

· 实验研究 ·

通气侧肺吸入伊洛前列素对肺动脉压和缺氧性肺血管收缩的影响

周菁 高鸿 王同春

【摘要】 目的 探讨雾化吸入伊洛前列素对大鼠单肺通气(one-lung ventilation, OLV)期间肺动脉压和缺氧性肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)的影响。**方法** 雄性 SD 大鼠 30 只,随机分为 A、B、C 三组,每组 10 只。原位离体肺灌注模型建立后,调整气管导管深度致左侧肺 OLV,FiO₂ 为 100%,打开连接于呼吸回路的雾化器,A 组吸入生理盐水,B 组吸入伊洛前列素 0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,C 组吸入伊洛前列素 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,记录灌注 10 min(T₁)、雾化吸入 10 min(T₂)和 OLV 1 h(T₃)的平均肺动脉压(MPAP)及左心房引流液氧分压(PaO₂)。通过测量 T₁、T₂ 和 T₃ 时的左心房引流液 PaO₂ 计算氧合指数(oxygenation index, OI)。实验结束分别取双侧肺组织进行电镜检查。**结果** 与 T₁ 时比较,T₂、T₃ 时三组 MPAP 明显升高($P < 0.05$);T₂、T₃ 时 B、C 组 MPAP 明显低于 A 组($P < 0.05$),且 C 组 MPAP 明显低于 B 组($P < 0.05$)。与 T₁ 时比较,T₂、T₃ 时三组 OI 明显降低($P < 0.05$);T₂、T₃ 时 C 组 OI 明显高于 B 组($P < 0.05$)。相对于 B、C 组通气侧,A 组通气侧与 A、B、C 组非通气侧 II 型肺泡上皮细胞核膜外突内陷,部分板层小体排空。**结论** 在大鼠原位肺灌注模型中,单肺通气期间雾化吸入伊洛前列素能明显降低平均肺动脉压,减少肺内分流并增加氧合。

【关键词】 单肺通气;原位离体肺灌注;伊洛前列素;肺动脉压;缺氧性肺血管收缩

Effect of aerosolized iloprost inhalation on pulmonary arterial pressure and hypoxic pulmonary vasoconstriction during one-lung ventilation ZHOU Jing, GAO Hong, WANG Tongchun. Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China
Corresponding author: GAO Hong, Email: anesth@21cn.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of aerosol inhalation of iloprost on pulmonary arterial pressure and hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) during one-lung ventilation (OLV) in rats. **Methods** Thirty male rats were randomly divided into three groups, 10 in each group. Models of lung perfusion were established, 100% FiO₂ was ensured under the condition of OLV and the atomizers were opened. Atomization inhalation with normal saline was performed in group A, iloprost at a concentration of 0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in group B and iloprost at a concentration of 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in group C. Mean pulmonary artery pressure (MPAP) and PaO₂ of drainage-fluid from left atrium were recorded at time points of perfusion for 10 min (T₁), aerosol inhalation for 10 min (T₂) and OLV for 1 h (T₃). Oxygenation index (OI) was calculated with PaO₂ at each time point. Both lungs were harvested for electronic microscope detection. **Results** MPAPs at T₂ and T₃ were higher in contrast with that at T₁ ($P < 0.05$). A decrease of MPAP at T₂ and T₃ showed in group B and C when compared with those in group A ($P < 0.05$). Group C had lower MPAP in comparison with group B at each time point. Considering the time span, we found that OIs at T₂ and T₃ were lower than that at T₁. In addition, OIs at T₂ and T₃ in group C were higher than those in group B, respectively. Under electronic microscope, nuclear membranes type II alveolar epithelial cells of both lungs in group A and of non-ventilated lungs in group B and C bulged out or invaginated and lamellar bodies were evacuated, especially when compared to those in ventilated lungs in groups B and C. **Conclusion** In rat models of lung perfusion, atomization inhalation with iloprost can decreased MPAP, reduce intrapulmonary shunt and increase oxygenation.

【Key words】 One-lung ventilation; Models of lung perfusion; Iloprost; Pulmonary arterial pressure; Hypoxic pulmonary vasoconstriction

作者单位:550004 贵阳市,贵州医科大学附属医院麻醉科(周菁、高鸿);广东省中山市陈星海医院麻醉科(王同春)
通信作者:高鸿,Email:anesth@21cn.com

在单肺通气(one-lung ventilation, OLV)期间,流经非通气侧肺的血液未经氧合,造成肺内分流,动、静脉血混合,可能发生低氧血症。如何改善

OLV 期间的氧合一直是实施 OLV 时所关注的问题。本实验通过大鼠原位离体肺灌注模型,探讨雾化吸入伊洛前列素对大鼠 OLV 期间肺动脉压和缺氧性肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)的影响。

材料与方法

实验动物及分组 健康雄性 SD 大鼠 30 只,日龄 90~100 天,体重 250~350 g,随机分成三组,每组 10 只。A 组通气侧肺雾化吸入生理盐水;B 组通气侧肺雾化吸入伊洛前列素 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$;C 组通气侧肺雾化吸入伊洛前列素 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

实验方法 本实验采取原位肺灌注模型,该模型仿自 Spöhr 等^[1,2]制作的小鼠原位离体肺灌注模型。按随机顺序依次对健康大鼠进行实验,大鼠禁食 12 h 过夜,自由饮水,称重后以 25%乌拉坦 1.0 g/kg 经腹腔注射麻醉,维持自主呼吸。将大鼠仰卧位于电热毯上固定,常规处理后行气管切开并行气管插管,接小动物呼吸机行机械通气:RR 60 次/分, V_T 10 ml/kg, FiO_2 100%。沿两侧肋骨与肋软骨交界处(肋角)剪断肋骨,暴露心肺,分别在主动脉和肺动脉主干挂线。经右心室向肺动脉插入 1 根 16 号留置针,固定并注射 10 U 肝素,连接灌注液导管以及多通道生物仪动脉测压通道。将 1 根 14 号留置针由左心室向左心房插管,固定后连接引流管。以 $50 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 流速的 K-H 液对肺脏进行灌注(K-H 液放置在恒温水浴箱内),调节引流管高度使左心房压力维持在 2 mm Hg。灌注 10 min 待左心房压力稳定时为 T_1 时点。调整气管导管深度致左侧肺 OLV,调节呼吸机的参数设置:RR 90 次/分, V_T 6 ml/min, FiO_2 维持不变。然后打开连接于呼吸回路的雾化器,A 组雾化吸入生理盐水,B 组

雾化吸入伊洛前列素 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,C 组雾化吸入伊洛前列素 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。雾化吸入 10 min 后关闭雾化器时为 T_2 时点。OLV 1 h 后为 T_3 时点。

观察指标 记录各组大鼠 T_1 、 T_2 和 T_3 时平均肺动脉压(MPAP)及左心房引流液 PaO_2 ,并计算氧合指数(oxygenation index, OI), $\text{OI} = \frac{\text{PaO}_2}{\text{FiO}_2}$ 。实验结束后取大鼠双侧肺组织置于戊二醛溶液中固定后做电镜检查。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内通气侧与非通气侧各指标比较采用配对 t 检验,通气侧与非通气侧不同组别的各指标比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

三组大鼠不同时点 MPAP 和 OI 的比较 与 T_1 时比较, T_2 、 T_3 时三组 MPAP 明显升高($P < 0.05$); T_2 、 T_3 时 B、C 组 MPAP 明显低于 A 组($P < 0.05$),且 C 组 MPAP 明显低于 B 组($P < 0.05$)。与 T_1 时比较, T_2 、 T_3 时三组 OI 明显降低($P < 0.05$); T_1 时三组 OI 差异无统计学意义, T_2 、 T_3 时 B、C 组 OI 明显高于 A 组,且 C 组 OI 明显高于 B 组($P < 0.05$)(表 1)。

三组大鼠双侧肺组织电镜超微结构 A 组非通气侧肺组织结构透射电镜图见 II 型肺泡上皮细胞胞膜完整,核膜内陷外突;通气侧见 II 型肺泡上皮细胞胞膜完整,核膜内陷外突,部分板层小体排空,左下方见 I 型肺泡上皮细胞。B 组非通气侧见肺组织 II 型肺泡上皮细胞胞膜完整,核膜内陷外突,部分板层小体排空;通气侧见 II 型肺泡上皮细

表 1 三组大鼠不同时点 MPAP 和 OI 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	只数	T_1	T_2	T_3
MPAP (mm Hg)	A 组	10	9.38 ± 0.41	14.54 ± 0.52^a	15.03 ± 0.52^a
	B 组	10	9.44 ± 0.34	13.96 ± 0.24^{ab}	14.30 ± 0.48^{ab}
	C 组	10	9.43 ± 0.33	13.24 ± 0.55^{abc}	13.70 ± 0.41^{abc}
OI	A 组	10	372.80 ± 14.53	296.70 ± 14.36^a	279.80 ± 12.43^a
	B 组	10	376.70 ± 12.46	319.20 ± 7.64^{ab}	302.10 ± 9.10^{ab}
	C 组	10	382.70 ± 15.20	323.80 ± 12.92^{abc}	307.70 ± 11.51^{abc}

注:与 T_1 比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$

胞膜完整,右侧见 I 型肺泡上皮细胞。C 组非通气侧肺组织见 II 型肺泡上皮细胞胞膜完整,核膜内陷外突;通气侧见 II 型肺泡上皮细胞胞膜完整,线粒体形态大小正常,包膜完整,嵴密集、规则。相对于 B、C 组通气侧, A 组通气侧与 A、B、C 组非通气侧 II 型肺泡上皮细胞核膜外突内陷,部分板层小体排空(图 1)。

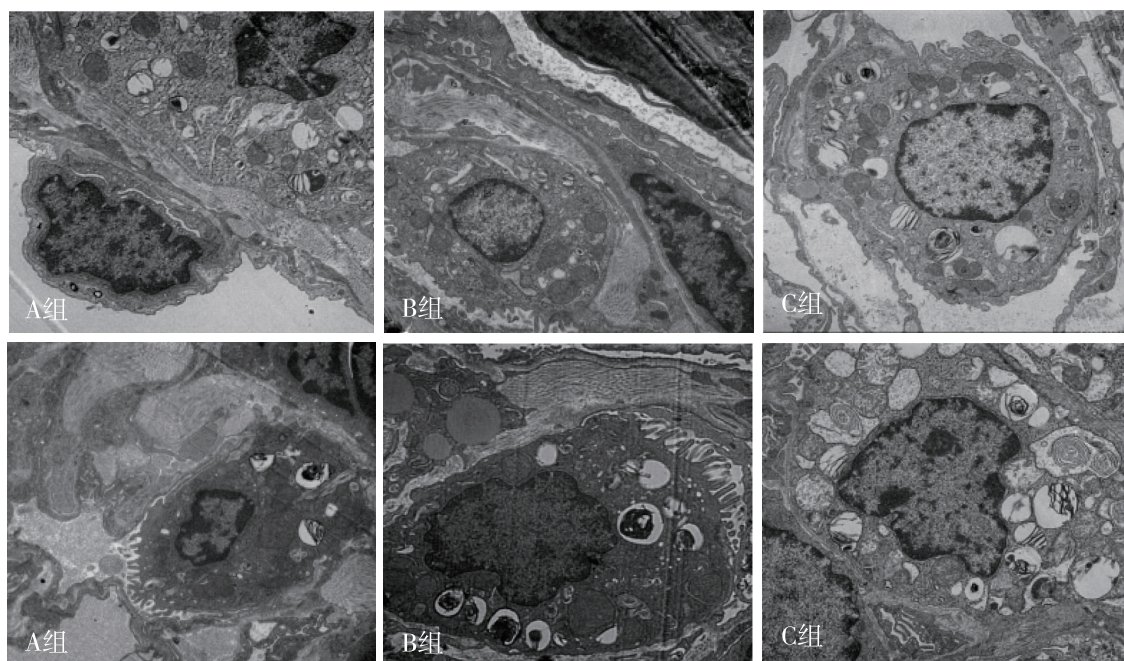
讨 论

在 OLV 期间, HPV 是支配肺内分流、防止局部 PaO_2 过度降低和优化肺气体交换的因素^[3]。HPV 的发生主要是因为肺泡内 PO_2 降低,但是混合的静脉和支气管动脉血氧分压降低也能引起 HPV^[4]。OLV 时,通气侧肺 HPV 的存在使肺内血管阻力增加,阻碍血液的重新分布,阻碍通气、血液的匹配,从而导致低氧血症的发生。

OLV 期间可使用药物调控肺血管以加强非通气侧的 HPV,抑制通气侧的 HPV,扩张通气侧肺血管,使非通气侧肺血流流向通气侧血流,增加通气侧肺血流量。Rezin 等^[5]实验结果表明, OLV 期间,当 $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ 时给予阿米三嗪能够改善氧合,其机制可能是阿米三嗪能增强非通气侧肺的 HPV。Schloss 等^[6]报道 1 例 12 岁患儿在 OLV 期间发生低氧血症,其他方法无效后,使用苯肾上腺素明显提高 SpO_2 ,表明苯肾上腺素有选择性地增加 HPV

的作用,从而改善氧合。Xia 等^[7]研究显示,静脉输注右美托咪啶复合吸入异氟醚能够改善患者 OLV 期间氧合,推测可能与右美托咪啶增强 HPV 有关。本研究使用的吸入性伊洛前列素为人工合成前列环素类似物,能选择性扩张肺血管。伊洛前列素经肺部通气区域吸收至肺循环即被水解失活,半衰期短,在体循环不能形成有效临床意义浓度,表现出对肺循环的高度选择性^[8]。本实验结果显示, T_2 、 T_3 时 B、C 组 MPAP 明显低于 A 组, T_2 、 T_3 时 B、C 组 OI 明显高于 A 组。由此推测,相对于 A 组, B、C 组雾化吸入伊洛前列素,使通气侧肺血管扩张,间接加强了非通气侧 HPV,抑制了通气侧 HPV,从而使非通气侧肺流向通气侧肺的灌注液更多,降低了肺内分流,改善了氧合,并且这种作用随着通气侧吸入伊洛前列素剂量的增大而增强。

II 型肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell type II, AEC-II)合成、储存并分泌肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)。PS 能降低肺泡表面张力和维持气-液平衡。同时 AEC-II 的板层小体(lamellar body, LB)中储存肺表面活性蛋白(pulmonary surfactant protein A, SP-A),它是由 AEC-II 合成和分泌到肺泡腔中的一种胶原糖蛋白。AEC-II 结构的完整性决定着自身的功能^[9]。本实验结果显示,三组大鼠通气侧肺组织电镜超微结构中,相对于 B、C 组而言, A 组板层小体有部分排空,



注:上排为通气侧肺组织,下排为非通气侧肺组织

图 1 三组大鼠非通气侧与通气侧肺组织的电镜超微结构

提示 PS 和 SP-A 有一定的流失。这可能与 A 组在 T₂、T₃ 时的灌注液 OI 小于 B、C 组有关。

综上所述,在大鼠原位离体肺灌注模型中,采用支气管插管法实施单肺通气,吸入伊洛前列素能明显扩张通气侧肺血管,降低平均肺动脉压,增加通气侧肺血流,降低肺内分流并改善氧合。同时,这些作用随伊洛前列素剂量的增大而增强。

参 考 文 献

- [1] Spöhr F, Busch CJ, Reich C, et al. 4-Aminopyridine restores impaired hypoxic pulmonary vasoconstriction in endotoxemic mice. *Anesthesiology*, 2007, 107(4): 597-604.
- [2] Minchin RF, Johnston MR, Schuller HM, et al. Pulmonary toxicity of doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs. *Cancer*, 1988, 61(7): 1320-1325.
- [3] Li XQ, Tan WF, Wang J, et al. The effects of thoracic epidural analgesia on oxygenation and pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation: an meta-analysis. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 166.
- [4] Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease. *Circulation*, 2015, 131(6): 582-590.
- [5] Rezin GT, Petronilho FC, AraÚjo JH, et al. Gastrin-releasing peptide receptor antagonist mitochondrial complex II inhibition in a rat model of gastritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 108(3): 214-219.
- [6] Schloss B, Martin D, Beebe A, et al. Phenylephrine to treat hypoxemia during one-lung ventilation in a pediatric patient. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*, 2013, 2(2): 16-18.
- [7] Xia R, Xu J, Yin H, et al. Intravenous infusion of dexmedetomidine combined isoflurane inhalation reduces oxidative stress and potentiates hypoxia pulmonary vasoconstriction during one-lung ventilation in patients. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 238041.
- [8] 成梦遇, 宓亚平, 桂永浩, 等. 吸入一氧化氮和伊洛前列素治疗婴幼儿先天性心脏病术后中重度肺动脉高压的随机对照研究. *中华实用儿科临床杂志*, 2015(13): 1004-1007.
- [9] 舒林华, 魏克伦, 尚云晓, 等. 急性肺损伤幼鼠肺泡 II 型上皮细胞和 SP-A 变化相关性的研究. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(4): 504-508.

(收稿日期: 2016-06-12)

· 消息 ·

《中国科技期刊引证报告(核心版)》2016 年版发布

2016 年 10 月 12 日,中国科学技术信息研究所在北京国际会议中心发布了 2016 年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》。共有 1985 种期刊入选本年度中国科技核心期刊。本刊核心总被引频次 3236,核心影响因子 1.364,在外科学综合类期刊中分别排在第 3 和第 2 位,在所有核心期刊中分别排在第 157 和第 107 位。会上,同时公布了 2016 年度领跑者 5000—中国精品科技期刊顶尖论文(F5000)。据统计,2011~2015 年累积被引用次数达到其所在学科领域和发表年度基准线以上的论文有近 2 万篇。其中通过定量分析方式获得精品期刊顶尖论文提名的论文共有 2 225 篇。本刊有 20 篇论文入选。

· 更正 ·

本刊 2017 年第一期第 7 页左栏第 16~17 行“多学科合作(multi-dyscerplinary team, MDT)”应为“多学科诊疗团队(multiple disciplinary team, MDT)”,特此更正!