

急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行)

中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组

一、前言和背景

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种急性、弥漫性的炎症性肺损伤,为常见的危及人类健康的呼吸危重症之一,重症 ARDS 患者的重症监护病房 (ICU) 病死率在 40% ~ 50%^[1-3]。机械通气是救治 ARDS 患者的关键医疗措施,合理的机械通气治疗策略可以显著降低病死率,反之则会进一步加剧病情的恶化^[4]。近年来,随着对 ARDS 病理生理学认识的加深和临床呼吸支持技术的不断发展,ARDS 的机械通气治疗策略也发生了显著的变化。为更新国内临床医务人员对 ARDS 机械通气治疗的认识并规范其临床应用,中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组依据国内外最新的研究进展,归纳和构建了 12 个在临床实践中常见的重要问题,并采用目前国际上广泛应用的循证医学方法——GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation, 即推荐分级的评估、制定和评价) 方法^[5]制定了《急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行)》(下文简称“指南”)。

指南最终产生了基于循证证据的 12 个不同治疗方面的临床推荐意见,主要涉及有创正压通气、无创正压通气 (NPPV)、俯卧位通气、体外肺辅助 (ECLA) 技术、高频振荡通气 (HFOV) 和一氧化氮 (NO) 吸入等。指南的主要目的是为临床医务人员进行 ARDS 患者床旁机械通气治疗时提供最佳的治疗方案,减少与机械通气相关的医源性肺损伤的发生,进而整体提高国内 ARDS 患者的机械通气治疗水平。但由于 ARDS 患者人群的异质性较大,该指南的推荐意见不能作为所有 ARDS 患者的标准化治

疗,临床医务人员应根据各自单位的条件和患者病情进行综合评估和选择。

二、指南制定的方法学

1. 指南制定委员会成员的组成:指南制定委员会的首席专家由中国工程院院士、中华医学会呼吸病学分会主任委员王辰教授担任,主要负责指南的总体设计和技术指导等工作。指南制定工作组组长由中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组詹庆元教授和黎毅敏教授担任,主要负责指南的制定方案、工作分配、指南编写和组织协调等工作。广州呼吸疾病研究所江梅教授负责指南制定的方法学的培训和指导等工作。指南制定工作组成员由中华医学会呼吸病学分会指派,强调多学科合作的原则,成员主要包括呼吸与危重症医学临床专家、统计学专家、流行病学专家以及文献检索专家等。指南制定工作组会定期召开会议针对指南制定流程和方法学进行培训和交流;此外,学组成员间还通过微信、电子邮件和电话等联系方式进行相关问题的交流讨论。为指导和督查指南的制定工作,成立了指南制定专家组,成员主要来自中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组的临床专家,其主要职责包括辅助确定指南涵盖的主题、构建临床问题和最终表决推荐意见的形成等。指南制定委员会成员名单及相关利益冲突见附录 1 [注:本指南所有附录内容请见《中华医学杂志》网站 (<http://nmjc.net.cn>; <http://zhyyzz.yiigle.com>) 2016 年第 6 期]。

2. 临床问题的构建:指南制定工作组成员首先根据各自的临床经验提出临床实践中最重要的问题,然后通过指南制定委员会讨论,最后共确立了 12 个临床问题。每个临床问题都通过“PICO”方法进行构建,即每个临床问题的提出应明确说明人群 (Patient)、干预措施 (Intervention)、对照措施 (Comparison) 和临床结局 (Outcome)^[5] (具体临床问题请见表 1)。在临床结局指标的选取中,指南制定工作组通过讨论方式对所有临床结局指标进行打

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002

基金项目:国家科技支撑计划 (2012BAI05B02)

通信作者:王辰,100029 中日友好医院呼吸与危重症医学科首都医科大学呼吸病学系 国家呼吸系统疾病临床研究中心, Email: wangchen66366@163.com

表 1 指南构建的临床问题

构建的临床问题	PICO 方法			
	人群	干预措施	对照措施	临床结局
1. 容量控制通气模式与压力控制通气模式如何选择?		压力控制通气模式(或容量控制通气模式)	容量控制通气模式(或压力控制通气模式)	
2. 肌松药是否可以常规应用于机械通气的成人 ARDS 患者?		早期应用肌松药	安慰剂	
3. 成人 ARDS 患者机械通气时是否应该实施肺保护性通气策略(限制潮气量和平台压)?		肺保护性通气策略: ● 潮气量 ≤ 7 ml/kg ● 平台压 ≤ 30 cmH ₂ O	传统通气策略: ● 潮气量 10 ~ 12 ml/kg ● 平台压 > 30 cmH ₂ O	
4. 高水平 PEEP 和低水平 PEEP 如何选择?		高 PEEP: > 12 cmH ₂ O	低 PEEP: ≤ 12 cmH ₂ O	● 病死率 21 ~ 28 d 60 ~ 180 d
5. 吸氧浓度如何设置?	机械通气成人 ARDS 患者	高吸氧浓度	低吸氧浓度	住 ICU 住院
6. 成人 ARDS 患者机械通气时是否应该常规实施肺复张手法?		肺复张手法	不使用肺复张手法	● 住 ICU/住院时间 ● 机械通气时间 ● 无通气辅助时间 ● 气压伤发生率 ● 补救措施的应用等
7. 与仰卧位通气相比,俯卧位通气是否可以常规应用于重症成人 ARDS 患者?		俯卧位通气	仰卧位通气	
8. 与传统氧疗方式相比,无创正压通气治疗成人 ARDS 患者是否有效和安全?		无创正压通气	常规氧疗	
9. 体外膜氧合是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?		体外膜氧合	有创正压通气	
10. 体外 CO ₂ 清除技术是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?		体外 CO ₂ 清除技术	有创正压通气	
11. 高频振荡通气是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?		高频振荡通气	有创正压通气	
12. 吸入 NO 治疗是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?		吸入 NO 治疗 + 常规治疗	常规治疗	

注: PICO: 代表每个临床问题的提出应明确说明的人群(Patients)、干预措施(Intervention)、对照措施(Comparison)和临床结局(Outcome); ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; ICU: 重症监护病房; PEEP: 呼气末正压; NO: 一氧化氮; 1 cmH₂O = 0.098 kPa

分(1 ~ 9 分), 7 ~ 9 分表示该指标为关键指标(Critical), 对临床决策起至关重要的作用, 4 ~ 6 分表示该指标为重要指标(Important), 1 ~ 3 分表示该指标为不重要指标(Not important)。在不同临床结局指标中, 病死率均为关键结局指标, 住 ICU 时间、住院时间和气压伤发生率等其他指标一般视为重要结局指标。在此后的数据整合和证据评价过程中, 须对所有关键和重要结局指标分别进行评估。

3. 文献检索和数据整合: 针对每个临床问题, 指南制定工作组均会安排两组成员单独进行文献检索, 检索策略的制定须有文献检索专家参与; 若两组成员检索的最终文献存在分歧时, 通过小组讨论解决。文献发表的时间要求在 1990 年 1 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日之间。首先检索最近 2 年发表的高质量系统评价, 若有相关文献可直接利用其结果; 若无新近发表或质量较差的系统评价时, 则需制定或更新系统评价, 包括原始文献的检索、评价和整合(Meta 分析)。检索的原始文献类型必须是临床随机对照试验(RCT), Jadad 评分不能 < 3 分。检索的外文数据库至少包括 Medline、Embase 和 Cochrane library, 中文数据库至少含有中国生物医学文献数

据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方全文数据库。检索完成后对原始文献进行重要数据的提取和 Cochrane 偏倚风险评估。若每篇原始文献间的异质性较小, 最后可通过 Meta 分析进行数据整合。Meta 分析时应用 RevMan 软件(版本 5.3)进行数据分析, 并将结果以“森林图”形式导出(每个临床问题所涉及的森林图请见附录 2.1 ~ 2.11)。

4. GRADE 方法: 在证据质量和推荐强度的评价中, 我们采用 GRADE 方法^[5-7]。目前该方法因具有以下优点而被多个国际组织(如世界卫生组织、Cochrane 等)广泛采用进行指南制定, 如明确界定了证据质量和推荐强度、对不同级别证据的升级与降级有明确和综合的标准、明确承认患者价值观和意愿、从证据到推荐全过程透明等^[8-22]。进行 GRADE 分级时, 我们采用 GRADEpro 在线指南制定工具(GRADEpro Guideline Development Tool)软件^[23]进行证据质量评价和推荐强度评价。指南制定工作组会定期召集成员进行 GRADE 方法培训; 在制定指南过程中, 临床专家会与方法学专家共同进行证据质量和推荐强度的评价; 每个临床问题的推荐意见及其推荐强度最终都须经过指南制定工作组讨论和

投票表决。

GRADE 方法将证据质量分级为“高”、“中”、“低”和“极低”4 个级别,每个级别的判断主要根据以下 8 个因素进行详细评价,即研究类型、偏倚风险、一致性、间接性、精确性、发表偏倚、效应值、混杂因素和剂量-效应梯度。一般初始认为 RCT 为高质量证据,然后根据偏倚风险、一致性、间接性、精确性和发表偏倚情况进行降级处理;设计和实施较好的观察性研究初始认为是低质量证据,但可根据效应值、混杂因素和剂量-效应梯度情况可进行升级处理。证据质量的升/降级处理的具体内容请见表 2。在本指南中,针对每个临床问题的整体证据质量的评价请详见证据质量概要表(附录 3.1~3.11)。

表 2 证据质量升降级因素

影响证据质量升级/降级的因素	证据质量升级/降级幅度
可能会降低证据质量的因素:	
• 随机对照试验设计和实施中的局限性	严重, -1; 极严重, -2
• 结果不一致(包括亚组分析的问题)	严重, -1; 极严重, -2
• 间接证据(间接的人群、干预、控制和转归)	部分, -1; 大部分, -2
• 精确性	严重, -1; 极严重, -2
• 报告偏倚	-1
可能会增加证据质量的因素:	
• 效应值大	
- 直接证据, $RR > 2$ 或 < 0.5 , 且无混杂因素	+1
- 若非常大, $RR > 5$ 或 < 0.2 , 且不影响其真实值	+2
• 所有可能的混杂因素会降低疗效	+1
• 存在剂量-效应梯度	+1

注:RR:相对危险度

GRADE 方法将推荐强度分为两类,即“强推荐”和“弱推荐”^[5]。推荐强度不仅取决于证据质量,其影响因素还包括利弊间权衡、患者的价值观和意愿以及资源成本(表 3)。“强推荐”意味着利明显 > 弊或弊明显 > 利,大多数临床医务人员会选择或拒绝该干预措施,大多数患者亦会从中明显获益;“弱推荐”意味着利可能 > 弊或弊可能 > 利,指南制定工作组对此推荐意见不是很确信,此时,临床医务人员应根据证据质量评估和患者意愿和价值观进行综合选择。强推荐时,推荐意见会描述为“我们推荐……”;弱推荐时,推荐意见会描述为“我们建议……”。在推荐意见制定过程中,我们还会对某些临床问题提出“无明确推荐意见(UG)”,即此时利弊相当、未确定目标人群或制定推荐意见的证据不

足等。在本指南中,针对每个临床问题的推荐意见产生过程请详见附录 4.1~4.11。

表 3 影响推荐意见强度的因素

影响因素	解释
证据质量	证据质量越高,强推荐可能性越大
利弊间平衡	利弊间的差别越大,越可能做出强推荐;净效益越小及利弊的确定性越低,越可能做出弱推荐
意愿和价值观	患者意愿与价值观越一致和肯定,越可能做出强推荐;意愿和价值观可变性越大,越可能做出弱推荐
资源成本利用	干预的成本越低,资源利用越少,越可能做出强推荐

三、ARDS 患者机械通气管理

问题 1:容量控制通气(VCV)模式与压力控制通气(PCV)模式如何选择?

推荐意见:临床医务人员可以根据个人经验选择 PCV 或 VCV 模式(UG, 中级证据质量)。

问题背景:通气模式的选择是机械通气实践时首先考虑的问题。VCV 和 PCV 是临床中最常用的两类通气模式,何种类型的通气模式更适合 ARDS 患者仍不清楚。

证据概要:目前有 3 项 RCT 研究比较了 VCV 和 PCV 对 ARDS 患者临床转归的影响^[24-26],共 1 089 例患者。Rappaport 等^[25]发表的 RCT 研究共纳入了 27 例中重度 ARDS 患者[动脉氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) < 150 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa],并将其随机分为 VCV 组(11 例)和 PCV 组(16 例)。入组后 72 h 内,PCV 组患者的呼吸系统顺应性改善情况显著优于 VCV 组,气道峰压亦持续低于 VCV 组,但两者间的住院病死率差异无统计学意义(VCV 组:64%;PCV 组 56%)。Esteban 等^[24]在另 1 项共纳入 79 例 ARDS 患者的多中心 RCT 研究中发现,两者间 ICU 病死率和气压伤发生率差异无统计学意义,但 VCV 组患者住院病死率要显著高于 PCV 组,分别为 78% (33/42 例)和 51% (19/37 例),多因素回归分析发现患者病死率主要与多脏器功能衰竭和肾脏衰竭有关,但与通气模式无关。2008 年,Meade 等^[26]发表了最大样本例数(983 例)的多中心 RCT 研究。在该研究中,PCV 模式主要用于进行“肺开放通气策略”的实施。两组患者通气的目标潮气量(VT)均为 6 ml/kg,但 PCV 组同时采用肺复张手法(RM)、高呼气末正压(PEEP)和限制平台压 < 40 cmH₂O (VCV 组限制在

30 cmH₂O, 1 cmH₂O = 0.098 kPa)。结果发现两者住院病死率差异无统计学意义 (VCV 组: 40.4%, 205/508 例; PCV 组: 36.4%, 173/475 例, $P = 0.19$), 住 ICU 病死率和气压伤发生率差异亦无统计学意义。

整合该 3 项 RCT 研究结果显示, 与 VCV 相比, PCV 患者住院病死率、住 ICU 病死率和气压伤发生率的相对危险度 (RR) 分别为 0.83 [95% CI (0.67 ~ 1.02)]、0.84 [95% CI (0.71 ~ 0.99)] 和 1.24 [95% CI (0.87 ~ 1.77)]。在对关键指标病死率的证据质量评价中, 因 95% CI 范围超过了临床决策阈值范围 (0.75, 1.25) 存在不精确性, 因此给予了降 1 级处理, 最终该问题的整体证据质量评为中级 (附录 3.1、4.1)。

临床实施: 由上述数据可知, 通气模式 (VCV 和 PCV) 未能显著影响患者病死率, 但在临床实践中, 如何选择通气模式仍是临床医务人员关心和争论的重要问题^[27-28]。VCV 可限制患者的 VT, 能减少肺泡过度充气所致呼吸机相关肺损伤 (VALI) 的风险, 因此, 在一些多中心 RCT 研究中 VCV 常作为 ARDS 患者标准的通气方式^[4]。但目前越来越多的临床医师倾向于选择 PCV^[29-30], 主要有以下几点原因: PCV 能持续限制肺泡压低于设置的气道压力水平, 降低 VALI 的发生风险; PCV 时吸气流量是可变的, 随自主呼吸用力程度的改变而变化, 因而能改善人机协调性, 降低呼吸功^[31]; PCV 流量波形为递减波, 能延长吸气时间, 增加平均气道压和促进气体分布; 当肺部损伤加重 (或顺应性降低) 时, VT 会随之下降, 避免了此时肺组织应变 (VT/功能残气量) 增加的风险^[28]。最近 3 个比较 VCV 和 PCV 的系统综述均发现两者在生理学指标和临床转归方面差异均无统计学意义^[32-34]。因此, ARDS 机械通气时, 没有哪种通气模式明显优于其他模式, 临床医务人员可根据自己的经验选择 VCV 或 PCV, 但更为重要的是应仔细地评估患者病情并进行个体化的参数设置, 如 VT、PEEP、平台压、吸气流量、吸气时间和 FiO_2 等参数。

问题 2: 肌松药是否可以常规应用于机械通气的成人 ARDS 患者?

推荐意见: 我们建议对早期中重度 ARDS 患者 ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) 进行机械通气时可短时间使用肌松药 (弱推荐, 中级证据质量)。

问题背景: 肌松药是否能改善机械通气 ARDS 患者的临床转归仍不确切, 亦是目前临床中争论的

焦点问题^[35-36]。恰当的肌松药应用能增加胸壁顺应性, 促进人机同步, 减少机体氧耗和呼吸功^[37], 甚至可能会降低 VALI 的发生^[38]; 但肌松药的不合理应用亦会导致痰液引流障碍、肺不张、通气血流比失衡、呼吸机相关膈肌功能不全 (VIDD) 和 ICU 获得性衰弱等严重并发症的发生^[39-41]。

证据概要: 目前关于此方面的证据主要来自法国同 1 个研究团队发表的 3 项 RCT 研究^[38, 42-43]。2004 年, Gainnier 等^[43] 在 1 项纳入 56 例中重度 ARDS 患者 ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) 的 RCT 研究中发现, 早期连续 48 h 应用肌松药物 (顺式阿曲库铵) 可持续改善患者 120 h 内氧合状态和降低 PEEP 水平。2006 年该研究团队的另 1 项针对 36 例中重度 ARDS 患者 ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg) 的 RCT 研究还发现, 肌松药 (药物和用法与上述研究相似) 可降低 ARDS 患者肺泡灌洗液和循环系统中的炎症介质水平 [白细胞介素 (IL)-8、IL-1 β 和 IL-6]^[38]。为进一步研究肌松药对 ARDS 患者病死率的影响, 2010 年, 该团队在《新英格兰医学杂志》发表了第 3 项 RCT 研究^[42]。该研究将 340 例中重度 ARDS 患者 ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) 随机分为安慰剂组 (162 例) 和肌松药组 (178 例), 肌松药物及其用法与上述 2 项研究相似。结果发现, 早期 (48 h 内) 短期 (持续应用 48 h) 应用肌松药物可降低修正后的 90 d 病死率 ($RR = 0.68$, 95% CI : 0.48 ~ 0.98, $P = 0.04$) 和减少气压伤的发生 (5.1% 比 11.7%, $P = 0.03$), 且不会增加 ICU 获得性肌无力的发生, 但未能显著降低 90 d 粗病死率 (31.6% 比 40.7%, $P = 0.08$) 和 ICU 病死率 (23.7% 比 33.3%, $P = 0.05$)。

整合上述 3 项研究数据后发现, 与安慰剂组相比, 早期短时 (48 h) 应用肌松药可以显著降低患者住院病死率 ($RR = 0.73$, 95% CI : 0.58 ~ 0.92, $P = 0.007$)、ICU 病死率 ($RR = 0.71$, 95% CI : 0.55 ~ 0.90, $P = 0.005$) 和 28 d 病死率 ($RR = 0.66$, 95% CI : 0.50 ~ 0.87, $P = 0.004$), 气压伤发生的风险 ($RR = 0.43$, 95% CI : 0.20 ~ 0.90, $P = 0.02$) 亦明显降低, 且不会增加 ICU 获得性肌无力的发生风险 ($RR = 1.08$, 95% CI : 0.83 ~ 1.41, $P = 0.57$)。但其中 2 项研究^[38, 43] 未采用盲法, 样本例数较少, 因此, 证据级别进行了降 1 级处理, 最终整体证据质量级别为中级 (附录 3.2、4.2)。

临床实施: 由上述数据可知, 对于中重度 ARDS 患者 ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg), 早期短时 (48 h) 应用肌松药可以改善患者的生理学指标和病死率, 但

其具体机制仍不清楚。需注意的是,该结论主要来自同一研究团队,仅对阿曲库铵药物进行了研究,不能充分说明其他肌松药亦有相似效果;此外,临床中不适当地应用肌松药还会导致痰液引流障碍、肺不张、通气血流比失衡、VIDD 和 ICU 获得性衰弱等严重并发症的发生^[39-41],因此,目前仍需大规模的临床研究进一步证实和规范肌松药在临床中的应用。

目前已有大量临床研究发现,保留适度的自主呼吸能显著改善轻中度 ARDS 患者的生理学指标,如改善气体交换功能、降低 VALI 发生风险、维持循环的稳定、降低镇静镇痛和肌松药物的使用和降低 VIDD 的发生等^[44-46],但对临床转归的影响亟待进一步证实^[41]。在保留自主呼吸时,应避免患者自主吸气努力程度过大导致跨肺泡压(即肺泡压与胸腔内压之间的压差)的显著增加和肺组织的过度牵张^[47-48],若此时 ARDS 病情较重($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$)应考虑短时间($< 48 \text{ h}$)应用肌松药。

问题 3:成人 ARDS 患者机械通气时是否应该实施肺保护性通气策略(限制潮气量和平台压)?

推荐意见:我们推荐 ARDS 患者机械通气时应采用肺保护性通气策略(限制 $\text{VT} \leq 7 \text{ ml/kg}$ 和平台压 $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$)(强推荐,中级证据质量)。

问题背景:随着 ARDS“婴儿肺”概念^[49]的提出,学者们发现常规通气策略($\text{VT}: 10 \sim 15 \text{ ml/kg}$)可能会导致 ARDS 正常通气肺组织的过度牵张,从而增加 VALI 的发生风险^[50-51]。自 20 世纪 90 年代末期,限制 ARDS 患者的 VT 和平台压(称为“肺保护性通气策略”)是否可以改善 ARDS 患者临床转归开始成为学者们开始争论的焦点,目前已有大量相关临床研究发表。

证据概要:我们共检索出了 6 项高质量的 RCT 研究^[4, 52-56]。Amato 等^[56]在 1998 年发表了针对该问题的第 1 项 RCT 研究。该研究将 53 例 ARDS 患者随机分为对照组(24 例: $\text{VT} = 12 \text{ ml/kg}$, 调节 PEEP 维持最佳氧合)和肺保护性通气策略组(29 例: $\text{VT} = 6 \text{ ml/kg}$, 峰压低于 $40 \text{ cmH}_2\text{O}$, PEEP 设置于 P-V 曲线低位拐点之上),结果发现肺保护性通气策略可以显著降低患者的 28 d 病死率(38% 比 71%, $P < 0.001$)和气压伤发生率(7% 比 42%, $P = 0.020$),但未能显著降低住院病死率(45% 比 71%, $P = 0.370$)。2000 年,ARDSnet 发表了 1 项最大规模的多中心 RCT 研究(ARMA 研究)^[4]。结果发现,与传统通气策略组(429 例: $\text{VT} = 12 \text{ ml/kg}$, 平台压 $< 50 \text{ cmH}_2\text{O}$)相比,小潮气量通气策略(432 例: $\text{VT} =$

6 ml/kg , 平台压 $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$)能显著降低 ARDS 患者住院病死率(31.0% 比 39.8%, $P = 0.007$),减少脏器衰竭的发生和增加 28 d 无通气辅助时间。2006 年, Villar 等^[52]也证实了肺保护性通气策略能改善 ARDS 患者病死率。但其他 3 项 RCT 研究却未能得出阳性结果^[53-55],其原因可能与这些研究中两组间潮气量和平台压数值差异较小(表 4)、样本例数较少,以及患者的基础状况和对酸中毒的处理方式不同等因素有关。

整合上述研究数据发现,与传统通气策略相比,肺保护性通气策略能显著降低 ARDS 患者的 28 d 病死率($RR = 0.74$, 95% $CI: 0.61 \sim 0.88$, $P = 0.0008$)、住院病死率($RR = 0.80$, 95% $CI: 0.69 \sim 0.92$, $P = 0.002$)和 ICU 病死率($RR = 0.57$, 95% $CI: 0.40 \sim 0.82$, $P = 0.002$)。在重要结局指标中,肺保护性通气未能显著降低气压伤的发生率、住 ICU 时间和机械通气时间,可能会增加肌松药的使用($RR = 1.46$, 95% $CI: 1.15 \sim 1.85$, $P = 0.002$)。在关键指标中,住院病死率在不同研究中存在严重的不一致性,亚组分析发现,当对照组平台压限制在 $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 后,两者间病死率差异无统计学意义,因此存在不一致性给予降 1 级处理;在对 ICU 病死率的证据评价中,因样本例数(148 例)较少出现了不精确性,也给予了降 1 级处理,最终该问题的整体证据质量为中级(附录 3.3、4.3)。

表 4 6 项随机对照研究中肺保护性通气策略的 VT 和平台压设置

文献	例数	潮气量 (ml/kg)		平台压 (cmH ₂ O)		病死率 (%)	
		PVS	CVS	PVS	CVS	PVS	CVS
Brochard 等 ^[55]	116	7.1	10.3	25.7	31.7	47	38
Stewart 等 ^[53]	120	7.2	10.8	23.6	34.0	50	47
Amato 等 ^[56]	53	7.3	14.2	30.1	36.8	38	71
Brower 等 ^[54]	52	7.3	10.2	24.9	30.6	50	46
ARDSnet ^[4]	861	6.2	11.8	25.0	33.0	31	40
Villar 等 ^[52]	103	7.3	10.2	28.4	32.5	34	56

注: VT: 目标潮气量; PVS: 肺保护性通气策略; CVS: 传统通气策略; $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

临床实施:小潮气量通气策略的实施可参考 ARMA 研究^[4]的设置方法。逐渐降低 VT 水平至 6 ml/kg (理想体重)。理想体重的计算方法: 男性: 理想体重(kg) = $50 + 0.91 \times [\text{身高}(\text{cm}) - 152.4]$; 女性: 理想体重(kg) = $45.5 + 0.91 \times [\text{身高}(\text{cm}) - 152.4]$ 。

调节潮气量后,应注意监测平台压大小,目标水

平应低于 30 cmH₂O。测量平台压时应给予充分的镇静或肌松以避免自主呼吸的干扰。若平台压 > 30 cmH₂O, 应逐渐以 1 ml/kg 的梯度降低 VT 至最低水平 4 ml/kg。降低 VT 后应逐渐增加呼吸频率以维持患者分钟通气量, 呼吸频率最大可调节至 35 次/min, 同时应注意气体陷闭的发生。需注意的是, 降低 VT 后, 虽然最大程度地调节呼吸频率 (35 次/min), 但部分患者仍会出现严重的高碳酸血症。除伴有颅内高压、血流动力学不稳定等情况的患者外, 一般大多数患者能耐受高碳酸血症的发生^[57], 即采用允许性高碳酸血症。对于非常严重的 CO₂ 潴留患者 (经积极处理后 pH 仍低于 7.2), 有条件单位此时可考虑联合应用 ECLA 技术, 如 ECMO、体外 CO₂ 清除技术^[58-59]等。

虽然大多数研究采用 6 ml/kg 的 VT 为小潮气量通气的标准, 但对于重度 ARDS 患者, 6 ml/kg 的 VT 仍可能会加重肺损伤的发生^[58, 60], 其原因可能是由于不同 ARDS 患者正常通气肺组织容积差异较大^[61], 因而会出现同一 VT 通气时不同 ARDS 肺组织所受应力水平存在显著差异。因此, ARDS 患者潮气量的选择应强调个体化, 应综合考虑患者病变程度、平台压水平 (低于 30 cmH₂O)、胸壁顺应性和自主呼吸强度等因素的影响。如对于胸壁顺应性显著降低的患者 (如严重肥胖、腹腔高压), 常因胸腔内压力异常增加导致大量肺泡塌陷, 为增加跨肺泡压复张塌陷肺泡, 此时平台压水平有可能会超过 30 cmH₂O。此外, 对于重度 ARDS 患者, 过强的自主吸气努力会显著增大跨肺泡压和增加肺泡过度牵张的风险, 此时应适当降低平台压水平或抑制自主呼吸强度^[47-48]。建议对于有条件的单位可进行食道压力监测评估跨肺泡压大小, 避免吸气末跨肺泡压 > 20 ~ 25 cmH₂O 和维持呼气末跨肺泡压 > 0 cmH₂O^[62-65]。

问题 4: 高水平 PEEP 和低水平 PEEP 如何选择?

推荐意见: 我们建议对于中重度 ARDS 患者早期可采用较高 PEEP (> 12 cmH₂O) 治疗 (弱推荐, 中级证据质量)。

问题背景: 对于 ARDS 患者 PEEP 具有非常重要的生理学效应: 复张肺泡, 增加功能残气量; 改善通气血流比; 增加肺顺应性; 降低肺泡周期性复张和塌陷所致剪切伤的发生等^[66]。但过高的 PEEP 亦可能会导致肺泡过度牵张和循环抑制等严重并发症的发生。PEEP 水平与 ARDS 患者病死率的关系仍

不清楚^[67]。

证据概要: 我们共检索出 7 项 PEEP 水平在干预组和对照组存在显著差异的 RCT 研究^[26, 52, 56, 63, 68-70], 在其中 5 项 RCT 研究中 VT 在两组间保持一致^[26, 63, 68-70], 另外 2 项 RCT 研究中的 PEEP 和 VT 均不一致^[52, 56]。其中最大规模的 3 项 RCT 研究分别为 ALVEOLI 研究 (549 例)^[70]; EXPRESS 研究 (767 例)^[68]; LOVS 研究 (983 例)^[26]。在 1 项针对该 3 项 RCT 研究的 Meta 分析显示, 高 PEEP (12 ~ 15 cmH₂O) 虽能减少低氧血症的发生和补救措施的应用, 但并未改善整体 ARDS 患者的气压伤发生率和住院病死率, 亚组分析发现高 PEEP 能改善中重度 ARDS 患者 (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg) 的住院病死率^[71]。其余 RCT 研究均由于不同 PEEP 设置方法 (如食道压方法、肺复张后 PEEP 递减方法等) 导致两组间 PEEP 水平差异^[52, 56, 63, 69]。在进行数据整合时发现, 这些研究并未能影响数据敏感性的评价, 亦未影响对关键指标病死率的证据质量评价。

整合上述所有研究数据显示, 与低 PEEP 相比, 高 PEEP 并未能显著改善 ARDS 患者的住院病死率 ($RR = 0.90, 95\% CI: 0.81 \sim 1.01, P = 0.08$), 但亚组分析发现高 PEEP 能改善中重度 ARDS 患者住院病死率 ($RR = 0.83, 95\% CI: 0.71 \sim 0.96, P = 0.01$); 高 PEEP 亦未改善 ARDS 患者 28 d 病死率 ($RR = 0.83, 95\% CI: 0.67 \sim 1.01, P = 0.07$) 和增加气压伤的发生风险 ($RR = 1.04, 95\% CI: 0.81 \sim 1.32, P = 0.78$)。因为在关键指标住院病死率的证据质量评价中存在人群 (ARDS 病情轻重程度) 和干预措施 (PEEP 的设置方法) 的不一致性, 给予降 1 级处理, 因此, 整体证据质量评价为中级 (附录 3.4、4.4)。

临床实施: 由以上研究数据可知, 高水平 PEEP (> 12 cmH₂O) 不能改善整体 ARDS 患者的病死率, 但可能有益于中重度 ARDS 患者。此外, 2010 年 1 项 Meta 分析结果还提示高水平 PEEP 可能会增加轻度 ARDS 患者住院病死率的风险 ($RR = 1.32, 95\% CI: 0.87 \sim 2.00$)^[71], 因此, 轻度 ARDS 患者应避免使用高水平 PEEP 治疗。目前有学者建议根据肺的可复张性调节 PEEP 水平^[72-73], 因为不同 ARDS 患者肺组织的可复张性差异较大^[74-75]。若 ARDS 患者出现了下列情况之一, 即可认为肺可复张性高: ① PaO₂/FiO₂ 在 PEEP = 5 cmH₂O 时 < 150 mmHg; ② PEEP 由 5 cmH₂O 增加至 15 cmH₂O 20 min 后, 患者出现两种或以上的下述情况: PaO₂ 增加、呼吸系

统顺应性增加和死腔量降低^[74, 76]。对于肺泡可复张性较差的患者,高 PEEP 可能会导致正常肺泡的过度牵张,加重肺损伤,此时应给予低水平 PEEP 治疗(可参见表 5 中 ARDSnet 研究的低 PEEP 设置方法);相反,对于肺泡可复张性高的患者,高 PEEP 能复张萎陷肺泡,减轻肺组织剪切伤和应变,应给予高水平 PEEP 治疗(可参见表 5 中 ARDSnet 研究的高 PEEP 设置方法)。

在临床实践中,个体化滴定 PEEP 的方法很多^[77](表 6),但目前未有研究证实何种 PEEP 设置方法最佳^[78],有条件的单位可参考这些设置方法指导 PEEP 的个体化设置。

问题 5: FiO₂ 如何设置?

推荐意见:调节 FiO₂ 水平维持 ARDS 患者 SpO₂ 88% ~ 95% 和 PaO₂ 55 ~ 80 mmHg (UG, 极低级证据质量)。

问题背景:ARDS 患者常需提高 FiO₂ 以纠正低氧血症及其导致的一系列生理功能障碍。但过高 FiO₂ 亦可能会出现氧中毒而加重肺组织和其他脏器的损伤^[85],因此,对于 ARDS 患者,如何调节 FiO₂ 仍不清楚。

证据概要:有证据显示低氧血症会增加机械通

气患者的死亡风险,但高浓度氧疗或高氧血症亦是有害的^[86-87]。虽然目前关于高浓度氧疗或高氧血症是否会影响机械通气患者病死率的研究较少,争议较大,但其有可能会引起肺间质纤维化、肺不张、肺泡通透性增加、炎性细胞浸润等肺损伤改变^[88-89];降低机体免疫反应水平^[90];增加系统血管阻力,降低心输出量^[91-93]和增加机体内氧自由基的产生^[94]。但在实际临床实践中,很多机械通气患者仍长时间暴露在高 FiO₂ 和高氧血症状态下。1 项针对澳大利亚和新西兰的 150 个 ICU 的回顾性研究发现,在 152 680 例机械通气患者中,约 50% 患者出现了明显高氧血症 (PaO₂ > 120 mmHg) 和 FiO₂ > 60%^[86]。在荷兰的 1 项纳入 5 498 例机械通气患者的回顾性调查也发现,22% 的血气分析结果显示了高氧血症 (PaO₂ > 120 mmHg),而临床医师仅在 25% 测试结果后给予了降低 FiO₂ 处理^[95]。因此,有学者提出应对机械通气患者进行“保守性氧疗”^[96]。Suzuki 等^[96]在澳大利亚某一综合 ICU 进行了 1 项前瞻性自身对照研究,共纳入 105 例机械通气患者,在实施保守性氧疗(目标 SpO₂: 90% ~ 92%)后,患者总体 PaO₂/FiO₂ 与实施之前相比差异无统计学意义;多变量分析发现保守氧疗组乳酸水

表 5 ARDSnet 研究中根据 PEEP-FiO₂ 表格设置高/低水平 PEEP^[4, 70]

设置方法	参数调节													
低水平 PEEP														
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP(cmH ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18~24
高水平 PEEP														
FiO ₂	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.50~0.78	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP(cmH ₂ O)	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	22	22	22	22~24

注:调节 PEEP 和 FiO₂ 维持氧合目标:SpO₂ 88% ~ 95% 和 PaO₂ 55 ~ 80 mmHg;调节时应根据氧合目标渐进式调节,如:在低水平 PEEP 的设置方法中,若患者初始 FiO₂ = 0.5, PEEP = 8 cmH₂O,但氧合未能达标,此时依据表格可将 PEEP 调至 10 cmH₂O;若氧合仍未达标,下一步则将 FiO₂ 调至 0.6,此后依此类推。PEEP:呼气末正压;FiO₂:吸氧浓度;1 cmH₂O = 0.098 kPa;1 mmHg = 0.133 kPa

表 6 临床常见的 PEEP 设置方法

设置方法	方法描述
PEEP-FiO ₂ 表格法 ^[4]	结合 PEEP 和 FiO ₂ 的调节达到氧合目标 (PaO ₂ 55 ~ 88 mmHg 和 SpO ₂ 88% ~ 95%)
食道压法 ^[79-80]	通过食道压间接评估胸腔压,调节 PEEP 使呼气末跨肺压 > 0,维持肺泡在呼气末的开放状态,限制吸气末跨肺泡压低于 25 cmH ₂ O
应力指数法 ^[81]	在持续流量送气的容量控制通气模式下,观察压力时间曲线的形态和计算应力指数。若应力指数 > 1,提示 PEEP 水平较高,若 < 1,提示应增加 PEEP 复张肺泡
PEEP 递减法 ^[82] P-V 曲线法 ^[56]	开始将 PEEP 设置于较高水平(如 > 20 cmH ₂ O),然后逐渐降低 PEEP 水平直到出现 PaO ₂ 和肺顺应性下降 设置 PEEP 于该曲线低位拐点之上 1 ~ 2 cmH ₂ O
影像学法 ^[75, 83-84]	通过 CT、超声和体层阻抗扫描等影像技术评估肺泡的复张情况

注:PEEP:呼气末正压;FiO₂:吸氧浓度;PaO₂:动脉氧分压;SpO₂:经皮血氧饱和度;P-V 曲线:压力-容积曲线;1 mmHg = 0.133 kPa;1 cmH₂O = 0.098 kPa

平有下降趋势,发生新发的非肺脏器官衰竭风险呈显著性下降。因此,保守性氧疗可能对于机械通气患者来说是安全的,但还有待于进一步的 RCT 研究来证实。

目前研究已证实高浓度氧疗可能对慢性阻塞性肺疾病^[97]、心脏骤停^[98-99]、腹部术后^[100]和危重症患者^[101]有害,但对于 ARDS 的影响仍不清楚,相关的临床数据亦很少。ARDS 患者常因严重的低氧血症而给予高浓度吸氧,而高浓度吸氧导致的肺损伤与 ARDS 病变很相似^[102],因此,ARDS 病变进展很难辨别是否由于氧中毒所致。2012 年,Rechmale 等^[103]在美国梅奥医学中心对 210 例机械通气时间 > 48 h 的轻度 ARDS 患者进行回顾性研究发现,75% ARDS 患者长时间接受高浓度氧疗 ($\text{FiO}_2 > 50\%$, $\text{SpO}_2 > 92\%$);虽然高浓度氧疗和非高浓度氧疗患者的基础状态一样,但接受高浓度氧疗患者的肺损伤程度更重,且暴露时间越长,肺损伤越重;高浓度氧疗后机械通气时间、住 ICU 时间和住院时间都显著延长。在另 1 项探讨吸入纯氧对 ARDS 患者肺部气体交换的临床研究也得到相似的结果^[104]。该研究发现 ARDS 患者在纯氧吸入 30 min 和 1 h 后出现明显的肺内分流和死腔量增加,其原因可能与出现吸收性肺不张有关。在 ARDSnet 研究^[4]中,虽然小潮气量组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 值低于对照组,但存活率却显著高于对照。因此,对于机械通气的 ARDS 患者也应尽量避免高浓度吸氧,但最佳的氧疗目标仍不清楚。从目前发表的关于 ARDS 患者机械通气的多项大规模临床对照研究发现,较为公认的氧疗目标都采用 ARDSnet 组织提出的标准: SpO_2 88% ~ 95% 和 PaO_2 55 ~ 80 mmHg^[4, 26, 52, 68, 70]。目前关于 FiO_2 设置问题的研究主要是回顾性观察研究,这些研究常将 FiO_2 和 PEEP 等其他参数一起设置,存在明显的不精确性,因此,关于该问题的整体证据质量评价为极低级。

临床实施:我们建议 ARDS 患者机械通气时,应结合其他通气参数调节 FiO_2 水平维持 SpO_2 88% ~ 95% 和 PaO_2 55 ~ 80 mmHg,以避免高氧血症导致不良后果;一旦氧合改善,应及时降低 FiO_2 。临床中,对于严重的低氧血症,为达到该氧疗目标可能需进行高浓度吸氧,甚至需调节至 100%。此时虽有可能会出现氧中毒,但目前未有临床研究证实单独高浓度吸氧会加重 ARDS 肺损伤,而不及及时纠正严重的低氧血症会危及患者的生命安全。此外,一些已发表的大规模临床研究也提示,当患者出现严重低

氧血症时上调 FiO_2 不会增加患者的病死率。如在 ARDSnet 研究^[4]中,虽然小潮气量组 FiO_2 稍高于对照组,但小潮气量组的病死率仍低于对照组;在研究 PEEP 对 ARDS 影响的研究中也发现,虽然低 PEEP 组的 FiO_2 显著高于对照组, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 值低于对照组,但两组间的病死率差异无统计学意义^[26, 68, 70]。因此,当 ARDS 患者出现危及生命的低氧血症时,应积极上调 FiO_2 维持基本氧合 (SpO_2 88% ~ 95% 和 PaO_2 55 ~ 80 mmHg),保证机体氧供。

另外,对于不同病情的 ARDS 患者,氧疗目标的设定还应根据患者是否存在组织缺氧的危险因素进行适当调整,如血色素下降、血容量不足和心输出量降低等。

问题 6:成人 ARDS 患者机械通气时是否应该常规实施 RM?

推荐意见:我们建议对中重度 ARDS 患者实施 RM (弱推荐,低级证据质量)。

问题背景:RM 是指通过短暂地增加肺泡压和跨肺压以复张萎陷肺泡,从而达到显著改善氧合的一种方法^[105-106]。RM 是治疗 ARDS 患者的重要手段,但 RM 是否会影响患者临床转归仍不清楚。

证据概要:关于 RM 的临床研究较多,但大多数研究的主要观察指标是生理学指标。2008 年, Fan 等^[105]对 40 项临床研究 (共 1 185 例患者)进行了系统评价,结果发现 RM 后患者的氧合较前明显改善 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 139 比 251 mmHg, $P < 0.001$);低血压 (12%) 和低氧血症 (9%) 是 RM 最常见的并发症,而气压伤 (1%) 和心律失常 (1%) 等严重并发症却不常见。2014 年, Suzumura 等^[107]对 10 项 RCT 研究 (1 594 例患者)进行荟萃分析发现 RM 可降低 ARDS 患者的住院病死率 ($RR = 0.84$, 95% CI : 0.74 ~ 0.95, $P = 0.004$),但亚组分析显示,在偏倚风险较低的研究中 RM 并不能降低 ARDS 患者的住院病死率 ($RR = 0.90$, 95% CI : 0.78 ~ 1.04)。

在对该临床问题的数据整合过程中,我们仅对 Jadad 评分 3 分以上的临床研究 (共 5 项^[26, 69, 108-110])进行荟萃分析,结果显示 RM 可以降低 ARDS 患者的 ICU 病死率 ($RR = 0.77$, 95% CI : 0.6 ~ 0.98, $P = 0.04$),亦有降低住院病死率 ($RR = 0.87$, 95% CI : 0.76 ~ 1.00) 和 28 d 病死率 ($RR = 0.81$, 95% CI : 0.63 ~ 1.04) 的趋势;在重要指标中, RM 还可以降低严重低氧事件发生的风险 ($RR = 0.62$, 95% CI : 0.44 ~ 0.88),且不会增加气压伤的发生风险,对机械通气时间、住 ICU 时间和住院时间

都无明显影响。但在上述研究中,其中 2 项研究^[108-109]存在严重的失访偏倚;而且上述研究中干预组同时应用 RM 和其他通气策略(高 PEEP),导致了干预措施间接性问题的产生,因此,针对该临床问题,证据质量给予降 2 级处理,最终证据质量级别为低级(附录 3.5、4.5)。

临床实施:临床中常见的 RM 方法如表 7 所示^[77]。到目前为止,未有研究证实何种 RM 优于其他方式,而且 RM 时最佳的气道压力、实施时间和频率仍不清楚^[77]。无论实施何种 RM,应注意以下几点问题:①在大多数显示 RM 有效性的研究中,90% 患者是中重度 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$),因此, RM 可能对于这些患者更有效^[107];②目前研究发现 RM 后设置高水平 PEEP 可以使 RM 改善氧合的效果延长 4 ~ 6 h^[69, 111],因此多数学者建议通过 PEEP 递减法设置 RM 后的 PEEP 水平^[82];③预测 RM 实施可能有效的因素包括早期 ARDS 患者(机械通气时间 $< 48 \text{ h}$)^[112],病变呈弥漫性改变的肺外源性 ARDS 患者^[113-114],低 PEEP 水平^[115],重度 ARDS^[74],呼吸系统顺应性高($> 30 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$)^[105]和胸壁顺应性正常患者^[112];④对血流动力学不稳定和有气压伤高危风险人群实施 RM 应慎重^[77]。

问题 7:与仰卧位通气相比,俯卧位通气是否可以常规应用于重症成人 ARDS 患者?

推荐意见:我们建议重度 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$)机械通气时应实施俯卧位通气(弱推荐,中级证据质量)。

问题背景:俯卧位通气通过体位改变增加 ARDS 肺组织背侧的通气,改善肺组织通气/血流比及分流和氧合^[119]。此外,俯卧位通气还会使肺内胸腔压梯度趋于均一,改善肺组织的应力和应变分布,从而减轻 VALI 的发生^[120]。早期 RCT 研究并未发现俯卧位通气能改善患者病死率^[121-126]。随

后经 Meta 分析发现早期研究未能得出阳性结果的原因可能与 ARDS 病情的严重程度、俯卧位通气时间和是否应用肺保护性通气策略等因素相关^[127]。最近发表的 1 项多中心 RCT 研究最终证实了俯卧位通气能显著改善中重度 ARDS 患者的病死率^[128]。

证据概要:我们共检索出 7 项高质量的 RCT 研究^[121-126, 128]。2009 年,在吸取前期 RCT 研究关于俯卧位通气的经验后,Prone-Supine II 研究^[122]共纳入了 342 例中重度 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$, PEEP 5 ~ 10 cmH_2O),均给予肺保护性通气,且俯卧位通气时间要求达到 20 h/d,但仍未能发现俯卧位通气能改善中重度 ARDS 患者的 6 个月病死率。该研究仍未能得出阳性结果可能与人群不均一、对照组部分患者采用了俯卧位通气的补救措施等因素有关。最近,1 项共纳入 466 例患者的 PROSEVA 研究^[128]发现,俯卧位通气能显著改善中重度 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$, PEEP $> 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, $\text{FiO}_2 > 0.6$) 28 d 病死率(16% 比 32.8%, $P < 0.001$)和 90 d 病死率(23.6% 比 41%, $P < 0.001$)。该研究得出阳性结果的主要原因可能与纳入人群更均一、病情更重的 ARDS 患者,俯卧位时间较长[(17 ± 3) h/d]及严格的小潮气量通气管理有关。

我们对纳入的 7 项 RCT 研究^[121-126, 128]进行数据整合,结果发现俯卧位通气可以显著降低重度 ARDS($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$)患者 28 d 病死率($RR = 0.72$, 95% CI : 0.57 ~ 0.90)。虽然未能显著降低 ARDS 患者随访结束时病死率,但进行亚组分析发现,延长俯卧位通气时间($> 12 \text{ h/d}$)和采用肺保护性通气策略可以降低 ARDS 患者随访结束时病死率,相对危险度分别为($RR = 0.77$, 95% CI : 0.64 ~ 0.94)和($RR = 0.72$, 95% CI : 0.52 ~ 0.99)。此外,俯卧位通气仅能改善 PEEP $> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ 的 ARDS 患

表 7 临床实施肺复张手法的常用方法

实施方法	方法描述
控制性肺膨胀(SI)/CPAP 法 ^[59]	CPAP 水平 30 ~ 50 cmH_2O , 维持 20 ~ 40 s
压力控制通气法 ^[116]	压力控制通气模式, 调节吸气压 10 ~ 15 cmH_2O 和 PEEP 25 ~ 30 cmH_2O , 使峰压达到 40 ~ 45 cmH_2O , 维持 2 min
叹气法(Sign) ^[117]	每分钟 3 次连续的叹气呼吸, 叹气呼吸时调节潮气量使平台压达到 45 cmH_2O
增强叹气法 ^[118]	逐步增加 PEEP 水平(每次 5 cmH_2O , 维持 30 s), 同时降低潮气量, 直到 PEEP 水平达到 30 cmH_2O , 维持 30 s, 然后以相同方式降低 PEEP 水平和增加 VT 直到恢复基础通气
间断 PEEP 递增法 ^[113]	间断(每分钟连续 2 次)增加 PEEP 水平至预设水平

注: CPAP: 持续气道内正压通气; PEEP: 呼气末正压; 1 $\text{cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

者随访结束时病死率 ($RR = 0.77, 95\% CI: 0.61 \sim 0.97$)。虽然纳入研究质量高,但不同研究结果存在不一致性;此外,在评估 28 d 病死率关键指标时,由于样本例数较少会导致结果不精确性的发生,因此,最终针对该问题的整体证据质量评为中级(附录 3.6、4.6)。

临床实施:由以上数据可知,目前俯卧位通气主要用于治疗早期重度 ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$),尤其对于 PEEP 水平 $> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ 的患者^[129]。俯卧位通气时,采用肺保护性通气策略可以显著减少 VALI 的发生,因此联合二者可能有相互叠加作用^[127, 129-131]。此外,俯卧位复张肺泡具有时间依赖性^[132]。最近 1 项 Meta 分析还证实俯卧位通气时间与病死率呈一定的负相关^[131],因此,应尽量延长俯卧位通气时间($> 12 \text{ h/d}$)^[129]。

在实施俯卧位通气时,还需注意其并发症的预防,其中压疮和气管插管堵塞最为常见(表 8)^[131]。在上述研究中并发症发生情况并不相同,如 PROSEVA 研究^[128]未发现俯卧位通气增加相关并发症的发生。这可能与研究组成员均为俯卧位通气经验丰富的医学诊疗中心有关。因此,临床医师在决定实施俯卧位通气之前一定要考虑本单位实际的临床操作经验。

表 8 一些 RCT 研究中俯卧位通气与仰卧位通气常见并发症的比较^[131]

并发症	俯卧位通气组 (%)	仰卧位通气组 (%)
压疮	42	34
呼吸机相关肺炎	21	25
非计划拔管	10	9
插管进入主支气管	2	1
气管插管堵塞	16	10
动静脉内导管脱出	9	6
气切套管脱出/打折	3	4
气胸	6	7
心脏骤停	14	18
心动过速/过缓	17	16

问题 8:与传统氧疗方式相比,NPPV 治疗成人 ARDS 是否有效和安全?

推荐意见:我们建议对于无禁忌证的轻度 ARDS 患者,可应用 NPPV 治疗(弱推荐,低级证据质量)。

问题背景:由于 NPPV 可以避免人工气道的建立及其并发症的发生,近年来被广泛应用于治疗多

种疾病所致的呼吸衰竭^[133]。与传统氧疗方式相比,NPPV 可提供一定水平的肺泡内正压,因此能开放塌陷的肺泡,减轻肺水肿和改善氧合,并可能降低患者气管插管需求和病死率。

证据概要:目前大部分观察性研究和 RCT 研究均证实 NPPV 较常规氧疗相比可显著改善 ARDS 患者的氧合和呼吸功耗等生理学指标,但在气管插管率和病死率方面的研究较少。最初的 1 项仅纳入 10 例 ARDS 患者的观察性研究提示 NPPV 可使 66% ARDS 患者避免气管插管,存活率达到 70%,且未发现与 NPPV 相关的不良反应^[134]。2003 年 1 项针对 105 例严重低氧性呼吸衰竭患者应用 NPPV 的 RCT 研究提示,与常规氧疗相比,NPPV 可显著降低插管需求、感染性休克的发生率和 ICU 病死率^[135];但该研究仅纳入 15 例 ARDS 患者,亚组分析未提示 NPPV 可降低 ARDS 患者的气管插管需求和 ICU 病死率。2010 年 Agarwal 等^[136]纳入 13 项临床研究共 540 例 ARDS 患者的荟萃分析提示,NPPV 患者的插管率范围波动于 30% ~ 86%,合并插管率达到 48%;病死率范围波动于 15% ~ 71%,合并病死率为 35%。因该荟萃分析中各研究具有极大的异质性,因此亦未能在插管率和病死率方面得出肯定结论。2012 年,Zhan 等^[137]发表了 1 项应用 NPPV 治疗轻度 ARDS 患者 ($200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mmHg}$) 的 RCT 研究,结果发现与常规氧疗组 (19 例) 相比,无创通气组 (21 例) 患者气管插管率 (5% 比 37%, $P = 0.02$) 更低,病死率 (5% 比 26%, $P = 0.09$) 亦呈下降趋势。最近发表的 1 项纳入 6 项 RCT 研究 (共 227 例 ARDS 患者) 的荟萃分析提示,早期 NPPV 可降低轻度 ARDS 患者的气管插管率和住院病死率^[138]。

近年来,重症免疫抑制患者越来越多,NPPV 能显著改善该类患者呼吸衰竭的发生和降低气管插管率和 ICU 病死率^[133]。但对于 NPPV 治疗该类患者合并 ARDS 的疗效仍不明确。2000 年的 1 项针对实体器官移植合并急性呼吸衰竭患者的 RCT 研究提示 NPPV 与常规氧疗相比可显著降低插管率和 ICU 病死率^[139];但该研究仅纳入 15 例 ARDS 患者,针对 ARDS 患者的亚组分析却未见 NPPV 在改善插管率和 ICU 病死率方面的优势。近期的 1 项针对血液系统恶性肿瘤患者早期应用 NPPV 预防轻度 ARDS 发生的 RCT 研究提示 NPPV 可显著降低此类患者的住 ICU 需求和气管插管需求^[140]。

针对该临床问题,我们共检索出 3 项符合纳入

标准的高质量 RCT 研究^[135, 137, 139]。经过数据整合后发现, NPPV 能显著降低 ARDS 患者气管插管需求 ($RR = 0.54$, $95\% CI: 0.33 \sim 0.88$, $P = 0.01$); NPPV 虽未能显著影响患者实际气管插管率、ICU 病死率和住院病死率, 但这些指标均呈下降趋势, RR 分别为 0.64 ($95\% CI: 0.38 \sim 1.07$, $P = 0.09$), 0.53 ($95\% CI: 0.28 \sim 1.02$, $P = 0.06$) 和 0.18 ($95\% CI: 0.02 \sim 1.41$, $P = 0.10$)。在整体证据质量评价中, 由于纳入研究样本例数较少可能会出现结果不精确性情况, 且纳入的研究存在严重的人群不一致性, 因此, 整体证据质量评价为低级 (附录 3.7、4.7)。

临床实施: 由于 ARDS 的病因和疾病严重程度各异, NPPV 失败率在 50% 左右, 而一旦失败, 患者病死率高达 60% ~ 70%^[141]。因此, 早期识别 NPPV 治疗 ARDS 患者失败的高危因素可以显著提高 NPPV 治疗 ARDS 的安全性^[142]。临床中常见的预测 NPPV 治疗 ARDS 患者失败的高危因素如表 9 所示^[143-147]。此外, NPPV 的临床操作亦是影响 NPPV 治疗效果的关键因素之一, 具体操作可参考中华医学会呼吸病学分会的《无创正压通气专家意见》^[148]。

表 9 预测 NPPV 治疗 ARDS 失败的高危因素

预测 NPPV 治疗 ARDS 失败的高危因素
年龄 > 58 岁
感染性休克
代谢性酸中毒
病原学诊断不明确
外科术后并发急性肾功能不全和心肌梗死
基础 $PaO_2/FiO_2 < 140$ mmHg
NPPV 治疗后 1 h, $PaO_2/FiO_2 < 175$ mmHg; 呼吸频率 > 25 次/min; pH < 7.37
NPPV 治疗时出现高通气需求, 如分钟通气量 > 14 L/min, 潮气量 > 500 ml

注: NPPV: 无创正压通气; ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; PaO_2 : 动脉氧分压; FiO_2 : 吸氧浓度; 1 mmHg = 0.133 kPa

问题 9: 体外膜氧合 (ECMO) 是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?

推荐意见: 我们建议给予重度 ARDS 患者机械通气联合 ECMO 治疗 (弱推荐, 中级证据质量); 建议给予新型甲型 H1N1 流感所致重度 ARDS 患者机械通气联合 ECMO 治疗 (弱推荐, 极低级证据质量)。

问题背景: ECMO 是 ECLA 技术中的一种, 在临床中应用已有 30 多年历程, 主要用于部分或完全替代患者心肺功能, 让其充分休息, 同时能保证全身重

要脏器的氧供^[149]。目前它在新生儿领域中的应用较为广泛, 但在成人患者中的应用仍存在争议, 尤其对于传统呼吸支持效果较差的重度 ARDS 患者。此外, 2009 年爆发流行的新型甲型 H1N1 流感患者易进展为重度 ARDS, 常规正压机械通气无法纠正其严重的低氧血症和二氧化碳潴留^[150-152]。有临床研究显示, ECMO 是治疗该类患者非常有效的呼吸支持方式, 能挽救 70% ~ 80% 重症患者的生命^[153]。ECMO 在该类患者中的成功应用也促进了 ECMO 技术在临床中的广泛开展。

证据概要: 20 世纪 90 年代以后仅有 1 项 RCT 研究 (CESAR 研究)^[154] 报道了 ECMO 对于重症 ARDS 病死率的影响, 入选患者随机接受 ECMO 治疗 (90 例) 和传统通气治疗 (90 例)。ECMO 组采用静脉-静脉 (V-V) ECMO 治疗方式, 在 ECMO 治疗中逐渐降低呼吸机支持水平让肺脏充分休息, 传统通气组建议使用小潮气量 (4 ~ 8 ml/kg) 通气。结果发现, ECMO 组患者 6 个月内存活且无严重致残患者的比例显著高于传统有创通气组 (63% 比 47%, $P = 0.03$), 同时 ECMO 组与传统有创通气组相比 6 个月内病死率有降低趋势 (37% 比 45%, $P = 0.07$), 但 ECMO 治疗相比传统有创通气治疗延长了住 ICU/住院时间, 增加了医疗相关的费用。目前针对该临床问题的 RCT 研究仅此 1 项, 但由于样本例数较少, 证据质量评价存在不精确性, 因此整体证据质量评价为中级。

近期, Zangrillo 等^[155] 的 Meta 分析纳入了共 266 例 ECMO 支持的新型甲型 H1N1 流感所致 ARDS 患者, 提示应用 ECMO 是治疗新型甲型 H1N1 流感所致 ARDS 患者的有效且可行的呼吸支持手段, 但由于研究间异质性较大, 患者的病死率波动于 8% ~ 65%, 整体住院病死率为 28% ($95\% CI: 18\% \sim 37\%$, $I^2 = 64\%$)。2014 年, Munshi 等^[156] 对 ECMO 治疗急性呼吸衰竭的 10 项临床研究进行了 Meta 分析, 亚组分析发现 ECMO 能显著降低新型甲型 H1N1 流感所致 ARDS 患者 (364 例) 的病死率 ($RR = 0.62$, $95\% CI: 0.45 \sim 0.80$)。虽然上述 2 项 Meta 分析显示了 ECMO 在该类患者中的优势, 但纳入文献质量并不高。为此, 我们重新进行文献检索, 共检索出 2 项设计严谨的队列研究, 均应用了倾向分数配对 (propensity score matching) 的方法。2011 年, Noah 等^[157] 发现, 应用 ECMO 治疗新型甲型 H1N1 流感所致的重度 ARDS 病死率显著低于传统有创通气 (24.0% 比 46.7%, $P = 0.008$); 但 2013 年

Pham 等^[158]未能得出类似结论(ECMO 组和传统有创通气组病死率分别为 50% 和 40%, $P = 0.44$)^[5]。我们对上述 2 项研究^[157-158]进行了 Meta 合并,最终发现 ECMO 不能改善新型甲型 H1N1 流感所致的重度 ARDS 患者的病死率[随机模型, 比值比(OR) = 0.72, 95% CI : 0.18 ~ 2.87, $P = 0.64$]。因该 2 项研究的异质性($I^2 = 86\%$)很大,故给予降 1 级处理,最终证据质量水平评价为极低级(附录 3.8、4.8)。

临床实施:虽然目前有 1 项 RCT 研究支持早期应用 ECMO 治疗重症 ARDS 患者,但 ECMO 技术具有操作复杂、人员水平要求高、需多学科合作、并发症多且严重、费用高等特点^[159],临床医师在决定进行 ECMO 治疗时一定要综合考虑上述因素,还须与患者及其家属充分沟通,切不可盲目开展 ECMO 技术,必要时可转至有丰富 ECMO 临床经验的单位。

对于重症 ARDS 患者,目前 ECMO 是重症 ARDS 患者在传统治疗措施失败后的最终补救措施。一般认为,当重症 ARDS 患者满足下述条件时可考虑实施 ECMO^[159]:采用肺保护性通气并且联合肺复张、俯卧位通气和 HFOV 等处理,在纯氧条件下, $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg, 或肺泡-动脉氧分压差 > 600 mmHg; 通气频率 > 35 次/min 时, $pH < 7.2$ 且平台压 > 30 cmH₂O; 年龄 < 65 岁; 机械通气时间 $< 7 \sim 10$ d; 无抗凝禁忌。另外,ECMO 的成功实施取决于多方面因素,具体操作和管理规范请参见中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组于 2014 年发表的《体外膜氧合治疗成人重症呼吸衰竭临床操作推荐意见》^[159]。

问题 10: 体外 CO₂ 清除技术是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?

推荐意见:重症 ARDS 患者目前不宜常规应用体外 CO₂ 清除技术(UG, 中级证据质量)。

问题背景:虽然肺保护性通气策略能显著改善 ARDS 患者的临床转归,但有研究显示 33% 重症 ARDS 患者在小潮气量通气时肺组织亦会出现过度充气和肺部炎症反应水平显著增高的现象^[61]。为减少此类患者 VALI 的发生,有必要进一步降低潮气量或吸气压^[58, 60],即采用“超保护性通气策略”^[59],其主要内容包括超小潮气量(≤ 4 ml/kg, 一般在 2 ~ 4 ml/kg)通气、平台压 $\leq 20 \sim 25$ cmH₂O 和高 PEEP 维持肺泡复张等^[160-161],同时联用体外 CO₂ 清除技术(ECCO₂R)应对严重的 CO₂ 潴留^[58]。

ECCO₂R 通过体外循环方式清除体内 CO₂,降低呼吸机支持水平,降低 VALI 的发生,以期进一步

改善患者预后。它主要包括无泵的动静脉 ECLA 系统(pECLA)和有泵的静脉-静脉方式二氧化碳清除技术(VV-ECCO₂R)。早期临床研究未能证实 ECCO₂R 的有效性^[162]。近年来,随着相关 ECLA 设备和技术的发展,该技术逐渐被尝试应用于临床,在部分中重度 ARDS 患者中已显示出一定的应用前景。

证据概要:目前关于 ECCO₂R 治疗 ARDS 的相关临床研究较少,多为病例报道和回顾性研究。2009 年, Zimmermann 等^[163]发表了应用 pECLA 治疗 51 例中重度 ARDS 患者(70 mmHg $< PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg, $pH < 7.25$)的前瞻性临床研究,结果发现该技术能显著降低 CO₂ 水平,治疗 2 h 后 PaCO₂ 由使用前 73 mmHg 下降至 44 mmHg, VT 和平台压显著降低,并发症发生率为 11.9%, 病死率为 49%。同年, Terragni 等^[58]发表了另 1 项关于 VV-ECCO₂R 治疗重症 ARDS 的前瞻性研究,也得到了与上述研究相似的结果。在应用 VV-ECCO₂R 治疗后,除 PaCO₂ 和 pH 明显改善外,潮气量由 6 ml/kg 降低至 4 ml/kg, 肺过度充气和肺部炎症反应亦明显减轻。该研究中 VV-ECCO₂R 利用很低的血流量(191 ~ 422 ml/min, 心输出量的 5% ~ 10%)即可达到有效清除 CO₂ 的目的,并且未发现与患者相关的严重并发症。

关于该项技术的 RCT 研究较少,经过文献检索,共发现 2 项 RCT 研究^[162, 164],但都因提前终止而增加了文献的实施偏倚风险。最早的 RCT 研究发表于 1994 年,研究发现与传统机械通气相比, ECCO₂R 并未能降低 ARDS 患者 30 d 病死率(ECCO₂R 组与传统通气组为 67% 比 58%)^[162]; 但该研究中 ECCO₂R 组患者出现了非常严重的出血并发症。2013 年, Bein 等^[164]在利用 pECLA 治疗 ARDS 患者的另 1 项 RCT 研究中发现,与 6 ml/kg 的 VT 机械通气策略相比,超小潮气量机械通气(约 3 ml/kg)联合 pECLA 治疗并未改善 ARDS 患者 28 d/60 d 内的无通气辅助时间,也未能显著降低住院病死率,但亚组分析中发现 ECCO₂R 能显著增加 $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg 患者的无通气辅助时间; 仅 3 例(7.5%)患者出现 ECCO₂R 相关的并发症。整合上述数据发现, ECCO₂R 技术未能降低 ARDS 患者随访结束病死率($RR = 1.15$, 95% CI : 0.72 ~ 1.83, $P = 0.57$)。但由于 2 项研究都出现了实施偏倚,因此,整体证据质量给予降 1 级处理,最终评为中级证据质量(附录 3.9、4.9)。

临床实施:由上述研究可知,目前证据暂不能支持该技术在临床中的常规应用。对于中重度 ARDS 患者,体外 CO_2 清除技术可能会增加 28 d/60 d 内的无通气辅助时间,但仍需大规模的临床研究进一步证实。此外需注意的是,作为 ECLA 技术中的一种,由于该技术对设备和人员要求都较高、可借鉴的临床经验少、并发症严重和医疗费用昂贵等问题,具有丰富 ECLA 技术经验的单位可尝试应用。

问题 11: HFOV 是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?

推荐意见:我们建议 ARDS 患者机械通气时不应常规采用 HFOV (弱推荐,中级证据质量)。

问题背景:HFOV 是一种完全迥异于传统机械通气的呼吸支持方式,气道内气体在设定的平均气道压力水平上进行高频振荡,从而产生小于解剖死腔的潮气量(1~4 ml/kg)和高通气频率(3~15 Hz,即 180~900 次/min)。在理论上,HFOV 是一种理想的肺保护性通气策略,通过较高的平均气道压持续维持肺泡开放,改善氧合;同时因其潮气量很小能避免肺泡过度牵张,减轻 VALI 的发生。虽然前期研究显示了 HFOV 可能会降低 ARDS 患者的病死率^[165],但近期发表的 2 项大样本 RCT 研究 (OSCILLATE 研究^[166] 和 OSCAR 研究^[167]) 却未能显示它的优势。因此,是否可以常规应用 HFOV 治疗 ARDS 患者成为争论的焦点。

证据概要:早期动物实验及小样本观察性研究显示,HFOV 作为补救措施能显著改善传统机械通气方式失败的 ARDS 患者氧合^[163-171]。此后发表的 RCT 研究也证实了 HFOV 在改善氧合方面的优势^[172-174],Meta 分析还发现早期 HFOV 治疗可能会改善 ARDS 患者的病死率^[165]。但 2013 年同时发表的 2 项大规模多中心 RCT 研究^[166-167] 和此后的 3 项 Meta 分析^[175-177] 均显示,相对于传统机械通气组,HFOV 组虽然可以短期内改善 ARDS 患者的氧合,但不能降低 ICU 病死率、住院病死率或 30 d 病死率。OSCILLATE 研究^[166] 在入选 548 例患者后因 HFOV 显著增加病死率而提前终止,HFOV 组和传统机械通气组住院病死率分别为 47% 和 35% ($RR = 1.33, 95\% CI: 1.09 \sim 1.64, P = 0.005$)。该研究还发现 HFOV 组患者镇静剂、神经肌肉阻滞剂、血管活性药物的使用均显著高于对照组。共纳入 795 例 ARDS 患者的 OSCAR 研究^[167] 发现 HFOV 组 (398 例) 与对照组 (397 例) 在 30 d 病死率中的差异无统计学意义,分别为 41.7% 和 41.1%。导致

2 项研究结果差异的原因可能来自不同的 HFOV 操作方案,导致 OSCILLATE 研究的平均气道压显著高于 OSCAR 研究 [(31 ± 2.6) 比 (26.9 ± 6.2) cmH₂O], 从而出现严重的循环抑制和大量镇静肌松药的应用。

虽然近期有高质量的 Meta 分析发表,但其中纳入了联合气管内吹气和 HFOV 治疗的研究^[177]。为了仅验证 HFOV 的独立效果,我们重新进行了文献检索,最终检出 7 项高质量的 RCT 研究。经过数据整合后,我们发现 HFOV 虽可以显著降低严重低氧血症的发生,但不能改善患者随访结束时病死率 ($RR = 1.08, 95\% CI: 0.96 \sim 1.22, P = 0.18$) 和 ICU 病死率 ($RR = 1.08, 95\% CI: 0.82 \sim 1.43, P = 0.59$); 而且还会延长机械通气时间、增加低血压的发生和增加肌松药的使用。由于在关键指标病死率的评价中,存在结果异质性 ($I^2 = 50\%$),不同研究中 HFOV 策略也存在差异,因此,最终针对该临床问题的整体证据质量评价为中级 (附录 3.10、4.10)。

临床实施:由以上数据可知,HFOV 未能改善 ARDS 病死率,而且可能会增加其相关并发症的发生,因此,HFOV 目前不能常规应用于 ARDS 患者。尽管如此,多数研究均显示 HFOV 能显著降低难治性低氧血症的发生,因此,对于有丰富经验的单位,HFOV 仍可以作为 ARDS 患者出现难治性低氧血症的补救措施。在临床实施中,为改善 HFOV 治疗效果和降低其相关并发症的发生应注意以下几点:①患者选择。ARDS 患者病因很复杂,肺部损伤程度也不一致,因此,不同患者对 HFOV 治疗可能会存在不一样的反应。有研究发现,HFOV 更能显著改善肺外源性 ARDS 患者的氧合,可能与该类患者的肺可复张性高有关^[177-178]。HFOV 能稳定肺泡的开放状态,减少肺泡周期性复张和萎陷,因而可能对伴发气胸的 ARDS 患者有益^[179]。另外,在患者选择方面,患者的原发病、病变程度和循环状态等因素都是需要考虑的因素。②参数设置。目前对于最佳的 HFOV 参数设置尚无统一标准,但前期研究提示 HFOV 应避免较高的平均气道压 (尽量 < 30 cmH₂O),同时尽量增加振荡频率 (> 7 Hz),减少循环抑制和肺泡过度充气^[180]。③尝试联合应用其他通气策略 (如俯卧位和 RM 等) 以期发挥其叠加效应来改善临床效果,但关于此方面的临床研究还较少。④注意严密监测 HFOV 相关并发症的发生,若有条件可进行右心功能的监测^[181]。一旦发现 HFOV 无效或者病情恶化,应立即改换为其他通气

方式。

问题 12: 吸入 NO 治疗是否可以应用于重症成人 ARDS 患者?

推荐意见:我们建议 ARDS 患者不应常规应用吸入 NO 治疗(弱推荐, 中级证据质量)。

问题背景:吸入 NO 因能选择性地扩张肺血管和改善通气血流比而常应用于 ARDS 患者以纠正低氧血症。虽然吸入 NO 能显著改善生理学指标, 但对临床转归的影响仍不明确。

证据概要:1987 年首次报道 NO 具有舒张血管的作用^[182]。1993 年首次将吸入 NO 用于 ARDS 患者的治疗, 吸入 24 mg/m³ 的 NO 可使肺动脉压下降 7 mmHg, 肺内分流降低 5%, PaO₂/FiO₂ 增加 47 mmHg^[183]。目前流行病学调查发现有 7% 的 ARDS 患者曾使用过吸入 NO 治疗。虽然吸入 NO 能改善 ARDS 患者的氧合, 但多项 RCT 研究表明吸入 NO 并不改善患者住院病死率^[184-187]。1 项 RCT 研究的随访数据表明吸入 NO 亦不能改善患者的 1 年生存率^[188]。相反, 有研究发现, 长时间吸入 NO 治疗可能会增加患者肾损伤的发生。Taylor 等^[184]发现吸入 NO 治疗组发生肌酐 > 30 mg/L 的比例明显增加。Dellinger 等^[187]发现吸入 NO 组患者需要肾脏替代治疗的比例也明显增加。近期, 1 篇系统综述表明急性呼吸衰竭患者在接受吸入 NO 治疗后急性肾损伤风险增加 1.4 倍^[189]。另外需注意的是, 吸入 NO 治疗的费用昂贵, 每日费用在 1 500 ~ 3 000 美元^[190-191]。

由于最近的 Meta 分析中含有儿童的数据, 我们对该临床问题进行了重新检索, 共检索出仅纳入成人患者的 5 项 RCT 研究^[184-187]。通过数据整合, 我们发现, 吸入 NO 治疗虽然能显著改善患者氧合, 但未能改善患者住院病死率 ($RR = 1.17, 95\% CI: 0.92 \sim 1.48, P = 0.21$), 而且能显著增加肾功能损伤的风险 ($RR = 2.03, 95\% CI: 1.37 \sim 3.01, P = 0.0004$)。在关键结局指标的证据评价中, 住院病死率的 95% CI 上线跨过了 1.25 临床决策阈值, 存在不精确性而给予降 1 级处理, 最终整体证据质量评价为中级(附录 3.11、4.11)。

临床实施:由以上数据可知, 吸入 NO 治疗未能改善 ARDS 患者病死率, 并且增加患者肾损伤发生风险, 医疗费用较高, 因此, 吸入 NO 治疗不能常规用于 ARDS 患者。但在临床实践中, 吸入 NO 能显著改善患者氧合, 对于临床应用吸入 NO 经验丰富的单位可将其作为重症 ARDS 患者难治性低氧血症

的补救措施。

四、未来的研究方向

为进一步降低 ARDS 患者病死率, 机械通气仍将是未来研究的重点领域之一。结合目前的研究现状, 我们认为此后的相关研究应集中在以下几个方面: (1) VALI 的发生机制研究, 是开展肺保护性通气的关键; (2) ARDS 患者病因很复杂, 肺部病变在个体间差异巨大, 因此, 如何个体化设置参数以达到最佳肺保护是亟待解决的关键问题之一; (3) ECLA 技术是目前新型的、发展迅速的呼吸支持技术, 如何进一步提高该技术的安全性和有效性以及如何开发更简便、安全而有效的 ECLA 技术亦是未来研究的重点内容; (4) 不同的通气策略有不同的优势, 进一步明确其各自的适应人群是我们未来需考虑的重要问题之一; (5) 不同通气策略间的联合是否会产生叠加效应, 亦是我们探索的方向。

指南制定委员会成员:

首席专家:王辰(中日友好医院呼吸与危重症医学科 首都医科大学呼吸病学系 国家呼吸系统疾病临床研究中心)

工作组成员(排名不分先后):詹庆元、夏金根、黄絮、黄琳娜(中日友好医院呼吸与危重症医学科); 滕佳梅(中日友好医院图书馆); 黎毅敏、江梅、席寅(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院重症医学科); 解立新、王宽、肖坤(解放军总医院呼吸与危重症医学科); 刘嘉琳、潘婷婷(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科); 罗红、覃庆武(中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科); 孙兵、贺航咏、王睿(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科); 段均(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科); 王胜锋(北京大学公共卫生学院); 张渊(加拿大 MacMaster 大学临床流行病与卫生统计学系)

专家组成员(排名不分先后):王辰、詹庆元(中日友好医院呼吸与危重症医学科); 张波(空军总医院呼吸与危重症医学科); 解立新(解放军总医院呼吸与危重症医学科); 黎毅敏(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院重症医学科); 曹照龙(北京大学人民医院呼吸与危重症医学科); 曹志新、马迎民(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科); 曾勉(中山大学附属第一医院内科 ICU); 崔恩海(浙江大学湖州医院呼吸与危重症医学科); 崔俊昌(解放军总医院呼吸与危重症医学科); 丁毅鹏(海南省人民医院急诊科); 董宇超(第二军医大学长海医院呼吸与危重症医学科); 黄宏(华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科); 蒋进军(复旦大学附属中山医院呼吸科); 李琦(第三军医大学新桥医院呼吸与危重症医学科); 李爱民(山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科); 李燕明(北京医院呼吸与危重症医学科); 刘嘉琳(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);

罗红(中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科);马晓春(中国医科大学附属第一医院重症医学科);赵洪文(中国医科大学附属第一医院呼吸内科);上官红(山东大学齐鲁医院呼吸内科);吴大玮(山东大学齐鲁医院重症医学科);宋立强(第四军医大学西京医院呼吸与危重症医学科);孙兵(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科);孙耕耘(安徽医科大学第一附属医院呼吸内科);孙武装(河北医科大学第一医院呼吸与危重症医学科);王导新(重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科);王京岚(北京协和医院呼吸内科);邢丽华、许爱国(郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);徐思成(新疆医科大学第一附属医院呼吸 ICU);阎锡新(河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科);杨敬平(内蒙古医科大学第三附属医院内蒙古包钢医院呼吸与危重症医学科);余红(贵州省人民医院呼吸与危重症医学科);张红(北京大学第一医院呼吸和危重症医学科);张健鹏(武警总医院呼吸与危重症医学科);赵蓓蕾(南京军区南京总医院呼吸与危重症医学科);周庆涛(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科);朱光发(首都医科大学附属北京安贞医院呼吸与危重症医学科)

参 考 文 献

- [1] Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1): 3-9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000057.
- [2] Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [3] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The berlin definition of ards: an expanded rationale, justification, and supplementary material [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(10): 1573-1582. DOI: 10.1007/s00134-012-2682-1.
- [4] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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. DOI: 10.1056/nejm200005043421801.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [6] The GRADE Working Group. GRADE guidelines -best practices using the GRADE framework [S/OL]. [2015-12-20]. http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm.
- [7] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- [8] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. Grade guidelines; 1. Introduction-grade evidence profiles and summary of findings tables [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [9] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Grade guidelines; 2. Framing the question and deciding on important outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 395-400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
- [10] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. Grade guidelines; 3. Rating the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [11] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. Grade guidelines; 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias) [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 407-415. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.
- [12] Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. Grade guidelines; 5. Rating the quality of evidence--publication bias [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1277-1282. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.
- [13] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Grade guidelines; 6. Rating the quality of evidence--imprecision [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1283-1293. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
- [14] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Grade guidelines; 7. Rating the quality of evidence--inconsistency [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1294-1302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
- [15] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Grade guidelines; 8. Rating the quality of evidence--indirectness [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1303-1310. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
- [16] Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. Grade guidelines; 9. Rating up the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(12): 1311-1316. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
- [17] Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. Grade guidelines; 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(2): 140-150. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012.
- [18] Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. Grade guidelines; 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(2): 151-157. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006.
- [19] Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. Grade guidelines; 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(2): 158-172. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
- [20] Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. Grade guidelines; 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(2): 173-183. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.08.001.
- [21] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. Grade guidelines; 14. Going from evidence to recommendations; the significance and presentation of recommendations [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 719-725. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
- [22] Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. Grade guidelines; 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [23] The GRADE Working Group. The Cochrane Collaboration and Members of McMaster University ensure up-to-date methods. Guideline Development Tool [S/OL]. [2015-12-20]. http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/index.html.
- [24] Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group [J]. *Chest*, 2000, 117(6): 1690-1696. DOI: 10.1378/chest.117.6.1690.
- [25] Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, et al. Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure [J]. *Crit Care Med*,

- 1994, 22(1): 22-32.
- [26] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299 (6): 637-645. DOI: 10.1001/jama.299.6.637.
 - [27] MacIntyre N. Counterpoint: is pressure assist-control preferred over volume assist-control mode for lung protective ventilation in patients with ARDS? No [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 290-292. DOI: 10.1378/chest.11-1052.
 - [28] Marini JJ. Point: is pressure assist-control preferred over volume assist-control mode for lung protective ventilation in patients with ARDS? Yes [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 286-290. DOI: 10.1378/chest.11-1060.
 - [29] Carvalho AR, Pacheco SA, Souza Rocha PV, et al. Detection of tidal recruitment/overdistension in lung-healthy mechanically ventilated patients under general anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116 (3): 677-684. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318254230b.
 - [30] Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(2): 220-230. DOI: 10.1164/rccm.201212-2169OC.
 - [31] Montes FR, Pardo DF, Charris H, et al. Comparison of two protective lung ventilatory regimes on oxygenation during one-lung ventilation: a randomized controlled trial [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 5: 99. DOI: 10.1186/1749-8090-5-99.
 - [32] Garnero AJ, Abbona H, Gordo-Vidal F, et al. Pressure versus volume controlled modes in invasive mechanical ventilation [J]. *Med Intensiva*, 2013, 37 (4): 292-298. DOI: 10.1016/j.medin.2012.10.007.
 - [33] Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, et al. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review [J]. *Chest*, 2015, 148 (2): 340-355. DOI: 10.1378/chest.14-3169.
 - [34] Chacko B, Peter JV, Tharyan P, et al. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ali) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD008807. DOI: 10.1002/14651858.CD008807.pub2.
 - [35] Sessler CN. Counterpoint: should paralytic agents be routinely used in severe ARDS? No [J]. *Chest*, 2013, 144(5): 1442-1445. DOI: 10.1378/chest.13-1462.
 - [36] Hall JB. Point: Should paralytic agents be routinely used in severe ARDS? Yes [J]. *Chest*, 2013, 144(5): 1440-1442. DOI: 10.1378/chest.13-1460.
 - [37] Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 142-156. DOI: 10.1097/00003246-200201000-00021.
 - [38] Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (11): 2749-2757. DOI: 10.1097/01.ccm.0000239435.87433.0d.
 - [39] Schweickert WD, Hall J. Icu-acquired weakness [J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1541-1549. DOI: 10.1378/chest.06-2065.
 - [40] Gehr LC, Sessler CN. Neuromuscular blockade in the intensive care unit [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001, 22(2): 175-188. DOI: 10.1055/s-2001-13831.
 - [41] Hraiech S, Yoshida T, Papazian L. Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21 (1): 26-33. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000175.
 - [42] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (12): 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372.
 - [43] Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (1): 113-119. DOI: 10.1097/01.ccm.0000104114.72614.bc.
 - [44] Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159 (4 Pt 1): 1241-1248. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806077.
 - [45] McMullen SM, Meade M, Rose L, et al. Partial ventilatory support modalities in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome-a systematic review [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e40190. DOI: 10.1371/journal.pone.0040190.
 - [46] Gama de Abreu M, Guldner A, Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25 (2): 148-155. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3182383504bde.
 - [47] Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 536-545. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182711972.
 - [48] Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (5): 1578-1585. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182451e40.
 - [49] Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung" [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(6): 776-784. DOI: 10.1007/s00134-005-2627-z.
 - [50] Gattinoni L, Protti A, Caironi P, et al. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (10 Suppl): S539-548. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f1fcf7.
 - [51] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157 (1): 294-323. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9604014.
 - [52] Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (5): 1311-1318. DOI: 10.1097/01.ccm.0000215598.84885.01.
 - [53] Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure-and Volume-Limited Ventilation Strategy Group [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(6): 355-361. DOI: 10.1056/nejm199802053380603.
 - [54] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(8): 1492-1498. DOI: 10.1097/00003246-199908000-00015.
 - [55] Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS [J]. *Am J Respir Crit Care*

- Med, 1998, 158 (6): 1831-1838. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044.
- [56] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (6): 347-354. DOI: 10.1056/nejm199802053380602.
- [57] Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, et al. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (1): 63-70. DOI: 10.1097/01.CCM.0000149836.76063.71.
- [58] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111 (4): 826-835. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b764d2.
- [59] Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprojective mechanical ventilation [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25 (2): 141-147. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283503125.
- [60] Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (10): 1241-1245. DOI: 10.1164/rccm.200501-048CP.
- [61] Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (2): 160-166. DOI: 10.1164/rccm.200607-915OC.
- [62] Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, et al. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (5): 350-355. DOI: 10.1186/cc2854.
- [63] Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (20): 2095-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa0708638.
- [64] Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (10): 1354-1362. DOI: 10.1164/rccm.201010-1757OC.
- [65] Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (4): 346-355. DOI: 10.1164/rccm.200710-1589OC.
- [66] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9572): 1553-1564. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60604-7.
- [67] Rubenfeld GD. How much peep in acute lung injury [J]. *JAMA*, 2010, 303 (9): 883-884. DOI: 10.1001/jama.2010.226.
- [68] Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299 (6): 646-655. DOI: 10.1001/jama.299.6.646.
- [69] Huh JW, Jung H, Choi HS, et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (1): R22. DOI: 10.1186/cc7725.
- [70] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (4): 327-336. DOI: 10.1056/NEJMoa032193.
- [71] Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 303 (9): 865-873. DOI: 10.1001/jama.2010.218.
- [72] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (17): 1775-1786. DOI: 10.1056/NEJMoa052052.
- [73] Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (9): 1002-1008. DOI: 10.1164/rccm.200407-940OC.
- [74] Ramnath VR, Hess DR, Thompson BT. Conventional mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Chest Med*, 2006, 27 (4): 601-613. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.06.009.
- [75] Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and EXPRESS trials [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 (1): 70-76. DOI: 10.1164/rccm.201404-0688OC.
- [76] Egan A, Hess DR, Raof S, et al. Severe hypoxemic respiratory failure: Part 1--ventilatory strategies [J]. *Chest*, 2010, 137 (5): 1203-1216. DOI: 10.1378/chest.09-2415.
- [77] Hess DR. Approaches to conventional mechanical ventilation of the patient with acute respiratory distress syndrome [J]. *Respir Care*, 2011, 56 (10): 1555-1572. DOI: 10.4187/respcare.01387.
- [78] Hager DN. Recent advances in the management of the acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Chest Med*, 2015, 36 (3): 481-496. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.05.002.
- [79] Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (5): 1389-1394. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215515.49001.A2.
- [80] Fish E, Novack V, Banner-Goodspeed VM, et al. The Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure [J]. *BMJ Open*, 2014, 4 (9): e006356. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006356.
- [81] Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (8): 761-767. DOI: 10.1164/rccm.200702-193OC.
- [82] Girgis K, Hamed H, Khater Y, et al. A decremental peep trial identifies the peep level that maintains oxygenation after lung recruitment [J]. *Respir Care*, 2006, 51 (10): 1132-1139.
- [83] Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (3): 341-347. DOI: 10.1164/rccm.201003-0369OC.
- [84] Costa EL, Borges JB, Melo A, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (6): 1132-1137. DOI: 10.1007/s00134-009-1447-y.
- [85] Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13 (1): 73-78. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32801162cb.
- [86] Eastwood G, Bellomo R, Bailey M, et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (1): 91-98. DOI: 10.1007/s00134-011-2419-6.
- [87] de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (6): R156. DOI: 10.1186/cc7150.
- [88] Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity [J]. *Chest*, 1985, 88

- (6): 900-905. DOI: 10.1378/chest.88.6.900.
- [89] Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, et al. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia [J]. *N Engl J Med*, 1983, 309 (15): 878-883. DOI: 10.1056/NEJM198310133091502.
- [90] Baleeiro CE, Wilcoxon SE, Morris SB, et al. Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (2): 955-963. DOI: 10.4049/jimmunol.171.2.955.
- [91] Lodato RF. Decreased O₂ consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs [J]. *J Appl Physiol*, 1989, 67(4): 1551-1559.
- [92] Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(2): 353-357. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00474-2.
- [93] Harten JM, Anderson KJ, Angerson WJ, et al. The effect of normobaric hyperoxia on cardiac index in healthy awake volunteers [J]. *Anaesthesia*, 2003, 58(9): 885-888. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03333.x.
- [94] Zwemer CF, Whitesall SE, D' Alecy LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs [J]. *Resuscitation*, 1994, 27(2): 159-170. DOI: 10.1016/0300-9572(94)90009-4.
- [95] De Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, et al. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a dutch icu depends on the level of FiO₂ [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1): 46-51. DOI: 10.1007/s00134-010-2025-z.
- [96] Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): 1414-1422. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000219.
- [97] Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting; randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2010, 341: c5462. DOI: 10.1136/bmj.c5462.
- [98] Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality [J]. *JAMA*, 2010, 303(21): 2165-2171. DOI: 10.1001/jama.2010.707.
- [99] Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, et al. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1): 49-57. DOI: 10.1007/s00134-014-3555-6.
- [100] Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(4): 849-854. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182652a51.
- [101] Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, et al. Association between arterial hyperoxia and outcome in subsets of critical illness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of cohort studies [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(7): 1508-1519. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000998.
- [102] Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation [J]. *N Engl J Med*, 1967, 276(7): 368-374. DOI: 10.1056/NEJM196702162760702.
- [103] Rachmale S, Li G, Wilson G, et al. Practice of excessive FiO₂ and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Respir Care*, 2012, 57(11): 1887-1893. DOI: 10.4187/respcare.01696.
- [104] Santos C, Ferrer M, Roca J, et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 26-31. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.9902084.
- [105] Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11): 1156-1163. DOI: 10.1164/rccm.200802-335OC.
- [106] Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: recruitment and recruiting maneuvers [J]. *Crit Care*, 2005, 9(1): 60-65. DOI: 10.1186/cc2934.
- [107] Suzumura EA, Figueiro M, Normilio-Silva K, et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(9): 1227-1240. DOI: 10.1007/s00134-014-3413-6.
- [108] Lim CM, Jung H, Koh Y, et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(2): 411-418. DOI: 10.1097/01.ccm.0000048631.88155.39.
- [109] Xi XM, Jiang L, Zhu B. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(21): 3100-3105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.21.027.
- [110] Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R133. DOI: 10.1186/cc10249.
- [111] Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(3): 268-278. DOI: 10.1164/rccm.200506-976OC.
- [112] Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(4): 795-802. DOI: 10.1097/0000542-200204000-00005.
- [113] Foti G, Cereda M, Sparacino ME, et al. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(5): 501-507. DOI: 10.1007/s001340051196.
- [114] Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001, 22(3): 259-268. DOI: 10.1055/s-2001-15783.
- [115] Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2): 165-170. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2104092.
- [116] Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, et al. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(4): 1210-1216. DOI: 10.1097/00003246-200004000-00051.
- [117] Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(3): 872-880. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9802090.
- [118] Lim CM, Koh Y, Park W, et al. Mechanistic scheme and effect of "extended sigh" as a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome: a preliminary study [J].

- Crit Care Med, 2001, 29 (6): 1255-1260. DOI: 10.1097/00003246-200106000-00037.
- [119] Galiatsou E, Kostanti E, Svama E, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174 (2): 187-197. DOI: 10.1164/rccm.200506-899OC.
- [120] Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188 (11): 1286-1293. DOI: 10.1164/rccm.201308-1532CI.
- [121] Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial [J]. J Trauma, 2005, 59 (2): 333-341. DOI: 10.1097/01.ta.0000179952.95921.49.
- [122] Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2009, 302 (18): 1977-1984. DOI: 10.1001/jama.2009.1614.
- [123] Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173 (11): 1233-1239. DOI: 10.1164/rccm.200503-353OC.
- [124] Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 292 (19): 2379-2387. DOI: 10.1001/jama.292.19.2379.
- [125] Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (8): 568-573. DOI: 10.1056/NEJMoa010043.
- [126] Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial [J]. Intensive Care Med, 2008, 34 (8): 1487-1491. DOI: 10.1007/s00134-008-1119-3.
- [127] Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (4): 585-599. DOI: 10.1007/s00134-009-1748-1.
- [128] Guerin C, Reigner J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (23): 2159-2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
- [129] Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2014, 18 (3): R109. DOI: 10.1186/cc13896.
- [130] Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. CMAJ, 2014, 186 (10): E381-390. DOI: 10.1503/cmaj.140081.
- [131] Lee JM, Bae W, Lee YJ, et al. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (5): 1252-1262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000122.
- [132] Reutershan J, Schmitt A, Dietz K, et al. Alveolar recruitment during prone position: time matters [J]. Clin Sci, 2006, 110 (6): 655-663. DOI: 10.1042/CS20050337.
- [133] Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure [J]. Lancet, 2009, 374 (9685): 250-259. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
- [134] Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS [J]. Chest, 1999, 115 (1): 173-177. DOI: 10.1378/chest.115.1.173.
- [135] Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168 (12): 1438-1444. DOI: 10.1164/rccm.200301-072OC.
- [136] Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis [J]. Respir Care, 2010, 55 (12): 1653-1660.
- [137] Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (2): 455-460. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232d75e.
- [138] Luo J, Wang MY, Zhu H, et al. Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis [J]. Respirology, 2014, 19 (8): 1149-1157. DOI: 10.1111/resp.12383.
- [139] Antonelli M, Conti G, Bui M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial [J]. JAMA, 2000, 283 (2): 235-241. DOI: 10.1001/jama.283.2.235.
- [140] Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (10): 1666-1674. DOI: 10.1007/s00134-010-1934-1.
- [141] Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the massachusetts general hospital [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (2): 441-447. DOI: 10.1097/01.CCM.0000300084.67277.90.
- [142] Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 19. DOI: 10.1186/1471-2466-14-19.
- [143] Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (1): 18-25. DOI: 10.1097/01.CCM.0000251821.44259.F3.
- [144] Yoshida Y, Takeda S, Akada S, et al. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury [J]. J Anesth, 2008, 22 (3): 201-206. DOI: 10.1007/s00540-008-0637-z.
- [145] Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study [J]. Crit Care, 2006, 10 (3): R79. DOI: 10.1186/cc4923.
- [146] Yu KY, Zhao L, Chen Z, et al. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of acute respiratory distress syndrome following esophagectomy for esophageal cancer: a clinical comparative study [J]. J Thorac Dis, 2013, 5 (6): 777-782. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.09.
- [147] Agarwal R, Handa A, Aggarwal AN, et al. Outcomes of noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure in a respiratory intensive care unit in north India [J]. Respir Care, 2009, 54 (12): 1679-1687.
- [148] 中华医学会呼吸病学分会呼吸生理与重症监护学组. 无创正压通气临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32 (2): 86-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.02.003
- [149] Hirshberg E, Miller RR, 3rd, Morris AH. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory distress syndrome [J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19 (1): 38-43. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32835c2ac8.

- [150] Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico [J]. JAMA, 2009, 302 (17): 1880-1887. DOI: 10.1001/jama.2009.1536.
- [151] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada [J]. JAMA, 2009, 302 (17): 1872-1879. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.
- [152] Investigators AI, Webb SA, Pettila V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (20): 1925-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa0908481.
- [153] Australia, New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation Influenza I, Davies A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome [J]. JAMA, 2009, 302 (17): 1888-1895. DOI: 10.1001/jama.2009.1535.
- [154] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
- [155] Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): R30. DOI: 10.1186/cc12512.
- [156] Munshi L, Telesnicki T, Walkey A, et al. Extracorporeal life support for acute respiratory failure. A systematic review and meta-analysis [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11 (5): 802-810. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201401-012OC.
- [157] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1) [J]. JAMA, 2011, 306 (15): 1659-1668. DOI: 10.1001/jama.2011.1471.
- [158] Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (3): 276-285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC.
- [159] 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜氧合治疗成人重症呼吸衰竭临床操作推荐意见 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (8): 572-578. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.08.004.
- [160] Costa EL, Amato MB. Ultra-protective tidal volume: How low should we go? [J]. Crit Care, 2013, 17 (2): 127. DOI: 10.1186/cc12556.
- [161] Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, et al. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care, 2014, 18 (1): 203. DOI: 10.1186/cc13702.
- [162] Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149: 295-305. DOI: 10.1164/ajrcm.149.2.8306022.
- [163] Zimmermann M, Bein T, Arlt M, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study [J]. Crit Care, 2009, 13 (1): R10. DOI: 10.1186/cc7703.
- [164] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus "conventional" protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (5): 847-856. DOI: 10.1007/s00134-012-2787-6.
- [165] Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2: CD004085. DOI: 10.1002/14651858.CD004085.pub3.
- [166] Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (9): 806-813. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.
- [167] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (9): 795-805. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.
- [168] Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, et al. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation [J]. J Appl Physiol, 2001, 91 (4): 1836-1844.
- [169] Camporota L, Sherry T, Smith J, et al. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care, 2013, 17 (2): R40. DOI: 10.1186/cc12550.
- [170] Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome--a pilot study [J]. Crit Care Med, 1997, 25 (6): 937-947. DOI: 10.1097/00003246-199706000-00008.
- [171] Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience [J]. Chest, 2004, 126 (2): 518-527. DOI: 10.1378/chest.126.2.518.
- [172] Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166 (6): 801-808. DOI: 10.1164/rccm.2108052.
- [173] Demory D, Michelet P, Arnal JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (1): 106-111. DOI: 10.1097/01.ccm.0000251128.60336.fe.
- [174] Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2005, 9 (4): R430-439. DOI: 10.1186/cc3737.
- [175] Gu XL, Wu GN, Yao YW, et al. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2014, 18 (3): R111. DOI: 10.1186/cc13900.
- [176] Huang CT, Lin HH, Ruan SY, et al. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis [J]. Crit Care, 2014, 18 (3): R102. DOI: 10.1186/cc13880.
- [177] Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P, et al. High-frequency ventilation does not provide mortality benefit in comparison with conventional lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of the randomized controlled trials [J]. Anesthesiology, 2015, 122 (4): 841-851. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000306.
- [178] Pacht J, Roubik K, Waldauf P, et al. Normocapnic high-frequency oscillatory ventilation affects differently extrapulmonary and pulmonary forms of acute respiratory distress syndrome in adults [J]. Physiol Res, 2006, 55 (1): 15-24.
- [179] Soni KD, Aggarwal R, Gupta A, et al. Is the use of high frequency oscillatory ventilator beneficial in managing severe chest injury with massive air leak? [J]. BMJ Care Rep, 2014, pii: bcr2014204284. DOI: 10.1136/bcr-2014-204284.

- [180] Goffi A, Ferguson ND. High-frequency oscillatory ventilation for early acute respiratory distress syndrome in adults [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20 (1): 77-85. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000060.
- [181] Guervilly C, Forel JM, Hraiech S, et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (5): 1539-1545. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182451b4a.
- [182] Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [J]. *Nature*, 1987, 327 (6122): 524-526. DOI: 10.1038/327524a0.
- [183] Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328 (6): 399-405. DOI: 10.1056/NEJM199302113280605.
- [184] Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(13): 1603-1609. DOI: 10.1001/jama.291.13.1603.
- [185] Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide [J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(9): 911-919. DOI: 10.1007/s001340050982.
- [186] Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 (7): 1008-1015. DOI: 10.1164/rccm.2108121.
- [187] Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26 (1): 15-23. DOI: 10.1097/00003246-199801000-00011.
- [188] Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: a phase III trial of inhaled nitric oxide [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (12): 2883-2890. DOI: 10.1097/01.ccm.0000248727.29055.25.
- [189] Ruan SY, Huang TM, Wu HY, et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 137. DOI: 10.1186/s13054-015-0880-2.
- [190] Angus DC, Clermont G, Watson RS, et al. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States [J]. *Pediatrics*, 2003, 112: 1351-1360. DOI: 10.1542/peds.112.6.1351.
- [191] Todd Tzanetos DR, Housley JJ, Barr FE, et al. Implementation of an inhaled nitric oxide protocol decreases direct cost associated with its use [J]. *Respir Care*, 2015, 60(5): 644-650. DOI: 10.4187/respcare.03308.

(收稿日期:2015-12-23)

(本文编辑:宋国营)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频

数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.023$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。