

## ·述 评·

## 急性呼吸窘迫综合征发病机制的现代认识

崔德健

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是在多种原发病和诱因作用下发生的严重急性呼吸衰竭,以非心源性肺水肿和顽固性低氧血症为特征;其病理生理基础为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS);其病理基础为急性肺损伤(acute lung injury, ALI)。ARDS是ALI最严重的阶段;常可引发或合并多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),甚至多系统器官衰竭(multisystem and organ failure, MSOF),是临床常见的病死率极高的危重症。

1996年Garber等统计英文文献报道ARDS的发病率,为1.5~5.3例/100 000人。我国尚无准确的调查报告。ARDS的病死率至今仍高达50%~60%,最低一组为36%。ARDS发病后3天内死亡者多死于原发病,后期则多死于MSOF,死于单纯不可逆性呼吸衰竭者仅占13%~16%。

## 1 ARDS的原发病及诱因

最常见的原发病(高危因素)是严重感染和脓毒症、多发伤、大手术、各种休克、大面积烧伤、胃肠内容物吸入及各种吸入性损伤、重症肺炎、急性胰腺炎、大量急诊输血、溺水、肺挫伤、严重输血反应和药物过量等。所谓“诱因”,是根据“第二次打击”的假说提出来的。如严重创伤为“第一次打击”,继发感染、脓毒症则为“第二次打击”。机体经“第一次打击”后,对“第二次打击”的反应异常强烈,从而引发ARDS或MODS。据统计ARDS发生于单一危险因素者只占25%,两种危险因素者占42%,三种危险因素者占85%。

## 2 发病机制

ARDS的病因虽各异,但其病理生理过程却是完全相同的。如前所述,ARDS是SIRS在肺内的表

现。所谓“SIRS”,即机体在严重损伤下,生成多种细胞因子和炎性介质,引起广泛性炎症反应的临床过程。在各种病因作用下(如G<sup>-</sup>菌的内毒素进入血循环),巨噬细胞、单核细胞等及补体系统迅速被激活,生成大量致炎性因子TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白和具有强大趋化作用的补体碎片C<sub>3a</sub>、C<sub>5a</sub>等。肺微血管内皮细胞暴露于致炎性因子数分钟至数小时后,即可产生大量粘附分子,促使中性粒细胞粘附、活化游走能力增强,并迅速趋向肺组织。肺微血管内皮载有C<sub>5a</sub>受体,也吸引大量中性粒细胞和血小板聚集并陷落于肺血管床,造成外周血白细胞和血小板降低。这一反应引起以下后果:①形成微血栓机械堵塞肺毛细血管,不仅使肺微循环阻力增加,还可通过以下途径造成肺损伤:未栓塞区灌注增加导致通气-灌注失衡;微血栓释放的纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)、血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)等使血管通透性增加,其趋化作用使更多的白细胞扣押于肺;病情发展还可引起弥漫性血管内凝血。②活化的白细胞可产生多种蛋白酶(弹性蛋白酶、胶原酶、组织蛋白酶)、氧自由基(超氧阴离子、羟自由基、次氯酸、硝酸)、血管活性物质(5-羟色胺、组胺)及毒性阳离子蛋白等,损伤肺微血管内皮和肺泡上皮。近来Neuman等的研究表明,肺损伤的标志物——人类I型肺泡上皮特异性抗原,其蛋白HTI(56),在ALI病人血浆及肺水肿液中的含量显著高于心源性肺水肿,提示肺泡上皮损伤明显。③白细胞、血小板和活化的内皮细胞产生花生四烯酸代谢产物,血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)、前列腺素类(prostaglandins, PGs)增高的综合效应为强力收缩支气管及肺血管,并促使血小板凝集和释放5-羟色胺等;白细胞三烯类(leukotrienes, LTs)增高可引起远端气道和肺小动、静脉痉挛,是诱导肺动脉高压的重要因子。LTs还可使富含蛋白质的水肿液向肺间质及肺泡渗漏,并具有很强的白细胞趋化作用。④以上炎性介质以“自分泌”或“旁分泌”的形式进一步激活炎症细胞,释放更多的细胞因子,使损伤放大和

作者单位:100037北京,解放军304医院

作者简介:崔德健,女,教授,医学博士,主任医师,博士研究生导师

增重,形成瀑布效应。

在蛋白酶、氧自由基及血浆渗出物作用下,Ⅱ型肺泡上皮受损,表面活性物质合成减少,其化学组成亦可能发生变化。肺泡水肿及渗出的血清蛋白又使表面活性物质稀释及灭活加快,导致广泛肺泡萎陷和气体交换障碍。另外,ARDS 时 CD<sup>8+</sup> 溶细胞性 T 细胞功能亢进,凋亡相关因子——穿孔素(perforin),粒酶(granzyme)A 及 B, Fas 抗原/Fas 配体等表达明显上调,促使肺结构细胞病理性死亡增加,加重肺组织损伤。肺脏是唯一能接受全身回流血液的器官,首当其冲地受到循环炎症细胞及炎性介质的损伤。肺泡巨噬细胞不但释放一系列致炎性因子,也是肺局部趋化因子的主要来源,招致中性粒细胞早期在肺内聚集。肺又是具有末梢循环特点的器官,毛细血管网极为丰富,肺血管内皮细胞在炎症反应中起着积极、主动的作用。因此,在 SIRS 过程中,肺是首先受累的靶器官。可以说,SIRS,ALI,ARDS 与 MODS 是严重损伤引起全身炎症反应过程的不同阶段,肺是该序贯病理过程中最易受损的部位,MODS 是该过程的严重后果。ALI 或 ARDS 为 MODS 在肺部的表现和主要组成部分,SIRS 则是 ALI,ARDS 和 MODS 的共同发病基础。

机体发生 SIRS 的同时,也发生代偿性抗炎反应,释放抗炎性介质以对抗炎性介质,从而减轻 SIRS 所引起的组织损伤。然而,如抗炎反应过度,便转而发生代偿性抗炎反应综合征,抗炎性介质由保护性作用转变为损伤作用,炎症过程失控,局部组织及远隔脏器均遭受损害。同时,机体免疫功能严重受抑,机体感染的易感性增加。促炎症反应与抗炎反应可互相促进,临床表现为持续、广泛的炎症反应和严重的免疫功能低下。胃肠粘膜屏障受损又促使肠道菌群迁移和内毒素释放入血循环,病人最终将死于 MODS 或感染。

急性胰腺炎时释放入血的磷脂酶 A、脂肪酸和血管活性胺,脂肪栓子中的自由脂肪酸都可直接损伤肺血管内皮而诱发 ALI。

### 3 临床病理分期

早期:肺毛细血管内皮细胞间隙增宽,液体及蛋白质渗出增多,炎症细胞开始向肺组织浸润。临床表现为呼吸困难,PaO<sub>2</sub> 可正常,PaCO<sub>2</sub> 降低,查体

及胸片可无明显异常。一般持续 24h 以内。

第二期(渗出期):肺间质及肺泡水肿加重,肺泡Ⅰ型上皮细胞受损,肺组织呈急性炎症反应,大量中性粒细胞附着于血管内皮并聚集于间质和肺泡,微血管内可见纤维蛋白-血小板凝聚物。临床表现为持续性呼吸困难、低氧血症,X 线胸片肺外周可见斑片状阴影或绒毛样浸润影,提示肺间质水肿,可持续数小时至数日。此时若病因得以及时控制,病情仍可逆转,在 4~5 天内渐愈。

第三期(增生期):肺泡上皮坏死脱落,Ⅱ型肺泡上皮细胞增生,肺泡及肺泡道覆盖由血浆蛋白、细胞碎屑等组成的透明膜,肺泡壁增厚,肺间质有大量炎症细胞及成纤维细胞浸润,肺毛细血管床减少,血液和淋巴回流受阻,部分肺泡萎陷,小气道内充满水肿液和细胞碎片。临床呈进行性急性呼吸衰竭,除低氧血症外,PaCO<sub>2</sub> 也升高,可出现复合型酸碱失衡,需机械通气支持及吸入高浓度氧。感染亦接踵而至。可合并其他系统脏器功能障碍。病死率 > 50%,此期如能消除和减轻全身炎症反应和感染,几周后逐渐康复仍是有可能的。

第四期(纤维化期):始于发病后 10~14 天,肺泡透明膜处肺泡隔及肺泡道纤维组织沉积和纤维化,肺结构有不同程度的毁损,形成肺气肿和肺血管阻塞。水肿液可部分吸收。出现肺动脉高压和心功能损害。肺感染以绿脓杆菌、克雷伯菌等引起者为主,难于控制。渡过此期的病人,肺功能需一年方可恢复,部分病人肺功能有持久性减退。

无论处于哪一期,肺内病变都不是均匀一致的。低垂部位的肺泡更容易受重力的影响和渗出液的挤压,出现广泛微小肺不张,非低垂部位肺泡通气则可相对正常。从病理生理角度看,病变区肺顺应性显著降低,功能残气量减少,弹性回缩力增加,形成大面积低通气/灌注(低 V/Q)区。肺内分流显著增加。在机械通气过程中,由于相对正常的肺容积小,一般潮气量可引起肺泡过度膨胀、破裂融合及间质气肿。后期肺纤维化时肺气肿及肺大疱形成,死腔量显著增加,即肺内亦存在高通气/灌注(高 V/Q)区。这些都是导致难以纠正的低氧血症的病理基础,也是机械通气治疗时防止肺进一步损伤应注意的问题。

(收稿日期:2002-07-23)

(本文编辑 李楠生)