

本文引用: 瞿海龙, 张红强, 张冰, 等. 血管外肺水的测量: 为急性呼吸窘迫综合征患者实施精准诊治[J]. 医学研究与教育, 2021, 38(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.01.002.

· 临床医学 ·

血管外肺水的测量: 为急性呼吸窘迫综合征患者实施精准诊治

瞿海龙, 张红强, 张冰, 梁璐

(河北大学附属医院急诊医学科, 河北 保定 071000)

摘要: 目前, 对急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的诊断采用的是柏林标准, 根据影像学及氧合指数等指标对患者进行评估。然而该标准存在阅片主观性、病理改变与诊断标准不符等, 使其诊断ARDS精准性受到质疑。肺血管通透性增加和血管外肺水聚集是ARDS的特征性表现, 应用经肺热稀释技术可测量这两项指标, 为ARDS精准诊治提供依据。血管外肺水 (extravascular lung water, EVLW) 超过 10 mL/kg 是诊断肺水肿的可靠指标, 如果同时肺血管渗透指数 (pulmonary vascular permeability index, PVPI) 大于 3, 则提示为ARDS所致肺水渗出。EVLW 和 PVPI 的测量将会对ARDS的临床研究与实践提供精准指标。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 肺水肿; 肺血管渗透性; 经肺热稀释

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.01.002

中图分类号: R56

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2021)01-0012-05

Extravascular lung water measurements: accurate diagnosis and treatment for patients with acute respiratory distress syndrome

JU Hailong, ZHANG Hongqiang, ZHANG Bing, LIANG Lu

(Emergency Department, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: The current diagnostic criteria of ARDS is based on the Berlin definition, chest radiography, oxygenation index and other parameters are used to define patients. However, there are some defects in this standard, such as the subjectivity of chest radiography interpretation, the inconformity of pathological changes and clinical symptoms, so the accuracy of the standard is questioned. Increase in pulmonary vascular permeability accompanied with accumulation of excess extravascular lung water (EVLW) is the hallmark of ARDS. EVLW and pulmonary vascular permeability index (PVPI) can be quantitatively measured using the transpulmonary thermodilution technique, which can provide basis for accurate diagnosis and treatment of ARDS. EVLW more than 10 mL/kg is a reasonable criterion for pulmonary edema, meanwhile PVPI more than three suggests increased vascular permeability of ARDS. EVLW and PVPI measurement will provide accurate indicators for clinical practice and research of ARDS.

收稿日期: 2020-11-30

第一作者: 瞿海龙 (1976—), 男, 河北涿水人, 副主任医师, 硕士, 主要从事急救医学临床与科研。

E-mail: hailongju1976@sina.com

通信作者: 梁璐 (1974—), 男, 河北保定人, 副主任医师, 博士, 主要从事急救医学临床与科研。

E-mail: lianglu1974@163.com

Key words: acute respiratory distress syndrome; pulmonary edema; pulmonary permeability; transpulmonary thermodilution

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由多种病因引起的以难治性低氧为特征的临床综合征, 其早期病理学特点为肺水增加, 如重症新型冠状病毒肺炎患者会出现肺血管屏障破坏, 通透性增加, 导致严重的肺水肿^[1-2]。肺水肿是危重症患者的常见并发症, 心源性肺水肿死亡率约为 12%, 而非心源性肺水肿死亡率可达 30%^[3]。肺血管静水压增加是心源性肺水肿发病机制, 常见原因包括左心室收缩性心力衰竭、液体输注过多、肾功能衰竭致体液过度蓄积等。ARDS 是引起非心源性肺水肿常见病因, 其发病机制多为炎性介质引起肺毛细血管内皮和肺泡上皮通透性增加, 使血管内液体漏出腔外。正常人双肺大约存在 7 亿个肺泡, 表面积可达 100 m^2 ^[4]。肺泡包括上皮细胞层、肺间质和肺毛细血管, 毛细血管外的肺泡成分被称为血管外肺间隙。血管外肺水 (extravascular lung water, EVLW) 是指聚集在肺泡腔和肺间质内液体。就肺水肿而言, 无论心源性抑或非心源性, 均为 EVLW 增多所致。虽然肺水肿病因不同, 但都会导致肺换气功能障碍, 引起呼吸衰竭。目前临床上很难对肺水肿的严重程度做出定量分析, 而且对肺水肿类型难以区别, 是心源性肺水肿, 还是血管通透性增加, 或两者兼而有之? 通过分析 ARDS 患者监测 EVLW 和肺血管渗透指数 (pulmonary vascular permeability index, PVPI) 相关文献, 旨在阐述上述问题, 为 ARDS 精准诊治提供依据。

1 ARDS 患者为什么需要评估血管外肺水

肺水肿的诊断及其严重程度的评估, 多根据患者病史、体格检查、实验室资料和胸部影像学综合判断。1967 年 Ashbaugh 首次报道了 12 例 ARDS 患者, 随后欧美联席会议 (American-European Consensus Conference, AECC) 在 1994 年制定了 ARDS 诊断标准^[5-6]。目前应用的诊断标准是 2012 年柏林定义, 而后 AECC 对该标准进行了小幅度补充修订。无论柏林定义还是 AECC 修订版, ARDS 均具有以下特点: 急性起病; 胸部影像学渗出改变; 血气分析提示氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 下降; 除外心源性肺水肿。然而对于众多临床资料的解读, 包括胸部 X 线片分析, 不同医务人员之间存在自身主观性, 甚至不同专家之间意见也存在分歧。

尽管柏林定义简便且临床诊断易于实施, 但其亦存在缺陷。首先, 该标准要求对胸部 X 片进行精准解读, 能够识别肺水肿影像学改变。有研究显示, 对柏林定义联合委员会提供的 12 张胸片进行实例判读, 将结果分为 3 组: 符合 ARDS, 不符合 ARDS, 无法确定。其研究显示 ICU 医生对 ARDS 胸片判断的一致性和准确性很差, 即使培训后一致性仍无改善, 表明对 X 片解读存在个人主观性^[7]。其次, 该标准对 ARDS 严重程度是通过氧合指数分型的 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200~300 为轻度, 100~199 为中度, <100 为重度)。然而氧分压与吸入氧浓度之间并非平行关系, 某些情况下不能准确反映患者真实氧合情况^[8]。同时呼气末正压 (positive end expiratory pressure, PEEP) 对该比值的影响非常显著, 不同 PEEP 水平下测定的比值相差悬殊, 因此单纯依靠氧合指数评估病情严重程度并不完全可取^[9]。

在柏林标准中要求诊断 ARDS 时需除外心源性肺水肿导致的 EVLW 增加, 即 ARDS 的血管外肺水必须是由肺血管通透性增加所致。其实这条标准并不是一直成立的, 比如心功能异常的患者。对于一个有慢性心功能不全的患者, 在出现脓毒症和脓毒症休克时, 患者有可能发生 ARDS, EVLW 除由肺血管通透性增加引起外, 心力衰竭导致的静水压增加同样参与了 EVLW 的增加^[10]。因此不能说存在心源性肺水肿就一定不是 ARDS。还有根据柏林标准诊断的 ARDS 患者, 其肺部改变多数情况下不符合 ARDS 病理改变, 尸检结果显示仅有 45% 的患者存在弥漫性肺泡损伤。即有 55% 的患者存在呼吸衰竭,

符合 ARDS 临床诊断标准, 却无 ARDS 的病理改变^[11]。

正是由于 ARDS 诊断标准存在不完善之处, 如何使其诊断更加精准、量化, 减少人为主观性, 准确评估此类患者的肺水性质显得至关重要。应用经肺热稀释技术可对 ARDS 患者定量分析 PVPI 和 EVLW, 能够帮助区分 2 种不同类型肺水肿, 判断病情严重程度, 指导患者的准确治疗^[12-13]。不同 ARDS 亚型之间液体管理策略存在差异, 就高炎症性 ARDS 而言, 通过 EVLW 的监测, 能够精准指导患者液体管理, 防止开放性液体治疗导致液体过负荷, 加重疾病严重程度^[14]。

2 如何测量血管外肺水和肺血管渗透指数

目前临床可用于测量 EVLW 和 PVPI 的技术为经肺热稀释脉搏轮廓持续监测 (pulse indicated continuous cardiac output, PICCO) 技术和 EV1000 系统^[15]。这两项技术均需要留置中心静脉导管, 在动脉内放置热敏探头。通过中心静脉导管注射定量冰盐水, 动脉导管内的热敏探头会监测到温度变化, 从而可以测量出心输出量、全心舒张末容积、全心射血分数、EVLW 和 PVPI。EVLW 测量的金标准为干质量法, 应用该方法评定 PICCO 测量的 EVLW 准确性, 表明 PICCO 技术测量精准, 值得临床信赖^[16]。有一项尸检结果同样显示了 PICCO 测量的可信性, 通过肺热稀释技术测量 30 位患者的 EVLW, 死后 48 h 内完成尸检, 结果显示 EVLW 测量值与尸体肺质量之间具有显著相关性^[17]。

对于存在心功能受损和瓣膜功能紊乱的患者, 其测取的 EVLW 值是否可靠呢? Hilty 等^[18]应用心脏导管技术实施左心室造影, 评估此类患者 EVLW 测量的可靠性。结果发现应用经肺热稀释技术测量的血流动力学指标不受心功能及瓣膜反流的影响, 其 EVLW 值准确且可靠。

3 血管外肺水和肺血管渗透指数的测量时机

对于重症患者建议早期积极监测 EVLW 和 PVPI, 实现 ARDS 的精准和客观的诊断^[19-20]。多项研究显示, 对于正常人而言, EVLW 值约为 7 mL/Kg 理想体质量, 上限不应超过 10 mL/Kg 理想体质量。一项纳入 534 人的实验显示, 正常人的 EVLW 值参考为 (7.3 ± 2.8) mL/Kg 理想体质量, 随后的研究也证实了该参考值的准确性^[21]。日本的一项研究结果显示当 EVLW 超过 9.8 mL/kg 理想体质量提示出现肺水肿, 而当 EVLW 达到 14.8 mL/kg 理想体质量时对肺水肿的预测准确性可达 99%^[9]。对初入 ICU 的患者进行 EVLW 测量, 发现 EVLW 与患者死亡率存在相关性, EVLW 达到 14 mL/kg 理想体质量时死亡率明显升高^[22]。中国学者回顾性分析一组感染性休克的患者, 发现液体复苏后每日最大的 EVLW 值是 28 d 病死率的独立危险因素。当患者完成初始液体复苏后 EVLW 测量的最大值超过 12.5 mL/kg 理想体质量, 表明患者存在明显的液体正平衡, 其死亡率升高^[23]。患者的临床预后除与 EVLW 绝对值相关外, 还与 EVLW 降低速率相关。一项纳入 192 例 ARDS 患者的临床研究提示, 每日 EVLW 下降大于 2.8 mL/kg 理想体质量患者 28 d 存活率明显升高, 尤其是在入院最初 48 h 内^[24]。

因此有专家建议, 在今后的 ARDS 定义修订过程中, 将 EVLW 超过 10 mL/kg 理想体质量纳入诊断标准。根据病理和临床研究来看, 当 EVLW 大于 10 mL/kg 理想体质量时提示肺水肿已经出现, 而达到 15 mL/kg 理想体质量时已为严重的肺水肿^[25-26]。当然在区分肺水肿的原因时, 需要结合 PVPI, 尤其是对患者实施液体管理时。当患者 EVLW 增加而 PVPI 在正常范围时, 提示肺水肿是由心力衰竭引起。而 EVLW 增加同时 PVPI 也增加, 则提示肺水肿是由肺血管通透性增加所致。那么 PVPI 的正常值应该是多少呢? 通常情况下认为正常人的 PVPI 小于 2。有研究显示 ARDS 时 PVPI 的诊断标准为 2.6~2.85, 当 PVPI 小于 1.7 时可排除 ARDS 的诊断^[27]。

4 血管外肺水和肺血管渗透指数的应用

对于肺水肿的诊断标准, 以 EVLW 大于 10 mL/kg 理想体质量为阈值是比较合理的, 当此值大于 15 mL/kg 理想体质量时则预示存在严重的肺水肿。当判断患者存在肺水肿后, 就要结合 PVPI 加以分析。当 PVPI 大于 3 时提示肺水肿来源于肺血管通透性增加即 ARDS; 而 PVPI 大于 3 且 EVLW 同时大于 15 mL/kg 理想体质量, 提示患者为重度 ARDS; 如果 PVPI 小于 2, 则提示肺水肿为心源性肺水肿^[28]。对新入院患者进行评估时, 如果 EVLW 和 PVPI 均明显升高, 预示患者有较高的死亡率。如果在最初 48 h 内两项指标得到改善, 患者具有较好的临床预后。目前对 EVLW/PVPI 的评估不仅仅局限于肺水肿、脓毒症和胰腺炎患者, 在烧伤、肺移植、肺部手术、心肺复苏术后也得到广泛应用^[20,29]。

尽管肺热稀释技术可使 ARDS 的诊断精准化、量化, 然而其亦有局限性。对于存在肺栓塞和肺损伤的患者, 在解读测量数值时需谨慎。因为经肺热稀释需要指示剂通过肺循环, 而当肺血管或肺部存在严重疾患时, 可影响到肺循环而导致测量值的偏差。对于有创机械通气的患者, PEEP 的设置水平、潮气量的大小也可影响到肺循环, 影响 EVLW/PVPI 准确判断。

总之, EVLW 和 PVPI 的测量, 可使 ARDS 的诊断更加可视化, 有助于排出其他原因的肺水肿。

参考文献:

- [1] 瞿海龙, 周英莲, 张红强, 等. 肺保护性通气策略在非 ARDS 患者的临床应用[J]. 医学研究与教育, 2019, 36(5): 7-11. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2019.05.002.
- [2] KUEBLER W M, JORDT S E, LIEDTKE W B. Urgent reconsideration of lung edema as a preventable outcome in COVID-19: inhibition of TRPV4 represents a promising and feasible approach[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 318(6): L1239-L1243. DOI: 10.1152/ajplung.00161.2020.
- [3] WILMSHURST P T. Immersion pulmonary oedema: a cardiological perspective[J]. Diving Hyperb Med, 2019, 49(1): 30-40. DOI: 10.28920/dhm49.1.30-40.
- [4] SEHLMAYER K, RUWISCH J, ROLDAN N, et al. Alveolar dynamics and beyond-the importance of surfactant protein C and cholesterol in lung homeostasis and fibrosis[J]. Front Physiol, 2020, 11: 386. DOI: 10.3389/fphys.2020.00386.
- [5] BERNARD G R, ARTIGAS A, BRIGHAM K L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
- [6] 黄丽丽, 刘玲, 邱海波, 等. 急性呼吸窘迫综合征诊断的进步与发展[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(11): 977-980. DOI: 10.19538/j.nk2018110126.
- [7] PENG J M, QIAN C Y, YU X Y, et al. Does training improve diagnostic accuracy and inter-rater agreement in applying the Berlin radiographic definition of acute respiratory distress syndrome? a multicenter prospective study[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 12. DOI: 10.1186/s13054-017-1606-4.
- [8] KUSHIMOTO S, ENDO T, YAMANOUCI S, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition[J]. Crit Care, 2013, 17(4): R132. DOI: 10.1186/cc12811.
- [9] GUO L, XIE J, HUANG Y, et al. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 172. DOI: 10.1186/s12871-018-0631-4.
- [10] TAGAMI T, SAWABE M, KUSHIMOTO S, et al. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water[J]. Crit Care Med, 2013, 41(9): 2144-2150. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31828a4643.
- [11] 黄庆生, 李燕, 方明星, 等. 脉搏指示连续心排出量监测技术在感染性休克合并急性呼吸窘迫综合征患者中的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(19): 4371-4374. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-171361.

- [12] BEURTON A, TEBOUL J L, MONNET X. Transpulmonary thermodilution techniques in the haemodynamically unstable patient[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(3): 273-279. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000608.
- [13] 邢玲玉, 宋振举. 急性呼吸窘迫综合征诊断新指标: 血管外肺水和肺毛细血管通透性指数[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(5): 472-474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.05.004.
- [14] 余荷, 倪忠, 梁宗安. 急性呼吸窘迫综合征的临床亚型[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(9): 808-811. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20191127-00795.
- [15] 杨国辉, 刘益. PiCCO 监测在急性呼吸窘迫综合征患者中的临床应用[J]. *重庆医学*, 2017, 46(13): 1807-1809. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.025.
- [16] KATZENELSON R, PEREL A, BERKENSTADT H, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(7): 1550-1554. DOI: 10.1097/01.ccm.0000130995.18334.8b.
- [17] TAGAMI T, KUSHIMOTO S, YAMAMOTO Y, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(5): R162. DOI: 10.1186/cc9250.
- [18] HILTY M P, FRANZEN D P, WYSS C, et al. Validation of transpulmonary thermodilution variables in hemodynamically stable patients with heart diseases[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 86. DOI: 10.1186/s13613-017-0307-0.
- [19] HUBER W, GRUBER A, ECKMANN M, et al. Comparison of pulmonary vascular permeability index PVPI and global ejection fraction GEF derived from jugular and femoral indicator injection using the PiCCO-2 device; a prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0178372. DOI: 10.1371/journal.pone.0178372.
- [20] WANG W, YU X, ZUO F, et al. Risk factors and the associated limit values for abnormal elevation of extravascular lung water in severely burned adults[J]. *Burns*, 2019, 45(4): 849-859. DOI: 10.1016/j.burns.2018.11.007.
- [21] ASSAAD S, KRATZERT W B, PERRINO A C. Extravascular lung water monitoring for thoracic and lung transplant surgeries[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019, 32(1): 29-38. DOI: 10.1097/coa.0000000000000683.
- [22] JOZWIAK M, TEBOUL J L, MONNET X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 38. DOI: 10.1186/s13613-015-0081-9.
- [23] WANG H, CUI N, SU L, et al. Prognostic value of extravascular lung water and its potential role in guiding fluid therapy in septic shock after initial resuscitation[J]. *J Crit Care*, 2016, 33: 106-113. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.02.011.
- [24] TAGAMI T, NAKAMURA T, KUSHIMOTO S, et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 27. DOI: 10.1186/s13613-014-0027-7.
- [25] CHUNG F T, LEE C S, LIN S M, et al. Alveolar recruitment maneuver attenuates extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7627. DOI: 10.1097/md.00000000000007627.
- [26] GONG C, ZHANG F, LI L, et al. The variation of hemodynamic parameters through PiCCO in the early stage after severe burns[J]. *J Burn Care Res*, 2017, 38(6): e966-e972. DOI: 10.1097/bcr.0000000000000533.
- [27] DEY S, BHATTACHARJEE A, PRADHAN D, et al. How useful is extravascular lung water measurement in managing lung injury in intensive care unit? [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(8): 494-499. DOI: 10.4103/ijccm.ijccm_40_17.
- [28] TAGAMI T, ONG M E H. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(3): 209-215. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000503.
- [29] STÉPHAN F, MAZERAUD A, LAVERDURE F, et al. Evaluation of reperfusion pulmonary edema by extravascular lung water measurements after pulmonary endarterectomy[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(4): e409-e417. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002259.

(责任编辑: 高艳华)