

ARDS

急性呼吸窘迫综合征

主编 / 毛宝龄 钱桂生 陈正堂



人民卫生出版社

急性呼吸窘迫综合征

主 编 毛宝龄 钱桂生 陈正堂
副主编 徐剑铖 孙耕耘

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

急性呼吸窘迫综合征/毛宝龄等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2002
ISBN 7-117-05120-5

I. 急… II. 毛… III. 急性病: 呼吸困难综合征
IV. R563.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 065946 号

急性呼吸窘迫综合征

主 编: 毛宝龄 钱桂生 陈正堂
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
印 刷: 三河市潮河印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 16.75
字 数: 374 千字
版 次: 2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-05120-5/R·5121
定 价: 24.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编者

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|---------------------|
| 毛宝龄 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 王建春 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 叶明福 | 第三军医大学新桥医院病理科 |
| 田玉恒 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 孙广运 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 孙耕耘 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 吴国明 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 宋 勇 | 南京军区总医院呼吸内科 |
| 张 青 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 李 琦 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 李胜亮 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 杨天德 | 第三军医大学新桥医院麻醉科 |
| 杨晓静 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 肖 燕 | 第三军医大学大坪医院呼吸内科 |
| 肖贞良 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 邹利光 | 第三军医大学新桥医院放射诊断科 |
| 陈正堂 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 金敬顺 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 徐剑铖 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 钱桂生 | 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所 |
| 高旭滨 | 第三军医大学病理生理学教研室 |
| 崔社怀 | 第三军医大学大坪医院呼吸内科 |
| 戚跃勇 | 第三军医大学新桥医院放射诊断科 |

序

1967年“成人呼吸窘迫综合征”被首次命名以来，已经历了35年的时间。由于大量的基础实验和临床研究，对严重危害患者健康疾病的认识，无论是发病机理、诊断治疗诸方面均有极显著的改变。甚至连疾病的名称已经由“成人呼吸窘迫综合征”更名为“急性呼吸窘迫综合征”（简称仍为ARDS）。而且对ARDS的研究已经扩展到对损伤、炎症和修复等重要的病理生理机制方面，在科研思路就不单是从直接的缺氧，组织损伤，并且融会了如细胞因子，化学趋化因子的活化或释放，失平衡和重新均衡等，近期更深入到信息传导和基因转录等机制。因之在诊断与治疗学上也较30年前有了长足的进步，除了氧气治疗、机械通气的普及和提高以外，像药物、免疫、甚至基因治疗等都出现了喜人的苗头。

我国呼吸界早在1982年和1988年两次召开了全国性ARDS专题学术会议，交流国内有关成就和认识。到1990年，以毛宝龄教授为首的专家在人民军医出版社编著出版了“成人呼吸窘迫综合征”一书，是国内关于ARDS最早的专著。此后十多年来，毛教授和第三军医大学呼吸病研究中心的研究人员一直锲而不舍地克服各种困难，针对这一严重疾患，进行从发病机制到临床诊治的研究工作，积累了大量经验，在国内一直处于领先地位。现在，他们把这二十年来的经验汇集编撰成书，全面、系统、详尽地介绍了ARDS。从基础理论、病理生理、病理改变、临床表现、诊断、治疗到动物模型制作和标本采集，计四篇十一章，内容详尽实用，且能涵盖国际国内新的技术和进展。我有幸先睹此书，深感无论对从事本病的研究工作者，或是呼吸专业、重症监护工作人员读来都会大获裨益。是一本有用的参考书籍，特向广大同道推荐。同时也为此书的问世向毛宝龄教授和他的同事们表示祝贺，并衷心感谢他们的辛勤劳动，预祝他们与时俱进，在未来的工作中取得更大的成就。

中国医学科学院北京协和医院呼吸科 朱元珩

2002年9月

前 言

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 被公认已 30 余年, 由于其多继发于严重创伤、感染、休克、溺水、中毒、大手术等, 病人常分散于内、外、儿、传染等各科, 故平时并不少见; 战争期间因引发 ARDS 的因素增多, 病例明显增加。早在第一、二次世界大战、朝鲜和越南战争期间, 对本征的临床表现即有所报道; ARDS 的命名是直到越战后期的 1967 年才被提出。由于其临床表现多样, 发病急骤, 病死率高达 60% 而居高不下, 因而引起各国学者重视。30 多年来, 国内外对其进行了大量动物实验和临床研究, 并取得较大进展, 临床早期诊断和治疗也积累了不少方法和经验。我国于 1977 年号召对 ARDS 进行研究, 并先后于 1982、1988、1997 和 1999 年四次召开 ARDS 专题研讨会, 引起医学界广泛的关注, 达到了既促进临床对本征诊治工作的重视, 又促进对其发病机理等深入地研究, 达到了为早日降低其病死率而努力的目的。

然而, ARDS 发病机理错综复杂, 迄今尚未充分阐明, 而且多数病例常于发病三天内死亡。因此, ARDS 至今仍是临床最棘手的问题之一。在临床方面, 需要认真总结和不断寻找其早期诊断和有效治疗的方法; 在基础研究方面, 更亟待深入探讨其发病机理和病程演变规律, 并进而用以指导临床研究。所有这一切, 成为我们编写本书的动机。

由于 ARDS 在战争年代明显增多, 作为全军呼吸内科专科中心和研究所, 我们自 1979 年以来将 ARDS 列入重点研究课题, 先后获得了包括军队和国家自然科学基金重点项目在内的一大批科研课题, 对其病因、发病机理、病理生理、病理、临床、肺部 X 线表现、诊断、治疗和预防等进行了系统的动物实验和临床研究工作。现组织参加过 ARDS 研究工作者, 在吸收国内外已取得的经验的基础上, 结合各自积累的临床和实验室工作经验, 编写本书。力求理论结合实际, 既要写出在该项研究工作中的经验和体会, 又要尽可能将国内外研究现状、进展及先进理论和前沿动态写出来。

非常荣幸地邀请朱元珏教授为本书作序, 表示衷心感谢!

由于本书系由多位作者分别撰写完成, 因此在文字风格方面殊难完全保持一致。又因编者水平所限, 书中难免存在缺点、错误, 务望读者批评指正。

编 者

2002 年 5 月

目 录

第一篇 概论	1
第二篇 ARDS 的基础理论	25
第一章 流行病学	25
第二章 病因学	31
第三章 发病机制	40
第一节 SIRS/CARS 与 ARDS	40
第二节 ARDS 的细胞学基础	46
第三节 炎症介质与 ARDS	62
第四节 表面活性物质与 ARDS	112
第五节 信号转导与 ARDS	120
第六节 细胞凋亡与急性肺损伤	131
第四章 病理生理机制	141
第一节 ARDS 肺水肿发生机制	141
第二节 缺氧机制	150
第五章 病理改变	164
第三篇 ARDS 的临床	171
第六章 临床表现	171
第七章 实验室检查	174
第一节 一般检查	174
第二节 动脉血气分析	175
第三节 影像学检查	186
第四节 病理检查	194
第八章 诊断与鉴别诊断	196
第一节 诊断标准	196
第二节 病情评分	198
第三节 鉴别诊断	202
第九章 治疗	205
第一节 原发病治疗	205
第二节 机械通气	207
第三节 液体通气	219

第四节	药物治疗·····	223
第五节	免疫治疗·····	227
第六节	预防与预后·····	228
第四篇	实验技术·····	231
第十章	动物模型制作·····	231
第一节	油酸模型·····	231
第二节	骨髓模型·····	232
第三节	内毒素模型·····	234
第四节	脓毒症模型·····	236
第五节	两次打击模型·····	237
第十一章	标本采集·····	242
第一节	血液标本的采集·····	242
第二节	组织标本的采集·····	244
第三节	细胞分离与培养技术·····	248

第一篇 概 论

一、急性呼吸窘迫综合征命名、定义及病因

自1967年DC. Ashbough报道成人急性呼吸窘迫 (acute respiratory distress in adult) 以来, 为了和新生儿或婴儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, IRDS; infantile respiratory distress syndrome, IRDS) 相区别, 被命名为成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS)。该报道12例疾病的特征: 起病急、病情危重、呼吸窘迫、发病前肺部虽然正常, 发病后却出现难以纠正的低氧血症, X线胸片显示广泛性浸润阴影, 常规治疗方法很难收效, 12例中7例死亡。但12例中1例为儿童, 故使用“成人 (adult)”一词似欠妥当, 1994年采用急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 以取代成人呼吸窘迫综合征。ARDS是由多种原发疾病的发展过程中继发的, 以呼吸窘迫和低氧血症为特征的一种急性进行性呼吸困难, 不同于心源性肺水肿所引起的呼吸困难, 采用常规的吸氧治疗难以纠正其低氧血症, 为临床上常见的危重症之一, 死亡率很高, 是目前医学界研究一个热点。现仅就ARDS的基础与临床概述之。

(一) 命名

早在第一次世界大战期间, W. Pasteur (1914) 描述士兵因胸部受伤而发生大面积肺不张 (massive collapse of lung) 时, 当时命名为肺挫伤 (pulmonary contusion)。F. Moutier (1918) 曾报道因头部枪伤而引发肺水肿。第二次世界大战期间, TH. Burford 等 (1945) 因胸、腹部伤而发生湿肺 (wet lung)。LA. Brewer 等 (1946) 认为其间罹难湿肺者约有100万人, 严重创伤者常伴发休克, 死亡率很高; 并报道战伤患者出现呼吸道分泌物增多, 因而命名湿肺综合征 (wet lung syndrome)。1948年 VH. Moon 首次描述创伤、烧伤、脓毒症和大手术后出现急性呼吸窘迫。MC. Flick (1994) 对122例战士因创伤、烧伤、感染、急腹症等尸检的病理解剖进行了复查, 以目前的诊断标准, 均应划为ARDS范畴。朝鲜战争期间对非胸部创伤并发肺水肿已有记载。越南战争期间进一步受到重视。这些非胸部战伤的数百名危重病人, 经输液复苏的同时, 并乘直升机运至战地医院, 却常发生休克肺 (shock lung), 当时称为 Da Nang 肺 (Da Nang lung)。

引起ARDS的原发病多达100余种, 有些疾病虽然与呼吸系统无关, 却也出现呼吸窘迫等症状, 因而导致命名上的混乱。半个多世纪以来, 出现30多个ARDS的同义词 (Synonym) 见表1-1。由于命名上的混乱, 影响各国之间对ARDS的共识。因ARDS

的病因复杂和缺乏统一的定义,以往各国之间 ARDS 发病率的差异非常悬殊,如美国每年发病率为 6/万,英国为 0.5/万。

表 1-1 ARDS 的同义词

急性肺泡衰竭	acute alveolar failure
急性肺损伤	acute lung injury
成人急性呼吸衰竭	acute respiratory distress in adult
急性呼吸窘迫综合征	acute respiratory distress syndrome
成人呼吸窘迫综合征	adult respiratory distress syndrome
冲击波肺	blast lung
支气管肺构造不良	bronchopulmonary dysplasia
毛细血管渗漏综合征	capillary leak syndrome
充血性肺不张	congestive atelectasis
Da Nang 肺	Da Nang lung
脂肪栓塞	fat embolism
出血性肺不张	hemorrhagic atelectasis
出血性肺综合征	hemorrhagic lung syndrome
低氧性过度通气	hypoxic hyperventilation
大面积肺不张	massive collapse of lung
微栓塞综合征	microembolism syndrome
非静水压心源性肺水肿	nonhydrostatic cardiogenic pulmonary edema
灌注后肺	post perfusion lung
输血后肺	post transfusion lung
创伤后肺不张	post traumatic atelectasis
创伤后大面积肺萎陷	post traumatic massive pulmonary collapse
创伤后肺衰竭	post traumatic pulmonary insufficiency
进行性肺实变	progressive pulmonary consolidation
进行性呼吸窘迫	progressive respiratory distress
肺挫伤	pulmonary contusion
肺水肿	pulmonary edema
肺透明膜病	pulmonary hyaline membrane disease
肺微栓塞	pulmonary microembolism
泵肺	pump lung
呼吸衰竭综合征	respiratory insufficiency syndrome
呼吸机肺	respirator lung
休克肺	shock lung
硬肺综合征	stiff lung syndrome
移植肺	transplant lung
创伤性湿肺	traumatic wet lung
湿肺	wet lung
湿肺综合征	wet lung syndrome
白肺综合征	white lung syndrome

(二) 定义

1. ARDS 的定义 目前各国间亟待澄清 ARDS 的定义, 为此, 1991~1992 年美国胸科医师学会 (ACCP) 和危重病学会 (SCCM) 召开了“脓毒症及器官衰竭”研讨会。1992 年美欧急性呼吸窘迫综合征联合委员会 (AECC) 举行一系列学术研讨会。目前认为 ARDS 的同义词虽然很多, 但最具有代表性的还是急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 和 ARDS。过去一直认为 ALI 就是 ARDS, 从概念上理解, 两者并无重大的差异; 一些学者认为两者的病因有所不同, ALI 是由直接原因如吸入胃内容物、肺炎、烟雾吸入、肺挫伤、溺水和药物过量等因素所致; ARDS 为脓毒症、创伤、胰腺炎、大量输血、DIC 等间接的因素有关。后者与全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 密切相关。其实, ALI 发展到 ARDS 的时间短促, 两者难以从病因中截然区分。从 1992 年 AECC 推荐 ALI 和 ARDS 的诊断标准中, 诊断 ALI 的氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 300\text{mmHg}$, ARDS 则为 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ 。说明 ALI 贯穿该病的全过程, 只有重症 ALI 患者才发生 ARDS, 表明 ARDS 已发展到最严重阶段。

ARDS 是肺部炎症和通透性增加的综合征, 发病机制错综复杂, 故对其定义纯属临床现象的归纳。1981 年 TL. Petty 等简要地概述 ARDS 的定义: 患者发病前无肺部疾患, 有突发危重病史, 常有多器官侵犯, 呼吸急促而费力, 虽伴有气体交换异常和肺顺应性降低, 但并无心源性肺水肿; 排除亚急性或慢性肺疾病所引起的各种呼吸衰竭和原发性左心衰竭。

亦有人将其现象概括地归纳为 ARDS 的定义: ARDS 为不同病因引起广泛性肺泡毛细血管膜损伤, 发病前肺脏多为正常, 创伤后经数小时至数天的潜伏期, 其间呼吸系统多无或仅有轻微的受累; 潜伏期后出现严重的呼吸困难, 低氧血症和广泛性肺浸润, 急性呼吸衰竭呈进行性加剧, 以致死亡。

1982、1988、1997 和 1999 年我国分别召开 ARDS 研讨会。1999 年研讨会修订了 ARDS 的诊断标准为:

(1) 定义: ALI/ARDS 由心源性以外的各种肺内外致病因素导致的急性、进行性缺氧性呼吸衰竭。ALI 和 ARDS 具有性质相同但程度不同的病理生理改变, 严重的 ALI 或 ALI 的最终严重阶段被定义为 ARDS。ALI/ARDS 主要病理特征为由肺微血管通透性增高而导致的肺泡渗出液中富含蛋白质的肺水肿及透明膜形成, 并伴有肺间质纤维化。由中性粒细胞为主介导的肺脏局部炎症反应是形成肺毛细血管通透性增高性肺水肿的病理基础。病理生理改变以肺顺应性降低, 肺内分流增加及通气/血流比值失衡为主。临床表现为顽固性低氧血症、呼吸频数和呼吸窘迫, 胸部 X 线显示双肺弥漫性浸润影, 后期多并发多器官功能衰竭。

(2) ALI/ARDS 的高危因素: ①直接肺损伤因素: 严重肺感染, 胃内容物吸入, 肺挫伤, 吸入有毒气体, 淹溺, 氧中毒等; ②间接肺损伤因素: 脓毒症 (sepsis), 严重的非胸部创伤, 重症胰腺炎, 大量输血, 体外循环, DIC 等。

(3) ALI/ARDS 的诊断标准: ①有发病的高危因素; ②急性起病, 呼吸频数和/或

呼吸窘迫；③低氧血症：ALI 时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ ，ARDS 时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ ；④胸部 X 线检查两肺浸润阴影；⑤肺毛细血管楔压（PCWP） $\leq 18\text{mmHg}$ 或临床上能除外心源性肺水肿。

凡符合以上五项可诊断 ALI 或 ARDS。

2. SIRS 系机体对不同的严重损伤所产生的全身性炎症反应，包括：①由细菌引起的全身感染；②非感染性病因如严重创伤、休克、烧伤、组织缺血和再灌注损伤、急性胰腺炎、药物热等。目前认为，临床应用 SIRS 以取代脓毒性综合征（Sepsis syndrome）。

3. MODS 急性疾病时，机体的器官不能维持其自身功能，必须依赖临床干预才能维持机体内环境的稳定。MODS 分原发性和继发性。①原发性 MODS 是某种因素对机体直接打击（insult）的结果，伴有大面积的组织破坏和较长时间的低血压，故早期即出现。原发性 MODS 在发病过程中，全身炎症反应的表现不如继发性 MODS 明显。②继发性 MODS 并非由原始创伤本身直接所引起，而是全身炎症反应失控的结果，并可导致多器官功能障碍，病程进展较为隐袭。由于继发性 MODS 与原始创伤之间存在着间歇期，故容易并发感染。

4. 细菌感染（infection）细菌入侵机体正常组织，但不伴发全身炎症反应。

5. 菌血症（bacteremia）血中有细菌存在。

6. 脓毒症（sepsis）机体对感染所产生的炎症反应；或由感染引起的 SIRS。

7. 严重脓毒症（severe sepsis）脓毒症伴有器官功能障碍、组织灌注不足或低血压等。灌注不足可引起乳酸酸中毒、少尿、或急性意识障碍等。

8. 低血压（hypotension）在此指由严重感染引起的低血压。收缩压 $< 90\text{mmHg}$ ，或较原血压水平低 40mmHg ，并排除其它原因引起的低血压。

9. 脓毒性休克（septic shock）为全身性严重感染的一种类型，虽然进行了充分的扩容复苏治疗，仍呈现持续性低血压并伴有组织灌注不良，即使应用血管活性药物或正性肌力药物，低血压被缓解，但低灌注或器官功能障碍仍持续存在，病人仍处于感染性休克状态。

此外，脓毒血症（septicemia）和脓毒症综合征（sepsis syndrome）因泛指血源性感染和各种严重炎症感染，容易引起概念上的混淆，建议不再继续使用。

（三）病因

ARDS 病因复杂，有 100 多种疾病可并发 ARDS。1981 年 TL. Petty 历时 5 年，按顺序对 100 例 ARDS 病人计 57 种病因进行观察，其中以脓毒症、休克、和创伤等 3 种病因的并发率最高（表 1-2），预后最差。AA. Fowler（1983）回顾性对 ARDS 病人 936 例进行分析，以脓毒症、烧伤、骨折、体外循环、肺炎伴呼吸衰竭、误吸、弥漫性血管内凝血（DIC）和输血过量等 8 种为常见的致病因素。1991 年 ACCP 和 SCCM 强调炎症（感染性或非感染性）在 ARDS 发病中的重要性。1992 年 AECC 将 ARDS 的病因归纳为直接原因和间接原因两大类。前者如肺挫伤、误吸和淹溺、严重肺部感染、吸入有毒气体等；后者包括 SIRS、严重创伤、休克、大量输血或输液、药物过量、急性胰腺炎、体外循环、肠粘膜屏障衰竭及细菌移位等。

表 1-2 ARDS 发病因素 100 例顺序观察

发病因素	单一病因	多发病因	总计 (%)
常见病因	23 例	66 例	
脓毒症	9	16	25
休克	2	22	24
创伤	2	21	23
液体超荷	2	19	21
误吸	2	13	15
病毒性肺炎	6	4	10
DIC		8	8
脂肪栓塞		7	7
不常见病因	7 例	4 例	
药物过敏	2		
溺水	2		
肺栓塞或多栓塞		2	
空气栓塞	1	2	
胰腺炎	1		
毒气吸入	1		

AECC 将 ALI 的病因归纳为直接原因和间接原因两大类：

1. 直接损伤

(1) 肺或胸部挫伤：肺挫伤后即刻的病理变化为微肺不张和肺出血，是引起 ALI 的一个重要原因（约 18%）。挫伤 36 小时内引起肺功能失常的主要因素为肺间质和肺泡水肿及弥散功能障碍，特别是分流的增加，最终导致低氧血症。

(2) 误吸和淹溺：误吸是引起 ALI 最常见原因之一。凡有明显误吸史者，10% ~ 34% 发生 ALI。吸入胃内容物（ $\text{pH} < 2.5$ ）更易引 ALI（34%）。90% 淹溺患者是由于吸入液体对肺泡的损害，10% 患者因喉痉挛窒息所致。如吸入盐水，可将表面活性物质冲洗出；如吸入普通水，则可破坏表面活性物质，因渗透压的改变，可直接损伤肺泡。

(3) 严重肺部感染：弥漫性肺部感染是 ALI 的重要原因。严重肺细菌或病毒感染，是引起 ALI 常见单一的原因。根据美国人工肺中心研究资料，741 例 ALI 患者中，由细菌、病毒或吸入性肺炎引起者达 35%， G^- 菌感染最为多见（58%）。粟粒性结核引起 ALI 者也屡见报道。真菌、肺囊虫、立克次体、钩端螺旋体感染等均可引起 ALI。

(4) 吸入有毒气体：实验证明，吸入 100% 氧数日至数周后，肺泡上皮及肺毛细血管内皮出现损伤及肺水肿。吸入高压氧时，体内产生氧自由基（oxygen radicals、OR）和 H_2O_2 的量增多，也可引起 ALI。氧疗时，吸氧浓度低于 50% 较为安全。吸入工业有毒气体如 NO_2 、 SO_2 、 NH_3 、氯气和光气等，可以引起 ALI。国内报道急性氨中毒 12 例，8 例出现急性肺水肿，4 例发展为呼吸衰竭，经气管切开等治疗后痊愈，4 例死亡。

2. 间接损伤

(1) 全身炎症反应综合征：炎症反应是机体最重要的抗损伤反应之一，但炎症必

须限制在一定强度和范围之内,过度的炎症反应会给机体带来严重的损伤。在一些急性炎症如休克、败血症、缺血再灌注损伤等发病机理过程中,血管内皮细胞和 PMN 受到强烈的刺激而被广泛地激活,粘附、聚集,堵塞微血管;并释放细胞因子和炎症介质,导致血管内皮细胞及其它组织细胞的广泛性损伤。各种严重的胸外创伤均可引起机体过度炎症反应,导致器官损伤,发生 MODS。如能阻断血管内皮细胞与 PMN 的粘附,将成为抗炎治疗的一种有效的新途径。1994 年 Bone 和 Leonard 等分别报道约 25% 和 40% 的 SIRS 患者发生 ALI。目前认为,应从 SIRS→MOD→MODS 这一动态过程看待 ALI; MODS 则是这一病理过程的严重结局,而 ALI 不过是 MODS 在肺部的表现。因为 ALI 很少直接死于呼吸衰竭,多死于 MODS。

(2) 严重胸外创伤:如多发性骨折数小时内,便出现低氧血症。头部创伤因中枢性交感神经传出障碍,导致高阻力血管系统的血液流向低阻力血管床,使肺动脉压升高和血容量增多,肺毛细血管通透性增加,发生近似溺水引起的 ALI;并使肺表面活性物质被冲洗出或被破坏,进一步增加肺泡—毛细血管膜的通透性。

(3) 休克:1945 年以来,对休克已进行广泛的研究,各种类型的休克患者均有肺部的表现。单纯出血性休克患者,仅 2%~7% 发生 ALI。动物实验证明,出血性休克发展为长期不可逆休克,在临终前可有低氧血症外,一般均不发生低氧血症。

(4) 大量输血(液):如 24 小时输血 3000ml,ALI 的发生率可高达 34%。过去曾认为血小板-纤维素微聚物所致肺微栓塞,是引起 ALI 的原因之一。由输血引起肺栓塞的栓子大小,与周围静脉相似,因此,栓子的来源可能不是单一的。

(5) 药物过量:最常见原因为麻醉药物过量,海洛因过量并发症为肺水肿(48%)和肺炎(30%),注射海洛因引起的肺水肿需 24~36 小时才能消散。其它如巴比妥类、水杨酸、硫酸镁、链激酶、荧光素等药物过量亦可引起 ALI。

(6) 急重症胰腺炎:并发 ALI 者为 2%~18%。患者血清卵磷脂酶明显增高,因卵磷脂是肺表面活性物质的主要成分,该酶含量增高可使肺表面活性物质的活性减低,与易出现微肺不张有关。

(7) 体外循环:肺功能障碍是体外循环患者死亡的一个重要原因。肺内白细胞破坏并释放蛋白溶解酶及 OR 的产生,与 ALI 发病密切相关。多次大量输血后与血小板-纤维素微集合物等多种因素有关。

二、病理生理和发病机制

(一) 病理生理

1. 渗透性肺水肿(permeability pulmonary edema)的形成 正常肺毛细血管内的静水压为 10mmHg,高于间质间隙的静水压 3~5mmHg,因而导致液体自毛细血管内向间质间隙移动。肺毛细血管膜对蛋白质的通透性较低,大部分蛋白质不能通过肺毛细血管膜进入间质间隙,致使毛细血管内的胶体渗透压 25mmHg 高于间质液的胶体渗透压 19mmHg,因此,部分体液不断地又从间质间隙移向毛细血管内。同时这些体液也不断地由淋巴管引流回到循环中去,故正常不会发生肺水肿。

在病理情况下所产生的肺水肿,一般可分静水性肺水肿(hydrostatic pulmonary

edema) 和渗透性肺水肿两类。前者主要见于左心衰竭; 后者则主要发生于 ARDS, 因肺泡毛细血管膜通透性增加、间质渗透压升高及胶体渗透压下降、毛细血管流体压升高和间质流体静压降低。无论任何肺水肿发生时, 肺内淋巴管的清除能力, 可增加至正常的 4~5 倍, 只有当间质液的增加数量超过淋巴引流量时, 即向肺泡壁附近弥漫, 才形成肺间质水肿 (interstitial edema), 当液体通过肺泡上皮屏障进入肺泡内时, 便形成肺泡水肿 (alveolar edema)。

2. 微肺不张和肺内分流量增加 主要因肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 缺乏或活性降低, 使肺泡表面张力增加, 导致肺顺应性降低, 功能残气量减少, 肺泡即易塌陷, 发生弥漫性微肺不张 (microatelectasis); 因间质内流体静压降低, 加重间质水肿。由于广泛的微肺不张, 形成右至左的肺内分流。肺内分流量的明显增加, 为 ARDS 的一项重要病理生理特征, 也是吸氧疗法难以纠正的重要原因之一; 如吸入高浓度氧, 进一步加重肺不张。

3. 肺血管阻力增高 系因缺氧、多形核白细胞 (polymorphonuclear leucocytes, PMN) 和血小板在肺毛细血管内聚集、纤维蛋白栓子阻塞、以及血管收缩活性物质等因素所致, 病情越重, 肺血管阻力升高的幅度较大而持久, 甚至发生右心功能不全。当右心室灌注压下降时, 因心肌氧的需求量增加, 也可发生心肌缺血。如病人使用 PEEP 时, 亦可影响心肌收缩力, 因此, 调节组织最大的氧合作用, 是处理 ARDS 病人的重要环节。

(二) 发病机制

ARDS 为许多原发疾病所引起, 发病机制错综复杂, 迄今尚未完全阐明。目前认为严重创伤和脓毒症等引发的过度炎症反应 (exaggerated inflammatory response), 分始动 (initial)、放大 (amplification) 和损伤 (injury) 三个阶段, 一经启动, 便失去控制, 引发 SIRS, 失控的 SIRS 进一步发展为 MODS。ARDS 是 MODS 的一个重要组成部分, 肺脏又是这一病理演变进程中易受损伤的首位靶器官, 故 ARDS 病人很少直接死于呼吸衰竭, 多死于 MODS。由于病情已发展到严重阶段, 采用常规的治疗手段很难奏效, 死亡率达 60% 左右而居高不下。因此, 20 世纪 70 年代将损伤后的过程理解为: 损伤→感染→脓毒症 (sepsis)→多器官衰竭 (MOF)。20 世纪 90 年代则理解为: 应激反应→自身破坏性炎症 (autodestructive inflammation)→MODS→MOF。随着失控的炎症反应 (uncontrolled inflammatory response) 引发 SIRS 的理论出现, 90 年代对炎症反应的概念, 与 70 年代有着迥然不同的差别。被激活的效应细胞如 PMN、肺泡上皮细胞、肺毛细血管内皮细胞 (pulmonary capillary endothelial cells, PCEC)、单核-巨噬细胞 (MΦ) 和血小板等释放细胞因子和炎症介质, 如肿瘤坏死因子 ((TNF-α)、血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)、氧自由基 (oxygen radicals, OR)、花生四烯酸代谢产物 (arachidonic acid metabolites, AAM)、蛋白酶 (Proteinases)、白细胞介素 (白介素, IL) 及凝血和纤溶系统、补体系统等异常。现对效应细胞和细胞因子或炎症介质分别概述之。

1. 参与反应的细胞

(1) 多形核白细胞: 正常情况下, 肺内白细胞较为罕见, 其中 PMN 仅占 1.6%。

当肺部急性损伤性炎症发病的早期,大量 PMN 和血小板向炎症区定向游走、聚集,并被激活。活化的补体 C5a、PAF、细菌、免疫复合物、脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)、TNF- α 等均能激活 PMN 和血小板,使 PMN 在肺微血管内被扣押 (sequestration)、聚集。PMN 被激活后,通过释放 OR、AAM 等损伤 PCEC。PMN 还可通过诱导释放炎性介质,激活补体、凝血和纤溶系统等,诱发其它介质的释放,产生瀑布 (cascade) 效应,出现恶性循环,这可能是 ARDS 难以治愈的重要原因之一。PMN 释放弹性蛋白酶、胶原酶、组织蛋白酶和丝氨酸蛋白酶等,可破坏细胞外基质,如弹性蛋白 III 型及 IV 型胶原、纤维连接蛋白 (fibronectin, Fn) 等,这些均是损伤肺泡细胞外基质的主要酶类,其降解产物对炎症细胞和成纤维细胞也具有趋化作用,导致炎症反应时间延长和肺损伤进一步加剧。PMN 具有粘附 (adherence)、趋化性 (chemotaxis)、吞噬和杀死细胞内细菌等功能。被活化的 PMN 粘附在 PCEC 表面,其粘附分子是一种粘附蛋白-CDW18。被激活后的巨噬细胞,对启动和促进 PMN 的粘附亦发挥重要作用。被活化 PMN 和巨噬细胞膜上的还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶活性增强,并引起呼吸爆发 (respiratory burst),释放大量的 OR,可导致严重的肺组织损伤。肺内出现各种炎症细胞并释放多种炎症介质,加重肺损伤。在 ARDS 发生和发展的过程中,PMN 发挥着重要作用。自 1983 年以来提出 PMN 对 ARDS 发病有害的论点。1991 年 TR. Martin 等认为 PMN 释放适量的 OR、H₂O₂ 和趋化性物质,具有杀菌和使单核细胞向病灶区趋化和修复的作用;PMN 还含有 OR 清除剂,减少 OR 对机体的损害,提出 PMN 对机体有益的论点,认为 PMN 是抵御细菌入侵的第一道防线的一部分。

嗜酸性粒细胞在肺内亦参与呼吸爆发,产生大量的 OR 的作用,该细胞还含有大量类晶体颗粒,如主要碱基蛋白 (major basic protein, MBP)、过氧化酶、神经毒素等。激活后的嗜酸性粒细胞可释放多种颗粒蛋白,如 MBP、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 等。MBP 和过氧化酶等对肺组织有损伤作用;还能合成 PAF,具有使血管的通透性增加和支气管平滑肌收缩的作用。

(2) 肺泡上皮细胞:肺泡上皮细胞 (pneumocyte type, PC) 分 I 型和 II 型肺泡上皮细胞 (PC-I 和 PC-II)。PC-I 为高度分化的细胞,自身已丧失再生能力,又易受到许多有害物质的损伤。吸入有害气体后,首先受损伤的是肺泡上皮细胞。JP. Wiener-Kronish 等 (1989) 认为细胞屏障作用被破坏,对 ARDS 患者的预后非常重要。Jones 等发现盐酸和低张盐水吸入后,可使肺泡毛细血管膜 (alveolar capillary membrane, ACM) 的通透性增加 44 倍。ACM 是典型的类脂孔生物膜,可阻止 90% 水溶性分子的跨膜运转。Brenda 等 (1985) 认为过多的吸入高浓度氧后,最早使 PC-II 和 PCEC 自身产生过多地 OR,对早期肺损伤的意义较大。PMN 产生的 OR,可能在较晚期起主要作用。PC-I 受损伤、坏死后,PC-II 参与肺损伤后肺泡上皮的修复与更新过程,有丝分裂活跃,经增生、分化后,覆盖肺泡表面,最终分化成 PC-I,完成肺泡的修复。

PC-II 是一种分泌细胞,胞浆内含有细胞器,如线粒体、高尔基体和典型的板层小体。PS 主要在 PC-II 的胞浆内合成,储存在板层小体内;并向细胞表面移行,通过细胞膜融合及胞吐作用,将表面活性物质分泌到肺泡表面。肺泡上皮具有屏障功能,对于防止肺水肿的形成具有重要意义。

(3) 血管内皮细胞: 血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 呈单层衬覆在血管内膜表面, 在 VEC 表面和细胞间连接处, 有一层富含糖蛋白的外衣, 即糖萼 (Glycocalyx) 构成血流与组织的交界面。VEC 为多功能细胞, 在血管通透性、物质交换转运、血管舒张与收缩调节、血流动力学和流变学、止血和凝血功能、细胞间信息传递、脂质代谢、免疫应答、炎症反应、血管创伤修复和重建等过程中, 均起到重要的作用。VEC 可以合成一系列的血管活性物, 参与调节血管舒张能力, 使血管收缩与舒张平衡。钙离子是影响 VEC 变化的主要因素之一, 如细胞内钙离子增加, 可引起 VEC 收缩, 导致 VEC 连接部位形成裂隙 (gap), 使许多大分子物质和炎性介质等渗出血管外。

血管内皮受炎症介质的作用, 细胞连接分离、出现裂隙、细胞粘附, 导致大分子物质外渗。创伤、感染后, 被激活的炎症细胞聚集, 内皮细胞不仅释放大量的内皮素-1 (ET-1) 等物质, 而且内皮细胞灭活能力下降, 血浆中 ET-1 水平升高, 导致血管壁的通透性增加。重者出现内皮细胞脱落, 形成循环内皮细胞 (circulating endothelial cell, CEC)。VEC 可以合成内皮素、血管性假血友病因子 (vWF)、颗粒膜蛋白-140 (granule membrane protein-140, GMP-140)、血管紧张素转换酶 (ACE) 等, 故这些物质是检测 VEC 损伤的标记物。

肺血管内皮细胞 (pulmonary vascular endothelial cell, PVEC); 肺血管是全身最大的血管床, 肺脏是含血量最丰富的器官, 也是接受心输出全部血量的唯一器官。因肺循环解剖部位的特殊, 使 PVEC 在生物活性物质代谢方面, 具有特殊的意义。PVEC 是肺组织的重要组成部分。肺血管内皮呈连续性完整结构, 通透性较低, 发挥选择性通透屏障作用。PVEC 是整个肺循环的内衬, 面积大、数量多、代谢活跃、功能复杂, 在 ARDS 的发病过程中, PVEC 受损伤最早, 结构、形态和功能均发生变化。由于解剖结构的特点, 肺脏不仅是最早受损伤的靶器官, 而且 PVEC 往往是创伤后受损伤的首位靶细胞; 又是活跃的炎症细胞和效应细胞, 有着复杂的代谢功能。

(4) 单核-巨噬细胞系统: $M\Phi$ 为多功能细胞, 主要来自骨髓内单核细胞, 在肺脏为肺巨噬细胞。肺内巨噬细胞又分为不同的亚群, 包括肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophage, AM)、肺间质巨噬细胞 (pulmonary interstitial macrophage, IM)、肺血管内巨噬细胞 (pulmonary intravascular macrophage, PIM)、胸膜 $M\Phi$ 、血管壁 $M\Phi$ 、支气管壁 $M\Phi$ 及树突状细胞等。

肺泡巨噬细胞: AM 主要在肺泡腔内, 是匍行在肺泡表面的游离细胞, 也是肺泡腔内的常驻吞噬细胞 (resident phagocyte); 位于肺泡上皮表面的一层衬液中, 是体内唯一直接与空气接触的细胞群, 组成肺组织的第一道防线。在胞浆内含有大量的过氧化酶。通过肺泡灌洗 (BAL) 所获得的 $M\Phi$, 约 80% 为 AM。AM 产生抗病原微生物活性介质的能力较强, 当严重感染时, 细菌或毒素侵入机体, $M\Phi$ 是最早释放 TNF α 、IL-1 等细胞因子和炎症介质的细胞。

肺间质巨噬细胞: IM 因与间质内其它细胞及细胞外基质的密切接触, 形成肺脏防御的第二道防线。因 IM 具有较强的分泌 IL-1、IL-6 的能力, 表明 IM 以免疫调节功能为主, 与 AM 的吞噬功能相辅相成, 可更有效的杀灭入侵机体的病原体。