

pression of p53 is critical for leukemia stem cell survival in chronic myeloid leukemia[J]. J Exp Med, 2011, 208 (11):2163-2174.

[35] Hamad A, Sahli Z, El Sabban M, et al. Emerging therapeutic strategies for targeting chronic myeloid leukemia stem cells[J]. Stem Cells Int, 2013, 2013:724360.

[36] Dy P, Penzo-Mendez A, Wang H, et al. The three SoxC proteins-Sox4, Sox11 and Sox12-exhibit overlapping expression patterns and molecular properties[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(9):3101-3117.

[37] Vervoort SJ, van Boxtel R, Coffey PJ. The role of SRY-related HMG box transcription factor 4 (SOX4) in tumorigenesis and metastasis: friend or foe? [J]. Oncogene, 2013, 32(29):3397-3409.

[38] Ramezani-Rad P, Geng H, Hurtz C, et al. SOX4 enables oncogenic survival signals in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2013, 121(1):148-155.

[39] Zhang H, Alberich-Jorda M, Amabile G, et al. Sox4 is a key oncogenic target in C/EBP α mutant acute myeloid leukemia[J]. Cancer Cell, 2013, 24(5):575-588.

[40] Ma H, Mallampati S, Lu Y, et al. The Sox4/Tcf7l1 axis promotes progression of BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2014, 99 (10): 1591-1598.

[41] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance[J]. Cancer Cell, 2009, 16 (5): 401-412.

[42] Nelson EA, Walker SR, Weisberg E, et al. The STAT5 inhibitor pimozone decreases survival of chronic myelogenous leukemia cells resistant to kinase inhibitors [J]. Blood, 2011, 117(12):3421-3429.

[43] Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy [J]. Oncotarget, 2011, 2 (9):713-727.

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-05-15)

• 综 述 •

机械通气中的肺保护策略及其研究进展

张雪飞 综述, 刘亚林 审校(重庆市第五人民医院麻醉科 400062)

【关键词】 机械通气; 肺保护; 机械相关性肺损伤
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.063 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)20-3119-03

机械通气是 ICU 治疗重症患者的一个基本工具,也是全身麻醉的一个重要组成部分,但机械通气也可能导致并发症发生。对已经患病的肺进行机械通气或对原本正常的肺机械通气时可能造成肺结构和功能的显著改变,为了区别这两种情况,引用两个词:呼吸机相关肺损伤(VALI)和呼吸机诱发肺损伤(VILI)。VALI 是指先前存在肺损伤的患者,由于与呼吸机相关的因素导致肺损伤加剧或恶化,而 VILI 是指先前正常肺患者,由于与呼吸机相关的因素导致了肺部损伤^[1]。本文将综述 VILI 的机制,并进一步详述机械通气中的肺保护策略,以期提高机械通气的临床理论指导,减少机械通气过程中并发症的发生。

1 机械通气中的肺损伤机制

机械通气时不恰当的通气策略导致肺损伤,其机制包括:(1)较高气道压或较大潮气量导致肺的气压/容积伤早就为大家所熟知。(2)呼气末肺容积过低或肺不张导致终末肺单位反复的开放和塌陷导致不张伤。(3)在机械通气中,即使没有肺组织解剖上的改变,各种力的作用可以诱导促炎症反应细胞因子的释放、白细胞的募集,局部的炎症过程的启动称为生物伤^[2]。生物伤的理论基础是不恰当的机械通气策略所促发促炎症介质的释放和免疫系统的过度激活。生物伤的一个早期和频繁的现象是中性粒细胞从血管床向肺募集,并且由于上述的物理力(气压伤、容积伤、不张伤等)的作用,导致了不同的细胞内的介质的释放:由受损伤的细胞直接释放;或通过激活上皮、内皮、炎症细胞的细胞信号传导而间接释放。被释放的这些介质中一部分是直接对肺部有损伤作用,另一部分则可能是相继使肺发展为肺间质纤维化^[3]。这些被释放的介质^[4-5]、细

菌^[6]、脂多糖^[7]从肺泡移位入血液循环,可以导致多器官功能损害甚至死亡^[8]。

2 保护性肺通气策略

2.1 通气模式的选择 在临床工作中,容量控制通气(VCV)模式提供规则的每分通气量和二氧化碳消除,确保了通气操作的简单化,为临床所常用通气模式。近些年,压力控制通气(PCV)模式的优势逐渐为人们所认识。在 Yang 等^[9]研究表明:和传统的 VCV 通气模式策略相比,PCV 模式策略显示出较高的动脉血氧分压/吸入氧浓度的比值和较少的术后肺部并发症,并且 PCV 组的气道峰压和平台压也是较低的。但也有研究者认为:PCV(与 VCV 相比)降低了气道峰压,却只是维持了相似的血氧指数^[10]。PCV 与 VCV 相比,最主要的好处可能就是降低了机械通气中较高气道压可能导致的气压伤。一项对脓毒血症患者的回顾性分析研究表明:在保护性肺通气策略中,限制平台压 $<30\text{ cm H}_2\text{O}$ 不仅可以提高急性肺损伤(ALI)患者的生存率,而且对没有 ALI 但是进行机械通气的患者的生存率也有提高^[11]。这有可能是该策略减少了急性肺实质的损伤。基于这些随机临床实验的结果,指南推荐控制吸气末平台压 $\leq 30\text{ cm H}_2\text{O}$ 。但是 2013 年发表于 Anesthesiology 杂志的一篇文章认为:对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,即便控制气道平台压 $\leq 30\text{ cm H}_2\text{O}$,仍有可能发生过度通气,因此他们认为平台压 $\leq 25\text{ cm H}_2\text{O}$ 更加安全^[12],当然,这需要更多的临床实验加以证实。

2.2 潮气量 Kim 等^[13]的研究认为:在胸科手术中,用较高的潮气量(10 mL/kg 预测体质量)对术前肺功能正常的患者进行单肺通气不会导致任何肺损伤之类的并发症,这种方式比小

潮气量通气联合或不联合呼气末正压(PEEP)能更有效地预防低氧血症,而且 PEEP 在改善动脉血氧分压方面的效果是不确定的。传统观念认为机械通气的潮气量为 8~10 mL/kg 预测体质量,潮气量过小,可能促进发生肺不张,而较大的潮气量,可以增加通气量,改善氧合。但随后的观察发现用较大潮气量对肺进行通气产生的过度拉伸及平台压的增加能导致 VILI。除此之外,Pinheiro de Oliveria 等^[14]的随机对照试验数据表明:在对术前没有肺部疾病患者的试验中,小潮气量联合 PEEP 的机械通气模式可以抑制肺部炎症介质的产生;在大潮气量通气组,支气管肺泡灌洗液中显著增高的白细胞介素(IL)-8 和肿瘤抑制因子 α (TNF- α)水平则支持大潮气量机械通气对肺损害的可能。回顾性研究和前瞻性研究表明:即便对手术中需要短期机械通气的患者,小潮气量机械通气也显示出有利效果^[15]。

2.3 PEEP 的选择 VILI 的另一机制是肺不张伤。PEEP 的保护性效应就是预防膨胀不全的终末气道和肺泡的反复的开放和塌陷。最近,一个国际性多中心的随机对照实验,比较了对计划施行腹部手术的患者,术中运用较低水平的 PEEP(<2 cm H₂O)或较高水平的 PEEP(12 cm H₂O)联合低潮气量 8 mL/kg 通气,发生术后肺部并发症的风险,结果发现运用较高水平的 PEEP 组术后肺部并发症的发生率较高,而且,较高水平的 PEEP 组术中低血压的发生率较高^[16]。但也有研究表明:10 cm H₂O 的 PEEP 不会增加血流动力学的损害,也不会增加术中液体的需求与术中失血^[17]。而 Hoftman 等^[18]的研究则表明:在胸科手术中对通气侧肺应用 5~10 cm H₂O 的 PEEP,尽管循环系统能够耐受,在大多数患者,却没有能够改善动脉血氧饱和度。只有少部分患者对术中的 PEEP 做出了积极的响应。在临床实验中出现矛盾结果一个可能的原因就是:大多数是基于气道压和气体交换参数设定 PEEP 值,而不是根据患者的生理状况即跨肺压来滴定 PEEP 值。不能个体化考虑每个患者肺的具体的顺应性、复张能力等,简单的根据协议设定 PEEP 将会增加 VILI 的风险。ARDS 的患者尤其易于发展成 VILI,因为 ARDS 患者的肺实质发生不均一的损害,导致部分区域由于肺不张、炎症渗出等原因而出现低通气,而另一些区域出现过度通气。在这种背景下,最好的通气策略是通气量刚好适应肺的通气。因此,根据跨肺压来调整通气模式的选择和呼吸机参数的设置不失为一种很好的选择^[19]。目前,测量跨肺压的方法有多种,Chiumello 等^[20]报道来源于肺弹性测量出的跨肺压方法能够较真实的反应跨肺压的值,这种方法不需要断开呼吸机,因此避免了由于反复震荡肺导致的肺损伤的风险及临时失去 PEEP 支持导致的低氧血症的风险。

2.4 肺泡复张策略(RMs) 在临床工作中,即便在通气中严格限制压力和潮气量,仍然有 1/3 的患者吸气末肺泡过度扩张。用小潮气量行机械通气,肺泡的反复充气与塌陷也能够发生,导致增加了 VILI 风险。这种情况主要是发生在有较大比例肺不张的患者。适当水平的 PEEP 可以防止呼气末肺泡的萎陷。RMs 可以通过暂时性的增加跨肺压用来开放塌陷、不张的肺单位。早期运用 RMs 的确能够使塌陷的肺泡开放,如果在 RM 后给予一个合适的 PEEP 用以维持肺泡的开放,能够有效改善氧合。一个多中心的随机实验证实:对中度到重度的 ARDS 患者,早期应用高频振荡通气与保护性通气策略(小潮气量联合 PEEP)相比有较高的病死率,仅仅用于那些合并严重难治性低氧血症的患者^[21]。一项动物实验研究表明,早期 APRV 通过保留肺泡上皮的完整性、降低肺水肿、保留表面活性物质、维持肺泡的稳定性可以预防临床和组织学上的肺损

伤^[22],但这一方法还有待临床研究中的进一步证实。

2.5 吸入氧浓度 在全身麻醉手术期间,使用较高浓度的氧有几点原因:(1)充足的氧供能降低术后恶心呕吐和术后伤口感染的发生率^[23];(2)运用较低的潮气量进行通气时,尤其是联合较低水平的 PEEP,可能会促进肺膨胀不全,因此增加肺内的分流,较高的吸入氧浓度可预防和治疗低氧血症^[24],改善外周的氧合;(3)减少创伤性感染的风险^[25]。但长时间吸入较高浓度的氧导致高氧血症,可诱发肺损伤和增加氧化应激,以及与吸收性肺不张的发展有关并增加肺部分流^[26]。另外动物实验表明,用 100% 的氧双肺通气 1 h 或单肺通气 3 h 的动物比用低于 50% 的氧通气的动物有较大的肺部炎症损害,说明纯氧吸入增加了肺部损伤^[27]。更有研究报道,较高的术中吸入氧浓度与腹部肿瘤手术患者的长期病死率相关^[28]。权衡利弊,在机械通气中,为了保证满意的血氧分压和减少肺部损伤,应该在保证机体足够氧合的基础上尽量降低吸入氧浓度。

3 结 论

目前,对不适当的机械通气会诱导或加重肺损伤已经得到了广泛的认同,小潮气量联合适当水平 PEEP 以及压力限制模式通气策略对改善 VALI、VILI 预后具有重要意义,是当今肺保护性通气策略的主要进步。临床工作中,医师应针对患者具体情况采取适当的、个体化的肺保护策略,使机械通气的管理更加有效和合理,尽量减少机械性通气肺损伤的发生。

参考文献

- [1] De Prost N, Ricard JD, Saumon G, et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications[J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1): 28.
- [2] Ngiam N, Kavanagh BP. Ventilator-induced lung injury: the role of gene activation[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(1): 16-22.
- [3] Cabrera-Benítez NE, Parotto M, Post M, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(2): 510-517.
- [4] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1999, 282(1): 54-61.
- [5] Hennis MP, Bont LJ, Jansen NJ, et al. Tidal volume drives inflammation during mechanical ventilation for viral respiratory infection[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(1): e27-31.
- [6] Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, et al. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(10): 1733-1743.
- [7] Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, et al. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(1): 27-33.
- [8] Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(6 Pt 1): 1721-1725.
- [9] Yang M, Ahn HJ, Kim K, et al. Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery? A randomized controlled trial [J]. *Chest*, 2011, 139(3): 530-537.

- [10] Montes FR, Pardo DF, Charris H, et al. Comparison of two protective lung ventilatory regimes on oxygenation during one-lung ventilation: a randomized controlled trial [J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 5(5): 99.
- [11] Martin-Loeches I, de Haro C, Dellinger RP, et al. Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients [J]. Eur Respir J, 2013, 41(1): 157-164.
- [12] Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Anesthesiology, 2013, 119(4): 880-889.
- [13] Kim SH, Jung KT, An TH. Effects of tidal volume and PEEP on arterial blood gases and pulmonary mechanics during one-lung ventilation [J]. J Anesth, 2012, 26(4): 568-573.
- [14] Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, et al. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease [J]. Crit Care, 2010, 14(2): R39.
- [15] Sundar S, Novack V, Jervis K, et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients [J]. Anesthesiology, 2011, 114(5): 1102-1110.
- [16] Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2014, 384(9942): 495-503.
- [17] Severgnini P, Selmo G, Lanza C, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function [J]. Anesthesiology, 2013, 118(6): 1307-1321.
- [18] Hoftman N, Canales C, Leduc M, et al. Positive end expiratory pressure during one-lung ventilation: selecting ideal patients and ventilator settings with the aim of improving arterial oxygenation [J]. Ann Card Anaesth, 2011, 14(3): 183-187.
- [19] Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(5): 520-531.
- [20] Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, et al. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(11): 1670-1678.
- [21] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805.
- [22] Roy S, Habashi N, Sadowitz B, et al. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury [J]. Shock, 2013, 39(1): 28-38.
- [23] Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Anesthesiology, 2013, 119(2): 303-316.
- [24] Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications [J]. Br J Anaesth, 2009, 103(6): 811-816.
- [25] Patel SV, Coughlin SC, Malthaner RA. High-concentration oxygen and surgical site infections in abdominal surgery: a meta-analysis [J]. Can J Surg, 2013, 56(4): e82-90.
- [26] de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, et al. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂ [SJ]. Intensive Care Med, 2011, 37(1): 46-51.
- [27] Oliviant Fisher A, Husain K, Wolfson MR, et al. Hyperoxia during one lung ventilation: inflammatory and oxidative responses [J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(10): 979-986.
- [28] Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial [J]. Anesth Analg, 2012, 115(4): 849-854.

(收稿日期: 2015-05-18 修回日期: 2015-08-01)

• 综 述 •

血液吸附技术在危重症患者中的应用*

李天泉¹综述, 陈 维^{2△}审校(重庆医科大学附属第一医院綦江医院/重庆市綦江区人民医院:

1. 重症医学科; 2. 眼科 401420)

【关键词】 血液吸附技术; 危重症; 效果; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 20. 064 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3121-03

随着生物材料的不断发展和血液净化设备的不断改进, 血液净化技术正飞速发展, 更加多样化, 在临床上应用也越来越

广泛^[1]。1982 年美国 FDA 批准连续动静脉血液滤过 (CAVH) 可在重症监护病房 (ICU) 应用, 从而相继衍生出更多

* 基金项目: 重庆市医学科研计划项目 (20143062)。

△ 通讯作者, E-mail: 663599558@qq. com。