

· 综 述 ·

# 无创机械通气的临床应用现状

刘明伟 综述, 王忠平 审校

(云南省昆明市延安医院呼吸科 650051)

**关键词:** 无创正压通气; 有创机械通气; 呼吸衰竭

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.060

**中图分类号:** R563.805**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2010)19-2678-03

半个世纪以来,机械通气已成为治疗呼吸衰竭的最主要手段。特别是近 10 年来无创正压通气(NPPV)成功地应用于呼吸内科、危重监护医学、急诊医学、家庭辅助通气等领域<sup>[1-2]</sup>。在应用于急性加重期慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性心源性肺水肿患者时,能明显降低气管插管率,减少呼吸机相关性肺炎(VAP)的发生,还可通过有创-无创的序贯方式,有效促进早期撤机和拔除气管插管<sup>[2]</sup>。使其成为当前机械通气临床应用中最重要进展及研究的热点。本文将无创机械通气的临床应用现状综述如下。

## 1 NPPV 和有创正压通气(IPPV)的特点

NPPV 与 IPPV 的通气原理相同,理论上可改善呼吸衰竭患者的通气和换气,可以试用和间断使用,是早期干预的理想手段。与 IPPV 相比,NPPV 最大的特点就是“漏气”。专用于 NPPV 的呼吸机设计了漏气补偿系统,最大的优点就是在轻至中度漏气时,依然能够实现呼吸机的触发和吸呼转换。而对于 NPPV 失败的患者,IPPV 更是 NPPV 必不可少的补救手段。NPPV 无需气管插管或切开,避免人工气道并发症,但临床应用过程中应作出合理的选择。值得注意的是 IPPV 一般不具备补偿功能,漏气时更容易出现通气不足;另外,漏气时常出现假触发<sup>[3-4]</sup>;应用 IPPV 行 NPPV 时不宜选择容积限制通气模式,因为应用该模式时,气道压的高低与患者的肺部力学特性、呼吸用力程度和漏气量有关,而患者实际吸入的潮气量因漏气会明显低于预设值,甚至超过 50%<sup>[5]</sup>,就更容易造成低通气。可见无创和有创通气存在一定的差异,无创通气和有创通气并非替代关系,而是互补关系,不能人为地把二者分离开来。当患者和(或)其家属拒绝气管插管行 IPPV 治疗时,NPPV 可作为 IPPV 的替代治疗。最近研究表明,NPPV 可在一部分(20%~70%)患者中获得成功,尤其 COPD 和心源性肺水肿患者,而在晚期肿瘤和肺炎患者的病死率较高<sup>[6]</sup>。

## 2 无创呼吸机通气的作用机制

无创呼吸机通气模式较少,但有较好的漏气补偿系统,而常规有创呼吸机漏气补偿能力低,且最大流量低,不宜选用有创呼吸机进行 NPPV<sup>[7]</sup>,除非有一对一的监护和保证无明显漏气。专用 NPPV 的呼吸机是目前最常用的呼吸机<sup>[8]</sup>,常用通气模式有:(1)持续气通正压(CPAP),呼吸机在整个呼吸周期中只提供恒定的压力,整个通气过程由自主呼吸完成,实质是以零压为基线的自主呼吸基线上移,其基本作用相当于呼气末正压(PEEP),这样可以维持气道开放和防止肺泡萎陷,可以改善氧合和防止大气道阻塞的作用,主要用于轻中度低氧血症患者的治疗。CPAP 治疗缺点是:依从性问题,对病情重、症状较多的患者,治疗依从性较好;而对病情相对较轻、无症状的患者依从性较差。(2)双水平正压通气(BiPAP),是现在临床上最常用的通气模式<sup>[9]</sup>,它有两种工作方式:自主呼吸通气模式[S 模式,相当于压力支持通气(PSV)+PEEP]和后备控制通气模式[T 模式,相当于压力控制通气(PCV)+PEEP]。BiPAP

的参数设置有吸气压力(IPAP)、呼气压力(EPAP)及后备控制通气频率常用参考值<sup>[10]</sup>。它克服了自主呼吸和控制通气不能并存的缺点,提高了人机协调程度。由于潮气量有 IPAP 与 EPAP 的压力差决定,为避免大潮气量带来的容积伤,IPAP/EPAP 均从较低水平开始,待患者耐受后再逐渐上调,直到达满意的通气和氧合水平。双水平模式参数设置常用参考值近年来将压力调节容量控制和成比例辅助通气等通气模式引入到无创呼吸机,使机械通气更接近于正常生理呼吸,也为临床应用提供了更多的选择。

## 3 无创呼吸机通气的应用指征和时机

NPPV 可以应用于多种疾病引起的呼吸衰竭,NPPV 的应用指征没有统一标准,对不同基础疾病的临床应用疗效差别较大,但是应用 NPPV 的患者应具备下列基本条件:较好的意识状态,咳痰能力,自主呼吸能力,血流动力学稳定,有良好的配合 NPPV 的能力。依据现有的证据,使用 NPPV 可分为 3 个类别<sup>[11]</sup>:A 类是具有足够的循证医学研究依据;B 类是有部分循证医学研究依据;C 类是有临床应用报道,但循证医学研究依据不足。其中 COPD 急性加重、心源性肺水肿、免疫功能低下并呼吸衰竭及辅助拔管的 COPD 作为 A 级在指南或推荐中出现。随着临床医生对 NPPV 技术的掌握,应用范畴逐渐扩大,在手术后呼吸衰竭、神经肌肉疾病、支气管哮喘的治疗中,也得到实验结果的支持。具体应用过程中应注意:(1)COPD 急性加重期,大量循证医学证据证明 NPPV 可以作为 COPD 急性加重期患者导致的呼吸衰竭一线治疗,可以降低气管插管率、住院时间和病死率<sup>[12]</sup>。研究表明,对动脉血 pH<7.2 的严重失代偿的 COPD 急性加重期患者以及合并休克、严重低氧血症和代谢性酸中毒的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,应用 NPPV 治疗,失败率很高,应尽早行 IPPV<sup>[13-14]</sup>。(2)急性心源性肺水肿,通气模式首选 CPAP,但对高碳酸血症和重症呼吸困难患者可考虑选用 BiPAP。目前推荐应用 NPPV 治疗急性心源性肺水肿的指征为<sup>[15]</sup>:经过积极药物治疗和氧疗后,仍有呼吸困难和低氧血症,呼吸频率大于或等于 30 次/分,脉搏血氧饱和度小于或等于 90%(吸氧流量为 4 L/min 时),有较强的自主呼吸,血流动力学稳定,有较好的配戴合作能力。临床中大量研究和荟萃分析均证实了 NPPV 对心源性肺水肿的确切疗效,能迅速缓解临床症状,改善心脏功能,降低气管插管率和院内病死率<sup>[16]</sup>。(3)急性肺损伤(ALI)/ARDS,特别是对免疫功能受损的 ALI/ARDS 患者,NPPV 有相对充分的治疗依据,具体病例的选择应早期干预,符合下列条件可试行治疗:①患者清醒合作,病情相对稳定;②无痰或痰液清除能力好;③无多器官功能衰竭;④简化急性生理学评分 II(SAPS II)<34;⑤NPPV 治疗 1~2 h 后氧合指数(OI)>175 mm Hg。最近在欧洲 3 家 ICU 完成了一项以 NPPV 作为一线手段治疗 ARDS 的前瞻性观察研究中,入选患者 147 例,其中 79 例(54%)可通过 NPPV 改善氧合并避免气管插管,从

而降低 VAP 的发生率(2%对 20%,  $P < 0.001$ )以及 ICU 病死率(6%对 53%,  $P < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。但国外的一篇应用 NPPV 治疗严重低氧血症的随机对照试验(RCT)研究中亚组分析显示, NPPV 在降低 ALI/ARDS 患者的气管插管率和 ICU 病死率方面并无明显优势,但其亚组样本较少<sup>[18]</sup>。目前尚缺乏大规模 RCT 评价 NPPV 对 ARDS 患者并发症和病死率的影响,因此常规应用 NPPV 治疗 ALI 和(或)ARDS 是不合适的。(4)辅助 COPD 患者早期撤机和拔管。一项包含了 980 例拔管后 48 h 内出现呼吸衰竭的 221 例患者的大型 RCT 表明,应用 NPPV 干预并不能降低再插管率(48%对 48%)<sup>[19]</sup>。但对于具有拔管后出现呼吸衰竭高危因素(高碳酸血症、充血性心力衰竭、气道分泌物较多且咳嗽无力、撤机试验不止一次失败、存在 1 个以上合并症以及上气道阻塞)的患者,如果拔管后立即给予 NPPV,则可显著预防呼吸衰竭发生,降低气管插管率(12/48 对 4/49,  $P = 0.027$ )<sup>[20]</sup>。因此,患者若出现了“当用”NPPV 的时机,则应及早应用,否则亦会延误病情。(5)支气管哮喘急性发作,应用 NPPV 治疗支气管哮喘急性发作疗效报道不一,参考应用指征为对于药物治疗效果不佳,具有呼吸肌疲劳,意识清醒合作者,可试行 NPPV 治疗。

#### 4 无创呼吸机通气的疗效判断

由于 NPPV 缺乏公认的应用指征和成败预测指标,应用 NPPV 过程中应及时判断 NPPV 的效果,决定是否继续应用 NPPV 或气管插管改为 IPPV,以免延误患者的抢救治疗时机。NPPV 治疗失败的指征为<sup>[8]</sup>:(1)意识不清或烦躁不安;(2)不能清除分泌物;(3)无法耐受连接方法;(4)血流动力学不稳定;(5)氧合功能恶化;(6)二氧化碳潴留加重;(7)1~4 h 后血气结果无改善( $\text{PaCO}_2$  下降小于 16%, pH 值小于 7.30,  $\text{PaO}_2 \leq 60$  mm Hg 或  $\text{OI} < 164$  mm Hg)。

#### 5 有创-无创序贯通气技术的应用

急性呼吸衰竭患者行 IPPV 后,当呼吸衰竭得到一定程度的缓解但尚未达到传统的拔管-撤机标准之前,代之以 NIPPV,从而减少患者行 IPPV 的时间,称之为有创-无创序贯通气<sup>[21]</sup>。序贯通气能否成功的关键是把握 IPPV 转为 NIPPV 的切换点,也就是正确掌握 NIPPV 切入的时间点。临床研究显示,80%~90%的 COPD 急性加重是由支气管-肺部感染引起<sup>[22]</sup>,北京呼吸疾病研究所的研究人员认为对这样的患者以肺部感染控制窗(pulmonary infection control Windows, PIC 窗)作为 IPPV 和 NIPPV 之间的切换点,能比较准确地判断早期拔管时机,显著改善治疗效果<sup>[22]</sup>。有研究表明, COPD 急性加重患者建立有创人工气道有效引流痰液并合理应用抗生素后,在 IPPV 7 d 时支气管-肺部感染大多可得到控制,临床上表现为痰液量减少、黏度变小、痰色转白、体温下降、白细胞计数减少、胸片上支气管-肺部感染影消退,这一肺部感染得到控制的阶段称为 PIC 窗<sup>[22-23]</sup>。出现 PIC 窗后若不及时拔管,则很有可能随插管时间延长并发 VAP。出现 PIC 窗时患者痰液引流问题已不突出,而呼吸肌疲劳仍较明显,需要较高水平的通气支持,此时撤离 IPPV,继之以 NIPPV,既能进一步缓解呼吸肌疲劳,改善通气功能,明显降低再插管、气管切开和 VAP 的发生,缩短了机械通气和住院的时间,能提高撤机的成功率,降低住院死亡率,并节约医疗费用,是一种安全、经济、有效的治疗策略<sup>[23]</sup>。

#### 6 存在的问题

循证医学研究表明, NPPV 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者、心源性肺水肿和免疫抑制患者中应用的证据较多,可常规应用于此类患者。对于急性低氧血症性呼吸衰竭, ARDS 或社区获得性肺炎患者应用 NPPV 治疗失败的危

险性仍较高,尤其在治疗 1~2 h 后  $\text{PaO}_2$ /吸入气氧浓度( $\text{FiO}_2$ )值无改善时其危险性显著升高<sup>[22]</sup>。需要强调的是,不论使用 NPPV 治疗何种急性呼吸衰竭,都离不开患者的良好配合及医护人员的 NPPV 应用水平。NPPV 治疗 1~2 h 后的 pH 值无明显改善,预示 NPPV 治疗可能失败,此时应及时转为 IPPV。因此,医生在使用 NPPV 时,需要临床医生动态掌握,全面认识 NPPV 和 IPPV 的优势和弊端,且不可因少数个例成功而夸大 NPPV 的运用范围,也不可由于操作不当或患者个体差异而导致的临用疗效不佳,而降低 NPPV 的应用。应在严格掌握临床应用指征和密切监测的基础上选用,严格规范操作流程和应用技巧,以提高其依从性和临床疗效,减少不良反应和并发症。

#### 参考文献:

- [1] Cristiane ET, Silvia RV. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial[J]. Crit Care, 2008, 12(2): R51.
- [2] Antonelli M, Pennisi MA, Montini L. Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting - experience from the past 10 years[J]. Crit Care, 2005, 9(1): 98.
- [3] Miyoshi E, Fujino Y, Uchiyama A, et al. Effects of gas leak on triggering function, humidification, and inspiratory oxygen fraction during noninvasive positive airway pressure ventilation[J]. Chest, 2005, 128(5): 3691.
- [4] Vignaux L, Tassaux D, Joliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a benchmark study[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(8): 1444.
- [5] Scala R, Naldi M. Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure[J]. Respir Care, 2008, 53(8): 1054.
- [6] Jevy M, Tanies MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do. Not-intubate order treated with noninvasive ventilation[J]. Crit Care Med, 2004, 32(10): 2002.
- [7] 詹庆元. PK: 急性呼吸衰竭患者适用无创正压机械通气吗?——正方: 当用则用, 物尽其用[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(2): 123.
- [8] 陈荣昌. 如何做好无创正压通气[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(8): 638.
- [9] 龙胜洋, 秦志强, 黄国兰, 等. 序贯机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭的切换时机探讨[J]. 重庆医学, 2008, 37(24): 2820.
- [10] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(2): 65.
- [11] Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress Syndrome[J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 18.
- [12] Laborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early Use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial[J]. Chin Med J, 2005, 118(24): 2034.
- [13] Rans S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non-invasive

Ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study[J]. Crit Care, 2006, 10: R79.

[14] Gattnonil, Resenti A. The concept of "babylung"[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(10): 776.

[15] Winck JC, Azevedo LF, Costa-perira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive Ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema-a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2006, 10(3): R69.

[16] Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, et al. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute eardiogenic pulmonary edema: a systematic review[J]. Ann Emerg Med, 2006, 48(3): 260.

[17] Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple center survey on the use in clinical Practiee of noninvasive ventilation as a first line intervention for acute resp iratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 18.

[18] Bana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non, invasive ventilation in patients with acute lung injury: observation-

al cohort study[J]. Crit Care, 2006, 10(3): R79.

[19] Esteban A, Frutes-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation[J]. N Engl J Med, 2004, 350(24): 2452.

[20] Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients[J]. Crit Care Med, 2005, 3(11): 2465.

[21] 李霞, 史忠, 周坤, 等. 序贯通气治疗急性有机磷中毒所致呼吸衰竭的临床研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2522.

[22] 王辰, 商鸣宇, 黄克武, 等. COPD 高碳酸血症性呼吸衰竭短期有创机械通气后序贯无创机械通气[J]. 中华医学杂志; 英文版, 2003, 116(1): 39.

[23] Antonelli M, Bello G. Noninvasive mechanical ventilation during the weaning process: facilitative, curative, or preventive? [J]. Crit Care, 2008, 12(2): 136.

(收稿日期: 2010-01-22 修回日期: 2010-03-12)

· 综 述 ·

## PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 及其激动剂的心血管保护作用研究进展

赵晓燕<sup>1</sup>, 苏金林<sup>2</sup>综述, 张兴凯<sup>1</sup>审校

(1. 解放军第五医院心肾科, 宁夏银川 750004; 2. 宁夏医科大学附属医院胸外科, 宁夏银川 750004)

**关键词:** 过氧化物酶体增殖物激活受体; 激动剂; 心血管; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.061

中图分类号: R541.05

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)19-2680-03

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是核受体超家族中由配体激活的核转录因子,通过作用于靶基因的启动子调节基因转录而发挥多种有益的生理作用。一直以来,人们对 PPAR $\alpha$  激动剂贝特类药物的调脂作用和 PPAR $\gamma$  激动剂噻唑烷二酮类药物的降糖效应给予了较多的关注,而对其更为广泛的心血管保护作用研究较少。近年研究表明,PPARs 与心血管病有着密切的联系<sup>[1-3]</sup>,正成为心血管研究领域的热点课题。本文就 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  及其激动剂的心血管保护作用的国内外研究进展综述如下。

### 1 PPARs 的生物学特性

PPARs 属于 II 型核受体超家族,1990 年由 Issemann 等首先发现,是一类由配体激活的核转录因子。目前,在哺乳类动物中共发现 3 种 PPARs 亚型,分别命名为 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$ 。PPAR $\alpha$  在线粒体丰富的肝细胞、心肌细胞、肠细胞及肾近曲小管细胞呈高水平表达; PPAR $\beta/\delta$  的组织表达较广泛,在脑、结肠和皮肤相对较高; PPAR $\gamma$  主要在大肠和脂肪组织中表达,尚可表达于单核/巨噬细胞、泡沫细胞、血管平滑肌细胞(VSMCs)、内皮细胞、粥样硬化斑块以及心室肌细胞。PPARs 参与调节过氧化物酶体增殖、能量代谢、细胞分化以及炎症反应等,与许多病理生理过程如肥胖、胰岛素抵抗、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化及肿瘤等相关。PPAR $\alpha$  对脂肪酸氧化酶的基因表达具有重要调节作用,可促进细胞对脂肪酸的摄取、活化和代谢; PPAR $\gamma$  调控参与脂肪前体细胞分化的多个基因的转录,并调节胰岛素介导的外周组织对葡萄糖的摄取,主要与脂肪细胞的分化、脂质储存和血管病变有关; PPAR $\beta/\delta$  可能是调控脂质代谢及胰岛素敏感性的关键因子。

### 2 PPARs 激动剂的种类及特点

根据配体来源的不同,将 PPARs 激动剂分为自然产生及人工合成两大类。脂肪酸及其衍生物、白三烯 B<sub>4</sub> 是 PPAR $\alpha$  的天然激动剂,而 PPAR $\gamma$  的天然激动剂主要是花生四烯酸经环氧合酶、脂氧合酶作用后的产物如亚油酸、亚麻酸、前列腺素 D<sub>2</sub> 衍生物、15-脱氧前列腺素 J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) 及氧化修饰低密度脂蛋白等,其中 15d-PGJ<sub>2</sub> 对 PPAR $\gamma$  有高度亲和性和很强的激动作用,常被应用于对 PPAR $\gamma$  的实验研究。贝特类调脂药(即苯氧芳酸类衍生物)和噻唑烷二酮类(TZDs, 又称格列酮类)降糖药是最先发现的 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的人工合成激动剂。前者以氯贝特、苯扎贝特、依托贝特、吉非罗齐、环丙贝特和非诺贝特为代表,后者中罗格列酮具有最大激动能力,而吡格列酮、英格列酮、曲格列酮和环格列酮相对较弱。近来研究表明,替米沙坦除了是血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗剂外,还是 PPAR $\gamma$  的激动剂<sup>[4]</sup>。PPAR $\beta/\delta$  的特异性配体发现最少,目前以 GW501516 较为肯定。另外一些配体则显示出通用的激动作用,如 GW2331、TZD18 以及非甾体抗炎药吲哚美辛、非诺洛芬和布洛芬是 PPAR $\alpha$  和  $\gamma$  的双重激动剂,而苯扎贝特和 L2796449 则对 3 种亚型均有作用。

### 3 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 及其激动剂的心血管保护作用

以往认为,PPAR $\alpha$  及其激动剂的生理作用主要是纠正脂代谢障碍; PPAR $\gamma$  及其激动剂的生物学功能主要为改善糖代谢异常。近年研究表明,二者还具有更为广泛的心血管保护作用,通过改善胰岛素抵抗(IR)、纠正脂质代谢紊乱、逆转心肌肥厚、抑制 VSMCs 和内皮细胞的增殖与迁移,从而改善心血管的病理性重构,并具有降压效应。因此,PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  及其激动剂可能在代谢综合征及其并发的心血管损害中发挥重要的负性调控作用。