

急性呼吸窘迫综合征研究进展

陆月明 顾秀莲

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由心源性以外的各种肺内外致病因素导致的急性进行性缺氧性呼吸衰竭^[1], 近 40 年来, 对其发病状况的报道不一, 但仍无证据能够表明其发病率和死亡率有明显降低。脓毒血症、多发性创伤和急性重症胰腺炎等仍是 ARDS 发病的常见危险因素, 多器官功能衰竭为 ARDS 患者死亡的主要原因。

1. 发病率: 较早的 ARDS 发病率是 1972 年由美国国立卫生院报道的, 当时估计美国每年 ARDS 患者数为 15 万例, 发病率为 75/10 万^[2], 此数据后被广泛引用, 但最近 20 余年的一些前瞻性或回顾性研究都发现 ARDS 发病率明显低于此数值。1983-1985 年, 加拿大学者 Villar 等^[3] 对西班牙大加那利群岛 70 万人口进行前瞻性调查, ARDS 发病率为 1.5/10 万。1989-1990 年, 美国犹他州 ARDS 发病率为 4.8/10 万~8.3/10 万^[4]。1991 年, 对德国柏林市 72 家加强监护病房 (ICU) 进行 2 个月调查, 肺损伤评分 ≥ 2.5 诊断 ARDS, 其发病率为 3.0/10 万^[5]。

1994 年后, 应用美欧 ARDS 诊断标准^[1], 在全球许多地区开展了有关 ARDS 临床流行病学调查。1997 年 10 月 6 日至 11 月 30 日, 对瑞典、丹麦和冰岛等北欧的 150 家 ICU 中的 132 家进行了前瞻性调查^[6], 15 岁及以上者急性肺损伤 (ALI) 和 ARDS 发病率分别为 17.9/10 万和 13.5/10 万, 其中丹麦 ALI 和 ARDS 发病率分别为 17.8/10 万和 14.6/10 万^[7]。1996-1999 年, 美国 ARDS 协作网 ALI 发病率为 22.4/10 万^[8]。1999 年 10-11 月, 澳大利亚三个州的 ALI 和 ARDS 发病率分别为 34/10 万和 28/10 万^[9]。而法国和苏格兰 ICU 中 ARDS 患病率分别为 6.9% 和 8.1%^[10,11]。在亚洲地区, 日本每年 ALI 发病例数为 2 万~4 万例^[12], 其中一半为 ARDS。上海市 ARDS 协作网 2001 年 3 月至 2002 年 2 月, 对该市 14 家三甲医院中的 15 家 ICU 调查, ARDS 患病率为 2%^[13]。因此, 美欧标准发表后近 10 年来的流行病学调查表明, ARDS 的发病率大致在 28/10 万以下, 明显低于以前的估计^[2], ICU 中 ARDS 患病率在 2.0%~8.1%。由于各研究设计方法、筛选标准、调查人群及地理环境等因素存在一定差异, 发病率变化较大。

2. 发病危险因素: 发病危险因素是指与 ARDS 发病相关的因素, 可以是对肺的直接损伤, 也可以是肺外因素通过全身性炎症反应对肺产生的间接损伤。脓毒血症、误吸胃内容

物、大量输血、多发性骨折、胰腺炎、肺挫伤、淹溺、弥漫性血管内凝血、心肺旁路术、低血压过久等都可成为 ARDS 发病的危险因素; 其中, 脓毒血症 ARDS 发生率最高达 25%~44%^[11], 脓毒血症如发生在 ARDS 之前, 感染源多位于腹部, 如 ARDS 发生在脓毒血症之前, 感染源多为肺部。大量输血、多发性创伤、误吸、严重肺部感染、心血管旁路术后以及艾滋病并发卡氏肺囊虫肺炎等时 ARDS 患病率分别可达 40%、11%~25%、9%~26.8%、28%~30.3%、3.6% 和 24% 等^[9,14-17]。若同时具有两种或三种危险因素, ARDS 发病率分别可达 58% 和 86%^[18], 显著高于具有一种易患因素时。危险因素存在时间越久, ARDS 发生率就越高, 在危险因素发生 24 h、48 h 以及 72 h 时, ARDS 发生率分别为 76%、85% 以及 93%。吸烟与 ARDS 没有独立的剂量-反应关系, 平时是否饮酒与 ARDS 发生无关^[16], 但过量饮酒 ARDS 发生率和死亡率分别为 43% 和 65%, 显著高于无饮酒史患者的 22% 和 36%, 慢性酒精中毒也是 ARDS 发病的危险因素。发生危险因素时的氧合指数并不能预测是否会发生 ARDS^[18]。性别差异对 ARDS 发病无显著影响。糖尿病患者发生 ARDS 的危险显著低于无糖尿病者。

3. ARDS 病程: 当确定发生脓毒血症时, 有 20% 的患者已发生 ARDS, 但在创伤发生时仅很少比例的患者已发生 ARDS^[17], 可能与创伤易判断, 而脓毒血症是一种炎性过程, 待发展到较严重时需要一定时间有关。有些患者较迟发生肺损伤, 可能与又继发第二种危险因素有关, 例如脓毒血症后又并发创伤等。约 2/3 患者 ALI 或 ARDS 发生于进入 ICU 3 天内, 1/3 患者发生于进入 ICU 3 天后, 22% ALI 患者进展为 ARDS^[19]。发生 ALI 后的病程在各患者间变化较大, 有些患者在发展成 ARDS 后一周内拔管撤机, 逐渐好转, 但又因继发感染等原因发生死亡。总的来看, 从包括脓毒血症、创伤和误吸等危险因素发生到形成 ARDS, 50% 患者发生于 24 h 内, 85% 发生于 72 h 内。

4. 病死率: 对 ARDS 的病死率文献报道差异也较大, 近年来是否有所降低, 一直存在争论。20 世纪 80 年代早期西班牙大加那利群岛 ARDS 患者的病死率为 70%^[3], 80 年代中期英国 ARDS 病死率为 38%^[20], 80 年代后期美国旧金山市 ARDS 病死率为 60%^[21], 其中 5% 患者在 ARDS 纠正后死于其他病因, 误吸患者病死率高达 63%, 肺卡氏肺囊虫肺炎患者病死率为 62%, 脓毒血症病患者病死率为 61%。90 年代初柏林市轻度和中度肺损伤者病死率为 40.8%^[6], 严重肺损伤者 (ARDS) 病死率 58.8%; 男女性别间差异无统计学意

义(40.8%对45.5%);病死率最高的年龄组为75~84岁。90年代中后期,美国马里兰州^[22]、北欧三国^[6]、丹麦^[7]、芬兰^[23]、阿根廷^[15]、法国^[17]、澳大利亚三个州^[9]和苏格兰^[11]等国和地区 ARDS 病死率分别为 52%、41.2%、46.2%、42%、58%、60%、34%和53.1%。进行体外膜氧合治疗的 ARDS 患者在 70 年代病死率为 90%,到 90 年代时降低到 50%,与体外膜氧合设备的改进和技术提高有关。2001 年 3 月至 2002 年 2 月,上海市 15 家三甲医院成人 ICU 中 ARDS 的病死率达 68.5%^[13]。

ARDS 死亡者中 3 天内死亡者多死于原发病,3 天后死亡者多死于多器官功能衰竭,仅 16% 死于不可逆性呼吸衰竭。吸入性肺炎致 ARDS 幸存者中发生多器官功能衰竭和脓毒血症者明显少于死亡者,但死于呼吸衰竭者达 40%。创伤患者发生 ARDS 的病死率明显高于未发生 ARDS 病死率,分别为 56%和 13%;脓毒血症患者中发生 ARDS 的病死率也高于未发生 ARDS 者,分别为 69%和 49%;因此 ARDS 患者病死率要明显高于具有危险因素但未发生 ARDS 者的病死率^[14]。

5. ARDS 死亡相关因素:在对与 ARDS 死亡相关性因素的研究中发现,氧合指数的严重程度并不能判断预后,氧合指数 300 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 与 200 或 150 mm Hg 相比,病死率无显著性差异。脓毒血症严重程度、入院时肺外器官功能状态 and 慢性肝病等因素与预后相关^[10]。机械通气短于 48 h 患者生存率较高,机械通气 2 周以上者生存率降低,机械通气时峰压值 > 50 cm H₂O 者,生存率低于 20%,峰压值 < 30 cm H₂O 者,生存率为 60%。平时饮酒每周超过 3 次者病死率显著高于未饮酒者。年龄增高也是导致死亡的重要原因,65 岁以上者病死率为 57%~72%,而 65 岁以下者病死率为 27%~55%。肺泡灌洗液中中性粒细胞数量和前胶原 III 明显增高并持续较长时间者病死率明显增高,前胶原 III 是一种前胶原的降解产物,可反映纤维化过程强度。ARDS 发生第 7 天时血清中 IL-1 β 水平的明显升高与死亡危险增高相关,但 IL-8 水平高低与预后无关。血清黏蛋白水平随肺损伤加重而升高,当肺损伤恢复后黏蛋白水平逐渐恢复正常,白蛋白水平与病死率成反比。糖尿病患者 ARDS 病死率较低。ARDS 的并发症中,急性肾功能衰竭、继发性肺部感染以及菌血症等都与病死率的增高独立相关。总体上看多器官功能衰竭为 ARDS 死亡的主要原因,而呼吸衰竭是肺炎患者死亡的主要原因;ARDS 多数死于肺外因素,仅部分死于难治性低氧血症。

6. ARDS 幸存者肺功能及生活质量:在 ICU 治疗期间,如未合并发生其他疾病或多脏器功能不全,肺损伤恢复迅速,则 ARDS 出院后患者的功能状态较好。ARDS 患者在气管插管拔管后两周内有些主要表现为限制性通气功能损害及弥散功能障碍,生活质量明显降低;出 ICU 时,多数患者体重下降,肌肉无力,全身疲软,功能受到一定限制;ARDS 发生 1 个月时,33% 患者具有肺部疾病症状,用力肺活量为预

计值的 75%,1 s 用力呼气量为预计值的 72%,一氧化碳弥散量为预计值的 44%,6 min 步行距离为 390 m,主诉体力虚弱,而非呼吸困难,其他生理功能也受到一定程度的影响,提示肺外因素对 ARDS 存活者的生活质量具有重要的影响;在 ARDS 发生 3 个月时,肺功能得到实质性改善,到 6 个月时肺功能进一步提高,但到 1 年时不再发生变化,其中有些患者肺功能已恢复到正常,有些仍存在轻度至中度的阻塞性和限制性通气功能损害,弥散功能减退,6 min 步行距离为 422 m (仍低于预计值)^[24],这些改变与 ARDS 治疗时机机械通气时间长短和疾病的严重程度有关;另外,在 ARDS 发生 1 年时,30% 患者有认知能力减退,78% 患者具有记忆力、注意力、集中力和思维速度等至少一种以上损害,可能与发生 ARDS 时出现的严重低氧血症、微血管栓塞、炎性反应以及镇静药物毒性等因素有关^[25]。发生 ARDS 后 4 年患者平均体力下降 28.9%,38% 患者具有慢性疼痛,70% 恢复工作。

7. 小结:临床流行病学调查必须要有一个明确、可靠和操作性强的诊断标准,便于不同的调查人员在不同地区开展多中心调查,确保执行标准的充分一致性。目前执行的美欧定义和诊断标准尽管在统一认识上起了很大作用^[1],但经过近 10 年的临床实践,发现还存在一些缺陷,首先,定义中诊断 ARDS 时指出不管呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 水平如何,氧合指数 \leq 200 mm Hg,但在临床上许多患者由于病情危重,已经建立人工气道机械通气,使用了不同水平和不同时间的 PEEP;研究发现^[26],PEEP 作用 24 h 后,原先符合 ARDS 诊断标准的患者中,仅剩 38% 的氧合指数低于 200 mm Hg;当 PEEP 为 5 cm H₂O 时,氧合指数 > 150 mm Hg 者,病死率为 22.6%,但 PEEP > 5 cm H₂O 时,氧合指数 < 150 mm Hg 者,病死率为 68%,因此 PEEP 作用具有一定的时间依赖性和压力依赖性,可明显影响氧合指数和病死率。第二,不同的潮气量设定,可对病死率产生显著影响,6 和 12 kg/ml 潮气量的病死率分别为 31% 和 40%^[27]。第三,自 1967 年 Ashbaugh 等首次报道 ARDS 以来,几乎所有诊断标准中都要求诊断 ARDS 时必须有两肺弥漫性浸润影表现,但在 ARDS 发病早期,胸部 X 线或 CT 的表现往往滞后于临床症状 1~2 天,甚至数天后才出现典型表现,而不同的阅片者对同一张片子的判断上也会产生一定的差异^[28],因此影像学的变化也可能对早期诊断带来一定影响。第四,脓毒血症和创伤是发生 ARDS 的较常见和重要危险因素,两者都可对心功能造成一定影响,对于老年人随着年龄的增长,充血性心力衰竭的发生率增高,如一概将发生左心房高压病例排除在 ARDS 之外,则会遗漏相当一部分非心源性呼吸衰竭同时合并心源性呼吸衰竭的病例。第五,最近对不同诱因引起的 ARDS 研究发现,肺部原因引起的 ARDS 与肺外原因引起的 ARDS 之间可能存在一定差异,肺部原因引起的 ARDS 患病率和病死率都高于肺外原因引起的 ARDS^[29],但也有发现两者病死率间差异无统计学意义^[30]。女性患者中,直接原因导致 ARDS 者与间接性因素

导致 ARDS 者 SP-B 基因型 C/T (1580) 差异有统计学意义, 直接原因导致 ARDS 者 C/C 基因型频率明显增高^[31]。两种原因引起的 ARDS 之间在胸部影像学 and 病理生理表现上也存在一定差异; 因此, 对 ARDS 的临床流行病学调查是否应根据不同的诱发因素进一步分层进行, 值得探讨。此外, 调查设计方法、调查时间、所调查的人种、地区人口密度以及 ICU 的收治水平等等都可能影响调查结果, 而一些未能收住 ICU 的 ARDS 病例, 可能会遗漏, 因此必须结合特定的时间、地点和调查规模等客观看待 ARDS 流行病学调查结果。

参 考 文 献

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. And the consensus committee. The American-European Consensus Conference on ARDS, definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 818-824.
- National Heart and Lung Institute. Task force on problems, research approaches, needs: the lung program, Washington, DC: Department of Health, Education, and Welfare. 1972. 165-180. Publication No. (NIH) 73-432.
- Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140: 814-816.
- Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152: 965-971.
- Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151: 1121-1125.
- Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. and the ARF Study Group. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1849-1861.
- Antonsen K, Wetterslev J, Bonde J, et al. Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure in Denmark. *Ugeskr Laeger*, 2000, 162: 2876-2881.
- Goss CH, Brower RG, Hudson LD, et al. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1607-1611.
- Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 443-448.
- Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med*, 1999, 25: 920-929.
- Hughes M, Mackirdy FN, Ross J, et al. Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia*, 2003, 58: 838-845.
- Kanazawa M. Acute lung injury: clinical concept and experimental approaches to pathogenesis. *Keio J Med*, 1996, 45: 131-139.
- Lu Y, Song Z, Zhou X, et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 2197-2003.
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151: 293-301.
- Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2002, 30: 2450-2456.
- Iribarren C, Jacobs DR, Sidney S, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest*, 2000, 117: 163-168.
- Buamann WR, Jung RC, Koss M, et al. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med*, 1986, 14: 1-4.
- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surgery*, 1982, 144: 124-130.
- Brun-Buisson C, Minelli C, Brazzi L, et al. The European survey (alive) of acute lung injury and ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: A956.
- Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome - how many cases in the UK? *Anaesthesia*, 1988, 43: 923-926.
- Evans BH, Wachter RM, Wiener-Kronish JP, et al. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in an urban population. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137: A469.
- Reynolds HN, McCunn M, Borg U, et al. Acute respiratory distress syndrome: estimated incidence and mortality rate in a 5 million-person population base. *Crit Care*, 1998, 2: 29-34.
- Valta P, Uusaro A, Nunes S, et al. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med*, 1999, 27: 2367-2374.
- McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, et al. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150: 90-94.
- Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 50-56.
- Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 1936-1942.
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1301-1308.
- Meads MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 85-90.
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 3-11.
- Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 231-236.
- Gong MN, Wei Z, Xu LL, et al. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. *Chest*, 2004, 125: 203-211.

(收稿日期: 2004-04-15)

(本文编辑: 尹廉)