

肺源性与肺外源性急性呼吸窘迫综合征的再思考

朱 然

中国医科大学附属第一医院重症医学科, 沈阳 110001

电话: 18040097997, E-mail: 18040097997@163.com

【摘要】急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由一系列疾病损伤导致的急性呼吸衰竭, 重症患者具有较高的病死率。根据危险因素的不同, ARDS 可分为肺源性 ARDS 和肺外源性 ARDS 两种亚型, 前者由于损伤直接作用于肺泡上皮细胞, 造成肺泡膜破坏, 影响气血交换; 而后者通过全身性因素导致血管内皮损伤, 肺血管通透性增加、肺间质渗出, 进而出现肺泡塌陷、水肿, 呼吸衰竭。各种肺内外危险因素在重症 ARDS 患者中往往同时存在, 影像和呼吸力学等临床特征也未能很好区分肺源性/肺外源性 ARDS, 生物标志物的诊断效应还需验证, 甚至病死率在肺源性/肺外源性 ARDS 患者中也并无明显差异。本文对肺源性 ARDS 和肺外源性 ARDS 的危险因素、临床特征、病死率进行比较, 并针对 ARDS 的发病机制、临床表现及治疗与预后需关注之处进行梳理, 为临床医生更加全面了解 ARDS 的发病机制、规范系统地启动 ARDS 的精准化评估与治疗提供借鉴, 从而降低 ARDS 患者的病死率。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征; 肺源性; 肺外源性

【中图分类号】R563.8 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)05-0528-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.006

Reconsideration of Pulmonary and Extra-pulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome

ZHU Ran

Department of Critical Care Medicine, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Tel: 86-18040097997, E-mail: 18040097997@163.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a kind of respiratory failure caused by a series of etiologies, with high mortality in critically ill patients. According to different insults, there are pulmonary ARDS and extra-pulmonary ARDS. Pulmonary ARDS damages epithelial cells and alveolar membrane directly, while extra-pulmonary ARDS damages alveolar endothelial cells and causes increased permeability, interstitial edema, and collapsed alveoli. Pulmonary and extra-pulmonary insults usually co-exist in critically ill ARDS patients so that we couldn't differentiate them according to etiology, clinical characteristics, biomarkers or mortality. In this article, the differences in risk factors, clinical features, and mortality of pulmonary ARDS and extra-pulmonary ARDS are compared, and we comb the pathogenesis, clinical manifestations, treatment and prognosis of ARDS which are extremely important. It enables intensive care physicians to have a more comprehensive understanding of the pathogenesis of ARDS, and can standardize and systematically initiate the precise assessment and treatment of ARDS, thereby reducing the mortality rate of ARDS patients.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; pulmonary; extra-pulmonary

Med J PUMCH, 2020, 11(5): 528-532

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是重症医学极具代表性的综合征之一, 对 ARDS 认知的不断更新代表着重症医学理论的丰富和夯实。目前, ARDS 在 ICU 中始终保持约 10.4% 的发生率以及 40% 左右的病死率, 尚无有效的针对性治疗措施^[1]。针对 ARDS 治疗的研究多为阴性结果, 究其原因往往在于入选人群存在较高的异质性。由于既往对 ARDS 这一综合征采用了相对宽泛的诊断标准, 因此不同病因、不同宿主条件、不同治疗反应性均会造成 ARDS 群体的异质性。显然, 进一步寻找相对同质的 ARDS 分型是发现精准治疗的途径之一。美欧 ARDS 共识会议 (American-European Consensus Conference on ARDS, AECC) 在 1994 年提出根据发病危险因素将 ARDS 分为肺源性和肺外源性两个亚型^[2]。肺源性 ARDS 亦称为直接性 ARDS, 其病因包括各种原因的肺炎、胃内容物吸入、吸入性损伤、肺挫伤、肺血管炎以及溺水等; 肺外源性 ARDS 亦称为间接性 ARDS, 其病因包括肺外 Sepsis、严重创伤、胰腺炎、严重烧伤、非心源性休克、药物过量、大量输血等。但二者的共同病理特征均为弥漫性肺泡炎症或损伤导致的肺毛细血管通透性增加。肺源性/肺外源性 ARDS 的提出启发了各国学者进行一系列动物实验和临床研究, 但结果不乏矛盾之处。2020 年, 新型冠状病毒肺炎肆虐全球, 其导致的肺源性 ARDS 以其严重性和特殊性再次引发了重症学术界关于 ARDS 的强烈争论。本文在此背景下通过回顾文献重新梳理并思考肺源性 ARDS 与肺外源性 ARDS 分型的意义。

1 肺源性/肺外源性急性呼吸窘迫综合征的危险因素能否截然分开?

从危险因素损伤肺的途径来看, 肺源性 ARDS 的损伤因素是直接进入并作用于呼吸道和肺泡, 破坏肺泡上皮细胞, 从上皮细胞侧开始造成气血屏障的破坏, 经典病变见于细菌/病毒性肺炎; 肺外源性 ARDS 的损伤因素是炎症、应激、缺血-再灌注损伤等全身性因素, 通过循环作用于肺微循环血管内皮细胞, 从内皮细胞侧启动气血屏障的破坏, 经典病变见于肺外 Sepsis 或重症急性胰腺炎^[3]。重症 ARDS 患者的肺源性和肺外源性损伤因素很难截然分开, 即重症患者往往同时存在肺内/外源性危险因素。Kallet 等^[4]在非常见病因所致 ARDS 患者的回顾性研究中发现, 94 例 ARDS 患者中有 8 例同时存在 Sepsis 的诊

断。Yehya 等^[5]在儿童 ARDS 的研究中发现, 73% 的肺源性 ARDS 患者是感染性 ARDS, 70% 的感染性 ARDS 是肺源性 ARDS, 约 7% 的 ARDS 患者需进一步区分病因是感染性肺炎还是肺外 Sepsis。Sepsis 作为 ICU 内另一个“领衔”综合征, 与 ARDS 关系密切, 其不仅是肺外源性 ARDS 的主要病因之一, 也是肺源性 ARDS 可能并存的全身性因素或继发加重因素。Sepsis 通过全身性炎症反应损伤内皮细胞, 进而出现肺和肺外器官功能衰竭。ARDS 也被称为“器官特异性 Sepsis”^[6], 肺源性 ARDS 是否存在 Sepsis 或者病程中是否合并 Sepsis 是决定 ARDS 发生发展以及治疗预后的重要因素, 值得在未来研究中更好地加以区分。

2 肺源性/肺外源性急性呼吸窘迫综合征是否具有不同的临床特征?

动物实验和临床研究发现, 肺源性 ARDS 更易出现肺实变, 肺外源性 ARDS 则更多出现间质水肿和肺泡塌陷^[3,7]。尸检结果表明, 肺源性 ARDS 患者的肺内胶原沉积在病变早期更为明显^[8]。基于这些病理差别, 人们开始不断致力于挖掘肺源性 ARDS 与肺外源性 ARDS 是否具有不同的临床特征。多个研究发现肺源性/肺外源性 ARDS 在呼吸力学、对呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 的反应以及肺部 CT 影像学表现等方面存在一些差异: 肺源性 ARDS 具有更低的肺顺应性, 肺外源性 ARDS 的呼吸系统顺应性降低更多源于腹内压力增高导致的胸壁顺应性下降; PEEP、肺复张以及俯卧位通气能更好地改善肺外源性 ARDS 的呼吸力学, 开放肺泡, 改善气体交换^[9-12]。但这些研究的缺陷在于纳入病例数过少、将肺外源性 ARDS 简单等同于腹腔 Sepsis、研究结论并不完全一致。Goodman 等^[13]对肺源性/肺外源性 ARDS 的肺部 CT 影像学表现研究发现, 肺外源性 ARDS 具有更多的磨玻璃样阴影 (Ground-glass opacity, GGO), 而肺源性 ARDS 则具有更多的肺实质改变。但上述两种均是 ARDS 的影像学特征, 在肺内的区域分布上并不存在明显差异。一项纳入 200 例 ARDS 患者的回顾性研究发现, 两种类型的 ARDS 在氧合指数、炎症指标、高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 评分等指标上并无差异^[14]。因此, ARDS 的临床和影像特征可能更多取决于 ARDS 的严重程度、病程、合并症以及 ARDS 干预治疗的时机和手段, 而非仅仅取决于病因。

3 肺源性/肺外源性急性呼吸窘迫综合征是否具有各自特异的生物标志物?

从两种类型 ARDS 发生损伤的途径与假说机制来看,如果能够找到可靠的肺泡上皮细胞和肺循环血管内皮细胞损伤的生物标志物,则肺源性 ARDS 和肺外源性 ARDS 的分型则会更为精准。可溶性高级糖基化终末产物受体 (soluble receptor for advanced glycation end-products, sRAGE) 是 I 型肺泡上皮细胞损伤的生物标志物,而血管生成素 2 (Angiopoietin 2, Ang-2) 则是血管内皮细胞损伤的生物标志物。有研究证实, sRAGE 在肺源性 ARDS 患者血清中升高明显,而 Ang-2 在肺外源性 ARDS、尤其是 Sepsis 患者血清中升高明显,且其升高水平和肺外器官损伤以及病死率相关^[15-17]。但这些肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤的生物标志物亦存在于其他组织细胞中,当肺源性 ARDS 合并 Sepsis,或 ARDS 合并肺外器官损伤时,目前的生物标志物无法对这两种类型 ARDS 进行很好的区分。

4 肺源性/肺外源性急性呼吸窘迫综合征的病死率是否不同?

在一项纳入 200 例 ARDS 患者的回顾性研究中,两种类型 ARDS 患者的 60 d 病死率和机械通气时间并无显著差异;进一步分析发现,与 ARDS 病死率相关的因素包括弥散性血管内凝血评分、HRCT 评分以及乳酸脱氢酶水平^[13]。另一项纳入 180 例 ARDS 患者的回顾性分析发现,两种类型的 ARDS 患者在 ICU 停留时间和住院病死率方面并无差异,影响病死率最主要的因素是性别、基础序贯器官衰竭评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) 和 SOFA 变化值;肺源性 ARDS 患者的血清 Ang-2 和 sRAGE 升高均与高病死率有关,而肺外源性 ARDS 的死亡原因更多是肺外器官衰竭而非 ARDS 本身^[18]。因此,肺源性 ARDS 和肺外源性 ARDS 的病死率可能受肺部病变以及肺外病变的共同影响,患者的基础状况以及临床治疗均可能对 ARDS 的预后产生影响。

5 需引起临床重视的重要关注点

5.1 关于发生机制

ARDS 的经典病理表现是弥漫性肺泡损伤,不

论导致损伤因素是直接作用于占肺泡表面积 80% 以上的 I 型肺泡上皮细胞,还是直接作用于和肺泡上皮细胞紧邻的肺泡毛细血管内皮细胞,最终均是通过损伤气血屏障,使富含蛋白的液体进入肺泡腔和肺间质,导致呼吸功能障碍。肺泡膜的厚度仅为 1 μm ,由肺泡上皮细胞及其基底膜、薄层间质、血管内皮细胞及其基底膜共 5 层结构构成。在某些区域,肺泡膜的厚度仅有 100~200 nm,肺泡上皮细胞和血管内皮细胞在此紧密接壤,使肺内/外源性危险因素对血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的同时作用成为可能,比如肺泡上皮细胞侧的病毒可以侵袭血管内皮细胞,而微血管内的细胞因子或炎症细胞也可直接和肺泡上皮细胞发生作用^[19-21]。因此,从组织解剖学的角度来看,将肺内/外源性损伤因素截然分开不太可能。从另一种角度来看,重症患者往往合并感染,Sepsis 导致的系统性炎症会造成间接性肺部损伤,肺和全身的相互影响放大了肺组织炎症反应,促进 ARDS 发生发展。动物实验也发现,肺源性 ARDS 更易进一步受到感染或机械通气等间接因素的影响。不能忽视 Sepsis 或医源性因素造成的“二次打击”,这些继发性损伤和原发性损伤的共同作用影响 ARDS 发生、发展以及预后。因此,共同的脆弱组织结构(肺泡膜)与共同的病因(Sepsis 或医源性因素)成为肺源性及肺外源性 ARDS 难以完全区分的原因所在。此外,不能忽视其他炎症细胞如中性粒细胞和淋巴细胞等,这些细胞参与 ARDS 损伤的途径和活化程度可能取决于原发病(病毒作用位点)或患者基础状态(是否免疫妥协),但也同时影响肺泡膜损伤和修复过程,进而影响 ARDS 的病变过程。

5.2 关于临床特征

ARDS 的临床特征包括炎症反应状态、氧合下降和/或死腔增加、呼吸力学、影像学特征以及对治疗的反应性等。依据临床特征的表型分类方法发现,各表型 ARDS 患者的同质性并不理想。病变的弥漫范围和气血屏障的损害程度最可能影响 ARDS 的临床特征。ARDS 患者对手法复张或体位复张的反应性可能与病因有关,但也与顺应性降低的原因以及病变的不均一性有关^[22]。若通过检查能够发现 ARDS 患者肺部病变的不均一性与重力相关,且患者存在 Sepsis 或全身性炎症导致的血管内皮通透性增加,则恰当的液体管理和体位复张可能有助于改善 ARDS 患者的预后。影像学的表现是“弥漫或局灶”“间质渗出或实变”,与病因、宿主反应、是

否治疗有关,在病程中如能动态评估影像学改变,则有助于判断病情进展的原因,管理重症相关加重因素。将ARDS的临床特征与病因学、生物标志物整合,也许能更为精准地评估ARDS个体,有助于临床决策。

5.3 关于治疗和预后

除治疗原发病外,ARDS的目前主要治疗手段仍是呼吸支持,而很多ARDS患者均死于肺外器官功能衰竭,因此,挽救ARDS的有效性取决于重症的整体治疗理念与管理水平。重症患者致病和治病的核心均在于氧输送,ARDS导致氧输送的重要器官出现障碍,如何更好地保护受损的肺,优化管理心脏和循环,同时降低外周器官的氧需求和氧消耗是ARDS治疗中面临的最主要问题。肺作为人体体积最大的器官,承载了进入体内的全部气流和运转周身的全部血流,通过面积庞大的气血屏障和精确的局部气血调节机制来完成呼吸功能。使肺泡膜损伤并丧失功能的原因除原发病外,切记不可忽视重症患者常见的继发因素。ARDS的继发性危险因素包括:不恰当机械通气导致肺泡上皮细胞出现应力性损伤或升高肺循环阻力;过强自主呼吸驱动导致肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤^[23];Sepsis相关多糖包被(糖萼层)降解和内皮细胞通透性增强;液体过负荷或高心输出量导致的肺间质渗出增加等^[24]。因此,从肺泡膜上皮细胞损伤和气流管理的角度来看,保护性机械通气和自主呼吸管理是减少呼吸机相关肺损伤和自发性肺损伤的必要手段,而根据评估手法复张及体位复张潜能选择性开放肺泡的策略才是安全而有效的^[25];从肺泡膜内皮细胞损伤以及血流管理的角度来看,恰当的肺循环管理以及肺微循环管理(即肺循环血流动力学管理)是亟待提高认识的领域和方向,比如避免Sepsis导致的血管内皮细胞通透性增强,避免不当机械通气和循环管理导致的肺循环阻力增高^[26],恰当抗凝减少肺循环血栓形成风险,避免高代谢、高应激条件等^[27]。对ARDS原发损伤和继发损伤的综合管理能使重症医学科医生在治疗过程中兼顾肺内/外源性危险因素,从肺泡基本结构单元出发,将“保护而不伤害”的理念置于器官支持之上,并以恰当的方式监测各种治疗手段的过程与效果,最终实现“从病理生理出发”的ARDS重症治疗。

参 考 文 献

[1] Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory dis-

tress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12: 1021-1029.

- [2] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant out-comes, and clinical trial coordination [J]. *J Crit Care*, 1994, 9: 72-81.
- [3] Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35: 639-653.
- [4] Kallet RH, Ho K, Lipnick MS, et al. Pulmonary mechanics and gas exchange characteristics in uncommon etiologies of acute respiratory distress syndrome [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10: 5030-5038.
- [5] Yehya N, Keim G, Thomas NJ. Subtypes of pediatric acute respiratory distress syndrome have different predictors of mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44: 1230-1239.
- [6] Gattinoni L, Quintel M. Fifty Years of Research in ARDS Why Is Acute Respiratory Distress Syndrome So Important for Critical Care? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194: 1051-1052.
- [7] Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2005, 98: 1777-1783.
- [8] Negri EM, Hoelz C, Barbas CS, et al. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers [J]. *Pathol Res Pract*, 2002, 198: 355-361.
- [9] Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 3-11.
- [10] Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001, 22: 259-268.
- [11] Tugrul S, Akinci O, Ozcan PE, et al. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 738-744.
- [12] Lim CM, Kim EK, Lee JS, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 477-485.

- [13] Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations [J]. *Radiology*, 1999, 213: 545-552.
- [14] Anan K, Kawamura K, Suga M, et al. Clinical differences between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study of prospectively collected data in Japan [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10: 5796-5803.
- [15] Yehya N, Thomas NJ, Meyer NJ, et al. Circulating markers of endothelial and alveolar epithelial dysfunction are associated with mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42: 1137-1145.
- [16] Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187: 736-742.
- [17] Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, et al. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury [J]. *Thorax*, 2008, 63: 1083-1089.
- [18] Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory in North India [J]. *Chest*, 2006, 130: 724-729.
- [19] Armstrong SM, Mubareka S, Lee WL. The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza [J]. *Antiviral Res*, 2013, 99: 113-118.
- [20] Perl M, Lomas-Neira J, Venet F, et al. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2011, 5: 115-126.
- [21] Sharp C, Millar AB, Medford AR. Advances in understanding of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Respiration*, 2015, 89: 420-434.
- [22] Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Regional physiology of ARDS [J]. *Crit Care*, 2017, 21: 312.
- [23] Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, et al. Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25: 192-198.
- [24] Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *JCI Insight*, 2019, 4: e124061.
- [25] Wang XT, Ding X, Zhang HM, et al. Lung ultrasound can be used to predict the potential of prone positioning and assess prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 385.
- [26] Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 1836-1838.
- [27] Peterson SJ, McKeever L, Lateef OB, et al. Combination of High-Calorie Delivery and Organ Failure Increases Mortality Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47: 69-75.

(收稿日期: 2020-06-05)