

第三届北京协和
呼吸病学
峰会

论文集

Proceedings of the Third
Peking Union Conference
on Respiratory Medicine

主编 蔡柏蔷

中国协和医科大学出版社

第三届北京协和呼吸病学峰会 论文集

Proceedings of the Third Peking Union Conference on
Respiratory Medicine

主 编 蔡柏蔷

中国协和医科大学出版社

第三届北京协和呼吸病学峰会论文集

主 编：蔡柏蔷
责任编辑：顾良军

出版发行：中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址：www.pumcp.com
经 销：新华书店总店北京发行所
印 刷：北京丽源印刷厂

开 本：889 × 1194 毫米 1/16 开
印 张：10.375
字 数：300 千字
版 次：2008 年 4 月第一版 2008 年 4 月第一次印刷
印 数：1—600
定 价：28.00 元

ISBN 978 - 7 - 81136 - 029 - 5/R · 029

(凡购本书，如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题，由本社发行部调换)

目 次

综述

1. 肺癌的靶向治疗 李龙芸 (1)
2. 急性呼吸窘迫综合征 白春学 (10)
3. 细支气管疾病和闭塞性细支气管炎 许文兵 (18)
4. 世界卫生组织《人类甲型禽流感 (H5N1 亚型) 病毒感染
的临床管理》解读 王克安 (22)
5. 肺动脉血栓栓塞症诊断和治疗进展 顾 晴 何建国 (24)
6. 特发性肺动脉高压 郭英华 何建国 (30)
7. 诊断间质性肺疾病的重点环节分析 马万里 叶 红 (42)
8. 根据临床情况设置人工通气 乔人立 (44)
9. 美国加护病房 (ICU) 管理模式的现状与发展趋势 Edward D. Crandall 乔人立 (49)
10. 重建气道管理的最新干预方法 Richard G. Barbers (51)
11. 病例讨论 刘 双 (58)
12. 病例讨论 高金明 (62)

论著

13. 振动反应成像技术在慢性阻塞性肺疾病评估中的价值 李 俊 蔡柏蒿 (63)
14. 间质性肺疾病 8 例肺部振动反应图像初步分析 张伟 刘清泉 姜良铎 (70)
15. 血清乳胶凝集试验对肺隐球菌病的临床诊断价值 牟向东 李若瑜 万 喆, 等 (75)
16. 大鼠慢性铜绿假单胞菌生物膜肺部感染 TNF- α 的测定
及意义 闫 萍 陈一强 孔晋亮, 等 (80)
17. 应用 SELDI 技术筛选肺癌血清标志物的研究 温红侠 陈一强 (87)
18. 流感快速检测的临床研究 陈杭薇 李 兵 王兴友 (93)
19. Geneva 量表结合血浆 D-二聚体对肺栓塞的诊断价值 程克斌 刘锦铭 宫素岗, 等 (98)
20. 弥漫性泛细支气管炎和慢性鼻窦炎的相关性研究 翟惠芬 贺正一 (103)
21. 北京地区六家医院嗜麦芽窄食单胞菌感染危险因素与
其耐药性分析 邓笑伟 刘长庭 (109)
22. 戒烟对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响 楼标雷 傅 宁 傅国顺, 等 (114)
23. 氩气刀与氩氦刀联合治疗中央型肺癌 王洪武 周云芝 马洪明, 等 (118)
24. 中海拔地区无创正压通气在治疗重症哮喘中的临床
研究 郑 宁 周红梅 巩增锋, 等 (125)

25. 单纯性支气管内膜结核 145 例临床分析 王晓平 翟 鸥 万爱芳, 等 (132)
26. 儿童过敏原皮肤点刺试验 53 例分析 孙 坚 周世良 漆 兰, 等 (136)
27. 104 例肺结核合并下呼吸道感染例临床分析 姜国伟 陈灵光 (140)
28. 慢性肺心病并发脑梗塞 36 例临床分析 王 军 (143)

病例报道

29. 成人特发性肺含铁血黄素沉着症 2 例报道及文献复习 牟向东 宿 利 聂立功, 等 (146)
30. 特发性肺纤维化合并糖尿病 10 例报道并文献复习 王思勤 潘金兵 马希涛 (153)
31. Kartagener 综合征一例分析 刘维英 (156)
32. 组织细胞性坏死性淋巴结炎两例报道及文献复习 曹晓红 张 霞 (159)

肺癌的靶向治疗

李龙芸

中国医学科学院北京协和医院呼吸内科，北京 100730

肺癌已成为发病率和死亡率增长最快，严重危害人类健康和生命的恶性肿瘤。2006 年报告，每年全世界新增肺癌病例达 130 万，每年死亡病例为 120 万。我国肺癌病死率在城市已居肿瘤死亡首位，达 60 万。尤其青年和女性人群发病率和死亡率迅速增长。预计 2025 年肺癌每年死亡数将达 100 万。非小细胞肺癌约占肺癌的 80% 以上，多数患者确诊时已属晚期，因此化疗仍是肺癌的主要治疗方法。但疗后一般生存期仅 8~10 个月，5 年存活率仅 10%~15%。以铂为基础的联合化疗失败后，再次治疗的一般生存期仅 5~7 个月。为提高疗效，肺癌多学科综合治疗模式将是 21 世纪肺癌治疗的方向，为提高治愈率，延长生存期，保障患者生存质量，必须根据肺癌的组织学类型、分期、个体生活状态、分子生物学特性等制定最

佳治疗方案，并希涌现更多的新药，但 10 年来化疗的疗效并未获得突破性进展。靶向治疗的建立，为肺癌病人新生获得了新的希望。

21 世纪分子靶向治疗 (molecular targeted therapy) 已取得了飞跃的进展，对癌症的治疗已能针对其特异分子变化进行靶的治疗，减少了对正常细胞的毒副作用。复发期病人一般状况随着多种化疗的进行会不断恶化，为了改善病人的临床症状，提高生活质量，延长生存时间，迫切需要有新的有效的治疗措施。许多新的靶向性治疗的研究将为晚期 NSCLC 的治疗提供新的治疗途径。

1

非小细胞肺癌新的靶向治疗药物 (见表 1)

表 1 非小细胞肺癌新的靶向治疗药物

靶 点	药 物
EGFR 抑制剂	
EGFR	erlotinib (厄罗替尼) (Ⅲ) gefitinib (吉非替尼、ZD 1839) (Ⅲ) cetuximab (Erbix MoAbs, 西妥昔单抗)
Her-2	trastuzumab (曲妥珠单抗) (Ⅱ)
EGFR + Her-2	BIBW2992 (TOVOK) (即将上市)
Angiogenesis 抑制剂	
VEGF	bevacizumab (贝伐单抗) (Ⅲ) thalidomide (沙利度胺) (Ⅲ) vandetanib (范得他尼、ZD6474、ZACTIMA) (Ⅲ) cediranib (Recentin, AZD2171) (Ⅲ) axitinib (艾斯替尼、AG-013736) (Ⅲ)
MMP (基质性金属蛋白酶抑制剂)	prinomastat (司立马司他) (Ⅲ)

续 表

靶 点	药 物
Unclear	endostatin（血管内皮抑制素）（Ⅲ）
诱导细胞凋亡	
Bcl -2	oblimerser（G3139、奥利默森纳）（Ⅰ）
XIAP	AEG35156（Ⅰ）
Survivin	ISIS23722（Ⅰ）
其他	
Farnesyltransferase	lonafarnib（Ⅲ）
proteosome	bortezomib（Ⅲ）
B - raf	sorafenib（索拉非尼、BAY43 -9006）（Ⅱ）
	sunitinib（苏坦特、SU11248、SUTENT）（Ⅱ）
m - TOR	temsirolimus（CCI -779、Torisel）（Ⅱ）
RXR	bexarotene（Ⅲ）
Vaccine	L - BLP25（Ⅲ）
MoAb - toxin fusion	
TLK 286（谷胱甘肽类似物）	（Ⅲ）
Retinoids（视黄类似物）	Bexarotene（Ⅱ、Ⅲ）
胰岛素样生长因子Ⅰ受体	CP751871（Ⅱ）
（IGF - IR）	

1.1 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼（gefitinib、ZD1839、Iressa）

吉非替尼已成为复发性晚期 NSCLC 治疗中的热点。因 NSCLC 中 EGFR 表达率高达 30% ~80%。EGFR 是一种糖蛋白受体，为原癌基因 c - erbB - 1（HER - 1）的表达产物，定位于细胞膜上，配体与受体的胞外部分结合后，受体胞内部分的酪氨酸残基即磷酸化，使 EGFR 激活，进一步活化 ras，将表面细胞信号转至细胞核内，介导 DNA 合成及细胞增殖，导致肿瘤细胞增殖和血管生成，细胞周期 G₁→S 期失控。其他大量信息也可通过本通路转导，使肿瘤发生转移，化疗疗效不佳，复发率高，存活期短。因此 EGFR 酪氨酸激酶（EGFR - TK）是肿瘤治疗的重要靶分子。吉非替尼为苯胺喹唑啉化合物，可选择性抑制酪氨酸激酶活化，从而抑制 EGFR 激活，抑制细胞周期进程的失控，加速细胞凋亡，抑制血管生成、肿瘤侵袭及转移等。FDA 批准吉非替尼作为 NSCLC 新型靶向治疗

药物。参加临床试验中的病人均为晚期 NSCLC 病人，并对标准化、放疗和激素治疗无效，预后甚差。IDEAL - 1、IDEAL - 2 的试验结果证实，吉非替尼 250mg1 次/日，口服，对晚期 NSCLC 的有效率为 12% ~18.4%。中位生存期 6.5 ~6.56 个月。病人症状有明显改善。在 CR + PR 患者中症状改善为 69.2%，SD 患者中为 70%，PD 中为 11.8%。女性疗效优于男性，分别为 19% 及 3%。腺癌的有效率为 13%，其中肺泡癌有效率达 25% ~35%。非吸烟者疗效也较好。副作用主要为皮疹和腹泻。3 ~4 度不良反应占 7%，因药物相关副作用停药者 <2%。

吉非替尼在中国临床注册的临床试验中，显示对曾接受化学治疗失败者接受吉非替尼治疗有效率 27%，中位生存期 11.1 月，安全性良好，国际多中心 INTEREST Ⅲ期临床研究比较了吉非替尼与多西他赛治疗既往接受过含铂化疗的局部晚期或复发、转移的 NSCLC 疗效，参加研究患者达 1

466例,其中21%为亚裔人群,主要终点:总生存期两组相似,分别为7.6月及8个月,1年存活率32%及34%,药物安全性和生活质量改善方面吉非替尼显著优于多西他赛,这再次确定了吉非替尼是晚期NSCLC二线标准治疗方案,并可适用于各种类型NSCLC患者,包括男性患者、吸烟者和鳞癌患者。

吉非替尼能否作为NSCLC特选人群(不吸烟或少吸烟、腺癌及晚期NSCLC)的一线治疗?目前还不能回答,尚需等待IPASS的研究结果。

目前研究已显示吉非替尼的有效率与EGFR的表达水平无关。EGFR-TK结构域突变、HER2(+),磷酸化表皮生长因子受体(P-EGFR)可能有关。Haber等对119例NSCLC进行了EGFR18、19、21外显子突变检测,显示突变率为13%,其中日本人突变率26%、美国人2%、腺癌突变率21%、非腺癌2%、男性突变率9%、女性20%,日本女性腺癌突变率57%,有效人群突变率93%,无效人群为0。北京协和医院对76例肺癌病人的手术石蜡标本进行了测序,EGFR点突变为33.3%,其中腺癌48.6%,鳞癌5.3%。行基因点突变检测的22例应用吉非替尼治疗,7例PR均有点突变,8例PD均无点突变,7例SD中有3例点突变。P-EGFR阳性率为29.3%,其中腺癌阳性率36.7%,鳞癌为9.1%,10例临床有效病人中7例P-EGFR阳性,12例无效病人中,仅1例阳性,因此值得探讨基因突变及有关酶的改变,为靶向治疗提出一个有效的治疗指南。Gumerlak报道SWOG进行的SO126Ⅱ期临床试验,显示吸烟的肺癌患者,肿瘤组织常有K-RAS突变,致使吉非替尼疗效差。当由EGFR点突变或缺失,无K-RAS突变,病人能得到好的疗效。

1.2 厄罗替尼(Erlotinib、OSI-774、Tarceva™)

厄罗替尼为喹唑啉胺,口服后约60%吸收,与食物同服生物利用度达100%,半衰期为36小时,主要通过CYP3A4代谢清除。它是另一种口服小分子酪氨酸激酶抑制,对HER1/EGFR有高度的选择性抑制作用,对其他相关受体或细胞质中的酪氨酸激酶的抑制作用很小。在共表达HER2/HER3的细胞株,也可以抑制HER2/HER3信号通路介导的细胞生长。临床前研究显示,厄罗替尼

对包括NSCLC在内的多种实体肿瘤有较强的抑制作用。BR21研究显示厄罗替尼用于既往已化疗失败的NSCLC病人,中位生存期6.7个月,安慰剂中位期4.7个月($P < 0.001$)。一年生存率分别为31.2%及21.5%。无疾病进展生存期分别为9.9周,及7.9周($P < 0.001$),肿瘤缓解率8.9%及<2%,疾病稳定率分别为35%及27%。肿瘤细胞在治疗过程中,EGFR表达上调诱导的耐药可以增强肿瘤细胞对厄罗替尼的敏感性。和吉非替尼相似,副作用较轻,均为1~2度,主要为皮疹和腹泻。皮疹程度可能与药物疗效相关和生存期有关。有可能根据皮疹轻重调整药物剂量,从而获得较好的抗肿瘤效果。约19%病人需调整剂量,5%病人停止治疗。已被FDA批准为NSCLC二线药物。厄罗替尼的Ⅲ期临床试验显示一线标准化疗+厄罗替尼并不能增加生存的益处,仅对从不吸烟的病人可能存在益处。2005年Tsao等报告应用免疫组化及FISH等方法发现NSCLC病人肿瘤组织伴有EGFR蛋白表达者,在生存方面有很大的益处,当EGFR有扩增,疗效将好于EGFR突变或缺失者。TRUST为全球开放性临床试验,至2007年6月已有6181例NSCLC参加试验,其中亚裔人占19%,据目前报告中位总生存期达到了7.5个月。中国组入选病例达520例,总体疾病控制率81%,CR+PR24%,SD58%,安全性及耐受性良好。

1.3 西妥昔单抗(爱必妥、Erbix、Cetuximab、C225)

西妥昔单抗是EGFR的单克隆抗体,其与细胞表面的EGFR结合后,可阻止肿瘤细胞生长。西妥昔单抗为抗EGFR的单克隆抗体,能特异性地与EGFR高亲和力结合,从而阻止表皮生长因子(EGFR)、转移生长因子- α (TGF- α)与EGFR结合,抑制肿瘤细胞增殖。Paul报告Ⅱ期临床试验:①西妥昔单抗+DDP+NVB,有效率53.3%;②西妥昔单抗+吉西他滨+CBP,PR28.6%,SD60%,疾病控制率(DC)包括(CR、PR和SD),为88.6%;③西妥昔单抗+紫杉醇+CBP,PR29%,SD35.5%,DC64.5%,中位生存期472天;上述病人均为ⅢB/Ⅳ期的一线治疗者,且EGFR为阳性者。复发或耐药的NSCLC应用西妥昔单

抗(首次 $400\text{mg}/\text{m}^2$, 以后维持剂量为 $250\text{mg}/\text{m}^2$, 每周1次) + 多西他赛 ($75\text{mg}/\text{m}^2$, 每周1次), CR 1.9%, PR 20.4%, SD 33.3%, DC 55.6%。毒性反应主要为痤疮、感染及疲劳, 少数病人发生过敏反应, 甚至停止治疗, 总的来看病人对此药的耐受性较好。因此含铂类的一线方案 + 西妥昔单抗是具有一定优势。西妥昔单抗 + 多西他赛有可能作为二线治疗方案。目前正在进行的 II 期临床, 试用单药西妥昔单抗治疗复发的 NSCLC 病人 (EGFR 均阳性), 29 例病人中 2 例得到 PR, 5 例 SD。

1.4 曲妥珠单抗 (Trastuzumab、Herceptin)

曲妥珠单抗是 HER-2/neu 受体阻滞剂, 在腺、鳞癌中均有表达, 在 II 期临床试验中显示, 当 FISH 检测 HER-2 呈 + + +, 应用曲妥珠单抗将有一定的疗效。

1.5 血管生成抑制剂

新的毛细血管网的形成对于肿瘤生长和转移起到非常重要的作用。血管生成是多步骤的过程, 被多数的血管生成因子的刺激, 其中最主要的是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF 联接血管内皮细胞上的两种独特的受体, 即 Fet-1 (fms-like tyrosine kinase) 受体及 KDR (kinase insert domain containing receptor、磷酸酶插入区受体), 目前抑制血管增生靶向药物主要为抑制血管生成的刺激因子或阻断内皮细胞增殖的药物。抗血管生成治疗已经成为治疗肿瘤侵袭和转移的一个重要研究领域, 抗血管生成药物与化疗联合可提高联合化疗的疗效, 使生存获益。

1.5.1 贝伐单抗 (Bevacizumab、Avastin) 重组的人类单克隆 IgG1 抗体, 通过与 Fit-1J 及 KDR 结合, VEGF-A 的信号传导受到抑制, 从而抑制人类血管内皮生长因子的活性, 是目前主要的抑制血管生成因子。2004 年报告 FDA 已批准贝伐单抗 + 5-FU 可作为转移性结肠癌的第一线治疗方案。同年对 NSCLC 的治疗也作了评估。目前已进行了 I/II 贝伐单抗联合厄罗替尼治疗复发的 NSCLC, 显示有显著抗肿瘤作用。贝伐单抗 $15\text{mg}/\text{kg}$, 21 天为一周期 + 厄罗替尼 $150\text{mg}/\text{d}$, 有效率 20%, 中位生存期 12.6 月, 一年生存率 57%, 毒

副作用不大, 为 I/II 度皮疹及腹泻, 病人耐受性好。有可能作为 NSCLC 的二线治疗方案。临床试验进一步显示贝伐单抗 + 化疗有令人鼓舞的结果。多数病人接受治疗后存活已 1 年以上。停用后, 如疾病有进展, 可再用贝伐单抗, 仍可得到疗效。不良反应有浅静脉血栓形成、剥脱性皮炎、高血压、胃肠道出血、蛋白尿。化疗药联合贝伐单抗后, 出血及高血压发生率增加, 出血为 4.4%, 高血压 7%, 因此选择该方案必须谨慎, 必须排除鳞癌、脑转移、有出血倾向者, 严重心脑血管疾病、有血栓形成的高危人群、>70 岁老年人等。在一项临床试验中, 6 例患者发生严重出血, 其中 4 例死亡, 均为鳞癌。单药的疗效还没有在 NSCLC 的治疗中得到证明。2005 年 ECOG 4 599 研究报告, 紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗与紫杉醇 + 卡铂对照, 治疗晚期转移性、非鳞癌的非小细胞肺癌, 入组可评价病例达 878 例, 结果显示贝伐单抗联合化疗, 可使晚期肺癌中位生存时间从 10.3 个月延长到 12.5 个月 (HR 0.77, $P < 0.007$)。因此紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗已被 FDA 批准为 NSCLC 的第一线治疗方案。2007 年 AVAIL 研究报告吉西他滨 + 顺铂 + 贝伐单抗与吉西他滨 + 顺铂作为非鳞癌的非小细胞肺癌一线治疗, 并设贝伐单抗两个剂量组, 分别为 $7.5\text{mg}/\text{kg}$ 及 $15\text{mg}/\text{kg}$, 入组者达 1 043 例, 结果贝伐单抗组中位无疾病进展时间优于单纯化疗组, 分别为 6.7 个月及 6.1 个月, 统计学有显著性差异。贝伐单抗组的有效率也明显高于单纯化疗组, 而贝伐单抗的不同剂量组疗效相似。低剂量组还能减少出血及高血压发生率。血管靶向药物与化疗的联合确可提高疗效及延长患者生存时间。甚至包括无 EGFR 突变的某些肿瘤患者也能受益。当实体肿瘤病人具有较高水平的 VEGF, 疗效预后也较差。

抗血管靶向药物联合化疗药物或 EGFR-TK1 药物, 除上述已描述的抗血管药物作用外, 化疗药物杀伤肿瘤细胞后, 可减少血管生成因子、VEGF、PDGF 等, 使肿瘤受到双重阻断, 故抗肿瘤疗效更好。

1.5.2 ZD6474 (Vandetanib、ZACTIMA、范得他尼) 它是口服的有效药物, 剂量为 $50 \sim 600\text{mg}/\text{d}$, 维持治疗可减为 $200 \sim 300\text{mg}/\text{d}$ 。主要选

择性使用于 VEGF-R2 (KDR) 酪氨酸酶、EGFR 酪氨酸酶及 RET, 因此直击促使肿瘤细胞生长的两个关键的靶点。在一个多中心, 随机及双盲的研究中, 比较 ZD6474 与吉非替尼单药治疗 NSCLC, 患者均已为 2 线或 3 线治疗, 结果显示 ZD 6474 及吉非替尼组的中位 PFS 分别为 11 周及 8.1 周。紧接 ZD 6474 加多西他赛的 II 期临床试验也显示 ZD 6474 100mg/d (口服) 和多西他赛联合治疗, 中位 PFS 为 19 周, 因此 ZD 6474 有可能以单药或联合多西他赛作为 NSCLC 的二线治疗。常见的不良反应为蛋白尿、高血压、皮疹、腹泻、无症状性 QTC 延长及血小板减少。

1.5.3 Cediranib (RecentinTM, AZD2171)

为高效 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 作用肿瘤多个靶点, 包括 VEGFR-2、1、3、c-kit、Flt-3、EGFR、ErbB2、CDK2、MEK 等。I 期临床研究方案为 Cediranib 联合吉西他滨 + 顺铂, 应用于晚期 NSCLC, 有效率 40% ~ 50%。II 期临床试验用于 NSCLC 的一线治疗研究, 方案为 Cediranib 30 ~ 45mg/d, 联合紫杉醇 + 卡铂, 显示 RR 达 50% (95% CI 27.2% ~ 72.8%)。III 度不良反应主要为乏力及腹泻等。

1.5.4 索拉非尼 (sorafenib, BAY43-9006, 多吉美) 是一种新的口服多激酶抑制剂, 即是 Raf-1、野生型 b-Raf 和 V599E b-raf 激酶、及上游区血管内皮生长因子受体 (VEGFR-2、VEGFR-3) 和血小板衍生生长因子受体 (PDGFR- β) 酪氨酸激酶的抑制剂。也可抑制 FLT3、Ret、c-Kit 及 P38 α (MAPK 家族的一员) 的磷酸化作用。Raf 激酶是 EGFR 信号下游效应的主要靶点, 与肿瘤发生密切相关, 当阻断 Raf-1 或 c-Raf-1 可抑制肿瘤细胞增生和 VEGF 介导的新生血管生成, 当肿瘤组织中有 VEGFR、PDGFR- β 及 EGFR 过表达、扩增或突变激活即导致 Ras 和 Raf 介导的信号传导异常, 通过 Raf/MEK/ERK 途径将细胞因子和生长因子信号由细胞表面传递至细胞核, 促进肿瘤细胞增殖等。由于索拉非尼具有多靶点的作用, 有可能使实体瘤不易逃脱分子的阻断作用。在动物实验中已证明索拉非尼能抑制具有 q-raf 或 k-ras 突变的人结肠、胰腺及 NSCLC 肿瘤的生长。并对新生血管生成具有显著的抑制作用。

II、III 期研究已证实可延长肝癌患者生存期。晚期肾癌患者均从索拉非尼一线及二线治疗中获益。索拉非尼 400mg bid 确定为 II/III 期药物临床试验的推荐剂量 (即安全剂量)。在 I、II 期 NSCLC 的临床试验中已获得满意结果, 单药试验组 52 例病人中, SD 59%, 肿瘤缩小 29%。索拉非尼联合化疗 (卡铂 AUC6 + 紫杉醇 225mg/m²), PR 29%、SD 50%。在安全性评估中, 最常见的治疗相关性不良事件为疲乏 51%、食欲减退 43%、腹泻 41%、恶心 36%、手足皮肤反应 (HFS) 25%, 多数不良事件严重度为轻度至中度, 3 级毒性反应为 HFS (8%) 和腹泻 6%。具有良好的安全性和耐受性。多数毒性反应可能出现在开始治疗最初 2 周内。

1.5.5 sunitinib (SU-11248, SUTENT)

它是多靶点酪氨酸酶抑制剂, 有抑制血管生成及抗肿瘤活性, 特别可抑制 VEGFR2、PDGFR、FLT3 和 c-kit。临床研究对神经内分泌癌 (NETS) 有效。II 期临床试验中也显示治疗肺癌有一定疗效。单药 sunitinib 50mg/d, 口服 $\times$ 4 周, PR9.5%, SD19%。

1.5.6 AG-013736 它是抑制 VEGF 的活性酪氨酸酶及血小板趋化生长因子 (PDGF) 受体及 c-Kit, I 期临床试验已显示对肺癌有效。

1.5.7 重组人血管内皮抑制素 (edostatin、YH-16) 的内源性糖蛋白, 能特异性地作用于新生血管的内皮细胞, 抑制内皮细胞迁移, 并诱导凋亡, 从而发生抗血管生成, 导致肿瘤细胞休眠或退缩。已在国内完成了 I、II、III 期临床试验, 486 例 NSCLC 病人行随机、双盲、对照、多中心试验, 方案为长春瑞滨 + DDP + YH-16 (7.5mg/m², 静滴 3 ~ 4 小时, d1 ~ 14); 对照组长春瑞滨 + DDP。结果临床有效率分别为 35.4% 和 19.5% ($P < 0.001$)、总临床受益率分别为 73.3% 和 64.2% ($P < 0.05$), TTP (无疾病进展时间) 分别为 6.3 个月和 3.6 个月 ($P < 0.001$)。作二线治疗时, 有效率分别为 23.9% 和 8.5% ($P < 0.05$), 显示了 YH16 + 长春瑞滨 + 顺铂方案是 NSCLC 的有效方案。且具有很好安全性。

1.6 其他

1.6.1 Fusion Protein VEGF Trap (VEGF 阉的

融合蛋白) 它包括细胞外 Fit - 1 区蛋白, KDR 与 Ig IFC 蛋白的融合, 一般组织及体循环中无活性的 VEGF 抗体。

1.6.2 脉管系统靶向因子 (vasculature - targeting agents) 它可损伤肿瘤的脉管。

1.6.3 ZD6126 (N - acetylocolchinel) 是微管聚合抑制剂的磷酸盐前体, 选择性破坏未成熟的增生内皮细胞的微管蛋白, 促使肿瘤组织内广泛的肿瘤细胞坏死。

1.6.4 Combretastatin A4 磷酸盐 (OxiGENE) 是合成的天然微管蛋白的结合因子, 可诱导血管介导的肿瘤坏死, 目前正在临床试验中。

1.6.5 TLK286 (Telcya, Telik) 谷胱甘肽 - S 转移酶 (GST) P1 - 1 在许多肿瘤中过度表达, 其升高水平与化疗药物耐药直接相关。谷胱甘肽类似物 TLK286, 可被肿瘤细胞 GSTP1 - 1 激活, 产生程序性细胞凋亡。TLK286 在二线治疗中占有重要地位, 可治疗耐药性 NSCLC, Seguiist 报告 TLK1 - 11 临床显示: TLK286 + CBP + 紫杉醇一线治疗 NSCLC, 有效率 63%。病人耐受性较好, 目前临床 II 期仍在进行中。也已报告 TLK286 (750 ~ 1000mg/m²) 联合 DDP (75 ~ 100mg/m²) q3w, 直至疾病进展, 有效率 25% ~ 44%, DS67% ~ 100%, 是目前关注的研究。

1.6.6 视黄类似物 视黄醛与视黄酸受体和视黄醛 x 受体 (R_xRs) 结合后, 可介导肿瘤细胞增殖, 生长和分化。Bexarotene (Targretin, LGD1069 Ligand) I / II 期四个临床试验已显示每天 bexarotene 400mg/m² 与化疗 CBP + 紫杉醇联合, 作为一线治疗, 可使疾病得到稳定, 延长生存时间, 为重要的维持治疗药物。但 III 期临床试验, 未得到生存的获益。

1.6.7 p53 基因治疗 约 50% 恶性肿瘤患者 p53 基因发生突变, 使肿瘤细胞凋亡障碍, 促使恶性肿瘤细胞的增殖。目前已进行将编码的 p53 基因的腺病毒表面载体 (AD - p53) 直接注入肿瘤组织, 以恢复 p53 基因功能。

1.6.8 Oblimersen (Genasense, G - 3139; Aventis/Genta) 它是 BCL - 2 反义寡聚脱氧核苷酸。BCL - 2 可在 SCLC 及 NSCLC 细胞表面表达, 易发生化疗治疗耐药。Oblimersen 可与 bcl - 2 的特

异性 mRNAs 结合, 抑制 bcl - 2, 当与 NVB 合并应用时, 可增强其化疗敏感性。

1.6.9 胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF - IR) 抗体 (IGF - IR) 在 NSCLC 中胰岛素样生长因子明显上调, 能促使肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤生长信号传导, 因此胰岛素样生长因子是一个重要的抗肿瘤靶点。CP - 751871 是 IGF - IR 的完全人源化 Ig G2 单克隆抗体, 能够抑制自磷酸化作用, 诱导受体内化。II 期临床试验已在 III B 及 IV 期复发 NSCLC 中研究, 患者接受了紫杉醇 200mg/m²、卡铂 AUC6 和 CP - 751871 10mg/kg, 每 3 周一次 × 6 周期, 以后可用 CP - 751871 维持治疗, 最长达 17 次。总缓解率达 46%, 腺癌组有效率 38%。特别引以鼓舞的是鳞癌患者的有效率为 71%。常见不良反应为高血糖及 3/4 度脱水, 经有胰岛素和补液后可得到缓解。

1.6.10 BIBW2992 (TOVOK) 第二代酪氨酸激酶抑制剂。厄洛替尼及吉非替尼为第一代酪氨酸激酶抑制剂, 单抑制 EGFR - TK1。BIBW2992 是 HER 家族的双抑制剂, 即同时抑制 HER - 1 (即 EGFR) 及 HER - 2 两种受体的酪氨酸激酶。鉴于前期临床研究中的出色数据, 该药在 2008 年 2 月 15 日通过 FDA 的快速审批通道, 将于半年内上市。并在全球开展 EGFR - TKI 治疗失败后非小细胞肺癌的 III 期临床试验。

2 小细胞肺癌的靶向治疗

近年的生物靶向治疗有可能为提高小细胞肺癌的疗效提供更广阔的空间。目前已有多项临床试验致力于研究那些干扰小细胞肺癌生物信号传导通路的小分子物质, 以期改变本疾病的进程。包括蛋白酶抑制剂 (PI) 硼替唑米、抗血管生成药沙利度胺、贝伐单抗和多种酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。

2005 年报告, temsirolimus (CCI - 779) 为 m - TOR (哺乳类动物的雷帕霉素目标蛋白) 激酶的抑制剂, m - TOR 对肿瘤细胞的信号传导、细胞功能及多种酪氨酸激酶受体下游信号传导具有核心调节作用。他也是一种营养传感器, 可以控制蛋白质合成和细胞增殖, 并调节多种血管生成前

驱动因子的产生。当 temsirolimus 与细胞质蛋白 FKBP 结合后,即可抑制 m-TOR,阻断细胞内信号转换途径,抑制了多种调节细胞生长周期关键蛋白的合成,使细胞周期在 G1 期即被阻断,从而抑制肿瘤细胞的增殖。ED-SCLC 接受标准治疗后,中位生存期为 9 个月。87 例病人在完成诱导化疗(CCI-779 + CBP + VP16)后随机入 CCI-779 25mg 及 250mg 两个剂量组,均静滴 30 分钟,每周一次,直至病情进展,中位存活 19.8 个月,不同剂量组分别为 16.5 个月及 19.8 个月,PFS 中位 4.7 个月及 6.3 个月~8.9 个月。上述显示了 CCI-779 对 SCLC 的治疗有一定的效果,值得进一步研究。

酪氨酸激酶受体小分子抑制剂 imatinib (gleevec, ST1571) 正在临床试验中。由于 SCLC 与髓细胞瘤在基因表达和信号通路上具有很多相似之处,尤其两者在 Hh 信号传导道路的表达水平类似,因此 Hh 也已成为 SCLC 的研究热点。肿瘤疫苗治疗也已开展。

3 靶向药治疗的热点

近 10 年 NSCLC 一线治疗方案的疗效已达到一平台,如何进一步提高疗效及延长生存期是非常关注问题。

3.1 化疗如何联合靶向治疗提高 NSCLC 的标准一线疗效

3.1.1 化疗与吉非替尼或厄罗替尼联合 国际多中心 INTACT1 和 INTACT2 的临床试验已显示吉非替尼分别联合吉西他滨 + 顺铂(GP)或紫杉醇 + 卡铂(TC)作为一线方案,治疗 NSCLC 患者,但未见与单化疗 GP 或 TC 方案有疗效上的统计学差异。同样厄罗替尼联合紫杉醇 + 卡铂与紫杉醇 + 卡铂方案比较,两组在缓解率 TTP 和生存获益均未见明显差异。仅少数患者伴有 EGFR 突变,女性及不吸烟者,有可能与化疗联合可获益,目前国内外仍在进一步研究中。

目前推测 EGFR-TK1 靶向药物可诱导肿瘤细胞增殖停滞于 G1 期,而细胞毒化疗主要作用于细胞周期的 M 期,因此两类药物联用,有可能发生拮抗。如若先使用化疗,使诱导细胞停滞于 M 期或并发生凋亡,此时再使用 EGFR-TK1,有可能

增加治疗效应。

3.1.2 血管生成抑制剂与化疗的联合进一步使 NSCLC 一线治疗获益 贝伐单抗第一个被证实与紫杉醇/卡铂联合治疗非鳞型 NSCLC 可显著提高客观缓解率,并延长无疾病进展生存期及中位生存期。已被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准为非鳞型 NSCLC 的一线治疗方案。但疗前必须排除脑转移、PS > 2、有出血倾向、严重心脑血管疾病、肿瘤侵犯大血管及 > 70 岁老年人等。

Avail 试验显示贝伐单抗联合吉西他滨/顺铂也能明显延长无疾病进展时间及增加缓解率。并在临床研究中已证实贝伐单抗两个不同剂量(7.5mg/kg 及 15mg/kg)疗效及无疾病进展时间相似,因此提供了我们更经济的剂量选择,并可降低药物不良反应。

其他抑制肿瘤血管生成的靶向药物如重组人血管内皮抑素(恩度)与化疗(长春瑞滨/顺铂)联合在缓解率及 TTP 均明显获益。为什么上述靶向药物联合一线标准化疗方案,能使疗效提高?推测血管生成抑制剂可使肿瘤部位血管趋向正常化,改善了肿瘤局部的微循环,缺氧得到改善,化疗药物易渗入肿瘤局部,有利于对肿瘤细胞的杀死,从而减少耐药。化疗与西妥昔单抗、ZD6474、Cediranib、索拉非尼及 temsirolimus 等的联合均在临床研究中。

3.2 靶向药物吉非替尼及厄罗替尼单药能否作为 NSCLC 一线治疗

对于无法切除的 III B 及 IV 期 NSCLC 主要行姑息性的化学治疗,以提高患者生活质量,延长生存,缓解症状,但一年生存率仅为 10%。化疗也仅适用于 PS 0~1 患者,对高龄(> 70 岁)及 PS = 2 的患者的治疗还是个难题。鉴于吉非替尼及厄罗替尼在二线治疗中,疗效及生存率相似于化疗,不良反应轻微,口服方便,患者服药顺应性好,因此能否对某些不吸烟或少吸烟、女性、年迈及不能耐受化疗者作为一线治疗。目前已在亚太地区亚裔人群中进行了 IPASS 试验,待结果揭晓再确定。

Giaccone 报告厄罗替尼作为一线药物治疗晚期 NSCLC, II 期临床研究显示疾病缓解率 22.7%,中位 TTP 84 天,中位生存期 391 天。不良反应仅

为轻、中度腹泻及皮疹。因此厄罗替尼一线治疗晚期 NSCLC 取得与标准一线方案相似疗效。不过目前中国肺癌指南认为化学治疗仍是晚期 NSCLC 的主要一线治疗方案。

3.3 二线治疗的选择

NSCLC 一线治疗间或之后,相当多的患者疾病会进展,目前中国肺癌临床指南中,NSCLC 治疗方案有多西他赛、培美曲塞、厄罗替尼及吉非替尼。EGFR-TKI 靶向药物在 NSCLC 的二、三线治疗中已取得了令人鼓舞的疗效及较佳的安全性,临床研究已证实其疗效未劣于化疗药物,因此应如何来选择二线方案?已证明女性腺癌及不吸烟者对 EGFR TKI 有更好的疗效及更长的生存期,因此可按图 1 选择。

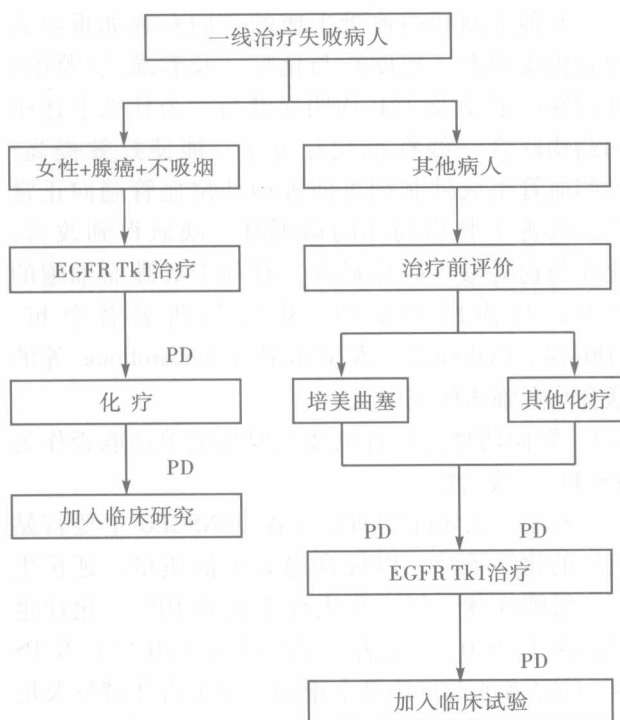


图1 一线治疗失败后病人治疗的选择

3.4 EGFR-TK1 能否作为一线治疗的维持治疗

一线化疗 4~6 个周期完成后,已达到疾病控制(CR+PR+SD)的患者,如何再继续应用毒性低、安全性好、使用方便及疗效佳的药物,以巩固疗效,延长无疾病进展时间,已是目前关注点,EGFR-TK1 靶向药物作维持治疗有可能更理想,

国内已即将开始开展进一步研究。同样靶向药物与放疗的联合,靶向药物能否作为手术后的辅助治疗,或作为新辅助治疗(术前的治疗)等,均是医务人员与病人的非常关注的研究,希望这些研究能给 NSCLC 带来更多的获益。

3.5 EGFR-TK1 治疗个体化的选择

晚期 NSCLC 不同的个体患者对化疗或靶向治疗的反应有着不同的差异。因此药理基因组学、药物研究及临床研究医师必须密切协作,力求找到预测(如何治疗)及预后(治疗对象)特定的标记物,实现个体化治疗。人类基因组计划将为新的靶向治疗、生物标志物提供无限的拓展。在吉非替尼研究中已显示了肿瘤生物标志物的特殊意义。已发现 NSCLC 的 EGFR 基因在不同人种中有差异,西方人种 EGFR 突变率为 8%,而日本为 26%。前面已报告了北京协和医院 76 例 NSCLC 手术标本进行了测定,结果显示有突变的 NSCLC 疗效好。国内外均有类似的报告。EGFR-TK1 对哪些肺癌人群能受益?近年已作了很多研究,并仍在研究中。能获益的标记物如蛋白的数量(IHC、免疫组化)、基因拷贝数(FISH 法)、EGFR 基因敏感突变、EGFR 受体的激活率、二聚体化及配体的改变等。非获益者的生物标记物如下游信号转导分子功能发生获得性突变、下调物质的丢失或失活(杂合丢失、高度甲基化、失活突变)、耐药突变(先天性原发耐药)及旁路途径激活信号及传导通路变化等。因此靶向药物治疗研究中,采集组织学样本是非常关键,也是临床研究中不可缺少的方法。

参考文献

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years; Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End-Results database, J Chin Onco, 2006, 24:4539.
2. 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国肺癌临床指南. 第一版. 北京:人民卫生出版社, 2007, 41-100.
3. Manegold C. Systemic therapy. Manegold C, Allgayer H,

- and Andreozzi A, et al. Non - Small Cell Lung Cancer Treatment 1st ed. Bremen: UNI - MED, 2007, 106 - 112.
4. Danson S. Targeted therapy. Manegold C, Allgayer H, and Andreozzi A, et al. Non - Small Cell Lung Cancer Treatment 1st ed. Bremen: UNI - MED, 2007, 120 - 125.
 5. 廖美琳. 非小细胞肺癌的非手术多学科治疗. 见: 孙燕. 赵平主编. 临床肿瘤学进展. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005, 183 - 192.
 6. Schiller JH, Flaherty KT, Redlinger M, Bingr K, et al: Sorafenib combined with Carboplatin/ Paclitaxel for advanced non - small cell lung cancer A phase I subset analysis. JCO, 2006, 24 (18S):412 (Abstr 7194).
 7. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel - carboplatin alone or with bevacizumab for non - small - cell lung cancer. N Engl J Med, 2006, 355 (24):2542 - 2550.
 8. Mu X. L, Li LY, Zhang X T, et al. Gefitinib - sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in chinese patients with non - small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2005, 11 (12):4289 - 4294.
 9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non - small - cell lung cancer. N Engl J Med, 2005, 353:123 - 132.
 10. B. J. Solomon, H. Roder, R. Robert, et al. Validation of proteomic classifier for clinical benefit from erlotinib as first line treatment for advanced non - small cell lung cancer (ECOG 3503). Journal of Clinical Oncology, 2007, 25 (18S):7508.
 11. L. Paz - Ares, J. M. Sanchez, A. Garcia - Velasco, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non - small cell lung cancer (NSCLC) patients with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Journal of Clinical Oncology, 2006; 24 (18S), 2006:7020.
 12. Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T, et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non - small cell lung cancer: a phase II study. Clin Cancer Res 2006; 12: 6049 - 6055.

急性呼吸窘迫综合征

白春学

复旦大学附属中山医院呼吸科, 上海 200032

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是多种原因 (包括 SARS) 诱发的综合征。ARDS 最早的定义是科罗拉多大学的呼吸和危重病专家 Ashbaugh 于 1967 年提出: 患者表现为呼吸急促、严重低氧血症、胸部 X 线片异常和肺静态顺应性降低。随着肺动脉插管的普及, 认识到 ARDS 是一种非心源性肺水肿, 临床上以肺泡蛋白和细胞沉积而左室充盈压正常为特征。以后的研究进一步表明, ARDS 特征为肺泡毛细血管膜通透性增高, 弥漫性肺损伤和蛋白性肺泡水肿液聚集。该病理改变伴随的生理功能异常包括严重低氧血症和肺顺应性降低。因此认为 ARDS 不是一种疾病, 而是综合征。这可对临床诊治工作提供重要帮助, 可帮助鉴别有共同临床表现的患者群, 进行早期治疗。该病发病率和死亡率均很高, 美国发病率约 16 万/年, 在欧美死亡率 40% ~ 50% 左右, 上海 ARDS 协作组调查的结果表明死亡率可高达 70%。这除了与诊断偏晚有关外, 也与保护性机械通气策略、甚至一些新的治疗方法使用是否得当有关。为此, 有必要对其发病机制、临床特征和诊断进行全面阐述, 并讨论其发展机制、消散和治疗进展。

1 ARDS 相关危险因素

临床上可将 ARDS 相关危险因素分为 9 类 (表 1), 其中部分诱因易持续存在或者很难控制, 是引起治疗效果不好、甚至患者死亡的重要原因。其中, 严重感染、DIC、胰腺炎等是难治性 ARDS 的常见原因。美国麻省总医院总结该院在 1978 ~ 1988 年 10 年间收治的 533 例 ARDS 患者中, 胸部创伤占 27%, 吸入性肺炎占 16.1%, 腹腔败血症占 12.3%, 细菌性肺炎占 11.8%。根据入院时诊

表 1 ARDS 相关危险因素

1. 感染	细菌 (多为革兰阴性需氧杆菌和金黄色葡萄球菌)
	真菌和肺孢子菌
	病毒
	分枝杆菌
	立克次体
2. 吸入液体	胃酸
	溺水
	碳氢化合物和腐蚀性液体
3. 创伤 (通常伴有休克或多次输血)	软组织撕裂
	烧伤
	头部创伤
	肺挫伤
	脂肪栓塞
4. 药物和化学品	阿片制剂
	水杨酸盐
	百草枯 (除草剂)
	三聚乙醛 (副醛, 催眠药)
	氯乙基戊烯炔醇 (镇静药)
	秋水仙碱
	三环类抗抑郁药
5. 弥散性血管内凝血 (DIC)	血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)
	溶血尿毒综合征
	其他血管炎性综合征
	热射病
6. 胰腺炎	
7. 吸入气体	来自易燃物的烟雾
	气体 (NO ₂ , NH ₃ , Cl ₂ , 镉, 光气, 氧气)

续 表

8. 代谢性疾病
酮症酸中毒
尿毒症
9. 其他:
羊水栓塞
妊娠物滞留体内
子痫
蛛网膜或颅内出血
白细胞凝集反应
反复输血
心肺分流

断的呼衰病因，细菌性肺炎导致的死亡率最高，达 65.1%，其次是腹腔外败血症，为 51.9%，而最低的是非胸部创伤，为 19.2%。一项在澳大利亚的研究显示直接肺损伤为急性肺损伤（ALI）的常见原因，其中又以肺炎最为常见，其次为吸入和创伤性肺挫伤。Estenssoro 等分析了 271 例 ARDS 患者，发现败血症为主要原因（44%），其中肺炎为最常见的单一因素。

中国的两项回顾性调查表明，感染是 ARDS 最常见的原因。单纯菌血症引起 ARDS 的发病率并不高，仅为 4% 左右，但严重脓毒血症临床综合征合并 ARDS 者可高达 35% ~ 45%。

2 临床表现

ARDS 临床表现可以有很大差别，取决于潜在疾病和受累器官的数目与类型，而不取决于正在发生的肺损伤所导致的表现。许多危险因素均可以引起 ARDS，最常见的是严重的脓毒血症或脓毒血症综合征，多发的严重创伤也是 ARDS 的高危因素。脓毒血症和创伤引起急性肺和其他器官损伤的机制可能是通过血液中存在的损害血管内皮和上皮的炎症介质所致。炎症介质损伤肺毛细血管膜屏障和肺泡上皮细胞，引起血管通透性增加，富含蛋白的液体渗出血管间隙启动了 ARDS，导致了肺水肿和表面活性物质的异常。首先出现在相关肺区域的局灶性肺泡水肿和肺泡萎陷逐渐增多，最后向全肺蔓延。肺组织的水肿和肺泡的萎陷导致了肺内分流，造成

了严重的低氧血症和呼吸窘迫。其他表现反映了相同机制启动的其他损伤器官的功能衰竭。其病理生理基础赋予 ARDS 具有以下特征。

2.1 发病迅速

ARDS 多发病迅速，通常在受到发病因素攻击（如严重创伤、休克、败血症，误吸有毒气体或胃内容物）后 12 ~ 48 小时发病，偶有长达 5 天者。在此期间的症状、体征多为原发病的表现，不一定提示 ARDS，特别是基础病为呼吸系统疾患时，如肺炎或吸入有毒气体。但是与肺炎或其他非肺损伤性疾患不同，ARDS 一旦发病后，即很难在短时间内缓解，因为修复肺损伤的病理改变通常需要一周以上的时间。

2.2 呼吸窘迫

呼吸窘迫是 ARDS 最常见的症状，主要表现为气急和呼吸次数增快。呼吸次数大多在 25 ~ 50 次/分之间，其严重程度与基础呼吸频率和肺损伤的严重程度有关。基础呼吸频率越快和肺损伤越严重，气急和呼吸次数增加越明显。ARDS 患者也常见到呼吸类型改变，主要表现为呼吸加快或潮气量变化。病变越严重这一改变越明显，甚至伴有吸气时鼻翼扇动，锁骨上窝及胸骨上窝和肋间隙凹陷等呼吸困难体征。在早期自主呼吸能力强时，常表现为深快呼吸，但是出现呼吸肌疲劳后，则表现为浅快呼吸。

2.3 难以纠正的低氧血症

ARDS 可引起呼吸力学、呼吸驱动和气体交换等多种呼吸功能变化，其中的特征性改变为严重氧合功能障碍，或称为难以纠正的低氧血症。在潜伏期即可由于肺毛细血管内皮和/或肺泡上皮损害，形成间质肺水肿引起肺毛细血管膜弥散距离加大，影响弥散功能。但由于 CO₂ 弥散力较大（为氧的 21 倍），另外，两者的肺泡和血液分压差不同（CO₂ 为 6 mmHg，氧为 60 mmHg），所以主要影响氧合功能，表现为动脉血氧分压降低。到肺损伤期后，随着肺泡上皮和毛细血管内皮损伤的加重，肺间质特别是肺泡渗出引起的动 - 静脉分流效应，将出现难以纠正的低氧血症。其变化幅度与肺泡渗出和不张形成的低通气或无通气肺区与全部肺区的比值有关，比值越大，低氧血症越明显。

2.4 死腔/潮气比值增加

在 ARDS 时肺死腔/潮气 (V_D/V_T) 比值不断增加, 而且 V_D/V_T 比值的增加是 ARDS 早期的一种特征。这一比值大于或等于 0.60 时可能与更严重的肺损伤相关。在 ARDS 早期, 平均 V_D/V_T 比值均显著增加, 死亡患者的 V_D/V_T 比值比存活患者的还要高。多因素分析结果显示, ARDS 患者无效通气量增加, 是预测死亡率的独立危险因素。尽管该法不能确定无效通气的病因 (毛细血管毁损、毛细血管可逆性或非可逆性阻塞), 但它为毛细血管损伤在 ARDS 发病机制及预后中的重要作用提供了参考。

2.5 重力依赖性影像学改变

在 ARDS 早期, 由于肺毛细血管膜通透性一致增高, 可引起血管内液体甚至有形成分渗出到血管外, 呈非重力依赖性影像学变化。对于检测这一变化, HRCT 具有很高的灵敏性, 甚至在渗出局限于肺间质时, 即可发现。随着病程进展, 当渗出突破肺泡上皮防线进入肺泡内后, 由于重力依赖性作用, 渗出液易坠积在下垂的肺区域 (仰卧时, 主要在背部), HRCT 可发现肺部斑片状阴影主要位于下垂肺区 (图 1)。为提高鉴别诊断的精确性, 还可分别进行仰卧和俯卧位比较性 CT 扫描。无肺毛细血管膜损伤时, 两肺斑片状阴影应均匀分布, 既不出现重力依赖性现象, 也无变换体位后的重力依赖性变化。这一特点有助于与肺部感染性疾患相鉴别, 但很难与心源性肺水肿区分, 因为充血性心衰引起的高静水压性肺水肿可完全模仿 ARDS 的体位性影像学变化。



图 1 HRCT 示肺部斑片状阴影主要位于下垂肺区

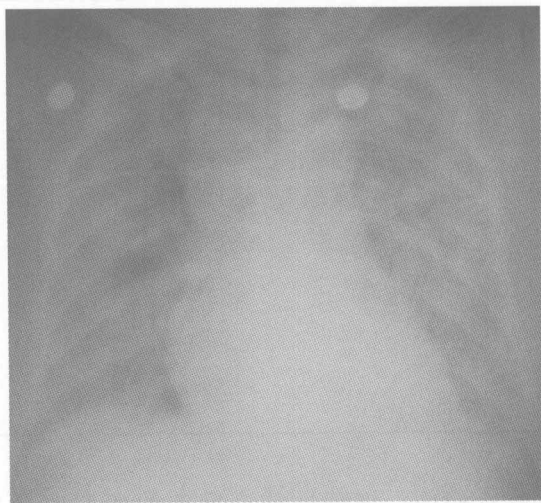


图 2 胸部 X 线片表现为双侧肺浸润

3 诊断

1994 年欧美的 ARDS 会议上认为 ARDS 的诊断应符合以下要求: ①氧合指数 (PaO_2/FiO_2) ≤ 200 , 不管有无 PEEP 以及 PEEP 水平多高; ②胸部 X 线片为双侧肺浸润 (图 2), 可与肺水肿共同存在; ③临床上无充血性心衰, 证据为应用肺动脉导管测定肺动脉楔压 ≤ 18 mmHg。如果患者居住在海拔较高的地区, 根据 PaO_2/FiO_2 可能无法评价患者的病情, 特别是无法比较不同海拔高度时 PaO_2/FiO_2 的意义。此时, 可采用肺泡氧分压 (PAO_2) / FiO_2 比值。因其较少受海拔高度的影响, $PAO_2/FiO_2 < 0.2$ 可代替 $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ 作为第一项标准。根据这一定义, 很多达到 ADRS 诊断标准的急性肺损伤仅代表了最严重的临床表现, 无法包括程度较轻的肺损伤, 不利于对这一综合征的早期诊断和治疗。为此, 欧美 ARDS 共识会议上也就这一问题进行了讨论, 并力图将其包括在内, 称之为急性肺损伤 (ALI)。在 ALI 定义中, 除了氧合损害较轻外, PaO_2/FiO_2 比值 < 300 , 但 > 200 , 其余要求与 ARDS 相同 (表 2)。

这一区分的目的不是用这项评分标准发现 ARDS 和 ALI 标准中的差别, 而是为提高急性肺损伤的早期诊断率。以往研究也发现, 在综合征的