

# 聚糖蛋白 3 在原发性肝癌病理诊断中的意义

## Significance of GPC3 protein in diagnosis of primary liver cancer

方芳<sup>1</sup>, 王红阳<sup>2\*</sup>, 吴秀菊<sup>2</sup>, 周赞<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院实验诊断科, 上海 200438; 2. 东方肝胆外科医院国际合作生物信号转导研究中心)

**[摘要]** **目的:**检测聚糖蛋白 3(glypican-3, GPC3)在原发性肝癌组织中的表达以研究其在病理诊断中的意义。**方法:**应用兔抗人 GPC3 多抗对 270 例石蜡切片组织以及芯片肝癌组织进行免疫组化检测。**结果:**正常肝组织不表达 GPC3 蛋白。肝癌组织中 GPC3 阳性率达到 74.5%(182/244), 肝细胞癌及肝内胆管细胞癌中 GPC3 阳性率分别为 78.2%(176/225)、31.6%(6/19), 有显著性差异( $P < 0.05$ ), 且肝细胞癌中几乎所有癌细胞均呈阳性, 强度较强, 但肝内胆管细胞癌中 GPC3 蛋白分布有限, 强度较弱。GPC3 蛋白在 I-II 级与 III-IV 级、直径  $\leq 3$  cm 与  $> 3$  cm、AFP  $> 20 \mu\text{g/L}$  与 AFP  $\leq 20 \mu\text{g/L}$  HCC 分化组织中的阳性率分别为 82.9%(63/76)及 75.8%(113/149)、75.4%(43/57)及 79.2%(133/168)、77.5%(131/170)及 80.0%(44/55), 均无显著性差异。在 AFP 阴性小肝癌中的阳性率为 71.4%(10/14), 在 23 例复发癌组织中的阳性率高达 91.3%(21/23)。**结论:**GPC3 广泛存在于肝癌组织细胞中, 可作为一种新的肿瘤标志物应用于肝癌的临床病理免疫组化诊断与鉴别诊断。

**[关键词]** 聚糖蛋白 3; 肝肿瘤; 肿瘤标记, 生物学

**[中图分类号]** R 735.7      **[文献标识码]** B      **[文章编号]** 0258-879X(2007)05-0568-03

聚糖蛋白 3 基因 (glypican-3, GPC3) 是 1996 年 Pilia 等<sup>[1]</sup>在研究过度生长综合征时发现的新的蛋白聚糖家族新成员, 其与 1997 年 Lage 等<sup>[2]</sup>从耐受米托蒽醌的胃癌细胞株 EPG85-257R NOV 的 cDNA 文库中克隆的米托蒽醌抗性相关基因 (mitoxantrone-resistant, MXR7) 序列相同, 两者为同一物质。研究发现该基因大量表达于胎盘以及胎儿肝脏、肺脏和肾脏, 同时 GPC3 mRNA 在肝癌组织中高表达, 表明 GPC3 基因与肝癌的发生发展有密切关系, 是一个潜在的具有重要临床应用价值的新的肝癌标志物<sup>[3-6]</sup>。为此, 我们检测了 GPC3 在原发性肝癌组织中的表达以研究其在原发性肝癌病理诊断中的意义。

### 1 材料和方法

1.1 材料与主要试剂 共检测 270 例石蜡切片组织以及芯片肝癌组织。原发性肝癌组织来源于东方肝胆外科医院手术切除标本, 放入甲醛固定液中固定; 肝癌组织芯片由东方肝胆外科研究所王一教授惠赠; 兔抗 GPC3 多克隆抗体由本室自制; HRP 标记羊抗兔 IgG 购自 Pharmacia 公司。

1.2 免疫组化法检测人组织中 GPC3 蛋白的表达 将组织石蜡切片及组织芯片置于 60℃ 烤箱中, 过夜; 常规脱蜡至水 (二甲苯 + 不同梯度乙醇); 用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-甲醇去除内源性过氧化物酶, 室温 20 min, 用蒸馏水洗 3 次, 每次 5 min; 抗原修复: 切片放入 0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液中, 煮沸 5 min, 然后冷却 10 min, 再煮沸 5 min, 自然冷却至室温, 用蒸馏水洗 3 次, 每次 5 min; 1% BSA 封闭液封闭切片, 37℃ 30 min; 甩去封闭液, 加抗体工作液 (1 : 100), 将切片放入湿盒中, 4℃, 孵育 16~18 h; 取出湿盒, 室温放置 15 min, 用 0.01 mol/L PBS 洗 4 次, 每次 5 min; 加羊抗兔酶标二抗工作液 (1 : 200), 37℃ 孵育 45 min, 用 0.01 mol/L PBS 洗 4 次, 每次 5 min; 用 DAB 显色剂显色 2 min, 显微镜下观察, 用蒸馏水洗涤终止显色反应, 苏木精复染 30 s, 蒸馏水洗涤; 脱水透明,

中性树脂封片。

1.3 统计学处理 采用 Statistical Analysis System 8.2 (SAS Inc, Raleigh, North Carolina) 行  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

2.1 肝组织中 GPC3 蛋白的表达 为了正确判断染色结果, 本实验设置了缓冲液替代一抗所做的空白对照以及免疫前血清所做的替代对照。图 1 示正常肝组织中的阴性结果及肝癌组织、癌旁组织 GPC3 蛋白表达的阴性及阳性结果。阳性的深棕色颗粒分布在肝细胞胞质及胞膜, 而肝细胞癌组织中的成纤维细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞均呈阴性; 图 2 示芯片肝癌组织中 GPC3 的阴性及阳性结果。

肝癌组织中 GPC3 蛋白表达有如下特点: (1) 在肝细胞癌中 GPC3 蛋白分布广泛, 几乎所有癌细胞均呈阳性, 强度较强, 但在肝内胆管细胞癌中 GPC3 蛋白分布局限, 或零散分布, 强度较弱。(2) 多数癌组织表达 GPC3 蛋白而癌旁组织不表达, 个别为癌组织不表达 GPC3 蛋白而癌旁组织表达。多数癌组织 GPC3 蛋白表达强度大于癌旁组织, 少数相反。(3) 癌组织及癌旁组织 GPC3 蛋白的表达有所不同: 癌组织中阳性细胞中的 GPC3 蛋白分布较均匀; 癌旁组织的阳性细胞多分布在近癌细胞特别是近包膜处, 而多数远离癌细胞处的癌旁组织细胞呈阴性。个别病例整个癌旁组织细胞均呈阳性表现。(4) 在癌内及癌旁内癌栓中也有 GPC3 蛋白表达阳性的细胞。

**[基金项目]** 国家科技攻关计划 (2002BA711 A02-3). Supported by National Science and Technology Attack Plan (2002BA711 A02-3).

**[作者简介]** 方芳, 博士, 讲师、主治医师。

E-mail: fangfang196909@163.com

\* Corresponding author. E-mail: hywangk@online.sh.cn

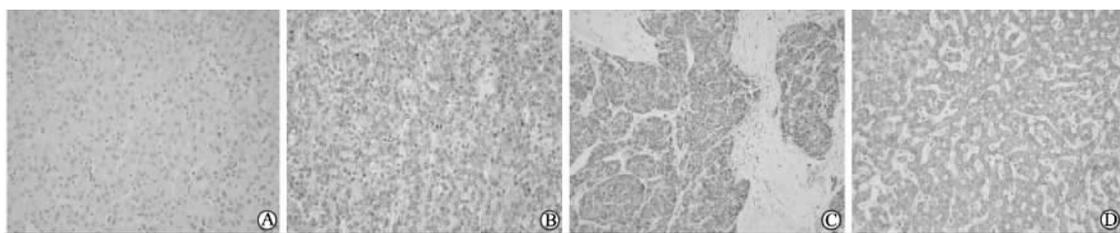


图1 正常肝、肝细胞癌及癌旁组织 GPC3 免疫组化结果( $\times 200$ )

A: 正常肝组织——阴性; B: HCC 癌组织——阴性; C: HCC 癌组织——阳性; D: HCC 癌旁组织——阳性

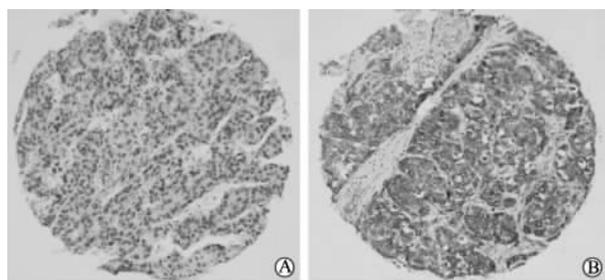


图2 组织芯片示肝细胞癌 GPC3 免疫组化结果( $\times 200$ )

A: 阴性; B: 阳性

2.2 各种组织标本中 GPC3 蛋白的表达 270 例石蜡切片组织以及芯片肝癌组织中, 7 例肝血管瘤旁正常肝组织 GPC3 均阴性, 原发性肝癌中 GPC3 阳性率为 74.5% (182/244), 其中根据其病理类型分为肝细胞癌 225 例, 有 176 例 GPC3 阳性, 占 78.2%, 肝内胆管细胞癌 19 例, 有 6 例 GPC3 阳性, 占 31.6%, 两种病理类型的肝癌组织 GPC3 蛋白阳性率有显著差异 ( $P < 0.05$ )。GPC3 蛋白在肝癌复发病例中的比例高达 91.3% (21/23), 该组病例对应的原发癌的 GPC3 阳性率为 87.0%。另外, 在其他类型的癌症组织中也偶见 GPC3 蛋白的表达, 如胆囊癌为 11.1% (1/9)。

2.3 肝细胞癌中 GPC3 蛋白的表达及其与癌细胞分化程度分级、肿瘤直径、AFP 的关系 在研究的 225 例肝细胞癌标本中, I-II 级及 III-IV 级标本分别有 76 例和 149 例, 血清 AFP 阳性率分别为 64.5% (49/76) 及 81.2% (121/149), GPC3 阳性率分别为 82.9% (63/76) 及 75.8% (113/149), 在 I-II 级及 III-IV 级标本中的血清 AFP 阳性率有显著差异 ( $P < 0.05$ ), 但 GPC3 阳性率差异不显著。

直径  $\leq 3$  cm 的小肝癌标本及  $> 3$  cm 的标本分别有 57 例和 168 例, 血清 AFP 阳性率分别为 75.4% (43/57) 及 75.6% (127/168), GPC3 阳性率分别为 75.4% (43/57) 及 79.2% (133/168), 在直径  $\leq 3$  cm 的小肝癌标本及  $> 3$  cm 的标本中的血清 AFP 阳性率及 GPC3 阳性率差异均不显著。

以  $\text{AFP} > 20 \mu\text{g/L}$  为肝癌诊断的界值,  $\text{AFP} > 20 \mu\text{g/L}$  及  $\text{AFP} \leq 20 \mu\text{g/L}$  的标本分别有 170 例和 55 例, 即 AFP 的阳性率为 75.6% (170/225), 在 AFP 阳性及阴性标本中 GPC3 阳性率分别为 77.5% (131/170) 及 80.0% (44/55), 比较  $\text{AFP} > 20 \mu\text{g/L}$  及  $\text{AFP} \leq 20 \mu\text{g/L}$  的标本中的 GPC3 阳性率差异不显著。在 14 例  $\text{AFP} \leq 20 \mu\text{g/L}$  的直径  $\leq 3$  cm 小肝癌中, 有 10 例组织 GPC3 阳性, 占 71.4%。血清 AFP 阳性

率 (170/225, 76%) 及组织 GPC3 阳性 (175/225, 77.8%) 在 HCC 中无差异。

### 3 讨论

现有的国外文献已有报道<sup>[7-9]</sup>, 在肝癌组织中, 应用免疫组织化学技术检测到 GPC3 蛋白的检出率超过 70%。由于例数不多, 无法细分, 故有待进一步的验证。

在本研究中, 通过对 244 例肝癌组织标本进行检测, 我们发现: GPC3 蛋白广泛存在于肝癌组织细胞中, 阳性率为 74.5% (182/244), 主要分布于肝细胞胞质。将 244 例肝癌病例根据其病理类型进行了细分, 结果显示: 在原发性肝癌不同的病理类型中 GPC3 蛋白表达也有显著差别, 肝细胞癌中 GPC3 阳性占 78.2%, 肝内胆管细胞癌中仅为 31.6%; 在肝细胞癌中几乎所有癌细胞均呈阳性, 强度较强, 但肝内胆管细胞癌中 GPC3 蛋白分布有限, 强度较弱。另外, 在 225 例肝细胞癌中, 分化较好的 I-II 级与分化较差的 III-IV 级肝细胞癌病例组织标本中 GPC3 阳性率分别为 82.9% (63/76) 及 75.8% (113/149)、直径  $\leq 3$  cm 与  $> 3$  cm 的肝细胞癌组织中 GPC3 阳性率分别为 75.4% (43/57) 及 79.2% (133/168)、 $\text{AFP} > 20 \mu\text{g/L}$  与  $\text{AFP} \leq 20 \mu\text{g/L}$  肝细胞癌组织标本中的 GPC3 阳性率分别为 77.5% (131/170) 及 80.0% (44/55), 差异均不显著, 即 GPC3 蛋白与肝细胞癌组织分级、肿瘤大小及有无分泌 AFP 无关, 但是我们也看到, 它在 I-II 级分化组织标本及直径  $\leq 3$  cm 的小肝癌组织标本中的阳性率分别达到 82.9%、75.4%, 提示 GPC3 蛋白可能用于肝细胞癌早期诊断。此外, 与肝细胞癌中血清 AFP 阳性率相比, 组织 GPC3 阳性率与之无差别 (77.8% vs 76%), 但在  $\text{AFP} \leq 20 \mu\text{g/L}$  的肝细胞癌中, GPC3 阳性率可达 80.0%, 特别是 AFP 阴性的小肝癌中 GPC3 阳性占 71.4%, 这些均提示 GPC3 蛋白广泛存在于肝癌组织细胞中, 可作为一种新的肿瘤标志物应用于肝癌的临床病理免疫组化诊断与鉴别诊断, 同时, 现有的研究也发现, 尽管 GPC3 蛋白不像 AFP 为分泌蛋白而容易在血清中检测到, 但也可以某种形式入血, 因此, 血清中 GPC3 蛋白的检测应用前景广阔<sup>[10-12]</sup>, 我们所进行的研究也为进一步进行血清中该指标的检测评价提供了良好的组织学基础。

此外, 研究还发现多数肝癌组织标本呈现 GPC3 蛋白由远离癌细胞处的癌旁组织细胞阴性到近癌细胞处癌旁组织阳性, 再到癌组织细胞的强阳性表达这样一个规律。这种现象是否预示 GPC3 与肝癌的发生、进展及转移有某种关系

呢?另外,我们还研究了23例肝癌复发的病例,发现原发癌的GPC3阳性率为87.0%,复发癌组织的GPC3阳性率高达91.3%,是否存在GPC3阳性与肝癌复发两者之间的某种关联也有待于深入的研究。再有,尽管在肺癌、胃癌等癌中未发现GPC3蛋白,但在另一些类型癌症如胆囊癌、肠癌中也发现GPC3蛋白阳性,提示肝癌细胞可能并不是一个惟一表达GPC3蛋白的癌组织细胞。GPC3蛋白的表达与癌症的发生发展有无关,何为因果等问题的探索将为我们最终认识癌症提供有用的帮助。

[参考文献]

[1] Pilia G, Hughes-Benzie R M, Mackenzie A, et al. Mutation in GPC3, a glypican gene, cause the Simpon-Golabi-Behmel overgrowth syndrome[J]. Nat Genet, 1996, 12:241-247.  
 [2] Lage L, Dietal M. Cloning and characterization of human cDNA encoding a protein with high homology to rat intestinal development protein OCI-5[J]. Gene, 1997, 188:151-156.  
 [3] Hsu H C, Cheng W, Lai P L. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: Biological significance and temorospatial distribution[J]. Cancer Res, 1997, 57:5179-5184.  
 [4] 周学平,王红阳,杨广顺,等.米托蒽醌抗性基因在人肝癌组织中的表达[J].中华外科杂志,1999,37:171-173.  
 [5] 周学平,王红阳,杨文顺,等. MXR7基因的克隆及其在正常和肿瘤组织中的表达[J].中华实验外科杂志,1999,16:144-146.

[6] Zhu Z W, Friess H, Wang L, et al. Enhanced glypican-3 expression differentiates the majority of hepatocellular carcinomas from benign hepatic disorders[J]. Gut, 2001, 48:558-562.  
 [7] Capurro M, Waniless I R, Sherman M, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2003, 125:89-97.  
 [8] Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, et al. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30:1405-1411.  
 [9] Wang X Y, Degos F, Dubosi S, et al. Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas[J]. Hum Pathol, 2006, 37:1435-1441.  
 [10] Hippo Y, Watanabe K, Watanabe K, et al. Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2004, 64:2418-2423.  
 [11] Capurro M, Filmus J. Glypican-3 as a serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2005, 65: 372-373.  
 [12] Nakatsura T, Nishimura Y. Usefulness of the novel oncofetal antigen glypican-3 for diagnosis of hepatocellular carcinoma and melanoma[J]. Bio Drugs, 2005, 19:71-77.

[收稿日期] 2006-12-20 [修回日期] 2007-03-30  
 [本文编辑] 曹静

• 短篇论著 •

## 低潮气量机械通气复合呼气末正压对脓毒症患者术中肺氧合的影响

### Effect of low tidal volume ventilation plus positive end-expiratory pressure on pulmonary oxygenation in septic patients during operation

蒋京京,袁红斌\*,孙彭龄,石学银

(第二军医大学长征医院麻醉科,上海 200003)

[摘要] 目的:观察低潮气量机械通气复合呼气末正压(PEEP)对脓毒症患者术中肺氧合及呼吸力学的影响。方法:32例有脓毒症体征的急诊手术患者,随机分为2组:低潮气量复合呼气末正压组(L组,潮气量(V<sub>T</sub>)6~7 ml/kg+PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, n=16);传统潮气量组(T组, V<sub>T</sub> 10 ml/kg, n=16)。全麻后行间歇正压通气(IPPV),分别于麻醉前、通气30 min、通气60 min、手术结束时、术后30 min各时间点记录血流动力学、气道压力及动脉血气分析值。结果:与L组比较,T组在机械通气后期,气道压力有明显增高(P<0.05),肺氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)明显降低(P<0.05),肺泡-动脉血氧分压差(A-aDO<sub>2</sub>)明显增加(P<0.05);术后30 min两组间A-aDO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>差异更为显著(P<0.01)。结论:脓毒症患者术中给予低潮气量机械通气复合呼气末正压有助于改善肺氧合,可避免肺损伤加重。

[关键词] 低潮气量机械通气;呼气末正压;脓毒症;肺氧合

[中图分类号] R 614 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)05-0570-03

脓毒症(sepsis)是烧伤、创伤、感染等临床急危重症患者的严重并发症,是引起急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的主要病因<sup>[1]</sup>。全身麻醉时,不恰当的机械通气方式会引起和加重肺损伤。低潮气量(low tidal volume, LTV)机械通气作为一种肺保护性通气策略,近年来正逐步应用于临床。本研究拟通过观察全身麻醉时低潮气量通气复合呼气末正压(PEEP)对脓毒症患者肺氧合指数及气道压力的影响,探讨这一方法的临床应用价值。

#### 1 资料和方法

1.1 一般资料 我院2005年10月至2006年8月急诊手术患者32例,所有入选患者术前均有体温>38℃,外周血白细胞计数>12.0×10<sup>9</sup>/L,呼吸频率(RR)>20次/min,心率

[作者简介] 蒋京京,硕士,主治医师. E-mail: jji1@netease.com

\* Corresponding author. E-mail: yuan-hongb@sina.com

(HR) > 90 次/min 等脓毒症体征, 手术原因主要为急性消化道穿孔、肠梗阻等。将患者随机分为 2 组, 每组 16 例, L 组: 潮气量 ( $V_T$ ) 6~7 ml/kg + PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O (1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa); T 组:  $V_T$  10 ml/kg, 不设 PEEP。

1.2 麻醉方法 患者入手术室后监测心电图 (ECG)、HR、脉搏血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>), 局麻下行桡动脉穿刺, 建立有创动脉压 (ABP) 监测, 并测动脉血气。以咪达唑仑 0.05 mg/kg、芬太尼 2 μg/kg、普鲁泊福 1.0~1.5 mg/kg、阿曲库铵 0.8~1.0 mg/kg 行麻醉诱导和气管插管, 1%~2% 异氟烷、芬太尼、阿曲库铵维持麻醉。气管插管后进行间歇正压通气 (IPPV), 按分组设定  $V_T$ , 氧流量 1.5 L/min, 吸入氧浓度 100%, RR 参考呼气末二氧化碳分压 (P<sub>ET</sub> CO<sub>2</sub>) 40~50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 进行设置, 呼吸比 (I : E) 为 1 : 2。麻醉后行右侧颈内静脉穿刺置管, 监测中心静脉压 (CVP)。

1.3 观察指标 术中用 Primus 麻醉机 (Dräger 公司, 德国) 行 IPPV 并监测  $V_T$ 、P<sub>ET</sub> CO<sub>2</sub>、气道峰压 (P<sub>peak</sub>)、平台压 (P<sub>plat</sub>)、RR, Stat profile M 型血气分析仪测动脉血气, Philips MP60 (美国) 监测 ABP、CVP、ECG、SpO<sub>2</sub>。分别于麻醉前 (T<sub>0</sub>)、机械通气 30 min (T<sub>1</sub>)、机械通气 60 min (T<sub>2</sub>)、手术结束前即刻 (T<sub>3</sub>)、术后 30 min (T<sub>4</sub>) 5 个时间点采集上述监测数据并记录。根据血气分析值计算肺氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、肺泡-动脉血氧分压差 (A-aDO<sub>2</sub>)。

1.4 统计学处理 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 11.0 软件, 组间、组内比较均采用 *t* 检验。

## 2 结果

2.1 一般资料的比较 两组患者在年龄、体质量、体温、白细胞计数、性别比和机械通气时间等方面均无显著差异, 见表 1。

表 1 一般资料的比较

(*n* = 16,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	体质量(m <sub>B</sub> /kg)	性别比(男/女)	体温(t/°C)	SpO <sub>2</sub> (%)	白细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	机械通气时间(t/min)
L 组	56.5 ± 10.6	59.6 ± 12.1	9/7	38.4 ± 0.3	91.2 ± 2.5	16.13 ± 1.91	153.3 ± 30.6
T 组	53.1 ± 11.3	57.7 ± 11.5	10/6	38.3 ± 0.3	90.9 ± 2.2	15.60 ± 3.15	150.7 ± 36.2

SpO<sub>2</sub>: 脉搏血氧饱和度

2.2 血流动力学指标的比较 两组间各时间点的 HR、平均动脉压 (MAP) 和 CVP 未见显著差异, L 组在 T<sub>4</sub> 时的 MAP

高于 T<sub>0</sub> (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 血流动力学指标的比较

(*n* = 16,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
HR(f/min <sup>-1</sup> )	L 组	106.6 ± 13.1	98.2 ± 11.0	96.6 ± 12.3	93.7 ± 10.3	98.8 ± 12.2
	T 组	103.8 ± 11.2	94.9 ± 11.6	95.1 ± 11.1	97.4 ± 12.0	102.3 ± 13.6
MAP(p/mmHg)	L 组	71.4 ± 5.8	73.7 ± 4.3	72.3 ± 5.4	74.4 ± 6.0	75.1 ± 5.5*
	T 组	72.6 ± 7.0	73.2 ± 4.9	74.1 ± 6.1	73.5 ± 5.2	74.5 ± 6.7
CVP(p/cmH <sub>2</sub> O)	L 组	9.5 ± 1.5	9.6 ± 1.1	9.6 ± 1.4	9.3 ± 1.3	9.5 ± 1.3
	T 组	9.3 ± 1.7	9.4 ± 1.2	9.6 ± 1.9	9.4 ± 1.6	9.3 ± 2.0

HR: 心率; MAP: 平均动脉压; CVP: 中心静脉压; T<sub>0</sub>: 麻醉前; T<sub>1</sub>: 机械通气 30 min; T<sub>2</sub>: 机械通气 60 min; T<sub>3</sub>: 手术结束前即刻; T<sub>4</sub>: 术后 30 min; CVP (T<sub>0</sub>) 为麻醉后颈内静脉穿刺完成时测得值; 1 mmHg = 0.133 kPa; 1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa; \* *P* < 0.05 与 L 组 T<sub>0</sub> 比较

2.3 呼吸力学与血气参数的比较 2 组间在麻醉前 (T<sub>0</sub>) 的血气参数、SpO<sub>2</sub> 无显著差异, 在 T<sub>3</sub> 时 PaO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、P<sub>peak</sub>、P<sub>plat</sub> 有显著差异 (*P* < 0.05), 在 T<sub>4</sub> 时 PaO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 差异更为显著 (*P* < 0.01)。见表 3。

## 3 讨论

传统的麻醉通气模式习惯采用较大潮气量 IPPV ( $V_T$  10 ml/kg), 以求保证充分的氧供, 但容易引起呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI), 尤其在手术时间长和 (或) 已存在肺损伤的患者<sup>[2]</sup>。与传统潮气量相比, LTV 能有效减少肺部炎性细胞因子 (TNF-α、IL-6 等) 的产生, 减轻肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤, 改善预后, 甚至可降低

ARDS 患者死亡率达 22%, 目前在 ALI/ARDS 患者的通气治疗中越来越受重视<sup>[3-5]</sup>。动物实验亦表明, 脓毒症时大潮气量通气可明显加重肺部炎症反应和损伤, 增加死亡率, 而低潮气量 ( $V_T$  = 6 ml/kg) 复合 PEEP 有助于减轻肺水肿, 提高存活率<sup>[6-7]</sup>。A-aDO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 是临床常用的肺氧合监测指标, 可用来反映肺损伤的程度<sup>[8]</sup>。在吸入气氧浓度相同的情况下, A-aDO<sub>2</sub> 增大、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 下降均表示氧弥散能力下降, 肺的氧合功能受到损害, 往往提示有肺间质水肿发生。本研究中 2 组患者在机械通气 1 h 后, L 组的 A-aDO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 要明显优于 T 组 (*P* < 0.05), 表明低潮气量有助于减轻肺损伤, 改善肺氧合。T 组在机械通气后期 P<sub>peak</sub> 和 P<sub>plat</sub> 都出现了增高 (*P* < 0.05), 在术后 30 min (T<sub>4</sub>) 时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 明

显低于术前( $P < 0.05$ )和L组( $P < 0.01$ ),表明肺的氧合功能出现了下降,存在肺损伤进一步加重。而L组术后的PaO<sub>2</sub>、

A-aDO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>均优于术前( $P < 0.05$ ),表明肺的氧合功能得到了一定程度的改善。

表3 血气参数和气道压力的比较

( $n = 16, \bar{x} \pm s$ )

指标	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
pH	L组	7.23±0.07	7.34±0.05*	7.35±0.06	7.36±0.07	7.36±0.06
	T组	7.24±0.06	7.35±0.06*	7.34±0.04	7.36±0.05	7.35±0.07
PaO <sub>2</sub> (p/mmHg)	L组	63.6 ± 3.5	345.0 ± 35.4	365.5 ± 34.2	371.7 ± 30.3	65.8 ± 3.4*
	T组	63.3 ± 3.7	361.0 ± 49.3	351.3 ± 50.4	342.4 ± 45.3 <sup>△</sup>	61.0 ± 3.7* <sup>△△</sup>
A-aDO <sub>2</sub> (p/mmHg)	L组	36.4 ± 3.5	317.0 ± 35.4	296.5 ± 34.2	290.3 ± 30.3	34.2 ± 3.4*
	T组	36.7 ± 3.7	301.0 ± 49.3	310.7 ± 50.4	319.6 ± 45.3 <sup>△</sup>	39.0 ± 3.7* <sup>△△</sup>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	L组	302.9 ± 16.6	345.0 ± 35.4	365.5 ± 34.2	371.7 ± 30.3	313.3 ± 16.2*
	T组	301.4 ± 17.6	361.0 ± 49.3	351.3 ± 50.4	342.4 ± 45.3 <sup>△</sup>	290.5 ± 17.6* <sup>△△</sup>
P <sub>peak</sub> (p/cmH <sub>2</sub> O)	L组	-	17.7 ± 3.9	18.0 ± 3.3	17.9 ± 3.0	-
	T组	-	18.2 ± 3.6	18.6 ± 2.9	19.7 ± 3.8* <sup>△</sup>	-
P <sub>plat</sub> (p/cmH <sub>2</sub> O)	L组	-	16.2 ± 3.0	16.7 ± 2.6	16.6 ± 2.8	-
	T组	-	16.6 ± 3.3	17.2 ± 3.1	18.4 ± 3.3* <sup>△</sup>	-

PaO<sub>2</sub>:动脉血氧分压; A-aDO<sub>2</sub>:肺泡-动脉血氧分压差; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:肺氧合指数; P<sub>peak</sub>:气道峰压; P<sub>plat</sub>:平台压; T<sub>0</sub>:麻醉前; T<sub>1</sub>:机械通气 30 min; T<sub>2</sub>:机械通气 60 min; T<sub>3</sub>:手术结束前即刻; T<sub>4</sub>:术后 30 min; \* $P < 0.05$  与组内 T<sub>0</sub>比较; <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.01$  与 L 组比较

由于单纯使用低潮气量容易发生肺不张,增加肺内分流,反而会引发和加重低氧血症,对患者不利<sup>[9]</sup>,所以本研究中没有设立单纯低潮气量组。临床上 LTV 通常与 PEEP 结合使用,以相互取长补短,避免造成肺不张或气压伤。PEEP 可增加肺功能残气量和气体交换面积,纠正通气/血流比失调,从而改善氧合;并能使肺泡保持开放状态,避免肺泡随呼吸节律反复塌陷、开放造成剪切伤<sup>[10]</sup>。全麻时给予 10 cmH<sub>2</sub>O 的 PEEP 能有效预防肺不张的发生,即便是 5 cmH<sub>2</sub>O 的 PEEP 也能明显减少细菌移位,减轻 VILI,对肺有保护作用,且不会对血流动力学造成不良影响<sup>[11-12]</sup>。本研究结果亦表明 5 cmH<sub>2</sub>O 的 PEEP 并不会使 CVP 增高,两组术中的血流动力学指标未见显著差异。虽然 L 组在 T<sub>4</sub> 时的 MAP 高于 T<sub>0</sub> ( $P < 0.05$ ),但未见有何特定的临床意义。

脓毒症患者术中接受不恰当的机械通气会加重其肺损伤,本研究结果表明,与传统潮气量机械通气相比,术中采用 LTV+PEEP 通气有助于改善肺氧合,可有效避免肺损伤的进一步加重,有利于脓毒症患者的肺保护。

[参考文献]

[1] Fein A M, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock[J]. Crit Care Clin, 2000, 16: 289-317.  
 [2] Ricard J D, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2002, 8: 12-20.  
 [3] Parsons P E, Eisner M D, Thompson B T, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2005, 33: 1-6.  
 [4] Frank J A, Gutierrez J A, Jones K D, et al. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 242-249.

[5] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342: 1301-1308.  
 [6] Herrera M T, Toledo C, Valladares F, et al. Positive end-expiratory pressure modulates local and systemic inflammatory responses in a sepsis-induced lung injury model[J]. Intens Care Med, 2003, 29: 1345-1353.  
 [7] Su F, Nguyen N D, Creteur J, et al. Use of low tidal volume in septic shock may decrease severity of subsequent acute lung injury[J]. Shock, 2004, 22: 145-150.  
 [8] Offner P J, Moore E E. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation; the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio[J]. J Trauma, 2003, 55: 285-289.  
 [9] Johannigman J A, Miller S L, Davis B R, et al. Influence of low tidal volumes on gas exchange in acute respiratory distress syndrome and the role of recruitment maneuvers[J]. J Trauma, 2003, 54: 320-325.  
 [10] Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 137: 1159-1164.  
 [11] Neumann P, Rothen H U, Berglund J E, et al. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1999, 43: 295-301.  
 [12] Charles P E, Martin L, Etienne M, et al. Influence of positive end-expiratory pressure(PEEP) on histopathological and bacteriological aspects of pneumonia during low tidal volume mechanical ventilation[J]. Intens Care Med, 2004, 30: 2263-2270.

[收稿日期] 2006-11-22 [修回日期] 2007-03-06  
 [本文编辑] 贾泽军