

急性

肺

损

伤

—— 基础与临床

王祥瑞 杭燕南 • 主编

中国协和医科大学出版社

急性肺损伤

——基础与临床

王祥瑞 杭燕南 主编

编写委员会

主 编

王祥瑞	上海第二医科大学附属仁济医院麻醉科
杭燕南	上海第二医科大学附属仁济医院麻醉科

主 审

孙大金	上海第二医科大学附属仁济医院麻醉科
-----	-------------------

编 委 (按姓氏笔划为序)

王保国	首都医科大学附属天坛医院麻醉科
李燕芹	上海第二医科大学附属仁济医院呼吸科
陈长志	上海第二医科大学附属仁济医院心胸外科
陈 杰	上海第二医科大学附属仁济医院麻醉科
连庆泉	温州医学院附二院麻醉科
吴志勇	上海第二医科大学附属仁济医院普外科
余康龙	上海第二医科大学附属仁济医院急诊科
陆一鸣	上海第二医科大学附属瑞金医院急诊科
陆惠华	上海第二医科大学附属仁济医院老年科
张马忠	上海第二医科大学附属仁济医院麻醉科
皋 源	上海第二医科大学附属仁济医院 SICU
黄 钢	上海第二医科大学附属仁济医院核医学科
谢 红	苏州大学附二院麻醉科
熊利泽	第四军医大学附属西京医院麻醉科

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

急性肺损伤: 基础与临床 / 王祥瑞, 杭燕南著. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.1

ISBN 7-81072-640-4

I. 急… II. ①王…②杭… III. 肺疾病-损伤-诊疗 IV. R563

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 139106 号

急性肺损伤——基础与临床

主 编: 王祥瑞 杭燕南

责任编辑: 刘建春 胡幼萍

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: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 20.5

字 数: 500 千字

版 次: 2005 年 4 月第一版 2005 年 4 月第一次印刷

印 数: 1—3 000

定 价: 52.00 元

ISBN 7-81072-640-4/R·633

(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)

序

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 是现代危重医学一大难题, 常见的诱因包括全身性感染综合征、原发性肺炎、误吸、多发创伤、体外循环、大量输血、脂肪栓塞和急性胰腺炎等。根据 1972 年美国国立卫生研究院 (NIH) 的报告, 美国每年约有 15 万名患者发生 ARDS, 年发病率为 65/10 万人, 由于大部分 ARDS 患者在重症监护病房 (ICU) 中接受高级生命支持技术的治疗, 因而大量地消耗医疗资源。多年来对急性肺损伤进行了大量的基础和临床研究, 从发病机制和治疗方法取得了一些进展, 但仍有许多问题有待于进一步研究。

《急性肺损伤——基础与临床》凝集了十几位专家的智慧 and 临床实践。全书 30 章, 从急性肺损伤病理生理学基础、分子生物学表现、易感基因及基因治疗、影像学表现, 到麻醉药物对急性肺损伤的影响、胸腹手术后肺损伤、小儿及老年病人急性肺损伤特征和其他原因所致肺损伤进行了比较详尽的叙述与展示。

仁济医院麻醉科为上海市卫生系统医学领先专业麻醉学重点学科, 负责管理外科综合 ICU, 每年收治病人 600 余例, 在术后病人呼吸并发症的防治方面积累了丰富的经验, 2002 年“围手术期急性呼吸衰竭的防治”获上海市科技进步三等奖。明年我院新外科大楼建成, SICU 将扩展到 25 张病床, 相信在收治病人的数量和治疗质量上都将明显上一个台阶。只有不断地总结医疗实践中的经验和教训, 才能不断地创新, 使医院总体水平和人员素质不断提高, 更好地为病人服务。

编委们在编写过程中, 既汇集了其丰富的临床经验, 又汲取了当前最先进的诊疗技术。并通过进一步的归纳和提高, 以使本书适应于广大医务工作者迫切希望, 提供急性肺损伤防治的知识和可借鉴的临床经验, 同时也为今后进一步提高该领域的水平打下良好基础。作者们在繁忙的临床医疗和教学工作的压力下, 完成本书编写, 付出了十分辛勤的劳动, 本书的出版必然对实际工作者的提高和重危病人的治疗有肯定的帮助。

上海第二医科大学附属仁济医院院长

范关荣

前 言

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALT/ARDS) 是重病监护治疗的重要课题。20 世纪 70 年代以前 ARDS 的病死率在 90%，80 年代为 60% 左右，90 年代为 30% ~ 40%，目前仍维持在此水平。因此深入了解并研究 ALT/ARDS 的发病机制和防治措施，具有重要意义。ALT/ARDS 的研究利用现代科学技术和手段，将基础和临床学科相结合，对其发病机制和治疗做深入研究。主要集中在：①从信号转导的角度研究炎症的调控机制；②通过易感基因的研究为易感人群提供预防指导；③针对现有的研究结果提出新的治疗手段和药物，并根据病因、疾病的不同期，采取大样本、多中心、联合治疗的方式在临床予以验证。基因治疗和寻找新的治疗靶位，将是今后研究的一个重要方向。

临床上 ALT/ARDS 的治疗，主张采用综合性措施：①机械通气应坚持保护性通气策略和肺开放的原则，具体在呼吸力学监测的指导下应用 PEEP，可允许性高碳酸血症通气及俯卧位通气等；②吸入治疗应用 NO 及 PGE₁；③新生儿呼吸窘迫综合征应用肺泡表面活性物质；④抗炎治疗；⑤病因治疗；⑥激素等其他综合疗法。尽管方法很多，但疗效仍未能进一步提高。因此，仍需在综合治疗的基础上，探讨研究新方法和新技术，提高抢救成功率。

目前在临床和教学工作中，许多中、青年医生和教师深感缺少一部全面系统阐述急性肺损伤的专著。为此，我们将急性肺损伤的流行病学的特点、分子生物学基础、影像学表现、生理监测以及不同类型肺损伤的特点、诊断和治疗等方面的知识汇集成册，以供临床中青年医师、研究生和医学院校高年级学生阅读和查看，希望对读者有所裨益。

本书参阅了近年相关的国内外文献，内容新颖。参加编写的人员均为外科、内科、麻醉科、急诊科、老年科等学科的硕士生导师和博士生导师，在各自的领域均有较高的造诣，秉承服务临床，重在实用，体现进展，以求学以致用，力争达到文字简洁，重点突出。本书附录提供了与呼吸功能相关的正常值和主要术语，方便读者查阅。

作为本书的主编，我们衷心感谢曾给予过帮助的前辈和同道，感谢中国协和医科大学出版社李春宇主任编辑的帮助，还要感谢赵延华、郑拥军、苏殿三、洪涛、林函、孙瑗、潘志英等医师在资料搜集和整理以及文稿校对等方面默默作出的许多事务性工作。特别感谢上海第二医科大学附属仁济医院院长范关荣教授在百忙中欣然为本书作序。

限于我们的学识和精力，编写时间仓促，本书不可避免存在许多不足之处，我们将虚心听取广大读者的批评和建议，以便在再版中给予弥补。

王祥瑞 杭燕南

目 录

第一章 概述	(1)
第一节 急性肺损伤的概念	(1)
第二节 急性肺损伤的致病因素	(2)
第三节 急性肺损伤的发病机制	(2)
第二章 急性肺损伤的病理生理学基础	(5)
第一节 肺泡-毛细血管通透性改变	(5)
第二节 炎症细胞聚集	(7)
第三节 肺泡表面活性物质改变	(8)
第三章 支气管循环与急性肺损伤	(10)
第一节 支气管循环特点	(10)
第二节 影响支气管循环的因素	(12)
第三节 肺损伤时支气管循环的变化	(13)
第四节 支气管循环在急性肺损伤中的作用	(13)
第四章 急性肺损伤的分子生物学机制	(18)
第一节 细胞因子与急性肺损伤	(18)
第二节 信号转导通路与急性肺损伤	(23)
第三节 细胞凋亡与急性肺损伤	(25)
第五章 急性肺损伤的易感基因	(31)
第一节 肺泡表面活性蛋白 B 基因的多态性	(31)
第二节 血管紧张素转换酶基因的多态性	(32)
第三节 肿瘤坏死因子基因的多态性	(33)
第四节 凝血相关基因的多态性	(33)
第五节 与急性肺损伤相关的其他基因	(34)
第六章 急性肺损伤的影像学表现	(36)
第一节 X 线检查	(36)
第二节 X 线透射计算机体层扫描检查	(38)
第三节 全肺 CT 检查	(40)
第四节 放射性核素技术	(49)
第七章 急性肺损伤的流行病学	(53)
第一节 流行病学研究的特点	(53)
第二节 急性肺损伤诊断质量标准	(54)
第三节 急性肺损伤的发病率	(55)
第四节 急性肺损伤的死亡率及其相关因素	(57)

第五节 急性肺损伤的基本监测·····	(59)
第六节 急性肺损伤对患者心理和生活质量的影响·····	(60)
第七节 急性肺损伤的预后·····	(60)
第八章 呼吸功能监测 ·····	(63)
第一节 呼吸系统检查和通气功能监测·····	(63)
第二节 呼吸力学监测·····	(66)
第三节 呼气末二氧化碳监测·····	(70)
第四节 气体交换和氧代谢·····	(73)
第九章 急性肺损伤的诊断 ·····	(80)
第一节 症状和体征·····	(80)
第二节 辅助检查·····	(80)
第三节 预测指标·····	(82)
第十章 急性肺损伤的治疗 ·····	(85)
第一节 控制感染·····	(85)
第二节 机械通气·····	(85)
第三节 吸入一氧化氮·····	(92)
第四节 表面活性物质替代疗法·····	(93)
第五节 免疫疗法·····	(94)
第六节 药物·····	(95)
第七节 其他治疗措施·····	(96)
第十一章 急性肺损伤的基因治疗 ·····	(98)
第一节 基因治疗的靶向基因·····	(98)
第二节 基因治疗的载体·····	(101)
第三节 基因治疗的热点·····	(102)
第四节 基因治疗存在的问题和处理措施·····	(104)
第十二章 误吸后肺损伤 ·····	(107)
第一节 发病机制·····	(107)
第二节 病理生理学·····	(109)
第三节 临床表现和诊断·····	(112)
第四节 预防和治疗·····	(113)
第十三章 麻醉药物对急性肺损伤的影响 ·····	(118)
第一节 静脉麻醉药的影响·····	(118)
第二节 吸入麻醉药的影响·····	(121)
第三节 局麻药的影响·····	(123)
第四节 镇痛药的影响·····	(124)
第五节 肌松药的影响·····	(125)
第十四章 胸部手术后急性肺损伤 ·····	(128)
第一节 流行病学·····	(128)

第二节	发病机制	(128)
第三节	危险因素	(130)
第四节	病理改变和临床表现	(131)
第五节	预防和治疗原则	(132)
第十五章	心脏手术后肺损伤	(134)
第一节	影响因素	(134)
第二节	发病机制	(135)
第三节	病理生理表现	(138)
第四节	防治措施	(139)
第十六章	腹部手术后肺损伤	(143)
第一节	病因和发病机制	(143)
第二节	病理生理	(145)
第三节	预防和治疗	(146)
第十七章	神经外科手术后肺损伤	(149)
第一节	发病机制	(149)
第二节	病理生理和临床表现	(153)
第三节	预防和治疗	(155)
第十八章	老年患者术后肺损伤	(160)
第一节	老年人生理病理学特点	(160)
第二节	老年患者术后肺损伤发生的危险因素	(163)
第三节	老年患者手术后急性肺损伤的临床特点	(164)
第四节	预防和治疗	(165)
第十九章	儿童急性肺损伤	(169)
第一节	新生儿急性肺损伤和呼吸窘迫综合征	(169)
第二节	小儿急性呼吸窘迫综合征	(173)
第二十章	创伤与急性肺损伤	(182)
第一节	发病机制	(182)
第二节	影响因素	(184)
第三节	各种创伤与急性肺损伤	(185)
第四节	早期诊断	(186)
第五节	治疗	(187)
第二十一章	呼吸机相关性肺损伤	(191)
第一节	发生机制	(191)
第二节	临床表现	(197)
第三节	肺保护性通气策略的实施	(199)
第二十二章	输血与肺损伤	(202)
第一节	输血相关循环负荷过重	(202)
第二节	输血相关急性肺损伤	(203)

第二十三章 急性胰腺炎与肺损伤	(211)
第一节 病因与发病机制	(211)
第二节 诊断	(213)
第三节 预防与治疗	(214)
第二十四章 急性化学中毒性肺损伤	(218)
第一节 致病因素	(218)
第二节 发病机制和病理生理	(219)
第三节 临床分型	(222)
第四节 预防和治疗	(223)
第二十五章 放射性肺损伤	(233)
第一节 发病机制和发病因素	(233)
第二节 病理变化和临床表现	(236)
第三节 诊断和鉴别诊断	(237)
第四节 预防与治疗	(240)
第二十六章 肺部感染与急性肺损伤	(244)
第一节 流行病学特点	(244)
第二节 发病机制及其特点	(245)
第三节 诊断和鉴别诊断	(252)
第四节 预防和治疗	(254)
第二十七章 传染性非典型肺炎所致肺损伤	(260)
第一节 发病机制	(260)
第二节 病理生理变化	(263)
第三节 临床特征	(265)
第四节 预防和治疗原则	(268)
第五节 医学防护	(274)
第二十八章 高原肺水肿	(280)
第一节 高原环境及对人体的影响	(280)
第二节 高原肺水肿的发病机制及相关基因	(283)
第三节 高原肺水肿的诊断和防治	(286)
第二十九章 高浓度氧相关性肺损伤	(292)
第一节 发病机制	(292)
第二节 病理生理及临床表现	(295)
第三节 防治措施	(296)
第三十章 急性肺损伤动物模型	(300)
第一节 实验动物的选择	(300)
第二节 常用动物模型	(300)
第三节 动物模型存在的问题	(309)
附录 呼吸学相关英文缩写及中英文对照	(311)

第一章 概 述

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是指机体遭受严重感染、创伤、休克、酸中毒及有害气体吸入等多种因素打击后, 出现弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤所致肺水肿和微肺不张等病理特征, 临床表现为呼吸窘迫和顽固性低氧血症等。本章简要介绍急性肺损伤的概念、致病因素及其发病机制。有关诊断、治疗和各种原因引起的急性肺损伤等内容将在以后的章节中具体介绍。

第一节 急性肺损伤的概念

一、定义

欧美专家定义急性肺损伤 (ALI) 如下: ①ALI 为炎症和通透性增加综合征, 其临床表现、X 线改变和生理异常, 不能用左心房或肺毛细血管高压来解释, 但可复合存在; ②脓毒综合征 (sepsis syndrome)、多发性创伤、误吸、原发性肺炎是最多见的病因, 其次还有体外循环、输血过多、脂肪栓塞和胰腺炎等; ③ALI 起病急骤, 发病持续, 其发病常与一种或多种高危因素有关, 并以单纯给氧难以纠正的低氧血症和弥散性浸润为特征; ④间质性肺纤维化、结节病等慢性肺疾病不在此列。

二、命名由来

1946 年 Major 首次应用“急性肺损伤”一词, 1948 年 Moon 首次描述急性呼吸窘迫。1967 年 Ashbaugh 等报道了 12 例患者在原发病的救治过程中, 发生急性呼吸频数、低氧血症以及呼吸系统顺应性下降和 X 线胸片上的弥漫性肺浸润等综合征象, 因类似新生儿呼吸窘迫综合征, 故提出了“成人急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome in adult)”的概念。4 年后, Petty 等正式使用“成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS)”作为诊断名词。1992 年欧美危重病及呼吸疾病专家联席会议提出将 ARDS 定义为“急性呼吸窘迫综合征”, 将 ARDS 中的“A”由成人 (adult) 改为急性 (acute), 因为 ARDS 不仅发生于成人, 儿童亦可发生, 且呈急性发病, 同时推荐采用急性肺损伤的概念, 并将重度急性肺损伤定义为 ARDS。

现在多数学者认为 ARDS 只是 ALI 的一个阶段, 两者的区别仅在于病程影响范围及严重程度差异, 均属急性呼吸衰竭范畴。其本质为肺泡-毛细血管膜损伤, 血管通透性增加, 形成非心源性肺水肿, 肺内分流量增加, 肺顺应性降低和顽固性低氧血症是其主要的病理生理改变。

第二节 急性肺损伤的致病因素

一、急性肺损伤的主要危险因素

急性肺损伤病因复杂,有100多种疾病可以并发ALI,大部分患者往往是多种发病因素所致。1982年Pepe等将脓毒症列为ARDS的首位危险因素,胃内容物误吸次之,以后依次为肺挫伤、大量输血、多发伤及淹溺。近年来的调查表明ALI/ARDS危险因素的排序有所改变,脓毒症仍为首位,但其后为大量输血、淹溺、肺挫伤等。

二、急性肺损伤的病因

急性肺损伤的病因复杂,根据致病因素的性质可大致分为:①化学性因素,如吸入毒气、烟雾、胃内酸性物质等;②物理因素,如肺部感染等;③全身性病理过程,如休克、大面积烧伤、多发伤、败血症等;④某些治疗因素,如体外循环、血液透析等。

1992年欧美联合协会(American-European Consensus Conference, AECC)根据损伤机制,将ALI/ARDS的病因归结为直接肺损伤和间接肺损伤两大类:①直接肺损伤因素,如严重肺部感染、胃内容物吸入、肺或胸部挫伤、吸入有毒气体、淹溺以及氧中毒等;②间接肺损伤因素,如脓毒症、系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、休克、严重的非胸部创伤、重症胰腺炎、大量输血输液、药物过量、体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)、弥散性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)等。

1998年,Gattninoni等首先发现了肺炎所致ARDS和腹部疾病所致ARDS在病理改变和应用呼气末正压(PEEP)通气治疗后疗效等方面均有明显差异,并根据这一现象将ARDS分为肺内源性ARDS(primarily from pulmonary disease, ARDS_p)和肺外源性ARDS(primarily from extrapulmonary disease, ARDS_{exp})。实际上引起ARDS_p和ARDS_{exp}的主要病因与上述直接肺损伤和间接肺损伤的因素相同。

第三节 急性肺损伤的发病机制

一、肺泡-毛细血管膜通透性增加

各种病因引起肺泡-毛细血管膜对液体和溶质的通透性增加,肺血管与间质之间液体交换障碍,使液体聚积于肺泡和间质间隙,导致渗透性肺水肿。引起毛细血管通透性增高的机制主要有:①直接损伤肺泡-毛细血管膜,如胃内容物误吸、严重肺感染等;②间接损伤或继发性损伤肺泡-毛细血管膜。这些直接或间接的病因都能导致肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞的损伤,使肺毛细血管对水和蛋白质的通透性增加,但确切机制仍未阐明。

二、炎症反应和抗炎反应失衡

近年来强调炎症反应在ALI/ARDS中的重要作用,1991年美国胸科医师学会与危重病医

学会联合提出系统性炎症反应综合征 (SIRS) 的概念, 是指各种严重的感染或损伤等引起的全身炎症反应的一种临床过程。SIRS 可引起多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), ALI 是 MODS 发展中出现最早且发生率最高的临床症状, 是其重要组成部分; MODS 最终可发展为多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF), 而 ARDS 则是 MOF 在肺脏的主要表现。

感染或创伤时机体在释放促炎介质的同时还能够释放大量抗炎介质, 从而引起机体免疫功能降低, 即代偿性抗炎反应综合征 (compensated anti-inflammatory response syndrome, CARS)。CARS 是 SIRS 的对立面, 两者常常是不平衡的。如保持平衡, 则内环境稳定得以维持, 不会引起器官功能损伤, 如失衡将导致内环境失去稳定, 这可能是引起 ARDS 等器官功能损伤的根本原因。

感染、创伤导致 ARDS 等器官功能损害的发展过程可分为三个阶段: ①局限性炎症反应阶段, 损伤或感染导致炎症介质在组织局部释放, 诱导炎症细胞向局部聚集, 促进病原微生物清除和组织修复, 对机体发挥保护作用; ②有限全身炎症反应阶段, 少量炎症介质进入循环诱发 SIRS, 诱导吞噬细胞和血小板向局部聚集; 同时由于内源性抗炎介质释放增加导致 CARS, 使 SIRS 与 CARS 处于平衡状态, 炎症反应仍属生理性, 以增强局部防御作用; ③SIRS/CARS 失衡阶段, 表现为两个极端, 一个是大量炎症介质释放入循环, 刺激炎症介质瀑布样释放, 而内源性抗炎介质又不足以抵消其作用, 结果导致 SIRS; 另一个极端是内源性抗炎介质释放过多, 结果导致 CARS。SIRS/CARS 失衡的后果是炎症反应扩散和失控, 使其由保护性作用转变为自身破坏作用, 不但损伤局部组织细胞, 同时也打击远隔器官, 导致 ARDS 等器官功能损害。就其本质而言, ARDS 是机体炎症反应失控的结果, 也就是 SIRS/CARS 失衡的严重后果。

三、肺循环和支气管循环的变化

ALI/ARDS 时肺内存在微循环障碍的各种表现, 如肺血管舒缩功能异常、肺循环高凝状态、肺内微血栓形成、肺血流缓慢瘀滞、肺循环阻力增加等, 构成了 ARDS 顽固低氧血症重要的病理生理基础。支气管循环在营养肺组织等方面具有重要作用, 同时支气管循环的血流量以及流经吻合支的血量受多种因素的影响。急性肺损伤时支气管循环血量显著增加, 在肺水肿的形成中具有重要作用。

思考题:

1. 什么是急性肺损伤?
2. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征是什么关系?
3. 急性肺损伤的主要危险因素有哪些?

(王祥瑞)

参 考 文 献

1. Round Table Conference. Acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158:675-679.

2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American - Europe consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149:818 - 824.
3. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg*, 1982, 144:124 - 130.
4. Hudson LK, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151:293 - 301.
5. John M, Luce MD, FCCM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 1998, 26 (2) :369 - 376.
6. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*, 1992; 101:1644 - 1655.
7. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, 1996, 24 (7) :1125 - 1128.
8. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 1996, 24 (1) :163 - 172.

第二章 急性肺损伤的病理生理学基础

在急性肺损伤（ALI）的发病过程中，某些致病因子可直接作用于肺泡膜引起直接的肺损伤；也可通过激活白细胞、巨噬细胞和血小板引起间接肺损伤。本章主要介绍急性肺损伤的病理生理学改变，包括肺泡-毛细血管膜通透性、炎症反应以及肺泡表面活性物质的变化。

第一节 肺泡-毛细血管通透性改变

一、微血管屏障

肺内直径小于 $75\mu\text{m}$ 的微动脉、毛细血管和直径小于 $200\mu\text{m}$ 的小静脉是参与液体交换的主要血管，血管基底膜的通透性较高，微血管屏障的通透性主要取决于内皮细胞层。肺血管内皮细胞伸展成扁平状，胞内有大量直径为 70nm 的吞饮小泡。内皮细胞间紧密连接，其连接带不连续，其间有 $4\sim 5\text{nm}$ 宽的孔道。

在形态学上，微血管内血浆成分通过内皮层有四条可能途径：①紧密连接的内皮细胞间的孔道转运水和水溶性溶质甚至白蛋白；②直接通过细胞膜和胞质转运，主要是脂溶性分子（如 O_2 和 CO_2 ）和水分子的弥散；③通过吞饮小泡的入胞和出胞转运，主要与大分子的转运有关；④通过一系列吞饮小泡融合而成的短暂的內皮通道转运。其中内皮细胞间的孔道是血浆大分子溶质通过内皮的主要通道。在肺微血管中，连接带的数量从小动脉到小静脉依次递减，故蛋白漏出量最大的部位是毛细血管后的小静脉。肺微血管的通透性属中等通透，肺间质中蛋白浓度约为血浆蛋白浓度的 50%。

肺微血管通透性的高低，不仅取决于内皮细胞上孔径的半径，也受内皮细胞表面电荷和血浆成分的影响。血管内皮细胞的管腔面和连接部位上带有负电荷，对血浆中带负电荷的蛋白构成通透屏障。在内皮细胞膜表面及侧面有多层被衣交织成网，吸附大量的白蛋白分子，从而增加了水和溶质分子与通道间的接触面积和阻力，使内皮细胞连接间隙变成均一的分子筛屏障。在血管内皮细胞连接部位和基底膜内还存在着大量的纤维连接蛋白，介导内皮细胞间及内皮与基底膜的粘附，并与血浆纤维连接蛋白构成动态平衡。血浆纤维连接蛋白浓度降低可导致内皮细胞间连接间隙增大和内皮细胞与基底膜的粘附力减弱，血管壁对大分子的通透性增加。

二、肺泡上皮细胞

肺泡表面主要由肺泡Ⅰ型上皮细胞和Ⅱ型上皮细胞构成，其中Ⅰ型上皮细胞的数量占肺泡上皮细胞总数的 25.3%，却覆盖了 97% 的肺泡面积，是实现肺与血液间气体交换的部位。肺泡Ⅰ型细胞与肺泡微血管内皮细胞在形态上相似，在胞质中含有小泡。Ⅱ型细胞近似球

形，能合成和分泌肺表面活性物质。肺表面活性物质能降低肺泡液-气界面的表面张力，阻止毛细血管内液体的滤出。

电镜显示，肺泡上皮间为紧密连接，近肺泡腔面的两个相邻细胞的质膜相互融合，该处存在高密度的粘着带，对水和溶质的通透性有很大的阻碍作用。肺泡上皮的通透性比肺微血管屏障低1~2个数量级，蛋白几乎不能通过。因此在正常情况下，肺泡上皮是阻止肺泡水肿的主要屏障。

肺泡Ⅱ型具有主动的转运能力，可主动转运 Na^+ ，从而吸收肺泡腔中的水。据估计，成人每天可从肺泡腔内清除的液体高达124L，这说明肺泡上皮的主动转运功能在肺泡的干燥状态方面具有极其重要的作用。

肺血管内的液体进入肺泡必须通过微血管屏障和肺泡上皮屏障。肺泡上皮细胞之间的结合部连接较微血管内皮细胞紧密，当发生肺水肿时，肺泡上皮屏障可阻止间质内液体和蛋白进入肺泡。

三、急性肺损伤时肺泡-毛细血管通透性的改变

肺是全身静脉血液的过滤器，从全身各器官组织来源的许多代谢产物、活性物质、血中的异物和活化的炎症细胞都要经过肺，有的被吞噬、灭活和转化，活化粘附的粒细胞和巨噬细胞释放活性氧和溶酶体酶及其他炎症介质。肺中大量的巨噬细胞在促炎症介质的作用下释放多种细胞因子，包括肿瘤坏死因子(TNF)和白介素(IL)引起级联放大。中性粒细胞在炎性趋化因子 $\text{TNF}-\alpha$ 、IL-8、C5a、 LTB_4 、 TXA_2 、血小板活化因子(PAF)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、脂多糖(LPS)等作用下，在肺小血管内聚集、粘附，活化的中性粒细胞释放氧自由基、弹力蛋白酶和胶原酶，损伤毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞，使内皮细胞收缩、坏死和内皮细胞间隙增加，血管通透性增加；蛋白酶对微血管基底膜的分解，使微血管壁对牵张变得敏感，在较低的微血管压的条件下就可发生微血管通透性增加。

血管内膜的损伤、中性粒细胞及肺组织释放的促凝物质，可导致肺毛细血管内形成微血栓，血流的阻断进一步引起肺损伤，通过纤维蛋白原降解产物和释放的 TXA_2 等血管活性物质进一步使肺血管通透性增高。血管通透性增加引起间质性肺水肿，刺激毛细血管旁J感受器反射性引起呼吸窘迫，造成呼吸性碱中毒。当损伤进一步累及肺泡上皮(I型上皮和Ⅱ型上皮)时，肺泡上皮的屏障功能降低，肺顺应性降低，引起肺泡型肺水肿。同时Ⅱ型上皮板层体数目和肺泡表面活性物质合成减少，出现肺泡萎陷，血浆蛋白透过毛细血管沉着在肺泡，形成透明膜。其结果是肺泡通气/血流(V/Q)比例严重失调，气体弥散障碍，引起进行性低氧血症和发绀，造成呼吸性酸中毒。

电镜显示，毛细血管内可见大量的中性粒细胞、血小板和红细胞。有的中性粒细胞嵌顿在毛细血管腔内，或伸出伪足与内皮细胞粘附，有的出现胞质变性或崩解、脱粒；内皮细胞肿胀，胞质透明，胞质连接间隙增宽或不连续有窗孔形成，胞质内饮泡增多，线粒体空化，内质网扩张；血管基底膜肿胀呈进行性加重；肺泡Ⅱ型上皮大量脱落在肺泡腔内及板层体排空；肺泡腔内可见大量呈同心层状的板层体及呈丝网状的表面活性物质、红细胞和絮状渗出物；肺泡Ⅰ型细胞肿胀，空泡增多。

第二节 炎症细胞聚集

急性肺损伤可以是直接损伤或间接损伤,直接损伤即有害因素直接损伤肺实质细胞(主要是血管内皮细胞和肺上皮细胞);间接损伤更为常见,即通过激活急性炎症反应,引起全身炎症反应综合征,间接造成肺损伤,直接损伤也常并发继发性炎症损害。目前认为过度、失控的炎症反应是导致各种病因所致急性肺水肿的根本原因。其中绝大部分表现为分叶核中性粒细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)依赖性;小部分为PMN非依赖性急性肺损伤,可能与单核/巨噬细胞有关。

一、中性粒细胞

中性粒细胞聚集和激活是引起肺部毛细血管和肺泡损害受损的主要原因。正常情况下肺间质内PMN数量相当少,在各种原因引起的急性肺损伤早期,肺细胞内产生多种直接趋化PMN的物质,如血小板活化因子(PAF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、补体C5a等。上述趋化物质可激活PMN,使大量PMN迁移并聚集于肺循环中,粘附于肺毛细血管表面并释放一系列损伤内皮细胞的有害物质。PMN除直接粘附、损伤内皮细胞外,还可直接进入肺泡腔损伤肺泡上皮细胞。

1. 中性粒细胞在肺毛细血管中聚集

PMN在肺毛细血管中聚集是ALI的最早表现之一。肺毛细血管的平均直径小于PMN,使得大部分的PMN必须经过变形与延伸才能通过。ALI时各种炎性因子作用于PMN表面的相应受体,导致PMN内细胞骨架的再分布,使得PMN变硬,变形能力降低,大量PMN滞留在肺毛细血管中,发生快速的外周血PMN减少现象。另外,血中的各种炎症介质可迅速刺激骨髓释放PMN,其中有大量的不成熟细胞,它们变形能力差,因此极易在肺毛细血管内滞留。

2. 中性粒细胞与内皮细胞的粘附

内皮激活也是ALI重要的病理变化之一,只有激活的内皮才能粘附PMN,参与炎症反应。内皮激活是指在内皮发生表型或功能变化,可以是内皮损伤的结果,也可以是多种因素刺激内皮细胞的结果,如细胞因子(TNF、IL-1等)、凝血酶、内毒素、微生物产物、血流动力学紊乱、氧化剂、放射等。PMN在粘附因子及趋化因子的共同作用下,紧密粘附于内皮细胞,并被激活。

内皮素(ET-1)是内皮细胞合成和分泌的血管活性肽,具有强大的缩血管作用。肺脏是降解该物质的主要场所,大约50%的ET-1在肺内清除。临床和动物实验证实,在ARDS发病过程中血浆ET-1明显高于正常,可能与肺脏合成、分泌增加和清除减少有关。ET-1可刺激PMN向内皮细胞粘附和聚集,增加PMN和肺泡吞噬细胞产生超氧阴离子的能力,从而导致肺内微血管内皮细胞通透性增加,促进肺水肿形成。

3. 中性粒细胞的激活与游出

各种炎性激动剂作用于PMN表面的相应受体,经过不同的胞内信号通路,最终激活Rho(以中小G蛋白为主),形成最后的共同途径,进而上调PMN表面整合素的数目及亲和力。配体分子与整合素结合,激活整合素。激活的整合素与配体结合后,引发一系列复杂的

胞内信号传导通路,最终导致 PMN 功能活化。激活的 PMN 重新排列其肌动蛋白细胞骨架,并在粘附分子及趋化因子等共同作用下,经肺毛细血管内皮细胞间连接处迁出血管,然后由肺泡 I 型、II 型细胞间迁至肺泡腔。

4. 中性粒细胞释放各种介质发挥损伤效应

渗出的 PMN 粘附在其他细胞表面或细胞外基质蛋白上,在趋化因子等激活下,释放多种介质,引起肺损伤。主要的介质有氧化剂(如 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$ 等)、蛋白酶(如弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶和髓过氧化物酶等)、脂类介质(LTB_4 和 PAF)、细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8、MIP-1 α 、TNF- α 等)。

二、肺巨噬细胞

肺组织内的巨噬细胞具有粘附、变形、游走、吞噬、分泌等生理功能。在生理情况下,与肺内细胞微环境稳态的维持有关。中性粒细胞减少症患者发生急性肺损伤时,直接损伤或炎性介质的作用可使肺巨噬细胞活化,释放出氧自由基、TNF、IL-1、PAF 和蛋白水解酶等致病因子,与中性粒细胞、血小板一起,共同造成肺损伤。

三、磷脂酶 A_2

磷脂酶 A_2 (PLA_2) 是一类催化磷脂分子中 Sn-2 位上酰基酯键水解的脂解酶,广泛分布于人体各组织、细胞和分泌物中。 PLA_2 催化磷脂水解生成花生四烯酸及溶血磷脂,这一反应是多种炎症介质生成的限速步骤。促炎性因子如 IL-6、IL-8、TNF 等均能刺激合成并异常释放 PLA_2 ,肺组织是卵磷脂丰富的脏器,炎症、应激等刺激下激活 PLA_2 使之水解加速,导致肺损伤加重,同时由于活化的炎性介质的毒性作用使病情恶化发展,导致肺损伤甚至多器官功能障碍。 PLA_2 可直接分解破坏肺毛细血管内皮膜、I 型肺泡上皮及肺表面活性物质,增加血管通透性,造成肺水肿、肺损伤及 ARDS,故在 ALI 发展中 PLA_2 起重要作用。

第三节 肺泡表面活性物质改变

急性肺损伤是以弥漫性肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤所致的渗透性肺水肿、肺萎陷、难治性低氧血症为主要特征的综合征。肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的缺乏和变性是急性肺损伤的重要原因之一。

一、肺表面活性物质的分布及生理作用

肺表面活性物质是分布于肺泡内衬中具有降低液-气界面表面张力作用的物质。它由肺泡 II 型上皮细胞合成和分泌,为复杂的脂蛋白复合物。脂质是 PS 的主要成分,约占 85%~90%,包括饱和磷脂酰胆碱(DSPC)、磷脂酰甘油(PG)、鞘磷脂(SPH)、磷脂酰肌醇(PI)等,其中最有效成分为 DSPC,它由二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)构成。特异性结合蛋白(surfactant-associated protein, SP)约占 10%,分为 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D 四种。其中 SP-A 和 SP-D 是亲水性蛋白,主要是促进磷脂的分泌和摄取,具有免疫防御的功能;