

- 查[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(10): 747-748.
- 3 阮国水, 沈杰, 彭海鹰, 等. 云浮地区医护人员功能性消化不良的流行病学调查分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(1): 49-52.
 - 4 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
 - 5 赵佳钧, 申杰, 李宏宇, 等. 三级甲等医院外科医护群体功能性肠病及功能性消化不良患病现况调查[J]. 西部医学, 2011, 23(3): 577-578, 581.
 - 6 Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1435-1446.
 - 7 左锦, 贺国斌. 功能性消化不良与食物的关系[J]. 医学综述, 2013, 19(12): 2169-2171.
 - 8 王雪艳. 倒班制护士功能性消化不良和功能性胃肠病的调查[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2008, 26(3): 157-160.
- [收稿日期 2015-07-14][本文编辑 黄晓红]

新进展综述

血管外肺水及肺血管通透性指数的临床监测及应用进展

向淑麟(综述), 熊滨(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2013356)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院重症医学科

作者简介: 向淑麟(1981-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 重症医学。E-mail: beryl_x@126.com

通讯作者: 熊滨(1965-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 重症医学。E-mail: ICUXiong@sina.com

[摘要] 血管外肺水和肺血管通透性指数在危重患者的诊断、治疗及预后判断上有一定临床价值, 作为评价肺病理生理的重要监测指标, 其在临床上的应用也越来越受到重视。该文就血管外肺水和肺血管通透性指数在临床上的监测及应用进展进行综述。

[关键词] 血管外肺水; 肺血管通透性指数

[中图分类号] R 44 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)12-1201-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.30

Research progress on monitoring and application of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index XIANG Shu-lin, XIONG Bin. *Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*

[Abstract] Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index have certain clinical values for the diagnosis, treatment and prognosis of critically ill patients. Their application is becoming valued more and more as an important monitoring index of pulmonary pathophysiology. We review the research progress on monitoring and application of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index in this paper.

[Key words] Extravascular lung water; Pulmonary vascular permeability index

心肺功能监测是危重患者监测中的重中之重。在重症监护室(ICU)患者的诊疗过程中, 维持重要脏器的灌注及改善氧合是抢救成功的关键, 这就意味着需要有一个恰当的前负荷。临床上往往需要快速补液来实现这一目标, 随之相伴的就是肺水肿的危险, 肺水肿可致通气血流比值失调、气体弥散障碍

而出现低氧血症甚至呼吸衰竭。如何恰当地进行液体复苏保证重要脏器灌注的同时又能避免肺水肿的发生, 这一直是困扰 ICU 医师的一个难题。近年来血管外肺水(extravascular lung water, EVLW)的监测得到了越来越多的关注, 作为评价心肺功能及评估预后的重要指标, 其价值越来越被认可。肺血管通

透性指数(pulmonary vascular permeability index, PV-PI)能直接反应肺毛细血管的通透性,可鉴别静水压增高性肺水肿及高通透性肺水肿,作为评价肺病理生理的另一重要指标,其在临床上的应用价值也越来越受到重视。本文就EVLW和PVPI在临床上的监测及应用进展进行综述。

1 EVLW和PVPI的原理与意义

肺的含水量是由肺血管内的血液量和血管外的液体量组成。肺血管外的液体即EVLW,包括组织间液、肺泡内液和细胞内液。肺水肿主要是由于组织间液和肺泡内液增多后造成。血液可通过血管壁滤出形成组织间液,其滤出的量由血管内静水压、肺间质静水压、肺毛细血管内胶体渗透压和肺间质胶体渗透压这四个要素决定^[1]。当任何因素引起血管内静水压高于肺间质静水压或肺毛细血管内胶体渗透压低于肺间质胶体渗透压时,都会使从肺血管内进入肺组织间隙的液体增加,导致肺水肿。当EVLW增加超过正常值的2倍时就会影响气体弥散和肺的换气功能,出现肺水肿的症状和体征^[2]。肺水肿又可分为静水压增高性肺水肿及高通透性肺水肿,二者的临床症状及体征难以区分,实验室检查也无特异的指标可鉴别,而两者在治疗方法上却有很大差别。PVPI能直接反应肺毛细血管的通透性,可鉴别静水压增高性肺水肿及高通透性肺水肿,是评价肺病理生理的另一重要指标。

2 EVLW和PVPI的监测方法

2.1 EVLW的监测方法

EVLW的测量方法可分为有创法和无创法。前者中的“称重法”是EVLW测定的金标准,其结果准确可靠,但只能用于动物实验而不能用于临床。后者包括单频及双频阻抗法、X线断层扫描法、正电子断层扫描检测法、胸部超声检查和电生物阻抗法。这些检测方法虽然对人体无创,却存在着准确性欠佳、床边无法操作或费用昂贵等问题,难以在临床上推广。经肺温度-染料双指试剂稀释法被用于测定EVLW始于20世纪50年代,后经不断改进发展到现在的经肺单热指示剂稀释法^[3],即应用PICCO监护仪来完成。EVLW测定所用“肺称重法”的基本原理:肺组织的含水量(%)=(肺组织的湿重-肺组织的干重)/肺组织的湿重×100%。该方法结果可靠,但由于要取出肺组织进行称重、干燥等步骤,只能在动物试验中实现,不能用于临床病人,无法在临床上推广。经肺温度-染料双指试剂稀释法是将温度稀释法和染料稀释法二者结合起来测定EVLW的方法。1982年Lewis等^[4]对

用温度-染料双指试剂稀释法测量EVLW的理论及具体方法进行了说明。测量时需将冰水及吲哚绿染料同时注入右心房并分别记录二者通过肺循环的平均时间,将该平均时间分别与当时的心输出量相乘得到全肺热容量和肺血量,两者的差值即为肺血管外热容量,即EVLW。但该方法所测得的EVLW结果会受到染料指示剂本身及操作手法等因素的影响,而且测量过程相对复杂,故未能在临床上广泛推广。单热指示剂稀释法是目前临床上EVLW测量最常用的方法,可通过PICCO监护仪来完成,其监测具有创伤小、简便、连续和精确的优点。其基本原理是将单热指示剂(<8℃的冰盐水)从中心静脉注入,冰盐水会随着血流进入肺循环及体循环,置于股动脉的热稀释导管由特殊材质做成,其尖端可感应血流温度的变化,描记出热稀释曲线。PICCO监护仪可根据仪器本身内置的公式对该曲线波形进行分析及计算,并结合股动脉导管测得的动脉压力波形,得到实时动态的重要临床参数,整个测量的操作过程只需要几分钟。用这种相对简单的方法来检测EVLW是否准确,许多专家进行了相关研究。有学者在2000年报道了PICCO监护仪与双指示剂稀释法测量EVLW的相关性研究,测量209例患者的EVLW,研究结果提示这两种方法具有良好的相关性,相关系数为0.96^[5]。2004年发表的一项动物实验研究结果显示,用单热指示剂稀释法对EVLW进行测定,其结果与称重法测定的EVLW具有良好的相关性,相关系数高达0.97^[6]。PICCO监护仪还可直接算出血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI),即EVLW与体重的比值,也是反映肺水肿的指标。这些研究的结果都说明了该方法的准确性,可被广泛应用于临床。

2.2 PVPI的监测方法

PVPI是反映肺血管通透性(pulmonary vascular permeability, PVP)的指标。PVP的测定经历了伊文蓝染料^[7]的荧光比色法、双核素体内标记技术及经肺单热指示剂稀释法(PICCO仪),后者是目前比较理想的一种测量方法。伊文蓝染料的荧光比色法是经静脉注射伊文蓝染料,30min后开胸取出肺组织,用甲酰胺提取伊文蓝并用荧光光度计定量测定其含量,并通过伊文蓝-甲酰胺溶液的荧光光谱和标准曲线来计算伊文蓝含量,从而来评估PVP。双核素体内扫描技术是用113In(113In)及99mTc(99mTc)分别标记转铁蛋白及红细胞,转铁蛋白用以测定肺的蛋白质积累量,而红细胞可用以校正胸内血流分布的影响。分别算出

^{113}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的肺心放射计数比值,观察 2 h 的变化得出血浆蛋白积聚指数来反映 PVP。单热指示剂稀释法的基本原理和测量 EVLW 的 PICCO 法是一样的。每次经中心静脉注射热指示剂,得到 EVLW、胸腔内血容积(ITBV)、全心舒张末期容积(GEDV)等参数,根据公式 $\text{PVPI} = \text{EVLW}/\text{PBV} \times 100\%$, $\text{PBV} = \text{ITBV} - \text{GEDV}$,即可计算出 PVPI,正常参考值是 1.0% ~ 3.0%。

3 EVLW 和 PVPI 的临床应用

由于肺毛细血管通透性改变、胸腔或腹腔压力增高等因素的影响,中心静脉压和肺动脉嵌顿压(PAWP)并不能真实反映肺水肿的实际情况;而 EVLW 能直观地量化肺水肿的严重程度,不受肺毛细血管通透性改变等因素的影响。肺水肿又分静水压增高性肺水肿及高通透性肺水肿,二者的临床症状及体征难以区分,实验室检查也无特异的指标能鉴别,而两者在治疗方法上却有很大的差别。肺动脉漂浮导管有助于两者的鉴别,但其价格相对昂贵、创伤较大且并发症较严重,故难以在临床上普及和推广^[8]。相比较而言,PICCO 法监测 PVPI 具有创伤小、简便、连续和精确的优点。PVPI 作为反映肺病理生理的一个量化指标,可以用来鉴别肺水肿的类型。当 EVLW 增高时,若 PVPI 正常,提示是由于肺毛细血管静水压过高引起的肺水肿,如急性左心衰等;当 EVLW 增高时,若 PVPI 也增高,提示是由于 PVP 增高引起的水肿,如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。PVPI 增高的数值可以反映肺损伤的严重程度,并且能早期评估危重患者的预后。Sakka 等^[9]对 373 例危重患者用双指示剂温度稀释法来测定 EVLW,发现死亡组的结果(14.3 ml/kg)比生存组(10.2 ml/kg)显著升高;有 ARDS 的患者比其他患者有显著升高的 EVLWI 水平,当 EVLWI > 15 ml/kg 时,患者的病死率接近 65%,而当 EVLWI < 10 ml/kg 时,患者存活率接近 67%;在脓毒症组中,死亡组的 EVLWI 明显升高,EVLW 是危重患者病死率的独立危险因素。Mitchell 等^[10]对 101 例放置肺动脉漂浮导管的危重患者进行随机的前瞻性的研究,分为 PAWP 组和 EVLW 组进行液体管理,其中有 89 例患者存在肺水肿。当 PAWP 组的 PAWP 超过 18 mmHg 或 EVLW 组的 EVLW 超过 7 ml/kg 时,给予利尿并限制液体的处理。该研究结果显示根据 EVLW 进行肺水肿的液体管理的 EVLW 组其机械通气时间及 ICU 住院时间均较 PAWP 组明显缩短。从治疗效果上可以看出,监测 EVLW 比监测 PAWP 更有益于指导肺水肿的临床治疗。Lubrano 等^[11]对 27 例重症患儿

进行了血流动力学的监测,发现 EVLWI 初始值高的患儿其病死率增高,只有存活组的患儿初始治疗 24 h 后 EVLWI 会下降,提出 EVLWI 是能对预后进行评估的兼具良好特异度及敏感度的指标。Martin 等^[12]对 29 例重症感染患者的临床研究发现,这些患者的 EVLW 与其住院病死率、机械通气时间、氧合指数等观察指标都有显著相关,说明 EVLW 的测定对重症感染患者的病情及预后判断有着重要的临床意义。Zeravik 等^[13]对机械通气的患者进行 EVLW 测定,发现监测 EVLW 有助于呼吸机模式的调整,当 EVLW 改善后可从控制通气模式调整为辅助通气模式。当用 EVLW 来指导肺水肿的治疗时,发现可以降低患者的机械通气时间、ICU 入住时间及住院费用,还发现 ARDS 和充血性心力衰竭的病死率也降低,说明 EVLW 的测定有助于肺水肿患者的治疗及预后评估。Fernández-Mondéjar 等^[14]采用 PICCO 监护仪对 EVLW 进行定量测量,发现这种监测方法的敏感度很高,可在其他临床指标出现变化之前就可发现 EVLW 的少量增高,提示 EVLW 的定量测量可能会对 ARDS 的早期诊断有帮助。徐波等^[15]对 20 例 PICCO 监测提示血流动力学为高排低阻的感染性休克患者进行研究,发现这类患者在入住 ICU 时的 EVLW 是明显增高的。连续 3 d 监测 EVLW 动态变化,发现存活组的 EVLW 经治疗后明显减少,与死亡组有显著差异,并且第 3 天的 EVLW 下降与氧合指数增高、乳酸下降及血浆降钙素原下降所提示的病情改善相一致。Tagami 等^[16]对 192 例 ARDS 患者的研究发现,经治疗后 EVLWI 仍增高的患者,尤其是 EVLWI 增高的差值 ≥ 2.8 ml/kg,其死亡风险明显增高。ARDS 的病理基础是由于多种炎症细胞介导的肺部局部炎症反应和炎症反应失控所致的弥漫性肺泡毛细血管膜损伤,使 PVP 增加导致的弥漫性肺水肿。但现行的诊断标准中,并无反应肺水肿及 PVP 改变的量化指标,若能将反应肺水肿及 PVP 改变的量化指标,即将 EVLWI 及 PVPI 直接引入诊断标准,可使 ARDS 的早期诊断和及时治疗成为可能。庄育刚等^[17]用 PICCO 监护仪监测 14 例 ARDS 患者的 EVLWI 等指标,并计算出肺血管内皮通透性,发现随着 ARDS 病情加重,患者的氧合指数降低,肺血管内皮通透性增高,提示 ARDS 患者肺血管内皮通透性增加,血管外肺水增多而至氧合下降。这说明 PVPI 可反映 ARDS 肺水肿的病理生理改变,并且是一个可监测的量化指标。国外的相关研究报道^[18],ARDS 患者的 PVPI 明显高于非 ARDS 患者,

若以 PVPI > 3% 为诊断的临界值,则该指标诊断 ARDS 的敏感度为 85%,特异度为 100%。国内也有学者研究 EVLWI 及 PVPI 与 ARDS 柏林标准严重程度分级的关系^[19],发现中、重度 ARDS 患者的 EVLWI 及 PVPI 均明显高于轻度 ARDS 患者;当 72 h 的 EVLWI > 13 ml/kg 时,其评价预后的敏感度为 81.8%,特异度为 61.5%。上述研究进展均说明,EVLW 及 PVPI 的变化与患者的病情及预后密切相关,ICU 医师可通过监测 EVLW 及 PVPI 来指导危重病患者的治疗,观察治疗的效果,评估患者的预后。另外,EVLW、PVPI 有望为 ARDS 的诊断提供一简便的量化指标。

4 结语

许多危重病患者存在不同程度、不同类型的 EVLW 增多,因此 EVLW 的定量测量及 PVPI 的监测对 ICU 患者的诊断、治疗及预后判断上都具有一定的临床意义及价值。EVLW 及 PVPI 的监测对了解患者心肺功能,特别是肺循环的病理生理改变十分重要。通过监测 EVLW 及 PVPI,结合其数值分析即可鉴别肺水肿的类型,指导液体复苏,监测肺毛细血管通透性,改善肺水肿,评估患者的预后。任何引起 EVLW 及 PVPI 增高的因素与患者死亡危险增加密切相关,其增高的差值越大则患者预后越差。在临床上,除推广 EVLW 及 PVPI 的监测外,还需考虑如何降低 EVLW 及 PVPI 从而使患者获益,这将是今后研究的方向之一。另外,EVLW 及 PVPI 能否为 ARDS 的诊断提供简便的量化指标,也是今后的研究热点之一。总之,随着 PICCO 技术的推广,EVLW、PVPI 作为危重患者诊断和预后的重要指标,其作用和价值会得到进一步的验证。

参考文献

- 1 Kitashiro S, Sugiura T, Tamura T, et al. Factors associated with increased extravascular lung water in cardiac tamponade and myocardial ischemia[J]. Crit Care Med,1999,27(10):2229-2233.
- 2 张 伟. 血管外肺水在危重患者中的预测价值[J]. 医学综述,2006,12(3):177-179.
- 3 盛恒炜,郭 锐,施 冲. 血管外肺水和肺血管通透性的监测与临床应用[J]. 实用医学杂志,2008,24(3):482-484.
- 4 Lewis FR, Eling VB, Hill SL, et al. The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution [J]. Ann N Y Acad Sci,1982,384:394-410.
- 5 Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary themodilution

- [J]. Intensive Care Med,2000,26(2):180-187.
- 6 Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, et al. Accuracy of transpulmonary themodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water[J]. Crit Care Med,2004,32(7):1550-1554.
- 7 Lu W, Chen Y, Xia Z, et al. Modified Evans blue fluorimetry for determination of pulmonary vascular permeability in rats sustaining burns, and delay fluid resuscitation of burn shock[J]. Burns,1997,23(6):490-492.
- 8 Doering L, Lum E, Draeup K, et al. Predictors of between-method differences in cardiac output measurement using thoracic electrical bioimpedance and themodilution [J]. Crit Care Med,1995,23(10):1667-1673.
- 9 Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients [J]. Chest,2002,122(6):2080-2086.
- 10 Mitchell J, Schuller D, Calandrino FS, et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization[J]. Am Rev Respir Dis,1992,145(5):990-998.
- 11 Lubrano R, Cecchetti C, Elli M, et al. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill children with acute respiratory failure[J]. Intensive Care Med,2011,37(1):124-131.
- 12 Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study[J]. Crit Care,2005,9(2):R74-R82.
- 13 Zeravik J, Borg U, Pfeiffer UJ. Efficacy of pressure support ventilation dependent on extravascular lung water [J]. Chest,1990,97(6):1412-1419.
- 14 Fernández-Mondéjar E, Rivera-Fernández R, García-Delgado M, et al. Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary themodilution[J]. J Trauma,2005,59(6):1420-1423.
- 15 徐 波,刘励军,Saude P. 感染性休克患者血管外肺水动态变化与预后的关系[J]. 中华急诊医学杂志,2009,18(3):293-297.
- 16 Tagami T, Nakamura T, Kushimoto S, et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients [J]. Ann Intensive Care,2014,4:27.
- 17 庄育刚,邱海波,崔世涛,等. PICCO 监护仪观察 ARDS 肺血管内皮通透性的临床研究 [J]. 中国医药导刊,2006,8(5):351-353.
- 18 Monnet X, Anguel N, Osman D, et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary themodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS [J]. Intensive Care Med,2007,33(3):448-453.
- 19 Sun L, Gao X, Li Z, et al. The prognostic value of extravascular lung water index in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2014,26(2):101-105.

[收稿日期 2015-05-05][本文编辑 谭 毅 黄晓红]