DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.10.001
第26卷第10期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 10
2004年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2004

文章编号:1000-5404(2004)10-0843-02

专家论坛

急性呼吸窘迫综合征研究进展

Advances in the studies of acute respiratory distress syndrome

钱桂生,王建春 (第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室,重庆 400037)

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种灾难性疾病,从其提出至今,已对其进行了大量的基础和临床研究。在1994年美欧联席会议(AECC)上对该综合征的定义达成了共识,并提出其本质是肺部炎症和通透性增加的综合征,使人们对该综合征的认识有了一个大的飞跃。现就近年ARDS的主要研究进展综述如下[1,2]。

1 发病率和病死率[1]

既往由于各国间ARDS的诊断标准不同,其发病率相差悬殊,如1972年美国统计的年发病率为7.5/万,而当时英国为0.5/万。在瑞典、丹麦和冰岛使用AECC的标准,发现ARDS和急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的年发病率分别为13.5/10万和17.9/10万。最近美国ARDS协作组发表的1篇文献分析20家医院从1996—1999年共7 455例ALI病人,表明ALI的发病率为每年64.2/10万。

20世纪70年代以前,ARDS的病死率在90%,80年代在60%左右。Hudson等报道大约在1989年开始降低,到1994年为30%~40%,而1994—1998年,仍维持在30%~40%。然而Krafft等对102个临床研究结果综合分析后认为,目前病死率并无显著降低。病死率与病因和危险因素密切相关,脓毒血症引起的ARDS较其它原因如创伤、胃内容物误吸的病死率高。预计增加ALI/ARDS病死率的危险因素包括肝功能不全/肝硬化、年龄(>65岁)、器官移植、发生ARDS前机械通气时间长短、氧合指数、肺损伤等,ARDS主要死因不是呼吸衰竭,而是多器官功能衰竭。

2 急性呼吸窘迫综合征的发病机制

上个世纪末,人们从分子水平阐明了许多炎症细胞通过释放大量炎症介质和细胞因子而参与发病,ALI/ARDS是炎症反应的结果[3]。炎症理论的出现,使人们对ALI/ARDS的认识转向对炎症发生、调控的认识。近年来,人们着重对炎症的调控机制进行了大量研究,以期阐明炎症失控的机制。

2.1 ALI/ARDS与信号转导

从细胞表面至细胞核的信号转导主要包括Toll样受体(TLR)、G蛋白、各种蛋白激酶家族、JAK激酶/信号转导子、转录激活子(JAK/STAT)和核因子κB(NF-κB)等信号转导通路。脂多糖(LPS)与CD14结合后,经TLR进一步通过IL-1信号转导过程中的信号分子(MyD88、IRAK、IRAK2、TRF6等)间的相互作用,最终导致核转录因子NF-κB活化。LPS还可通过细胞内酪氨酸激酶或G蛋白耦联的信号途径激活细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族的成员,如细胞外信号调节激酶(ERK)、c-jun N末端激酶(JNK)和蛋白激酶p38等,导致NF-κB、AP1等核转录因子的活化。JAK/STAT参与了脓毒症发病的信号转导过程,并有可能是LPS诱导炎症介质生成的另一有效机制。近年发现细胞因子信号转导抑制因子(SOCS),可作为JAK/STAT的特异性内源抑制物,参与对JAK/STAT信号传递的"负反馈"调节过程,在维持机体免疫自稳中可能发挥重要作用。另外,SOCS还可在一定程度上抑制MAPK、AP1和NFAT等激酶及核因子的活化。因此,SOCS可能是多条信号转导通路的"负反馈交叉点"。上述信号转导最终通过核转录因子,进一步将信号转导到胞核内。目前已证实NF-κB是细胞中一个重要的转录因子,广泛参与机体免疫、炎症、应激反应等生理病理过程[4,5]。

2.2 细胞凋亡与ALI/ARDS

在ARDS/ALI中多形核白细胞凋亡延迟,而肺泡巨噬细胞凋亡率增加,可能与炎症失衡有关。另外,凋亡在ARDS后期组织修复中,通过清除肺组织中白细胞和II型肺泡上皮细胞碎片以及过剩的成纤维细胞和内皮细胞而有助于恢复正常的肺结构。

2.3 肺泡水肿液的清除

研究表明,肺组织水肿液清除主要是通过激活钠离子通道和Na^+/K^+-ATP酶,近期也证实氯离子转运与液体清除有关。在动物实验和ARDS/ALI病人均发现,肺泡上皮细胞的液体清除功能受损,而病人的死亡率与肺泡液体清除率显著相关。通过使用增加细胞内cAMP的药物如β_2肾上腺素激动剂可促进肺泡上皮细胞的液体转运。采用基因转导的方法,在动物模型研究发现,β_2肾上腺素受体高表达,增加对内源性儿茶酚胺敏感性而促进液体清除。水通道蛋白(aquaporins AQPs)是新近发现的一组与水通透性有关的细胞膜转运蛋白。目前从哺乳动物中鉴定出10种水通道蛋白,其中分布于肺组织的水通道蛋白有6种,AQPs可能不参与肺泡大量液体的转运,但在ARDS/ALI水肿液的吸收中发挥一定的作用[6,7]。

2.4 基因易感性与ALI/ARDS

由于ALI/ARDS是一种多病因、多基因疾病,目前许多研究人员正试图采用基因芯片技术从基因易感性角度,探讨该病的发病机制,并为预防和治疗打下基础。现正对TNF、表面活性物质蛋白、血管紧张素转换酶等基因与易感性进行研究。

3 治疗

虽然目前ARDS仍缺乏特异性的治疗方法,但随着对该综合

基金项目:全军医学科研"十五"计划重点课题(01Z074)
Supported by the Key Research Project of the "Tenth Five-year Plan" of PLA (01Z074)
作者简介:钱桂生(1945—),男,上海市人,硕士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征研究、呼吸系统疾病酸碱失衡基础与临床应用方面的研究,发表论文100余篇。电话:(023)68755603
收稿日期:2004-02-24;修回日期:2004-04-02

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

征的认识和诊断水平提高，监护设备的发展以及生命支持技术（主要是机械通气）的完善，该综合征的死亡率总体呈下降趋势。

3.1 肺保护性通气策略

由于ARDS严重缺氧，多数学者认为，一旦诊断ARDS，即应尽早采取机械通气。早期轻症者可采用无创性鼻面罩机械通气，但多数需要气管插管或气管切开机械通气。传统通气模式由于采取大潮气量，高气道压，而ARDS/ALI时，肺损伤不均一，仅部分肺泡具有通气换气功能，因此，因肺泡过度扩张和气道压过高以及小气道和肺单位的周期性开放和闭合增加的局部剪切力等因素共同作用，易诱发呼吸机相关性肺损伤（VALI）。为此，目前提出肺保护性通气策略：① 应用合适的PEEP：建议根据压力-容量曲线的上、下拐点选择，PEEP水平应选择高于下拐点，低于上拐点。一般下拐点多在12～8 cmH_2O，上拐点26～32 cmH_2O。②使用小潮气量，气道平台压低于30 cmH_2O，限制呼气末气道峰压在40 cmH_2O以下的通气策略。美国ARDS协作组进行861个病人研究发现，小潮气量（6 ml/kg）组在28 d时的死亡率较常规通气量（12 ml/kg）组显著降低（分别为31%和39%）。③允许性高碳酸血症通气和气管内新鲜气体吹入通气（TGI）：由于使用小潮气量通气，可发生$PaCO_2$高于正常水平，在个别病人pH低于7.20时可使用碳酸氢钠。TGI是允许性高碳酸血症通气的补充，该方法可促进体内CO_2的排除，保持正常的$PaCO_2$。④俯卧位通气和部分液体通气：是机械通气的补充方法，临床试验初步取得较好效果，但尚需大量的临床研究[9－11]。

3.2 药物治疗

①肾上腺糖皮质激素：目前对其使用尚存争议。在脓毒血症或严重感染引起的ARDS患者，特别在ARDS急性期，激素应列为慎用。而晚期患者使用激素，显著降低肺损伤和器官衰竭分数，改善氧合，有助于减轻肺纤维化的作用。目前认为，尽管糖皮质激素治疗可增加感染危险，而选择性地使用可能促进损伤组织的吸收。现正进行多中心前瞻性研究。②非甾体类抗炎药物、己酮可可碱可及其同类药物lisofylline、乙酰半胱氨酸、氧自由基清除剂、酮康唑、血管活性药物（如PGE1、PGI2、硝普钠、肼苯哒嗪）等：虽在实验研究显示良好的结果，但并未改善临床病人的治疗结果。③吸入低浓度NO已被大量研究，建议NO吸入不作为常规治疗，可作为难治性低氧血症病人挽救性治疗。④由于凝血、纤溶系统也参与ARDS/ALI，新近临床研究初步表明组织因子途径抑制剂（PFPI）、抗凝血酶Ⅲ（ATⅢ）、重组人活化蛋白C降低脓毒症的病死率[12，13]。

3.3 表面活性物质（PS）替代治疗

表面活性物质功能不全或缺乏在ALI/ARDS中起重要的作用，补充外源性表面活性物质可能有效。由于给药的途径、PS的性质不同，临床结果尚存差异[14]。

3.4 免疫治疗

从ALI/ARDS发病机制推测，拮抗或阻断细胞因子和炎症介质可能具有治疗作用。但迄今进行的大约60个随机、对照临床试验显示，虽然在动物实验和部分病人显示改善脓毒症的存活率，但病人的总体存活率并无显著改善，结果令人失望[14]。

3.5 免疫营养支持治疗

ARDS患者，机体处于高代谢状态，能量消耗增加，因此，应避免营养不足，使用高脂低碳水化合物减低CO_2产生。免疫营养的目的是调节炎症，减轻炎症介质的产生。谷氨酸和精氨酸可能是高危或ARDS病人有用的饮食添加剂。通过12个随机对照试验荟萃分析显示，给予标准肠道营养，对危重病、外科和创伤病人，可降低感染率，但对病死率无影响[14]。

4 结语与展望

尽管对ALI/ARDS的研究取得了令人欣喜的进步，但仍有许多问题亟待解决。ALI/ARDS的研究将利用现代科学技术和手段，融入其它学科的理论，对其发病机制和治疗做深入研究。未来的研究将主要集中在以下几方面：从信号转导的角度研究炎症的调控机制；通过易感基因的研究为易感人群提供预防指导；针对现有的研究结果提出新的治疗手段和药物，并根据病因、疾病的不同时期，采取大样本、多中心、联合治疗的方式在临床予以验证。基因治疗（将环氧合酶、Na^+-K^+ ATP基因转染内皮细胞或上皮细胞以增加肺水肿清除）和寻找新的治疗靶将是今后研究的一个重要方向。

关键词：急性肺损伤；急性呼吸窘迫综合征
中图法分类号：R563.8 文献标识码：A

参考文献：

[1] Atabai K, Matthay M A. The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology[J]. Thorax, 2002, 57(5): 452－458.
[2] Bellingan G J. The pulmonary physician in critical care * 6: The pathogenesis of ALI/ARDS[J]. Thorax, 2002, 57(6): 540－546.
[3] Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome[J]. J Pathol, 2004, 202(2): 145－156.
[4] 蔡文琴，钱桂生. 几条重要的信号转导通道研究的概况及临床意义[J]. 第三军医大学学报，2003，25(2)：91－93.
[5] 谢艳萍，王建春. Toll样受体与信号传导[J]. 国外医学呼吸系统分册，2003，23(4)：198－200.
[6] 谢艳萍，王建春. 肺水通道蛋白与肺疾病[J]. 国外医学呼吸系统分册，2002，22(6)：316－317.
[7] Sartori C, Matthay M A. Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights[J]. Eur Respir J, 2002, 20(5): 1299－1313.
[8] Villar J, Flores C, Mendez-Alvarez S. Genetic susceptibility to acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4 Suppl): S272－275.
[9] Brower R, Rubenfeld G D. Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4 Suppl): S312－316.
[10] Pinhu L, Whitehead T, Evans T, *et al*. Ventilator-associated lung injury[J]. Lancet, 2003, 361(9354): 332－340.
[11] Cordingley J J, Keogh B F. The pulmonary physician in critical care c 8: Ventilatory management of ALI/ARDS[J]. Thorax, 2002, 57(8): 729－734.
[12] Tasaka S, Hasegawa N, Ishizaka A. Pharmacology of acute lung injury[J]. Pulmn Pharmacol Ther, 2002, 15(2): 83－95.
[13] Groeneveld A B. Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Vascul Pharmacol, 2003, 39(4-5): 247－256.
[14] Conrad S A, Bidani A. Management of the acute respiratory distress syndrome[J]. Chest Surg Clin N Am, 2002, 12(2): 325－354.

（编辑 王 红）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net