

高频振荡通气联合肺表面活性物质防治吸入性损伤的研究

郭光华

严重烧伤合并吸入性损伤的发生率呈逐年增加趋势。吸入性损伤在住院烧伤患者中占 30% 左右, 不仅发病率高, 而且病死率一般为 50% ~ 60%, 重度吸入性损伤高达 80%^[1]。重度吸入性损伤基本病理变化是肺水肿, 其次是肺萎陷, 后者主要是由于伤后肺表面活性物质 (PS) 减少所致, 使肺的通气与换气功能都发生障碍, 加之肺泡血流灌注不足, 使通气与血流比率失调, 死腔通气量增加, 生理分流量增多, 进而发生急性呼吸功能衰竭。

一、机械通气可引起呼吸机相关性肺损伤

目前, 治疗吸入性损伤仍以呼吸支持为主, 机械通气是其重要手段。近年来, 对吸入性损伤的病理特征有了新的认识。吸入性损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 时肺部的病理变化, 并非传统认为的渗出性病变, 即弥漫性地、均匀存在于双侧肺部, 而是一部分为肺泡萎陷, 另一部分保持正常通气, 双肺病变呈不均匀状, 其中正常通气的肺泡仅占全部肺的 1/2 ~ 1/3, 甚至 1/4。若将肺泡正常时的机械通气潮气量 (12 ~ 15 ml/kg) 施加到通气容量已明显降低的病肺中, 必将使肺泡过度扩张, 直接产生容量伤和气压伤, 造成肺泡破裂、毛细血管破裂出血及蛋白渗出等损伤。此外, 相对高的潮气量进出正常肺和萎陷肺区域之间, 因顺应性明显不同, 易产生剪切力性肺泡损伤; 相对低的潮气量则会加重这部分肺的不张, 从而刺激炎性细胞的聚集和反应, 抑制 PS 的合成, 使炎症介质有机会通过血流攻击其他器官。这些治疗不仅无效, 甚至可能造成进一步肺损伤——呼吸机相关性肺损伤^[2]。

二、高频通气为保护性肺通气策略

近年来, 应用“保护性肺通气策略”实施机械通气, 能明显改善 ARDS 的呼吸系统顺应性和氧合作用, 减轻肺内炎症反应和呼吸机相关性肺损伤^[3]。高频通气具有低潮气量和低平均气道压等特点, 是公认的“保护性肺通气策略”之一。笔者单位曾进

行了高频喷射通气 (HFJV) 防治吸入性损伤的实验研究, 结果表明, 吸入性损伤犬自主呼吸时吸气相为层流, 呼气相介于层流与涡流之间; HFJV 时吸、呼气相的气流均为涡流^[4]。另一项研究表明, 采用 HFJV 时, 增大吸气驱动压可以增强吸气涡流, 促进二氧化碳 (CO₂) 排出, 但也使气道压及吸气阻力增加, 对循环影响加剧; 在 HFJV 呼气相可增加气管内反向喷射气流, 形成气管内高频双向喷射通气 (HFTJV), 呼气流速显著增加, 呼气涡流增强, CO₂ 体积显著增加, CO₂ 分压水平则显著降低^[5,6]。上述研究结果证实, HFJV 时涡流的形成和加强与 CO₂ 的排出密切相关, 是维持正常气体交换的重要因素。同时 HFJV 对吸入性损伤患者也有显著的效果^[7]。

然而, HFJV 也有不足之处。它不能改变吸入性损伤后呼吸力学的特征, 当气道阻力明显增加和肺顺应性明显减少时, 易引起 CO₂ 滞留。为此, 笔者提出将 HFJV 与液体通气结合治疗吸入性损伤的新思路, 并进行了大量动物实验。结果表明, HFJV 结合小剂量氟碳 (3 ml/kg) 进行的高频部分液体通气 (HFPLV) 与 HFJV 相比, 其更有利于动脉血氧合, 而对血流动力学参数无不利影响, 同时能提高氧分压, 增强抗脂质过氧化, 减少体内一氧化氮 (NO) 的生成, 对吸入性损伤有一定的治疗作用^[8,9]; 吸入性肺损伤犬进行 HFPLV 时, 氟碳化合物的分布主要集中在肺的重力依赖区, 而气体更多地分布在肺的重力非依赖区, 与肺的损伤部位一致, 有利于吸入性损伤的治疗^[10]。HFPLV 还可减轻吸入性损伤机体呼吸道充血水肿, 并有明显的抗炎作用, 可能为其治疗吸入性损伤的机制之一。但用小剂量氟碳进行 HFPLV 时, 也会引起轻度 CO₂ 滞留, 其改善肺顺应性的作用有限, 如果增大剂量, 又可能引起“溺肺”现象, 造成严重的 CO₂ 滞留。加之氟碳价格昂贵, 且需从国外进口, 来源困难, 因此影响了其在临床的推广应用。

三、高频振荡通气 (HFOV) 治疗急性肺损伤 (ALI)/ARDS

国外应用高频通气对 ALI/ARDS 患者行呼吸支持主要是以 HFOV 模式。它以高频活塞泵振荡隔

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30460134)

作者单位: 330006 南昌大学第一附属医院烧伤中心

膜运动,将少量气体(为体积分数 20%~80%的解剖死腔量)送入和抽出气道。吸气、呼气过程均为主动,气体滞留现象较其他高频通气形式少,在新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、ALI/ARDS 的治疗中发挥着重要的作用^[11,12]。HFOV 的主要特点是:(1)无峰值压力和基线压力,只有平均气道压,可减轻肺组织剪切应力性损伤。(2)适当高的平均气道压可提高功能残气量,增加氧弥散面积,改善氧合状态。(3)连续的振荡气流形成主动排气过程,使 CO₂ 得以主动排出,而非常规机械通气(CMV)靠胸廓和肺的弹性回缩排气,不易发生 CO₂ 滞留现象。应用 HFOV 时,采用极小的潮气量进行有效通气,减少了对氧和平均气道压的需求,为减轻呼吸机相关性肺损伤提供了一条新的策略。新近的动物实验结果证明,HFOV 通过减少肺泡巨噬细胞肿瘤坏死因子(TNF) α 基因的表达,减轻了中性粒细胞聚集和激活^[13],肺内病理改变明显轻于 CMV,真正体现了“保护性肺通气策略”。但 HFOV 也存在一定的局限性,例如因潮气量小难以使塌陷的肺泡复张,或因肺泡水肿难以消退,肺内分流较大。这些均提示应用 HFOV 治疗吸入性损伤的同时,有必要采取其他补充措施促进肺泡复张和水肿回吸收。

四、PS 治疗 ALI/ARDS 的有效性

随着人们对吸入性损伤认识的深入和现代生物工程技术的发展,人们一直在研究治疗吸入性损伤的各种新方法,其中 PS 替代疗法正日益受到重视。1980 年日本学者首次用外源性 PS 治疗 NRDS 取得成功后,美国和欧洲许多国家也相继采用牛肺或猪肺 PS 治疗该病,亦取得肯定的疗效,使 NRDS 病死率从原来的 50%~70% 降至 10%~20%^[14]。所以,使用外源性 PS 是 NRDS 病死率下降的主要原因。近期的研究表明,外源性 PS 除具有降低肺表面张力、防止肺泡塌陷或过度膨胀及肺水肿、改善肺内气体交换、降低肺内分流等生理功能外,还有许多“非表面活性物质”的功能:维持 PS 膜的稳定、防止血浆蛋白内渗、促进支气管纤毛的运动、抗菌抗病毒和抗氧化活性、具有调理性作用、加强肺吞噬细胞的吞噬功能、调节炎症细胞因子和细胞活素的释放等,以改善引起广泛肺损伤的主要环节^[15]。临床上,外源性 PS 在治疗成人 ARDS、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、肺炎等方面,以及在体外循环术后及肺移植术后的治疗中,均取得了良好的效果,对吸入性损伤也有明显的治疗作用。Tortorolo 等^[16]治疗烧伤伴呼吸功能衰竭的患儿时观察到,外源性 PS

能迅速改善其肺顺应性、氧合指数及肺泡-毛细血管氧压差。Pallua 等^[17]观察到,用外源性 PS 治疗吸入性损伤患者,能明显改善其动脉血氧分压和肺顺应性,降低吸氧浓度分数和 ARDS 患者的病死率,是一种有效的治疗手段。谢尔凡等^[18]观察到外源性 PS 能有效地恢复和重建内源性 PS 的功能,改善肺功能,防止肺水肿和呼吸功能衰竭,降低大鼠烟雾吸入性损伤早期的死亡率。

然而,外源性 PS 是否能在受损肺中均匀分布,同时又能十分有效地发挥作用? Lewis 等^[19]的研究表明,外源性 PS 雾化吸入后在损伤程度不一的肺内分布不均。肺损伤较轻的区域由于过度通气而沉积较多的 PS,而损伤重、通气差、需要 PS 治疗的区域却沉积不足。虽然适当增加 PS 溶解所需的液体量也可改善其在肺内的分布,但滴注的液体过多对受损肺不利。吸入性损伤时,由于毛细血管通透性增加引起肺间质和肺泡水肿、血浆蛋白内渗以及伤后一系列炎症介质(炎症细胞因子)的释放,限制了外源性 PS 的功能,甚至破坏它的结构并降低活性,使其不能有效地发挥作用。因此,临床上要建立一个对吸入性损伤患者最佳的外源性 PS 治疗方案,许多问题尚待研究。

五、HFOV 联合 PS 治疗吸入性损伤的协同作用

许多因素可以影响机体对外源性 PS 治疗的反应,其中之一就是通气模式。动物实验显示, HFOV 对 ALI 患者作用明显,该通气模式以极小的潮气量(<2 ml/kg)和较快的呼吸频率(>10 Hz/min)对肺进行通气,能取得良好的气体交换^[20]。HFOV 对气体交换、肺力学和肺损伤组织的影响均优于 CMV,而且引起内源性 PS 沉积物变性的程度远远小于 CMV^[21]。PS 缺乏的家兔进行 HFOV 通气 4 h 后,支气管肺泡灌洗液中的 6-酮前列腺素 F₁ α 、血栓素 B₂、血小板活化因子以及多形核白细胞数量降低,且气管液中蛋白浓度、弹性蛋白酶活性、TNF- α 浓度以及肺匀浆液中髓过氧化物酶活性均降低^[3,22]。总之,这些研究均提示 HFOV 是一种比 CMV 更优越的“保护性通气策略”,潜在性地降低了 ARDS 动物的死亡率。由此,笔者设想如果用 HFOV 联合外源性 PS 来治疗吸入性损伤,也可能起到类似效果,主要是利用外源性 PS 的生理作用,降低肺泡表面张力,减少肺内液体渗出,改善肺泡巨噬细胞功能,促进塌陷肺泡复张及防止肺部感染;然后利用 HFOV 保护外源性 PS 结构、功能的完整性和其膜的稳定性,维护其活性成分的活性,保证肺气血屏障的完整性,

