

神经肌肉阻滞剂对急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的荟萃分析

王爱田 高景利 李晓岚 冷玉鑫 姚智渊 朱曦

【摘要】目的 系统评价神经肌肉阻滞剂(NMBA)对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的影响。**方法** 通过检索美国国家医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane 临床试验数据库、生物医学与药理学文摘数据库(EMBASE)、荷兰《医学文摘》、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,系统收集全世界范围内 NMBA 治疗 ARDS 患者的随机对照临床试验(RCT)文献。按 Cochrane 系统评价方法筛选试验、评价质量、提取资料,采用 RevMan 5.0 软件进行 meta 分析。**结果** 最终纳入符合入选标准的文献 3 篇,共计研究对象 431 例患者。合并结果显示:与对照组比较,给予 NMBA 可显著降低 ARDS 患者 28 d 病死率[Peto 比值比(OR)=0.57,95%可信区间(95%CI)为 0.37~0.88,P=0.01],有较少的气压伤发生率(OR=0.42,95%CI 为 0.20~0.91,P=0.003);获得性肌无力的发生率与对照组比较相似,无统计学意义(OR=1.20,95%CI 为 0.67~2.14,P=0.54)。与对照组比较,在应用 NMBA 后 48 h,总 PEEP(OR=0.09,95%CI 为 -0.50~0.68,P=0.77)、平台压(Pplat,OR=0.62,95%CI 为 -0.32~1.57,P=0.20)呼吸机相关参数无明显统计学差异;各试验组间统计学无异质性($P>0.1, I^2<50%$);在应用 NMBA 后 120 h,总 PEEP 较对照组降低(OR=-1.22,95%CI 为 -2.39~-0.04,P=0.04),Pplat 与对照组比较有统计学差异(OR=-2.61,95%CI 为 -4.50~-0.73,P=0.007)。**结论** 早期应用 NMBA 治疗 ARDS 患者能降低患者 28 d 病死率,改善预后。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 随机对照临床试验; 神经肌肉阻滞剂; 系统评价

The effect of neuromuscular blocking agents on prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome: a meta analysis WANG Ai-tian*, GAO Jing-li, LI Xiao-lan, LENG Yu-xin, YAO Zhi-yuan, ZHU Xi. *Department of Intensive Care Unit, Coal General Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China
Corresponding author: ZHU Xi, Department of Intensive Care Unit, the Third Hospital, Beijing University, Beijing 100191, China, Email: xizhuccm@163.com

【Abstract】 Objective To determine the effects of neuromuscular blocking agent (NMBA) on prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** PubMed database, the Cochrane Library, EMBASE, Excerpta Media, CBM, CNKI and other sources were used for retrieving the pertinent literature. All randomized controlled trials (RCTs) on NMBA treating ARDS patients were enrolled. The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.0 was used for data analysis. Two authors independently extracted data and assessed study quality using standardized instruments. **Results** Three studies were included in the final analysis, providing a sample of 431 patients. The combined results demonstrated a decrease in 28 days mortality [Peto odds ratio (OR)=0.57, 95% confidence interval (95%CI) 0.37-0.88, $P=0.01$] and lower incidence of barotrauma (OR=0.42, 95%CI 0.20-0.91, $P=0.003$) after NMBA treatment for patients with ARDS as compared with control group. The incidence of acquired neuromyopathy was similar between NMBA group and control group (OR=1.20, 95%CI 0.67-2.14, $P=0.54$). As compared with the control group at 48 hours, there was no statistical difference in ventilator parameters including total positive end expiratory pressure (PEEP, OR=0.09, 95%CI -0.50-0.68, $P=0.77$) and plateau pressure (Pplat, OR=0.62, 95%CI -0.32-1.57, $P=0.20$). There was no heterogeneity ($P>0.1, I^2<50%$). At 120 hours after NMBA treatment, the total PEEP was significantly lower than that of control group (OR=-1.22, 95%CI -2.39 to -0.04, $P=0.04$), and the difference in Pplat showed statistical difference compared with the control group (OR=-2.61, 95%CI -4.50 to -0.73, $P=0.007$). **Conclusion** Early administration of NMBA for ARDS patients results in a significant reduction in 28 days mortality, and it improves outcome.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Randomized controlled trial; Neuromuscular blocking agent; Systematic review

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是以肺水肿、肺实

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.008

基金项目:首都医学发展科研基金资助(2009-1014)

作者单位:063000 河北唐山,开滦总医院 ICU(王爱田、高景利、李晓岚);100191 北京大学第三医院 ICU(冷玉鑫、姚智渊、朱曦)

通信作者:朱曦,Email:xizhuccm@163.com

变和低氧血症为特征的肺部炎症反应综合征^[1]。尽管学者们进行了不懈的努力,ARDS 的病死率仍高达 40%。近年来有研究显示,早期 ARDS 患者应用肌松药可能有益。应用神经肌肉阻滞剂(NMBA)的主要目的是消除人机对抗,更好地实施机械通气^[2]。

本研究中检索近 10 年国内外关于 NMBA 对严重 ARDS 患者预后影响的随机对照临床试验(RCT), 并进行系统评价及荟萃分析(meta 分析), 旨在明确 NMBA 治疗 ARDS 患者是否有益。

1 资料与方法

1.1 文献选择标准(纳入与排除标准)

1.1.1 研究类型: 国内外发表的 RCT。

1.1.2 研究对象: 年龄 > 18 岁, 性别不限, 符合入住重症监护病房(ICU)后早期(近 48 h 内急性发作)出现的严重 ARDS, 呼气末正压(PEEP) ≥ 5 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa) 时氧合指数(PaO₂/FiO₂) 仍 < 150 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 的患者。采取保护性通气策略, 机械通气用辅助-控制模式, 潮气量为 6 ~ 8 ml/kg, 调整吸入氧浓度(FiO₂) 和 PEEP 以达到氧合目标[脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.88 ~ 0.95 或动脉血氧分压(PaO₂) 55 ~ 88 mm Hg]。

1.1.3 干预措施: 在应用肌松药或安慰剂之前, 首先给予镇静药使患者达到比较满意的镇静状态, 再调整呼吸机设置参数, 使患者达到最佳的氧合状态。NMBA 组(试验组)给予静脉快速注射顺式阿曲库铵负荷量后, 以维持量持续泵入 48 h。对照组给予等剂量的安慰剂治疗。

1.1.4 观察指标: 主要观察指标为患者 28 d 病死率、ICU 病死率、气压伤及获得性肌无力的发生率。次要观察指标为达到相同氧合所需的总 PEEP 及平台压(Pplat)。

1.1.5 排除标准: 2 周内应用过肌松药患者; 数据报告不全、重复发表及非人类研究的文献。

1.2 文献检索策略: 通过检索美国国家医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane 临床试验数据库、生物医学与药理学文摘数据库(EMBASE)、荷兰《医学文摘》, 以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据等中文数据库, 同时对文献进行手工检索, 全面收集国内外公开发表的研究文献。文献限定年限为 2000 年至 2012 年。中文检索词为: 急性呼吸窘迫综合征; 急性呼吸衰竭; 随机对照临床试验; 神经肌肉阻滞剂; 肌松药; 机械通气; 气体交换。英文检索词为: Acute respiratory distress syndrome; Acute respiratory failure; Randomized controlled trial; Neuromuscular blocking agents; Muscle relaxant; Mechanical ventilation; Gas exchange。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。

1.3 质量评价及数据提取: 采用 Cochrane 协作网提

供的偏倚风险表对纳入研究的方法学质量进行评价。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数据提取, 并交叉核对, 如有分歧则通过讨论或第 3 位研究者协助解决。

1.4 统计学分析: Meta 分析应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件。首先采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验, 若存在异质性则选用随机效应模型, 若无异质性则选用固定效应模型。分类变量以 Peto 比值比(OR)及其 95% 可信区间(95% CI)表示, 连续变量以均数差(MD)及其 95% CI 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

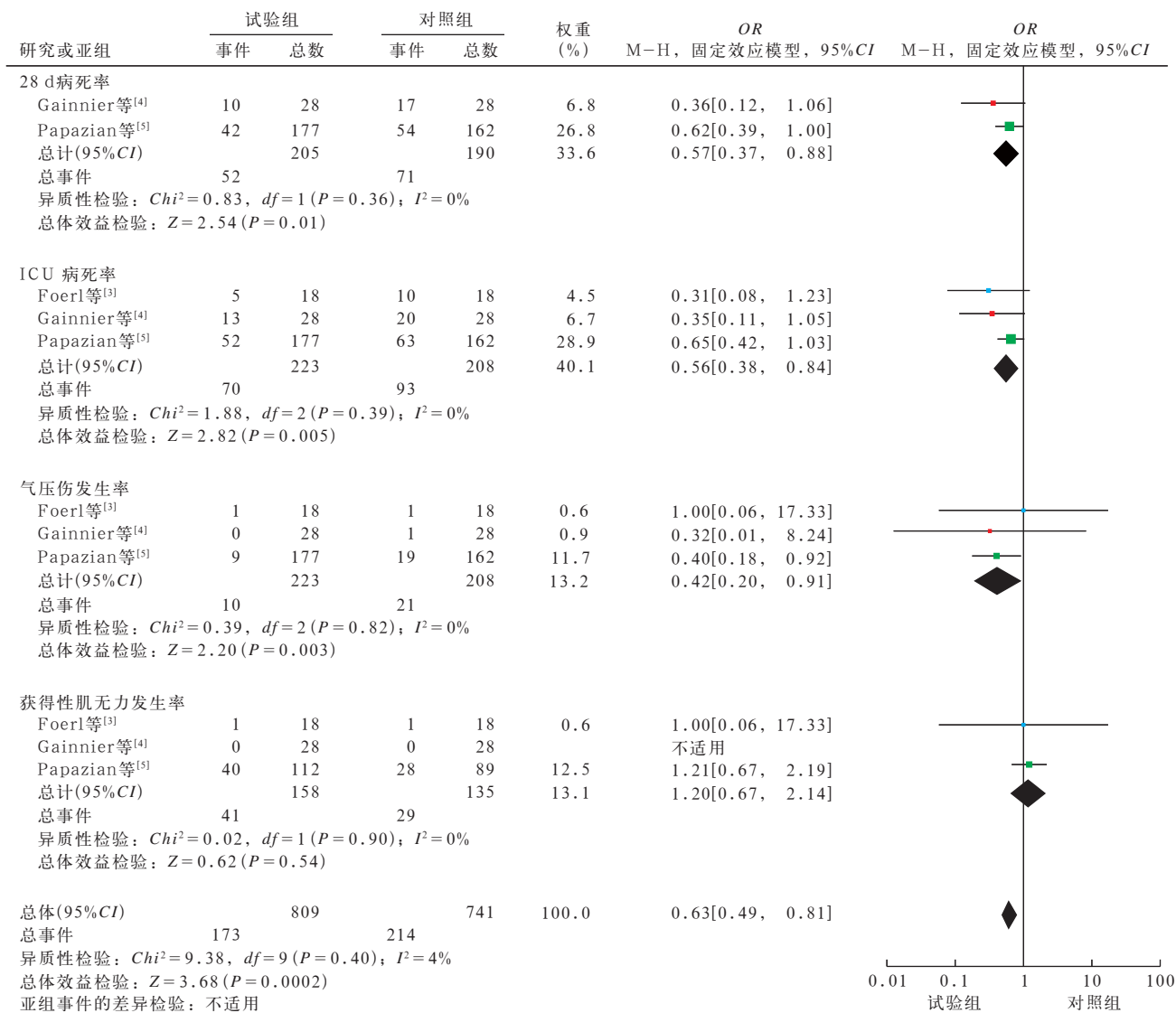
2.1 文献筛选结果: 通过检索获得相关文献 57 篇, 在最初的筛选中按照纳入和排除标准排除不合格文献 50 篇, 7 篇符合纳入标准, 经仔细阅读全文后, 最终纳入 3 篇英文 RCT 文献^[3-5], 研究对象 431 例。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价: 纳入的 3 个研究均为随机分组, 并对随机分配方案进行了隐藏, 其中 1 个研究^[5]具体表述了随机序列产生的方法; 3 个研究^[3-5]均采用了盲法; 2 个研究^[4-5]均采用了意向性分析; 3 个研究^[3-5]均未报告受试者退出失访的情况。所纳入的 3 个文献均对患者的年龄、性别、病情评分、机械通气参数、病情转归等因素进行了基线一致性分析, 试验组和对照组均衡可比, 纳入文献质量较高。

2.3 统计分析结果

2.3.1 NMBA 对 ARDS 患者预后的影响(图 1): 在纳入的 3 个 RCT 文献^[3-5]中, 试验组与对照组 ARDS 患者预后不存在异质性($P > 0.1, I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示, 纳入的 2 个 RCT 文献^[4-5](包括 395 例患者)提供了试验组与对照组 48 h 内给予 NMBA 治疗 ARDS 的相关资料, 试验组 28 d 病死率为 25.37%, 对照组 28 d 病死率为 37.37%, 两组间 28 d 病死率比较差异有统计学意义($OR = 0.57, 95\% CI$ 为 0.37 ~ 0.88, $P = 0.01$)。3 个 RCT 文献^[3-5](包括 431 例患者)的 ICU 病死率($OR = 0.56, 95\% CI$ 为 0.38 ~ 0.84, $P = 0.005$)及气压伤发生率($OR = 0.42, 95\% CI$ 为 0.20 ~ 0.91, $P = 0.003$)与对照组比较差异均有统计学意义; 而获得性肌无力的发生率与对照组比较差异无统计学意义($OR = 1.20, 95\% CI$ 为 0.67 ~ 2.14, $P = 0.54$)。

2.3.2 应用 NMBA 后 48 h 与 120 h 对 ARDS 患者呼吸机相关参数的影响(图 2 ~ 3): 3 项 RCT^[3-5](包括 431 例患者)提供了呼吸机相关参数的资料,



注: ARDS:急性呼吸窘迫综合征, OR: Peto 比值比, 95%CI: 95%可信区间, ICU:重症监护病房

图 1 神经肌肉阻滞剂对 ARDS 患者预后影响的 meta 分析

试验组与对照组间无异质性 ($P>0.1, I^2<50%$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示, 与对照组比较, 应用 NMBA 后 48 h 呼吸机相关参数总 PEEP ($OR=0.09, 95%CI$ 为 $-0.50 \sim 0.68, P=0.77$) 和 Pplat ($OR=0.62, 95%CI$ 为 $-0.32 \sim 1.57, P=0.20$) 差异均无统计学意义; 应用 NMBA 后 120 h 总 PEEP 较对照组降低, 差异有统计学意义 ($OR=-1.22, 95%CI$ 为 $-2.39 \sim -0.04, P=0.04$); Pplat 较对照组明显降低, 差异有统计学意义 ($OR=-2.61, 95%CI$ 为 $-4.50 \sim -0.73, P=0.007$)。

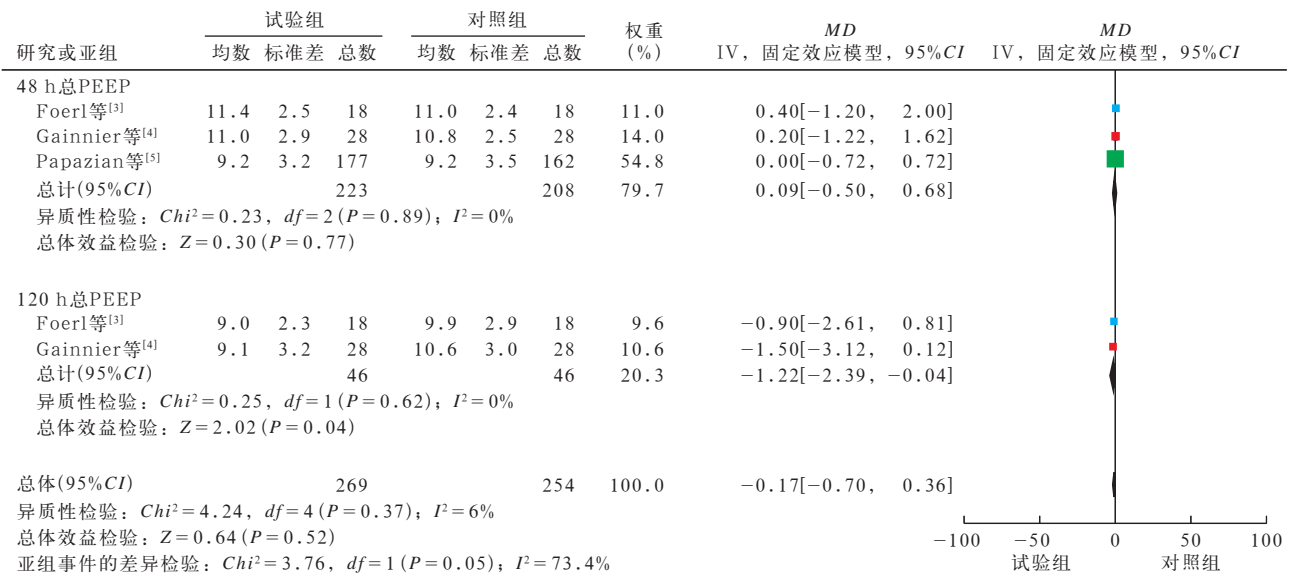
3 讨论

对于 ARDS 的治疗一直是临床医生努力的方向, 尽管人们进行了不懈的努力, 依然不能使其病死率有实质性的降低^[6]。目前唯一证实有效的治理措施是肺保护性通气策略。有学者认为, NMBA 能够降

低肺部及全身系统的炎症反应^[3]。也有研究表明, NMBA 可以推进肺保护策略顺利实施, 可提高人机同步性, 使肺部通气量及压力随急性变化而及时得到调整, 因而可以降低人机不同步造成的肺泡萎陷及因过度膨胀导致局部肺泡压力的增加^[5]。

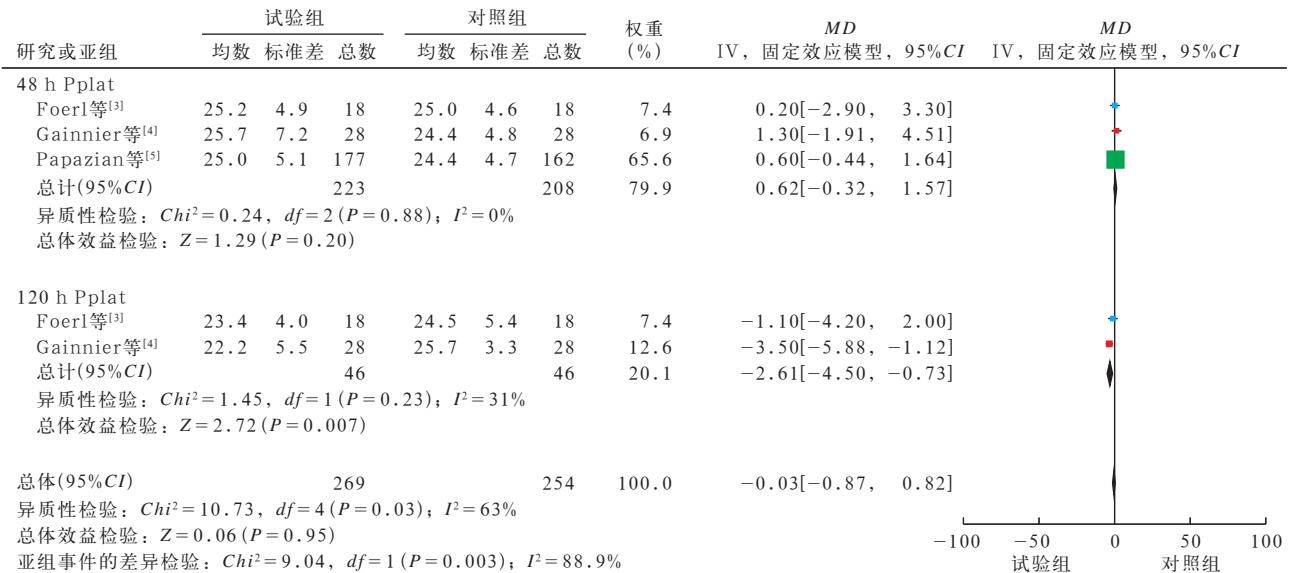
本研究应用 meta 分析方法系统评价了 NMBA 治疗对 ARDS 患者预后的影响, 从近 10 年在全世界范围内发表的文献中收集到 3 个已完成的 RCT (包括 431 例患者)。应用方法学质量评价显示, 纳入的文献质量较高; 并发现早期应用 NMBA 治疗 ARDS 患者能降低患者 28 d 病死率、ICU 病死率, 减少气压伤的发生, 而获得性肌无力的发生率与对照组比较无显著差异。

NMBA 简称肌松药。此类药物能选择性地作用于骨骼肌的神经肌肉接头处, 暂时阻断神经肌肉间



注: ARDS:急性呼吸窘迫综合征, PEEP:呼气末正压, MD:均数差, OR:Peto 比值比, 95%CI:95%可信区间

图 2 应用神经肌肉阻滞剂 48 h 与 120 h 对 ARDS 患者总 PEEP 影响的 meta 分析



注: ARDS:急性呼吸窘迫综合征, Pplat:平压压, MD:均数差, OR:Peto 比值比, 95%CI:95%可信区间

图 3 应用神经肌肉阻滞剂 48 h 与 120 h 对 ARDS 患者 Pplat 影响的 meta 分析

兴奋传递,从而产生了可逆性的骨骼肌松弛作用^[7]。国外文献显示,约 25%~45%的急性肺损伤(ALI)/ARDS 患者曾使用过 NMBA,平均应用时间为 12 d。ARDS 患者应用 NMBA 的指征是严重低氧血症和易化机械通气^[1]。应用肌松药的主要安全担忧是导致获得性肌病,如咳嗽反射消失,妨碍进行神经学和心理学评估;因肌肉松弛掩盖患者的疼痛及意识清醒,呼吸机管路意外脱落和延长机械通气时间等。本 meta 分析研究显示,应用 NMBA 治疗的 ARDS 患者获得性肌无力发生率与对照组比较无显著差异,且能降低呼吸机相关参数如总 PEEP 和 Pplat。此外,应用 NMBA 需要充分的镇静,仅有一项研究^[4]评估

了这一论题,研究显示,ARDS 患者进行了 48 h 的 NMBA 治疗,与对照组比较可改善氧合并能较早减少镇静药的应用。有研究显示,早期使用麻醉技术干预,对重症肺炎合并 ARDS 患者可迅速纠正缺氧,提高重症患者的抢救成功率,降低病死率^[8]。

多器官功能衰竭(MOF)和顽固的低氧血症是 ARDS 患者死亡的两大主要原因,NMBA(如顺式阿曲库铵)可能通过多种机制改善患者结局^[9-10]。生理情况下,呼吸肌的氧消耗占总耗氧量的 1%~3%,而在 ARDS 患者可增加至 24%^[11]。应用 NMBA 后呼吸肌及其他骨骼肌完全松弛,有助于改善 ARDS 患者的氧供/氧耗平衡。呼吸机相关性肺损伤(VILI)严

重影响机械通气 ARDS 患者的临床结局^[12],肌松药松弛呼吸肌有可能间接减轻 VILI。由此看出,在严重 ARDS 的早期阶段,短期应用 NMBA 有助于肺保护性通气策略的顺利进行,这可能是患者获益的主要机制。

尽管一项法国 20 家监护中心设计的多中心、前瞻性研究(ACURASYS 研究)得出了令人鼓舞的结果,但关于肌松药治疗 ARDS 有效的这 3 个 RCT 研究均为同一专家组织设计实施,其研究结果较易产生偏倚,故有待更多的 RCT 研究重复。此外,我们应认识到 RCT 研究本身存在的缺陷和问题,应对 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^[13]。

综上所述,对于 NMBA 治疗 ARDS 患者需持谨慎态度,对 ARDS 患者提倡早期应用 NMBA。今后的研究方向应设计高质量、大样本的 RCT,进一步研究肌松药治疗 ARDS 的确切机制,不同类型的肌松药是否有效及如何检测肌松程度、最佳疗程等问题,让临床医生依据最佳证据作出正确的临床决策。

参考文献

- [1] Forel JM, Roch A, Papazian L. Paralytics in critical care: not always the bad guy. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15: 59-66.
[2] Bennett S, Hurford WE. When should sedation or neuromuscular

blockade be used during mechanical ventilation?. *Respir Care*, 2011, 56: 168-176.

- [3] Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2749-2757.
[4] Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2004, 32: 113-119.
[5] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1107-1116.
[6] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1685-1693.
[7] 李建国,王静.神经肌肉阻滞药在急性呼吸窘迫综合征患者中的应用 // 刘大为,邱海波.重症医学——2011.北京:人民卫生出版社,2011:193-195.
[8] 王迪芬,付江泉,刘旭,等.麻醉技术在救治重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者中的应用.中国危重病急救医学,2010,22:502-504.
[9] Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1176-1180.
[10] Marini JJ. Early phase of lung-protective ventilation: a place for paralytics?. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2851-2853.
[11] Hubmayr RD, Abel MD, Rehder K. Physiologic approach to mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 1990, 18: 103-113.
[12] Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*, 2006, 32: 24-33.
[13] 刘玲,邱海波.急性呼吸窘迫综合征的随机对照临床研究与实践.中国危重病急救医学,2009,21:385-386.

(收稿日期:2012-11-12)

(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤(ALI)	核转录因子 κ B(NF- κ B)	支气管肺泡灌洗液(BALF)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	C-反应蛋白(CRP)	磷酸盐缓冲液(PBS)
全身炎症反应综合征(SIRS)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	乙二胺四乙酸(EDTA)
多器官功能障碍综合征(MODS)	动脉血氧分压(PaO ₂)	3,3'-二氨基联苯胺(DAB)
多器官功能衰竭(MOF)	呼气末二氧化碳分压(P _{ET} CO ₂)	逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
慢性阻塞性肺疾病(COPD)	心排血量(CO)	蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)
重症监护病房(ICU)	平均动脉压(MAP)	酶联免疫吸附试验(ELISA)
急性生理学与慢性健康状况评分系统(APACHE)	中心静脉压(CVP)	原位末端缺刻标记法(TUNEL)
格拉斯哥昏迷评分(GCS)	冠状动脉灌注压(CPP)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
格拉斯哥预后评分(GOS)	全心舒张期末容积指数(GEDVI)	天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)
序贯器官衰竭评分(SOFA)	血管外肺水指数(EVLWI)	β -肌动蛋白(β -actin)
简化急性生理学评分系统(SAPS)	肺血管通透性指数(PVPI)	三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)
心肺复苏(CPR)	胸腔内血容积指数(ITBVI)	世界卫生组织(WHO)
心搏骤停(CA)	肺动脉楔压(PAWP)	美国心脏病学会(ACC)
自主循环恢复(ROSC)	心排血指数(CI)	美国胸科医师协会(ACCP)
脉搏指示连续心排血量(PiCCO)	脉搏(经皮)血氧饱和度(SpO ₂)	危重病医学会(SCCM)
早期目标导向治疗(EGDT)	氧合指数(PaO ₂ /FiO ₂ ,OI)	欧洲危重病医学会(ESICM)
随机对照临床试验(RCT)	肌酐清除率(Ccr)	美国心脏协会(AHA)
肿瘤坏死因子(TNF)	丙氨酸转氨酶(ALT)	受试者工作特征曲线(ROC 曲线)
白细胞介素(IL)	天冬氨酸转氨酶(AST)	
	脂多糖(LPS)	