

吸入性损伤的研究进展

杨宗城

Advancement in study of inhalation injury YANG Zong-cheng. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

【Abstract】 Inhalation injury is a major contributor to the morbidity and mortality associated with serious burns. The improvement in the understanding of smoke inhalation injury had been obtained in the last half century in China. The models of steam and smoke inhalation injury had been reproduced and a series of experimental studies had been performed. It was found that chemical bronchotracheitis, pulmonary edema and alveolar collapse (atelectasis) were the primary pathologic findings after inhalation injury. The second inflammatory response would play an important role in the development of acute respiratory failure. The roles of some cytokines, inflammatory cells and pulmonary surfactants in the development of inhalation injury had been elucidated. The etologic factors and the pathophysiologic changes in inhalation injury had been illustrated clearly. These basic science investigations had led to the advances in protective strategies for the complications of inhalation injury. Now the morbidity and mortality of inhalation injury have decreased markedly in China.

【Key words】 Burns, inhalation; Pulmonary surfactant; High-frequency mechanical ventilation

【关键词】 烧伤, 吸入性; 肺表面活性物质; 高频机械通气

在文献中,较早强调呼吸道烧伤的危害源于1942年美国芝加哥夜总会大火,但当时并未在医学界引起广泛重视,进行有关研究者甚少。1974年国内第三军医大学在全军烧伤防治科研协作会议上,报道了181例呼吸道烧伤病例的临床分析。1978年第三军医大学、江西医学院等将其列为研究重点,历经30年的努力,取得了许多重要成果。以往侧重于热力的直接损伤,20世纪70年代前称之为“呼吸道烧伤”。通过系列动物实验研究,发现烟雾的损伤远重于热力,全身影响远重于局部烧伤,因此改名为吸入性损伤。国内已有研究,明确了吸入性损伤基本病变主要是化学性气管、支气管炎,肺水肿,肺萎陷或肺不张;其基本的病理生理变化是缺氧和一氧化碳中毒(火灾现场),稍后出现因气道水肿所致的气道梗阻,严重者则表现为因通气/灌注失衡引起的呼吸功能衰竭。

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室



1 国内研究部分阐明吸入性损伤发病机制

除明确吸入性损伤中热力和烟雾所致原发性损伤外,继发性炎性反应在其发病中有重要作用。第三军医大学全军烧伤研究所观察到,单侧肺重度吸入烟雾犬致伤右肺发生明显病理形态学变化,且未致伤的左肺也有类似变化(程度较轻)^[1];双肺的肺水量均增加,丙二醛、过氧化物酶、磷脂酶A2和血小板活化因子水平均明显增高,说明未致伤的左肺因继发性炎性反应而受损^[1]。为弄清炎性因子参与吸入性损伤后继发性炎性反应的发病原因,第三军医大学曾探讨过数十种因子的作用,了解到补体、组胺、花生四烯酸代谢产物、五羟色胺和血小板活化因子等在吸入性损伤发病中均有重要作用,炎性细胞也参与其中^[2]。吸入性损伤后粒细胞活化,脱颗粒释放过氧化物酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶等多种胞内酶损伤肺组织,产生大量氧自由基。探讨了吸入性损伤后细胞内信号转导系统和转录调控对继发性损伤效应的分子机制^[3]。结果显示,烟雾吸入性损伤后以环腺苷一磷酸为核心的信号转导系统(蛋白激酶A,PKA)和以钙-钙调蛋白(Ca-CaM)为核心的CaM-PK系统功能亢进,参与了吸入性损伤的发病。

1.1 弄清吸入性损伤后肺水肿的发病机制

肺水肿是吸入性损伤重要的病理变化。在多项动物实验中,应用体外干-湿重法和Pearce法测量肺组织含水量,应用9310型血管外肺水量计算机监测烟雾吸入性损伤后肺水变化,均见肺组织含水量增加。为了解吸入性损伤后肺水肿的变化,于伤前建立了Staub绵羊慢性肺淋巴痿模型,烟雾吸入性损伤后肺淋巴流量立即增多,肺淋巴液与血浆蛋白比率明显增加,肺间质内水分增多;淋巴液中白蛋白、球蛋白含量增多,表明吸入性损伤肺水肿主要为通透性水肿。第三军医大学观察到,吸入性损伤死亡患者肺泡上皮细胞和血管内皮细胞可有不同程度的损害,而吸入性损伤动物(绵羊、山羊、犬、兔、大鼠)体内这2种细胞也有明显损伤。透射电镜下可见烟雾吸入性损伤绵羊伤后肺泡隔厚部间质水肿;内皮细胞微吞饮泡增多,毛细血管内皮细胞间连接分离,

形成裂隙;有的细胞破坏,连续性中断。冷冻蚀刻复型观察到,内皮细胞间“连接装置”的索条断离,颗粒呈节段性或整段性缺如,甚至整个“连接装置”毁损,致使连接两侧完全沟通。

1.2 肺泡上皮液体转运障碍在吸入性损伤肺水肿发病中的作用

吸入性损伤肺水肿主要系肺毛细血管通透性增高所致,同时肺泡上皮液体转运发生障碍。现知肺泡上皮细胞存在钠通道(ENaC)和水通道(AQP)。烟雾吸入性损伤大鼠伤后肺泡上皮液体清除率降低,肺泡上皮通透性增高,肺泡Ⅱ型上皮细胞 ENaC 和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ (NKA) 酶活性降低,同时Ⅱ型上皮细胞 NKA 酶水解活性于伤后 24 h 内也明显降低;伤后肺泡上皮细胞 ENaC、NKA 和 AQP mRNA 表达下调。应用 ENaC 的特异阻断剂阿米洛利或 NKA 的特异抑制剂毒毛花苷后,肺泡液体清除率降低 45.8%,血管外肺水量增加 43.8%;同时阻断 ENaC 和 NKA 后,变化加剧^[4]。

1.3 肺表面活性物质在吸入性损伤中的重要作用

肺表面活性物质可维持肺表面张力平稳,但在吸入性损伤发病中的作用尚不清楚,第三军医大学、江西医学院等对其进行了系列研究。用自制的微量表面张力测量仪测定了兔蒸气和犬烟雾吸入性损伤后支气管肺泡灌洗液和肺组织匀浆的表面张力。伤后 6 h 支气管肺泡灌洗液和肺组织匀浆的滞后面积极明显缩小,在滞后面环上测定表面积压缩 30% 时的表面张力明显增高,肺组织匀浆的最小表面张力明显增加,而最大表面张力变化不大。吸入性损伤后测定支气管肺泡灌洗液表面张力曲线,能预测肺泡扩张的情况,有助于防治并发肺不张或肺萎陷。

肺表面活性物质由 85% ~ 90% 的脂质、约 10% 的蛋白质和约 2% 糖类组成。脂质的 80% ~ 90% 为磷脂,其中 75% 为磷脂酰胆碱(卵磷脂),是降低表面张力最重要的活性成分。大鼠烟雾吸入性损伤后,支气管肺泡灌洗液中总磷脂(TPL)含量迅速升高,而肺组织中含量则进行性下降,肺内具有表面活性的卵磷脂消耗,而其他组分则相应增加。肺表面活性物质发挥稳定表面张力的作用,还需要相关蛋白(SP)的参与。烟雾吸入性损伤大鼠伤后支气管肺泡灌洗液中肺表面活性物质 SP-A 含量进行性升高,肺组织内 SP-A 表达明显减弱,肺组织内 SP-B 合成无明显变化但分泌能力增强。

以上研究结果表明,吸入性损伤后肺组织内肺表面活性物质减少,磷脂总质量、磷脂种类及其相关

蛋白不但有量的变化,活性也下降,导致伤后肺泡的表面张力异常,并发肺萎陷。

2 改进吸入性损伤的诊疗,提高治愈率

我国经过系列研究,认清吸入性损伤之所以严重,主要在于其并发症,而并发症是可以预防的。若伤后尽早采用针对吸入性损伤发病规律的防治措施,中断某些环节,一些并发症是可以防止或减轻的,为此需要更新吸入性损伤的治疗理念。

2.1 严重吸入性损伤后立即吸高浓度氧 1 ~ 2 h

火焰吸入性损伤使患者吸入低浓度氧和高浓度一氧化碳,患者脱离现场后应立即吸纯氧。碳氧血红蛋白水平降至接近正常值时,吸氧浓度分数应降至 0.4 左右,维持氧分压(PaO_2) 70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 即可。

2.2 中、重度吸入性损伤争取于伤后 6 h 内建立人工气道

上气道梗阻是吸入性损伤早期严重并发症,以往多在出现梗阻征象时再建人工气道。严重吸入性损伤早期气道水肿和颈部软组织水肿,必然导致气道不通畅。一部分患者伤后早期无明显梗阻迹象,但在水肿高峰期(8 ~ 24 h)逐渐增重,并发严重上气道梗阻,被迫紧急气管切开,而于此期行气管切开或气管插管均非易事;有的患者虽勉强度过休克期,但伤后 1 周内因翻身或麻醉突发气道梗阻致心跳、呼吸骤停的案例时有发生。所以国内许多单位主张争取在伤后 6 h 前水肿不太严重时,建立人工气道。北京积水潭医院提出了呼吸道烧伤后的气管切开指征:喉咽腔水疱超越声门边缘,覆盖声门超过 1/3;会厌活动受限,呼吸、发音时仍遮挡声门达 1/2;声带开合受限,呼吸时声带张开角度小于 15°(测量两声带延长线夹角)。具备以上任何一条均须行气管切开术。充血型喉烧伤一般不需要行气管切开;对阻塞型喉烧伤原则上应早期行气管切开。

2.3 重度吸入性损伤早期气管内灌洗,预防并发症

吸痰及灌洗是治疗吸入性损伤普遍采用的措施,通常是在气道内分泌物、坏死物质增多时应用。而吸入性损伤后,深积在肺内的炽热炭粒除导致烧伤外,包被于其上的毒性物质能持续引起损伤数小时甚至数天。因此吸入性损伤后应尽早进行灌洗,清除残存致伤物质,终止其继续损伤作用,同时清除继发性炎症因子,减轻继发性炎症反应。

2.4 吸入性损伤后早期不宜限制补液量

重度吸入性损伤后很快发生肺水肿,以往主张

休克期应适当限制补液量,以免补液诱发或加重肺水肿。第三军医大学对 30% TBSA III 度烧伤伴重度蒸气吸入性损伤犬按 Parkland 公式补液,犬的肺含水量并不高于未输液犬,肺部病变也未加重,因此不主张早期限制补液,此概念得到国内外同仁的认同。吸入性损伤早期补液应以保证组织的良好灌流为目的,按照终极目标(end-point)调整补液量。但与单纯体表烧伤比较,吸入性损伤早期补液时更应严密监测心肺功能,防止并发肺高压和心脏负荷过重。

2.5 早期应用机械通气,防治低氧血症

重度吸入性损伤后可迅速并发肺水肿、低氧血症,若不及时纠正低氧血症,将加重肺水肿形成恶性循环。吸氧后有如下情况,可考虑采用机械通气: PaO_2 仍降至 70 mm Hg 以下,肺分流量超过 30%,或肺泡-动脉血氧分压差大于 350 mm Hg;潮气量少于 10~20 mL/kg,二氧化碳分压低于 25 mm Hg 或高于 45 mm Hg,生理无效腔增加(与潮气量比值大于 0.6)。

3 探索新措施

国内广泛探讨了吸入性损伤的治疗新措施,有的已取得初步疗效。

3.1 高频通气研究取得可喜进展

近年来为防止机械通气损伤,采用保护性通气取得了良好疗效。高频通气也是保护性通气模式。江西医学院于 20 世纪 70 年代进行了系列研究,并于 1982 年研制了高频喷射呼吸机。实验研究和临床应用表明,高频喷射通气(HFJV)能降低烟雾致伤犬肺水量,调整肺间质液体分布,加速肺淋巴流,调节血管外肺水重新分布。HFJV、高频双向喷射通气(HFTJV)对呼吸力学和气体交换的影响优于常规机械通气^[5-6]。应用高频通气有效治疗了吸入性损伤患者 148 例。

3.2 开展液体通气的研究

第三军医大学曾开展了液体通气治疗吸入性损伤的实验研究,能改善烟雾吸入性损伤动物的氧合^[7]。江西医学院开展了 HFJV 结合部分液体通气(PLV)治疗吸入性损伤的研究,结果显示 HFJV 配合小剂量氟碳进行 PLV 后, PaO_2 进行性升高,氧合作用得到明显改善。此项治疗因氟碳昂贵,尚难以用于临床。假以时日,氟碳等液体通气的药品能普遍供应,配合早期大容量灌洗定会改善吸入性损伤的治疗。

3.3 应用外源性肺表面活性物质,防治伤后肺萎陷,改善肺功能

吸入性损伤后肺表面活性物质合成与分泌减少,消耗增多,活性下降,卵磷脂含量减少。为此对烟雾吸入性损伤大鼠伤后立即经气道注入肺表面活性物质,结果表明其能显著增强内源性肺表面活性物质系统功能活性,改善氧合与呼吸功能。吸入性损伤早期灌洗后应用肺表面活性物质,治疗效果要优于单纯补充肺表面活性物质,试用于临床已取得较好疗效^[8]。

3.4 探讨早期吸入一氧化氮(NO)防治吸入性损伤肺高压

肺动脉压增高是吸入性损伤并发肺功能衰竭的另一重要发病因素,但是目前缺乏有成效的治疗措施。外源性 NO 为特异性肺血管扩张剂,第三军医大学和石家庄国际和平医院开展了吸入 NO 治疗吸入性损伤的研究。吸入 NO 后能选择性地降低肺动脉压,改善肺氧合及通气功能,减轻再灌注损害及吸入性损伤后的心功能障碍^[9]。国际和平医院曾试用于吸入性损伤患者,初步结果表明无明显毒性作用或不良反应,有一定疗效,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 李晓辉,杨宗城,刘志远,等. 烟雾吸入致伤犬右侧肺引发左侧肺烧伤的实验研究. 中国危重病急救医学, 2001, 13(12): 718-720.
- [2] Li A, Jiang KY, Yang ZC. Roles of some inflammatory mediators in the pathogenesis of early pulmonary edema in steam respiratory burns. Chin Med J, 1987, 100(2): 132-141.
- [3] 李晓辉,杨宗城,黎鳌. 受体介导的细胞内信息传递系统在烟雾吸入性损伤肺组织的变化及机制的研究. 第三军医大学学报, 1995, 17(2): 184-185.
- [4] 陶军,杨宗城,刘志远,等. 烟雾吸入性损伤后肺泡上皮液体清除机能的变化及其意义. 中国现代医学杂志, 2000, 10(7): 13-14.
- [5] 王少根,郭光华,付忠华,等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质对吸入性肺损伤并急性呼吸衰竭的实验研究. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(1): 39-44.
- [6] 郭光华,钱克俭,朱峰,等. 高频部分液体通气对吸入性损伤犬呼吸循环功能的影响. 中华烧伤杂志, 2002, 18(6): 346-349.
- [7] 杨天德,杨宗城,罗奇志,等. 氟碳溶液部分液体通气对烟雾吸入性损伤大鼠肺静态顺应性的影响. 中华麻醉学杂志, 1997, 17(12): 725-727.
- [8] 罗奇志,刘志远,杨宗城,等. 肺表面活性物质气道内灌注治疗重度吸入性损伤. 中华烧伤杂志, 2000, 16(3): 145-146.
- [9] 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. 心肺血管杂志, 1998, 17(3): 223-225.

(收稿日期:2008-04-28)

(本文编辑:莫愚)