

· 综述 ·

单肺通气期间双侧肺损伤不同机制的研究进展

周婉君 王全 刘曼

术后肺部并发症如肺炎、ARDS 等,已经超过心血管意外及其他外科手术并发症,成为延长患者住院时间及增加术后死亡率的主要因素。Serpa Neto 等^[1]对 1 343 例胸科手术患者进行的 Meta 分析表明,术后肺损伤(postoperative lung injury, PLI)的发生率达 4.3%,ICU 平均住院天数为 5.9 d,较无 PLI 患者延长 4.4 d($P < 0.01$),院内死亡率明显升高(27.6% vs. 1.0%, $P < 0.01$)。关于胸外科 PLI 的发生机制,Kozian 等^[2]提出了“多重打击学说”,该学说认为单肺通气(one lung ventilation, OLV)前进行双肺通气(two lung ventilation, TLV)是第一重打击,随后进行的 OLV 及外科创伤可认为是第二重打击,而第三重打击则来源于肺泡复张及相伴而来的缺血-再灌注性肺损伤。OLV 可导致通气侧肺脏及萎陷侧肺脏出现不同程度的肺损伤,而对于双侧肺脏而言,其产生肺损伤的机制并非完全一致,这也是本文讨论的重点。现将近年来相关研究综述如下。

通气侧肺损伤机制

高容量通气性肺损伤 近年来相关研究显示,与传统非保护性大潮气量(10~12 ml/kg)机械通气比较,术中采用保护性的小潮气量机械通气(6~8 ml/kg)可以明显降低患者术后 7 d 内肺部并发症的发生率,并可明显改善患者的远期预后^[3],提示高容量通气确实是导致患者术后肺功能障碍的重要因素。而在以往的临床实践中,在 OLV 期间往往是采用与 TLV 期间相同的潮气量进行机械通气,其原因在于使用大潮气量可以改善氧合,并且减少肺内分流。但越来越多的研究表明,OLV 期间使用大潮气量是有害的,其中 Kozian 等^[4]进行的一项非常具有代表性的动物实验研究表明,在猪 OLV 模型中,OLV 期间使用与 TLV 相同的潮气量进行机械通气,OLV 后 90 min 与对照组(双肺通气组及自主呼吸组)动物比较,实验组的肺损伤评分更高,同时与非通气侧肺脏比较,通气侧肺脏的肺泡损伤更为明显,由此提示 OLV 期间使用与 TLV 时相同的大潮气量进行机械通气,引起的肺泡损伤更严重,并且其损伤程度较完全性肺萎陷及外科创伤更大。相似地,临床研究同样显示出大潮气量与 PLI 之间的关系。Jeon 等^[5]对 146 例全肺切除术后患者进行的回顾性研究表明,潮气量每增加 1 ml/kg,发生 PLI 相应的 OR 值即增加 3.37(95%CI 1.65~6.86)。Shen 等^[6]对 101 例行小切口食管癌根治术的患者进行的随机对照试验(RCT)表明,

OLV 期间对比使用 8 ml/kg 的潮气量与 5 ml/kg 的潮气量进行机械通气,在术后 18 h,8 ml/kg 组患者的支气管肺泡灌洗液中的白介素浓度更高,氧合指数更低,同时患者的 PLI 发生率也更高(27.80% vs. 9.43%)。

Ladha 等^[7]对 69 296 例非心脏手术患者的回顾性研究表明,保护性通气(PEEP = 5 cm H₂O,气道平台压 = 16 cm H₂O,潮气量 < 10 ml/kg)可减少术后呼吸系统并发症的发生(OR = 0.90),而对于术前已有肺损伤的患者,保护性通气参数的设置更需要个体化。Brassard 等^[8]在过去 10 年的研究表明,目前常用的 OLV 不仅是基于理想体重下的一个小潮气量保护性通气策略,也包括常规使用呼气末正压通气,低吸入氧浓度,低峰压和气道平台压力。Della Rocca 等^[9]在对 PLI 患者的回顾性研究也表明,在 OLV 期间高潮气量和高吸入氧浓度并不安全,保护性肺通气(潮气量 6 ml/kg)可以尽量减少肺损伤,避免过度 and 重复的膨肺,从而限制高平台压以提供充分的氧合。Serpa Neto 等^[1]对 2 915 例胸腹部手术患者的 Meta 分析表明,采用保护性肺通气策略患者 PLI 发生率较常规通气患者明显下降(2.0% vs. 6.7%)。因此,大量文献分析表明,在外科手术期间使用小潮气量进行保护性通气可明显降低患者术后的有创或无创呼吸支持需要。

潮式复张性肺损伤 OLV 期间,由于肺脏本身弹性回缩力、纵膈横膈的压迫及低通气/血流比区域氧气的吸收,肺脏容易出现萎陷,当肺脏从萎陷状态复张时,相应的肺泡将承受明显的机械应力和张应力,并对相邻的肺泡产生强大的剪切力,导致邻近非萎陷的肺泡损伤。在 OLV 期间,由于通气参数设置不当,肺泡在通气过程中反复萎陷及复张(即潮式肺复张),可导致肺泡损伤并加剧已存在的肺损伤。Kozian 等^[10]进行的一项 RCT 表明,在 OLV 开始前进行肺泡复张,并且在 OLV 期间使用 5 ml/kg 的潮气量及 5 cm H₂O 的 PEEP 进行保护性机械通气,可使肺脏在 OLV 后的 CT 扫描密度更为均匀,明显降低潮式肺复张的发生率。Retamal 等^[11]进行的一项类似研究表明,设置 4 ml/kg 的潮气量较 6 ml/kg 的潮气量仍能降低肺脏的潮式复张/萎陷、平台压和平均气道压,而通过加快呼吸频率、降低死腔通气,可以减少小潮气量所致呼吸性酸中毒和高碳酸血症。由此可见,潮式肺复张可加剧已存在的肺损伤,通过减小潮气量可减少肺泡的潮式复张性肺损伤,而通过加快呼吸频率、降低死腔量可预防设置的潮气量过小而引起的肺膨胀不全,在 OLV 前进行肺泡复张也可减小潮式肺复张所加剧的肺损伤程度。

高灌注性肺损伤 缺氧性肺血管收缩(HPV)、重力及对萎陷侧肺脏的操作可致 OLV 期间肺血流重新分布。Kozian 等^[4]对猪的 OLV 模型研究显示,OLV 可导致几乎全部的血流重新分布到通气侧肺脏,并且通气侧肺脏的这种高灌注状态可持续到恢复双肺通气后 45 min。由此可以确定在 OLV 期间通气侧肺脏处于高灌注状态。一项对家兔的实验研究表明,高流量血流灌注(灌注流量 500 ml/min,吸气相肺动脉峰压 35 mm Hg,左房压 5 mm Hg)较高压力血流灌注(灌注流量 40 ml/min,吸气相肺动脉峰压 20 mm Hg,左房压 20 mm Hg)危害更大,在心输出量不变的情况下,高流量血流灌注可使血管床容量相对不足,进而导致血流剪切力增加,引起内皮细胞损伤,血管通透性增加,从而加重已有的肺损伤^[12],产生更为严重的肺水肿及肺出血,同时导致肺顺应性明显下降及肺血管阻力明显增加^[13]。而产生高流量高压性血流灌注(灌注流量 500 ml/min,吸气相肺动脉峰压 35 mm Hg,左房压 10 mm Hg)导致肺损伤的机制,可能与毛细血管剪切力过大,进而导致内皮细胞多糖包被(endothelial glycocalyx, EG)降解引起肺泡毛细血管膜通透性增加有关。

Collins 等^[12]通过对 EG 的研究也支持了上述观点。EG 一方面增强了 Starling 机制的作用,从而阻止毛细血管液体漏出所致的肺水肿,另一方面,其在静态条件下可维持细胞间连接的屏障功能;在血管内压力增加时,通过多糖包被的血流量增加可导致糖聚胺糖纤维变形或者受压,后者可依次活化内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS),并导致内皮细胞功能障碍。

氧化损伤 在以往的临床实践中,OLV 期间低氧血症是麻醉医师最为关注的问题之一,尤其是右侧开胸时,低氧血症的发生率更高,为了避免低氧血症的发生,临床上往往采用纯氧吸入。然而由于氧化应激作用,即使是健康个体长时间吸入高浓度氧气也可能出现白蛋白漏出,其组织病理学改变与 ARDS 相似。Meyhoff 等^[14]对非胸科手术的癌症患者的研究表明,围术期 FiO_2 与长期生存率呈负相关,患者术后多发生肺损伤,其中活性氧类物质的释放是主要原因。Wen 等^[15]研究表明高浓度氧会加重机械通气患者肺损伤的严重程度,高浓度氧诱导的肺部炎症主要表现为肺湿/干重比、中性粒细胞计数及炎症细胞因子(IL-1, IL-6, TNF- α)明显升高,并且可产生肺组织早期纤维化。Pereira 等^[16]关于大鼠肺脏的实验表明,高浓度氧可促使肺泡壁增厚,毛细血管充血,而吸入纯氧形成弥漫性肺损伤,甚至可引起大鼠死亡。因此,可以认为在 OLV 期间过高的 FiO_2 可导致通气侧肺脏出现氧化损伤。

肺萎陷侧肺脏肺损伤机制

复张性肺损伤 正如前文所述,肺由萎陷状态复张可导致肺脏出现明显的损伤,并且会对邻近的肺泡产生强大的剪切力。Sivrikov 等^[17]通过胸腔穿刺并注入空气制作大鼠气胸模型的研究发现,大鼠肺叶在完全萎缩后 7 d 出现显著的肺

泡毛细血管膜水肿,而当再次复张时,萎陷侧肺叶出现更为严重的肺水肿和淋巴细胞浸润。而 Leite 等^[18]同样在对大鼠的肺脏萎陷模型研究中发现,与空白对照组比较,大鼠的肺脏在完全萎陷后 1 h 或 3 h 并不会出现明显的肺泡内蛋白溢出,而当肺脏萎陷 1 h 或 3 h 后再次复张则可引起显著的肺泡内蛋白溢出及炎症因子释放。上述研究均提示,短时间内的单纯性肺脏萎陷对肺脏的影响并不大,但肺脏萎陷后再次复张则可引起明显的肺损伤。

肺复张方式也可能影响肺损伤的程度。研究表明,手术室常用的肺活量式肺复张策略或者压力维持法肺复张可引起右室后负荷急剧增加而致血流动力学不稳定^[19],对肺泡毛细血管膜是极为有害的^[20]。而在双肺通气中,阶梯式的缓慢增加峰压及 PEEP 的周期性肺复张,肺损伤程度较小。因此,Marini 等^[19]认为应当放弃使用肺活量式肺复张策略,而采用周期式肺复张策略。此外,Yang 等^[21]对严重单肺损伤所致 ARDS 的猪模型研究中发现,分侧肺机械通气基础上实施患侧单肺复张在改善血流动力学和生理无效腔(Vd/Vt)方面均明显优于传统肺复张方式。

缺血-再灌注肺损伤 OLV 期间非通气侧肺脏萎陷,血流灌注骤减可导致肺脏出现缺血性损伤,表现为 TNF- α 水平升高、NO 代谢产物水平降低、微血管通透性增加及肺水肿加剧。而多糖包被的降解是导致肺损伤、肺水肿的主要原因之一,缺血性损伤及炎症因子刺激可导致 EG 降解^[22],炎性细胞黏附到血管表面,引起呼吸膜通透性增加进而导致肺损伤。氧化应激的发生主要见于复张萎陷的肺脏,并且在肺叶切除术中较楔形切除术更为显著,这可能是由于 OLV 的持续时间不同所导致的。此外缺血缺氧还可以通过损伤肺泡 II 型细胞导致肺泡表面活性物质减少,肺泡表面张力增高,毛细血管内的水分进入肺间质和肺泡,引起肺水肿,而在肺复张过程中使用低浓度的氧气进行肺复张或许可以减轻肺脏的氧化应激并减少活性氧类物质释放。随后的再灌注性肺损伤,主要表现为氧自由基增多,机体对促炎和抑炎因子调节的失衡及 IL-8、核因子、中性粒细胞趋附因子等的表达增强,而降低吸入氧浓度可能会减少这种再灌注性肺损伤的发生。

外科创伤 肺脏是一个十分脆弱的器官,任何短时间的创伤或刺激都将对其产生损伤。外科手术中对肺脏的牵拉、压迫、粘连分离、肺脏韧带切除及对肺脏淋巴引流系统损伤等都将导致肺脏正常的生理结构破坏。Chen 等^[23]通过放射性核素^{99m}Tc-DTPA 吸入研究发现,肺叶切除与楔形切除术均可引起术侧肺脏产生相同程度的肺泡毛细血管膜通透性增高,而两组患者健侧肺脏的肺泡毛细血管膜通透性在手术前后比较差异无统计学意义,由此指出这与手术中肺脏的机械性损伤相关。由此可见,外科创伤本身也是导致肺损伤的一个关键因素。

小 结

综上所述,单肺通气后肺损伤是一个多因素作用的结

局,并且对于通气侧肺脏和萎陷侧肺脏而言,其致损机制是不完全相同的。前者主要是由于单肺通气期间非生理性的机械通气、潮式肺泡复张与萎陷、血流高灌注及氧化应激所致,而后者主要是由于复张性肺损伤、缺血-再灌注损伤及外科创伤所致。此外,在上述因素的作用下,炎症因子大量活化并释放入血,在全身炎症反应的作用下可导致对侧肺损伤进一步加剧。但即便如此,双侧肺脏的损伤还是有相似之处,其中炎性细胞的活化、多糖包被的破坏及降解、毛细血管膜通透性增加是导致双侧肺损伤的共同作用途径。针对上述致损机制,在单肺通气期间采取综合性的干预措施以尽量减轻肺损伤是十分有必要的,目前已明确,在单肺通气期间采用小潮气量的保护性肺通气策略可显著减轻术后肺损伤。此外,从近几年相关文献得出,抗炎症药物及多糖包被稳定剂的使用可能是将来的研究热点。

参 考 文 献

- [1] Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(12): 1007-1015.
- [2] Kozian A, Schilling T, Fredén F, et al. One-lung ventilation induces hyperperfusion and alveolar damage in the ventilated lung: an experimental study. *Br J Anaesth*, 2008, 100(4): 549-559.
- [3] Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 428-437.
- [4] Kozian A, Schilling T, Röcken C, et al. Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(4): 617-623.
- [5] Jeon K, Yoon JW, Suh GY, et al. Risk factors for post-pneumectomy acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in primary lung cancer patients. *Anaesth Intensive Care*, 2009, 37(1): 14-19.
- [6] Shen Y, Zhong M, Wu W, et al. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(5): 1267-1273.
- [7] Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ*, 2015, 351: h3646.
- [8] Brassard CL, Lohser J, Donati F, et al. Step-by-step clinical management of one-lung ventilation: continuing professional development. *Can J Anaesth*, 2014, 61(12): 1103-1121.
- [9] Della Rocca G, Coccia C. Acute lung injury in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013, 26(1): 40-46.
- [10] Kozian A, Schilling T, Schutze H, et al. Ventilatory protective strategies during thoracic surgery: effects of alveolar recruitment maneuver and low-tidal volume ventilation on lung density distribution. *Anesthesiology*, 2011, 114(5): 1025-1035.
- [11] Retamal J, Libuy J, Jiménez M, et al. Preliminary study of ventilation with 4 ml/kg tidal volume in acute respiratory distress syndrome: feasibility and effects on cyclic recruitment-derecruitment and hyperinflation. *Crit Care*, 2013, 17(1): R16.
- [12] Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, et al. Special article: the endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesth Analg*, 2013, 117(3): 664-674.
- [13] López-Aguilar J, Piacentini E, Villagrà A, et al. Contributions of vascular flow and pulmonary capillary pressure to ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*, 2006, 34(4): 1106-1112.
- [14] Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 2012, 115(4): 849-854.
- [15] Wen ST, Chen W, Chen HL, et al. Amniotic fluid stem cells from EGFP transgenic mice attenuate hyperoxia-induced acute lung injury. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75383.
- [16] Pereira AL, Ferreira MR, Santos OJ, et al. Effects of oxygen in lungs of rats. *Acta Cir Bras*, 2014, 29(12): 771-775.
- [17] Sivrikoz MC, Tunçözgür B, Cekmen M, et al. The role of tissue reperfusion in the reexpansion injury of the lungs. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22(5): 721-727.
- [18] Leite CF, Calixto MC, Toro IF, et al. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(3): 427-432.
- [19] Marini JJ. Recruitment by sustained inflation: time for a change. *Intensive Care Med*, 2011, 37(10): 1572-1574.
- [20] Silva PL, Moraes L, Santos RS, et al. Recruitment maneuvers modulate epithelial and endothelial cell response according to acute lung injury etiology. *Crit Care Med*, 2013, 41(10): e256-e265.
- [21] 杨万杰,魏凯,安友仲,等.单肺复张对单侧急性呼吸窘迫综合征猪血流动力学和死腔比例的影响. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(8): 554-557.
- [22] Chappell D, Heindl B, Jacob M, et al. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*, 2011, 115(3): 483-491.
- [23] Chen YW, Chang YT, Kao EL, et al. Mechanical injuries to the ipsilateral non-diseased lobes(s) during pulmonary resection-another factor causing postoperative complications. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 55(7): 450-453.

(收稿日期:2016-06-01)