

两种 PFC 给药方式治疗 ALI 时血流动力学及病理积分的变化

彭雪梅¹, 刘慧慧¹, 李雅兰¹, 王仲红¹, 王华东²

(1. 暨南大学附属第一医院 麻醉科, 广东 广州 510630; 2. 暨南大学医学院 病理生理教研室, 广东 广州 510632)

[摘要] 目的: 探讨两种氟碳(perfluorocarbon, PFC)给药方式治疗急性肺损伤时血流动力学及组织病理积分的变化。方法: 采用肺灌洗诱导急性肺损伤(acute lung injury, ALI)后, 动物分3组: ①雾化吸入 PFC(inhalation with aerosolized perfluorocarbon group, IAP)组; ②部分液体通气(partial liquid ventilation group, PLV)组; ③传统的机械通气(conventional mechanical ventilation group, CV)组。分别在 ALI 前、ALI 及 ALI 后 1、2、3、4 h 7 个时段观察心率(HR)、平均动脉压(MAP)、呼吸末二氧化碳分压(PetCO₂)、pH、动脉氧分压(PaO₂)、肺泡动脉氧压差(AaDO₂)等血流动力学指标的变化, 实验结束后取肺组织做病理积分统计。结果: 肺灌洗后 3 组动物 PO₂ 显著降低、AaDO₂ 显著升高, 两组 PFC 治疗干预后 PaO₂ 升高、AaDO₂ 显著降低, 与 CV 组比较具有统计学差异($P < 0.05$), 且 IAP 组 2 h 后各时段与 PLV 组相应时段比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。病理学积分显示 IAP 组与 PLV、CV 两组比较均具有统计学差异($P < 0.05$)。结论: 两种 PFC 给药方式下都具有改善肺氧合的作用, 但随着时间的推移, 雾化吸入组的效果更好, 病理改变也最少。

[关键词] 雾化吸入; 部分液体通气; 氟碳; 急性肺损伤

[中图分类号] R363; R655.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-9965(2009)04-0429-05

The changes of hemodynamics and pathological score under two delivery methods of PFC on acute lung injury

PENG Xue-mei¹, LIU Hui-hui¹, LI Ya-lan¹, WANG Zhong-hong¹, WANG Hua-dong²

(1. Department of Anaesthesia, the First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China;

2. Department of Pathophysiology, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[Abstract] **Aim:** To Explore the changes of hemodynamics and pathological score under two delivery methods of PFC in acute lung injury. **Methods:** After induction of acute lung injury by saline lavage, the animals were assigned randomly to 3 groups: ①The group of IAP(inhalation with aerosolized perfluorocarbon); ②The group of PLV(Partial liquid ventilation); ③The group of CV(conventional mechanical ventilation). Record the changes of hemodynamics(HR, MAP, PetCO₂, pH, PaO₂, AaDO₂) at seven points of time during PLV and histological sections taken from different parts of lung to get the pathological score. **Results:** The PaO₂ significantly improved, AaDO₂ significantly decreased in two groups(IAP, PLV) after treatment compared with CV group($P < 0.05$). The PaO₂ significantly improved, AaDO₂ significantly decreased between IAP group and PLV group after two hours with PFC treatment($P < 0.05$).

[收稿日期] 2009-03-03

[基金项目] 2007年广东省科技计划项目(2007B031402008); 2006年广东省中医药管理局(1060108)

[作者简介] 彭雪梅(1969-), 女, 副教授, 副主任医师, 研究方向: 临床麻醉-器官保护. E-mail: tybchen@jnu.edu.cn

The pathological score significantly decreased in IAP group compared with PLV group and CV group. ($P < 0.05$). **Conclusion:** Two delivery methods of PFC all had a role of improving oxygenation, but with the passage of time, the best effect is in inhalation group, with least pathological score.

[Key words] inhalation; perfluorocarbon; acute lung injury; partial liquid ventilation

以氟碳(perfluorocarbons, PFC)为媒介的部分液体通气(partial liquid ventilation, PLV)具有提高氧合,改善肺通气的功效^[1-3]。根据PFC具有蒸发的物理特性,目前提出的一种新的通气方式,即PFC雾化吸入的通气方式^[4-6]。本研究拟比较不同形态的PFC通气方式下治疗急性肺损伤(ALI)的血流动力学及组织病理的改变。

1 资料与方法

1.1 动物及麻醉方法

成年健康家猪24只,平均体质量(25 ± 5) kg。动物肌注氯胺酮 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后开放耳缘静脉,静注力月西 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及氯胺酮 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后仰卧位气管切开,置入7.0号气管导管,机械控制通气(740呼吸机,美国),呼吸参数为吸入氧体积分数(inspiratory fractional oxygen concentration, Fi O_2)为1.0,潮气量(tidal volume, TV)为 $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,呼吸频率(respiratory rate, RR)为 $40 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,吸-呼比(I:E)为1:2,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)为 $4 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。在实验过程中动物持续输注糖盐混合液(质量分数为0.45%氯化钠,质量分数为5%葡萄糖)。颈动脉分别置入留置针以取动脉标本行血气分析(ABL520血气分析仪,丹麦)。持续静注质量分数2.5%硫苯妥钠 $0.4 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}$ 及间断给予静注阿曲库铵 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 维持麻醉。持续测量食道温度,并维持体温恒定于 37°C 。从呼吸机采集各呼吸参数值,心电监护(Solar 8000, GE, 美国)持续监测心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),呼吸末二氧化碳分压(end tidal CO_2 pressure, PetCO_2)并记录。实验结束后深麻醉下处死动物。

1.2 动物模型的制备

肺灌洗诱导的急性肺损伤动物模型的制备参照Lachmann^[4]所描述的方法,将动物置于头高脚低位,气管内灌入 37°C 生理盐水($20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),停留数秒后置手术床于脚高头低位,利用重力放出肺

内生理盐水,可以反复多次灌洗,5 min后行血气分析,直到动脉氧分压(arterial oxygen tension, PaO_2)低于 100 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)并维持1 h,为ALI动物模型。

1.3 实验分组

ALI后24只动物随机分为三组,每组8例。所有动物维持上述呼吸参数。分组如下:①雾化吸入组 动物于ALI后,置实验动物于头高脚低位,将PFC(FC77, 3M公司)从气管导管入口雾化吸入,并设定吸气相雾化吸入,剂量为 $10 \text{ mL} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}$,接入方式为:美国760呼吸机雾化发生器直接导入气管插管内吸入;②部分液体通气组 动物于ALI后依靠重力作用将PFC从气管导管入口直接灌入,首量为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,以后按 $10 \text{ mL} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}$ 灌入以弥补蒸发损失;③对照组 动物于ALI后不给与其他的治疗措施。各组均持续行机械通气4 h,且每隔半小时记录上述各数据并采集动脉标本行血气分析,主要包括动脉氧分压(arterial oxygen tension, PaO_2)、动脉二氧化碳分压(arterial carbon dioxide tension, PaCO_2)、肺泡动脉氧压差(alveolar-arterial oxygen gradient, AaDO_2)。

1.4 组织标本的处理

组织标本采自双侧肺组织,分别取自左、右肺上、下叶相应的腹侧、背侧,共8个部位,用质量分数10%甲醛溶液固定,常规石蜡包埋切片,HE染色。对3组切片盲法阅读,每个动物肺按不同位置左(leftside)、右(rightside)×前(forside)、后(backside)×上(upside)、下(downside)共8块肺组织,观察6项指标:①透明膜;②充血;③间质水肿;④肺泡间出血;⑤肺泡间水肿;⑥中性粒细胞聚集。根据正常、轻、中、重评1、2、3、4分^[5]。

1.5 统计学处理

所有数据均以SPSS 10.0统计软件包进行统计,组间各参数以 t -检验进行统计学分析,组内检验以单因素方差分析进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为具显著性差异。肺内上、下叶的比较采用方差分析

及两两比较。

2 实验结果

2.1 各组血液动力学、血气参数改变的比较

肺灌洗后 3 组动物 PaO_2 显著降低,两 PFC 组治疗干预后 PaO_2 均升高,各时段变化与 ALI 比较具有统计学差异($P < 0.05$),并显著高于 CV 组($P < 0.05$);肺灌洗后肺泡动脉氧压差(AaDO_2)显著升高,两 PFC 组治疗干预后 AaDO_2 进行性的降低,其各时段与 ALI 比较具有统计学差异($P < 0.05$),并

显著低于 CV 组($P < 0.05$)。(注: AaDO_2 值分越低,表明心肺氧合越好)见表 1。

在 ALI 2 h 后,IAP 组各时段 PaO_2 升高与 PLV 组相应时段比较具有统计学差异($P < 0.05$),IAP 组各时段 AaDO_2 降低与 PLV 组相应时段比较具有统计学差异($P < 0.05$)。

HR、MAP、 PetCO_2 及 pH 肺灌洗后各组动物间比较无显著性差异($P > 0.05$),各组内 ALI 后各时段与 ALI 比较没有统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 各组血流动力学及血气的数据⁴⁾ ($\bar{x} \pm s$)

时段	HR/(次·min ⁻¹)			P(MAP)/mmHg			pH 值		
	IAP	PLV	CV	IAP	PLV	CV	IAP	PLV	CV
基础值	245.0±36.1	248.1±30.1	241.8±34.5	91.8±9.2	81.8±12.3	87.8±13.7	7.38±0.09	7.37±0.08	7.37±0.04
盥洗后	178.4±25.0	164.1±13.4	183.3±15.5	85.3±8.2	80.9±13.4	83.5±7.5	7.33±0.08	7.37±0.05	7.33±0.04
ALI	174.6±21.1	173.9±14.9	184.9±15.8	71.6±14.8	82.9±15.7	73.4±14.2	7.35±0.07	7.30±0.06	7.28±0.04
ALI 1 h	194.3±20.2	189.8±16.8	209.0±7.9	77.6±16.2	86.1±10.7	68.0±15.0	7.34±0.08	7.28±0.07	7.33±0.07
ALI 2 h	199.5±12.9	191.6±14.4	198.9±12.2	71.3±13.8	82.1±8.0	73.4±9.0	7.34±0.04	7.27±0.1	7.33±0.1
ALI 3 h	207.1±11.7	196.9±14.3	201.4±17.5	71.8±15.9	81.8±10.9	71.5±4.9	7.31±0.07	7.27±0.09	7.3±0.08
ALI 4 h	206.1±12.1	207.9±12.0	195.5±14.0	69.4±16.6	82.0±12.3	69.0±9.7	7.35±0.04	7.30±0.08	7.31±0.08

时段	P(AaDO ₂)/mmHg			PaO ₂ /mmHg			PetCO ₂ /mmHg		
	IAP	PLV	CV	IAP	PLV	CV	IAP	PLV	CV
基础值	0	0	0	37.5±2.3	39.2±3.0	38.9±3.3	37.6±3.1	36.6±4.1	38.3±4.6
盥洗后	7.1±0.5	6.4±0.4	6.5±0.5	8.1±0.9	7.7±1.4	7.0±1.7	36.0±5.6	35.7±4.1	35.8±4.1
ALI	6.7±0.7	6.5±0.4	6.3±0.4	7.5±1.2	7.3±1.2	6.2±1.8	32.3±3.5	32.6±3.3	35.0±3.4
ALI 1 h	4.2±1.0 ¹⁾³⁾	3.7±0.6 ¹⁾³⁾	8.1±0.4	17.3±3.3 ¹⁾³⁾	17.1±2.3 ¹⁾³⁾	7.7±1.3	30.4±2.3	31.4±2.5	31.8±3.0
ALI 2 h	1.1±0.5 ¹⁾²⁾³⁾	3.6±0.9 ¹⁾³⁾	9.3±0.5	29.2±4.8 ¹⁾²⁾³⁾	23.3±2.5 ¹⁾³⁾	8.2±0.9	31.0±1.5	31.6±2.7	32.4±3.3
ALI 3 h	0.3±0.4 ¹⁾²⁾³⁾	1.1±0.6 ¹⁾³⁾	9.7±0.5	31.0±4.2 ¹⁾²⁾³⁾	24.1±1.2 ¹⁾³⁾	0.1±0.7	32.3±2.4	31.3±1.9	31.5±4.4
ALI 4 h	0 ¹⁾²⁾³⁾	0.4±0.4 ¹⁾³⁾	10.5±0.4	31.1±4.2 ¹⁾²⁾³⁾	25.9±1.7 ¹⁾³⁾	9.9±0.4	33.5±1.8	31.9±2.0	31.7±4.6

1)与 ALI 比较 $P < 0.05$; 2)与 PLV 组比较 $P < 0.05$; 3)与 CV 组比较 $P < 0.05$; 4)1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 各组肺组织的病理积分

IAP 组在整个肺组织的病理积分均与 PLV 组和 CV 组差异具有显著性($P < 0.05$)见表 2。PLV

组在前下段、后上段、后下段的肺组织积分与 CV 组比较差异具有显著性($P < 0.05$)。

表 2 各组肺组织的病理积分($\bar{x} \pm s$)

分组	部位	上前段	上后段	下前段	下后段
IAP 组	左	5.5±0.9 ¹⁾²⁾	9.6±1.7 ¹⁾²⁾	9.6±1.9 ¹⁾²⁾	11.8±2.1 ¹⁾²⁾
	右	5.9±1.7 ¹⁾²⁾	6.0±1.3 ¹⁾²⁾	11.0±1.5 ¹⁾²⁾	11.4±2.3 ¹⁾²⁾
PLV 组	左	8.9±1.6	9.6±1.8 ²⁾	11.9±1.4 ²⁾	15.3±1.2 ²⁾
	右	9.3±1.8	11.5±1.5 ²⁾	14.4±1.6 ²⁾	16.6±1.7 ²⁾
CV 组	左	10.3±1.7	13.9±2.0	17.5±1.3	19.8±1.7
	右	10.4±1.2	14.4±2.4	17.7±1.5	20.8±2.3

1)与 PLV 组比较 $P < 0.05$; 2)与 CV 组比较 $P < 0.05$

3 讨论

全氟碳化合物(perfluorocarbon, PFC)是一种无色无嗅无毒的惰性液体,常温下密度为 1.9 g/cm^3 ,表面张力低,为 18.1 dyne/cm^3 ,黏度低,具有一定的挥发性,挥发速度为 $2\text{ mL}\cdot(\text{kg}\cdot\text{h})^{-1}$,蒸汽压约为 1.33 kPa ,对 O_2 、 CO_2 有高度的溶解性,PFC的代谢主要是由肺部挥发掉,只有极少量的PFC会由肺吸收,吸收后的PFC由含脂肪的细胞膜带至肝、脾或其他含脂肪的细胞中,这些PFC会再回到循环系统,并几乎全由肺部挥发掉,只有极少量会由皮肤排出。基于PFC的特殊的物理特性,大量的研究证实部分液体通气具有改善氧合的作用,但是实施部分液体通气时,PFC液体在肺内的存在可能实际上加大了对肺的作用力,从而增加了肺的损伤。自1999年Bleil等^[6]报道吸入PFC蒸汽配合常规机械通气可以起到类似PLV疗效以来,本领域研究迅速成为近几年继传统液体通气之后的另一热点。

本研究表明不论雾化吸入组还是部分液体通气组,给予PFC治疗后 PaO_2 均明显升高以及 AaDO_2 显著降低,本研究从病理积分的结果也可以看出雾化吸入组和PLV组的病理总积分要明显的低于CV组,根据以往本研究组对部分液体通气的研究分析^[7-9],考虑原因可能如下:①PFC极具良好的高携带氧气和二氧化碳的能力,提高了肺泡单位体积内的氧浓度,从而为改善氧合提供了良好的物质储备;②类肺表面活性物质(Pulmonary surfactant, PS)样效应:PFC具有低表面张力的物理特性,无论是雾化的PFC或者是液态的PFC进入呼吸道后,都能够起到防止肺泡萎缩,稳定肺泡,改善肺顺应性,降低气道阻力的作用;③类PEEP作用:无论是雾化的PFC或者是液态的PFC进入呼吸道,由于PFC不可吸收性以及不可压缩性,持续维持肺相的容积,起到类PEEP的作用,避免了使重新扩张的肺泡在呼气末再度萎缩的可能,增加肺交换的机会,提高了氧合;④本研究组前期研究已证实^[7]PLV除了可以明显改善ALI时肺气体交换,还有较好的抗炎作用,本研究3组的病理积分差别也证实不同形态PFC通气下都能有效地减轻肺损伤。

本实验表明不同形态的PFC通气下,治疗2h后雾化吸入组的氧合效果明显优于PLV组,从病理积分的结果也可以看出,雾化吸入组病例总积分要

小于PLV组,原因考虑如下:①雾化吸入组的气态PFC进入气道是非常均匀地分布在肺的各个部位(包括肺的低垂和非低垂区域),从而在支气管和肺泡的内层形成一薄层。有研究报道^[10]CT下显示雾化吸入PFC治疗后的肺组织和正常肺组织的影像是大致一样的,肺内几乎没有PFC的残余量,这表明进入肺泡内的PFC很快挥发掉了,所以随着时间的推移,伴随着每一次机械正压,另一批携有大量氧气的气态PFC又进入到肺泡内,及时的将更多氧气传递给重新扩张的肺泡,增加了含氧肺泡的数量和质量,氧合的效果就越来越好;②PLV组的液态PFC是靠重力的作用在肺内分布,它的分布多在重力依赖区,分布是不均匀的,改善肺损伤的程度在全肺也是不均匀的,有病理报道^[11]液态的PFC分布多的重力依赖区较非依赖区肺损伤明显的改善,但是随着时间的推移,由于重力依赖区存在大量的尚未挥发的液态PFC,再一次补充含氧浓度高的PFC的量就明显减少,由于不能及时补充氧到重力依赖区,相当于增加了通气死腔,从而肺氧合能力反而下降;③液体PFC作用于气道时,一定的液体静水压作用于肺泡上,尽管呼吸机的平台压维持相同的水平,但由于PFC的流体静压和呼吸机的气道压的共同作用,加大了重力依赖区肺泡承受的压力,从而导致机械性肺损伤的发生几率增加。雾化吸入组中气态PFC均匀进入各肺组织,形成一层薄膜对肺泡造成的压力相对PLV组的液体静压小很多,从而避免肺泡的过度扩张,自然减轻肺损伤效果更好。

综上所述,本实验证实相同剂量PFC不同给药方式治疗AIL,都具有改善明显肺氧合的作用,但随着时间的推移,雾化吸入组的效果更好,病理改变也最少。

[参考文献]

- [1] SHASHIKANT B N, MILLER T L, JEENG M J, et al. Differential impact of perfluorochemical physical properties on the physiologic, histologic, and inflammatory profile in acute lung injury[J]. Critical Care Medicine, 2005, 3(5):1096-1103.
- [2] BRUNELLI L C, HAMILTON E, DAVIS J M, et al. Perfluorochemical liquids enhance delivery of superoxide dismutase to the lungs of juvenile rabbits[J]. Pediatrics Research, 2006, 60(1): 65-70.
- [3] RODL S, URLESBERGER B, KNEZ I, et al. Partial

- liquid ventilation versus conventional mechanical ventilation with high PEEP and moderate tidal volume in acute respiratory failure in piglets[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(2):225-232.
- [4] FUHRMAN B P, PACZAN P R, DEFRANCISIS, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange[J]. *Crit Care Med*, 1991, 19(5):712-722.
- [5] NOBLE W H, SEVERINGHAUS J W. Thermal and conductivity dilution curves for rapid quantitation of pulmonary edema[J]. *Appl Physiol*, 1972, 32(6):770-775.
- [6] BLEYL J U, RAGALLER M, T SCHO U, et al. Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome[J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(2):461-46.
- [7] 李经华,韩丽芳,彭雪梅,等. 部分液体通气治疗家猪急性肺损伤的抗炎效应[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(6):1147-1151.
- [8] 彭雪梅,孙 婵,王华东,等. 部分液体通气不同氟碳供给途径时血流动力学及血气的改变[J]. *中国急救医学*, 2005, 25(2):109-111.
- [9] 肖燕青,孙 婵,彭雪梅. 部分液体通气对急性肺损伤家猪血气指标的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(12):1798-1805.
- [10] KELLY K P, STENSON B J, DRUMMOND G B. Effect of partial liquid ventilation and nebulized perfluorocarbon on CT lung density distribution: randomized controlled study of experimental lung injury[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2005, 94(5):671-674.
- [11] 汪丽娅,郭光华,范锬铎,等. CT 评估部分液体通气对犬吸入性肺损伤作用的实验研究[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(3):310-313.

[责任编辑:陈咏梅]

《暨南大学学报(自然科学与医学版)》被《剑桥科学文摘》等多家国际文摘收录

据 2009 年 6 月统计 2008 年国内期刊被国际文摘收录情况,《暨南大学学报(自然科学与医学版)》2008 年被多种国际文摘和数据库收录:美国《剑桥科学文摘》,俄罗斯《文摘杂志》,英国《食品科技》,英国《动物学记录》。这表明《暨南大学学报(自然科学与医学版)》的质量进一步提高。

目前,《暨南大学学报(自然科学与医学版)》,被国内重要数据库收录的有:中国科学引文数据库;中国生物医学文献数据库;中国学术期刊光盘版;中国期刊网;万方数据——数字化期刊群;台湾中文电子期刊服务——思博网。被国内外检索刊物收录的还有:美国化学文摘(CA);中国生物学文摘;中国化学化工文摘;中国无机分析化学文摘;数学文摘;中国科学技术文献摘要;中国医学文摘,包括(放射诊断学、内科学、儿科学)。

《暨南大学学报(自然科学与医学版)》一直是国家科技部“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊),是国家期刊方阵双效期刊,是 2004 年版和 2008 年版北京图书馆《中文核心期刊要目总览》的综合性科学技术类核心期刊。

学报编辑部

2009 年 7 月 1 日