

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.029

低容量负荷对创伤后 ARDS 肺功能的保护作用研究 *

王晓峰¹ 郭海华² 郝智泉¹ 李小飞² 高坤祥^{2Δ}

(1 韩城矿务局总医院 陕西 韩城 715400; 2 第四军医大学唐都医院胸外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:观察低容量负荷对创伤后急性呼吸窘迫综合征(ARDS)肺功能的保护作用。**方法:**165 例创伤后 ARDS 患者随机分为液体控制组 and 对照组,用脉搏指示连续心输出量监测(PiCCO)指导液体控制,观察中心静脉压(CVP)、肺动脉楔压(PAWP)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、肺泡-肺动脉氧分压差,测定肺泡灌洗液中白细胞介素 6(IL-6)水平、血清的肺泡表面活性蛋白 D(SP-D)水平的变化,检测呼吸机脱机时间,评估两组患者肺功能的恢复情况。**结果:**液体控制组血管外肺水肿指数(EVLWI)、CVP、PAWP、IL-6、SP-D 以及肺泡-动脉氧分压差均较对照组明显下降($P<0.05$),动脉血气氧分压、氧合指数较均对照组明显升高($P<0.05$),机械通气支持时间较对照组明显缩短($P<0.05$)。**结论:**严格的液体控制可有效降低人体的容量负荷,有效促进创伤后 ARDS 肺损伤和肺功能的恢复,这可能与低容量负荷能够降低炎症反应、促进肺泡复张和改善氧合效率有关。

关键词:急性呼吸窘迫综合征;液体控制;肺功能;白细胞介素-6;肺泡表面活性蛋白 D

中图分类号:R641 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1518-04

Protective Effect of Low Volume Load on Lung Dysfunction of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome after Injury*

WANG Xiao-feng¹, GUO Hai-hua², HAO Zhi-quan¹, LI Xiao-fei², GAO Kun-xiang^{2Δ}

(1 Dept. of Surgery, General Hospital of Hancheng Mining Bureau, Hancheng, Shaanxi, 715400, China;

2 Dept. of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To observe the protective effect of low volume load on the lung dysfunction of patients with acute respiratory distress syndrome after injury. **Methods:** 165 ARDS patients with trauma were randomly divided into the liquid management group and control group. PiCCO was used to monitor the liquid management, which consisted of CVP, PAWP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. The concentration of IL-6 in lung lavage fluid and the concentration of SP-D in plasma were detected before and after curing. Besides, the arterial blood gas analysis and the weaning time of respirator were recorded. **Results:** The CVP, PAWP, EVLWI, IL-6 and SP-D levels decreased more obviously in the liquid management group than those in the control group ($P<0.05$). The oxygen partial pressure of arterial blood gas increased more obviously in the liquid management group than in the control group ($P<0.05$). The improvement of lung function was greater in the liquid management group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Low volume load could effectively protect pulmonary dysfunction of ARDS patients with injury, which was connected with the reduction of inflammation and improvement of oxygen-consuming.

Key words: Acute respiratory distress syndrome; Liquid management; Lung protection; IL-6; SP-D

Chinese Library Classification(CLC): R641 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1518-04

前言

创伤导致的肺实质严重损伤是引起 ARDS 的重要原因之一,可引发心、肺、肾功能下降以及多器官功能衰竭(MODS),给患者带来巨大痛苦^[1]。在临床工作中,我们观察到在 ARDS 早期注意控制和限制液体输入量,保持心脏处于合理的低容量负荷状态,可在一定程度上改善 ARDS 的肺功能^[2,3]。本研究旨在观察低容量负荷对创伤后 ARDS 肺功能的保护作用,并探讨其可能的发生机制。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2010 年 1 月~2013 年 12 月因创伤致 ARDS 于我院就诊的 165 例患者,均经治疗在 7 d 内脱离呼吸机,其中男 85 例,女 80 例;年龄 35~67 岁,平均 57.3 ± 4.7 岁;急性生理学及慢性健康状况的评分系统(APACHE-II)评分 15-30 分。临床表现:咳嗽、胸痛、胸闷、气喘、呼吸困难等症状。排除标准:既往各种原因心肺部疾病等^[4-6]。

统计患者住院 7 d 内的液体进出量,将患者划分为液体控制组(出量大于入量)和对照组(入量大于出量),其中液体控制组 76 例,对照组 89 例,两组的平均年龄、性别构成与 A-

* 基金项目:全军医药卫生科研基金项目(06M264);陕西省科技攻关项目(2009K18-02-6)

作者简介:王晓峰(1970-),男,主治医师

Δ 通讯作者:高坤祥,电话:029-84777736,研究方向:胸部外伤的基础与临床

(收稿日期:2014-05-12 接受日期:2014-06-10)

PACHE-II 评分比较均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。所有患者均在同等条件下接受机械通气、常规抗感染治疗

表 1 两组的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of the general condition between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别(Group)	n	性别 Gender(男 / 女) (Male/Female)	年龄(Age)	APACHE-II 评分 (APACHE-II score)
液体控制组 (Observation group)	76	45/31	47.8 $\pm$ 4.8	20.5 $\pm$ 4.2
对照组(Control group)	89	40/49	50.1 $\pm$ 5.2	19.8 $\pm$ 5.1

1.2 方法

1.2.1 动态监测 经锁骨下静脉,置入中心静脉 S-G 导管;经股动脉置入动脉压力管,连接脉搏指示连续心输出量监测仪(默克 MK725 型)记录患者 CVP、PAWP,治疗前和治疗后第 7 天,各测量一次。利用热稀释法,测定心输出量(CO)、心脏指数(CI)、血管外肺水指数血管外肺水(EVLWI)等指标,在维持循环功能稳定的前提下,控制液体输入^[7]。

1.2.2 IL-6 的测定 根据影像学检查结果进行纤维支气管镜组织冲洗,选择病变支气管注入 37℃ 生理盐水 50-100 mL,收集灌洗液,用双层无菌纱布过滤,高速离心(4000 r/min)5 分钟,取上清液 5 mL,用 ELISA 试剂盒(Invitrogen,生产批号 20110412)法检测 IL-6 含量^[8]。

1.2.3 SP-D 的测定 Yoshida 等研究发现^[9],当发生 ARDS 时,随着肺部毛细血管通透性的增加,肺泡表面活性物质 SP-D 可以透过血管-肺泡屏障进入血液循环系统。本实验通过采集两组患者治疗前后血清标本,采用 ELISA 试剂盒(Invitrogen,生产批号 20110412)检测血清 SP-D 浓度^[9]。

1.2.4 动脉血气 经股动脉导管抽血,用美国 Premier3000 型血气生化分析仪测定动脉血氧分压(P_{aO_2}),吸入氧浓度(F_{iO_2})计算氧合指数(P_{aO_2}/F_{iO_2});用呼吸机设施测定肺泡氧分压^[10],计算肺泡-肺动脉氧分压差($P(A-a)O_2$)。前者评估肺组织通气功能,后者反映肺组织换气功能。

1.2.5 脱机时间的测定 严格按照 ARDS 肺保护性通气策略

(潮气量:6-8 mL/kg。高 PEEP,平台压 <30-35 cmH₂O)操作呼吸机^[11],根据 2005 年第六届《关于机械通气撤离共识的国际会议》标准^[12],拔管后 48 h 无需再次机械通气可认为脱机成功,记录其脱机时间。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 18.0 统计软件分析,计量资料均以表示,各指标均数经 Levene 检验方差齐性,同组间治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料的比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组的液体控制情况比较

液体控制组患者的日均液体进出量明显低于对照组,差别具有统计学意义($P<0.05$)。PiCCO 显示对照组日均液体出入量处于正平衡,治疗后 CVP 以及 PWAP 分别与治疗前比较,差异无统计学意义,表明不存在心源性肺水肿;而液体控制组日均液体出入量显著低于对照组,CVP 以及 PWAP 明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),表明液体控制后肺部处于负平衡状态^[5]。心脏功能方面,两组患者 CO、CI 正常,差异无统计学意义,表明不管是液体正平衡还是负平衡,对心功能影响都不大,且处于正常范围内。根据血流动力学检测结果情况调整液体输注以及排出,发现液体控制组 EVLWI 明显下降,差别具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组的液体控制情况的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of liquid control between two groups($\bar{x} \pm s$)

	对照组(Control group)		液体控制组(Observation group)	
	治疗前(Pre-treatment)	治疗后(Post-treatment)7d	治疗前(Pre-treatment)	治疗后(Post-treatment)7d
中心静脉压 CVP(mmH ₂ O)	14.25 $\pm$ 3.42	12.78 $\pm$ 3.73	14.75 $\pm$ 4.02	8.54 $\pm$ 3.62* [#]
肺动脉楔压 PAWP(mmHg)	15.43 $\pm$ 4.63	13.36 $\pm$ 5.23	15.89 $\pm$ 5.84	9.73 $\pm$ 4.87* [#]
心输出量 CO(L/min/m ²)	4.31 $\pm$ 0.31	4.57 $\pm$ 0.37	4.46 $\pm$ 0.38	4.65 $\pm$ 0.54
心排血指数 CI	3.42 $\pm$ 0.27	3.53 $\pm$ 0.29	3.46 $\pm$ 0.31	3.61 $\pm$ 0.46
血管外肺水指数 EVLWI(mL/kg)	10.38 $\pm$ 0.73	8.34 $\pm$ 0.69	9.91 $\pm$ 0.91	6.52 $\pm$ 0.43* [#]
日均液体出入量 Daily liquid intake and output volume (mL)	251.3 $\pm$ 42.8		-480.3 $\pm$ 95.7 [#]	

注:与自身相比,液体控制组治疗前后,* $P<0.05$;液体控制组与对照组治疗后相比,# $P<0.05$,有统计学差异。

Note: Statistic significances exist compared between pre-treatment and post-treatment of observation group, * $P<0.05$; compared between post-treatment of observation control and control group, # $P<0.05$.

2.2 两组支气管肺泡灌洗液中 IL-6 水平和血清 SP-D 水平的比较

对照组治疗前后纤支气管镜灌洗液中 IL-6 水平和血清 SP-D 水平无明显变化, 液体控制组治疗后肺部病变局部 IL-6

浓度和血清 SP-D 水平均明显低于对照组, 亦低于治疗前水平, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明液体控制组的肺组织局部炎症控制状况良好, 肺功能明显优于对照组, 见表 3。

表 3 两组支气管肺泡灌洗液中 IL-6 水平和血清 SP-D 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the bronchoalveolar lavage fluid IL-6 level and serum SP-D level between two groups($\bar{x} \pm s$)

	对照组(Control group)		液体控制组(Observation group)	
	IL-6(pg/ml)	SP-D(μ g/l)	IL-6(pg/ml)	SP-D(μ g/l)
治疗前(Pre-treatment)	231.3 $\pm$ 22.7	190.25 $\pm$ 48.63	227.3 $\pm$ 19.8	199.53 $\pm$ 53.26
治疗后(Post-treatment)7d	182.7 $\pm$ 12.2	175.34 $\pm$ 42.37	151.3 $\pm$ 10.5* [#]	105.45 $\pm$ 37.48* [#]

注: * $P<0.05$, 液体控制组治疗前后差异有统计学意义; [#] $P<0.05$, 液体控制组治疗 7d 后与对照组相比有统计学差异。

Note: Statistic significances exist compared between pre-treatment and post-treatment of observation group, * $P<0.05$; compared between 7-day post-treatment of observation control and control group, [#] $P<0.05$.

2.3 两组呼吸支持情况的比较

通气初始, 两组患者呼吸机参数设置基本一致, 动脉血气分析发现, 两组在脱机后的 PaO_2 均明显升高, 氧分压差水平下降明显, 氧合指数上升, 且两组脱机后均好于治疗前水平, 同组

间比较, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 表明两组治疗后肺通气和换气功能均有所好转, 与治疗效果一致。治疗后, 液体控制组 3~5 天开始脱机, 而对照组普遍在 5~7 天脱机, 明显长于液体控制组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组机械通气情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the mechanical ventilation between two groups($\bar{x} \pm s$)

	对照组(Control group)			液体控制组(Observation group)		
	氧合指数 Oxygenation index (mmHg)	肺泡 - 动脉氧分压 差 PaO_2 (mmHg)	脱机时间 Duration of ventilator (d)	氧合指数 Oxygenation index (mmHg)	肺泡 - 动脉氧分压 差 PaO_2 (mmHg)	脱机时间 Duration of ventilator (d)
治疗前 (Pre-treatment)	188.1 $\pm$ 12.8	41.4 $\pm$ 2.8	6.97 $\pm$ 1.76	192.1 $\pm$ 13.5	43.2 $\pm$ 2.6	4.75 $\pm$ 0.99 [#]
脱机后 (Post-treatment)	351.8 $\pm$ 42.8	14.3 $\pm$ 1.5		382.1 $\pm$ 15.9 [#]	9.3 $\pm$ 1.8 [#]	

3 讨论

创伤为机械因素加于人体所造成的组织或器官的破坏, 是导致 ARDS 的重要原因。纠正酸碱电解质失衡, 抗生素预防和治疗感染, 呼吸机正压通气等是治疗 ARDS 的基础, 可有效促进肺复张, 提高肺泡氧浓度和血氧浓度, 促进肺功能恢复, 避免 MODS 的发生, 对于患者全身状况的转归和改善有着积极的意义^[4]。本研究在保证常规治疗的条件下, 严格控制液体负平衡, 旨在观察低容量负荷对创伤后 ARDS 患者肺功能的影响。

本研究首次提出通过支气管肺泡灌洗液 IL-6 和血清 SP-D 水平了解 ARDS 的肺功能状态。IL-6 是一种常见的炎症介质, 但多数研究检测的是血清中 IL-6 水平, 缺乏直观性和敏感性。有研究发现, 肺泡中 IL-6 等炎症因子的水平远低于其血清 IL-6 水平, 这可能与其在炎症反应中的过度消耗有关, 而本实验直接检测肺泡灌洗液中 IL-6 的水平, 更有说服力^[13]。有研究指出, SP-D 不仅能降低肺泡表面张力, 促进气体交换, 还能参与清除病原体, 免疫、炎症及过敏反应的调节。特发性肺纤维化 (IPF) 患者在疾病恶化时血清 SP-D 水平会升高, 而当全身应用

糖皮质激素后其水平会下降, SP-D 参与了肺间质疾病的炎症反应过程。而 ARDS 本质就是肺间质损伤, 本研究检测了血清 SP-D 水平的变化情况, 其变化趋势与前人的研究结果一致^[14,15], 随着 ARDS 机械支持的逐步减少, SP-D 呈现下降趋势, 提示肺功能逐步恢复。

本研究中, PiCCO 检测显示对照组 EVLWI 明显升高, 而 CO、CI 正常, 表明 ARDS 存在肺源性水肿, 主要是创伤并发症所致; 而液体控制组采取控制液体摄入、强化利尿等措施保持液体负平衡, EVLWI、CVP 以及 PWAP 等指标均明显下降, 表明通过液体控制降低了肺部容量负荷, 而 CO、CI 保持正常, 表明心脏功能稳定; 机体氧合情况和机械通气支持力度变化明显, 氧合指数、肺泡 - 动脉氧分压差等指标较对照组均有一定程度改善; 治疗前, 液体控制组和对照组的 IL-6、SP-D 水平无明显差别, 脱机后液体控制组 IL-6、SP-D 水平明显低于对照组。上述结果表明保持低容量负荷对于改善肺功能有积极作用, 可能与低容量负荷能够清除体内过多水分, 降低 SP-D 等肺泡表面活性物质的消耗, 减轻肺间质水肿和促进肺泡复张等作用有关^[16]。肺组织局部充血水肿减轻, 渗出减少, 进一步促进动

脉血氧分压以及肺泡-动脉氧分压差明显改善,提示肺部通气换气功能明显恢复。此外,低容量负荷减少了血管内物质向血管外渗出,减轻了肺泡局部炎症反应,促进 IL-6 等炎症因子水平下降,延缓肺功能衰竭以及 MODS 进程^[17-19]。

本研究发现低容量负荷对创伤后 ARDS 患者的肺功能具有明显的保护作用,有利于改善血氧状况,缩短住院时间,早日脱离呼吸机支持,缓解经济和社会压力等。但 ADRS 是一个由创伤应激、炎症介质、感染、自身免疫等多种因素参与的综合性反应过程^[20],目前尚缺乏统一的低容量负荷的量化标准,多数仅凭医生的个人经验加以实施。因此,不同程度低容量对肺功能保护的具体影响,还有待于进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Yoshida T, Rinka H, Kaji A. A case of idiopathic ARDS treated by sivelestat sodium and fluid management based on extravascular lung water index[J]. Nihon KokyukiGakkaiZasshi, 2006, 44(12): 973-979
- [2] 聂成,曾振国,左玮,等. 人感染 H7N9 禽流感并发急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水指数变化研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 460-462
Nie Cheng, Zeng Zhen-guo, Zuo Wei, et al. Study of changes in extravascular lung water index of patients suffered from H7N9 avian influenza with acute respiratory distress syndrome[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2013, 25(8): 460-462
- [3] 杨从山,谢剑锋,莫敏,等. 肺血管通透性指数对急性肺水肿鉴别诊断价值初探[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(7): 593-596
Yang Cong-shan, Xie Juan-feng, Mo Min, et al. The clinical application of pulmonary vascular permeability index on differential diagnosis of acute pulmonary edema [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2011, 50(7): 593-596
- [4] Khamri W, Moran A P, Worku M L, et al. Variations in Helicobacter pylori lipopolysaccharide to evade the innate immune component surfactant protein D[J]. Infect Immun, 2005, 73(11): 7677-7686
- [5] Goligher E C, Ferguson N D. Re-evaluating high-frequency oscillation for ARDS: Would a targeted approach be successful? [J]. Crit Care, 2013, 17(2): 133
- [6] Guerin C, Girbes A R. Improved ICU outcomes in ARDS patients: implication on long-term outcomes [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3): 448-450
- [7] Determann R M, Millo J L, Waddy S, et al. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study [J]. BMC Pulm Med, 2009, 9: 49
- [8] Yoshida T, Rinka H, Kaji A. Vegetable oil-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) in near drowning: evaluation based on extravascular lung water index [J]. Nihon KokyukiGakkai Zasshi, 2008, 46(6): 470-476
- [9] Jozwiak M, Silva S, Persichini R, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 472-480
- [10] Determann R M, Millo J L, Waddy S, et al. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study [J]. BMC Pulm Med, 2009, 9: 49
- [11] Gomez-Caro A, Badia J R, Ausin P. Extracorporeal lung assist in severe respiratory failure and ARDS. Current situation and clinical applications[J]. Arch Bronconeumol, 2010, 46(10): 531-537
- [12] Wang G, Han D, Zhang Y, et al. A novel hypothesis: up-regulation of HO-1 by activation of PPARgamma inhibits HMGB1-RAGE signaling pathway and ameliorates the development of ALI/ARDS[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5): 706-710
- [13] Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2012, 16(6): R232
- [14] 马丽君, 秦英智. 血管外肺水指数和肺毛细血管渗透性指数在肺水肿诊断中的意义[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(2): 111-114
Ma Li-jun, Qin Ying-zhi. Clinical investigation of extravascular lung water index and pulmonary vascular permeability index in diagnosis and continuous monitoring of lung edema [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2008, 20(2): 111-114
- [15] Muellenbach R M, Kredel M, Wunder C, et al. Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care[J]. Eur J Anaesthesiol, 2008, 25(11): 897-904
- [16] Stanislavovych S V, Vasylyvna K U. Choice of optimal time and type of orthopedic surgery in multiple injured patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) depending on age: retrospective study[J]. OrtopTraumatol Rehabil, 2013, 15(4): 335-340
- [17] Singh P, Ramasethu R, Sharma A. Prone ventilation and critical care management of severe ARDS and multiorgan failure in a young patient[J]. Med J Armed Forces India, 2014, 70(1): 85-88
- [18] 解建, 杨君. 持续高容量血液滤过对急性呼吸窘迫综合征合并多器官功能障碍综合征患者的治疗作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(7): 402-404
Xie Jian, Yang Jun. Effect of continuous high-volume hemofiltration on patients with acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2009, 21(7): 402-404
- [19] Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition [J]. Crit Care, 2013, 17(4): R132
- [20] Acosta-Herrera M, Pino-Yanes M, Perez-Mendez L, et al. Assessing the quality of studies supporting genetic susceptibility and outcomes of ARDS[J]. Front Genet, 2014, 5: 20