

# 早期应用神经肌肉阻断剂治疗严重脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的临床研究

吕光宇 王晓源 蒋文芳 蔡天斌 张友华

**【摘要】** 目的 观察早期应用神经肌肉阻断剂(NMBA)治疗严重脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床效果。方法 采用前瞻性临床研究方法,选择 2012 年 7 月至 2013 年 9 月广西壮族自治区柳州市人民医院重症监护病房(ICU)收治的 96 例严重脓毒症合并 ARDS 患者,根据 ARDS 柏林定义分为重度 ARDS 组(48 例)及中度 ARDS 组(48 例),各组再按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 24 例。所有患者按照 2008 年国际严重脓毒症与感染性休克治疗指南给予综合治疗,并在镇静、镇痛基础上行气管插管机械通气;治疗组在机械通气开始时给予负荷剂量维库溴铵 0.1 mg/kg 后以 0.05 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 持续静脉泵入 24~48 h。比较两组患者治疗前和治疗 48 h 后急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)、动脉血乳酸(Lac)、C-反应蛋白(CRP)水平及 21 d 病死率。结果 在中度或重度 ARDS 患者中,治疗组与对照组治疗前 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ScvO<sub>2</sub>、Lac、CRP 比较差异均无统计学意义。在重度 ARDS 患者中,治疗组治疗 48 h 后 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ScvO<sub>2</sub>、Lac 的改善均较对照组明显〔APACHE II 评分(分):16.58±2.41 比 19.79±3.52,  $t=3.679$ ,  $P=0.010$ ; SOFA 评分(分):12.04±2.17 比 14.75±3.26,  $t=3.385$ ,  $P=0.010$ ; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa):159.31±22.57 比 131.81±34.93,  $t=3.239$ ,  $P=0.020$ ; ScvO<sub>2</sub>:0.673±0.068 比 0.572±0.142,  $t=3.137$ ,  $P=0.030$ ; Lac(mmol/L):3.10±1.01 比 4.39±1.72,  $t=3.161$ ,  $P=0.030$ ],而 CRP 差异无统计学意义(mg/L:180.91±37.14 比 174.66±38.46,  $t=0.572$ ,  $P=0.570$ );且治疗组 21 d 病死率明显低于对照组〔20.8%(5/24)比 50.0%(12/24),  $\chi^2=4.463$ ,  $P=0.035$ 〕。在中度 ARDS 患者中,治疗组与对照组治疗 48 h 后,除 CRP 无明显变化外,各指标均有所改善,但两组间各项指标比较差异无统计学意义(均  $P>0.05$ );治疗组 21 d 病死率略低于对照组,但差异也无统计学意义〔16.7%(4/24)比 25.0%(6/24),  $\chi^2=0.505$ ,  $P=0.477$ 〕。结论 早期使用 NMBA 治疗严重脓毒症合并重度 ARDS 患者,不仅能有效改善病情严重程度,且能够降低 21 d 病死率。

**【关键词】** 神经肌肉阻断剂; 严重脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征

**Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome** Lyu Guangyu, Wang Xiaoyuan, Jiang Wenfang, Cai Tianbin, Zhang Youhua. Department of Intensive Care Unit, the People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545006, Guangxi, China  
Corresponding author: Wang Xiaoyuan, Email: lgy197823@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effects of early use of neuromuscular blocking agents (NMBA) in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A prospective study was conducted. 96 patients with severe sepsis and ARDS admitted from July 2012 to September 2013 to intensive care unit (ICU) of Liuzhou People's Hospital in Guangxi Zhuang Autonomous Region were enrolled and divided into severe ARDS group ( $n=48$ ) and moderate ARDS group ( $n=48$ ) according to the Berlin definition of ARDS. Then patients in each group were randomly divided into treatment group ( $n=24$ ) and control group ( $n=24$ ). All patients with diagnosis in accordance with the 2008 international septic shock and severe sepsis treatment guidelines were provided with comprehensive treatment and mechanical ventilation on the basis of analgesia and sedation. The patients in treatment group were given a loading dose of vecuronium during mechanical ventilation, started with 0.1 mg/kg up to 0.05 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> for continuous intravenous infusion for 24–48 hours. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA), arterial oxygenation index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>), arterial blood lactate (Lac), C-reactive protein (CRP) levels of two groups were compared before treatment and 48 hours after treatment, and 21-day mortality rate was finally compared. **Results** In moderate or severe ARDS group, there were no statistically significant difference in APACHE II score, SOFA score, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, Lac and CRP before treatment between two groups. APACHE II score, SOFA score, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, and Lac 48 hours after treatment were significantly improved in severe ARDS group compared with control group [APACHE II score: 16.58±2.41 vs. 19.79±3.52,  $t=3.679$ ,  $P=0.010$ ; SOFA score: 12.04±2.17 vs. 14.75±3.26,  $t=3.385$ ,  $P=0.010$ ; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 159.31±22.57 vs. 131.81±34.93,  $t=3.239$ ,  $P=0.020$ ; ScvO<sub>2</sub>: 0.673±0.068 vs. 0.572±0.142,  $t=3.137$ ,  $P=0.030$ ; Lac (mmol/L): 3.10±1.01 vs. 4.39±1.72,  $t=3.161$ ,  $P=0.030$ ], while CRP difference was not statistically significant (mg/L: 180.91±37.14 vs. 174.66±38.46,  $t=0.572$ ,  $P=0.570$ ); and the 21-day mortality rate was significantly lower in the treatment group than in the control group [20.8% (5/24) vs. 50.0% (12/24),  $\chi^2=4.463$ ,  $P=0.035$ ]. In moderate ARDS group, after 48 h of treatment, except for CRP, all indicators were improved, but the differences between the two groups were not statistically significant (all  $P>0.05$ ); the 21-day mortality rate was slightly lower in the treatment group than in the control group, but the difference was not statistically significant [16.7% (4/24) vs. 25.0% (6/24),  $\chi^2=0.505$ ,  $P=0.477$ ]. **Conclusion** Early use of NMBA in patients with severe sepsis and severe ARDS can not only effectively improve the severity of the disease, but also reduce the 21-day mortality rate.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.008

基金项目:广西壮族自治区医药卫生科研课题(Z2012582)

作者单位:545006 广西,柳州市人民医院 ICU 通信作者:王晓源,Email:lgy197823@163.com

34.93,  $t=3.239$ ,  $P=0.020$ ;  $ScvO_2$ :  $0.673 \pm 0.068$  vs.  $0.572 \pm 0.142$ ,  $t=3.137$ ,  $P=0.030$ ; Lac (mmol/L):  $3.10 \pm 1.01$  vs.  $4.39 \pm 1.72$ ,  $t=3.161$ ,  $P=0.030$ ], while the value of CRP (mg/L) showed no significant difference ( $180.91 \pm 37.14$  vs.  $174.66 \pm 38.46$ ,  $t=0.572$ ,  $P=0.570$ ). 21-day mortality in treatment group was significantly lower than that in control group [20.8% (5/24) vs. 50.0% (12/24),  $\chi^2=4.463$ ,  $P=0.035$ ]. In moderate ARDS group, each of the above clinical parameters were improved in both groups expect for CRP at 48 hours after treatment, but the indexes showed no statistically significant difference between two groups (all  $P>0.05$ ). 21-day mortality rate in the treatment group was slightly lower than that in the control group which showed no statistically significant difference [16.7% (4/24) vs. 25.0% (6/24),  $\chi^2=0.505$ ,  $P=0.477$ ]. **Conclusion** The early use of NMBA treatment of patients with severe sepsis and severe ARDS cannot only improve the severity but also reduce 21-day mortality.

**[Key words]** Neuromuscular blocking agents; Severe sepsis; Acute respiratory distress syndrome

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是在多种原发病和诱因作用下发生的以炎症和肺毛细血管通透性增加导致非心源性肺水肿和顽固性低氧血症为特征的临床综合征,病死率较高<sup>[1]</sup>。严重脓毒症是由严重全身感染引起的炎症反应过度激活,且同时伴有广泛的内皮细胞受损、微血管通透性增加和微循环功能障碍<sup>[2-3]</sup>。据统计,严重脓毒症患者若合并 ARDS,病死率将显著增加<sup>[4-5]</sup>。近年来通过肺保护性机械通气、肺复张、体外膜肺氧合(ECMO)等技术的应用,严重 ARDS 的预后虽有所改善,但治疗效果依然有限<sup>[6-8]</sup>。寻找新的治疗方法以降低 ARDS 病死率仍是当务之急。神经肌肉阻断剂(NMBA)虽然常用于机械通气的 ARDS 患者,但长期以来对其利弊仍有争议。本研究旨在探讨早期应用 NMBA 治疗严重脓毒症合并 ARDS 患者的临床效果和机制,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料及分组:**采用前瞻性临床研究方法,选择 2012 年 7 月至 2013 年 9 月本院重症监护病房(ICU)收治的确诊为严重脓毒症合并 ARDS 患者 96 例,符合纳入标准:①转入 ICU 后行气管插管、机械通气;②治疗时间大于 48 h。严重脓毒症诊断标准按 2008 年国际严重脓毒症与感染性休克治疗指南<sup>[9]</sup>执行。其中男性 64 例,女性 32 例;年龄 24~86 岁,平均( $58.4 \pm 8.2$ )岁;原发病:肺部感染 36 例,血流感染 27 例,腹腔感染 26 例,皮肤或软组织感染 7 例。

根据 ARDS 柏林定义<sup>[10]</sup>,将入选的患者分为重度 ARDS 组(48 例)及中度 ARDS 组(48 例),各组再按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 24 例。

本研究符合本单位伦理委员会制定的各项伦理学标准,相关治疗前按规定签署患方知情同意书。

## 1.2 治疗方法

**1.2.1 常规治疗:**针对患者病因,按照国际严重脓毒症与感染性休克治疗指南指导意见给予适当液体复苏、血管活性药物、抗感染和感染病灶外科引流、必要时血液净化等综合性治疗措施。

**1.2.2 对照组:**在给予充分镇静、镇痛的基础上进行气管插管和机械通气。镇静、镇痛药物分别为咪达唑仑、舒芬太尼。通气模式为容量控制通气(VCV)、潮气量 4~8 mL/kg、气道平台压 $<30 \sim 35$  cmH<sub>2</sub>O (1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)、呼气末正压(PEEP)按最佳氧合 PEEP 方法设定<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 治疗组:**在上述治疗基础上,于机械通气开始时给予负荷剂量维库溴铵 0.1 mg/kg 后持续静脉微量泵注射  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,根据患者肝肾功能情况酌情调整其用量。维库溴铵维持应用 24~48 h。

**1.3 观察指标:**记录患者开始机械通气时以及治疗 48 h 后的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、中心静脉血氧饱和度( $ScvO_2$ ,自锁骨下静脉或颈内静脉导管采血)、动脉血乳酸(Lac)、C-反应蛋白(CRP)。计算各组患者 21 d 病死率。

**1.4 统计学方法:**应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 中度 ARDS 患者治疗前后各检测指标变化比较(表 1):**治疗组与对照组治疗前 APACHE II 评分、SOFA 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $ScvO_2$ 、Lac、CRP 比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),说明资料均衡,具有可比性。两组治疗后 APACHE II 评分、SOFA 评分、Lac 均明显下降 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $ScvO_2$  均明显升高 (均  $P<0.01$ ), CRP 变化不明显 (均  $P>0.05$ ); 两组间各指标比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。

**2.2 重度 ARDS 患者治疗前后各检测指标变化比较(表 2):**治疗组与对照组治疗前 APACHE II 评分、SOFA 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $ScvO_2$ 、Lac、CRP 比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),说明资料均衡,具有可比性。两组治疗后,除对照组 SOFA 评分无明显变

表 1 严重脓毒症合并中度 ARDS 患者治疗组与对照组间治疗前后各项指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数 (例)	APACHE II 评分(分)	SOFA (分)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	ScvO <sub>2</sub>	Lac (mmol/L)	CRP (mg/L)
对照组	治疗前	24	19.37 ± 4.14	14.00 ± 3.73	144.33 ± 24.09	0.592 ± 0.061	4.20 ± 1.83	149.45 ± 55.62
	治疗 48 h 后	24	15.37 ± 3.14	10.79 ± 3.72	191.79 ± 27.65	0.762 ± 0.056	2.07 ± 0.98	143.45 ± 37.52
治疗组	治疗前	24	18.20 ± 3.59	13.37 ± 4.00	140.95 ± 26.97	0.564 ± 0.038	4.12 ± 1.49	156.50 ± 48.74
	治疗 48 h 后	24	14.12 ± 2.00	10.87 ± 3.54	188.16 ± 29.73	0.742 ± 0.040	2.26 ± 0.62	147.54 ± 33.71
两组治疗前比较 t/P 值			1.041 / 0.303	0.559 / 0.579	0.085 / 0.933	1.850 / 0.071	0.172 / 0.864	0.466 / 0.643
对照组治疗前后比较 t/P 值			3.764 / 0.000	3.980 / 0.005	6.873 / 0.000	10.088 / 0.000	5.014 / 0.000	0.438 / 0.663
治疗组治疗前后比较 t/P 值			4.854 / 0.000	2.289 / 0.027	5.761 / 0.000	15.839 / 0.000	5.623 / 0.000	0.741 / 0.463
两组治疗后比较 t/P 值			1.641 / 0.109	0.079 / 0.937	0.437 / 0.664	1.395 / 0.170	0.819 / 0.417	0.397 / 0.694

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为氧合指数,ScvO<sub>2</sub> 为中心静脉血氧饱和度,Lac 为动脉血乳酸,CRP 为 C-反应蛋白;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 严重脓毒症合并重度 ARDS 患者治疗组与对照组间治疗前后各项指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数 (例)	APACHE II 评分(分)	SOFA (分)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	ScvO <sub>2</sub>	Lac (mmol/L)	CRP (mg/L)
治疗组	治疗前	24	24.08 ± 4.05	18.00 ± 2.73	77.68 ± 11.21	0.426 ± 0.044	9.01 ± 3.04	175.71 ± 83.77
	治疗 48 h 后	24	16.58 ± 2.41	12.04 ± 2.17	159.31 ± 22.57	0.673 ± 0.068	3.10 ± 1.01	180.91 ± 37.14
对照组	治疗前	24	23.20 ± 5.04	16.41 ± 3.21	80.61 ± 12.82	0.450 ± 0.066	7.71 ± 3.27	167.41 ± 64.58
	治疗 48 h 后	24	19.79 ± 3.52	14.75 ± 3.26	131.81 ± 34.93	0.572 ± 0.142	4.39 ± 1.72	174.66 ± 38.46
两组治疗前比较 t/P 值			0.662 / 0.511	0.421 / 0.290	0.843 / 0.403	1.444 / 0.156	1.429 / 0.160	0.384 / 0.703
对照组治疗前后比较 t/P 值			2.719 / 0.009	1.783 / 0.081	6.740 / 0.000	6.364 / 0.000	4.395 / 0.000	0.473 / 0.639
治疗组治疗前后比较 t/P 值			7.790 / 0.000	8.352 / 0.000	15.862 / 0.000	14.875 / 0.000	9.029 / 0.000	0.278 / 0.782
两组治疗后比较 t/P 值			3.679 / 0.010	3.385 / 0.010	3.239 / 0.020	3.137 / 0.030	3.161 / 0.030	0.572 / 0.570

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为氧合指数,ScvO<sub>2</sub> 为中心静脉血氧饱和度,Lac 为动脉血乳酸,CRP 为 C-反应蛋白;1 mmHg=0.133 kPa

化外, APACHE II 评分、Lac 均明显下降 (均  $P < 0.01$ ), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ScvO<sub>2</sub> 均明显升高 (均  $P < 0.01$ ), CRP 变化不明显 (均  $P > 0.05$ ); 治疗组 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ScvO<sub>2</sub>、Lac 改善均较对照组明显 (均  $P < 0.05$ )。

**2.3 不同程度 ARDS 患者 21 d 病死率比较 (表 3):** 在重度 ARDS 患者中, 治疗组 21 d 病死率明显低于对照组 ( $\chi^2 = 4.463, P = 0.035$ ); 而在中度 ARDS 患者中, 治疗组 21 d 病死率与对照组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.505, P = 0.477$ )。

表 3 严重脓毒症合并不同程度 ARDS 患者治疗组与对照组 21 d 病死率比较

组别	例数(例)	21 d 病死率[% (例)]	$\chi^2$ 值	P 值	
中度 ARDS	对照组	24	25.0 (6)	0.505	0.477
	治疗组	24	16.7 (4)		
重度 ARDS	对照组	24	50.0 (12)	4.463	0.035
	治疗组	24	20.8 (5)		

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征

### 3 讨论

维库溴铵为单季铵类固醇类中效非去极化肌松药, 通过与乙酰胆碱竞争位于横纹肌运动终板的烟碱样受体, 从而阻断神经末梢与横纹肌之间的传导,

达到肌松的目的<sup>[12]</sup>。据调查, ICU 中约 25% ~ 45% 的 ARDS 患者, 特别是严重 ARDS 患者被给予 NMBA (平均使用时间 12 d)<sup>[13]</sup>。2004 年 Gainnier 等<sup>[14]</sup>观察 56 例 ARDS 患者应用 NMBA 48 h, 结果显示患者氧合改善, 并可达到相同氧合终点所需的 PEEP 水平显著降低。但长期以来, 出于对 ICU 获得性肌无力发生风险增加的担忧<sup>[15]</sup>以及 ARDS 中使用 NMBA 实际获益的质疑, 许多学者对使用 NMBA 仍持保守态度。拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南 (2008) 明确建议, 对严重全身性感染和感染性休克患者尽可能避免使用 NMBA<sup>[16]</sup>。直到 2010 年, 包含 340 例早期严重 ARDS 患者的 ACURASYS 研究<sup>[17]</sup> 结果发现, 使用 NMBA 治疗组患者较对照组多项临床指标明显改善, 病死率明显下降, 故 NMBA 在 ARDS 治疗中的地位再次受到人们的重视。2012 年更新的拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南建议, 在严重 ARDS 患者早期可以考虑使用 NMBA<sup>[18]</sup>。近期, 一项荟萃分析 (Meta 分析) 提示, 早期应用 NMBA 治疗 ARDS 可以降低 28 d 病死率<sup>[19]</sup>。

ARDS 患者死亡的两大主要原因是严重的低氧血症和多器官功能衰竭。本研究中, 重度 ARDS 患者治疗组短期应用 NMBA 消除自主呼吸后, 多项临床

指标改善程度较对照组更大,且能明显降低 21 d 病死率;而在中度 ARDS 患者中应用 NMBA 却未能看到相应改变。根据上述多项临床观察指标分析,其中可能的机制包括以下几方面。

其一,消除自主呼吸减低跨肺压:有关 ARDS 患者是否应当保留自主呼吸的研究众多,前些年观点是尽可能保留自主呼吸,有助于减少膈肌萎缩,改善重力依赖区域的通气分布,这些研究中多为顺应性无显著降低的轻、中度肺损伤,自主呼吸有助于肺复张,而 NMBA 对此有害<sup>[20]</sup>。但近期有动物实验表明,当肺损伤较轻且可以维持较低的平台压时,保留自主呼吸有助于肺复张,但机械通气保留自主呼吸时,胸腔内负压可以增加跨肺压,两者呈正相关,因而重度 ARDS 情况下可能因代谢性酸中毒、高碳酸血症、潮气量降低以及肺顺应性下降等多因素致使自主呼吸力量明显增强,极强的自主呼吸导致跨肺压显著升高并加重实验动物肺损伤<sup>[21]</sup>。故推测在重度 ARDS 患者中应用 NMBA,从理论上有可能通过控制过高的跨肺压减轻肺损伤。

其二,改善氧合:严重 ARDS 患者应用 NMBA 治疗后  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  较对照组显著上升,可能机制包括:肌肉松弛后,肺内气体分布更加均质化,使重力依赖区塌陷的肺泡得以复张,进而改善通气的分布;使用 NMBA 后胸壁顺应性改善,胸腔压力降低,有助于改善肺通气/血流比例(胸腔内压力越高,血流则更多向肺重力依赖区聚集,而该部位多为病变最严重的低通气区域)。上述机制的共同作用对于减轻 ARDS 的严重低氧血症和多器官功能障碍乃至降低病死率均有积极意义。

其三,减少氧耗:生理状态下呼吸肌氧耗占全身总耗氧量的 1%~3%,而重度 ARDS 时肺水肿、缺氧、酸中毒等多种因素可致呼吸显著增快,其呼吸肌氧耗占总耗氧量可增加至 24%<sup>[22]</sup>,呼吸系统以外器官氧供不足进一步加重。本研究中神经肌肉阻滞呼吸肌及其他骨骼肌完全松弛,氧摄取全面下降,从而大幅度减少氧耗,有助于迅速改善 ARDS 患者的氧供/氧耗平衡。与对照组相比,治疗组  $\text{ScvO}_2$  以及  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  上升、Lac 下降更显著。同时由于组织缺氧迅速改善,更有利于维护各重要器官功能,防止出现多器官功能障碍,故而治疗 48 h 后 APACHE II 和 SOFA 评分下降更为明显。相比重度 ARDS 患者,中度 ARDS 患者镇静、镇痛后呼吸窘迫程度相对较轻,保留自主呼吸时呼吸相关肌群氧耗占总耗氧量增加并不明显,因而该类患者应用 NMBA 无明显获益。

故减少氧耗可能是 NMBA 改善严重 ARDS 患者预后的重要原因之一。

其四,减轻人机对抗:重度 ARDS 患者机械通气中常见人机对抗<sup>[23]</sup>。但本研究中,两组患者应用肌松药前均已被深度镇静、镇痛,均不存在严重人机对抗,此时改善人机协调性可能并非是改善患者预后的主要原因。

其五,缓解肺部和全身炎症反应:在本研究中,中度或重度 ARDS 患者无论是否使用 NMBA,均未能显示 CRP 有明显的下降趋势,重度 ARDS 患者反而进一步升高。ARDS 存在肺部的严重炎症,且强烈全身炎症反应也是 ARDS 患者多器官功能衰竭或死亡的重要病理生理机制。虽然有研究显示,严重 ARDS 使用 NMBA 48 h 后,肺泡灌洗液和血清中促炎细胞因子水平显著下降<sup>[24]</sup>。但是多年来针对严重脓毒症和 ARDS 的抗炎治疗,应用了非常强效的抗炎药物(如大剂量糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子  $-\alpha$  等炎症介质的单克隆抗体),均未见理想效果<sup>[25-26]</sup>,故肌松药的直接、间接抗炎效应尚不能解释重症 ARDS 患者病死率的变化。

本研究得出的结果支持将 NMBA 早期应用于严重 ARDS 患者,因此我们认为,目前在临床中,按柏林定义为重度 ARDS 的患者可以考虑早期短时间 NMBA 治疗,特别是对于全身氧供/氧消耗严重失衡患者;或存在发生气压伤高风险的患者,如肺顺应性极差、采用镇静、镇痛及优化机械通气参数平台压仍然极高、妨碍实施保护性肺通气策略的患者等。但应用 NMBA 治疗 ARDS 还有许多问题有待回答,如:① 肌松药治疗早期,严重 ARDS 的确切机制还有哪些?② 在本研究中初步看到,ARDS 越严重越有可能从 NMBA 治疗获益,但我们需以何种标准更准确地区分“重度”和“非重度”ARDS 患者?③ NMBA 早期使用的最佳疗程有多长?④ ARDS 晚期应用 NMBA 效果如何等等。上述这些问题还需要更多更大样本资料临床研究以进一步加以明确。

#### 参考文献

- [1] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.
- [2] 梁英健, 张晓娟, 李鑫, 等. 脓毒症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子  $-\alpha$  改变的临床意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 104-106.
- [3] 章志丹, 马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 125-128.
- [4] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review [J]. Lancet, 2007, 369(9572): 1553-1564.

- [5] Sheu CC, Gong MN, Zhai R, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS [J]. Chest, 2010, 138(3):559-567.
- [6] McIntyre RC Jr, Pulido EJ, Bensard DD, et al. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2000, 28(9):3314-3331.
- [7] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 374 (9698):1351-1363.
- [8] 刘大为. 机械通气与急性呼吸窘迫综合征[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(3):129-130.
- [9] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1):296-327.
- [10] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307(23):2526-2533.
- [11] Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Curr Opin Crit Care, 2005, 11(1):69-76.
- [12] 周守静, 俞莹芳, 陈惠君. 罗库溴铵与维库溴铵、阿曲库铵联合应用的临床观察 [J]. 上海医科大学学报, 2000, 27(6):495-496, 498.
- [13] Forel JM, Roch A, Papazian L. Paralytics in critical care: not always the bad guy [J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15(1):59-66.
- [14] Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2004, 32(1):113-119.
- [15] 秦英智. 关注重症监护病房获得性肌无力[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(4):193-194.
- [16] 姚咏明, 黄立锋, 林洪远. 《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(3):135-138.
- [17] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2010, 363(12):1107-1116.
- [18] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8):501-505.
- [19] 王爱田, 高景利, 李晓岚, 等. 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 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(3):149-153.
- [20] Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness [J]. Respir Care, 2011, 56(2):181-189.
- [21] Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):536-545.
- [22] Hubmayr RD, Abel MD, Rehder K. Physiologic approach to mechanical ventilation [J]. Crit Care Med, 1990, 18(1):103-113.
- [23] 陈俭, 苏群, 方强. 急性呼吸窘迫综合征压控通气的呼气对抗现象 [J]. 中国急救医学, 2003, 23(3):184-185.
- [24] Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2006, 34(11):2749-2757.
- [25] 俞森洋. 糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征治疗中的作用和评价 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(6):321-322.
- [26] 郭剑颖. 脓毒症的免疫调理治疗 [J]. 中国急救医学, 2012, 32(6):546-549.

(收稿日期:2013-10-14)

(本文编辑:李银平)

## ·学术活动预告·

### 2014 年同济机械通气论坛暨重症呼吸治疗高级培训班 及体外心肺支持技术 ECMO 培训班通知

由同济大学医学院主办, 同济大学附属第十人民医院、肺科医院、东方医院和同济医院共同承办的 2014 年同济机械通气论坛暨重症呼吸治疗高级培训班及体外心肺支持技术 ECMO 培训班〔项目负责人: 张翔宇, 编号:2014-03-02-051(国)和 2014-04-11-069(国)〕, 将于 2014 年 6 月 5 日至 9 日在上海市第十人民医院举行。论坛组委会邀请了来自美国和国内著名专家做专题讲座, 将再次围绕“机械通气”和“体外心肺支持技术”这两个传统而有挑战性的话题展开专题报告和探讨, 同时也为增进本专业同道在国内与国际的沟通与协作。本学习班获国际呼吸治疗学会 IERS 认证。

- 1 会议时间: 2014 年 6 月 5 日至 9 日。6 月 5 日 09:00~21:00, 6 月 6 日 07:30~11:30 报到, 6 月 6 日至 8 日主题报告, 6 月 9 日上午 ECMO 动物模拟操作演示, 6 月 9 日下午撤离。
- 2 会议形式: 主题报告、专题互动专家讨论、动物模拟操作演示等。
- 3 会议地点: 上海市第十人民医院 1 号楼 15 楼会议室(上海市延长中路 301 号)。
- 4 会务费: ① 参加一个学习班: 800 元/人, 含餐饮、资料费(含讲义、急救手册、机械通气手册等)、纪念礼品、午餐、茶歇、全体晚宴、模拟操作演示、IERS 认证证书、国家继续教育 I 类学分等; ② 同时参加两个学习班: 1400 元/人; ③ 研究生凭学生证享半价优惠。
- 5 交通费及住宿费自理: 推荐住宿: 格林豪泰(延长中路店, 上海市延长中路 300 号)标间: 每晚 200 元左右(可提前自行网上预订), 如需会务组代订, 请于 6 月 1 日前致电组委会联系人。
- 6 授予学分: 全国继续教育 I 类学分: 10 分, IERS Level I 证书。
- 7 联系人: 景欣 15618986687, 王启星 18917683119; Email: tj\_jxtq@163.com。通信地址: 上海市延长中路 301 号 上海市第十人民医院 1 号楼 7 楼 ICU, 邮编: 200072。
- 8 报名途径: ① 网上提前报名, 现场收取会务费, 登陆: www.oarsis.org(鼓励网上报名, 以便于更好地安排与会者的接待, 详情请登录 www.oarsis.org 查看); ② 现场报名, 现场收取会务费。