

外源性一氧化氮治疗吸入性损伤的研究进展

赵洪良 齐顺贞

吸入性损伤的主要致伤因素是烟雾而非热力,严重吸入性损伤时大量毒性物质进入体内,不但直接损伤呼吸道和肺实质,而且对心血管和中枢神经系统产生不良影响^[1]。临床已采用吸氧、气管切开、呼吸末正压通气(PEEP)、高频通气措施等治疗吸入性损伤,但疗效欠佳^[1]。近年来,国内外关于吸入一氧化氮(NO)治疗吸入性损伤的研究已取得一定进展,本文将对此作一阐述。

一、吸入 NO 治疗吸入性损伤的主要机制

目前普遍认为将 NO 应用于吸入性损伤早期,可选择性降低肺动脉高压,改善通气/血流比。尽管对改善氧合尚有争论^[2],但多数研究表明,吸入 NO 可以改善吸入性损伤早期的氧合状态。治疗吸入性损伤的机制主要有以下几个方面:

(一) 可选择性扩张肺血管

1. 大量研究证实,NO 气体分子可经肺泡直接弥散进入肺血管平滑肌内,激活鸟苷酸环化酶,提高细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)水平,cGMP 能抑制肌浆网中 Ca²⁺ 释放,并可阻止 Ca²⁺ 通过受体调节通道进入细胞,松弛血管平滑肌。

2. Yuan 等^[3]观察到外源性 NO(硝普钠)通过激活大鼠肺动脉平滑肌细胞电压门控 K⁺ 通道,引起膜超极化,降低细胞内 Ca²⁺ 水平,这是 NO 引起肺血管舒张的机制之一,这一作用不依赖于 cGMP。Hirkawa 等^[4]报道,NO(亚硝基-乙酰青霉胺)能通过间接抑制 Ca²⁺ 释放,引起大鼠和家兔的主动脉平滑肌松弛,这一作用亦不依赖于 cGMP。

3. 与 NO 本身特点有关:(1)NO 具有高度亲脂性,可迅速穿过细胞膜,只到达通气良好的肺泡,扩张通气良好的局部小动脉,从而改善通气/血流比,迅速缓解肺动脉高压。(2)NO 的半衰期仅 3~5 s,且与 Hb 结合后迅速失活,因此不会引起体循环血压下降。Ogura 等^[5]和齐顺贞等^[6]的实验都证实了这一点。

(二) NO 与其它物质相互作用的研究

1. Gordon 等^[7]研究 NO 和前列腺素作用于新生

儿正常和缺氧条件下的肺血管时观察到,两者对减轻总体和局部肺血管阻力有协同作用。

2. 内皮素(ET)是目前所知最强大的血管收缩剂,NO 和 ET 在血管内皮中相互拮抗相互影响,决定着血管的舒缩状态。齐顺贞等^[8]观察到,重度烟雾吸入性损伤时,吸入 NO 组与对照组相比,血液和肺组织中 cGMP 和亚硝酸盐水平明显升高,ET 和血管紧张素 II(AT II)水平明显降低(P < 0.05 ~ 0.01)。该研究认为吸入 NO 使血管平滑肌松弛的部分原因可能是 ET 和 AT II 的生成或释放受抑制。

综上所述,NO 可选择性降低肺动脉压,改善通气/血流比,但其作用机制尚未完全清楚,值得进一步研究。

二、治疗效果

1. 动物实验

Ogura 等^[5]的研究结果表明,羊烟雾吸入伤模型吸入体积分数为 20 × 10⁻⁶ 的 NO,可明显减轻肺血管收缩(P < 0.05),对体循环无影响;肺氧合下降程度和生理性分流比对照组明显降低(P < 0.05);肺的干湿重比、顺应性、气管支气管肺泡灌洗液(BALF)成分和病理分析两组比较差异无显著性意义,提示吸入 NO 可降低肺动脉压,改善氧合,而对气道炎症无明显改善。同年作者另一项研究表明:吸入 NO 组肺动脉高压、肺缺氧和 VA/Q < 0.1 区域血液分布与对照组相比改善明显(P < 0.05),并指出伤后严重炎症反应可能会减弱这些作用^[9]。

Issa 等^[10]在研究 NO 作为抗氧化物前体对肺功能的影响时观察到,短暂缺氧早产兔模型吸入 NO 可发生氧应激,肺泡表面活性物质(PS)活力降低,肺泡上皮液中丙二醛(MDA)上升,谷胱甘肽(GSH)下降。吸入体积分数为 14 × 10⁻⁶ 的 NO 和吸氧可降低 MDA(P < 0.05),而 GSH 呈上升趋势(P = 0.06)。BALF 中未测到硝酸盐(NO³⁻),表明呼吸区域 NO 浓度低。缺氧后单纯吸氧或空气可减弱 PS 聚集,降低表面活性,减少 BALF 中表面活性蛋白 B 的数量,而吸入 NO 可以全部或部分抑制这种作用。作者认为低剂量吸入 NO 可减轻或抑制氧自由基对 PS 的不利影响,减轻氧应激。Sison 等^[11]以

作者单位:050082 石家庄,白求恩国际和平医院河北省烧伤整形研究中心

经支气管肺泡灌洗诱导,且无严重肺动脉高压的呼吸衰竭小猪为模型,使之吸入体积分数为 20×10^{-6} 的 NO,每次 20 min,间断时间 20 ~ 30 min,可见 PS 聚集,表面张力得以改善,且未测到肺水下降,提示间断吸入该剂量的 NO 可气体交换有益。NO 可舒张气管和支气管平滑肌的作用机制尚不清楚^[12]。

齐顺贞等^[13-20]的研究表明,吸入 NO 可摆脱氧运输-氧耗量依赖状态;可改善机体和肺缺血再灌注损伤;可改善血液高凝状态;可减轻肺毛细血管内皮损伤;改善心功能,减轻心脏损伤;吸入 NO 治疗吸入性损伤存在量效关系,降低肺动脉压时 NO 的体积分数不宜超过 30×10^{-6} ,改善肺功能时不宜超过 10×10^{-6} 。此外,还探讨了吸入 NO 的毒副作用及防止“反跳现象”的对策。

总之,动物实验已证实了吸入 NO 对吸入性损伤有如下作用:选择性降低肺动脉压;改善心肺功能包括减轻心肌和肺组织损伤,改善通气/血流比和氧合等;吸入 NO 在实际应用中是安全、有效的。这些研究为吸入 NO 应用于临床提供了有力依据。

2. 临床研究

Robert S 等^[21]研究了烧伤伴有 ARDS 的 11 个儿童(11 个月 ~ 14 岁)患者,其中 9 例有吸入性损伤,1 例吸入热动物脂肪,1 例吸入热水。患者入院时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值平均为 95 ± 50 ,莫氏评分 3.1 ± 0.5 ,于伤后 (6.3 ± 5.5) d 吸入 NO,体积分数为 $(6.7 \pm 2.4) \times 10^{-6}$,持续 (7.8 ± 7.2) d,8 例存活,3 例死亡。存活患者与死亡患者在吸入 NO 后第 1 个小时的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值分别为 2.13 ± 2.26 和 0.073 ± 0.064 , ($P = 0.026$),在第 24 小时两者无明显差别,且无与吸入 NO 有关的并发症。作者认为应用吸入 NO 治疗急性烧伤儿童患者并发的 ARDS 是安全的,并能增强呼吸机的治疗作用。伤后早期 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值的迅速改善也许有助于与患者存活,但尚需多中心大样本的前瞻性临床研究。

四、存在的问题与展望

1. 预防吸入 NO 的毒副作用:大剂量吸入 NO (如体积分数为 5000×10^{-6}) 会造成肺组织损伤、肺水肿、酸性肺炎和严重的氧化血红蛋白血症等,甚至死亡。国内外相关研究较多,目前已有多种安全可靠的 NO 输送系统。

2. 由于吸入性损伤的发病机制复杂,吸入 NO 还需结合其它方法(如外源性 PS 替代疗法和机械通气等)进行综合治疗。近来, Jay AJ 等^[22]单纯应用吸入 NO 治疗 9 例伴有 ARDS 的烧伤患者,其中 6

例病情无明显改善。而一旦结合 PEEP 进行治疗,可明显改善其 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、QS/QT、平均肺动脉压(MPAP)和肺动脉阻力指数($P < 0.05$)。由此可见,尽管国内外动物实验和临床试验已证明 NO 对吸入性损伤有一定疗效,但结合具体病情、病程,如吸入性损伤早期宜吸入较高浓度 NO 以降低 MPAP,而晚期宜应用较低浓度以改善肺功能,并与多种治疗措施有机结合,才能取得最佳疗效。

总之,吸入 NO 在临床应用范围呈扩大趋势, Dellinger 等^[21]在评价应用吸入 NO 治疗烧伤并发 ARDS 患者的 II 期临床疗效时认为,吸入 NO 能被大多数 ARDS 患者耐受,在治疗早期和机械通气相结合,前 4 d 的氧结合指数有所改善,而患者的死亡率、存活时间、达到脱离机械通气标准的时间与对照组相比差异无显著性意义。吸入 NO 是否利于临床预后尚待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 杨宗城. 吸入性损伤研究. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 137 - 140.
- 2 Booke M, Bradford DW, Hinder F, et al. Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension after ovine smoke inhalation injury but does not improve oxygenation. Journal of Burn care & Rehabilitation, 1997, 18: 27.
- 3 Yuan XJ, Tod ML, Rubin LJ, et al. NO hyperpolarizes pulmonary artery smooth muscle cells and decreases the intracellular Ca^{2+} concentration by activating voltage-gated K^+ channels. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 10489 - 10494.
- 4 Hirakawa Y, Gericke M, Cohen RA, et al. Ca^{2+} -dependent Cl^- channels in mouse and rabbit aortic smooth muscle cells: regulation by intracellular Ca^{2+} and NO. Am J Physiol, 1999, 277: 1732 - 1744.
- 5 Ogura H, William GC, Jordan BS, et al. The effect of inhaled nitric oxide on smoke inhalation injury in an ovine model. The Journal of Trauma, 1994, 37: 294 - 302.
- 6 齐顺贞, 杨宗城, 何保斌, 等. 吸入一氧化氮降低烟雾吸入性损伤肺动脉高压的实验研究. 中华外科杂志, 1997, 35: 56 - 58.
- 7 Gordan JB, Moreira GA, O'Donnell DC, et al. Relative effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on vascular resistances in neonatal lamb lungs. Pediatr Res, 1997, 42: 738 - 743.
- 8 齐顺贞, 杨宗城, 黎鳌. 犬吸入性损伤吸入一氧化氮某些内源性血管活性物质的影响. 中国药理学通报, 1998, 14: 42.
- 9 Ogura H, Daizo S, Johnson, et al. The effect of inhaled nitric oxide on pulmonary ventilation-perfusion matching following smoke inhalation injury. The Journal of Trauma, 1994, 37: 893 - 898.
- 10 Issa A, Lappalainen U, Kleinman M, et al. Inhaled nitric oxide decreases hyperia-induced surfactant abnormality in preterm rabbits. Pediatr-Res, 1999, 45: 247 - 254.
- 11 Sison C, Bry C, Sephus J, et al. Effects of inhaled nitric oxide and surfactant treatment on lung function and pulmonary. Pediatr Pulmonol, 2000, 29: 202 - 209.
- 12 Kacmarek RM, Ripple R, Cockrill BA, et al. Inhaled nitric oxide: a bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153: 128 - 135.
- 13 齐顺贞, 杨宗城, 黎鳌, 等. 吸入一氧化氮对犬烟雾吸入性损伤氧

运输和氧耗量的影响. 心肺血管病杂志, 1998, 17: 223 - 225.

14 齐顺贞, 杨建民, 林洪武, 等. 吸入一氧化氮对犬烟雾吸入性损伤 SOD 和 MDA 的影响. 中国现代医学杂志, 1998, 8: 27 - 29.

15 齐顺贞, 杨宗城, 何保斌, 等. 吸入一氧化氮对犬烟雾吸入性损伤血液流变学的影响. 现代诊断与治疗, 1998, 9: 148 - 150.

16 齐顺贞, 杨宗城, 何保斌, 等. 犬烟雾吸入性损伤吸入一氧化氮肺脏病理改变与肺能量代谢的变化. 中国急救医学, 1998, 18: 2 - 4.

17 齐顺贞, 杨宗城, 何保斌, 等. 一氧化氮吸入疗法对犬烟雾吸入性损伤犬心脏能量代谢和病理变化的研究. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 392 - 394.

18 齐顺贞, 孙志刚, 杨建民. 一氧化氮治疗吸入性损伤肺动脉高压量效关系的实验研究. 中华外科杂志, 1999, 37: 264 - 266.

19 齐顺贞, 孙志刚, 杨建民. 一氧化氮吸入改善吸入性损伤肺功能损伤的量效关系. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22: 615.

20 齐顺贞, 杨宗城, 黎鳌, 等. 吸入一氧化氮出现肺动脉压反跳原因

初探及对策. 中华实验外科杂志, 1999, 16: 69.

21 Robert S, Zapol WM, Ritz RH, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure. Surgery, 1999, 126: 856 - 862.

22 Jay A, Johannigman, Kenneth D, Robert S, et al. Postive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: Changing nonresponders to responders. Surgery, 2000, 127: 390 - 394.

23 Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Cir Care Med, 1998, 26: 15 - 23.

(收稿日期: 2000 - 12 - 04)

(本文编辑: 罗 勤)

· 经验交流 ·

小儿烧伤 828 例流行病学分析

陆柏清

笔者单位 1980 ~ 1996 年共收治小儿烧伤 828 例, 占同期烧伤 2 296 例的 36.06%, 现就其流行病学分析如下。

1. 临床资料: (1) 性别与年龄: 男 533 例, 女 295 例, 男女之比 1.80:1。年龄 < 1 月 2 例 (0.24%), 1 月 ~ 1 岁 33 例 (3.98%), 1 岁 ~ 3 岁 388 例 (46.86%), 3 岁 ~ 7 岁 264 例 (31.88%), 7 岁 ~ 14 岁 141 例 (17.03%)。年龄最小的 1 d。(2) 烧伤原因: 热液烫伤 488 例 (58.94%), 火焰烧伤 207 例 (25%), 花炮烧伤 88 例 (10.63%), 化学烧伤 30 例 (3.62%), 电烧伤 9 例 (1.09%), 其它 6 例 (0.72%)。(3) 烧伤月份分布: 以 2 月 (96 例, 11.59%)、12 月 (89 例, 10.75%)、1 月 (87 例, 10.50%)、3 月 (79 例, 9.54%) 和 7 月 (75 例, 9.06%) 最多, 其他各月较少 (43 ~ 68 例)。(4) 烧伤部位、面积与深度: 头面颈 244 例次 (20.38%), 四肢 488 例次 (40.77%), 躯干 228 例次, 臀部 149 例次, 会阴部 88 例次。面积 < 10% 488 例 (58.94%), 10% ~ 30% 271 例, 31% ~ 50% 60 例, > 50% 9 例, 最大面积 97% TBSA。浅 II 度 ~ 深 II 度 736 例 (88.88%), III 度 92 例。III 度最大面积 71.5%。(5) 合并症与并发症: 合并休克 118 例 (14.25%), 吸入性损伤 37 例。并发烧伤侵袭性感染 17 例 (2.05%), 应激性溃疡合并出血 3 例, 支气管炎 14 例, 营养不良 2 例。(6) 预后及死亡原因: 痊愈 694 例 (83.82%), 好转 109 例 (13.16%), 死亡 25 例 (3.02%)。死于休克 13 例, 占 52%, 烧伤侵袭性感染 11 例, 占 44%。其中创面脓毒症 7 例 (金黄色葡萄球菌 3 例, 白色葡萄球菌 2 例, 绿脓杆菌 2 例), 败血症 4 例 (金黄色葡萄球菌 2 例, 绿脓杆菌 1 例, 克雷伯杆菌 1 例), 肺部感染、

肾衰 1 例。

2. 分析: (1) 本组烧伤中, 男 (64.37%) 明显多于女 (35.63%), 幼儿期发生率 (46.86%) 最高, 其次为学龄前期。烧伤原因以热液烫伤为主, 与其他原因比较差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$), 其次为火焰烧伤。寒冷天气、春节期间与夏天烧伤发生较其它时期明显增多, 这与小儿烤火、放鞭炮、洗澡等易被烧、烫伤有关。小儿烧伤与家长看护不周有很大关系, 因此, 家长加强安全防护, 对预防小儿烧伤有重要意义。(2) 小儿烧伤以四肢、小面积、II 度为主。这可能是与四肢 (特别是手部)、头面部多为暴露部位, 易被烧伤, 但接触致伤原 (主要是热液) 时间短暂有关。(3) 小儿烧伤易发生休克, 本组休克 118 例 (14.25%), 远多于其他并发症。这主要与小儿的某些生理特点及人们 (特别在农村) 对烧伤严重性认识不足, 伤后未及时输液治疗或休克未纠正即转院, 从而发生或加重休克有关。本组并发侵袭性感染 17 例 (2.05%), 均为原有休克未及时治疗或休克期度过不平稳。据资料统计, 休克期度过不平稳者, 易发生早期侵袭性感染^[1]。休克、侵袭性感染又是小儿烧伤死亡的重要原因 (96%)。故积极宣传烧伤预防急救知识, 早期及时防治休克, 并使其度过平稳, 是预防小儿烧伤并发症和降低死亡率的重要治疗措施。

参 考 文 献

1 杨之骏, 许伟石, 史济湘, 主编. 《烧伤治疗》. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1985. 91.

(收稿日期: 2001 - 02 - 12)

(本文编辑: 赵 云)

作者单位: 337055 江西萍乡市人民医院烧伤科