

• 论著 •

高频振荡通气治疗急性呼吸窘迫综合征的荟萃分析和试验序贯分析

王海旭 孙同文 万有栋 阚全程

【摘要】 目的 系统评价高频振荡通气(HFOV)与传统机械通气(CV)对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者治疗及预后的影响。**方法** 检索 PubMed、EMBase、Cochrane central register of controlled trials 及中国知网、万方数据库,收集 2014 年 5 月之前有关对比 HFOV 与 CV 对 ARDS 成人患者预后影响的随机对照试验,并采用 STATA 12.0 软件就 HFOV 与 CV 对病死率及生理参数的影响进行荟萃分析,用 TSA 0.9 软件对病死率进行试验序贯分析,用 Excel 2003 软件对生理参数绘制折线图。**结果** 共纳入 7 篇文献、1 731 例患者。7 篇研究均提供了患者的生理参数数据,6 篇研究(1 705 例患者)提供了病死率。结果显示:与 CV 相比,HFOV 并不能降低 ARDS 患者院内或 30 d 病死率[相对危险度(RR)=0.93, 95% 可信区间(95% CI)=0.70~1.24, P =0.63],不能提高脱离呼吸机生存率(RR =1.05, 95% CI =0.72~1.54, P =0.80)、依赖呼吸机生存率(RR =1.23, 95% CI =0.65~2.35, P =0.52),亦不能降低治疗失败率(RR =0.89, 95% CI =0.50~1.56, P =0.67);不良事件如低血压(RR =0.89, 95% CI =0.07~10.99, P =0.93)、酸中毒(RR =1.05, 95% CI =0.43~2.56, P =0.91)、呼吸机漏气(RR =0.74, 95% CI =0.31~1.80, P =0.51)的发生率差异也无统计学意义。但是 HFOV 能更快地改善患者生理指标及降低呼吸机参数,包括氧合指数、呼气末正压、潮气量、平均气道压、动脉血 pH 值、动脉二氧化碳分压、吸入氧浓度、动脉血氧分压与吸入氧浓度比值。采用试验序贯分析病死率,通过校正随机误差、计算界值曲线的方法发现,能得出最终结论所需样本量应为 3 874 例;试验序贯分析结果显示:累计 Z 值未穿过传统界值(即传统意义上的 P =0.05),同时也未跨过序贯分析界值,表明在尚未达到期望样本量(3 874 例)之前,HFOV 与 CV 在病死率上无差异,目前的证据尚无法提前得出最终决定性结论。**结论** 与 CV 相比,HFOV 并不能降低 ARDS 患者的病死率,但能改善患者生理指标;最终结论仍需要更大样本的随机对照研究验证。

【关键词】 高频振荡通气; 急性呼吸窘迫综合征; 试验序贯分析; 荟萃分析

The effects of high frequency oscillation ventilation on patients with acute respiratory distress syndrome: a Meta-analysis and sequential analysis of trial Wang Haixu*, Sun Tongwen, Wan Youdong, Kan Quancheng.

*Department of Integrated Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Tongwen, Email: suntongwen@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of high frequency oscillation ventilation (HFOV) vs. conventional mechanical ventilation (CV) on the treatment and prognosis of adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Published articles concerning randomized controlled trials (RCTs) about the effect of HFOV vs. CV on the prognosis of adult patients with ARDS published before May 2014 were retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane central registry of controlled trials, CNKI and Wanfang Data. The mortality and data of physiological parameters were analyzed with STATA 12.0, and the mortality rate was also analyzed by trial sequential analysis with TSA 0.9, and the line chart was drawn with Microsoft Office Excel 2003. **Results** Seven trials with 1 731 patients met the criteria, all of them recorded the physiological parameters data, and mortality rate was mentioned in 6 trials (1 705 patients). Compared with CV, HFOV did not show any statistically significant beneficial effects on mortality [relative risk (RR) = 0.93, 95% confidence interval (95% CI) = 0.70–1.24, P = 0.63], and other clinical outcomes, including survival without mechanical ventilation (RR = 1.05, 95% CI = 0.72–1.54, P = 0.80), survival on mechanical ventilation (RR = 1.23, 95% CI = 0.65–2.35, P = 0.52), or treatment failure (RR = 0.89, 95% CI = 0.50–1.56, P = 0.67). The risk factors of adverse events including hypotension (RR = 0.89, 95% CI = 0.07–10.99, P = 0.93), acidosis (RR = 1.05, 95% CI = 0.43–2.56, P = 0.91), and air leakage from ventilator (RR = 0.74, 95% CI = 0.31–1.80, P =

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.07.003

基金项目:河南省卫生科技创新人才工程专项基金(2010-52)

作者单位:450052 河南郑州,郑州大学第一附属医院综合 ICU(王海旭、孙同文、万有栋),药学部(阚全程);河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室(孙同文) 通讯作者:孙同文, Email: suntongwen@163.com

0.51) were similar. But the physiologic parameters of patients and parameters of ventilator in HFOV group, including oxygenation index, positive end-expiratory pressure, tidal volume, mean airway pressure, arterial pH, partial pressure of arterial carbon dioxide, fraction of inspired oxygen, ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen, were better than those in the CV group. Methods adapted from formal interim monitoring boundaries applied to cumulative Meta-analysis showed that the evidence failed by a considerable degree to meet the standards for forgoing studies, and the necessary sample was 3 874 patients. Trial sequential analysis also showed that the accumulated Z-score did not cross the traditional boundary ($P = 0.05$) and interim monitoring boundaries. This result indicated that there was no significant difference between CV and HFOV on mortality before the number of needed sample reached (3 874 cases). We could not get a definitive conclusion with current evidences. **Conclusions** Compared with CV, the use of HFOV in ARDS was not associated with a significant reduction in mortality. But the physiologic parameters of patients in HFOV group were better than those in the CV group. More RCTs are needed to draw a definitive conclusion.

【Key words】 High frequency oscillation ventilation; Acute respiratory distress syndrome; Trial sequential analysis; Meta-analysis

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是一组以急性肺部炎症导致肺淤血、顽固性低氧血症、肺顺应性降低为特征的临床综合征^[1], 病死率可高达 45%^[2]。研究表明, 肺保护性通气策略可有效降低 ARDS 患者病死率, 且广泛应用于临床^[3-5]。然而, 肺保护性通气策略的理想目标〔即小潮气量 (V_T)、高呼气末正压 (PEEP)、彻底开放肺泡及小气道、避免呼吸机相关性肺损伤〕在现有的传统呼吸机模式条件下仍难以实现。高频振荡通气 (HFOV) 作为一种特殊的呼吸机模式, 理论上能够达到肺保护性通气策略的所有理想目标^[6]。既往的荟萃分析发现, HFOV 可明显降低急性肺损伤 (ALI) /ARDS 患者的病死率, 但样本量均较小 (400 余例患者)^[2, 7-8]。最近发表在《新英格兰医学杂志》的两项大样本多中心随机对照临床试验 (RCT) 结果显示, HFOV 并不能降低 ARDS 患者的病死率^[9-10]。为进一步明确 HFOV 与传统机械通气 (CV) 相比是否可降低 ARDS 的病死率, 我们对相关研究进行了荟萃分析及试验序贯分析 (TSA), 报告如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略: 英文以 high-frequency ventilation、acute respiratory distress syndrome 等为检索词, 中文以高频通气、急性呼吸窘迫综合征、成人等为检索词, 检索 PubMed、EMBase、Cochrane central register of controlled trials 及中国知网、万方数据库建库至 2014 年 5 月的文献, 并对相关文献的参考文献进行二次扩大检索范围以防遗漏。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准: 研究对象为成人 ARDS 患者; 比较干预措施为 HFOV 对比 CV; 研究类型为全文发表的 RCT; 结局指标为院内病死率或 30 d 病死率, 其他临床指标 (包括脱离呼吸机生存率、依赖呼吸

机生存率、治疗失败率), 机械通气不良事件发生率 (包括低血压、酸中毒、呼吸机漏气), 患者生理指标及呼吸机参数改善状况〔包括氧合指数 (OI)、PEEP、 V_T 、平均气道压 (MAP)、动脉血气 (pH 值)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2)、吸入氧浓度 (FiO_2) 及动脉血氧分压与 FiO_2 的比值 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)〕。治疗失败指持续治疗 6 h 后患者严重酸中毒仍无法纠正 ($\text{pH 值} \leq 7.15$)。OI = ($\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100$) / PaO_2 。

1.2.2 排除标准: 对于研究人群为儿童 ARDS 或无法提取任一结局指标的研究将被排除; 对于分析同一数据库或同一人群的研究仅纳入一篇次。

1.3 资料提取与质量评价: 资料提取由两位研究者独立进行, 若遇分歧, 则返回原文献查找证据或咨询原作者或咨询第三方的意见, 最终达成一致。提取的资料包括研究特征 (研究年限、ARDS 标准、呼吸机参数设定) 和结局 (临床结果数据)。将入选文献采用 Jadad 评分^[11]进行质量评价, 包括随机化 (0~2 分)、盲法 (0~2 分)、随访完成率 (0~1 分)。若 Jadad 评分 ≥ 3 分认为研究质量较高。

1.4 荟萃分析方法: 采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。通过 χ^2 检验评价研究间的一致性。采用 I^2 对异质性进行定量分析, 当 $I^2 > 50\%$ 时表示各研究间存在较大的异质性, 对研究结果采用随机效应模型进行合并分析, 二分类变量使用相对危险度 (RR) 及 95% 可信区间 (95%CI) 为统计指标。连续性变量采用标准化均数差 (SMD) 及 95%CI 为统计指标, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 检验结果在森林图中列出, 并采用漏斗图检测发表偏倚。

1.5 TSA 方法: 采用 TSA 0.9 软件进行 Meta 分析^[12]。为确定研究所需样本量, I 类错误概率设定为 5%、II 类错误水平设定为 20%、CV 组 ARDS 病死率设定为 45% (参考既往荟萃分析的结果^[2, 7]), 病死率

RR 减少设定为 20% (参考既往荟萃分析的结果^[7]), 显著性水平设定为双侧 $\alpha = 0.01$ 。

2 结果

2.1 文献纳入情况:经检索得到 935 篇文献,通过阅读标题/摘要排除重复、动物实验、综述、针对儿童的研究 903 篇,进一步阅读全文后排除非随机研究、以摘要形式发表、数据提供不充分的研究 25 篇,最终得到 7 篇 RCT^[9-10,13-17]、累计 1 731 例患者提供了生理指标,6 篇 RCT^[9-10,13-15,17]、累计 1 705 例患者提供了病死率。入选研究的一般资料及临床特征见表 1。纳入研究质量较高,Jadad 评分平均为 3 分。

2.2 对生理指标的影响:初始呼吸机参数设定见表 2。分别比较了 HFOV 和 CV 于住院前 3 d 的生理

指标变化趋势。使用 Excel 2003 软件绘制折线图。结果显示(图 1): HFOV 较 CV 能更快地提高患者 PaO₂/FiO₂ 水平,呼吸机所需 PEEP 下降更快,且患者所需 FiO₂、V_T 下降更多,PaCO₂ 调节更加平稳。说明 HFOV 在患者生理参数改善方面优于 CV。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 病死率及临床指标(图 2):与 CV 比较,① HFOV 并不能降低 ARDS 患者的院内或 30 d 病死率($RR=0.93$, $95\%CI=0.70 \sim 1.24$, $P=0.63$);异质性分析 $I^2=75.6\%$,提示异质性较大。② HFOV 不能提高脱离呼吸机存活率($RR=1.05$, $95\%CI=0.72 \sim 1.54$, $P=0.80$);异质性分析 $I^2=0\%$,提示无显著异质性。③ HFOV 不能提高依赖呼吸机存活率

表 1 纳入 HFOV 对比 CV 对 ARDS 患者预后影响研究的一般资料及临床特征

研究	例数(例) 总数/HFOV/CV	ARDS 诊断标准	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) HFOV/CV	男性(%) HFOV/CV	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$) HFOV/CV	OI (mmHg, $\bar{x} \pm s$) HFOV/CV	Jadad 评分 (分)
Derdak 等 ^[17]	148 / 75 / 73	PEEP ≥ 10 cmH ₂ O 时, PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 200 mmHg, 胸片示两肺浸润影, 无左心房高压	48 $\pm$ 17/ 51 $\pm$ 18	52/64	22 $\pm$ 6/ 22 $\pm$ 9	24 $\pm$ 15/ 27 $\pm$ 19	4
Bollen 等 ^[15]	61 / 37 / 24	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg, 胸片示两肺浸润影, 无左心房高压	81 $\pm$ 20/ 82 $\pm$ 13	76/58	21 $\pm$ 8/ 20 $\pm$ 9	25 $\pm$ 13/ 18 $\pm$ 7	3
Papazian 等 ^[16]	26 / 13 / 13	PEEP ≥ 5 cmH ₂ O 时, PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 150 mmHg, 胸片示两肺浸润影	51 $\pm$ 12/ 51 $\pm$ 9	46/69		20 $\pm$ 9/ 20 $\pm$ 8	2
Demory 等 ^[14]	28 / 13 / 15	PEEP ≥ 5 cmH ₂ O 时, PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 150 mmHg, 胸片示两肺浸润影	45 $\pm$ 14/ 52 $\pm$ 13	92/80			2
Ferguson 等 ^[10]	548 / 275 / 273	FiO ₂ ≥ 0.5 时, PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 200 mmHg	55 $\pm$ 16/ 54 $\pm$ 16	61/56	29 $\pm$ 8/ 29 $\pm$ 7	19.6 $\pm$ 11.2/ 19.9 $\pm$ 9.3	3
Young 等 ^[9]	795 / 398 / 397	PEEP ≥ 5 cmH ₂ O 时, PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 200 mmHg, 胸片示两肺浸润影, 无左心房高压	55 $\pm$ 19/ 56 $\pm$ 16	64/60	22 $\pm$ 6/ 22 $\pm$ 6		3
Mentzelopoulos 等 ^[13]	125 / 61 / 64	PEEP ≥ 8 cmH ₂ O 时, PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 150 mmHg 超过 12 h	51 $\pm$ 18/ 53 $\pm$ 17	46/47		26.4 $\pm$ 13.5/ 21.1 $\pm$ 8.9	3

注: HFOV 为高频振荡通气, CV 为传统机械通气, 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, OI 为氧合指数, PEEP 为呼气末正压, PaO₂/FiO₂ 为动脉血氧分压与吸入氧浓度的比值; 1 mmHg = 0.133 kPa, 1 cmH₂O = 0.098 kPa; 空白代表无此项

表 2 纳入 HFOV 对比 CV 对 ARDS 患者预后影响研究的初始通气参数设置

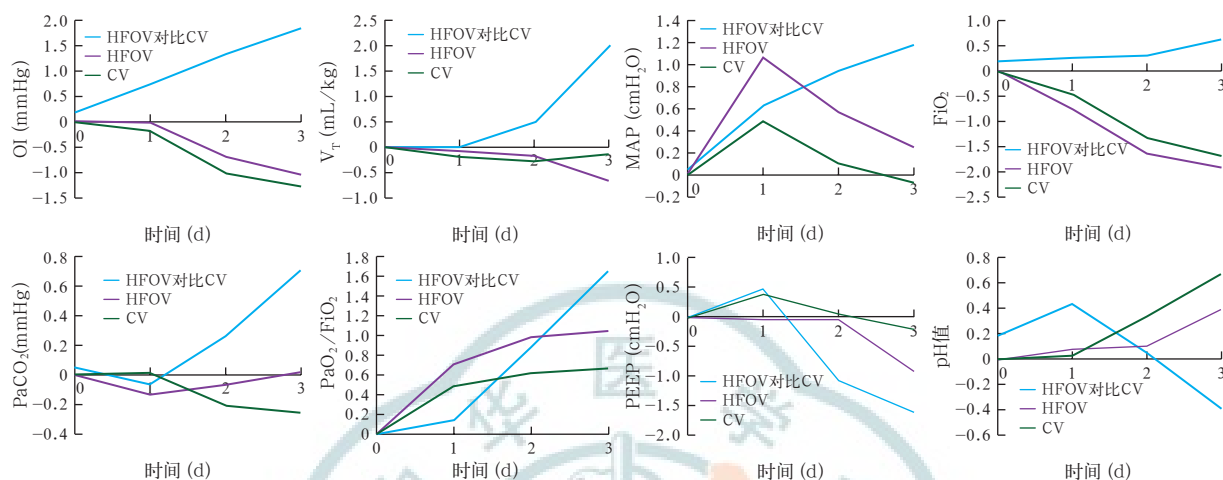
研究	频率/模式	FiO ₂	I:E	CV 的 PEEP (cmH ₂ O)	CV 的吸气压 峰压限制 (cmH ₂ O)	CV 的 V _T (mL/kg)	HFOV 的平均 气道压 (cmH ₂ O)
Derdak 等 ^[17]	5 Hz PC	0.8 ~ 1.0	1:1	≥ 10	无限制	6 ~ 10	CV + 5
Bollen 等 ^[15]	5 Hz PC		1:1	15	40	8 ~ 9	CV + 5
Papazian 等 ^[16]	5 Hz VA/VC	1.0	1:2	比低拐点高 2, 或直接设定为 10	35	6	CV + 5
Demory 等 ^[14]	5 Hz VA/VC	1.0	1:1	依据 ARDS 治疗计划书	35	6 ~ 7	CV + 5
Ferguson 等 ^[10]	3 ~ 12 Hz PC	0.6	1:1	≥ 10	35	6	30
Young 等 ^[9]	10 Hz PC	1.0	1:1	依据 ARDS 治疗计划书	依据 ARDS 治疗计划书	6 ~ 8	CV + 5
Mentzelopoulos 等 ^[13]	3 ~ 7 Hz VA/VC	1.0	1:2	5 ~ 20, 依据 FiO ₂ 调节		6	CV + (8 ~ 9)

注: HFOV 为高频振荡通气, CV 为传统机械通气, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, FiO₂ 为吸入氧浓度, I:E 为吸呼比, PEEP 为呼气末正压, V_T 为潮气量, PC 为压力控制, VA 为容量辅助, VC 为容量控制, PaO₂ 为动脉血氧分压, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度; 1 cmH₂O = 0.098 kPa, 1 mmHg = 0.133 kPa; 空白代表无此项

($RR=1.23, 95\%CI=0.65 \sim 2.35, P=0.52$); 异质性分析 $I^2=34.4\%$, 提示异质性较小。④ HFOV 不能降低治疗失败率 ($RR=0.89, 95\%CI=0.50 \sim 1.56$,

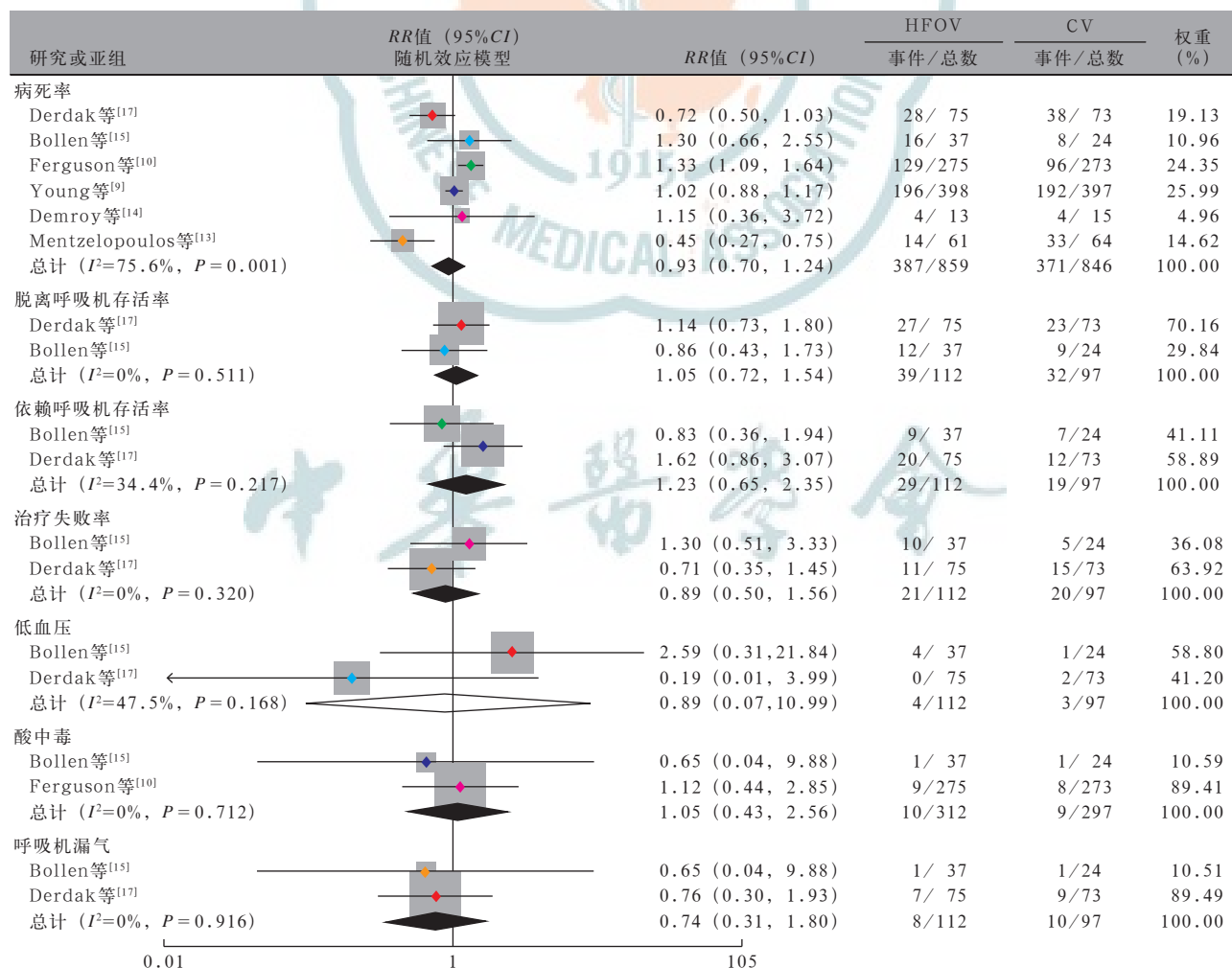
$P=0.67$); 异质性分析 $I^2=0\%$, 提示无显著异质性。因纳入研究较少, 未进行发表偏倚检测。

2.3.2 机械通气不良事件发生率 (图 2): HFOV 与



注: HFOV 为高频振荡通气, CV 为传统机械通气, OI 为氧合指数, V_t 为潮气量, MAP 为平均气道压, FiO_2 为吸入氧浓度, $PaCO_2$ 为动脉血二氧化碳分压, PaO_2/FiO_2 为动脉血氧分压与 FiO_2 的比值, PEEP 为呼气末正压; 1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa

图 1 HFOV 对比 CV 对急性呼吸窘迫综合征患者生理指标影响的折线图

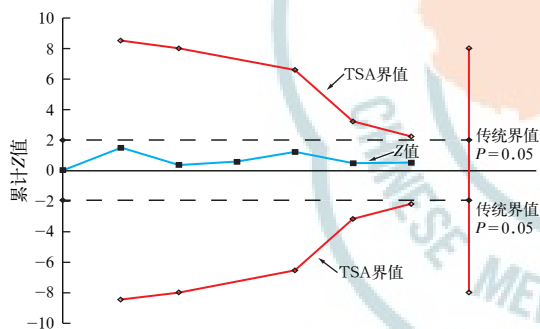


注: HFOV 为高频振荡通气, CV 为传统机械通气, RR 为相对危险度, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 HFOV 对比 CV 对急性呼吸窘迫综合征患者病死率、临床指标及机械通气不良事件影响的 Meta 分析森林图

CV 不良事件发生率比较差异无统计学意义。① 低血压: $RR=0.89, 95\%CI=0.07 \sim 10.99, P=0.93$; 异质性分析 $I^2=47.5\%$, 提示异质性较大。② 酸中毒: $RR=1.05, 95\%CI=0.43 \sim 2.56, P=0.91$; 异质性分析 $I^2=0\%$, 提示无显著异质性。③ 呼吸机漏气: $RR=0.74, 95\%CI=0.31 \sim 1.80, P=0.51$; 异质性分析 $I^2=0\%$, 提示无显著异质性。

2.4 TSA 结果 (图 3): 本次 Meta 分析共 6 个试验、累计 1 705 例患者提供了病死率数据, 而实际 Meta 分析所需样本量为 3 874 例。TSA 分析结果显示: 累计 Z 值未穿过传统界值 (即传统意义上的 $P=0.05$), 同时也未跨过 TSA 界值, 表示在尚未达到期望样本量之前 HFOV 与 CV 在病死率上无统计学差异, 目前证据尚无法提前得出最终决定性结论。即对于 ARDS 患者, HFOV 较 CV 并不能有效降低病死率, 但该结论尚需更多 RCT 来验证。



注: HFOV 为高频振荡通气, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征

图 3 HFOV 对 ARDS 患者病死率影响的试验序贯分析 (TSA) 图

3 讨论

本研究共纳入 7 个大型 RCT, 纳入患者数量是之前 Meta 分析^[7-8]的 4 倍余, 荟萃分析结果表明: 对比 CV, HFOV 并不能降低 ARDS 患者病死率, 但能更快地改善患者生理指标, 同时二者的呼吸机相关不良事件发生率相似。采用 TSA 分析表明, 最终决定性结论的得出仍需更多大样本 RCT 验证。

ARDS 以肺泡上皮和肺毛细血管内皮通透性增加所致非心源性肺水肿为基本病理生理改变, 而肺泡水肿^[18]、肺泡塌陷导致严重通气/血流比例失调及肺内分流是造成 ARDS 出现难以纠正的低氧血症的根本原因。已证明机械通气是治疗 ARDS 的可靠手段, 并被指南推荐^[19]。限制气道平台压^[20]、小潮气量^[21]、高 PEEP^[22]的肺保护性通气策略被广泛应用于临床, 甚至用于甲型 H1N1 流感危重患者^[23]。然而一方面, 传统机械通气可导致高气道峰

压及反复肺泡复张/萎陷产生剪切力, 从而可能进一步加重肺损伤; 另一方面, 小潮气量不可避免地会引起 $PaCO_2$ 升高, 导致高碳酸血症, 引起心率增快、血压升高、血管扩张等一系列继发不良反应^[3]。HFOV 是应用小于或等于解剖死腔的潮气量, 高通气频率 ($\geq$ 正常 4 倍以上), 在较低的气道压力下进行的一种特殊的通气方法。理论上, HFOV 能够达到肺保护通气的所有目标^[24-26]。HFOV 通过较高的 MAP 开放闭塞的肺泡及小气道, 可使萎陷的肺泡迅速复张并维持开放状态, 从而减少肺泡周期性复张和萎陷所产生的肺剪切伤, 使用小气体量高频率地进出气道以清除 CO_2 ^[9], 避免高碳酸血症。动物实验表明, HFOV 较常频机械通气有优势^[27-29]。研究亦显示, HFOV 可以纠正 ARDS 患者严重低氧血症, 减少肺损伤^[30-32]。因此近年来 HFOV 逐渐得到重症医师的广泛关注, 但既往的 RCT 大多样本量较小, HFOV 应用于临床的循证医学依据尚显不足。

既往荟萃分析因研究较少, 大多将关于儿童与成人的研究共同合并分析, 得出了肯定的结论。2008 年 Sud 等^[7]纳入 8 篇 RCT、累计 419 例患者进行荟萃分析, 发现 HFOV 可以降低 23% 的病死率 ($RR=0.77, 95\%CI=0.61 \sim 0.98$)。但该研究纳入的 8 篇文献中有 2 篇为会议摘要, 2 篇研究对象为儿童, 结果导致研究异质性较大, 结论也无法完全应用于成人。2013 年徐前程等^[8]只纳入成人患者, 共 7 个研究、累计 478 例患者也发现了相似的结果 ($RR=0.56, 95\%CI=0.38 \sim 0.81$)。但是随着 2013 年发表在《新英格兰医学杂志》的两项大样本多中心 RCT 阴性结果的发布, 使得新的疑问出现: ① 纳入该研究后荟萃分析结果是否改变? ② 对于机械通气, 患者生理指标的快速改善可以为其他治疗手段和其他科室的介入提供宝贵的时间, 是否 HFOV 在改善患者生理状况上优于传统通气? 这一点之前 Meta 均未详细分析。③ 纳入两项大型研究后的结果是否就是最终的结论? 该课题研究是否可以盖棺定论? 为了解决这 3 个实际问题, 我们设计了本次荟萃分析, 结果表明新研究的纳入使结果转变为阴性。HFOV 并无生存率优势, 但能更快改善患者生理指标, 而 TSA 分析发现该结果并非最终决定性结论。

本研究的优势在于应用新的统计学方法以及对患者前 3 d 指标的变化进行动态绘制, 更直观地体现了 HFOV 对生理指标的影响。在 Meta 分析中, 当纳入的试验数目较少、样本量较小时得到的结论,

往往会被后来纳入大样本的 Meta 分析所否定,这是因为较小的样本量会带来更大的随机误差,加之存在发表偏倚,从而夸大了干预措施的疗效(如之前的 Meta 分析)^[12,33]。因此,系统综述或 Meta 分析同样需要样本量估算来避免随机误差的影响,确保综合分析结果的可靠性^[12,33]。将 TSA 用于系统综述或是 Meta 分析的样本量估算,克服了经典 Meta 分析的不足。我们估算,对于 HFOV,若得出降低 20% 病死率优势,至少需要 3 874 例患者,而目前研究样本量仅为 1 705 例,远远低于估算样本量。该结论目前尚需更多 RCT 来验证。

总之,对比 CV, HFOV 并不能降低 ARDS 患者病死率,但能改善患者生理指标,临床医师应根据患者具体情况合理选择。然而本研究也存在一些不足,如纳入的部分研究在应用机械通气时采用了如俯卧位通气等辅助手段,导致了较高的研究异质性,可能会对结果产生一定影响。

参考文献

- [1] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (16): 1685-1693.
- [2] Brower RG, Rubenfeld GD. Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4): S312-316.
- [3] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2: CD003844.
- [4] 李孝建, 钟晓雯, 邓忠远, 等. 肺保护性通气策略联合肺复张对严重烧伤并发急性呼吸窘迫综合征患者的疗效[J]. *中华烧伤杂志*, 2014, 30 (4): 305-309.
- [5] 汪宗昱, 朱曦, 李宏亮, 等. 肺复张对急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (10): 604-608.
- [6] Krishnan JA, Brower RG. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS [J]. *Chest*, 2000, 118 (3): 795-807.
- [7] Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 340: c2327.
- [8] 徐前程, 刘小彬, 陈尚华. 高频振荡通气对成人急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的荟萃分析[J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (12): 1088-1094.
- [9] Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (9): 806-813.
- [10] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (9): 795-805.
- [11] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17 (1): 1-12.
- [12] Brok J, Thorlund K, Gluud C, et al. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses [J]. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61 (8): 763-769.
- [13] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, et al. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39 (3): 635-647.
- [14] Demory D, Michelet P, Arnal JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (1): 106-111.
- [15] Bollen CW, Van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669] [J]. *Crit Care*, 2005, 9 (4): R430-439.
- [16] Papazian L, Gainnier M, Marin V, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (10): 2162-2171.
- [17] Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166 (6): 801-808.
- [18] 高婧, 杨艳荣, 梁显泉. 人肺泡 II 型上皮细胞表面抗原在急性呼吸窘迫综合征患者中的变化及地塞米松的保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 83-85.
- [19] 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.
- [20] 孙甲君, 杨茂梧, 王长辉, 等. 低牵张通气策略救治急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (10): 609-612.
- [21] 宋俊杰, 李海波. 小潮气量保护性机械通气的进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (10): 633-636.
- [22] 杨君, 刘飞, 朱曦. 高呼气末正压通气结合小潮气量对急性肺损伤/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*, 2011, 23 (1): 5-9.
- [23] 于洪涛, 杨耀杰, 张庆宪, 等. 甲型 H1N1 流感危重症临床特点及危险因素分析[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (3): 142-145.
- [24] Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (9): 630-631.
- [25] Rimensberger PC. ICU cornerstone: high frequency ventilation is here to stay [J]. *Crit Care*, 2003, 7 (5): 342-344.
- [26] 杜微, 刘大为, 石岩, 等. 高频振荡通气的机制及临床应用[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22 (7): 443-446.
- [27] Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, et al. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2001, 91 (4): 1836-1844.
- [28] Sánchez Luna M, Santos González M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Res Pract*, 2013, 2013: 593915.
- [29] Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, et al. Open-lung protective ventilation with pressure control ventilation, high-frequency oscillation, and intratracheal pulmonary ventilation results in similar gas exchange, hemodynamics, and lung mechanics [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99 (5): 1102-1111.
- [30] Camporota L, Sherry T, Smith J, et al. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (2): R40.
- [31] Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1360-1369.
- [32] 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.
- [33] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis [J]. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61 (1): 64-75.

(收稿日期: 2014-06-17)

(本文编辑: 李银平)