

急性呼吸窘迫综合征时足三里穴及相关脏腑组织氧分压变化的实验研究

董科奇¹ 邓杰¹ 竺静²

(1. 浙江省舟山医院重症医学科, 浙江 舟山 316021;

2. 浙江海洋学院食品与药学学院、医学院, 浙江 舟山 316022)

【摘要】 目的 观察急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时经穴组织及相关脏腑组织氧分压变化的特点,阐明 ARDS 局部组织氧合情况与全身氧合情况的相关性及经穴组织和相关脏腑氧代谢的相关性。**方法** 选择健康新西兰大白兔 20 只,按随机数字表法分为 ARDS 模型组和对照组,每组 10 只。采用颈静脉注射油酸(0.08~0.1 mL/kg)的方法复制 ARDS 动物模型;对照组仅行气管切开、机械通气、动/静脉置管等操作而不予油酸。用组织氧测定仪测定吸入氧浓度(FiO_2)分别为 0.21 和 1.00 时两组足三里穴内、胃和肝组织的氧分压(PtO_2),同时行动脉血和混合静脉血血气分析,计算氧摄取率(O_2ER)。**结果** FiO_2 0.21 时 ARDS 模型组足三里穴内、胃和肝 PtO_2 均明显高于对照组,动脉血氧分压(PaO_2)、混合静脉血氧分压($P\bar{v}O_2$)、动脉血氧饱和度(SaO_2)、混合静脉血氧饱和度($S\bar{v}O_2$)、 O_2ER 均明显低于同期对照组。 FiO_2 1.00 时两组足三里穴内、胃和肝 PtO_2 及 PaO_2 、 SaO_2 、 O_2ER 均较 FiO_2 0.21 时升高,以 ARDS 模型组足三里穴内、胃和肝 PtO_2 、 O_2ER 水平升高更显著 [PtO_2 (kPa): 足三里穴内: 16.75 ± 2.12 比 13.80 ± 1.83 , 胃: 16.45 ± 1.33 比 13.35 ± 1.25 , 肝: 16.43 ± 1.45 比 13.45 ± 1.36 , O_2ER : $(36.14 \pm 0.97)\%$ 比 $(30.81 \pm 1.01)\%$], PaO_2 、 SaO_2 、 $S\bar{v}O_2$ 以对照组升高更显著 [PaO_2 (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 682.02 ± 50.32 比 159.32 ± 40.17 , SaO_2 : 1.00 ± 0.00 比 0.98 ± 0.01 , $S\bar{v}O_2$: 0.69 ± 0.01 比 0.63 ± 0.03 , 均 $P < 0.05$]。与本组 FiO_2 0.21 时比较,ARDS 模型组 FiO_2 1.00 时 $P\bar{v}O_2$ 升高,对照组则降低,ARDS 模型组和对照组比较差异有统计学意义 (mmHg: 36.00 ± 2.83 比 42.50 ± 1.70 , $P < 0.05$)。且足三里穴内和胃 PtO_2 呈正相关 ($r = 0.963$, $P < 0.001$)。**结论** ARDS 时在全身性氧输送障碍情况下,脏腑组织氧需求显著增加,但氧利用明显障碍,这可能与细胞线粒体功能障碍有关。经穴组织与相关脏腑组织氧分压有很好的相关性,经穴组织氧测定对脏腑组织氧代谢监测有重要的指导意义。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 足三里穴; 组织氧分压; 氧代谢

An experimental study on changes of tissue oxygen partial pressure in Zusanli (ST36) acupoint and in its related organs in rabbits with acute respiratory distress syndrome Dong Keqi*, Deng Jie, Zhu Jing.

*Department of Critical Care Medicine, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316021, Zhejiang, China

Corresponding author: Dong Keqi, Email: dongkeqi2008@163.com

【Abstract】 Objective To observe the characteristics of changes in tissue oxygen partial pressure in Zusanli (ST36) acupoint and related organs in acute respiratory distress syndrome (ARDS), and to clarify the correlation between oxygenation of local tissue and systemic oxygenation and the correlation between oxygen metabolism of acupoint tissues and related organ tissues. **Methods** Twenty healthy New Zealand white rabbits were selected and divided into an ARDS model group and a control group, according to random number table method, 10 in each group. Oleic acid (0.08 - 0.1 mL/kg) intravenous injection was used to replicate the ARDS animal model. Only tracheotomy, mechanical ventilation, insertion of arterial/venous catheter, etc other manipulations were conducted, and no oleic acid was injected in the control group. Tissue oximeter was used to determine the fraction of inspired oxygen (FiO_2), when FiO_2 was 0.21 and 1.00 respectively, the tissue oxygen partial pressure (PtO_2) in Zusanli acupoint, stomach and liver was measured. Meanwhile, the blood gas analyses of arterial blood and mixed venous blood were carried out to calculate the oxygen extraction rate (O_2ER). **Results** When FiO_2 was equal to 0.21, the levels of PtO_2 in Zusanli acupoint, stomach and liver of the ARDS model group were significantly higher than those of the control group in the same period; the partial pressure of oxygen arterial blood (PaO_2), partial pressure of oxygen in mixed venous blood ($P\bar{v}O_2$), arterial oxygen saturation (SaO_2), mixed venous oxygen saturation ($S\bar{v}O_2$) and O_2ER of the ARDS model group were significantly lower than those of the control group over the same period. When FiO_2 was equal to 1.00, PtO_2 , PaO_2 , SaO_2 and O_2ER in Zusanli acupoint, stomach and liver were increased compared with those when FiO_2 was 0.21 in both groups, and the increase of PtO_2 and O_2ER in Zusanli acupoint, stomach and liver was more significant in the ARDS model group [PtO_2 (kPa): Zusanli acupoint: 16.75 ± 2.12 vs. 13.80 ± 1.83 , stomach: 16.45 ± 1.33 vs. 13.35 ± 1.25 , liver: 16.43 ± 1.45 vs. 13.45 ± 1.36 , O_2ER : $(36.14 \pm 0.97)\%$ vs. $(30.81 \pm 1.01)\%$]; the increase of PaO_2 , SaO_2 and $S\bar{v}O_2$ was more significant

in the control group [PaO_2 (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 682.02 ± 50.32 vs. 159.32 ± 40.17 , SaO_2 : 1.00 ± 0.00 vs. 0.98 ± 0.01 , $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$: 0.69 ± 0.01 vs. 0.63 ± 0.03 , all $P < 0.05$]. The indexes under FiO_2 0.21 compared to those under FiO_2 1.00 in the same group, it was shown that when FiO_2 1.00, $\text{P}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ was increased in the ARDS model group, but decreased in the control group, the difference between the two groups being statistically significant (mmHg: 36.00 ± 2.83 vs. 42.50 ± 1.70 , $P < 0.05$). Besides, PtO_2 in Zusanli acupoint was positively correlated to that in stomach ($r = 0.963$, $P < 0.001$). **Conclusions** When ARDS is under the condition of systemic oxygen delivery disorder, the demand of organ tissues for oxygen is significantly increased, but the oxygen utilization is impaired obviously, which is possibly related to the cellular mitochondrial dysfunction. There is good correlation between the tissue oxygen partial pressure of acupoint tissue and related organ tissue. The detection of oxygen in acupoint tissue has important guidance significance for monitoring the oxygen metabolism of related organ tissues.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Zusanli; Tissue oxygen partial pressure; Oxygen metabolism

纠正缺氧是急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 治疗的主要目标,也成为评价器官功能及指导临床治疗的主要手段,因此,监测和评价 ARDS 时局部组织和器官的氧代谢尤其重要。我们应用国产二通道组织氧监测仪对 ARDS 家兔模型足三里穴内组织及胃、肝组织氧变化进行监测,明确发生 ARDS 时,经穴组织及相关脏腑组织氧分压变化的特点,阐明 ARDS 局部组织氧合情况及与全身氧合情况的相关性,经穴组织氧代谢与相关脏腑氧代谢的相关性,进一步阐明发生 ARDS 时监测经穴组织氧分压的意义,并为指导临床对 ARDS 患者的监测及中医针灸对 ARDS 等危重患者的治疗提供基础研究资料。

1 材料与方法

1.1 实验仪器: SSJ-YO2 二通道组织氧测定仪和组织氧分压 (PtO_2) 传感针,由武汉华中科技大学同济医学院研制。 PtO_2 传感针主要性能指标:线性范围为 0.05 ~ 80.0 kPa,响应时间小于 30 s,分辨率为 0.1 kPa; RM6240 多道生理信号采集处理系统; iSTAT (美国) 便携式血气分析仪; SC-3 电动呼吸机。

1.2 动物分组及处理: 选择清洁级健康新西兰大白兔 20 只,雌雄各半,体质量 (2.30 ± 0.42) kg,由浙江省实验动物中心提供,动物合格证号: SCXK (浙) 2008-0033。按随机数字表法将动物分为 ARDS 模型组和对照组,每组 10 只。ARDS 模型组常规麻醉后,由颈静脉注射油酸 0.08 ~ 0.1 mL/kg,注射后出现呼吸困难、窘迫,黏膜发绀,心率增快,动脉血氧分压 (PaO_2) 下降,实验结束后经肺组织病理切片证实为 ARDS。ARDS 模型组和对照组动物均行气管切开,给予机械通气;颈内动/静脉置管;暴露胃、肝组织。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法: 吸入氧浓度 (FiO_2) 为 0.21 时测定 ARDS 模型组和对照组足阳明胃经经穴 (足三里穴) 及胃、肝 PtO_2 ; 同时检测动脉血和混合静脉血 (右心房血) 血气分析。再将 FiO_2 调节至 1.00,

稳定 20 min,再次测定上述指标。计算各组的氧摄取率 (O_2ER), $\text{O}_2\text{ER} = [\text{动脉血氧饱和度} (\text{SaO}_2) - \text{混合静脉血氧饱和度} (\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2)] / \text{SaO}_2$ 。

1.4 PtO_2 检测方法: 选取右侧足三里穴为测试点,将 PtO_2 传感针垂直刺入穴点 1.5 cm 处,留针,旁开 1.0 cm 处刺入参比电极,严格按照仪器操作说明进行。同法检测胃和肝 PtO_2 。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 16.0 统计软件,计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,相关性采用多元相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 FiO_2 两组兔 PtO_2 、 PaO_2 及混合静脉血氧分压 ($\text{P}\bar{\text{v}}\text{O}_2$) 变化比较 (表 1): FiO_2 0.21 时 ARDS 模型组足三里穴、胃、肝 PtO_2 显著高于对照组, PaO_2 、 $\text{P}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。 FiO_2 为 1.00 时,两组足三里穴、胃、肝 PtO_2 及 PaO_2 、 $\text{P}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 均显著升高 (均 $P < 0.05$); ARDS 模型组足三里穴、胃、肝 PtO_2 仍显著高于对照组, PaO_2 仍明显低于对照组 ($P < 0.05$),但 $\text{P}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 接近对照组水平 ($P > 0.05$)。

2.2 不同 FiO_2 时两组兔 SaO_2 、 $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 及 O_2ER 的变化比较 (表 1): FiO_2 0.21 时 ARDS 模型组 SaO_2 、 $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 及 O_2ER 均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。 FiO_2 为 1.00 时 ARDS 模型组 SaO_2 、 $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 及 O_2ER 均显著升高,且 O_2ER 显著高于对照组,但 SaO_2 、 $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 仍显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。

2.3 足三里穴内和胃 PtO_2 的相关性分析: 足三里穴内和胃 PtO_2 呈正相关 ($r = 0.963$, $P < 0.001$)。

3 讨论

ARDS 时肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞炎症造成弥漫性肺泡损伤,导致急性低氧性呼吸功能不全或衰竭,病死率高达 36% ~ 45%^[1-2]。本课题组前期研究发现,重症感染的危重患者在全身性氧输送有障碍情况下,经穴局部组织的氧需求显著

表 1 两组兔不同 FiO₂ 时 PtO₂、PaO₂、PvO₂、SaO₂、SvO₂ 及 O₂ER 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FiO ₂	动物数 (例)	PtO ₂ (kPa)			PaO ₂ (mmHg)	PvO ₂ (mmHg)	SaO ₂	SvO ₂	O ₂ ER (%)
			足三里穴内	胃	肝					
对照组	0.21	10	11.16±2.23	11.16±2.17	11.18±1.98	86.50±18.70	44.00±7.81	0.97±0.01	0.72±0.03	24.85±0.63
	1.00	10	13.80±1.83 ^a	13.35±1.25 ^a	13.45±1.36 ^a	682.02±50.32 ^a	42.50±1.70	1.00±0.00 ^a	0.69±0.02 ^a	30.81±1.01 ^a
ARDS 组	0.21	10	13.78±1.74 ^b	13.80±1.63 ^b	13.82±1.76 ^b	42.83±14.51 ^b	23.17±8.82 ^b	0.66±0.05 ^b	0.51±0.03 ^b	23.78±0.85 ^b
	1.00	10	16.75±2.12 ^{ab}	16.45±1.33 ^{ab}	16.43±1.45 ^{ab}	159.32±40.17 ^{ab}	36.00±2.83 ^a	0.99±0.01 ^{ab}	0.63±0.03 ^{ab}	36.14±0.97 ^{ab}

注:与本组 FiO₂ 0.21 时比较,^aP<0.05;与对照组相同 FiO₂ 时比较,^bP<0.05;1 mmHg=0.133 kPa

增加,但对局部组织氧合情况及其与全身氧合情况的相关性,以及经穴组织氧代谢与相关脏腑氧代谢的相关性未做进一步的研究^[3]。在前期研究基础上,我们采用经穴组织氧测定法监测 ARDS 兔局部组织氧合状况,通过经穴内和胃、肝 PtO₂ 的比较,了解它们的相关性,从而为该法的应用提供依据。

3.1 ARDS 时脏腑 PtO₂ 明显升高:本研究结果显示,ARDS 模型组较对照组 PaO₂ 明显降低,但胃、肝的 PtO₂ 反而升高。从组织学看,本实验所测 PtO₂ 是胃、肝组织细胞间液中的氧分压,说明胃、肝组织细胞间液中的氧分压显著升高。说明在 ARDS 时全身氧输送下降情况下,脏腑组织的氧需求显著升高。这与我们之前发现的经穴组织氧分压变化现象相一致,从侧面说明 ARDS 时脏腑存在细胞水平的氧利用障碍,导致组织中大量氧剩余。研究显示,脓毒症组织大多不是缺氧,而是氧利用障碍, PtO₂ 为升高^[4]。李袁静^[5]也发现,小鼠心肌缺血/再灌注(I/R)后 PtO₂ 明显高于缺血前基线水平。

3.2 经穴组织氧代谢与相关脏腑氧代谢有很好的相关性:本研究显示,ARDS 组或对照组无论 FiO₂ 是 0.21 还是 1.00,足三里穴的 PtO₂ 与胃组织的 PtO₂ 相关性都很好,且非常接近。说明足三里穴内组织氧合状况在一定程度上反映了相关脏腑(如胃、肝)的氧代谢情况,这与中医经络脏腑学说理论一致。

3.3 ARDS 时 O₂ER 下降,提高 FiO₂ 可以提高组织的 O₂ER。O₂ER 是反映组织细胞氧摄取能力的主要指标。近年来,越来越多的动物实验和临床研究支持以线粒体氧摄取及利用障碍为核心的细胞氧利用障碍在休克特别是感染性休克的进程中具有重要作用^[6-8]。线粒体功能降低是细胞氧利用障碍的根本原因^[4]。线粒体在感染时会产生高水平的一氧化氮(NO)和过氧化物,引起细胞内氧化磷酸化解耦联,进而影响高能磷酸盐产生^[9],细胞不能利用氧产生 ATP,这种现象称为“细胞病性缺氧”。本实验的结果显示,ARDS 模型组 O₂ER 较对照组显著降低,

说明 ARDS 时可能同样存在线粒体氧摄取及利用障碍导致组织细胞氧利用障碍,O₂ER 显著下降。研究显示,当提高吸氧浓度,也就是提高氧输送情况下,实验兔的 O₂ER 能显著提高,ARDS 模型组更加明显,这为临床用高浓度氧疗治疗 ARDS、纠正组织缺氧提供了实验理论依据。但临床研究表明,仅靠改善全身性氧供并不能彻底纠正所有患者的组织缺氧。因此在缺氧治疗上必须以保证氧输送为基础,重点改善组织细胞线粒体功能,提高细胞的氧利用为核心,这样才能最终解除细胞氧代谢障碍,防止和减轻多器官功能障碍综合征(MODS)的进展^[10]。

综上,本实验发现 ARDS 时在全身性氧输送障碍情况下,脏腑组织氧需求显著增加,但氧利用明显障碍,可能与细胞线粒体功能障碍有关。经穴组织与相关脏腑 PtO₂ 有很好的相关性,可通过对外周穴位 PtO₂ 的监测来反映相关脏腑的氧代谢情况。

参考文献

[1] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 220-227.
 [2] 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.
 [3] 邓杰,王明明,沈芝红,等. 足三里穴内组织氧监测在危重症中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(4): 233-235.
 [4] 龚平,李春盛. 脓毒症和线粒体功能障碍[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 254-256.
 [5] 李袁静. 心肌组织氧代谢在小鼠急性心肌缺血再灌注损伤中的作用及相关机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2010.
 [6] Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia[J]. Crit Care, 2002, 6(6): 491-499.
 [7] Balestra GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2009, 22(2): 184-190.
 [8] 任添华,牛驰,任爱民,等. MODS 动物模型组织氧代谢的变化特征[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(3): 308-310.
 [9] 刘亚华,沈洪. 线粒体膜通透性转运孔的研究进展及其心肌保护策略[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(6): 381-384.
 [10] 崔乃杰. 殊途同归,互补短长——论中西医结合在多器官功能障碍综合征防治中的优势[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(1): 5-6.

(收稿日期: 2015-01-05)

(本文编辑: 李银平)