DOI:10.16016/j.2097-0927.202111179



肺爆炸冲击伤机制与防护研究进展

蒋建新,曾 灵 400042 重庆,陆军特色医学中心野战外科研究部战伤救治前沿技术研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

[摘要] 伴随着全球大规模和局部暴恐事件、局部冲突、易燃易爆物爆炸、煤矿瓦斯爆炸等意外事件的频发,爆炸冲击伤发生率逐年增加。肺是冲击伤中最易受累的靶器官之一,肺爆炸冲击伤发生率高、病死率高、缺乏早期有效评估手段,从而引起医学界广泛关注。肺冲击伤防护新型材料的研发、早期积极伤情评估和实时动态病情监测,对于患者防治有重要意义。笔者就肺爆炸冲击伤基础研究热点(机制、防护材料等)和临床研究热点(评估、超声诊断等)两个方面探讨肺爆炸冲击伤的临床和研究进展。

[关键词] 爆炸冲击伤;超声评估;修复;再生
[中图法分类号] R642; R655.3 [文献标志码] A

Advance of protection and mechanism of lung blast injury

JIANG Jianxin, ZENG Ling State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injuries, Department of Frontier Technology for Combat Casualty Care, Institute of Surgery Research, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] With the frequent occurrences of global large-scale and local violent terrorist events, local conflicts, explosions of inflammable and explosive materials and coal mine gas explosion, and other accidents, the incidence of explosion impact injury is increasing every year. The lung is one of the most vulnerable target organs in blast injury. Due to its high incidence, high mortality and lack of early effective evaluation methods, lung blast injury has attracted extensive attention in the medical field. The development of new protective materials for lung blast injury, early active injury assessment and real-time dynamic disease monitoring are of great significances for the prevention and treatment of patients. Here we discuss the clinical and research progress of lung blast injury based on basic (mechanism, protective materials, *etc.*) and clinical research hotspots (evaluation, ultrasonic diagnosis, *etc.*).

[**Key words**] blast injury; ultrasonic evaluation; repair; regeneration

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81530063) and the Outstanding young Talent Program of State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injuries (SKLYQ201901). Corresponding author: JIANG Jianxin, E-mail: hellojjx@126.com; ZENG Ling, E-mail: zengling_1025@tmmu.edu.cn

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81530063);创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室优青人才项目(SKLYQ201901)
[通信作者] 蒋建新,博士,研究员,博士研究生导师,中国工程院院士,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室主任,国家973计划项目首席科学家,国家科技支撑计划和军队重大专项首席科学家,国家杰出青年科学基金、军队杰出中青年科学基金获得者。担任亚洲创伤学会秘书长、国务院学位委员会学科评议组临床医学组成员、国家自然科学基金委员会医学部专家咨询委员会委员、中国医疗保健国际交流促进会创伤医学分会主任委员、中华组织修复与再生学会副主任委员;《中华创伤杂志》(英文版)总编辑、《中华创伤杂志》(中文版)副总编辑等。主持完成国家973计划、军队重大专项等30余项科研项目。获军队杰出专业技术人才奖、何梁何利基金科学与技术进步奖、吴阶平医药创新奖、中国科协西部开发突出贡献奖、王正国创伤医学基金终身成就奖、中华医学会创伤医学突出贡献奖、重庆市杰出英才奖等。入选新世纪国家百千万人才工程、首批军队高层次科技创新人才工程、重庆市英才优秀科学家等。获国家发明专利15项,先后获得国家科技进步二等奖4项(第一完成人2项)。发表论文327篇,被SCI收录论文120余篇;主编《创伤感染学》《爆炸冲击伤原理与实践》等7部专著。主要从事冲击伤与创伤感染方面的研究。E-mail:hellojjx@126.com
曾 灵,博士,副研究员,博士研究生导师。现任战伤救治前沿技术研究室副主任。入选重庆市科技英才-青年拔尖人才、陆军科技英才。主要从事爆炸冲击伤与创伤感染方面的研究。E-mail: zengling_1025@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

伴随着全球大规模和局部暴恐事件、局部冲突、易燃易爆物品、煤矿瓦斯爆炸等意外事件的频发,爆炸冲击伤发生率逐年增加[1]。爆炸过程会产生爆炸冲击波,引起原发性冲击伤。爆炸冲击波主要作用于人体内的空气组织界面,故肺、胃肠和听觉系统的风险最大。肺是爆炸冲击伤最易受累的靶器官之一,2008-2013年阿富汗战争中肺爆炸冲击伤(blast lung injury, BLI)发生率为11.2%[2],肺爆炸冲击伤由于发生率高、病死率高、缺乏早期有效评估手段,从而引起医学界广泛关注[3]。冲击波超压以及随后的负压波作用于肺泡,导致肺泡内毛细血管迅速破裂所致。肺爆炸冲击伤具有外轻内重、病情发展迅速等特点,主要表现为肺出血和肺水肿。肺爆炸冲击伤的防护新型材料的研发、早期积极超声伤情评估、超声实时动态病情监测,对于患者防治有重要意义[4]。

有效治疗肺爆炸冲击伤引起的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),对于肺爆炸冲击伤的救治水平尤为重要。迄今ALI/ARDS仍以呼吸支持治疗为主,这种对症治疗模式显然不能从根本上解决ALI/ARDS的救治难题。有研究表明,ALI/ARDS的病理学基础是弥漫性肺泡损伤。肺泡损伤程度直接影响气体交换功能,决定ALI患者预后[5]。因此,如何有效促进ALI后肺泡组织修复与再生,恢复正常的气血屏障结构能有效防治ALI/ARDS,是肺爆炸冲击伤救治的关键举措。

成年肺脏在生理状态下虽然是一个相对静止的器官,但在受到损伤后肺组织却具有一定的再生修复能力[6]。ALI早期,Ⅰ型肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells typeⅠ,AECⅠ)、细支气管Clara细胞、纤毛细胞数量均明显减少,特别是AECⅠ。但Ⅱ型肺泡上皮细胞(AECⅡ)和变异Clara细胞数伤后无明显减少,并在伤后3 d,细胞数有明显升高。将体外培养的大鼠AECⅡ经气管移植到肺损伤动物肺内,移植的AECⅡ不仅直接参与肺泡组织的修复,而且可通过旁分泌一些细胞因子发挥防止或减轻肺纤维化的作用,达到改善肺功能的目的[5-8]。说明AECⅡ是急性肺损伤后促进肺泡组织修复与再生的重要修复细胞。笔者就肺爆炸冲击伤基础研究热点(机制、防护材料等)和临床研究热点(评估、超声诊断等)两个方面探讨肺爆炸冲击伤的临床和研究进展。

1 基础研究热点

1.1 肺组织修复与再生分子机制探寻

为探寻急性肺损伤后局部微环境内参与肺组织修复蛋白分子,笔者团队用蛋白质谱的方法观察了急性肺损伤后肺组织内蛋白质表达的改变。用气管内内毒素脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)喷雾的方法建立了内毒素急性肺损伤的模型。急性肺损伤后不同时间点取动物肺组织置液氮内冻存。采用表面增强激光解析电离质谱技术与CM10芯片(Ciphergen Biosystem 10)对损伤组织进行蛋白组学分析,并筛选出差异表达的蛋白质。差异蛋白分析结果显示,Hippo-Yes相关蛋白1(Hippo-Yap1)信号通路关键蛋白表达变化与AECⅡ伤后增殖的变化规律一致。Hippo-Yap1信号通路是近年新发现的一条参与细胞增殖和应激等的通路,在调节细胞增殖、凋亡及器官大小方面具有重要作用。其关键蛋白的突变或调控失衡,将导致器官发育异常、多种癌症的发生,以及自身免疫病及神经退行性病变[9-10]。伤后5 d,该通路多种下游转录因子显著上调,下游效应蛋白包括结缔组织生长因子(connective tissue factor, CTGF)、整合素β2亚单位(integrin β2 subunit, ITGB2)和成纤维细胞生长因子1(fibroblast growth factor 1,FGF1)在伤后7 d显著上调,可能是引起肺组织损伤后修复的关键效应因子。故Hippo-Yap1通路在急性肺损伤后的肺组织修复与再生过程中可能有重要作用[5,7]。

小鼠在体实验结果显示[5,7],CTGF有促进ALI后小鼠肺组织修复的作用。体外实验也验证了CTGF对AECⅡ增殖的促进作用。通过RNA-sequencing技术观察,CTGF处理后AECⅡ细胞的Krt5蛋白表达显著上调,且观察到肺组织内Krt5阳性的AECⅡ细胞比例显著升高。通过对Krt5阳性AECⅡ细胞的肺内分布和功能实验,进一步解析了该AECⅡ细胞亚群对ALI后肺组织修复和再生的重要调控作用。据此,CTGF可能是一个急性肺组织损伤后,调控肺组织再生与修复的重要干细胞亚群增殖的重要细胞因子。

1.2 肺爆炸冲击伤新型防护材料研究

肺是爆炸冲击伤最易受累的靶器官之一,有效的防护装具可以减轻爆炸冲击伤对肺的生物学损伤。因此,优化防护材料,减轻爆炸冲击波在体腔胸腔内的传布,甚至将爆炸冲击波以绕射、反射、结构共振、形变等方式实现能量耗散,是防护爆炸冲击伤所致急性肺损伤的潜在有效策略。传统的军用和警用防护材料包括

凯夫拉纤维、超高分子量聚乙烯、纳米智能材料和陶瓷材料等,对子弹和破片等引起的损伤防护性能较好,但对爆炸冲击波防护效果不佳,甚至可能加重冲击波损伤[11-12]。近年来的相关材料生物力学研究表明,因具有较好耐磨性、高强度、抗拉伸、抗冲击等物理学性能,聚脲类材料在防护材料领域有着良好的应用前景[13]。笔者团队基于聚脲类材料潜在的防爆和阻挡冲击波性能,优化了聚脲分子组分和结构配比,模拟实爆条件观察了优化的聚脲类材料的生物防护性能,旨在为爆炸冲击波防护装具的设计提供生物力学实验数据和生物性能数据支撑。笔者团队与清华大学化工系合作,特别根据爆炸冲击波的力学特征,研究设计了新型聚脲类材料。与目前商售的防弹衣主要成分聚乙烯纤维(polyethylene fiber,PE)比较,在一定线性范围内,优化后的聚脲中增加了玻璃微珠材料,可以提高防护性能和效果,对有效防护肺爆炸冲击伤材料的制备和推广具有重要价值[14-15],为爆炸冲击伤的新型材料防护研究提供了新的方向和思路[16]。

2 临床研究热点——肺冲击伤的超声评估

前期国内外在肺冲击伤领域的研究重点聚焦于致伤机制以及伤情特点等,鲜有报道肺爆炸冲击伤的分级诊断和监测等。临床上一般根据病史,咳嗽、呼吸困难、胸痛等临床症状,结合血气分析和 X 线片等进行诊断[17]。胸部计算机断层扫描(CT)可以准确地评估肺组织病变,但体积大等原因限制了在肺冲击伤动态评估领域的应用。床旁超声便捷、快速、小巧[18-20],肺部超声评分还可以半定量评价血管外肺水肿程度,动态监测肺伤情变化[21]。超声可能成为一种新的肺冲击伤伤情评估的有效手段。笔者团队基于前期冲击伤相关工作基础,采用压缩空气模拟爆炸的 BST-Ⅰ型生物激波管,建立了重度爆炸冲击伤肺损伤山羊模型[22]。根据影像检查结果,伤后 12 h 肺爆炸冲击损伤程度显著升高,肺超声评分在伤后即开始显著升高,此后呈上升趋势,3 h 以后基本趋于稳定,说明超声检查可以在伤后即刻对伤情做出及时评估,并且可以实现对肺爆炸冲击伤情的动态监测[15-16]。并通过分析伤情变化规律,结合氧合指数(PaO_2/FiO_2)、肺水肿及计算机断层扫描等指标,进行了超声检查用于诊断的可行性验证,为肺爆炸冲击伤伤情评估提供一种便捷有效的评估手段,有较大的军事和临床价值。

3 展望

肺爆炸冲击伤的有效防护可以大大降低肺损伤程度,实现患者的有效救治。这使得最优的防护材料研发成为领域研究热点。在聚脲基为原材料的基础上,通过添加增效组分、分子结构改造等方式,可能研制可以有效衰减冲击波、高效防护肺爆炸冲击伤的新型复合聚脲类材料。与此同时,未来的防护材料研发,也要同时考虑以下原则:首先,复合材料要在有一定强度的同时,保持较低的弹性和紧张度;其次,防护装备不必很宽,可制成带状,因为胸廓下缘可以较好地限制胸廓扩张,是重点防护部位;最后,腹部也会受冲击波压力作用,对腹部膈肌上方的胸腔产生较强的应力传导作用。因此,要将腹部与胸部一起作为整体防护。近年随着人工智能技术在医学中的应用得到迅速发展,未来的爆炸冲击伤防护材料,在配置压力传导器感知冲击伤强度,存储芯片固化伤员的基本信息资料方面,会有较大的发展前景。

爆炸冲击伤后如何有效促进肺泡组织修复与再生,恢复正常的气血屏障结构与功能是有效防治急性肺损伤的关键举措。目前关于急性肺损伤后参与肺组织修复与再生的干/祖细胞类型、肺泡上皮干/祖细胞启动自我修复调控的分子机制,尚缺乏明确认识。系统揭示肺损伤后肺泡上皮细胞干/祖细胞类型及其自我修复机制的分子调控,对于从组织修复/再生医学角度探寻急性肺损伤的治疗措施,从根本上解决其临床救治难题将具有重要的理论意义。因此,干细胞结合基因修饰和基因编辑等基因治疗技术成为组织损伤修复和疾病治疗的新策略,是未来该领域研究的难点和热点,有较好的发展愿景。

参考文献:

[1] WOLF S J, BEBARTA V S, BONNETT C J, *et al*. Blast injuries[J]. Lancet, 2009, 374(9687): 405-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60257-9.

[2] ABOUDARA M, MAHONEY P F, HICKS B, *et al*. Primary blast lung injury at a NATO Role 3 hospital[J]. J R Army Med Corps, 2014, 160(2): 161-166. DOI:10.1136/jramc-2013-000216.

[3] SCOTT T E, KIRKMAN E, HAQUE M, *et al*. Primary blast lung injury—a review[J]. Br J Anaesth, 2017, 118(3): 311-316. DOI:10.1093/bja/aew385.

[4] LICHTENBERGER J P, KIM A M, FISHER D, *et al*. Imaging of combat-related thoracic trauma - blunt trauma and

blast lung injury[J]. Mil Med, 2018, 183(3/4): e89-e96. DOI:10.1093/milmed/usx033.

[5] ZENG L, YANG X T, LI H S, *et al*. The cellular kinetics of lung alveolar epithelial cells and its relationship with lung tissue repair after acute lung injury[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 164. DOI:10.1186/s12931-016-0480-y.

[6] CHEN F, FINE A. Stem cells in lung injury and repair[J]. Am J Pathol, 2016, 186(10): 2544-2550. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.05.023.

[7] HU C, SUN J, DU J, *et al*. The Hippo-YAP pathway regulates the proliferation of alveolar epithelial progenitors after acute lung injury[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(10): 1174-1183. DOI:10.1002/cbin.11098.

[8] ZHOU Y, LIU T, DUAN J X, *et al*. Soluble epoxide hydrolase inhibitor attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury and improves survival in mice[J]. Shock, 2017, 47(5): 638-645. DOI: 10.1097/shk.0000000000000767.

[9] YU F X, ZHAO B, PANUPINTHU N, *et al*. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling[J]. Cell, 2012, 150(4): 780-791. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.037.

[10] FLINN M A, LINK B A, O'MEARA C C. Upstream regulation of the Hippo-Yap pathway in cardiomyocyte regeneration[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 100: 11-19. DOI:10.1016/j.semcdb.2019.09.004.

[11] MEMTSOUDIS S G, SADOVNIKOFF N. Successful management of a trauma patient with pulmonary hemorrhage using a wire-guided bronchial blocker[J]. J Trauma, 2007, 63(6): E127-E129. DOI: 10.1097/01.ta.0000195458.68772.1f.

[12] 尹德军, 郑坚, 熊超, 等. 基于弹丸爆炸毁伤效应的复合材料与结构研究进展[J]. 材料导报, 2018, 32(5): 815-821, 827. DOI:10.11896/j.issn.1005-023X.2018.05.018.
YIN D J, ZHENG J, XIONG C, *et al*. Research progress on composite materials and structures used for protection against damage effect of projectile explosion[J]. Mater Rev, 2018, 32(5): 815-821, 827. DOI: 10.11896/j.issn.1005-023X.2018.05.018.

[13] 宋彬. 聚脲弹性体夹层防爆罐抗爆性能研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2016.
SONG B. Study on explosion resistance of polyurea elastomer sandwich explosion-proof tank[D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2016.

[14] WANG X, DU J, ZHUANG Z, *et al*. Incidence, casualties and risk characteristics of civilian explosion blast injury in China: 2000-2017 data from the state Administration of Work Safety[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 29. DOI:10.1186/s40779-020-00257-5.

[15] 薛钰奇, 张华才, 文大林, 等. 模拟实爆条件下新型聚脲类材料对肺冲击伤的防护效应研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1875-1881. DOI:10.16016/j.1000-5404.202003159.
XUE Y Q, ZHANG H C, WEN D L, *et al*. Bioprotective effects of novel polyurea materials on lung blast injury after simulated open-field explosion[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(19): 1875-1881. DOI:10.16016/j.1000-5404.202003159.

[16] XUE Y Q, WU C S, ZHANG H C, *et al*. Value of lung ultrasound score for evaluation of blast lung injury in goats[J]. Chin J Traumatol, 2020, 23(1): 38-44. DOI:10.1016/j.cjtee.2019.11.005.

[17] 谭群友, 孙天宇, 王如文, 等. 肺部冲击伤临床诊疗规范(建议)[J]. 中华创伤杂志, 2014, 17(9): 865-867. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2014.09.002.
TAN Q Y, SUN T Y, WANG R W, *et al*. Clinical diagnosis and treatment standards for pulmonary blast injury (Recommendation)[J]. Chin J Trauma, 2014, 17(9): 865-867. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2014.09.002.

[18] BHAGRA A, TIERNEY D M, SEKIGUCHI H, *et al*. Point-of-care ultrasonography for primary care physicians and general internists[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(12): 1811-1827. DOI:10.1016/j.mayocp.2016.08.023.

[19] SERAPHIM A, PASCHOU S A, GRAPSA J, *et al*. Pocket-sized echocardiography devices: one stop shop service?[J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2016, 24(1): 1-6. DOI: 10.4250/jcu.2016.24.1.1.

[20] LUI J K, BANAUCH G I. Diagnostic bedside ultrasonography for acute respiratory failure and severe hypoxemia in the medical intensive care unit: basics and comprehensive approaches[J]. J Intensive Care Med, 2017, 32(6): 355-372. DOI: 10.1177/0885066616658475.

[21] JAMBRIK Z, MONTI S, COPPOLA V, *et al*. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(10): 1265-1270. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.02.012.

[22] MICHARD F, SCHACHTRUPP A, TOENS C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1243-1247. DOI:10.1097/01.ccm.0000164566.23147.35.

(**收稿**:2021-11-24;**修回**:2021-12-13)

(编辑 王 红)