

急性呼吸窘迫综合症外膜氧合治疗时的机械通气设置：

一项回顾性国际多中心研究

潘纯译 杨毅 审校

目的：观察急性呼吸窘迫综合症（acute respiratory distress syndrome, ARDS）患者行体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）治疗时机械通气设置情况，并评估机械通气设置与ICU病死率的相关性。

设计：回顾观察性研究。

地点：三家全球大型 ECMO 治疗中心。

患者：2007年1月至2013年1月，共纳入168例接受ECMO治疗的重度ARDS患者。

干预措施：通过多因素 logistic 回归模型和 Cox 比例风险模型评价机械通气设置[如平台压、潮气量、呼气末正压通气（positive end-expiratory pressure, PEEP）]与ICU病死率的相关性。

测量指标与主要结果：详细记录纳入患者的一般资料、每日的机械通气设置和ICU预后结果，并对机械通气设置数据与ICU预后进行分析。共168例患者符合纳入标准，平均年龄为 41 ± 14 岁，平均 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 $67\pm 19\text{mmHg}$ 。患者ECMO治疗和ICU住院的中位时间分别为10天（6-18天）和28天（16-42天）。法国ECMO中心设置的PEEP与平台压显著低于澳大利亚的两家ECMO中心（ 23.9 ± 1.4 vs 27.6 ± 3.7 及 27.8 ± 3.6 , $P<0.0001$ ）。纳入患者的ICU病死率为29%，低PEEP（ECMO开始到治疗第7日）及ECMO治疗三日后的低潮气量与患者预后不良相关（ $P<0.05$ ）。多变量分析显示，ECMO治疗前三日给予高PEEP能改善患者预后（比值比0.75, 95%可信区间：0.64-0.88, $p=0.0006$ ）。其他与ICU病死率相关的危险因素包括入住ICU至开始ECMO治疗的时间间隔、ECMO治疗前平台压高于 $30\text{cmH}_2\text{O}$ 和ECMO治疗3天后的乳酸水平。

结论：大型ECMO中心均已常规实施肺保护性通气策略。尽管如此，ECMO治疗前3日给予高PEEP显示可改善患者预后。仍需进一步的前瞻性研究以确定ECMO治疗过程中如何选择最佳机械通气设置。

（*Crit Care Med* 2015;43:654-664）

关键词：急性呼吸窘迫症；成人；体外膜氧合；机械通气；预后

机械通气是急性呼吸窘迫综合症（acute respiratory distress syndrome, ARDS）的重要治疗手段，已有大量随机对照试验研究过不同的机械通气策略^[1-4]。尽管最近也有挽救性治疗的临床试验^[5-8]，但重度ARDS的治疗仍然充满挑战。体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）起源于传统的体外循环技术，早期ECMO的高并发症发生率限制了其在ARDS患者中的应用^[9,10]。随着离心泵技术的进步、聚甲基成烯膜氧合器的生产和肝素包被的体外循环管路的应用，ECMO早期的技术问题大部分已经得到了解决^[11]。在2009年甲型流感病毒(H1N1)大流行时^[12]机械通气支持与体外膜氧合治疗成人重度呼吸衰竭试验^[13]的积极结果，使人们对静-静ECMO（venovenous ECMO, V-V ECMO）作为重度ARDS患者挽救性治疗措施有了新的认识。ECMO可代替常规机械通气，有利于肺保护通气策略的实施，能最大限度地减少机械通气相关肺损伤^[14]。尽管高质量证据表明，小潮气量机械通气策略可改善ARDS患者的预后^[1,15]，但在ECMO治疗期间机械通气的设置并未引起太多的关注^[16]。虽然有几个试验性研究提出了肺超保护通气的概念^[17,18]，但是这并不能证明这种通气策略的临床获益^[19]，因此对于ECMO治疗期间的最佳通气设置还没有达到共识。医生偏好、中心经验以及当地资源都会影响机械通气设置^[16]。因此，本研究的目的是研究三家国际大型ECMO中心ARDS患者行ECMO治疗时机械通气设置的情况，并对机械通气设置与ICU病死率的相关性进行分析。

患者与方法

研究设计

本研究在三所大学附属医院综合 ICU 进行：墨尔本一家 45 张病床的 ICU（澳大利亚艾尔弗雷德医院），悉尼 49 张病床的 ICU（澳大利亚皇家艾尔弗雷德王子医院）和巴黎 26 张病床的 ICU（法国萨伯特慈善医院）。每个中心每年至少有 30 例患者接受 ECMO 治疗^[20,21]。此外，每个医院在区域中心均提供转诊和检索服务。每个参与机构均已经获得伦理批准，免除知情同意。

患者

本研究回顾性分析了每个中心连续 60 例因 ARDS 接受 ECMO 治疗（墨尔本和悉尼的纳入时间：2007 年 1 月到 2013 年 1 月，巴黎中心：2011 年 1 月到 2013 年 1 月）的患者资料（n=180）。纳入患者均接受 24 小时以上的 ECMO 治疗，并记录机械通气设置数据。其中 2 例患者因纳入其他临床试验而被排除^[22]，共 168 例患者纳入分析（图 1）。

医院特征及 ECMO 设置

各研究中心的患者特点和 ECMO 治疗的适应证见电子表 1（补充材料 1：<http://links.lww.com/CCMB140>）。所有患者均采用经皮穿刺置管 V-V ECMO。在澳大利亚 ICU 中心，经股静脉-股静脉建立 ECMO 通路较为常见（特殊情况下额外加用颈内静脉建立 ECMO 通路。尽管本研究并未规范各中心的机械通气设置，但各中心均采用肺保护性通气策略同时控制平台压。

数据收集

收集 ECMO 治疗当天患者的一般情况、急性生理学与慢性健康状况评分（APACHE II）^[23]和序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)^[24]。本研究还根据 APACHE II 标准^[23]记录患者的住院日期、ICU 住院日期、开始机械通气和 ECMO 治疗时间、ECMO 治疗指证、免疫抑制状态，及 ECMO 治疗前 7 天内的手术情况。同时记录其他 ECMO 治疗前的抢救性治疗措施（一氧化氮吸入、神经阻滞剂、俯卧位、高频振荡通气）。从 ECMO 治疗前 24 小时至 ECMO 撤离当天，以及从 ECMO 治疗当日算起的第 28 天，在每天早晨 10:00 或最接近的时间点记录以下数据：1) 镇静评分（RASS 评分）；2) 机械通气设置[模式、潮气量、呼吸频率、PEEP、平台压、驱动压（平台压-PEEP），吸入氧浓度]；3) ECMO 设置（血流速、气流速和吸入氧浓度）；4) 血气分析结果；5) 血红蛋白；6) 并发症（如死亡、心跳骤停、气胸、大出血和需要肾脏替代治疗）；7) 是否气管切开，气管切开时间。出血事件是指由于出血需要止血处理（包括胸腔引流、外科干预、血管栓塞和胃肠镜下止血）且 24 小时内输血量超过 5 单位红细胞，包括脑出血及出血导致的死亡。血管活性药物最大剂量的定义为每日所需要的肾上腺素和去甲肾上腺素的最大剂量。此外，还需要记录 ICU 转出状况、机械通气时间及 ECMO 支持时间。

观察指标

主要观察指标为 ECMO 治疗过程中的机械通气设置，包括模式、潮气量、平台压及 PEEP。上述数据分别在以下 6 个时间点进行记录：ECMO 前，ECMO 第 1-3 天，第 4-7 天、第 8-14 天、第 15-21 天和第 22-28 天。次要观察指标为评估 ECMO 前与 ECMO 实施过程中的早期机械通气设置是否与 ICU 病死率相关。

数据分析

首先评价数据是否为正态分布。正态分布的数据使用 student *t* 检验或方差检验，所有正态分布数据均以均值±标准差表示；非正态分布的数据则采用 Wilcoxon 秩和检验或 Kruskal-Wallis 检验，数据以中位数与四分位间距表示；分类变量进行卡方检验或 Fisher 检验，数据以百分比的形式表示。随时间变化的变量

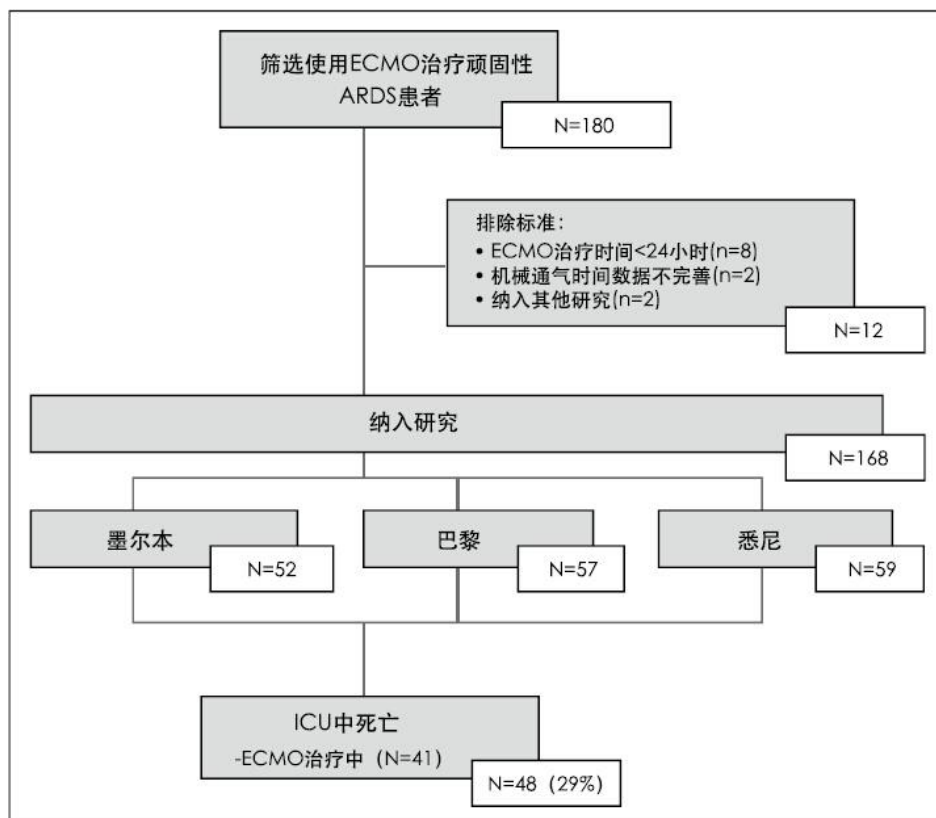


图1. 研究流程。

ARDS = 急性呼吸窘迫综合征, ECMO = 体外膜氧合, MV=机械通气。

适当的交叉数据评价独立危险因素（包括国家因素）的相关性，并且通过似然比比较各因素存在或不存在相关性及其差异。

数据统计使用 SAS 9.3 版（SAS Institute ,Cary, NC）进行分析，双侧 $p < 0.05$ 视为有统计学意义。

结果

纳入患者的一般情况

本研究共纳入 168 例重度 ARDS 患者（平均年龄为 41 ± 14 岁，男性患者占 62%），其中 98% 的患者接受 V-V ECMO 治疗（图 1），患者特征详见表 1。ARDS 需 ECMO 支持治疗的主要原因是细菌性肺炎和流行性感冒病毒感染。纳入患者平均在接受常规机械通气治疗 2 天（1-6 天）后开始 ECMO 治疗。值得关注的是，法国患者的年龄相对更大，在入住 ICU 及 ECMO 治疗时的病情危险程度也更高，而流感病毒感染的比例更低（表 1）。法国患者在 ECMO 治疗前的机械通气时间也显著更长，且接受抢救性治疗的患者更多（ $P < 0.05$ ）。

法国患者的机械通气数据显示，ECMO 治疗前该组患者（以细菌性肺炎为主）的驱动压更高，且肺的顺应性较低。在 ECMO 治疗前，三个 ICU 中心的临床医师给予的小潮气量和限制平台压的肺保护通气策略无差异；但法国患者机械通气时 PEEP 值显著低于其他两个中心（ $P < 0.0001$ ；表 1）。

使用重复测量的方差分析进行检验，组间、时间点间及组内和时间点内的结果表示为最小方差均值（95%CI）。

采用多因素 logistic 回归分析确定经 ECMO 治疗患者死亡的早期独立危险因素，结果以比值比（95%CI）表示。采用逐步回归法和淘汰法构建多元回归模型以评价临床或者生物学指标的意义。采用 Cox 比例风险模型进行数据分析。通过患者前三天的数据建立多元模型进行分析。所以，3 例 ICU 住院时间少于 3 天的患者其数据未纳入模型。除澳大利亚和法国（该因素已经纳入这个模型）之外，所有 ICU 住院 3 天内的变量， P 值小于 0.1 时均纳入分析。在回归模型中通过

表1. 各中心中患者基础状况和机械通气数据

	所有患者(n=168)	澳大利亚墨尔本(n=52)	法国巴黎(n=57)	澳大利亚悉尼(n=59)	P ^a
年龄(岁)	41 ± 14	37 ± 14	46 ± 12	40 ± 13	0.002
性别(男)	105 (62)	31 (60)	43 (75)	31 (52)	0.03
体重指数(Kg/M ²)	28.6 ± 8.4	28.6 ± 9.2	28.5 ± 7.2	28.8 ± 8.9	0.99
免疫抑制 ^b	29 (17)	7 (13)	11 (19)	11 (19)	0.68
急性生理与慢性健康状况评分II	20 ± 8	19 ± 7	25 ± 8	16 ± 6	< 0.0001
ECMO实施时序器官衰竭评价评分	10.9 ± 3.3	10.8 ± 2.9	11.0 ± 3.7	9.9 ± 2.9	0.007
流感	41 (24)	14 (27)	7 (12)	20 (34)	0.02
细菌性肺炎	92 (55)	21 (40)	37 (65)	34 (58)	0.03
患者恢复	120 (71)	37 (71)	42 (74)	41 (69)	0.88
ICU中ECMO治疗时间(天)	2 (1~7)	1 (0~3.5)	5 (1~9)	2 (1~7)	0.0002
ECMO联合机械通气治疗时间(天)	2 (1~6)	1 (0~3.5)	4 (1~8)	2 (1~5)	0.004
ECMO治疗前					
挽救性治疗措施					
俯卧位通气	44 (26)	1 (2)	31 (54)	12 (20)	< 0.0001
一氧化氮吸入	74 (44)	21 (40)	48 (84)	5 (8)	< 0.0001
神经肌肉阻滞剂	94 (56)	27 (52)	52 (91)	15 (25)	0.002
高频通气	6 (4)	3 (6)	0 (0)	3 (5)	0.04
机械通气指标					
PO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	67 ± 19	75 ± 20	61 ± 15	66 ± 20	0.002
PEEP(cmH ₂ O)	13 ± 4	14 ± 3	10 ± 4	15 ± 4	< 0.0001
潮气量(ML/Kg)	6.3 ± 1.5	6.3 ± 1.5	6.4 ± 1.3	6.3 ± 1.7	0.94
平台压(cmH ₂ O)	32.2 ± 4.7	31.6 ± 3.7	32.3 ± 5.9	32.8 ± 4.2	0.48
驱动压(cmH ₂ O) ^c	19.0 ± 5.8	17.1 ± 4.1	21.9 ± 6.7	17.9 ± 5.3	0.0001
顺应性(ML/cmH ₂ O)	23.2 ± 9.9	25.0 ± 9.0	20.3 ± 10.2	24.4 ± 9.9	0.04
PCO ₂ (mmHg)	66 ± 32	60 ± 21	61 ± 22	76 ± 46	0.03
ECMO治疗第1到3天					
RASS镇静程度评估	-4.3 ± 0.9	-4.7 ± 0.4	-3.4 ± 1	-4.7 ± 0.5	< 0.0001
PEEP(cmH ₂ O)	12 ± 3	14 ± 3	10 ± 2	12 ± 3	< 0.0001
潮气量(ML/Kg)	3.9 ± 1.6	4.4 ± 1.6	3.5 ± 1.7	3.7 ± 1.5	0.008
平台压(cmH ₂ O)	26.4 ± 3.5	27.6 ± 3.7	23.9 ± 1.4	27.8 ± 3.6	< 0.0001
驱动压(cmH ₂ O)	13.7 (12.0~15.3)	13.4 (11.4~15.6)	13.0 (12.0~15.0)	14.3 (12.0~18.7)	0.006
ECMO流速(L/min)	4.5 ± 0.9	4.7 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.0 ± 0.9	< 0.0001
乳酸(mmol/L)	1.8 (1.4~2.3)	1.7 (1.3~2.7)	1.9 (1.6~2.3)	1.5 (1.3~2.2)	0.02
气胸(第1~7天)	12 (7)	2 (4)	0 (0)	10 (17)	0.001
ECMO治疗中气管切开	30 (22)	2 (4)	26 (46)	9 (15)	0.0003
ICU中肾脏替代	75 (45)	35 (67)	23 (41)	17 (29)	0.0002
治疗时间(天)					
ECMO	10 (6~18)	10 (7~16)	10 (6~29)	9 (6~14)	0.30
机械通气	23 (13~37)	20 (14~33)	28 (15~41)	22 (10~34)	0.12
ICU治疗	28 (16~42)	21 (15~35)	33 (20~62)	27 (15~37)	0.03
医院治疗	34 (23~54)	30 (19~52)	39 (26~70)	34 (26~47)	0.21
大出血的发生 ^d	44 (28)	17 (33)	14 (25)	13 (25)	0.59
28天时脱离ECMO时间	11.6 ± 9.9	12.6 ± 9.7	9.1 ± 10.2	13.0 ± 9.4	0.07
60天脱离机械通气时间	23.1 ± 20.3	26.8 ± 20.5	18.1 ± 20.4	24.8 ± 19.4	0.06
ICU病死率	48 (29)	13 (25)	20 (35)	15 (25)	0.41

ARDS=急性呼吸窘迫综合征, ECMO = 体外膜氧合, MV=机械通气。

^a三组内有差异, ^b免疫抑制状态包括恶性血液病、实体肿瘤、实质器官移植、高剂量或长期使用激素和/或使用免疫抑制, 或人类免疫缺陷病毒感染。

ECMO 治疗过程中的机械通气设置

本研究共记录了 2514 个 ECMO 治疗日的机械通气情况。55% 的患者在开始 ECMO 治疗前采用压力型通气模式[即气道压力释放通气/双水平气道正压通气或同步间歇指令通气/压力控制和压力控制通气 (PCV)],而在 ECMO 治疗的第 1 天和第 7 天时,压力型模式的比例升高至 90% 和 85% (电子图 1, 补充资料见: <http://links.lww.com/CCMB140>)。

ECMO 治疗可显著降低平台压高于 30cmH₂O 的患者的比例。在 ECMO 治疗的第 3 日,平台压高于 30cmH₂O 的患者比例即从 58% 降至 13% (图 2A)。从开始实施 ECMO 治疗至转出 ICU,存活及死亡患者的平台压中位数一直维持在 26cmH₂O(图 2B)。同样,ECMO 治疗开始后,潮气量由 6.3±1.5mL 降至 3.9±1.6mL(图 3)。ECMO 治疗 4 天后,尽管目标潮气量均<6mL/kg 并且平台压<28cmH₂O,但是存活患者的潮气量明显高于死亡患者。所有患者中,约 29% 患者的潮气量小于 2mL/kg,15% 患者的潮气量 >6mL/kg (图 3A)。与既往研究相同,约 80% 的患者 PEEP 值大于或等于 10cmH₂O;然而,ICU 内死亡的患者在 ECMO 治疗的第 1 周内 PEEP 值显著低于存活患者。值得注意的是,ECMO 治疗前及 ECMO 治疗第 1 周内,低 PEEP 与气胸的高发生率相关。(P=0.047)。

在 ECMO 治疗的前 3 天,各中心的机械通气设置不完全一致。在法国的 ECMO 中心,机械通气时的 PEEP 值 (10±2vs14±3 和 12±3;P<0.0001) 及平台压水平 (23.9±1.4vs27.6±3.7 和 27.8±3.6;P<0.0001) 显著低于其他两个中心。另外,在 ECMO 治疗的第 1 日,澳大利亚 ECMO 中心的患者 RASS 评分较低,提示该中心患者使用较多的镇静药 (表 1)。

结局

近一半的患者在 ICU 治疗期间接受肾脏替代治疗,22% 行气管切开术。ECMO 治疗时间和机械通气时间分别为 10 天 (6-18 天) 和 23 天 (13-37 天),各中心之间无显著性差异。然而,巴黎 ECMO 中心患者的总住院日比其他两个中心更长,但 28 天内无 ECMO 支持时间和 60 天内无机械通气时间各中心无异 (表 1)。

ICU 病死率的分析

纳入患者的 ICU 病死率为 29% (48/168),各中心无统计学差异。单变量分析得到的与 ICU 死亡相关的危险因素见表 2 和电子表 2 (补充材料见: <http://links.lww.com/CCMB140>)。简而言之,死亡患者更可能是男性、免疫功能低下、低体重指数、实施 ECMO 时 SOFA 评分更低,以及开始机械通气与 ECMO 之间的间隔时间较长。低 PEEP 和大于 30cmH₂O 的平台压与病死率增加相关。存活患者在 ECMO 治疗第一周内 PEEP 水平高于死亡组,但两组患者平台压无显著差异 (图 3B 和 4B)。

校正混杂变量后 logistic 回归分析显示,ICU 死亡相关的独立危险预测因素包括:ECMO 治疗前 3 日内 PEEP 水平较低、入住 ICU 与行 ECMO 治疗的时间间隔较长、ECMO 治疗前的平台压高于 30cmH₂O 以及 ECMO 治疗过程中乳酸水平的升高 (表 3)。同时使用 Cox 比例风险模型发现,在实施 ECMO 治疗时使用高 PEEP 与 ICU 内存活时间较长独立相关 (表 3)。另外,在对澳大利亚的 ECMO 患者的数据进行多元回归分析后发现,高 PEEP 仍与 ICU 病死率降低呈独立相关性 (电子表 3,补充材料见: <http://links.lww.com/CCMB140>)。“国家”、“入住 ICU 至开始 ECMO 治疗的时间”、“开始 ECMO 前平台压低于 30cmH₂O”、“ECMO 实施第 1-3 天 PEEP 水平”和“第 3 天乳酸水平”各指标无相关性。

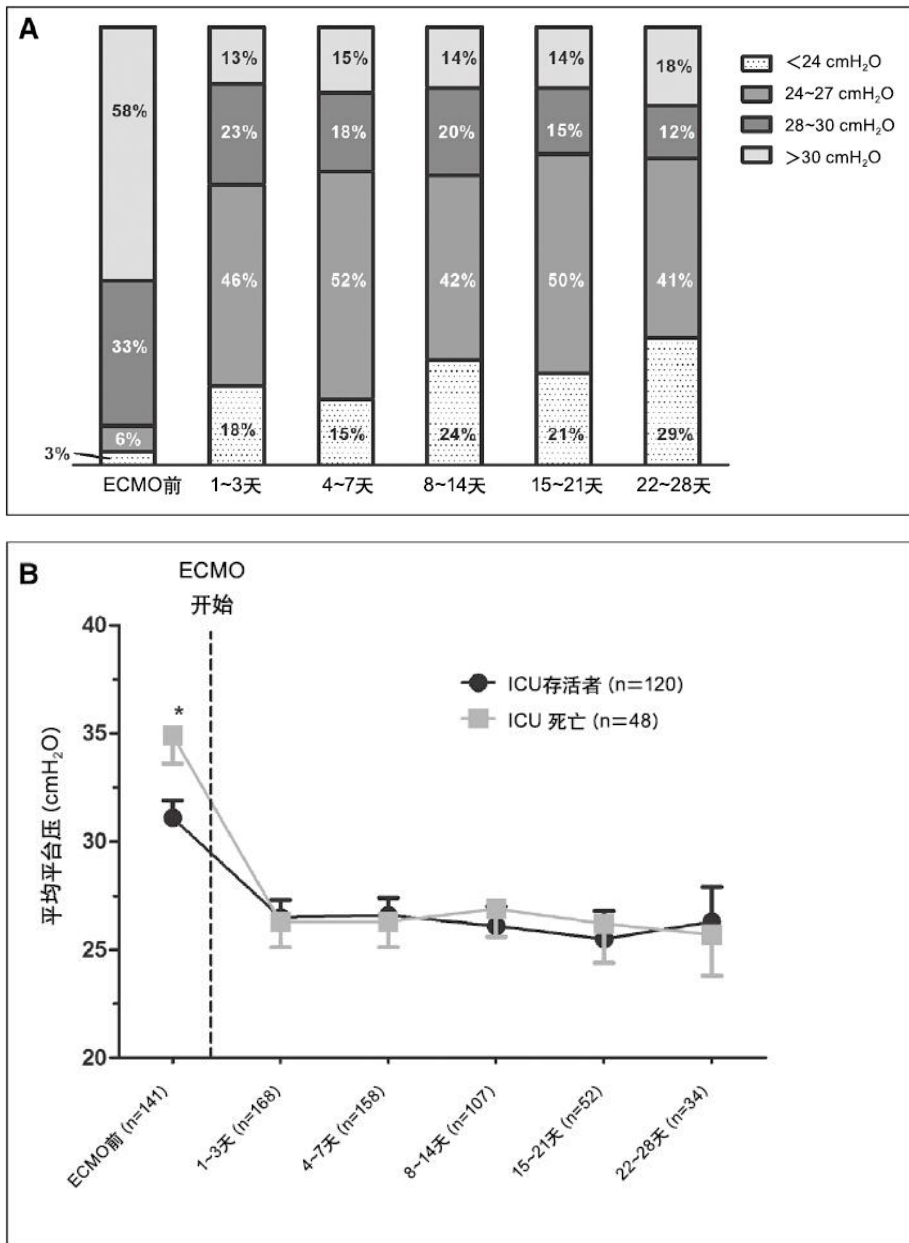


图2. A, ECMO治疗期间平均平台压的治疗目标; B, 治疗期间平台压与ICU预后的相关性。

* $P < 0.05$. 研究结果通过最小二乘均数(95% CI)

但是在PCV模式下, 通过观察到潮气量的增加, 可以评价肺顺应性的改善^[16]。

本研究发现, ECMO治疗前平台压增加会增加患者的病死率, 这与既往研究发现的肺顺应性降低与病死率之间的相关性结果一致^[27]。开始ECMO前平台压增高与生存期缩短相关。本研究发现, 所有研究中心开始ECMO治疗后平台压即出现显著下降 ($<30\text{cmH}_2\text{O}$) (图2B)。

在实施ECMO治疗后第1-3天内, 主要通过降低潮气量 (低于 4mL/kg) 控制平台压, 这一措施被认为是“超保护性通气策略”^[13,30]。尽管动物和实验性研究均提示, 潮气量低于 4mL/kg 能够减轻肺损伤和肺水肿的发生^[17,31], 但最近的一项多中心的临床随机对照试验显示, 超保护性通气策略 (28天和60天的无机械通气时间) 未能证明其获益^[19]。然而, 值得注意的是, 事后分析发现, 与对照组相比, 严重低氧血症存活的患者 (更可能使用ECMO) 使用体外 CO_2 清除能明显缩短机械通气时间^[19]。

讨论

尽管既往已有不少研究探讨ECMO治疗与重度ARDS患者预后的相关性^[12, 26, 27], 但缺乏探讨ECMO支持治疗期间机械通气设置的研究^[28]。虽然ECMO治疗理论上可实现肺超保护性通气策略, 但ECMO治疗中理想的机械通气目标仍不明确。

本研究发现在三个大型ECMO中心, ECMO治疗过程中机械通气设置存在显著差异。ECMO治疗前较高的平台压和ECMO治疗前3天给予低水平PEEP是ICU病死率增加的独立危险因素。

机械通气的设置和预后

容量辅助控制通气 (AC) 模式是全球ARDS患者应用最广泛的机械通气模式^[19]。大型观察性研究发现, 接受常规治疗的ARDS患者中不足40%的患者实施PCV模式^[29]。与此相反, 本研究发现在ECMO治疗的第1周内, PCV模式几乎应用于所有的ARDS患者。无论是AC模式还是PCV模式, 均可通过限制气道压力减轻气压伤而起到肺保护的作用。

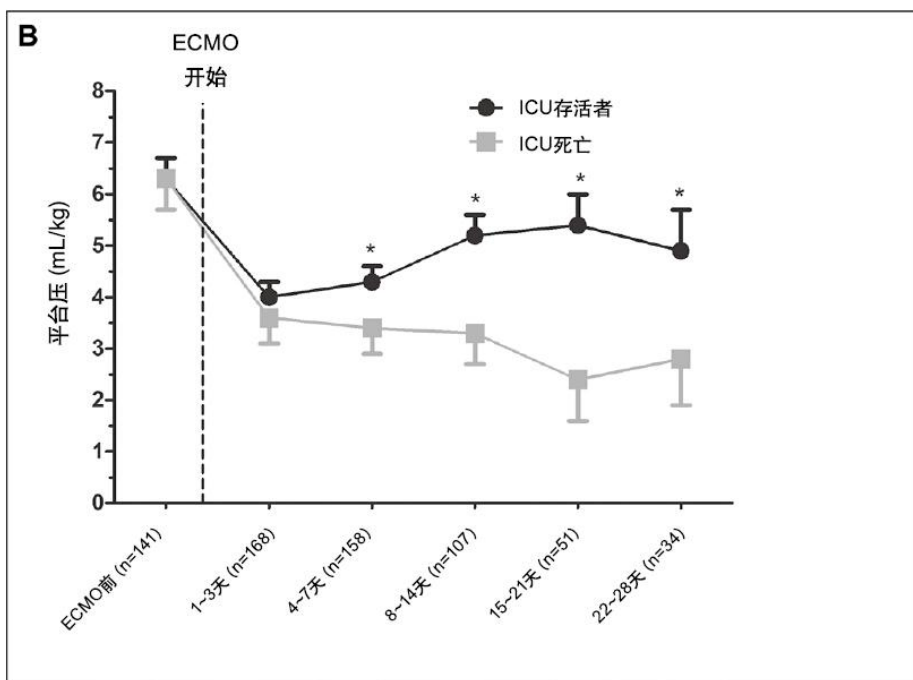
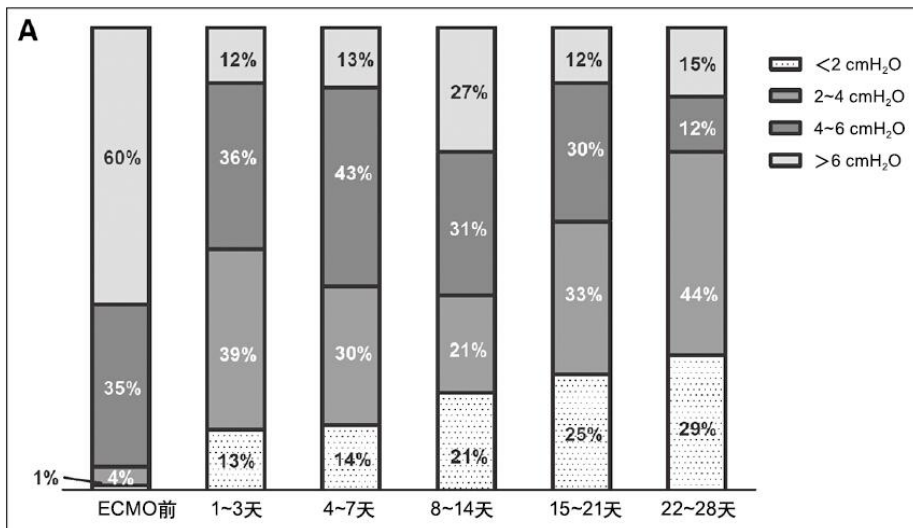


图3. A, ECMO治疗期间平均潮气量的设定; B, 治疗期间潮气量与ICU预后的相关性。

* ICU死亡时 $P < 0.05$ 。研究结果通过最小二乘均数(95% CI)。

高 PEEP 及 ECMO 联合治疗的研究, 且这一假设需要生理学的研究来证实。最好, 第四天较高的潮气量 (小于 6 mL/kg 和恒定的平台压) 与 ICU 生存率之间的相关性似乎进一步证实了呼吸系统的顺应性对于此类患者的预后具有显著影响。

其他预后因素

大量研究证实, ECMO 开始治疗前的机械通气时间与病死率呈正相关性, 尤其是机械通气时间大于 7 天的患者^[27,41]。本研究中, 尽管几乎所有患者在机械通气 7 天内均接受 ECMO 治疗, 但仍能够发现入住 ICU 到实施 ECMO 的时间间隔是预测死亡风险的危险因素。因此, 以后的研究还需明确 ARDS 患者 ECMO 治疗的最佳时机。而且, 这会产生一个有趣的问题, 即 ECMO 置管前其他抢救性措施的治疗时机和价值的问题。一项正在进行的试验或许可以回答这个问题^[22]。需要注意的是, 本研究在多元回归模型中并未纳入 APACHE II 评分。考虑到 APACHE II 评分是在患者入 ICU 时评估的, 因此其准确性可能不及 ECMO 治疗开始时的 SOFA 评分。最后, 在独立危险因素之间无显著相关性的情况下, 法国和澳大利亚的机械通气差异不能够解释澳大利亚患者 ICU 生存时间较短。某些未知的混杂因素可能影响此结果。

ARDS 治疗中 PEEP 的重要性已不需赘述, 但 PEEP 如何设定目前仍存在争议^[3,4,32]。体外生命支持组织 (Extracorporeal Life Support Organization. ELSO) 建议, ECMO 治疗时将 PEEP 设为 10 cmH₂O^[28]。本研究发现, 在 ECMO 治疗的前三天内, 平均 PEEP 为 12±3 cmH₂O, 但 PEEP 水平在不同国家之间具有显著差异性; 此外, 还需注意的是气胸发生率高会导致 PEEP 水平设置过低。排除不同国家之间医疗管理策略的差异性, 我们发现 ECMO 患者早期高 PEEP 水平与病死率降低存在独立的相关性, 但这一结论还需要进一步研究证实。PEEP 潜在的优势包括减少肺不张^[33,34], 尤其是在潮气量小于 4 mL/kg 时能改善通气/血流比例^[33]。在潮气量小于 2 mL/kg 的队列中 (图 3A), 高 PEEP 可维持肺内气体对流交换而防止由于 ECMO 氧合呼吸暂停而导致的去氮性肺不张^[34], 尽管高 PEEP 也可能引起肺泡过度膨胀^[35]和血流动力学的不稳定。对于此类患者, 尤其是在 ECMO 治疗的早期阶段, 肺复张可使患者受益^[35,37]。然而目前尚无针对对

表2. ICU病死率相关的单因素分析

指标	出ICU时的状况		P
	存活(n=120)	死亡(n=48)	
年龄(岁)	40 ± 13	44 ± 14	0.11
性别(男)	69 (58)	36 (75)	0.03
体重指数(Kg/M ²)	29.5 ± 9.0	26.3 ± 6.2	0.02
免疫抑制 ^a	16 (13)	13 (27)	0.03
急性生理与慢性健康状况评分II	19.6 ± 7.9	20.9 ± 7.9	0.34
急性生理与慢性健康状况评分II(去除年龄)	18.6 ± 7.7	19.5 ± 7.5	0.50
急性生理与慢性健康状况评分II(去除pH)	17.9 ± 7.7	18.7 ± 7.8	0.58
ECMO开始治疗时SOFA评分	10.6 ± 3.0	11.6 ± 3.7	0.05
ECMO开始治疗时SOFA评分(去除呼吸评分)	6.6 ± 3.0	7.8 ± 3.6	0.02
流感	36 (30)	5 (10)	0.008
细菌性肺炎	59 (49)	33 (69)	0.02
实施ECMO治疗前机械通气时间	2 (0~6)	4 (1~10)	0.006
收入ICU到实施ECMO治疗的时间	2 (0~5)	3 (1~7.5)	0.07
ECMO治疗前			
气胸	9 (8)	10 (21)	0.01
任何挽救治疗措施	80 (67)	28 (58)	0.31
PO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	67 ± 20	65 ± 15	0.57
PEEP(cmH ₂ O)	13.6 ± 4.0	11.9 ± 4.9	0.04
PEEP < 8 cmH ₂ O	7 (6)	7 (15)	0.06
8 < PEEP < 10 cmH ₂ O	3 (3)	7 (15)	0.003
平台压 > 30 cmH ₂ O	51 (43)	31 (65)	0.01
驱动压(cmH ₂ O) ^b	17.5 ± 5.2	22.8 ± 5.7	< 0.0001
顺应性(mL/cmH ₂ O)	23.3 (17.8~30.7)	16.7 (14.1~23.5)	0.003
pH	7.28 (7.18~7.37)	7.17 (7.12~7.29)	0.005
PaCO ₂ (mmHg)	56 (45~71)	65 (58~82)	0.03
最大血管活性药物剂量(mg/hr) ^c	0.5 (0~1.5)	1.2 (0.2~2.1)	0.02
实施ECMO之前PEEP的变化: 第一天	1.2 (3.87)	1.21 (4.67)	0.99
ECMO治疗的第一天到第三天			
PEEP(cmH ₂ O)	12.7 ± 2.9	11.0 ± 2.7	0.0005
10 < PEEP < 12 cmH ₂ O	35 (29)	21 (44)	0.07
PEEP > 12 cmH ₂ O	67 (56)	14 (29)	0.002
第一天pH	7.43 (7.37~7.48)	7.38 (7.34~7.47)	0.06
第二天pH	7.42 ± 0.07	7.40 ± 0.10	0.07
潮气量(mL/Kg)	4 (2.8~5.1)	3.3 (2.3~4.6)	0.09
平台压(cmH ₂ O)	26.5 ± 3.4	26.3 ± 3.8	0.73
驱动压(cmH ₂ O)	13.0 (11.7~15.0)	15.0 (12.7~17.0)	0.008
血红蛋白(g/dL)	9.1 (8.3~10.0)	8.6 (8.0~9.5)	0.04
RASS镇静程度评估	-4.3 ± 0.9	-4.2 ± 0.9	0.67
第一天乳酸值(mmol/L)	1.9 (1.3~2.6)	2.5 (1.7~2.9)	0.0002
第三天乳酸值(mmol/L)	1.4 (1.1~1.8)	1.8 (1.4~2.1)	0.0002
第三天与第一天乳酸差值(mmol/L)	-0.3 (-1~-0.1)	-0.7 (-1.5~-0.3)	0.36
血管活性药物最大剂量(mg/hr) ^d			
第一天	0.5 (0.1~1)	0.9 (0.2~1.4)	0.02
第二天	0.2 (0~0.6)	0.5 (0.05~1.15)	0.03
第三天	0.1 (0~0.4)	0.35 (0~1.1)	0.005

^a免疫抑制状态包括恶性血液病, 实体肿瘤, 实质器官移植, 高剂量或长期使用激素和/或使用免疫抑制, 或人类免疫缺陷病毒感染。

^b驱动压通过平台压-PEEP计算。

^c最大血管活性药物剂量的计算: 分别计算每日最大剂量的肾上腺素和去甲肾上腺素的剂量。

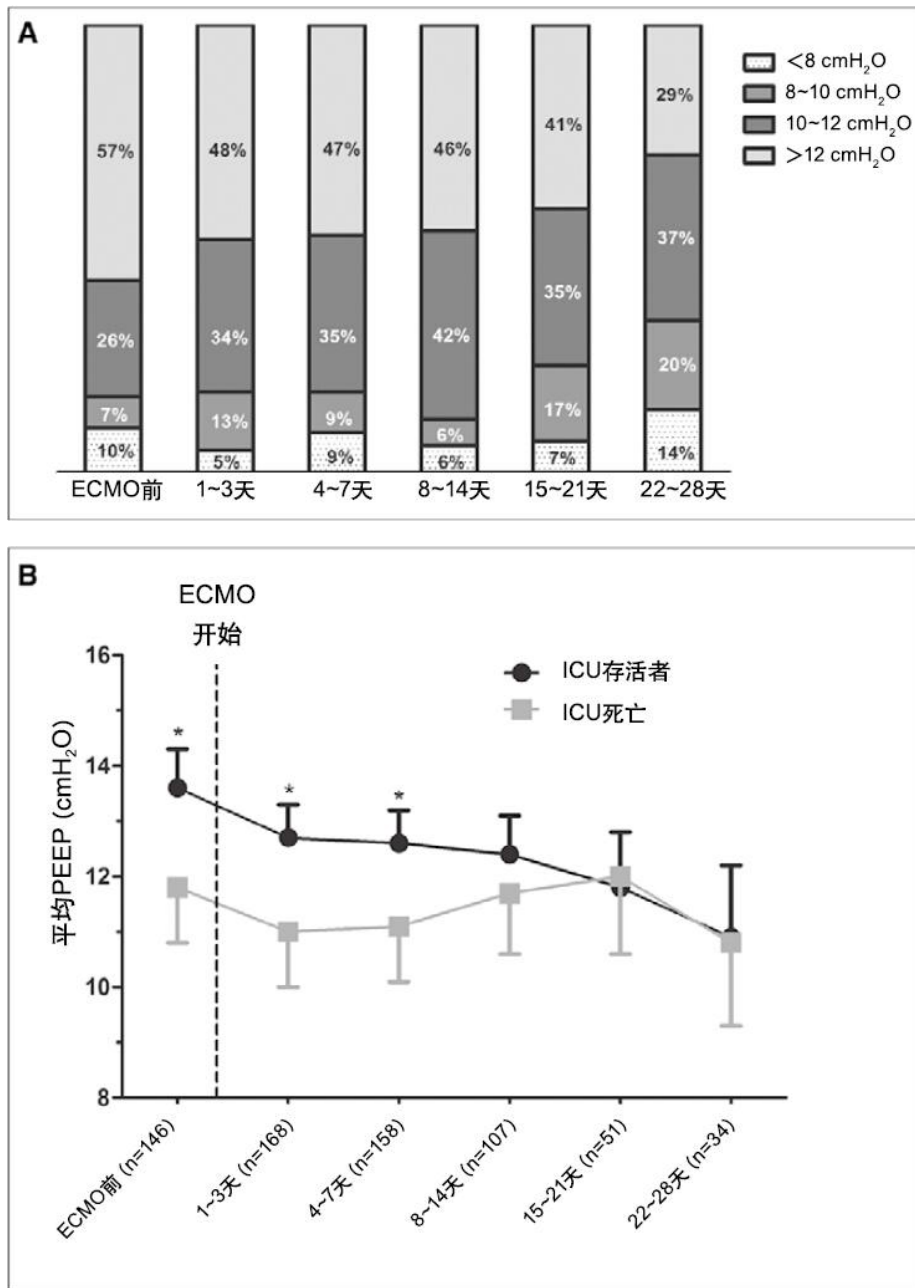


图4. ECMO期间平均呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 及不同时间和ICU结局对应的PEEP。

优势和局限性

本研究通过大规模队列研究首次详细评估高水平 ECMO 中心的 ARDS 患者机械通气设置及其预后。

本研究也有一些局限性，例如回顾性的研究设计。而且，不能排除来源于残余混杂偏倚的结果。其次，由于 logistic 回归分析的原因，机械通气的设置参数每天仅记录一次。我们知道在日常时间中机械通气是一个持续动态的过程，其设置可能在 24h 内快速变化，尤其在 ECMO 开始时。病死率分析时仅纳入 ECMO 支持前 3 天的数据，这是由于其后时间段内的样本量在不断减少，可能会影响多因素分析的准确性。因此 ECMO 治疗 3 天后机械通气策略能否改善患者预后仍需大规模的前瞻性研究进一步探讨。

结论

本研究发现在 ECMO 支持过程中早期使用较高 PEEP 能够降低患者病死率。将来还需开展有关 ECMO 治疗中机械通气设置策略的大规模前瞻性研究。