

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.042

• 专论与综述 •

ALI/ARDS 患者使用保护性通气策略对于肺部损伤的影响 *

吴安琪 侯 伟 孟玲玲 崔英华 李恩有^Δ

(哈尔滨医科大学附属第一医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是常见的临床综合征,绝大多数 ALI/ARDS 患者需机械通气治疗,机械通气在提供可接受的肺部气体交换的同时治疗基础疾病,但机械通气本身也会引起肺部损伤,即机械通气性肺损伤(VILI)。而通过调整机械通气参数的设置,使用保护性通气策略可显著减低 ALI/ARDS 患者机械通气性肺损伤程度,从而减少肺部感染,缩短机械通气时间和住院时间,降低 28 天死亡率,明显改善 ALI/ARDS 患者的生存质量,起到最大程度地肺保护作用。本文从气道平台压,通气容积,呼气末正压等几个不同通气参数方面分别进行综述,讨论 ALI/ARDS 患者机械通气时使用保护性通气策略对于肺部损伤的影响。

关键词:ARDS; ALI; VILI; 通气策略; 肺保护

中图分类号:R563.8; R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)11-2194-03

The Influence of Lung Damage by using Protective Ventilation Strategy for ALI/ARDS Patients*

WU An-qi, HOU Wei, MENG Ling-ling, CUI Ying-hua, LI En-you^Δ

(Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common clinical syndrome, the vast majority of ALI/ARDS patients require mechanical ventilation treatment, mechanical ventilation represents the main therapeutic support to maintain acceptable pulmonary gas-exchange whilst treating the underlying disease, however, mechanical ventilation itself can also cause lung damage, namely mechanical aeration lung injury (VILI). The use of protective ventilation strategies, which can implemented by adjusting the mechanical ventilation parameter Settings, can significantly reduce lung injury degree of ALI/ARDS patients caused by mechanical aeration, thus reduce the pulmonary infection, shorten the time of mechanical ventilation and hospitalization time, reduce the 28-day mortality, significantly improve the quality of the survival of patients with ALI/ARDS, maximize lung protection effect. In this paper, we respectively summarized different mechanical ventilation parameters, such as Pplat, VT and PEEP, discussing the influence of lung damage by using protective ventilation strategy for ALI/ARDS patients.

Key words: ARDS; ALI; VILI; Ventilation strategy; Lung protection

Chinese Library Classification(CLC): R563.8; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2194-03

前言

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是常见的临床综合征,表现为严重的急性肺损伤,在重症监护室(Intensive Care Unit, ICU)和外科手术过程中是极具挑战的问题之一。最近的研究统计 ARDS 的发病例数为每年 15~34/100000。ARDS 和 ALI 的在重症监护室的发病率约为 9%,其中 39.6%发生于机械通气患者^[1]。ARDS 和 ALI 死亡率大约是 35%~65%^[2],然而幸存的患者,也多存在生活质量下降,认知功能障碍或残疾等情况。ALI 和 ARDS 的病理生理改变为肺顺应性降低,肺容积减少和严重的通气/血流比例失调,临床特征主要表现为呼吸

窘迫,顽固性低氧血症和非心源性肺水肿。为解决氧合问题,减轻肺脏负担,机械通气已成为治疗 ARDS 的主要措施之一,尽管 ARDS 进行机械通的指征尚无统一标准,但大多学者认为一旦诊断为 ARDS,应尽早进行机械通气。

机械通气(mechanical ventilation, MV)在提供可接受的肺部气体交换的同时治疗基础疾病,肺脏需要在进行机械通气的这段时间内愈合,现今机械通气已经成为 ARDS 重要治疗方法。然而机械通气本身也会导致肺部损伤,称为机械通气性肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)^[3]。在以往许多研究中,特别是在过去 20 年的研究中,人们普遍认为,机械通气本身可以引起以及加重肺损伤,从而增加患者的发病率和死亡率^[4]。

呼吸机本身通气参数的设置对 VILI 的发生有着重大影响

* 基金项目:黑龙江省科技攻关项目(GC12C305-5)

作者简介:吴安琪(1988-),女,硕士研究生,研究方向:麻醉学,电话:15046003672, E-mail: 1074438679@qq.com

Δ 通讯作者:李恩有(1963-),男,主任医师,研究方向:麻醉学,电话:13845109928, E-mail: enyoui@sina.com

(收稿日期:2017-05-31 接受日期:2017-06-27)

响,因此,如何调整各种通气参数,采取保护性通气策略,使病人达到最适状态,是预防和治疗 VILI 的重要任务之一。针对 ALI/ARDS 患者,本文从不同通气参数方面综述,讨论保护性通气策略对于机械性肺损伤的影响,探究最适宜 ALI/ARDS 患者的机械通气策略,为 ALI/ARDS 患者的机械通气治疗提供参考。

1 机械通气性肺损伤(VILI)

1.1 VILI 的概念

VILI 包括生物性损伤和机械性损伤^[5],机械性损伤中气压伤(Barotrauma)可引起较严重的并发症,它是由于通气时压力过高导致的纵隔气肿、张力性气胸等。而由细胞因子、炎性介质和炎性细胞参与引起的 VILI 称为生物伤,其与内毒素诱发的 ALI 很相似。相对于机械性损伤,生物性损伤是一种无形,更微观的肺损伤。机械性肺损伤可能引发生物性肺损伤,生物性肺损伤也可以加重机械性肺损伤。二者相互促进、相辅相成。通常来说,机械性肺损伤必伴随着生物性肺损伤。

1.2 VILI 的机制

目前,VILI 的发生机制尚未明确,但现有试验研究表明,VILI 并不只由气压伤或容积伤引起,炎性介质和炎性细胞聚集、活化,并释放的促炎性细胞因子在 VILI 过程中占有重要地位。Okada 等^[6]的实验表明血管内皮细胞的机械牵拉,使血浆中细胞因子水平增高,包括单核细胞趋化和激活因子(MCAF)、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)。Northern blot 等的研究显示这些细胞因子的 mRNA 表达水平也明显增高,并且随牵拉强度的升高而变化。Tremblay 等^[7]的动物实验得出,大潮气量和高呼气末正压通气使支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)中白介素 1 β 、白介素 6、白介素 10、肿瘤坏死因子 α (IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α)以及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)等细胞因子浓度升高。Takata 等的研究^[8]发现在肺损伤家兔模型中,肺泡巨噬细胞活化,并产生促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 及 IL-8 等),这种机制可能在损伤早期起到重要作用。实验证明相对于传统机械通气策略,使用肺保护通气策略的 ARDS 患者,其支气管肺泡灌洗液和血浆中的中性粒细胞数目,IL-8 和 TNF- α 水平较机械通气前降低了数倍。

在众多的细胞因子中,TNF- α 被证实是炎症反应中最早在血中被检测到的细胞因子^[9],由肺泡巨噬细胞产生的趋化因子 IL-8 与局部组织氧供状态有关。IL-8 不是像 TNF- α 、IL-6 那样的促炎因子,反复持续的张力就会使肺泡上皮释放 IL-8,IL-8 水平与机械通气时间具有显著相关性^[10]。有科学家推测,肺组织受牵拉后,通过机械转导机制激活并转录 NF-KB 和 AP-1 等调节因子,从而引起相关基因转录、表达,使各种炎症介质和细胞因子释放,从而引起免疫级联反应或瀑布效应,导致肺炎性损伤^[11]。

1.3 ARDS/ALI 患者的 VILI

ARDS 患者肺静态顺应性降低。由于顺应性降低,机械通气时需较高压力获得足够的潮气量。潮气量越大,所需的压力越高,这可能会导致肺泡破裂(气压伤),导致肺损伤。这个结果是由于较大的潮气量在肺顺应性较高处的分布不均所引起的,

这造成了肺泡壁的拉伸和压力,使受伤的肺不断地膨胀,加剧肺部损伤,增加相关并发症的发生,使其死亡率升高^[12,13]。动物模型表明,由于肺泡的相互作用,脆弱的肺组织非均匀扩张,这种影响不仅由跨肺压决定,更是由于肺泡开启和关闭时的小间隙的剪切力所决定。在很大程度上,这些剪切力造成的损害是由不恰当的人工通气模式造成的^[14]。

2 呼吸参数设置对 ALI/ARDS 患者 VILI 的影响

然而,呼吸机本身通气参数的设置对 VILI 的发生有着重大影响。在 ARDS 患者的治疗中如何调整各种通气参数,以减少通气性肺损伤,改善患者预后,降低死亡率是重要问题之一。传统的通气主张维持大潮气量 [10~12 mL/kg 预测理想体重(PBW)],使闭合的、但还可能有功能的肺泡打开。但肺的各部位损伤程度不一致,高压会进一步损伤正常的肺组织。针对 ARDS 患者,传统的通气观念面临着挑战。目前国内外学者就呼吸力学各参数对 VILI 的影响这方面问题进行了不懈的努力,以探求更适宜 ARDS 患者的机械通气策略。本文以下将分别从不同通气参数方面综述机械通气对于 ALI/ARDS 患者 VILI 的影响。

2.1 吸气峰压(PIP)对 VILI 的影响

吸气峰压是机械通气的直接动力。PIP 是否影响 VILI 尚存在争议,有人认为过高的 PIP(大于 40 cm H₂O 时)(1 mm Hg=0.133 kPa, 1 cm H₂O=0.098 kPa)可引起气压伤。对于已知或怀疑有肺损伤的患者,目前的临床推荐的措施仅是限制充气压力,最大的安全充气压力仍不清楚,但有证据表明在机械通气时应保持 PIP 小于 30 cm H₂O^[15]。

2.2 气道平台压(Pplat)的影响

Pplat 正常值为 5~13 cm H₂O,是吸气末或屏气时的压力,可反映吸气时的肺泡压力,其大致反映了肺泡扩张水平。美国胸科医师学会推荐:机械通气时 Pplat 应 <35 cm H₂O^[16]。当肺泡内压力 >30~35 cm H₂O 时,可能引起肺组织过度扩张从而诱发 VILI。ARDS 与呼吸系统静态顺应性下降有关,这种静态顺应性下降的结果则需要较高的压力以获得足够的潮气量。潮气量越高压力越大,这就可能导致气压伤,即发生肺泡破裂,继而引起肺部损伤。对于 ALI/ARDS 患者,高 Pplat 则会加剧原有的肺部损伤,产生更为严重的不利影响。有研究表明,Pplat 在 30~35 cm H₂O 以下时可防止肺泡过度扩张,但近年亦有 meta 分析显示并没有任何证据证明,当 Pplat 为 31 cm H₂O 或更低时,可以降低死亡率^[16]。故而,ALI/ARDS 患者在机械通气治疗时控制 Pplat 可有效的减少 VILI,改善预后。

2.3 通气容积(VT)的影响

通气容积对 VILI 有较大的影响,较大的潮气量(tidal volume, Vt)可使肺过度膨胀和肺组织过度扩张,而产生 VILI。Jia^[17,18]等研究表明,无肺部基础疾病的患者在机械通气时使用 >10 mL/kg PBW 的潮气量可能诱发 ALI 或者 ARDS。患有 ARDS 者,呼吸系统顺应性降低,通气/血流比例失调,在机械通气时使用较高的潮气量,由于气体在肺内的分布不均,在顺应性较高的肺组织处肺泡过度拉伸,肺泡壁受压,进而加重原有的肺部损伤。且较低的通气潮气量也与低水平的系统性炎症介质有关^[19]。而较大的潮气量(Vt)可能会导致中性粒细胞和局

部产物及炎症介质的释放^[20]。大量研究表明,ARDS 的患者机械通气时使用 Vt 6~8 mL/kg PBW 与传统的 Vt 10~12 mL/kg PBW 相比可改善患者生存,减少肺感染几率,降低 28 天死亡率,减少住院时间^[21],与提倡较大潮气量的传统通气策略相比,ARDS/ALI 患者在机械通气治疗时使用小潮气量更具临床优越性。

2.4 呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)的影响

在机械通气时采用 PEEP 能增加肺容积、提高平均气道压、改善氧合。当前普遍的观点认为低潮气量高 PEEP 通气相对高潮气量零 PEEP(ZEEP)具有肺保护作用^[14]。使用 PEEP 能够防止肺泡周期性的萎陷和复张,降低局部肺组织的机械应力,增加肺泡通气,改善氧合;而 ZEEP 使小气道持续反复周期性开放和关闭,造成剪切力的异常,致炎性因子向气道及血中的释放,从而促发肺内炎症,导致 VILI。当 PEEP=10 cm H₂O 时,可使塌陷的肺组织重新开放,临床医生多采用 5 cm H₂O 的 PEEP,但对于 ARDS 或 ALI 患者,为了保证充分的氧合,临床中则需要使用更高的 PEEP(8~10 cm H₂O)来保持肺泡在整个通气循环开放。

2.5 肺复张策略(膨肺 RMs)的影响

对于 ARDS 患者,使用较小潮气量符合 PEEP 时,需间断进行 RMs 以维持萎陷的肺泡复张。在实验室和临床模型中,保护性通气策略的一个重要环节就是肺复张,其目的是使萎陷的肺重新膨胀。有研究得出 PEEP 能使呼吸末肺容积扩大 50%,而肺泡氧分压(PaO₂)并不发生改变;但如果将 PEEP 复合了肺复张,呼吸末肺容积增大至 75%~80%,则能使 PaO₂ 升高 100%,由此可见,在机械通气时在使用小潮气量和 PEEP 的同时间断进行 RMs 可更好地改善氧合。肺复张最常用的方法为 PEEP 递增法,即保持通气压力不变,逐渐提高 PEEP 水平来完成肺复张。这个方法整个操作过程需要的时间较短,而且通气压力不变的情况下可保持潮气量基本恒定,减少了容积伤发生的风险,是目前比较推荐的方法之一。但目前没有研究证据表明肺复张策略能够影响患者的恢复结果。

3 小结与展望

综上所述,ALI/ARDS 患者机械通气时采用保护性通气策略,包括:低潮气量(6~8 mL/kg PBW)、高 PEEP(>5 cm H₂O)、间断实施肺复张策略(30 cm H₂O、每间隔 30 分钟一次及术毕前)可改善肺功,提高动脉氧分压,在 X 线下可见肺部炎症减轻。与传统通气策略相比,采用保护性通气策略更能减少 VILI,改善患者预后。与较高潮气量不使用 PEEP 和膨肺的通气策略相比,在降低肺部感染率,降低机械通气时间和住院时间等方面有明显优势,亦可减少机械通气肺损伤。

未来希望通过进一步研究和实践,改变根深蒂固的传统通气方法,从而为患者提供精准医疗和个体化医疗开辟新思路。

参考文献(References)

- [1] Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Current Opinion in Critical Care*, 2004, 10(1): 1-6
- [2] ADT Force. Acute respiratory distress syndrome-The Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533
- [3] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 369(22): 2126-2136
- [4] Michelle Biehl, Markos G Kashouris, Ognjen Gajic. Ventilator-Induced Lung Injury: Minimizing Its Impact in Patients With or at Risk for ARDS[J]. *Respiratory Care*, 2013, 58(6): 927-937
- [5] Carrasco Loza, Villamizar Rodríguez, Medel Fernández. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects [J]. *Open Respir Med J*, 2015, 26(9): 112-119
- [6] Okada M, Matsumori A, Ono K, et al. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte/chemotactic and activating factor monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(6): 894-901
- [7] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. In various ventilator strategies increase cytokines and c-fos-mRNA expression in an isolated rat lung model[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 944-952
- [8] Takata M, Abe J, Tanaka H, et al. Introalveolar expression of tumor necrosis factor- α during conventional and high-frequency ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(1): 272-279
- [9] Slutsky AS, Imai Y. Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implications for practice and for clinical trials [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(8): 1218-1221
- [10] Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases [J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2014, 10(5): 593-619
- [11] Yi-An Ko, Ming-Chieh Yang, Hung-Tu Huang, et al. NF- κ B activation in myeloid cells mediates ventilator-induced lung injury [J]. *Respiratory Research*, 2013, 14(69): 1-9
- [12] Lellouche F, Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients?[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(1): 6-15
- [13] Gunther Zick, Gunnar Elke, Tobias Becher, et al. Effect of PEEP and Tidal Volume on Ventilation Distribution and End-Expiratory Lung Volume: A Prospective Experimental Animal and Pilot Clinical Study[J]. *PLOS ONE*, 2013, 8(8): e72675
- [14] Nuttapol Rittayamai, Laurent Brochard. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(135): 132-140
- [15] Eddy Fan, Jesus Villar, S Slutsky. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury[J]. *BMC Medicine*, 2013, 11(85): 1-9
- [16] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 28(2): CD003844
- [17] R Carrasco Loza, G Villamizar Rodríguez, N Medel Fernández. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects[J]. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2015, 26(9): 112-119
- [18] Jia X, Malhotra A, Saeed M, et al. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h [J]. *Chest*, 2008, 133(4): 853-861
- [19] Ochiai R. Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome[J]. *Journal of Intensive Care*, 2015, 3(1): 25-34
- [20] Prost N, Ricard JD, Saumon G, et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1): 28-42
- [21] Salman D, Finney S, Griffiths M. Strategies to reduce ventilator-associated lung injury (VALI)[J]. *Burns*, 2013, 39(2): 200-211