

气道压力释放通气应用于急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征患者的临床研究

宋邵华 田惠玉 杨秀芬 胡振杰

050031 河北石家庄,河北医科大学第一医院重症医学科(宋邵华、田惠玉、杨秀芬);050021

河北石家庄,河北医科大学第四医院重症医学科(胡振杰)

通讯作者:胡振杰,Email:syicu@vip.sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.004

【摘要】 目的 评价气道压力释放通气(APRV)对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)患者的疗效,同时评估呼吸机相关性肺损伤(VILI)程度,并探讨其可能的机制。方法 采用前瞻性研究方法,选择2010年12月至2012年2月河北医科大学第一医院重症医学科收治的各种原因所致ALI/ARDS患者。按随机数字表法将患者分为两组:APRV组采用APRV模式;对照组采用小潮气量肺保护性通气策略,即同步间歇指令通气+呼气末正压(SIMV+PEEP)。所有患者均应用AVEA呼吸机行机械通气治疗,记录呼吸机设置参数及气道峰压(P_{peak})、平均气道压(P_{mean}),患者的脉搏血氧饱和度(SpO₂)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、中心静脉压(CVP)、动脉血气、尿量、镇静/肌松剂使用情况等。通过AVEA呼吸机“转折点(Pflex)操作”,采用低流速法描记肺准静态压力-容积曲线(P-V曲线),自动测量并计算高、低位拐点(UIP、LIP)和三角区Pflex容积(V_{delta})。根据准静态P-V曲线结果设置呼吸机参数,通气24h后再次描记准静态P-V曲线。分别抽取患者入组时及通气24h和48h静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肺表面活性蛋白D(SP-D)、唾液酸化大分子黏蛋白(KL-6)水平,并采用多元logistic回归分析其对28d预后的预测价值。结果 入选26例ALI/ARDS患者,其中22例完成试验,APRV组10例,对照组12例。两组患者入组时基线资料及准静态P-V曲线差异无统计学意义。两组患者通气24h和48h时氧合均明显改善,但血流动力学指标无明显变化;APRV组P_{mean}(cmH₂O, 1 cmH₂O=0.098 kPa)明显高于对照组(24h为24.20±4.59比17.50±3.48, P<0.01; 48h为18.10±4.30比15.00±2.59, P<0.05)。通气24h时,APRV组V_{delta}增加的患者比例高于对照组(90%比75%),但差异无统计学意义(P>0.05)。通气24h时,APRV组血清SP-D水平(μg/L)呈升高趋势(由19.70±7.34升至27.61±10.21, P<0.05),而对照组呈下降趋势(由21.83±7.31降至16.58±2.90,但P>0.05),两组间比较差异有统计学意义(P<0.05);通气48h时,APRV组SP-D水平下降,对照组无变化,两组间比较差异无统计学意义(16.45±8.17比17.20±4.59, P>0.05)。两组通气前后血清KL-6均无明显改变且组间差异无统计学意义。SP-D、KL-6对患者28d存活率无预测价值,入组时、通气24h和48h的SP-D的优势比(OR)分别为0.900 [95%可信区间(95%CI)=0.719~1.125]、1.054 (95%CI=0.878~1.266)、1.143 (95%CI=0.957~1.365), KL-6的OR值分别为1.356 (95%CI=0.668~2.754)、0.658 (95%CI=0.161~2.685)、0.915 (95%CI=0.350~2.394),均P>0.05。结论 采用APRV策略对ALI/ARDS患者氧合及呼吸力学参数的改善程度与小潮气量肺保护性通气策略类似,有较高的P_{mean}和更有效的肺复张效果,且不影响患者的血流动力学,但能加重VILI。

【关键词】 气道压力释放通气; 氧合; 呼吸机相关性肺损伤

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20110305)

The clinical effect of airway pressure release ventilation for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome Song Shaohua, Tian Huiyu, Yang Xiufen, Hu Zhenjie

Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China (Song SH, Tian HY, Yang XF); Department of Critical Care Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050021, Hebei, China (Hu ZJ)

Corresponding author: Hu Zhenjie, Email: syicu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of airway pressure release ventilation (APRV) in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS), to evaluate the extent of ventilator-induced lung injury (VILI), and to explore its possible mechanism. **Methods** A prospective study was conducted in the Department

of Critical Care Medicine of the First Hospital of Hebei Medical University from December 2010 to February 2012. The patients with ALI/ARDS were enrolled. They were randomly divided into two groups. The patients in APRV group were given APRV pattern, while those in control group were given lung protection ventilation, synchronized intermittent mandatory ventilation with positive end-expiratory pressure (SIMV+PEEP). All patients were treated with AVEA ventilator. The parameters such as airway peak pressure (P_{peak}), mean airway pressure (P_{mean}), pulse oxygen saturation (SpO₂), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), central venous pressure (CVP), arterial blood gas, urine output (UO), the usage of sedation and muscle relaxation drugs were recorded. AVEA ventilator "turning point (P_{flex}) operation" was used to describe the quasi-static pressure volume curve (P-V curve). High and low inflection point (UIP, LIP) and triangular P_{flex} volume (V_{delta}) were automatically measured and calculated. The ventilation parameters were set, and the 24-hour P-V curve was recorded again in order to be compared with subsequent results. Venous blood was collected before treatment, 24 hours and 48 hours after ventilation to measure lung surfactant protein D (SP-D) and large molecular mucus in saliva (KL-6) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the correlation between the above two parameters and prognosis on 28 days was analyzed by multinomial logistic regression. **Results** Twenty-six patients with ALI/ARDS were enrolled, and 22 of them completed the test with 10 in APRV group and 12 in control group. The basic parameters and P-V curves between two groups were similar before the test. After 24 hours and 48 hours, mechanical ventilation was given in both groups. The patients' oxygenation was improved significantly, though there were no significant changes in hemodynamic parameters. The P_{mean} (cmH₂O, 1 cmH₂O = 0.098 kPa) in APRV group was significantly higher than that in control group (24 hours: 24.20 ± 4.59 vs. 17.50 ± 3.48, *P* < 0.01; 48 hours: 18.10 ± 4.30 vs. 15.00 ± 2.59, *P* < 0.05). After ventilation for 24 hours, the ratio of patients with increased V_{delta} in APRV group was higher than that in control group (90% vs. 75%), but without statistical difference (*P* > 0.05). The SP-D level (μg/L) in serum in APRV group showed a tendency of increase (increased from 19.70 ± 7.34 to 27.61 ± 10.21, *P* < 0.05), in contrast there was a tendency of decrease in control group (decreased from 21.83 ± 7.31 to 16.58 ± 2.90, *P* > 0.05), the difference between the two groups was statistically significant (*P* < 0.05). After 48-hour ventilation, SP-D in APRV group was decreased, but no change was found in control group, and no significant difference was found as compared with that of the control group (16.45 ± 8.17 vs. 17.20 ± 4.59, *P* > 0.05). There was no significant difference in serum KL-6 between the two groups before and after ventilation. The SP-D and KL-6 levels in serum were unrelated with 28-day survival rate of the patients. The odds ratio (*OR*) of SP-D were 0.900 [95% confidence interval (95%*CI*) = 0.719-1.125], 1.054 (95%*CI* = 0.878-1.266), 1.143 (95%*CI* = 0.957-1.365), and the *OR* of KL-6 were 1.356 (95%*CI* = 0.668-2.754), 0.658 (95%*CI* = 0.161-2.685), 0.915 (95%*CI* = 0.350-2.394) before the test, 24 hours and 48 hours after ventilation (all *P* > 0.05). **Conclusions** APRV was similar to lung protective ventilation strategy in oxygenation and improvements in the lung mechanics parameters. APRV with a higher P_{mean} can recruit alveolar more effectively, and it had no impact on hemo-dynamics, but might exacerbate VILI.

【Key words】 Airway pressure release ventilation; Oxygenation; Ventilator-induced lung injury

Fund program: Key Program of Hebei Provincial Medical Science and Technique Research (20110305)

急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 患者的机械通气目前多采用小潮气量 (VT) + 最佳呼气末正压 (PEEP) 的肺保护性通气策略联合肺开放策略。但不恰当的机械通气也会引起呼吸机相关性肺损伤 (VILI)^[1-2]。气道压力释放通气 (APRV) 时周期性的释放压力可减少肺容积, 且允许患者保留自主呼吸, 充分发挥膈肌呼吸功能, 避免肺泡过度膨胀, 从而减轻 VILI。本研究以小 VT 肺保护性通气为对照, 通过观察肺准静态压力 - 容积曲线 (P-V 曲线) 指导呼吸机参数设置下氧合、呼吸力学、肺容积、血流动力学的变化, 检测肺损伤生物学指标——肺表面活性蛋白 D (SP-D)、唾液酸化大分子黏蛋白 (KL-6) 血清含量的变化, 进而评价 ALI/ARDS 患者 VILI 程度, 以期提高对 APRV 的认识。

1 资料与方法

1.1 病例选择及纳入、排除标准: 采用前瞻性研究方法, 选择 2010 年 12 月至 2012 年 2 月河北医科大学第一医院重症医学科收治的 ALI/ARDS 患者。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 18 ~ 70 岁; ② 符合 1994 年欧美联席会议及 2006 年中华医学会重症医学分会制定的 ALI/ARDS 诊断标准^[1-2]; ③ 发病 24 h 内经气管插管接受同步间歇指令通气 (SIMV) + PEEP 模式机械通气, 入选时机械通气不足 72 h, 并留置右侧锁骨下中心静脉导管; ④ 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 ≥ 15 分。

1.1.2 排除标准: ① 年龄 < 18 岁; ② 胸廓畸形、气胸、严重心肌缺血、颅内高压、脑供血不足、血流动力学极不稳定; ③ 已存在严重慢性器官功能障碍、肿

瘤终末期,濒死状态(估计在12 h内死亡);④正在进行有可能干扰本研究的其他治疗研究;⑤妊娠、哺乳期妇女;⑥其他原因不能完成本治疗方案。

1.1.3 伦理学方法:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准(批号:20100126),取得患者家属的知情同意。

1.2 主要仪器及试剂:AVEA呼吸机(美国伟亚医疗),多功能监护仪(美国GE公司),血气分析仪(丹麦雷度公司),KL-6、SP-D酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海源叶生物科技有限公司)。

1.3 分组及通气方法:根据随机数字表法将患者分为两组。APRV组采用APRV模式;对照组采用小VT肺保护性通气(SIMV+PEEP)。

首先采用低流速法利用AVEA呼吸机“转折点(Pflex)操作”,通过呼吸机监测屏描记P-V曲线,自动测量和计算高、低位拐点(UIP、LIP)、三角区Pflex容积(Vdelta)。APRV组呼吸机吸入氧浓度(FiO₂)不变,APRV高压(P_{high})为UIP,低压(P_{low})为LIP,高压持续时间(Thigh)4.0 s,低压持续时间(Tlow)1.0 s,释放频率12次/min。对照组SIMV+PEEP模式,FiO₂不变,VT 6~8 mL/kg,维持气道峰压(P_{peak})<35 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),呼吸频率14~20次/min,PEEP为LIP。两组通气24 h再次描记准静态P-V曲线,根据患者病情及准静态P-V曲线结果调整呼吸机模式,由于APRV组气道压高,故调整为SIMV+PEEP或压力支持通气(PSV)模式,对照组仍采用原模式,两组继续通气24 h。

1.4 观察指标:记录呼吸机设置参数及P_{peak}、平均气道压(P_{mean})、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、中心静脉压(CVP),同时记录动脉血气分析、尿量、镇静/肌松剂用量,通过P-V曲线测量并计算UIP、LIP和V_{delta}。患者入组时及通气24 h、48 h时用ELISA试剂盒测定血清SP-D、KL-6含量。

1.5 统计学分析:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料使用 χ^2 检验。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$),相同条件下组间数据差异使用独立样本 t 检验,不同条件下组内数据差异使用配对样本 t 检验;多次测量数据使用重复测量设计资料的方差分析。非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,使用秩和检验。SP-D、KL-6对28 d预后的预测价值采用多元logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及基线资料(表1):26例患者符合条件入选,其中2例出院,1例死亡,1例描记准静态P-V曲线时发生气胸退出试验。最终22例患者完成试验,其中男性13例,女性9例;年龄73(53, 76)岁;体质量62(54, 66)kg;APACHE II评分(22.18±6.74)分, Murray肺损伤评分(1.90±0.95)分;入组时重症加强治疗病房(ICU)住院时间1~4 d,机械通气时间1~3 d;入组28 d死亡10例,病死率45.5%。两组患者入组时各指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明基线资料均衡可比。

表1 不同通气策略两组ALI/ARDS患者入组时各指标比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	APACHE II评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	肺损伤评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	CVP (cmH ₂ O, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性					
APRV组	10	7	3	63(40, 73)	23.20±8.89	2.02±1.09	92.40±24.54	10.50±2.76
对照组	12	6	6	73(58, 80)	21.33±4.52	1.80±0.85	90.00±9.82	10.08±2.28
$\chi^2/U/t$ 值		0.000		-0.794	-0.266	-0.267	0.311	0.389
P 值		1.000		0.427	0.790	0.789	0.759	0.702
组别	例数 (例)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x}\pm s$)		每小时尿量 (mL/kg, $\bar{x}\pm s$)	P _{mean} (cmH ₂ O, $\bar{x}\pm s$)	P _{peak} (cmH ₂ O, $\bar{x}\pm s$)	UIP (cmH ₂ O, $\bar{x}\pm s$)	LIP (cmH ₂ O, $\bar{x}\pm s$)
APRV组	10	171.30±65.60		1.38±1.03	18.00±6.10	26.40±6.98	30.60±3.37	11.10±3.60
对照组	12	173.83±40.49		2.19±1.00	15.67±2.64	24.42±5.45	29.83±2.37	9.25±2.05
t 值		0.000		-1.790	-1.100	-0.534	-0.368	-1.407
P 值		1.000		0.073	0.272	0.593	0.713	0.159

注:APRV为气道压力释放通气模式,对照组为小潮气量肺保护性通气;ALI/ARDS为急性肺损伤/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,MAP为平均动脉压,CVP为中心静脉压,PaO₂/FiO₂为氧合指数,P_{mean}为平均气道压,P_{peak}为气道峰压,UIP为高位拐点,LIP为低位拐点;1 mmHg=0.133 kPa;1 cmH₂O=0.098 kPa

表2 不同通气策略两组 ALI/ARDS 患者通气前后不同时间点各指标比较

组别	例数 (例)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	CVP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	每小时尿量 (mL/kg, $\bar{x} \pm s$)
APRV 组入组时	10	106.10 ± 22.99	92.40 ± 24.54	10.50 ± 2.76	84.80 ± 29.80	30 (27, 40)	171.30 ± 65.60	1.38 ± 1.03
APRV 组 24 h	10	104.30 ± 20.43	95.70 ± 13.22	10.10 ± 1.52	112.00 ± 37.04 ^c	38 (32, 40)	222.50 ± 64.64 ^c	1.39 ± 1.24
APRV 组 48 h	10	105.10 ± 20.53	89.90 ± 19.43	11.00 ± 3.16	117.00 ± 31.29 ^c	37 (35, 41)	240.30 ± 66.82 ^c	1.25 ± 0.50
对照组入组时	12	96.42 ± 12.31	90.00 ± 9.82	10.08 ± 2.28	91.33 ± 15.30	41 (37, 49) ^a	173.83 ± 40.49	2.19 ± 1.00
对照组 24 h	12	98.08 ± 18.17	89.08 ± 9.57	9.50 ± 1.47	112.50 ± 30.20 ^c	37 (33, 43)	230.75 ± 66.22 ^c	1.58 ± 0.56
对照组 48 h	12	98.58 ± 20.24	90.17 ± 9.75	8.83 ± 0.72 ^a	123.33 ± 34.18 ^c	38 (35, 43)	288.83 ± 85.25 ^c	1.54 ± 0.31

组别	例数 (例)	Pmean (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	Ppeak (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	UIP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	LIP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	SP-D (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	KL-6 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)
APRV 组入组时	10	18.00 ± 6.10	26.40 ± 6.98	30.60 ± 3.37	11.10 ± 3.60	19.70 ± 7.34	6.13 ± 5.44
APRV 组 24 h	10	24.20 ± 4.59 ^c	30.10 ± 4.36	28.60 ± 3.06 ^c	9.80 ± 2.62 ^c	27.61 ± 10.21 ^c	5.06 ± 3.10
APRV 组 48 h	10	18.10 ± 4.30	26.40 ± 4.58			16.45 ± 8.17	4.35 ± 2.76
对照组入组时	12	15.67 ± 2.64	24.42 ± 5.45	29.83 ± 2.37	9.25 ± 2.05	21.83 ± 7.31	4.24 ± 2.52
对照组 24 h	12	17.50 ± 3.48 ^b	26.33 ± 4.36	28.42 ± 2.97 ^c	8.08 ± 1.61 ^c	16.58 ± 2.90 ^a	4.24 ± 2.54
对照组 48 h	12	15.00 ± 2.59 ^a	22.92 ± 4.32			17.20 ± 4.59	4.45 ± 2.66

注：APRV 组为气道压力释放通气模式，对照组为小潮气量肺保护性通气；ALI/ARDS 为急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征，HR 为心率，MAP 为平均动脉压，CVP 为中心静脉压，PaO₂ 为动脉血氧分压，PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压，PaO₂/FiO₂ 为氧合指数，Pmean 为平均气道压，Ppeak 为气道峰压，UIP 为高位拐点，LIP 为低位拐点，SP-D 为肺表面活性蛋白 D，KL-6 为唾液酸化大分子黏蛋白；1 mmHg=0.133 kPa，1 cmH₂O=0.098 kPa；与 APRV 组同期比较，^aP<0.05，^bP<0.01；与本组入组时比较，^cP<0.05；空白代表无此项

2.2 血流动力学、氧合及呼吸力学指标(表2)：两组患者机械通气 24 h、48 h 时氧合均较入组时明显改善(均 P<0.05)；血流动力学指标无明显变化，且两组间对比差异无统计学意义。APRV 组通气 24 h、48 h 时 Pmean 明显高于对照组(均 P<0.05)。

2.3 P-V 曲线指标(表2)：两组患者通气 24 h 时准静态 P-V 曲线 UIP、LIP 均较入组时明显降低(均 P<0.05)，且两组对比差异无统计学意义。APRV 组 90% 的患者 Vdelta 增加，而对照组 75% 的患者增加。

2.4 肺损伤生物学标志物

2.4.1 血清 SP-D 含量(表2)：通气 24 h 时，APRV 组血清 SP-D 含量呈升高趋势(P<0.05)，对照组呈下降趋势(P>0.05)，两组间比较差异有统计学意义(P<0.05)。调整呼吸机模式再次通气 24 h 后，APRV 组血清 SP-D 含量呈下降趋势，而对照组无明显变化，两组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.4.2 血清 KL-6 含量(表2)：两组通气前后血清 KL-6 含量无明显改变，且两组间差异也无统计学意义(均 P>0.05)。

2.4.3 回归分析(表3)：入组时、通气 24 h 和 48 h 的血清 SP-D、KL-6 含量对 ALI/ARDS 患者 28 d 存活率均无预测价值(均 P>0.05)。

表3 血清 SP-D、KL-6 对 ALI/ARDS 患者 28 d 存活率预测的多元 logistic 回归分析

指标	时间	OR 值	95%CI	P 值
SP-D	入组时	0.900	0.719 ~ 1.125	0.353
	通气 24 h	1.054	0.878 ~ 1.266	0.570
	通气 48 h	1.143	0.957 ~ 1.365	0.141
KL-6	入组时	1.356	0.668 ~ 2.754	0.399
	通气 24 h	0.658	0.161 ~ 2.685	0.560
	通气 48 h	0.915	0.350 ~ 2.394	0.856

注：SP-D 为肺表面活性蛋白 D，KL-6 为唾液酸化大分子黏蛋白，ALI/ARDS 为急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征，OR 为优势比，95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

ALI/ARDS 的病理学改变表现为肺间质和肺泡的不均一性水肿^[3]。Gattinoni 等^[4]通过 CT 检查证实，ALI/ARDS 病变主要发生在低垂部位，呈现正常区、肺泡塌陷可能恢复区、肺实变难以恢复区逐步过渡；采用精准复张肺泡塌陷区的方法(比如单侧肺复张)必定优于传统肺复张方式^[5]；而靶向复张不能实现时，ALI/ARDS 的“小肺”似乎就有必要采用小 VT 通气。肺泡的牵张、反复开放的剪切力、肺表面活性物质的减少以及由此导致的局部和全身炎症

反应,可造成肺组织的损伤,甚至发生 VILI。因此,ARDS 尤其是肺保护性通气策略失败的患者,需要面对肺泡开放和维持开放等基本问题^[6]。

1987年 Downs 和 Stock 最早提出 APRV 模式,APRV 基于压力释放产生呼气,以促进 CO₂ 的排出,较高的基线压有利于氧合。APRV 也被认为是预防 VILI 的肺保护性通气策略^[7]。基于肺开放策略,结合大量动物实验和临床研究表明,APRV 稍高的气道压可渐进性复张萎陷的肺泡^[8-10],并且较小的 Ppeak、较低的分钟通气量^[11-13]和较少的镇静剂^[14],可以减少死腔通气进而增加肺泡通气、改善氧合;稍高的气道压力对循环系统几乎没有影响^[15],一定程度上可改善心功能^[16],恢复或接近正常的通气/血流比例^[17],增加全身及肠道、呼吸肌、肝脏、神经、肾脏血流,从而改善全身及各器官的灌注^[17-22],而且局部血流和毛细血管通透性增加能改善 ALI/ARDS 机械通气患者的生活质量,降低病死率^[23]。

本研究证实,APRV 能有效改善 ALI/ARDS 患者的氧合,且不对血流动力学产生明显的影响,这与 Valentine 等^[24]和 Räsänen 等^[12]的临床研究结果一致;并且本研究中采用 APRV 或 SIMV+PEEP 两组患者的氧合改善类似,Valentine 等^[24]、Kaplan 等^[16]报道的比较 PSV、SIMV 与 APRV 效果的研究结论也支持本研究结果。

APRV 的 P_{high} 使肺泡“雪崩样”开放。理论上,高肺容积叠加自主呼吸比短暂而频繁的增加 VT、提高气道压力更容易实现渐进而稳定的肺泡复张。肺泡开放不是静态的,肺缓慢达到复张容积,刚刚复张的肺泡顺应性和弹性阻力(时间常数)的变化降低了复张或维持复张所需的压力。所以当时间常数变化时,Thigh 逐步延长,对于稳定复张至关重要。在 Thigh 期间要鼓励患者自主呼吸,在较高的、开放的肺容积上以提高通气效率。通气的改善有利于气体交换,促进气体均匀分布,减轻肺水肿,同时降低炎症反应^[25]。因此,APRV 也被视为一种几乎是连续应用(根据 Thigh、T_{low} 设置,提供 80%~95% 的呼吸周期)P_{high} 的复张策略。

Yoshida 等^[9]通过 CT 三维重建和容积测定分析显示,APRV 能有效复张萎陷的肺泡。本研究因患者病情危重,试验条件有限,未行 CT 检查评估肺复张。目前有研究表明:利用准静态 P-V 曲线可以评估 ARDS 患者的死腔^[26]。本研究借助准静态 P-V 曲线 V_{delta} 增加量,间接评价了肺复张效果。

APRV 模式可能对 VILI 有潜在的益处,因此 APRV 也被认为是类似于小 VT+PEEP 的肺保护性通气策略。Albert 等^[27]研究显示,APRV 对猪 ALI 模型有潜在的益处。Matsuzawa 等^[7]的研究也证实,APRV 与小 VT+PEEP 同样对 ARDS 有保护作用。

本研究中通过测定血清 SP-D、KL-6 水平评估 ALI/ARDS 患者 APRV 下 VILI 的损伤程度。SP-D 由 II 型肺泡上皮细胞分泌,具有分子质量小、亲水性佳的特点。当肺泡上皮结构受损时,SP-D 可跨过肺血屏障进入血中,使肺泡灌洗液中含量下降而血清中含量升高^[28]。SP-D 可反映肺泡上皮损害程度,且血清 SP-D 水平升高或肺泡灌洗液中 SP-D 水平下降均与患者预后相关^[29-30]。KL-6 主要表达于 II 型肺泡上皮细胞的顶端,所以又被称为 II 型肺泡上皮细胞表面抗原,由增殖的、受激发的或受损的 II 型肺泡上皮细胞分泌,对判断 II 型肺泡上皮细胞的功能具有特异性^[31]。在肺损伤初期, I 型肺泡上皮细胞死亡后,肺泡基底膜上的 II 型肺泡上皮细胞再生, KL-6 表达明显增加,同时 KL-6 被释放到肺泡灌洗液中,并从肺部向血液中渗漏,从而使血清中 KL-6 水平也升高^[32]。Determann 等^[33]研究证实,SP-D 和 KL-6 可作为 ALI/ARDS 患者 VILI 的标志物。

理论上,小 VT 肺保护性通气策略可能抑制 ARDS 患者 SP-D 水平的升高^[30],甚至降低血清 SP-D 含量、减轻肺损伤。本研究应用重复测量设计的方差分析显示:通气 24 h 对照组 SP-D 水平确有下降趋势,但 APRV 组有升高趋势;APRV 组经调整呼吸机模式为 SIMV+PEEP 或 PSV 后继续通气 24 h, SP-D 水平有下降趋势,可减少 VILI,而对对照组变化不明显。说明 APRV 加重了肺损伤,导致了 VILI,这可能是 APRV 参数设置的高 P_{mean} 所致。这与传统认识上 APRV 是限制 VILI 的肺保护性通气策略有所不同,需要进一步的研究和验证。

Eisner 等^[29]还发现:早期血清 SP-D 升高水平与临床不良预后相关。Ishizaka 等^[34]也发现,血清 KL-6 是 ALI/ARDS 不良临床预后的预测指标。但本研究并未发现上述生物标志物与 ALI/ARDS 患者预后相关。

总之,APRV 模式通过较高的 P_{mean} 可以明显改善 ALI/ARDS 患者的低氧血症,能一定程度上复张萎陷的肺泡,且对血流动力学无明显影响,但可能加重 VILI。由于本研究病例数较少,仍需大规模的随机研究进一步验证。

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. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
- [2] 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]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (12): 706-710. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.002. Society of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association. Guidelines for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based update by the Chinese Society of Critical Care Medicine (2006) [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (12): 706-710. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.002.
- [3] 刘大为. 急性呼吸窘迫综合征的机械通气策略——由通气不均一向均一性的转变 [J]. *中华危重病急救医学*, 2004, 16 (7): 385-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.07.001. Liu DW. Mechanical ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome: a shift from ventilation heterogeneity to homogeneity [J]. *Chin Crit Care Med*, 2004, 16 (7): 385-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.07.001.
- [4] Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (9): 1701-1711. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2103121.
- [5] 杨万杰, 魏凯, 安友仲, 等. 单肺复张对单侧急性呼吸窘迫综合征猪血流动力学和死腔比例的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (8): 554-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.006. Yang WJ, Wei K, An YZ, et al. Effect of unilateral lung recruitment maneuver on hemodynamics and dead space ratio in pigs with unilateral acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (8): 554-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.006.
- [6] 李晓华, 李福祥, 肖贞良. 严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (3): 186-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.022. Li XH, Li FX, Xiao ZL. Treatment strategy for severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (3): 186-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.022.
- [7] Matsuzawa Y, Nakazawa K, Yamamura A, et al. Airway pressure release ventilation reduces the increase in bronchoalveolar lavage fluid high-mobility group box-1 levels and lung water in experimental acute respiratory distress syndrome induced by lung lavage [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27 (8): 726-733. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328333c2b0.
- [8] Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, et al. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149 (6): 1550-1556. DOI: 10.1164/ajrccm.149.6.8004312.
- [9] Yoshida T, Rinka H, Kaji A, et al. The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109 (6): 1892-1900. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181bbd918.
- [10] Varpula T, Valta P, Markkola A, et al. The effects of ventilatory mode on lung aeration assessed with computer tomography: a randomized controlled study [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24 (2): 122-130. DOI: 10.1177/0885066608330098.
- [11] Cane RD, Peruzzi WT, Shapiro BA. Airway pressure release ventilation in severe acute respiratory failure [J]. *Chest*, 1991, 100 (2): 460-463. DOI: 10.1378/chest.100.2.460.
- [12] Räsänen J, Cane RD, Downs JB, et al. Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial [J]. *Crit Care Med*, 1991, 19 (10): 1234-1241. DOI: 10.1097/00003246-199110000-00004.
- [13] Schultz TR, Costarino AT JR AT, Durning SM, et al. Airway pressure release ventilation in pediatrics [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2001, 2 (3): 243-246. DOI: 10.1097/00130478-200107000-00010.
- [14] Fan E, Khatri P, Mendez-Tellez PA, et al. Review of a large clinical series: sedation and analgesia usage with airway pressure release and assist-control ventilation for acute lung injury [J]. *J Intensive Care Med*, 2008, 23 (6): 376-383. DOI: 10.1177/0885066608324293.
- [15] Davis K Jr, Johnson DJ, Branson RD, et al. Airway pressure release ventilation [J]. *Arch Surg*, 1993, 128 (12): 1348-1352. DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420240056010.
- [16] Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2001, 5 (4): 221-226. DOI: 10.1186/cc1027.
- [17] Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159 (4 Pt 1): 1241-1248. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806077.
- [18] Hering R, Viehöfer A, Zinserling J, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99 (5): 1137-1144. DOI: 10.1097/00000542-200311000-00021.
- [19] Hering R, Zinserling J, Wrigge H, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on respiratory work and muscle blood flow in experimental lung injury [J]. *Chest*, 2005, 128 (4): 2991-2998. DOI: 10.1378/chest.128.4.2991.
- [20] Hering R, Bolten JC, Kreyer S, et al. Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (3): 523-527. DOI: 10.1007/s00134-007-0957-8.
- [21] Kreyer S, Putensen C, Berg A, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on cerebral and spinal cord perfusion in experimental acute lung injury [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22 (4): 323-329. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181e775f1.
- [22] Hering R, Peters D, Zinserling J, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 (10): 1426-1433. DOI: 10.1007/s00134-002-1442-z.
- [23] 王宏飞, 王勇强, 李寅, 等. 中医辨证治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征机械通气患者胃肠功能障碍的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (6): 416-419. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.005. Wang HF, Wang YQ, Li Y, et al. The clinical effect of traditional Chinese medicine dialectical therapy for treatment of gastrointestinal dysfunction in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome undergoing mechanical ventilation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (6): 416-419. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.005.
- [24] Valentine DD, Hammond MD, Downs JB, et al. Distribution of ventilation and perfusion with different modes of mechanical ventilation [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143 (6): 1262-1266. DOI: 10.1164/ajrccm/143.6.1262.
- [25] 杨茂宪, 施云超, 爻傲, 等. 俯卧位通气对肺外源性急性肺损伤的治疗作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (4): 294-297. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.014.

- Yang MX, Shi YC, Shu J, et al. Effects of prone ventilation on extra pulmonary acute lung injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014,21(4):294-297. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.014.
- [26] 张书华,冯全胜,廉富,等.利用准静态压力-容积曲线呼气支评估急性呼吸窘迫综合征患者死腔的初步研究[J].中华危重病急救医学,2013,25(3):132-135. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.003.
- Zhang SH, Feng QS, Lian F, et al. A preliminary study of using the expiratory limb of the pressure-volume curve to estimate the dead space in patients suffering from acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (3): 132-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.003.
- [27] Albert S, Kubiak BD, Vieau CJ, et al. Comparison of "open lung" modes with low tidal volumes in a porcine lung injury model [J]. J Surg Res, 2011, 166 (1): e71-81. DOI: 10.1016/j.jss.2010.10.022.
- [28] Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160 (6): 1843-1850. DOI: 10.1164/ajrcem.160.6.9901117.
- [29] Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury [J]. Thorax, 2003, 58 (11): 983-988. DOI: 10.1136/thorax.58.11.983.
- [30] Cheng IW, Ware LB, Greene KE, et al. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (1): 20-27. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045028.46623.C2.
- [31] Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y, et al. Serum KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. J Med Virol, 2009, 81 (12): 2104-2108. DOI: 10.1002/jmv.21634.
- [32] Kohno N, Awaya Y, Oyama T, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease [J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 148 (3): 637-642. DOI: 10.1164/ajrcem/148.3.637.
- [33] Determann RM, Royakkers AA, Haitsma JJ, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients [J]. BMC Pulm Med, 2010, 10: 6. DOI: 10.1186/1471-2466-10-6.
- [34] Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, et al. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286 (6): L1088-1094. DOI: 10.1152/ajplung.00420.2002.

(收稿日期:2015-09-23)

(本文编辑:保健媛,李银平)

• 科研新闻速递 •

他汀类药物的使用可降低间质性肺疾病患者病死率

有学者推测,肺间质性疾病患者服用他汀类药物与降低病死率相关,因此他们进行了一项研究。研究者纳入了1995年至2009年丹麦所有肺间质性疾病患者,比较使用与未使用他汀类药物患者的临床结局。结果显示:无论是在间质性肺疾病(使用他汀类者1786例,未使用者3572例)还是在特发性肺纤维化(使用他汀类者261例,未使用者522例)患者,服用他汀类药物组的累积生存率(从诊断日到随访日)均高于未服用他汀类药物组(Log-Rank: $P=0.000$ 和 $P=0.05$)。使用他汀类药物的间质性肺疾病患者中位生存时间为3.3年,未使用他汀类药物患者为2.1年;而特发性肺纤维化患者,使用和未使用他汀类药物的中位生存时间分别为3.4年和2.4年。调整多变量后,使用与未使用他汀类药物的间质性肺疾病患者全因病死率风险比为0.73 [95%可信区间(95%CI)=0.68~0.79],而特发性肺纤维化患者为0.76(95%CI=0.62~0.93)。该研究证实:间质性肺疾病患者使用他汀类药物与降低全因病死率相关。

喻文,罗红敏,编译自《PLoS One》,2015,10(10):e0140571

产广谱β-内酰胺酶的肠杆菌消化道预定植在呼吸机相关性肺炎患者中的作用

呼吸机相关性肺炎(VAP)在重症加强治疗病房(ICU)中较为常见。产广谱β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌可能是引起VAP的病原体,对其治疗也是比较困难的。近期有学者进行了一项回顾性队列研究,试图通过监测肠道产广谱β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌定植情况来评估其对VAP的预测价值。研究对象为2006年1月至2013年8月入住综合ICU、机械通气超过48h,且疑似VAP的患者,通过直肠拭子培养常规监测产广谱β-内酰胺酶肠杆菌科细菌。该研究共纳入587例VAP患者,其中40例(6.8%)的患者在发生肺炎之前就存在产广谱β-内酰胺酶肠杆菌定植。在研究期间,20例患者(3.4%)VAP的致病菌是产β-内酰胺酶肠杆菌科细菌,其中17例在发生肺炎前就存在该菌定植。以产广谱β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌消化道预定植来预测其导致VAP的敏感度为85.0%,特异度为95.7%,阳性预测值为41.5%,阴性预测值为99.4%,阳性似然比为19.8。该研究者据此得出结论:在低流行区每周对产广谱β-内酰胺酶肠杆菌的消化道定植情况进行主动监测与筛查,能够可靠地降低该菌对VAP的致病风险。

喻文,罗红敏,编译自《Crit Care Med》,2015-11-13(电子版)