

- genital anorectal malformations treated with posterior sagittal anorectoplasty and laparoscopically assisted anorectal pull through[J]. *J Pediatr Surg*, 2009, 44(12): 2380-2383.
- [11] Iwai N, Nagashima M, Shimotake T, et al. Biofeedback therapy for fecal incontinence after surgery for anorectal malformations; preliminary results[J]. *J Pediatr Surg*, 1993, 28(6): 863-866.
- [13] Hibi M, Iwai N, Kimura O, et al. Results of biofeedback therapy for fecal incontinence in children with encopresis and following surgery for anorectal malformations[J]. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(10 Suppl): S54-58.
- [14] Zhengwei Y, Weilin W, Yuzuo B, et al. Long-term outcomes of individualized biofeedback training based on the underlying dysfunction for patients with imperforate anus[J]. *J Pediatr Surg*, 2005, 40(3): 555-561.
- [15] Munteis E, Andreu M, Martinez-Rodriguez J, et al. Manometric correlations of anorectal dysfunction and biofeedback outcome in patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2008, 14(2): 237-242.
- [16] Privitera AC, Oliveri CE, Randazzo G, et al. Biofeedback therapy for outlet dysfunction; our experience[J]. *Chir Ital*, 2009, 61(3): 281-288.
- [17] Sloots K, Bartlett L. Practical strategies for treating post-surgical bowel dysfunction[J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2009, 36(5): 522-527.
- [18] Corno F, Volpato S, Borasi A, et al. Treatment of functional diseases after rectum anal surgery: effectiveness of rehabilitation of the pelvic pavement[J]. *Minerva Chir*, 2009, 64(2): 197-203.
- [19] Heymen S, Scarlett Y, Jones K, et al. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(10): 1730-1737.
- [20] Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008, 37(3): 569-586.
- [21] Sun D, Zhao P, Jia H, et al. Results of biofeedback therapy together with electrical stimulation in faecal incontinence with myogenic lesions[J]. *Acta Chir Belg*, 2008, 108(3): 313-317.
- [22] Enck P, Van der Voort IR, Klosterhalfen S. Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(11): 1133-1141.
- [23] Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: a simultaneous comparison with water-perfused manometry[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 850-855.
- [24] Seo HI, Park JH, Sohn CI. Is abnormality in the conventional anorectal manometry really abnormal[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(2): 213-214.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-05-12)

· 综 述 ·

## 大容量肺灌洗术治疗尘肺病的发展及应用\*

李永强 综述, 熊 玮<sup>△</sup>, 戴晓天 审核

(第三军医大学西南医院呼吸内科, 重庆 400038)

关键词: 尘肺; 大容量肺灌洗术; 纤维化

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.33.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)33-3423-03

尘肺病(pneumoconiosis)是长期吸入大量二氧化硅、煤尘或其他粉尘形成肺炎,导致肺脏形成以胶原纤维为主要成分的矽结节与弥漫性、进行性间质纤维化的一种疾病,其结果将导致肺功能不全、呼吸衰竭,进而死亡。现阶段尘肺病尚无特效根治方法,通常采用肺灌洗、药物及中医药等综合性治疗措施,其中大容量肺灌洗术(whole lung lavage, WLL)是较有效的治疗策略。本文将就 WLL 的发展、操作规范及治疗尘肺病的安全性和有效性做一综述。

### 1 WLL 的发展

WLL 是在全麻下行双腔气管插管,一侧肺纯氧机械通气,另一侧肺用灌洗液反复灌洗,通过清除吸入粉尘、炎症细胞、细胞因子、免疫反应产物、异物等,达到治疗肺部疾病的目的。

WLL 最早始于 1960 年,当时美国的 Ramirez 等<sup>[1]</sup>对患者进行肺段灌洗来清除肺泡内沉积的物质,1967 年 Ramirez<sup>[2]</sup>成

功应用 WLL 治疗肺泡蛋白沉积症。1982 年美国 Mason<sup>[3]</sup>将 WLL 应用于混合性尘肺治疗,1986 年国内学者将此技术引进中国。1990 年前,国内、外 WLL 只能在一次全身麻醉后灌洗一侧肺脏,数天以后再全身麻醉灌洗另一侧肺脏称之为单肺分期灌洗。患者因此要遭受两次麻醉的风险,不但工作效率低,而且粉尘排除量少,术后肺内残留的液体多,患者出现反复咳嗽、咳痰以及低氧血症等不良反应。为突破这一难关,谈光新和梁云鹏<sup>[4]</sup>探索研究出一次麻醉下“双肺同期灌洗技术”,通过纯氧正压通气与负压吸引,使刚刚“进水”的肺脏迅速恢复肺功能,从而使两肺同期灌洗成为现实。与“单肺分期灌洗”对比,双肺同期灌洗术具有如下优点:(1)术中动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)提高 3 倍,有效改善术中低氧血症,提高了手术安全性;(2)使排尘效果提高 1~2 倍,吞尘巨噬细胞排出量提高 10~100 倍,提高了肺灌洗的有效性;(3)促进了肺内灌洗液的排出,使单肺

灌洗残留液量由(1.17±0.15)L降至(0.38±0.5)L;(4)促进了肺泡表面活性物质生成,缩短了肺顺应性和肺功能恢复时间;(5)使两肺灌洗的间隔时间由之前的5~10 d,缩短到60 min以内,大大降低了成本,减少了患者的痛苦和经济负担。1991年4月世界医学史上第1例双肺同期灌洗术在中国获得成功。同年12月,此项创新成果通过专家技术鉴定,此后该技术在国内不断完善和成熟。

历经40余年的临床应用发展,WLL已是一种安全有效的治疗手段,其适应证主要包括:煤工尘肺、尘埃及沉着症及其他各种无机粉尘所致的尘肺及肺内粉尘沉着症,肺泡蛋白沉积症,黏液黏稠症,慢性非局限性化脓性支气管扩张症,以痰液栓阻塞为主的慢性感染性支气管炎,吸入性肺炎(含吸入粉末或液体状异物的清除),放射性粉尘吸入等。其禁忌证主要包括:严重气管及支气管畸形,合并有活动性肺结核,胸膜下有直径大于2 cm的肺大泡,重度肺气肿,重度肺功能低下,合并心、脑、肝、肾等主要脏器严重疾病或功能障碍,凝血功能障碍,恶性肿瘤或免疫功能低下者等。

## 2 WLL的方法

由陈志远等<sup>[5]</sup>主编的《WLL医疗护理常规及操作规程》,详细描述了WLL各环节。其注意事项及简要步骤如下:WLL需由经验丰富的呼吸科、麻醉科医生及护士共同协助完成,术前必须全面评估患者的一般情况及心肺功能,严格筛选适应证,排除禁忌证,在手术室心电监护下经全麻诱导后,取平卧位插入双腔气管插管,经纤维支气管镜定位,确保双肺分隔满意后,对双肺进行纯氧通气约20 min,以消除肺泡腔中的氮气,随后在呼气末隔离待灌洗的一侧肺,向灌洗侧肺灌入37℃无菌生理盐水。灌洗瓶一般悬于距腋中线30~40 cm高处,引流瓶置于距腋中线50~60 cm低处,根据患者肺容量,每次灌入量500~1500 mL,单肺灌洗次数9~12次,以灌洗回收液由黑色浑浊变为无色澄清为止,每次灌入时间1~2 min,引流时间2~3 min,于第3、6、9、12次引流未进行纯氧正压(4 kPa以内)通气并负压(4~5 kPa)吸引,以提高血氧分压及排尘效果,促进肺功能恢复。单肺灌洗完毕后规范使用呼气末正压(PEEP)行双肺纯氧通气,待灌洗肺达到如下指标后:(1)灌洗肺内残留液基本排出和吸收;(2)灌洗肺呼吸音基本恢复;(3)灌洗肺顺应性接近灌洗前水平,气道压降到2.94 kPa(30 cm H<sub>2</sub>O)以下;(4)灌洗肺单肺通气3 min后,血氧分压大于13.3 kPa;(5)患者生命体征、血气分析无明显酸碱紊乱,可行另一侧肺灌洗。部分治疗中心在灌洗时还使用人工叩击胸部和体位引流的方法加强异常物质的清除,说明在灌洗过程中行人工胸部叩击和俯卧位,可以促进异常代谢物质清除。

## 3 WLL对尘肺治疗的有效性

尘肺病是中国法定职业病之一,也是中国最严重的职业病。尘肺患者长期吸入大量二氧化硅与其他粉尘,虽然其中绝大部分通过人体自身的滤尘、运送和吞噬防御清除功能被排除,但仍有1%~3%的粉尘长期滞留在细支气管、肺泡腔与肺间质内。残留在肺内的粉尘被肺泡巨噬细胞吞噬,使其活化、凋亡并分泌大量炎症因子和致纤维化因子,如反应性氧物质(ROS)、反应性氮物质(RNS)、肿瘤坏死因子β(TNF-β)、转化生长因子β(TGF-β)等,其中TGF-β被大多数学者公认为是肺纤维化形成与发展的关键性细胞因子<sup>[6]</sup>。这些细胞生长因子一方面使炎症细胞浸润,肺泡巨噬细胞分化和成熟;另一方面促进细胞因子和炎症介质的进一步分泌和表达,形成复杂的细胞因子网络,引起肺泡炎和肺纤维化,因此肺泡巨噬细胞活化

后释放的细胞因子和炎症介质在早期肺损伤中起主要作用<sup>[7]</sup>。

目前尚无特效药物能有效逆转肺纤维化或排出残留的粉尘,针对尘肺患者始终存在的粉尘和巨噬细胞性炎症,WLL能够有效清除残留在肺泡及肺间质内的粉尘、肺泡巨噬细胞以及相关的致纤维化因子和炎症介质,延缓尘肺病变的发展,改善患者的咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛等临床症状,降低肺部炎症的发生率,改善小气道的通畅程度,降低气道阻力,增加尘肺患者肺脏的有效气体交换面积,改善通气血流比值,最终改善患者肺功能。中国浙江大学医学院尘肺教研室通过应用肺间质封闭技术,证实了肺灌洗术不仅能有效排出肺泡腔内残存的粉尘及吞尘巨噬细胞,也能很好地排出肺间质内沉积的尚未包裹的粉尘及吞尘巨噬细胞,提出肺间质内排尘是肺灌洗排尘的主要来源<sup>[8]</sup>,与Feng等<sup>[9]</sup>提出的观点相符。通过对排尘最佳时间研究结果表明,动物染尘持续时间和矽肺病变程度,是影响肺灌洗排尘效果的重要因素,以染尘持续时间短和病变程度轻者肺灌洗排尘效果好<sup>[8]</sup>。

国家煤矿安全监察局尘肺病康复中心张志浩和刘贺<sup>[10]</sup>报道,该中心自1991年开展WLL至2009年5月,已对5 000例尘肺及其他肺疾病患者进行WLL治疗,其中双肺同期灌洗3 317例,单肺灌洗1 683例,均取得满意疗效。WLL可平均清除每侧肺粉尘3 000~5 000 mg,其中游离二氧化硅70~200 mg,灌洗回收液中细胞总数为 $3.2 \times 10^8 \sim 1.23 \times 10^{10}$ 个,其中吞尘巨噬细胞占(93±5)%。单肺灌洗者一侧肺灌洗后即觉灌洗肺呼吸轻松,通气量明显增大,经WLL术后10 d统计,胸闷、胸痛、气短的好转率分别为99.0%、86.0%、88.0%,术后胸片、肺功能无明显变化。袁扬和黄京慧<sup>[11]</sup>对陕西某煤矿采用回顾性队列研究方法,对现存活的90人I期煤工尘肺的肺功能进行横断面检测,结果肺灌洗组在呼气流速峰值(PEF)、用力呼气25%肺活量的呼气流量(FEF<sub>25</sub>)、最大通气量(MVV)指标分别为50.6±28.5、49.2±26.7、72.6±34.8,非灌洗组分别为30.8±16.2、30.8±17.3、49.0±20.0,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),尘肺肺灌洗组好于非灌洗组,WLL对尘肺患者的远期肺功能有一定的改善,具有远期疗效。通过对肺灌洗粉尘清除量、近期及远期疗效观察、患者生活质量及肺功能评估,可以得出WLL在尘肺治疗应用的有效性。

## 4 WLL对尘肺治疗的安全性

WLL对尘肺治疗的安全性已得到广泛认可,虽然肺灌洗可使肺顺应性降低,肺泡表面活性物质丢失,但仍是一种相对无损伤的技术,Hunber<sup>[12]</sup>以犬进行实验,用生理盐水灌洗犬肺后取肺组织活检,可见轻微组织学变化,24 h逐渐恢复正常。胡国昌等<sup>[13]</sup>对犬行WLL实验,光镜可见肺泡毛细血管扩张、充血,间质和肺泡内水肿,局灶性肺不张,电镜证实灌洗后的肺泡基底膜有轻微、可逆的充血渗出性改变,24~48 h恢复。由于WLL是在单肺通气的情况下,对另一侧肺施行灌洗治疗,改变了正常的肺通气环境,必然存在通气血流比例失调,容易引起低氧血症、肺漏水、心律失常等一系列并发症。此外要使灌洗后的肺迅速恢复肺功能,为另一侧肺灌洗提供呼吸支持,需要在灌洗末行纯氧正压通气兼负压吸引,以减少低氧血症等不良反应的发生。伴随着WLL技术的不断成熟,WLL术后并发症的发生率逐年下降。陈志远和车审言<sup>[14]</sup>报道,1994年前肺灌洗不良反应的发生率高达48.11%(254/528),其中低氧血症55例,二氧化碳潴留17例,通气肺漏水14例,低钾血症81例,静脉炎36例,心律失常11例,术后发热10例;1995

~2000 年肺灌洗术并发症为 8.40% (81/964), 其中低氧血症 12 例, 二氧化碳潴留 8 例, 通气肺漏水 6 例, 低钾血症 7 例, 静脉炎 11 例, 心律失常 7 例, 术后发热 5 例; 2001~2009 年肺灌洗术并发症为 1.43% (50/3508), 其中低氧血症 8 例, 二氧化碳潴留 3 例, 通气肺漏水 3 例, 低钾血症 5 例, 静脉炎 1 例, 心律失常 4 例, 术后发热 1 例; 各组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

### 5 WLL 在尘肺治疗的展望

WLL 自应用于尘肺治疗至今, 历经数十年的发展, 已被广大临床医护工作者所接受, 为数以万计的尘肺患者解除了痛苦。它不仅以一种全新的思路来理解和治疗尘肺病, 更为开展其他肺部疾病的治疗提供了新的途径, 其发展应用前景广阔。如何更好地应用 WLL, 进一步提高其有效性和安全性, 是一个更具挑战性的课题。相信随着科学技术的进步和医疗水平的提高, WLL 及其设备将会不断完善, 并更好地应用于临床, 为更多的尘肺患者带来福音。

### 参考文献:

- [1] Ramirez RJ, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis, a new technique and rationale for treatment [J]. Arch Intern Med, 1963, 112: 419-431.
- [2] Ramirez RJ. The strange beginnings of diagnostic and therapeutic bronchoalveolar lavage [J]. P R Health Sci J, 1992, 11 (1): 27-32.
- [3] Mason GR, Abraham JL, Hoffman L, et al. Treatment of mixed-dust pneumoconiosis with whole lung lavage [J]. Am Rev Respir Dis, 1982, 126(6): 1102-1107.
- [4] 谈光新, 梁云鹏. 双肺同期大容量灌洗治疗煤工尘肺的临

床研究 [J]. 中国疗养医学, 1998, 7(4): 22-26.

- [5] 陈志远, 张志浩, 车审言. 大容量全肺灌洗术医疗护理常规及操作规程 [M]. 北京: 北京科技出版社, 2004.
- [6] 高衍新, 王瑞. 矽尘致肺纤维化机制及细胞因子在矽肺纤维化中的作用 [J]. 中国工业医学杂志, 2008, 21(1): 31-35.
- [7] Patricia M, Mark A. Apoptosis as a therapeutic target for the treatment of lung disease [J]. Curr Opin Pharmacol, 2005, 5(3): 232-237.
- [8] 张琪凤, 张卓, 毛国根, 等. 肺灌洗排尘病因治疗的资料分析和实验研究 [J]. 中国职业医学, 2000, 27(1): 4-6.
- [9] Feng NH, Hacker A, Effros RM. Solute exchange between the plasma and epithelial lining fluid of rat lungs [J]. Appl Physiol, 1992, 72(3): 1081-1089.
- [10] 张志浩, 刘贺. 大容量全肺灌洗治疗尘肺病及其他肺疾患 5 000 例次临床分析 [J]. 中国疗养医学, 2009, 18(10): 956-960.
- [11] 袁扬, 黄京慧. 大容量肺灌洗治疗煤工尘肺肺功能远期效果的观察 [J]. 中国疗养医学, 2009, 18(8): 677-679.
- [12] Hunber GL. Effect of experimental Saline Lavage on Pulmonary mechanics and morphology [J]. Am Rev Res Dis, 1971, 104(3): 337.
- [13] 胡国昌, 曾因明, 陈世超, 等. 大容量全肺灌洗对犬肺形态学的影响 [J]. 徐州医学院学报, 1995, 15(3): 231-234.
- [14] 陈志远, 车审言. 大容量全肺灌洗术的并发症 [J]. 中国疗养医学, 1997, 6(2): 44-48.

(收稿日期: 2010-08-26 修回日期: 2011-05-31)

(上接第 3392 页)

说明两种方法的相关性较好。

综上所述, 本研究使用的微型光谱分析仪, 具有体积小、耗能少、光谱宽、重复性好等优点, 整套装置体积小, 使用简便, 是一种适于急救的快速检测新方法。将干试剂技术应用于微型光谱仪, 试剂样品用量少, 检测时间短, 能够满足现场快速检验。

### 参考文献:

- [1] 张春旭, 王伟祥, 高锋. 酶法、化学法与电极法测定血清电解质的方法学对比与评估 [J]. 检验医学, 2004, 19(3): 256-257.
- [2] 罗梅, 朱晓玲, 张迎玖. 液体试剂与干粉试剂酶法测定血清总二氧化碳的实验对比 [J]. 检验医学, 2004, 19(6): 511.
- [3] 焦莉莉, 李海霞, 徐国宾, 等. 3 种血浆 TCO<sub>2</sub> 测定法分析性能与 NaHCO<sub>3</sub> 水质标准液互通性评估 [J]. 临床检验杂志, 2009, 27(3): 174-176.
- [4] 张海涛, 王玉萍, 郭晋. 酶法和离子选择电极法测定血清钾、钠的比较 [J]. 检验医学, 2007, 32(2): 216-218.
- [5] 传良敏, 黄文芳, 饶绍琴, 等. 内源性干扰物质对酶法测定钾钠氯结果的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2006, 21(2): 39.
- [6] 陈洁, 顾国宝, 华俊, 等. 液体单试剂酶法测定血清碳酸氢

根 [J]. 检验医学, 2006, 21(1): 52-54.

- [7] 席云, 肖刚, 冉烈. 离子选择电极间接法与酶法测定血清钾、钠的比较 [J]. 现代医学仪器与应用, 2004, 16(2): 5-6.
- [8] Suzuki H, Matsugi Y. Integrated microfluidic system for the simultaneous determination of ammonia, creatinine, and urea. Sensors and Actuators B [J]. Chemical, 2005, 108(22): 700-707.
- [9] Grabowska I, Stadnik D, Chudy M, et al. Architecture and method of fabrication PDMS system for uric acid determination. Sensors and Actuators B [J]. Chemical, 2007, 121 (20): 445-451.
- [10] Watts P, Haswell SJ. Microfluidic combinatorial chemistry [J]. Curr Opin Chem Biol, 2003, 7(3): 380-387.
- [11] 胡松, 温志渝, 梁玉前, 等. 基于连续光谱分析的微型生化分析仪及其相应的临床试验 [J]. 光谱学与光谱分析, 2006, 26(9): 1769.
- [12] 陈麟凤, 刘景汉. 常用细胞冻干保护剂的特性、作用机制及应用进展 [J]. 中国输血杂志, 2006, 19(6): 500-502.
- [13] 白晓, 李强, 吴杰红, 等. 基于微型光谱仪干化学法检测电解质的实验研究 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(10): 1265-1267.

(收稿日期: 2011-04-01 修回日期: 2011-05-26)