

弥漫性肺泡损伤增加急性呼吸窘迫综合征患者的死亡风险

沈剑 钱姣 王真 李雨轩*, 四川成都 610031

成都市第三人民医院(成都市呼吸健康研究所)呼吸与危重症医学科

摘要 目的:研究弥漫性肺泡损伤(DAD)与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者死亡率的相关性。方法:回顾性分析 2016 年 1 月-2019 年 12 月成都市第三人民医院 20 例接受开放式肺活检(OLB)的 ARDS 患者的病例资料。依次分析 ARDS 患者的基本特征及病理诊断,将存活者与死亡者资料进行对比分析。根据有无肺泡弥漫性损伤将患者分成 2 组:DAD 组和非 DAD 组,对比分析人口学和临床特征;对医院死亡率相关临床变量进行 logistic 回归分析。结果:ARDS 患者病理诊断中 11 例诊断为 DAD,其中 7 例仅有 DAD,4 例有 DAD 合并其他疾病。9 例诊断为非 DAD,其中 4 例被归类为感染,3 例为肺间质型,2 例被归类为混合感染复杂性疾病;存活组和死亡组在开胸肺活检当天的序贯性器官衰竭评估(SOFA)评分和氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)比值比较,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),有 ARDS 且病理诊断为 DAD 的患者死亡率明显高于无 DAD 患者($P < 0.01$);logistic 回归分析显示,ARDS 患者 DAD 的发生率(比值:3.554,95% CI:1.385,9.120; $P < 0.01$)和活检日 SOFA 评分(比值:1.424,95% CI:1.187,1.707; $P < 0.01$)与医院死亡率显著独立相关。结论:DAD-ARDS 患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低、高 SOFA 评分,更易死于难治性低氧血症,而非休克;难治性休克是无 DAD 患者主要死因。DAD 患者的预后比无 DAD 患者差。DAD 发生率与 ARDS 患者死亡率显著相关。

关键词 弥漫性肺泡损伤;急性呼吸窘迫综合征;肺活检;死亡率

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210311

Diffuse alveolar injury increases the risk of death in patients with acute respiratory distress syndrome SHEN Jian, QIAN Jiao, WANG Zhen, LI Yu-xuan*. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Third People's Hospital (Chengdu Institute of Respiratory Health), Chengdu 610031, China

Corresponding author: LI Yu-xuan, E-mail: sjfy12@163.com

Abstract Objective: To study the relationship between diffuse alveolar damage (DAD) and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Methods: The case data of 20 ARDS patients who underwent open lung biopsy (OLB) in Chengdu Third People's Hospital from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed. The basic characteristics and pathological diagnoses of ARDS patients were analyzed sequentially, and the data of survivors and non-survivors were compared and analyzed. According to whether DAD existed, the patients were divided into two groups: DAD group and non-DAD group. Then demographic and clinical features were compared, and the logistic regression analysis was performed on clinical variables related to hospital mortality. Results: In the pathological diagnosis of ARDS patients, 11 cases were diagnosed as DAD, of which 7 cases only had DAD, and 4 cases had DAD combined with other diseases. A total of 9 cases were diagnosed as non-DAD, of which 4 cases were classified as infections, 3 cases as pulmonary interstitial type, and 2 cases as mixed infection complex diseases. There was significant difference in sequential organ failure assessment (SOFA) score and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratio between the survivors group and the non-survivors group on the day of thoracotomy lung biopsy ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The mortality of patients with ARDS and pathologically diagnosed as DAD was significantly higher than that in those without DAD ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed the incidence of DAD in patients with ARDS (ratio: 3.554, 95% CI: 1.385, 9.120; $P < 0.01$) and SOFA score on the day of thoracotomy lung biopsy (ratio: 1.424, 95% CI: 1.187, 1.707; $P < 0.01$) was significantly and independently correlated with hospital mortality. Conclusion: DAD-ARDS patients with low $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and high SOFA scores are more likely to die of refractory hypoxemia rather than a shock and refractory shock is the main cause of death in patients without DAD. The prognosis of patients with DAD is worse than that of patients without DAD. The incidence of DAD is significantly related to the mortality of ARDS patients.

Key words Diffuse alveolar damage; Acute respiratory distress syndrome; Lung biopsy; Mortality

* 通信作者:李雨轩,E-mail:sjfy12@163.com,四川省成都市青羊区青龙街 82 号

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的病理特征是弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD),表现为肺透明膜形成、肺水肿、炎症、出血和肺泡上皮细胞损伤^[1],但并非所有患者都存在 DAD。开放性肺组织活检(open lung biopsy, OLB)可发现 DAD。大多数 ARDS 患者在尸检时发现 DAD。本文探讨 DAD 与 ARDS 肺活检患者死亡率的相关性,更好地为临床提供依据。

资料与方法

一般资料 回顾性分析近 4 年成都市第三人民医院 20 例接受 OLB 的 ARDS 患者的病历资料。纳入标准:①确诊 ARDS 并行 OLB 患者;②符合 ARDS 和 DAD 的明确定义;③有 OLB 的组织学结果(存在或不存在 DAD);④符合心搏骤停标准,且院内抢救无效死亡。DAD 的病理诊断标准是肺泡炎性浸润、透明膜形成^[2],至少含有下面中一项:①肺泡 I 型细胞坏死;②肺泡内水肿和肺泡 II 型细胞增生逐渐覆盖脱落的肺泡毛细血管膜;③肌成纤维细胞和成纤维细胞间质增生或组织间质纤维化。排除标准:①经胸部影像、经皮穿刺活检等无法确定或无明显肺内病变患者;②合并有其他器官功能严重缺损或影响本研究的相关疾病。本研究经成都市第三人民医院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

方法 目前肺活检主要有 3 种方法:开胸肺活检、经皮穿刺肺活检及支气管镜肺活检。本研究患者在机械通气时于手术室接受开胸肺活检,根据双肺高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)发现的新的或进行性病变选择肺活检肺叶。

根据确立的标准,筛选出机械通气时接受开胸肺活检符合要求的病例 20 例。依次分析 ARDS 患者的基本特征及病理诊断,对生存者和死亡者的人口特征及临床特征进行比较。根据有无 DAD 将患者分成 DAD 组和非 DAD 组,并比较 2 组临床特征。对死亡率相关临床变量进行单因素和多因素 logistic 回归分析。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。将计数资料用百分数(%)表示,采用卡方检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,数据正态分布且方差齐时采用 *t* 检验,方差不齐则采用校正 *t* 检验。采用单因素分析法对医院死亡率的危险因素进行分析,采用多元 logistic 回归分析,将单因素分析中具有统计学意义的变量($P < 0.05$)纳入多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

ARDS 患者的基本特征 入选 ARDS 患者 20 例(男 13 例,女 7 例),平均年龄(53.6 ± 17.1)岁,平均体重(65.0 ± 11.0)kg,其中有 5 例患者免疫功能低下;所有患者的平均住院时间为(37.0 ± 17.0)d,ICU 住院时间(28.5 ± 13.0)d,行有创机械通气(20.2 ± 13.1)d,从 ARDS 诊断到 OLB 的时间为(7.5 ± 7.2)d。

OLB 病理诊断 11 例诊断为 DAD,其中 7 例仅有 DAD,4 例有 DAD 合并其他疾病。在这 4 例患者中,2 例为感染性疾病,1 例为间质性肺病,1 例为其它复杂性疾病。9 例诊断为非 DAD,其中 4 例为感染性疾病,3 例为间质性肺病,2 例为其它复杂性疾病,见表 1。

表 1 OLB 病理诊断

病理诊断	例
DAD	11
仅有 DAD	7
感染性疾病	2
间质性肺病	1
其他复杂性疾病	1
非 DAD	9
感染性疾病	4
间质性肺病	3
其他复杂性疾病	2

弥漫性肺泡损伤的病理表现 急性期表现为间质水肿,肺泡管内可见透明膜(如箭头所示),见图 1A;增生期表现为间质出现结缔组织增厚,见图 1B。

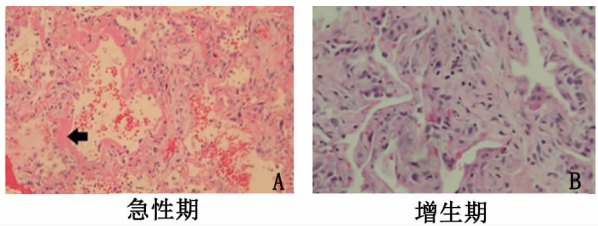


图 1 弥漫性肺泡损伤的病理表现

生存组与死亡组患者临床特征 生存组与死亡组在开胸肺活检当天的 ARDS 诊断日序贯性器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分和氧合指数(PaO_2/FiO_2)比值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。病理检查中,死亡组患者活组织检查中 DAD 的比例明显高于生存组($P < 0.05$),见表 2。

有 DAD 和无 DAD 的 ARDS 患者临床特征 与非 DAD 组比较,DAD 组死亡率明显更高,而休克的发生率则更低(P 均 < 0.01),见表 3。

表 2 生存组和死亡组患者临床特征

项目	生存组(<i>n</i> = 8)	死亡组(<i>n</i> = 12)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.1 ± 15.4	56.3 ± 17.6	0.267
男/女(例)	5/3	8/4	0.244
免疫低下[例(%)]	2(25)	3(25)	0.878
ARDS 诊断日			
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	23.4 ± 5.3	23.1 ± 5.7	0.838
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	5.4 ± 2.6	6.6 ± 3.5	0.06
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	136.5 ± 55.3	146.3 ± 63.4	0.427
活检日			
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	5.1 ± 2.6	8.2 ± 3.3	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	167.6 ± 69.3	136.3 ± 64.6	0.023
PEEP(cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	11.2 ± 2.7	12.2 ± 2.7	0.071
潮气量(mL, $\bar{x} \pm s$)	437.1 ± 86.0	413.4 ± 107.2	0.372
从 ARDS 诊断到活检的持续时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.1 ± 6.4	8.1 ± 7.1	0.232
手术并发症发生率[例(%)]	1(12.5)	2(16.7)	0.056
DAD[例(%)]	3(37.5)	8(66.7)	0.005
活检后治疗方案调整率[例(%)]	4(50)	5(41.7)	0.061

注:PEEP:呼气末正压

表 3 有 DAD 和无 DAD 的 ARDS 患者临床特征

项目	DAD 组(<i>n</i> = 11)	非 DAD 组(<i>n</i> = 9)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.3 ± 16.5	56.9 ± 16.1	0.876
男/女	7/4	6/3	0.675
免疫低下[例(%)]	3(27.3)	2(22.2)	0.743
ARDS 诊断日			
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	22.9 ± 6.3	23.8 ± 5.4	0.516
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.3 ± 3.7	5.9 ± 2.5	0.492
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	148.6 ± 62.0	134.1 ± 57.3	0.234
活检日			
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	7.3 ± 3.9	6.6 ± 2.7	0.326
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	158.5 ± 72.5	136.0 ± 59.9	0.099
PEEP(cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	12.0 ± 3.0	11.5 ± 2.3	0.423
潮气量(mL, $\bar{x} \pm s$)	422.3 ± 95.4	422.4 ± 108.5	0.995
从 ARDS 诊断到活检的持续时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.6 ± 6.7	7.7 ± 7.1	0.724
手术并发症发生率[例(%)]	2(18.2)	2(22.2)	0.426
休克发生率[例(%)]	1(9.1)	5(55.5)	0.003
活检后治疗方案调整率[例(%)]	5(45.4)	5(55.5)	0.173
死亡率[例(%)]	8(72.7)	4(44.4)	0.006

注:PEEP:呼气末正压

医院死亡率相关临床变量的单因素和多因素 logistic 回归分析 单变量 logistic 回归结果显示年龄、性别、免疫情况、诊断日 SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 等因素与死亡率基本不存在相关性。ARDS 患者 DAD 发生率(比值:3.554, 95% *CI*:1.385, 9.120; *P* = 0.006)和活检日 SOFA 评分(比值:1.424, 95% *CI*:1.187, 1.707; *P* < 0.01)与医院死亡率显著独立相关,见表 4。

讨 论

DAD 是急性肺损伤的一种表现。无论属于哪种伤害类型,通常都会造成肺泡上皮及肺泡间隔毛细血管内皮损伤^[3],坏死上皮细胞产生的碎屑与受伤的毛细血管形成的血清蛋白混合形成透明的膜。DAD 是组织增殖或纤维增生阶段,其特征是透明膜渗入到间质中,伴随着成纤维细胞在间质中的明显

表 4 医院死亡率相关临床变量的单因素和多因素 logistic 回归分析

参数	β 系数	标准误差	比值 (95% CI)	P 值
单因素 logistic 回归				
年龄	0.013	0.012	1.014 (0.989,1.038)	0.272
性别	-0.491	0.423	0.612 (0.267,1.402)	0.246
免疫低下	0.575	0.460	1.778 (0.721,4.381)	0.211
诊断日				
SOFA 评分	0.130	0.071	1.139 (0.991,1.307)	0.066
PaO ₂ /FiO ₂	0.003	0.003	1.003 (0.996,1.010)	0.423
活检日				
SOFA 评分	0.326	0.085	1.385 (1.173,1.635)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂	-0.007	0.003	0.993 (0.987,0.999)	0.03
活检后治疗变化率	-0.770	0.415	0.463 (0.205,1.044)	0.063
DAD 发生率	1.123	0.423	3.075 (1.343,7.039)	0.007
多因素 logistic 回归				
DAD 发生率	1.268	0.481	3.554 (1.385,9.120)	0.006
活检日 SOFA 评分	0.353	0.093	1.424 (1.187,1.707)	<0.001

增殖。当胸部 CT 扫描等辅助方法都不能够确诊 ARDS 的具体病因时,临床医生必须权衡经验性治疗和 OLB 的风险。疑似细菌性肺炎的患者,可以采取经验性抗生素的治疗方法。一项关于皮质类固醇治疗持续性 ARDS 的疗效和安全性的研究表明,不适当的皮质类固醇治疗会增加患者的死亡率^[4]。因此对不明病因的 ARDS 患者,应限制性地采取经验性类固醇治疗。所以,对于 ARDS 患者病因探查非常重要,而 OLB 是病因探查的一种重要方法。

ARDS 的典型病理表现是 DAD,但 ARDS 的患者中 DAD 的发生比例一直存有争议^[5]。在一系列尸检中,127 例符合欧美共识定义标准(American-European Consensus Conference,AECC)的 ARDS 患者,66% (84/127)在病理检查中发现存在 DAD^[6]。在另一项基于尸检数据的研究结果显示,符合 AECC 标准的 ARDS 患者中有 43% (35/82)存在 DAD^[7]。Thille 等^[8]报道,45% (159/356) ARDS 死亡患者的患者存在 DAD,在 72 h 或更长时间的严重 ARDS 的患者中,DAD 发生率更高(69%)。一项基于 ARDS 患者行 OLB 的 Meta 分析表明,手术并发症发生率为 22%,最常见的并发症是长时间漏气,但手术死亡率较低^[9]。同时,OLB 可为 84% 的患者提供特异性诊断,改变 73% 的患者的治疗方法。本研究 ARDS 患者的肺活检手术并发症发生率约为 20%,活检后 40% ~ 50% 患者调整治疗方案。由于缺乏随机对照试验,OLB 在 ARDS 患者中的生存优势仍未得到证实。实际上,在决定进行 OLB 时,评估手术并发症的潜在风险和治疗效益之间的平衡非常重要^[10,11]。

本研究不足:①作为回顾性研究,仅分析了成都

市第三人民医院的临床资料,这将会限制获取样本资料的范围。②如果从临床资料中回顾性地纳入患者,则可能错过一些不在该时间段且具有良好研究效果的 ARDS 患者。并且,一些创伤或手术相关的 ARDS 患者可能被忽略。③进行 OLB 的决定是高度选择性的,在本研究中 ARDS 患者被转诊进行活检的样本量较少。④肺标本仅由 1 名肺病理学家进行评估,且评估病理结果的病理医生不固定,因此应考虑个体解释偏差的可能性。

参 考 文 献

1 田雨,李杨. ARDS 患者全身炎症反应及其治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志,2014,19(2):340-342.

2 孙耕耘. 急性呼吸窘迫综合征柏林诊断标准:来自开胸肺活检的启示[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(2):117-119.

3 赵云峰,姜艳平,吴学玲. 肺血管内皮细胞通透性与急性呼吸窘迫综合征[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2013,2(2):65-67.

4 Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med,2006,354(16):1671-1684.

5 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(2):1573-1582.

6 Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings[J]. Ann Intern Med,2004,141(6):440-445.

7 Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, et al. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy [J]. Chest, 2007,132(5):50-57.

8 Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for the acute respiratory distress syndrome with autopsy[J]. Am J Respir Crit Care Med,2013,187(4):761-767.

9 Libby LJ, Gelman BD, Altorki NK, et al. Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: A meta-analysis [J]. Ann Thorac Surg,2014,98(6):1254-1260.

10 康娟. 不同肺活检方法对老年患者肺部弥漫性间质性疾病的诊断意义[J]. 临床肺科杂志,2017,22(6):1075-1078.

11 方平. 经支气管镜肺活检对弥漫性肺间质性疾病的诊断价值及文献复习[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2012,5(2):124-127.