

[15] Saito H, Tsurikisawa N, Oshikata C, et al. Increased interleukin-27 production by antigen-presenting cells promotes regulatory T cell differentiation and contributes to inducing a remission in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 161(Suppl 2):66-74.

[16] Rizzo A, Misso G, Bevilacqua N, et al. Zoledronic acid affects the cytotoxic effects of Chlamydia pneumoniae and the modulation of cytokine production in human osteosarcoma cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1):66-72.

[17] Moens E, Brouwer M, Dimova T, et al. IL-23R and TCR signaling drives the generation of neonatal Vgamma 9 Vdelta2 T cells expressing high levels of cytotoxic mediators and producing IFN-gamma and IL-17[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(5):743-752.

[18] Chien MC, Mascarenhas L, Hammoudeh JA, et al. Zoledronic acid for the treatment of children with refractory central giant cell granuloma[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(6):399-401.

[19] Singh A, Garg RK, Jain A, et al. Toll like receptor-4 gene polymorphisms in patients with solitary cisticercus granuloma[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 355(1/2):180-185.

[20] Lalla RS, Garg RK, Malhotra HS, et al. Cytokines, MMP-2, and MMP-9 levels in patients with a solitary cysticercus granuloma[J]. *Neurol India*, 2015, 63(2):190-196.

[21] Abdel-Aziz M, Rashed M, Khalifa B, et al. Eosinophilic granuloma of the temporal bone in children[J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25(3):1076-1078.

[22] Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, et al. An increase of CD83⁺ dendritic cells ex vivo correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis[J]. *BMC Immunol*, 2014, 15(13):32-34.

[23] Yan J, Cai Y, Liu R, et al. Cholesterol granuloma of the orbit[J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(2):124-126.

[24] Wang WG, Zhang Y, Wang L, et al. Chronic pancreatic inflammatory granuloma caused by foreign body presenting as a pancreatic pseudotumor: a case report and literature review[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(5):1123-1125.

(收稿日期:2015-07-14 修回日期:2015-09-18)

• 综 述 •

俯卧位通气的现状与展望*

陈 懿 综述, 周发春[△] 审校(重庆医科大学附属第一医院急诊科, 重庆 400016)

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 俯卧位通气; 展望
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 02. 052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)02-0270-03

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是导致重症监护病房(ICU)患者死亡的最常见原因之一,该综合征起病急骤,进展迅速,病情凶险,预后不良。机械通气作为 ARDS 治疗的重要手段,保护性肺通气策略的作用已经得到共识。尽管近年来对 ARDS 病理生理认识不断深入,诊断标准不断更新^[1],治疗策略不断改进,然而重度 ARDS 患者病死率仍居高不下,救治面临巨大挑战^[2]。对这些患者,保护性机械通气效果欠佳时,俯卧位通气成为一种治疗选择。本文就俯卧位通气的现状与展望作一综述。

1 俯卧位通气的原理及优势

1.1 俯卧位通气改善通气血流比例(V/Q)失调 ARDS 患者肺部病变不均一,重力依赖区损伤较重。受重力影响,仰卧位时背部肺组织血流灌注丰富,同时从前胸向后背存在的胸腔压力梯度致使背侧肺泡闭陷导致通气不足,背侧组织存在肺内分流,相对的胸侧形成无效腔通气。俯卧位时胸腔压力梯度减少,肺部压力趋向一致,背侧肺泡重新开放,有研究证实 ARDS 患者俯卧位通气时肺内分流和无效腔通气分别减少 21%~50% 及 20%~47%,V/Q 明显改善^[3]。Gattinoni 等^[4]运用 CT 成像技术研究发现,转变为俯卧位后,炎性渗出向腹侧移动并重新分布,背侧萎陷肺泡复张,肺容量增加,全肺通气情况好转。

1.2 俯卧位通气减少呼吸机相关性肺损伤(VILI) 肺泡的反复扩张与塌陷导致的剪切伤是 VILI 发生的关键因素,高水平呼气末正压通气(PEEP)为剪切伤的重要原因。常规机械通气治疗中为改善患者难以纠正的低氧血症常使用较高水平 PEEP,潜在增加 VILI 风险,而同等程度的氧合指数改善,俯卧位所需 PEEP 更低;另有研究显示即使给予患者较高水平 PEEP,俯卧位通气亦能提高肺泡稳定性防止过度通气从而减少 VILI 发生^[5]。

1.3 俯卧位通气有效解除压迫 患者转为俯卧位后胸骨承担心脏重量解除了心脏对肺的部分压迫,有利于肺的进一步扩张;俯卧位通气还能解除肺对背侧肺组织的压迫,促使背侧萎陷肺泡扩张;ARDS 患者肺血管的炎性外渗使肺组织重量增加,俯卧位通气时肺泡扩张更加明显;同时俯卧位通气能解除膈肌运动受限,膈肌位置下移,功能残气量增加,肺泡复张,氧合指数改善。此外俯卧位通气时背侧胸壁顺应性改善大于胸侧顺应性降低,整体胸壁顺应性更加一致。

1.4 俯卧位通气体位有利引流 研究报道俯卧位通气患者气道平台压降低,肺静态顺应性增加^[6]。据此推测这可能与俯卧位较为通畅的引流有关。与仰卧位通气相比,俯卧位时由于重力因素的影响,深部痰液引流更为充分,气道阻力降低,呼吸做功减少。综上所述,俯卧位通过不同的作用机制可有效改善

* 基金项目:重庆市卫生局重点资助项目(2013-1-007)。
[△] 通讯作者, E-mail: zfc88@126. com。

ARDS 患者氧合指数。

2 俯卧位通气的起止与持续时间

2.1 开始时机 ARDS 患者需要高浓度氧吸入、PEEP 水平过高或传统机械通气不能改善氧合指数时,就应及时考虑俯卧位机械通气。一般在诊断 ARDS 后 24~36 h 给予俯卧位通气可收到良好效果。也有研究显示明确诊断 ARDS 后 12~24 h 即行卧位通气,90 d 病死率明显降低^[7]。Sud 等^[8]的 Meta 分析纳入 10 个随机对照试验共 1 867 例患者,分析结果显示当 ARDS 患者的氧合指数小于 100 mm Hg 时,早期应用俯卧位机械通气可有效降低病死率。目前取得的共识为对于重度 ARDS 患者应尽早实施俯卧位通气,将使患者从中获益。

2.2 持续时间 至今尚未对每次俯卧位通气的持续时间达成共识,临床研究报道 45 min 至 136 h 不等。文献^[9]报道在 2013 年进行的多中心前瞻性随机对照试验,466 例重度 ARDS 患者接受至少 16 h 的俯卧位通气治疗,有效改善了预后。Lee 等^[10]对 96 例氧合指数小于或等于 150 mm Hg 的患者实施平均时间达到 78.5 h 的俯卧位治疗,取得满意疗效;这提示重度患者预后和早期氧合指数密切相关,为长时间俯卧位通气提供了证据。另一项前瞻性研究同样表明重度 ARDS 患者较长时间(48 h)的俯卧位通气安全有效^[6]。这些研究提示俯卧位通气改善氧合指数的效果与持续时间相关,因此有学者建议延长每日俯卧位时间以获取更好疗效^[11]。但 Gattinoni 等^[12]的荟萃分析未能证实每日俯卧位大于或小于 14 h 之间的效果差异,Taccone 等^[13]进行的随机对照研究,在诊断 ARDS 72 h 内开始进行俯卧位通气,每日至少持续 18 h,也未能发现病死率的明显降低。长时间俯卧位通气后液体负荷再次聚集于低垂部位(腹部)导致新的重力依赖区形成或许可以解释上述研究者的发现。目前获得较多认同的方式为至少保证每天 12 h 的俯卧位姿势,条件许可建议实施连续俯卧位通气。需要注意的是由于肺内、外源性 ARDS 存在病理生理学特征差异,因此不同原因导致的 ARDS 俯卧位通气持续时间可能并不一致。Lim 等^[14]研究提出俯卧位通气 2 h 后氧合指数明显改善,甚至有人发现俯卧位通气 0.5 h 后即明显改善,或许是由于肺外源性 ARDS 患者俯卧位通气后氧合指数改善迅速,维持通气时间短,不宜超过 2 h 甚至更短的时间;而肺内源性 ARDS 患者氧合指数改善需时较长,通气时间可适当延长至 2 h 以上。由此可见临床治疗中患者俯卧位通气的具体实施时间差异较大,取决于患者对俯卧位通气治疗的反应。

2.3 终止条件 变为仰卧位 4 h 后,患者氧合指数大于 150~200 mm Hg、吸入氧浓度小于 0.0%~0.6%、PEEP 水平小于 10 可考虑终止俯卧位通气。如果俯卧位实施过程中循环动力学不稳定或者氧合指数进行性下降应及时终止。同时经过 1 d 治疗无效者,建议改变治疗策略。

3 俯卧位通气的并发症

有研究指出,实施俯卧位通气时可出现一些并发症,如胃内容物反流导致误吸、结膜水肿、皮肤黏膜损伤,以及体位变动引起血压波动、气管导管脱出及自行拔管、各种引流管和中心、外周动静脉导管的压迫、扭曲、移位、脱出等^[15]。亦有研究提示俯卧位发生压疮的危险性大于仰卧位^[16]。体位变化可能引起患者的烦躁不安与不配合,需要增加患者镇静和肌松剂用量从而带来一定风险。极少数患者可出现神经压迫、肌肉压伤、静脉淤血等罕见并发症^[17],甚至有俯卧位通气导致患者心脏骤停的报道^[18]。医护人员事先预估到可能发生的并发症,治疗过程中对患者实施精心的护理和严密的观察,以上常见并发症可以避免。

4 关注与展望

虽然俯卧位通气是继肺保护性通气策略后首个被循证医学研究证实能降低 ARDS 患者病死率的治疗措施^[7],然而关于俯卧位通气的具体操作(如:开始时间、持续时间、适应证、禁忌证等)尚无统一标准,因而迫切需要相关领域的指南推荐或者专家共识。目前对俯卧位通气的关注主要集中在俯卧位虽能明显改善患者氧合指数,降低病死率等方面,但其是否可以改善 ARDS 患者预后尚待大样本、多中心的随机、双盲、对照实验进一步验证。另外俯卧位通气相关并发症不容忽视,临床实施应引起重视。

近年来随着更多技术的临床应用,人们开始寻求非单一的治疗手段,越来越多的目光聚集到俯卧位通气联合其他方法上,单独采用体外膜氧合(ECMO)治疗无效的重度 ARDS 患者,ECMO 联合俯卧位通气能明显改善氧合指数而不导致相关并发症的发生。有学者提出俯卧位通气患者实施 ECMO 不仅安全可靠甚至可能减轻 VILI,更加有效地改善氧合。俯卧位通气联合肺复张的作用同样让人期待,两者联合可有效提高氧分压、氧合指数、降低气道平台压,改善患者临床预后。俯卧位通气亦可以作为肺复张失败后一项有效的抢救措施。近期发表的文献^[19]表明重度 ARDS 患者常规俯卧位联合小潮气量通气的策略行之有效,这部分患者可获得较高的 60 d 生存率。该策略应用于 H1N1 感染患者一样取得良好效果。以上研究提示俯卧位通气联合 ECMO、肺复张、小潮气量通气等手段可能将为 ARDS 患者治疗带来新的契机。

参考文献

- [1] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome; the berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] George T, Viswanathan S, Karnam AH, et al. Etiology and outcomes of ARDS in a rural-urban fringe hospital of south India[J]. Crit Care Res Pract, 2014, 20(14): 181593.
- [3] Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakyntinos SG. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir J, 2005, 25(3): 534-544.
- [4] Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(11): 1909-1915.
- [5] Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Respir Crit Care Med, 2013, 188(4): 440-448.
- [6] Romero CM, Cornejo RA, Galvez LR, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study[J]. J Crit Care, 2009, 24(1): 81-88.
- [7] Guérin C. Prone position[J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(1): 92-97.
- [8] Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analy-

sis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(4):585-599.

[9] Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(23):2159-2168.

[10] Lee K, Kim MY, Yoo JW, et al. Clinical meaning of early oxygenation improvement in severe acute respiratory distress syndrome under prolonged prone positioning [J]. Korean J Intern Med, 2010, 25(1):58-65.

[11] McAuley DF, Giles S, Fichter H, et al. What is the optimal duration of ventilation in the prone position in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(6):414-418.

[12] Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiological review and individual patient meta-analysis[J]. Minerva Anesthesiol, 2010, 76(6):448-454.

[13] Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2009, 302(18):1977-1984.

[14] Lim CM, Kim EK, Lee JS, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome[J]. In-

tensive Care Med, 2001, 27(2):477-485.

[15] Sarkar D, Sarkar S, Anand S, et al. Lung protective strategy and prone ventilation resulting in successful outcome in a patient with ARDS due to H1N1[J]. BMJ Case Rep, 2011, 15(20):112-114.

[16] Kim MJ, Hwang HJ, Song HH. A randomized trial on the effects of body positions on lung function with acute respiratory failure patients [J]. Int J Nurs Stud, 2002, 39(5):549-555.

[17] Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury-a prospective randomized trial[J]. J Trauma, 2005, 59(2):333-341.

[18] Dirkes S, Dickinson S, Havey R, et al. Prone positioning: Is it safe and effective[J]. Crit Care Nurs, 2012, 35(1):64-75.

[19] Charron C, Bouferrache K, Caille V, et al. Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(5):785-790.

(收稿日期:2015-07-04 修回日期:2015-09-01)

• 综 述 •

急性肾损伤中的自噬

张吟眉 综述, 张捷 审校(北京大学第三医院检验科, 北京 100191)

【关键词】 急性肾损伤; 自噬; 调控机制
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.053 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)02-0272-04

急性肾损伤(AKI)是一种以肾脏排泄功能迅速降低为主要特征的综合征。主要表现为肌酐、尿素等含氮废物的积累及水电解质和酸碱失衡^[1]。AKI的发病因素很多,主要有肾缺血/再灌注、肾毒性药物、脓毒症等。引起AKI的病理因素很复杂,包括感染、血管活性物质的产生及细胞自噬等。肾小管细胞的损伤和死亡是AKI的关键病理特征。自噬是细胞内的溶酶体降解自身细胞器和其他大分子的过程。相对于主要降解短半衰期蛋白质的泛素-蛋白酶体系统,细胞自噬是大多数长半衰期蛋白质和细胞器通过溶酶体降解和再循环的一种方式,对维持细胞内环境的稳态和细胞生存起至关重要的作用。细胞在营养缺乏或发生应激反应时可诱发自噬现象^[2],已经有实验证明,在缺血/再灌注损伤、肾毒性药物及脓毒症引发的AKI中,肾小管细胞发生自噬^[3],但机制尚不明确,自噬在AKI中的作用也仍在讨论中,本文就这一领域近期研究成果做一综述。

1 自噬的概念及生理意义

自噬是一种程序化多步骤细胞内降解机制。细胞通过溶酶体降解自身胞质成分,将胞内组件分解回收,实现细胞自身代谢需要及部分细胞器的更新以维持细胞内环境稳态。当细胞处于营养缺乏的状态时,自噬可以通过降解细胞内耗能的蛋白质及细胞器产生能量供细胞利用。因此,自噬一直被认为是细胞的一种保护性机制,在维持缺血缺氧等应激状态下细胞存活、清除细胞内衰老细胞器及错误折叠蛋白中起重要作用。近

期关于自噬的研究表明,自噬可能与大量疾病的发生有关,如感染、肿瘤、代谢性疾病等^[2]。近几十年来,自噬一直是研究的热点。

2 AKI中肾小管细胞自噬调控的机制

近年来自噬的分子机制和信号传导的研究取得了很大进展。自噬调控涉及很多自噬相关蛋白,自噬相关蛋白作为构成调控自噬功能的核心分子,调控自噬发生的几个连续步骤。在自噬相关蛋白上游有一系列复杂的自噬调控信号网络,通过相互影响来决定自噬的强度和特异性^[4]。尽管已经取得巨大进展,但AKI中肾小管细胞自噬调控的机制仍不十分明确。

2.1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路 mTOR是一种丝氨酸蛋白激酶,是磷脂酰肌醇-3-激酶类家族的成员,可以作为氨基酸、三磷酸腺苷(ATP)、生长因子等多种物质的感受器调节细胞生长。mTOR在哺乳动物中主要以mTOR复合体1(mTORC1)和mTOR复合体2(mTORC2)两种形式存在,其中mTORC1对雷帕霉素敏感。mTOR对细胞自噬的大多数信号转导通路起负向调控作用。在营养丰富的情况下,mTORC1通过抑制自噬起始分子自噬相关基因(ATG)1活性,实现对自噬的控制。当细胞受到缺血缺氧、能量不足、衰老或破损的细胞器、折叠错误的蛋白质等胞内或胞外信号刺激后,mTORC1作为饥饿感受器可感受细胞的营养状态,并激活一磷酸腺苷(AMP),活化AMP依赖的蛋白激酶(AMPK),使mTOR磷酸化并导致其活性下降。实验证明,营养缺乏或使