

低牵张通气策略救治急性呼吸窘迫综合征的临床研究

孙甲君 杨茂梧 王长辉 李晨华 秦卫华 李亚林 刘清岳 李金秀

【摘要】 目的 观察低牵张通气策略治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床疗效。方法 将 85 例 ARDS 患者随机分为低牵张通气组(42 例)和小潮气量通气组(43 例)。低牵张通气组接受峰压 ≤ 35 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa)的压力限制或压力支持模式以满足气道平台压 ≤ 30 cm H₂O;小潮气量通气组接受潮气量 ≤ 6 ml/kg 的容量辅助控制通气模式。分析比较两组患者 28 d 病死率、高碳酸血症发生率、镇静和肌松药物使用时间、存活患者呼吸机带机时间及住重症监护病房(ICU)时间;低牵张通气组患者根据监测呼出潮气量(V_{Te})分为小潮气量通气亚组($V_{Te} \leq 6$ ml/kg, 11 例)和非小潮气量通气亚组($V_{Te} > 6$ ml/kg, 31 例),分析两个亚组间患者的 28 d 病死率及高碳酸血症发生率。结果 低牵张通气组患者 28 d 病死率与小潮气量通气组无显著差异(34.0%比 37.0%, $P > 0.05$),但低牵张通气组高碳酸血症发生率明显低于小潮气量通气组(10.6%比 40.7%, $P < 0.05$),镇静和肌松药物使用时间[(4.5 \pm 1.2)d 比(8.7 \pm 2.3)d]、存活患者带机时间[(8.4 \pm 2.1)d 比(10.7 \pm 1.2)d]及住 ICU 时间[(10.2 \pm 2.2)d 比(13.7 \pm 3.1)d]均相应缩短(P 均 < 0.05);低牵张通气组中小潮气量通气比例为 26.2%,小潮气量通气亚组病死率(40.8%比 13.2%)和高碳酸血症发生率(65.7%比 8.6%)均显著高于非小潮气量通气亚组(P 均 < 0.05)。结论 与小潮气量通气策略比较,低牵张通气策略可降低高碳酸血症的发生率,缩短患者带机时间及住 ICU 时间。低牵张通气状态下,小潮气量可能与不良预后相关。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 低牵张; 小潮气量; 机械通气; 治疗

Clinical effects of low-stretch ventilation on acute respiratory distress syndrome SUN Jia-jun*, YANG Mao-wu, WANG Chang-hui, LI Chen-hua, QIN Wei-hua, LI Ya-lin, LIU Qing-yue, LI Jin-xiu. * Intensive Care Unit, the People's Second Hospital of Liaocheng, Lingqing 252601, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effectiveness of low-stretch as compared with low tidal volume strategy in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Eighty-five cases of ARDS patients were randomly divided into low-stretch group (42 cases) and low tidal volume group (43 cases). The former group of patient received pressure assist control mode with not higher than 35 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa) of peak pressure or pressure support mode ventilation with not higher than 30 cm H₂O of Pplateau, while in low tidal volume group tidal volume of no more than 6 ml/kg of predicted body weight was given. The mortality rate within 28 days, the incidence of hypercapnia, the duration of using sedatives and neuromuscular blockade agents, the time of ventilation and the length of intensive care unit (ICU) stay were compared between two groups. According to the monitored expiratory tidal volume (V_{Te}), the low-stretch group was divided into low tidal volume subgroup ($V_{Te} \leq 6$ ml/kg, 11 cases) and non-low tidal volume subgroup ($V_{Te} > 6$ ml/kg, 31 cases). The mortality within 28 days and the incidence of hypercapnia were compared between two subgroups. **Results** There was no significant difference in the 28-day mortality rate between two groups (34.0% vs. 37.0%, $P > 0.05$), but patients of low-stretch group had lower incidence of hypercapnia than low tidal volume group (10.6% vs. 40.7%, $P < 0.05$), and also the duration of using sedatives [(4.5 \pm 1.2) days vs. (8.7 \pm 2.3) days] and neuromuscular blockade agents [(8.4 \pm 2.1) days vs. (10.7 \pm 1.2) days], and the length of ventilation and ICU stay [(10.2 \pm 2.2) days vs. (13.7 \pm 3.1) days, all $P < 0.05$] were less. Low tidal volume occurred in 26.2% of low-stretch group, and the low tidal volume subgroup had higher 28-day mortality rate (40.8%) and incidence of hypercapnia (65.7%) than non-low tidal volume subgroup (13.2% and 8.6%, both $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with low tidal volume strategy, low-stretch strategy can reduce the incidence of hypercapnia, the length of ventilation and ICU stay for ARDS patients, but have similar mortality rate. When low-stretch strategy is exercised, an inappropriate low tidal volume may be associated with poor outcome of ARDS.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; low-stretch; low tidal volume; mechanical ventilation; treatment

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.10.012

作者单位:252601 临清,山东省聊城市第二人民医院 ICU(孙甲君、李晨华、秦卫华、李亚林、刘清岳、李金秀),消化内科(杨茂梧),普外科(王长辉)

气管插管和机械通气几乎是治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)严重低氧血症时必不可少的手段,目前多主张对 ARDS 患者实施小潮气量通气策略(即潮气量 ≤ 6 ml/kg),但潮气量被限制以后,有效

通气减少,必然会导致高碳酸血症。由于清醒患者很难耐受高碳酸血症,需要大量镇静、肌松药物,这将会增加诸如肺不张等并发症及带机时间延长。所以,对于轻、中度 ARDS 患者并不需要严格实施小潮气量通气策略。据此,本研究中提出以限压为主的低牵张通气策略可能会提高 ARDS 的疗效,使临床医师更易操作并可减少不良反应的发生,报告如下。

1 对象及方法

1.1 研究对象:采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2006—2008 年本院综合重症监护病房(ICU)住院治疗的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)患者 85 例,诊断符合中华医学会重症医学分会制定的 ARDS 诊断标准^[1]:①急性起病;②氧合指数(PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa);③正位 X 线胸片显示两肺均有斑片状阴影;④肺动脉楔压 ≤ 18 mm Hg,或无左心房压力升高的证据。符合以上标准诊断为 ALI,且 $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg 诊断为 ARDS。所有患者接受气管插管及机械通气治疗。排除标准:①年龄 < 18 岁;②妊娠患者;③高血压患者;④严重的慢性呼吸系统疾病;⑤神经肌肉病变不能自主呼吸者;⑥烧伤面积 $> 30\%$ 总体表面积的烧伤患者;⑦过度肥胖患者(体质指数 > 30 kg/m²);⑧慢性肝病患者。所有患者根据入 ICU 时间进行编号,按随机原则分为接受小潮气量通气组(43 例)和低牵张通气组(42 例);低牵张通气组根据呼出潮气量(V_{Te})分为小潮气量通气亚组($V_{Te} \leq 6$ ml/kg, 11 例)和非小潮气量通气亚组($V_{Te} > 6$ ml/kg, 31 例)。

1.2 通气模式及参数设置:小潮气量通气组采用容量辅助/控制通气模式(VAC),初始潮气量设定为 6 ml/kg,每 4 h 测量一次气道平台压(Pplat,为吸气末暂停 0.5 s 时所测得的压力),如果 Pplat > 30 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa),初始潮气量按照 1 ml/kg 递减,最小潮气量为 4 ml/kg。低牵张通气组通气模式为同步间歇指令通气加压力支持模式(SIMV+PS)或 PS;呼吸机参数初始设置压力控制(PC)水平及 PS 水平与呼气末正压(PEEP)水平之和不超过 35 cm H₂O,以满足 Pplat ≤ 30 cm H₂O;两组患者吸入氧浓度(FiO_2)与 PEEP 设置相同,均参照急性呼吸窘迫综合征协作网(ARDSnet)临床试验中设定的参数组合(表 1)^[2], $FiO_2 \leq 0.40$ 时开始撤机,采用压力支持通气(PSV)模式撤机。预计体重(kg)男性为 $50.0 + 0.91 \times [身高(cm) - 152.4]$,女性为 $45.5 + 0.91 \times [身高(cm) - 152.4]$ 。

表 1 不同 FiO_2 下 PEEP 的设置

指标	对应数值							
FiO_2	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80	0.90	1.00
PEEP(cm H ₂ O)	5	5~8	8~10	10	10~14	14	14~18	18~24

注: FiO_2 为维持动脉血氧饱和度 > 0.90 的最小值,引自 ARDSnet 试验组报告^[2]

1.3 器官功能监测及器官功能衰竭判定

1.3.1 器官功能监测指标:均常规行多参数生命监护(心电、脉搏血氧饱和度、心率),通气第 1 日拍摄床旁 X 线胸片,以后每 3 d 复查 1 次,每日监测动脉血气分析及统计急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分直至脱机,详细记录各种呼吸监测参数,镇静药物的名称、种类及剂量,低牵张通气组监测记录潮气量,小潮气量通气组监测记录 Pplat。对两组间患者的 28 d 病死率、镇静和肌松药物的使用时间、高碳酸血症发生率[动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$) > 45 mm Hg]、存活患者带机时间及住 ICU 时间进行统计学分析比较。

1.3.2 器官功能衰竭判定:①循环衰竭:收缩压 ≤ 90 mm Hg 或需要血管加压药物治疗;②凝血功能衰竭:血小板计数 $\leq 80 \times 10^9/L$;③肝功能衰竭:血清总胆红素浓度 $\geq 34 \mu mol/L$;④肾功能衰竭:血清肌酐浓度 $\geq 177 \mu mol/L$ 。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计软件包,数据以均数士标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基础状况比较(表 2):两组患者年龄、APACHE I 评分、 $PaO_2/FiO_2 < 200$ mm Hg 者、肺外器官衰竭数、病因构成方面差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。

2.2 两组患者机械通气参数比较(表 3):小潮气量通气组潮气量较低牵张通气组明显降低, $PaCO_2$ 明显升高(P 均 < 0.05);两组 Pplat 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组治疗结果及预后比较(表 3):两组病死率无明显差异($P > 0.05$)。小潮气量通气组高碳酸血症发生率较低牵张通气组高,镇静、肌松药物的使用时间、存活患者带机时间及住 ICU 时间长于低牵张通气组(P 均 < 0.05)。在低牵张通气组中,机械通气 1~7 d 时 $V_{Te} \leq 6$ ml/kg 的患者比例为 26.2%;小潮气量通气亚组病死率(40.8%)和高碳酸血症发生率(65.7%)均高于非小潮气量通气亚组(分别为 13.2%和 8.6%, P 均 < 0.05)。

表 2 两组患者一般情况比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mm Hg (例)	肺外器官衰竭数 ($\bar{x} \pm s$, 个)	病因构成(% (例))				
						肺炎	脓毒症	误吸	创伤	其他原因
低牵张通气组	42	50 ± 17	82 ± 28	37	1.9 ± 1.1	35.7(15)	26.2(11)	14.3(6)	11.9(5)	11.9(5)
小潮气量通气组	43	51 ± 8	85 ± 28	38	2.0 ± 1.0	37.2(16)	27.9(12)	11.6(5)	9.3(4)	14.0(6)

表 3 两组患者机械通气参数及治疗结果比较

组别	例数	潮气量 (ml/kg)	Pplat (cm H ₂ O)	PaCO ₂ (mm Hg)	高碳酸血症 发生率(%)	镇静、肌松药使用 时间($\bar{x} \pm s$, d)	存活患者带机 时间($\bar{x} \pm s$, d)	存活患者住 ICU 时间($\bar{x} \pm s$, d)	病死率 (%)
低牵张通气组	42	9.8 ± 1.5	25 ± 7	38 ± 10	10.6	4.5 ± 1.2	8.4 ± 2.1	10.2 ± 2.2	34.0
小潮气量通气组	43	6.1 ± 0.8*	26 ± 7	48 ± 10*	40.7*	8.7 ± 2.3*	10.7 ± 1.2*	13.7 ± 3.1*	37.0

注:与低牵张通气组比较,*P < 0.05

3 讨论

3.1 ARDS 患者的机械通气目前多主张实施小潮气量通气策略:提供直接证据表明 ARDS 患者采用小潮气量通气有潜在益处的最早一项重要随机临床试验见于 Amato 等^[3]于 1998 年发表的文章,他们在 53 例患者中比较了常规通气与小潮气量“肺保护性通气”策略。常规通气采用 12 ml/kg 的潮气量、低 PEEP 和 35~38 mm Hg 的 PaCO₂; 保护性通气采用 ≤6 ml/kg 的潮气量、高 PEEP 和允许性高碳酸血症(PHC)。接受保护性通气患者的 28 d 病死率显著低于接受常规通气患者(38%比 71%)。在随后一项由 ARDSnet 进行的更大规模的研究显示,小潮气量(6 ml/kg)组较传统通气组(12 ml/kg)病死率显著降低(31.0%比 39.8%)^[2]。因此,小潮气量通气策略是目前被普遍接受的 ARDS 患者的机械通气策略。

3.2 小潮气量通气策略存在的问题:潮气量被限制以后,有效通气减少,必然会导致高碳酸血症,这就是所谓 PHC。由于清醒患者很难耐受 PHC,需要大量镇静药、肌松药物,这将会增加诸如肺不张等并发症及带机时间延长,所以对于轻、中度 ARDS 患者并不需要严格实施小潮气量及 PHC 通气策略;对于严重心律失常、上消化道出血、肾功能不全和意识障碍的患者在使用 PHC 时需特别谨慎;脑水肿、脑血管意外和颅内压增高者 PHC 应为禁忌。Laplace 定律提醒我们,在相同压力情况下,半径大的肺泡首先张开。在没有实现完全复张的情况下,减小潮气量仍然不能去除由潮气肺复张导致的肺损伤。这就使得即使在小潮气量条件下仍然存有肺泡过度膨胀的可能性,以及每次吸气时潮气肺复张导致剪切力所产生的肺损伤^[4]。另有 3 项小规模随机临床试验,没有证实小潮气量通气对 ALI/ARDS 患者有益^[5-7]。在

上述 5 项多中心研究中,若按 Pplat 分组,随 Pplat 的升高,病死率显著升高。而以 Pplat 进行调整,不同潮气量通气组(5~6、7~8、9~10、11~12 ml/kg)病死率差异无统计学意义(P=0.18),并随 Pplat 的升高,病死率显著增加。由此可以看出,潮气量的大小不再重要,重要的是要保证患者 Pplat 在一个安全范围,因而低牵张通气策略相应而生。

3.3 低牵张通气策略的益处:本研究结果显示低牵张通气组与小潮气量通气组 28 d 病死率的比较无显著差异,但前者高碳酸血症发生率明显低于后者,存活患者住 ICU 时间及带机时间明显短于后者。在低牵张组中,非小潮气量通气比例仅为 73.8%,即低牵张通气策略允许相当一部分 ARDS 患者在安全的 Pplat 范围内可出现相对高的潮气量,但又不增加病死率,这也可能是低牵张通气组镇静和肌松药物使用时间、存活患者带机时间及住 ICU 时间均相应缩短的原因。即低牵张通气策略是小潮气量通气策略的发展与补充。低牵张通气组患者中小潮气量通气亚组病死率及高碳酸血症发生率均显著高于非小潮气量通气亚组,提示在低牵张通气状态下,潮气量低与不良预后、副作用增加相关。

3.4 挑战与问题:肺复张策略虽可在短时间内增加 ARDS 患者的氧合水平^[8-9],但至今尚未证实肺复张可以改善 ARDS 的整体预后^[10-11]。联合应用多种通气方式如俯卧位通气^[12-13]、有创-无创序贯通气^[14]或根据不同 ARDS 患者制定个体化的通气策略,可进一步提高 ARDS 患者抢救成功率及缩短住 ICU 时间,但尚需进一步进行大样本多中心的研究。

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] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventila-

tion 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.

[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] 刘大为. 急性呼吸窘迫综合征的机械通气策略——由通气不均一向均一性的转变. 中国危重病急救医学, 2004, 16(7):385-386.

[5] Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 1998, 338(6):355-361.

[6] Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(6):1831-1838.

[7] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med, 1999, 27(8):1492-1498.

[8] 易丽, 席修明. 小潮气量通气加肺复张法对急性呼吸窘迫综合

征疗效的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17(8):472-476.

[9] 顾勤, 葛敏, 董丹江. 肺复张对急性呼吸窘迫综合征患者开放吸痰后氧合及血流动力学的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17(8):484-486.

[10] 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.

[11] Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(11):1156-1163.

[12] 陈秋华, 杨毅, 邱海波, 等. 俯卧位通气联合肺复张对肺内/外源性急性呼吸窘迫综合征犬血流动力学的影响. 中国危重病急救医学, 2008, 20(6):349-352.

[13] 许启霞, 詹庆元, 王辰, 等. 俯卧位通气加肺复张对急性呼吸窘迫综合征的作用. 中国危重病急救医学, 2008, 20(10):592-596.

[14] 杜玲玲, 韩浩, 张晓军, 等. 有创-无创序贯性机械通气治疗老年肺内源性急性呼吸窘迫综合征随机对照临床研究. 中国危重病急救医学, 2009, 21(7):394-396.

(收稿日期: 2009-05-04)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

早期应用丙戊酸能改善严重创伤性休克的预后

丙戊酸(VPA)是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂。美国的研究人员使用 VPA 对多发创伤进行替代治疗,证实它可以明显提高生存率。研究人员以猪作为研究对象,依次通过股骨骨折、60%血容量失血、低血压(平均动脉压维持在 25~30 mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)30 min 以及模拟肝脏血肿破裂导致肝脏 5 级损伤建立多发创伤动物模型。然后随机分为不处理组(对照组)、输新鲜全血组(FWB组)和 VPA 干预组(400 mg/kg,骨折时给药),持续监测 4 h 后处死动物,取肝脏组织进行蛋白质免疫印迹法(Western blotting)分析。结果显示,FWB 组和 VPA 干预组的动物存活率较对照组明显提高(100%、86%比 25%)。与对照组相比,VPA 干预后可明显提高磷酸化 Akt、糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)、β 连环蛋白和 Bcl-2 蛋白水平(P 值分别为 0.01、0.01、0.03 和 0.02),这些物质在对照组和 FWB 组间并无显著差异。研究人员认为,用 VPA 代替输血治疗严重创伤可以提高患者生存率,但这种治疗作用并非由单纯复苏引起,很可能是通过保护 Akt 途径从而提高了细胞对休克的耐受性所致。

侯经元,编译自《Surgery》,2009,146(2):325-333;胡森,审校

抑制透明质烷合酶-3 mRNA 表达减轻机械通气引起的脓毒性急性肺损伤

在大潮气量机械通气(MV)过程中,由透明质烷合酶-3(HAS3)生成的低分子量透明质烷(LMWA)常引起脓毒性急性肺损伤。美国学者发现,使用磷酸二酯酶-3 抑制剂米力农(MIL)通过减少 HAS3 的生成能够减轻这种损伤。研究人员将大鼠随机分为 4 组,分别是以 7 ml/kg 进行 MV 的对照组, MV+脂多糖(LPS)诱导的脓毒性急性肺损伤组, MV+MIL 组和 MV+LPS+MIL 组。经动脉注射 LPS(1 mg/kg)后 1 h 进行气管插管,以无呼气末正压(PEEP)通气 4 h,自 MV 开始时以 10 mg·kg⁻¹·min⁻¹持续静脉滴注 MIL。收集 MV 4 h 后的支气管肺泡灌洗液(BALF),取肺组织行病理检查。发现 LPS 可明显增强中性粒细胞的浸润程度,升高 BALF 中的蛋白浓度和肺组织损伤指数。但 MIL 对抗 LPS 的作用明显,能减少 HAS3 mRNA 表达和肺组织中巨噬细胞炎性蛋白-2,并降低 BALF 中的蛋白含量。研究人员认为,作为正性肌力常用药物米力农,通过抑制 HAS3 mRNA 表达,能够减轻 MV 引起的脓毒性急性肺损伤,可以用于对脓毒症的治疗。

杨明星,编译自《Lung》,2009,187(4):233-239;胡森,审校

体内乳酸清除率预警脓毒症患者的生存率

美国的学者最近通过整理临床资料,对乳酸的早期清除与严重脓毒症患者的生存率以及复苏早期中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)的关系进行了研究。研究人员收集了 3 家医院共 166 例严重脓毒症患者的临床医疗记录,患者选择标准:年龄>17 岁;炎症标准不少于 2 项;液体治疗后收缩压≤90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或者首次乳酸≥4 mmol/L;复苏 6 h 内有乳酸水平监测记录。根据已经掌握的资料,将患者分为两组,乳酸清除组:首次检测后乳酸以 10%的比例持续降低(所有监测数值均≤2.0 mmol/L);乳酸未清除组:首次检测后乳酸以<10%的比例降低。结果显示,乳酸未清除组院内病死率(60%)明显高于乳酸清除组(19%,P<0.001)。ScvO₂与乳酸清除率不一致,乳酸未清除组中 79%的患者 ScvO₂在 0.70 或更高。分析研究证实,复苏过程中体内乳酸未有效清除是脓毒症患者死亡的独立危险因素(优势比为 4.9,95%可信区间为 1.5~15.9),可使患者病死率显著升高,ScvO₂与乳酸清除率无明显相关性,乳酸清除率可看作是脓毒症治疗有效的临床指标之一。

杨明星,编译自《Shock》,2009,32(1):35-39;胡森,审校