

急性呼吸窘迫综合征药物治疗的最新进展

张利鹏 刘国娟 周丽华

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的特征是肺泡毛细血管屏障破坏, 肺泡腔大量液体渗出, 可呈双侧肺斑片状浸润影的经典胸片表现。这种非心源性肺水肿表现与肺的氧合功能受损有关, 其严重程度可通过计算氧合指数 [动脉血氧分压 / 吸入氧浓度 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 比值] 来表示, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 越小, 提示缺氧越严重。尽管 ARDS 发病率高、后果严重, 但仍没有切实有效的治疗方法, 目前治疗仅限于尽量避免肺损伤的机械通气和避免液体过负荷。自从 1967 年 ARDS 被首次描述以来, 尽管对它的研究已超过 40 年, 但仅有少数药物被证实在其治疗中有一定疗效。现结合最近的随机对照试验和荟萃分析对具有美好前景的治疗 ARDS 的药物进行综述。

1 神经肌肉阻滞剂 (NMB)

随着机械通气技术及治疗理念的更新, 保护性肺通气策略可以使大多数患者在不使用 NMB 的情况下在一定程度上改善氧合。然而最初的小规模研究表明, 通过使用 NMB 来抑制骨骼肌可以提高患者的呼吸同步性, 同时能降低气道压力, 改善胸壁顺应性。因此在严重 ARDS 患者, NMB 可以允许在低气道压力及小潮气量通气下减少呼吸机相关性肺损伤 (VILI)。基于以上原因, 吕光宇等^[1]研究提示, 早期使用 NMB 治疗严重脓毒症合并重度 ARDS 患者, 不仅能有效改善患者的病情严重程度, 而且能降低 21 d 病死率。Papazian 等^[2]进行了一项多中心随机安慰剂对照试验, 以评估肌松后对 ARDS 患者病死率的影响, 结果表明, 在机械通气开始的 48 h 内应用苯磺酸顺阿曲库胺, 能够提高中度 ARDS 患者 90 d 存活率, 但干预组和安慰剂组之间患者 20 d 存活率没有差异, 关于 NMB 能提高 ARDS 患者远期存活率而非早期存活率的机制尚不清楚。虽然前景看好, 但 NMB 的保护作用需要 III 期临床试验进一步证实。

2 β 肾上腺素能受体激动剂

肺泡水肿是 ARDS 的一个主要特点, 肺水肿将直接导致气体交换障碍和呼吸衰竭的发生。实验数据表明, β 肾上腺素能受体激动剂可以促进肺泡液体清除, 以及提供细胞保护, 增加肺泡表面活性剂的分泌和减少内皮通透性。基于对肺泡液体清除的拟议效果, Perkins 等^[3]进行了 β 受体激动剂肺损伤试验 (BALTI), 将 60 例患者随机分为沙丁胺醇组或安慰剂组, 各治疗 7 d, 在这个小样本的单中心研究

中, 与安慰剂比较, 沙丁胺醇治疗第 7 天血管外肺水显著降低。随后两个大样本多中心随机安慰剂对照试验启动: 美国进行的沙丁胺醇治疗急性肺损伤研究 (ALTA 研究)^[4]入选 282 例急性肺损伤 (ALI) 患者, 但未说明接受吸入 β 受体激动剂治疗组和服用安慰剂对照组的不使用呼吸机天数, 发生休克的病情严重患者的住院时间显著延长, 提示亚组分析出现严重不良后果, 因此由于安全性问题试验被提前终止。BALTI-2 是英国的一个多中心调查研究, 给 ARDS 患者静脉注射沙丁胺醇, 但由于沙丁胺醇组的超高病死率, 同样被提前终止^[5]。基于以上的这些较大的临床试验, 提示 β 受体激动剂应避免在 ARDS 患者中使用。推测是由于 β 受体激动剂具有心脏毒性, 易诱发快速性心律失常和心肌缺血, 以致出现了更差的治疗效果。

3 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂

中性粒细胞弹性蛋白酶是在中性粒细胞颗粒中的丝氨酸蛋白酶, 并且具有广泛的生理作用, 包括抗微生物作用、组织修复和抗炎作用。过度的中性粒细胞蛋白酶能够降解内皮基底膜, 其作用机制已经衍生在 ARDS 的发病机制中^[6]。在日本进行的西维来司对需要机械通气的肺损伤患者疗效的研究 (STRIVE 研究)^[7]是一项国际多中心随机双盲安慰剂对照的 III 期试验, 研究者采用中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂西维来司他治疗 ARDS, 由于增加了 180 d 的全因病死率, 该研究被提前终止。最近一个涵盖了 8 个临床试验的荟萃分析 (包括 STRIVE 研究) 提示, 西维来司他对 ALI/ARDS 患者短期病死率没有影响, 而明显增加了 180 d 病死率 [相对危险度 (RR) = 1.27, 95% 可信区间 ($95\%CI$) = 1.00 ~ 1.62]^[8]。

4 皮质类固醇

鉴于皮质类固醇有效的抗炎特性, 糖皮质激素在预防和治疗 ARDS 中的潜在作用引起广大学者的广泛兴趣, 为此进行了从高剂量类固醇的短期治疗到低剂量长期治疗各种不同的研究。甄洁等^[9]研究显示: 地塞米松可以明显改善脂多糖 (LPS) 诱导的 ALI 模型大鼠肺损伤程度, 但大剂量地塞米松对肺的保护作用未显示出优势。在治疗上, 无论是高剂量或是中等剂量的类固醇迄今均未能证明在 ARDS 的治疗中有积极作用。ARDS 协作网 (ARDSNet) 的一项研究, 对 180 例 ARDS 患者进行了超过 7 d 的随机双盲试验, 结果显示, 与安慰剂相比较, 中等剂量甲泼尼龙延长给药对 ARDS 治疗无效^[10]。然而接受甲泼尼龙的患者在缩短机械通气时间以及恢复辅助通气上可获益, 这一效果被认为是激素作用于神经肌肉的效果。但是, ARDS 发病后 14 d 开始激素治疗与 60 d 和 180 d 病死率增加有关。研究表明, 早期使用小剂量地塞米松治疗 ARDS 患者可改善预后, 特别是 28 d 存

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.018

基金项目: 内蒙古自然科学基金 (2013MS1128); 内蒙古卫生与计划生育委员会科研项目 (201302077)

作者单位: 010059 内蒙古呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院重症医学科

通讯作者: 周丽华, Email: xiulika@163.com

活率^[11]。因此,小剂量糖皮质激素在 ARDS 治疗中的作用仍然不明朗。Meduri 等^[12]对 91 例 ARDS 患者进行长期小剂量甲泼尼龙治疗的研究显示,治疗第 7 天肺损伤严重程度可明显减轻。尽管系统性回顾分析^[12]和荟萃分析^[13]提示,类固醇在 ARDS 中的作用尚不明确,但仍有待进一步深入研究。值得强调的是,研究包括了曾经使用的现在被认为是有害的通气策略,仍然不确定在联合应用保护性肺通气策略时,是否是类固醇提供了肺保护作用(如减轻炎症)。

5 他汀类药物

戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类)除具有降低胆固醇的生理作用外,近年发现它还有抗炎作用和血管内皮修复功能。Shyamsundar 等^[14]进行了一项吸入 LPS 诱导 ARDS 模型的随机双盲安慰剂对照临床前研究,以健康志愿者作为对照,证实了辛伐他汀对肺部炎症具有抗炎效应。Craig 等^[15]进行的一项小样本 II 期临床试验(HARP)研究表明,辛伐他汀对 ARDS 患者的益处在于肺和肺外器官均有表现,且无过多不良事件发生。何涛和张剑璋^[16]研究提示,使用辛伐他汀对脓毒症早期大鼠进行干预,其疗效可能与降低脓毒症早期血清促炎介质肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平以及升高抗炎介质白细胞介素-10(IL-10)水平相关。两个分别调查辛伐他汀和瑞舒伐他汀在 ARDS 治疗中作用的较大样本的临床前研究正在英国和爱尔兰(HARP-2 研究)以及美国(SAILS 研究)的计划中。

6 肝素

在 ARDS 的炎症渗出后期,纤维蛋白沉积在肺泡中和肺血管内外,从而导致换气功能障碍。穆恩等^[17]的研究表明:肝素能通过抑制一氧化氮合酶(NOS)的表达和转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号转导途径来发挥对 LPS 致 ALI 大鼠的保护作用。除其他作用外,肝素还可以减少纤维蛋白沉积;关于雾化肝素在有 ARDS 风险患者中功效的研究表明,虽然雾化肝素对 PaO₂/FiO₂ 无显著影响,但可喜的是,这项研究表明,肝素可能增加 ARDS 患者的脱离呼吸机(脱机)天数^[18]。基于以上实验的良好结果,促使了对于雾化肝素对 ARDS 患者长期影响研究的进一步进行。

7 阿司匹林

血小板被活化并通过肺内整合形成微血栓,吸引炎性细胞向损伤组织迁移,这一效应在 ARDS 发生发展中起重要作用。阿司匹林有效的抗血小板功能可能在该病理过程中发挥作用,为 ARDS 治疗提供一种可行的方法。Erlach 等^[19]研究提示,院前抗血小板药物使用与随后的 ARDS 发病率降低有相关性。这一发现在随后的单独研究中多次被重复证实^[20]。一项关于阿司匹林减轻 ARDS 患者炎症反应的临床研究(ARENA 研究)正在计划中,而另一项评估阿司匹林对 ARDS 预防作用的研究(LIPS-A 研究)也在计划开展。

8 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂(ACEI/ARB)

肾素-血管紧张素系统(RAS)在 ARDS 的发病机制中起重要作用,血管紧张素转化酶 1(ACE1)转导 RAS 信号到

血管紧张素 1 受体(AT1R),从而介导肺泡血管收缩,具有透气性和纤维化的作用。ACE1 和 ACE2 的异构体转移 RAS 信号到血管紧张素 2 受体(AT2R),促进肺泡血管扩张,降低渗透性和细胞凋亡,从而发挥改变潜在的损伤信号机制的作用^[21]。田孝军和朱峰^[22]的研究表明,干预 RAS 能部分改善 ALI/ARDS 大鼠的肺损伤,以氯沙坦作用最显著,且能最终提高 7 d 存活率。RAS 可能开辟 ALI/ARDS 药物治疗的新时代,有望降低 ALI/ARDS 病死率。Noveanu 等^[23]研究表明,ACEI 或 ARB 能降低急性呼吸衰竭患者的院外病死率。总之,这些数据给以后在该领域进行临床试验的研究者提供了信心。

9 干细胞疗法

再生医学是一个新兴的领域,利用干细胞或生长因子帮助受损组织和器官修复。干细胞具有抗炎、免疫调节和修复效果,通过分泌的生长因子介导以及干细胞和肺泡之间的细胞接触介导发挥重要的生物学作用。干细胞治疗的最佳递送是目前亟待解决的问题。Gupta 等^[24]研究提示,在 ARDS 动物模型中,干细胞直接递送到支气管树能提高动物的存活率。此外,最近在 ARDS 离体人肺模型试验^[25]中的证据支持直接向肺提供干细胞的研究。期待更多关于干细胞在 ARDS 治疗中的临床试验结果。

角质细胞生长因子(KGF)是由成纤维细胞分泌,在肺损伤修复中起重要作用。它可增加 ARDS 模型中肺泡细胞的增殖,尤其是 II 型肺泡细胞,促进修复。KGF 在抵抗肺损伤过程中亦发挥作用,可降低内皮通透性和肺泡水肿,并改善肺泡液体清除。有关 KGF 在 LPS 诱导 ARDS 模型中治疗作用的一个小样本临床前试验已完成,期待结果的公布;关于静脉注射 KGF 对 ARDS 患者疗效及安全性的 II 期临床试验^[26]也已经展开,让我们拭目以待。

10 甘草黄酮

甘草黄酮被广泛认为是一种植物雌激素,其生物活性不仅包括抗氧化、抗炎、神经保护、调节能量代谢、抗动脉粥样硬化作用,而且还包括抗肿瘤、抗肾炎、抗菌和皮肤增白活性。1998 年首次证实甘草黄酮具有抗炎活性。在鼠巨噬细胞和小胶质细胞,甘草黄酮已被证实能抑制诱导前列腺素 E₂(PGE₂)、IL-1、一氧化氮(NO)和 TNF- α 的释放^[27]。在体内,光甘草定(GLAB, 1~10 mg/kg)通过减少各种炎性介质(如 TNF- α 和 NO)的产生而保护潮霉素抗性转基因 BDF1 小鼠对抗 LPS 诱导的脓毒症^[28]。因此其强大的抗炎生物活性有望在 ARDS 治疗中发挥作用,期待进一步研究。

11 其他疗法

由于维生素 D 的免疫调节作用,Takano 等^[29]研究证实,在 ARDS 动物模型中,气管内给予维生素 D 可以减少中性粒细胞在肺内的聚集,提示维生素 D 对 ARDS 具有潜在的治疗作用。一项关于维生素 D 对具有 ARDS 风险的食管癌患者治疗作用的研究正在进行中。

Kiss 等^[30]进行的一项 β -干扰素(IFN- β)在体外和 ALI 动物模型中作用的研究已证实, β -干扰素具有减少血管渗漏和改善毛细血管内皮屏障的功能。目前,英国正在进

行 IFN- β 对 ARDS 治疗作用的 I / II 期研究,期待有鼓舞人心的结果。

血管内皮生长因子(VEGF)是一种血管通透性控制的重要分子。Ware 等^[31]研究提示,在 ARDS 患者体内 VEGF 含量明显升高。血管内皮生长因子抑制剂的存在可能会促使未来在该领域进行随机对照试验。

其他疗法还包括使用 NO、前列腺素和表面活性剂已经进行了大量研究,但最终发现是无效的。

12 结论

尽管对 ARDS 药物治疗进行了很多研究,但迄今为止对于 ARDS 有效治疗药物的开发研究收效甚微。不过考虑到 ARDS 的高发病率和病死率,促使人们仍在继续努力寻找能够改善预后的药物。随着药物疗法的研究越来越多,并鼓励临床前和早期临床研究,希望在不久的将来开发研制出对 ARDS 具有良好预防和治疗效果的药物。

参考文献

[1] 吕光宇,王晓源,蒋文芳,等.早期应用神经肌肉阻断剂治疗严重脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J].中华危重病急救医学,2014,26(5):325-329.

[2] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2010,363(12):1107-1116.

[3] Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,173(3):281-287.

[4] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β 2-agonist for treatment of acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,184(5):561-568.

[5] Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012,379(9812):229-235.

[6] 袁亮,朱曦.中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(5):364-368.

[7] Zeiber BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study [J]. *Crit Care Med*, 2004,32(8):1695-1702.

[8] Iwata K, Doi A, Ohji G, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis [J]. *Intern Med*, 2010,49(22):2423-2432.

[9] 甄洁,阎锡新,陈炜,等.超大剂量与常规剂量地塞米松对急性肺损伤大鼠肺保护作用的对比研究[J].中华危重病急救医学,2014,26(12):917-919.

[10] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2006,354(16):1671-1684.

[11] 肖贞良,周菁,陈章,等.糖皮质激素治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):83-85.

[12] Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial [J]. *Chest*, 2007,131(3):954-963.

[13] Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2008,336(7651):1006-1009.

[14] Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009,179(12):1107-1114.

[15] Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, et al. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,183(5):620-626.

[16] 何涛,张剑琛.辛伐他汀对脓毒症早期大鼠肝脏损害的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(5):283-286.

[17] 穆恩,丁仁戡,安欣,等.肝素通过抑制一氧化氮合酶和转化生长因子- β /Smad 信号转导途径减轻脂多糖致大鼠急性肺损伤[J].中华危重病急救医学,2014,26(11):810-814.

[18] Dixon B, Schultz MJ, Smith R, et al. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2010,14(5):R180.

[19] Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, et al. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study [J]. *Chest*, 2011,139(2):289-295.

[20] Kor DJ, Erlich J, Gong MN, et al. Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: results of a multicenter international observational study of at-risk patients [J]. *Crit Care Med*, 2011,39(11):2393-2400.

[21] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure [J]. *Nature*, 2005,436(7047):112-116.

[22] 田孝军,朱峰.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠肾素-血管紧张素系统的变化及其干预的实验研究[J].长江大学学报(自然科学版)医学,2012,9(9):5-8,12.

[23] Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, et al. Effect of oral β -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study [J]. *Crit Care*, 2010,14(6):R198.

[24] Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. *J Immunol*, 2007,179(3):1855-1863.

[25] Lee JW, Krasnodembskaya A, McKenna DH, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in ex vivo human lungs injured with live bacteria [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013,187(7):751-760.

[26] Cross LJ, O'Kane CM, McDowell C, et al. Keratinocyte growth factor in acute lung injury to reduce pulmonary dysfunction—a randomised placebo-controlled trial (KARE): study protocol [J]. *Trials*, 2013,14:51.

[27] Thiagarajan P, Chandrasekaran CV, Deepak HB, et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators by an extract of *Glycyrrhiza glabra* and its phytoconstituents [J]. *Inflammopharmacology*, 2011,19(4):235-241.

[28] Kang JS, Yoon YD, Cho IJ, et al. Glabridin, an isoflavan from licorice root, inhibits inducible nitric-oxide synthase expression and improves survival of mice in experimental model of septic shock [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005,312(3):1187-1194.

[29] Takano Y, Mitsuhashi H, Ueno K. $1\alpha, 25$ -Dihydroxyvitamin D3 inhibits neutrophil recruitment in hamster model of acute lung injury [J]. *Steroids*, 2011,76(12):1305-1309.

[30] Kiss J, Yegutkin GG, Koskinen K, et al. IFN- β protects from vascular leakage via up-regulation of CD73 [J]. *Eur J Immunol*, 2007,37(12):3334-3338.

[31] Ware LB, Kaner RJ, Crystal RG, et al. VEGF levels in the alveolar compartment do not distinguish between ARDS and hydrostatic pulmonary oedema [J]. *Eur Respir J*, 2005,26(1):101-105.

(收稿日期:2015-09-03)

(本文编辑:李银平)