

急性呼吸窘迫综合征发生及预后危险因素的多中心前瞻性队列研究

葛庆岗 姚智渊 王铁华 刘壮 李昂 王书鹏 李刚 边伟帅
陈炜 易亮 杨志旭 陶立元 朱曦

【摘要】 目的 探讨重症监护病房 (ICU) 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的发生及 28 d 死亡的危险因素。**方法** 采用多中心前瞻性队列研究方法, 入选 2009 年 7 月至 2014 年 3 月在北京地区 5 家三级甲等医院 ICU 住院的脓毒症、感染性休克、创伤、肺炎、误吸、大量输血、菌血症、肺挫伤患者。各中心研究人员按照统一的病例报告表格记录患者 24 h 内人口学、既往史、全身状况、原发病、病情严重程度等。根据入 ICU 当日诊断为 ARDS 组和重症对照组。采用单因素分析、多因素 logistic 回归、多因素 COX 回归方法分析 ARDS 发生及预后的危险因素, 应用 Kaplan-Meier 方法绘制两组患者 28 d 生存曲线。**结果** 入选 343 例患者中, ARDS 组 163 例中失访 2 例, 死亡 49 例; 重症对照组 180 例中失访 1 例, 死亡 34 例; ARDS 组 28 d 病死率明显高于重症对照组 [30.43% (49/161) 比 18.99% (34/179), $\chi^2=6.013$, $P=0.014$]。多因素 logistic 回归分析显示: 误吸 [优势比 (OR) = 6.390, 95% 可信区间 (95%CI) = 2.046 ~ 19.953, $P=0.001$]、有酗酒史 (OR = 4.854, 95%CI = 1.730 ~ 13.617, $P=0.003$)、脓毒症 (OR = 2.859, 95%CI = 1.507 ~ 5.425, $P=0.001$)、肺炎 (OR = 2.822, 95%CI = 1.640 ~ 4.855, $P<0.001$)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 (OR = 1.050, 95%CI = 1.007 ~ 1.094, $P=0.022$) 能够增加 ARDS 发生的风险; 重症患者一旦呼吸频率 > 30 次/min (OR = 3.305, 95%CI = 1.910 ~ 5.721, $P<0.001$)、心率 > 100 次/min (OR = 2.101, 95%CI = 1.048 ~ 4.213, $P=0.037$) 高度提示 ARDS 的发生; ARDS 患者血肌酐 > 176.8 $\mu\text{mol/L}$ 的比例较重症患者低 (OR = 0.387, 95%CI = 0.205 ~ 0.733, $P=0.004$)。多因素 COX 回归分析显示: 高龄和感染性休克能够增加 ARDS 患者 28 d 死亡的风险 [年龄: 相对危险度 (HR) = 1.040, 95%CI = 1.018 ~ 1.064, $P<0.001$; 感染性休克: HR = 3.209, 95%CI = 1.676 ~ 6.146, $P<0.001$]。Kaplan-Meier 生存曲线显示: ARDS 组生存者明显少于重症患者 ($\chi^2=7.032$, $P=0.008$)。**结论** 在重症患者中, 误吸、有酗酒史、脓毒症、肺炎、APACHE II 评分升高是 ARDS 发生的危险因素, 呼吸频率 > 30 次/min、心率 > 100 次/min 对 ARDS 发生有提示作用; 高龄和感染性休克是 ARDS 患者 28 d 死亡危险因素。

【关键词】 重症监护病房; 急性呼吸窘迫综合征; 发生危险因素; 预后危险因素; 病死率

Risk factors of the occurrence and death of acute respiratory distress syndrome : a prospective multicenter cohort study Ge Qinggang*, Yao Zhiyuan, Wang Tiehua, Liu Zhuang, Li Ang, Wang Shupeng, Li Gang, Bian Weishuai, Chen Wei, Yi Liang, Yang Zhixu, Tao Liyuan, Zhu Xi. *Department of Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhu Xi, Email: xizhucm@163.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of the occurrence and 28-day death of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in intensive care unit (ICU). **Methods** A prospective multicenter cohort study was conducted. The patients from five ICUs of grade A tertiary hospitals in Beijing from July 2009 to March 2014, including sepsis, septic shock, trauma, pneumonia, aspiration, massive blood transfusion, bacteremia and pulmonary contusion, were enrolled. Researchers in each center reported the records with uniform tables, which included demographic, systemic conditions, the primary disease, and the severity within 24 hours, past history and so on. According to the admission diagnosis in ICU, these patients were divided into ARDS group and other severe disease control group. The risk factors of occurrence and prognosis of ARDS were analyzed by univariate analysis, multivariate logistic regression and multivariate COX regression analysis. Kaplan-Meier method was applied to draw the 28-day

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.002

基金项目: 国家自然科学基金 (81372043); 首都医学发展科研基金项目 (2009-1014)

作者单位: 100191 北京大学第三医院危重医学科 (葛庆岗、姚智渊、王铁华、朱曦), 临床流行病学研究中心 (陶立元); 100050 北京友谊医院 (刘壮、李昂); 100029 北京, 中日友好医院 (王书鹏、李刚); 100038 北京世纪坛医院 (边伟帅、陈炜); 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院 (易亮、杨志旭)

通信作者: 朱曦, Email: xizhucm@163.com

survival curves of the two groups. **Results** There were 343 critical patients included in this prospective multicenter cohort study, of which 163 patients who developed ARDS were considered as ARDS group (2 case lost to follow-up, and 49 died) and 180 patients who did not developed ARDS regarded as severe control group (1 case lost to follow-up, and 34 died). The 28-day mortality of ARDS group was significantly higher than that of severe control group [30.43% (49/161) vs. 18.99% (34/179), $\chi^2 = 6.013$, $P = 0.014$]. Multivariate logistic analysis showed that aspiration [odds ratio (OR) = 6.390, 95% confidence interval (95%CI) = 2.046–19.953, $P = 0.001$], history of alcohol (OR = 4.854, 95%CI = 1.730–13.617, $P = 0.003$), sepsis (OR = 2.859, 95%CI = 1.507–5.425, $P = 0.001$), pneumonia (OR = 2.822, 95%CI = 1.640–4.855, $P < 0.001$), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score (OR = 1.050, 95%CI = 1.007–1.094, $P = 0.022$) were significantly associated with increased risk of ARDS occurrence. When respiratory rate > 30 beats/min (OR = 3.305, 95%CI = 1.910–5.721, $P < 0.001$), heart rate > 100 beats/min (OR = 2.101, 95%CI = 1.048–4.213, $P = 0.037$) happened in critically ill patients, it highly suggested ARDS would happen. The proportion of the patients whose serum creatinine $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ in ARDS group was lower than that in control group (OR = 0.387, 95%CI = 0.205–0.733, $P = 0.004$). Multivariate COX regression analysis showed that old age and septic shock were significantly associated with the increased risk of in 28-day death of ARDS [advanced age: hazard ratio (HR) = 1.040, 95%CI = 1.018–1.064, $P < 0.001$; septic shock: HR = 3.209, 95%CI = 1.676–6.146, $P < 0.001$]. Kaplan-Meier showed that the survival patients in ARDS group was significantly lower than those in severe control group ($\chi^2 = 7.032$, $P = 0.008$). **Conclusions** Among critical ill patients, aspiration, history of alcohol, sepsis, pneumonia, increased APACHE II score were the risk factors of ARDS development. Respiratory rate > 30 beats/min and heart rate > 100 beats/min could predict the occurrence of ARDS in critical patients. Old age and septic shock were the risk factors of 28-day death of ARDS.

【Key words】 Intensive care unit; Acute respiratory distress syndrome; Risk factor of the development; Prognostic risk factor; Mortality

目前急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 仍然是重症监护病房 (ICU) 中最常见且病死率较高的危重疾病之一^[1-5]。因触发 ARDS 及影响其病程发展的因素极为复杂多样^[2-6],且在临床上各种危重症患者均存在发生 ARDS 的潜在风险,因此,研究 ARDS 发生及预后的危险因素,对于防止 ARDS 的发生,降低其发生率及病死率有着积极的意义。在 ARDS 危险因素的研究中,由于研究方法、研究地域、研究人群、分析统计方法、研究指标及研究结果各不相同,因此,ARDS 的相关危险因素仍有待于大量临床研究加以评价。鉴于此,我们进行了前瞻性多中心临床研究,以分析影响 ARDS 发生及 28 d 死亡的危险因素,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究设计及研究对象 入选和排除标准:采用多中心前瞻性队列研究方法,纳入北京大学第三医院、北京友谊医院、北京中日友好医院、北京世纪坛医院、北京西苑医院共 5 家三级甲等医院 ICU 从 2009 年 7 月至 2014 年 3 月收治的患者,并按患者入 ICU 后当日是否诊断为 ARDS 分为 ARDS 组和重症对照组。

1.1.1 入选标准: 存在以下任意一种或多种疾病的住院患者即可入选,包括脓毒症、感染性休克、创伤、肺炎、误吸、大量输血 (入 ICU 前 24 h 内输入浓缩

红细胞 $> 8 \text{ U}$)、菌血症、肺挫伤。

1.1.2 排除标准: 年龄 < 18 岁、应用激素或免疫抑制剂、器官移植、慢性肺部疾病、血液系统疾病、慢性肝病、病理产科、免疫系统疾病。

1.1.3 剔除标准: 失访或中途放弃治疗者。

本研究符合医学伦理学标准,通过了北京大学第三医院及其他参研单位医学伦理委员会的审核 (批准号: IRB00006761-2011063)。

1.2 数据收集: 每个参研中心都指定 1 名主管人员负责患者的筛选和指标记录,并核查数据,北京大学第三医院负责对每个参研中心主管人员进行系统培训。各中心研究人员在统一的病例报告表格 (CRF) 中记录患者入 ICU 24 h 内的相关信息资料。专人负责收集、整理各中心的 CRF,并对 CRF 中内容查漏补缺,同时和数据公司协作录入数据建立数据库,最后对数据进行分析并得出结论。

CRF 内容包括:① 人口学基线情况:性别、年龄、吸烟史、酗酒史;② 既往史:糖尿病、血液透析 (血透) 或腹膜透析 (腹透)、肿瘤等;③ 全身状况基线情况:收缩压、心率、呼吸频率、血肌酐、血胆红素、血小板、白蛋白、动脉血 pH 值;④ 原发病情况:菌血症、脓毒症、感染性休克、肺炎、创伤、大量输血、误吸、肺挫伤;⑤ 病情严重程度评分:急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分^[7]。

1.3 诊断标准: ARDS 的诊断标准参考 1994 年欧美联席会议 (AECC) 关于急性肺损伤 (ALI) /ARDS 诊断标准^[8]; 脓毒症及感染性休克的诊断参考 2001 年美国胸科医师协会 / 危重病医学会 (ACCP/SCCM) 联席会议委员会的意见^[9]。

1.4 统计学方法: 由北京京通路信息技术有限公司用 epidata 3.1 软件对数据进行双录入管理及数据质量控制, 最后结果用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验或单因素方差分析; 不符合正态分布的计量资料则以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用非参数检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。采用非条件 logistic 回归 (后退法, 似然比检验) 分析 ARDS 的危险因素。采用 COX 回归 (后退法, 似然比检验) 分析 28 d 死亡的危险因素。应用 Kaplan-Meier 方法绘制两组 28 d 生存曲线, 并用 Log-rank 检验进行比较。所有检验均采用双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况 (表 1): 2009 年 7 月至 2014 年 3 月, 5 个 ICU 共入选 343 例患者, 其中 ARDS 组 163 例 (占 47.5%), 重症对照组 180 例 (占 52.5%)。对所有患者进行 28 d 预后随访显示, ARDS 组 163 例中失访 2 例, 死亡 49 例, 存活 112 例; 重症对照组 180 例中失访 1 例, 死亡 34 例, 存活 145 例。

2.2 ARDS 发生危险因素分析 (表 1): ARDS 组有酗酒史、心率 > 100 次/min、呼吸频率 > 30 次/min、脓毒症、肺炎和误吸的患者比例及 APACHE II 评分明显高于重症对照组; 血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ 、感染性休克和大量输血的患者比例明显低于重症对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

对单因素分析中筛选出组间有差异的因素, 采用 logistic 回归方法进一步校正和分析显示 (表 2): 误吸、有酗酒史、脓毒症、肺炎、APACHE II 评分是 ARDS 发生的危险因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 重症患者呼吸频率 > 30 次/min、心率 > 100 次/min 对 ARDS 的发生有提示作用 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 而 ARDS 患者血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ 的比例较重症患者低 ($P < 0.05$)。

表 2 ARDS 相关危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_{β}	OR 值	95%CI	P 值
误吸	1.855	0.581	6.390	2.046 ~ 19.953	0.001
有酗酒史	1.580	0.526	4.854	1.730 ~ 13.617	0.003
脓毒症	1.051	0.327	2.859	1.507 ~ 5.425	0.001
肺炎	1.037	0.277	2.822	1.640 ~ 4.855	< 0.001
APACHE II 评分	0.049	0.021	1.050	1.007 ~ 1.094	0.022
血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$	-0.949	0.325	0.387	0.205 ~ 0.733	0.004
呼吸频率 > 30 次/min	1.196	0.280	3.305	1.910 ~ 5.721	< 0.001
心率 > 100 次/min	0.742	0.355	2.101	1.048 ~ 4.213	0.037

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, OR 值为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

表 1 ARDS 组与重症对照组患者人口学、既往史、全身状况、病情严重程度评分和原发病比较

组别	例数 (例)	性别〔例(%)〕		年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	吸烟史 〔例(%)〕	酗酒史 〔例(%)〕	糖尿病史 〔例(%)〕	血液透析或腹膜 透析史〔例(%)〕	肿瘤病史 〔例(%)〕	
		男性	女性							
ARDS 组	163	106 (65.0)	57 (35.0)	69 (52, 80)	47 (28.8)	24 (14.7)	33 (20.2)	2 (1.2)	8 (4.9)	
重症对照组	180	121 (67.2)	59 (32.8)	71 (54, 79)	66 (36.7)	8 (4.4)	39 (21.7)	2 (1.1)	7 (3.9)	
χ^2/Z 值		0.377		0.496	2.383	10.690	0.107	0.010	0.214	
P 值		0.668		0.967	0.123	0.001	0.747	0.920	0.644	
组别	例数 (例)	收缩压< 90 mmHg 〔例(%)〕	心率> 100 次/min 〔例(%)〕	呼吸频率> 30 次/min 〔例(%)〕	血肌酐> 176.8 $\mu\text{mol/L}$ 〔例(%)〕	血胆红素> 20 mg/L 〔例(%)〕	血小板 $\leq$ 80 $\times 10^9/\text{L}$ 〔例(%)〕	白蛋白< 25 g/L 〔例(%)〕	动脉血 pH 值< 7.35 〔例(%)〕	
ARDS 组	163	37 (22.7)	143 (87.7)	84 (51.5)	30 (18.4)	27 (15.6)	31 (19.0)	38 (23.3)	42 (25.8)	
重症对照组	180	48 (26.7)	135 (75.0)	41 (22.8)	53 (29.4)	40 (22.2)	50 (27.8)	56 (31.1)	53 (29.4)	
χ^2 值		0.722	9.031	30.545	5.680	1.749	3.641	2.617	0.583	
P 值		0.395	0.003	< 0.001	0.017	0.187	0.056	0.106	0.447	
组别	例数 (例)	APACHE II 评分 〔分, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	原发病〔例(%)〕							
			肺炎	误吸	肺挫伤	菌血症	脓毒症	感染性休克	创伤	大量输血
ARDS 组	163	21 (16, 26)	104 (63.8)	14 (8.6)	5 (3.1)	7 (4.3)	139 (85.3)	45 (27.6)	2 (1.2)	7 (4.3)
重症对照组	180	16 (13, 21)	65 (36.1)	5 (2.8)	2 (1.1)	5 (2.8)	113 (62.8)	70 (38.9)	5 (2.8)	23 (12.8)
Z/χ^2 值		0.589	26.242	5.526	1.640	0.583	22.218	4.881	1.034	7.714
P 值		< 0.001	< 0.001	0.019	0.201	0.445	< 0.001	0.027	0.310	0.005

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 1 mmHg = 0.133 kPa

2.3 28 d 死亡危险因素分析:通过对人口学、既往史、全身状况、原发病、APACHE II 评分的单因素分析发现(表 3~4):在 ARDS 患者中,死亡组和生存组之间年龄、有酗酒史、血胆红素 $>20\text{ mg/L}$ 、血小板 $\leq 80\times 10^9/\text{L}$ 、感染性休克患者比例差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。在重症患者中,死亡组和生存组患者间血肌酐 $>176.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、血小板 $\leq 80\times 10^9/\text{L}$ 、脓毒症患者比例及 APACHE II 评

分差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

通过对所有单因素分析筛选出来有差异的危险因素,采用 COX 回归方法进一步校正和分析显示(表 5):ARDS 患者 28 d 死亡的危险因素为年龄和感染性休克(均 $P<0.01$);重症患者 28 d 死亡的危险因素为 APACHE II 评分和脓毒症($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。

2.4 患者的 28 d 生存及死亡情况(图 1):ARDS 组

表 3 不同预后 ARDS 患者人口学、既往史、全身状况、病情严重程度评分和原发病比较

组别	例数 (例)	性别[例(%)]		年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	吸烟史 [例(%)]	酗酒史 [例(%)]	糖尿病史 [例(%)]	血液透析或腹膜 透析史[例(%)]	肿瘤病史 [例(%)]
		男性	女性						
死亡组	49	29 (59.2)	20 (40.8)	78 (70.85)	11 (22.4)	4 (8.2)	10 (20.4)	1 (2.0)	5 (10.2)
存活组	112	75 (67.0)	37 (33.0)	62 (46.75)	34 (30.4)	20 (17.9)	22 (19.6)	1 (0.9)	3 (2.7)
χ^2/Z 值		0.904		2.139	1.062	3.681	0.104	0.011	2.652
P 值		0.342		<0.001	0.304	0.047	0.911	0.918	0.104

组别	例数 (例)	收缩压 $<90\text{ mmHg}$	心率 $>100\text{ 次/min}$	呼吸频率 $>30\text{ 次/min}$	血肌酐 $>176.8\text{ }\mu\text{mol/L}$	血胆红素 $>20\text{ mg/L}$	血小板 $\leq 80\times 10^9/\text{L}$	白蛋白 $<25\text{ g/L}$	动脉血 pH 值 <7.35
		[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]
死亡组	49	14 (28.6)	44 (89.8)	23 (46.9)	11 (22.4)	14 (28.6)	16 (32.7)	14 (28.6)	13 (26.5)
存活组	112	21 (18.8)	96 (85.7)	60 (53.6)	18 (16.1)	12 (10.7)	15 (13.4)	22 (19.6)	28 (25.0)
χ^2 值		1.938	0.504	0.602	0.184	8.030	8.135	1.571	0.044
P 值		0.164	0.479	0.438	0.670	0.005	0.004	0.211	0.837

组别	例数 (例)	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	原发病[例(%)]						
			菌血症	脓毒症	感染性休克	肺炎	创伤	大量输血	误吸
死亡组	49	21 (17.25)	1 (2.0)	41 (83.7)	25 (51.0)	28 (57.1)	0 (0)	3 (6.1)	4 (8.2)
存活组	112	21 (16.26)	6 (5.4)	97 (86.6)	19 (17.0)	75 (67.0)	1 (0.9)	4 (3.6)	10 (8.9)
Z/χ^2 值		0.561	0.283	0.247	19.912	1.433		0.105	0.031
P 值		0.912	0.596	0.625	<0.001	0.232	1.000	0.756	0.874

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; $1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$; 空白代表无此项

表 4 不同预后重症患者人口学、既往史、全身状况、病情严重程度评分和原发病比较

组别	例数 (例)	性别[例(%)]		年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	吸烟史 [例(%)]	酗酒史 [例(%)]	糖尿病史 [例(%)]	血液透析或腹膜 透析史[例(%)]	肿瘤病史 [例(%)]
		男性	女性						
死亡组	34	26 (76.5)	8 (23.5)	73 (65.83)	11 (32.4)	1 (2.9)	6 (17.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
存活组	145	94 (64.8)	51 (35.2)	71 (53.79)	55 (37.9)	7 (4.8)	33 (22.8)	1 (0.7)	6 (4.1)
χ^2/Z 值		1.692		1.004	0.374	0.001	0.426	0.102	0.033
P 值		0.194		0.266	0.544	0.986	0.516	0.745	0.867

组别	例数 (例)	收缩压 $<90\text{ mmHg}$	心率 $>100\text{ 次/min}$	呼吸频率 $>30\text{ 次/min}$	血肌酐 $>176.8\text{ }\mu\text{mol/L}$	血胆红素 $>20\text{ mg/L}$	血小板 $\leq 80\times 10^9/\text{L}$	白蛋白 $<25\text{ g/L}$	动脉血 pH 值 <7.35
		[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]
死亡组	34	12 (35.3)	29 (85.3)	10 (29.4)	17 (50.0)	10 (29.4)	14 (41.2)	8 (23.5)	11 (32.4)
存活组	145	36 (24.8)	104 (71.7)	30 (20.7)	36 (24.8)	30 (20.7)	35 (24.1)	47 (32.4)	42 (29.0)
χ^2 值		1.546	2.662	1.215	8.374	1.210	4.029	1.020	0.150
P 值		0.215	0.103	0.272	0.004	0.272	0.045	0.312	0.697

组别	例数 (例)	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	原发病[例(%)]						
			菌血症	脓毒症	感染性休克	肺炎	创伤	大量输血	误吸
死亡组	34	20 (15.26)	1 (2.9)	29 (85.3)	18 (52.9)	14 (41.2)	0 (0)	2 (5.9)	0 (0)
存活组	145	16 (12.19)	4 (2.8)	82 (56.6)	52 (35.9)	51 (35.2)	5 (3.4)	21 (14.5)	5 (3.4)
Z/χ^2 值		1.401	0.005	9.662	3.374	0.438		1.823	
P 值		0.039	1.000	0.002	0.066	0.512	0.585	0.177	0.585

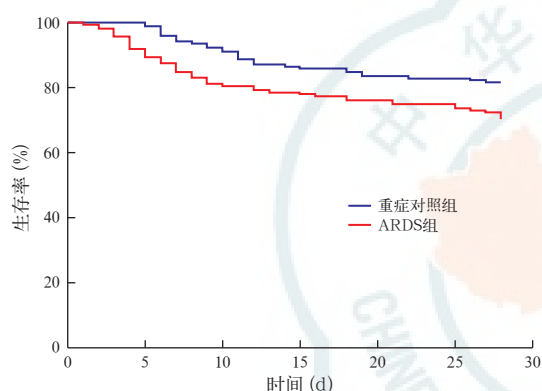
注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 空白代表无此项; $1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$; 空白代表无此项

表 5 28 d 死亡危险因素的多因素 COX 回归分析

疾病	因素	β 值	s_x	HR 值	95%CI	P 值
ARDS 患者	年龄	0.040	0.011	1.040	1.018 ~ 1.064	< 0.001
	感染性休克	1.166	0.331	3.209	1.676 ~ 6.146	< 0.001
重症患者	APACHE II 评分	0.064	0.022	1.066	1.021 ~ 1.113	0.004
	脓毒症	1.303	0.537	3.680	1.284 ~ 10.550	0.015

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, HR 值为相对危险度, 95%CI 为 95% 可信区间

28 d 病死率明显高于重症对照组[30.43% (49/161) 比 18.99% (34/179), $\chi^2=6.013$, $P=0.014$]。Log-rank 检验结果显示, ARDS 组生存者明显少于重症对照组 ($\chi^2=7.032$, $P=0.008$)。



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征

图 1 ARDS 组和重症对照组患者 28 d 生存曲线

3 讨论

自 1967 年 Ashbaugh 等^[10]首先报道 ARDS 以来,进行了大量的从基础、临床到预后分析的研究,但其病死率仍较高^[2-3]。因触发 ARDS 以及影响病程发展的因素极其复杂多样,导致既往有关 ARDS 发生及预后相关危险因素研究中的研究方法、研究地域、研究人群、统计方法、研究指标及研究结果各不相同。本研究在设计上选择了一些临床上认为与 ARDS 发生和预后相关的重要因素作为此次大型前瞻性队列研究的基线情况和危险因素,这与国内某些研究中所采用的研究指标相一致^[11-12]。

3.1 ARDS 发生的危险因素分析:本研究多因素 logistic 回归分析显示, ARDS 发生的危险因素按危险性由高到低依次为误吸、有酗酒史、脓毒症、肺炎、APACHE II 评分。

3.1.1 误吸:多项研究表明,误吸是住院患者发生 ARDS 的危险因素^[13-14],与本研究结论一致,但 ARDS 患者中误吸仅占 8.6%,远低于其他研究。我们分析可能原因为:① 研究样本量不同;② 其他研

究为误吸患者与 ARDS 高危患者的比值,本研究为误吸患者与 ARDS 患者的比值,涵义不同。

3.1.2 酗酒史:有酗酒史为本组患者发生 ARDS 的危险因素,对其中 252 例脓毒症患者进行分析显示, 24 例有酗酒史的患者中 87.5% 发生 ARDS, 228 例无酗酒史患者中

51.8% 发生 ARDS ($P=0.001$),提示脓毒症患者中有酗酒史患者比无酗酒史患者 ARDS 发生率高。另外对 115 例感染性休克患者进行分析显示, 6 例有酗酒史的患者均发生了 ARDS, 107 例无酗酒史的患者 ARDS 发生率为 35.5% ($P=0.006$),这也提示感染性休克患者中有酗酒史者比无酗酒史者 ARDS 发生率高。可见,酗酒不仅在全体人群中为 ARDS 发生的危险因素,在脓毒症、感染性休克患者中也是发生 ARDS 的危险因素,这与既往研究结果一致^[15-16]。这些研究结果的可能解释是:酗酒降低了肺泡上皮覆盖液体中谷胱甘肽的浓度,从而引起肺部的氧化损伤;另一方面,慢性酗酒可增加白细胞对肺泡内皮细胞的黏附,从而增加 ARDS 的发生率^[17]。

3.1.3 脓毒症和肺炎:多项研究显示,脓毒症和肺炎是发生 ARDS 的常见危险因素, ARDS 中脓毒症占 22.1% ~ 44.0%^[14,18-19],肺炎占 16.2% ~ 43.3%^[14,18]。而本研究中脓毒症患者占 ARDS 原发病的 85.3%,肺炎占 63.8%,均明显高于文献报道,可能原因为本研究中收治的脓毒症患者比例高。Iscimen 等^[20]对 ARDS 发生与脓毒症的关系进行了一项观察性队列研究,结果显示,脓毒症未合并急性肺损伤 (ALI) 的患者中有 44% 发生了 ALI,多变量分析显示,延迟治疗感染及休克与 ALI/ARDS 的发生相关。不难看出,在 ICU 中,无论任何危险因素导致重症患者发生脓毒症时,应高度警惕 ARDS 的发生。

3.1.4 呼吸频率和心率:本研究中多因素 logistic 回归分析结果显示,呼吸频率 > 30 次/min 对 ARDS 的发生有提示作用,与既往的研究结果一致^[12,20-21]。此外,重症患者心率增快对 ARDS 的发生也有提示意义,虽然目前尚无相关文献报道心率与 ARDS 发生存在相关性,但心率增快与呼吸频率增快、肺炎、脓毒症这些危险因素的存在有关,故在本研究中得到心率增快与 ARDS 发生相关的结果也可以理解。

3.1.5 血肌酐:本研究中 logistic 回归分析结果显示,血肌酐 > 176.8 $\mu\text{mol/L}$ 的患者比例在 ARDS 组较重

症对照组低,分析国内外文献中有关 ARDS 的研究中均未发现血肌酐水平和 ARDS 发生存在相关性,仅有文献分析了血肌酐预测 ARDS 死亡风险的价值,单因素分析显示血肌酐值高的 ARDS 患者死亡风险高,但多因素 logistic 回归分析显示无统计学意义^[12,22]。关于血肌酐 $>176.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ 在 ARDS 患者中的意义目前研究较少,本研究中发现 ARDS 组血肌酐 $>176.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的患者比例低于重症对照组,尚有待于进一步开展更大规模的临床研究以及基础研究来探究并阐述其原理。

3.2 28 d 死亡危险因素分析:文献报道,ARDS 患者病死率通常为 50% 左右,非 ARDS 的重症患者病死率约为 10%^[18,23]。本研究比较 ARDS 组和重症对照组之间 28 d 生存和死亡情况,结果显示,ARDS 组患者 28 d 病死率明显高于重症对照组,与既往研究结果一致^[18,23]。但本研究中 ARDS 患者 28 d 病死率略低于文献报道,重症患者的病死率高于文献报道,这可能与原发病构成比例不同及观察时间的差异有关。

3.2.1 年龄、感染性休克:本研究中 ARDS 死亡组患者年龄为 78 (70,85) 岁,感染性休克占 51.0%;生存组年龄为 62 (46,75) 岁,感染性休克占 17.0%。进一步分析 ARDS 患者 28 d 死亡的危险因素(多因素 COX 回归)显示,年龄和感染性休克是 ARDS 患者 28 d 死亡的危险因素,与文献^[12,22,24-25]报道的结果基本一致。这可能与高龄患者多伴有基础或潜在的心血管疾患,器官储备功能不良,由此导致各种不良事件发生风险增高有关。感染性休克为重症患者较常见的休克类型,亦是常见死亡原因,进一步提醒,临床上对于 ARDS 患者避免其他器官功能受损尤为重要。

3.2.2 APACHE II 评分:APACHE II 评分是评价重症病情危重程度的最常用的评分之一。既往的研究认为,APACHE II 评分为 ARDS 患者死亡的危险因素^[26]。但本研究显示,APACHE II 评分为重症患者 28 d 死亡的危险因素,但在 ARDS 患者中不是死亡的危险因素。对于这种差异,可能是文献所纳入的患者与本研究中高年龄及病种等因素不同有关,有待于进一步开展大规模临床研究来验证。

4 结 论

综上所述,本研究结果提示,重症患者中误吸、有酗酒史、脓毒症、肺炎、APACHE II 评分是 ARDS 发生的危险因素,而呼吸频率 $>30\text{ 次/min}$ 、心率 $>$

100 次/min 对 ARDS 的发生有提示作用;ARDS 组血肌酐 $>176.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的比例低;高龄和感染性休克是 ARDS 患者 28 d 死亡的危险因素。

本研究的局限性:① 根据患者入院当日是否诊断为 ARDS 将患者分为 ARDS 组和重症对照组,其诊断准确性可能存在一定误差;② 每个参研单位对 ARDS 诊断标准(按 AECC1994)的把握可能有差异,会影响数据收集及结果;③ 样本量不够大、参研中心不够多,结果只能反映参研单位病例的特点。

参考文献

- [1] Mortelliti MP, Manning HL. Acute respiratory distress syndrome [J]. Am Fam Physician, 2002, 65 (9): 1823-1830.
- [2] Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Curr Opin Crit Care, 2004, 10 (1): 1-6.
- [3] Neff MJ. The epidemiology and definition of the acute respiratory distress syndrome [J]. Respir Care Clin N Am, 2003, 9 (3): 273-282.
- [4] 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.
- [5] 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)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (12): 706-710.
- [6] 宋晓聪, 胡丹, 邹姗姗, 等. 外源性白蛋白输注对早期急性呼吸窘迫综合征肺毛细血管蛋白渗漏的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (2): 68-70.
- [7] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13 (10): 818-829.
- [8] 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.
- [9] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Intensive Care Med, 2003, 29 (4): 530-538.
- [10] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults [J]. Lancet, 1967, 2 (7511): 319-323.
- [11] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1998—2003 年北京地区重症加强治疗病房急性呼吸窘迫综合征的临床流行病学调查[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (4): 201-204.
- [12] Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion [J]. Crit Care Med, 2005, 33 (6): 1191-1198.
- [13] Tietjen PA, Kaner RJ, Quinn CE. Aspiration emergencies [J]. Clin Chest Med, 1994, 15 (1): 117-135.
- [14] 葛庆岗, 赵建娟, 吕旌乔, 等. 重症监护病房中急性呼吸窘迫综合征的预后危险因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35 (6): 722-725.
- [15] Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (3): 869-877.
- [16] Guidot DM, Hart CM. Alcohol abuse and acute lung injury: epidemiology and pathophysiology of a recently recognized association [J]. J Invest Med, 2005, 53 (5): 235-245.
- [17] Burnham EL, Moss M, Harris F, et al. Elevated plasma and lung endothelial selectin levels in patients with acute respiratory distress syndrome and a history of chronic alcohol abuse [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (3): 675-679.
- [18] Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk

- conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward : a prospective observational study [J]. Crit Care, 2007, 11 (5) : R96.
- [19] Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (11) : 2450-2456.
- [20] Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock : an observational cohort study [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (5) : 1518-1522.
- [21] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury : evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 (4) : 462-470.
- [22] 苏强, 王超, 张淑文, 等. 急性呼吸窘迫综合征 28 天病死率的 COX 模型分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15 (9) : 813-815.
- [23] Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, et al. Acute respiratory distress syndrome : nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57 (1) : 37-45.
- [24] Rocco Jr TR, Reinert SE, Cioffi W, et al. A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognostic factors in adult respiratory distress syndrome [J]. Ann Surg, 2001, 233 (3) : 414-422.
- [25] Sharif N, Irfan M, Hussain J, et al. Factors associated within 28 days in-hospital mortality of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013 : 564547.
- [26] Gupta D, Ramanathan RP, Aggarwal AN, et al. Assessment of factors predicting outcome of acute respiratory distress syndrome in North India [J]. Respirology, 2001, 6 (2) : 125-130.

(收稿日期: 2014-10-11)

(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 (acute lung injury, ALI)
 呼吸机相关性肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI)
 呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)
 社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP)
 医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP)
 慢性阻塞性肺疾病
 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
 急性呼吸窘迫综合征
 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 全身炎症反应综合征
 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
 多器官功能障碍综合征
 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS)
 急性生理学及慢性健康状况评分系统
 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)
 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)
 损伤严重程度评分 (injury severity scale, ISS)
 肺炎严重程度指数 (pneumonia severity index, PSI)
 肺损伤评分 (lung injury score, LIS)
 行为疼痛量表 (behavior pain scale, BPS)
 重症监护疼痛观察工具
 (critical care pain observation tool, CPOT)
 数字痛度评估 (numerical rating scale, NRS)
 “PQRST” 分诊法 [疼痛的诱发因素 (P), 疼痛的性质 (Q),
 疼痛的位置 (R), 疼痛的程度 (S), 疼痛的时间 (T)]
 连续性肾脏替代治疗
 (continuous renal replacement therapy, CRRT)
 连续性静 - 静脉血液滤过
 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)
 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)
 白细胞介素 (interleukin, IL)
 核转录因子 - κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)
 转化生长因子 - β
 (transforming growth factor- β , TGF- β)
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
 降钙素原清除率 (procalcitonin clearance, PCTc)
 C- 反应蛋白 (C- reactive protein, CRP)
 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)
 埃兹蛋白 - 根蛋白 - 膜突蛋白 (Ezrin-radixin-moesin, ERM)
 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)
 细胞外信号调节激酶
 (extracellular signal-regulated kinase 2, ERK)
- 丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)
 髓样分化抗原 88 (myeloid differential protein-88, MyD88)
 病原相关分子模式
 (pathogen associated molecular pattern, PAMP)
 白细胞介素 -1 受体相关激酶 1
 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1)
 肿瘤坏死因子受体相关因子 6
 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF-6)
 肿瘤坏死因子 - α 诱导蛋白 6
 (tumor necrosis factor- α induced protein 6, TSG-6)
 平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)
 中心静脉压 (central venous pressure, CVP)
 动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)
 动脉血二氧化碳分压
 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)
 呼气末二氧化碳分压
 (end tidal carbon dioxide partial pressure, P_{ET}CO₂)
 气道峰压 (peak inspiratory pressure, PIP)
 气道平台压 (platform of the airway pressure, Pplat)
 高频振荡通气 (high frequency oscillatory ventilation, HFOV)
 呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP)
 体外膜肺氧合 (extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)
 脉搏指示连续心排量监测
 (pulse index continuous cardiac output, PiCCO)
 无创心排量监测 (non-invasive cardiac output, NICO)
 脉搏 (经皮) 血氧饱和度 (percutaneous oxygen saturation, SpO₂)
 中心静脉血氧饱和度
 (central venous blood oxygen saturation, ScvO₂)
 混合静脉血氧饱和度 (mixed venous oxygen saturation, SvO₂)
 氧合指数 (oxygenation index, PaO₂ / FiO₂, OI)
 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)
 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)
 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)
 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)
 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)
 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)
 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)
 活化部分凝血活酶时间
 (activated partial thromboplastin time, APTT)
 活化凝血时间 (activated clotting time, ACT)
 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)
 凝血酶时间 (thrombin time, TT)
 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)