

严重多发伤继发急性呼吸窘迫综合征的危险因素分析

秦燕明 王鹏 徐旋旋 李政

镇江市第一人民医院创伤中心, 江苏镇江 212000

通信作者: 王鹏, Email: zjwangpeng@163.com

【摘要】 目的 探讨严重多发伤继发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的危险因素及对临床的指导作用。**方法** 回顾性分析镇江市第一人民医院创伤中心 2017 年 12 月至 2020 年 9 月收治的 115 例严重多发伤患者的临床资料。依据病程 1 周内是否发生 ARDS 将患者分为发生 ARDS 组和未发生 ARDS 组。收集两组患者基础资料、初期救治措施(24 h 内)、伤后 1 周内病理生理、应激代谢和并发症等指标进行单因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,筛选出影响严重多发伤患者发生 ARDS 的独立危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析各危险因素对 ARDS 发生的预测价值。**结果** 115 例患者中发生 ARDS 45 例,未发生 ARDS 70 例。与未发生 ARDS 组比较,发生 ARDS 组患者的年龄更大(岁: 57.45 ± 15.37 比 45.68 ± 12.70),合并中-重度胸外伤、创伤性脑损伤(TBI)、休克、大量输血患者的比例更高(71.11% 比 31.43% 、 44.44% 比 28.57% 、 80.00% 比 67.14% 、 46.67% 比 27.14%);发生 ARDS 组降钙素原(PCT($\mu\text{g/L}$): 29.73 ± 6.08 比 12.45 ± 2.12)、血栓调节蛋白(TM(ng/L): 83.43 ± 16.34 比 37.66 ± 14.64)、血糖(mmol/L : 17.2 ± 5.0 比 10.3 ± 2.4)、三酰甘油(TG(mmol/L): 3.77 ± 0.57 比 2.22 ± 0.63)、白细胞介素-6(IL-6(ng/L): 38.97 ± 10.79 比 25.98 ± 5.40)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α (ng/L): 48.78 ± 13.99 比 35.30 ± 13.03)、腹内压(mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 25.21 ± 3.59 比 11.98 ± 4.91)、肌酐(SCr($\mu\text{mol/L}$): 180.45 ± 42.35 比 132.17 ± 49.36)和血尿素氮(BUN(mmol/L): 13.83 ± 4.97 比 8.80 ± 4.32)均较未发生 ARDS 组明显升高,晶体液输注量 $\geq 3000 \text{ mL}$ 的患者比例(26.67% 比 34.29%)、血小板计数(PLT($\times 10^9/\text{L}$): 72.67 ± 7.96 比 127.99 ± 17.65)、血浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px(kU/L): 87.15 ± 27.81 比 161.15 ± 17.94)、血浆超氧化物歧化酶(SOD(kU/L): 92.65 ± 32.67 比 125.58 ± 38.96)水平均较未发生 ARDS 组明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示:年龄、合并中-重度胸外伤、合并 TBI、大量输血、PCT、TM、血糖、TNF- α 、血浆 GSH-Px、腹内压和 SCr 等 11 个指标是严重多发伤继发 ARDS 的独立危险因素,其优势比(OR)和 95% 可信区间(95%CI)分别为 1.201(1.035 ~ 1.165)、3.414(1.217 ~ 8.876)、2.889(1.124 ~ 8.109)、3.134(1.322 ~ 9.261)、1.467(1.096 ~ 2.307)、2.428(0.024 ~ 0.973)、5.787(1.246 ~ 9.642)、1.106(0.949 ~ 5.108)、7.450(1.587 ~ 10.261)、3.144(1.217 ~ 8.876)、1.051(1.002 ~ 1.542), P 值分别为 0.008、0.024、0.044、0.017、0.018、0.045、0.026、0.037、0.005、0.029、0.033。ROC 曲线分析显示:血浆 GSH-Px 对严重多发伤继发 ARDS 的预测价值最高,ROC 曲线下面积(AUC)=0.873,95%CI 为 0.798 ~ 0.928, $P=0.000$,当最佳截断值为 72.22 kU/L 时,其敏感度为 86.7%,特异度为 75.7%,阳性预测值 69.6%,阴性预测值 89.8%;而利用 11 个独立高危因素建立的 Logistic 回归模型预测严重多发伤继发 ARDS 的准确率为 81.74%,对预测 ARDS 有较好的指导意义。**结论** 严重多发伤继发 ARDS 的危险因素较多,涉及创伤后基础资料、初期救治措施、病理生理、应激代谢、创伤后并发症等多个方面,早期识别干预利于提高救治成功率。

【关键词】 严重多发伤; 急性呼吸窘迫综合征; 危险因素; 早期识别

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20160547)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201023-00685

Analysis of risk factors of acute respiratory distress syndrome secondary to severe multiple trauma

Qin Yanming, Wang Peng, Xu Xuanxuan, Li Zheng

Trauma Center, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang 212000, Jiangsu, China

Corresponding author: Wang Peng, Email: zjwangpeng@163.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to severe multiple trauma and the role of clinical guidance. **Methods** The clinical data of 115 patients with severe multiple trauma admitted to the trauma center of Zhenjiang First People's Hospital from December 2017 to September 2020 were retrospectively analyzed. According to whether ARDS occurred within 1 week of the disease course, the patients were divided into ARDS group and non-ARDS group. The basic post-traumatic data, initial treatment measures (within 24 hours), pathophysiology, stress metabolism, and post-traumatic complications of the two groups of patients were selected for univariate analysis, the statistically different indicators of univariate analysis were incorporated into the multivariate Logistic regression analysis to screen out independent high-risk factors that affect the occurrence of

ARDS in patients with severe multiple trauma, and a receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the effects of each risk factor on the occurrence of ARDS. **Results** Among 115 patients, there were 45 cases in the ARDS group and 70 cases in the non-ARDS group. Compared with the non-ARDS group, the patients in the ARDS group were older (years: 57.45 ± 15.37 vs. 45.68 ± 12.70), and the proportion of patients combined with moderate-severe chest trauma, traumatic brain injury (TBI), shock, and massive blood transfusion were higher (71.11% vs. 31.43%, 44.44% vs. 28.57%, 80.00% vs. 67.14%, 46.67% vs. 27.14%). In the ARDS group, procalcitonin [PCT ($\mu\text{g/L}$): 29.73 ± 6.08 vs. 12.45 ± 2.12], thrombomodulin [TM (ng/L): 83.43 ± 16.34 vs. 37.66 ± 14.64], blood glucose (mmol/L : 17.2 ± 5.0 vs. 10.3 ± 2.4), triacylglycerol [TG (mmol/L): 3.77 ± 0.57 vs. 2.22 ± 0.63], interleukin-6 [IL-6 (ng/L): 38.97 ± 10.79 vs. 25.98 ± 5.40], tumor necrosis factor- α [TNF- α (ng/L): 48.78 ± 13.99 vs. 35.30 ± 13.03], intra-abdominal pressure [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 25.21 ± 3.59 vs. 11.98 ± 4.91], serum creatinine [SCr ($\mu\text{mol/L}$): 180.45 ± 42.35 vs. 132.17 ± 49.36] and blood urea nitrogen [BUN (mmol/L): 13.83 ± 4.97 vs. 8.80 ± 4.32] were significantly higher than those in the non-ARDS group; the proportion of patients with crystal infusion volume $\geq 3\ 000$ mL (26.67% vs. 34.29%) and platelet count [PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 72.67 ± 7.96 vs. 127.99 ± 17.65] and the levels of plasma glutathione peroxidase [GSH-Px (kU/L): 87.15 ± 27.81 vs. 161.15 ± 17.94], plasma superoxide dismutase [SOD (kU/L): 92.65 ± 32.67 vs. 125.58 ± 38.96] were significantly lower than those in the non-ARDS group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 11 indicators such as age, combined moderate-severe chest trauma, combined TBI, massive blood transfusion, PCT, TM, blood glucose, TNF- α , plasma GSH-Px, intra-abdominal pressure and SCr were independent risk factors that could predict ARDS secondary to severe multiple trauma, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 1.201 (1.035–1.165), 3.414 (1.217–8.876), 2.889 (1.124–8.109), 3.134 (1.322–9.261), 1.467 (1.096–2.307), 2.428 (0.024–0.973), 5.787 (1.246–9.642), 1.106 (0.949–5.108), 7.450 (1.587–10.261), 3.144 (1.217–8.876), 1.051 (1.002–1.542) respectively, the P values were 0.008, 0.024, 0.044, 0.017, 0.018, 0.045, 0.026, 0.037, 0.005, 0.029, 0.033 respectively. ROC curve analysis showed that plasma GSH-Px had a higher predictive value for ARDS secondary to severe multiple trauma, the area under ROC curve (AUC) = 0.873, 95%CI was 0.798–0.928, $P = 0.000$, when the best cut-off value at 72.22 kU/L, its sensitivity was 86.7%, specificity was 75.7%, positive predictive value was 69.6%, and negative predictive value was 89.8%. The Logistic regression model established by 11 independent high-risk factors had an accuracy rate of 81.74% in predicting ARDS secondary to severe multiple trauma, which had a good guiding significance for predicting ARDS. **Conclusion** Our study showed that there are many risk factors for ARDS secondary to severe multiple trauma, involving basic post-traumatic data, initial treatment measures, pathophysiology, stress metabolism, post-traumatic complications, etc. Early identification and intervention may be beneficial to improve the success rate of treatment for such patients.

【Key words】 Severe multiple trauma; Acute respiratory distress syndrome; Risk factor; Early identification

Fund program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China (BK20160547)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201023-00685

伴随着创伤救治体系的完善和创伤救治理念的更新,越来越多的严重多发伤患者可顺利渡过创伤后第 1 个、第 2 个死亡高峰而收治在各级创伤中心内监护复苏^[1],创伤后各种并发症的处理直接决定着患者的预后。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)可引起严重的低氧血症导致全身各器官缺血性损伤,是严重多发伤患者最常见的并发症^[2]。区别于感染、误吸等原因继发的 ARDS,创伤后继发 ARDS 患者通常较为年轻,早期有效干预预后尚可^[3]。然而救治难点在于早期识别严重多发伤是否会继发 ARDS,因此,需要筛选出有预测意义的危险因素来指导临床早期干预。本创伤中心近 3 年收治了 115 例严重多发伤患者,对其创伤后基础资料、初期(24 h 内)救治措施、病理生理特点、应激代谢和创伤后并发症等进行单因素及多因素回归分析,筛选了预测 ARDS 发生的危险因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,选择 2017 年

12 月至 2020 年 9 月本院创伤中心收治的严重多发伤患者作为研究对象。

1.1.1 入选标准:①符合多发伤的诊断标准^[4],且损伤严重程度评分(injury severity score, ISS) ≥ 16 分;②创伤发生后首诊于本院且 24 h 内直接入住创伤中心者;③入住创伤中心 ≥ 3 d,继发 ARDS 者呼吸机支持 ≥ 2 d;④年龄 ≥ 18 岁;⑤严重多发伤继发 ARDS 的诊断依据柏林标准^[5],结合患者的临床症状、肺部浸润影以及氧合指数作出诊断。

1.1.2 排除标准:①外院及其他专科治疗后转入的多发伤患者;②既往有各种疾病所致肺功能下降及心、肝、肾等重要器官器质性病变者;③有糖尿病和自身免疫性疾病者;④存在感染者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过医院医学伦理委员会批准(审批号:K-20200119-W),治疗和检测获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:最终 115 例严重多发伤患者入选,根据病程 1 周内是否继发 ARDS 将患者分为发生 ARDS 组(45 例)和未发生 ARDS 组(70 例)。

1.3 指标收集

1.3.1 基础资料和初期救治措施: 患者创伤后基础资料包括性别、年龄、ISS, 合并中-重度胸外伤、创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI)、腹外伤、开放伤、休克比例, 腹内压; 初期救治措施包括 24 h 内大量输血 (≥ 10 U 红细胞)、晶体液输注量 $\geq 3\ 000$ mL 的患者比例。

1.3.2 实验室指标: 收集 1 周内有关实验室指标, 包括白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、C-反应蛋白 (C-reactive protein CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、血小板计数 (platelet count, PLT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、血糖、三酰甘油 (triglyceride, TG)、血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)、肌红蛋白 (myoglobin, Mb)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血浆谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的定量资料以均数 $\pm$ 标准差

($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 定性资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。将单因素分析中差异有统计学意义的危险因素作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 筛选出影响严重多发伤继发 ARDS 的独立危险因素。利用筛选出的独立高危因素建立的 Logistic 回归模型对样本进行内部验证, 并绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线), 评价各危险因素的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析影响严重多发伤继发 ARDS 的危险因素 (表 1): 两组男性比例、ISS 和合并腹外伤、开放伤比例及 WBC、CRP、APTT、Mb、CK 等指标比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。与未发生 ARDS 组比较, 发生 ARDS 组患者年龄更大, 合并中-重度胸外伤、TBI、休克、大量输血的比例更高, PCT、TM、血糖、TG、IL-6、TNF- α 、腹内压、SCr 和 BUN 也均明显升高, 晶体液输注量 $\geq 3\ 000$ mL 比例、PLT、血浆 GSH-Px、SOD 均明显降低 (均 $P < 0.05$)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析影响严重多发伤继发 ARDS 的相关危险因素 (表 2): 将单因素分析中差异有统计学意义的相关危险因素作为自变量

表 1 影响严重多发伤继发 ARDS 的单因素分析

组别	例数 (例)	创伤后基础资料								
		男性 [例 (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	ISS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	合并中-重度胸外 伤比例 [% (例)]	合并 TBI 比例 [% (例)]	合并腹外伤比例 [% (例)]	开放伤比例 [% (例)]	休克比例 [% (例)]	腹内压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
发生 ARDS 组	45	27 (60.0)	57.45 $\pm$ 15.37	37.42 $\pm$ 9.12	71.11 (32)	44.44 (20)	51.11 (23)	42.22 (19)	80.00 (36)	25.21 $\pm$ 3.59
未发生 ARDS 组	70	37 (52.9)	45.68 $\pm$ 12.70	36.73 $\pm$ 10.15	31.43 (22)	28.57 (20)	35.71 (25)	51.43 (36)	67.14 (47)	11.98 $\pm$ 4.91
χ^2/t 值		0.045	3.560	4.988	-0.203	0.517	0.850	1.277	-4.690	-4.915
P 值		0.605	0.002	0.057	0.046	0.038	0.094	0.204	0.042	0.020
组别	例数 (例)	初期救治措施 (24 h 内)		实验室指标						
		大量输血 比例 [% (例)]	晶体液输注量 $\geq$ 3 000 mL 比例 [% (例)]	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	PCT ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	TM (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
发生 ARDS 组	45	46.67 (21)	26.67 (12)	23.4 $\pm$ 6.0	176.4 $\pm$ 30.3	29.73 $\pm$ 6.08	72.67 $\pm$ 7.96	52.7 $\pm$ 7.4	83.43 $\pm$ 16.34	17.2 $\pm$ 5.0
未发生 ARDS 组	70	27.14 (19)	34.29 (24)	14.7 $\pm$ 4.8	101.0 $\pm$ 21.6	12.45 $\pm$ 2.12	127.99 $\pm$ 17.65	27.3 $\pm$ 5.9	37.66 $\pm$ 14.64	10.3 $\pm$ 2.4
χ^2/t 值		-1.932	0.067	-1.723	2.450	-2.377	-3.792	-0.906	-2.934	-1.158
P 值		0.025	0.032	0.081	0.062	0.017	0.027	0.542	0.003	0.036
组别	例数 (例)	实验室指标								
		TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Mb ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	CK (U/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-6 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	TNF- α (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	血浆 GSH-Px (kU/L, $\bar{x} \pm s$)	血浆 SOD (kU/L, $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu mol/L$, $\bar{x} \pm s$)	BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
发生 ARDS 组	45	3.77 $\pm$ 0.57	200.9 $\pm$ 79.1	260.1 $\pm$ 146.8	38.97 $\pm$ 10.79	48.78 $\pm$ 13.99	87.15 $\pm$ 27.81	92.65 $\pm$ 32.67	180.45 $\pm$ 42.35	13.83 $\pm$ 4.97
未发生 ARDS 组	70	2.22 $\pm$ 0.63	170.8 $\pm$ 40.8	265.2 $\pm$ 139.8	25.98 $\pm$ 5.40	35.30 $\pm$ 13.03	161.15 $\pm$ 17.94	125.58 $\pm$ 38.96	132.17 $\pm$ 49.36	8.80 $\pm$ 4.32
t 值		-1.397	-0.241	-0.723	-2.228	2.347	2.950	5.424	2.965	-2.855
P 值		0.033	0.820	0.464	0.031	0.002	0.017	0.010	0.042	0.035

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ISS 为损伤严重程度评分, TBI 为创伤性脑损伤, WBC 为白细胞计数, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, PLT 为血小板计数, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TM 为血栓调节蛋白, TG 为三酰甘油, Mb 为肌红蛋白, CK 为肌酸激酶, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, SOD 为超氧化物歧化酶, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮, 大量输血为输注红细胞 ≥ 10 U; 1 mmHg=0.133 kPa

进入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、合并中-重度胸外伤和 TBI、大量输血、PCT、TM、血糖、TNF- α 、血浆 GSH-Px、腹内压和 SCr 等 11 个指标为影响严重多发伤继发 ARDS 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析影响严重多发伤患者继发 ARDS 的相关危险因素

因素	β 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.079	1.201	1.035 ~ 1.165	0.008
合并中-重度胸外伤	1.154	3.414	1.217 ~ 8.876	0.024
合并 TBI	1.601	2.889	1.124 ~ 8.109	0.044
大量输血	1.543	3.134	1.322 ~ 9.261	0.017
PCT	0.402	1.467	1.096 ~ 2.307	0.018
TM	0.083	2.428	0.024 ~ 0.973	0.045
血糖	1.745	5.787	1.246 ~ 9.642	0.026
TNF- α	0.006	1.106	0.949 ~ 5.108	0.037
血浆 GSH-Px	1.515	7.450	1.587 ~ 10.261	0.005
腹内压	1.145	3.144	1.217 ~ 8.876	0.029
SCr	0.053	1.051	1.002 ~ 1.542	0.033

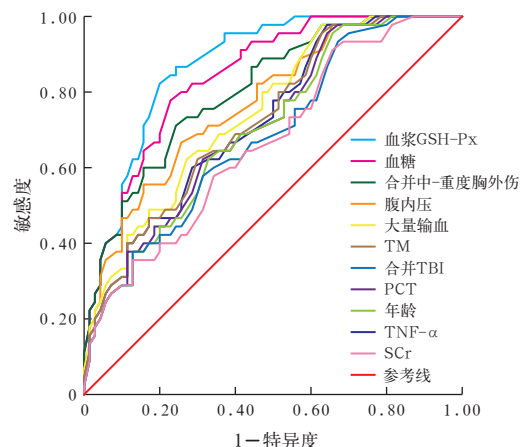
注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, TBI 为创伤性脑损伤, PCT 为降钙素原, TM 为血栓调节蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, SCr 为血肌酐, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.3 各危险因素预测严重多发伤继发 ARDS 的 ROC 曲线分析(表 3; 图 1): 11 个独立高危因素对预测 ARDS 均有一定的价值,其中血浆 GSH-Px 的单独诊断效果较好,AUC 最大,当最佳截断值为 72.22 kU/L,其敏感度、阳性预测值、阴性预测值也较高。利用 11 个独立高危因素建立的 Logistic 回归模型,根据概率值,以特异度为横坐标,敏感度为纵坐标,绘制 ROC 曲线,对 115 个样本进行内部验证,结果显示,该模型预测严重多发伤继发 ARDS 的准确率为 81.74%,说明该 Logistic 回归模型预测效果较好。

表 3 各危险因素对严重多发伤继发 ARDS 的预测价值

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
血浆 GSH-Px	72.22	0.873	0.798 ~ 0.928	0.000	86.7	75.7	69.6	89.8
血糖	15.27	0.844	0.765 ~ 0.905	0.000	77.8	77.1	68.6	84.4
合并中-重度胸外伤		0.806	0.722 ~ 0.874	0.000	74.3	75.6	65.4	82.5
腹内压	22.37	0.772	0.685 ~ 0.845	0.000	73.3	72.9	63.5	81.0
大量输血	12.26	0.749	0.659 ~ 0.825	0.000	68.9	74.3	63.3	78.8
合并 TBI		0.725	0.634 ~ 0.804	0.000	71.1	71.4	61.5	78.7
TM	71.42	0.728	0.637 ~ 0.807	0.000	71.1	68.6	59.3	78.7
PCT	22.29	0.711	0.620 ~ 0.792	0.000	68.9	67.1	57.4	77.0
年龄	65.27	0.703	0.611 ~ 0.785	0.000	68.9	64.3	55.4	76.3
TNF- α	37.42	0.683	0.590 ~ 0.767	0.000	66.7	62.9	45.5	74.6
SCr	163.36	0.668	0.574 ~ 0.753	0.000	64.4	57.1	49.2	71.4

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, TBI 为创伤性脑损伤, TM 为血栓调节蛋白, PCT 为降钙素原, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , SCr 为血肌酐, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, TM 为血栓调节蛋白, TBI 为创伤性脑损伤, PCT 为降钙素原, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , SCr 为血肌酐, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 各危险因素预测严重多发伤患者继发 ARDS 的 ROC 曲线

3 讨论

严重多发伤是临床救治的重难点问题,其创伤后继发的并发症多且重,肺脏是严重多发伤后最早发生损伤的器官,若不能有效干预,病情进展可继发 ARDS^[6]。然而目前临床上对于严重多发伤继发 ARDS 的早期识别率不高,因此迫切需要筛选出能预测严重多发伤继发 ARDS 的独立危险因素来指导早期识别和有效干预^[7]。

高龄患者生理机能退化,对创伤、脓毒症等打击反应低下,本研究显示,年龄是严重多发伤继发 ARDS 的独立危险因素,可能与高龄患者全身和肺脏局部免疫及防御能力下降有关,且有研究表明,高龄患者肺脏大都存在慢性炎症^[8]。肺挫伤可使小气道、毛细血管和肺泡等肺实质破裂塌陷,血液

溢入引起小气道痉挛萎缩,进而导致 ARDS 的发生^[9]。此外,血气胸压迫导致肺容积减少,肋骨骨折疼痛限制了胸廓运动等导致通气障碍,胸腔内压力变化使回心血量减少,心脏泵血功能受损,肺灌注减少,引起通气/血流比例失调;肺挫伤也易发生肺部感染,大量炎性细胞积聚及炎性介质、细胞因子等的综合作用,损伤肺毛细血管内皮导致通透性增加、损伤肺泡上皮导致表面活性物质消失,出现肺水肿、肺泡内透明膜形成,从而发生 ARDS^[10]。本研

究显示,中-重度胸外伤和 TBI 与严重多发伤继发 ARDS 密切相关。有研究分析 TBI 后大量中枢交感神经递质释放或颅内压升高,通过神经源性作用影响肺血管系统,促发白细胞异常反应,导致肺静脉压升高、肺毛细血管通透性增加等发生神经源性肺水肿;此外,意识障碍通气不足、呕吐误吸等均可促使 ARDS 的发生发展^[11]。

目前输血相关急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)已越来越受到关注。本研究亦显示,在严重多发伤后 24 h 内输注 ≥ 10 U 红细胞为继发 ARDS 的高危因素,分析原因或许与同源异体血制品大量输注诱发炎症细胞在肺部激活并释放炎症介质,导致毛细血管渗漏和肺损伤^[12]。目前主张输注平衡比例的血制品,且更加注重血浆的使用;而补充凝血因子可以修复受损的血管内皮糖萼改善血管通透性,减轻肺水肿^[13]。

严重多发伤机体代谢紊乱,高分解代谢导致机体发生应激性高血糖。本研究显示,血糖是严重多发伤继发 ARDS 的高危因素。分析其原因可能为高血糖患者机体免疫力下降,易于继发脓毒症,且与全身炎症反应共同作用造成持续性糖毒性损害;另外,高血糖患者机体处于高凝状态,微血栓形成导致肺脏微循环障碍,导致 ARDS 的发生^[14]。

严重多发伤机体应激反应剧烈,抗氧化应激在重症患者治疗和预后中起重要作用。本研究显示,发生 ARDS 组血浆 GSH-Px 明显低于未发生 ARDS 组。GSH-Px 能促进过氧化氢的分解,保护细胞膜结构功能不被破坏,因此在严重多发伤救治中需要关注抗氧化治疗。

本研究显示, PCT 和 TNF- α 水平升高是预测严重多发伤继发 ARDS 的危险因素。严重多发伤患者免疫功能受损,导致感染的多条途径使患者继发感染,依照美国胸科医师学会/危重病医学会(The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, ACCP/SCCM)会议提出的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)定义,严重多发伤病程中全部发生或轻或重的 SIRS,感染+SIRS 即为脓毒症,低灌注和低氧性器官功能损害是严重多发伤患者死亡的主要原因^[15]。PCT 在感染发生时特异性升高,反映机体感染和组织细胞损伤的严重程度^[16]。TNF- α 是引起 ARDS 的启动因子,可诱导内皮素、一氧化氮、氧自由基、脂质递质及黏附分子等产生,使中性粒

细胞趋化黏附于肺泡毛细血管造成内皮和上皮损伤^[17-18]。严重多发伤后被破坏的组织释放大量的炎症介质以及感染发生后细菌毒素、趋化因子交互作用,诱发肺脏局部失控的炎症反应,启动“SIRS-脓毒症-急性肺损伤(acute lung injury, ALI)-ARDS-多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)-多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)”多米诺病理过程。约 30% 的严重多发伤患者伤后会立即发生创伤性凝血病(trauma-induced coagulopathy, TIC),TIC 是由组织损伤和低灌注后止血途径调节异常引起的内源性生理紊乱,而不是因为医源性液体复苏、血液稀释、低体温等导致的凝血功能障碍^[19]。损伤控制复苏(damage control resuscitation, DCR)另一核心即为目标导向纠正 TIC^[13]。研究表明,蛋白 C 活化、内皮功能不全、氧化修饰、纤溶亢进等是 TIC 发生的机制^[20]。本研究显示,临床常用于诊断 TIC 的 APTT 两组间比较差异无统计学意义,可能与样本量少、病例分布偏倚等有关,但发生 ARDS 组 TM 明显高于未发生 ARDS 组。TM 是由血管内皮细胞合成的膜表面糖蛋白,可作为血管内皮受损的分子标志物^[21-22]。严重多发伤血管内皮损伤可引起 TM 大量释放,与凝血酶结合参与调节机体的凝血过程,导致全身微血栓形成,以肺最为常见,出现微循环堵塞和结构受损,诱导肺毛细血管痉挛和通透性增加,激活炎症细胞,诱导 ARDS 的发生^[23]。

日常工作中创伤中心医生常忽视对腹内压的监测,但腹内压升高是影响严重多发伤死亡的独立危险因素,且与肺、肾等器官功能衰竭密切相关^[14]。本研究显示,发生 ARDS 组腹内压显著高于未发生 ARDS 组。创伤后腹腔内容物(出血、气腹、脓肿等)增加,手术致腹壁顺应性降低,卧床使肠蠕动减慢,机械通气呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)的使用等多种原因均可使腹内压升高,腹内压升高对 ARDS 的发生发展有直接和间接作用,其机制为:腹内压升高直接将压力传至胸腔,使肺实质压缩、肺容积减少、肺泡膨胀不全,回心血量和心排血量减少,肺灌注不足,肺内分流增加引起通气/血流比例失调;腹内压升高导致肠黏膜缺血,肠黏膜屏障受损发生菌群移位;肾灌注不足导致急性肾损伤,出现少尿加重肺水肿;此外,腹内压升高还可导致机体应激和 SIRS 的加剧,肺组织中性粒细胞浸润和丙二醛及髓过氧化物酶活性增加,加重了

肺损伤进而继发 ARDS。本研究在严重多发伤救治中将腹内压作为“第五生命体征”每日监测,当腹内压 ≥ 15 mmHg 时采取限制晶体液减少渗漏、灌肠、胃肠/肛管减压、芒硝外敷等综合措施进行干预。

综上所述,本研究回顾性分析创伤后患者的基础资料、初期救治措施、病理生理、应激代谢、创伤后并发症等,采用单因素和多因素分析筛选出 11 个预测严重多发伤继发 ARDS 的高危因素,提示 ARDS 的发生发展并不是单一因素的结果,而是错综复杂的动态过程,这与李兴杰等^[25]研究结果相似,提示早期识别这些高危因素以指导临床采取预见性的治疗措施,有望降低严重多发伤继发 ARDS 的发生率。但由于本回顾性分析为单中心研究,样本量有限、剔除伤前已有病理生理损害的病例产生偏差,并且严重多发伤病情危重,治疗过程复杂,使较多因素难以掌控,需要在后续的临床工作中收集更多病例进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王正刚,张连阳.创伤死亡曲线研究现状[J].中华创伤杂志, 2011, 27(4): 382-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2011.04.030. Wang ZG, Zhang LY. Research advances in trauma death curve [J]. Chin J Trauma, 2011, 27(4): 382-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2011.04.030.
- [2] 刘涉洪,周干.急性呼吸窘迫综合征的诊断及呼吸支持治疗进展[J].中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(2): 247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029. Liu SY, Zhou G. A review on progress of diagnosis and respiratory support therapy of acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2019, 26(2): 247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.
- [3] Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders [J]. Crit Care Med, 2007, 35(10): 2243-2250. DOI: 10.1097/01.ccm.0000280434.33451.87.
- [4] Baker SP, O'Neill, Neill B, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care [J]. J Trauma, 1974, 14(3): 187-196.
- [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] Haider T, Halat G, Heinz T, et al. Thoracic trauma and acute respiratory distress syndrome in polytraumatized patients: a retrospective analysis [J]. Minerva Anestesiol, 2017, 83(10): 1026-1033. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11728-1.
- [7] 黄文娟,覃松,孙宇,等.严重创伤患者 MODS 预警评分的建立及临床意义:一项多中心研究[J].中华危重病急救医学, 2018, 30(1): 41-46. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.008. Huang WJ, Qin S, Sun Y, et al. Establishment of multiple organ dysfunction syndrome early warning score in patients with severe trauma and its clinical significance: a multicenter study [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(1): 41-46. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.008.
- [8] 林天来,魏思灿,杨雄志,等.老年急性呼吸窘迫综合征患者临床特点及预后相关危险因素[J].中国老年学杂志, 2017, 37(3): 652-654. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.03.057. Lin TL, Wei SC, Yang XZ, et al. Clinical characteristics and prognostic risk factors of elderly patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(3): 652-654. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.03.057.
- [9] Sutyak JP, Wohltmann CD, Larson J. Pulmonary contusions and critical care management in thoracic trauma [J]. Thorac Surg Clin, 2007, 17(1): 11-23. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2007.02.001.
- [10] Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(14): 282. DOI: 10.21037/atm.2017.06.62.
- [11] Bercault N, Wolf M, Runge I, et al. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia: a matched cohort study [J]. Crit Care Med, 2005, 33(11): 2471-2478. DOI: 10.1097/01.ccm.0000185644.54646.65.
- [12] Quinn JP, Murphy PT. Transfusion-related acute lung injury [J]. Br J Haematol, 2005, 129(3): 292. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05455.x.
- [13] Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma [J]. Transfusion, 2006, 46(5): 685-686. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00816.x.
- [14] 王常会,王庆才,李磊,等.重症急性胰腺炎患者血浆 D-二聚体及甘油三酯变化的临床意义[J].山东医药, 2011, 51(21): 96-97. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2011.21.059. Wang CH, Wang QC, Li L, et al. Clinical significance of changes of plasma D-dimer and triglyceride in patients with severe acute pancreatitis [J]. Shandong Med J, 2011, 51(21): 96-97. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2011.21.059.
- [15] Khilnani P, Deopujari S, Carcillo J. Recent advances in sepsis and septic shock [J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(8): 821-830. DOI: 10.1007/s12098-008-0154-y.
- [16] 任然,张灵玲.白细胞介素-6 和降钙素原在细菌性血流感染疾病诊断中的应用价值[J].实用检验医师杂志, 2019, 11(3): 165-168. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.012. Ren R, Zhang LL. Application values of interleukin-6 and procalcitonin in diagnosis of bacterial bloodstream infectious diseases [J]. Chin J Clin Pathol, 2019, 11(3): 165-168. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.012.
- [17] 秦燕明,王鹏,李政,等.多发伤患者血清中肌红蛋白、肌酸激酶和相关炎症介质的表达及临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(1): 50-54. DOI: 10.7507/1671-6205.201606035. Qin YM, Wang P, Li Z, et al. The expression and clinical significance of myoglobin, creatine kinase and inflammatory mediators in serum of patients with multiple trauma patients [J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2017, 16(1): 50-54. DOI: 10.7507/1671-6205.201606035.
- [18] Utsunomiya I, Ito M, Oh-ishi S. Generation of inflammatory cytokines in zymosan-induced pleurisy in rats: TNF induces IL-6 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) *in vivo* [J]. Cytokine, 1998, 10(12): 956-963. DOI: 10.1006/cyto.1998.0376.
- [19] Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy [J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(5): 404-409. DOI: 10.1097/MOH.000000000000063.
- [20] 李开源,冯聪,陈力,等.初级爆震伤后凝血功能变化的研究进展[J].中华危重病急救医学, 2020, 32(5): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00091. Li KY, Feng C, Chen L, et al. Advances in research on changes of coagulation system after primary blast injury [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(5): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00091.
- [21] Ito T. The role of thrombomodulin in sepsis-associated DIC [J]. Rinsho Ketsueki, 2016, 57(4): 405-411. DOI: 10.11406/rinketsu.57.405.
- [22] Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, et al. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin [J]. J Infect, 2012, 64(5): 484-493. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.01.002.
- [23] Conway EM. Thrombomodulin and its role in inflammation [J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(1): 107-125. DOI: 10.1007/s00281-011-0282-8.
- [24] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(7): 1190-1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z.
- [25] 李兴杰,余静,黄文娟,等. ICU 创伤患者发生 ARDS 的危险因素分析[J].中华危重病急救医学, 2018, 30(10): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.015. Li XJ, Yu J, Huang WJ, et al. Risk factors analysis of acute respiratory distress syndrome in intensive care unit traumatic patients [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(10): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.015.

(收稿日期: 2020-10-23)