

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南（2006）

中华医学会重症医学分会

急性肺损伤（ALI）/急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是一种常见危重症，病死率极高，严重威胁重症患者的生命并影响其生存质量。尽管我国重症医学已有了长足发展，但对 ALI/ARDS 的认识和治疗状况尚不容乐观。中华医学会重症医学分会以循证医学证据为基础，采用国际通用的方法，经广泛征求意见和建议，反复认真讨论，达成关于成人 ALI/ARDS 诊断和治疗方面的共识，以期对成人 ALI/ARDS 诊断和治疗进行规范。中华医学会重症医学分会以后还将根据循证医学证据的发展及新的共识对 ALI/ARDS 诊断和治疗指南进行更新。

指南中的推荐意见依据 2001 年国际感染论坛（ISF）提出的 Delphi 分级标准见表 1。将指南中涉及的文献按照研究方法和结果分成 5 个层次，推荐意见的推荐级别分为 A 至 E 级，其中 A 级为最高。但需要说明的是推荐等级并不代表特别建议，而只是文献的支持程度。

表 1 推荐级别与研究文献的分级

推荐级别	满足条件
A	至少有 2 项 I 级研究结果支持
B	仅有 1 项 I 级研究结果支持
C	仅有 II 级研究结果支持
D	至少有 1 项 III 级研究结果支持
E	仅有 IV 级或 V 级研究结果支持
研究文献的分级	
I	大样本、随机研究，结论确定，假阳性或假阴性错误的风险较低
II	小样本、随机研究，结论不确定，假阳性和/或假阴性错误的风险较高
III	非随机，同期对照研究
IV	非随机，历史对照研究和专家意见
V	系列病例报道，非对照研究和专家意见

1 ALI/ARDS 的概念与流行病学

ALI/ARDS 是在严重感染、休克、创伤及烧伤等非心源性疾病过程中，肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，导致的急性低氧性呼吸功

能不全或衰竭。以肺容积减少、肺顺应性降低、严重的通气/血流比例失调为病理生理特征，临床上表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫，肺部影像学上表现为非均一性的渗出性病变。

流行病学调查显示 ALI/ARDS 是临床常见危重症。根据 1994 年欧美联席会议提出的 ALI/ARDS 诊断标准，ALI 发病率为每年 18/10 万，ARDS 为每年 13 ~ 23/10 万。2005 年的研究显示，ALI/ARDS 发病率分别在每年 79/10 万和 59/10 万。提示 ALI/ARDS 发病率显著增高，明显增加了社会和经济负担，这甚至可与胸部肿瘤、AIDS、哮喘或心肌梗死等相提并论。

多种危险因素可诱发 ALI/ARDS，主要包括，①直接肺损伤因素：严重肺部感染，胃内容物吸入，肺挫伤，吸入有毒气体，淹溺、氧中毒等；②间接肺损伤因素：严重感染，严重的非胸部创伤，急性重症胰腺炎，大量输血，体外循环，弥漫性血管内凝血等。

病因不同，ARDS 患病率也明显不同。严重感染时 ALI/ARDS 患病率可高达 25% ~ 50%，大量输血可达 40%，多发性创伤达到 11% ~ 25%，而严重误吸时，ARDS 患病率也可达 9% ~ 26%。同时存在两个或三个危险因素时，ALI/ARDS 患病率进一步升高。另外，危险因素持续作用时间越长，ALI/ARDS 的患病率越高，危险因素持续 24、48 及 72h 时，ARDS 患病率分别为 76%、85% 和 93%。

虽然不同研究对 ARDS 病死率的报道差异较大，总体来说，目前 ARDS 的病死率仍较高。对 1967 ~ 1994 年国际正式发表的 ARDS 临床研究进行荟萃分析，3264 例 ARDS 患者的病死率在 50% 左右。中国上海市 15 家成人 ICU 2001 年 3 月至 2002 年 3 月 ARDS 病死率也高达 68.5%。不同研究中 ARDS 的病因构成、疾病状态和治疗条件的不同可能是导致 ARDS 病死率不同的主要原因。

2 ALI/ARDS 病理生理与发病机制

ALI/ARDS 的基本病理生理改变是肺泡上皮和肺毛细血管内皮通透性增加所致的非心源性肺水肿。由于肺泡水肿、肺泡塌陷导致严重通气/血流比例失调，特别是肺内分流明显增加，从而产生严重的低氧血症。肺血管痉挛和肺微小血栓形成引发肺动脉高压。

ARDS 早期的特征性表现为肺毛细血管内皮细胞与肺泡上皮细胞屏障的通透性增高，肺泡与肺间质内积聚大量的水肿液，其中富含蛋白及以中性粒细胞为主的多种炎症细

通讯作者：邱海波 210009 南京，东南大学附属中大医院危重病医学科；刘大为 100730 北京，中国医学科学院北京协和医院加强医疗科。

胞。中性粒细胞黏附在受损的血管内皮细胞表面,进一步向间质和肺泡腔移行,释放大量促炎介质,如炎症性细胞因子、过氧化物、白三烯、蛋白酶、血小板活化因子等,参与中性粒细胞介导的肺损伤。除炎症细胞外,肺泡上皮细胞以及成纤维细胞也能产生多种细胞因子,从而加剧炎症反应过程。凝血和纤溶紊乱也参与 ARDS 的病程,ARDS 早期促凝机制增强,而纤溶过程受到抑制,引起广泛血栓形成和纤维蛋白的大量沉积,导致血管堵塞以及微循环结构受损。ARDS 早期在病理学上可见弥漫性肺损伤,透明膜形成及 I 型肺泡上皮或内皮细胞坏死、水肿,II 型肺泡上皮细胞增生和间质纤维化等表现。

少数 ALI/ARDS 患者在发病第 1 周内可缓解,但多数患者在发病的 5~7 d 后病情仍然进展,进入亚急性期。在 ALI/ARDS 的亚急性期,病理上可见肺间质和肺泡纤维化,II 型肺泡上皮细胞增生,部分微血管破坏并出现大量新生血管。部分患者呼吸衰竭持续超过 14 d,病理上常表现为严重的肺纤维化,肺泡结构破坏和重建。

3 ALI/ARDS 的临床特征与诊断

一般认为,ALI/ARDS 具有以下临床特征:①急性起病,在直接或间接肺损伤后 12~48 h 内发病;②常规吸氧后低氧血症难以纠正;③肺部体征无特异性,急性期双肺可闻及湿音,或呼吸音减低;④早期病变以间质性为主,胸部 X 线片常无明显改变。病情进展后,可出现肺内实变,表现为双肺野普遍密度增高,透亮度减低,肺纹理增多、增粗,可见散在斑片状密度增高阴影,即弥漫性肺浸润影;⑤无心功能不全证据。

目前 ALI/ARDS 诊断仍广泛沿用 1994 年欧美联席会议提出的诊断标准:①急性起病;②氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 mmHg [不管呼气末正压(PEEP)水平];③正位 X 线胸片显示双肺均有斑片状阴影;④肺动脉嵌顿压 ≤ 18 mmHg,或无左心房压力增高的临床证据。如 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg 且满足上述其它标准,则诊断为 ALI。

4 ALI/ARDS 的治疗

4.1 原发病治疗

全身性感染、创伤、休克、烧伤、急性重症胰腺炎等是导致 ALI/ARDS 的常见病因。严重感染患者有 25%~50% 发生 ALI/ARDS,而且在感染、创伤等导致的多器官功能障碍(MODS)中,肺往往也是最早发生衰竭的器官。目前认为,感染、创伤后的全身炎症反应是导致 ARDS 的根本原因。控制原发病,遏制其诱导的全身失控性炎症反应,是预防和治疗 ALI/ARDS 的必要措施。

推荐意见 1 积极控制原发病是遏制 ALI/ARDS 发展的必要措施。(推荐级别: E 级)

4.2 呼吸支持治疗

4.2.1 氧疗 ALI/ARDS 患者吸氧治疗的目的是改善低氧血症,使动脉血氧分压(PaO_2)达到 60~80 mmHg。可根据低氧血症改善的程度和治疗反应调整氧疗方式,首先使用鼻

导管,当需要较高的吸氧浓度时,可采用可调节吸氧浓度的文丘里面罩或带贮气囊的非重吸式氧气面罩。ARDS 患者往往低氧血症严重,大多数患者一旦诊断明确,常规的氧疗常常难以奏效,机械通气仍然是最主要的呼吸支持手段。

推荐意见 2 氧疗是纠正 ALI/ARDS 患者低氧血症的基本手段。(推荐级别: E 级)

2. 无创机械通气

无创机械通气(NIV)可以避免气管插管和气管切开引起的并发症,近年来得到了广泛的推广应用。尽管随机对照试验(RCT)证实 NIV 治疗慢性阻塞性肺疾病和心源性肺水肿导致的急性呼吸衰竭的疗效肯定,但是 NIV 在急性低氧性呼吸衰竭中的应用却存在很多争议。迄今为止,尚无足够的资料显示 NIV 可以作为 ALI/ARDS 导致的急性低氧性呼吸衰竭的常规治疗方法。

不同研究中 NIV 对急性低氧性呼吸衰竭的治疗效果差异较大,可能与导致低氧性呼吸衰竭的病因不同有关。2004 年一项荟萃分析显示,在不包括慢性阻塞性肺疾病和心源性肺水肿的急性低氧性呼吸衰竭患者中,与标准氧疗相比,NIV 可明显降低气管插管率,并有降低 ICU 住院时间及住院病死率趋势。但分层分析显示 NIV 对 ALI/ARDS 的疗效并不明确。最近 NIV 治疗 54 例 ALI/ARDS 患者的临床研究显示,70% 患者应用 NIV 治疗无效。逐步回归分析显示,休克、严重低氧血症和代谢性酸中毒是 ARDS 患者 NIV 治疗失败的预测指标。一项 RCT 研究显示,与标准氧疗比较,NIV 虽然在应用第一小时明显改善 ALI/ARDS 患者的氧合,但不能降低气管插管率,也不改善患者预后。可见,ALI/ARDS 患者应慎用 NIV。

当 ARDS 患者神志清楚、血流动力学稳定,并能够得到严密监测和随时可行气管插管时,可以尝试 NIV 治疗。Sevransky 等建议,在治疗全身性感染引起的 ALI/ARDS 时,如果预计患者的病情能够在 48~72 h 内缓解,可以考虑应用 NIV。

应用 NIV 可使部分合并免疫抑制的 ALI/ARDS 患者避免有创机械通气,从而避免呼吸机相关肺炎(VAP)的发生,并可能改善预后。目前两个小样本 RCT 研究和一个回顾性研究结果均提示,因免疫抑制导致的急性低氧性呼吸衰竭患者可以从 NIV 中获益。对 40 名实体器官移植的急性低氧性呼吸衰竭患者的 RCT 研究显示,与标准氧疗相比,NIV 组气管插管率、严重并发症的发生率、入住 ICU 时间和 ICU 病死率明显降低,但住院病死率无差别。而对 52 名免疫抑制合并急性低氧性呼吸衰竭患者(主要是血液系统肿瘤)的 RCT 研究也显示,与常规治疗方案比较,NIV 联合常规治疗方案可明显降低气管插管率,而且 ICU 病死率和住院病死率也明显减低。对 237 例机械通气的恶性肿瘤患者进行回顾性分析显示,NIV 可以改善预后。因此,免疫功能低下的患者发生 ALI/ARDS,早期可首先试用 NIV。

一般认为,ALI/ARDS 患者在以下情况时不适宜应用

NIV: ①神志不清; ②血流动力学不稳定; ③气道分泌物明显增加而且气道自洁能力不足; ④因脸部畸形、创伤或手术等不能佩戴鼻面罩; ⑤上消化道出血、剧烈呕吐、肠梗阻和近期食管及上腹部手术; ⑥危及生命的低氧血症。应用 NIV 治疗 ALI/ARDS 时应严密监测患者的生命体征及治疗反应。如 NIV 治疗 1~2 h 后, 低氧血症和全身情况得到改善, 可继续应用 NIV。若低氧血症不能改善或全身情况恶化, 提示 NIV 治疗失败, 应及时改为有创通气。

推荐意见 3 预计病情能够短期缓解的早期 ALI/ARDS 患者可考虑应用无创机械通气。(推荐级别: C 级)

推荐意见 4 合并免疫功能低下的 ALI/ARDS 患者早期可首先试用无创机械通气。(推荐级别: C 级)

推荐意见 5 应用无创机械通气治疗 ALI/ARDS 应严密监测患者的生命体征及治疗反应。神志不清、休克、气道自洁能力障碍的 ALI/ARDS 患者不宜应用无创机械通气。(推荐级别: C 级)

4.2.3 有创机械通气 (1) 机械通气的时机选择 ARDS 患者经高浓度吸氧仍不能改善低氧血症时, 应气管插管进行有创机械通气。ARDS 患者呼吸功明显增加, 表现为严重的呼吸困难, 早期气管插管机械通气可降低呼吸功, 改善呼吸困难。虽然目前缺乏 RCT 研究评估早期气管插管对 ARDS 的治疗意义, 但一般认为, 气管插管和有创机械通气能更有效地改善低氧血症, 降低呼吸功, 缓解呼吸窘迫, 并能够更有效地改善全身缺氧, 防止肺外器官功能损害。

推荐意见 6 ARDS 患者应积极进行机械通气治疗。(推荐级别: E 级)

(2) 肺保护性通气 由于 ARDS 患者大量肺泡塌陷, 肺容积明显减少, 常规或大潮气量通气易导致肺泡过度膨胀和气道平台压过高, 加重肺及肺外器官的损伤。目前有 5 项多中心 RCT 研究比较了常规潮气量与小潮气量通气对 ARDS 病死率的影响。其中 Amato 和 ARDSnet 的研究显示, 与常规潮气量通气组比较, 小潮气量通气组 ARDS 患者病死率显著降低, 另外 3 项研究应用小潮气量通气并不降低病死率。进一步分析显示, 阴性结果的 3 项研究中常规潮气量组和小潮气量组的潮气量差别较小, 可能是导致阴性结果的主要原因之一。

气道平台压能够客观反映肺泡内压, 其过度升高可导致呼吸机相关肺损伤。在上述 5 项多中心 RCT 研究中, 小潮气量组的气道平台压均 $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$, 其中结论为小潮气量降低病死率的 2 项研究中, 对照组气道平台压 $> 30 \text{ cmH}_2\text{O}$, 而不降低病死率的 3 项研究中, 对照组的气道平台压均小于 $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。若按气道平台压分组 (< 23 、 $23 \sim 27$ 、 $27 \sim 33$ 、 $> 33 \text{ cmH}_2\text{O}$), 随气道平台压升高, 病死率显著升高 ($P = 0.002$)。而以气道平台压进行调整, 不同潮气量通气组 ($5 \sim 6$ 、 $7 \sim 8$ 、 $9 \sim 10$ 、 $11 \sim 12 \text{ ml/kg}$) 病死率无显著差异 ($P = 0.18$), 并随气道平台压升高, 病死率显著增加 ($P < 0.001$)。说明在实施肺保护性通气策略时, 限制气

道平台压比限制潮气量更为重要。

由于 ARDS 肺容积明显减少, 为限制气道平台压, 有时不得不将潮气量降低, 允许动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 高于正常, 即所谓的允许性高碳酸血症。允许性高碳酸血症是肺保护性通气策略的结果, 并非 ARDS 的治疗目标。急性二氧化碳升高导致酸血症可产生一系列病理生理学改变, 包括脑及外周血管扩张、心率加快、血压升高和心输出量增加等。但研究证实, 实施肺保护性通气策略时一定程度的高碳酸血症是安全的。当然, 颅内压增高是应用允许性高碳酸血症的禁忌证。酸血症往往限制了允许性高碳酸血症的应用, 目前尚无明确的二氧化碳分压上限值, 一般主张保持 pH 值 > 7.20 , 否则可考虑静脉输注碳酸氢钠。

推荐意见 7 对 ARDS 患者实施机械通气时应采用肺保护性通气策略, 气道平台压不应超过 $30 \sim 35 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。(推荐级别: B 级)

(3) 肺复张 充分复张 ARDS 塌陷肺泡是纠正低氧血症和保证 PEEP 效应的重要手段。为限制气道平台压而被迫采取的小潮气量通气往往不利于 ARDS 塌陷肺泡的膨胀, 而 PEEP 维持肺复张的效应依赖于吸气期肺泡的膨胀程度。目前临床常用的肺复张手法包括控制性肺膨胀、PEEP 递增法及压力控制法 (PCV 法)。其中实施控制性肺膨胀采用恒压通气方式, 推荐吸气压为 $30 \sim 45 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、持续时间 $30 \sim 40 \text{ s}$ 。临床研究证实肺复张手法能有效地促进塌陷肺泡复张, 改善氧合, 降低肺内分流。一项 RCT 研究显示, 与常规潮气量通气比较, 采用肺复张手法合并小潮气量通气, 可明显改善 ARDS 患者的预后。然而, ARDSnet 对肺复张手法的研究显示, 肺复张手法并不能改善氧合, 试验也因此而中断。有学者认为, 得到阴性结果可能与复张的压力和时间不够有关。

肺复张手法的效应受多种因素影响。实施肺复张手法的压力和时间设定对肺复张的效应有明显影响, 不同肺复张手法效应也不尽相同。另外, ARDS 病因不同, 对肺复张手法的反应也不同, 一般认为, 肺外源性的 ARDS 对肺复张手法的反应优于肺内源性的 ARDS; ARDS 病程也影响肺复张手法的效应, 早期 ARDS 肺复张效果较好。

值得注意的是, 肺复张手法可能影响患者的循环状态, 实施过程中应密切监测。

推荐意见 8 可采用肺复张手法促进 ARDS 患者塌陷肺泡复张, 改善氧合。(推荐级别: E 级)

(4) PEEP 的选择 ARDS 广泛肺泡塌陷不但可导致顽固的低氧血症, 而且部分可复张的肺泡周期性塌陷开放而产生剪切力, 会导致或加重呼吸机相关肺损伤。充分复张塌陷肺泡后应用适当水平 PEEP 防止呼气末肺泡塌陷, 改善低氧血症, 并避免剪切力, 防治呼吸机相关肺损伤。因此, ARDS 应采用能防止肺泡塌陷的最低 PEEP。

ARDS 最佳 PEEP 的选择目前仍存在争议。通过荟萃分

析比较不同 PEEP 对 ARDS 患者生存率的影响, 结果表明 PEEP > 12 cmH₂O、尤其是 > 16 cmH₂O 时明显改善生存率。有学者建议可参照肺静态压力-容积 ($P-V$) 曲线低位转折点压力来选择 PEEP。Amato 及 Villar 的研究显示, 在小潮气量通气的同时, 以静态 $P-V$ 曲线低位转折点压力 + 2 cmH₂O 作为 PEEP, 结果与常规通气相比 ARDS 患者的病死率明显降低。若有条件, 应根据静态 $P-V$ 曲线低位转折点压力 + 2 cmH₂O 来确定 PEEP。

推荐意见 9 应使用能防止肺泡塌陷的最低 PEEP, 有条件情况下, 应根据静态 $P-V$ 曲线低位转折点压力 + 2 cmH₂O 来确定 PEEP。(推荐级别: C 级)

(5) 自主呼吸 自主呼吸过程中膈肌主动收缩可增加 ARDS 患者肺重力依赖区的通气, 改善通气血流比例失调, 改善氧合。一项前瞻对照研究显示, 与控制通气相比, 保留自主呼吸的患者镇静剂使用量、机械通气时间和 ICU 住院时间均明显减少。因此, 在循环功能稳定、人机协调性较好的情况下, ARDS 患者机械通气时有必要保留患者的自主呼吸。

推荐意见 10 ARDS 患者机械通气时应尽量保留自主呼吸。(推荐级别: C 级)

(6) 半卧位 ARDS 患者合并 VAP 往往使肺损伤进一步恶化, 预防 VAP 具有重要的临床意义。机械通气患者平卧位易发生 VAP。研究表明, 由于气管插管或气管切开导致声门的关闭功能丧失, 机械通气患者胃肠道内容物易返流误进入下呼吸道, 导致 VAP。低于 30 度角的平卧位是院内获得性肺炎的独立危险因素。前瞻性 RCT 研究显示, 机械通气患者平卧位和半卧位 (头部抬高 45 度以上) VAP 的患病率分别为 34% 和 8% ($P=0.003$), 经微生物培养确诊的 VAP 患病率分别为 23% 和 5% ($P=0.018$)。可见, 半卧位可显著降低机械通气患者 VAP 的发生。因此, 除非有脊髓损伤等体位改变的禁忌证, 机械通气患者均应保持半卧位, 预防 VAP 的发生。

推荐意见 11 若无禁忌证, 机械通气的 ARDS 患者应采用 30~45 度半卧位。(推荐级别: B 级)

(7) 俯卧位通气 俯卧位通气通过降低胸腔内压力梯度、促进分泌物引流和促进肺内液体移动, 明显改善氧合。一项随机研究采用每天 7 h 俯卧位通气, 连续 7 d, 结果表明俯卧位通气明显改善 ARDS 患者氧合, 但对病死率无明显影响。然而, 若依据 PaO_2/FiO_2 对患者进行分层分析结果显示, $PaO_2/FiO_2 < 88$ mmHg 的患者俯卧位通气后病死率明显降低。此外, 依据简化急性生理评分 (SAPS) II 进行分层分析显示, SAPS II 高于 49 分的患者采用俯卧位通气后病死率显著降低。最近, 另外一项每天 20 h 俯卧位通气的 RCT 研究显示, 俯卧位通气有降低严重低氧血症患者病死率的趋势。可见, 对于常规机械通气治疗无效的重度 ARDS 患者, 可考虑采用俯卧位通气。

严重的低血压、室性心律失常、颜面部创伤及未处理

的不稳定性骨折为俯卧位通气的相对禁忌证。当然, 体位改变过程中可能发生如气管插管及中心静脉导管意外脱落等并发症, 需要予以预防, 但严重并发症并不常见。

推荐意见 12 常规机械通气治疗无效的重度 ARDS 患者, 若无禁忌证, 可考虑采用俯卧位通气。(推荐级别: D 级)

(8) 镇静镇痛与肌松 机械通气患者应考虑使用镇静镇痛剂, 以缓解焦虑、躁动、疼痛, 减少过度的氧耗。合适的镇静状态、适当的镇痛是保证患者安全和舒适的基本环节。

机械通气时应用镇静剂应先制定镇静方案, 包括镇静目标和评估镇静效果的标准, 根据镇静目标水平来调整镇静剂的剂量。临床研究中常用 Ramsay 评分来评估镇静深度、制定镇静计划, 以 Ramsay 评分 3~4 分作为镇静目标。每天均需中断或减少镇静药物剂量直到患者清醒, 以判断患者的镇静程度和意识状态。RCT 研究显示, 与持续镇静相比, 每天间断镇静患者的机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间均明显缩短, 气管切开率、镇静剂的用量及医疗费用均有所下降。可见, 对机械通气的 ARDS 患者应用镇静剂时应先制定镇静方案, 并实施每日唤醒。

危重患者应用肌松药后, 可能延长机械通气时间、导致肺泡塌陷和增加 VAP 发生率, 并可能延长住院时间。机械通气的 ARDS 患者应尽量避免使用肌松药物。如确有必要使用肌松药物, 应监测肌松水平以指导用药剂量, 以预防膈肌功能不全和 VAP 的发生。

推荐意见 13 对机械通气的 ARDS 患者, 应制定镇静方案 (镇静目标和评估)。(推荐级别: B 级)

推荐意见 14 对机械通气的 ARDS 患者, 不推荐常规使用肌松剂。(推荐级别: E 级)

4.2.4 液体通气 部分液体通气是在常规机械通气的基础上经气管插管向肺内注入相当于功能残气量的全氟碳化合物, 以降低肺泡表面张力, 促进肺重力依赖区塌陷肺泡复张。研究显示, 部分液体通气 72 h 后, ARDS 患者肺顺应性可以得到改善, 并且改善气体交换, 对循环无明显影响。但患者预后均无明显改善, 病死率仍高达 50% 左右。近期对 90 例 ALI/ARDS 患者的 RCT 研究显示, 与常规机械通气相比, 部分液体通气既不缩短机械通气时间, 也不降低病死率, 进一步分析显示, 对于年龄 < 55 岁的患者, 部分液体通气有缩短机械通气时间的趋势。部分液体通气能改善 ALI/ARDS 患者气体交换, 增加肺顺应性, 可作为严重 ARDS 患者常规机械通气无效时的一种选择。

4.2.5 体外膜氧合技术 (ECMO) 建立体外循环后可减轻肺负担、有利于肺功能恢复。非对照临床研究提示, 严重的 ARDS 患者应用 ECMO 后存活率为 46%~66%。但 RCT 研究显示, ECMO 并不改善 ARDS 患者预后。随着 ECMO 技术的改进, 需要进一步的大规模研究结果来证实 ECMO 在 ARDS 治疗中的地位。

4.3 ALI/ARDS 药物治疗

4.3.1 液体管理 高通透性肺水肿是 ALI/ARDS 的病理生理特征,肺水肿的程度与 ALI/ARDS 的预后呈正相关,因此,通过积极的液体管理,改善 ALI/ARDS 患者的肺水肿具有重要的临床意义。

研究显示液体负平衡与感染性休克患者病死率的降低显著相关,且对于创伤导致的 ALI/ARDS 患者,液体正平衡使患者病死率明显增加。应用利尿剂减轻肺水肿可能改善肺部病理情况,缩短机械通气时间,进而减少呼吸机相关肺炎等并发症的发生。但是利尿减轻肺水肿的过程可能会导致心输出量下降,器官灌注不足。因此,ALI/ARDS 患者的液体管理必需考虑到二者的平衡,必需在保证脏器灌注前提下进行。

最近 ARDSnet 完成的不同 ARDS 液体管理策略的研究显示,尽管限制性液体管理与非限制性液体管理组病死率无明显差异,但与非限制性液体管理相比,限制性液体管理(利尿和限制补液)组患者第 1 周的液体平衡为负平衡($-136\text{ ml vs }+6992\text{ ml}$),氧合指数明显改善,肺损伤评分明显降低,而且 ICU 住院时间明显缩短。特别值得注意的是,限制性液体管理组的休克和低血压的发生率并无增加。可见,在维持循环稳定,保证器官灌注的前提下,限制性的液体管理策略对 ALI/ARDS 患者是有利的。

ARDS 患者采用晶体还是胶体液进行液体复苏一直存在争论。最近的大规模 RCT 研究显示,应用白蛋白进行液体复苏,在改善生存率、脏器功能保护、机械通气时间及 ICU 住院时间等方面与生理盐水无明显差异。但值得注意的是,胶体渗透压是决定毛细血管渗出和肺水肿严重程度的重要因素。研究证实,低蛋白血症是严重感染患者发生 ARDS 的独立危险因素,而且低蛋白血症可导致 ARDS 病情进一步恶化,并使机械通气时间延长,病死率也明显增加。因此,对低蛋白血症的 ARDS 患者,有必要输入白蛋白或人工胶体,提高胶体渗透压。最近两个多中心 RCT 研究显示,对于存在低蛋白血症(血浆总蛋白 $< 50 \sim 60\text{ g/L}$)的 ALI/ARDS 患者,与单纯应用速尿相比,尽管白蛋白联合速尿治疗未能明显降低病死率,但可明显改善氧合、增加液体负平衡,并缩短休克时间。因此,对于存在低蛋白血症的 ARDS 患者,在补充白蛋白等胶体溶液的同时联合应用速尿,有助于实现液体负平衡,并改善氧合。人工胶体对 ARDS 是否也有类似的治疗效应,需进一步研究证实。

推荐意见 15 在保证组织器官灌注前提下,应实施限制性的液体管理,有助于改善 ALI/ARDS 患者的氧合和肺损伤。(推荐级别: B 级)

推荐意见 16 存在低蛋白血症的 ARDS 患者,可通过补充白蛋白等胶体溶液和应用利尿剂,有助于实现液体负平衡,并改善氧合。(推荐级别: C 级)

4.3.2 糖皮质激素 全身和局部的炎症反应是 ALI/ARDS 发生和发展的重要机制,研究显示血浆和肺泡灌洗液中的

炎症因子浓度升高与 ARDS 病死率成正相关。长期以来,大量的研究试图应用糖皮质激素控制炎症反应,预防和治疗 ARDS。早期的 3 项多中心 RCT 研究观察了大剂量糖皮质激素对 ARDS 的预防和早期治疗作用,结果糖皮质激素既不能预防 ARDS 的发生,对早期 ARDS 也没有治疗作用。但对于过敏原因导致的 ARDS 患者,早期应用糖皮质激素经验性治疗可能有效。此外感染性休克并发 ARDS 的患者,如合并有肾上腺皮质功能不全,可考虑应用替代剂量的糖皮质激素。

持续的过度炎症反应和肺纤维化是导致 ARDS 晚期病情恶化和治疗困难的重要原因。糖皮质激素能抑制 ARDS 晚期持续存在的炎症反应,并能防止过度的胶原沉积,从而有可能对晚期 ARDS 有保护作用。小样本 RCT 试验显示,对于治疗 1 周后未好转的 ARDS 患者,糖皮质激素治疗组的病死率明显低于对照组,感染发生率与对照组无差异,高血糖发生率低于对照组。然而,最近 ARDSnet 的研究观察了糖皮质激素对晚期 ARDS(患病 7~24 d)的治疗效应,结果显示糖皮质激素治疗[甲基泼尼松龙 $2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分 4 次静脉点滴,14 d 后减量]并不降低 60 d 病死率,但可明显改善低氧血症和肺顺应性,缩短患者的休克持续时间和机械通气时间。进一步亚组分析显示,ARDS 发病 $> 14\text{d}$ 应用糖皮质激素会明显增加病死率。可见,对于晚期 ARDS 患者不宜常规应用糖皮质激素治疗。

推荐意见 17 不推荐常规应用糖皮质激素预防和治疗 ARDS。(推荐级别: B 级)

4.3.3 一氧化氮(NO)吸入 NO 吸入可选择性扩张肺血管,而且 NO 分布于肺内通气良好的区域,可扩张该区域的肺血管,显著降低肺动脉压,减少肺内分流,改善气血流比例失调,并且可减少肺水肿形成。临床研究显示,NO 吸入可使约 60% 的 ARDS 患者氧合改善,同时肺动脉压、肺内分流明显下降,但对平均动脉压和心输出量无明显影响。但是氧合改善效果也仅限于开始 NO 吸入治疗的 24~48 h 内。两个 RCT 研究证实 NO 吸入并不能改善 ARDS 的病死率。因此,吸入 NO 不宜作为 ARDS 的常规治疗手段,仅在一般治疗无效的严重低氧血症时可考虑应用。

推荐意见 18 不推荐吸入 NO 作为 ARDS 的常规治疗。(推荐级别: A 级)

4.3.4 肺泡表面活性物质 ARDS 患者存在肺泡表面活性物质减少或功能丧失,易引起肺泡塌陷。肺泡表面活性物质能降低肺泡表面张力,减轻肺炎反应,阻止氧自由基对细胞膜的氧化损伤。因此,补充肺泡表面活性物质可能成为 ARDS 的治疗手段。但是,早期的 RCT 研究显示,应用表面活性物质后,ARDS 患者的血流动力学指标、动脉氧合、机械通气时间、ICU 住院时间和 30 d 生存率并无明显改善。有学者认为阴性结果可能与表面活性物质剂量不足有关。随后的小样本剂量对照研究显示,与安慰剂组及肺泡表面活性物质 50 mg/kg 应用 4 次组比较, 100 mg/kg 应用

4 次和 8 次,有降低 ARDS 28 d 病死率趋势 (43.8%、50% vs 18.8%、16.6%, $P=0.075$)。2004 年有两个中心参加的 RCT 研究显示,补充肺泡表面活性物质能够短期内 (24 h) 改善 ARDS 患者的氧合,但并不影响机械通气时间和病死率。最近一项针对心脏手术后发生 ARDS 补充肺泡表面活性物质的临床研究显示,与既往病例比较,治疗组氧合明显改善,而且病死率下降。目前肺泡表面活性物质的应用仍存在许多尚未解决的问题,如最佳用药剂量、具体给药时间、给药间隔和药物来源等。因此,尽管早期补充肺泡表面活性物质,有助于改善氧合,还不能将其作为 ARDS 的常规治疗手段。有必要进一步研究,明确其对 ARDS 预后的影响。

4.3.5 前列腺素 E₁ 前列腺素 E₁ (PGE₁) 不仅是血管活性药物,还具有免疫调节作用,可抑制巨噬细胞和中性粒细胞的活性,发挥抗炎作用。但是 PGE₁ 没有组织特异性,静脉注射 PGE₁ 会引起全身血管舒张,导致低血压。静脉注射 PGE₁ 用于治疗 ALI/ARDS,目前已经完成了多个 RCT 研究,但无论是持续静脉注射 PGE₁,还是间断静脉注射脂质体 PGE₁,与安慰剂组相比,PGE₁ 组在 28 d 病死率、机械通气时间和氧合等方面并无益处。有研究报道吸入型 PGE₁ 可以改善氧合,但这需要进一步 RCT 研究证实。因此,只有在 ALI/ARDS 患者低氧血症难以纠正时,可以考虑吸入 PGE₁ 治疗。

4.3.6 N-乙酰半胱氨酸和丙半胱氨酸 抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 和丙半胱氨酸 (Procycteine) 通过提供合成谷胱甘肽 (GSH) 的前体物质半胱氨酸,提高细胞内 GSH 水平,依靠 GSH 氧化还原反应来清除体内氧自由基,从而减轻肺损伤。静脉注射 NAC 对 ALI 患者可以显著改善全身氧合和缩短机械通气时间。而近期在 ARDS 患者中进行的 II 期临床试验证实,NAC 有缩短肺损伤病程和阻止肺外器官衰竭的趋势,不能减少机械通气时间和降低病死率。丙半胱氨酸的 II、III 期临床试验也证实不能改善 ARDS 患者预后。因此,尚无足够证据支持 NAC 等抗氧化剂用于治疗 ARDS。

4.3.7 环氧酶抑制剂 布洛芬等环氧酶抑制剂,可抑制 ALI/ARDS 患者血栓素 A₂ 的合成,并对炎症反应有强烈的抑制作用。小规模临床研究发现布洛芬可改善全身性感染患者的氧合与呼吸力学。对严重感染的临床研究也发现布洛芬可以降低体温、减慢心率和减轻酸中毒,但是,亚组分析 (ARDS 患者 130 例) 显示,布洛芬既不能降低危重患者 ARDS 的患病率,也不能改善 ARDS 患者 30 d 生存率。因此,布洛芬等环氧酶抑制剂尚不能用于 ALI/ARDS 常规治疗。

4.3.8 细胞因子单克隆抗体或拮抗剂 炎症性细胞因子在 ALI/ARDS 发病中具有重要作用。动物实验应用单克隆抗体或拮抗剂中和肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL)-1 和 IL-8 等细胞因子可明显减轻肺损伤,但多数临床试验获

得阴性结果。近期结束的两项大样本临床试验,观察抗 TNF 单克隆抗体 (Afelimomab) 治疗严重感染的临床疗效,尤其是对于 IL-6 水平升高患者的疗效,但结果也不一致。其中 MONARCS 研究 ($n=2634$) 显示,无论在 IL-6 高水平还是低水平的严重感染患者,Afelimomab 治疗组的病死率明显降低。但另一项研究并不降低病死率。细胞因子单克隆抗体或拮抗剂是否能够用于 ALI/ARDS 的治疗,目前尚缺乏临床研究证据。因此,不推荐抗细胞因子单克隆抗体或拮抗剂用于 ARDS 治疗。

4.3.9 己酮可可碱及其衍化物利索茶碱 己酮可可碱 (Pentoxifylline) 及其衍化物利索茶碱 (Lisofylline) 均可抑制中性粒细胞的趋化和激活,减少促炎因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等释放,利索茶碱还可抑制氧自由基释放。但目前尚无 RCT 试验证实己酮可可碱对 ALI/ARDS 的疗效。一项大样本的 III 期临床试验 ($n=235$) 显示,与安慰剂组相比,应用利索茶碱治疗 ARDS,28 d 病死率并无差异 (利索茶碱 31.9%,安慰剂 24.7%, $P=0.215$),另外,28d 内无需机械通气时间、无器官衰竭时间和院内感染发生率等亦无差异。因此,己酮可可碱或利索茶碱不推荐用于 ARDS 治疗。

4.3.10 重组人活化蛋白 C 重组人活化蛋白 C (rhAPC 或称 Drotrecogin alfa) 具有抗血栓、抗炎和纤溶特性,已被试用于治疗严重感染。III 期临床试验证实,持续静脉注射 rhAPC 24 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h}) \times 96 \text{ h}$ 可以显著改善重度严重感染患者 (APACHE II > 25) 的预后。基于 ARDS 的本质是全身性炎症反应,且凝血功能障碍在 ARDS 发生中具有重要地位,rhAPC 有可能成为 ARDS 的治疗手段。但 rhAPC 治疗 ARDS 的 II 期临床试验正在进行。因此,尚无证据表明 rhAPC 可用于 ARDS 治疗,当然,在严重感染导致的重度 ARDS 患者,如果没有禁忌证,可考虑应用 rhAPC。rhAPC 高昂的治疗费用也限制了它的临床应用。

4.3.11 酮康唑 酮康唑是一种抗真菌药,但可抑制白三烯和血栓素 A₂ 合成,同时还可抑制肺泡巨噬细胞释放促炎因子,有可能用于 ARDS 治疗。但是由 ARDSnet 完成的大样本 ($n=234$) 临床试验显示,酮康唑既不能降低 ARDS 的病死率,也不能缩短机械通气时间。在外科 ICU 患者中预防性口服酮康唑,治疗组的 ARDS 患病率明显降低,提示在高危患者中预防性应用酮康唑可能有效,但仍需要进一步临床试验证实。因此,目前仍没有证据支持酮康唑可用于 ARDS 常规治疗,同时为避免耐药,对于酮康唑的预防性应用也应慎重。

4.3.12 鱼油 鱼油富含 ω -3 脂肪酸,如二十二碳六烯酸 (DHA)、二十碳五烯酸 (EPA) 等,也具有免疫调节作用,可抑制二十烷花生酸样促炎因子释放,并促进 PGE₁ 生成。研究显示,通过肠道给 ARDS 患者补充 EPA、 γ -亚油酸和抗氧化剂,可使患者肺泡灌洗液内中性粒细胞减少,IL-8 释放受到抑制,病死率降低。对机械通气的 ALI 患者的研究也显示,肠内补充 EPA 和 γ -亚油酸可以显著改善氧合和肺

顺应性,明显缩短机械通气时间,但对生存率没有影响。新近的一项针对严重感染和感染性休克的临床研究显示,通过肠内营养补充 EPA、 γ -亚油酸和抗氧化剂,明显改善氧合,并可缩短机械通气时间与 ICU 住院时间,减少新发的器官功能衰竭,降低了 28d 病死率。此外,肠外补充 EPA 和 γ -亚油酸也可缩短严重感染患者 ICU 住院时间,并有降低病死率的趋势。因此,对于 ALI/ARDS 患者,特别是严重感染导致的 ARDS,可补充 EPA 和 γ -亚油酸,以改善氧合,缩短机械通气时间。

推荐意见 19 补充 EPA 和 γ -亚油酸,有助于改善 ALI/

ARDS 患者氧合,缩短机械通气时间。(推荐级别: C 级)

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)》编写工作小组成员(按姓氏笔画排序):

马晓春、王辰、方强、刘大为、邱海波、秦英智、席修明、黎毅敏

(收稿日期: 2007-03-12)

(本文编辑: 何小军)

·病例报告

室颤反复发作 31 次抢救成功一例

雒云祥 李洪艳 周领 张兰芹

男, 65 岁, 既往高血压、冠心病病史。2006-05-24, 7:30, 突然心前区绞痛样疼痛。结合 EKG 诊断急性下壁、右室、正后壁心肌梗死转入 ICU, 于 8:10 予以尿激酶 150 万 U 溶栓, 至 8:48 监护下频发室早呈 R-on-T 现象, 继而多形性 VT, 并迅速转变为室颤, 即刻胸外按压, 电除颤一次, 恢复窦律、意识, 同时胺碘酮 150 mg 静推, 继而 1.0 mg/min 静点, 监护下仍示频发多源性室性早搏、阵发 VT, 7 min 后出现多形性 VT、室颤, 再予胸外按压、电除颤。此后, 心电监护示多源性室性早搏、多形性 VT、室扑、室颤交替出现, 心电活动处于极不稳定状态, 4 h 余共除颤 31 次, 交替静注利多卡因 (75 mg/次, 共 5 次), 胺碘酮 (150 mg/次, 共 5 次), 艾司洛尔 (25 mg/次, 共 3 次), 25% 硫酸镁 (5 ml/次, 共 2 次), 静点胺碘酮 (1~1.5 mg/min), 利多卡因 (2 mg/min), 含镁极化液 (镁 5~10 mg/min, 钾 4%), 5% NaHCO₃ 100 ml, 艾司洛尔 (600 mg/min)。多形性 VT 仍发作频繁, 5~20 min 一次, 发作间期可恢复窦律、意识, BP > 90/60 mmHg。至 11:15, 予以维拉帕米 10 mg 缓慢静注, 明显延长发作间隔至 65 min, 于 13:03 再次予以维拉帕米 5 mg 缓慢静注, 继予维拉帕米 100 μ g/min 静点, 监护下未再发作多形性 VT、室颤, 患者意识清楚, BP > 90/60 mmHg, 15:00 停用维拉帕米, 予以胺碘酮静点维持及冠心病二级预防。住院 12 d 后, 心肌酶降至正常, 转上一级医院, 行 CAG, 确诊为三支病变。发病 11 h: CK 6474 U/L, CKMB 465 U/L; 发病 23 h: CK 16 085 U/L, CKMB

1274 U/L。

讨论 患者顽固性多形性 VT、室颤反复发作, 经 4 h 余抢救成功, 目前国内尚属少见, 可能原因如下: ①溶栓及时, 使梗死相关血管再通, 抢救缺血心肌 (经 CAG 证实); ②CPR 及时, 患者发病 1 min 内进行 CPR; ③维拉帕米的应用, 常用抗室性心律失常药无效时, 试用维拉帕米并成功。

多形性 VT 指 QRS 波呈不同形态的 VT, 一般认为连续 5 个以上 QRS 波形态不稳定且无明确的等电位线和在多个同时记录的导联上 QRS 波不同步。急性心肌梗死患者住院期间多形性 VT 的发生率约为 0.7%~2%。短联律间期的多形 VT, 诱发的早搏联律间期很短 (245 ± 28) ms, 位于 T 波顶峰附近, 常诱发一串多形 VT 并立即恶化为室颤, 发作时呈“心律失常风暴”现象, 即表现为在住院 24 h 内多次发作室颤, 本病死亡率很高。维拉帕米对大多数 VT 治疗无效, 但可应用于“维拉帕米敏感性 VT”。机制可能为: ①抑制后除极, 抑制触发活动引起的 VT; ②抑制 VT 起源部分的心肌纤维慢通道依赖性电活动; ③抑制钙超载, 保护缺血心肌。

(收稿日期: 2007-03-03)

(本文编辑: 何小军)