

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.002

维持基线心输出量和血压治疗腹腔高压致急性肾损伤的实验研究*

隋 峰¹ 马文良² 郑 悦² 黄立锋² 李文雄^{2Δ}

(1 首都医科大学附属北京妇产医院 / 北京妇幼保健院重症监护病房 北京 100026;

2 首都医科大学附属北京朝阳医院 SICU 北京 100020)

摘要 目的:对腹腔高压(IAH)致急性肾损伤模型,采用强心药物维持血压至基线水平,以改善肾脏灌注,探讨其保护和治疗作用。**方法:**将 12 只健康小香猪,随机分为两组各 6 只,均在全麻后收集单位时间的尿量,使用 PiCCO 连续监测血流动力学数据和激光多普勒血流灌注成像仪监测肾脏表面血流;采用二氧化碳气腹法建立 IAH 模型,连续监测腹腔内压 (IAP),获得 MAP、IAP 和 APP。两组动物 IAP 均从基线逐步升高至 10 mmHg、15 mmHg、20 mmHg 和 25 mmHg,然后在 25 mmHg 水平维持 8 h 后处死动物行肾组织病理学检查。基线血压组(BBP 组)动物在 IAP 25 mmHg 维持 15 分钟后通过静脉泵入多巴酚丁胺提高心输出量,提高血压,维持血压于基线水平,对照组无干预,监测两组动物肾脏表面灌注、血 Cr、TNF- α 、IL-6 和尿 IL-18 随 IAP 的变化状况。**结果:**随着 IAP 的升高,两组动物肾脏表面血流均显著下降 ($P<0.05$);对照组血 Cr 和尿 IL-18 在 IAP 25 mmHg 维持 8 h 后显著升高 ($P<0.05$),尿量明显减少,可以诊断 AKI,血清 TNF- α 、IL-6 明显升高 ($P<0.05$)。BBP 组提高心输出量和血压治疗后,肾脏表面灌注显著改善 ($P<0.05$),血 Cr 及尿 IL-18 较对照组明显下降 ($P<0.05$),尿量明显增加 ($P<0.05$),而血 TNF- α 、IL-6 较对照组无显著差异 ($P>0.05$)。多组肾脏病理学检查均表现为肾小球肿胀和肾小管水肿,差异不明显。**结论:**在 IAH 25 mmHg 维持 8 h 能造成急性肾损伤模型,采用多巴酚丁胺方法可以明显提高心输出量和血压,进而改善肾脏表面灌注,发挥肾保护作用。

关键词:腹腔高压(IAH);腹腔间室隔综合征(ACS);腹腔灌注压;肾脏;灌注

中图分类号:R-33;R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-407-06

Renal Protective Effect and Its Related Mechanisms of Elevated Cardiac Output and Blood Pressure to Baseline Treatments in Acute Kidney Injury Model Caused by Intra-abdominal Hypertension*

SUI Feng¹, MA Wen-liang², ZHENG Yue², HUANG Li-feng², LI Wen-xiong^{2Δ}

(1 Department of Maternal intensive care unit, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing, 100026, China; 2 Department of Surgical Intensive Care Unit, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the renal protective effect of elevated cardiac and blood pressure to baseline treatment in intra-abdominal hypertension (IAH) and further investigate its related mechanisms. **Methods:** 12 healthy pigs were randomly divided into experimental and control group, each had 6 pigs. All animals were collected urine volume per hour, continuously monitored mean arterial pressure (MAP) and renal cortical blood flow after anesthesia. IAH models were established by intraperitoneally injecting carbon dioxide in all animals, the baseline MAP, intra-abdominal pressure (IAP) and APP were obtained before IAH models established. In both groups, IAP was raised gradually from baseline to 10 mmHg, 15 mmHg, 20 mmHg and 25 mmHg. In control group, IAP was maintained at 25 mmHg for 8 hours without any other interventions. In experimental group, the animals were intravenously given with dobutamine in order to maintain cardiac output and MAP equal to its baseline values after 15 minutes of the onset of 25 mmHg IAP. Changes of renal cortical blood flow, serum creatinine, TNF- α , IL-6 and urine IL-18 with the alteration of IAP in both groups were explored. Animals were then sacrificed for renal histopathology after 8 hours of the onset of 25 mmHg IAP. **Results:** With the increase of IAP, renal cortical blood flow in both groups were significantly decreased ($P<0.05$). Compared to its baseline, serum Cr and urinary IL-18 were significantly up-regulated after the maintenance of IAP at 25 mmHg for 8 hours in control group ($P<0.05$). And, the level of serum TNF- α and IL-6 also changed significantly ($P>0.05$). In BBP group, which utilized a strategy of elevated cardiac output and blood pressure to baseline level, significant improvement of the renal cortical blood flow was observed ($P<0.05$). Serum Cr and urinary IL-18 were significantly decreased, but TNF- α , IL-6 did not changed significantly ($P>0.05$). Renal histopathological examination illustrated edema of glomerulus and tubules in three groups. **Conclusions:** Maintaining IAP of 25 mm Hg for 8 hours can successfully make the model of AKI. The elevated cardiac out-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81341056)

作者简介:隋 峰(1981-),男,博士,副主任医师,E-mail: suifeng@mail.ccmu.edu.cn

Δ 通讯作者:李文雄(1968-),男,博士,博士生导师,主任医师,SICU 主任,E-mail: lwx7115@sina.com

(收稿日期:2021-03-27 接受日期:2021-04-22)

put and blood pressure to baseline may have a renal protective function within the first 8 hours of IAH by improving renal cortical blood flow.

Key words: Intra-abdominal hypertension; Abdominal compartment syndrome; Abdominal perfusion pressure; Kidney; Perfusion

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-407-06

前言

在重症医学科(Intensive Care Unit)中,经常收治胸部腹部大手术、脓毒症、急性重症胰腺炎和烧伤等重症患者,在治疗过程中极易出现腹腔高压(Intra-abdominal hypertension, IAH)与腹腔间室隔综合征 (Abdominal compartment syndrome, ACS),而治疗十分困难,甚至需要肾脏替代和手术治疗^[1-3]。腹腔内压(Intra-abdominal pressure, IAP) 是 ICU 患者死亡的独立预警指标,腹压越高,病死率越高^[4]。

腹腔高压时通过影响全身血流动力学和局部效应来降低重要器官灌注。一方面,增高的腹腔压力增加腹压胸腔压力差,向上挤压膈肌,增加胸腔内压,减少大血管回流,降低心脏前负荷,减少左心射血,而进一步增加后负荷,降低器官、组织灌注^[5]。增加腹压还能导致局部肾动脉受压,肾皮质表面血流减少,肾小球滤过率下降,从而诱发急性肾损伤^[6]。肾静脉压力低,更容易收到腹腔高压的影响,作为决定肾脏回流的“后负荷”,也是影响肾脏灌注的重要因素^[7]。当 IAP 增高时,中心静脉压和肾静脉压均会增高,从而导致肾脏回流受阻,而通过自身调节,灌注下降。ACS 可能通过全身和局部因素影响肾脏的灌注和回流,肾小球滤过率下降,最终导致少尿和肾小管功能障碍,引起肾脏功能损伤^[8]。在危重患者中,IAP 大于 12 mmHg 是预测肾脏损伤发生的重要危险因素^[9]。少尿和肾功能不全是腹腔压力进行性升高的早期临床表现,可以在相对较低的压力水平时出现^[10]。因而,增加心输出量和保证灌注压可能改善肾脏功能。先前我们研究认为,提高腹腔灌注压 (abdominal perfusion pressure, APP)可以部分增加腹腔高压下肾脏血流灌注,具有一定肾脏保护作用^[7]。但其它血压目标能否发挥更好的保护作用?联合强心和血管活性药物是否可以更好的改善肾脏灌注?这些问题尚待通过进一步实验验证。因此,本研究旨在评价通过强心治疗将心输出量和血压维持基线水平,能否对腹腔高压导致急性肾损伤有积极保护作用,并试图从肾脏灌注和炎症反应角度去探索其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取 12 只体重为 25~30 kg 的健康小香猪,雌雄随机。实验动物由中国农业大学实验动物科学部提供,按常规喂清洁食物及水,实验前禁食 12 h,不禁饮。

1.2 麻醉与监测

随机将 12 只小香猪分为两组,对照组 6 只无干预,而基线血压组(Baseline blood pressure, BBP)6 只,提高心输出量和血压至基线水平。所有动物经肌肉注射咪达唑仑 1~1.5 mg/kg 后,建立耳缘静脉通路,以丙泊酚 6~8 mg/kg/h 和芬太尼 0.01 mg/kg/h 静脉泵入维持麻醉。麻醉后将实验动物仰卧位置于手

术台上,行气管切开术,留置气管切开套管后予机械通气(Evita 4 呼吸机,Dräger 公司,德国),控制通气模式,潮气量 8 mL/kg, PEEP 4 cm H₂O,初始呼吸频率 15 次/分钟,吸呼比 1:1.5,吸氧浓度 40%。实验中根据呼气末 CO₂ 分压调整呼吸频率,使呼气末 CO₂ 分压维持于 35~45 mm Hg。超声引导下行耻骨上膀胱穿刺置管术,置入一根单腔深静脉导管一根(14G, 16 cm, Arrow 公司,美国),于皮肤固定好导管,连接尿袋,持续监测并开始收集尿量。逐层切开小猪右腿,暴露右侧股动脉,留置 5F 的 PiCCO 动脉导管一根 (PV2014L16, Pulsion 医学器械公司,德国),连接 PiCCO 动脉端导线,实时持续监测平均动脉血压及压力波形。逐层切开右颈部,暴露右侧颈内静脉,经右侧颈内静脉留置一根双腔深静脉导管(14G, 16 cm, Arrow 公司,美国),置入深度 10 cm,连接 PiCCO 静脉端导线。沿左侧腰肋弓下缘作一约 5 cm 左右长的切口,切开皮肤、皮下组织,分离腰大肌和侧后腹膜,用手指分离肾周围筋膜,充分显露,暴露肾脏表面,注意不要分离肾脏纤维膜。摆放好激光多普勒血流灌注成像仪 (PeriScan PIM 3, 帕瑞医学,瑞典)操作台,调整好激光多普勒探头位置,发射出激光中点位于充分暴露的肾脏表面中心,探头距离暴露的肾脏表面约为 20 cm,可随时监测肾脏表面灌注变化,并可记录灌注单位(Perfusion Unit, PU)值。整体实验动物手术操作时间大约 1~2 h 左右。

1.3 腹腔高压模型的建立

在建立 IAH 模型之前,所有动物先稳定 30 分钟,然后通过二氧化碳气腹法建立 IAH 模型。以腹腔镜套管针经腹正中脐下穿刺进入腹腔,缝合固定后外接自动腹腔镜手术充气设备 (Wolf 气腹机,德国),充入二氧化碳气体,并通过气腹机持续监测并维持 IAP, IAP 从 0 mmHg 逐步升高至 10 mmHg、15 mmHg 和 20 mmHg,每个压力梯度各维持 15 分钟,最后将压力升高至 25 mmHg 水平,维持 8 h。在基线时测得基线肾脏表面灌注、MAP 和 APP(APP=MAP-IAP),实验过程中经颈内静脉持续泵入乳酸林格液,输液速度 10 mL/kg/h。另外,将实验动物中心体温维持于 37~39℃。

BBP 组在 IAP 达到 25 mmHg 稳定 15 分钟后通过泵入多巴酚丁胺以提高心输出量,如血压仍偏低可适当补充液体,维持 MAP 于基线水平为治疗目标。多巴酚丁胺剂量在 1~5 μg/min/kg 之间进行调整,对照组无干预。所有动物在 IAH 25 mmHg 维持 8h 后由中心静脉推注空气处死实验动物,留取肾脏标本进行组织病理学检查,肾组织标本以 10%甲醛溶液固定,然后进行 HE 染色。全部标本均由同一病理科医生用光学显微镜进行检测,观察病理改变情况。

1.4 检测指标

所有动物在 IAH 基线时抽动脉血 5 mL 用于检测基线血清 TNF-α、IL-6 浓度及血肌酐值(creatinine, Cr),同时留取尿液 10 mL 检测尿液 IL-18 基线值。检测并记录两组动物 IAP 为基

线、10 mmHg、15 mmHg、20 mmHg 与 25 mmHg 维持 0 h、2 h、4 h、6 h 和 8 h 时的肾脏表面灌注量; 检测并记录在 IAP 25 mmHg 维持 0 h、2 h、4 h、6 h 和 8 h 时单位时间内的尿量, 并留取每 2 h 的尿液检测 IL-18 浓度, 同时抽动脉血 5 mL 用于检测血清 Cr、TNF- α 、IL-6 浓度。采用 ELISA 法(抗体试剂: Santa cruse 公司, 美国)检测血清 TNF- α 、IL-6 及尿 IL-18 浓度。

1.5 统计学处理

指定 2 名研究成员负责数据的收集、核对和整理, 将获得的研究数据进行统计学处理。符合正态分布的数据以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用重复测量资料的单变量方差分析, 总体比较两组动物在 IAP 25 mmHg 时维持 15 min、2 h、4 h、6 h 和 8 h 时所测得的肾脏表面灌注。采用随机区组双因素方差分析(two-way ANOVA)比较 IAP 25 mmHg 维持 0 h、2 h、4 h、6 h 和

8 h 时血清 Cr、TNF- α 、IL-6 浓度及尿 IL-18 浓度的演变。组间的进一步比较采用 Bonferroni post 检验。 $P < 0.05$ 代表统计学上有显著性差异。

2 结果

2.1 腹腔高压模型建立后实验组和对照组实验动物血流动力学变化

两组实验动物在 IAP 25 mmHg 初始时血流动力学参数列于表 1。随着腹腔压力的明显升高, 中心静脉压明显增加($P < 0.05$)。BBP 组, 泵入多巴酚丁胺后 CO 和血压较对照组明显增加($P < 0.05$), APP 也明显增加($P < 0.05$), 而 CVP 和 GEDV 变化不显著($P > 0.05$)。

表 1 各组之间初始血流动力学相关参数

Table 1 Different hemodynamic parameter between groups

Hemodynamic parameter	MAP (mmHg)	APP (mmHg)	HR (beat/min)	CVP (mmHg)	GEDV (mL)	SVR (dyn·s/cm ⁵)	CO (L/min)
Control Group	81.3 $\pm$ 18.2	56.4 $\pm$ 18.2	103.0 $\pm$ 19.5	15.4 $\pm$ 6.8	442.4 $\pm$ 168.4	2158.9 $\pm$ 342.5	3.0 $\pm$ 0.6
BBP Group	97.6 $\pm$ 16.3 ^a	72.6 $\pm$ 16.2 ^a	125.1 $\pm$ 11.5 ^a	16.5 $\pm$ 4.3	436.5 $\pm$ 137.5 ^a	2317.6 $\pm$ 446.9	3.6 $\pm$ 0.8 ^a

Note: APP, abdominal perfusion pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; CVP, central venous pressure; GEDV, global end-diastolic volume, SVR, systemic vascular resistance; CO, cardiac output; a, $P < 0.05$ vs Control group.

2.2 腹腔高压模型建立后实验组和对照组动物肾脏表面灌注的变化情况

当腹腔压力升高至 25 mmHg 时, 实验动物血压较基线明显下降($P < 0.05$)。以基线 IAP 时的肾脏表面灌注为基线值, 随着 IAP 的升高, 实验组和对照组动物的肾脏表面灌注均明显下降($P < 0.05$)。进一步将 PU 值和 APP 进行相关性分析, 肾脏表面

PU 与 APP 呈中度相关($r = 0.74$, $P < 0.05$)。

在 IAP 25 mmHg 维持 15 min 时静脉泵入多巴酚丁胺维持基线目标后, BBP 组动物在 IAP 25 mmHg 维持 1 h、2 h、4 h、6 h、8 h 的各时间点, 其肾脏表面灌注均显著高于 IAP 25 mmHg 时的初始肾脏表面灌注($P < 0.05$), 且显著高于对照组在上述时间点的对应值($P < 0.05$)(见图 1、2)。

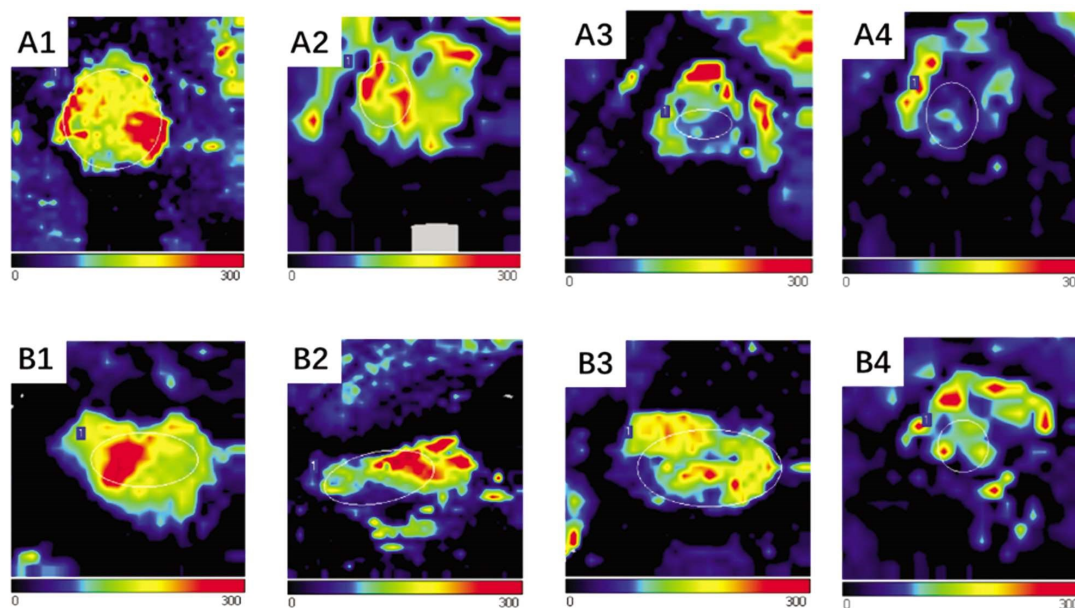


图 1 IAP 25 mmHg 时两组激光多普勒灌注监测肾脏表面灌注图像之间比较

Fig.1 Comparison of the perfusion of renal surface between different groups

Note: A, control group; B, baseline blood pressure group; A1 B1, baseline perfusion of renal surface between groups; A2 B2, perfusion of renal surface between groups after 2 hours in IAP 25 mmHg; A3 B3, perfusion of renal surface between groups after 4 hours in IAP 25 mmHg; A4 B4, perfusion of renal surface between groups after 8 hours in IAP 25 mmHg.

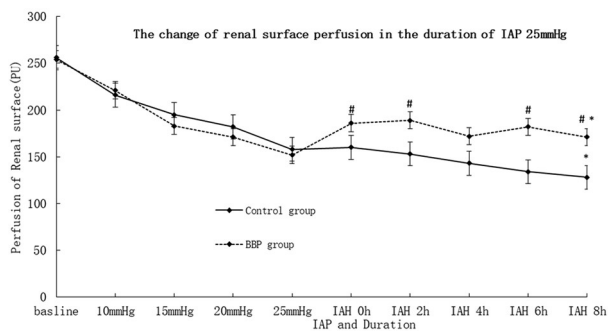


图2 各组动物肾脏表面灌注随时间变化的过程

Fig.2 The perfusion of renal surface with the duration of IAH

Note: * compare with the control group, $P<0.05$; # compare with the perfusion of renal surface in the duration of IAH 25 mmHg, $P<0.05$.

2.3 IAP 25 mmHg 维持 8 h 过程中血清 Cr、TNF- α 、IL-6 与尿液

表2 两组 IAP 25 mm Hg 维持 8h 过程中血 Cr、TNF- α 、IL-6 与尿量和尿液 IL-18 的对比Table 2 Comparison of serum Cr, TNF- α , IL-6, urine output and IL-18 in the duration of IAH 25 mmHg between two groups

	IAP 25 mm Hg Duration (h)				
	Baseline	2	4	6	8
Urine output(mL/2 h)					
BBP group	95.8 $\pm$ 21.3	52.4 $\pm$ 10.5 [#]	34.6 $\pm$ 8.2 [#]	37.2 $\pm$ 7.3 [#]	18.8 $\pm$ 6.1 ^{**}
Control group	96.3 $\pm$ 18.5	15.6 $\pm$ 17.6 [#]	12 $\pm$ 3.8 [#]	8.6 $\pm$ 4.1 [#]	10 $\pm$ 3.7 ^{**}
Serum Cr(μ mol/L)					
BBP group	59.5 $\pm$ 12.4	66.3 $\pm$ 15.8	79.2 $\pm$ 9.9	86.4 $\pm$ 9.5	96 $\pm$ 6.4 ^{#*}
Control group	62.1 $\pm$ 8.4	70.3 $\pm$ 9.7	86.4 $\pm$ 12.3	94.3 $\pm$ 11.5	126.1 $\pm$ 10.4 [*]
Urine IL-18(pg/mL)					
BBP group	158.2 $\pm$ 12.5	196.8 $\pm$ 16.5	224.6 $\pm$ 26.5 [#]	236.5 $\pm$ 25.4 [#]	248.6 $\pm$ 16.6 ^{**}
Control group	155.2 $\pm$ 25.4	308.5 $\pm$ 77.5 [#]	286.4 $\pm$ 67.2 [#]	308.4 $\pm$ 57.4 [#]	352.6 $\pm$ 52.7 ^{**}
Serum TNF- α (pg/mL)					
BBP group	75.2 $\pm$ 15.6	145.7 $\pm$ 9.8 [#]	175.6 $\pm$ 16.6 [#]	182.7 $\pm$ 17.2 [#]	221.1 $\pm$ 19.1 [#]
Control group	59.6 $\pm$ 8.4	89.6 $\pm$ 10.6	127.4 $\pm$ 11.5 [#]	164.8 $\pm$ 16.7 [#]	216.5 $\pm$ 15.4 [#]
Serum IL-6(pg/mL)					
BBP group	118.8 $\pm$ 11.6	135.2 $\pm$ 11.7	165.2 $\pm$ 13.6 [#]	224.5 $\pm$ 18.4 [#]	196.1 $\pm$ 15.4 [#]
Control group	91.7 $\pm$ 9.7	158.3 $\pm$ 18.6 [#]	184.2 $\pm$ 15.7 [#]	193.3 $\pm$ 16.8 [#]	227.4 $\pm$ 21.4 [#]

Note: * compare between groups, $P<0.05$; # compare within group (compare with baseline), $P<0.05$.

3 讨论

世界腹腔间隔综合征协会将 ACS 被定义为持续的腹腔压力增高大于 20 mmHg, 并出现与之相关的新发器官功能障碍或衰竭, 不管 APP 是否低于 60 mmHg^[11]。ACS 会影响全身多个器官, 而最初受损的器官往往是肾脏^[9]。在一些研究中, 腹压大于 12 mmHg 是预测 AKI 发生的独立危险因素; 压力越高, 发生肾损伤机率越高, IAP 大于 18 mmHg 时 AKI 的发生率为 33%, 而低于 18 mmHg 时 AKI 的发生率仅为 14%, 提示 AKI 的发生率与 IAP 的高低相关^[8]。Toens 等在 12 只小猪中进行了研究, 实验组通过腹腔内注射 CO₂ 方法建立 IAH 模型(IAP 25 mmHg), 持续观察 24 小时, 高腹压组出现明显尿量明显减少, 血肌酐显著上升, 肾脏功能损伤, 进一步病理显示出现近端肾

IL-18 的变化情况(见表 2)

IAP 25 mmHg 维持 8 h 过程中, 对照组血肌酐和尿 IL-18 较基线明显上升($P<0.05$), 8 h 时较基线血清 Cr 升高近 2 倍, 而尿 IL-18 升高 2.5 倍, 尿量较基线明显减少, 无论是从尿量还是肾损伤标记物 Cr 均能诊断为急性肾损伤(按 Kdigo 诊断标准)。而 BBP 组较对照组比较, 血 Cr 明显下降($P<0.05$, 组间比较), 尿 IL-18 明显下降($P<0.05$, 组间比较), 尿量明显增多($P<0.05$ 组间比较), 提示 APP 较对照组延缓肾脏功能损害, 可能有肾保护作用。而 BBP 组较对照组血 Cr 变化不显著, 而 IL-18 更低, 尿量更多, 而 IL-18 为更早期标记物, 可能发挥肾脏保护作用。

2.4 实验组和对照组肾脏组织病理比较

对照组和实验组在 IAP 25 mmHg 维持 8 h 后肾脏组织的病理变化情况(见图 3、4)。各组肾脏组织切片可观察到肾小球明显充血、水肿, 肾小管水肿。

小管坏死, 表明维持一定时间较高水平的腹腔高压可以诱发 AKI^[12]。我们先前的研究也显示 IAH 可导致急性肾损伤, 而增加血压维持 APP 于基线有肾保护作用^[13], 但其是否为最佳血压目标值? 提高血压进而改善重要器官灌注的肾脏保护作用如何? 因此根据临床需求, 我们将 IAP 设定为 25 mmHg, 通过强心药物将血压维持于基线水平, 通过微循环监测明确肾皮质血流有无改善, 通过血液中细胞因子检测研究有无影响炎症反应。

肾小球和肾脏大部分的血供都集中于肾皮质, 而增加的腹腔压力会直接影响肾脏血供, 所以研究肾脏皮质表面血供至关重要^[14,15]。激光多普勒血流灌注成像仪(Laser Doppler Perfusion Imaging, LDPI) 是研究器官表面灌注常用的仪器, 广泛应用于医学研究, 其核心的工作原理是光波多普勒效应^[16,17]。探头持续发出激光束, 直接照射到被检测器官组织表现, 一部分激光束

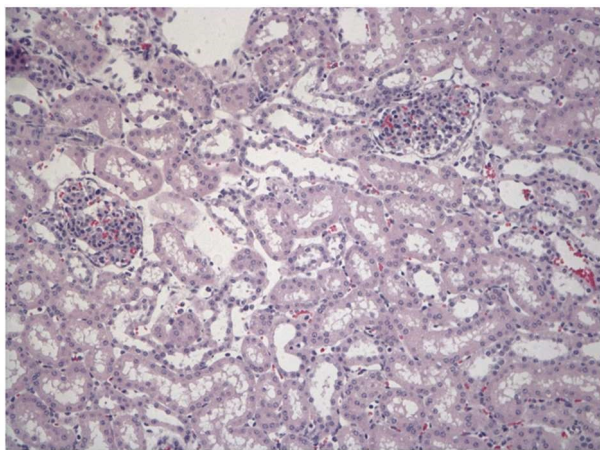


图3 对照组肾脏组织病理(苏木精-尹红染色 × 20)

可见皮质肾小管部分水肿、变性、坏死,肾小球肿大,充满肾小囊而使囊腔变窄。偶见管腔内纤维蛋白渗出。髓质偶见管腔内纤维蛋白渗出。

Fig.3 Renal histopathology of control group (HE staining × 20)

There were edema, degeneration and necrosis of renal tubules in cortex, enlargement of glomeruli, and narrowing of renal capsule cavity. Occasionally, fibrin exudation in the lumen and fibrin exudation was found in medulla.

被运动的红细胞反射回来,根据多普勒效应,光波经运动对象反射后波长会发生改变,根据接收光波红移或蓝移的程度,可以计算出相应血细胞运动的方向和速度,形成完整的血流图像,而图像中不同的颜色,分别代表不同的血流速度,反应表面灌注情况,可以记录灌注单位(PU)值,进而准确评价器官表面灌注情况^[18]。在腹腔压力为基线时,使用 LDPI 监测肾脏表面血流灌注,其 PU 值很高,颜色较红,血流灌注极佳。随着压力的升高,其颜色逐渐转暗、转黑,血流灌注逐渐下降,有显著性差异($P<0.05$)。除了使用 LDPI 还使用超声造影等手段来监测肾脏微循环,但其仍在进一步研究中^[19]。我们的研究发现:随着 IAP 的升高,实验组和对照组动物的肾脏表面灌注均明显下降($P<0.05$)。实验组动物在泵入多巴酚丁胺以提高心输出量,维持血压于基线水平治疗目标后,肾脏表面灌注明显改善,并且在 IAP 25 mmHg 维持 2 h、4 h、6 h、8 h 的各时间点,实验组的肾脏表面灌注均显著高于对照组的对应值($P<0.05$)。因此,维持心输出量和血压于基线治疗可以改善 IAH 状态下的肾脏表面灌注,BBP 组能显著提高肾脏表面灌注。

尿量在肾脏功能评价中是公认有价值的诊断指标,可以初步评估肾脏功能。实验动物尿量随着腹腔压力的提高而显著减少,而腹腔高压最早的临床表现为少尿,较肌酐更为敏感。对照组在腹压 25 mmHg 维持 6 h 和 8 h 时尿液 IL-18 水平较基线水平显著升高 ($P<0.05$),同时显著高于实验组的对应值($P<0.05$),其较血肌酐升高幅度更明显,提示其可能反应更早期的肾功能损伤。将实验小猪尿量和 RFG 进行相关性分析,有呈中度相关($r=0.69, P<0.05$),随着腹腔压力的升高,肾脏滤过梯度明显下降,而其为肾小球原尿滤出的最直接动力,因而尿量也明显下降。因而,按照急性肾损伤的诊断标准,无论是肌酐还是尿量,持续腹腔压力 8 h,均能诊断为急性肾损伤^[20]。

BBP 组与对照组在 IAP 25 mmHg 维持 6 h 和 8 h 时血清 Cr 与尿 IL-18 均较基线水平显著升高($P<0.05$),尿量减少,提示

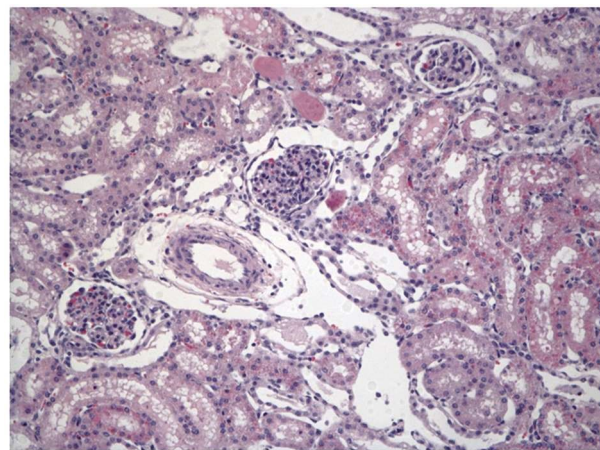


图4 BBP 组(苏木精-尹红染色 × 20)

皮质肾小球结构清晰,毛细血管从含有红细胞。肾小管水肿变性,偶见出血。

Fig.4 BBP group (HE staining × 20)

The structure of cortical glomeruli was clear, and the capillaries contained red blood cells. Renal tubular was edema and bleeding occasionally.

出现了急性肾损伤。BBP 组动物在 IAP 25 mmHg 维持 2 h、4 h、6 h 和 8 h 时的相关肾脏损伤标记物,较对照组均明显下降($P<0.05$),其激光多普勒灌注监测结果也发现,肾脏表面灌注监测也优于对照组,提示提高心输出量和血压可以发挥肾脏保护或治疗作用。与对照组相比,BBP 组肾脏损伤标记物均较低,LDPI 灌注监测也明显优于对照组,这提示,泵入多巴酚丁胺和补充液体可以提高血压,改善肾脏灌注压,进而可能改善肾脏灌注,最终达到保护肾脏功能的作用。

APP 近似于肾脏灌注压,是维持肾动脉血流的有效压力,为平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)与 IAP 之差。正常情况下,肾小球滤过压(Glomerular Filtration Pressure, GFP)接近于 APP 或肾脏灌注压。肾小球滤过梯度 (filtration gradient, FG)为 GFP 与肾小球囊内压之差。肾小球囊内压直接受到腹腔压力影响,约等于 IAP,所以 $FG=GFP-IAP=(MAP-IAP)-IAP=MAP-2\times IAP$ 。FG 是产生原尿的有效压力,是原尿产生的直接动力,在不考虑胶体渗透压和肾小球血管自身调节(入球、出球小的收缩与舒张)机制的情况下,原尿产生明显下降,这是肾损伤的直接原因。从公式中可以看出,随着 IAP 的增高,FG 下降幅度更大,肾小球滤过率随 FG 的降低而下降,因而尿量锐减^[21]。

从理论上来说,增加心输出量,增加血压可能更能增加肾小球滤过压,可能在肾保护中发挥更为积极作用,但我们都知道“血流=血压/血管阻力”,更高的血压并不意味着更好的灌注,还要看局部血管的阻力。使用血管活性药物提高血压,需泵入更大剂量的去甲基肾上腺素,而可能过于严重的收缩机体小动脉^[22]。尤其是,作为“外周器官”的肾脏,可能明显血管收缩,而减少了肾脏的有效灌注,无法通过改善灌注而发挥肾脏保护作用。因而我们试图增加心输出量,改善脏器灌注。从本研究全身血流动力学的数据可以看出,BBP 组 CO 明显增加,而外周血管阻力变化不明显,而 CO/SVR 比值明显升高,增加肾脏灌注,这与使用 LDPI 监测也一致。随着实验时间的延长,各组实验动物激光多普勒灌注图像 PU 值较基线状态均明显下降($P<0.05$,组内比较)。虽然研究过程中尽量表面覆盖纱布

和局部覆盖周围组织,但肾脏表面长时间暴露造成表面液体丢失和干燥,可能造成局部灌注下降。另外,增加的炎症反应可能也是一个因素,随着时间的延长可能造成逐渐加重的炎症反应,可能造成局部灌注的下降^[23]。补液增加有效循环血量也可以提高心输出量,增加血压,但输入大量液体后可能稀释血肌酐和细胞因子,而造成试验结果难以比较,因而我们匀速补液,选用了多巴酚丁胺来增加心输出量和提高血压。

腹腔高压是烧伤患者常见并发症^[24],而高腹压本身可以引起全身性炎症反应,导致血清中 TNF- α 、IL-6 的升高,如在创伤、感染等原发疾病基础上继发 IAH,则造成全身炎症反应对机体的第二次打击,患者极易发生 MODS^[25,26]。随着腹腔高压时间的延长,实验动物炎症介质较基线均明显升高(25 mmHg 维持 8 h 与 0 h 相比较 $P < 0.05$),提示腹压 25 mmHg 可能诱发机体的炎症反应,其本身可能是致炎因素。随着腹腔高压时间的延长,炎症介质 IL-6 和 TNF 均有所增加,逐渐增加的炎症反应可能对机体脏器造成损伤。但两组之间比较,差异不显著,可能提高的心输出量并不能减轻全身的炎症反应。另外,实验组与对照组动物的肾组织病理学检查均未见明显肾小管坏死,提示 IAH 诱导的肾功能改变明显早于肾脏病理学变化。因此,我们认为在 IAH 25 mmHg 维持 8 h 能造成急性肾损伤模型,提高心输出量和血压达到基线水平的治疗方法,不影响全身炎症反应,而是通过改善肾脏表面灌注发挥肾脏保护作用。

在我们的研究中还有不足之处。腹腔高压的持续时间为 8 h,未造成明显的病理学变化,如能延长腹腔高压时间,可能造成明显病理学变化,可能更有说服力。本研究说明使用多巴酚丁胺可以改善肾脏灌注,但只是初步研究,并不能作为最合适目标,需要进一步研究,找到最佳的目标值。

参考文献(References)

- [1] Malbrain M L, Chiumello D, Pelosi P, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(5): 822-829
- [2] Khot Z, Murphy P B, Sela N, et al. Incidence of Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome: A Systematic Review[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(2): 197-202
- [3] Pereira B, Dorigatti A, Melek M, et al. Septic shock patients admitted to the intensive care unit with higher SOFA score tend to have higher incidence of abdominal compartment syndrome - a preliminary analysis[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2019, 51(5): 370-372
- [4] De Waele J J, De Laet I. Intra-abdominal hypertension and the effect on renal function[J]. *Acta Clin Belg*, 2007, 62 Suppl 2: 371-374
- [5] Kim I B, Prowle J, Baldwin I, et al. Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(1): 79-89
- [6] Gardecki J, Parikh N, Baird J T. Massive pneumoperitoneum causing abdominal compartment syndrome[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(8): 1700-1705
- [7] Kimball E J. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a current review [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27(2): 164-168
- [8] Mohan R, Hui-Chou H G, Wang H D, et al. Physiologic changes with abdominal wall reconstruction in a porcine abdominal compartment syndrome model[J]. *Hernia*, 2015, 19(2): 313-321
- [9] Wise R, Rodseth R, Blaser A, et al. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of a repeat, international, cross-sectional survey [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2019, 51(3): 186-199
- [10] Vidal M G, Ruiz W J, Gonzalez F, et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(6): 1823-1831
- [11] Kirkpatrick A W, Roberts D J, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7): 1190-1206
- [12] Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, et al. A porcine model of the abdominal compartment syndrome[J]. *Shock*, 2002, 18(4): 316-321
- [13] 郑悦, 马文良, 蒋怡佳, 等. 提高腹腔灌注压治疗腹腔高压致急性肾损伤的实验研究[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(2): 123-128
- [14] 隋峰, 郑悦, 马文良, 等. 腹腔高压致肾脏和全身微循环变化的实验研究[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(1): 81-86
- [15] Sui F, Zheng Y, Li W X, et al. Renal circulation and microcirculation during intra-abdominal hypertension in a porcine model [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(3): 452-461
- [16] Abdelrahman M, Jumabhoy I, Qiu S S, et al. Perfusion dynamics of the medial sural artery perforator (MSAP) flap in lower extremity reconstruction using laser Doppler perfusion imaging (LDPI): a clinical study[J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2020, 54(2): 112-119
- [17] Hendriks G, Vries M H, Bauwens M, et al. Comparison of LDPI to SPECT perfusion imaging using (99m)Tc-sestamibi and (99m)Tc-pyrophosphate in a murine ischemic hind limb model of neovascularization[J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 44
- [18] 孙薇, 罗高兴, 吴军. 激光多普勒技术在烧伤创面深度及愈合时间评价中的应用进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2011, 27(4): 287-290
- [19] 隋峰, 郑悦, 马文良, 等. 超声造影评价腹腔高压状态下肾脏灌注的实验研究[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(5): 425-430, 封 3
- [20] Chawla L S, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4): 241-257
- [21] 陈秀凯, 李文雄. 腹腔高压并发急性肾损伤: 压力重于容量[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(15): 1009-1011
- [22] Peng Z Y, Critchley L A, Joynt G M, et al. Effects of norepinephrine during intra-abdominal hypertension on renal blood flow in bacteremic dogs[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 834-841
- [23] Kakisis J D. Abdominal Compartment Syndrome. Caution: Contents Under Pressure[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 58(5): 680
- [24] Boehm D, Schroder C, Arras D, et al. Fluid Management as a Risk Factor for Intra-abdominal Compartment Syndrome in Burn Patients: A Total Body Surface Area-Independent Multicenter Trial Part I[J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(4): 500-506
- [25] Rezende-Neto J B, Moore E E, Melo D A M, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure[J]. *J Trauma*, 2002, 53(6): 1121-1128
- [26] Lozada M J, Goyal V, Levin D, et al. Management of peripartum intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(11): 1386-1397