

部分液体通气对吸入性损伤犬肺组织病理学的影响

王联群 郭光华 钱克俭 赵为禄 朱峰 熊龙

【摘要】目的 研究部分液体通气 (PLV) 对吸入性损伤犬肺组织病理学的影响。方法 将 16 只犬经蒸气吸入造成吸入性损伤模型, 并随机分为对照组和治疗组。所有动物行机械通气, 伤后 1.5 h PLV 治疗组给予氟碳, 剂量为 12 ml/kg, 伤后 3 h 放血致死动物, 取肺组织分别进行光镜和电镜下的组织病理学观察。结果 与对照组比较, PLV 治疗组肺组织充血、水肿、中性粒细胞浸润明显减轻, 血管内皮细胞和肺泡细胞损伤轻。结论 PLV 能减轻吸入性损伤的肺组织损伤, 具有抗炎作用。

【关键词】氟碳; 部分液体通气; 吸入性损伤; 组织病理学

Effects of partial liquid ventilation (PLV) on histopathology of dog's lung with inhalation injury. WANG Lianqun, GUO Guanghua, QIAN Kejian, et al. Department of ICU, The First Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of partial liquid ventilation (PLV) lung histopathology in dogs with halation injuries. **Methods** Sixteen dogs with stream inhalation injury were randomly divided into control group and treatment group. All the dogs received conventional mechanical ventilation. In PLV group, 12 ml/kg perfluorodecalin was slowly injected into lungs at 1.5 h after injury. All the dogs were killed at 3 h after injury. Lung histopathological changes were observed with the optical microscope and electron microscope. **Results** The pathological changes of congestion, edema and neutrophil granulocyte infiltration of lung in PLV group was less than those in the control group. The PLV group had less lesions in angioendothelial cells and alveolar cells. **Conclusion** PLV may alleviate the histopathological changes after inhalation injury and has anti-inflammatory function.

【Key words】 Perfluorocarbon; Partical liquid ventilation; Inhalation injury; Dog's lung; Histopathology

吸入性损伤的发病机理复杂, 是当前烧伤死亡的主要原因之一。保持呼吸道通畅、氧气治疗、机械通气等措施是吸入性损伤治疗的首选和必要手段。随着对通气相关性肺损伤及保护性通气策略的认识和实践, 人们发现仍有部分吸入性损伤的病人采用呼吸支持的效果欠佳, 故很有必要寻求一种新的通气方式。近年来, 液体通气特别是部分液体通气 (partial liquid ventilation, PLV) 治疗急性呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 以及吸入性损伤已取得重大进展^[1, 2]。本实验通过建立犬的吸入性损伤模型, 观察 PLV 作为吸入性损伤的一种新型治疗方法的机理及可行性, 以期为临床应用提供理论依据。

材料与方法

一、蒸气吸入性损伤模型的制作

选用健康杂种犬 16 只, 雌雄不拘, 体重 (10.81 ± 1.09) kg。戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔麻醉, 气管插管, 静脉注射 1% 司可林 (1 mg/kg) 阻断自主呼吸后立即致伤。采用朱佩芳的方法制成吸入性损伤模型^[3], 以改制的高压锅盛水加热为蒸气发生源, 当锅内压力上升至 0.425 kg/cm², 温度达到 110 °C 时打开阀门, 预热管道, 然后与气管插管相接, 通过管道中的自动计时器向肺内释放蒸气 3 s。

二、实验分组和部分液体通气实施

实验动物随机分为对照组和治疗组。致伤后两组随即采用美国 Bird8400 呼吸机进行机械通气。通气方式为辅助呼吸 (Assist), 使用呼气末正压通气, PEEP 为 5 cmH₂O, 潮气量 (VT) 15 ml/kg, 频率 (f) 18 次/min, 吸呼比 (I:E) 1:2, 吸入氧浓

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (39760073), 江西省主要学科跨世纪学术和技术带头人培养计划资助课题

作者单位: 330006 南昌, 江西医学院第一附属医院 ICU (王联群、钱克俭、赵为禄); 烧伤中心 (郭光华、朱峰、熊龙)

度 (FiO₂) 60%。治疗组于致伤后 1.5 h 经气管插管侧孔将氟碳 (8 ml/kg) 缓慢注入肺内, 10 min 注完, 30 min 后按 4 ml/kg 补充注入氟碳, 5 min 内完成。两次共注入氟碳 12 ml/kg, 实施部分液体通气。

三、标本的处理

两组动物均于致伤后 3 h 后快速放血致死。取全肺固定于 10% 甲醛溶液中, 按不同位置取 (前、后) × (上、中、下) = 共 6 块肺组织, 石蜡包埋, 常规切片后行 HE 染色, 光镜下观察。观察项目 10 个: (1) 纤维形成, (2) 透明膜, (3) 充血, (4) 间质水肿, (5) 肺泡内出血, (6) 肺泡内水肿, (7) 淋巴管扩张, (8) 血管周围水肿, (9) 中性粒细胞聚集, (10) 血小板聚集。根据正常、轻、中、重, 评 0、1、2、3 分^[4]。切片光镜下定位, 超薄切片机超薄切片, 醋酸铀枸橼酸铅染色, 在 NITACHI H-600 透射电子显微镜 (日本) 下进行电镜观察。

四、统计方法

所有数据以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间采用 *t* 检验, 每组不同部位数值进行 *F* 检验, 然后进行 *Q* 检验。

结 果

1. 解剖学肉眼观: 对照组肺萎陷, 色灰暗。治疗组手感重量较大, 肺充盈, 呈暗红。两组气管和主支气管均可见黏膜充血水肿, 与对照组比较,

治疗组充血水肿轻, 未见溃疡及假膜样物, 管腔内有少量泡沫样分泌物。

2. 病理形态学改变: 对照组肺泡间及肺泡内广泛出血, 间质明显水肿, 组织疏松。支气管周围出血, 形成套管状出血带。细支气管周围形成以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润带。毛细血管扩张充血明显, 血管周围间质明显水肿并伴出血及中性粒细胞浸润。肺泡水肿非常明显, 伴肺出血, 并见大量中性粒细胞浸润。肺泡纤维渗出, 透明膜形成 (图 1), 肺不张, 肺萎陷 (图 3)。治疗组肺间质轻度水肿, 基本未见组织疏松。支气管周围无出血, 细支气管周围少量炎性细胞浸润。毛细血管无扩张充血, 血管周围轻度水肿及少量中性粒细胞浸润, 轻度水肿及肺出血, 少见透明膜形成 (图 2)。肺充盈良好 (图 4)。肺组织损伤评分, 治疗组损伤轻于对照组 ($P < 0.05$), 肺叶后区损伤轻于肺叶前区 ($P < 0.05$)。肺上、中、下部位无显著差异。

3. 电镜观察改变: 对照组毛细血管内皮细胞损伤严重, 基底膜、胶原纤维、线粒体明显肿胀, 胞质内出现大小不等的空泡, 肺泡间隙增厚, 间质水肿。I 型肺泡上皮细胞显著肿胀, 胞质空泡化。II 型肺泡上皮细胞绝大部分板层体排空, II 型肺泡上皮细胞肿胀, 脱落于肺泡腔。治疗组毛细血管内皮细胞轻度肿胀, 基底膜线粒体轻度肿胀, 肺泡间隙轻度增厚。I 型肺泡上皮细胞结构基本完整, II 型肺泡上皮细胞板层体少见排空, 巨噬细胞内可见大小不等的气球样空泡。

表 1 肺组织损伤评分 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Scoring of lung injury ($\bar{x} \pm s$)

组别 (Groups)	前区 (The front area)			后区 (The back area)		
	上段 (Upside)	中段 (Middle)	下段 (Below)	上段 (Upside)	中段 (Middle)	下段 (Below)
对照组 (Control group)	18.1 ± 1.6	15.0 ± 1.6	15.0 ± 1.5	16.9 ± 1.3	13.1 ± 2.3	16.2 ± 1.2
治疗组 (Treatment group)	10.0 ± 1.5*	10.0 ± 1.5*	7.7 ± 1.5*	7.2 ± 1.8*	8.1 ± 1.8*	6.3 ± 1.1*

注: 与对照组比较 (Compared with control group), * $P < 0.05$

讨 论

吸入性损伤为烧伤三大主要死亡原因之一。因其发病机理复杂, 尽管现已认识到某些炎症介质参与了肺损伤甚至全身性损害, 但在治疗上一直未取得突破性进展, 因此探索有意义的治疗方法就显得十分必要。

全氟碳化合物 (perfluorocarbon, PFC) 是氟化

的碳氢化合物, 为疏水性和抗油脂性物质, 其磁化率与水接近, 具化学与生物惰性, 扩散性好, 在病理状态可释放 82% 的氧, 超过患者自身红细胞的供氧能力。利用 PFC 表面张力低, 粘度适中, 流动性好, 蒸气压高, 便于经呼吸排出的特点, 进行 PFC 液体通气对急性肺损伤和成人呼吸窘迫综合征的实验研究和临床应用已引起国内外学者的广泛关注, 并获得显著效果。1991 年 Fuhrman 等首次提出

部分液体通气 (PLV) 新概念,即在气道内先注入一定量的氟碳 (一般不超过功能残气量),然后进行间歇正压通气。研究表明,PLV 使萎陷的肺泡重新扩张,提高了呼气末肺容积,减少了气道死腔和降低气道阻力,改善了肺顺应性和机械通气带来的气压伤和肺损伤。

Kinella^[6]认为氟碳部分液体通气有改善肺部炎症,减少中性粒细胞聚集的作用。Lehner^[7]指出部分液体通气的大鼠在出现明显的肺水肿前有一个较长的潜伏期,而对照组大鼠很快就出现肺水肿。PLV 用于急性呼吸窘迫综合征,检测结果表明能明显抑制氧自由基产生,减轻中性粒细胞浸润,降低髓过氧化物 (MPO) 活性,肺内蛋白渗出、肺充血、肺水肿、炎性浸润明显低于对照组^[8],炎症程度减轻^[9]。

本研究通过蒸气吸入造成实验犬肺表面张力增高,肺顺应性下降,气道阻力升高,通气/血流比例失调,气体交换受损,产生低氧血症,造成严重急性肺损伤。然后进行 PLV 治疗并观察犬呼吸道组织病理学的变化。研究结果表明:对照组气管、主支气管明显粘膜充血水肿,肉眼大体观肺萎陷,色灰暗,肺泡间及肺泡内广泛出血,间质明显水肿,细支气管周围形成以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润带,毛细血管内皮细胞、基底膜肿胀,线粒体肿胀,胞浆空泡化,Ⅱ型肺泡上皮细胞绝大部分板层体排空。然而 PLV 治疗组,肉眼大体观肺充盈良好,肺炎性浸润减轻,少见透明膜,Ⅱ型肺泡上皮细胞结构基本完整,板层体少见排空,肺间隔水肿及内皮细胞水肿减轻。由此可见 PLV 具有保护粘膜,减轻充血水肿的作用;同时具有明显的抗炎作用,能够保护细胞不受损伤,对维持呼吸道组织的正常结构起一定的作用。其相关机制主要为①氟碳为惰性液体,不能通过细胞膜,不会因为该液体灌注肺内而“溺死”。氟碳比重大,粘度与水类似,表面张力低,进入表面活性物质缺乏的肺内能够消除气液面上的表面张力,有利于肺泡扩张。②氟碳气体溶解性高,携带大量的氧,肺泡内充氧的 PFC 可持续向机体提供 O₂ 和带出 CO₂ 起到“在体膜肺”的作用,在肺内提高了肺泡氧分压,有利于肺泡毛细血管和肺泡间的气体交换。③氟碳在肺内主要分布于下垂部位,即肺损伤较重部位,而氟碳形成的静水压在下垂区最高,压迫肺泡毛细血管将导致下垂区血流向通气较好的非下垂区移动,类似

呼气末正压作用,使通气/血流比值有所改善。

研究发现,在肺泡巨噬细胞见不少的气球状的大空泡,这可能为肺泡巨噬细胞吞噬了氟碳。病理切片肺损伤评分发现,肺后区损伤程度低于肺前区,因氟碳因重力关系而分布于肺后,CT 也证实它在肺内分布呈重力依赖关系^[10]。显然,PLY 明显减轻了肺后区肺损伤程度。与普通机械通气相比,PLV 技术手段相对要复杂一些,然而采用何种方法保证 PFC 均匀地分布到两肺将有待于我的进一步探索研究。

(本文图 1~4 见插图 12-1)

参考文献

- Hirschl RB, Panikoff T, Wise C, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 1996, 275: 383-389.
- Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid ventilation update. *Eur J Pediatr*. 1999, 58 (Suppl 1): 27-31.
- 朱佩芳,黎鳌,姜坤元,等.重度呼吸烧伤动物(狗)模型的制作. *中华整形烧伤外科杂志*, 1983, 8: 7-10.
Zhu PF, Li A, Jiang KY, et al. An animal (dog) model of severe inhalation injury. *Chinese Journal of plastic Surgery*, 1983, 8: 7-10.
- Quintel M, Heine M, Hirschl RB, et al. Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: A histologic and morphometric analysis. *Crit Care Med*, 1998, 26: 833-843.
- Fuhrman BP, Paczan PR, Defrancis M, et al. Perfluorocarbon associated gas exchange. *Crit Care Med*, 1991, 19: 600-601.
- Kinsella JP, Parker TA, Galan H, et al. Independent and combined effects of inhaled nitric oxide, liquid perfluorochemical, and high frequency oscillatory ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1220-1227.
- Lehner BE, Archuleta D, Gurley LR, et al. Exercise potentiation of lung injury following inhalation of a pneumoedematogenic gas: perfluoroisobutylene. *Exp Lung Res* 1995, 21: 331-335.
- Rotta AT, Steinhom DM. Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury. *Crit Care Med*, 1998, 26: 1707-1715.
- Hirschl RB, Tooley R, Parent A, et al. Improvement of gas exchange, pulmonary function and lung injury with partial liquid ventilation: A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest*, 1995, 108: 500-508.
- 汪丽娅,龚洪翰,郭光华,等.犬蒸气吸入性损伤的实验研究——CT 表现与病理对照. *江西医学院学报*, 2000, 40: 132-134.
Wang LY, Gong HH, Guo GH, et al. An experimental study on the dog with steam inhalation injury CCT findings in comparison with histopathology. *Acta Academiae Medicinae Jiangxi*, 2000, 40: 132-134.

(收稿日期:2003-07-14)

(本文编辑:邵菊芳)

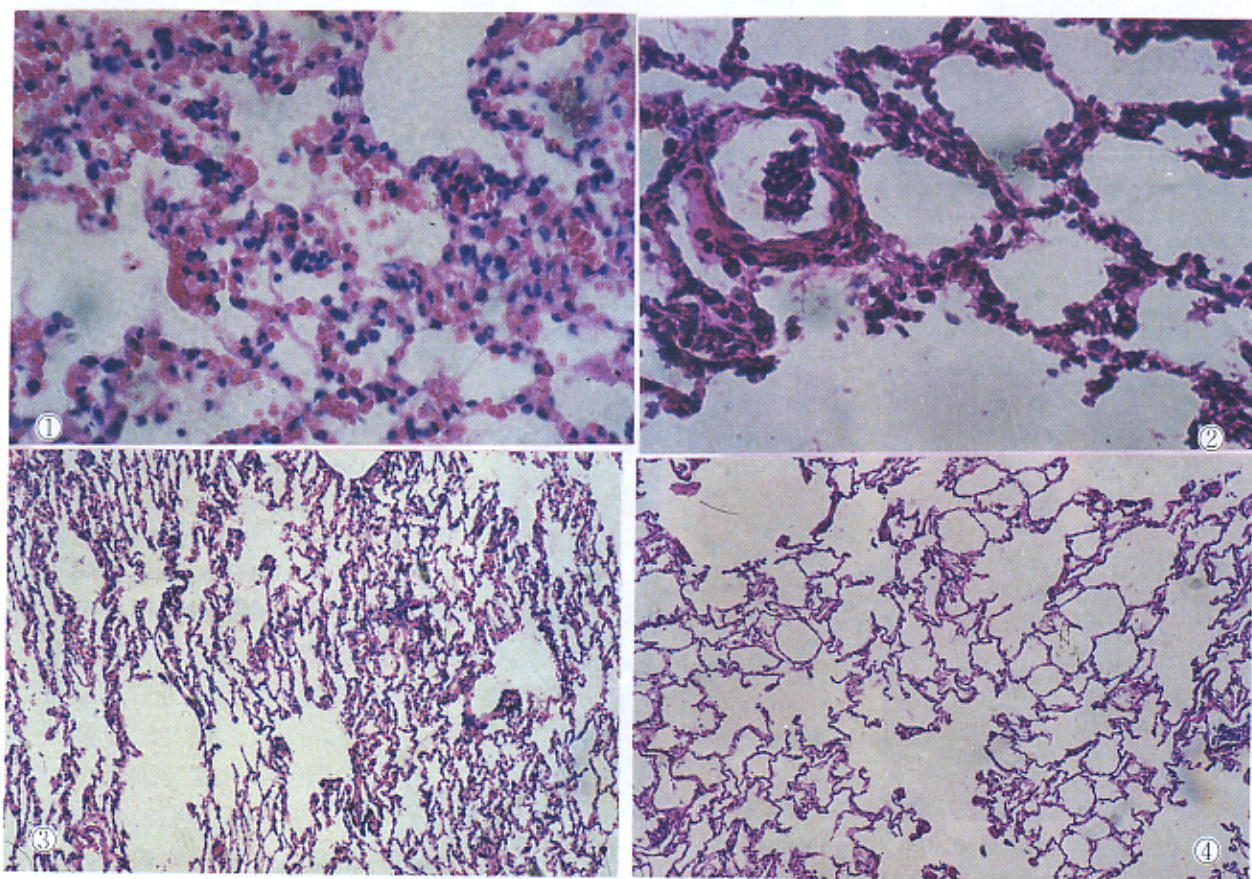


图 1 对照组(HE × 200)

Fig 1 Control group(HE × 200)

图 3 对照组(HE × 100)

Fig 3 Control group(HE × 100)

图 2 治疗组(HE × 200)

Fig 2 treatment group(HE × 200)

图 4 治疗组(HE × 100)

Fig 4 treatment group(HE × 100)