

tion, cell cycle, cell apoptosis, adhesion and invasion of glioblastoma cell (GL15) [J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(1): 104-112.

EGFR 蛋白的表达[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2012, 47(2): 147-150.

[29] 尤超, 温洪涛, 关冰. 食管鳞状细胞癌组织中 LRIG3 和

(收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-08-11)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.046

ARDS 诊断标准和通气策略的进展

李刚莲¹综述, 简华刚²审校

(1. 重庆市巫溪县人民医院急救部 405800; 2. 重庆医科大学附属第二医院急救部 400010)

[关键词] ARDS; 诊断标准; 通气策略

[中图分类号] R44

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4592-03

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是发生于严重感染、休克、创伤及烧伤等疾病过程中, 由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤引起弥漫性肺间质及肺泡水肿, 以进行性低氧血症、呼吸窘迫为特征的临床综合征。X 线胸片呈现斑片状阴影; 肺容积减少、肺顺应性降低和严重的通气/血流比例失调为其病理生理特征。病死率高达 40%^[1]。本文将描述 ARDS 诊断标准和通气治疗策略方面的进展。

1 历史发展与诊断标准

1967 年 Ashbaugh 首先描述并提出 ARDS, 4 年后“成人呼吸窘迫综合征”被推广采用。

1988 年 Murray 肺损伤评分标准是对 ARDS 做量化诊断^[2], 是 ARDS 诊断标准的扩展, 强调了肺损伤从轻至重的连续发展过程。该诊断标准需满足 3 个条件: (1) 急性起病; (2) 致病因素明确; (3) 达到一定程度的肺损伤 (轻、中、重度损伤)。其中肺损伤程度由氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 水平、X 线胸片中受累象限数及肺顺应性变化评分决定。评分大于 2.5 分为重度肺损伤, 即 ARDS; 0.1~2.5 分为轻中度肺损伤。Murray 肺损伤评分标准有利于科研, 研究^[3-4]都以肺损伤标准作为入组标准, 但其应用过于繁琐, 难以在临床上推广。

1994 年欧美危重病及呼吸病专家召开 ARDS 联席会议 (CESAR)^[5], 提出 ARDS 现代概念和认识。(1) 急性而非成人: 将 ARDS 中的“A”由成人 (adult) 改为急性 (acute), 称为急性呼吸窘迫综合征。(2) 急性肺损伤与 ARDS 是连续的病理生理过程: 急性肺损伤是感染、创伤后出现的以肺部炎症和通透性增加为主要表现的临床综合征, 强调包括从轻到重的较宽广的连续病理生理过程, ARDS 是其最严重的阶段。(3) ARDS 是多器官功能障碍综合征 (MODS) 的肺部表现, 是全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 导致的 MODS 的一个组成部分。(4) 推荐的诊断标准需满足: ① 急性起病; ② $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg (不管 PEEP 水平); ③ 正位 X 线胸片显示双肺均有斑片状阴影; ④ 肺动脉嵌顿压 ≤ 18 mm Hg, 或无左心高压的证据。如 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg 且满足上述其他标准则诊断为急性肺损伤 (ALI), 反映了 ARDS 是 ALI 的严重阶段, 二者是连续的病理生理过程。该诊断标准与以往标准的主要区别是: (1) PEEP 的氧合改善效应具有时间依赖性, 且 PEEP 水平的提高与氧合改善并非正相关, 诊断时不再考虑 PEEP 水平。(2) 未把机械通气作为诊断 ARDS 的条件。(3) 将肺动脉嵌顿压小于或等于 18 mm Hg,

或无左心高压的证据列入诊断条例, 有利于排除心源性肺水肿。(4) 可以较准确地评价肺损伤程度。(5) 反映了 ARDS 和 ALI 是连续的病理生理过程, 有利于早期诊断和治疗。

2005 年推出 Delphi 标准^[6], 较之前有一定的进步。但其针对 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg 的患者, 不利于发现 ARDS^[7]。

2012 年提出的 ARDS 柏林标准^[8]再次推陈出新, 取代了以往的 ARDS 诊断标准, 其主要的改变是取消了 ALI 的概念, 并且取消了肺动脉嵌顿压的标准, 同时加入了最小的呼吸机设定条件。ARDS 柏林定义需满足以下条件: (1) 呼吸症状必须在已知的临床损害 1 周内出现新的症状。(2) X 线或 CT 扫描示双肺致密影, 并且用胸腔积液、肺叶/肺塌陷或结节不能完全解释。(3) 患者的呼吸衰竭无法用心力衰竭或体液超负荷完全解释。对于不存在危险因素的患者, 需要排除静水压相关性肺水肿。(4) 必须存在中到重度氧合下降, 定义为 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。低氧的程度决定了 ARDS 的严重程度。

柏林标准是对之前各个标准的修订与延伸, 相对较为全面。新标准发布以来, 多项临床研究评估了其在 ARDS 诊断和预后预测价值方面的临床应用^[9]。研究认为, ARDS 柏林定义中 ARDS 严重程度分级标准与血管外肺水、肺通透性指数明显相关^[10], 对预后有一定的预测价值。研究还发现, 柏林定义的严重程度分级与弥漫性肺泡损伤病理改变明显相关^[11-12]。同时, 柏林定义推荐高分辨率 CT 检查指导 ARDS 的诊断和治疗^[12]。但是, 新标准也存在一定局限性^[13-19], 主要表现在以下几个方面: 首先, ARDS 柏林定义缺乏对合并肺血管病病变患者诊断和严重程度分级的内容。Boissier 等^[13]研究认为, 肺血管功能障碍是 ARDS 患者预后不良的独立危险因素。Gordo-vidal 等^[20]研究提示, ARDS 患者机械通气意味着跨肺动脉压和肺泡压增加, 导致肺循环的改变和右心室负荷过重。Marini^[21]在一项中到重度 ARDS 前瞻性研究中发现, 合并有肺源性心脏病的 ARDS 患者 28 d 病死率显著升高 ($P < 0.01$)。其次, ARDS 柏林定义以实际 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 作为核心标准也存在一定缺陷, 实际 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 往往受多种因素的影响, 如吸氧浓度、潮气量、PEEP、呼吸频率等呼吸机参数及患者体位。ARDS 柏林定义诊断和分级标准没有规定在特殊时段和标准呼吸机条件下对患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 进行再评价, 而不同时间段的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 对 ARDS 严重程度有很大不同, 对 ARDS 发生率和病死率的统计也有很大影响。这些研究表明, 在 ARDS 诊断标准中应对合并有肺血管功能障碍的患者及合并有肺源性心脏病的 ARDS 患者病情严重程度进行分级, 同时也应将标准条件下的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 纳入诊断标准, 以进一步评价特殊通

气策略和其他特定治疗措施对预后的影响。

2 通气治疗策略进展

ARDS 是 MODS 的一个重要组成部分, ARDS 的治疗是防治 MODS 的一部分。其治疗原则是:纠正缺氧,提高全身氧气输送,维持组织灌注,防止组织进一步损伤,同时尽可能避免医源性并发症,主要包括液体负荷过高、氧中毒、容积伤和院内感染。在呼吸支持治疗的同时,应该高度重视原发病的治疗和其他脏器功能的支持治疗。

2.1 氧疗 氧疗是最基本的纠正 ARDS 低氧血症、提高氧输送的治疗措施。

2.2 机械通气治疗 近 10 年来,机械通气作为 ARDS 患者治疗的一个基石发生了很大变化:无创通气比例逐渐增加;机械通气模式发生转变,尤其是压力支持通气的应用明显增加;潮气量与 PEEP 水平的调整;镇静镇痛及程序化撤机的应用,在整体上对 ARDS 患者的预后产生着积极的影响^[21-25]。就 ARDS 机械通气治疗的系统性策略而言,主要包括以下内容。

2.2.1 小潮气量 小潮气量通气是 ARDS 病理生理改变的要求和结果,ARDS 患者应尽早采用小潮气量通气,并应避免高气道平台压,使气道平台压不超过 30 cm H₂O。多个多中心临床试验比较了常规潮气量与小潮气量通气对 ARDS 患者的影响,与常规潮气量通气组比较,小潮气量通气组 ARDS 患者病死率显著降低^[26]。肺顺应性导向的潮气量更为合理,对于已使用 6 mL/kg 小潮气量的患者,若平台压在 28~30 cm H₂O 以上,进一步降低潮气量避免肺损伤,防止 MODS,最终能降低 ARDS 患者的病死率。

2.2.2 最适 PEEP 重症 ARDS 患者恰当的 PEEP 维持塌陷肺泡复张是 ARDS 肺保护性通气策略的重要内容^[27]。但 ARDS 患者 PEEP 的设置方法,目前缺乏大规模、前瞻、随机、对照研究证明其优越性,因此也没能使通气格局产生明显改变^[28]。

2.2.3 俯卧位通气 俯卧位通气在 ARDS 肺保护中具有重要地位,被认为是目前临床上疗效较为肯定的 ARDS 肺保护策略,并逐渐成为 ARDS 标准治疗手段。俯卧位通气的降低胸膜腔压力梯度,促进重力依赖区肺泡复张,改善通气/血流比值,改善氧合。有 4 项研究的 Meta 分析显示俯卧位通气可明显改善入组时 PaO₂/FiO₂<140 mm Hg 患者的预后^[29-31]。

2.2.4 高频震荡通气(HFOV) 目前国内外关于 HFOV 治疗 ARDS 的临床研究尤其是大样本研究较少,对于成人 ARDS 常作为常规通气模式失败后的辅助治疗。既往研究显示,与常规机械通气相比,HFOV 在 ARDS 患者改善动脉血气氧合方面有一定优势^[32]。但最新研究认为,HFOV 并未降低、甚至可能增加 ARDS 患者病死率^[33]。

2.2.5 允许性高碳酸血症 由于 ARDS 患者肺容积减少,为限制平台压,不得不降低潮气量,允许动脉二氧化碳分压高于正常,即允许性高碳酸血症。但目前尚无明确的二氧化碳分压上限值,一般主张保持 pH>7.20,否则可考虑输入碳酸氢钠。

2.2.6 积极、充分肺复张 ARDS 广泛肺泡塌陷和肺水肿不但引起顽固的低氧血症,而且导致可复张肺泡反复吸气压与呼气塌陷产生剪切力,导致呼吸机相关性肺损伤。积极、充分肺复张可以防止呼气末肺泡塌陷,改善通气/血流比值失调和低氧血症,还可消除剪切力损伤,减轻肺水肿。

2.2.7 反比通气 对 ARDS 患者调整吸呼比,采用反比通气有助于传导气道与肺泡之间气体的均匀分布;延长气体交换时间,升高平均肺泡压,改善通气/血流比值,纠正低氧血症;降低

气道峰压,减少气压伤的可能性。形成内源性 PEEP,有助于稳定时间常数长的肺泡,改善通气/血流比值。

2.2.8 尽可能保留自主呼吸 采用保留自主呼吸的通气模式是 ARDS 呼吸支持的趋势。

2.2.9 神经电活动辅助通气 神经电活动辅助通气是一种新型的机械通气模式,在肺保护方面有下列突出的优势:改善人机同步性;降低呼吸肌负荷;有利于个体化潮气量选择,避免肺泡过度膨胀;增加潮气量和呼吸频率变异性,促进塌陷肺泡复张;有利于指导 PEEP 选择。神经电活动辅助通气在 ARDS 患者中的具体应用还需要大量临床研究进一步证实。

2.2.10 其他辅助性措施 如一氧化氮吸入、液体通气和气管内吹气等在 ARDS 患者顽固性低氧血症时有一定的疗效,但都需要进一步大样本临床研究。

2.3 体外膜氧合(ECMO) 是重症 ARDS 肺保护性策略的最后防线 部分重症 ARDS 患者即使已经采用最优化的机械通气策略,仍然难以改善氧合,出现严重低氧血症和继发性器官功能障碍。ECMO 是通过体外氧合器长时间体外心肺支持,通过体外循环代替或部分代替心肺功能的支持治疗手段。其最根本的作用是为重症低氧血症患者提供了额外的氧供,减少了氧债,从而改善全身的氧代谢,对用其他保护性肺通气措施仍然无效的 ARDS,ECMO 可能是不错的选择。ECMO 曾在 H1N1 禽流感 ARDS 患者中收到良好的效果^[34],目前在重症 ARDS 患者肺保护性治疗中已得到广泛共识。

3 问题与前景

目前认为,全身炎症反应是导致 ARDS 的共同途径,对许多针对炎症反应进行调控的治疗尚未取得满意效果,治疗上的进展多局限于呼吸或其他脏器功能的支持治疗,真正针对病因的治疗手段还不多甚至还很贫乏,难以从根本上解决 ARDS 患者治疗问题,但其前景仍是很广阔的。ECMO 的广泛开展,在保证 ARDS 患者气体交换的同时,为肺损伤的修复赢得了时间,一定程度上降低了 ARDS 患者病死率。干细胞技术针对 ARDS 肺损伤的修复日渐成熟,为 ARDS 患者治疗带来了新的希望。此外,ARDS 发病的异质性问题也成为研究的热点,基因表达的差异性可能与 ARDS 的易感性和预后相关。相信随着人们对 ARDS 发病机制研究的不断深入,分子生物学、遗传学领域也将在 ARDS 治疗上取得重大突破。

参考文献

- [1] Phua J, Badia JR. Has Mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time: A systematic review[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3): 220-227.
- [2] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(3): 720-723.
- [3] Peek GJ, Glemens F, Elbourne D, et al. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure[J]. *BMC Health Serv Res*, 2006(6): 163.
- [4] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1)[J]. *JAMA*, 2011, 306(15): 1659-1668.
- [5] Bernard GR, Brigham KL. The American-European Consensus Conference on ARDS, definitions, mechanisms, rel-

- evant outcomes, and clinical trial coordination[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3):818-824.
- [6] Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, et al. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique[J]. *J Crit Care*, 2005, 20(2):147-154.
- [7] Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS [J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(3):429-437.
- [8] The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2015-2020.
- [9] Barbas CS, Isola AM, Caser EB. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1):10-16.
- [10] Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition[J]. *Crit Care*, 2013, 17(4):R132.
- [11] Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):761-767.
- [12] Kao Kc, Hu Hc, Chang CH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):228.
- [13] Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(10):1725-1730.
- [14] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526-2533.
- [15] Villar J, Perez-mendez L, Blanco J, et al. Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A universal definition of ARDS; the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting—a prospective, multicenter validation study[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(4):583-592.
- [16] Costa EL, Amato MB. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; is there room for improvement[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(1):16-23.
- [17] Guerin C, Reigner J, Richard JC, et al. Proseva Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23):2159-2168.
- [18] Thompson BT, Moss M. A new definition for the acute respiratory distress syndrome[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(4):441-447.
- [19] Caser EB, Zandonade E, Pereira E, et al. Impact of distinct definition of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs; prospective evaluation of 7,133 patients[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3):574-582.
- [20] Gordo-Vidal F, Enciso-Calderón V. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation and right ventricular function[J]. *Med Intensiva*, 2012, 36(2):138-142.
- [21] Marini JJ. Mechanical ventilation: past lessons and the near future[J]. *Crit Care*, 2013, 17(Suppl 1):S11-17.
- [22] Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study[J]. *JAMA*, 2002, 287(3):345-355.
- [23] Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Ventilation Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(2):170-177.
- [24] Esteban A, Frutos F, Alfonso Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(2):220-230.
- [25] Zhan Q, Sun B, Loang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: A multicenter randomized, controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(2):455-460.
- [26] Jed L, Azadeh B, Francois L. Low tidal volume ventilation in patients without acute respiratory distress syndrome: A paradigm shift in mechanical ventilation[J]. *Crit Care Res Practice*, 2012, 20(12):1100-1105.
- [27] Santa Cruz R, Rojas JJ, Nervi R, et al. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) Levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6(6):511-515.
- [28] Moerer O, Hahn G, Quintel M. Lung impedance measurements to monitor alveolar ventilation[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(3):260-267.
- [29] Fessler HE, Talmor DS. Should prone positioning be routinely used for lung protection during mechanical ventilation[J]. *Respir Care*, 2010, 55(1):88-99.
- [30] Villar J, Blanco J, del Campo R, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(3):e006812.
- [31] Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4):585-599.
- [32] Ip T, Mehta S. The role of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of acute respiratory failure in adults[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(1):70-79.
- [33] Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(2):30-35.
- [34] Federico P, Marina P, Teresa G. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia; the ECMOnet score[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2):275-281.