

ARDS药物治疗的研究新进展

王 玮¹ 马四清^{2*}

1. 青海大学 临床医学院 青海西宁 810000

2. 青海省人民医院 重症医学科 青海西宁 810000

摘要: 针对急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome), 英文简称“ARDS”, 其是一种以肺部渗出和浸润、进行性呼吸困难及难治性缺氧为主要病理表现的一种疾病。ARDS并非一种单独的疾病, 它是一种持续的病理生理过程, 早期的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 为特点的疾病, 死亡率较高, 约27%~60%。目前, 临床上主要以药物对ARDS进行治疗, 要想在减轻肺损伤的同时, 改善ARDS患者的病情, 需要对不同药物的作用机制进行分析。鉴于此, 本文对近几年来ARDS药物治疗的新进展进行了分析与研究, 希望能够为后续ARDS的药物治疗提供更多参考。

关键词: ARDS; 药物治疗; 新进展

虽然近年来我国的ARDS死亡率逐年降低, 但仍有30%左右。研究表明, 肺泡毛细血管通透性增加, 炎症反应是ARDS发生的重要病理基础。难治性ARDS的发病机制是由于肺动脉收缩功能障碍、肺循环高凝状态和肺内微血栓的产生。急性肺损伤后, 患者的支气管血流量明显增高, 是导致肺水肿的主要原因。当前ARDS的治疗主要以支持为主, 以改善肺通气和预防医院感染等并发症为主。近年来, 针对ARDS的研究逐渐增多, 现对近年应用于ARDS的药物治疗情况进行了探讨与概述。

一、ARDS的新定义 (机遇与挑战共同存在)

ARDS的病理特征是内皮细胞屏障损伤、肺泡损伤和肺水肿, 死亡率较高。目前临床上主要采用保护性机械通气和保守液体疗法, 而对于ARDS炎症反应、内皮细胞损伤、凝血功能紊乱等方面的研究均未见报道。一方面, ARDS病人缺乏开放式肺穿刺, 动物和细胞模型难以再现其复杂的肺内微环境, 制约了其应用。同时, 由于不同病因及基础疾病所致的ARDS具有高度的异质性。因此, 目前很难对ARDS患者的病情进行精确评价, 缺乏对ARDS的准确检测手段, 这会影响此疾病的治疗及预后。当前对ARDS的界定仍依据柏林 (Dollár) 标准^[1]。特别是在新冠病毒感染后, 许多患者开始应用HFNO治疗后, 病情发展至柏林ARDS诊断标准。所以, 有些专家推荐使用HFNO的患者, 其需要在未经过5 cmH₂O的呼气末正压 (PEEP) 达到柏林组织的氧饱和度的前提下选择这种治疗方式。由于缺乏统一的参照物, ARDS的精确诊断一直是个难题^[2]。其中一个关键因素就是目前对

ARDS的病因及致病机理认识不清, 缺乏有效的诊治指标。鉴于此, 要在此疾病现有病机资料出发, 科学选择药物进行治疗, 注意对新药物的应用, 以便进一步强化临床治疗的效果^[3]。

二、免疫调节治疗药物的应用

研究表明, 肺部组织细胞及固有免疫和适应性免疫细胞协同调控机体免疫应答, 维持机体免疫稳态, 是导致急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的重要因素。已有研究表明, 糖皮质激素 (GC) 是临床上最常见的抗炎药, 可降低ARDS死亡率, 但仍有一些病人表现出明显的免疫功能障碍, 且使用糖皮质激素 (GC) 有一定的危险性。目前尚无有效的抗ARDS药物, 托珠单抗、抗TNFR1单抗等抗炎药物均具有较好的抗ARDS作用^[4]。随着高通量测序技术的飞速发展, 一些新的药物靶标如IL-10, ADAMTS4, METTL3等不断被发现。但目前尚缺少针对ARDS的大样本研究。调节性T (Treg) 在机体免疫平衡及损伤后的修复中起着重要的调控作用, 从而为新型抗病毒药物的研发提供了新的思路。前期研究发现, 脐血培养的CD4+CD25+Tregs对ARDS具有良好的疗效。循环Treg细胞数量减少, 其缺失会引起严重的肺组织炎症损伤^[5]。

鉴于此, 相关学者推测通过回输体外培养的Tregs, 提高Tregs的功能, 有可能成为治疗肺损伤的新途径^[6]。因此, 在ARDS中, 除给予外源性Tregs外, 还可通过增加Tregs数量和调节Treg的能力, 为ARDS提供新的思路。近年来, 随着分子生物学及相关研究手段的发

展, ARDS的诊断与治疗出现新的希望, 以现有资料为基础^[7], 综合运用单细胞转录组、代谢组、蛋白组、流式细胞术等多种组学分析手段, 融合患者的临床特点及影像数据, 建立能够更好地仿真疾病发生发展过程的多模式诊疗模式, 探索精准分型的诊疗新手段, 为ARDS提供新思路^[8]。

三、表面活性物质的研究与应用

内源性的表面活性剂具有维持肺泡表面张力和阻止肺泡萎缩的功能。此外, 其具有促进黏膜清除、抗氧化、抗炎等作用^[9]。在ARDS病人中, 有许多的表面活性剂异常情况。多种媒介体(包括氧化自由基、蛋白酶、脂肪酶、生物活性脂、血浆蛋白质)均可引起其组成与性能的变化。前期研究发现^[10], 脓毒症小鼠肺组织中的细胞膜蛋白表达水平明显高于小鼠的肺组织, 推测其与肺泡上皮细胞的活化有关。肺泡塌陷是ARDS患者肺部侧支循环改变的主要原因, 也是造成肺损害的主要原因。ARDS过程中, 部分肺泡细胞容易出现收缩, 从而增加了通气容量, 若不及时调节通气参数, 容易造成非受损肺区的过度膨胀, 造成二次肺损伤。ARDS患者的肺部仅有一小部分进行通气, 因此被称为“婴儿肺”^[11]。这一部位的普通肺部经常出现过量呼吸, 而这正是使用低潮气量呼吸疗法的基础。肺泡不稳还可引起肺泡不张, 其剪切应力可引起肺二次损害。从原理上讲, 给予肺泡表面活性剂可以很好地解决这一问题^[12]。临床运用: 使用肺泡表面活性蛋白C, 人工合成的肺泡表面活性物质, 动物表面活性物质冻干粉, 动物表面活性物质冷冻干燥剂, 动物表面活性物质冷冻干燥剂, 对动物实验效果良好。然而, 在ARDS的研究中, 多数患者的依从性较好, 且多为多中心、双盲、安慰剂对照, 仅评估了通气时长、病死率等参数, 且疗效不佳^[13]。

四、抗氧化剂药物的应用

氧代谢物如超氧阴离子、羟自由基、双氧水、次氯酸等, 其在ARDS发病过程中扮演重要角色^[14]。此类患者的有毒氧化产物是嗜中性粒细胞, 巨噬细胞和肺血管内皮细胞所分泌的有毒的氧化物质, 会对氧气的供应产生不利的作用。其对人体的危害主要表现为DNA链的破坏、脂类过氧化作用、蛋白质降解以及嗜酸性粒细胞的激活^[15]。伴随着细胞中的GSH快速下降, ARDS患者体内的抗氧化物质含量下降。此时, 清除抗氧化物质可加重肺部的氧化性损害, 提高机体内抗氧化物质含量, 尤其是后续ARDS防治的重要方向。近年来, 已有的两种抗氧化活性化合物, N-乙酰基半胱氨酸(NAC)与丙半胱

氨酸, 其已被大量研究证实^[16]。

相对于在动物实验中所取得的令人振奋的效果, 在人类实验中使用的GSH的效果却是比较复杂的。Tong Wu等^[17]人在66名ARDS病人中进行了随机, 双盲, 安慰剂对照实验, 发现NAC没有增加氧气浓度, 也没有减少死亡率。后续研究发现, NAC可修复PMN的GSH, 但对滞留菌的生成无效。最终, Bianca Sânziana Daraban等^[18]人在46例ARDS病人的前瞻性随机双盲安慰剂对照研究中, 比较了NAC, 丙半胱氨酸与安慰剂的疗效。前期研究发现, NAC与丙半胱氨酸都可以显著提高GSH含量, 缩短肺部损害期, 但是两者的生存期并无差异, 这也是促使人们进行此类新药研发的一个重要原因。当然, 因为该测试的样本量很小, 所以只能提供一个信息。此外, ARDS患者血浆中游离脂肪酸(FFAs)含量升高, 利索茶碱还可抑制单核细胞分泌的炎性因子如TNF α , IL-1 β , IL-6^[19]。虽然在动物实验中证实了利索茶碱的安全有效, 但在人类试验中, 利索茶碱药物治疗急性肺损伤合并ARDS在治疗效果上还存在一定的局限性, 需要继续研究。

五、吸入血管扩张剂的应用

严重的缺氧状态是ARDS的主要特征, 主要表现为通气/血流比例失衡及肺内分流所致。一氧化氮(NO)及前馈环素等可选择性地对通气较好部位的血管进行舒张, 增加通气/血流比例, 增加氧气浓度, 进而达到降压的目的。因为这种舒张药只在局部发挥效应, 而且在体内的半衰期较短, 因此对机体的影响较小, 因而不会导致低血压。一氧化氮(NO)在ALI/ARDS中具有很好的疗效。临床研究表明^[20], 在ARDS病人中, 通过吸入NO可以获益, 但是很少有研究表明主要的因素, 如病死率。两项大型Meta分析(各纳入1200例以上)显示, 与安慰剂或常规疗法比较, 一氧化氮(NO)疗法虽可短暂、缓慢地增加氧气浓度, 但并不能显著改善病死率及延长通气时间^[21]。在ARDS病人中, 一氧化氮不能改善氧供。相关学者通过回顾性分析发现, 在败血症性ARDS中, NO对ARDS的疗效显著低于未发生败血症及无休克状态的ARDS患者。

另外一项研究表明^[22], 那些对PEEP有较好应答的患者, 对于吸入的NO有很好的应答。将NO的浓度限制在1.25-40 ppm以内, 持续几日到几个星期的时间, 如果停止使用, 则会引起血氧浓度的降低, 或引起肺血管压力。但是, 部分学者的研究发现, 连续的NO吸入疗法可以产生感光性, 而且随着时间的延长, NO的效果也不会

增加^[23]。分析潜在效果：一氧化氮(NO)可改善患者的肺功能，如抗炎、抗血栓形成、减少血管渗漏等。可能的毒副作用：一氧化氮的疗法存在很多的危害。吸入一氧化氮可以生成有毒的游离基，但这种有毒的游离基和高浓度的氧气比较，究竟哪种更危险，还不明确。在更多的情况下，如果吸入更多的NO，就会生成高铁血红蛋白(heatrophic hemoglobin)和氧化氮(NO₂)，所以必须不断地监控这两种物质的含量^[24]。一氧化氮可引起肾脏损害，从原理上讲，吸入一氧化氮可造成机体的免疫抑制，从而提高医院的感染率；NO的吸入可引起DNA的断裂和替换，从而引起遗传变异。因其疗效尚无确切的临床资料，故仍未作为临床常用药物，但对难治或不易治愈之患者仍可应用。这也许是未来研究的一个发展趋势，它可以显示出吸入性的舒张作用。

六、抗炎药物的应用

呼吸衰竭虽然并非ARDS的首要死因，但其引起的院内感染、多脏器功能不全(MODS)是其致死的重要因素。对于ARDS来说，有效地抑制炎症反应是非常关键的，严重时甚至会出现败血症、MODS等严重后果。慢性炎症反应及纤维化是影响病人预后的重要因素。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)病人的肺泡灌洗液中，具有较高的中性粒细胞及炎症因子含量。同时，白介素-10、白介素-1受体阻断剂(IL-1ra)在ARDS中表达降低，提示ARDS的预后不良。因此，通常推测：在ARDS中使用抗炎药物，可以加速肺部损伤的修复，从而改善预后。为了达到这一目的，曾经使用过糖皮质激素、前列腺素E1以及花生四烯酸的抑制药物来治疗ARDS^[25]。

其中糖皮质激素，在ARDS的治疗中，已有较大的进展。但已有研究表明，糖皮质激素仅适用于高水平的ARDS(例如：嗜酸性粒细胞性肺炎)，但在大部分ARDS中疗效尚不明确^[26]。20世纪70、80年代初，对ARDS进行经验性的荷尔蒙疗法是很常见的。但后期研究表明，对于ARDS，类固醇疗法并无疗效，反而会对病人产生不利影响。此后的研究主要侧重于ARDS的纤维化，偶有针对难治及后期的研究。糖皮质激素具有降低肺炎性反应的能力，这一特点也为临床上将荷尔蒙用于ARDS的研究提供了可能。大量研究表明^[27]，在ARDS患者的治疗中应用激素，特别是在2周内给予糖皮质激素，可以改善患者的生存率，但目前仍存在较大争议，具体内容还需要进一步研究。

七、展望

研究表明^[28]，ARDS发生发展过程中，机体的炎症

反应异常活化，并伴随着大量促炎、抗炎因子的积聚。为了克服目前某些抗炎药物(如糖皮质激素等)靶标范围广、副作用大等缺点，开发更为精确的免疫调节药物，如特异性的炎症信号传导途径。目前，尽管已有大量的抗炎药物上市，如激素，异菌脲，N-乙酰半胱氨酸，大环内酯类，辛伐他汀，中性粒细胞弹力酶等，但仍无法达到理想的治疗效果。现阶段，针对炎症反应的新药研发尚处于起步阶段。本项目有望在ARDS发生初期，通过抑制炎症反应，减少不良反应，提高疗效。以CRISPR-Cas9为代表的基因修饰为代表的基因疗法有望成为ARDS的新疗法^[29]。通过调控或调控与ARDS发生发展有关的基因，可实现从源头上治愈ARDS，然而，在技术复杂性、安全性及伦理层面，仍有待深入研究与探讨。再加上，当前对于ARDS的防治措施存在多种不确定的因素，例如病情轻重、预处理等，导致即使是在全随机的情况下，也存在较大的不确定性^[30]。但在ARDS中，多个药效因子的力学增效或叠加效应，结合机械通气等方法对ARDS的多个环节起到了重要的调控作用。目前尚无针对ALI/ARDS的特效治疗方案及组合方案，因此后续重点可以集中在此方面，进而研究出更安全、长效的ARDS药物。

小结

总之，当前ARDS的处理及控制措施均为支持疗法，以确保氧气供应以预防术后并发症。尽管目前对ARDS药物治疗的研究较多，但仍缺乏足够的临床依据。ARDS患者存在复杂的病理生理过程，对其研究成果的科学性提出了较大挑战，所以说在后续的临床上要注意对新药物的开发与研究，从而为ARDS的临床治疗提供更安全有效的药物。

参考文献

- [1]李玉涛.AARDS的治疗策略：从机械通气到药物治疗[N].医药养生保健报，2024，5(58)：13-18.
- [2]代琴，许天祥，王晓霞，岳阳，吕红旭.ALI/ARDS的药物治疗现状及再认识[J].内蒙古医学杂志，2023，55(11)：1314-1318.
- [3]胡春玲.LncRNA-SNHG1促进ALI/ARDS中巨噬细胞M1型分化和炎症反应的机制研究[D].郑州大学，2022.
- [4]罗翠仪，金青，蔡志勇，刘进娣，朱敏，贾丽娅，朱跟娣.极早产儿重复实施微创肺表面活性物质治疗的近期临床结局研究[J].中国妇幼健康研究，2024，35(9)：57-63.

- [5]孙艳.肺表面活性物质联合经鼻持续气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果分析[J].中国社区医师,2024,40(17):38-40.
- [6]夏敦玲.活性氧响应性载体负载双药治疗急性呼吸窘迫综合征的实验研究[D].安徽医科大学,2024.
- [7]李曦,沈金蓉.早期APRV模式下自主呼吸强度评价对中重度ARDS患者氧合、肺顺应性及预后的影响:一项前瞻性随机对照研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(11):1452-1458.
- [8]尹正海,井梦昕,邹永祎,李彦芳.哮喘胶囊联合抗感染治疗在难治性咳嗽中的应用观察[J].医药论坛杂志,2024,45(16):1773-1777.
- [9]张超宇,程光存.PCSK9抑制剂对动脉粥样硬化小鼠的降脂抗感染治疗研究[J].安徽医专学报,2024,23(04):79-82.
- [10]舒婷婷.肺血管扩张剂治疗儿童肺高压疗效及安全性的系统评价[D].重庆医科大学,2022.
- [11]周敏,王海波,张强,王笑然,丁文森,张伟.重症肺炎伴ARDS患者的菌群分布及预后因素分析[J].中国城乡企业卫生,2024,39(09):89-92.
- [12]黎玉霜,田继先.中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症相关ARDS中作用的研究进展[J].国际检验医学杂志,2024,45(14):1761-1766.
- [13]张向东,劳永光.气道压力释放通气联合西维来司他钠治疗创伤所致重度ARDS的疗效[J].深圳中西医结合杂志,2024,34(13):84-87.
- [14]乔杜娟.艾司氯胺酮联合咪达唑仑镇痛镇静对ARDS机械通气患者呼吸力学的影响[D].中国人民解放军空军军医大学,2024.
- [15]白宇.基于人工智能技术探究ARDS分型与早期预后预警的临床转化研究[D].北京协和医学院,2024.
- [16]耿珍珠,李燕春,卓玲玲,张鹏,高照渝.不同体位雾化吸入联合电阻抗断层成像技术在ARDS病人中的研究现状[J].全科护理,2024,22(05):851-855.
- [17]Tong Wu,Xue Bai,Yue Zhang,Ertong Dai,Jinyu Ma,Cai Yu,Chenxin He,Qiannan Li,Yingxin Yang,Hui Kong,Huihua Qu,Yan Zhao.Natural medicines-derived carbon dots as novel oral antioxidant administration strategy for ulcerative colitis therapy[J].Journal of Nanobiotechnology,2024,22(1):511-511.
- [18]Bianca Sânziana Daraban,Andrei Sabin Popa,Miruna S. Stan.Latest Perspectives on Alzheimer's Disease Treatment: The Role of Blood-Brain Barrier and Antioxidant-Based Drug Delivery Systems[J].Molecules,2024,29(17):4056-4056.
- [19]张秀丽.腹腔镜胆囊切除术围术期标准化综合护理效果观察[J].中国标准化,2023,(20):281-284.
- [20]曹友佳,张海燕.责任制护理联合针对性健康教育在腹腔镜胆囊切除术中老年患者中的应用效果[J].中国社区医师,2023,39(28):83-85.
- [21]张威,陈坤燕.整体护理在腹腔镜胆囊切除术联合藏药十味黑冰片丸治疗慢性胆囊炎胆石症手术护理中的效果评价[J].中国民族医药杂志,2023,29(09):79-80.
- [22]李秋平.基于临床护理路径的个性化护理在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果分析[J].中国社区医师,2023,39(21):126-128.
- [23]谯琦.基于巨噬细胞膜囊泡的仿生杂化系统在急性呼吸窘迫综合征治疗中的研究[D].华中科技大学,2023.
- [24]朱红,胡锦涛.护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者护理满意度的影响评价[J].婚育与健康,2023,29(08):175-177.
- [25]袁福,任彬.不同药物联合血液净化治疗感染性休克合并ARDS患者的效果比较[J].临床医学研究与实践,2022,7(34):58-61.
- [26]李姍.阿托伐他汀钙对脂多糖诱导急性肺损伤小鼠Nrf2/HO-1通路的影响[D].西南医科大学,2022.
- [27]Chiara Migone,Brunella Grassiri,Lucia Vizzoni,Angela Fabiano,Baldassare Ferro,Ylenia Zambito,Anna Maria Piras. Aerosol of Enoximone/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex, Biopharmaceutical Evidence for ARDS Applicability.[J].Pharmaceutics,2024,16(9):1221-1221.
- [28]张一国.电针刺激通过激活 α 7nAChR抑制肺泡上皮细胞铁死亡缓解脂多糖诱导的ARDS[D].皖南医学院,2022.
- [29]朱端.AARDS中PPAR γ 介导自噬调控炎症反应机制及外周血转录组学分析研究[D].中国人民解放军陆军军医大学,2022.
- [30]张静.腹腔镜胆囊切除术患者围术期通过循证支持下个性化护理对机体恢复的影响研究[J].中外医学研究,2021,19(23):122-125.