

急性呼吸窘迫综合征新氧合指数及肺保护性通气策略的应用进展

吕 波 综述, 简华刚, 王丽华 审校(重庆医科大学附属第二医院创伤科 400010)

【关键词】 急性肺损伤; ARDS; 氧合指数; 肺保护性通气策略

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1755-03

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种严重的低氧性急性呼吸衰竭,可认为是由急性肺损伤(ALI)最严重的阶段所产生的临床综合征,常见诱因因为严重的感染、烧伤、胸部创伤和多发伤等。ARDS 病死率高达 18.0%~54.7%^[1],因此,尽早诊断 ARDS,准确的病情评估,及时采取相应的治疗措施是抢救成功的关键。本文就 ARDS 新氧合指数及肺保护性通气策略的应用进展作一综述。

1 氧合指数

ARDS 患者通常表现为顽固性低氧血症,即使患者吸入纯氧,其动脉的氧分压也可能达不到 60~100 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。ARDS 患者发生的顽固性低氧血症主要是由于肺内从右至左的分流、肺不张及水肿液充满肺泡腔而引起的通气/血流比不匹配所致。而肺内分流量增加是 ARDS 的主要病理生理改变,直接反映了患者危重程度。但是肺内分流量的测定技术条件及设备要求较高,并发症多,可增加患者病死率,从而限制了临床开展及使用。传统的氧合指数,即动脉血氧分压比吸氧浓度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)仍是较早发现 ARDS 的有效方法,通常 ARDS 患者小于等于 200^[2]。氧合指数需行动脉血气分析,为了减少重症患者的频繁受创及减少频繁检查而可能导致的贫血,目前国际倾向于减少 ARDS 患者的动脉血检查,且在某些基层医院未开展血气分析检测,故有人提出用动脉血氧饱和度(SpO_2)替代动脉血氧分压(PaO_2)。卢树标等^[3]在对 232 例 ARDS 患者进行回顾性病例对照研究中表明,当 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 = 262$ mm Hg,相当于氧合指数为 200 mm Hg,氧合指数与 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 存在相类似的线性关系,以 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 = 262$ mm Hg 为判定阈值时,敏感性为 90.12%,特异性为 86.49%。在 ARDS 患者病情监测中, $\text{SPO}_2/\text{FiO}_2$ 在一定程度上可作为氧合指数的替代指标来诊断 ARDS。

近年来,平均气道压纳入到 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 中,称之为“氧合指数”(OI),OI 也被很多学者称为新氧合指数。 $\text{OI} = (\text{FiO}_2 \times \text{mPaw} \times 100) / \text{PaO}_2$,其中 mPaw 为平均气道压。OI 对于严重的 ARDS 患者,它将比 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 更能有效的进行病情评估,反映了 PaO_2 不仅与 FiO_2 有关,也与 mPaw 相关^[4]。有的学者认为氧合改善的主要因素是 mPaw,用新氧合指数判定 ARDS 肺内分流的值大于 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,但不能完全替代肺内分流指数;新氧合指数 OI 不仅反应机械通气患者的通气功能和气体交换功能,且能更好反应呼吸末正压通气(PEEP)、调整呼吸比及平均肺容积的技术(如反比通气、俯卧式通气)后肺功能状况的改变及肺内分流的变化。有研究显示发生 ARDS 后 12~24 h,持续高 OI 值和 OI 不断增高是高病死率的独立危险因素,文献报道 $\text{OI} > 30$ 常预示常规通气失败,是采取非常规通气方式的适应证^[4]。然而,刘长文等^[5]在新氧合指数对急性呼吸窘迫综合征患者肺内分流的评估价值研究中表明:影响 ARDS 患者的肺内分流和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的参数不是 mPaw,而是肺的顺应性,得出新氧合指数与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 相比,两者对

ARDS 患者肺内分流的评估价值相当。因此,对于新氧合指数是否能更有效地对 ARDS 患者进行病情评估,仍需大样本、多中心的实验证明。

2 保护性通气策略

机械通气是救治呼吸衰竭患者的重要手段,由于存在呼吸机相关性肺损伤等因素,因此需要一种保护肺组织免受机械通气损伤的通气模式,通常通过限制吸气峰压、避免肺泡塌陷等措施可达到此目的。近年在 ALI/ARDS 治疗中的重要进展就是“肺保护性通气策略”的实施,可概述为:小潮气量(5~7 mL/kg)、合适的 PEEP(高于压力-容积曲线的低位拐点)、适当呼吸频率、可允许性高碳酸血症并维持气道平均压小于 35 cmH₂O(1 cm H₂O = 0.098 kPa)或低于压力-容积曲线的高位拐点^[6]。大量临床研究表明,用肺保护性通气策略治疗 ALI/ARDS 患者,能够有效改善肺通气及肺换气,并获得满意的氧合指数,而且肺泡内细胞因子及炎性介质的种类和数量也明显降低,从而避免或减少长时间机械通气带来的呼吸机相关肺损伤及并发症^[7]。

2.1 小潮气量 Determann 等^[8]对比了正常潮气量(10 mL/kg)和小潮气量(6 mL/kg)的机械通气治疗效果,发现对于早期没有急性肺损伤的患者行机械通气治疗,正常潮气量可以促成肺损伤的发生,这可能与细胞因子的持续产生有关;接受小潮气量通气的患者明显降低了肺损伤的发生率,镇静药物、血管活性药物的剂量并不需要特殊增加,也不需要提高 PEEP 和 FiO_2 ,同时血清中细胞因子的水平也更低,是否可以通过降低潮气量来缩短机械通气的治疗时间和降低病死率,仍需要大量的随机对照试验来证明。Oliveira 等^[9]在研究中发现,在正常潮气量(10~12 mL/kg)通气 12 h 后,细胞因子 TNF- α 、IL-8 的水平在患者血清及肺泡中显著升高,而上述细胞因子水平在接受小潮气量通气的患者保持稳定。不同的患者基础情况及临床特点存在个体差异,故相同的通气策略对于不同病生状态的肺组织来说,产生的影响也是不同的。

目前认为 ARDS 患者的肺受累程度不均一,肺顺应性的降低源于大多数肺单位的塌陷及余留正常肺单位的过度扩张。由于肺的过度扩张主要发生在顺应性最好的部分,因而受累肺组织的局部异质性就显得很重要。对于肺顺应性降低的患者,小潮气量通气更容易避免产生过大的肺泡压,降低造成肺气压伤的可能,这时采取小潮气量通气可能更能获益;反之对于肺顺应性正常的患者,小潮气量通气是否能够获益应做进一步研究^[10]。

实施小潮气量的主要目的是防止机械通气时肺泡过度膨胀,防止呼吸机相关性肺损伤。由于气道平台压能客观的反映肺泡内压,控制平台压就有可能更好地实现对肺泡过度膨胀的预防。Terragni 等^[11]人通过潮气量将气道平台压控制在 25~28 cm H₂O,能明显减轻肺部炎症反应,进一步减轻肺损伤。可见,气道平台压小于 28~30 cm H₂O 时可实现 ARDS 小潮

气量通气策略,结合平台压设置潮气量显然更为合理。ARDS 病因、病变累及范围不同、塌陷肺泡区域和分布不同、能够参与通气的肺泡数量和容积差异有统计学意义,这些明显的异质性,决定了小潮气量不可能适用于所有 ARDS 患者,实现潮气量个体化成为小潮气量通气策略的发展方向。然而在临床实践中,对于不同性别、不同体型的患者来说,其真正意义的“小潮气量”可能与本次计算的值差异有统计学意义^[12-13]。

2.2 最适 PEEP 通过施加 PEEP 可以明显改善患者的通气/血流值,使萎缩塌陷的肺泡得到复张,肺内血流再分布后得到有效的气体交换。对大多数 ARDS 患者而言,可以用稳定患者的血氧饱和度在大于 90% 时的最低 PEEP 实现。最低 PEEP 被认为是在用此水平 PEEP 用于 ARDS 患者时,会达到组织氧合和发生不良反应之间的最佳氧合,通常能达到对患者治疗的预定目标,而不是一些理论数值的最小值。理论上,在 P-V 曲线上,PEEP 的选择应仅高于低位反折点,此时肺的复张最大,而使肺的过度扩张和其他 PEEP 引起的并发症发生率最小。

在临床中,若 ARDS 患者在使用 PEEP 疗效较差时,可加试行反比通气(IRV)。IRV 可降低气道峰压的 PEEP,升高气道平均压(MAP),但 MAP 过高仍有发生气压伤和影响循环功能、减少心输出量副作用,故 MAP 以不超过 1.37 kPa(14 cm H₂O)为宜。临床医生在选择 PEEP 时应综合考虑以下 4 个因素:肺部形态学的改变、P-V 曲线的形状、不同 PEEP 水平下的气体交换情况、血流动力学是否稳定,权衡各项并结合患者的临床特点去设定最佳 PEEP^[14]。此外,李燕飞^[15]通过机械通气救治重症创伤性湿肺并发 ARDS 41 例临床观察得出,应用 PEEP 后,气道内分泌物相对不易排出,积存在肺部小气管里容易导致肺不张和继发肺部感染,加强呼吸道湿化和吸痰、拍背等呼吸道护理有利于 ARDS 的治疗。ARDS 肺复张后,只有应用适当的 PEEP 才能维持肺泡开放,防止复张的肺泡再次塌陷,选择恰当的 PEEP 也是实施 ARDS 肺保护性通气的关键。

总之,肺保护性通气策略在治疗 ARDS 的优越性逐渐被临床所认识与接受。但不同患者的不同阶段应合理选择通气模式,应遵循“早上机、早撤机、个体化”的原则,以提高抢救成功率、减少气压伤及避免机械通气相关并发症。然而,对于非 ALI/ARDS 患者是否应该实施“肺保护性通气策略”,目前仍无定论,仍需更多的研究来进行评价。

3 几种通气模式对肺保护作用

临床中,当常频通气参数行最大限度调整后,仍不能维持患者基本氧合及通气要求时,可考虑使用高频通气模式,包括:高频振荡通气,高频喷射通气,高频气流阻断通气,高频正压通气。高频通气对动脉压、中心静脉压和肺动脉压均影响很小,且能有效地改善 ARDS 患者的氧合或达到更好的人-机协调,它们可作为一种补救性通气模式拯救 ARDS 患者生命^[16]。一项 Meta 分析显示高频振荡通气(HFOV)能够提高 ARDS 患者的氧合,在一定程度上可以改善患者的生存率。

另一种肺保护性通气的方法为气管内气体吹入法^[14],此法是用 4~6 L/min 的新鲜气体气流吹入置于气管下段的一根小管内。该作用的目的是用较低的潮气量和压力来减少明显的无效腔,实现气体交换的改善,因而可以作为低潮气量通气的辅助方法。近年来,一种更激进的通气方法正应用于临床中,在行部分液体通气(PLV)时,肺内充满了氟碳,该物质对氧具有高度的溶解性。PLV 能克服表面活性物质丢失、不增加气道压,同时还具有使肺单位复张及避免对肺造成进一步损伤

的潜在益处。

体外膜式氧合器(ECMO)也应用于 ARDS 的治疗中,包括静脉-动脉 ECMO(V-A ECMO)与静脉-静脉 ECMO(V-V ECMO)。V-A ECMO 能够改善 ARDS 患者的氧合以及心输出量,V-V ECMO 能够改善组织氧合。ECMO 对儿童的呼吸衰竭有很好的疗效,对成人效果不理想,且因技术操作复杂及存在一些相关禁忌证,它们并不作为 ALI/ARDS 的常规治疗方式^[17]。ARDS 患者治疗中吸入高浓度氧、大潮气量和高 PEEP 等能加重急性肺损伤。若采用周期性肺复张策略、吸入一氧化氮(NO)、ECMO、俯卧位及侧卧位等治疗措施,可减少或防止机械通气所致肺损伤,如何避免及降低机械通气相关性肺损伤仍将是一个值得继续研究的问题。

近年来,对于极为严重的 ARDS,氧合指数通常低于 60,可考虑联合使用非机械通气策略的治疗^[18],如:神经肌肉阻滞法,吸入支气管扩张剂,体外生命支持疗法等,它们将进一步值得发展和研究。

4 结 论

ARDS 治疗的核心是治疗严重的低氧血症,纠正潜在的、能导致 ARDS 的疾病以及全身支持性的治疗,以避免并发症的发生。因此,对于 ARDS 准确、及时的诊断,积极有效的治疗原发病、抗休克、控制感染、机械通气等方法仍然是治疗的关键。同时纠正水及电解质平衡紊乱,注意全身营养支持治疗,加强各器官功能的监测、保护等综合措施,兼顾全身及局部的综合治疗才能真正提高患者预后及救治率。

参考文献

- [1] Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(1): 51-61.
- [2] 李鸿元, 于长青, 蹇华胜, 等. 机械通气模式治疗多发伤合并 ARDS 88 例[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(6): 451.
- [3] 卢树标, 梁振宇, 吴碧彤, 等. ARDS 病例中氧合指数与 SPO₂/FiO₂ 的比较观察[J]. 中国社区医师, 2010, 12(12): 135-136.
- [4] Adebayo Esan, Dean R. Hess, Suhail Raoof, et al. Severe Hypoxemic Respiratory Failure Part 1-Ventilatory Strategies[J]. Chest, 2010, 137(5): 1203-1216.
- [5] 刘长文, 胡伟航, 胡炜, 等. PaO₂/(FiO₂ × P_{aw})对急性呼吸窘迫综合征患者肺内分流的评估价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(6): 560-563.
- [6] Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury[J]. Ann Intern Med, 2009, 151(8): 566-576.
- [7] Peck MD, Koppelman T. low-tidal-volume ventilation as a strategy to reduce ventilator-associated injury in ALI and ARDS[J]. Burn Care Res, 2009, 30(1): 172-175.
- [8] Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2010, 14(1): R1.
- [9] Oliveira RP, Hetzel MP, Dos ASM, et al. Mechanical ven-

- tilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R39.
- [10] Schultz MJ. Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: a review of clinical studies [J]. Med Sci Monit, 2008, 14(2): 22-26.
- [11] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal[J]. Anesthesiology, 2009, 111(4): 826-835.
- [12] Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation[J]. Crit Care Med, 2004, 32(9): 1817-1824.
- [13] Ragaller M, Richter T. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. J Emerg Trauma Shock, 2010, 3(1): 43-51.
- [14] 陈淑萍, 于湘友. ALI/ARDS 患者机械通气时最佳 PEEP 选择的研究进展[J]. 中国呼吸与危重病监护杂志, 2009, 8(5): 512-513.
- [15] 李燕飞. 机械通气救治重症创伤性湿肺并发 ARDS 41 例临床观察[J]. 右江民族医学院学报, 2009, 31(1): 44-45.
- [16] Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency oscillation inpatients with AIL and ARDS: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2010, 340(182): 2327.
- [17] 朱晓丹, 白春学. ALI/ARDS 发病机制及治疗研究进展[J]. 中国急诊医学杂志, 2010, 19(10): 1111-1113.
- [18] Suhail Raoof, Ksith Goulet, Adebayo Esan, et al. Severe Hypoxemic Respiratory Failure Part 2-Noventilatory Strategies[J]. Chest, 2010, 137(6): 1437-1448.

(收稿日期: 2011-12-10)

细胞因子诱导的杀伤细胞体外研究及临床应用进展

梁顺嗣 综述, 姜世锋[△], 罗 云 审校(重庆医科大学附属第二医院血液内科 400010)

【关键词】 杀伤细胞; 过继免疫治疗; 肿瘤

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 14. 039 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)14-1757-03

随着恶性肿瘤发病率逐渐升高, 对人类生命健康的威胁日趋严重, 传统的放化疗及手术治疗方式虽在治疗肿瘤方面取得了一定的进步, 但对于年龄较大及失去治疗机会的中晚期肿瘤患者却束手无策, 因此各种肿瘤生物治疗的新方法应运而生, 以细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)为代表的细胞过继免疫治疗即是其中一种。CIK 细胞由 Schmidt-Wolf 等^[1]于 1991 年首次报道, 是一种由外周血单个核细胞在体外经多种细胞因子(IFN- γ 、抗 CD3 单克隆抗体及 IL-2)共同培养一段时间后获得的异质细胞群。该群细胞以 CD3⁺CD56⁺T 淋巴细胞为主要效应细胞, 具有 T 淋巴细胞的杀瘤活性和 NK(natural killer)细胞的非主要组织相容性复合物(MHC)限制性杀瘤优点。与其他免疫治疗细胞相比具有增殖速度快、抗瘤谱广、杀瘤活性高等优点, 故迅速成为了细胞免疫治疗的首选方案。现就 CIK 细胞的特点、杀瘤特性、临床应用等作一简要综述。

1 CIK 细胞的特点

1.1 CIK 细胞的制备 Schmidt-wolf 等^[1]提出的经典制备方法为: 从外周血分离制备单个核细胞悬液, 将细胞浓度控制为 10^6 /mL 进行培养, 加入 IFN- γ 1 000 U/mL 培养 24 h 后加入抗 CD3 单克隆抗体 50 ng/mL, 重组人白细胞介素-2(rhIL-2) 300 U/mL 和 rhIL-1 100 U/mL, 后每 3 天更换新鲜培养液和 IL-2, 并调整细胞浓度至 2×10^5 /mL, 这样即可制备出 CIK 细胞, 培养 15 d 细胞数可增长 754 倍。有研究发现 CD3⁺CD56⁺细胞对于多种肿瘤细胞细胞毒活性强于 CD3⁺CD56⁻细胞^[2]。最近也有学者在经典方法上加入 IL-4 和 GM-CSF, 这样制备出来的 CIK 细胞扩增倍数明显提高^[3]。此外, Wang 等^[4]通过可诱导共刺激分子(ICOS)基因转染 CIK 细胞(CIK-ICOS)并观察其对胆囊癌细胞的细胞毒作用, 他们发现与普通 CIK 细胞相比 CIK-ICOS 对癌细胞的杀伤力显著提高, 其机理可能系

CIK-ICOS 细胞增加了 IFN- γ 等细胞因子的释放。这些为培养更高效毒活性的 CIK 细胞提供了新思路及新方法。

1.2 CIK 细胞来源 CIK 细胞输注首先要保证质量及数量, 应减少或避免传染疾病的机会, 常规的来源以自体外周血居多, 但也有学者对其他来源的 CIK 细胞进行了研究。

1.2.1 自体来源细胞 自体外周血避免了交叉感染的机会, 方便采集, 安全性亦得到提高。

1.2.2 骨髓来源细胞 骨髓来源的 CIK 细胞增殖活性较外周血稍差, 但仍具有相当高的增殖能力, 且在细胞毒方面与外周血 CIK 细胞相似^[5]。

1.2.3 脐血来源细胞 脐带血与外周血及骨髓相比来源更广泛, 且移植排斥反应小。有研究^[6]证实脐血 CIK 细胞较外周血增殖速度快, 杀伤活性强, 对肿瘤细胞的作用显著优于外周血 CIK 细胞。脐血 CIK 细胞以诱导肿瘤细胞坏死为主, 而外周血 CIK 细胞则以诱导肿瘤细胞凋亡为主。

1.2.4 异体来源细胞 异体细胞来源广泛, 但临床应用中增加了感染的机会及可能引起移植抗宿主病(GVHD)。

1.3 CIK 细胞免疫表型 CIK 细胞为一异质细胞群, 有研究表明这群细胞中只有 2% 表达 CD3⁺CD56⁺, 大于 90% 表达 CD3, 这其中包括 35% 表达 CD56 的细胞^[7]。潘春华和罗荣城^[8]利用流式细胞仪(FACS)检测 CIK 细胞表面 CD 分子表达情况, 显示其高表达 CD3、CD54、CD11a, 中表达 CD3CD56、HLA-DR、CD28CD54、CD28, 不表达 CD86 及 CD80。而主要效应细胞为 CD3 和 CD56 共表达细胞。

1.4 CIK 细胞的生物学特性

1.4.1 CIK 细胞增殖速度快 CIK 细胞来源于单个核细胞, 经过体外培养后 CD3⁺CD56⁺细胞能够大量扩增, 而在未培养的外周血中含量极少, 只有 1%~5%^[9]。在培养 2~3 周后,

[△] 通讯作者, E-mail: loushifeng@hotmail. com.