

· 综 述 ·

急性呼吸窘迫综合征致急性肺心病的研究进展

杜同跃, 郑以山*

(南京中医药大学附属南京医院重症医学科, 南京 210003)

【摘 要】 急性肺心病(ACP)是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的严重并发症之一,一旦发生,不仅导致体循环淤血,而且可影响左心的收缩和舒张功能,进一步加重循环衰竭。目前 ARDS 肺保护性通气策略获得显著进展,但中重度 ARDS 患者的病死率依然居高不下。本文就 ARDS 患者 ACP 的流行病学、病理生理机制、诊断及机械通气策略等方面做一综述。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;急性肺心病;机械通气

【中图分类号】 R563.8 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.04.064

Research progress in acute cor pulmonale caused by acute respiratory distress syndrome

DU Tong-Yue, ZHENG Yi-Shan*

(Department of Intensive Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003, China)

【Abstract】 Acute cor pulmonale (ACP) is one of the serious complications of acute respiratory distress syndrome (ARDS). Its occurrence can not only cause congestion of the systemic circulation but also affect the contraction and diastolic function of the left heart, further aggravating circulatory failure. At present, significant progress has been made in the lung protective ventilation strategy for ARDS, but the mortality of patients with moderate to severe ARDS remains high. The author reviews ACP in ARDS patients in the respects of epidemiology, pathophysiology, diagnostic methods, and mechanical ventilation strategies.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; acute cor pulmonale; mechanical ventilation

This work was supported by General Program of Jiangsu Provincial Science and Technology Agency (BE2016613) and Medical Science Key Program of Nanjing Health Commission (201701040).

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是指严重感染、创伤、休克等各种疾病过程中,肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞损伤为主要表现的急性呼吸衰竭^[1]。其中,急性肺心病(acute cor pulmonale, ACP)是 ARDS 的严重并发症之一,一旦发生,不仅导致体循环淤血,而且可影响左心的收缩和舒张功能,进一步加重循环衰竭^[2]。目前 ARDS 肺保护性通气策略获得显著进展,但中重度 ARDS 患者的病死率依然居高不下。研究显示^[3],与呼吸衰竭相比,循环衰竭是造成 ARDS 患者不良预后的重要因素。本文就 ARDS 患者 ACP 的流行病学、病理生理机制、诊断及机械通气策略等方面做一综述。

1 ARDS 患者 ACP 的流行病学

大量研究显示^[4],中重度 ARDS 患者 ACP 发生率及死亡率明显增加。一项关于早期肺保护通气的研究发现,设置气道平台压<30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、呼气末正压(positive end expiration pressure, PEEP)为7 mmHg时进行机械通气,患者 ACP 发病率达25%,同时研究者发现,出现 ACP 的患者机械通气时间显著增加($P<0.05$)。另一项研究显示^[5],当 ARDS 患者氧合指数<100 mmHg 时,即使采用保护性通气,ACP 发生率仍可高达50%。同时 Lhéritier 等^[6]发现,与未发生 ACP 患者相比,发生 ACP 的患者使用去甲肾上腺素的比例明显增

加(64%和49%, $P < 0.05$), 进一步分析发现, 出现 ACP 是患者 28 d 死亡率增加的危险因素。最近一项对世界上 50 个国家中重度 ARDS 的患者流行病学分析显示^[7], 合并重度 ACP 患者病死率显著高于非重度 ACP 的患者(57%和42%, $P = 0.03$)。

2 ARDS 患者并发 ACP 的病理生理机制

ARDS 患者特征性病理改变包括肺水肿和肺泡塌陷、以及产生的低氧血症和(或)高碳酸血症、肺血管内皮损伤导致血管内血栓形成和治疗过程中机械通气设置不当等, 以上因素均可导致肺动脉压力升高, 引发 ACP。

2.1 低氧血症

低氧血症是 ARDS 并发 ACP 的重要病理生理机制之一。一项 ARDS 动物模型研究显示^[8], 机体在低氧血症时, 缩血管活性物质合成和释放增加, 抑制血管平滑肌上电压门控钾离子通道, 并使细胞膜上钙离子通道开放, 导致细胞膜去极化, 增加胞质内钙离子浓度, 进而使血管收缩, 导致肺动脉压力升高。同时有研究显示^[9], 持续低氧血症不仅引起肺血管收缩, 同时也引起非肌性动脉及肺远端小动脉的肌化和重塑, 引起肺动脉压力进一步增高。此外有回顾性研究^[7]发现, 氧合指数 < 150 mmHg 与 ACP 的发生显著正相关($P < 0.05$)。

2.2 高碳酸血症

高碳酸血症是重度 ARDS 患者常见的临床表现。急性高碳酸血症不仅加重低氧性肺血管收缩, 且还可以通过增加细胞外钙离子的内流, 诱发肺血管的直接收缩。近年对 ARDS 患者发生 ACP 的风险进行预测研究显示, $\text{PaCO}_2 \geq 48$ mmHg 与 ACP 的发生明显相关。另一项多中心研究结果表明, $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg 与重度 ARDS 患者 ACP 发生显著相关^[6]。可见, 高碳酸血症促进 ARDS 患者 ACP 的发生。

2.3 肺水肿

肺微小血管内皮细胞损伤是 ARDS 的病理改变特征之一。由于内皮细胞损伤, 导致血管内液体向血管外移, 产生肺间质水肿, 造成肺血管受压, 肺循环阻力增加, 引起肺动脉高压, 加重右心后负荷。肺循环阻力增加引起的灌注不足进一步加重远端血管的损伤和间质性肺水肿^[10], 形成恶性循环, 加重右心后负荷, 产生 ACP。

2.4 微血栓形成

微血栓形成引起肺血管通路受阻和通畅性降低,

是肺动脉压力增高的常见病理生理机制。肺总毛细血管床丰富, 可接纳大约 70 ml 血量(约占肺循环容积的 10%), 产生大约 1/3 的肺血管阻力。ARDS 患者肺小血管和微血管内皮损伤、凝血系统激活, 血栓阻塞小动脉、小静脉和淋巴管, 导致肺微血栓形成。进一步造成肺循环阻力增加, 加重右心后负荷, 增加 ACP 发生的概率。

2.5 肺容积改变

肺容积改变可引起肺血管阻力增高, 导致肺动脉压力增高。肺血管由肺泡血管和肺泡外血管组成, 肺泡血管包括肺泡毛细血管、肺小动脉和小静脉; 肺泡外血管包括肺大动脉和大静脉。肺血管总阻力取决于肺内外血管阻力的综合变化^[11]。生理状态下, 当肺容积处于功能残气位时, 肺血管阻力及肺动脉压力达最低水平。此时无论肺容积减小或增大, 均可导致肺泡内或肺泡外血管阻力增加, 进一步引起肺血管总阻力升高。因此, 在 ARDS 患者并发 ACP 时, 肺容积改变应引起临床医师的高度重视。

2.6 机械通气的影响

机械通气是治疗 ARDS 重要的手段, 但应用不当, 可导致肺血管阻力和右心后负荷增加。正压通气导致肺泡过度膨胀时, 肺泡牵张力增加, 肺泡血管周围压力梯度升高, 导致肺泡血管阻力增加, 过度扩张的肺泡还可能对毛细血管产生直接压迫作用, 促进血管阻力增加。尽管肺膨胀可能对肺泡外血管产生一定的牵拉效应, 使肺泡外血管阻力下降, 但不足以代偿阻力的增加。反之, 当机械通气不能有效缓解呼气相肺泡塌陷时, 即使肺泡血管阻力降低, 肺泡外血管阻力也会升高, 最终导致肺血管阻力增加。因此, 机械通气对肺循环阻力的影响不容忽视。

3 ARDS 患者 ACP 的诊断方法

目前用于 ACP 的诊断工具主要包括肺动脉漂浮导管、心脏超声和核磁共振。磁共振是全面评估右心功能的金标准, 但其昂贵且需要患者转运, 限制其临床应用, 目前肺动脉漂浮导管和心脏超声检查是最主要的诊断方法。

3.1 肺动脉漂浮导管

许多研究用肺动脉漂浮导管评估肺循环及右心室功能。早在 1998 年的研究将右心室收缩功能障碍定义为中央静脉压(central venous pressure, CVP) $>$ 肺动脉嵌顿压(pulmonary artery obstruction pressure, PAOP)^[12]。随着对右心结构和病理生理的不断认

识,2009年Osman等^[13]在一项针对肺保护性通气的ARDS患者的研究中提出右室功能障碍的诊断标准,并指出右心衰竭区别于右心功能障碍。右心衰竭的诊断标准:(1)平均肺动脉压 >25 mmHg;(2)CVP $>PAOP$;(3)右心指数 <30 ml/m²。且可以应用快反应热稀释法估测右心室容积、计算右心室射血分数、评估肺循环阻力及右心功能。虽然肺动脉导管对于诊断肺动脉高压的准确性高,但肺动脉导管具有增加患者感染、引起心律失常等风险^[14],因此不推荐常规使用。

3.2 心脏超声

心脏超声检查具有无辐射、易行、及时、准确的特点,且能够在床旁对重症患者心肺功能进行动态的检测,因此是血流动力学及其ACP诊断及治疗指导和评估的理想工具^[15, 16]。1985年,Trowitzsch等^[17]第1次应用经胸超声对ARDS患者的肺动脉收缩压进行了检测,同时提出ARDS患者的右心功能障碍。1997年,Jardin等^[18]提出以四腔心界面左右心室直径比率和右心室收缩压等指标反应右心功能的变化。1998年的一项磁共振和超声对右心功能的检测参数对比,证实超声检查对右心功能评估的有效性^[19]。2010年美国超声心动图学会(American Society Echocardiography, ASE)对右心功能障碍进行了定义,并推荐右心收缩功能的超声评估方法及定量诊断参数。当出现以下任一项指标异常时提示右心室压力升高:(1)心尖四腔心切面右心室直径 >4.2 cm;(2)心室游离壁 >0.5 cm;(3)胸骨旁短轴右心室流出道直径 >2.7 cm,胸骨旁长轴右心室流出道近端直径 >3.3 cm;(4)右心室增大和室间隔偏移,心尖四腔心切面右心室与左心室直径比值 >0.6 ,胸骨旁短轴出现D字征。出现以下任一参数提示右心室收缩功能异常:(1)三尖瓣环相对心尖运动距离 <1.6 cm;(2)三尖瓣环运动速度 <10 cm/s;(3)脉冲多普勒右心指数 >0.4 ;(4)组织多普勒右心指数 >0.55 ;(5)右心室面积变化分数 $<35\%$ ^[20]。

4 ARDS患者ACP的机械通气策略

机械通气是ARDS患者的重要治疗手段。对于合并ACP的ARDS患者,需合理设置机械通气参数,实施右心保护性通气策略,改善患者预后^[21, 22]。

4.1 以小潮气量和限制气道压力为核心的肺保护性通气

肺保护性通气是ARDS机械通气的重要进步,不但有助于减少呼吸机相关肺损伤,也有助于ACP患者

的治疗。其中,小潮气量通气是肺保护通气的核心。潮气量过大不仅起不到纠正低氧血症、改善顺应性的作用,还会引起呼吸机相关肺损伤、导致肺泡过度膨胀,从而进一步增加右心后负荷,导致或加重ACP。另外,ARDS机械通气时,需控制气道平台压力和驱动压力。研究显示^[23],气道平台压力和驱动压过高与ARDS患者ACP的发生率及病死率显著相关。因此,对于中重度ARDS患者,应实施保护性肺通气策略:限制潮气量不高于6 ml/kg(理想体质量)、气道平台压 ≤ 30 cmH₂O(1cmH₂O = 0.098 kPa)、驱动压 ≤ 15 cmH₂O^[21]。

4.2 设置恰当的PEEP

既往研究发现^[24],即使给予中重度ARDS患者肺保护通气策略,患者仍可出现通气肺泡的过度膨胀,加重右心后负荷,研究者考虑不恰当的PEEP设置可能是导致这一结果的主要原因。同时有研究显示,给予中重度ARDS患者较低的PEEP可明显降低右心功能障碍的发生率($P<0.05$)^[25]。因此设置恰当的PEEP不仅有助于改善肺泡塌陷和氧合,还需降低右心后负荷,改善患者的循环和组织灌注。

4.3 以控制动脉血二氧化碳分压为目标的呼吸频率设定

呼吸频率是肺泡通气量的决定因素之一,影响动脉血二氧化碳分压水平。足够的肺泡通气量能够有效清除体内产生的二氧化碳,避免高碳酸血症的产生,从而有利于降低肺动脉压力^[6]。最近一项meta分析显示,即使对于非ARDS患者,实施肺保护和小潮气量机械通气后,其动脉血二氧化碳分压仍高于非小潮气量通气的患者^[26],这是由于二氧化碳分压是发生ACP的独立预测因子^[6]。因此,ARDS患者需设置合适的呼吸频率,保证肺泡通气量,控制二氧化碳分压 ≤ 48 mmHg^[10]。需要注意的是,呼吸频率过快可引起内源性PEEP,可导致肺循环阻力增加,增加右心后负荷^[5]。

4.4 俯卧位通气

目前大量研究提示^[5, 27],俯卧位通气不仅是治疗中重度ARDS的机械通气方式,也是治疗ACP的重要手段。俯卧位通气通过改善背侧和腹侧肺组织的密度梯度使得肺通气均一性得到改善,从而改善肺泡塌陷、避免肺泡过度膨胀、减少死腔样通气、改善通气血流比,进而降低PaCO₂、改善氧合,同时还可以降低气道阻力,减少机械通气相关肺损伤等,最终有利于降低肺动脉压和右心后负荷。

5 总 结

综述,ARDS患者易合并ACP。一旦并发ACP,易出现循环功能障碍,甚至影响患者预后。对于机械通气の中重度ARDS患者,需要及时评估发生ACP的高危因素并早期诊断;机械通气过程中,需合理设置以利于ACP的治疗。

【参考文献】

- [1] Balakrishnan N, Thabab MM, Dineshabu S, *et al.* Aetiology and short-term outcome of acute respiratory distress syndrome: a real-world experience from a medical intensive care unit in southern India[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2020, 50(1): 12–18. DOI: 10.4997/JRCPE.2020.104.
- [2] Zhang F, Cao Q, Zuo X. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome[J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(3): 272–275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.017.
- [3] Vieillard-Baron A, Girou E, Valente E, *et al.* Predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome. Focus On the role of right heart catheterization[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(5): 1597–1601.
- [4] Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, *et al.* Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis[J]. Crit Care Med, 2001, 29(8): 1551–1555. DOI: 10.1097/00003246-200108000-00009.
- [5] Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, *et al.* Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS[J]. Chest, 2007, 132(5): 1440–1446. DOI: 10.1378/chest.07-1013.
- [6] Lhéritier G, Legras A, Caille A, *et al.* Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10): 1734–1742. DOI: 10.1007/s00134-013-3017-6.
- [7] Mekontso DA, Boissier F, Charron C, *et al.* Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 862–870. DOI: 10.1007/s00134-015-4141-2.
- [8] Ronchi CF, Fioretto JR, Ferreira AL, *et al.* Biomarkers for oxidative stress in acute lung injury induced in rabbits submitted to different strategies of mechanical ventilation[J]. J Appl Physiol (1985), 2012, 112(7): 1184–1190. DOI: 10.1152/jappphysiol.01334.2011.
- [9] Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(1): 245–260. DOI: 10.1164/ajrcm.149.1.8111590.
- [10] Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir J, 2003, 21(4): 720–727. DOI: 10.1183/09031936.03.00120102.
- [11] Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS[J]. Ann Intensive Care, 2014, 4: 28. DOI: 10.1186/s13613-014-0028-6.
- [12] Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, *et al.* Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(4): 1076–1081. DOI: 10.1164/ajrcm.158.4.9802009.
- [13] Osman D, Monnet X, Castelain V, *et al.* Incidence and prognostic

value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(1): 69–76. DOI: 10.1007/s00134-008-1307-1.

- [14] Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, *et al.* Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(7): 821–829. DOI: 10.1177/1076029616661414.
- [15] Vieillard-Baron A, Slama M, Mayo P, *et al.* A pilot study on safety and clinical utility of a single-use 72-hour indwelling transesophageal echocardiography probe[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(4): 629–635. DOI: 10.1007/s00134-012-2797-4.
- [16] Foschi M, Di Mauro M, Tancredi F, *et al.* The dark side of the moon: the right ventricle[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2017, 4(4): 18. DOI: 10.3390/jcdd4040018.
- [17] Trowitzsch E, Colan SD, Sanders SP. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and function in newborns with severe right ventricular outflow tract obstruction[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 6(2): 388–393. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80177-7.
- [18] Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale[J]. Chest, 1997, 111(1): 209–217. DOI: 10.1378/chest.111.1.209.
- [19] Geva T, Powell AJ, Crawford EC, *et al.* Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging[J]. Circulation, 1998, 98(4): 339–345. DOI: 10.1161/01.cir.98.4.339.
- [20] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2010, 23(7): 685–713, 786–788. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
- [21] Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10): 1836–1838. DOI: 10.1007/s00134-013-3045-2.
- [22] 孙媛媛, 倪春湘, 王懿宁, 等. 自主呼吸试验前后下腔静脉变异度对呼吸衰竭合并心功能不全患者撤机失败的预测价值[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(4): 272–276. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.055.
- Sun YY, Ni CX, Wang YN, *et al.* Predictive value of inferior vena cava variability for weaning failure before and after spontaneous breathing test in patients with respiratory failure and cardiac insufficiency[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(4): 272–276. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.055.
- [23] Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(3): 444–447. DOI: 10.1007/s00134-007-0552-z.
- [24] Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, *et al.* Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(2): 160–166. DOI: 10.1164/rccm.200607-9150C.
- [25] Boissier F, Katsahian S, Razazi K, *et al.* Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10): 1725–1733. DOI: 10.1007/s00134-013-2941-9.
- [26] Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W, *et al.* The right ventricle in ARDS[J]. Chest, 2017, 152(1): 181–193. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.019
- [27] Kallet RH. A comprehensive review of prone position in ARDS[J]. Respir Care, 2015, 60(11): 1660–1687. DOI: 10.4187/respcare.04271.