

· 论 著 ·

部分液体通气对兔海水淹溺型肺水肿的治疗作用

张新红¹, 段蕴铀^{1*}, 胡慧军², 冯华松¹, 赖莉芬¹

(1. 海军总医院呼吸内科, 北京 100037; 2 海军总医院高压氧科)

[摘要] 目的: 观察肺内注入全氟萘烷(FDC)形成的部分液体通气(PLV)对海水淹溺型肺水肿(PE-SWD)家兔动脉血气、肺顺应性、气道峰压、体循环功能及肺损伤程度的影响。方法: 健康成年雄性新西兰兔 42 只, 体质量(2.35 ± 0.21) kg, 经气管插管注入配方海水制备成 PE-SWD 模型后, 随机分为 3 组(n= 14): 阳性对照组(PE); 常规机械通气组(CMV), 即常规通气(CMV)+ 呼气末正压(PEEP)治疗; 部分液体通气组(PLV), 即肺内注入 FDC+ CMV+ PEEP。分别观察各组治疗前及治疗后 5、15、30、60、120、180 min 动脉血气、呼吸力学、体循环参数、肺病理组织学的变化和存活时间。结果: PLV 组动脉血氧分压明显提高, 达到(262.84 ± 64.33) mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa), 肺静态顺应性提高约 31.3%, 气道峰压下降约 23.4%, 血浆 TNF-α 较 PE 组减低约 24.9%。但存活时间与 PE 组无显著差异, 少于 CMV 组。结论: PLV 可明显改善 PE-SWD 家兔的动脉血气和肺顺应性, 降低气道峰压, 减少肺组织损伤, 对体循环无明显影响, 但治疗结束后存活时间少于 CMV。

[关键词] 部分液体通气; 全氟碳化物; 海水淹溺; 肺水肿

[中图分类号] R 649.3

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2004)09-0981-04

Treatment effect of partial liquid ventilation on pulmonary edema after seawater drowning in rabbits

ZHANG Xin-Hong¹, DUAN Yun-You^{1*}, HU Hui-Jun², FENG Hua-Song¹, LA IL i-Fen¹ (1. Department of Respiratory Diseases, Navy General Hospital, Beijing 100037, China; 2 Department of Hyperbaric Oxygen, Navy General Hospital)

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the effect of partial liquid ventilation (PLV) on gas exchange, pulmonary compliance and blood dynamics in the pulmonary edema rabbits after seawater drowning (PE-SWD). **Methods:** Totally 42 healthy male New Zealand rabbits were randomly allocated into 3 groups (n= 14); each group was treated with various methods after PE-SWD model was established: PE group with no treatment, CMV group with conventional mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure (PEEP), PLV group with CMV, PEEP and FDC. After being treated for 3 h, blood gases, pulmonary mechanics, hemodynamics, pulmonary histopathology and survival time were observed. **Results:** In PLV group, PaO₂ increased obviously and reached (262.84 ± 64.33) mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa), airway pressure decreased by 23.4%, pulmonary static compliance increased by 31.3% and TNF-α decreased by 24.9%. HR and MAP showed no significant changes after treatment compared with PE group. **Conclusion:** Pulmonary gas exchange and compliance are improved significantly during PLV in the PE-SWD rabbits without obvious influence on hemodynamic status, although the survival time of PLV group is less than that of CMV group.

[KEY WORDS] partial liquid ventilation; perfluorocarbon; seawater drowning; pulmonary edema

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(9): 981-984]

* 海水淹溺者发生的肺水肿(即海水淹溺型肺水肿, pulmonary edema after seawater drowning, PE-SWD)病情进展迅速, 病死率高。部分液体通气(partial liquid ventilation, PLV)是 20 世纪 90 年代初兴起的新技术, 实验表明可以显著改善急性肺损伤动物的气体交换和肺力学参数。本实验的目的是探讨 PLV 对于 PE-SWD 家兔的治疗作用及影响。

1 材料和方法

1.1 动物和仪器 选择健康成年雄性新西兰兔 42 只, 体质量(2.35 ± 0.21) kg。Siemens 300 呼吸机; 多功能生理监测仪; AVL 993 型血气分析仪; “Y”型气管插管。氟碳化物(perfluorocarbon, PFC): 由

上海华捷视医疗设备有限公司提供的全氟萘烷(FDC), 分子式 C₁₀F₁₈, 密度 1.9 kg/L, 表面张力 14 × 10⁻³ N/m, 每 100 ml 氧容量约 45 ml, 二氧化碳容量约 150 ml。配方海水: 按照中国国家海洋局第三海洋研究所海洋化学研究室提供的我国东南沿海海水主要成分配制: NaCl 26.518 g/L, MgCl₂ 2.447 g/L, MgSO₄ 3.305 g/L, CaCl₂ 1.141 g/L, KCl 0.725 g/L, NaHCO₃ 0.202 g/L, NaBr 0.083 g/L。

* [基金项目] 海军科研基金(003323)。

[作者简介] 张新红(1970-), 女(汉族), 硕士生, 主治医师

E-mail: zhangxh1970@sina.com

* Corresponding author. E-mail: duanyunyou@sina.com

1.2 动物模型制备及分组 动物禁食 12 h, 耳缘静脉注射 20% 乌拉坦(1.0 g/kg)麻醉。经气管切开插入气管插管, 插入深度约 3 cm, 医用缝合丝线扎紧固定, 监测呼吸。经颈动脉置入动脉导管, 监测心率(HR)、平均动脉压(MAP), 抽取动脉血气标本等。实验中持续监测心率、体循环压、呼吸等。PE-SWD 模型的制备^[1]: 实验动物经气管插管快速向肺内注入配方海水(4 ml/kg), 1 min 注完, 灌注后动物出现发绀、呼吸急促, 自气管插管喷出泡沫样液体, 两肺满布湿啰音, 动脉血气示 PaO₂ < 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), SaO₂ < 45% 左右, 提示模型成立。动物模型制备成功后, 随机分为 3 组(每组 14 只): (1)PE 组: 留取标本、监测生理指标等, 呼吸空气, 不做任何治疗; (2)CMV 组: 给予常规机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV) + 呼气末正压(PEEP), 采用容量控制通气, 潮气量 10 ml/kg, 呼吸频率 30 次/min, 吸/呼比 1:2, 吸入氧浓度(FiO₂) 1.0, PEEP 5 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.98 kPa); (3)PLV 组: 采用 CMV + PEEP, 通气参数同 CMV 组, 并经气管插管缓慢注入 FDC 12 ml/kg, 5~10 min 内注完, 注入过程中随时改变体位以使液体分布均匀。

1.3 观察指标 分别于造模前及造模后 5、15、30、60、120 和 180 min 进行动脉血气分析, 测定气道峰压(peak airway pressure, PAP)、肺静态顺应性(CL_{st})、HR、MAP 等。实验结束后, 各组随机取 7 只动物经耳缘静脉注射空气处死, 取右下肺组织行病理 H-E 染色, 取左下肺组织行电镜检查; 另 7 只动物结扎动脉、缝合创口, 观察存活时间。

1.4 统计学处理 所有结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较均采用 F 检验及 q 检验。

2 结果

2.1 呼吸、循环指标变化 动物灌注配方海水后, 立即出现发绀、呼吸急促, 呼吸频率增快达 250 次/min 以上, 有时呈现潮式呼吸等呼吸节律改变, 自气管插管内喷出泡沫样液体, 双肺满布湿啰音。灌注后出现不同程度的 HR 减慢, 发生率 95.7%, 灌注后 90~120 s 左右 HR 达最慢, 可至 80 次/min, 最大降幅 76% (图 1B)。同时伴有灌注瞬间 MAP 升高, 发生率 90.5%, 最大增幅 20% (图 1A)。随时间延长, PE 组持续发绀, 呼吸、HR 等指标稍有回复, 但变化不显著, MAP 仍继续缓慢下降。CMV 组、PLV 组治疗后发绀很快消失, 呼吸较均匀, HR、MAP 等指标亦呈缓慢下降趋势, 与 PE 组比较均无显著差异。

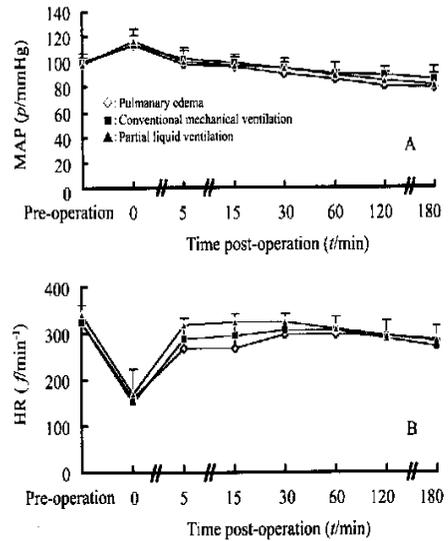


图 1 不同时间点各组动物 MAP(A) 和 HR(B) 的变化
Fig 1 Changes of mean arterial pressure(A) and heart rate(B) pre- and post-operation
n = 7; 1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 血气分析 见表 1。海水灌注后, 各处理组 PaCO₂ 显著高于灌注前, 5 min 左右达最高。随时间延长, PE 组与 CMV 组呈逐渐下降趋势, PE 组下降快, 60 min 后降至正常水平, 甚至更低; CMV 组维持较高水平, 各时间点值均显著高于其他各组, 而 PLV 组各时间点值相对稳定, 维持在正常生理水平。海水灌注后, 各组动物 PaO₂ 迅速下降, 5 min 左右时达最低点。CMV 组和 PLV 组治疗后低氧迅速纠正, CMV 组治疗初期即达到较高值, 但随着治疗继续呈逐渐下降趋势; PLV 组随时间延长 PaO₂ 稳定上升, 到 120 min 时达到最高, 与 CMV 组有差别 (P < 0.05)。

2.3 肺力学参数和存活时间 见表 1。动物经海水灌注后, PAP 立即显著升高, 并随时间延长缓慢下降, 但仍高于正常 (P < 0.05), CMV、PLV 组在治疗后 15 min PAP 明显低于 PE 组 (P < 0.05)。动物经海水灌注后, CL_{st} 立即显著降低, 并随时间延长缓慢回升, 但仍远远低于正常 (P < 0.05), CMV、PLV 组在治疗后 120、180 min 时顺应性高于 PE 组 (P < 0.05)。治疗 180 min 后, PLV 组存活时间为 (14.40 ± 2.61) h, 明显低于 CMV 组 (40.30 ± 4.38) h (P < 0.05), 而与 PE 组的 (12.34 ± 2.03) h 比较无显著差异。

2.4 肺病理组织学改变 PE-SWD 兔肺表面呈淡红色, 可见暗红色片状区和出血区, 以低垂部位病变较重, 切面呈暗红色, 挤压时有粉红色液体溢出。

表1 各组动物不同时间点 PaCO₂、PaO₂、气道峰压、静态顺应性的变化

Tab 1 Changes in blood gas, peak air-way pressure (PAP) and static compliance (CL st)

(n = 7, $\bar{x} \pm s$)

Index	Pre-operation	Time postoperation (t/min)						
		0	5	15	30	60	120	180
PaCO ₂ (p/mmHg)								
PE	26.9 ± 1.9	34.9 ± 1.1	42.0 ± 8.9	38.6 ± 5.2	29.5 ± 6.1	24.6 ± 5.7	20.7 ± 4.9	19.7 ± 4.2
CMV	28.7 ± 1.9	37.2 ± 3.9	61.2 ± 7.9*	62.2 ± 13.8*	55.6 ± 8.3*	55.6 ± 10.7*	49.7 ± 5.3*	53.8 ± 5.0*
PLV	26.5 ± 1.2	33.3 ± 5.7	42.7 ± 6.0	41.9 ± 6.6	40.7 ± 7.2*	42.6 ± 7.2*	40.4 ± 7.3*	43.0 ± 7.8*
PaO ₂ (p/mmHg)								
PE	84.5 ± 7.9	26.9 ± 5.1	24.5 ± 4.1	35.2 ± 3.5	38.8 ± 4.1	44.0 ± 4.9	49.2 ± 5.2	54.1 ± 6.4
CMV	84.2 ± 4.3	28.5 ± 6.0	221.8 ± 59.4*	191.4 ± 48.0*	186.5 ± 74.1*	181.7 ± 56.1*	177.5 ± 58.0*	199.5 ± 75.7*
PLV	80.5 ± 5.8	27.4 ± 5.8	182.2 ± 34.1*	212.1 ± 38.6*	223.1 ± 41.8*	220.5 ± 53.3*	262.8 ± 64.3*	226.9 ± 40.9*
PAP (p/cmH ₂ O)								
PE	12.7 ± 3.1	28.9 ± 4.6	28.1 ± 5.2	27.3 ± 3.5	25.9 ± 2.3	25.3 ± 2.7	25.1 ± 2.5	26.9 ± 2.4
CMV	10.6 ± 1.4	28.4 ± 2.3	27.3 ± 2.3	22.4 ± 2.0*	20.4 ± 1.3*	19.7 ± 2.1*	18.9 ± 2.3*	19.7 ± 2.2*
PLV	11.1 ± 4.7	27.9 ± 2.8	26.9 ± 2.7	23.7 ± 2.2*	22.1 ± 2.0*	21.4 ± 1.5*	20.1 ± 2.1*	20.6 ± 2.4*
CL st (ml · cmH ₂ O ⁻¹)								
PE	2.3 ± 0.4	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1
CMV	2.4 ± 0.3	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1*	1.2 ± 0.1*
PLV	2.5 ± 0.6	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2*	1.3 ± 0.2*

* P < 0.05 vs PE group; P < 0.05 vs CMV group; 1 mmHg = 0.133 kPa; 1 cmH₂O = 0.98 kPa; PE: Pulmonary edema; CMV: Conventional mechanical ventilation; PLV: Partial liquid ventilation

H-E 染色光镜下见局灶性肺泡水肿, 肺间质水肿, 肺不张, 以及灶性肺充血和出血, 肺毛细血管扩张; 肺泡腔内可见大量炎性细胞浸润; 未受累的肺泡呈代偿性肺气肿改变。透射电镜检查发现肺泡 I 型和 II 型上皮细胞受损, 胞体肿胀, 板层小体破坏或有排空现象, 线粒体肿胀, 嵴断裂或空泡化; 毛细血管内皮细胞肿胀, 细胞膜受损, 血管基底膜暴露。CMV 组兔肺大体所见, 暗红色片状区及出血区明显少于 PE 组, 切面挤压时渗出液较少。光镜下无明显肺间质水肿, 可见各肺泡腔饱满, 肺泡壁变薄, 肺泡融合, 见气肿征, 灶状充血, 炎性浸润等改变及电镜所见明显轻于 PE 组。PLV 组肺体积明显大于其他两组, 肺组织饱满, 肝红色透明状, 以低垂部位为著, 重量明显增大, 切面可见清亮液体及少许淡红色液体溢出。光镜下无明显肺间质水肿, 各肺泡腔充盈饱满, 肺泡壁薄, 可见明显肺泡融合, 气肿征更著于 CMV 组, 炎细胞浸润, 电镜所见轻于 PE 组。

3 讨论

3.1 PLV 对兔血液动力学的影响 PFC 密度高, 注入肺内后主要分布在肺的低垂部位, 也是肺损伤较重的远端部分, 可压迫该部位的肺毛细血管引起收缩, 血流减少。但以往有关实验研究^[3]表明, 肺总的血流量以及回心血量并不会因此而减少, 而是使肺的血流重新分布, 导致损伤较重区域的血流重新

分布到通气较好的区域。从本实验结果可见, 各组处理前后 HR、MAP 呈动态改变, 有显著变化, 但各组相同时间点数值无明显差异, 表明 PFC 对动物体循环无明显影响, 与以往研究^[3]结果一致。

3.2 PLV 对兔动脉血气的影响 PFC 具有很高的气体溶解性, 因此能够很快提高急性肺损伤动物的 PaO₂, 降低 PaCO₂。PLV 引起肺内血流的重新分布, 通气少而损伤较重的区域血流分布到通气多而损伤小的区域, 使通气/血流比例提高, 促进气体交换; 另外在 PEEP 的协同下, 一方面使 PFC 在肺内均匀分布, 防止肺泡萎陷, 避免肺泡有效换气面积的减少, 也改善了通气/血流比例失调; 另一方面又促使气体从气相向液相扩散, 从而改善肺内气体交换, 促进氧合。本实验中 PLV 显著改善了 PE-SWD 家兔的低氧血症, 较 CMV + PEEP 作用稳定, 但差别不显著, 分析可能与其特殊性有关^[2]。海水为高渗性盐水, 注入肺内后, 一方面肺泡腔内有海水积聚, 另一方面因高渗造成毛细血管通透性增高, 血液成分大量外渗至肺泡腔内又增加了肺水肿的程度, 在此基础上注入 PFC, 因 PFC 密度大, 坠积于肺泡壁, 而渗出液覆于 PFC 表面, 在气体与 PFC 之间形成屏障, 减弱了 PFC 获取氧的能力。如能在治疗中配合负压吸引, 可望得到更理想效果。

动物灌注海水后, PaCO₂ 增高, 但由于呼吸频

率显著增快, PE 组随时间延长, 表现为过度通气, 使 PaCO₂ 逐渐下降。CMV、PLV 治疗组由于呼气管道延长以及 PEEP 的应用, 增加了呼气阻力, 另外缺氧得到纠正, 减慢了呼吸代偿频率, 使 PaCO₂ 接近正常水平。两治疗组比较, CMV + PEEP 组 PaCO₂ 一直维持较高水平, 而 PLV 组相对稳定, 与 PFC 对 CO₂ 有很高的溶解度, 伴随呼气可排出较多的 CO₂ 有关。此外, 由于 PFC 对 CO₂ 的溶解度高于 O₂, 故受渗出液屏障作用影响相对较小。

3.3 PLV 对兔 PAP 和 CL_{st} 的影响 PLV 可显著降低 PAP, 在治疗 15 min 时即有明显改善, 并在整个治疗过程中作用愈见明显, 同时能逐渐提高 CL_{st}。PFC 密度大, 可通过重力作用直接进入肺下垂部位, 使萎陷肺泡复张, 并可抑制肺泡腔液体渗出, 减轻肺间质水肿; PFC 具有较低的表面张力, 其作用类似于肺泡表面活性物质, 可以降低肺泡表面张力, 防止肺泡萎陷; 据实验研究^[4]表明, PFC 还可以促进内源性肺泡表面活性物质的产生; 另外在 PEEP 的协同下, 抵消了内源性 PEEP 的作用。

3.4 PLV 对兔肺损伤和病理组织学的影响 PFC 因密度大、表面张力低, 可以抑制肺泡腔的液体渗出, 减少炎细胞浸润, 减轻肺间质水肿, 从而保护肺组织, 有效地阻断了海水淹溺造成的肺组织的直接病理损害; 另外, PFC 具有直接抑制肺内炎性细胞活性, 抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎性细胞因子的表达等作用, 从而阻断了肺组织的进一步继发性损害^[5,6]。

3.5 PLV 对存活时间的影响 实验动物在治疗 3 h 后即停止任何治疗, 从 PLV 组处死动物肺组织标本可知, 此时动物肺内仍存留较大量 PFC 液体未排出, 在无 PEEP、无高浓度氧的情况下, 肺内存留 PFC 是否能发挥其改善气体交换的作用, 目前尚无相关研究。迄今为止, 国内外相关研究有限, PLV 是否可以延长存活时间尚无定论, 这也是 PLV 至今仍未广泛用于临床的原因之一。

本实验结果显示, PLV 组动物存活时间明显低于 CMV 组, 与其在治疗期间各项指标的显著改善不一致。曾有国外文献^[7]报道关于 PLV 治疗后存活时间的动物实验研究, 结果与本研究结果相似。因 PFC 具有稳定的物理、化学特性, 它不会被机体吸收和代谢, 故分析动物死亡的原因并非 PFC 的毒性作用。推测可能有以下几方面原因: (1) 在 PLV 治疗

中, 有 PEEP 存在, 同时又有密度大的 PFC 形成的类似“液性 PEEP”的作用, 造成肺泡腔内较高的正压环境, 当治疗结束时, 突然撤除了 PEEP, 肺泡腔内压力突然减低, 造成肺毛细血管扩张充血, 心血管负荷增大, 呼吸功增加, 肺泡腔渗出增加, 可能加重呼吸衰竭, 导致动物死亡; (2) 治疗中 PEEP 成为高浓度氧从气相向液相扩散的动力, 当治疗结束时撤除了高浓度氧的同时也撤除了 PEEP, 导致 PFC 液体不能很好地氧合, 吸入气中的氧要先溶于 PFC, 再通过肺泡壁进入肺血流, PFC 反而延缓了气体在肺内的扩散, 最终导致呼吸衰竭而死亡; (3) PLV 治疗组因肺内存留较大量 PFC, 同时加之肺损伤所致肺泡腔渗出物多, 可能形成痰栓阻塞气道, 导致动物窒息死亡。实验中曾观察到死亡动物主气管内存在长条形痰栓。

[参考文献]

[1] 董文度, 赵增荣, 张敬华, 等 海水淹溺肺水肿兔模型复制的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1998, 16(2): 113-114

[2] 董文度, 赵增荣, 张敬华, 等 兔海水淹溺肺水肿肺损伤及其机理研究[J]. 中华航海医学杂志, 1998, 5(1): 16-19
Dong WD, Zhao ZR, Zhang MH, et al Study on the lung injury and its mechanism during pulmonary edema after seawater drow ing in rabbit[J]. *Zhonghua H anghai Yixue Zazhi(Chin J N autM ed)*, 1998, 5(1): 16-19.

[3] Gauger PG, Overbeck MC, Koeppe RA, et al Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury[J]. *Surgery*, 1997, 122(2): 313-323

[4] Leach CL, Holm BA, Morin FC III, et al Partial liquid ventilation with L iquV ent increases endogenous surfactant production in premature lambs with respiratory distress syndrome (RSD)[J]. *Pediatr Res*, 1995, 37(Supp1): 220A.

[5] Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, et al L iquid perfluorochemical decrease the *in vitro* production of reactive oxygen species by alveolar macrophages[J]. *Crit CareM ed*, 1995, 23(9): 1533-1539.

[6] Thomassen MJ, Buhrow LT, W iedemann HP. Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages[J]. *Crit CareM ed*, 1997, 25(12): 2045-2047.

[7] Burns MJ, Dickson EW, Sivillotti MLA, et al Enhanced mortality from perfluorocarbon administration in a rat model of kerosene aspiration[J]. *Clin Toxicol*, 1999, 37(7): 855-859.

[8] Sawada S, Khiba S, Itano H, et al Experimental study of partial liquid ventilation in the setting of acute respiratory failure induced by sea water lung lavage in rabbits[J]. *Acta M ed Okayama*, 1998, 52(3): 131-137.

[收稿日期] 2004-01-24 [修回日期] 2004-05-09
[本文编辑] 孙岩