

· 述评 ·

病理生理学的进步改变急性呼吸窘迫综合征的治疗策略

潘纯 邱海波

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是临床常见的呼吸衰竭, 其病理生理学特征为肺容积明显减少, 肺顺应性降低和肺通气血流比例失调。随着对 ARDS 病理生理认识不断进步, 临床医师能采取更多的手段和措施对 ARDS 的肺不均一性进行监测, 并对 ARDS 呼吸功能进行精准的评估和支持。因此, 病理生理学的进步在逐渐改变目前人们对 ARDS 疾病发生发展的认识, 并为 ARDS 的精准治疗提供了理论依据。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 病理学; 生理学; 肺容量测定; 肺顺应性; 治疗学

Optimization of acute respiratory distress syndrome therapy strategies with advances of pathophysiology

Pan Chun, Qiu Haibo. Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Qiu Haibo, Email: haiboq2000@163.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common clinical respiratory failure with pathophysiological characteristics including reduced lung volume, decreased lung compliance and imbalanced pulmonary ventilation and perfusion. With the development of understanding in the pathophysiology of ARDS, clinicians have more and more methods to monitor lung heterogeneity and precisely assess and support the ARDS respiratory function. Therefore, the advances of pathophysiology are gradually changing the current understanding of ARDS, and provide the theoretical basis of ARDS precise treatment.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Pathology; Physiology; Lung volume measurements; Lung compliance; Therapeutics

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是临床常见的呼吸衰竭, 是严重感染、创伤、休克及烧伤等各种肺内或肺外原因导致肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤引起的弥漫性肺间质及肺泡水肿, 以进行性低氧血症、呼吸窘迫为特征的临床综合征, 重度 ARDS 患者病死率高达 40%^[1]。

肺泡大量塌陷是 ARDS 病理生理改变的基础。在病理生理学表现为肺容积明显减少, 肺顺应性降低和肺通气血流比例失调^[2]。随着研究者对

ARDS 病理生理认识不断进步, 诊疗方法也在不断改进。

一、肺容积减少

ARDS 患者早期即有肺容积减少, 表现为肺总量、肺活量、潮气量和功能残气量 (functional residual capacity, FRC) 明显低于正常, 其中以功能残气量减少最为明显。目前在肺容积的评估及治疗方面较前有很大的进步。

(一) 肺容积的评估

随着影像技术的进展, CT、正电子成像技术、床旁肺电阻抗成像 (electrical impedance tomography, EIT) 和床旁超声可用于 ARDS 肺容积和肺可复张性的评价^[3]。CT 已成为评价 ARDS 不同通气肺容积、肺重量及复张肺容积评价的“金标准”, 但由于其不能在床旁实施, 所以在临床应用中受到很大的限制^[4]。正电子成像技术不仅能够反映机械

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2017.03.001

基金项目: 国家自然科学基金 (81300043、81571874); 江苏省医学重点学科基金 (2017)

作者单位: 210009 南京, 东南大学附属中大医院重症医学科

通信作者: 邱海波, Email: haiboq2000@163.com

通气时由于塌陷和过度膨胀引起肺局部炎症反应的变化,还能用来评价通气与血流比值的变化,因此能指导机械通气的设定,但同样不能在床旁实施,因此限制了临床的应用^[5]。EIT 能在床旁监测机械通气时局部肺阻抗的变化^[6],并在动物研究中能通过肺阻抗的变化评价通气和血流比值进一步指导临床治疗,但血流引起阻抗变化的研究方法尚不能应用于临床患者^[7]。床旁肺超声基于肺可复张容积的“复张评分”能指导 ARDS 患者呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)的选择,然而其主要缺点是不能评估过度膨胀肺容积^[8-9]。因此,影像学监测手段的进步有助于临床对 ARDS 肺异质性的理解和评价。

(二) 肺保护性通气

ARDS 肺损伤异质性表现为重力依赖区肺泡塌陷、正常通气肺组织与非重力依赖区肺泡过度膨胀同时存在,因此为维持正常肺组织通气,避免剪切伤和动态过度膨胀的发生是目前 ARDS 机械通气的目标^[10]。

1. 小潮气量及平台压的控制:小潮气量和控制平台压的肺保护性通气已证实能改善 ARDS 患者的临床预后^[11]。但近期的多中心研究发现,虽然广大医师已认识到肺保护性通气策略的重要性,但小潮气量和平台压的控制临床实施的比例仅为 30%~40%,因此,临床医师对 ARDS 的肺保护性通气治疗的依从性亟待提高^[1]。

2. 应力、应变与能量的控制:肺应力、应变将工程力学的概念引入 ARDS 肺保护性通气,从而将呼吸机相关性肺损伤的病理生理机制认识的更为清楚。肺应力即为跨肺压,吸气末和呼气末跨肺压能够指导临床机械通气的设定。呼气末跨肺压能够指导 PEEP 的选择。Talmor 等^[12]研究发现,以呼气末跨肺压为导向的 PEEP 选择与 ARDSnet 的 FiO_2 -PEEP 表格方法比较,呼气末跨肺压为导向的 PEEP 选择能改善 ARDS 患者的氧合及临床预后,吸气末跨肺压也能够指导 ARDS 机械通气参数的设定和进一步的临床治疗。既往研究认为,吸气末跨肺压不应超过 25 cmH_2O ,否则会造成肺损伤的加重,且 Grasso 等^[13]研究证实监测吸气末跨肺压能够指导 H1N1 感染患者体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的实施。肺应变是应力作用于肺的结果。Protti 等^[14]认为机械通气时不应使肺应变超过 1.5~2.0,且与 PEEP 引起的静态应变比较,潮气量引起的动态应变是导致呼

吸机相关性肺损伤的主要因素。

然而,ARDS 肺损伤不是单独一个因素或指标引起,作用于肺的能量增加是导致肺损伤的关键。潮气量、气道压力、吸气流速和呼吸频率的增加会导致作用于肺能量呈指数增加,从而加重肺损伤,而 PEEP 与作用于肺能量一方面呈现线性相关,另一方面其有助于改善重力依赖区塌陷肺组织的复张,所以,PEEP 的综合效益取决于肺的可复张性^[15]。因此,基于病理生理学理解的深入,对于 ARDS 肺损伤的治疗由最初压力和容积的控制,扩展到控制能量的综合性因素。

3. 驱动压的控制:肺应力能直接反映作用于肺组织的压力,但临床监测较为繁琐,在患者胸壁弹性阻力无明显升高的前提下,驱动压的监测能够间接评估肺应力的变化。Amato 等^[16]回顾性研究发现呼吸机相关性肺损伤与驱动压的升高有关,Bellani 等^[1]研究发现,ARDS 患者的病死率与驱动压的变化相关,并且驱动压控制在 15 cmH_2O 以内能够改善患者的临床预后。然而,驱动压会受到胸壁弹性阻力的影响,对于腹腔高压、大量胸水及胸廓畸形的患者,驱动压不能反映肺应力的变化。

(三) 自主呼吸的控制

对于轻度 ARDS 保留自主呼吸能够改善靠近膈肌区域肺复张,有利于改善患者的氧合^[17],但对于中重度 ARDS 患者,过强的自主呼吸导致过大的潮气量会增加肺应变加重肺损伤^[18],所以早期的研究提示,对于重度 ARDS 患者,早期肌松治疗能够改善患者的预后^[19]。对于 Bellani 等^[20]研究的二次数据分析也发现,中重度 ARDS 患者无创机械通气治疗失败率高,且大潮气量是无创失败的独立危险因素。但近期对于中重度 ARDS 患者膈肌功能的评估发现,由于呼吸窘迫,呼气期膈肌向胸腔移动会引起胸腔内压升高,呼气末跨肺压小于零,从而导致呼气期肺泡塌陷,进而影响患者的氧合和呼吸力学的变化^[21]。因此,对于中重度 ARDS 需密切监测患者的呼吸驱动,自主呼吸的控制有助于改善患者的临床预后。

二、肺顺应性降低

肺顺应性降低是 ARDS 的特征之一。主要与肺泡表面活性物质减少引起的表面张力增高和肺不张、肺水肿导致的肺容积减少有关。通气时需要较高气道压力,才能达到所需的潮气量。

(一) 肺复张

肺泡塌陷是导致肺容积减少及肺顺应性降低的

主要原因,然而肺复张和 PEEP 的设定取决于肺的可复张性。肺高可复张评价的“金标准”是通过 CT 评价:可复张肺重量占全肺重量 9% 以上^[22]。Caironi 等^[23]既往的研究提示肺高可复张患者给予高 PEEP 能改善 ARDS 患者的预后。目前 CT 对于肺可复张的评估仍然十分繁琐,彩色多普勒超声、肺阻抗监测及肺力学能在床旁对肺可复张性进行评价,但仍无可靠的标准来鉴别高可复张及低可复张患者。Chiumello 等^[24]比较了基于肺力学和 CT 对肺可复张性的评价,其结果发现肺力学反映的是在 PEEP 水平下通气肺组织过度膨胀时的力学变化,而 CT 是评估塌陷肺组织复张后影像学的变化,因此两种方法对于肺复张的评估有不同的含义。不同方法对于肺可复张性评估仍需今后的研究评价其有效性并制定标准。

(二) PEEP 的滴定

PEEP 能维持复张后肺泡开放,从而改善肺顺应性。然而,目前尚无证据证明 PEEP 选择方法的优劣,但基于呼吸力学导向 PEEP 的设定有助于改善呼吸功能,甚至临床预后。Kacmarek 等^[25]的研究发现,较 ARDSnet 的 FiO_2 -PEEP 表格方法,基于肺复张后最佳肺顺应性法导向的 PEEP 设置能够改善 ARDS 患者的氧合和驱动压。Baedorf 等^[26]对于既往的数据进行回顾性分析发现,依据呼气末跨肺压导向的 PEEP 滴定能够改善患者的预后,而且能够降低呼吸系统驱动压和跨肺驱动压。因此,随着呼吸生理理解的深入,PEEP 在呼吸生理基础上对临床指标及预后的影响得到了进一步的证实。

三、通气与血流比例失调

通气与血流比例失调是导致 ARDS 氧合下降和 CO_2 异常的主要原因。其主要机制包括:通气与血流比值降低、真性分流和通气与血流比值升高。间质肺水肿压迫小气道、小气道痉挛收缩和表面活性物质减少均导致肺泡部分萎陷,使相应肺单位通气不足,引起局部肺单位只有血流而无通气,即真性分流或解剖样分流。ARDS 早期肺内分流率 (Q_s/Q_t) 可达 10%~20%,后期高达 30% 以上。此外,肺微血管痉挛或狭窄、广泛肺栓塞和血栓形成使部分肺单位周围的毛细血管血流量明显减少或中断,导致死腔样通气引起通气与血流比值升高,ARDS 后期死腔率可高达 60%。

(一) 避免插管

机械通气是 ARDS 最为有效的治疗措施,能够复张重力依赖区塌陷肺组织,改善通气与血流比

例。但是不恰当的机械通气设置会导致非重力依赖区过度膨胀,从而导致死腔增加,即使给予肺保护性通气等治疗措施,ARDS 病死率仍高达 40%,而且机械通气相关的并发症,如呼吸机相关性肺损伤、呼吸机相关性肺炎及呼吸机相关性膈肌功能障碍等往往加重患者的病情,甚至导致不良预后。因此,避免有创机械通气并维持自主呼吸,有助于减少呼吸机相关性并发症的发生^[27]。

ARDS 自主呼吸的保留有助于靠近膈肌区域肺组织的复张,但过强的自主呼吸会产生过大的潮气量和过高的跨肺压进而导致肺损伤的加重。体外膜氧合能改善 ARDS 的氧供并增加 CO_2 的清除,从而降低低氧血症及高碳酸血症对中枢的驱动,使 ARDS 患者避免插管及有创机械通气成为可能。动物研究发现,体外膜氧合通过改善氧合及 CO_2 的清除能降低 ARDS 造模后的跨肺压^[28]。而且一个单中心、非随机对照研究观察了 6 例 ARDS 患者给予实施清醒体外膜氧合治疗,其中 3 例患者在给予体外膜氧合后最长 10 d 内没有接受有创机械通气治疗^[29]。虽然清醒体外膜氧合在使用指征、无创呼吸支持手段和插管时机等问题仍未能解决,但在降低呼吸机相关性并发症、改善患者舒适度、降低镇痛镇静药物剂量及早期活动等方面有非常大的优势,为未来 ARDS 的治疗提供了新的途径。

(二) 降低通气目标

通气与血流比例失调首先导致低氧血症,机械通气的治疗目标之一为纠正低氧,然而,对于机械通气氧合的治疗目标往往依据正常氧合指标,但这一措施并未发现使得机械通气患者获益,而且既往针对 ARDS 的研究曾将氧合目标设定为 88%~95% 也并未增加患者的病死率^[11]。近期针对机械通气患者,与正常氧合目标 ($\text{SpO}_2 > 96\%$) 相比较,限制性氧合目标 (SpO_2 在 88%~92%) 并未增加患者的器官功能衰竭和病死率^[30]。因此,机械通气的 ARDS 患者给予正常氧合目标需要较高的机械通气条件,如较高的吸氧浓度和较高水平的 PEEP 等,往往会增加患者肺损伤的风险,所以,降低机械通气目标有助于 ARDS 肺保护的实施,但仍需进一步临床研究证实。

(三) 俯卧位通气

俯卧位通气是改善 ARDS 通气与血流比例失调的重要措施之一,其不仅可促进 ARDS 患者重力依赖区塌陷肺泡复张从而改善氧合,而且可以减轻肺泡过度膨胀,改善肺组织病变的不均一性,降

低异常肺组织应力与应变。PROSEVA 研究发现, 针对氧合指数 ≤ 150 mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$) 的 ARDS 患者, 俯卧位通气能够降低中重度 ARDS 患者的病死率, 但针对俯卧位通气持续时间尚无定论, 目前认为俯卧位通气每日至少维持 16 h 以上, 且患者在氧合、肺可复张性、肺静态顺应性、机械通气设置及其他器官功能改善后可以终止俯卧位通气, PROSEVA 研究建议当患者在俯卧位变为仰卧位 4 h 后, 在 $\text{PEEP} \leq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ 和 $\text{FiO}_2 \leq 60\%$ 下, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150 \text{ mmHg}$ 可考虑终止俯卧位通气^[31]。虽然循证医学证明俯卧位通气有助于改善氧合指数 ≤ 150 mmHg 的 ARDS 患者, 但俯卧位通气时 PEEP 的选择、俯卧位时深镇静对 ICU 相关性神经肌肉功能的影响及俯卧位治疗患者的指征选择等方面仍需进一步临床研究证实。

总之, 随着对呼吸生理及病理生理理解的深入, 临床医师能够采取更多的方法和措施对 ARDS 的肺不均一性进行监测, 对 ARDS 呼吸功能进行精准的评估和支持, 因此病理生理的发展为 ARDS 监测与治疗的进展奠定了理论基础。

参 考 文 献

- Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388(10058): 2416-2430.
- Bellani G, Mauri T, Pesenti A. Imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(1): 29-34.
- Protti A, Andreis DT, Milesi M, et al. Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 3(1): 34.
- Bellani G, Amigoni M, Pesenti A. Positron emission tomography in ARDS: a new look at an old syndrome [J]. *Minerva Anestesiol*, 2011, 77(4): 439-447.
- Liu S, Tan L, Möller K, et al. Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ARDS model [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 119.
- Schreiter D, Carvalho NC, Katscher S, et al. Experimental blunt chest trauma--cardiorespiratory effects of different mechanical ventilation strategies with high positive end-expiratory pressure: a randomized controlled study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16: 3.
- Guerin C, Gattinoni L. Assessment of oxygenation response to prone position ventilation in ARDS by lung ultrasonography [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(10): 1601-1603.
- Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3): 341-347.
- Gattinoni L, Quintel M. Fifty Years of Research in ARDS Why Is Acute Respiratory Distress Syndrome So Important for Critical Care? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(9): 1051-1052.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.
- Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(20): 2095-2104.
- Grasso S, Terragni P, Birocco A, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 395-403.
- Protti A, Votta E, Gattinoni L. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: dynamic or static? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1): 33-38.
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(10): 1567-1575.
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 747-755.
- Pellegrini M, Hedenstierna G, et al. The Diaphragm Acts as a Brake During Expiration to Prevent Lung Collapse [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 6. [Epub ahead of print]
- Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, et al. Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing During Mechanical Ventilation - Risks, Mechanisms & Management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 27.
- 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.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(1): 67-77.
- Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 24.
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(17): 1775-1786.
- Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(6): 578-586.
- Chiumello D, Marino A, Brioni M, et al. Lung Recruitment Assessed by Respiratory Mechanics and Computed Tomography in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. What Is the Relationship? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(11): 1254-1263.
- Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1): 32-42.
- Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(8): 1206-1213.

- 27 Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(10): 980.
- 28 Langer T, Vecchi V, Belenkiy SM, et al. Extracorporeal gas exchange and spontaneous breathing for the treatment of acute respiratory distress syndrome: an alternative to mechanical ventilation? [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): e211-e220.
- 29 Hoeper MM, Wiesner O, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(11): 2056-2057.
- 30 Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(1): 43-51.
- 31 Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23): 2159-2168.
- (收稿日期: 2017-01-09)
(本文编辑: 安京媛)

潘纯, 邱海波. 病理生理学的进步改变急性呼吸窘迫综合征的治疗策略 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志, 2017, 3 (3): 161-165.

