

- [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1998, 61(6): 339-345.
- [9] Zhang MJ, Gu YX, Ran L, et al. Multi-PCR identification and virulence genes detection of *Campylobacter jejuni* isolated from China [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2007, 28(4): 377-380.
- [10] Al-Shaikh SA, Senok AC, Ismaeel AY, et al. Invasive capabilities of *Campylobacter jejuni* strains isolated in Bahrain: molecular and phenotypic characterization [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2007, 54(2): 139-150.
- [11] Nachamkin I, Allos BM. Ho T *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11(3): 555-567.
- [12] Yang ZQ, Jiao XA, Zhou XH, et al. Isolation and molecular characterization of *Vibrio parahaemolyticus* from fresh, low-temperature preserved, dried, and salted seafood products in two coastal areas of eastern China [J]. *Int J Food Microbiol*, 2008, 125(3): 279-285.
- [13] 黎薇, 方伟, 柯昌文, 等. 广东省 2003~2008 年副溶血性弧菌血清分型研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2009, 4(7): 485-488.
- [14] 王国玲, 奕玉明, 陆家海, 等. 副溶血弧菌检测方法的研究进展 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(6): 1574-1576.
- [15] 严睿, 朱凤才. 志贺菌分子生物学检测技术研究进展 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2008, 3(6): 464-470.
- [16] Li Y, Liu D, Cao B, et al. Development of a serotype-specific DNA microarray for identification of some *Shigella* and pathogenic *Escherichia coli* strains [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(12): 4376-4383.
- [17] Ward RL. Rotavirus vaccines: how they work or don't work [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10: e5.
- [18] Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, et al. Epidemiology of rotavirus subgroups and serotypes in Belem, Brazil: a three-year study [J]. *Ann Inst Pasteur Virol*, 1988, 139(1): 89-99.
- [19] Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(2): 304-306.
- [20] Hung T, Chen GM, Wang CG, et al. Rotavirus-like agent in adult non-bacterial diarrhoea in China [J]. *Lancet*, 1983, 2(8358): 1078-1079.
- [21] Fischer TK, Gentsch JR. Rotavirus typing methods and algorithms [J]. *Rev Med Virol*, 2004, 14(2): 71-82.
- [22] 易彬程, 李东力. 诺瓦克病毒流行病学研究概况与防治对策 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2008, 12(5): 473-475.
- [23] 李晖, 莫艳玲, 柯昌文, 等. 2005~2008 年广东省诺如病毒胃肠炎暴发的分子流行病学特征 [J]. *病毒学报*, 2010, 26(3): 202-207.
- [24] 何金林. 诺如病毒检验进程 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(2): 453-455.
- [25] Goodgame R. Norovirus gastroenteritis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, 8(5): 401-408.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-09-12)

· 综 述 ·

低潮气量机械通气在呼吸机相关性肺损伤中的应用进展

刘冠锦 综述, 林高翔[△] 审校

(桂林医学院附属医院麻醉科, 广西桂林 541001)

关键词: 通气机, 机械; 潮气量; 间歇正压通气; 呼吸机相关性肺损伤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)34-3513-03

机械通气用于急症患者的呼吸支持治疗和外科手术患者的全麻通气支持已经几十年, 尽管它提供了一种救命的手段, 但同时还可导致一系列并发症, 其中呼吸机相关性肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI) 是机械通气最严重的并发症之一, 其发生率在机械通气患者中高达 15%。低潮气量机械通气作为一种保护性通气策略用于急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 及急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的治疗, 使得用于肺健康患者的机械通气潮气量也逐步减少, 但对于肺健康患者 VILI 的研究结果却不尽相同。什么样的通气策略可以真正“保护”健康肺仍然没有定论。近年来低潮气量机械通气在预防 VILI 中的应用成为研究热点, 下面就其应用进展进行综述。

1 VILI 的概念

VILI 是指机械通气损伤正常肺组织或使已损伤的肺组织损伤加重, 引起肺组织的生物学损伤, 即肺部炎症反应上调, 中性粒细胞浸润, 支气管肺泡腔灌洗液中炎症介质增加。其概念

已经从单纯的气压伤发展为气压伤、容积伤、剪切伤、生物伤 4 种类型。近年来研究显示牵拉、扩张等机械应力的刺激, 通过炎性细胞因子和炎症介质的作用, 使肺损伤发生和发展, 即生物伤, 是 VILI 重要的机制^[1-2]。

VILI 早期表现为富含蛋白质渗出液淹没肺间质和肺泡, 同时有红细胞渗出, 逐渐衍变为肺毛细血管通透性增高性肺水肿, 引起肺通气和换气功能不全的一系列病理、生理改变。广泛的病理损害使气道陷闭, 导致炎性细胞因子释放^[3]。大量炎症介质释放入肺并进入血液循环, 促进和加重全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭^[4]。其中中性粒细胞、肺泡巨噬细胞和肺泡上皮细胞发挥了重要作用。肺泡上皮受到机械牵拉后可释放多种炎性细胞因子, 如 MIP-1 α 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-8 等, 使中性粒细胞和巨噬细胞在肺内大量募集活化。活化后不但产生大量弹力酶和胶原酶, 还可释放大量的活性氧, 这些物质可直接或间接破坏肺泡上皮和血管内皮细胞, 引起肺组织损伤^[5]。另外, 机械通气时对肺泡表面活性物质的数量和质量均

[△] 通讯作者, Tel: 13517530512; E-mail: lingx2810257@126.com.

有影响,尤其是高潮气量和高气道压通气,也是引起 VILI 的原因之一。

2 低潮气量机械通气概念

低潮气量(6~8 mL/kg PBW)通气是相对于常规潮气量通气(5~12 mL/kg PBW)而言的。研究表明低潮气量机械通气有肺保护作用,对 ALI 犬进行潮气量为 6 mL/kg 的机械通气,可避免因高潮气量机械通气导致的严重肺组织损伤^[6]。传统潮气量机械通气可造成正常肺组织不以炎症为主的实质性损伤^[7]。

3 在 ALI/ARDS 患者中的 VILI

在过去的几十年里,应用于临床的潮气量逐步降低,已经从 12~15 mL/kg 减到少于 9 mL/kg。2000 年对 ARDS 治疗的临床研究有了开创性的进展,提出了采用低潮气量的通气策略并允许 PaCO₂ 有一定程度的升高,同时给予一定水平的呼气末正压(positive expiratory end pressure, PEEP)改善肺顺应性和氧合功能。作为一种肺保护策略,可以改善 ARDS 患者的呼吸支持时间和死亡率^[8],明显优于传统高潮气量和高 PEEP 的治疗策略,且对减轻或防止 VILI 的发生、发展可能起到一定作用。此外,普遍持有的观点:气道平台压在 30~35 cm H₂O 是安全的^[9]。越来越多的研究证实了保护性通气策略的功效:低潮气量通气可降低脓毒性休克诱发的 ALI 发生,使其在感染性休克治疗中的作用得到了肯定^[10]; Nathens 等^[11]在对 500 多例 ALI 患者进行的大型临床研究中也提出应用保护性通气策略作为对 ALI 患者的治疗准则;类似的观点也在 Malhotra^[12]对 ARDS 患者的研究中有体现。自此低潮气量成为 ALI/ARDS 患者机械通气的指导准则,被大力推广于临床并逐渐被世界各地的医师所接受^[13]。随着对保护性通气策略进一步的研究和发展,有学者根据专家意见,提出对有肺损伤的患者使用潮气量为 6 mL/kg、平台压大于 15~20 cm H₂O、PEEP>5 cm H₂O 的通气策略^[14]。更有学者提出在 ARDS 的高危人群,如老年人,使用低潮气量机械通气有预防 VILI 作用的推断^[15]。

4 在无 ALI/ARDS 患者中的 VILI

保护性通气策略在 ALI/ARDS 中的疗效导致临床用于肺健康手术患者的潮气量也在逐步降低。目前,究竟能否将这种通气模式直接用于肺健康患者,又能否减轻或防止 VILI 的发生、发展已成为研究热点。传统的正压机械通气中,成人各参数一般设置为潮气量 8~10 mL/kg,呼吸频率 10~15 次/分,吸呼比 1:1.5~2.5,以维持接近正常的 PaO₂ 和 PaCO₂。Schultz 等^[14]根据专家意见和现有的证据,进行了系统的分析和综述,提出对肺健康患者使用潮气量:<10 mL/kg、平台压:>15~20 cm H₂O、PEEP>5 cm H₂O 的通气策略。

近年来对健康肺机械通气策略的研究得出的结果不尽相同。部分学者证实机械通气不当会使炎症介质水平提高,增加罹患 VILI 风险,尤其是在高潮气量长时间通气患者,即高潮气量和低或为 0 cm H₂O PEEP 导致了更大的局部和全身炎症反应。Tremblay 等^[16]以鼠为研究对象建立模型,证实高潮气量联合为 0 cm H₂O PEEP 通气可增加原位炎症反应。Zupancich 等^[17]在心脏手术患者的研究表明机械通气 6 h 后高潮气量联合低 PEEP 组的 IL-6 及 IL-8 水平显著高于低潮气量联合高 PEEP 组,证实机械通气可能是一个能够影响术后炎症反应的辅助因子;Pelosi 和 Negri^[17]则总结了近年的实验和临床资料,表明在肺健康患者使用潮气量 7~12 mL/kg 联合为 0 cm H₂O PEEP 进行机械通气,可能会导致无主要炎症反应的内皮、细胞外基质及周边气道损伤,其机制与肺局部区域过度

膨胀,与气道关闭有关的低肺容积和表面活性物质失活有关;Gajic 等^[18]对 4 个 ICU 中心所进行的回顾性群组研究中发现,约 24% 的非 ALI 患者在机械通气大于或等于 48 h 后,发展为 ALI,高潮气量为 ALI 的危险因素,而低潮气量通气对非 ALI 患者有利;对长时间择期手术患者凝血因子和纤溶蛋白的测定证实潮气量较高的机械通气还可促进凝血功能的变化^[19]。一定水平的 PEEP 能够避免肺泡萎陷,并且能够重新扩张萎陷的肺泡,可预防全麻手术患者肺不张,还可以防止单纯行外科手术而没有肺损伤患者的肺泡聚集。全麻期间维持低潮气量通气加以适当的 PEEP 能够保持肺泡开放,避免肺泡反复扩张和萎陷,对于肺泡表面活性物质的生成和活性有促进作用,且在很大程度上可以防止促凝血的变化^[17]。Wolthuis 等^[20]对通气 5 h 以上患者的研究推断:低潮气量联合 10 cm H₂O PEEP 可以限制未损伤机械通气患者的肺部炎症;Michelet 等^[21]证实低潮气量联合一定水平 PEEP 可降低食管癌患者术后全身炎症反应,改善肺功能,缩短带管时间,提示对患者预后有一定改善作用,类似的结论也出现在 Choi 等^[19]的研究中。

然而,这种貌似成为共识的说法实际上存在很大的争议。对短期机械通气患者的研究已经发现其炎症介质的释放无明显差别。Wrigge 等^[22]对未损伤肺患者进行短时间机械通气,证实保护性机械通气策略与高潮气量通气的炎性细胞因子表达水平无差别。而在另一项研究中还证明了通气模式的设置不影响在大手术后 3 h 的炎症反应^[23]。对体外循环心脏手术的研究表明,除了某一时间点 TNF-α 水平在高潮气量组有所升高外,其余炎性细胞因子在低潮气量组与高潮气量组均无差别,即未损伤肺患者使用较低的潮气量对系统或肺部炎症反应无影响或影响轻微,故 Wrigge 等^[24]并不赞成将其用于心脏手术患者。同样, Koner 等^[25]也证明了保护性机械通气无法防止体外循环手术对肺的不利影响,且对炎性细胞因子水平升高、术后肺功能及住院时间的长短等没有影响。

现有的临床研究都很难排除手术对机体的影响,而高水平炎症反应与手术持续时间和总失血量密切相关。有学者以猪为模型,独创性的研究正常生理变量下最小手术刺激和 8 h 机械通气的影响,提出使用于 ARDS 患者的通气策略可能不适合未损伤肺患者。实验中相比高潮气量低 PEEP 而言,低潮气量高 PEEP 的炎症介质水平增加了 6 倍之多^[26]。因其增加气道压力增加了肺的炎症反应,而且这些炎性细胞因子的增加是在没有全身改变的情况下肺实质中炎症的直接结果。这可能是由于过度伸张直接刺激肺上皮细胞,使转录因子产生上调,如 IL-8^[27]。在肺部(即肺泡巨噬细胞)的其他细胞成分,可能有助于产生这一急性炎症反应。相同的结论还出现在 Chu 等^[28]的研究中,他证实过度伸张舒展的肺上皮细胞导致炎性细胞因子的生成增加,因此加重了对正常肺组织的损伤。但是毕竟动物实验存在局限性,仍需要大量临床研究来验证这一观点。

5 展 望

目前任何的研究都无法分辨单个炎性细胞因子的增加是在某一时间点的突然增加,还是在整个通气过程中连续不断增加,这需要更多的机制方面的研究给予证实。究竟什么样的机械通气策略能够“保护”正常人肺功能?这一问题仍然没有得到确切的答复。ARDS 患者肺和未损伤肺有着巨大的肺生理学差异,使用于 ARDS 患者的所谓的保护性通气策略未必适合未损伤肺患者。因此,对于阐明对未损伤肺的最佳通气策略,改善其术后康复和发病率,进行大范围的人类临床试验与分析仍然非常有必要。且需要更多的研究,以确定不同 PEEP 的影响,这将

对确定一个临界肺损伤发生的 PEEP 水平很有价值。

参考文献:

- [1] Manicone AM. Role of the pulmonary epithelium and inflammatory signals in acute lung injury[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5(1): 63-75.
- [2] Dolinay T, Wu W, Kaminski N, et al. Mitogen-activated protein kinases regulate susceptibility to ventilator-induced lung injury[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1601.
- [3] D'Angelo E, Koutsoukou A, Della Valle P, et al. Cytokine release, small airway injury, and parenchymal damage during mechanical ventilation in normal open-chest rats [J]. *Appl Physiol*, 2008, 104(1): 41-49.
- [4] 丁宁, 许立新, 郑彬, 等. 体外培养大鼠肺泡巨噬细胞周期性牵拉模型的建立及其炎性介质的变化[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2008, 14(1): 20-23.
- [5] Slutsky AS, Imai Y. Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implication for practice and for clinical trials[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(8): 1218-1221.
- [6] 赖添顺, 郭振辉, 白涛, 等. 不同潮气量联合呼气末正压机械通气对急性肺损伤犬肺的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(1): 43-47.
- [7] Pelosi P, Negrini D. Extracellular matrix and mechanical ventilation in healthy lungs: back to baro/volutrauma[J]. *Curr Op in Crit Care*, 2008, 14(1): 16-21.
- [8] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [9] Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(10): 1241-1245.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 296-327.
- [11] Nathens AB, Johnson JL, Minei JP, et al. Guidelines for mechanical ventilation of the trauma patient [J]. *Trauma*, 2005, 59(3): 764-769.
- [12] Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Eng J Med*, 2007(35): 1113-1120.
- [13] Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(2): 170-177.
- [14] Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, et al. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(6): 1226-1231.
- [15] 纪瑞华, 石学银. 小潮气量通气在急性呼吸窘迫综合征治疗中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(4): 361-362.
- [16] Tremblay LN, Miatto D, Hamid Q, et al. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(8): 1693-1700.
- [17] Zupancich E, Paparella D, Turani F, et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(2): 378-383.
- [18] 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.
- [19] Choi GC, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(4): 689-695.
- [20] Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 46-54.
- [21] Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(5): 911-919.
- [22] Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(6): 1413-1417.
- [23] Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(3): 775-781.
- [24] Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(10): 1379-1387.
- [25] Koner O, Celebi S, Balci H, et al. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(4): 620-626.
- [26] Hong CM, Xu DZ, Lu Q, et al. Low tidal volume and high positive end-expiratory pressure mechanical ventilation results in increased inflammation and ventilator-associated lung injury in normal lungs[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(6): 1652-1660.
- [27] Lang CJ, Barnett EK, Doyle IR. Stretch and CO₂ modulate the inflammatory response of alveolar macrophages through independent changes in metabolic activity[J]. *Cytokine*, 2006, 33(6): 346-351.
- [28] Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low-and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 168-174.