

烟雾吸入性急性肺损伤的临床研究进展

刘佩华¹ 路潇¹ 李露茜¹ 梁璐^{2△}

[摘要] 烟雾吸入性急性肺损伤是烧伤患者发病率和死亡率较高的主要原因,其病理生理机制复杂,治疗上仍以支持治疗为主,并且目前国内尚无统一的烟雾吸入性急性肺损伤的临床治疗指南或共识,目前已有多种针对性药物为临床治疗提供了新的思路和方法。本文就近 10 年来烟雾吸入性急性肺损伤的病理生理机制及目前针对性药物治疗的进展作一综述。

[关键词] 烟雾吸入性急性肺损伤;病理生理;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.04.010

[中图分类号] R644 **[文献标志码]** A

Advances in clinical research on smoke inhalation-induced acute lung injury

LIU Peihua¹ LU Xiao¹ LI Luxi¹ LIANG Lu²

(¹Graduate School of Hebei University, Baoding, Hebei, 071000, China; ²Department of Emergency, Affiliated Hospital of Hebei University)

Corresponding author: LIANG Lu, E-mail: lianglu1974@163.com

Abstract Smoke inhalation-induced acute lung injury is the main cause of morbidity and mortality in burn patients. The pathophysiological mechanisms of this injury are complex, and supportive care remains the mainstay of treatment. Currently, there is no unified clinical treatment guideline or consensus for smoke inhalation-induced acute lung injury, both domestically and abroad. However, several targeted drugs have provided new ideas and methods for clinical treatment. This article provides a review of the pathophysiological mechanisms of smoke inhalation-induced acute lung injury over the past 10 years, as well as the current progress in targeted drug therapy.

Key words smoke inhalation-induced acute lung injury; pathophysiology; therapies

烟雾吸入性急性肺损伤(smoke inhalation-induced acute lung injury, SI-ALI)是指气道吸入过热的、蒸汽、热液体或不完全燃烧的有害产物引起的气道和肺部的损伤^[1]。随着烧伤治疗技术的不断发展,烧伤患者的死亡率明显降低,但合并吸入性损伤的烧伤患者死亡率却无明显变化。虽然已开发了新技术来处理皮肤热创伤,但对于吸入性损伤的患者来说,针对性的治疗方案相对较少,死亡风险难以个体量化,即使是烧伤愈合良好的成年人在受伤几十年后肺功能仍然较低^[2]。SI-ALI是火灾伤员死亡的常见原因,更是烧伤患者死亡和预后不良的独立预测因子^[3]。

其早期并发症包括肺部感染和气道阻塞,远期并发症包括败血症、气道狭窄、闭塞性细支气管炎和 ARDS^[1],合并吸入性损伤患者肺部并发症的发生率和死亡率及对液体复苏的要求都更高^[3]。目前,吸入性肺损伤缺乏国际一致的诊断和分级标准,且治疗方法也各有不同。近 10 年来,人们对

SI-ALI 的病理生理过程有了比较清楚的认识,并针对各个病理生理过程提出了特异性的救治措施,本文根据中外研究现状,对其病理生理和目前药物研究进展作一综述。

1 病理生理学和分类

SI-ALI 的致伤因素有化学和热力因素两种。其病理生理包括蛋白质的直接变性以及复杂的全身炎症反应。吸入烟雾后肺泡内皮及上皮屏障受到破坏,富含蛋白质的血浆进入到肺间质、肺泡和支气管系统,导致肺水肿的发生并增加呼吸道阻力,同时表面活性物质遭到破坏以及凝血抗凝失衡促进纤维蛋白凝块形成进一步使气流受限。根据损伤的主要定位分为:上气道损伤、下气道损伤、肺间质损伤以及被吸收的小分子毒素造成的全身性中毒。损伤严重程度取决于烟雾暴露的时间、吸入烟雾的温度、烟雾的成分以及个体对损伤的反应等。以下将从 4 个方面分别介绍。

1.1 上气道损伤

当烟雾吸入后,绝大部分的热力在烟雾到达气管隆突前被上呼吸道组织吸收,并在口咽和鼻咽部进行热交换,故上气道(声带上方)的主要损伤是热损伤。烟雾吸入性损伤后,上呼吸道黏膜充血、水

¹ 河北大学研究生院(河北保定,071000)

² 河北大学附属医院急诊科

△ 审校者

通信作者:梁璐, E-mail: lianglu1974@163.com

肿,纤毛清除功能的下降,加重了浸润的中性粒细胞、脱落的支气管黏膜细胞、黏液以及纤维蛋白形成的阻塞物堵塞远端气道,造成呼吸道广泛阻塞、肺不张和肺部通气换气功能障碍。另外,呼吸道黏膜水肿可能导致上气道解剖变形或外部压缩,使气道管理复杂化。在临床治疗中,随着液体复苏的进行,气道肿胀还会在几个小时内发展^[3]。虽然可以直接通过上呼吸道传热,但上呼吸道有相对较大的表面积,可通过高层流和高效的生理机制转移热量降低温度,故这种类型的损伤是少见的。

1.2 下气道损伤

气管支气管损伤通常由烟雾中的化学物质引起。大多数物质在燃烧时,会产生对呼吸道有害的物质。比如燃烧橡胶和塑料会产生二氧化硫、二氧化氮、氨和氯等,它们在呼吸道和肺泡中与水结合可产生强酸和强碱。燃烧棉花或羊毛会产生有毒的醛类物质;含有胶水的家具和墙板在燃烧时也可能释放氰化物气体;与烟有关的毒素会损害气道的上皮细胞和毛细血管内皮细胞。

烟雾损伤在下气道涉及的病理生理学机制繁多,其中烟雾引起呼吸道黏膜的剥落在气道内形成的纤维蛋白管型是一个重要的始动因素。形成的气道管型不仅会导致通气-灌注不匹配,而且在诱发机体大量的炎症反应中起到了推波助澜的作用。目前研究已证实 NF- κ B 信号通路参与许多促炎基因的转录,其中包括 SI-ALI 诱导的炎症基因^[4]。NF- κ B 通路增加促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 等的产生和释放,这些促炎细胞因子可再次激活 NF- κ B 信号通路,使细胞因子持续增加,无疑成为加重 SI-ALI 的恶性循环。

另外,它还刺激血管运动和感觉神经末梢,产生同样可诱发炎症反应的神经肽。这些神经肽作为速激肽诱导支气管收缩和一氧化氮合成酶(NOS)产生活性氧(ROS),增加血管通透性和扩张血管,刺激下游中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的趋化,产生大量促炎性细胞因子,通过级联反应造成肺毛细血管内皮细胞的损伤^[3],并造成血浆蛋白的丢失,肺泡和支气管的液体增多^[5]。不仅如此,它还在凝血系统里占有一席之地:研究发现这些组织因子可启动凝血级联反应,破坏凝血和纤溶系统的稳态,使肺部出现高凝状态,并与黏液、脱落的上皮细胞和纤维蛋白共同形成气道管型。这些反应共同导致气道管腔狭窄和呼吸道阻力增加,最终限制气流进入肺泡^[3]。

除了在气道中形成难以移动和排出的气道管型所造成的通气功能下降外,纤维蛋白的存在还破坏了肺表面活性物的功能,降低了肺泡表面张力,进而出现肺不张、肺顺应性下降、无效腔通气量增加,进而发展为黏膜脱落和肺内出血,下呼吸道机

械性阻塞,更易出现细菌性肺炎^[6]。

综上,烟雾吸入后纤毛功能受损无法排出分泌物形成了阻塞性气道管型,在造成通气受限的同时激活了炎症通路,导致大量血浆及炎细胞的渗出、肺水肿的进展,从而广泛阻塞气道,导致阻塞性肺不张、肺通气增强、通气-血流比失调,甚至呼吸衰竭,使机械通气更加复杂化。

1.3 肺实质损伤

生理状态下支气管血流约占心排血量的 1%,并通过支气管-肺血管吻合进入肺部血液。病理状态下局部细胞损伤和缺氧肺血管收缩功能的丧失无法使得通气血流重新分布,支气管血流可在短时间内增加 20 倍,导致气道物理性变窄^[6]。更严重的是,支气管血流的增加将活化的多形核白细胞和细胞因子送到肺部,无疑更加重了机体的免疫反应。

吸入烟雾后的病理状态主要与肺水肿、气道压力增高和肺顺应性下降有关。其病理改变较滞后,往往伴随着低氧、氧合指数的下降。这是因为吸入烟雾后肺微血管压力增加,血浆蛋白溢出,肺跨血管液体及肺淋巴液随之增加,导致肺顺应性的降低以及肺表面活性物质的失活,很快出现通气-血流比例的失衡,最终导致难以纠正的低氧血症。

1.4 全身性中毒

一氧化碳中毒是烟雾吸入性肺损伤的致死原因之一。一氧化碳作为一种无色无味气体,是许多材料不完全燃烧的产物,故吸入性损伤或火灾后的患者均应怀疑有一氧化碳中毒。一氧化碳结合血红蛋白的亲合力是氧气的 200~250 倍,与血红蛋白结合后形成的碳氧血红蛋白(HgbCO)使氧解离曲线左移,氧释放减少导致缺氧。最新研究指出一氧化碳可以抑制细胞色素 C 氧化酶激活氧化应激反应,不断刺激中性粒细胞释放髓过氧化物酶,不仅导致全身炎症反应^[7],还可通过增加活性氧的浓度损害髓磷脂,造成延迟性和持久性的神经系统损伤^[8]。

氰化物中毒在火灾受害者中同样很常见,通常与其他(如一氧化碳)中毒一起出现。氰化氢存在于天然和合成的含氮材料燃烧产生的烟雾中,例如塑料、尼龙和羊毛等。氰化物中毒的患者呼吸伴有苦杏仁味,临床表现迥异,在烧伤初期很难确诊,包括神经系统(头痛、头晕、昏迷和癫痫发作),呼吸系统(胸痛和呼吸困难),消化系统(恶心和呕吐)以及心血管系统(心律不齐和低血压)症状等,与中毒剂量有关。吸入的氰化氢被肺泡迅速吸收后抑制线粒体细胞色素氧化酶的功能,抑制细胞氧化磷酸化,转为无氧代谢,最终导致乳酸的堆积和代谢性酸中毒^[9]。大量氰化物会使肝脏解毒功能趋于饱和,尤其在患者血容量不足时,未代谢的氰化物将会使内环境更加恶化^[10]。若干救助经验表明在有

大量塑料燃烧的火灾事故中,应考虑到氰化物中毒,目前临床认为羟钴胺素对氰化物中毒患者具有解毒作用,可以与氰化物结合形成无毒的氰钴胺,并通过肾脏清除,排出具有标志性特征的暗红色尿液。

2 药物治疗进展

SI-ALI 是一个重要但未充分研究的临床问题,国内外尚无统一的吸入性损伤临床治疗指南或共识,目前 SI-ALI 的基本原则是支持性治疗。最近有效的临床治疗方面进展不大,但针对其病理生理变化进行的大量实验研究取得了较大的进展。以下简要列举目前主要研究药物进展。

2.1 抗炎药物

SI-ALI 的病理生理学机制复杂,但不论何种损伤都可能引起细胞因子释放和炎性细胞渗出,导致过度炎症反应,而这可能是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和后期并发症的重要发病机制,减少炎症反应,理论上可以减轻呼吸道阻塞、改善供氧和减轻炎症后肺纤维化。

目前有许多药物被用来减少炎症,主要是在动物模型中。Wang 等^[11]发现吸入抗炎物质槲皮素- β -环糊精复合体可显著降低 SI-ALI 小鼠促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达。Zhang 等^[12]给予损伤后大鼠模型具有免疫调节特性的中药葛根素后,其血管通透性、肺水肿和炎细胞浸润程度较对照组降低,减轻了肺部炎症。国内研究^[13]将在 ALI 的动物实验中有良好抗炎功效的乌司他丁应用于临床试验,认为乌司他丁抑制 ALI 患者体内 NF- κ B 通路,显著降低 TNF- α 和 IL-6 水平,进而改善肺功能。故抑制炎症介质的释放及放大是救治 SI-ALI 的重要途径。

糖皮质激素是临床应用最有效、使用最广泛的抗炎药,在基因层面上可抑制多种促炎性介质,增加抗炎性介质的表达^[1]。有研究提示早期、小剂量使用布地奈德能够明显改善 ALI 患者的动脉血气 PaO₂、氧合指数及预后^[5]。然而,有关糖皮质激素的使用仍存在争议,目前仍缺乏在 SI-ALI 中使用糖皮质激素有益的公开数据。

2.2 抗凝药物

近年来,吸入性抗凝治疗越来越多地用于 SI-ALI 的治疗。肝素通过增强抗凝血酶 III 活性,防止活化的因子 X 将凝血酶原转化为凝血酶,从而抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白,减少气道纤维蛋白块的形成和梗阻。另一优点是保留了肺表面活性,这对于防止肺顺应性降低、肺不张和肺功能残气量下降至关重要^[14]。

目前已有多个动物模型和单中心临床试验研究使用雾化抗凝剂来防止纤维蛋白形成,以减少气道管型的形成,并证明雾化肝素治疗可改善吸入性

损伤患者特定的症状。一项检索了 PubMed、Scopus、EMBASE 和 Web of Science 上 99 例雾化抗凝治疗 SI-ALI 的临床前和临床的研究认为该方案很有前景:吸入性抗凝治疗可在不改变凝血指标情况下减少发病率及提高生存率^[15]。由于烟雾暴露后数小时内就会发生纤维蛋白凝块的形成和气道内凝血,故理论上破坏纤维蛋白凝块可减少气道管型的形成、改善氧合和通气,并认为早期开始给予吸入性抗凝治疗可能是最有效的。Miller 等^[16]的一项回顾性研究认为:雾化肝素,N-乙酰半胱氨酸和沙丁胺醇联合治疗吸入烟雾损伤患者较单独用沙丁胺醇治疗的患者获益更高,并发现治疗组在住院第 2 天肺损伤严重程度就得到明显改善,且整体肺功能及生存率也明显提高。

然而,目前还没有多中心前瞻性试验证实吸入肝素在这种情况下具有临床益处。此外,关于剂量及存在凝血功能障碍发生或肝素诱导的血小板减少症的可能性等问题,尚无临床指南。

2.3 减轻气道充血、水肿药物

SI-ALI 时支气管血流增多是近年来学者观察到的现象,支气管血流增多会加重患者肺水肿、缺氧,因此以此为靶点可以抑制炎症、减少渗出、缓解缺氧,并在临床前动物研究中取得了突破性进展。

研究较多的肺血流调节剂是吸入型一氧化氮(NO)。作为一种有效的血管扩张剂,被吸入的 NO 会选择性地扩张肺部的毛细血管,导致通气血流比值失衡,肺分流减少,肺动脉高压降低,产生低氧血症。其中最经典的是构建 SI-ALI 的绵羊模型所进行的多项研究,该研究认为烧伤后 NO 生成增加与肺损伤及加重密切相关,这是因为在损伤条件下,肺组织会因缺氧血管收缩,为保证适当的通气血流比值,最大程度提高气体交换的效率。而 NO 生成增加减弱了这种自身调节,最终导致通气血流比值失衡、组织缺氧。此外,高水平 NO 与超氧化物反应形成过氧亚硝酸盐,进而损伤 DNA,并诱导细胞应激和炎症因子的聚集,加重损伤^[10]。目前多项临床前期动物模型中已观察到使用 NOS 抑制剂的抗炎、减轻水肿及改善氧合的效果,亟待临床试验。

与其他形式的 ALI 一样,支气管收缩会进一步恶化肺泡内气体交换, β -肾上腺素受体激动剂有助于改善支气管收缩。在动物体内应用雾化肾上腺素和沙丁胺醇达到减轻气道水肿、降低气道压力和改善氧合指数的效果。Fukuda 等^[17]在诱导羊 SI-ALI 研究中发现,雾化肾上腺素比沙丁胺醇或苯肾上腺素更有效地改善了 ALI 的严重程度,这可能是因为肾上腺素具有 α_1 和 β_2 受体激动剂的联合特性。然而还需要进一步地研究 α_1 和 β_2 受体激动剂的协同作用,来揭示 SI-ALI 肺部支气管收缩的深

层原因以及更进一步的临床研究。

硫化氢近年来被认为在调节血流减轻肺水肿的方面也具有良好的功效, Esechie 等^[18]诱导 SI-ALI 小鼠模型, 发现皮下给予硫化氢钠的治疗组相较于对照组的炎性因子 IL-1 β 明显下降, 抗炎因子 IL-10 明显升高, 并且肺损伤、黏膜水肿、渗出较轻。尽管在其他炎症和肺损伤模型中已经研究了硫化氢, 但 SI-ALI 确切作用机制仍然未知, 而在转化为临床模型前仍需进一步研究。

2.4 抗氧化药物

烟雾中的氧自由基不仅可直接损伤肺部, 亦可激活中性粒细胞, 增加血管通透性及释放更多的细胞因子放大炎症级联反应造成肺组织损伤。很多药物在实验中显示出抗氧化特征, 如维生素 E、维生素 C、超氧化物歧化酶(SOD)等。SOD 催化超氧化物将超氧化物分解为过氧化物和氧气, 目前已有使用 SI-ALI 绵羊模型进行治疗的研究, 但其成效不显著^[19]。N-乙酰半胱氨酸(NAC)目前被认为是一种有效的抗氧化剂, 已在体外实验中被证实。NAC 为谷胱甘肽的合成提供半胱氨酸, 谷胱甘肽具有还原和亲核特性, 可保护氧化损伤的细胞核酸、蛋白质和脂质, 并与抗氧化防御系统中的其他组分如维生素 C、维生素 E 及 SOD 等具有协同作用, 有效抵抗氧化损伤。另外硫化氢已有研究表明可以减轻油酸诱导的肺损伤^[1]。未来需要更多抗氧化药物等待发现和临床试验的支持。

3 小结

目前随着国内外研究学者针对 SI-ALI 的病理生理过程的不断深入理解, 其核心机制主要围绕气道管型及其诱导的炎性因子展开, 许多药物已在临床前期动物实验中取得了进展, 但由于实验结果的不稳定性和药物研发的限制, 进入临床仍面临巨大困难。此外, 早期的机械通气和呼吸机参数的合理设置也是 SI-ALI 的特征性难题。总之, 目前 SI-ALI 无特效疗法, 死亡率仍然居高不下, 未来需要更加深入探究该疾病的病理生理机制, 进一步开发新型药物以及评价其安全性和有效性可能是突破目前瓶颈的重要举措。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 纵加强, 韩志海. 烟雾吸入性急性肺损伤药物治疗的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(6): 459-463.
- [2] Watso JC, Romero SA, Morales G, et al. Adults with well-healed burn injuries have lower pulmonary function values decades after injury [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(10): e15264.
- [3] Puyana S, Ruiz S, Amador F, et al. The outcomes of inhalation injuries in lesser burns: still a deadly injury [J]. *Eplasty*, 2021, 21: e7.
- [4] Guo BX, Bai YC, Ma YN, et al. Preclinical and clinical

studies of smoke-inhalation-induced acute lung injury: update on both pathogenesis and innovative therapy[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619847901.

- [5] 房国祥, 尹文. 布地奈德对急性肺损伤治疗作用的临床观察[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(3): 198-199, 203.
- [6] Holley AD, Reade MC, Lipman J, et al. There is no fire without smoke! Pathophysiology and treatment of inhalational injury in burns: a narrative review[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2020, 48(2): 114-122.
- [7] Chenoweth JA, Albertson TE, Greer MR. Carbon monoxide poisoning[J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(3): 657-672.
- [8] Gigengack RK, Cleffken BI, Loer SA. Advances in airway management and mechanical ventilation in inhalation injury[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(6): 774-780.
- [9] Kennedy S, Cahill KC. Cyanide poisoning in inhalation injuries[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(12): 3566-3567.
- [10] Galeiras R. Smoke inhalation injury: a narrative review [J]. *Mediastinum*, 2021, 5: 16.
- [11] Wang WM, Liu Y, Zhang H, et al. Preparation of inhalable quercetin- β -cyclodextrin inclusion complexes using the supercritical antisolvent process for the prevention of smoke inhalation-induced acute lung injury [J]. *J CO2 Util*, 2023, 69: 102414.
- [12] Zhang F, Wang ZG, Li MY, et al. Puerarin attenuates smoke inhalation injury by regulation of Th1/Th2 expression and inhibition of Th17 cells in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 546-553.
- [13] 何梅英, 陈文婷. 乌司他丁对脓毒症急性肺损伤的保护作用研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(3): 232-234.
- [14] Phelps MK, Olson LM, Patel MAVB, et al. Nebulized heparin for adult patients with smoke inhalation injury: a review of the literature [J]. *J Pharm Technol*, 2020, 36(4): 130-140.
- [15] Miller AC, Elamin EM, Suffredini AF. Inhaled anticoagulation regimens for the treatment of smoke inhalation-associated acute lung injury: a systematic review [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2): 413-419.
- [16] Miller AC, Rivero A, Ziad S, et al. Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in acute lung injury after smoke inhalation injury [J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30(2): 249-256.
- [17] Fukuda S, Lopez E, Ihara K, et al. Superior effects of nebulized epinephrine to nebulized albuterol and phenylephrine in burn and smoke inhalation-induced acute lung injury [J]. *Shock*, 2020, 54(6): 774-782.
- [18] Esechie A, Kiss L, Olah G, et al. Protective effect of hydrogen sulfide in a murine model of acute lung injury induced by combined burn and smoke inhalation [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2008, 115(3): 91-97.
- [19] Mercel A, Tsihliis ND, Maile R, et al. Emerging therapies for smoke inhalation injury: a review [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 141.

(收稿日期: 2022-06-29)