

• 论著 •

跨肺压指导下机械通气对 ARDS 患者呼吸功能和血流动力学的影响：一项前瞻性随机对照研究

李健球 罗志辉 李晓雷 黄忠毅 韩婕 李子锋 周昭雄 陈后旺

518100 广东深圳,南方医科大学深圳医院急诊重症病区(李健球、罗志辉、李晓雷、黄忠毅、韩婕、李子锋、周昭雄);518104 广东深圳,广州医科大学附属深圳沙井医院重症医学科(李健球、陈后旺)

通讯作者:李健球,Email:pumaball@21cn.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.009

【摘要】 目的 探讨跨肺压(Ptp)指导下机械通气(MV)对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者呼吸功能和血流动力学指标的影响,寻找更优化的 Ptp。**方法** 采用前瞻性随机对照研究(RCT)方法,选择 2013 年 2 月至 2016 年 8 月广州医科大学附属深圳沙井医院重症医学科(ICU)和南方医科大学深圳医院急诊重症加强治疗病房(EICU)收治的需 MV 的 ARDS 患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,观察组再根据 Ptp 不同设定分为 10、15、20 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)3 个亚组。各组患者均按 ARDS 国际指南标准进行治疗;对照组 MV 策略参照 ARDS 协作网(ARDSNet)意见执行;观察组则采用不同 Ptp 指导下的 MV 策略。监测各组患者设定不同 Ptp 后通气 1、24、48 h 的呼吸功能指标,采用脉搏指示连续心排量(PiCCO)监测技术检测血流动力学指标;记录各组患者 MV 时间、ICU 住院时间和 28 d 病死率。**结果** 共 67 例 ARDS 患者进入研究,其中 2 例于 48 h 内死亡、1 例失访,最终 64 例纳入分析,其中观察组 43 例、对照组 21 例,两组性别构成、年龄、入院 4 h 内氧合指数(PaO₂/FiO₂)和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分等一般资料均衡,有可比性。对照组患者通气各时间点呼吸功能和血流动力学指标无明显变化;但观察组随通气时间延长,呼吸功能明显改善,并随 Ptp 升高对血流动力学的影响逐渐增大。与对照组比较,Ptp 20 cmH₂O 组设定 Ptp 后通气 48 h 呼吸功能明显改善,PaO₂/FiO₂、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、呼气末正压(PEEP)、气道平台压(Pplat)和肺顺应性(Cst)均明显升高[PaO₂/FiO₂(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa):220.9±30.8 比 178.5±42.9, PaCO₂(mmHg):55.1±7.6 比 38.6±4.8, PEEP(cmH₂O):24.7±4.8 比 6.6±2.2, Pplat(cmH₂O):34.4±3.7 比 20.7±3.5, Cst(mL/cmH₂O):23.8±3.6 比 13.1±4.6;均 P<0.05],血管外肺水指数(ELWI)则明显降低(mL/kg:6.8±1.7 比 10.8±2.6, P<0.05),但平均动脉压(MAP)、心排量指数(CI)和全心舒张期末容积指数(GEDVI)等血流动力学指标也明显下降[MAP(mmHg):58.8±6.7 比 69.7±4.7, CI(mL·s⁻¹·m⁻²):46.7±23.3 比 73.3±30.0, GEDVI(mL/m²):633.2±45.2 比 702.6±55.7;均 P<0.05];Ptp 10 cmH₂O 组 PaO₂/FiO₂、PEEP、Pplat 和 Cst 均明显升高[PaO₂/FiO₂(mmHg):183.4±45.5 比 178.5±42.9, PEEP(cmH₂O):14.4±3.6 比 6.6±2.2, Pplat(cmH₂O):25.7±5.6 比 20.7±3.5, Cst(mL/cmH₂O):16.2±4.3 比 13.1±4.6;均 P<0.05],ELWI 明显降低(mL/kg:8.7±1.8 比 10.8±2.6, P<0.05),但 MAP、CI、GEDVI 差异无统计学意义[MAP(mmHg):65.8±4.6 比 69.7±4.7, CI(mL·s⁻¹·m⁻²):65.0±35.0 比 73.3±30.0, GEDVI(mL/m²):706.7±54.4 比 702.6±55.7;均 P>0.05]。说明 10 cmH₂O Ptp 即可起到与 20 cmH₂O 相同的改善氧合和呼吸功能的作用,且对血流动力学无明显影响。与对照组比较,Ptp 10 cmH₂O 和 15 cmH₂O 组 MV 时间和 ICU 住院时间无明显差异,而 Ptp 20 cmH₂O 组则明显缩短[MV 时间(d):95.5±21.5 比 130.8±23.6, ICU 住院时间(d):8.1±2.2 比 12.8±2.8,均 P<0.05];各组 28 d 病死率差异无统计学意义。**结论** MV 时设定 Ptp 为 10 cmH₂O 可以改善氧合和呼吸力学,且对血流动力学影响小,是心肺保护安全有效的通气策略。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 跨肺压; 呼吸力学; 血流动力学; 机械通气**基金项目:** 广东省深圳市医药卫生科研项目(201401090);广东省深圳市宝安区科技计划项目(2014173)

Effect of different transpulmonary pressures guided mechanical ventilation on respiratory and hemodynamics of patients with ARDS: a prospective randomized controlled trial Li Jianqiu, Luo Zhihui, Li Xiaolei, Huang Zhongyi, Han Jie, Li Zifeng, Zhou Zhaoxiong, Chen Houwang
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Shenzhen Hospital of South Medical University, Shenzhen 518100, Guangdong, China (Li JQ, Luo ZH, Li XL, Huang ZY, Han J, Li ZF, Zhou ZX); Department of Critical Care Medicine, Shenzhen Shajing Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Shenzhen 518104, Guangdong, China (Li JQ, Chen HW)

Corresponding author: Li Jianqiu, Email: pumaball@21cn.com

【Abstract】 Objective To assess the effect of different transpulmonary pressures (Ptp) guided mechanical ventilation (MV) on respiratory function and hemodynamics parameters of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), and to find out a more optimized Ptp. **Methods** A prospective randomized controlled trial (RCT)

was conducted. The ventilated patients with ARDS admitted to Department of Critical Care Medicine (ICU) of Shenzhen Shajing Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University and Department of Emergency and Critical Care Medicine (EICU) of Shenzhen Hospital of South Medical University from February 2013 to August 2016 were enrolled. According to random number table method, all patients were divided into control group and observation group. The patients in observation group was subdivided into three subgroups according to the different setting of Ptp, namely Ptp 10, 15, 20 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa) subgroups. The patients in all groups received standard treatment in accordance with the international guidelines for ARDS. The patients in control group were ventilated by guidance of ARDSNet, and the patients in observation group were ventilated by guidance of different Ptp. After setting different Ptp at 1, 24, 48 hours in the process of MV, respiratory function parameters of patients in all groups were determined. The hemodynamic parameters were determined by using pulse indicating continuous cardiac output (PiCCO) technology. The duration of MV, length of ICU stay and 28-day mortality were recorded. **Results** A total of 67 patients with ARDS were enrolled, among whom 2 patients died within 48 hours, and 1 case was lost to follow-up. Finally, 64 patients completed the study, 43 patients in observation group, and 21 in control group. There were no significant differences in gender composition, age, oxygenation index (PaO₂/FiO₂) within 4 hours after hospital admission and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score between the two groups, which showed the baseline was equivalent and comparable. The respiratory function and hemodynamic parameters showed no obvious change in control group at different time points of MV; but with the extension of ventilation, the respiratory function was improved significantly in observation group, and the gradually rising of Ptp had obvious adverse effects on hemodynamics parameters. Compared with control group, at 48 hours of ventilation after setting Ptp, the respiratory function in Ptp 20 cmH₂O subgroup was improved significantly, PaO₂/FiO₂, arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), positive end-expiratory pressure (PEEP), airway platform pressure (Pplat), and lung compliance (Cst) were significantly increased [PaO₂/FiO₂ (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 220.9 ± 30.8 vs. 178.5 ± 42.9, PaCO₂ (mmHg): 55.1 ± 7.6 vs. 38.6 ± 4.8, PEEP (cmH₂O): 24.7 ± 4.8 vs. 6.6 ± 2.2, Pplat (cmH₂O): 34.4 ± 3.7 vs. 20.7 ± 3.5, Cst (mL/cmH₂O): 23.8 ± 3.6 vs. 13.1 ± 4.6; all *P* < 0.05], and extravascular lung water index (ELWI) was significantly decreased (mL/kg: 6.8 ± 1.7 vs. 10.8 ± 2.6, *P* < 0.05), but mean artery pressure (MAP), cardiac index (CI), global end-diastolic volume index (GEDVI) such as hemodynamics parameters were also significantly reduced [MAP (mmHg): 58.8 ± 6.7 vs. 69.7 ± 4.7, CI (mL · s⁻¹ · m⁻²): 46.7 ± 23.3 vs. 73.3 ± 30.0, GEDVI (mL/m²): 633.2 ± 45.2 vs. 702.6 ± 55.7; all *P* < 0.05]; the PaO₂/FiO₂, PEEP, Pplat, and Cst in Ptp 10 cmH₂O subgroup were significantly increased [PaO₂/FiO₂ (mmHg): 183.4 ± 45.5 vs. 178.5 ± 42.9, PEEP (cmH₂O): 14.4 ± 3.6 vs. 6.6 ± 2.2, Pplat (cmH₂O): 25.7 ± 5.6 vs. 20.7 ± 3.5, Cst (mL/cmH₂O): 16.2 ± 4.3 vs. 13.1 ± 4.6; all *P* < 0.05], and ELWI was significantly reduced (mL/kg: 8.7 ± 1.8 vs. 10.8 ± 2.6, *P* < 0.05), but the MAP, CI and GEDVI showed no significant difference [MAP (mmHg): 65.8 ± 4.6 vs. 69.7 ± 4.7, CI (mL · s⁻¹ · m⁻²): 65.0 ± 35.0 vs. 73.3 ± 30.0, GEDVI (mL/m²): 706.7 ± 54.4 vs. 702.6 ± 55.7; all *P* > 0.05]. The above illustrated that 10 cmH₂O Ptp could act as the same as 20 cmH₂O did to improve oxygenation and respiratory function, but had no obvious effect on hemodynamics. Compared with control group, the duration of MV and the length of ICU stay showed no significant differences in Ptp 10 cmH₂O and 15 cmH₂O subgroups, but those in 20 cmH₂O subgroup were significantly shortened [duration of MV (days): 95.5 ± 21.5 vs. 130.8 ± 23.6, length of ICU stay (days): 8.1 ± 2.2 vs. 12.8 ± 2.8, both *P* > 0.05]. There was no significant difference in 28-day mortality among the groups. **Conclusions** MV guided by Ptp of 10 cmH₂O could improve oxygenation and respiratory mechanics, while has less hemodynamic influence. It was a safe and effective cardiopulmonary protection ventilation method.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Transpulmonary pressure; Respiratory mechanics; Hemodynamics; Mechanical ventilation

Fund program: Shenzhen Medical and Healthy Science and Research Project of Guangdong Province (201401090); Science and Technology Plan Supporting Project of Baoan District of Shenzhen City in Guangdong Province (2014173)

有研究表明,小潮气量(VT)6 mL/kg及限制气道平台压(Pplat)≤30 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)的机械通气(MV)策略不能显著降低急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的病死率^[1-3]。Ferguson等^[4]于2012年柏林标准发布后即验证了轻、中、重度ARDS患者病死率分别为27.0%、32.0%和45.0%,分析中、重度ARDS患者高病死率的原因可能是小VT和限制Pplat的MV策略均存在肺泡通气不足和肺泡过度膨胀。本研究探讨不同跨肺压(Ptp)指导下个体化肺保护性通气策略对ARDS患者呼吸力学、血流动力学和预后等的影响,并试图寻找更为优化的Ptp。

1 对象与方法

1.1. 研究对象: 采用前瞻性随机对照研究(RCT)方法,选择2013年2月至2016年8月广州医科大学附属深圳沙井医院重症医学科(ICU)和南方医科大学深圳医院急诊重症加强治疗病房(EICU)收治的ARDS患者。

1.1.1 纳入标准: 符合柏林诊断标准^[5]中度或以上需要MV的ARDS患者;年龄≥14岁。

1.1.2 排除标准: 年龄<14岁;单肺病变;有肺部肿瘤、矽肺、肺开放性损伤、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺结核、大量胸腔积液患者;腹腔内压超过12 cmH₂O。

1.1.3 剔除标准:气胸和血流动力学不稳定者;入院 48 h 内死亡或研究期间失访者。

1.1.4 伦理学:本临床试验在医院医学伦理委员会批准和监管下进行(2014-06-19),所有治疗和检测获得患者或其家属的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及治疗策略:采用随机数字表法将入选患者分为对照组和观察组。对照组 MV 策略按 ARDS 协作网(ARDSNet)^[6]意见执行;观察组通过调节呼气末正压(PEEP)滴定不同 P_{tp},从而指导肺保护通气,按 P_{tp} 不同设定分为 10、15、20 cmH₂O 3 个亚组。各组患者均按照 ARDS 国际指南标准进行治疗。

1.2.2 两组患者基线校对处理:①入选患者均采取仰卧位,床头抬高 30°;②芬太尼 0.5~2.5 mg/h 镇痛,咪达唑仑 3~10 mg/h 镇静,维持 Ramsay 镇静评分 5~6 分(无自主呼吸触发),必要时应用肌松剂;③通气 1 h 内按 ARDSNet 意见执行:VT 6 mL/kg,吸呼比(I:E)为 1:2, PEEP 5 cmH₂O,吸入氧浓度(FiO₂) 1.00,调整呼吸频率使动脉血气 pH 值在 7.2 以上;④肺复张:逐渐增加 PEEP 至 35 cmH₂O,保持 30 s。基线校对后,继续 MV 10 min 再分组治疗和观察。

1.2.3 MV 策略:按血气分析结果调节呼吸机参数,目标动脉血氧分压(PaO₂) 55~80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.88~0.93,气道峰压(P_{peak}) ≤40 cmH₂O, P_{plat} ≤35 cmH₂O。

1.2.4 P_{tp} 的测定:采用食道球囊测定法测定食道中段 1/3 处的压力以反映胸腔内压力^[7,16];应用校正法排除心脏质量和食道内气体的影响后,以 PEEP 与胸腔内压力的差值代表呼气末 P_{tp}^[8-9,17-18]。

1.2.5 监测指标:观察组于设定不同 P_{tp} 后通气 1、24、48 h 检测氧合指数(PaO₂/FiO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、PEEP、P_{plat} 和肺顺应性(C_{st})等呼吸功能指标,同时采用脉搏指示连续心排血量

(PiCCO)监测技术检测平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)和血管外肺水指数(ELWI);对照组于相同时间点检测上述指标。记录两组患者 MV 时间、ICU 住院时间和 28 d 病死率。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 16.0 软件处理数据,对数值变量先进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;再进行方差齐性分析,方差齐时两组独立样本比较采用 *t* 检验;而方差不齐时采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般情况的比较(表 1):研究初期共入选 67 例 ARDS 患者,对照组和观察组各有 1 例于 48 h 内死亡,退出研究;对照组 1 例于出院后失访,退出研究。最终共 64 例 ARDS 患者纳入分析,对照组 21 例,观察组 43 例。两组患者性别构成、年龄、入院 4 h 内 PaO₂/FiO₂ 和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分差异无统计学意义(均 *P* > 0.05),说明两组基线资料均衡,有可比性。

2.2 各组患者呼吸功能和血流动力学指标的比较(表 2~3):对照组通气不同时间点患者呼吸功能和血流动力学指标无明显变化;观察组设定不同 P_{tp} 后,随通气时间延长,呼吸功能指标均明显改善,但随 P_{tp} 升高,对血流动力学的影响逐渐明显。与对照组比较, P_{tp} 20 cmH₂O 组 MV 48 h 呼吸功能指标均明显改善,表现为 PaO₂/FiO₂、PaCO₂、PEEP、P_{plat} 和 C_{st} 均明显升高, ELWI 明显降低,但 MAP、CI 和 GEDVI 等血流动力学指标也明显下降(均 *P* < 0.05); P_{tp} 10 cmH₂O 组 PaO₂/FiO₂、PEEP、P_{plat} 和 C_{st} 明显升高, ELWI 明显降低(均 *P* < 0.05),但 MAP、CI 和 GEDVI 等血流动力学指标无明显变化(均 *P* > 0.05)。说明 10 cmH₂O P_{tp} 指导 MV 即可起到与 20 cmH₂O 相同的改善氧合和呼吸功能的作用,且对血流动力学无明显影响。

表 1 不同跨肺压(P_{tp})指导机械通气各组 ARDS 患者基线资料和预后指标比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	入院 4 h 内 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例)]
		男性	女性						
对照组	21	13	8	32.3 ± 16.6	126.2 ± 19.5	23.8 ± 4.5	130.8 ± 23.6	12.8 ± 2.8	28.6 (6)
P _{tp} 10 组	14	8	6	33.5 ± 15.1	130.8 ± 16.4	25.7 ± 5.8	125.5 ± 22.5	11.2 ± 2.4	35.7 (5)
P _{tp} 15 组	15	7	8	34.4 ± 16.3	128.9 ± 15.6	24.3 ± 4.4	116.8 ± 22.3 ^a	10.0 ± 2.3	33.3 (5)
P _{tp} 20 组	14	7	7	33.7 ± 14.9	129.8 ± 18.5	25.2 ± 4.6	95.5 ± 21.5 ^b	8.1 ± 2.2 ^a	28.6 (4)

注: P_{tp}10、P_{tp}15、P_{tp}20 组 P_{tp} 分别为 10、15、20 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa); ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, ICU 为重症医学科; 1 mmHg=0.133 kPa; 与对照组比较 ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01

表 2 不同跨肺压 (Ptp) 指导机械通气各组 ARDS 患者通气不同时间点呼吸功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PEEP (cmH ₂ O)	Pplat (cmH ₂ O)	Cst (mL/cmH ₂ O)	ELWI (mL/kg)
对照组	通气 1 h	21	136.7 ± 16.7	45.9 ± 4.8	6.6 ± 1.7	20.1 ± 4.4	11.7 ± 3.4	12.5 ± 2.4
	通气 24 h	21	156.6 ± 45.3 ^a	42.6 ± 5.7	6.8 ± 2.1	21.7 ± 3.8	13.9 ± 4.3	11.3 ± 2.4
	通气 48 h	21	178.5 ± 42.9 ^a	38.6 ± 4.8	6.6 ± 2.2	20.7 ± 3.5	13.1 ± 4.6	10.8 ± 2.6
Ptp10 组	通气 1 h	14	133.6 ± 18.4	44.7 ± 5.5	6.5 ± 1.4	21.7 ± 4.2	12.6 ± 2.8	13.6 ± 2.8
	通气 24 h	14	167.6 ± 49.0 ^a	43.7 ± 6.4	14.5 ± 4.7 ^{bd}	25.7 ± 4.8 ^{ac}	15.7 ± 3.4	9.6 ± 2.7 ^{ac}
	通气 48 h	14	183.4 ± 45.5 ^a	45.5 ± 6.7	14.4 ± 3.6 ^{bd}	25.7 ± 5.6 ^{ac}	16.2 ± 4.3 ^{ac}	8.7 ± 1.8 ^{bc}
Ptp15 组	通气 1 h	15	134.7 ± 18.1	43.4 ± 6.3	6.7 ± 2.2	19.7 ± 4.8	11.7 ± 3.6	13.6 ± 2.7
	通气 24 h	15	179.4 ± 16.6 ^a	46.7 ± 4.5	19.7 ± 3.6 ^{bd}	28.6 ± 3.5 ^{ac}	18.7 ± 4.3 ^{ac}	10.8 ± 2.4 ^a
	通气 48 h	15	189.7 ± 17.6 ^a	47.7 ± 5.3	20.4 ± 4.5 ^{bd}	29.6 ± 4.3 ^{ac}	19.6 ± 3.7 ^{ac}	7.8 ± 1.2 ^{bc}
Ptp20 组	通气 1 h	14	134.8 ± 15.7	45.1 ± 5.4	6.7 ± 1.8	20.6 ± 4.5	11.2 ± 3.4	13.8 ± 3.2
	通气 24 h	14	210.2 ± 20.3 ^b	50.4 ± 6.8 ^{ac}	23.3 ± 5.4 ^{bd}	33.7 ± 4.4 ^{bd}	21.7 ± 4.5 ^{bd}	9.5 ± 2.3 ^{ac}
	通气 48 h	14	220.9 ± 30.8 ^{bc}	55.1 ± 7.6 ^{ac}	24.7 ± 4.8 ^{bd}	34.4 ± 3.7 ^{bd}	23.8 ± 3.6 ^{bd}	6.8 ± 1.7 ^{bd}

注: Ptp10、Ptp15、Ptp20 组 Ptp 分别为 10、15、20 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa); ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, PEEP 为呼气末正压, Pplat 为气道平台压, Cst 为肺顺应性, ELWI 为血管外肺水指数; 1 mmHg=0.133 kPa; 与本组通气 1 h 比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01; 与对照组同期比较, ^cP<0.05, ^dP<0.01

表 3 不同跨肺压 (Ptp) 指导机械通气各组 ARDS 患者通气不同时间点血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	MAP (mmHg)	CI (mL · s ⁻¹ · m ⁻²)	GEDVI (mL/m ²)
对照组	通气 1 h	21	70.8 ± 4.5	60.0 ± 25.0	686.5 ± 50.7
	通气 24 h	21	68.6 ± 3.9	60.0 ± 28.3	692.7 ± 46.6
	通气 48 h	21	69.7 ± 4.7	73.3 ± 30.0	702.6 ± 55.7
Ptp10 组	通气 1 h	14	71.8 ± 6.5	53.3 ± 30.0	678.6 ± 44.8
	通气 24 h	14	66.2 ± 5.4	60.0 ± 21.7	695.7 ± 48.5
	通气 48 h	14	65.8 ± 4.6 ^a	65.0 ± 35.0	706.7 ± 54.4
Ptp15 组	通气 1 h	15	70.7 ± 3.6	60.0 ± 26.7	683.6 ± 49.7
	通气 24 h	15	65.4 ± 5.3 ^a	56.7 ± 36.7	668.6 ± 47.9
	通气 48 h	15	65.8 ± 4.9 ^a	51.7 ± 25.0 ^{ab}	665.7 ± 50.6
Ptp20 组	通气 1 h	14	70.7 ± 4.3	63.3 ± 45.0	680.7 ± 48.6
	通气 24 h	14	60.6 ± 5.8 ^{ab}	61.7 ± 21.7 ^{ab}	640.6 ± 40.3 ^{ab}
	通气 48 h	14	58.8 ± 6.7 ^{ab}	46.7 ± 23.3 ^{ab}	633.2 ± 45.2 ^{ab}

注: Ptp10、Ptp15、Ptp20 组 Ptp 分别为 10、15、20 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa); ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, MAP 为平均动脉压, CI 为心排量指数, GEDVI 为全心舒张期末容积指数; 1 mmHg=0.133 kPa; 与本组通气 1 h 比较, ^aP<0.05; 与对照组同期比较, ^bP<0.05

2.3 各组患者预后指标的比较 (表 1): 与对照组比较, Ptp 10 cmH₂O 和 15 cmH₂O 组 MV 时间和 ICU 住院时间比较差异均无统计学意义 (均 P>0.05), 而 Ptp 20 cmH₂O 组 MV 时间和 ICU 住院时间则明显缩短 (均 P<0.05)。各组 28 d 病死率差异无统计学意义 (均 P>0.05)。

3 讨论

ARDS 的定义和分型不断推陈出新, 治疗措施不断进步, MV 策略也不断完善, 但 Costa 和 Amato^[10] 根据 ARDS 柏林标准进行分层研究发现, 轻、中、重度 ARDS 患者的病死率分别为 10.0%、32.0% 和 62.0%, 中度及以上病死率仍居高不下。这可能与高气道压力和高 VT 不仅可使肺泡过度膨胀而导致“容积伤”, 而且肺泡壁受牵张后还会引起促炎因子过度释放, 从而导致“生物损伤”有关^[11-13]。有

研究提示, 即使是小 VT 通气也会导致“生物损伤”, 同时小 VT 还有可能导致肺泡塌陷, 从而造成通气不足和换气障碍^[14]; 另外, 在呼吸周期中, 肺泡反复开放和闭合还有可能导致肺泡壁发生“剪切伤”^[15]。由此可见, 为了维持有效的氧合和通气, MV 本身已经成为急性肺损伤 (ALI) 的危险因素。ARDS 的高病死率, 一方面与疾病严重程度有关, 另一方面可能与通气导致的呼吸机相关性肺损伤 (VILI) 关系密切。本研究中观察组、对照组的总体病死率与文献报道的病死率相似^[10, 16]。因此, 如何选择合适的气道压力显得尤为重要。关于肺泡水平呼吸力学中应

力 (stress) 和应变 (strain) 的研究^[17] 值得探讨, 肺应力定义为肺扩张时, 肺组织内产生的压力, 与其对应的就是 Ptp, 即气道压力与胸腔内压力间的差值, 以此反映 ALI 程度^[18], 临床上常通过检测食道胸段内的压力来估算胸腔内压力, 既要测量 Ptp, 又要避免胸廓的影响, 就要测量食道内压力, 目前国内外达成共识的测量方法是食道球囊法。Talmor 等^[8] 研究显示, 测量食道内压力可以更好地指导 ARDS 患者进行 MV 治疗。

从理论上来说, 合适的 Ptp 可以有效打开更多的肺泡以减少肺泡塌陷, 但是如何在避免肺泡塌陷和肺泡过度膨胀之间取得平衡, 临床实际操作中比较困难。动物实验表明, 把压力传感器置入动物胸腔, 提示 Ptp 上限为 27 cmH₂O 指导通气是比较安全的^[19], 并且可以改善氧合和预后, 为临床提供了参

考依据。Grasso 等^[20]在治疗严重 H1N1 禽流感导致的 ARDS 患者时,观察组 Ptp 设定为 25 cmH₂O 指导 MV,对照组给予体外膜肺氧合(ECMO)治疗,通过逐渐增加 PEEP 滴定 Ptp,使之向 25 cmH₂O 靠近,结果显示观察组氧合改善程度较对照组更加明显,但两组患者病死率无显著差异。我们认为,如果将 Ptp 设定在 25~27 cmH₂O,结合胸腔内和食道内存在一定的压力以及肺顺应性较小的特点,气道压力将会很高,Pplat 与安全水平(≤ 35 cmH₂O)的距离较小,吸气时间、吸气支持压力和 VT 等参数可调节的范围亦变得很狭窄;同时考虑,虽然滴定更大的 Ptp 可能更好地改善氧合和呼吸力学,但难以避免对血流动力学造成影响,呼吸机参数的设置较困难。故本研究预设定的 Ptp 为 10、15 和 20 cmH₂O 3 个阶梯水平。

本研究结果显示,与对照组比较,Ptp 20 cmH₂O 患者 PEEP、Pplat、Cst、PaO₂/FiO₂ 显著升高,ELWI 显著下降,但 PaCO₂ 也显著升高,Pplat 显著升高到接近安全范围上限 35 cmH₂O,随着 Ptp 增加 PEEP 也增加,导致死腔增加、CO₂ 潴留,长时间 PaCO₂ 增加会造成呼吸性酸中毒等并发症;Pplat 也会随 PEEP 增加而升高,气道压力显著升高会造成肺泡气压伤,最终发生 VILI,加重 ARDS,导致病死率无明显下降。Ptp 为 20 cmH₂O 的患者 MAP、CI 和 GEDVI 均较对照组明显下降,提示随着 Ptp 的逐渐增加 PEEP 增加,胸腔内压力也增加,从而影响心脏舒张期末回心血量,进而影响 GEDVI、CI 和 MAP,导致有效循环血量和微循环灌注不足。提示 Ptp 为 20 cmH₂O 指导通气虽然可以改善氧合和呼吸力学,但对血流动力学影响较大,为心肺保护带来挑战。相反,与对照组比较,Ptp 10 cmH₂O 患者 PEEP、Pplat、Cst 和 PaO₂/FiO₂ 均显著升高,ELWI 显著下降,同时 PaCO₂、MAP、CI 和 GEDVI 无明显变化,提示 Ptp 为 10 cmH₂O 时通气不仅可以改善氧合和呼吸力学,而且对血流动力学影响较小。

Fish 等^[21]通过随机多中心临床试验(EPVent2)研究发现,在食道内压指导下,将呼气末 Ptp 滴定为正压,可以显著改善严重 ARDS 患者的氧合,延长脱机时间,提高 28 d 病死率。最近,吴晓燕等^[22]研究 Ptp 导向 ARDS 患者最佳 PEEP 的选择时,也将 Ptp 滴定为正压时的 PEEP 作为最佳 PEEP,结果显示该方法较以最小死腔分数法和最大顺应性法确定的最佳 PEEP 更能促使塌陷肺泡复张,改善氧合和肺静

态顺应性,而不会导致肺泡过度膨胀。VILI 主要原因与应力和应变有关,应力与 Ptp 相关;应变与 VT 或功能残气量(FRC)相关。从上述临床试验来看,如果以增加 Ptp 改善氧合,可能会增加应力与应变,从而加重肺损伤。改善氧合应该在不增加 Ptp 的基础上应用 PEEP,Ptp 指导的 PEEP 滴定应维持 Ptp 正向 0~10 cmH₂O 可能较为安全合适。

本研究结果还显示,Ptp 为 10 cmH₂O 未能缩短 MV 时间,且 28 d 病死率与其他组间比较无明显差异,可能与下列因素有关:本研究为单中心研究;样本量较小;入选患者基础疾病不同;ARDS 患者未按照严重程度分层等。

MV 作为治疗中度及以上 ARDS 患者的关键手段,仍然有许多潜能可以挖掘,个体化的保护性通气策略是未来发展的方向,Soroksky 和 Esquinas^[23]提出了一种新的 MV 策略,就是以最小 Ptp 获得最佳肺顺应性作为通气目标。Richard 和 Marini^[24]研究结果提示,以 Ptp 替代 Pplat 指导 ARDS 患者的 MV 和肺复张策略更加符合机体的病理生理学特点。Ptp 指导下为 ARDS 患者设定合适 PEEP 的目的是保持肺泡持续开放,尽量减少肺泡进入膨胀-陷闭的循环中,采用食道气囊法测定食道压,以此计算胸腔内压力和 Ptp 是可行的,此方法可能是目前研究 ARDS 病理生理学特点的最佳手段,同时也有利于选择最合适的 MV 策略^[25]。Plataki 和 Hubmayr^[26]指出 ALI 时应力和应变等理化因子对患者预后的影响等需更深入地研究。针对如何滴定理想的 Ptp,在减少肺泡塌陷和防止肺过度膨胀之间实现平衡依然充满挑战^[27]。有关 Ptp 指导 MV 持续开展的系列多中心、大样本、前瞻性 RCT(Phase III, EPVent 3)^[21]值得期待。通过检测食道内压来反映肺应力的变化,从而指导 PEEP 的设置更加合理和科学,应成为重症 ARDS 患者 PEEP 设置的趋势^[28]。

综上所述,设定 Ptp 水平为 10 cmH₂O 用于指导 MV 可明显改善 ARDS 患者的氧合和呼吸力学,同时对血流动力学影响较小,是较好的个体化心肺保护通气策略。

参考文献

- [1] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (4): 327-336. DOI: 10.1056/NEJMoa032193.
- [2] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2008,

- 299 (6): 637–645. DOI: 10.1001/jama.299.6.637.
- [3] Mercat A, Richard JC, Vieille B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2008, 299 (6): 646–655. DOI: 10.1001/jama.299.6.646.
 - [4] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (10): 1573–1582. DOI: 10.1007/s00134-012-2682-1.
 - [5] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
 - [6] 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. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
 - [7] Higgs BD, Behrakis PK, Bevan DR, et al. Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans [J]. Anesthesiology, 1983, 59 (4): 340–343.
 - [8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0708638.
 - [9] Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (5): 1389–1394. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215515.49001.A2.
 - [10] Costa EL, Amato MB. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? [J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19 (1): 16–23. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32835c50b1.
 - [11] Ngiam N, Kavanagh BP. Ventilator-induced lung injury: the role of gene activation [J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18 (1): 16–22. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32834e7d00.
 - [12] Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, et al. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (10): 1865–1872. DOI: 10.1007/s00134-004-2363-9.
 - [13] Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178 (4): 346–355. DOI: 10.1164/rccm.200710-1589OC.
 - [14] Terragni PP, Del SL, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal [J]. Anesthesiology, 2009, 111 (4): 826–835. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b764d2.
 - [15] 严姝瑛, 张翔宇. 食道压测定在急性呼吸窘迫综合征中的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, (6): 382–384. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.06.026.
Yan SY, Zhang XY. Clinic study of esophageal-pressure measurement on patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2012, (6): 382–384. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.06.026.
 - [16] 叶琳, 吕富荣, 蒋迎九. 血浆脂联素水平与胸心外科 ICU 中急性呼吸窘迫综合征患者预后关系的临床研究 [J]. 中国急救医学, 2016, 36 (2): 138–141. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.008.
Ye L, Lyu FR, Jiang YJ. Relationship between adiponectin level and prognosis of acute respiratory distress syndrome in a cardiothoracic surgery ICU: a single center prospective cohort study [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2016, 36 (2): 138–141. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.008.
 - [17] Roan E, Waters CM. What do we know about mechanical strain in lung alveoli? [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 301 (5): L625–635. DOI: 10.1152/ajplung.00105.2011.
 - [18] 秦英智. 关注机械通气时平台压、驱动压与经肺压变化 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (6): 481–482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.06.001.
Qin YZ. Focus on changes of end-inspiratory (plateau) airway pressures, driving pressure and transpulmonary pressure on mechanical ventilation [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (6): 481–482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.06.001.
 - [19] Mandava S, Kolobow T, Vitale G, et al. Lethal systemic capillary leak syndrome associated with severe ventilator-induced lung injury: an experimental study [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (3): 885–892. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050294.04869.B8.
 - [20] 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. DOI: 10.1007/s00134-012-2490-7.
 - [21] Fish E, Novack V, Banner-Goodspeed VM, et al. The Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure [J]. BMJ Open, 2014, 4 (9): e006356. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006356.
 - [22] 吴晓燕, 庄志清, 郑瑞强, 等. 跨肺压导向急性呼吸窘迫综合征患者最佳呼气末正压选择的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (9): 801–806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.007.
Wu XY, Zhuang ZQ, Zheng RQ, et al. Transpulmonary pressure guided optimal positive end-expiratory pressure selection in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (9): 801–806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.007.
 - [23] Soroksky A, Esquinas A. Goal-directed mechanical ventilation: are we aiming at the right goals? A proposal for an alternative approach aiming at optimal lung compliance, guided by esophageal pressure in acute respiratory failure [J]. Crit Care Res Pract, 2012, 2012 : 597932. DOI: 10.1155/2012/597932.
 - [24] Richard JC, Marini JJ. Transpulmonary pressure as a surrogate of plateau pressure for lung protective strategy: not perfect but more physiologic [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (3): 339–341. DOI: 10.1007/s00134-012-2492-5.
 - [25] 李海涛, 阎锡新. 跨肺压监测对 ARDS 患者通气治疗的指导价值 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34 (z1): 44–49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.s1.011.
Li HT, Yan XX. Guiding value of transpulmonary pressure monitor to mechanical ventilation in patients with ARDS [J]. Int J Respir, 2014, 34 (z1): 44–49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.s1.011.
 - [26] Plataki M, Hubmayr RD. The physical basis of ventilator-induced lung injury [J]. Expert Rev Respir Med, 2010, 4 (3): 373–385. DOI: 10.1586/ers.10.28.
 - [27] 荣令, 李家树, 周新. 食道压测定对急性呼吸窘迫综合征患者机械通气设置的指导意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30 (6): 362–365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2010.06.011.
Rong L, Li JS, Zhou X. Guiding significance of esophageal-pressure measurement on parameter setting of mechanical ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Int J Respir, 2010, 30 (6): 362–365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2010.06.011.
 - [28] 秦英智. 进一步提高机械通气的应用与管理水平 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (7): 545–547. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.001.
Qin YZ. To further improve the expertise and management level of mechanical ventilation [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (7): 545–547. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.001.

(收稿日期: 2016-09-14)