV) group ($n = 4$), the ventilation was supported for 24 hours with tidal volume (VT) at 6~8 mL/kg, and in lung strain 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 groups (S1.0, S1.5, S2.0, S2.5 groups), the VT was calculated from lung strain, the volume recruitment by positive end expiratory pressure (V_{PEEP}) and functional residual capacity (FRC). Five groups were given mechanical ventilation for 24 hours or until reaching the end point of the experiment [when the dosage of norepinephrine was higher than $1.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, the blood pressure was still lower than 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) for more than 30 minutes, which was regarded as the end point of the experiment]. Static lung compliance (Cst), airway plateau pressure (Pplat) and lung stress during the experiment were recorded. Linear regression analysis was used to fit the regression equations of lung strain and Cst descending rate,

Pplat and lung stress for analyzing their relationships. **Results** The VT of group LPV was (7.1 ± 0.5) mL/kg. With the increase of lung strain, VT was gradually increased. VT of group S1.0 [(7.3 ± 1.8) mL/kg] was similar to group LPV. VT of groups S1.5, S2.0, S2.5 was significantly higher than that of group LPV (mL/kg: 13.3 ± 5.5 , 18.7 ± 5.4 , 20.1 ± 7.4 vs. 7.1 ± 0.5 , all $P < 0.05$). Moreover, under the same lung strain, the difference in VT among individuals was large. The Cst of each group was decreased significantly at the end of the experiment as compared with that before model reproduction. With the increase of lung strain, the rate of Cst descending was increased, Cst dropped more significantly in groups S2.0 and S2.5 than that in groups S1.0 and S1.5 [$(48.0 \pm 15.0)\%$, $(54.4 \pm 9.5)\%$ vs. $(25.9 \pm 13.7)\%$, $(38.6 \pm 8.1)\%$, all $P < 0.05$]. Pplat and pulmonary stress at model reproduction in all groups were significantly higher than those before model reproduction, and they increased with the prolongation of ventilation time. Pplat and lung stress at 4 hours of ventilation in group S1.5 were significantly higher than those in group LPV [Pplat (cmH₂O, 1 cmH₂O = 0.098 kPa): 26.2 ± 2.3 vs. 20.2 ± 4.2 , lung stress (cmH₂O): 20.5 ± 2.0 vs. 16.6 ± 2.5 , both $P < 0.05$], and they increased with lung strain increasing till to the end of experiment. It was shown by correlation analysis that lung strain was positively related with Cst descending rate, Pplat and lung stress at 4 hours of ventilation (r value was 0.716, 0.660, 0.539, respectively, all $P < 0.05$), which indicated a strong linear correlation. It was shown by fitting linear regression analysis that when lung strain increased by 1, Cst descending rate increased by 19.0% [95% confidence interval (95%CI) = 14.6–23.3, $P = 0.000$], Pplat increased by 10.8 cmH₂O (95%CI = 7.9–13.7, $P = 0.002$), and the lung stress increased by 7.4 cmH₂O (95%CI = 4.7–10.2, $P = 0.002$). **Conclusion** In animal ARDS models, the larger the lung strain, the higher the Pplat and lung stress during mechanical ventilation, VT originated for lung strain 2.0 and 2.5 may further reduce Cst in ARDS models, when lung strain over 1.5, Pplat and lung stress increased significantly, which exceeded the safe range of LPV (35 cmH₂O and 25 cmH₂O, respectively), and further aggravated ventilator induced lung injury (VILI).

【Key words】 Lung strain; Lung stress; Static lung compliance; Acute respiratory distress syndrome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400051)

小潮气量(VT)、高呼气末正压(PEEP)、低气道压及允许性高碳酸血症等肺保护性通气(LPV)策略使急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后得到极大改善^[1],但病死率仍达40%以上^[2]。不合适的机械通气方案容易导致呼吸机相关性肺损伤(VILI)^[3],表现为病理学改变、肺水肿加剧、氧合能力降低及呼吸力学特征改变。VILI的发生机制存在“气压伤”“容积伤”“生物伤”等学说^[4]。近年来,呼吸力学导向的机械通气取得了重要研究进展^[5-6],目前认为肺顺应性更能反映VT与“婴儿肺”之间的关系,肺顺应性过大可能是VILI发生的根本呼吸力学机制,其在“气压伤”“容积伤”“生物伤”之间可能起到桥梁作用^[7]。本课题组前期研究显示,过大的肺顺应性可以引起ARDS模型犬肺水肿急剧加重^[8]。目前,肺顺应性对ARDS呼吸力学特征的影响尚不清楚,本研究利用ARDS动物模型,以肺顺应性为变量进行初步探讨,为揭示肺顺应性在VILI发生中的作用奠定基础。

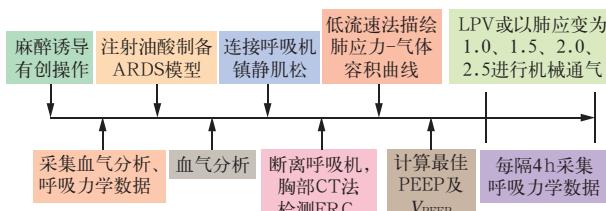
1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:选择24只成年健康雄性比格犬作为研究对象,体重10~14 kg,购自广州医药工业研究院,均符合二级清洁动物标准,动物许可证号:SCXK(粤)2008-0007。将比格犬按随机数字表法分为LPV组($n=4$)及肺顺应性1.0、1.5、2.0、2.5组(S1.0、S1.5、S2.0、S2.5组,均 $n=5$)。

1.2 中度ARDS模型制备及处理:肌肉注射100 mg盐酸氯胺酮、0.5 mg阿托品麻醉动物,称重并仰卧位固定在实验台上,连接心电监护,进行气管插管

及股动静脉置管。在导丝引导下放入食管囊管,并将压力传感器、流量计连接至比格犬、呼吸回路及Powerlab呼吸记录仪。操作过程中按需给予50 mg氯胺酮、连接呼吸机。以 $2 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度经静脉泵入丙泊酚维持麻醉、顺阿曲库铵 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持肌松。在持续气道正压(5 cmH₂O, 1 cmH₂O = 0.098 kPa)支持下,经静脉导管20 min内泵入0.18 mL/kg油酸制备中度ARDS模型。若90 min后,动物氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)>200 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),则追加油酸0.02 mL/kg,直到 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 降到100~200 mmHg^[9]。LPV组VT设定为6~8 mL/kg;不同肺顺应性组则根据肺顺应性大小、功能残气量(FRC)、PEEP引起的肺复张容积(V_{PEEP})计算VT($\text{VT} = \text{肺顺应性} \times \text{FRC} - V_{\text{PEEP}}$)^[7],机械通气24 h或达到实验终点。在实验过程中若出现血压下降,首先给予生理盐水补液(速度不超过100 mL/h),必要时可以加用多巴胺 $5 \sim 10 \text{ \mu g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 以及去甲肾上腺素(NE) $0.1 \sim 1.4 \text{ \mu g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,并逐渐增加用量,以维持动脉血压>60 mmHg;当NE用量 $>1.4 \text{ \mu g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 仍不能维持血压>60 mmHg超过30 min视为实验终点。

实验准备过程中必要时可连接呼吸机(制模前VT为10 mL/kg,PEEP为0;制模后计算VT及PEEP过程中,可给予VT7 mL/kg,PEEP5 cmH₂O)。实验过程中呼吸频率设定为18次/min,吸入氧浓度为0.50,吸呼比为1:2(若内源性PEEP明显升高时可改为1:3)。实验流程见图1。



注: FRC 为功能残气量, PEEP 为呼气末正压, V_{PEEP} 为 PEEP 引起的肺复张容积, LPV 为肺保护性通气

图 1 肺应变对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)模型犬呼吸力学影响的实验流程

1.3 伦理学: 本实验中动物处置方法均符合动物伦理学标准,并通过郑州大学生命科学伦理审查委员会的批准(审批号: 2014-3-5)。

1.4 计算 VT 所需呼吸参数

1.4.1 CT 扫描及 FRC 的计算: 犬仰卧位固定于 CT 平台上,增加麻醉药物及肌松剂用量,待自主呼吸消失后,将犬与呼吸机脱离,快速进行胸部 CT 扫描,之后迅速连接呼吸机。采用沈阳东软 Lung CAD 2.1 肺功能分析软件分析 CT 图片肺分割和肺功能。每个像素中气体比例为气体体积/(肺组织体积+气体体积),计算公式为 CT 平均值/(气体 CT 值-肺组织 CT 值)。每个像素中气体体积=像素体积×气体比例。当呼气末的气道压为 0 时,所有像素中气体体积之和即为 FRC^[10]。

1.4.2 最佳 PEEP 的确定: 充分肌松后控制通气 2 min, VT 50 mL/kg, 吸气时间 8 s, 恒定低流量, 呼吸频率 6 次/min, 吸气压力限制为 40 cmH₂O^[11]。描绘肺应力-气体容积曲线, S 曲线方程拟合获得低位拐点,以该拐点上 2 cmH₂O 为最佳 PEEP^[6]。

1.4.3 V_{PEEP} 的测量: 确定 PEEP 值后,采用持续气道正压模式,压力值等于 PEEP,气道压力稳定后,气管导管连同流量计与呼吸回路断离,气道压力降为 0 的过程中呼出的气体体积即为 V_{PEEP} ^[11]。

1.5 呼吸力学数据采集: 应用 Powerlab 呼吸记录

仪采集气道压、食管内压以及流量,读取气道平台压(Pplat),该压力与对应的食管内压之差即为肺应力。描绘肺应力-气体容积曲线,吸气支直线部分的斜率即为静态肺顺应性(Cst)。

1.6 统计学分析: 用 SPSS 22.0 软件处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 SNK 检验,同组前后比较用配对 t 检验。采用线性回归分析,拟合肺应变与 Cst 降变率、Pplat 及肺应力的回归方程,探讨各指标之间的关系。应用 Origin 8.0 软件作图。P 值取双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料(表 1; 图 2): LPV 组与不同肺应变组比格犬月龄、体重、身长及实验前 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、PEEP、FRC 以及 V_{PEEP} 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); S1.0 组 VT 值接近 LPV 组,且明显低于其他肺应变组(均 $P < 0.05$)。绘制不同肺应变组 VT 分布图,提示相同肺应变时个体间 VT 差异较大。S2.0、S2.5 组动物存活时间最短。

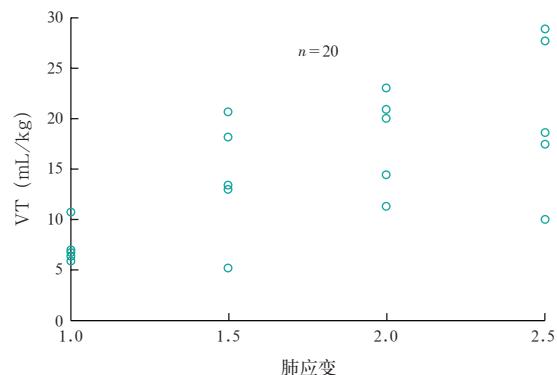


图 2 不同肺应变急性呼吸窘迫综合征(ARDS)比格犬潮气量(VT)的分布

2.2 肺应变对 Cst 的影响(表 2): 各组动物成模时及实验终点 Cst 均较制模前明显下降(均 $P < 0.05$);

表 1 LPV 组与不同肺应变组 ARDS 比格犬一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	月龄 (月)	体重 (kg)	身长 (cm)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)		VT (mL/kg)	PEEP (cmH ₂ O)	FRC (mL)	V_{PEEP} (mL)	存活时间 (h)
					制模前	成模时					
LPV 组	4	11.8±1.0	11.6±1.4	73.3±1.7	480.0±48.5	159.3±16.0	7.1±0.5	11.3±1.9	213.1±19.9	149.1±22.8	22.8±2.5
S1.0 组	5	11.5±0.8	13.1±0.7	74.2±0.8	470.9±62.6	171.5±12.6	7.3±1.8	10.4±3.3	231.6±76.5	140.4±45.3	24.0±0.0
S1.5 组	5	11.7±1.1	11.6±1.1	71.8±1.9	487.2±69.2	182.2±18.2	13.3±5.5 ^{ab}	11.8±2.7	204.2±27.7	153.0±81.3	19.6±6.7 ^{ab}
S2.0 组	5	11.4±1.3	11.9±1.1	73.4±1.1	431.9±53.7	173.3±12.4	18.7±5.4 ^{abc}	13.8±2.6	202.1±35.3	182.2±48.5	16.4±6.6 ^{abc}
S2.5 组	5	11.4±1.2	12.9±0.2	73.8±1.9	464.6±68.7	166.8±34.7	20.1±7.4 ^{abcd}	10.0±0.7	153.7±52.1	126.6±51.0	12.2±4.1 ^{abcd}
F 值		0.105	2.634	1.587	0.502	0.751	7.160	1.891	1.607	0.714	4.875
P 值		0.979	0.066	0.219	0.735	0.569	0.001	0.154	0.218	0.592	0.007

注: LPV 组为肺保护性通气组, S1.0、S1.5、S2.0、S2.5 组分别为肺应变 1.0、1.5、2.0、2.5 组; ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数, VT 为潮气量, PEEP 为呼气末正压, FRC 为功能残气量, V_{PEEP} 为 PEEP 引起的肺复张容积; 1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa; 与 LPV 组比较, ^aP<0.05; 与 S1.0 组比较, ^bP<0.05; 与 S1.5 组比较, ^cP<0.05; 与 S2.0 组比较, ^dP<0.05

但各组动物间各时间点 Cst 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。S2.0、S2.5 组 Cst 降变率明显大于 S1.0 及 S1.5 组(均 $P<0.05$)。

表 2 不同肺应变对 ARDS 比格犬各时间点 Cst 变化的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	Cst (mL/cmH ₂ O)			Cst 降变 率(%)
		制模前 (C0)	成模时 (C1)	实验终点 (C2)	
LPV 组	4	51.5 ± 9.6	29.8 ± 3.9 ^a	28.4 ± 8.3 ^a	43.3 ± 17.5
S1.0 组	5	49.9 ± 5.6	38.4 ± 7.7 ^a	31.3 ± 13.4 ^a	25.9 ± 13.7
S1.5 组	5	46.4 ± 10.1	27.2 ± 9.1 ^a	25.4 ± 6.5 ^a	38.6 ± 8.1
S2.0 组	5	47.0 ± 10.2	28.8 ± 3.8 ^a	23.6 ± 5.0 ^{ab}	48.0 ± 15.0 ^{de}
S2.5 组	5	54.9 ± 9.2	29.2 ± 8.3 ^a	23.7 ± 6.0 ^{ab}	54.4 ± 9.5 ^{cde}
F 值		0.900	1.934	0.805	3.033
P 值		0.485	0.146	0.538	0.045

注:LPV 组为肺保护性通气组, S1.0、S1.5、S2.0、S2.5 组分别为肺应变 1.0、1.5、2.0、2.5 组; ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, Cst 为静态肺顺应性; Cst 降变率 = (C0-C2)/C0 × 100%; 实验终点为机械通气 24 h 或去甲肾上腺素用量 > 1.4 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ 仍不能维持动脉血压 > 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 超过 30 min; 与本组制模前比较, ^aP < 0.05; 与本组成模时比较, ^bP < 0.05; 与 LPV 组比较, ^cP < 0.05; 与 S1.0 组比较, ^dP < 0.05; 与 S1.5 组比较, ^eP < 0.05

2.3 肺应变对 Pplat 及肺应力的影响(表 3): 各组动物成模时 Pplat 和肺应力均较制模前明显升高(均 $P<0.05$), 但各组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。随通气时间延长, 各组 Pplat、肺应力呈升高趋势, 且随肺应变的增大而升高, 直至实验终点(均 $P<0.05$)。

表 3 不同肺应变对 ARDS 比格犬各时间点 Pplat 和肺应力变化的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	Pplat (cmH ₂ O)				
	制模前	成模时	通气 4 h	通气 12 h	实验终点
LPV 组	6.2 ± 1.4(4)	8.8 ± 3.9(4) ^a	20.2 ± 4.2(4) ^{ab}	21.3 ± 2.5(4) ^{ab}	20.7 ± 2.7(4) ^{ab}
S1.0 组	7.0 ± 1.5(5)	12.5 ± 3.0(5) ^a	19.0 ± 3.6(5) ^{ab}	19.7 ± 4.4(5) ^{ab}	20.2 ± 6.2(5) ^{ab}
S1.5 组	6.0 ± 1.2(5)	12.1 ± 4.0(5) ^a	26.2 ± 2.3(5) ^{abcd}	28.6 ± 3.7(4) ^{abcd}	28.2 ± 4.8(5) ^{abcd}
S2.0 组	6.5 ± 1.0(5)	11.0 ± 3.1(5) ^a	35.9 ± 10.8(5) ^{abcde}	34.6 ± 4.9(4) ^{abcde}	39.1 ± 8.4(5) ^{abcde}
S2.5 组	6.4 ± 1.1(5)	11.6 ± 2.5(5) ^a	33.8 ± 7.9(5) ^{abcde}	35.8 ± 1.7(3) ^{abcde}	34.8 ± 2.2(5) ^{abcde}
F 值	0.414	0.828	6.429	15.168	11.246
P 值	0.796	0.524	0.002	0.000	0.000
组别	肺应力 (cmH ₂ O)				
	制模前	成模时	通气 4 h	通气 12 h	实验终点
LPV 组	4.1 ± 0.5(4)	6.4 ± 2.9(4) ^a	16.6 ± 2.5(4) ^{ab}	17.2 ± 2.4(4) ^{ab}	16.7 ± 4.3(4) ^{ab}
S1.0 组	4.2 ± 1.3(5)	9.4 ± 2.0(5) ^a	14.6 ± 2.6(5) ^{ab}	14.8 ± 2.5(5) ^{ab}	15.2 ± 5.0(5) ^{ab}
S1.5 组	3.9 ± 1.9(5)	9.5 ± 3.4(5) ^a	20.5 ± 2.0(5) ^{abcd}	23.1 ± 2.7(4) ^{abcd}	24.7 ± 5.3(5) ^{abcd}
S2.0 组	4.4 ± 1.4(5)	8.6 ± 2.8(5) ^a	27.3 ± 10.9(5) ^{abcde}	24.8 ± 4.3(4) ^{abcd}	30.2 ± 9.1(5) ^{abcde}
S2.5 组	3.7 ± 0.7(5)	8.5 ± 1.8(5) ^a	24.8 ± 7.3(5) ^{abcd}	26.9 ± 2.1(3) ^{abcd}	25.9 ± 3.6(5) ^{abcd}
F 值	0.183	0.989	3.458	12.584	5.729
P 值	0.945	0.437	0.028	0.000	0.003

注:LPV 组为肺保护性通气组, S1.0、S1.5、S2.0、S2.5 组分别为肺应变 1.0、1.5、2.0、2.5 组; ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, Pplat 为气道平台压; 实验终点为机械通气 24 h 或去甲肾上腺素用量 > 1.4 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ 仍不能维持血压 > 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 超过 30 min; 1 cmH₂O = 0.098 kPa; 括号内为动物数; 与本组制模前比较, ^aP < 0.05; 与本组成模时比较, ^bP < 0.05; 与 LPV 组比较, ^cP < 0.05; 与 S1.0 组比较, ^dP < 0.05; 与 S1.5 组比较, ^eP < 0.05

2.4 相关性分析: 肺应变与 Cst 降变率、通气 4 h Pplat 及肺应力呈正相关(r 值分别为 0.716、0.660、0.539, 均 $P<0.05$), 提示存在较强线性相关关系。拟合线性回归方程分别为: $Y = (18.95X + 8.55) \times 100\%$, $Y = 10.83X + 9.79$, $Y = 7.44X + 8.76$; 结果显示, 肺应变每增加 1, Cst 降变率增加 19.0% [95% 可信区间 (95%CI) = 14.6 ~ 23.3, $P = 0.000$], Pplat 则升高 10.8 cmH₂O (95%CI = 7.9 ~ 13.7, $P = 0.002$), 肺应力升高 7.4 cmH₂O (95%CI = 4.7 ~ 10.2, $P = 0.002$)。

3 讨 论

近年来, 呼吸力学导向的机械通气取得了重要的研究进展^[5-8], 肺应力和应变在 VILI 发生中的意义受到越来越多的关注。在呼吸力学上, 肺应变是肺容积的改变量与平静呼气末肺容积的比值, 即 $\Delta V/V_0$ (V_0 即 FRC), 在使用 PEEP 时 ΔV 包括 VT 及 V_{PEEP} , 即肺应变 = $(VT + V_{PEEP})/FRC$ 。肺应变在 VILI 发生发展中可能具有重要作用。健康动物研究显示, 在肺应变 < 1.5 时无 VILI 发生, 而应变超过 1.5 ~ 2.0 时 VILI 发生率显著增加^[12]。目前肺应变在 ARDS 患者或动物模型中的意义尚需进一步研究, 呼吸力学改变是 ARDS 的重要病理生理特征, 反映 ARDS 的严重程度, 是机械通气的基础^[13]。本研究选取肺应变作为变量, 以 Cst、Pplat、肺应力等为观察指标, 探讨肺应变对 ARDS 动物模型呼吸力学特征的影响。

“容积伤” 学说认为, 过大 VT 是引起 VILI 的原因, 但事实上 VT 是否过大是相对的, 不仅取决于 VT 本身, 更取决于接受机械通气的肺容积, 尤其是 FRC 的大小, 即 VT 与 FRC 之间的相对关系, 这种相对关系即肺应变。相同的 VT 用于 FRC 不同的个体, 其肺应变可能存在巨大差异; 反之, 如果 FRC 较大, 即使 VT 增加, 肺应变也未必增加。本研究显示, 当肺应变为 1.0 时, VT 为 6.4 ~ 10.6 mL/kg; 肺应变为 1.5 时, VT 为 5.3 ~ 20.5 mL/kg; 肺应变为 2.5 时, VT 可低至 10.1 mL/kg。这种巨大的差异是 FRC 在个体间分布不同所致。肺应变反映了 VT 与肺容积之间的相对关系, 可能更能反映肺损伤的实质。本研究还显示, 即使 S1.5、S2.0、S2.5 组 VT 的分布存

在很多的重叠区域,但S2.0、S2.5组对Cst的影响明显大于S1.0、S1.5组,提示肺应变才是导致ARDS模型犬Cst进一步降低的决定因素,这与本课题组前期研究^[8]及健康动物研究^[12]结果一致。

本研究显示,肺应变不仅影响Cst,随着肺应变增加,Pplat及肺应力亦明显升高,以S2.0、S2.5组更加明显,Pplat可达到35 cmH₂O以上,超过LPV中Pplat限制范围(低于35 cmH₂O)^[14]。当肺应变为1.5时,即使Pplat和肺应力均较S1.0组及LPV组明显升高,Pplat也未超出上述“安全范围”,肺应力也低于25 cmH₂O,在“安全范围”内(低于25 cmH₂O)^[15];与之对应,当肺应变为1.5时进行机械通气未造成Cst显著降低。表明对于ARDS来说,即使VT超过6~8 mL/kg,只要肺应变不超过1.5,其对Cst的影响就小;反之,即使VT低于6~8 mL/kg,如果FRC过小,肺应变可能大于1.5甚至超过2.0,该“小VT”也可能进一步使Cst降低。这一现象可能与肺组织弹性蛋白和胶原蛋白的特征有关,它们在机械通气过程中承受正压通气压力的作用。胶原蛋白没有弹性,可防止肺膨胀过度,决定了肺总容量;而弹性蛋白最多可拉长至其初始长度的1.5倍,是肺具有弹性的主要原因。弹性蛋白未伸长时其对应的肺容积为FRC,伸长至初始长度的1.5倍时其对应的肺容积为1.53×FRC,肺容积变化量即为FRC的2.375倍,最大长度对应的肺应变约2.0^[16]。理论上,过大VT若使肺应变超过2.0,弹性蛋白超过其最大长度,引起非生理性肺应变,将过大机械压力或牵拉作用等信号转换为细胞内各种炎性因子大量产生,随即导致Cst降低等VILI^[17~18]。因此,实施LPV时,除控制VT外,有必要监测肺应变,制定更加合理的个体化通气方案,应用前景较好,但尚需临床研究证实。

综上所述,在ARDS犬模型中,机械通气时肺应变越大,Pplat及肺应力越高。以肺应变2.0和2.5得到的VT可引起ARDS动物模型Cst进一步降低,肺应变大于1.5时Pplat及肺应力即显著增加,并超出LPV的安全压力范围,从而引起VILI。

参考文献

- [1] Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5 (6): 524~534. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30188-1.
- [2] Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment [J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6: 147~163. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158.
- [3] Gattinoni L, Protti A, Caironi P, et al. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (10 Suppl): S539~548. DOI: 10.1097/CCM.
- [4] Sutherasan Y, D'Antini D, Pelosi P. Advances in ventilator-associated lung injury: prevention is the target [J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8 (2): 233~248. DOI: 10.1586/17476348.2014.890519.
- [5] 刘奇,程哲,王欢.呼吸力学导向的机械通气策略[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(12):954~957. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.12.026.
- [6] 刘奇,程哲.呼吸力学导向的机械通气策略在急性呼吸窘迫综合征中的应用研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(3):208~211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.014.
- [7] 刘奇,陈荣昌.肺应力和应变在急性呼吸窘迫综合征患者机械通气中的研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(12):924~926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.12.012.
- [8] 刘奇,郑惠,程哲.肺应变对犬急性呼吸窘迫综合征模型肺水肿的影响[J].中华医学杂志,2015,95(36):2947~2951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.36.013.
- [9] Liu Q, Zheng H, Cheng Z. Effect of lung strain on pulmonary edema in dogs with acute respiratory distress syndrome [J]. Natl Med J China, 2015, 95 (36): 2947~2951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.36.013.
- [10] Liu Q, Li W, Zeng QS, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation in animals with and without pulmonary acute respiratory distress syndrome [J]. J Surg Res, 2013, 181 (2): 300~307. DOI: 10.1016/j.jss.2012.07.010.
- [11] Chiumello D, Carlesso E, Cadrinher P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178 (4): 346~355. DOI: 10.1164/rccm.200710-1589OC.
- [12] Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 (10): 1354~1362. DOI: 10.1164/rccm.201010-1757OC.
- [13] Kallet RH, Katz JA. Respiratory system mechanics in acute respiratory distress syndrome [J]. Respir Care Clin N Am, 2003, 9 (3): 297~319. DOI: 10.1016/S1078-5337(03)00040-6.
- [14] 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].中华危重病急救医学,2006,18(12):706~710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.002. Chinese Society of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association. Guideline for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based update by the Chinese Society of Critical Care Medicine (2006) [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (12): 706~710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.002.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组.急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行)[J].中华医学杂志,2016,96(6):404~424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002. Respiratory Critical Care Medicine Group, Chinese Society of Thoracic Disease, Chinese Medical Association. Guidelines for mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome (trial) [J]. Natl Med J China, 2016, 96 (6): 404~424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002.
- [16] Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung [J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18 (1): 42~47. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32834f17d9.
- [17] González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (2): 240~247. DOI: 10.1007/s00134-011-2403-1.
- [18] Curley GF, Laffey JG, Zhang H, et al. Biotrauma and ventilator-induced lung injury: clinical implications [J]. Chest, 2016, 150 (5): 1109~1117. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.019.

(收稿日期:2018-02-22)