基于多种方法评估ARDS病情严重程度及预后的现状与展望

杨鹏程 张广 陈峰 余明 王春晨 吕蒙 吴太虎△

军事医学科学院 卫生装备研究所，天津，300161

课题基金：胸外按压优化决策与抗按压干扰除颤节律辨识算法研究

Δ通讯作者:E-mail:wutaihu@vip.sina.com

作者联系方式：18099539537

作者邮箱：yang\_pc@yeah.net

通信地址：天津市河东区万东路106号

**摘要：**急性呼吸窘迫综合征(ARDS)具有危险因素众多、起病急、发病机理不明确、病死率高的特点。目前，ARDS的诊断和严重程度分级的标准是PaO2/FiO2值，同时也使用OI、S/F、OSI值作为ARDS的辅助诊断和分级指标。本文回顾了近年来国内外有关这些标准的相关研究，总结这四种指标对于ARDS患者的诊断和严重程度分级的效果以及各自的优点和不足，并对ARDS严重程度分级方法进行了展望。

**关键字：**急性呼吸窘迫综合征；氧合指数；脉搏血氧饱和度；疾病诊断

**Evaluation of multiple oxygenation index in acute respiratory distress syndrome**

|  |  |
| --- | --- |
| **[abstract** | **]:** |

Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury are grave syndrome associated with high mortality and morbidity. Currently, the criteria for the classification and severity of ARDS are the PaO2 / FiO2 values, and OI, S/F and OSI values are also used as ancillary diagnostic and grading criteria for ARDS. In this review, we summarize the effects of four indicators on the diagnosis and severity of ARDS patients, as well as their respective strengths and weaknesses, and provide a perspective on the severity of ARDS.

**[Keyword]:** Acute respiratory distress syndrome, Oxygenation Index,SpO2, Disease diagnosis

急性呼吸窘迫综合征（Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS）是一种严重威胁人类生命健康、主要表现为各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭[1]。近年来随着对ARDS疾病研究的不断深入，其疾病的诊断和治疗水平显著提高，患者死亡率有下降的趋势[2]。但是最新的流行病学研究显示，ARDS患者的院内病死率仍然高达40%[3,4]。目前主要使用动脉血氧分压/吸入氧浓度分数(PaO2/FiO2，P/F)作为ARDS患者疾病严重程度分级指标[5]，但这一指标也存在很多争议。本文主要就评估ARDS的严重程度分级和预后方面的最新观点进行综述。

**1 ARDS定义的发展过程**

关于ARDS疾病最早的描述可以追溯到1821年，Laennec将其定义为“特发性肺水肿”[6]，由于对发病原因不够了解，这些不明原因的肺水肿被定义为湿肺(wet lung)或者休克肺(shock lung) 。直到1967年，Ashbaugh和他的同事第一次将ARDS描述为“急性发作性呼吸急促，低氧血症和各种刺激后顺应性丧失”的综合征[7]。该团队发表了关于12名成人患者中出现的特定临床表现，其特征为严重呼吸困难和呼吸急促，对氧气疗法无反应，表现为顽固性低血氧症，肺顺应性丧失，胸部X线表现为弥漫性肺泡浸润，患者表现出高死亡率，这也被视为是ARDS认识的开端。1988年，Murray等人提出了Murray肺损伤评分，用于评估顽固性低血氧症患者的肺损伤程度[8]。基于以上的研究，1994年欧美危重病及呼吸疾病专家召开ARDS联席会议，以统一对ARDS疾病的概念和认识，提出了ALI/ARDS的现代概念和诊断标准[9]。2005年，多伦多大学的专家组提出了Delphi标准以完善AECC标准在起病时间、PEEP的影响等多方面的缺陷[10]。然而随着临床研究的不断发展和深入，以及治疗诊断经验的不断累积，ALI/ARDS定义的准确性备受质疑。因此2011年在德国柏林会议上综合ARDS的起病时间、影像学检查、肺水肿来源等提出了柏林定义，取消了AECC标准中的ALI定义，统一为ARDS，并结合氧合指数将疾病严重程度分为轻度、中度、重度，为ARDS的临床诊断和治疗提供了可靠的依据[11]。随后2015年研究人员召开了儿童急性肺损伤共识会议（PALICC）首次明确了关于儿童的ARDS诊断和治疗的权威标准[12]，同时标准中较柏林定义引入了多个ARDS严重程度分级指标，对于使用无创或有创机械通气患者可以利用不同的标准进行疾病的分级。尽管柏林定义和PALICC定义相比之前的定义对于疾病的诊断和治疗有了明显改善，但是对于疾病严重程度分级和预后还是存在很多争议[13–15]。

**2 ARDS严重程度分级存在的问题**

目前对于ARDS患者严重程度分级主要依据2012年柏林定义，定义中使用PaO2/FiO2值将ARDS严重程度分为： 轻度、中度、重度，根据P/F值判断患者的ARDS严重程度[11]，以提供相应的治疗方案，如高频振荡通气(HFO)、体外膜氧合(ECMO)及不同水平的呼吸末正压(PEEP)[5,11]。



图1 根据ARDS严重程度可供选择的治疗方法

但是就目前使用血气分析测量PaO2从而计算P/F值来评估ARDS严重程度，还存在一些缺陷。一方面是P/F值的计算需要进行血气分析，目前血气分析采用的动脉留置导管日常护理工作较为困难，且对于一些特殊患者如新生儿、贫血患者、老年患者等，动脉采血并不容易操作[16]；其次动脉血气分析不是实时监测结果不能及时反应患者的病情发展，由于缺乏氧合指数结果，不能及时准确的诊断ARDS，从而医生无法采取合适的治疗策略，延误患者的治疗；同时一些研究显示，P/F值这一分类标准对于预测ARDS患者的机械通气时间和病死率还不是很准确，区分度不明显[13,17,18]。

**3 基于有创参数PaO2的严重程度分级标准**

**3.1 氧合指数PaO2/FiO2**

1988年Murry肺损伤评分中利用多项指标综合评估肺损伤程度，其中一项就利用了P/F值。1994年，欧美危重病及呼吸专家召开ARDS联席会议，明确ARDS定义的同时提出了相应的诊断标准，标准中首次使用P/F值作为ARDS的诊断依据，将200<P/F≤300定义为急性肺损伤（ALI）、100<P/F≤200定义为ARDS。随着研究的不断深入，AECC标准暴露出诸多问题。在此基础上，柏林定义在2012年修订了现有标准，将P/F≤300定义为ARDS，同时利用P/F值评估ARDS疾病的严重程度分级：轻度(200<P/F≤300)、中度(100<P/F≤200)、重度(P/F≤100)。虽然利用P/F值对ARDS的严重程度进行分级改善了患者的救治疗效，但是这一分级指标也存在一些不足，一方面ARDS患者在治疗过程中使用机械通气的一些通气策略如高PEEP水平都会影响患者的氧合水平，从而影响ARDS的诊断[14]；另一方面P/F值对于ARDS患者的死亡率预测能力还存在很大的争议[19]，有研究认为24小时内的P/F值与ARDS患者的死亡率没有相关性，不能评估患者的预后效果[20]。

**3.2 氧合指数 Oxygenation Index**

目前的柏林定义只使用单一的P/F值来定义ARDS的严重程度，但是PEEP、FiO2的水平也可能影响P/F值[21]。因此，用一些其他能反映肺损伤的指标来补充，在临床上是很有意义的。氧合指数(Oxygenation Index, OI)是儿童危重病医学中用于定量肺损伤和低氧血症程度的指标，OI易与PaO2/FiO2值混淆，OI指标结合了原有P/F值的参数，同时反映了呼吸参数平均气道压(Mean Air Pressure, Mean Paw)，其计算方式为： 。1988年研究人员首次提出OI将其作为体外膜肺氧合（ECMO）指标[22]，并作为新生儿呼吸衰竭ECMO的随机试验的入选标准。随后OI作为评估新生儿呼吸衰竭疾病的严重程度指标开始被使用。

1998年，研究人员在研究多因素预测成年ARDS患者预后时发现，患者发病时的高OI值与患者的死亡率有很高的相关性[23]，死亡组患者的平均OI值要远高于幸存组患者，这也为后来的相关研究提供了思路。2004年开始，有研究显示，OI值在ARDS患者疾病严重程度分级上可能要优于P/F值[24,25]，2009年Thomas发现了成人ARDS患者OI与P/F之间的关系：OI=5.3和8.1分别对应ALI(P/F≤300)和ARDS(P/F≤200)[26]，之后 PALICC首次将OI值纳入到儿童ARDS的诊断中[12]，用于评估有创机械通气患者的ARDS严重程度： 4≤OI<8为轻度ARDS、8≤OI<16为中度ARDS、OI≥16为重度ARDS，对于无创通气患者标准建议仍然使用P/F作为分级指标。

同时研究发现OI与患者机械通气效果和预后有一定的相关性[27,28]。随后关于成人和儿童的相关研究显示[13]，ARDS患者接受机械通气早期（一般为前24小时）的OI值和P/F值都不能很好的预测患者的死亡率和脱机时间[29]，但是随着机械通气时间的延长，患者的最大OI值能够很好的预测患者的预后情况，但是P/F值在这方面研究还比较欠缺，其对于患者预后相关性还不明确。就目前的研究现状来看，已经可以明确OI对于ARDS患者的预后和机械通气效果有很好的预测效果[13,14,30,31]，但是在成人ARDS严重程度分级上对于重度ARDS严重分级的相关研究还没有开始。

**4 基于无创参数SpO2的严重程度分级标准**

目前而言， P/F值和OI值都依赖于血气分析的PaO2结果，但是由于动脉采血不容易操作，且不能实时监测ARDS患者的病情发展情况，无法及时调整治疗方式，从而延误治疗。近年来，随着ARDS疾病的研究工作不断开展，使用脉搏血氧饱和度(SpO2)来诊断ARDS疾病、评估疾病的严重程度的相关研究逐渐成熟。

早期有研究表明，PaO2 的变化能够直接影响SaO2(即动脉血氧饱和度)，它们之间的关系就是氧解离曲线的特殊S形态。另一方面，SpO2与SaO2有显著的相关性，相关系数约为0.90～0.98，从而PaO2与SpO2间接符合氧解离曲线，为SpO2替代PaO2提供了理论基础[32]。目前主要研究方向是利用SpO2替代PaO2，利用SpO2/FiO2和脉搏氧合指数(oxygenation saturation index, OSI）来研究ARDS患者的疾病分级和预后。

**4.1 关于SpO2/FiO2的相关研究**

Rice等人在2007年提出了基于线性回归模型来研究成人ARDS患者P/F与S/F之间的关系[16]，确定了二者之间的线性关系：，根据AECC诊断标准，确定了P/F值在200（ARDS）和300（ALI）时对应的S/F值分别为235（灵敏度为85%、特异性为85%）和315（灵敏度为91%、特异性为56%）。随后，Khemani等人在2009年研究了儿童ARDS患者两个参数的关系[33]：，P/F值在200（ARDS）和300（ALI）时对应的S/F值分别为201（灵敏度为84%、特异性为78%）和263（灵敏度为93%、特异性为43%）。

表1 儿童和成人S/F阈值的对比

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | P/F≤200 | | | P/F≤300 | | |
| S/F阈值 | 灵敏度 | 特异性 | S/F阈值 | 灵敏度 | 特异性 |
| 儿童 | 201 | 84% | 78% | 263 | 93% | 43% |
| 成人 | 235 | 85% | 85% | 315 | 91% | 56% |

随后，研究人员一方面针对以上研究结果进行验证实验，评估S/F值对于ARDS疾病的诊断和严重程度分级的效果[19,34–36]；另一方面，使用多种方法如对数线性回归[37,37,38]、非线性拟合算法[39]来提高其效果。目前S/F值在患者SpO2小于97%时可以代替PaO2作为辨识ARDS的辅助诊断标准，这种无创参数可以实现连续的床旁监护，且S/F值对于ARDS患者的机械通气效果有较好的相关性[37]，对于患者死亡率预测也要优于P/F值[40–43]。

目前临床中使用的部分呼吸机如HAMILTON-S1可以直接计算S/F值给呼吸机治疗师提供辅助决策支持[44]。2015年儿童ARDS的诊断指南中也采用了以上的研究成果，对于PaO2值无法获取或采用无创通气的患儿可以使用S/F≤264来定义ARDS[45]。但是目前对于柏林定义中重度ARDS还没有确定其分级的阈值。同时在现阶段的研究中，都是使用患者小于97%的血氧饱和度，这也在一定程度上限制了S/F值的使用范围。

**4.2 关于OSI的相关研究**

OSI这一标准目前研究和使用的都鲜有报道，主要应用于儿童ARDS疾病的诊断中[26,46]。2009年，Thomas等人开展儿童临床试验使用SpO2代替原OI中的PaO2参数，研究OI与OSI()之间的关系[26]，根据AECC标准，明确了OI=6.5和7.8分别对应ALI(P/F≤300)和ARDS(P/F≤200)；之后 PALICC也将OSI值用于儿童ARDS的诊断中，用于评估有创机械通气患者的ARDS严重程度： 5≤OSI<7.5为轻度ARDS、7.5≤OI<12.3为中度ARDS、OI≥12.3为重度ARDS[12]。

OSI与OI在很多方面都有相似的特性，当患者使用有创机械通气时，如果血气分析结果缺失，可以考虑使用OSI来评估患者的ARDS严重程度[18]，有研究显示OSI是ARDS患者死亡率的独立影响因素[18]，其显著水平要高于P/F、S/F[13,17,46]。但是如何使用OSI来评估成人患者ARDS严重程度，现在还没有得到具体的结论，有待后续进一步的实验研究。

**5 展望**

就目前研究来看，P/F值仍然是最为准确的诊断和分级指标，但是在评估机械通气效果和患者预后上存在争议，由于受到血气分析的限制不能连续不间断地监测ARDS患者的病情发展，实际应用中存在一定的限制。因此需要研究其他的诊断和分级标准，OI值目前是一个较好的指标，已广泛应用于儿童ARDS的诊断和治疗中，其考虑了机械通气的影响，且对预后有较好的指导意义，但是目前对于成人的具体分级阈值研究还不明确。S/F和OSI作为P/F、OI在血气分析结果不可用的情况下的替代指标，可以连续监测ARDS患者的病情发展，且与患者预后有较好的相关性，目前这两个指标对于柏林定义重度ARDS患者的分级阈值研究还不明确，且只有在SpO2小于97%才可以替代PaO2，致使其应用范围受到限制。无论是OI值还是无创参数下的S/F、OSI都或多或少的存在一些基础理论和临床应用的局限性，寻找一种使用无创参数、对所有范围的SpO2适用的新的分级指标可能是未来研究的重要方向。

**参考文献：**

[1] 葛均波, 徐永健. 内科学.第8版[M]. 人民卫生出版社, 2013.

[2] REZOAGLI E等. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome[J]. Annals of Translational Medicine, 2017, 5(14): 282.

[3] BELLANI G等. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788–800.

[4] RIVIELLO E D等. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 193(1): 52–59.

[5] ARDS DEFINITION TASK FORCE等. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526–2533.

[6] LAENNEC R T H. A treatise on the diseases of the chest : in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustick instruments[J]. Equine Veterinary Education, 2003, 15(15): 305–313.

[7] ASHBAUGH D G等. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967[J]. Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine, 2005, 7(1): 60–61.

[8] MURRAY J F等. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome[J]. The American Review of Respiratory Disease, 1988, 138(3): 720–723.

[9] BERNARD G R等. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1994, 149(3 Pt 1): 818–824.

[10] FERGUSON N D等. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique[J]. Journal of Critical Care, 2005, 20(2): 147–154.

[11] FERGUSON N D等. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Medicine, 2012, 38(10): 1573–1582.

[12] PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2015, 16(5): 428–439.

[13] HAMMOND B G等. Identifying an Oxygenation Index Threshold for Increased Mortality in Acute Respiratory Failure[J]. Respiratory Care, 2017, 62(10): 1249–1254.

[14] DECHERT R E等. Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure[J]. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2014, 76(2): 469–473.

[15] ROWAN C M等. Oxygenation index predicts mortality in pediatric stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation[J]. Pediatric Transplantation, 2012, 16(6): 645–650.

[16] RICE T W等. Comparison of the SpO2/FIO2 ratio and the PaO2/FIO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS[J]. Chest, 2007, 132(2): 410–417.

[17] 贾子毅等. 机械通气氧合指数对ARDS患者预后评估的价值:附228例回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(1): 45–50.

[18] DESPREZ K等. Oxygenation Saturation Index Predicts Clinical Outcomes in ARDS[J]. Chest, 2017.

[19] MARRARO G A等. Searching for Biomarkers With Predictive Value in Pediatric Acute Lung Injury: Can SpO2/FIO2 Be Used Instead of PaO2/FIO2 as an Index to Predict Outcome?[J]. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2017, 18(3): 294–296.

[20] SEELEY E等. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation[J]. Thorax, 2008, 63(11): 994–998.

[21] PISANI L等. Risk stratification using SpO2/FiO2 and PEEP at initial ARDS diagnosis and after 24 h in patients with moderate or severe ARDS[J]. Annals of Intensive Care, 2017, 7(1): 108.

[22] HEISS K F, BARTLETT R H. Extracorporeal membrane oxygenation: an experimental protocol becomes a clinical service[J]. Adv Pediatr, 1989, 36: 117–135.

[23] MONCHI M等. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998, 158(4): 1076–1081.

[24] EL-KHATIB M F, JAMALEDDINE G W. A new oxygenation index for reflecting intrapulmonary shunting in patients undergoing open-heart surgery[J]. Chest, 2004, 125(2): 592–596.

[25] NUCKTON T J等. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome[J]. The New England Journal of Medicine, 2002, 346(17): 1281–1286.

[26] THOMAS N J等. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index[J]. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2010, 11(1): 12–17.

[27] HAPEREN M V等. The Oxygenation Index compared with the P/F ratio in ALI/ARDS[J]. Critical Care, 2012, 16(1): 1–189.

[28] JACKSON R J等. Worst Oxygenation Index during the first 24 hours of ventilation predicts mortality[J]. Critical Care, 2012, 16(Suppl 1): P90.

[29] TRACHSEL D等. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure.[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2005, 172(2): 206.

[30] 朱金源等. 血管外肺水指数和肺血管通透性指数与急性呼吸窘迫综合征严重程度的相关性[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(19): 1463–1467.

[31] 刘丹琴等. 血管外肺水指数及肺血管通透性指数对ARDS患者预后的评估价值[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(44): 3602–3606.

[32] PERKINS G D等. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation?[J]. Critical Care (London, England), 2003, 7(4): R67.

[33] KHEMANI R G等. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO2/fraction of inspired oxygen ratio in children[J]. Chest, 2009, 135(3): 662–668.

[34] KHEMANI R G等. Pulse oximetry vs. PaO2 metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk[J]. Intensive Care Medicine, 2015, 41(1): 94–102.

[35] WONG J J-M等. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality[J]. Frontiers in Pediatrics, 2014, 2: 78.

[36] 滕丽华等. 以SpO\_2替代PaO\_2评估急性呼吸窘迫综合征机械通气患者脱机指征的可行性分析[J]. 临床误诊误治, 2017(07): 62–65.

[37] RAY S等. PaO2/FIO2 Ratio Derived From the SpO2/FIO2 Ratio to Improve Mortality Prediction Using the Pediatric Index of Mortality-3 Score in Transported Intensive Care Admissions[J]. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2017, 18(3): e131–e136.

[38] PANDHARIPANDE P P等. Derivation and validation of Spo2/Fio2 ratio to impute for Pao2/Fio2 ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score[J]. Critical Care Medicine, 2009, 37(4): 1317–1321.

[39] BROWN S M等. Nonlinear Imputation of Pao2/Fio2 From Spo2/Fio2 Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Chest, 2016, 150(2): 307–313.

[40] HORHAT F G等. Early Evaluation and Monitoring of Critical Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Using Specific Genetic Polymorphisms[J]. Biochemical Genetics, 2017, 55(3): 204–211.

[41] YEHYA N等. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Critical Care Medicine, 2015, 43(5): 937–946.

[42] 乔莉等. 氧合指数对有创机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征患者预后的评估[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(3): 257–260.

[43] FESTIC E等. SpO2/FiO2 ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk[J]. Journal of Intensive Care Medicine, 2015, 30(4): 209–216.

[44] LANG H. Intelligent Ventilation – ASV (Hamilton Respiratoren)[M]. Springer Berlin Heidelberg, 2016.

[45] KHEMANI R G等. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2015, 16(5 Suppl 1): S23-40.

[46] KHEMANI R G等. Comparison of SpO2 to PaO2 based markers of lung disease severity for children with acute lung injury[J]. Critical Care Medicine, 2012, 40(4): 1309–1316.