**基于无创参数辨识急性呼吸衰竭的**

**相关算法研究进展**

杨鹏程 张广 陈锋 余明 王春晨 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

**摘要：**急性呼吸衰竭窘迫综合征(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的诊断依赖于动脉血气分析，从而限制了ARDS的快速诊断。迫切的需要一种快速便捷的无创方法来辨识ARDS。本文回顾了近年国外提出的使用无创参数辨识ARDS的方法,包括回归方法、非线性拟合方法、多参数方法，同时总结了各中方法在临床试验中的效果以及各自的优点和不足，并对无创参数辨识ARDS的方法进行了展望。

**关键词：**急性呼吸窘迫综合征；氧合指数；血氧饱和度；无创技术

**Research Progress on identification of acute respiratory distress syndrome based on noninvasive parameters**

YANG Pengcheng, ZHANG guang, CHEN Feng, YU Ming, WANG Chunchen, WU Taihu

Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Science, Tianjin 300161,China

**Abstract:** Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury are grave syndrome associated with high mortality and morbidity. The diagnostic criteria for ALI/ARDS utilize the PaO2/FiO2 ratio measured by arterial blood gas analysis to assess the degree of hypoxemia. However, arterial blood sampling does not apply to some special populations, limiting the rapid diagnosis of ARDS. Therefore, we need a noninvasive method to identify ARDS, when faced with some special groups or in the first aid. This paper has reviewed the methods of identify ARDS based on noninvasive parameters in recent years, including regression method, nonlinear fitting method, multi-parameter method. At last, the problems of various methods are summarized.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome; oxygenation index; oxygen saturation; non-invasive technology

**0 前言**

急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）是指由各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭[1]。目前ARDS的发病机制尚未完全阐明，并且引起ARDS的原因或危险因素众多，可以分为直接因素和间接因素，这些危险因素往往相互重叠，从而导致ARDS患者的死亡率居高不下[2]。根据相关流行病学调查研究显示，在美国成年患者中，ARDS患者每年的发病率大约在45万例左右，ARDS的院内死亡人数大约为74,500例[3]；对于使用呼吸机的儿童患者来说，急性肺损伤的发病率为8%，其中80%的患者发展为ARDS，这一部分患儿的死亡率甚至可达到50%[4–6]。来自中国的一项研究也表明，在PICU中ARDS的具有很高的死亡率[7]。

1994年美欧共识会议[8]（the American-European Consensus Conference AECC）首次确立了较为明确的ARDS诊断标准并被临床研究人员和临床医生广泛采用，起病时间、严重程度等方面还存在很多争议，所以逐步被2012年发表在JAMA上的柏林定义所取代，柏林定义取消了ALI命名，将名称统一为ARDS，柏林定义[9]最重要的特征是基于氧合情况（PaO2/FiO2），将ARDS分为轻度、中度、重度。医务人员需要根据氧合指数判断患者的ARDS严重程度，并提供相应治疗方案[7,10,11]（图1）。



图1 根据ARDS严重程度可供选择的治疗方法

由此可见，无论是AECC定义还是柏林定义，对于ARDS的诊断PaO2/FiO2都是一个非常重要的指标。然而，PaO2/FiO2需要通过动脉血气分析获得，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，且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[1,12,12–14]。目前，亟需一种使用无创生理参数、实时监测ARDS病情发展的技术，及时准确的为医务人员提供辅助决策支持，从而改善ARDS患者的诊断治疗条件，减少其病死率。

近年来，随着研究的进一步深入，使用无创参数SpO2/FiO2来辨识ARDS越来越受到各大研究机构的关注， ARDS的无创辨识技术避免了血气分析对病人的伤害同时节约了医疗成本，为ARDS的诊断提供了一种简单易行的替代方案[13,13,15–17]。目前，国内外学者已经开展了大量工作，本文将对近年来国内外常用的几种预测算法及辨识结果进行总结，比较各算法在辨识ARDS上的优势，以及存在的不足，归纳总结目前研究存在的问题，并展望其发展方向。

**1基于无创参数辨识呼吸衰竭算法现状**

**1.1回归方法**

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之间间接符合氧解离曲线，为SpO2/FiO2辨识ARDS提供了理论基础[14,15]。

**1.1.1线性回归法**

在此基础上，Rice[18]等人在2007年提出了基于线性回归模型来研究PaO2/FiO2与SpO2/FiO2之间的关系。作者利用NHLBI ARDS Network临床数据库进行研究，使用672名低潮气量通气策略患者的2673个数据点作为训练集，选取了402名高vs低两种水平呼吸末正压（positive end expiratory pressure, PEEP）的患者的2031个数据点作为验证集，通过广义估计方程（Generalized estimating equations）研究S/F与P/F之间的关系：；并确定了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%），并使用验证集验证模型效果；同时使用线性混合效应模型（Linear mixed-effect modeling）来评估PEEP对P/F、S/F关系的影响。研究表明，PEEP虽然对S/F有较大影响，当PEEP升高时，S/F会整体有明显的抬升，但是PEEP对S/F与P/F之间的关系只能产生细微的改变。

由于Rice等只使用了成人数据来进行研究，作为补充Bilan[17]等收集了2012至2013年PICU中70名ARDS/ALI儿童患者的相关数据[[7](#_ENREF_7)]，利用Rice等人提出的方法，构建儿童患者P/F与S/F之间的线性模型，并确定了P/F值在200（ARDS）和300（ALI）时对应的S/F值分别为181（灵敏度为71%、特异性为82%）和235（灵敏度为57%、特异性为100%），

根据相关研究显示，S/F可以在一定程度上来作为诊断ALI/ARDS的标准，特别是限定SpO2≤97%且PF≤200时，无论是在成人还是在儿童患者上，都具有较好的效果[15–17,19]。然而以上两实验也存在一些不足。一方面由于当SpO2过高时，与PaO2的线性关系不明显，以上两个实验都对SpO2做了限制（SpO2≤97%），这也就在一定程度上限制了模型的适用范围。另一方面，从实验结果可以发现，成人与儿童在P/F=200和300处对应的S/F值差异明显，也就是说无法使用同一个模型来评估所有患者，这样也会给医务人员的判断造成一些影响，是的S/F作为ARDS诊断的依据带来不良结果。

**1.1.2对数线性回归方法**

SpO2与PaO2是一个S型曲线的关系，当SpO2过高时，与PaO2的线性关系会变差，使得S/F与P/F之间的线性关系也会受到影响。 范德堡大学医学中心教授Pandharipande等在2009年开展了关于S/F预测P/F的研究[17,18]，他们在研究之前对数据进行了预处理，即对S/F和P/F进行对数变换，对数变换的优点在于可以改善S/F与P/F的线性相关性，得到更优的线性回归模型。首先将成年患者的4728对数据集中的P/F值和S/F值进行对数转化，之后再使用线性回归模型来评估Log(P/F)与Log(S/F)之间的关系，得到如下线性回归模型：，以及P/F为200(ARDS)和300(ALI)时对应的S/F为214和357，但是后续没有对辨识效果进行定量分析。

作为对这一方法的补充，Samiran Ray[21]等对儿童患者这一群体开展了一项回顾性研究。使用Pediatric Intensive Care Audit Network数据库，收集了2011年至2014年1541例PICU患儿的相关诊疗数据，针对P/F值和S/F值使用类似方法来评估两者之间的关系：。当SpO2≤97%时，P/F≤200时的灵敏度为61%、特异性为73%；对于包括所有的范围的SpO2时，P/F≤200时的灵敏度为33% 特异性为92%。

由图3我们可以看出，通过以上实验结果可以发现，使用对数变换后其线性相关性看似有一定的改善，但是使用对数线性回归方法辨识的效果并没有比线性回归模型有多少的提升，限制SpO2效果与线性模型没有明显提高，不限制SpO2，灵敏度太低，辨识效果差，且在P/F=300是没有做分析。



图3 对数转换前（左）后（右）P/F与S/F之间的关系对比

Fig.3 The relationship between P/F and S/F before(left) and after (right) log transformation.

**1.2非线性拟合方法**

无论是线性回归还是对数线性回归方法，其原理都是寻找S/F与P/F之间的一个线性关系，且都会限制SpO2的范围，从而排除那些不在线性范围内的数据，以提高模型的整体效果。但是从整体来看，SpO2与PaO2并不是严格的线性关系，有研究人员尝试使用非线性方法来解决此问题。使用非线性拟合方法来预测PF值并不是近几年提出的新方法，其理论的发展可以追溯到上世纪80年代初期。Hill在1973年提出了SpO2与PaO2之间关系的方程：，但是此方程在SpO2<30%的情况下并不能准确的预测PaO2；另一方面，从方程并不能直接计算PaO2的值。于是在1979年，Ellis对次方程进行了一些修正和转换，使得方程方便使用。2016年Brown[13]等使用ARDS Network数据库，筛选了1184例患者数据，利用这种非线性拟合方法预测PF值，并和Rice的线性回归方法、Pandharipande的对数线性回归方法进行对比。实验结果如下图所示：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表 1 不同条件下各模型的相关系数()  Tab.1 The correlation coefficient () of each model under different conditions | | | | | |
| 不排除SpO2>97% | | | 排除SpO2>97% | | |
| 非线性拟合 | 线性回归 | 对数线性回归 | 非线性拟合 | 线性回归 | 对数线性回归 |
|  |  |  |  |  |  |

通过实验结果可以看出， 当使用全部SpO2数据进行分析时，非线性模型的RMSE要优于线性模型，但是与对数线性相比没有明显区别；当限制SpO2数据进行分析时，非线性模型的RMSE比线性模型和对数线性模型的要低。使用非线性方法预测P/F值时也存在一些缺陷，在不同P/F值情况下，表现除了不一致性，在P/F<150时有良好的预测效果，但是在P/F>300时，非线性预测值大于真实值。当PF<150时：线性PF估值<PF真实值，对数线性PF估值>PF真实值；当PF>300时：非线性PF估值>PF真实值。

总体来看，非线性拟合方法在某些方面的确由于前两种方法，尤其是在低P/F值得情况下，但是此实验也存在一些不足，没有对非线性模型进行后续的实验验证，此模型还需要临床的进一步验证和完善。

**1.3多参数法**

以上众多研究都是围绕P/F与S/F之间的关系来进行的研究，忽视了一些非常重要的参数，例如呼吸机相关参数[22–24]。有研究表明平均气道压（Mean air pressure, Paw）对于氧饱和度有明显相关性[24,25]，并且研究认为氧合指数(OI)对于ALI/ARDS的诊断是一个非常重要的指标[26,27]，但是AECC标准中并没有体现Paw这一指标。Thomas[26]等人首次将呼吸参数Paw引入课题研究，研究儿童S/F、氧合指数OI与氧饱和指数OSI在诊断ALI/ARDS上的效果。实验收集了PaO2、FiO2、SpO2、Paw这4个参数来研究P/F与S/F之间的关系。作者使用线性回归方法，分别研究S/F、OI、OSI与P/F之间的关系。三个模型在数据选择上略有差异，S/F-P/F（训练集：1159、验证集：112、SpO2≤97%）；OI-P/F（训练集：1376、验证集：128,SpO2不做限制）；OSI-P/F（训练集：1142、验证集：112、SpO2≤97%）。使用线性混合效应模型研究三者对于P/F的相关程度。其结果显示：S\F、OI、OSI相对于P/F在训练集上其相关系数依次为77%、83%、44%，在测试集上相关系数为70%、74%、35%。使用广义估计方程构建模型计算在PF≤200(ALI)和300(ARDS)处对应的三个参数的阈值及其灵敏度和特异性，结果如表2。

表2 三种模型的分类效果

Tab.2 The sensitivity and specificity of the three models

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | PF 300 | | | PF 200 | | |
|  |  | 灵敏度 | 特异性 |  | 灵敏度 | 特异性 |
| S/F | 253 | 93% | 43% | 212 | 76 | 83 |
| OI | 5.3 | 92% | 86% | 8.1 | 79% | 92% |
| OSI | 6.5 | 70% | 86% | 7.8 | 64% | 82% |

本研究结果表明，血氧饱和度作为一种无创参数，可以代替PaO2来评估氧合情况，并将其作为诊断儿童ALI/ARDS的依据；此外，由于呼吸机的使用可能在一定程度上影响患者的氧合情况，引入OSI能够更好的反应肺部疾病的严重程度，OI和OSI可以在某种程度上作为ALI/ARDS的辅助诊断标准，提高ALI/ARDS的辨识效果。

Khemani[27]等在使用传统的线性回归方法来辨识ALI/ARDS的同时，开展了一项新的工作，使用线性混合模型分析其他参数如呼吸机相关参数、种族、年龄、体温、pH等对OSI和OI（或S/F和P/F）关系的影响。

表3 对于S/F和OSI两个多参数模型的参数估计和p值

Tab.3 Parameter estimation and p-value for S/F and OSI two multivariate models

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1/(S/F)估测模型 | 参数估计 | p 值 |
| 1/(P/F) | 0.416 | <0.001 |
| Paw | 0.0000430 | <0.001 |
| pH | -0.00149 | 0.002 |
| PaCO2 | 0.00000693 | 0.020 |
| OSI估测模型 | 参数估计 | p 值 |
| OI | 0.519 | <0.001 |
| pH | -3.792 | 0.006 |
| PaCO2 | 0.0550 | <0.001 |

研究结果如表3所示，对于OSI的多元回归模型，OI、pH、PaCO2（p<0.05）具有较好的相关性；对于1/(S/F)多元回归模型，1/(P/F)、Paw、pH、PaCO2（p<0.05）具有较好的相关性，但是体重、体温、种族、性别（p>0.1）对于OSI或1/(S/F)的相关性不是很明显。这一实验也存在一些问题，如没有给出明确的多参数模型，也没有具体的量化指标，所涉及的几个参数中，PaCO2和pH为有创参数等。但是提出了一种使用无创多参数研究S/F与P/F之间关系的新方法，并筛选了相关性较高的参数，为以后的工作提供了一些新的思路。

**2结语与展望**

P/F是诊断ALI/ARDS非常重要的指标之一。但是在一些突发紧急情况下，进行医疗救援的过程中，没有条件进行血气分析，无法快速、连续监测病人的情况；在日常医疗工作中，进行血气分析条件不明确，会有一定程度的过度采血的风险[7,25,28]。为了克服这一限制，研究人员试图使用无创参数来估测P/F，从而使用无创参数便可诊断ALI/ARDS。近年来，国外研究机构针对这一方面进行了大量的研究工作。主要采用线性回归方法，用S/F来估测P/F，但是这一方法对于SpO2的范围有限制，且对于P/F在300处的估测值误差较大；对数线性回归方法类似于对数据进行预处理，改善了S/F与P/F的线性关系，但效果并不明显；非线性拟合方法相较于线性回归方法有提升，但是对于P/F≤300时的辨识分类效果仍不理想。多参数方法引入了患者的呼吸参数Paw，使用OI、OSI来估测P/F有较好的灵敏度和特异性，特别是在P/F=300处，相较于线性回归方法有改善，但是多参数方法使用的参数较为有限，且核心算法依然为传统回归方法。

在今后的工作中，随着研究的不断深入，在构建模型的过程[[23](#_ENREF_23)]中加入多种无创参数，并尝试使用神经网络、支持向量机和决策树等机器学习算法，进一步提高基于无创参数估测P/F的能力，在无需血气分析的情况下，基于无创参数实现对ALI/ARDS的快速诊断和实时监测。

参考文献：

[1] Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome.[J]. Annals of Translational Medicine, 2017, 5(14):282.

[2] Riviello E D, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2016, 193(1):52.

[3] Bellani G, Laffey J G, Pham T, et al. 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.

[4] Zimmerman J J, Akhtar S R, Caldwell E, et al. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury.[J]. Pediatrics, 2009, 124(1):87-95.

[5] Rubenfeld G D, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury.[J]. Chest, 2005, 353(16):1685.

[6] Khemani R G, Rubin S, Belani S, et al. Pulse oximetry vs. PaO2 metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk.[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(1):94-102.

[7] 向有喜等. 急性呼吸窘迫综合征的诊治现状与展望[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3).

[8] Artigas A, Bernard G R, Carlet J, et al. The American-European consensus conference on ARDS, Part 2[J]. Intensive Care Medicine, 1998, 24(4):378-398.

[9] Ferguson N D, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Medicine, 2012, 38(10):1573-1582.

[10] 雍伟哲. 急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南（试行）[J]. 中华医学信息导报, 2016, 0(4): 5–5.

[11] 段均. 急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行)解读[J]. 重庆医科大学学报, 2017(01): 76–78.

[12] Desprez K, Mcneil J B, Wang C, et al. Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS.[J]. Chest, 2017.

[13] Brown S M, Grissom C K, Moss M, et al. Non-linear imputation of PaO2/FIO2 from SpO2/FIO2 among patients with Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Chest, 2016, 150(2):307-313.

[14] The 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.

[15] Chen W, Janz D R, Shaver C M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes Are Similar in ARDS Diagnosed by Oxygen Saturation/Fio2 Ratio Compared With Pao2/Fio2 Ratio.[J]. Chest, 2015, 148(6):1477-1483.

[16] Festic E, Bansal V, Kor D J, et al. 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.

[17] Bilan N, Dastranji A, Behbahani A G. Comparison of the Spo2/Fio2 Ratio and the Pao2/Fio2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. 2015, 7(1):28-31.

[18] Rice T W, Wheeler A P, Bernard G R, et al. 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.

[19] Khemani R G, Thomas N J, Venkatachalam V, et al. 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.

[20] Pandharipande P P, Shintani A K, Hagerman H E, et al. 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.

[21] Ray S, Rogers L, Pagel C, et al. 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]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18:1.

[22] Yehya N, Servaes S, Thomas N J. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Critical Care Medicine, 2015, 43(5):937-46.

[23] Horhat F G, Gundogdu F, David L V, et al. Early Evaluation and Monitoring of Critical Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Using Specific Genetic Polymorphisms[J]. Biochemical Genetics, 2017, 55(3):1-8.

[24] Hammond B G, Garcia-Filion P, Kang P, et al. Identifying an Oxygenation Index Threshold for Increased Mortality in Acute Respiratory Failure[J]. Respiratory Care, 2017, 62(10):1375.

[25] 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.

[26] Thomas N J, Shaffer M L, Willson D F, et al. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index.[J]. Pediatric Critical Care Medicine, 2010, 11(1):12.

[27] Khemani R G, Thomas N J, Venkatachalam V, et al. 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.

[28] Narendra D K, Hess D R, Sessler C N, et al. Update in Management of Severe Hypoxemic Respiratory Failure.[J]. Chest, 2017, 152(4):78-81.