

·讲座(译文)·

肺发育和肺损伤 - 新型支气管肺发育不良

Alan H. Jobe

(美国辛辛那提大学儿童医院)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008 - 8830(2001)04 - 0345 - 03

近年基于接受机械通气治疗早产儿的病理表现、支气管肺发育不良(BPD)流行病学变化特点、及实验模型研究的最新结果,提出“新BPD”的概念。以前认为BPD的病理生理特征是:严重的气道上皮发育不良及损伤、气道平滑肌增生、肺实质纤维化及局限性肺气肿。这些损害是由于机械通气和长期供给高浓度氧所致,最近对死于BPD患儿的组织进行病理研究发现其气道损伤和间质纤维化较轻,但弹力蛋白增多,肺泡数目减少、体积增大以及肺泡结构简单化,这些现象要用极不成熟儿生后肺泡发育来解释(图1)。肺在26周胎龄时刚完成小管化,其囊泡中尚无肺泡结构,肺泡需再过4~6周才能发育,因此肺泡结构简单化可能是肺从囊泡期向肺泡期发育受阻或停滞的缘故。同时,肺微血管也未能充分正常发育。

械通气及氧疗患儿,然而最近令人困惑的问题是BPD发生于极轻或没有RDS且很少接受机械通气和氧疗的极不成熟儿。图2显示了无RDS患儿吸入氧分压增加时BPD发生率也增加。

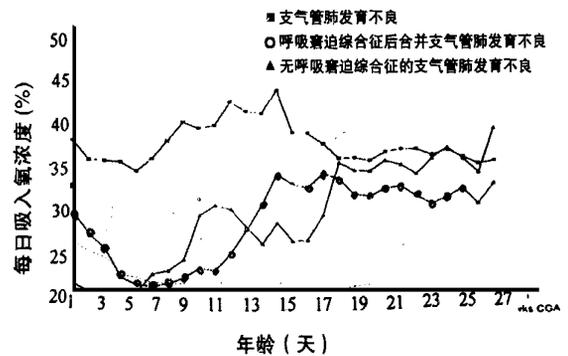


图2 早产儿慢性肺病类型

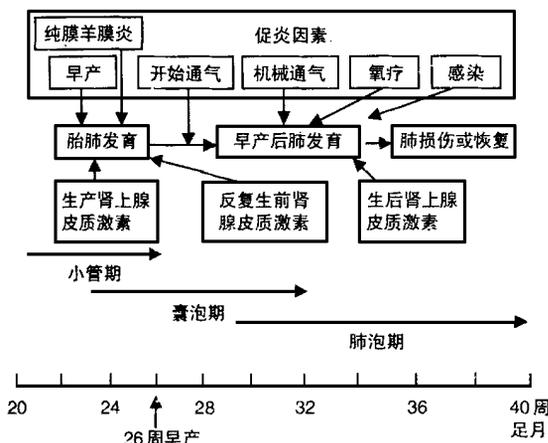


图1 极不成熟儿生后肺泡发育

促使BPD发生的因素:机械通气干扰了肺的发育从而导致肺泡和血管发育停滞,机械通气肺损伤的可能机制是机械通气相关的炎症,机械通气只是促进肺部炎症的因素之一,而炎症可能是肺发育停滞(新BPD的特征)的主要因素。

出生时机械通气导致的肺损伤:早产儿肺因充满液体而易于出现机械通气时肺损伤,它的通气潜能小于成熟儿(按每公斤体重计算),常缺乏表面活性物质且气道的实质细胞和基质缺乏(胶原和弹力蛋白较少)。高的气道压常可获得理想的潮气量却导致肺的容积伤和炎症,使得患儿对肺表面活性物质治疗反应较差。图3显示:生后30 min给予表面活性物质治疗后,以20 ml/kg潮气量进行通气,结

现在关于BPD的流行病学研究主要包括体重<1000g的极不成熟儿。以前BPD主要发生于机

[收稿日期] 2001 - 02 - 28

[作者简介] Alan H. Jobe 教授,美国辛辛那提大学儿童医院肺生物学研究中心主任,美国“儿科学杂志”(Journal of Pediatrics)副主编,是肺表面活性物质代谢、新生肺损伤和修复机制研究方面的权威,发表有200多篇研究论文和100多篇著作章节、综述、评论及其它论著。

果肺顺应性下降;机械通气前进行表面活性物质治疗,能减少蛋白向肺泡腔的漏出。

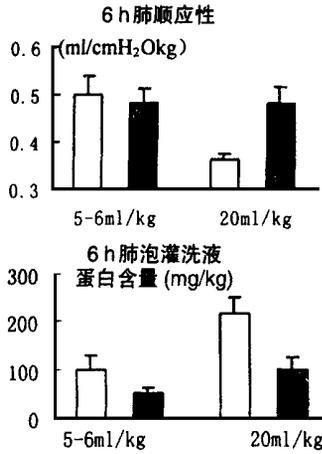


图3 产后不同时间予以不同潮气量通气的肺顺应性与肺泡灌洗液蛋白含量的比较

对早产羔羊的观察表明即使最温和的机械通气也足以触发促炎过程,早产后立即机械通气($V_T = 10 \text{ ml/Kg}$ 、 $PEEP = 4 \text{ cm H}_2\text{O}$ 、目标 $PCO_2 > 50 \text{ mmHg}$)和表面活性物质治疗能引起激活的 WBC 募集及促炎化学因子在肺部表达。图4显示 IL - 1 和 IL - 6 表达增高,尤以 $PEEP = 0$ 时(产房复苏时 $PEEP = 0$)更加明显。

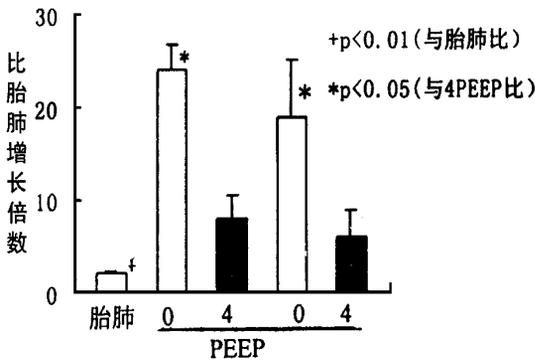


图4 出生和表面活性物质治疗后通气2 h 的羔羊的细胞因子的表达 ($V_t < 10 \text{ ml/kg}$, $PEEP = 0$ 或 $4 \text{ cm H}_2\text{O}$, $PCO_2 > 50 \text{ mmHg}$)

常规机械通气:Coalson 博士和 Bland 博士的实验小组的结果均表明对表面活性物质极不成熟的犊犊和绵羊进行常规通气,可导致新 BPD 特征性的肺泡和血管发育停滞(图5),在进行高频/低潮气量通气的绵羊和常规通气(或高频振荡通气)的犊犊也出现类似的发育停滞现象,虽然高频/低潮气量通气和

高频振荡通气时肺膨胀较常规通气时更加均一,但仍然发生了类似的肺发育停滞现象(表1)。

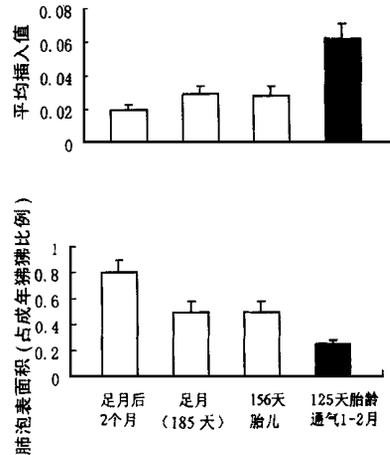


图5 机械通气1~2月阻止胎龄125天犊犊肺泡发育

表1 早产犊犊常规和高频振荡通气30 d后肺损伤的比较

	常规通气	高频振荡通气
吸入氧浓度	较高	较低
肺力学	恶化	好转
气管内抽吸物		
IL-6, IL-8, IL-1	没有一致性差异	
IL-10	没有一致性差异	
白细胞	较多	较少
组织病理学		
膨胀的均一性	较差	较好
肺泡化	受抑制程度相似	

极不成熟犊犊机械通气时,出现气管分泌物中促炎细胞因子增多且持续至机械通气结束,还有人认为 BPD 机械通气时不仅促炎细胞因子增高,而且抗炎细胞因子受到抑制。

生前感染和机械通气:临床流行病学调查表明:孕30周以前出生的婴儿,其母亲常患有慢性、临床不明显的绒毛膜炎,使得胎儿暴露于促炎环境中,尽管促炎环境能诱导肺成熟,我们认为受到促炎因子“预处理”的肺能够放大这种刺激,导致更严重的肺损伤,虽然在成熟肺上促炎因子这种“预处理”作用尚有待证实,但已有证据表明受促炎因子作用后的成熟肺机械通气后损伤更为严重。

Slutsky 等的实验表明损伤的肺能向体循环释放有毒物质,这些物质可能导致多脏器系统功能衰竭(MSOF),成人只有极有害的通气方式才出现这种情况,而不成熟肺即使在表面活性物质治疗和温和的通气方式下,也会向循环释放内毒素,从而导致

休克、白细胞耗竭及血液中细胞因子增加(图 6)。因此,肺部有炎症/感染的早产儿即使温和的通气方式也能导致全身性损伤。

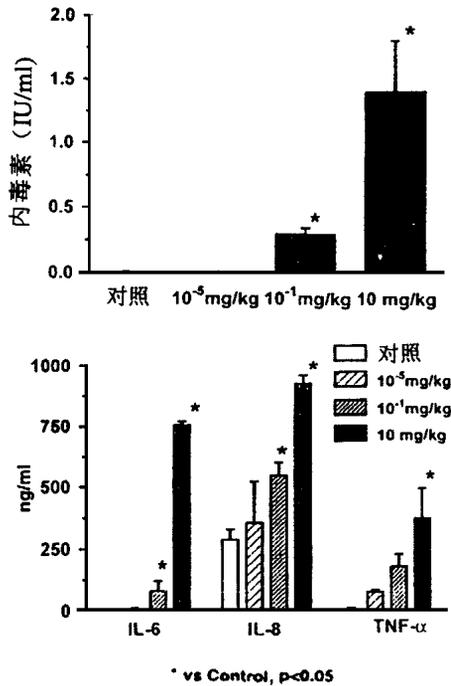


图 6 气管内滴入内毒素后 6 h 血浆内毒素和细胞因子水平

制订目标:我们尚未正式考虑和实施过机械通气患儿的治疗目标,一般认为机械通气患儿合适的治疗目标是保持正常的血 pH 值和血气 (pH 7.4, PO₂ > 60 mmHg, PCO₂ 40 mmHg),但在临床实践中这种所谓的“正常值”却不是恒定不变的。

PCO₂ 是通气量的最敏感的参数,资料表明低 PCO₂ 值具有潜在的危害,究竟在生后不同时间点(从出生到几周)安全的 PCO₂ 值是多少尚不得而知,许多新生儿专家把生后第一天需要机械通气的患儿的 PCO₂ 定在大约 50 mmHg, Mariani 等的实验表明把 PCO₂ 定在大约 50 mmHg 是安全的且较少有 BPD 发生, NICHD 新生儿协作网的研究表明:体重小于 750 g 新生儿,目标 PCO₂ 大于 52 mmHg 比小于 48 mmHg 时 BPD 发生率低,尽管这种观点支持者不多。任何通气技术都需要在可比较的 PCO₂ 值下比较最终结果。现在我们急需知道早产儿安全的 PCO₂ 值。观察显示:若损伤时和损伤后 PCO₂ 保持在 100 mmHg,则可阻止成年兔肺的再灌注损伤,而纠正呼吸性酸中毒却加重损伤。高 PCO₂ 可能保护未成熟肺,但安全吗?

PO₂ 也很重要,ARDS 协作网临床试验显示低潮气量通气组死亡率较低。然而随机治疗 72 h 后高潮气量组氧合改善较明显,因此,若以 PO₂ 作为指标我们更乐于采用高潮气量通气。但高氧饱和度需要吸入更高浓度的氧且导致更长时间的肺损伤(表 2)。

表 2 较高目标氧饱和度与 BPD 临床表现

	氧饱和度 89 ~ 94 %	氧饱和度 96 ~ 99 %
病例数	325	324
出生体重(g)	721 ± 160	731 ± 161
年龄(周)*	35.3 ± 2.6	35.4 ± 2.5
3 月龄(校正年龄)时情况		
仍然住院	6.8 %	12.7 %
仍然吸氧	37.7 %	46.8 %
仍然用利尿剂	24.4 %	35.8 %

注: ** 指进入 STOP-ROP 试验时年龄

潮气量/呼吸频率/ PEEP 的调节也很重要,尚无充足证据表明一种通气方式优于另外一种,有人认为 HFOV 较好,也有持怀疑态度者。

避免机械通气:临床和动物模型资料均显示机械通气和 BPD 有明显的关系,多年来有人应用 CPAP 以避免机械通气,在降低 BPD 发生率方面已经取得显著效果,CPAP 的应用不仅降低了 BPD 的发生也减少了表面活性物质、消炎痛和镇静剂的使用(图 7)。考虑到出生体重、种族及其它临床因素,生后第一天进行机械通气是 BPD 发生的主要因素。我们还应进行进一步的临床试验,以解决如何实施 CPAP 最好、何时给予表面活性物质及 CPAP 治疗失败的标准等问题。对早产儿来讲,以最低的通气获得预期临床血气值最为理想,我们应确定更为安全的临床预期值。

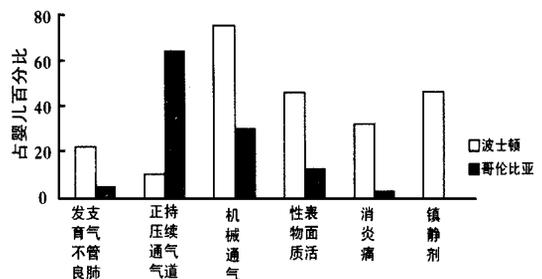


图 7 临床处理和 500 ~ 1500 g 婴儿预后 (1991 ~ 1993)

(吕勇译,孙波校 英文原文见本期 433 页)