

· 综述 ·

烧伤后呼吸机相关性肺损伤的诊断与治疗研究进展

周锦秀 江政英 刘名倬 郭光华

南昌大学第一附属医院烧伤科 330006

通信作者:郭光华, Email: guogh2000@ hotmail. com



【摘要】 机械通气是抢救危重烧伤患者的重要手段之一,能改善心、肺、肾等重要器官的功能,稳定身体内环境并促进患者康复。但是机械通气使用不当可引发诸多并发症,其中呼吸机相关性肺损伤(VILI)为最常见也是最严重的并发症之一,致死率高。预防 VILI 的目标是将机械通气导致肺损伤的风险降至最低。本文就烧伤患者使用呼吸机导致 VILI 的发病机制、诊断以及如何早期预防治疗进行综述。

【关键词】 烧伤; 呼吸机所致肺损伤; 诊断; 治疗
基金项目:国家自然科学基金(81760342)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.011

Advances in the research of diagnosis and treatment of ventilator-induced lung injury after burn

Zhou Jinxiu, Jiang Zhengying, Liu Mingzhuo, Guo Guanghua
Department of Burns, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Guo Guanghua, Email: guogh2000@ hotmail. com

【Abstract】 As one of the important means for saving severely burned patients, mechanical ventilation can not only improve the function of important organs such as heart, lung, and kidney, but also stabilize the homeostasis of the body, thus promoting the recovery of patients. Improper use of mechanical ventilation, however, can lead to many complications, among which the ventilator-induced lung injury (VILI) is one of the most common and serious complications, accompanying with a high mortality rate. The target of preventing VILI is to minimize the risk of lung injury caused by mechanical ventilation. This article reviews the pathogenesis, diagnosis, and early prevention and treatment of VILI caused by mechanical ventilation in burned patients.

【Key words】 Burns; Ventilator-induced lung injury; Diagnosis; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81760342)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.011

烧伤合并吸入性损伤和严重烧伤引发的一系列呼吸系统并发症,病情较复杂严重,极大增加了患者康复的难度。随着对重度烧伤特别是合并吸入性损伤患者病理生理认识的不断加深,机械通气日益受到重视。大多数吸入性损伤患者因为肺内分流和通气-血流失衡导致低氧血症,而肺泡无效腔容量增加和呼吸系统顺应性降低可引起呼吸肌疲劳,进而导致通气异常,并发高碳酸血症和呼吸性酸中毒,故对该类患者进行机械通气治疗显得尤为重要^[1-2]。但机械通气的

使用也可能引起一系列并发症,其中由于机械通气使用不当引起的肺部并发症被称为呼吸机相关性肺损伤(VILI)^[3]。据不完全统计,进行机械通气的患者中有 0.5% ~ 39% 会发生 VILI^[4],而 VILI 患者病死率高达 29% ~ 42%^[4-5]。本文就烧伤后 VILI 的病理生理机制及诊断和治疗进行综述,以期提高对 VILI 的认知,为今后临床诊断、治疗和研究 VILI 提供一定的参考。

1 VILI 的发病机制

与 ARDS 相似的是,VILI 的病理特征也以炎性细胞浸润、透明膜形成、血管通透性增加和肺水肿为主,根本原因是肺泡膜的完整性被破坏和通透性增加^[6]。目前,VILI 的诱因被认为主要是气压伤、容量伤、剪切力伤、生物伤,除此之外,治疗时高浓度氧吸入和患者自身的肺部疾病也是不可忽视的因素。

1.1 气压伤

气压伤本质是过高的通气压使肺泡过度膨胀甚至破裂。有研究表明,VILI 的发生主要不是因为气道本身压力过大,而更多是由于肺泡过度膨胀所致^[7]。在机械通气中,肺泡容积超过功能残气量时便会产生跨肺压,跨肺压等于气道平台压与胸内压之差,当胸内压不变时,气压伤的决定因素即为气道平台压,压力设置不当被认为是导致 VILI 的主要原因^[8]。当更改压力设置使跨肺压降低时,患者可以更好地生存获益^[9]。在 ARDS 患者发病 24 h 后进行标准保护性机械通气时,相较于跨肺压,气道平台压被视为更好的住院死亡的预测指标^[10]。气压伤的临床和放射学特征包括气胸,纵隔气肿,小叶间气肿,面颈部、胸部甚至阴囊皮下气肿,这些改变可单独出现,也可同时发生。

1.2 容量伤

对机械通气的深入研究显示,过高的潮气量使肺泡过度充盈甚至破裂,气体外溢到肺组织间隙造成肺部损伤,即容量伤^[7]。机械通气潮气量过大使肺泡过度扩张,毛细血管静水压升高,气-血屏障遭到破坏进一步形成肺水^[11]。Lin 等^[12]在研究不同潮气量通气(6、13、22 mL/kg)的大鼠时观察到,高潮气量的机械通气会诱发线粒体的损伤和自噬,线粒体 DNA 释放后可通过 Toll 样受体 9/髓样分化因子 88/核因子 κ B 信号通路诱导大鼠 VILI。Morales 等^[13]也在对比潮气量通气分别为 6、13、22 mL/kg 的 3 组大鼠实验中观察到,在机器功率很低时进行高潮气量通气仍然可以导致弥散性肺泡损害。高潮气量通气时肺泡过度膨胀,毛细血管失去反应性,从而导致内皮和上皮损伤^[14]。高潮气量通气也被证实会加剧肺部的氧化应激,降低其抗氧化活性,加重肺部炎

症,可能引起炎症性级联反应,从而导致或加剧肺损伤^[14-15]。Neto 等^[16]在综合 7 个临床研究中的 2 184 例无 ARDS 患者进行分析后也了解到,高潮气量通气比低潮气量通气更容易诱发呼吸系统并发症。

1.3 剪切力伤

剪切力伤又称肺不张伤,主要是指低容积伤。剪切力是指气体通过细胞表面时与细胞表面相互摩擦形成机械牵拉所产生的力,这种与质膜平行的力可导致细胞切面发生形变^[7]。很多合并吸入性损伤的烧伤患者存在肺组织病变不均一的情况,这种不均一性病变使得肺泡通气也分布不均,特别是潮气量过高时,增大的肺表面活性物质相对不足,表面张力增加,加之残存正常肺组织过度通气,对周围已经损伤的肺泡组织牵拉力加大,使肺部损伤进一步加重。同时,大小不均一的肺泡和终末气道反复开闭导致剪切力增加,使得肺泡出现纤维化改变、肺顺应性降低、血管渗透压增加,从而导致水肿形成,肺部免疫调节功能受损。如果烧伤患者合并 ARDS,由于肺表面活性物质的不足及肺组织病变的不均一分布更甚,由剪切力所导致的不良后果将更严重^[17]。

1.4 生物伤

研究显示,除呼吸机机械因素引起的直接损伤外,炎症介质和炎症反应也参与 VILI 的发生。血管内皮细胞受机械牵拉后部分脱落,被炎性细胞活化,释放炎症介质,细胞与炎症介质介导的炎症反应参与整个肺损伤的过程,这种机体对机械力损伤导致的炎症反应所产生的生物反应被称为生物伤^[18]。与气压伤、容量伤、剪切力伤不同的是,生物伤主要强调信号转导与细胞内机械力的直接效应^[19]。研究表明,生物伤主要与促炎介质释放、活性氧生成、补体激活、机械转导和离子通道 4 个方面有关^[19]。比较典型的炎症介质是 TNF- α ,它可以选择性诱导微血管内皮细胞与中性粒细胞相互作用,进而导致细胞黏附、迁移和跨血管,并聚集到肺部炎症部位,更进一步加重肺损伤^[20]。高潮气量通气时,高强度的机械牵拉使内皮细胞坏死增加,坏死的细胞释放大量的细胞因子,进而加重肺损伤,甚至可诱发 MODS^[21]。机械通气过程中,肺脏在间歇性舒张时活性氧产物增多,这个过程被视为生物伤的另一个潜在信号^[19]。Petersen 等^[22]则证实机械通气可激活补体系统导致肺水肿,降低动脉血氧合反应,从而导致 VILI 的发生。而钙离子、钾离子、钠离子等离子通道可因机械力快速改变而增加血管壁的通透性^[6,19]。另外,大量通气本身已被证明可导致肺泡内 IL-13、IL-6、IL-8、金属蛋白酶等直接释放,继发生物伤^[21]。

2 VILI 的诊断

一般使用较高潮气量(>12 mL/kg)或者高气道平台压(>3.43 kPa)进行机械通气时容易引发 VILI。烧伤患者因为长期卧床,易并发肺部感染,VILI 的发生率相对更高,VILI 的表现多种多样,但多数有相似的临床特征,主要表现在肺泡外气体和弥漫性肺损伤这 2 个方面。

2.1 肺泡外气体

机械通气特别是高容量机械通气时,肺泡过度充盈,肺泡内气体外溢至血管外膜形成肺间质气肿,进而形成纵隔气肿、皮下气肿和心包积气以及气胸和气腹。在所有形式的

VILI 中,肺间质气肿是最常见的一种,发生也最早,大部分发生在结构相对正常的组织,肺部听诊可闻及捻发音及破裂性啰音。肺间质气肿在早期可通过 X 线检测出来,一般表现为肺脏斑点状透亮影,集中在肺脏前中部、心脏周围和膈肌上方,而在合并肺气肿时则需要借助 CT 检查方能进一步确诊。发生纵隔气肿时,胸骨后疼痛是最常见的临床表现。正位 X 线片可见纵隔两旁带状透亮阴影,左心缘外明显;侧位 X 线片可见胸骨后间隙透亮度增大。若有皮下气肿,X 线片可见颈部、胸部皮下有气带、积气。皮下气肿一般无明显症状,对患者亦没有严重影响,是纵隔内气体向外减压的结果。机械通气引起心包积气则较罕见。气胸是机械通气最严重也是最常见的并发症之一。常规气胸的诊断较容易,但烧伤患者在机械通气期间,由于语言表达受限,加之患者可能原本合并肺部基础疾病,气胸的诊断难度往往有所增加。在临床上,当患者出现不能解释的呼吸急促和呼吸困难、人机对抗、患侧肺部叩诊鼓音时,都要考虑气胸,应当立即行床旁 X 线检查。由于烧伤患者行床旁 X 线检查时多为仰卧位或侧卧位,X 线片表现较立位检查复杂得多,一般气体多集中在胸腔的前中部以及下部,肺尖部则较少。一旦发生气胸,要及时予以排气减压,否则很快进展为张力性气胸。气体外溢进入支气管静脉及肺静脉,可形成肺静脉栓塞,随循环进入全身则可形成气体栓塞,气体栓塞的临床表现主要取决于气体量和气体集中的部位,轻者可无明显表现,有时可发生从行为改变到轻度偏瘫的症状和体征,重者后果严重,若发生动脉气体栓塞,患者可迅速进入休克状态。

2.2 弥漫性肺损伤

机械通气机械力导致肺泡上皮和血管内皮损伤脱落,这种弥漫性肺损伤的病理改变和影像学表现均与 ARDS 相似,且会与原本存在的吸入性肺损伤的影像学表现重叠在一起,因此难以区分。烧伤患者发生肺功能进行性恶化时,很难区分是呼吸机导致的还是在原有肺疾病基础上发生吸入性肺损伤的自然发展过程。

3 VILI 相关的分子标志物

大量证据表明许多特殊的分子蛋白参与了 VILI 的发生,如 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶、肝配蛋白 A2、鞘氨醇-1-磷酸酯裂解酶、Smad4 等^[23]。行高潮气量(40 mL/kg)机械通气的 C57BL/6 小鼠 Smad4 表达显著增多,进而使得 α 平滑肌肌动蛋白、胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 表达增加,导致 VILI 和肺纤维化^[24]。另有研究表明,在 VILI 小鼠体内 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶能抑制 VILI,从而减轻水肿,抑制炎症反应和细胞凋亡^[25]。与蛋白激酶 R 类似的内质网激酶在肺泡上皮细胞内的机械信号传递过程中发挥作用,也可作为肺泡上皮的张力信号^[6]。当行高潮气量或高气压机械通气时,基质相互作用分子 1 和钙释放激活钙通道调节分子 1 表达增加,进而激活蛋白激酶 C- α ,导致钙离子负荷过高和内皮细胞高通透性,最终引起 VILI^[26]。

4 VILI 的治疗与预防

当机械通气的患者发生气胸时,确诊之后应立即放置胸腔引流管,用于排气减压,并将呼吸机模式改为压力-容量

限制型以减少漏气量。其他症状较轻的 VILI,虽对患者生命威胁较小,但也不可忽视,要及时调整呼吸机参数,尽量减少肺部过度牵拉,对于肺部的压力变化情况,要及时复查 X 线随诊。机械通气使用过程中不可避免发生不同程度的肺损伤,选择相对损伤较小的通气模式显得尤为重要。近年来,保护性机械通气模式被提及的最多,其作为一种新兴的通气模式,已经被证实烧伤合并吸入性损伤、慢性肺气肿等导致的 ARDS 中有良好的治疗效果,不仅可以改善成年患者氧合,而且可以降低 VILI 的发生率,在烧伤患儿中也可起到相同的效果。保护性机械通气最常用的是低潮气量结合呼气末正压(PEEP)通气^[9],也有学者提出允许性高碳酸血症、早期俯卧位通气再联合其他不同通气模式来实现肺复张策略,也可达到保护性机械通气的目的。

4.1 低潮气量通气

机械通气根据病情可使用不同的潮气量,小潮气量是指相对于常规潮气量(12~15 mL/kg)而言,通气量在 6~8 mL/kg 的潮气量。Putensen 等^[27]在纳入 4 个随机对照研究的荟萃分析中了解到,6~8 mL/kg 低潮气量组患者较 12 mL/kg 的高潮气量组患者住院病死率明显降低,证实了小潮气量通气的意义。国内同样有学者研究表明,在大面积烧伤合并重度吸入性损伤患者的治疗中,与传统机械通气对比,采用保护性机械通气模式的患者氧合改善更为明显,VILI 发生率也明显降低^[28]。即便使用低潮气量,机械力也会加速 VILI 发展,应使用低潮气量结合低呼吸机功率来减少肺损伤的发生^[29]。在烧伤患者研究中,小潮气量一般是根据患者的理想体质量计算得出的^[30]。但在临床治疗上,患者性别、体格不同,计算出的小潮气量和真正需要的小潮气量可能存在差异。目前机械通气治疗指南上建议的成人小潮气量为 6 mL/kg,若单独应用小潮气量机械通气,患者肺不张的风险将大大增加,一般结合 PEEP 通气使用的临床效果可能更好^[31]。

4.2 PEEP 通气

高水平的 PEEP 可以改善氧合作用,使肺泡在呼气末保持开放,从而有效预防肺萎陷,使氧气扩散到更多开放的肺泡中去,尽可能减少单个肺泡的通气量^[32]。对于需要呼吸支持的患者,PEEP 通气方式是疾病治疗过程中的重要一环。Guo 等^[33]在荟萃分析中了解到,高水平 PEEP 可以使 ARDS 患者获得更好的住院生存率、ICU 生存率、28 d 生存率。然而,高水平的 PEEP 也可能对肺实质和肺血管产生不利影响,增加生理无效腔及肺血管阻力^[34]。在实际应用中如何准确获得最大治疗作用的 PEEP,使肺达到最大氧合的同时又不诱发肺损伤,尚存在争议。选择适当的个体化 PEEP 的主要依据包括气体交换、血流动力学、肺部活动等多种临床因素^[35]。目前一般参照静态肺压力-容积曲线来确定最佳 PEEP 值。Pierrakos 等^[11]研究证明,通过静态肺压力-容积曲线呼气支拐点方法选择最佳 PEEP,可明显增加患者正常通气的肺泡和减少肺泡萎陷,增加肺动态顺应性,进一步改善氧合能力及提高氧合指数,即 $\text{PaO}_2/\text{吸氧浓度}$ 比值,但压力-容积曲线有明显的滞后现象。也有研究者根据肺牵张指数来确定最佳 PEEP,但因为肺牵张指数计算操作繁杂,临床较少采用。综上,目前尚无简单易行的方法能

确定最佳 PEEP。另外,气道压力释放通气(airway pressure release ventilation,APRV)是目前应用于呼吸支持的另一选择,可减轻肺损伤。临床研究和动物实验表明,75% APRV 是肺保护的更佳设置,可能是因为 75% APRV 可降低肺泡和气道应变,两者均可预防 VILI^[36]。

4.3 允许性高碳酸血症

允许性高碳酸血症是最近几年被认识和证实的一种保护性策略,即在使用呼吸机行机械通气时允许 PaCO_2 有一定程度的升高(45~55 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)是相对安全的^[32,37]。允许性高碳酸血症可以复张塌陷肺泡,是保护性机械通气支持的必要补充^[32]。当患者全身一般情况尚可,代偿机制完整时,一定程度的二氧化碳升高对全身伤害较小,此时体内 pH 值可保证大致正常。所以在高碳酸血症的同时,呼吸机要设置合适的 PEEP,使二氧化碳在一定范围内升高^[38]。

4.4 俯卧位通气

当机体处于俯卧位时,气体在肺内分布会更加均匀^[39]。大量临床研究证实,俯卧位通气对 ARDS 患者有益,包括促进肺复张,提高通气血流比,改善肺顺应性等^[40-41],也可以通过降低肺部压力来预防或减轻 VILI^[40-41]。很多研究显示,对比仰卧位通气,俯卧位通气甚至可以降低 ARDS 患者在第 28 天及第 90 天时的病死率^[39,42],这也进一步肯定了俯卧位通气对于肺功能改善的重要意义。俯卧位通气也可以在间质性肺疾病急性期增强氧合作用和提高部分血流动力学指数^[41]。

4.5 辅助治疗措施

重症烧伤患者由于大部分卧床时间久,肺部容易发生感染,加之呼吸机的使用,肺泡容易出现萎陷,因此,必须打开肺泡并维持其开放状态。肺复张策略也是保护性机械通气的必要补充。除 PEEP 通气外,高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation,HFOV)是被研究得最多的辅助通气措施,主要以快于生理呼吸的频率、较低的潮气量和较高的平均气道压为特征,是目前应用较为广泛的高频通气技术,可以明显降低 ARDS 患者的病死率和 VILI 的发生率^[19,43]。Ferguson 等^[44]在研究中观察到 HFOV 之所以能带来生存获益,可能是因为其平衡了压力增加所产生的负面效应。目前很多文献尚未推荐将 HFOV 作为治疗 ARDS 的常规通气措施^[43]。此外,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)也可作为肺功能衰竭的标准治疗方法。ECMO 可以减少机械通气的使用,对肺部气体可进行直接有效的交换,可快速改善低氧血症,清除多余的二氧化碳,甚至可以停止机械通气,使肺得到休整,促使肺功能恢复^[45]。ECMO、体外二氧化碳清除术等新通气模式不仅解决了严重 ARDS 时出现的呼吸支持和氧合不足、二氧化碳潴留等问题,而且为受损肺组织提供了自我修复的机会,可大大改善 VILI 的预后。Kennedy 等^[46]研究表明,有吸入性损伤或窒息的患者一旦发生呼吸衰竭,行静脉-静脉 ECMO(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation,V-VECMO)可保持主要器官氧气供应和终末器官灌注。需要注意的是,烧伤患者早期阶段行抗凝和输血治疗后才可考虑行 V-VECMO。颅内病变、多系统衰竭和凝血系统疾病可能是在烧伤患者使用 ECMO 的禁忌证。

进行 ECMO 治疗的患者最常见的并发症是出血,主要原因是行 ECMO 过程中使用了抗凝剂。一般出血症状的发生率为 10% ~ 30%,其中发生致死性出血的病例仅有 1.5%;而其他并发症大多数并非是致死性的^[47]。

4.6 其他治疗

临床中,重组人角质形成细胞生长因子 2 (recombinant human keratinocyte growth factor-2, rhKGF-2) 作为细胞因子被用于治疗外科创面、糖尿病足、胰腺炎和组织损伤等。动物实验表明,重度烟雾吸入性损伤兔在雾化吸入 rhKGF-2 后 PaO₂ 水平升高,肺组织中表面活性蛋白 A (SP-A) 及 VEGF 表达升高,肺组织得以修复^[48]。rhKGF-2 还可通过刺激 II 型肺泡中的上皮细胞有丝分裂来防止肺损伤, rhKGF-2 和重组人 IL-10 联合使用增强肺组织中 SP-C 的表达,可显著降低炎症细胞的数量,从而在 VILI 中起到保护肺组织的作用^[18]。有研究显示,右美托咪定可通过 $\alpha 2$ -肾上腺素受体抑制核因子 κB 的激活,同时降低 TNF- α 及诱导型 NOS mRNA 在肺组织中的表达水平,从而减轻因 VILI 导致的犬肺部炎症反应,可用于治疗 VILI 及其他炎症疾病^[49]。Li 等^[50] 证明,不合理的机械通气设置(如高浓度氧等)会加剧高潮气量通气,引起肺泡毛细血管屏障的破坏,导致肺部微血管通透性增加,从而激活 Src 酪氨酸激酶和 Smad3 导致 VILI,因此认为 Src 酪氨酸激酶和 Smad3 是 VILI 发生过程中关键的炎症调节剂。由此可见,抑制 Src 酪氨酸激酶和 Smad3 可能是新的 VILI 治疗靶点。最新研究显示, $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶可抑制肺部炎症,改善已损伤肺组织的通气功能,减轻肺水肿,控制局部出血和嗜中性粒细胞浸润;更重要的是 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶来自人血浆,容易获得,可降低治疗肺部疾病的成本^[25]。

5 结语与展望

VILI 不是由单一因素导致的,它的形成过程中有物理、化学及生物等多方面因素的参与。随着对 VILI 发病机制研究的深入,一些生物治疗及基因治疗等新的治疗方式在相关动物实验中取得了进展。目前针对 VILI 的治疗与预防需要进一步研究,在临床诊疗中,需随时监测患者的心肺功能及病情变化并评估患者一般情况,及时调整机械通气参数,以减少患者 VILI 的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭光华. 重度吸入性损伤的呼吸支持与治疗[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(2): 134-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.02.011.
- [2] Wang T, Gross C, Desai AA, et al. Endothelial cell signaling and ventilator-induced lung injury: molecular mechanisms, genomic analyses, and therapeutic targets[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(4): L452-476. DOI: 10.1152/ajplung.00231.2016.
- [3] Xu J, Li HB, Chen L, et al. BML-111 accelerates the resolution of inflammation by modulating the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways in rats with ventilator-induced lung injury [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69: 289-298. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.005.
- [4] 朱卫华. 早期俯卧位通气在重度 ARDS 临床治疗中的应用价值[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(24): 1884-1887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.24.010.
- [5] Erickson SE, Martin GS, Davis JL, et al. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005 [J]. Crit Care Med, 2009, 37(5): 1574-1579. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819fefdf.
- [6] Dolinay T, Aonbangkhen C, Zacharias W, et al. Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase is a mediator of stretch in ventilator-induced lung injury [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 157. DOI: 10.1186/s12931-018-0856-2.
- [7] Bates JHT, Smith BJ. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(19): 378. DOI: 10.21037/atm.2018.06.29.
- [8] Oeckler RA, Lee WY, Park MG, et al. Determinants of plasma membrane wounding by deforming stress [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 299(6): L826-833. DOI: 10.1152/ajplung.00217.2010.
- [9] Das A, Camporota L, Hardman JG, et al. What links ventilator driving pressure with survival in the acute respiratory distress syndrome? A computational study [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 29. DOI: 10.1186/s12931-019-0990-5.
- [10] Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation [J]. Crit Care Med, 2017, 45(5): 843-850. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002330.
- [11] Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, et al. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options [J]. J Clin Med Res, 2012, 4(1): 7-16. DOI: 10.4021/jocmr761w.
- [12] Lin JY, Jing R, Lin F, et al. High tidal volume induces mitochondria damage and releases mitochondrial DNA to aggravate the ventilator-induced lung injury [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1477. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01477.
- [13] Moraes L, Silva PL, Thompson A, et al. Impact of different tidal volume levels at low mechanical power on ventilator-induced lung injury in rats [J]. Front Physiol, 2018, 9: 318. DOI: 10.3389/fphys.2018.00318.
- [14] Umbrello M, Marino A, Chiumello D. Tidal volume in acute respiratory distress syndrome: how best to select it [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(14): 287. DOI: 10.21037/atm.2017.06.51.
- [15] Wu NC, Liao FT, Cheng HM, et al. Intravenous superoxide dismutase as a protective agent to prevent impairment of lung function induced by high tidal volume ventilation [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 105. DOI: 10.1186/s12890-017-0448-9.
- [16] Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis [J]. Crit Care Med, 2015, 43(10): 2155-2163. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001189.
- [17] Wu JY, Xiong ZH, Xiong GZ, et al. Protective effect of interleukin-10 and recombinant human keratinocyte growth factor-2 on ventilation-induced lung injury in rats [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 15642-15651. DOI: 10.4238/2015.December.1.16.
- [18] González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Chimenti-Camacho P, et al. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury [J]. J Perinatol, 2019, 39(5): 730-736. DOI: 10.1038/s41372-019-0338-5.
- [19] Chen L, Xia HF, Shang Y, et al. Molecular mechanisms of ventilator-induced lung injury [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(10): 1225-1231. DOI: 10.4103/0366-6999.226840.
- [20] Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. JAMA, 2005, 294(22): 2889-2896. DOI: 10.1001/jama.294.

22. 2889.
- [21] Cannizzaro V, Hantos Z, Sly PD, et al. Linking lung function and inflammatory responses in ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(1): L112-120. DOI: 10.1152/ajplung.00158.2010.
- [22] Petersen B, Busch T, Gaertner J, et al. Complement activation contributes to ventilator-induced lung injury in rats[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(6): 911-918.
- [23] Xia YF, Chang J, Yang JF, et al. Non-canonical Wnt signaling contributes to ventilator-induced lung injury through upregulation of WISP1 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(3): 1217-1228. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4067.
- [24] Huang X, Zhou W, Ding S. Downregulated Smad4 affects extracellular matrix remodeling in ventilator-induced lung injury[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(5): 451-456.
- [25] Zhu H, He J, Liu J, et al. Alpha 1-antitrypsin ameliorates ventilator-induced lung injury in rats by inhibiting inflammatory responses and apoptosis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(1): 87-95. DOI: 10.1177/1535370217740852.
- [26] Song X, Liu Y, Dong L, et al. Stromal-interacting molecule 1 (Stim1)/Orail modulates endothelial permeability in ventilator-induced lung injury[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9413-9423. DOI: 10.12659/MSM.911268.
- [27] Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(8): 566-576.
- [28] 刘霞,王甲汉,李志清,等. 保护性机械通气与传统机械通气治疗大面积烧伤合并重度吸入性损伤的效果比较[J]. *广东医学*, 2012, 33(14): 2155-2157. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2012.14.048.
- [29] Santos RS, Maia LA, Oliveira MV, et al. Biologic impact of mechanical power at high and low tidal volumes in experimental mild acute respiratory distress syndrome [J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(6): 1193-1206. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002143.
- [30] 赵晋荣. 急性呼吸窘迫综合征的预后指标分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(3): 314-315. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2010.03.006.
- [31] Goldenberg NM, Steinberg BE, Lee WL, et al. Lung-protective ventilation in the operating room: time to implement? [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(1): 184-188. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000274.
- [32] 葛章伟,查彬彬. 有创通气在急性呼吸窘迫综合征治疗中的应用进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(2C): 169-171. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.06.081.
- [33] Guo L, Xie J, Huang Y, et al. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 172. DOI: 10.1186/s12871-018-0631-4.
- [34] Cruz FF, Ball L, Rocco PRM, et al. Ventilator-induced lung injury during controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: less is probably better[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(5): 403-414. DOI: 10.1080/17476348.2018.1457954.
- [35] Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1): 32-42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001383.
- [36] Kollisch-Singule M, Emr B, Smith B, et al. Airway pressure release ventilation reduces conducting airway micro-strain in lung injury[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(5): 968-976. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.011.
- [37] Fuchs H, Rossmann N, Schmid MB, et al. Permissive hypercapnia for severe acute respiratory distress syndrome in immunocompromised children: a single center experience [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e179974. DOI: 10.1371/journal.pone.0179974.
- [38] Macintyre NR, Nava S, Diblasi RM, et al. Respiratory care year in review 2010: part 2. Invasive mechanical ventilation, noninvasive ventilation, pediatric mechanical ventilation, aerosol therapy[J]. *Respir Care*, 2011, 56(5): 667-680. DOI: 10.4187/respcare.01310.
- [39] Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, et al. Treatment of ARDS with prone positioning [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 215-224. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.032.
- [40] 朱卫华. 早期俯卧位通气在重度 ARDS 临床治疗中的应用价值[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(24): 1884-1887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.24.010.
- [41] Xu Y, Sun Q, Yu Y, et al. Prone position ventilation support for acute exacerbation of interstitial lung disease? [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4): 1372-1380. DOI: 10.1111/crj.12665.
- [42] Buckley MS, Dzierba AL, Muir J, et al. Moderate to severe acute respiratory distress syndrome management strategies: a narrative review[J]. *J Pharm Pract*, 2019, 32(3): 347-360. DOI: 10.1177/0897190019830504.
- [43] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 319(7): 698-710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907.
- [44] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(9): 795-805. DOI: 10.1056/NEJMoal215554.
- [45] Turner DA, Ofori-Amanfo G, Williford WL, et al. Lung protective ventilation: a summary of the current evidence from the 2012 American Association for Respiratory Care International Congress [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(3): 209-212. DOI: 10.1586/ers.13.28.
- [46] Kennedy JD, Thayer W, Beuno R, et al. ECMO in major burn patients: feasibility and considerations when multiple modes of mechanical ventilation fail [J]. *Burns Trauma*, 2017, 5: 20. DOI: 10.1186/s41038-017-0085-9.
- [47] Yeo HJ, Kim D, Jeon D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma refractory to mechanical ventilation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 297. DOI: 10.1186/s13054-017-1886-8.
- [48] 付忠华,江政英,孙威,等. 雾化吸入重组人角质细胞生长因子 2 对重度烟雾吸入性损伤兔肺组织的作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(7): 466-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.07.009.
- [49] Chen C, Zhang Z, Chen K, et al. Dexmedetomidine regulates inflammatory molecules contributing to ventilator-induced lung injury in dogs [J]. *J Surg Res*, 2014, 187(1): 211-218. DOI: 10.1016/j.jss.2013.09.018.
- [50] Li LF, Lee CS, Liu YY, et al. Activation of Src-dependent Smad3 signaling mediates the neutrophilic inflammation and oxidative stress in hyperoxia-augmented ventilator-induced lung injury [J]. *Respir Res*, 2015, 16: 112. DOI: 10.1186/s12931-015-0275-6. (收稿日期: 2018-11-21)

本文引用格式

周锦秀,江政英,刘名倬,等. 烧伤后呼吸机相关性肺损伤的诊断与治疗研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(2): 137-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.011.

Zhou JX, Jiang ZY, Liu MZ, et al. Advances in the research of diagnosis and treatment of ventilator-induced lung injury after burn [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(2): 137-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.011.