



第十四章 急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是指由各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭。主要病理特征是炎症反应导致的肺微血管内皮及肺泡上皮受损,肺微血管通透性增高,肺泡腔渗出富含蛋白质的液体,进而导致肺水肿及透明膜形成。主要病理生理改变是肺容积减少、肺顺应性降低和严重通气/血流比例失调。临床表现为呼吸窘迫及难治性低氧血症,肺部影像学表现为双肺弥漫渗出性改变。

为了强调 ARDS 为一动态发病过程,以便早期干预、提高临床疗效,以及对不同发展阶段的病人按严重程度进行分级,1994 年的美欧 ARDS 共识会议(AECC)同时提出了急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/ARDS 的概念。ALI 和 ARDS 为同一疾病过程的两个阶段,ALI 代表早期和病情相对较轻的阶段,而 ARDS 代表后期病情较严重的阶段,55% 的 ALI 会在 3 天内进展为 ARDS。鉴于用不同名称区分严重程度可能给临床和研究带来困惑,2012 年发表的 ARDS 柏林定义取消了 ALI 命名,将本病统一称为 ARDS,原 ALI 相当于现在的轻症 ARDS。

【病因和发病机制】

1. 病因 引起 ARDS 的原因或危险因素很多,可以分为肺内因素(直接因素)和肺外因素(间接因素),但是这些直接和间接因素及其所引起的炎症反应、影像改变及病理生理反应常常相互重叠。ARDS 的常见危险因素列于表 2-14-1。

表 2-14-1 急性呼吸窘迫综合征的常见危险因素

肺炎
非肺源性感染中毒症
胃内容物吸入
大面积创伤
肺挫伤
胰腺炎
吸入性肺损伤
重度烧伤
非心源性休克
药物过量
输血相关急性肺损伤
肺血管炎
溺水

2. 发病机制 ARDS 的发病机制尚未完全阐明。尽管有些致病因素可以对肺泡膜造成直接损伤,但是 ARDS 的本质是多种炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、血小板)及其释放的炎症介质和细胞因子间接介导的肺脏炎症反应。ARDS 是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的肺部表现。SIRS 即指机体失控的自我持续放大和自我破坏的炎症瀑布反应;机体与 SIRS 同时启动的一系列内源性抗炎介质和抗炎性内分泌激素引起的抗炎反应称为代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)。如果 SIRS 和 CARS 在疾病发展过程中出现平衡失调,则会导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。

ARDS 是 MODS 发生时最早受累或最常出现的脏器功能障碍表现,是肺组织对多种急性而严重的肺内和肺外源性损伤作出的损伤应答反应模式。

炎症细胞和炎症介质是启动早期炎症反应与维持炎症反应的两个主要因素,在 ARDS 的发生发展中起关键作用。炎症细胞产生多种炎症介质和细胞因子,最重要的是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),导致大量中性粒细胞在肺内聚集、激活,并通过“呼吸暴发”释放氧自由基、蛋白酶和炎症介质,引起靶细胞损害,表现为肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,肺微血管通透性增高和微血栓形成,大量富含蛋白质和纤维蛋白的液体渗出至肺间质和肺泡,形成非心源性肺水肿及透明

膜。如果损伤修复过程正常有序发生,则可完成肺再上皮化和结构功能恢复;如果损伤修复过程异常无序,则向异常重塑和 ARDS 后肺纤维化(post-ARDS pulmonary fibrosis)演化,最终形成不可逆转的纤维化病灶。

【病理与病理生理】

病理过程可分为三个阶段:渗出期、增生期和纤维化期,三个阶段常重叠存在。

在渗出期,ARDS 的病理改变为弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage),主要表现为肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,I 型肺泡上皮细胞受损坏死,肺间质和肺泡腔内有富含蛋白质的水肿液及炎症细胞浸润,肺微血管充血、出血、微血栓形成。经过约 72 小时后,由凝结的血浆蛋白、细胞碎片、纤维素及残余的肺表面活性物质混合形成透明膜,伴灶性或大面积肺泡萎陷。ARDS 肺脏大体表现为暗红色或暗紫红色的肝样变,重量明显增加,可见水肿、出血,切面有液体渗出,故有“湿肺”之称。

由于肺泡膜通透性增加与肺表面活性物质减少,引起肺间质和肺泡水肿以及小气道陷闭和肺泡萎陷不张。通过 CT 观察发现,ARDS 肺形态改变具有两个特点,一是肺水肿和肺不张在肺内呈“不均一”分布,即在重力依赖区(dependent regions,仰卧位时靠近背部的肺区)以肺水肿和肺不张为主,通气功能极差,而在非重力依赖区(non-dependent regions,仰卧位时靠近前胸壁的肺区)的肺泡通气功能基本正常;二是由于肺水肿和肺泡萎陷,使功能残气量和有效参与气体交换的肺泡数量减少,因而称 ARDS 病人的肺为“婴儿肺”(baby lung)或“小肺”(small lung)。上述病理和肺形态改变可引起肺顺应性降低、肺内分流增加,造成顽固性低氧血症和呼吸窘迫。呼吸窘迫的发生机制主要有:①低氧血症刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性刺激呼吸中枢,产生过度通气;②肺充血、水肿刺激毛细血管旁 J 感受器,反射性使呼吸加深、加快,导致呼吸窘迫。由于呼吸的代偿,PaCO₂ 最初可以降低或正常。另外,由于微血管闭塞、功能残气量减少导致的肺血管阻力增加会导致肺动脉高压及无效腔增大,严重者可出现急性肺心病及高碳酸血症。

增生期:这个阶段通常为 ARDS 发病后 2~3 周。在增殖期,部分病人肺损伤进一步发展,出现早期纤维化,典型组织学改变是炎性渗出液和肺透明膜吸收消散而修复,亦可见肺泡渗出并机化形成,其中淋巴细胞增多取代中性粒细胞。此外,作为修复过程的一部分,II 型肺泡上皮细胞沿肺泡基底膜增殖,合成分泌新的肺表面活性物质,并可分化为 I 型肺泡上皮细胞。

纤维化期:尽管多数 ARDS 病人发病 3~4 周后,肺功能得以恢复,仍有部分病人将进入纤维化期,可能需要长期机械通气和(或)氧疗。组织学上,早期的肺泡炎性渗出水肿转化为肺间质纤维化。腺泡结构的显著破坏导致肺组织呈肺气肿样改变和肺大疱形成。肺微血管内膜的纤维化导致进行性肺血管闭塞和肺动脉高压。上述病理改变导致病人肺顺应性降低和无效腔增加,并易发生气胸。

【临床表现】

ARDS 大多数于原发病起病后 72 小时内发生,几乎不超过 7 天。除原发病的相应症状和体征外,最早出现的症状是呼吸增快,并呈进行性加重的呼吸困难、发绀,常伴有烦躁、焦虑、出汗等。其呼吸困难的特点是呼吸深快、费力,病人常感到胸廓紧束、严重憋气,即呼吸窘迫,不能用通常的吸氧疗法改善,亦不能用其他原发心肺疾病(如气胸、肺气肿、肺不张、肺炎、心力衰竭)解释。早期体征可无异常,或仅在双肺闻及少量细湿啰音;后期多可闻及水泡音,可有管状呼吸音。

【影像及实验室检查】

1. X 线胸片 早期可无异常,或呈轻度间质改变,表现为边缘模糊的肺纹理增多,继之出现斑片状以至融合成大片状的磨玻璃或实变浸润影(图 2-14-1)。其演变过程符合肺水肿的特点,快速多变;后期可出现肺

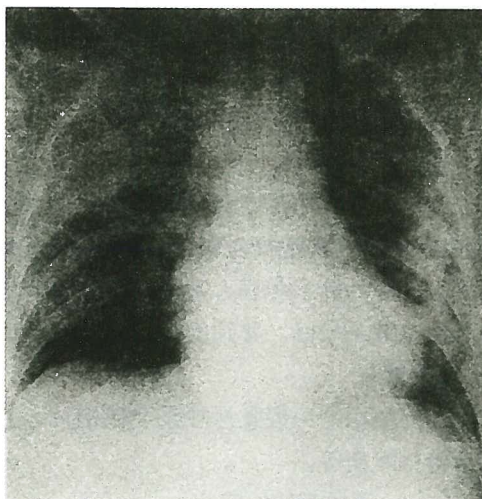


图 2-14-1 ARDS 病人的 X 线胸片显示两肺广泛斑片浸润影

间质纤维化的改变。

2. 动脉血气分析 典型的改变为 PaO_2 降低, PaCO_2 降低, pH 升高。根据动脉血气分析和吸入氧浓度可计算肺氧合功能指标, 如氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、肺泡-动脉氧分压差 [$\text{P}_{(\text{A-a})}\text{O}_2$]、肺内分流 (Q_s/Q_T) 等指标, 对建立诊断、严重性分级和疗效评价等均有重要意义。

目前在临床上以 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 最为常用, PaO_2 的单位采用 mmHg, FiO_2 为吸入氧浓度(吸入氧分数), 如某位病人在吸入 40% 氧气的条件下, PaO_2 为 80mmHg, 则 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 $80/0.4 = 200\text{mmHg}$ 。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 正常值为 400 ~ 500mmHg, $\leq 300\text{mmHg}$ 是诊断 ARDS 的必要条件。考虑到 ARDS 的病理生理特点, 新的 ARDS 柏林定义对监测 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 时病人的呼吸支持形式进行了限制, 规定在监测动脉血气分析时病人应用的呼气末正压(PEEP)/持续气道内正压(CPAP)不低于 $5\text{cmH}_2\text{O}$ 。

早期由于过度通气而出现呼吸性碱中毒, pH 可高于正常, PaCO_2 低于正常。后期若无效腔通气增加、呼吸肌疲劳或合并代谢性酸中毒, 则 pH 可低于正常, 甚至出现 PaCO_2 高于正常。

3. 床旁呼吸功能监测 ARDS 时血管外肺水增加、肺顺应性降低、出现明显的肺内右向左分流, 但无呼吸气流受限。上述改变对 ARDS 疾病严重性评价和疗效判断有一定的意义。

4. 心脏超声和 Swan-Ganz 导管检查 有助于明确心脏情况和指导治疗。若有条件, 在诊断 ARDS 时应常规进行心脏超声检查。通过置入 Swan-Ganz 导管可测定肺动脉楔压(PAWP), 这是反映左心房压较为可靠的指标。PAWP 一般 $<12\text{mmHg}$, 若 $>18\text{mmHg}$ 则支持左心衰竭的诊断。考虑到心源性肺水肿和 ARDS 有合并存在的可能性, 目前认为 PAWP $>18\text{mmHg}$ 并非 ARDS 的排除标准, 如果呼吸衰竭的临床表现不能完全用左心衰竭解释时, 应考虑 ARDS 诊断。

【诊断】

根据 ARDS 柏林定义, 满足如下 4 项条件方可诊断 ARDS。

1. 明确诱因下 1 周内出现的急性或进展性呼吸困难。
2. 胸部 X 线平片/胸部 CT 显示双肺浸润影, 不能完全用胸腔积液、肺叶/全肺不张和结节影解释。
3. 呼吸衰竭不能完全用心力衰竭和液体负荷过重解释。如果临床没有危险因素, 需要用客观检查(如超声心动图)来评价心源性肺水肿。
4. 低氧血症 根据 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 确立 ARDS 诊断, 并将其按严重程度分为轻度、中度和重度 3 种。需要注意的是上述氧合指数中 PaO_2 的监测都是在机械通气参数 PEEP/CPAP 不低于 $5\text{cmH}_2\text{O}$ 的条件下测得; 所在地海拔超过 1000m 时, 需对 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 进行校正, 校正后的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) \times (\text{所在地大气压值}/760)$ 。

轻度: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$

中度: $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$

重度: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$

【鉴别诊断】

上述 ARDS 的诊断标准是非特异的, 建立诊断时必须排除心源性肺水肿、大面积肺不张、大量胸腔积液、弥漫性肺泡出血等, 通常能通过详细询问病史、体检和 X 线胸片、心脏超声及血液化验等作出鉴别。心源性肺水肿病人卧位时呼吸困难加重, 咳粉红色泡沫样痰, 肺湿啰音多在肺底部, 对强心、利尿等治疗效果较好。鉴别困难时, 可通过超声心动图检测心室功能等作出判断并指导治疗。

【治疗】

治疗原则与一般急性呼吸衰竭相同。主要治疗措施包括: 积极治疗原发病、氧疗、机械通气以及调节液体平衡等。

(一) 原发病的治疗

是治疗 ARDS 的首要原则和基础, 应积极寻找原发病并予以彻底治疗。感染是 ARDS 的常见原因, 也是 ARDS 的首位高危因素, 而 ARDS 又易并发感染, 所以对所有病人都应怀疑感染的可能, 除非



有明确的其他导致 ARDS 的原因存在。治疗上宜选择广谱抗生素。

(二) 纠正缺氧

采取有效措施尽快提高 PaO_2 。一般需高浓度给氧,使 $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ 或 $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ 。轻症者可使用面罩给氧,但多数病人需使用机械通气。

(三) 机械通气

尽管 ARDS 机械通气的指征尚无统一标准,多数学者认为一旦诊断为 ARDS,应尽早进行机械通气。轻度 ARDS 病人可试用无创正压通气(NIPPV),无效或病情加重时尽快气管插管行有创机械通气。机械通气的目的是维持充分的通气和氧合,以支持脏器功能。由于 ARDS 肺病变具有“不均一性”和“小肺”的特点,当采用较大潮气量通气时,气体容易进入顺应性较好、位于非重力依赖区的肺泡,使这些肺泡过度扩张,造成肺泡上皮和血管内皮损伤,加重肺损伤;而萎陷的肺泡在通气过程中仍处于萎陷状态,在局部扩张肺泡和萎陷肺泡之间产生剪切力,也可引起严重肺损伤。因此 ARDS 机械通气的关键在于:复张萎陷的肺泡并使其维持开放状态,以增加肺容积和改善氧合,同时避免肺泡过度扩张和反复开闭所造成的损伤。目前,ARDS 的机械通气推荐采用肺保护性通气策略,主要措施包括合适水平的 PEEP 和小潮气量。

1. PEEP 的调节 适当水平的 PEEP 可使萎陷的小气道和肺泡再开放,防止肺泡随呼吸周期反复开闭,使呼气末肺容量增加,并可减轻肺损伤和肺泡水肿,从而改善肺泡弥散功能和通气/血流比例,减少肺内分流,达到改善氧合和肺顺应性的目的。但 PEEP 可增加胸内正压,减少回心血量,并有加重肺损伤的潜在危险。因此在应用 PEEP 时应注意:①对血容量不足的病人,应补充足够的血容量以代偿回心血量的不足;同时不能过量,以免加重肺水肿。②从低水平开始,先用 $5\text{cmH}_2\text{O}$,逐渐增加至合适的水平,争取维持 $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ 而 $\text{FiO}_2 < 0.6$ 。一般 PEEP 水平为 $8 \sim 18\text{cmH}_2\text{O}$ 。

2. 小潮气量 ARDS 机械通气采用小潮气量,即 $6 \sim 8\text{ml/kg}$,旨在将吸气平台压控制在 $30 \sim 35\text{cmH}_2\text{O}$ 以下,防止肺泡过度扩张。为保证小潮气量,可允许一定程度的 CO_2 潴留和呼吸性酸中毒($\text{pH} 7.25 \sim 7.30$),即允许性高碳酸血症。合并代谢性酸中毒时需适当补碱。

迄今为止,对 ARDS 病人机械通气时如何选择通气模式尚无统一标准。压力控制通气可以保证气道吸气压不超过预设水平,避免呼吸机相关性肺损伤,因而较容量控制通气更常用。其他可选的通气模式包括双相气道正压通气、压力释放通气等。高频振荡通气(HFOV)可改善 ARDS 病人的肺功能,但不能提高存活率。对于中重度 ARDS,可使用俯卧位通气、肺复张法(recruitment maneuver)等进一步改善氧合。对于经过严格选择的重度 ARDS,以体外膜式氧合(ECMO)进行肺替代治疗有望改善存活率。

(四) 液体管理

为减轻肺水肿,应合理限制液体入量,以可允许的较低循环容量来维持有效循环,保持肺脏处于相对“干”的状态。在血压稳定和保证脏器组织灌注前提下,液体出入量宜轻度负平衡,可使用利尿药促进水肿的消退。关于补液性质尚存在争议,由于毛细血管通透性增加,胶体物质可渗至肺间质,所以在 ARDS 早期,除非有低蛋白血症,不宜输注过多胶体液。有低血压和重要脏器(如肾脏)低灌注的病人应首先保证充足的血容量。

(五) 营养支持与监护

ARDS 时机体处于高代谢状态,应补充足够的营养。静脉营养可引起感染和血栓形成等并发症,应提倡全胃肠营养,不仅可避免静脉营养的不足,而且能够保护胃肠黏膜,防止肠道菌群移位。ARDS 病人应入住 ICU,动态监测呼吸、循环、水电解质、酸碱平衡及其他重要脏器的功能,以便及时调整治疗方案。

(六) 其他治疗

重症 ARDS 病人采用肺保护性机械通气时,单纯使用镇静剂不足以保证人机同步。48 小时内早期使用神经肌肉阻滞剂(顺阿曲库铵)可提高病人存活率,减少呼吸机使用天数,且不会增加 ICU 获



得性肌肉麻痹风险,但在其广泛应用于临床之前还需更多研究加以验证。

在 ARDS 早期和晚期,均有许多研究试图用糖皮质激素减轻肺内肺炎反应,但很少能证明糖皮质激素的益处。故目前证据不支持用大剂量糖皮质激素治疗 ARDS 病人。

肺表面活性物质替代疗法治疗 ARDS 等临床试验结果都令人失望。吸入一氧化氮和依前列醇可短期改善氧合,但都不能提高 ARDS 病人存活率,也不能缩短机械通气时间。

【预后】

文献系统综述提示 ARDS 的病死率为 26% ~ 44%。预后与原发病和疾病严重程度明显相关。继发于感染中毒症或免疫功能低下病人并发条件致病菌引起的肺炎病人预后极差。ARDS 单纯死于呼吸衰竭者仅占 16%,49% 的病人死于 MODS。另外,老年病人(年龄超过 60 岁)预后不佳。有效的治疗策略和措施是降低病死率、改善预后的关键因素。ARDS 协作网在 1997 年至 2009 年期间开展的临床试验显示,ARDS 的病死率呈现明显的下降,这可能与采取的允许性高碳酸血症和保护性肺通气策略、早期应用抗生素、预防溃疡和血栓形成、良好的液体管理、营养支持和其他脏器支持等措施有关。ARDS 存活者大部分肺脏能完全恢复,部分遗留肺纤维化。

(王 辰)