

肺表面活性物质治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究

孙瑜(综述) 夏照帆(审校)

【关键词】肺表面活性物质; 急性呼吸窘迫综合征; 临床研究

从 20 世纪 20 年代开始,人们对肺表面活性物质(PS)进行了一系列研究。现已明确 PS,主要是由肺泡Ⅱ型细胞合成、分泌的。其主要成分为 90% 的脂质、8%~10% 的表面蛋白(SP)及少量的中性脂肪和无机盐。脂质中的活性成分为二棕榈酸磷脂酰胆碱(DPPC),主要降低肺泡表面张力;SP 共有 4 种,其中 SP-B 和 SP-C 为疏水蛋白,对在肺泡气液界面形成降低表面张力膜起重要的作用;SP-A 和 SP-D 为亲水蛋白,在宿主免疫防御中起重要作用^[1-2]。1959 年 Avery 和 Mead 首先发现新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)患儿存在 PS 合成不足,随后又证实急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发病过程中,患者内源性的 PS 系统发生了变化,PS 不仅合成不足、组成成分改变,还有活性的降低^[3-4]。

ARDS 是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。临床表现为严重呼吸困难、顽固性低氧血症和非心源性肺水肿;X 线胸片显示双肺弥漫性浸润影;后期常并发多器官功能衰竭。以往的统计结果显示 ARDS 的病率达 40%~60%。虽然,近几年由于机械通气模式的优化及其他一些辅助疗法的合理应用,ARDS 的病死亡率略有下降,但治疗的效果仍不满意。随着 PS 替代疗法在 NRDS 中的成功应用,人们尝试着将该方法应用于 ARDS 患者^[5]。虽然在 ARDS 的动物模型上证实了 PS 替代疗法的疗效^[6],但 PS 的临床应用仍没有实质性的进展,其临床疗效的不确定与 PS 的来源、组成成分、给药剂量、给药时间、给药方式及引起 ARDS 的病因密切相关。

目前国外用于临床的 PS 制剂有基金项目:上海市科委科研基金资助项目(05JC14046)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院烧伤外科

作者简介:孙瑜(1979-),女(汉族),江苏省人,博士研究生,Email: littlefish0916@126.com。

3 类:①含有天然的 PS 蛋白质 SP-B 和 SP-C(现有制剂均不含 SP-A);包括从牛肺灌洗液提取的 Alveofact(德国)、Infasurf(美国)和从全猪肺提取的 Curosurf(意大利);Surfactant-TA(日本)和 Survanta(美国)从全牛肺提取,并加入 DPPC 和棕榈酸等。②含有人工合成蛋白质;包括合成的模拟 SP-B 多肽与 DPPC 等磷脂的 Sufaxin,又称 KL-4(美国)和含有基因重组 SP-C 与磷脂的 Venticute(德国)。③不含蛋白质;应用较广的是由磷脂、十六烷醇和四丁酚醛组成的 Exosurf(美国)。至今,人们对给药剂量、给药时间及给药方式这 3 个因素还没有统一的认识,所以不能形成系统的临床用药方案。现将近几年有关 PS 治疗 ARDS 的临床资料作一综述,仅供参考,以便寻找最佳的用药方案。

1 临床资料

分析 1994—2004 年规模较大、资料较全的用 PS 治疗 ARDS 的 9 个临床研究结果,发现其中有 6 个临床试验证实了 PS 治疗 ARDS 的有效性和安全性。

Spragg 等^[7]第一次提出用支气管镜滴入 50 mg/kg Curosurf 治疗 ARDS 患者能轻微改善肺部气体交换如提高动脉血氧分压(PaO₂),支气管肺泡灌洗液(BALF)中 PS 活性有所升高,但肺顺应性无变化。

在另一个前瞻性、随机、多中心、无对照临床试验中,经纤维支气管镜给予 10 例由严重脓毒症引发 ARDS 患者约 300 mg/kg 磷脂的 Alveofact,氧合指数(PaO₂/FiO₂)从 85 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)上升到 200 mm Hg ($P < 0.001$),6 h 后重复给药(视实际情况,最大可给予 500 mg/kg 磷脂),可持续改善氧合。通过对通气/血流比值(V/Q)特征的分析(MIGET)显示,有部分塌陷的肺泡复张,肺内分流降低(41.7%比 19.8%, $P < 0.001$),V/Q 相对正常区域的血流量增加,BALF 中 PS 活性明显升高($P < 0.001$)^[8]。可见,应用 Curosurf 和 Alveofact 均能取得较好的临床疗效,

初步证实了 PS 替代疗法的可行性,遗憾的是两个研究中都没有设立对照组,缺乏科学性,但在危重患者中应用 PS 的安全性问题基本得到了证实。

接着 Gregory 等^[9]用修饰过的天然外源性 PS Survanta 直接滴入 ARDS 患者气道内,分别观察 28 d 中应用 8 次(50 mg/kg)、4 次(100 mg/kg)以及 8 次(100 mg/kg)Survanta 对病情的影响,结果 3 组 PaO₂/FiO₂ 均有升高,其中以 100 mg/kg × 8 次组最明显($P < 0.01$);100 mg/kg × 4 次组和 100 mg/kg × 8 次组病死率有所降低,50 mg/kg × 8 次组无变化;BALF 中 PS 活性均升高。

2000 年,在欧洲及南非对 ARDS 患者用重组 SP-C(rSP-C)Venticute(50 mg 磷脂中含 1 mg rSP-C)进行了前瞻性、随机、开放的多中心Ⅱ期临床试验。磷脂用量:14 例 200 mg/kg(50 mg/kg × 4 次),15 例 500 mg/kg(200 mg/kg × 1 次 + 100 mg/kg × 3 次),另外 12 例患者按常规治疗。结果:与常规治疗组比较,200 mg/kg 磷脂治疗组 PaO₂/FiO₂(184 mm Hg 比 139 mm Hg)、脱机天数(10.9 d 比 18.0 d)和病死率(29% 比 33%)明显改善;500 mg/kg 磷脂治疗组差异无统计学意义^[10]。此后分别于 2003 年^[11]和 2004 年^[12]展开的大规模 Venticute Ⅲ期临床试验结果显示,PS 替代疗法并不能减少脱机天数及降低病死率,2004 年的两个多中心研究结果表明,气道滴入 Venticute 200 mg/kg(50 mg/kg × 4 次)仅提高 PaO₂/FiO₂。

Venticute 对小样本 ARDS 患者的疗效十分显著,但扩大样本量后 PS 替代疗法与常规疗法就无显著性差异。与上述临床试验结果类似的是用 Exosurf 雾化吸入治疗 ARDS 患者。1994 年, Weg 等^[13]进行了小规模Ⅲ期临床试验。患者连续雾化吸入 Exosurf 5 d 治疗由脓毒症引起的 ARDS,其中 17 例吸入 12 h(约 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹),17 例吸入 24 h(约 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹),另 17 例吸

入质量分数为 0.45% 的生理盐水作对照。结果:与对照组比较,雾化吸入 12 h 和 24 h 两组的病死率分别由 47% 降至 41% 和 35%,但在气体交换、脱机天数及机械通气时间等方面比较差异均无统计学意义。

1996 年, Anzueto 等^[14]又进行了一项前瞻性、多中心、双盲随机对照研究。725 例由脓毒症引起的 ARDS 患者被随机分为两组,治疗组在 5 d 内重复雾化吸入 Exosurf 约 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 对照组雾化吸入等量的 0.45% 生理盐水。结果显示,治疗组和对照组在改善肺功能、30 d 生存率、重症加强治疗病房(ICU)住院时间和机械通气时间等方面差异均无统计学意义。

2 资料分析

上述 PS 替代治疗 ARDS 的临床资料显示了疗效上的很大差别,分析可能与下列因素相关。

2.1 PS 的来源不同:研究采用人工合成、不含 SP 的 Exosurf 治疗脓毒症引起的 ARDS, 结果 PS 治疗组与对照组之间没有疗效差异^[15-16]。天然的 PS (包括 Curosurf^[7]、Alveofact^[8] 和 Survanta^[9]) 中均含有 SP-B、SP-C, 天然的 PS 能改善肺内气体交换, 其中 Survanta 还能降低病死率, 较人工合成的 PS 在疗效上有了明显的提高。现已证实 PS 中 SP-B、SP-C 能增强 PS 降低表面张力的作用^[1-2], 可能是天然 PS 在疗效上优于人工合成 PS 的原因。另外, 近几年的研究倾向于使用含有 rSP-C 的 PS Venticute 治疗 ARDS。虽然 Venticute 也能改善气体交换, 但与常规治疗相比, 仍不能减少呼吸机的脱机天数及降低病死率^[10-12]。迄今为止, 在临床试验中采用的 PS 均不含 SP-A 和 SP-D, 鉴于 SP-A、SP-D 在宿主防御反应中所起的作用^[1-2], 它们的加入将有望提高 PS 的疗效。

2.2 PS 的给药途径不同:不同的给药途径导致进入肺泡的 PS 量亦不同, 从而影响了治疗效果。研究表明, 雾化吸入时只有 4%~5% 的 PS 能进入肺泡发挥作用^[1-2, 14], 在 Anzueto 等^[14]的研究中只有 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的磷脂能进入肺泡; 而其他研究认为, 经气道滴入时每日需要给予 300 mg/kg 的 PS^[2]。因此, 就雾化吸入和经气道滴入两种方法而言, 在给药量上存在很大的差异。大多数临床试验采用的给药途径是经气道滴入,

但至今还不清楚经气道滴入时究竟有多少比例的 PS 能显效。PS 的第三种给药途径是经纤维支气管镜, 通过该方法给予 PS 的临床试验均取得了理想的效果^[7-8, 15-17], 但由于病例数较少, 还需大规模的研究进一步验证经支气管镜给药的疗效。

2.3 PS 的给药剂量不同:同样的 PS 制剂, 给予的剂量不同亦能影响其疗效。Walmrath 等^[10]用 Venticute 治疗 ARDS 患者, 低剂量(200 mg/kg)组证明有效, 而高剂量(500 mg/kg)组没有治疗效果, 表明 PS 的剂量并非越高越好。上述的 9 个临床研究中, PS 用药剂量为 50~800 mg/kg, 这与给药的途径和 PS 制剂本身都密切相关。

2.4 PS 的给药时间不同:机械通气的策略和给予 PS 的时间也是相当重要的因素。目前大多数学者主张低潮气量的通气模式, 并且在 ARDS 诊断后 48 h 内给予 PS 治疗^[12]。至今, 临床试验中没有研究早期治疗和延后治疗(ARDS 发病 48 h 后)对于 PS 疗效影响的报道^[18]。

2.5 PS 的治疗对象不同:在选取的研究对象中, 引发 ARDS 的病因也是各不相同的, 其中脓毒症引起 ARDS 的发生率最高, 为 28%~43%^[19]。由间接肺损伤(如脓毒症、创伤、胰腺炎等)引起的 ARDS 患者通常死于肺外因素导致的多器官功能衰竭, 而不仅仅是呼吸衰竭, 其病死率要远远高于由直接肺损伤(吸入性损伤、肺炎等)导致的 ARDS 患者^[12]。目前认为, PS 替代疗法在间接肺损伤引起的 ARDS 患者中作用不明显, 只能改善由直接肺损伤导致的 ARDS 患者的动脉氧合。

3 结论

总体看来, 外源性 PS 能提高 ARDS 患者动脉氧合, 但不能降低病死率^[15]。由于缺乏大样本量临床试验证实 PS 替代疗法的有效性, 目前还不能认为外源性 PS 的使用是一种有效治疗 ARDS 的辅助治疗方法^[20]。

4 展望

4.1 结合其他有效、合理的辅助治疗方法,如肺的保护性通气、高频通气、采取俯卧位、体外模式人工氧合法、小潮气量联合一定水平的呼气末正压(PEEP)等, 进一步增强 PS 的疗效。

4.2 进一步改进现有的给药方法,使得更多的 PS 进入肺泡发挥作用。

4.3 使用时如能在现有的 PS 制剂中加入 SP-A 和 SP-D, 则有望增强 PS 的疗效^[21]。

参考文献

- [1] Frerking I, Günther A, Seeger W, et al. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options [J]. Intensive Care Med, 2001, 27 (11): 1699-1717.
- [2] Cranshaw J, Griffiths M J, Evans T W. The pulmonary physician in critical care: non-ventilatory strategies in ARDS [J]. Thorax, 2002, 57 (9): 823-829.
- [3] Günther A, Ruppert C, Schmidt R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome [J]. Respir Res, 2001, 2 (6): 353-364.
- [4] 朱光发, 钮善福, 蔡映云, 等. 肺表面活性物质在急性油酸性肺损伤时的变化 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12 (9): 525-528.
- [5] 纪树萍, 张秀玲, 马文旭, 等. 肺表面活性物质替代治疗早产儿肺透明膜病的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (4): 248.
- [6] 孙瑜, 王铁群, 钟纪根, 等. 不同时间给予猪肺表面活性物质对大鼠油酸型急性肺损伤疗效的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20 (2): 88-91.
- [7] Spragg R G, Gilliard N, Richman P, et al. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome [J]. Chest, 1994, 105 (1): 195-202.
- [8] Walmrath D, Günther A, Ghofrani H A, et al. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154 (1): 57-62.
- [9] Gregory T J, Steinberg K P, Spragg R, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155 (4): 1309-1315.
- [10] Walmrath D, De Vaal J B, Bruining H A, et al. Treatment of ARDS with a recombinant SP-C (rSP-C) based synthetic surfactant [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: A379.
- [11] Spragg R G, Lewis J F, Wurst W, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (11): 1562-

1566.

[12] Spragg R G, Lewis J F, Walrath H D, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(9):884-892.

[13] Weg J G, Balk R A, Tharratt R S, et al. Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome[J]. *JAMA*, 1994, 272(18):1433-1438.

[14] Anzueto A, Baughman R P, Guntupalli K K, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(22):1417-1421.

[15] Wiswell T E, Smith R M, Katz L B, et al. Bronchopulmonary segmental lavage with surfaxin (KL4-surfactant) for acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(4):1188-1195.

[16] Pallua N, Warbanow K, Noah E M, et al. Intrabronchial surfactant application in cases of inhalation injury; first results from patients with severe burns and ARDS[J]. *Burns*, 1998, 24(3):197-206.

[17] Walrath D, Grimminger F, Pappert D, et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock; impact on gas exchange and haemodynamics [J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(5):805-810.

[18] Lewis J F, Veldhuizen R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury [J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65:613-642.

[19] 樊麦英, 肖奇明. 急性肺损伤抗凝治疗的研究现状[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(6):388-390.

[20] Davidson W J, Dorscheid D, Spragg R, et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome; results of a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2006, 10(2):R41.

[21] Maruscak A, Lewis J F. Exogenous surfactant therapy for ARDS [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(1):47-58.

(收稿日期:2008-03-02
修回日期:2008-05-09)
(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

肺间质纤维化合并急性呼吸窘迫综合征临床分析——附 5 例尸检报告

任红 李润生

【关键词】 肺间质纤维化； 急性呼吸窘迫综合征； 诊断； 病理

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种以进行性低氧血症为主的急性呼吸衰竭(呼衰)。肺间质纤维化诱发 ARDS 主要表现为肺动脉高压和高渗性肺水肿,病死率较高。现将 5 例肺间质纤维化呼衰死亡经尸检证实合并 ARDS 患者的临床特点介绍如下。

1 临床资料

1.1 一般情况:5 例患者由纤维支气管镜肺活检证实为肺间质纤维化,在激素或免疫抑制剂、鼻导管及正压吸氧等治疗中,因各种因素病情急转直下出现呼吸窘迫死于 ARDS。其中男 3 例,女 2 例,年龄 43~63 岁,平均 53 岁。患者主要表现为进行性呼吸困难,当诱发 ARDS 时病情急转直下,出现呼吸窘迫,一般氧疗难以纠正顽固性低氧血症。四肢末梢、颜面口唇发绀明显,常伴杵状指(趾)。肺部可闻及啰音,5 例肺部 X 线胸片均可见两肺纹理增重紊乱呈网状、点状、毛玻璃样或蜂窝状模糊阴影。

作者单位:116001 大连大学附属中山医院内科

作者简介:任红(1949-),女(汉族),辽宁省人,副主任医师,Email: Ivy_7992yi@126.com。

1.2 血气分析:在鼻导管或正压给氧情况下动脉血氧分压(PaO₂)<80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),最低降至 30~50 mm Hg,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)一般在 27~42 mm Hg。

1.3 肺功能:在肺间质纤维化期间均有不同程度肺活量降低,主要表现为限制性通气障碍,小气道功能障碍及弥散性功能障碍。

1.4 尸检的病理特征:两肺肿胀,重量增加,弹性较差,放入水中下沉,紫褐色;肺切面似肝,肺泡萎陷,肺泡表面颇似透明膜^[1],其中 2 例肺切面为蜂窝样改变。

2 讨论

本组 5 例肺间质纤维化合并 ARDS 患者共同的特点是急性进行性呼吸困难,一般氧疗难以纠正低氧血症。组织学以肺间质纤维化组织增生、机化为主,支气管受累明显,小气管鳞状上皮尤为突出,以致低倍镜下误认为癌;高倍镜观察到化生的上皮,排列较规则,分化较好,除广泛间质纤维化外,尚有渗出水肿和透明膜形成的急性期改变。有研究证明,肺组织含水量是评价 ARDS 的预后指标^[2]。慢性支气管炎、肺心病并肺间质纤

维化合并 ARDS 的病理特点为肺切面蜂窝样改变^[3]。肺间质纤维化中蜂窝肺是由于慢性炎症斑迹形成、细支气管阻塞,肺结构重建引起肺囊性扩张而成^[4]。其原因目前认为与免疫学有关。

ARDS 通常有诱发因素,如外科大手术。大量输血,严重创伤、感染等,慢性呼衰诱发 ARDS 时病情尤为严重。

ARDS 应与心源性肺水肿鉴别,其共同特点为肺含气量大,早期和中期为肺充血、肺间质或肺泡水肿。而临床表现为呼吸困难、频率增快、发绀、肺部啰音, X 线征象有共同特点。

参考文献

[1] 叶任高. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:145.

[2] 王书鹏, 秦英智. 急性呼吸窘迫综合征肺复张策略的研究进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(8):509-511.

[3] 罗蔚慈. 现代呼吸病学[M]. 北京:人民军医出版社, 1997:100-108.

[4] Hammar S P. Idiopathic interstitial fibrosis[M]. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1994:647-678.

(收稿日期:2008-01-02)
(本文编辑:李银平)