

# 急性呼吸窘迫综合征的随机对照临床研究与实践

刘玲 邱海波

随着重症医学的迅速发展,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床实践也在不断进步。目前国内外发表了大量关于 ARDS 的医学论文,其中不乏在循证医学中证据可信度较高的随机对照临床研究(RCT),这必然会进一步推动 ARDS 的临床实践。因此,正确诠释 RCT 研究结果并用于指导临床实践具有重要意义。

## 1 RCT 与医疗决策

客观看待并理智分析 RCT 结果是指导医疗决策和临床实践的前提。20 世纪 50 年代后,人们已经在临床科研工作中广泛采用 RCT 研究观察临床治疗方案的有效性,这一模式的出现取代了以往分散的临床观察与经验总结,对观察研究过程和结果具有良好的客观性与对比性,这也是目前 RCT 结果被作为循证医学证据主要来源的基础。但要明确的是,不能简单地将推广某个 RCT 结果等同于实施循证医学并用于指导 ARDS 的医疗决策和临床实践,要充分认识到 RCT 中可能存在的问题和缺陷。同时,ARDS 中很多重要的治疗方法缺乏 RCT 研究的支持或只得到阴性的研究结果<sup>[1]</sup>,但并不能因此否定这些治疗的临床重要性。

首先,并非所有问题均需 RCT 证实。ARDS 中很多重要的治疗措施如氧疗、机械通气以及积极的控制原发病均缺乏 RCT 研究证实,从伦理学的角度来说,这些治疗措施也是不允许进行 RCT 研究的。但这并不妨碍氧疗和机械通气在 ARDS 治疗中的普遍应用,其原因是这些治疗都是维持生命最基本的措施。

其次,并非所有 RCT 都有临床实践价值。大样本 RCT 研究证实,牧师的远程祈祷能明显改善冠心病监护病房(CCU)心脏病患者的临床预后<sup>[2]</sup>。但是,即使在西方国家,这样的 RCT 研究结果也很难被临床医师接受并付诸临床实践。因此,在医疗决策中,即使对待大样本的 RCT 研究结果也必须客观分析其临床实践价值。

## 2 对 ARDS RCT 研究的反思

### 2.1 RCT 的抽样偏差与适用人群的局限性:大量肺泡塌陷是 ARDS 病理生理改变的基础,常规或大潮气量通气易使肺泡过度膨胀,加重肺及肺外器官损伤。为避免通气过程中肺泡过度膨胀,提出了小潮

气量的肺保护性通气策略。基于 ARDS 患者可能至少有一半肺泡处于塌陷状态,大部分研究中将小潮气量人为设定为 6 ml/kg。虽然有 RCT 研究证实小潮气量通气可降低 ARDS 患者病死率<sup>[3-4]</sup>,并且在指南中有高级别的推荐<sup>[1]</sup>,但临床上小潮气量的应用并不普遍,其应用比例仅为 3%~46%<sup>[5-9]</sup>。为何 RCT 研究乃至指南推荐与临床实践如此脱节,主要原因之一可能是 RCT 研究的抽样偏差及其结果适用人群的局限性。

回顾两项证实小潮气量降低 ARDS 患者病死率的研究结果表明,Amato 研究中样本量较小( $n=53$ ),对照组病死率为 71%,小潮气量通气使得 28 d 病死率绝对数值下降 33%<sup>[3]</sup>;而 ARDSnet 研究中纳入了 816 例患者,对照组病死率为 39%,小潮气量通气使得 28 d 病死率绝对数值仅下降 9.8%<sup>[4]</sup>。显然,两个 RCT 研究的抽样人群存在明显不同的严重程度,Amato 研究中患者病情更重,小潮气量通气改善预后更明显。但应注意的是,对肺泡塌陷较少的轻症 ARDS 患者不必限制潮气量,因此不能将 Amato 的研究结果普遍推广到所有 ARDS 患者。这就是 RCT 结果适用人群存在的局限性,也正是 RCT 研究结果与临床实践脱节的重要原因之一<sup>[9]</sup>。此外,塌陷肺泡的复张对潮气量的选择也有影响,肺复张后参与通气的肺泡增加,再沿用复张前的潮气量可能并不合适。

荟萃分析在循证医学中与 RCT 同样具有较高的证据级别,抽样偏差同样可能影响荟萃分析质量。2009 年关于中低剂量长疗程糖皮质激素对于急性肺损伤(ALI)/ARDS 患者病死率影响的荟萃分析显示,小剂量糖皮质激素在不增加并发症风险的同时能改善 ALI/ARDS 的病死率<sup>[10]</sup>。然而,仔细分析会发现,对该研究中纳入的 5 项队列研究单独分析,中低剂量糖皮质激素并不改善 ALI/ARDS 的病死率( $P=0.06$ ),4 项 RCT 研究单独分析也显示激素并不改善 ALI/ARDS 的病死率( $P=0.08$ ),但 9 项研究综合分析后显示激素可降低 ALI/ARDS 的病死率,因此,其结果值得怀疑。在某些 RCT 研究中,病例数极少,难免存在抽样偏差,影响整个分析的质量和可信度。如 Meduri 的研究在 4 个中心进行,总病例数仅 24 例<sup>[11]</sup>;Confalonieri 的研究在 6 个中心进行,总病例数 46 例<sup>[12]</sup>。关于 ARDS 的糖皮质激素治疗一直争议颇多,并不能因为一篇质量值得怀疑的荟萃分析文献而定论。ARDS 激素治疗的时机、剂

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.07.001

作者单位:210009 江苏南京,东南大学附属中大医院重症医学科

通信作者:邱海波,Email:haihoq2000@yahoo.com.cn

量以及适用人群(合并相对肾上腺皮质功能不全)等诸多问题仍未明确,值得进一步研究证实。

**2.2 RCT 研究设计的合理性:**美国国立卫生研究院(NIH)资助的 ALVEOLI 研究证实,在采用小潮气量限制气道平台压的基础上,高水平和低水平呼气末正压(PEEP)对 ARDS 患者住院病死率并无影响<sup>[13]</sup>。显然,简单的因为这一研究结果而否定 PEEP 对 ARDS 患者的作用是不恰当的。理论上对早期 ARDS 患者采用适当水平的 PEEP 以保持肺泡处于充张状态被普遍接受,临床实践中对早期 ARDS 患者应用较高水平的 PEEP 也被多数医师采用。如果对 ALVEOLI 深入分析会发现,该研究在设定 PEEP 之前并未进行充分的肺复张,而肺复张是保证 PEEP 效应的重要前提,因此,设计的缺陷可能是导致 PEEP 效应不明显的原因之一。同时,该研究中高 PEEP 组患者的平台压明显高于低 PEEP 组,以往研究证实,随着平台压的升高,ARDS 患者病死率显著增加,因此,平台压的升高对预后的影响可能抵消了该研究中高 PEEP 的有益效应。进一步分析显示:根据患者平台压水平分为 5 组,随着平台压水平升高,ARDS 患者死亡的危险性明显上升;而以 PEEP 水平调整后,平台压的升高对 ARDS 患者死亡危险性进一步升高;反之,以平台压水平调整 PEEP,随着 PEEP 水平的升高,患者死亡危险性明显下降。客观分析 ALVEOLI 研究结果不难发现,由于研究设计存在的缺陷可能导致高 PEEP 效应被其他因素抵消,去除相关因素的影响后,高 PEEP 患者死亡的风险下降。因此,不能仅从 ALVEOLI 研究的表面结果而否定高 PEEP 的作用,必须细致分析实验设计对结果产生的影响,才能正确指导临床实践。

**2.3 RCT 的研究终点与临床目标脱节:**这种现象在一定程度上影响了 RCT 结果的临床实践。RCT 研究多以病死率为主要研究终点,而临床实践中往往以某一方面的好转为具体目标。重症监护病房(ICU)患者的死亡受多种因素影响,单纯以是否降低病死率作为评判某种治疗的标准显然不切实际。近期两项关于 ARDS 肺开放的大样本 RCT 研究均显示,维持肺泡充分的复张并不能降低患者病死率,在呼气压力研究(EXPRESS 研究)中,最大肺复张可明显改善氧合,缩短机械通气时间,同时改善脏器功能,而肺开放通气研究(lung open ventilation 研究)中,肺开放可明显改善顽固性低氧血症的发生率,并减少由其导致的死亡<sup>[14-15]</sup>。显然,并不能因为维持肺泡充分的复张而不降低病死率就否定其临床作用,复张塌陷的肺泡并维持肺泡处于充张状态是被广泛接受的 ARDS 通气策略,它能够实现明显改善低氧血症、降低局部感染发生率这些临床目标,说明仍然有在临床实践中推广应用的价值。因此,必须

正确认识 RCT 的研究终点与临床目标脱节的问题,确保临床实践的正确方向。

在重症医学迅速发展的今天,面对大量的 RCT 结果,我们必须保持清醒的头脑,充分认识到 RCT 研究本身存在的缺陷和问题,不加分析地推广或否定某个 RCT 的结果很可能使临床实践误入歧途。只有对 RCT 研究结果进行仔细分析和客观评价,才能对 ARDS 的临床实践提供有益的指导。

**参考文献**

- [1] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006). 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.
- [2] Harris WS, Gowda M, Kolb JW, et al. A randomized, controlled trial of the effects of remote, intercessory prayer on outcomes in patients admitted to the coronary care unit. Arch Intern Med, 1999, 159(19): 2273-2278.
- [3] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 1998, 338(6): 347-354.
- [4] The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [5] Umoh NJ, Fan E, Mendez-Tellez PA, et al. Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1463-1468.
- [6] Young MP, Manning HL, Wilson DL, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? Crit Care Med, 2004, 32(6): 1260-1265.
- [7] Weinert CR, Gross CR, Marinelli WA. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(10): 1304-1309.
- [8] Rubenfeld GD, Cooper C, Carter G, et al. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. Crit Care Med, 2004, 32(6): 1289-1293.
- [9] Kalhan R, Mikkelsen M, Dedhiya P, et al. Underuse of lung protective ventilation; analysis of potential factors to explain physician behavior. Crit Care Med, 2006, 34(2): 300-306.
- [10] Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med, 2009, 37(5): 1594-1603.
- [11] Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome; a randomized controlled trial. JAMA, 1998, 280(2): 159-165.
- [12] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia; a preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(3): 242-248.
- [13] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2004, 351(4): 327-336.
- [14] Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; a randomized controlled trial. JAMA, 2008, 299(6): 646-655.
- [15] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; a randomized controlled trial. JAMA, 2008, 299(6): 637-645.

(收稿日期: 2009-07-01)  
(本文编辑: 李银平)