

高呼气末正压通气结合小潮气量对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的荟萃分析

杨君 刘飞 朱曦

【摘要】 目的 系统评价高呼气末正压(PEEP)与低 PEEP 机械通气对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)患者预后的影响。方法 通过检索美国《医学索引》、荷兰《医学文摘》、Cochrane 临床试验数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)和中国期刊网全文数据库(CNKI)等文献数据库,全面收集全世界范围内高 PEEP 与低 PEEP 治疗 ALI/ARDS 患者的随机对照试验(RCT),提取文献中的相关资料和评估方法学质量,而后采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.0 软件对资料进行荟萃分析(Meta 分析)。结果 最终纳入 6 个 RCT 共 2 484 例 ALI/ARDS 患者。A 亚组的 3 个 RCT 中试验组采用了高 PEEP(相对于对照组),对照组采用了低 PEEP(相对于试验组),两组均采用了小潮气量(6 ml/kg)通气,B 亚组的 3 个 RCT 中试验组采用了高 PEEP 加小潮气量,对照组采用了低 PEEP 加传统潮气量通气。合并结果显示,B 亚组中高 PEEP 加小潮气量通气策略可以降低患者的 28 d 病死率(Peto 比值比(OR)=0.40,95%可信区间(95%CI)0.22~0.72, $P=0.003$)和气压伤发生率(OR=0.20,95%CI 0.05~0.82, $P=0.02$);A 亚组中,两组患者的 28 d 病死率(OR=0.86,95%CI 0.72~1.02, $P=0.08$)和气压伤发生率(OR=1.19,95%CI 0.89~1.58, $P=0.25$)差异无统计学意义。结论 高 PEEP 加小潮气量通气可以改善 ALI/ARDS 患者的 28 d 病死率和气压伤发生率,单独高 PEEP 的作用需要进一步评价。

【关键词】 呼气末正压; 急性呼吸窘迫综合征; 急性肺损伤; 随机对照临床试验; 系统评价

The influence of high positive end-expiratory pressure ventilation combined with low tidal volume on prognosis of patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a Meta-analysis YANG Jun, LIU Fei, ZHU Xi. Intensive Care Unit, the Third Hospital, Beijing University, Beijing 100191, China Corresponding author: ZHU Xi, Email: xizhuccm@163.com

【Abstract】 Objective To compare the effects of high and low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels on prognosis of patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). Methods The data in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CBM and CNKI were retrieved. All randomized controlled trials (RCTs) of treatment of ALI/ARDS with PEEP with high or low level were included. Study selection and assessment, data collection and analyses were undertaken by two independent reviewers. Meta-analyses were done using Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software. Results Six RCTs, involving a total of 2 484 patients of ALI/ARDS were included in the review. According to ventilation strategy, all trials were divided into subgroup A (high PEEP+low tidal volume of 6 ml/kg vs. low PEEP+low tidal volume) and subgroup B (high PEEP+low tidal volume vs. low PEEP+traditional tidal volume). In subgroup B, there were three RCTs, and high PEEP was found to be associated with a lower 28-day mortality (Odds ratio (OR)=0.40, 95% confidence interval (95%CI) 0.22 - 0.72, $P=0.003$) and a lower barotraumas (OR=0.20, 95%CI 0.05 - 0.82, $P=0.02$) in patients with ALI/ARDS. In subgroup A, there were three RCTs, and it was found that the differences in 28-day mortality (OR=0.86, 95%CI 0.72 - 1.02, $P=0.08$) and barotraumas (OR=1.19, 95%CI 0.89 - 1.58, $P=0.25$) were not significant. Conclusion As compared with conventional ventilation, high PEEP and low tidal volume ventilation are associated with improved survival and a lower rate of barotrauma in patients with ALI/ARDS. It is necessary to further confirm the role of high PEEP only in the ventilation strategy in patients with ALI/ARDS.

【Key words】 Positive end-expiratory pressure; Acute respiratory distress syndrome; Acute lung injury; Randomized controlled trial; Systematic review

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的机械通气模式一直是近年来研究的热点。随着对 ARDS 病理

生理的认识,近年来提出了包括小潮气量、限制气道平台压和适当呼气末正压(PEEP)为主的肺保护性通气策略^[1]。肺泡大量塌陷导致肺容积明显减少是 ARDS 的主要病理生理特点之一。为保证患者氧合,需将萎陷的肺泡再度开放,并维持其开放状态^[2]。小潮气量通气可以避免 ARDS 患者原有的急性肺损

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.01.003

作者单位:100191 北京大学第三医院 ICU(杨君现在山东省千佛山医院 ICU 工作)

通信作者:朱曦,Email: xizhuccm@163.com

伤(ALI)加重。但是如何选择小潮气量和 PEEP 的最佳结合点,既能使肺泡处于开放状态,又不会诱发肺损伤,是目前临床亟待解决的问题^[3]。本研究中参照 Cochrane 系统评价方法,对全世界所有关于不同 PEEP 水平和较低潮气量与吸气压治疗 ALI/ARDS 患者的临床随机对照试验(RCT)进行评价,目的是观察应用较高的 PEEP 水平和较低的潮气量与吸气压是否可以改善 ALI/ARDS 患者的预后。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究试验设计:试验设计为 RCT 或半随机对照试验(无论是否采用盲法);凡在文中提到“随机分组”或“随机”均视为 RCT。

1.1.2 纳入患者的类型:确诊为 ALI/ARDS 的成人患者(年龄>18 岁),性别不限,符合中华医学会重症医学分会制定的 ALI/ARDS 诊断标准^[4]。

1.1.3 干预措施:试验组采用高 PEEP(相对于对照组)加小潮气量机械通气;对照组采用低 PEEP(相对于试验组)机械通气,对潮气量设定不做限制。两组患者其他机械通气条件基本相同。

1.1.4 结局指标:观察患者 28 d 病死率和气压伤发生率。

1.2 文献检索方法:中文检索词包括成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、呼气末正压;英文检索词包括 acute respiratory distress syndrome、ARDS、acute lung injury、ALI、positive end expiratory pressure、PEEP。用以上词作为主题词、自由词,运用逻辑符、通配符、范围算符等制定检索式。用计算机检索 PubMed 的美国《医学索引》(1978 年至 2009 年 12 月)、Embase 的荷兰《医学文摘》(1950 年至 2009 年 12 月)、Cochrane 临床试验数据库、中国生物医学文献数据库(CBM,1978 年至 2009 年 12 月)和中国期刊网全文数据库(CNKI,1911 年至 2009 年 12 月),并对包括病理生理学在内的相关杂志、危重病医学等专业的论文进行手工检索。

1.3 质量评价和资料提取:用 Jadad 改良法^[5],由 2 位研究者独立对每篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧则通过讨论或由第 3 位研究者协助解决。方法学质量评价包括 4 个方面:①随机序列产生恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分;②分配隐藏恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分;③盲法恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分;④描述了撤出与退出为 1 分,未描述为 0 分。记分值范围为 1~7 分,得分

1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。

1.4 统计学方法:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验;若无异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P<0.1$ 和 $I^2>50\%$,则采用随机效应模型。计数资料计算 Peto 比值比(OR)及其 95%可信区间(95%CI)。将处理后 Meta 分析结果进行比较,观察差异有无统计学意义,若无统计学意义,则报道合并的 Meta 分析结果。采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入试验的特点:根据检索策略,最初检索到相关文献有 119 篇,发表时间为 1983 年至 2009 年。经阅读文题及摘要后有 23 篇文献符合初选标准,其中可能符合纳入标准的文献 12 篇。仔细查阅全文后,最终纳入 6 篇 RCT 文献^[6-11],包括 2 484 例患者进入本系统评价。在会议论文、进行中的对照研究数据库(Ongoing Controlled Trial)等数据库中均未找到相关文献。6 篇文献均为英文,均有明确的诊断标准和排除标准。

2.2 纳入试验的方法学质量:纳入的 6 个试验均为随机分组,具体描述了随机序列产生的方法;并对随机分配方案进行了充分隐藏;均采用了盲法;两组基线情况具有可比性,并有详细的资料;1 个试验^[8]报告了受试者退出失访的情况,并对具体原因进行了详细说明。纳入研究的文献^[6-11]均为高质量研究,Jadad 量表评分为 4 分以上。

3 篇文献^[6-7,9]中试验组采用了高 PEEP 通气加 6 ml/kg 小潮气量,对照组采用了低 PEEP 通气加 6 ml/kg 小潮气量,为 A 亚组;3 篇文献^[8,10-11]中试验组采用了高 PEEP 通气加 6 ml/kg 小潮气量,对照组采用了低 PEEP 通气加传统潮气量,为 B 亚组。1 篇文献^[10]未在文中阐明气压伤的发生率;其余 5 篇文献^[6-9,11]均做了描述。

2.3 统计分析结果

2.3.1 对 28 d 病死率的影响

2.3.1.1 不同 PEEP 对 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析(图 1):6 个 RCT^[6-11]文献中(包括 2 484 例患者)提供了影响高 PEEP 组与低 PEEP 组治疗 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率的资料,各试验组间无异质性($P=0.31$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,28 d 病死率高 PEEP 组为 33.66%,低 PEEP 组为 38.53%,两组间差异有统计学意义($OR=0.81,95\%CI 0.68\sim$

0.95, $P=0.01$)。提示高 PEEP 组能够降低 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率。

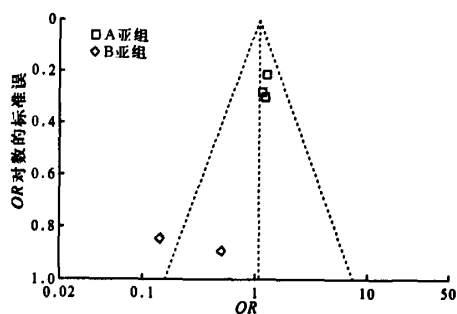
2.3.1.2 A 亚组高 PEEP 通气加小潮气量与低 PEEP 通气加小潮气量对 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率的影响(图 1):有 3 个 RCT^[6-7,9]文献中(包括 2 299 例患者)提供了资料,各试验组间无异质性($P=0.99$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,28 d 病死率高 PEEP 组为 33.27%,低 PEEP 组为 36.89%,两组间差异无统计学意义($OR=0.86, 95\%CI 0.72\sim 1.02, P=0.08$)。

2.3.1.3 B 亚组高 PEEP 通气加小潮气量与低 PEEP 通气加传统潮气量对 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率的影响(图 1):有 3 个 RCT^[8,10-11]文献中(包括 185 例患者)提供了资料,各试验组间无异质性($P=0.93$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,28 d 病死率高 PEEP 组为 38.14%,低 PEEP 组为 60.23%,两组间差异有统计学意义($OR=0.40, 95\%CI 0.22\sim 0.72, P=0.003$)。

2.3.1.4 漏斗图分析结果(图 2):不同 PEEP 对 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率影响的漏斗图分析提示不存在发表偏倚。

2.3.2 对气压伤发生率的影响

2.3.2.1 不同 PEEP 对 ALI/ARDS 患者气压伤发生率影响的 Meta 分析(图 3):有 5 个 RCT^[6-9,11]文

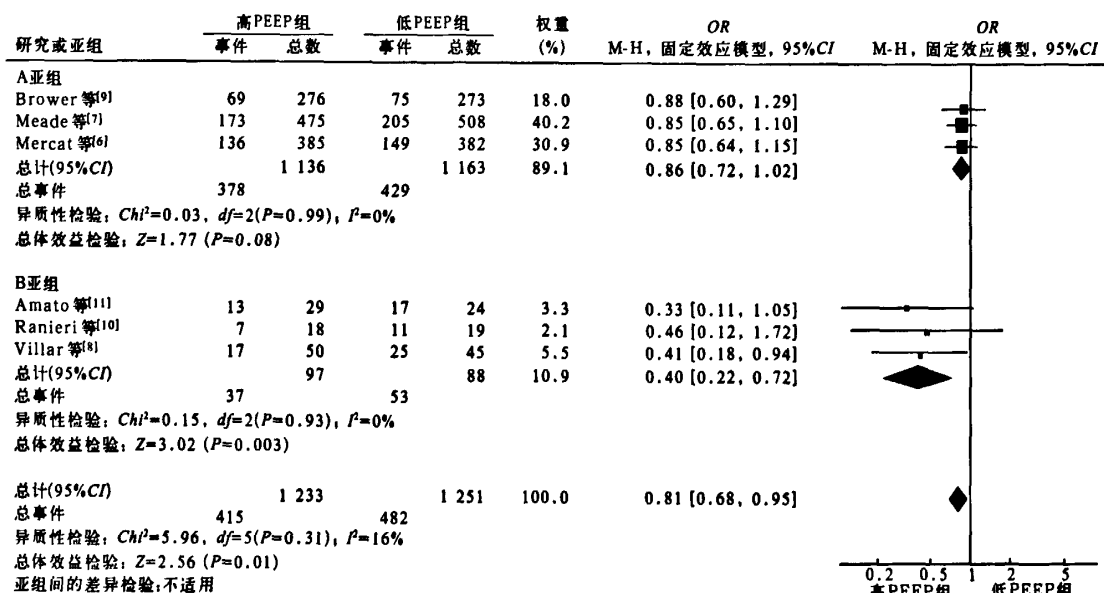


注:PEEP,呼气末正压,ALI/ARDS,急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征,OR,Peto 比值比,A 亚组:高 PEEP 加小潮气量与低 PEEP 加小潮气量,B 亚组:高 PEEP 加小潮气量与低 PEEP 加传统潮气量

图 2 不同 PEEP 对 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率影响的漏斗图分析

献中(包括 2 447 例患者)提供了高 PEEP 组与低 PEEP 组治疗 ALI/ARDS 患者气压伤发生率的资料,各试验组间存在异质性($P=0.05$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,气压伤发生率高 PEEP 组为 9.3%,低 PEEP 组为 8.9%,两组间差异无统计学意义($OR=0.91, 95\%CI 0.55\sim 1.51, P=0.72$)。

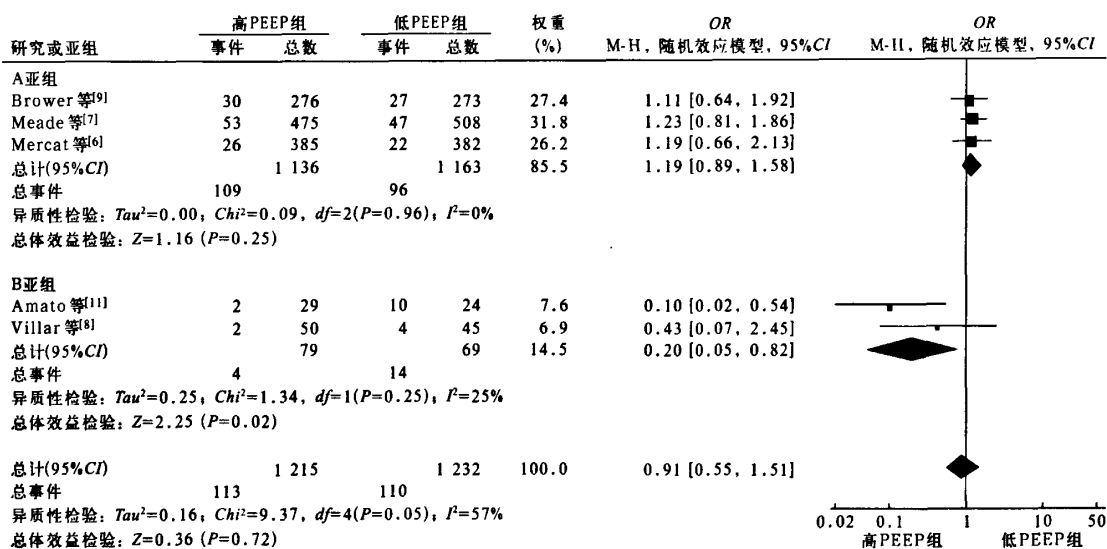
2.3.2.2 A 亚组高 PEEP 通气加小潮气量与低 PEEP 通气加小潮气量对 ALI/ARDS 患者气压伤发生率的影响(图 3):有 3 个 RCT^[6-7,9]文献中(包括 2 299 例患者)提供了资料。各试验组间无异质性



注:PEEP,呼气末正压,ALI/ARDS,急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征,OR,Peto 比值比,95%CI,95%可信区间,

A 亚组:高 PEEP 加小潮气量与低 PEEP 加小潮气量,B 亚组:高 PEEP 加小潮气量与低 PEEP 加传统潮气量

图 1 不同 PEEP 对 ALI/ARDS 患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析



注: PEEP: 呼气末正压, ALI/ARDS: 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征, OR: Peto 比值比, 95%CI: 95%可信区间。

A 亚组: 高 PEEP 加小潮气量与低 PEEP 加小潮气量, B 亚组: 高 PEEP 加小潮气量与低 PEEP 加传统潮气量

图 3 不同 PEEP 对 ALI/ARDS 患者气压伤发生率影响的 Meta 分析

($P=0.96$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 气压伤发生率高 PEEP 组为 9.6%, 低 PEEP 组为 8.3%, 两组间差异无统计学意义($OR=1.19$, 95%CI 0.89~1.58, $P=0.25$)。

2.3.2.3 B 亚组高 PEEP 通气加小潮气量与低 PEEP 通气加传统潮气量对 ALI/ARDS 患者气压伤发生率的影响(图 3): 有 2 个 RCT^[8,11] 文献中(包括 148 例患者)提供了资料。各试验组间存在异质性($P=0.25$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 气压伤发生率高 PEEP 组为 5.1%, 低 PEEP 组为 20.3%, 两组间差异有统计学意义($OR=0.20$, 95%CI 0.05~0.82, $P=0.02$)。

3 讨论

随着对 ARDS 病理生理的认识, 近年来提出了肺保护性通气策略的新概念^[1-2], 其中小潮气量通气模式是最广为接受的一种模式。小潮气量通气是相对于常规潮气量(12~15 ml/kg)通气而言。急性呼吸窘迫综合征协作网(ARDSNet)提出, 6 ml/kg 小潮气量通气, 保持平台压<30 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)是最有效的通气策略。但合适 PEEP 水平的选择和调整仍然是目前困扰临床的常见问题。

本研究中从 1911 年至 2009 年 12 月在全世界范围内发表的文献中共收集到 6 个已完成的 RCT(包括 2 484 例患者)。6 个试验纳入的患者均符合临床公认的 ALI/ARDS 诊断标准, 因而具有代表性。

在进行 Meta 分析的 6 个 RCT 中, 1 篇文献^[11] 的 Jadad 量表评分为 4 分, 1 篇文献^[8] 评分为 5 分, 4 篇文献^[6-7,9-10] 评分为 6 分, 均为高质量研究。Meta 分析结果表明, 高 PEEP 通气加小潮气量策略可以改善 ALI/ARDS 患者的 28 d 病死率, 降低患者的气压伤发生率。

我们的 Meta 分析表明, 在潮气量保持不变的情况下, 高 PEEP 可以使 28 d 病死率绝对下降 4.87%。说明采用这种方法每治疗 25~30 例患者, 就可以多挽救 1 例患者的生命。虽然这种作用微小, 但是 ALI/ARDS 的高发病率提示我们, 如果在全世界范围内普遍采用这一措施, 就可挽救更多患者的生命。单独采用低潮气量而不与高 PEEP 结合, 并不能改善患者的 28 d 病死率^[8,10-11]。

Stewart 等^[12] 和 Brochard 等^[13] 的试验也证明, 对 236 例 ALI/ARDS 患者进行低潮气量(7 ml/kg)通气, 并不能显著改善患者的病死率。这是因为, 高水平的 PEEP 可使萎陷的肺泡重新扩张, 增加功能残气量和肺顺应性, 改善通气和氧合, 减少肺内分流。采用高 PEEP 结合低潮气量在肺保护通气策略中起着重要的作用^[14]。

综上所述, 本次基于 6 个 RCT 共 2 484 例患者的 Meta 分析结果显示: 高 PEEP 加小潮气量通气策略可以改善 ALI/ARDS 患者的病死率, 降低患者的气压伤发生率。由于本资料来自 9 个不同国家的

102 个重症监护病房 (ICU), 所以这一结果可以适用于不同背景下的患者。提示对于 ALI/ARDS 患者应当首先考虑采用高 PEEP 加小潮气量通气策略以降低患者的病死率, 减少气压伤的发生。对于 PEEP 的水平究竟设为多少最利于患者恢复, 还有待进一步分析评价。

由于 ICU 患者病情复杂, RCT 的结果常常受到多种混杂因素的影响。今后有必要进一步开展大样本、高质量的 RCT, 来提供更优质的临床证据, 帮助临床医师做出更合理的临床决策, 从而为 ALI/ARDS 患者的治疗提供更确实有效的选择。

参考文献

- [1] Hirvela ER. Advances in the management of acute respiratory distress syndrome; protective ventilation. Arch Surg, 2000, 135:126-135.
- [2] 李茂举, 张舟, 李松梅, 等. 肺复张策略治疗肺内/外源性急性呼吸窘迫综合征比较研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18:355-358.
- [3] 王书鹏, 秦英智. 急性呼吸窘迫综合征肺复张策略的研究进展. 中国危重病急救医学, 2005, 17:509-511.
- [4] 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, 18:706-710.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996, 17:1-12.
- [6] 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, 299:646-655.
- [7] 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, 299:637-645.
- [8] Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome; a randomized, controlled trial. Crit Care Med, 2006, 34:1311-1318.
- [9] 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, 351:327-336.
- [10] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome; a randomized controlled trial. JAMA, 1999, 282:54-61.
- [11] 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, 338:347-354.
- [12] 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, 338:355-361.
- [13] 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, 158:1831-1838.
- [14] 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, 17:472-476.

(收稿日期: 2010-07-24)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

烟酸可通过下调核转录因子- κ B 减轻脓毒症患者的肺部炎症反应

为了研究烟酸是否可通过核转录因子- κ B (NF- κ B) 途径减轻脓毒症时肺部炎症从而提高生存率, 美国研究人员对 119 只雄性 SD 大鼠进行了内毒素血症诱导, 并给予高、低剂量烟酸, 观察大鼠 72 h 生存率。6 h 时处死大鼠取肺组织, 测定 NF- κ B 磷酸化抑制剂表达及其活性、NF- κ Bp65 表达、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白细胞介素-6 (IL-6) 的水平, 同时观察肺组织病理变化。另外还测定了烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、还原型谷胱甘肽和丙二醛水平。结果显示, 高剂量的烟碱酸可抑制 NF- κ B 的活化和炎症因子在肺组织中的表达, 减轻肺组织损伤, 改善脓毒症大鼠的生存率。此外, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和还原型谷胱甘肽含量上升, 丙二醛水平降低。研究者认为, 高剂量烟酸通过使 NF- κ B 通路下调减轻脓毒症大鼠的肺部炎症, 减轻肺组织学损害, 提高生存率。

韩晓春, 编译自《Crit Care Med》, 2010-10-21 (电子版); 胡森, 审校

不良事件可对低温疗法治疗院外心脏停搏患者病死率产生影响

为了研究重症监护期间记录的不良事件和用低温疗法治疗的院外心脏停搏患者病死率之间的关系, 瑞典研究人员在欧洲和美国共 22 家医院选取了 2004 年至 2008 年 765 例患者进行统计分析。结果显示, 心率失常 (7%~14%)、肺炎 (48%)、代谢和电解质紊乱 (5%~37%) 以及疾病发作 (24%) 对于重症监护期间用低温治疗心脏停搏患者来说是常见的, 而脓毒症 (4%) 和出血症 (6%) 的发生率则相对较低。用多变量模型分析发现, 持续性高血糖 (血糖 > 8 mmol/L 且持续超过 4 h) 和发作时使用抗惊厥药与病死率升高有关。侵入性手术后出血和脓毒症的发生率有升高趋势, 但出血和脓毒症与病死率的升高没有联系。因此, 研究人员得出结论, 院外心脏停搏后发生不良事件很普遍, 其中持续性高血糖和发作时使用抗惊厥药对病死率的升高有影响, 出血和感染在侵入性手术后发生率很高, 但是出血和感染与病死率的升高没有明显关系。

钟毓贤, 编译自《Crit Care Med》, 2010-10-14 (电子版); 胡森, 审校