

肺超声评分评估油酸致山羊急性肺损伤的实验研究

张滢滢 韩冬 陈潇 阳欢 李冠桦 曾琳 汪远华 方靖琴 王建民 李陶

摘要 **目的** 探讨肺超声评分(LUS)对油酸致山羊急性肺损伤(ALI)的诊断价值。**方法** 将16只山羊随机分为轻伤组和重伤组,每组各8只,通过耳缘静脉分别注射不同剂量油酸(轻伤组0.05 ml/kg,重伤组0.10 ml/kg),建立相应ALI模型。以山羊双侧胸壁第5肋为界分为左上、左下、右上及右下4个肺区,于致伤前和致伤后1 h、3 h、6 h动态观察两组山羊全肺及各肺区超声表现,比较两组LUS的差异;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析致伤后1 h、3 h、6 h全肺及各肺区LUS预测山羊ALI严重程度的诊断价值。通过血气分析和炎症因子检测分别获得各时间点动脉血气指标[氧分压(PaO_2)、氧饱和度(SaO_2)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)]和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),比较两组上述指标的差异。然后处死山羊,观察肺大体损伤情况,取肺组织行病理组织学检查并进行病理损伤评分,计算肺湿干比,分析全肺及各肺区LUS与肺湿干比、病理损伤评分的相关性。**结果** 轻伤组1只山羊于致伤后5 h死亡,余山羊均成功建立油酸诱导ALI模型。①各ALI模型致伤后全肺LUS随着时间增加呈逐渐上升趋势,重伤组致伤后1 h、3 h、6 h全肺LUS均高于轻伤组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组致伤后1 h、3 h、6 h右下肺LUS比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其余肺区LUS比较差异均无统计学意义;重伤组致伤后6 h左下肺LUS高于左上肺,致伤后3 h、6 h右下肺LUS均高于右上肺,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);轻伤组致伤后同一时间点各肺区LUS比较差异均无统计学意义。②ROC曲线分析显示,致伤后各时间点全肺LUS预测山羊ALI严重程度的曲线下面积(AUC)均 >0.8 ;各时间点右下肺LUS预测山羊ALI严重程度的AUC均 >0.9 ,其中致伤后1 h右下肺LUS的预测效能最高(AUC=0.938)。③重伤组致伤后3 h、6 h PaO_2 、 SaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均低于轻伤组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。轻、重伤组致伤后TNF- α 随着时间增加均呈逐渐上升趋势,但与致伤前比较差异均无统计学意义。④重伤组肺湿干比和全肺病理损伤评分均高于轻伤组[7.36 ± 0.97 vs. 5.86 ± 0.50 , (17.63 ± 3.15)分 vs. (13.86 ± 4.07)分],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);重伤组左下肺病理损伤评分高于左上肺,右下肺病理损伤评分高于右上肺,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);轻伤组右下肺病理损伤评分高于右上肺,差异有统计学意义($P<0.05$)。⑤相关性分析显示,致伤后6 h全肺、左下肺、右上肺及右下肺LUS均与肺湿干比呈正相关(均 $P<0.05$),尤以右下肺LUS的相关性最高;致伤后6 h全肺、左下肺及右下肺LUS均与病理损伤评分呈正相关(均 $P<0.05$),尤以右下肺LUS的相关性最高。**结论** 应用LUS可准确评估山羊ALI早期严重程度和变化,具有一定的诊断价值;不同肺区LUS存在差异,其中右下肺LUS与其严重程度的相关性最高。

关键词 肺超声评分;油酸;急性肺损伤;诊断效能;山羊

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Experimental study of lung ultrasound score for the evaluation of acute lung injury induced by oleic acid in goats

ZHANG Yingying, HAN Dong, CHEN Xiao, YANG Huan, LI Guanhua, ZENG Lin, WANG Yuanhua,

FANG Jingqin, WANG Jianmin, LI Tao

Department of Ultrasound Diagnosis, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China

ABSTRACT Objective To investigate the diagnostic value of lung ultrasound score (LUS) in oleic acid-induced acute lung injury (ALI) in goats. **Methods** Totally 16 goats were randomly divided into mild injury group and severe injury group, with 8 goats in each group. The ALI models were induced by injecting varying doses of oleic acid (0.05 ml/kg for the mild injury

基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFC3011801);省部级课题(ALJ18J001);重庆市技术创新与应用示范社会民生类一般项目(cstc2018jsex-msybX0018)

作者单位:400042 重庆市,陆军军医大学大坪医院超声诊断科

通讯作者:李陶, Email: taoli39@163.com

group and 0.10 ml/kg for the severe injury group) via the ear vein. The goat's bilateral chest wall was divided into four lung regions with the fifth rib as the boundary: left upper, left lower, right upper, and right lower. Lung ultrasound was performed on the entire lung and each lung region before the injury and 1 h, 3 h, and 6 h after the injury, the difference of LUS between two groups was compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of LUS in the entire lung and each lung area in predicting the severity of goat ALI at 1 h, 3 h, and 6 h after injury. Arterial blood gas indicators [partial pressure of oxygen (PaO_2), oxygen saturation (SaO_2), and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)] and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were obtained by blood gas analysis and inflammatory factor detection at each time point. The differences of above indicators between the two groups were compared. Subsequently, the goats were sacrificed, and the entire lung injury was observed. Lung tissue samples were taken for pathological histological examination and pathological injury score determination, the lung wet-dry ratio was calculated. The correlation between LUS of the entire lung and each lung region and the lung wet-dry ratio, pathological injury score were analyzed. **Results** One goat in the mild injury group died 5 h after the injury, while the remaining goats were successfully established the oleic acid-induced goat ALI model. ①The LUS of the entire lung after injury exhibited a progressive increase with the time extend, and the LUS of the entire lung in severe injury group was higher than that of the mild injury group at 1 h, 3 h, and 6 h after the injury, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There were statistically significant differences in LUS of the right lower lung between the two groups at 1 h, 3 h, and 6 h after the injury (all $P < 0.05$). There were no statistically differences in the LUS of the other three lung regions. The LUS of the left lower lung in the severe injury group was higher than that in the left upper lung at 6 h after the injury ($P < 0.05$). Additionally, the LUS of the right lower lung in the severe injury group was higher than that in the right upper lung at 3 h and 6 h after the injury (all $P < 0.05$). There was no statistically difference in the LUS of each area in the mild injury group. ②ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of LUS in predicting the severity of ALI in the entire lung at each time point after injury was all > 0.8 , the AUC of LUS in the right lower lung at each time point was all > 0.9 , the highest predictive efficacy was observed by LUS of the right lower lung at 1 h after the injury (AUC=0.938). ③The PaO_2 , SaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ of severe injury group were lower than those of the mild injury group at 3 h and 6 h after the injury, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). TNF- α increased gradually with the time extend after the injury in mild injury group and severe injury group, but there was no statistical difference compared with the results before injury. ④The lung wet-dry ratio and the entire lung pathological injury scores in the severe injury group were higher than those in the mild injury group [7.36 \pm 0.97 vs. 5.86 \pm 0.50, (17.63 \pm 3.15) scores vs. (13.86 \pm 4.07) scores], the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). The lung pathological injury score of the left lower lung in the severe injury group was higher than that of the left upper lung, and lung pathological injury score of the right lower lung was higher than that of the right upper lung, the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). While the lung pathological injury score of the right lower lung in the mild injury group was higher than that of the right upper lung, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ⑤Correlation analysis showed that LUS of the entire lung, left lower lung, right upper lung, and right lower lung at 6 h after injury were positively correlated with the lung wet-dry ratio (all $P < 0.05$), with the right lower lung exhibiting the highest correlation coefficient among all lung regions. LUS of the entire lung, left lower lung, and right lower lung at 6 h after injury were positively correlated with the lung pathological injury score of the lung (all $P < 0.05$), with the right lower lung exhibiting the highest correlation coefficient among all lung regions. **Conclusion** LUS can accurately in assessing the degree and changes of early lung injury in goats with ALI, which has certain diagnostic value. LUS varies in different lung regions, and LUS in the right lower lung has the highest correlation with the degree of acute lung injury.

KEY WORDS Lung ultrasound score; Oleic acid; Acute lung injury; Diagnostic efficacy; Goats

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是指非心脏疾病引起弥漫性肺间质及肺泡水肿, 可导致急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭, 是临床常见的危重症之一, 具有起病急、发展快、病死率高等特点, 易导致患者预后不良^[1]。以往临床诊断 ALI 主要依靠 X 线、CT 等, 存在重复性差、耗时长、不适用于床旁等局限, 而肺超声凭借便捷、动态、经济等优点, 在 ALI 的临床诊

疗中发挥越来越重要的作用。油酸致肺损伤动物模型在病因上能较好地模拟严重创伤、多发性骨折、脂肪栓塞等所致 ALI 的病理生理过程, 被广泛应用于肺损伤动物实验中, 但以往研究^[2]多关注油酸致肺损伤小型动物模型的评估、致伤病理及监测手段, 而对大型动物模型的研究较少。基于此, 本实验以与人体构造更为相似的大型哺乳动物山羊为实验对象, 构建油

酸诱导的山羊ALI模型,采用四分区法进行肺超声检查并获得肺超声评分(lung ultrasound score, LUS),旨在探讨其对山羊ALI的诊断价值。

材料与方 法

一、实验动物

雄性山羊16只,体质量17~27 kg,由陆军军医大学大坪医院实验动物中心提供。纳入标准:一般情况良好,致伤前全肺LUS为0分。排除标准:存在基础疾病,一般情况差,致伤前全肺LUS≥1分。本实验经中国人民解放军第三军医大学实验动物福利伦理审查委员会批准(批准号:AMUWEC20202140)。

二、实验方法

1. 分组及模型构建:将山羊禁食、禁水8 h后称重,按照随机数表法分为轻伤组和重伤组,每组各8只。两组体质量比较差异无统计学意义。参考既往研究^[3-5]关于油酸致肺损伤小动物模型及本课题组预实验结果,轻伤组经耳缘静脉注射剂量为0.05 ml/kg分析纯油酸(上海麦克林生化科技股份有限公司),于30 min内分3次完成注射;重伤组经耳缘静脉注射剂量为0.10 ml/kg分析纯油酸,于30 min内分4次完成注射。本实验根据山羊解剖后肺病理分析及肺湿干比作为ALI轻、重伤模型制备成功标准。

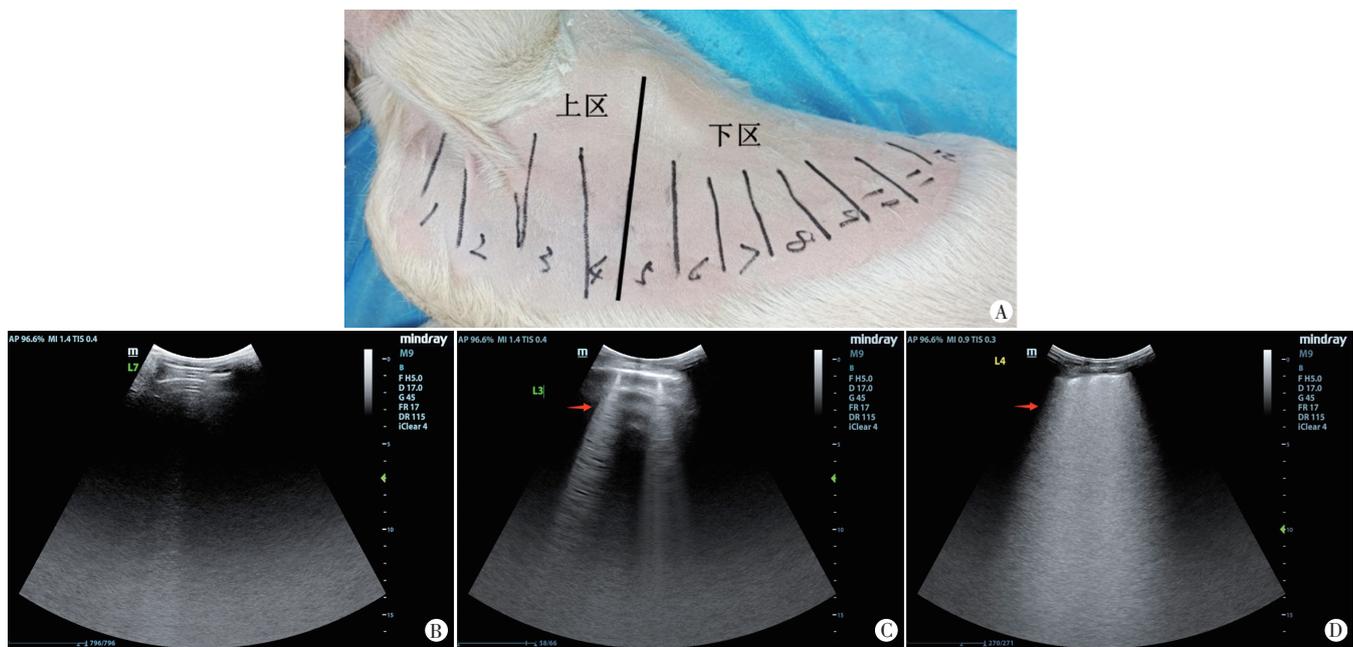
2. 肺超声检查:使用迈瑞M9便携式彩色多普勒超声诊断仪,C5-1s凸阵探头,频率5.0 MHz。经山羊耳

缘静脉注射丙泊酚(西安力邦制药有限公司)10 ml短效麻醉,然后将山羊固定于实验动物台,胸部备皮。检查左肺时山羊取右侧卧位,检查右肺时取左侧卧位。采用四分区法^[3],以双侧胸壁第5肋为界分为左上、左下、右上、右下4个肺区;于致伤前及致伤后1 h、3 h、6 h沿肋间隙涂抹耦合剂(重庆安碧捷科技股份有限公司)后依次连续性滑动扫查各肺区,尽量避开肋骨遮挡,确保无漏诊区域,记录各肋间彗星尾征(B线)数目并参照LUS标准^[6]进行评分。具体为:0分,未发现B线;1分,见单根或数根B线,独立或相互融合,总面积<检查区域1/2;2分,见数根B线,独立或相互融合,总面积>检查区域1/2。见图1。各肋间评分之和为该肺区LUS,4个肺区LUS之和为全肺LUS。

3. 血气分析检测:于致伤前及致伤后1 h、3 h、6 h使用一次性动脉血气针采集山羊右下肢股动脉血约1 ml,使用手持式i-STAT动脉血气检测仪(美国雅培公司)进行动脉血气检测,记录氧分压(PaO₂)、氧饱和度(SaO₂)及氧合指数(PaO₂/FiO₂)。

4. 炎症因子检测:于致伤前及致伤后1 h、3 h、6 h使用一次性静脉采血针采集山羊颈内静脉血约20 ml,置入促凝采血管中,使用TDZ4-WS低速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)室温下以4000 r/min离心10 min,取上清液送至我院检验科检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。

5. 病理组织学检测:致伤后6 h完成各项检测后处



A:山羊检查体位及肺分区示意图(右侧卧位),1~12分别示山羊第1~12肋的体表标记;B:超声示无B线,LUS为0分;C:超声示见2根独立B线,LUS为1分(箭头示B线);D:超声示见融合B线,总面积>检查区域1/2,LUS为2分(箭头示B线)

图1 山羊检查体位及LUS示意图

死山羊,取出山羊肺脏,由我院武器杀伤生物效应评估研究室1名中级实验师(不了解实验分组情况)对肺脏大体损伤情况进行判定,并提取双肺上、下部组织各1块(提取位置固定),置于10%中性福尔马林标本固定液(重庆博艺化学试剂公司)中固定。将标本送至病理科,经常规脱水、石蜡包埋,制作成厚4 nm切片,进行HE染色。参照Mikawa等^[7]方法进行病理损伤评分,具体为:将组织切片通过KF-PRO-005数字病理扫描系统(宁波江丰生物信息技术有限公司)扫

描入电脑保存,并应用K-Viewer软件(1.7.0.17)进行观察,每个肺区随机选取8个视野,分别于100倍和400倍镜下观察山羊肺损伤情况并进行评分(表1),100倍镜下各指标评分之和为该视野评分,取8个视野评分平均值为该肺区病理损伤评分,4个肺区评分之和为全肺病理损伤评分。称取肺湿重,然后将其放入DHG-9070A鼓风干燥箱(上海鸿都电子科技有限公司)烘烤(温度80°C,每日烘烤12 h,连续烘烤7 d)后称取肺干重,计算肺湿重与肺干重比值即为肺湿干比。

表1 肺病理损伤评分标准

观察内容	0分	1分	2分	3分
肺出血	无出血	有出血,每个视野见1~5个肺泡,每个肺泡见≤5个红细胞	有出血,每个视野见6~10个肺泡,每个肺泡见>5个红细胞	有出血,每个视野见>10个肺泡,每个肺泡见>5个红细胞
肺泡壁充血	肺泡壁无充血	<1/3视野有肺泡壁充血	1/3~2/3视野有肺泡壁充血	>2/3视野有肺泡壁充血
间质内中性粒细胞集聚	每个视野见<5个肺泡间隔有中性粒细胞集聚	每个视野见5~10个肺泡间隔有中性粒细胞集聚	每个视野见11~20个肺泡间隔有中性粒细胞集聚	每个视野见>20个肺泡间隔有中性粒细胞集聚

三、统计学处理

应用GraphPad Prism 8统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用非配对t检验或双因素方差分析、Sidak多重检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用Mann-Whitney U检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析致伤后1 h、3 h、6 h全肺及各肺区LUS预测山羊ALI严重程度的诊断价值;曲线下面积(AUC)比较采用Z检验。采用线性回归法分析全肺及各肺区LUS与肺湿干比、病理损伤评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

16只山羊均经耳缘静脉注射分析纯油酸,其中1只(轻伤组)于致伤后5 h死亡,解剖发现死因为胃内容物反流误吸;其余15只均建模成功并完成实验。

一、肺超声检查结果

15只山羊致伤前肺超声检查均未发现B线,LUS均为0分;致伤后,全肺LUS随着时间增加呈逐渐上升趋势。重伤组致伤后1 h、3 h、6 h全肺LUS分别为(10.00±4.14)分、(19.63±6.07)分、(24.38±4.90)分,均高于轻伤组[(3.43±3.64)分、(10.00±3.83)分、(13.29±5.47)分],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见图2。

分区LUS比较结果显示,两组致伤后1 h、3 h、6 h右下肺LUS比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);其余3个肺区LUS比较差异均无统计学意义。轻伤组致伤后同一时间点左上肺与左下肺、右上肺与右下肺

LUS比较差异均无统计学意义;重伤组致伤后6 h左下肺LUS高于左上肺,致伤后3 h、6 h右下肺LUS均高于右上肺,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

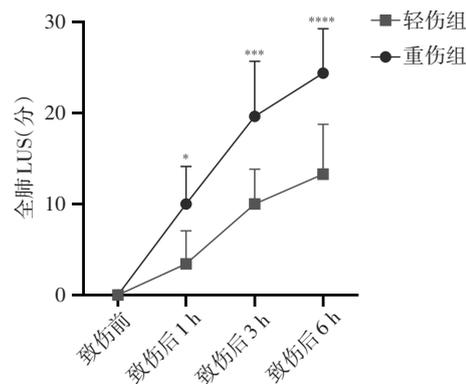


图2 轻、重伤组致伤前后各时间点全肺LUS变化趋势图(与轻伤组比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$,**** $P < 0.0001$)

表2 两组各时间点各肺区LUS比较 分

组别	左上肺	左下肺	右上肺	右下肺
轻伤组				
致伤前	0	0	0	0
致伤后 1 h	2.00±1.83	2.57±2.57	1.29±1.20	1.29±1.38
致伤后 3 h	2.29±1.38	3.57±2.15	2.86±1.86	3.43±1.81
致伤后 6 h	2.71±0.76	5.57±3.69	2.71±1.70	4.00±2.52
重伤组				
致伤前	0	0	0	0
致伤后 1 h	2.88±2.17	4.63±2.62	2.75±1.58	4.38±1.51*
致伤后 3 h	3.25±1.39	5.88±3.04	3.88±2.70	6.63±2.00* [§]
致伤后 6 h	4.25±1.90	8.00±2.00 [#]	4.25±2.31	7.88±1.64* [§]

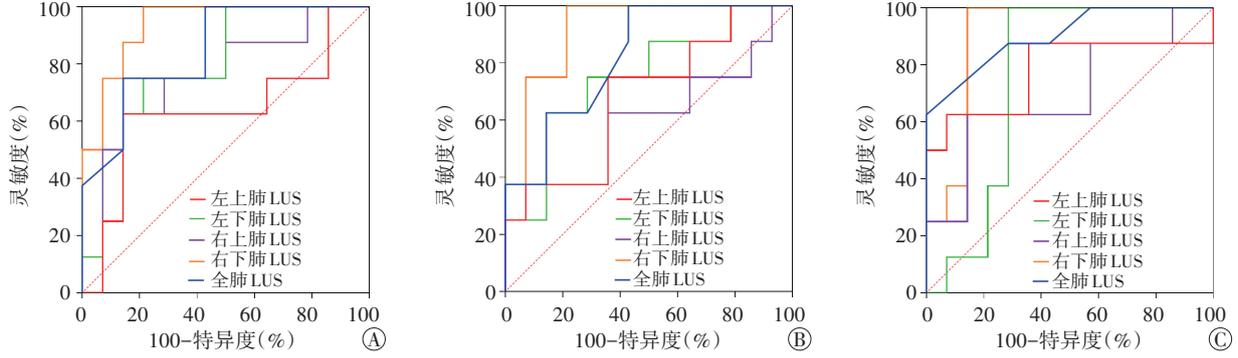
与轻伤组同一时间点同一肺区比较,* $P < 0.01$;与同组同一时间点左上肺比较,[#] $P < 0.01$;与同组同一时间点右上肺比较,[§] $P < 0.05$

二、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,致伤后 1 h、3 h、6 h 全肺 LUS 预测 ALI 严重程度的 AUC 均>0.8;各时间点右下肺 LUS 预测 ALI 严重程度的 AUC 均>0.9,其中致伤后 1 h

右下肺 LUS 的预测效能最高(AUC=0.938);不同时间点同一肺区 LUS 的 AUC 比较差异均无统计学意义。见图 3 和表 3。

三、血气分析及炎症因子检测结果



A:致伤后 1 h;B:致伤后 3 h;C:致伤后 6 h

图3 致伤后各时间点全肺及各肺区 LUS 预测 ALI 严重程度的 ROC 曲线图

表 3 致伤后各时间点全肺及各肺区 LUS 预测 ALI 严重程度的效能

时间点	AUC	截断值(分)	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值
致伤后 1 h					
全肺 LUS	0.848	11.5	75.0	85.7	0.024
左上肺 LUS	0.634	3.5	62.5	85.7	0.385
左下肺 LUS	0.786	3.5	62.5	85.7	0.064
右上肺 LUS	0.750	2.5	62.5	85.7	0.105
右下肺 LUS	0.938	2.5	87.5	85.7	0.005
致伤后 3 h					
全肺 LUS	0.821	17.5	62.5	85.7	0.037
左上肺 LUS	0.679	3.5	37.5	85.7	0.247
左下肺 LUS	0.750	4.5	62.5	85.7	0.105
右上肺 LUS	0.607	3.0	62.5	57.1	0.488
右下肺 LUS	0.911	5.5	75.0	85.7	0.008
致伤后 6 h					
全肺 LUS	0.902	20.0	87.5	71.4	0.009
左上肺 LUS	0.777	3.5	62.5	85.7	0.073
左下肺 LUS	0.759	5.5	100	71.4	0.093
右上肺 LUS	0.696	4.0	62.5	71.4	0.203
右下肺 LUS	0.902	6.5	75.0	85.7	0.009

AUC:曲线下面积

重伤组致伤后 3 h、6 h PaO₂、SaO₂、PaO₂/FiO₂ 均低于轻伤组,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。致伤后 TNF-α 随着时间增加呈逐渐上升趋势,但两组致伤后各时间点与致伤前、轻伤组与重伤组各时间点 TNF-α 比较差异均无统计学意义。见表 4。

四、病理组织学检查结果

肺大体观察显示,轻伤组表现为以散在点状出血为

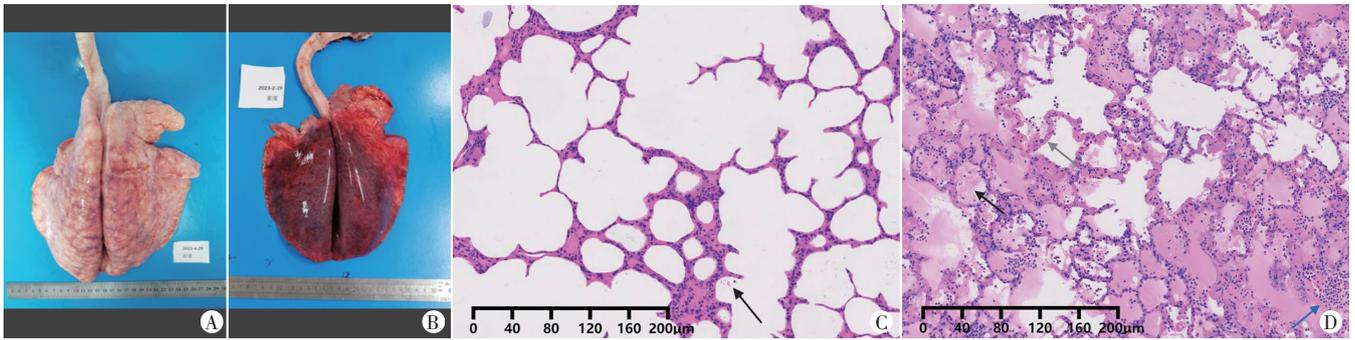
表 4 两组各时间点血气分析指标及炎症因子比较

组别	血气分析指标			TNF-α (pg/ml)
	PaO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	
轻伤组				
致伤前	78.71±7.72	95.57±1.13	374.83±36.75	14.57±5.76
致伤后 1 h	60.43±12.71	90.86±6.09	287.76±60.54	24.51±15.77
致伤后 3 h	60.86±12.14*	92.29±3.82*	289.80±57.83*	26.25±15.35
致伤后 6 h	64.71±15.10**	92.14±8.53**	308.16±71.89**	25.28±13.50
重伤组				
致伤前	72.78±4.68	94.33±1.12	346.56±22.31	16.63±3.99
致伤后 1 h	46.67±12.82	83.00±8.43	222.22±61.03	15.20±1.40
致伤后 3 h	44.00±5.85	82.56±6.27	209.52±27.87	20.87±3.00
致伤后 6 h	42.78±9.60	79.67±9.87	203.70±45.72	31.83±10.74

与重伤组同一时间点比较,*P<0.05,**P<0.01。PaO₂:氧分压;SaO₂:氧饱和度;PaO₂/FiO₂:氧合指数;TNF-α:肿瘤坏死因子-α。1 mmHg=0.133 kPa

主,重伤组表现为全肺弥漫性出血,以双肺下叶为著(图 4A、B)。重伤组肺湿干比高于轻伤组(7.36±0.97 vs. 5.86±0.50),差异有统计学意义(P<0.01)。

组织学病理分析显示,与轻伤组比较,重伤组肺出血区域明显增加,肺泡间隔明显增厚且充血严重,肺泡间隔中观察到更多的中性粒细胞聚集(图 4C、D)。重伤组全肺病理损伤评分高于轻伤组[(17.63±3.15)分 vs. (13.86±4.07)分],差异有统计学意义(P=0.001)。两组间各肺区病理损伤评分比较差异均无统计学意义;重伤组左下肺病理损伤评分高于左上肺、右下肺病理损伤评分高于右上肺,轻伤组右下肺病理损伤评分高于右上肺,差异均有统计学意义(均 P<0.05);两组内



A: 轻伤组肺大体见散在出血点; B: 重伤组肺大体可见全肺弥漫状出血, 以双肺下叶为著; C: 轻伤组镜下山羊肺病理损伤情况, 肺出血可见, 肺泡间隔增厚不明显, 可见少量中性粒细胞聚集(5~10个肺泡间隔); D: 重伤组镜下山羊肺病理损伤情况, 肺出血明显, 肺泡间隔增厚、充血, 可见较多中性粒细胞聚集(10~20个肺泡间隔)。黑色箭头示肺出血; 蓝色箭头示中性粒细胞聚集; 灰色箭头示肺泡间隔增厚、充血

图4 两组山羊肺大体图及病理图(HE染色, ×100)

左下肺与右下肺、左上肺与右上肺病理损伤评分比较差异均无统计学意义。见表5。

表5 两组全肺及各肺区病理损伤评分比较

组别	全肺	左上肺	左下肺	右上肺	右下肺
轻伤组	13.86±4.07	3.05±1.46	4.20±1.36	2.61±0.89	4.00±0.71*
重伤组	17.63±3.15	3.16±2.14	5.73±1.59 [#]	3.13±2.20	5.36±2.42*
<i>t</i> 值	3.854	0.104	1.573	0.529	1.392
<i>P</i> 值	0.001	>0.999	0.474	0.990	0.603

与同组左上肺比较, [#]*P*<0.05; 与同组右上肺比较, **P*<0.05

五、肺超声与肺湿干比及病理损伤的关系

肺超声检查结果与肺大体损伤及病理组织学损伤部位相符。对于重度肺损伤, 病理组织学显示肺出血明显, 肺泡间隔明显增厚且充血严重, 肺超声检查可见数根独立或相互融合的B线, LUS较高; 而轻度肺损伤则相反, 病理组织学显示肺出血较轻, 肺泡间隔增厚和充血不明显, 肺超声检查可见少量B线, LUS较低。

相关性分析显示, 致伤后6h全肺、左下肺、右下肺及右下肺LUS均与肺湿干比呈正相关(*r*=0.641、0.498、0.495、0.634, 均*P*<0.05), 尤以右下肺的相关性最高; 左上肺LUS与肺湿干比无相关性。致伤后6h全肺、左下肺及右下肺LUS均与病理损伤评分呈正相关(*r*=0.754、0.571、0.624, 均*P*<0.05), 尤以右下肺的相关性最高; 左上肺、右上肺LUS均与病理损伤评分无相关性。见表6。

讨 论

ALI作为一种临床危重症, 患者死亡率较高(约40%), 当病情达到一定程度时可发展为急性呼吸窘迫

表6 致伤后6h全肺及各肺区LUS与肺湿干比、病理损伤评分的相关性分析

参数	肺湿干比		病理损伤评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
全肺LUS	0.641	0.006	0.754	0.001
左上肺LUS	0.348	0.172	0.279	0.278
左下肺LUS	0.498	0.041	0.571	0.017
右上肺LUS	0.495	0.044	0.290	0.259
右下肺LUS	0.634	0.006	0.624	0.014

综合征, 导致患者死亡率进一步升高^[8]。新型冠状病毒肺炎疫情发生以来, 在患者“从普通呼吸道症状进展为ALI, 并转入重症加强护理病房进一步治疗, 甚至死亡”的疾病转归模式下, 公众再度关注到ALI的危害性。目前临床诊断ALI常规依据胸部X线或CT表现同时结合PaO₂/FiO₂、呼气末正压, 但X线或CT检查存在操作不便捷、有放射性等局限, 不能满足临床快速诊断及动态评估的需求。肺超声作为一种非侵入性的影像学检查方法, 具有操作便捷、可床旁实时监测、重复性好等优势, 目前已广泛应用于临床。2016年修正的柏林定义^[9]提议将“肺超声提示双侧B线和/或肺实变, 且无伴发积液”作为胸部X线诊断ALI的替代手段, 也有学者^[10]预测超声将可能正式纳入新的ALI诊断标准。既往研究^[11-12]显示LUS能准确预测ALI严重程度, 与CT具有相似的诊断效能。但肺超声检查依赖操作者经验和水平、主观性较强, 在诊断ALI时存在检查方法、评分标准未统一的问题^[13], 且难以提供具体病因诊断, 需结合其他临床和影像学检查结果进行综合分析。本实验通过注射不同剂量油酸构建山羊ALI轻、重伤模型, 进一步观察发现山羊致伤后下肺无论是大体观察还是组织病理分析, 其损伤程度均较上肺

更严重,表明山羊肺损伤程度的不均一性。

目前肺超声检查常用的分区方法包括前胸部四分区法、八分区法、经典十二分区法、二十八分区法等,均存在一定的优缺点^[14-16]。有学者^[17]认为肺超声评估的区域越多,观察到的肺部面积越大,获得的 LUS 则更准确;也有研究^[18]发现简化分区法同样能反映危重症患者肺损伤程度,且更便捷。本实验研究对象为山羊,其胸部特点虽与人体结构相似,但又有所不同,更类似于人类的“鸡胸”结构。故本实验采用四分区法,将山羊肺脏分为右上、右下、左上及左下 4 个区域,并通过计数 B 线的方法进行评分,结果显示 15 只山羊致伤前肺超声检查均未发现 B 线,全肺 LUS 均为 0 分;致伤后 1 h,全肺 LUS 均升高,且随着时间增加呈逐渐上升趋势,体现了山羊致伤后肺脏病理发展过程;重伤组在致伤后各时间点全肺 LUS 均高于轻伤组(均 $P < 0.05$),且随着时间增加差异逐渐增大,与既往研究^[11-12]结果一致。本实验肺超声检查结果与肺大体损伤及病理组织学损伤部位相符;LUS 比较结果显示,轻伤组与重伤组致伤后各时间点仅右下肺 LUS 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);重伤组致伤后 6 h 左下肺 LUS 高于左上肺,致伤后 3 h、6 h 右下肺 LUS 高于右上肺,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明致伤后不同肺区 LUS 并不均衡,下肺 LUS 均高于上肺,与 Mento 等^[16]、Castelao 等^[19]及钟海莲等^[20]研究结果相符。分析原因:肺超声图像中 B 线的出现是由于肺微血管内皮屏障和肺泡上皮屏障被破坏,导致富含蛋白质的肺泡水肿液在肺泡和肺间质中不断积累^[21],而重力因素可能导致水肿液趋向于下肺,从而引起下肺 B 线数量增加,故下肺 LUS 更高。相关性分析显示致伤后 6 h 全肺、左下肺、右上肺及右下肺 LUS 均与肺湿干比呈正相关(均 $P < 0.05$),全肺、左下肺及右下肺 LUS 均与肺病理损伤评分呈正相关(均 $P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,致伤后各时间点全肺 LUS 预测 ALI 严重程度的 AUC 均 > 0.8 ,表现出较好的诊断效能,其中致伤后 1 h 右下肺 LUS 的预测效能最高(AUC=0.938),提示 LUS 可作为预测 ALI 严重程度的重要指标,且右下肺 LUS 的预测效能较全肺更高,能更早地反映肺损伤程度和变化,故右下肺可作为早期评估 ALI 病情严重程度的首选检查部位。

本实验结果显示,两组致伤后 PaO_2 、 SaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均有所下降,且重伤组致伤后 3 h、6 h 各血气分析指标

均低于轻伤组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),符合 ALI 的病理生理学变化,进一步证实建模成功。同时本实验结果还发现,各血气分析指标降低出现时间晚于 LUS 变化,与郭雪芹等^[3]研究结果相似。本实验结果发现炎症因子 TNF- α 致伤后虽随着时间增加呈上升趋势,但与致伤前比较差异均无统计学意义,轻、重伤组间该指标比较差异亦无统计学意义,分析其原因可能为:致伤后 TNF- α 变化趋势较慢,其水平可能尚未达峰,且 ALI 是一种复杂的肺部炎症疾病,其发生和进展受多种因素的影响,而 TNF- α 仅为其中一种炎症介质,其水平可能受其他炎症因子的调节和相互作用影响。后续研究中将增加炎症因子指标,分析 ALI 相关炎症因子与 LUS 可能存在的相关性,同时对重症加强护理病房中 ALI 患者行分区肺超声检查,对本实验结果进一步行临床验证。

本实验的局限性:①山羊属于大型哺乳动物,考虑到动物实验伦理问题,纳入样本量较小;②LUS、病理损伤评分受研究者主观影响结果可能产生偏倚;③由于山羊胸部结构与人体存在差异,本实验结论尚需临床进一步验证;④本实验通过四分区法发现右下肺可作为早期评估 ALI 病情严重程度的首选检查部位,虽然加快了检查速度、提高了检诊效率,但由于检查范围相对较小,可能存在漏诊,且本实验仅分析了 LUS 的诊断效能,未能将其他检查指标共同纳入分析,考虑到肺超声检查本身存在不足,其结果准确性需在今后研究和临床实践中进一步验证。

综上所述,本实验成功建立了油酸诱导的山羊 ALI 模型,结果表明应用 LUS 可准确评估山羊 ALI 早期严重程度和变化,具有一定的诊断价值;不同肺区 LUS 存在差异,其中右下肺 LUS 与其严重程度的相关性最高。

参考文献

- [1] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6):562-572.
- [2] Kumar S, Bhagat P, Pandey S, et al. The role of antioxidant agent (N-acetylcysteine) in oleic acid-induced acute lung injury in a rat model[J]. Cureus, 2022, 14(9):e29478.
- [3] 郭雪芹, 张丹, 李杨, 等. 油酸型家兔肺损伤模型的超声与血气变化的相关性[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2018, 15(7):549-554.
- [4] 张丹参, 张瑞娟. 诱发急性呼吸窘迫综合征动物模型方法及评价[J]. 神经药理学报, 2017, 7(6):7-14.

- [5] 闻郑峰,吕友,林兆奋.富氧全氟化碳乳剂对油酸诱导急性呼吸窘迫综合征家兔的保护作用[J].全科医学临床与教育,2021,19(6):497-500,577.
- [6] Xue YQ, Wu CS, Zhang HC, et al. Value of lung ultrasound score for evaluation of blast lung injury in goats[J]. Chin J Traumatol, 2020, 23(1):38-44.
- [7] Mikawa K, Nishina K, Takao Y, et al. ONO-1714, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits[J]. Anesth Analg, 2003, 97(6):1751-1755
- [8] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8):788-800.
- [9] Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the kigali modification of the Berlin definition[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(1):52-59.
- [10] Gorman EA, O' Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management[J]. Lancet, 2022, 400(10358):1157-1170.
- [11] Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, et al. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(9):1707-1713.
- [12] Chiumello D, Mongodi S, Algieri I, et al. Assessment of lung aeration and recruitment by CT scan and ultrasound in acute respiratory distress syndrome patients[J]. Crit Care Med, 2018, 46(11):1761-1768.
- [13] 李莉,张丽娜,中国重症超声研究组.肺部超声与CT对新型冠状病毒肺炎肺损伤的评估:优与劣[J].协和医学杂志,2020,11(5):514-517.
- [14] 张琳,张振平,朱永胜.改良版肺超声评分法对比胸片定量评估新生儿呼吸窘迫综合征严重程度[J].放射学实践,2023,38(5):636-640.
- [15] Mongodi S, De Luca D, Colombo A, et al. Quantitative lung ultrasound: technical aspects and clinical applications[J]. Anesthesiology, 2021, 134(6):949-965.
- [16] Mento F, Perrone T, Macioce VN, et al. On the impact of different lung ultrasound imaging protocols in the evaluation of patients affected by coronavirus disease 2019: how many acquisitions are needed?[J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(10):2235-2238.
- [17] 江秋霞,黄嵘森,沈龙源,等.肺部超声新评分法评估新生儿呼吸窘迫综合征机械通气撤机时机的应用价值[J].临床超声医学杂志,2021,23(4):280-283.
- [18] 王宏阳,吴春双,刘少云,等.简化肺超声评分动态评估危重患者肺损伤的研究[J].中国急救医学,2019,39(10):992-997.
- [19] Castela J, Graziani D, Soriano JB, et al. Findings and prognostic value of lung ultrasound in COVID-19 pneumonia[J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(7):1315-1324.
- [20] 钟海莲,刘余钱,郝伟,等.基于肺超声评分评估压力控制容量保证通气模式对腹腔镜胃癌根治术患者肺通气的影响[J].临床麻醉学杂志,2022,38(10):1041-1046.
- [21] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(1):31-39.

(收稿日期:2023-10-23)

超声及影像学专业常用术语中英文对照

CDFI (color Doppler flow imaging) —— 彩色多普勒血流成像
 CT (computed tomography) —— 计算机断层成像
 CTA —— CT血管造影
 PET (positron emission tomography) —— 正电子发射计算机断层显像
 DSA (digital subtraction angiography) —— 数字减影血管造影技术
 MRI (magnetic resonance imaging) —— 磁共振成像
 MRA (magnetic resonance angiography) —— 磁共振血管造影
 今后本刊将在文中直接使用以上专业术语的英文缩写,不再注明英文全称。

本刊编辑部