

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.010

## 呼吸机依赖患者痰液中 SP-A 与动脉血氧合指数变化的研究\*

邓扬嘉, 吴倩<sup>△</sup>, 魏裕红, 杜磊, 付莲  
(重庆市中医院重症医学科 400021)

**摘要:**目的 测定呼吸机依赖患者痰液中肺表面活性物质相关蛋白-A(SP-A)的表达,研究 SP-A 与氧合指数及动脉血氧分压水平的变化。方法 将机械通气患者分为呼吸机依赖组(A组)和顺利脱机组(B组),收集患者上呼吸机不同阶段上机当天及上机后 2、7 d 的痰液标本,应用 ELISA 检测两组患者痰液上清液中 SP-A 水平和相应时段的动脉氧分压。结果 上机当天 A 组 SP-A 水平、氧合指数、动脉氧分压低于 B 组( $P < 0.05$ );A 组上机 2 d 痰液中 SP-A 水平低于上机当天,上机 7 d 低于上机 2 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );A 组上机 2 d 氧合指数及氧分压高于上机当天( $P < 0.05$ ),上机后 7 d 氧合指数、氧分压与上机后 2 d 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 通过检测痰液中 SP-A 水平可早期判断呼吸机依赖或呼吸机相关性肺损伤的发生,可提供新的治疗途径及思路。

**关键词:**肺表面活性物质相关蛋白 A;血气分析;呼吸机依赖

**中图分类号:**R563.8

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)20-2572-02

The changes of pulmonary surfactant associated protein of sputum and oxygenation index in dysfunctional ventilatory weaning response patients\*

Deng Yangjia, Wu Qian<sup>△</sup>, Wei Yuhong, Du Lei, Fu Lian

(ICU of Chongqing Chinese Traditional Hospital, Chongqing 400021, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression of SP-A in surface active substance of sputum pulmonary of dysfunctional ventilatory weaning response patients and to study changes of expression of SP-A and oxygenation index, arterial partial pressure of oxygen. **Methods** The mechanical ventilatory patients were divide into dysfunctional ventilatory weaning response group(group A) and easily weaning group(group B), then collected sputum from ventilators at different times; on the first day, two and seven days after using ventilators. Used ELISA to test level of SP-A and oxygenation index, arterial partial pressure of oxygen in sputum of group A and group B. **Results** For group A, SP-A content oxygenation index and arterial partial pressure of oxygen were significantly less than those for group B( $P < 0.05$ ); after two days, for group A, SP-A content in sputum was significantly less than that on the first day, and SP-A content in sputum was significantly less than that on the second day( $P < 0.05$ ); two days later, oxygenation index and arterial partial pressure of oxygen were significantly more than those on the first day( $P < 0.05$ ) and there was no statistical difference in oxygenation index and arterial partial pressure of oxygen between the seventh day and the second day( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Dysfunctional ventilatory weaning response and lung injury related to ventilator can be diagnosed early through the test of SP-A content in sputum, which provides a brand-new way and method of treatment in dysfunctional ventilatory weaning response and lung injury related to ventilator.

**Key words:** pulmonary surfactant-associated protein A; blood gas analysis; ventilator dependence

研究表明接受呼吸机治疗患者中<sup>[1]</sup>, 77.2%能在 72 h 内脱机, 91%能在 7 d 内脱机, 而有 10%患者面临脱机困难。因此, 呼吸机依赖是 ICU 中常见棘手的问题。本文在研究脱机困难或呼吸机依赖患者的痰液中肺表面活性物质相关蛋白-A(SP-A)水平变化的同时, 观察 SP-A 的变化与患者氧合指数及氧分压水平变化的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有病例来自本院 2010 年 1 月至 2012 年 1 月收治的呼吸机辅助通气的患者 108 例。呼吸机依赖者纳入 A 组, 顺利脱机者纳入 B 组。A 组 52 例, 男 38 例, 女 14 例, 年龄 48~84 岁, 平均(69.3±11.1)岁, 带机时间 9~28 d, 平均(16±2)d。B 组 56 例, 男 40 例, 女 16 例, 年龄 39~80 岁, 平均(61.5±13.6)岁, 带机时间 1~3 d, 平均(2.0±0.5)d。纳入标准: 使用国际组织推荐脱机方法(SBTs 法), 脱机过程中无焦虑或大汗; 无辅助呼吸机参与呼吸动作; 心率小于每分钟 120

次; 无需血管活性药物下血流动力学稳定; 吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>) 在 40%~50%且氧分压(PaO<sub>2</sub>)>60 mmHg 或 SaO<sub>2</sub>>90%; 整个脱机时间小于 1 周, 即可判断脱机成功。大于或等于 1 周则为脱机困难。排除标准: 所有原发或者合并中枢神经系统疾病(脑外伤、颅内肿瘤、脑血管意外、神经系统疾病术后)者, 神经-肌肉系统疾病; 肾功能不全(尿毒症期)及心理障碍(包括精神疾病)。上机后 24 h 内死亡的病例。

## 1.2 方法

**1.2.1 痰液采集** 收集呼吸机依赖患者上机当天及上机后 2、7 d 的痰液标本。因 B 组多数患者上机不足 48 h, 则仅收集上机当天痰液标本(15~20 mL)。离心后上清液置于-20℃冻存备用待测。

**1.2.2 观察项目** (1)生命体征: 心电监护 24 h 持续监测生命体征变化。(2)痰液 SP-A 水平: 应用 ELISA 测定 SP-A 水平。使用上海联硕生物科技有限公司人 SP-A 的 ELISA kit, 空白

孔加样品稀释液 100  $\mu\text{L}$ , 余孔分别加标准品或待测样品 100  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$  温育 2 h。再经过甩干、加工作液、洗板、加底物, 酶标板加覆膜 37  $^{\circ}\text{C}$  避光显色, 加终止溶液 50  $\mu\text{L}$ , 用酶标仪在 450 nm 波长光下测量各孔光密度。每一样本检测 2 次, 取平均值。

(3) 动脉氧合指数 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) 及  $\text{PaO}_2$  测定: 在患者取痰标本的同时经股动脉采血, 分析测定动脉  $\text{PaO}_2$  及  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS11.0 for Windows 分析系统进行统计学处理, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用方差检验和  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者 SP-A 水平比较** A 组上机当天痰液 SP-A 水平低于 B 组 ( $t = 3.182, P < 0.05$ )。A 组上机后 2 d 痰液 SP-A 水平低于上机当天 ( $t = 2.0167, P < 0.05$ ), 上机后 7 d 低于上机后 2 d 天 ( $t = 2.1148, P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组痰液 SP-A 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	上机当天	上机后 2 d	上机后 7 d
A 组	23.49 $\pm$ 1.48 <sup>a</sup>	20.29 $\pm$ 1.04 <sup>b</sup>	16.03 $\pm$ 3.53 <sup>c</sup>
B 组	30.25 $\pm$ 2.72	—	—

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 B 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与上机当天比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与上机后 2 d 比较; —: 此项无数据。

**2.2 两组患者  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比较** A 组上机当天  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $\text{PaO}_2$  水平低于 B 组 ( $t = 15.49, 13.40, P < 0.05$ )。A 组上机 2 d  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $\text{PaO}_2$  高于上机当天 ( $t = 6.47, 6.13, P < 0.05$ ), 上机后 7 d  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $\text{PaO}_2$  与上机后 2 d ( $t = 0.77, 0.58, P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$ )

组别	上机当天	上机后 2 d	上机后 7 d
A 组			
$\text{PaO}_2$	61.43 $\pm$ 4.45 <sup>a</sup>	72.21 $\pm$ 11.61 <sup>b</sup>	73.46 $\pm$ 10.03 <sup>b</sup>
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	81.90 $\pm$ 12.33 <sup>a</sup>	96.28 $\pm$ 9.74 <sup>b</sup>	97.95 $\pm$ 11.76 <sup>b</sup>
B 组			
$\text{PaO}_2$	88.21 $\pm$ 13.75	—	—
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	135.70 $\pm$ 22.05	—	—

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 B 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与上机当天比较; —: 此项无数据。

**3 讨 论**

SP-A 是由 II 型肺泡上皮细胞合成和分泌的一种蛋白, 是肺表面活性物质相关蛋白 (SP) 中水平最丰富的一种, 占 SP 的 50%, 其作用是促进磷脂表面膜的形成, 降低肺泡表面张力, 增强肺表面活性物质对于抑制因子如血浆蛋白等的抵抗能力<sup>[2]</sup>。体外实验发现, SP-A 抑制 II 型细胞释放磷脂酰胆碱 (PC), 保证肺泡表面活性物质水平处于最佳功能状态, 起到自身调节作用。支气管树中存在的肺表面活性物质可通过减轻气道壁萎缩及防止液桥形成, 在维持小气道稳定、减低气道阻力中起重要作用<sup>[3]</sup>。

机械通气时, 肺泡中 SP-A 可通过受损的肺泡毛细血管膜进入血液即增加急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 或急性肺损伤 (ALI) 的发病率<sup>[4]</sup>。因此, 毛细血管膜通透性增加使其气道灌洗液 SP-A 水平降低, SP-A 水平降低通常被认为是因为肺泡 II 型上皮细胞合成 SP-A 减少及蛋白酶降解增加外, SP-A 通过损伤的肺泡毛细血管膜进入到血液中也是另一个主要

因素<sup>[5-6]</sup>。

近年来关于肺表面活性物质与机械通气的研究逐渐得到关注, 学者们认为该物质对肺功能的保护有参与肺泡表面活性膜的形成和代谢、稳定细胞内外 PC 水平、参与局部防御、调节局部免疫和炎症反应等多方面的作用<sup>[7]</sup>。本研究结果表明, 呼吸机依赖患者的痰液 SP-A 水平低于顺利脱机患者 ( $P < 0.05$ )。且随着呼吸机依赖患者上机时间的延长, 痰液中 SP-A 水平呈逐渐下降趋势。提示痰液中 SP-A 的减少, 与机械通气患者带机时间呈正相关。研究表明, A 组 SP-A、 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  水平低于 B 组 ( $P < 0.05$ ), A 组上机后 2、7 d  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  随上机时间的延长出现了上升趋势 ( $P < 0.05$ )。根据以上的研究数据得出, 随着机械通气时间的延长, 痰液 SP-A 已经逐步降低时,  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  却有上升趋势。当然,  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  的变化受多重因素的影响比如感染程度、肺力学特性等, 但 SP-A 的降低能导致患者肺泡功能异常, 在不能正常脱机的患者中可能起了不可忽视的作用, 导致患者呼吸机相关性肺损伤、ICU 滞留时间过长、经济负担重等后果。大量早期研究也发现, 在 ARDS 或 ALI 的早期即可出现 SP-A 的降低, 且程度与病情严重程度呈正相关<sup>[8-10]</sup>, 也能推测 SP-A 的降低关系到患者疾病预后、参与了呼吸机依赖的病理生理过程等问题。机械通气患者是否能顺利脱机是由多种因素决定的, 但如何早期判断患者发生呼吸机依赖的可能及通过药物治疗呼吸机依赖尚是临床的难题<sup>[11]</sup>。通过本实验的结果, 可以通过检测痰液或肺泡灌洗液中的 SP-A 的变化来早期诊断呼吸机依赖或者呼吸机相关并发症的发生, 虽然临床的  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  已经处于正常水平, 但 SP-A 的降低会警示患者呼吸机依赖发生的可能性, 为临床判断脱机时间提供了更加准确的早期依据。根据文献报道, 患者肺内 SP-A 可通过损伤的肺泡毛细血管膜进入血液<sup>[12-13]</sup>, 血中 SP-A 水平与肺损伤的严重程度密切相关<sup>[14-15]</sup>。

综上所述, 本实验为将来通过血、痰液、肺泡灌洗液 SP-A 的检测用于检测呼吸机依赖, 以及对于治疗已经产生的呼吸机依赖或者呼吸机相关性肺损伤等方面提供了新的治疗途径及思路, 同时也提供了初步的实验依据。但因本研究纳入病例及观察时间有限, 尚缺乏大规模、多中心的研究观察。

**参考文献:**

[1] Creuwels LA, Van Golde LM, Haagsman HP. The pulmonary surfactant system; biochemical and clinical aspects [J]. Lung, 1997, 175(1): 1-39.

[2] MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support; a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine [J]. Chest, 2001, 120(6 Suppl): S375-395.

[3] Gunther A, Schmidt R, Schmidt R, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(1): 176-184.

[4] Bersten AD, Hunt T, Nicholas TE, et al. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(4): 648-652.

试用治疗性生活方式改变(TLC)进行干预。

综上所述,包含 D4T 和 AZT 的 HAART 方案均可导致 HIV/AIDS 患者血脂异常,主要是 TG 和 TC 升高,均以边缘升高为主。应用包含 D4T 的方案 HIV/AIDS 患者 TG 和 TC 升高较早,并且 TC 持续保持在较高的水平。

#### 参考文献:

- [1] Dube M, Feton M. Lipid abnormalities[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 Suppl 2: S79-83.
- [2] Liehtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome. Risks and impact on clinical decision making[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39(4): 395-400.
- [3] Behrens GM, Stoll M. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed[J]. *Drug Saf*, 2000, 23(1): 57-76.
- [4] Mallon PW, Miller J, Cooper DA, et al. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy [J]. *AIDS*, 2003, 17(7): 971-979.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [6] Walli R, Herfort O. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients[J]. *AIDS*, 1998, 12(15): F167-173.
- [7] Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia[J]. *Nat Med*, 2001, 7(12): 1327-1331.
- [8] Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of

HIV-lipodystrophy syndrome[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(2): E332-337.

- [9] 王凌航, 赵红心, 毛羽. 艾滋病高效抗反转录病毒治疗并发高脂血症的研究进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2010, 16(3): 319-326.
- [10] Buchacz K, Weidle PJ, Moore D, et al. Changes in lipid profile over 24 months among adults on first-line highly active antiretroviral therapy in the home-based AIDS care program in rural Uganda[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47(3): 304-311.
- [11] Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoproteins in particle concentrations after interruption of an antiretroviral therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54(3): 275-284.
- [12] 吴鹏, 顾卫斌, 张璐, 等. 线粒体 DNA 含量与 HIV 相关脂肪营养不良的关系[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(21): 1448-1452.
- [13] Parienti JJ, Massari V, Rey D, et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(2): 263-266.
- [14] Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile[J]. *AIDS*, 2001, 15(18): 2407-2414.
- [15] Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1[J]. *PLoS Med*, 2004, 1(1): e19.

(收稿日期: 2014-02-17 修回日期: 2014-04-24)

(上接第 2573 页)

- [5] Rubin P, McDonald S, Maasilta P, et al. Serum markers for prediction of pulmonary radiation syndromes. Part I: Surfactant apoprotein[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(3): 553-558.
- [6] Chida S, Phelps DS, Soll RF, et al. Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome with and without surfactant treatment[J]. *Pediatrics*, 1991, 88(1): 84-89.
- [7] MacNeill C, Umstead TM, Phelps DS, et al. Surfactant protein A, an innate immune factor, is expressed in the vaginal mucosa and is present in vaginal lavage fluid[J]. *Immunology*, 2004, 111(2): 91-99.
- [8] 张雪梅, 陈海龙. 肺表面活性物质相关蛋白 A 在急性肺损伤时的作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2010, 16(6): 721-722.
- [9] Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, et al. By binding SIRP- $\alpha$  or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation[J]. *Cell*, 2003, 115(1): 13-23.

- [10] 刘美娟, 程兆忠. 外源性肺表面活性物质对 COPD 大鼠模型的预防保护作用[J]. *山东医药*, 2006, 46(16): 22-23.
- [11] 宋志芳. 实用呼吸机治疗学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2001: 308-318.
- [12] Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K, et al. Stretch induces a growth factor in alveolar cells via protein kinase [J]. *Respir Physiol*, 2001, 127(2/3): 105-111.
- [13] Robertson B, Curstedt T, Herting E, et al. Alveolar to vascular leakage of surfactant protein A in ventilated immature newborn rabbits[J]. *Biol Neonate*, 1995, 68(3): 185-190.
- [14] Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, et al. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS[J]. *Clin Genet*, 2000, 58(2): 181-191.
- [15] 韩翔, 赵鸣武. 慢性阻塞性肺疾病病人诱导痰中肺表面活性蛋白 A 含量的变化及意义[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 5(4): 338-341.

(收稿日期: 2014-02-15 修回日期: 2014-03-26)