

· 综 述 ·

急性呼吸窘迫综合征的生物学标志 (二)

陈 莉 (综述) 赵金垣 (审校)

1 肺内皮/上皮及基底膜损伤的标志

肺换气及微循环功能的完成有赖于肺毛细血管内皮细胞、肺泡上皮细胞及二者共有的基底膜构成的屏障结构的完整, 其中尤以肺毛细血管内皮细胞的完整最重要。当各种可引起 ARDS 的病因作用于机体之后, 都能引起该屏障结构破坏。特别是肺毛细血管内皮细胞的广泛损伤, 使其合成的许多活性物质大量释放入血, 并引起中性粒细胞与之粘附和跨内皮移出血管外; 同时还可以启动内源性凝血系统, 产生肺微循环障碍等一系列病理生理过程。因此, 检测肺毛细血管内皮细胞的损伤可有助于 ARDS 发生、发展的预测。

1.1 冯威勒布兰特因子抗原 (von willebrand factor antigen, vwf-Ag 或 factor VIII_A)

主要由血管内皮细胞合成, 常被用作内皮细胞损伤的敏感标志。1985 年, Rubin^[1] 等检测了 20 例脓毒血症患者血浆中 vwf-Ag (VIII 因子抗原)、血管紧张素转换酶 (ACE)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的活性水平, 结果 6 例血浆中 vwf-Ag 活性水平 > 450U/ml 的患者均发生 ARDS, vwf-Ag 活性 < 450U/ml 者, 病情无一例进展为 ARDS; 血浆 ACE 和 LDH 活性水平则未见此种差别。此后, 他们又对 45 例有 ARDS 发病危险的非脓毒血症患者血浆中 vwf-Ag 水平进行了前瞻性研究, 其中后来发生 ARDS 的 15 名患者血中平均 vwf-Ag 浓度明显高于未发生 ARDS 者 [588 ± 204 和 338 ± 196 (占正常对照组的百分比), $P < 0.01$]; 进一步用血浆 vwf-Ag ≥ 450 作为极限值预测急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的发生, 其敏感性为 87%, 特异性为 77%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 65% 和 92%。如果以此值来估计预后, 则敏感性和特异性分别为 70% 和 80%, 阳性预测值为 80%^[2]。另有研究发现脓毒血症所致 ARDS 患者血中 vwf-Ag 水平明显高于创伤所致 ARDS 者^[3]。但 Moss^[4] 等对 96 名因各种原发病而列为 ARDS 高危人群的研究则示, 无论是脓毒血症 ARDS 还是非脓毒血症 ARDS 患者, 与相应未发生 ARDS 者相比, 其血中 vwf-Ag 水平均无明显差别。他们发现用 450 预测 ARDS 的敏感性很差 (脓毒血症组和非脓毒血症组分别为 40% 和 7%)。能否用 vwf-Ag 作为生物学标志预测 ARDS 尚待在各种病因所致 ARDS 人群中进一步研究; 检测时间和方法均需标准化。

1.2 内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)

内皮素是由 21 个氨基酸组成的多肽, 包括 3 个独特型, 分别称为 ET-1、ET-2、ET-3。ET-1 是由血管内皮细胞产生的强力血管收缩物质, 生理条件下主要在肺血管系统降解。在各种血管内皮细胞受损伤的情况下, 如缺血、内毒素血症等,

ET-1 的释放增加, 因此被看作肺毛细血管内皮细胞损伤的一个标志。ARDS 时, 由于内皮细胞生成 ET-1 增加, 肺清除减少, 患者血浆中 ET-1 水平升高; ARDS 治愈者, 血浆 ET-1 水平恢复至正常^[5]。油酸型 ARDS 大鼠 BALF 和循环血中 ET-1 浓度亦增加^[6]。

1.3 粘附分子

近些年来, 粘附分子在 ARDS 发病机制中的作用已受到重视。炎症反应时, 中性粒细胞的迁徙可能是一个从最初松散吸附到其后牢固粘附的多阶段过程。内皮细胞活化和粘附分子上调导致大量中性粒细胞在肺微血管内扣押、外渗和在肺泡腔内聚集, 引起 ARDS。流式细胞仪检测发现, ARDS 患者肺血管内皮细胞表面细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 明显增加^[7]。预先给大鼠血管内注射抗 ICAM-1 和淋巴细胞功能相关抗原-1α (LFA-1α), 几乎可完全防止其后吸入 HCl 引起的急性肺损伤^[8]; 给大鼠腹腔内注射谷胱甘肽消耗剂——二乙基马来酸 (DEM) 防止 ICAM-1 mRNA 和蛋白质表达上调, 防止中性粒细胞跨内皮移行, 亦能明显减轻 LPS 引起的急性肺损伤^[9]。脓毒血症所致 ARDS 患者血中 ICAM-1 明显高于创伤所致 ARDS 患者, 后者与正常对照者之间无明显差别^[3]。

选择素 (selectins) 是粘附分子中的一大类, 包括 L-、E-、P-选择素 3 个成员。伴有全身感染和脓毒血症的患者, 血中 E-、P-选择素水平升高; 检测可溶性 E-、P-选择素有助于评价患者的炎症程度。L-选择素被激活成为可溶性后, 从中性粒细胞表面脱落, 也可在血清中特异性沉淀, 高浓度时能抑制白细胞与内皮细胞的吸附。Donnelly^[10] 等对 82 例有 ARDS 发病危险的住院患者第一天血中 L-、E-、P-选择素水平进行了研究, 发现 14 例后来发生 ARDS 者血中平均 L-选择素水平明显低于正常对照者和未发生 ARDS 者; 血中 E-、P-选择素水平则无明显变化; 机械通气的天数与病初血中 SL-选择素呈明显负相关, SL-选择素的水平与 PaO₂/FiO₂ 也具有明显相关性。SL-选择素的减少可能是广泛的内皮细胞活化的一个外周血液标志。体外实验可见 SL-选择素呈浓度依赖性抑制中性粒细胞与内皮细胞结合^[11], SL-选择素浓度的变化可能反映了中性粒细胞和内皮细胞之间的相互作用。ARDS 患者外周血中 E-、P-选择素水平明显高于 ARDS 危险人群和其他肺病患者, ARDS 死亡者血中 P-选择素水平明显高于 ARDS 存活者^[12]。选择素能否作为一种生物学标志预测 ARDS 的发生和临床结局值得进一步探讨。

1.4 肺表面活性蛋白 A 和 B (SP-A, SP-B)

ARDS 的最大特点之一是肺泡毛细血管通透性增加, 造成血管内大分子和肺表面物质的双向漏出。在许多呼吸系统疾病中, 可见到正常存在于肺内的表面活性蛋白 A、B、D 漏入

血液循环之中。在气道内, SP-A 主要是以 650KD 的大分子寡聚体的形式存在, 其 Stokes 半径约 35nm。SP-B 是 SP-A 的前体, 分子量较 SP-A 小, 在急性肺损伤时较 SP-A 更易进入血流, 因此尤值得探讨其在 ARDS 中的生物学意义。Doyler^[13] 等对 22 例 ARDS 患者血浆免疫活性 SP-B 进行了研究, 发现 ARDS 患者第一天血浆 SP-B 免疫活性明显高于正常对照者和急性心源性肺水肿患者, 以后下降至与急性心源性肺水肿患者无明显差别; SP-B/SP-A 比值明显高于正常对照者, 但与急性心源性肺水肿患者无明显差别; SP-B 及 SP-B/SP-A 与动脉血氧合指数、静息肺顺应性均呈负相关。这提示血浆 SP-B 在反映肺通透性的变化中是一个比 SP-A 更敏感的标志。

1.5 粘蛋白 (mucin)

是气道上皮表面粘膜中的主要成分, 为一高度糖基化的大分子糖蛋白复合物。肺病患者血清中的粘蛋白抗原主要起源于肺部, 在评价间质性肺病、肺纤维化等疾病活性时, 粘蛋白是一敏感的血清学标志。ARDS 患者血清中粘蛋白水平明显高于正常对照者、长期吸烟者、慢性支气管炎患者和急性心源性肺水肿患者, 并与静态肺顺应性、 $\log(PaO_2/FiO_2)$ 呈负相关, 与肺损伤评分 (LIS) 呈正相关。凝胶过滤分析显示 ARDS 患者血清中粘蛋白相关抗原呈多分散相, 并小于正常血清中的抗原^[14]。

1.6 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)

亦称明胶酶 (gelatinases), 是存在于肺毛细血管基底膜中的一组 Zn、Cu 依赖性酶类, 可降解 IV 型胶原、变性胶原和基底膜。根据其分子量的不同可分为 MMP-2 (分子量约 72KD)、MMP-9 (分子量约 92KD) 等。MMPs 主要由单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和结缔组织细胞合成、分泌; 糖皮质激素、IFN γ 、IL-4、TGF- β 可阻断 MMPs 的合成; IL-1、TNF α 可增加其产生。金属蛋白酶的特异组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 反向调节其活性, 以维持基底膜结构的完整。病理条件下, 如肿瘤迁徙、类风湿性关节炎、肾脏疾病时, MMPs 活性均可升高。ARDS 早期, BALF 中 MMP-9 浓度明显增加, 血浆中 MMP-9 水平无明显变化; BALF 和血浆中 TIMP 水平均明显升高; ARDS 晚期, 患者 BALF 中 MMP-9/TIMP 比值仍维持于较高水平^[15]。ARDS 患者 BALF 中 MMP-9 浓度的升高与 IV 型胶原的降解部分 γ 胶原和中性粒细胞数相关, 而 MMP-2 浓度的升高则与 γ 胶原和层粘连蛋白相关^[16]。了解 MMPs 和 TIMP 在 ARDS 不同发展阶段的变化, 不仅有助于病情的预测和预后的估计, 也有助于 ARDS 治疗药物的选择。

2 早期肺纤维化的标志

有文献认为 ARDS 患者的死亡与通气参数和氧合指数关系不大, 而肺活检发现的早期肺纤维化则与 ARDS 的不良结局高度相关。心肺分流术后肺损伤者肺组织 I 型胶原 mRNA 表达明显增加^[17], 表明肺纤维化的 ARDS 的一个早期事件。III 型前胶原肽 (type III procollagen peptide, P IIIIP) 是 III 型前胶原转化为 III 型胶原时释放的多肽, 被用作胶原合成的生物学标志, ARDS 患者血清中 P IIIIP 浓度增加^[18,19], 但与 BALF 中 P

IIIIP 浓度不平行, BALF 中 P IIIIP 水平的增加与 ARDS 患者的死亡密切相关^[20]。Chesnutt^[21] 等对 33 例急性肺损伤患者和 11 例静水压升高所致肺水肿患者 24h 内肺水肿液和血浆中 P IIIIP 水平进行了前瞻性研究, 两组患者年龄、肺功能损伤程度、呼气末正压、胸部斑片状阴影程度均相近, 结果见急性肺损伤者肺水肿液和血浆中 P IIIIP 浓度均明显高于静水压型肺水肿患者; 急性肺损伤死亡者肺水肿液 P IIIIP 水平高于存活者; 肺水肿液中 P IIIIP 浓度与血浆 P IIIIP 浓度并不相关。用肺水肿液中 P IIIIP 浓度 $> 1.75U/ml$, 估计死亡的相对危险性为 4.5, 敏感性 95%, 特异性 42%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 74% 和 83%。急性肺损伤时, 肺胶原合成与上皮细胞和内皮细胞损伤同时发生。

3 问题与展望

尽管关于 ARDS 的研究已经做了大量的工作, 但迄今为止仍没有一个肯定的生物学标志可以准确地预测 ARDS 的发生、发展及临床结局。这是因为 ARDS 并不是一种单一性疾病, 而是由多种病因引起的临床综合征, 故用机体内任何一种单一的细胞或生物化学改变都很难特异、敏感地预示它的发生, 这些改变可能只是 ARDS 发生过程中的瞬间变化或众多损伤变化中的一部分。另外, 诊断标准的不同, 研究方法各异, 甚或研究方向上的误区, 以及病因的多样性和入选研究病例的个体特征均可能是影响目前研究结果莫衷一是的原因。相信科学准确的研究思路, 周密合理的设计, 严谨规范的研究方法, 在既往研究成果的基础上, 终将解开 ARDS 之谜。

4 参考文献

- 1 Rubin DB, Mathay MA, Weinberg PF, et al. Am Rev Respir Dis 1985, 131: A142
- 2 Rubin DB, Wiener-Kroonish JP, Murray JF, et al. J Clin Invest, 1990, 86: 474~480
- 3 Moss M, Gillespie MK, Ackerson L, et al. Crit Care Med, 1996, 24: 1782~1786
- 4 Moss M, Ackerson L, Gillespie MK, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151: 15~20
- 5 Langleben D, Demarchie M, Laporta D, et al. Am Rev Respir Dis 1993, 148: 1646~1650
- 6 Simmet T, Pritze S, Thelon KI, et al. Eur J Pharmacol, 1992, 211: 319~322
- 7 Grau GE, Mili N, Lou JN, et al. Lab Invest, 1996, 74: 761~770
- 8 Nagase T, Ohga E, Sudo E, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154: 504~510
- 9 Nathers AB, Bitar R, Watson RWC, et al. J Immunol, 1998, 160: 2956~2966
- 10 Dormelly SC, Haskett C, Dransfield I, et al. Lancet, 1994, 344: 215
- 11 Schleiffenbaum B, Spertini O, Tedde TF. J Cell Biol, 1992, 119: 229
- 12 Ruchaud-Spanagano MH, Drost EM, Donnelly SC, et al. Eur J Immunol, 1998, 28: 80~89
- 13 Doyle IR, Bersten AD, and Nicholas TE. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156: 1217~1229
- 14 Shih JY, Yang SC, Yu CJ, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1997,

156 1453~1457

15 Ricou B, Nicod L, Lacraz S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 346~352

16 Torii K, Iida KI, Miyazaki Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 43~46

17 Deheinzelin D, Jatene FB, Saldiva PHN, et al. Chest. 1997; 112: 1184~1188

18 Fajanel J, Hartmann DJ, Guidet B, et al. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1091~1099

19 Waydhas C, Nat-Kolb D, Trupka A, et al. Crit Care Med. 1993; 21: 240~247

20 Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, et al. Ann Intern Med. 1995; 122: 17~23

21 Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 840~845

(收稿: 1998-12-28)

有机磷农药中毒患者清洁灌肠诱发的窦性停搏

管向东

我们在临床工作中发现 2 例重度有机磷农药中毒患者, 在大剂量应用阿托品的情况下, 给予清洁灌肠诱发心率减慢并出现窦性停搏, 现介绍如下。

1 病例介绍

【例 1】患者, 女, 17 岁, 口服敌敌畏 150ml 后 10 分钟, 于 1996 年 2 月 13 日 3pm 被人急送至我院急诊室。查体: T37.3℃, P75 次/分, R22 次/分, BP 12/9kPa; 深昏迷状态; 全身皮肤湿润, 双侧瞳孔缩小如针尖, 压眶反射、对光反射、角膜反射均消失。颈软, 无抵抗感。双肺呼吸音粗, 满布湿音, 心率 75 次/分, 律规整; 腹平软, 肝脾(-)。生理反射存在, 病理反射未引出。实验室检查: 全血胆碱酯酶活力为 0; 肝功、肾功及心电图均无异常。诊断: 急性重度有机磷农药中毒。入院后立即插胃管, 大量清水洗胃, 开双通道静脉输液, 每 10 分钟静推阿托品 10mg, 同时给予解磷定 1g 静脉注射, 2g 静脉滴入, 行动态血压、心电、动脉血氧饱和度监护。经积极抢救, 4 小时后患者瞳孔较前散大, 约 5mm, 皮肤干燥, 颜面部仍无潮红, 双肺湿音较前明显减少, 心率 115 次/分; 阿托品总量达 275mg, 解磷定总量为 3g。考虑患者肠道中可能残留部分敌敌畏, 患者一直未大便, 于是给予温水高位灌肠; 灌洗量达 300ml 时, 心电监护示心率逐渐减慢, 由 115 次/分降至 25 次/分, 血压测不到, 患者出现呼吸浅促, 颜面部发绀。立即停止灌肠, 给予阿托品 20mg 静推, 心率渐升至 55 次/分, 血压仍测不到, 10 分钟后患者心跳突然停止, 心电监护示直线。立即给予胸外心脏按压, 同时给予肾上腺素、去甲肾上腺素、阿托品各 1mg 静脉推注。2 分钟后出现自主心律, 心率逐渐升至 78 次/分, 但呼吸不规则; 遂即给予气管插管, 呼吸机辅助通气。血压渐升至 12/8kPa, 动脉血氧饱和度达 90%。经上述抢救措施, 患者病情渐趋稳定, 继续给予阿托品治疗; 9 小时后阿托品总量达 625mg, 患者颜面潮红, 瞳孔明显散大, 双肺湿音消失, 心率达 146 次/分, 遂将阿托品改为小剂量维持。12 小时后患者意识恢复。1 天后停用呼

吸机, 经积极治疗 7 天, 患者症状及体征消失, 检验各项指标正常, 痊愈出院。20 天后复查, 无异常发现, 已开始正常工作。

【例 2】患者, 女, 24 岁。自服敌敌畏约 200ml 后 10 多分钟, 于 1994 年 12 月 5 日 7pm 被家人急送至我院急诊室。查体: T37.2℃, P60 次/分, R24 次/分, BP13/8kPa; 深昏迷状态; 大汗淋漓, 皮肤湿润, 瞳孔小如针尖; 口腔、鼻腔充满白色泡沫状分泌物; 双肺满布大水泡音, 心率 60 次/分, 律规整。腹(-)。生理反射消失, 病理反射未引出。化验全血胆碱酯酶活力为 0。诊断: 急性重度有机磷农药中毒。立即给予清水洗胃, 大剂量阿托品反复静脉推注, 足量解磷定静脉滴注, 并给予大剂量输液, 同时脱水、利尿, 动态监护血压、心电、血氧饱和度。6 小时后阿托品总量至 425mg, 解磷定用量至 4g。患者皮肤较前干燥, 瞳孔仍较小, 双肺仍可闻及湿音, 但较前明显减少; 心率 100 次/分, 律规整。为进一步清洁肠道, 阻止农药继续吸收, 给予大量温水灌肠。当灌肠液量至 500ml 时, 患者突然心率减慢, 由 100 次/分降至 85 次/分, 半分钟内降至 42 次/分, 随之窦性心律停搏。立即终止灌肠, 并给予胸外心脏按压, 循环三联针静脉推注, 5 分钟后心脏复苏, 心率 90 次/分。继续给予阿托品、解磷定治疗。该患者于发病后第 2 天出现呼吸抑制, 气管内插管给予机械通气。第 5 天患者出现少尿, 尿素氮 35mmol/L, 血肌酐 756mmol/L。第 7 天因急性肾功衰竭死亡。

2 讨论

灌肠是清洁肠道的常用治疗手段, 个别情况下, 由于刺激迷走神经, 可反射性引起心率减慢及一过性脑缺血甚至晕厥, 但导致窦性停搏者罕见。有机磷农药对心脏具有毒性作用, 中毒死亡患者尸解可见心外膜点状出血; 阿托品对心脏也有不良影响, 特别是在大剂量短时间应用时可加重心肌缺血性损伤, 诱发各种心律失常。本文 2 例患者均系重度有机磷农药中毒, 在大剂量应用阿托品后行清洁灌肠诱发窦性停搏, 有机磷及阿托品对心脏的损伤不容忽视。它提示, 有机磷农药中毒患者在大剂量阿托品治疗后, 灌肠应十分小心, 最好在严密心电监护下进行, 一有心律改变应及时处理, 避免贻误抢救时机。