

急性呼吸窘迫综合征治疗:现状与未来

常 炜,谢剑锋,刘 玲*,邱海波*

东南大学附属中大医院重症医学科,江苏 南京 210009

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征是由不同的遗传背景、环境因素和宿主因素相互作用的一系列表型,在病因、病理生理学、病理表现、临床特征上都具有显著的异质性,这也为治疗带来了诸多的难点;根据炎症反应程度、病理生理特点、影像学表现和组学差异等表型导向的急性呼吸窘迫综合征个体化、精准化治疗可能是未来的治疗方向。呼吸支持治疗是急性呼吸窘迫综合征治疗中重要的环节,循证医学已经证明肺保护性通气能改善患者预后,但随着急性呼吸窘迫综合征病因愈加多样,病理生理和临床表现越为复杂,对小潮气量通气实施、体外膜氧合、镇静镇痛控制呼吸驱动以及俯卧位通气的指征和实施提出了新的挑战。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;肺保护性通气;呼吸机相关肺损伤;自发性肺损伤;俯卧位通气

【中图分类号】 R563.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)04-0001-05

Treatment of acute respiratory distress syndrome: current situation and future CHANG Wei, XIE Jian-feng, LIU Ling, QIU Hai-bo *Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China*

【Corresponding author】 QIU Hai-bo, LIU Ling

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a series of phenotypes caused by the interaction of different genetic backgrounds, environmental factors, and host factors. It has significant heterogeneity in etiology, pathophysiology, pathological manifestations and clinical characteristics. The heterogeneity also brings many difficulties to treatment. Individualized and precise treatments of ARDS based on phenotypes such as inflammatory response, pathophysiological characteristics, imaging findings and omics differences may be the future treatment direction. Respiratory support therapy is an important part of ARDS treatment. Evidence-based medicine has proven that lung protective ventilation can improve the prognosis of the patients. However, as the causes of ARDS become more diverse, the pathophysiology and clinical manifestations become more complex and the indications and implementation of low tidal volume ventilation, extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO), sedative and analgesic respiratory drive control and prone position ventilation have faced the new challenges.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Lung protective ventilation; Ventilator-associated lung injury; Patient-self inflicted lung injury; Prone position ventilation

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)概念自首次提出以来,其治疗已经过了 50 多年的发展。关于肺保护性通气策略的各项里程碑式的研究结果已经在一定程度上改善了 ARDS 患者的病死率;而在探索呼吸支持的同时,针对 ARDS 病因、病理生理特点、失控炎症反应等病因治疗研究的探索也从未停止。但目前我国 ARDS 的治疗现状仍然异常严峻,最新的流行病学调查发现国内 ARDS 的患病率至少占 ICU 患者的 10% 以上,

每年新发病例在 110 万人左右,我国重症 ARDS 患者的病死率 $\geq 60\%$ ^[1];同时 ARDS 存活患者都会遗留不同程度的行为能力障碍,随访 6 年后仅有一半的患者能回归社会工作^[2]。

1 ARDS 的病因治疗依然困难重重

ARDS 最早在 1967 年由 Ashbaugh 定义为严重呼吸困难和顽固性低氧,顺应性降低以及影像学上渗出影的相似的临床表现^[3];即由不同病因所导致的相似的病理生理改变及临床症状的“总和”,;或者说是由基因和环境因素共同作用的一种“表型”。而这些表型的共同根源,都是不同病因所导致的肺失控的炎症反应,最终造成严重肺损伤甚至是多器官功能障碍^[4]。

引起 ARDS 的病因复杂多样,可分为“肺外源性”和“肺内源性”^[5]。LUNG SAFE 调查发现各种病原体引起的肺炎仍是 ARDS 的最主要病因(59%),其次为肺外源性各类感染导致的脓毒症(16%)等^[6]。同时,导致 ARDS 的疾病谱也在不断发生变化,如创伤相关 ARDS 的发生率逐年减少;近年来又不断涌现出新的疾病,如新冠相关 ARDS、电

【基金项目】国家自然科学基金重点项目(编号:81930058);国家自然科学基金专项(编号:82341032);国家重点研发计划“常见多发病防治研究”重点专项(编号:2022YFC2504400)

【最后通讯作者简介】邱海波,男,主任医师,东南大学首席教授,博士研究生导师,长江学者。享受国务院政府特殊津贴。国家卫生健康委医疗应急工作专家组重症医学科组长,教育部新世纪优秀人才,卫生部有突出贡献中青年专家。曾任国家重症医学专业医疗质量控制中心主任,担任中华医学会重症医学分会第三届主任委员、中国医师协会重症医师分会副会长。主要研究方向:多器官功能衰竭的发病机制和治疗,急性呼吸窘迫综合征的肺保护和肺开放治疗策略。

* 共同通讯作者

子烟相关 ARDS、以及肿瘤免疫治疗相关 ARDS^[7]。由此可见,从 ARDS 病因出发来治疗,异质性会不断增加,使治疗变得尤为困难,需要寻找新的治疗出路。

2 ARDS 的表型分类是精准化治疗的关键

2.1 ARDS 炎症表型可指导炎症调控治疗 不同病因的 ARDS 最终病理生理改变均为肺组织的炎症损伤,但肺外源性或肺内源性 ARDS 的病理生理特征性改变不同。前者是肺炎炎症作为始发因素,进而迁延到整个肺组织;后者则主要是肺毛细血管炎症,并最终导致肺泡的炎症^[8]。虽然到疾病的终末期肺泡和肺毛细血管均会发生严重反应,但在疾病初期由于不同的机制可能导向不同的治疗策略。

不但炎症启动的来源可能影响 ARDS 的治疗措施,炎症的强弱也会影响 ARDS 的治疗策略。既往研究已表明高炎症反应和低炎症反应患者对于治疗反应并不相同;高呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)治疗及限制性液体复苏均能改善高炎症患者结局,但低炎症的患者则无获益。高炎症患者的病死率也显著高于低炎症患者^[9, 10]。炎症反应强弱和患者病因、甚至肺内源性或肺外源性起病并无明确的对应关系,简言之脓毒症所致的肺外源性 ARDS 高炎症型反应患者比例略高;而肺炎所致的肺内源性 ARDS 中低炎症型反应患者比例略高^[10]。另外目前临床上同样缺乏区分高炎症与低炎症反应患者的简单指标或是生物标志物,目前对于高炎症和低炎症也并没有统一的标准,亟需进一步的研究。

炎症表型的差异导致激素治疗 ARDS 的研究结果并不一致,这在新冠肺炎治疗中更为显著^[11],研究发现,只有高炎症反应的 ARDS 亚组患者能够从激素治疗中获益^[12],而这群患者仅占患者总数的 20% 左右,意味着即便所有的患者使用激素治疗,仅有约 20% 的患者能够从中获益,约 80% 的患者可能是无效甚至是有害的^[13]。这也会成为将来精确诊疗研究方向。

2.2 ARDS 的临床表型是未来精准化治疗的方向

不同的病理生理同样也会带来不同的病理形态学改变,而不同的病理形态学特点则可能会存在呼吸系统力学和影像学的差异。弥漫性肺泡损伤(diffusive alveolar damage, DAD)作为 ARDS 的典型病理特征^[14],并非所有患者均有 DAD,且存在对比无 DAD 的患者病死率存在巨大差异(45.5% vs. 71.9%)^[15];两者的治疗策略也存在差异,并且呼吸机通气策略也会有明显不同。这种现象其实先前就被研究人员注意到,并将其分为“可复张性”和

“不可复张性”^[16];影像学分别对应弥漫性和局灶性改变,前者适用于小潮气量、高 PEEP,而后者则无法从高 PEEP 中获益^[17]。在新冠肺炎中也存在“H 型”和“L 型”的分类,同样代表了同一种疾病中高弹性阻力和低弹性阻力的不同表型分类^[18]。这种不同影像学 and 呼吸系统力学特征,也是针对 ARDS 基于影像学分型治疗的一些初步尝试。

从肺部不同的炎症反应到病理生理不同改变,再反映到肺影像学上不同表现以及呼吸系统不同的力学特征,收集这些临床和实验室指标将患者进行分型,发现最具有区分度的指标为机械能和通气指数^[19]。这些分类暂未能指导患者的进一步治疗,但能为精细化治疗提供线索。不仅如此,炎症反应的不同可能还伴随转录组、蛋白组学和代谢组学上的差异^[7],但根据上述的表型分类依然只是停留在实验室阶段并未走入临床,缺乏临床上可使用的简单的分类和治疗方式和手段。

3 ARDS 机械通气策略面临新的挑战

在 ARDS 发展的五十多年中,呼吸功能支持发展出一系列经过循证医学证明的肺保护性通气策略。但随着对于 ARDS 不同表型的逐渐认识,呼吸支持策略也面临着新的挑战。

3.1 肺保护性通气的个体化选择 小潮气量通气的概念最早可以追溯到上世纪 50 年代,在脊髓灰质炎大流行期间正压机械通气得到了长足的发展并挽留了大量患者的生命,但学者也逐渐发现机械通气在维持正常氧合和二氧化碳水平的同时,也会造成肺损伤增加患者病死率^[20]。Gattoni 等发现在 ARDS 时大量肺泡塌陷,参与气体交换的肺泡数量急剧减少,从而提出了经典“婴儿肺”的概念^[21]。并由此提出功能性残气量的大量减少,肺泡大量塌陷的萎陷伤;或是过度膨胀的容积伤,跨肺压力过高引起的气压伤,潮汐式肺泡开放引起过高剪切力;甚至是在理化性损伤后,以及本身炎症性反应引起进一步的生物性损伤^[22],即呼吸机相关肺损伤(ventilation induced lung injury, VILI)。

肺保护性通气策略的里程碑式的研究是 2000 年的小潮气研究,提示 6 ml/kg 理想体重患者病死率显著降低^[23]。但随着对 ARDS 病理生理和对应力-应变特征的进一步认识,学者们发现即便是 6 ml/kg 理想体重也并非是唯一的标准,因为随着轻、中和重度 ARDS 塌陷肺泡程度不同,功能性残气量减少程度不同,在同样潮气量下肺泡所受到的应力也有所不同,因此 6 ml/kg 理想体重的潮气量设置逐渐受到质疑^[24]。2015 年 Amato 开创性提出了“驱动压”这一开创性的想法^[25],是个体化运用应

力-应变理论,用单一指标根据呼吸系统顺应性状态滴定潮气量,实现精准化肺保护性通气的典范。当然,随着监测技术的进一步发展,学者也发现虽然在大多数情况下呼吸系统顺应性和肺顺应性具有良好的异质性,但呼吸系统整体的传统监测对于某些患者并不适用,如肥胖、胸膜粘连等胸壁顺应性降低的患者,需要将“肺顺应性”和“胸壁顺应性”分开,这也催生了食道压监测,即把食道压力作为胸膜内压力的替代,以更好地计算跨肺压,即直接施加在肺泡上的压力^[26]。

在探究合适潮气量的同时,对于 PEEP 设定的探索也经历了不断发展。PEEP 的应用最初仅用来纠正 ARDS 顽固的低氧血症,因此倾向于高 PEEP 水平(≥ 20 cmH₂O)来打开肺泡,但可造成肺泡的过度膨胀以及血流动力学不稳定^[27]。而随着 VILI 概念的提出,也有越来越多的方式来设定 PEEP,包括通过压力容积曲线、呼吸系统顺应性增加、影像学上肺通气区域的改善以及食道压力指导下的 PEEP 调整。目前并没有最佳的 PEEP 设定方式并无确证,但越来越多的证据表明,最佳的 PEEP 水平需要同时满足以下条件:①维持可接受的适当的氧合;②维持肺泡膨胀(防止周期性肺泡塌陷);③避免肺泡的过度膨胀;④对血流动力学影响小^[28]。

3.2 体外膜氧合(ECMO)指征的进一步思考

ECMO 的应用进一步拓宽了 ARDS 患者的生存机会,但关于 ECMO 治疗 ARDS 患者的随机对照研究却仍有争议。2009 年甲流流行期间进行的 CESAR 研究发现 VV-ECMO 能改善 ARDS 患者预后^[29]。然而 2018 年的 EOLIA 研究发现 ECMO 和传统治疗的两组患者的病死率并无显著差异^[30]。虽然事后贝叶斯的二次分析以及个体水平的荟萃分析仍然提示 ECMO 能够降低 ARDS 患者病死率^[31, 32],但也引发了关于 ECMO 适应症的进一步的思考。正如在新冠疫情爆发初期即便启动了 ECMO 患者病死率没有任何改善^[33],随着疫情的演进和对疾病本身的进一步认识,才逐渐发现最能够从 ECMO 获益的患者是前期严格执行肺保护通气,甚至需要超级肺保护通气,但依然存在低氧血症和高碳酸血症者^[34],提示前期肺保护通气仍然是呼吸支持的基石。

3.3 对呼吸驱动的深入认识 新冠疫情还带了对呼吸驱动和呼吸努力的控制的思考。除 VILI,学者逐渐发现在疾病状态下患者自身的呼吸驱动也会造成肺损伤,称为自戕性肺损伤。这也是肌松剂在 ARDS 患者中应用的基础,消除过强的自主呼吸努力造成过大的跨肺压引起肺损伤^[35],但既往指南推荐中重度 ARDS 患者应用肌松剂^[36]。新冠肺炎期

间不当的自主呼吸努力控制造成的二次肺损伤也会显著增加患者病死率。在保留自主呼吸的患者中测定患者的自主呼吸努力,将患者跨肺压维持在安全范围,也逐渐成为肺保护性通气过程中重要的一环和常规步骤。除常规的潮气量、呼吸频率、潮气量等指标,以及监测膈肌电活动,目前还可以通过呼气末屏气监测 P_{0.1}和气道闭合压(P_{occ})来评估自身呼吸驱动和呼吸努力的大小^[37]。结合了潮气量、脉氧饱和度(SpO₂)和吸入氧浓度(FiO₂)的 VOX 指数 $[SpO_2/(FiO_2 \times Vt)]$ 能够综合评价患者氧需求、氧合水平和患者呼吸努力程度^[38],可以用于无创通气患者监测。

3.4 俯卧位通气指征的拓展 俯卧位早已被证实可引起肺泡气体的重分布,减少分流,降低肺应变,改善 ARDS 患者的通气,早已成为 ARDS 的标准治疗流程,但以往指南推荐仅限于中重度 ARDS 患者^[39]。此次新冠疫情也更新了学者对于俯卧位通气的认识,清醒俯卧位引起了大家重视^[40]。新冠肺炎期间的实践也表明,早期实施清醒俯卧位能够降低患者的气管插管率^[41]。清醒俯卧位对病死率的影响结果并不一致,但荟萃分析表明,俯卧位的时长可能是影响病死率的关键因素,延长俯卧位通气的时间可能会进一步改善患者预后^[42]。不仅如此,在后新冠时期,清醒俯卧位也可以推广至非新冠所致的 ARDS 患者。

综上所述,虽然病因治疗是疾病治疗的根本,但由于引起的 ARDS 的病因复杂且随时间不断发生变化,针对 ARDS 病因的治疗仍有许多困难;基于 ARDS 发病的共同病理生理特点的炎症表型分类能指导免疫调控治疗,但目前仍然缺乏可运用于临床上炎症表型分类指标,这也是近年来激素治疗缺乏显著疗效的原因之一;近年来基于影像学、力学特征、组学等一系列新的表型分类方式也不断出现,有望为新的治疗手段提供基础。呼吸支持是 ARDS 治疗的重要内容,而 ARDS 的机械通气策略也面临新的挑战,随着肺保护性通气策略的不断发展,潮气量、PEEP 的选择更为个体化,在注重 VILI 的同时,也逐步对自戕性肺损伤有了深入的认识,充分的肺保护性通气可能也是 ECMO 成功的前提;ARDS 发展也正在改变呼吸支持治疗的既往指征,既往认为适用于中重度 ARDS 的俯卧位,也拓展到了未插管的清醒患者。总而言之,ARDS 表型分类导向的治疗是未来治疗的方向,作为 ARDS 呼吸支持治疗基石的肺保护性通气也面临新的挑战,越来越朝着个体化、精准化治疗进一步发展。

【参考文献】

- [1] Liu L, Yang Y, Gao Z, et al. Practice of diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome in mainland China: a cross-sectional study [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(9):5394-5404.
- [2] Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388(10058):2416-2430.
- [3] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults [J]. *Lancet*, 1967, 2(7511):319-323.
- [4] Slutsky AS. History of mechanical ventilation. from vesalius to ventilator-induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10):1106-1115.
- [5] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes [J]. *Lancet*, 2022, 400(10358):1145-1156.
- [6] 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.
- [7] Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12):2136-2152.
- [8] Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management [J]. *Lancet*, 2022, 400(10358):1157-1170.
- [9] Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(8):611-620.
- [10] Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3):331-338.
- [11] Group WHOREAFC-TW, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020, 324(13):1330-1341.
- [12] Chen H, Xie J, Su N, et al. Corticosteroid therapy is associated with improved outcome in critically ill patients with COVID-19 with hyperinflammatory phenotype [J]. *Chest*, 2021, 159(5):1793-1802.
- [13] Sinha P, Furfaro D, Cummings MJ, et al. Latent class analysis reveals COVID-19-related acute respiratory distress syndrome subgroups with differential responses to corticosteroids [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(11):1274-1285.
- [14] Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):761-767.
- [15] Kao KC, Hu HC, Chang CH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):228.
- [16] 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.
- [17] Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10):870-880.
- [18] Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):154.
- [19] Bos LDJ, Sjöding M, Sinha P, et al. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(12):1377-1386.
- [20] Albelda SM, Geffter WB, Kelley MA, et al. Ventilator-induced subpleural air cysts: clinical, radiographic, and pathologic significance [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 127(3):360-365.
- [21] Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study [J]. *Intensive Care Med*, 1986, 12(3):137-142.
- [22] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22):2126-2136.
- [23] Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18):1301-1308.
- [24] Hedenstierna G, Edmark L. Protective ventilation during anesthesia; is it meaningful? [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(6):1079-1082.
- [25] 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.
- [26] Mauri T, Yoshida T, Bellani G, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(9):1360-1373.
- [27] Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure [J]. *Chest*, 1980, 77(5):636-642.
- [28] Gattinoni L, Marini JJ. In search of the Holy Grail: identifying the best PEEP in ventilated patients [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(6):728-731.
- [29] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9698):1351-1363.
- [30] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):1965-1975.
- [31] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(21):2251-2259.