

对重修急性呼吸窘迫综合征诊断标准的思考

俞森洋

自 1967 年 Ashbaugh 等^[1]首次报道急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以来已 40 多年。在过去 10 多年,根据欧美流行病学资料,ARDS 的发病率已有明显下降。尽管发病率降低,但其病死率依然很高^[2]。ARDS 的基础和临床研究已有了巨大进展,大量研究使我们增进了对 ARDS 病理和发病机制的了解,丰富的临床实践,暴露了目前临床上正在应用 ARDS 诊断标准的重要缺陷,已经有多组学者提出了重新制订 ARDS 诊断新标准的建议^[3-5]。ARDS 网上研究的产生是一新创造,使得许多有关 ARDS 治疗的前瞻性多中心随机对照研究(RCT)能以快速有效的方式完成。为了今后更好地开展 RCT 的研究,也迫切需要一个新的诊断标准来统一和规范病例的选择。

1 现用 ARDS 诊断标准的优缺点

1988 年, Murray 等^[6]主张 ARDS 的诊断标准是:首先要鉴定发生 ARDS 的危险因素和某些易致 ARDS 的疾病,其次要指明疾病过程是急性还是慢性;最后用肺损伤评分系统(LISS)判断肺损伤严重程度,LISS 从 X 线胸片、低氧血症、呼气末正压(PEEP)和呼吸系统顺应性 4 个方面来评分,各评分总数除以评分项目,评分 0 为无急性肺损伤(ALI),评分为 1~2.5 分表明轻至中度肺损伤,>2.5 分为 ARDS。LISS 的主要好处是把 PEEP 水平和肺顺应性作为诊断条件;可以对肺损伤程度进行比较和半定量,便于连续评估疾病发展过程或对治疗的反应,所以至今有些 RCT 仍采用 LISS。但 LISS 的缺点是对 ARDS 诊断的特异性不足,心源性肺水肿、手术后中度肺不张或液体过度负荷都可符合 ALI/ARDS 的诊断。更重要的是还没有证明计算的肺损伤评分与实际肺损伤严重程度(如病理改变、患者预后)是否一致。

1994 年欧美 ARDS 专题研讨会(AECC)制订的 ALI 和 ARDS 诊断标准^[7]:急性和突然发生的严重呼吸窘迫,严重低氧血症[氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)<300 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)为 ALI,<200 mm Hg 为 ARDS],不管 PEEP 水平,正位胸片可见两肺浸润和肺动脉楔压(PAWP) ≤ 18 mm Hg 或无左房高压的临床迹象。此诊断标准在临床上应用很简便,沿用 18 年至今,总的来说是有效的,至少大量研究证明,有或没有 ALI/ARDS 的患者预后截然不同。但它也已遇到了许多质疑和挑战,理由是:①确诊 ARDS 的特异性不够,如果把弥漫性肺泡损伤(DAD)的病理改变视为 ARDS 诊断的金标准,那么临床上符合 AECC 诊断标准的 ARDS 患者实际上仅 50%有 DAD 的病变。②AECC 的诊断标准没有考虑机械通气模式、PEEP 水平等对氧合的影响。Villar 等^[8]对符合 AECC 的 ARDS 诊断标准的 56 例患者加用 10 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa) PEEP 后再根据 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 重新分类 ARDS 和 ALI。结果约 1/3 初始分类为 ARDS 的患者被重新分类为 ALI,9%的患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mm Hg;重新分类后的病死率在 ARDS 45%,ALI 20%,其他 6%。这个研究证明,即使符合 AECC 的 ARDS 诊断标准,其肺损害的严重性也存在很大差异,根据对初始通气治疗的反应,可判断患者肺损害的严重程度,并与预后密切相关。③对“急性”的概念没有做出时间规定,很显然 ARDS 应与间质性肺疾病相鉴别,而后者的发生常历时数周至数月。Hudson 等^[9]对 695 例危重病患者的调查发现,脓毒症和创伤患者在 24 h 内分别有 54%和 29%发生 ARDS;在 ARDS 危险因素出现后的 5 d 内,90%以上的患者发生 ARDS,到 7 d 时,所有患者均发生 ARDS。④X 线胸片鉴别意义不明确,在不同看片者之间对同一胸片常缺乏一致的可靠解释,影响临床诊断的准确性。有研究将随机选择的 28 例 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg、已气管插管的患者胸片分别送给 21 位有经验的专家,要求他们来判断是否符合 ALI/ARDS 双侧肺浸润的诊断标准。结果专家们判断,符合诊断标准的只有 36%~71%;如果由 2 位放射诊断学专家来诊断,符合率最好;而由麻醉科专家或重症监护病房(ICU)医师来诊断时,符合率是不佳的^[10]。⑤研究显示常规应用 Swan-Ganz 导管测定 PAWP 并发症发生率高,且临床上很少应用,即使测定 PAWP,在测定者之间差异也较大,而且有 33%~50%的 ALI/ARDS 患者 PAWP>18 mm Hg,这通常与机械通气传送的气道压和

液体复苏时较多较快的输液相关,较高的 PEEP 导致 PAWP 测定值呈假性增高^[11-12]。

2 ARDS 生物标记物的研究^[3,5]

至今还没有足以确诊 ARDS 的特异性实验室指标,长期以来人们一直在寻找 DAD 的生物标记物,希望用它来鉴定 ARDS 及其严重程度。Donnelly 等^[13]发现,具有 ARDS 危险的患者首先肺泡灌洗液中白细胞介素-8 增高,随后进展为 ARDS。Villar 等^[14]测定 180 例严重脓毒症患者血清中多糖结合蛋白(LBP)水平,发现肺损伤严重程度与 LBP 水平直接相关,提示血清 LBP 的系列测定对鉴定患者是否发展为 ARDS 和不良预后有重要临床意义。Wang 等^[15]观察了 148 例 ARDS 和 63 例处于 ARDS 危险的危重症患者,发现在血清中性粒细胞弹性蛋白酶增高之后才开始出现肺功能不全。Ware 等^[16]分析了联用 8 个能反映血管内皮和肺泡上皮损伤、炎症和凝血的生物标记物研究(共包括 549 例患者)后发现,虽然联用生物标记物和临床预测指标对于预测 ALI/ARDS 患者的分层或病死率超过单用临床预测指标或生物标记物,但对于 ARDS 的敏感性和特异性仍不高。Determann 等^[17]通过测定 22 例呼吸机相关性肺炎和 15 例对照者的血浆 Clara 细胞蛋白(CC16)水平以评估 CC16 对 ARDS 诊断的准确性,结果显示发生 ALI/ARDS 患者的血浆 CC16 水平是没有发生 ALI/ARDS 患者的 3 倍;以 $CC16 \geq 18 \text{ ng/ml}$ 为阈值诊断 ALI/ARDS 的敏感性是 80%、特异性是 92%;而且诊断研究结果还显示,在 ALI/ARDS 诊断之前 24~48 h 血浆 CC16 水平就升高,可提前告知医师 ARDS 的发生,但还需要更多的研究来证实这些标记物的有效性。在临床实践中,困难的是要界定能将有可能没有 ARDS 清楚区别开来的生物标记物的阈值。

3 对当前 ALI/ARDS 诊断标准的评价^[3,5]

当前所需用的 ALI/ARDS 诊断标准的诊断准确性已经被广泛研究。在 382 例患者中将 AECC 的诊断标准与 DAD 的尸检发现相比较,敏感性(75%)和特异性(84%)仅是中等^[8]。颇为有趣的是,AECC 诊断标准对于肺外危险因素比肺内危险因素的诊断更准确。在有限的可靠性试验中 AECC 诊断标准的诊断准确性是较差的。而且 AECC 和 Murray 肺损伤评分两者也只有中等度的符合率。

对 183 例住 ICU 接受过机械通气病死后尸检的患者,比较 3 种临床 ARDS 诊断标准[AECC、Murray 的肺损伤评分(LIIS)和 Delphi 标准^[11]]的诊断准确性,其敏感性和特异性分别是:AECC 0.83 和 0.51, Murray LIIS 0.74 和 0.77, Delphi 0.69 和 0.82^[3,18],尤其是特异性, Murray LIIS 和 Delphi 研讨会的诊断标准明显比 AECC 高,但敏感性没有显著差异。值得关注的是, Murray LIIS 的资料中没有一项指标需要主观的解释,而其他的 ARDS 诊断标准就不是这样。

4 建议采用的 ARDS 新诊断标准^[2-3,5,10-12]

过去几年,许多研究者已对当前 ALI/ARDS 诊断标准的有效性提出了质疑,主张重新修订 ALI/ARDS 的诊断标准,本文件者认为在 AECC 的 ALI/ARDS 诊断标准应用 17 年以后,是到该修订它的时候了。根据现在可利用的各种研究资料,综合多家意见^[2-3,5,10-12],试提出以下新诊断标准供大家讨论和参考(表 1):①急性起病,要有时限。②应该在特异和标准的呼吸机参数,如 PEEP 和平均气道压(MAP)条件下计算 PaO_2/FiO_2 ;为提高 ARDS 诊断的特异性,仅包括在标准呼吸机条件下 $PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mm Hg}$ 的患者,不保留 $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ 时为 ALI 的诊断。Quartin 等^[19]发现,有一亚组 ALI/ARDS 患者病情较轻,不需要住 ICU 和机械通气,只需检查胸片和血气,其 90 d 病死率与住 ICU 者相同,为避免浪费 ICU 资源,应将这些患者分开。③影像学改变:双侧浸润影应与弥漫性肺泡水肿相符合,正位胸片上双侧气腔性病变 ≥ 2 个象限。④不再保留 $PAWP \leq 18 \text{ mm Hg}$ 的标准,以临床方法客观排除左心衰竭,包括临床症状、体征,必要时参考超声心动图或血中尿钠肽前体(pro-BNP)的检查结果。推荐的新标准详见表 1。

虽然大多数 ARDS 患者有已知的危险因素,但也确有找不到明确病因的患者。虽然理想的方法是应该有能反映 DAD 的生物标记物来鉴定 ARDS 及其严重程度,但鉴于目前尚未有较公认的特异指标;此外,肺顺应性虽然是 ARDS 的敏感指标,但测定困难;而呼吸系统顺应性包括肺和胸壁的顺应性,受胸腔积液、胸壁僵硬等影响,因此,均把它们列为参考条件。

5 “严重 ARDS”的诊断标准和“挽救性治疗”的概念^[12-13,20-22]

尽管吸入高浓度氧和采用肺保护通气策略,仍然有 16% 的 ARDS 患者死于难治性低氧血症。多个研究已表明低氧血症的严重性与 ICU 或医院病死率密切相关^[3,12]。因此,在今后 ARDS 的临床研究中,仍应将患

表 1 建议重新修订的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断标准

指标	推荐标准
1. 急性发病	从临床已知损害(危险因素)至诊断 ARDS, 或临床无已知损害时, 从发生呼吸困难至符合诊断标准时间, 一般 < 3 d, 最长 ≤ 7 d
2. 严重低氧血症 ^a	发生 ARDS 后 12~36 h, 在吸入氧浓度(FiO ₂) ≥ 0.50 和呼气末正压(PEEP) ≥ 10 cm H ₂ O 时, 氧合指数(PaO ₂ /FiO ₂) ≤ 200 mm Hg
3. 放射影像学改变	双侧肺浸润影与弥漫性肺泡水肿相符合, 正位胸片上双侧气腔性病变 ≥ 2 个象限
4. 排除左室衰竭(LVF) ^b	没有 LVF 的临床证据(包括临床表现, 必要时行肺动脉压、超声心动图或血中尿钠肽前体检查)
5. 已知的 ARDS 危险因素	分为直接(肺的)和间接(肺外的)两大类
6. 肺损伤的生物标记物	超过特定的阈值
7. 呼吸系统顺应性	患者镇静, 潮气量 8 ml/kg, PEEP ≥ 10 cm H ₂ O 时, 呼吸系统顺应性 < 50 ml/cm H ₂ O

注: 1~4 为诊断 ARDS 的必要条件, 5~6 为诊断 ARDS 的参考条件; ^a, 有人主张保留 PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg 时可诊断 ALI, ^b, ARDS 和左房高压可以共同存在; 1 cm H₂O = 0.098 kPa, 1 mm Hg = 0.133 kPa

者低氧血症的严重程度, 尤其是常规通气治疗后的难治性低氧作为重点研究内容。

已有一些研究对 ARDS 患者的“难治性低氧血症”(有些文献又称“严重 ARDS”)进行了定义^[12, 20-22]: 符合 ARDS 的诊断标准, 其中 PaO₂/FiO₂ < 100 mm Hg; 或机械通气时(尽管潮气量 4 ml/kg)仍不能维持平台压(Pplat) < 30 cm H₂O, 或发生气压伤; OI > 30。这里 OI 是氧合指数(oxygenation index), 在儿童危重病医学中, OI 是最常用来定量肺损伤和低氧血症程度的最广泛应用指标, OI 特别考虑到了 MAP 这个氧合的重要决定因素, OI = MAP × 吸入氧浓度(FiO₂) × 100 / 动脉血氧分压(PaO₂), 在成人或儿童的 ALI/ARDS, OI 都是与机械通气效果和患者预后相关的。已有很多研究检查了 OI 作为机械通气时间和病死率的预计指标的有效性。与测定 PaO₂/FiO₂ 比值比较, OI 是能更确切地预计 ALI/ARDS 病死率的指标。

凡属严重 ARDS 的患者, 均有应用“挽救性治疗”的适应证。“挽救性治疗”可分为两大类: 通气性和非通气性治疗策略。通气性治疗策略有: 高水平 PEEP, 肺复张动作, 气道压力释放通气和高频通气等; 非通气性治疗策略包括应用神经肌肉阻滞剂, 吸入血管扩张剂, 俯卧位, 体外生命支持等。还没有研究证明哪一种“挽救性治疗”是最好的, 因此, “挽救性治疗”方法的选择常根据可利用的装置或临床医师的经验^[20-22]。如条件欠缺, 应考虑将患者转送到富有经验的 ARDS 治疗中心去实施挽救性治疗。但目前对“挽救性治疗”尚有争议, 因为这些治疗方法在前几年的许多前瞻性多中心 RCT 中显示虽能改善患者的氧合, 但都没有降低具有高度异质性的 ARDS 的总病死率。颇有意思的是, 当我们界定出“严重 ARDS”患者, 再对这些治疗方法的 RCT 进行第 2 次荟萃分析或 Post hoc 分析时, 却惊喜地发现, 不少“挽救性治疗”不仅能显著改善氧合, 也降低了患者的病死率。已有多项研究和 Post hoc 分析提示^[6]: 用高 PEEP 时, 轻-中度肺损伤患者获益少而害处多; 严重 ARDS 与其相反, 获益多而害处少, 取决于肺泡的复张潜能(recruitment potential); 又如俯卧位通气降低严重低氧血症(PaO₂/FiO₂ < 100 mm Hg)患者的病死率, 但没有降低 PaO₂/FiO₂ ≥ 100 mm Hg 患者的病死率。最近几年的研究证明: 针对“严重 ARDS”应用规范化的“挽救性治疗”是很有意义的, 这可能是继小潮气量和肺保护通气策略之后再进一步降低 ARDS 病死率的重要研究进展, 当然, 还需更多的 RCT 来证明。

我国呼吸和危重病学界对 ARDS 诊断标准的研究和讨论不多, 但在临床工作中常遇见诊断混乱。如何根据基础和临床研究的成果, 与时俱进地修订 ARDS 的诊断标准, 对于加深我们对该病的了解、提高诊断水平、统一标准、更好地开展“挽救性治疗”研究, 一定会起到良好的促进作用。

参考文献

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet, 1967, 2: 319-323.
- [2] Raghavendran K, Napolitano LM. ALI and ARDS: challenges and advances. Crit Care Clin, 2011, 27: XI - XV.
- [3] Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS. Crit Care Clin, 2011, 27: 429-437.
- [4] Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. Crit Care Med, 2008, 36: 2912-2921.
- [5] Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? Curr Opin Crit Care, 2011, 17: 13-17.
- [6] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis, 1988, 138: 720-723.

[7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149, 818-824.

[8] Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176, 795-804.

[9] Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151, 293-301.

[10] 俞森洋. 对急性呼吸窘迫综合征诊断标准的探讨. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4, 334-337.

[11] Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, et al. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care*, 2005, 20, 147-154.

[12] Esan A, Hess DR, Raouf S, et al. Severe hypoxemic respiratory failure, part 1 ventilatory strategies. *Chest*, 2010, 137, 1203-1216.

[13] Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet*, 1993, 341, 643-647.

[14] Villar J, Pérez-Méndez L, Espinosa E, et al. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. *PLoS One*, 2009, 4, e6818.

[15] Wang Z, Chen F, Zhai R, et al. Plasma neutrophil elastase and elasfin imbalance is associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) development. *PLoS One*, 2009, 4, e4380.

[16] Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*, 2010, 137, 288-296.

[17] Determann RM, Millo JL, Waddy S, et al. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*, 2009, 9, 49.

[18] de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimioullr S, et al. ARDS, a clinicopathological confrontation. *Chest*, 2009, 135, 944-949.

[19] Quartin AA, Campos MA, Maldonado DA, et al. Acute lung injury outside of the ICU, incidence in respiratory isolation on a general ward. *Chest*, 2009, 135, 261-268.

[20] Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 2010, 304, 2521-2527.

[21] Raouf S, Goulet K, Esan A, et al. Severe hypoxemic respiratory failure, part 2-nonventilatory strategies. *Chest*, 2010, 137, 1437-1448.

[22] 俞森洋. 严重急性呼吸窘迫综合征的挽救性治疗. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10, 417-420.

(收稿日期: 2011-09-13)

(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

欢迎订阅 欢迎投稿

国家级杂志《中国中西医结合急救杂志》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 影响因子排第一

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64页,国际通用16开大版本,80克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理2011年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期10元,全年60元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国《乌利希期刊指南》(UPD)、中国期刊网、中国知网(CNKI)、万方数据网络系统(China Info)、万方医学网、em120.com危重病急救在线以及国家中医药管理局中国传统医药信息网(<http://www.Medicine.China.com>)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者亲笔在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

《中国中西医结合急救杂志》开设有述评、专题讨论、博士论坛、论著、研究报告、经验交流、病例报告、治则·方剂·针灸、基层园地、临床病理(病例)讨论、消息、读者·作者·编者等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。同时,本刊倡导学术争鸣,对所投稿件将予以重视,优先考虑。

2011年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订购:022-23197150。

地址:天津市和平区睦南道122号;邮编:300050。

本刊网站 <http://www.cccm-em120.com>,可在本刊网站上阅读各年度期刊,并可下载。

(期刊编辑部)