

无创正压通气治疗严重急性呼吸综合征所致急性呼吸衰竭的有效性

Thomas M. T. Cheung, FHKAM, MRCP, FCCP; Loretta Y. C. Yam, FHKAM, FRCP, FCCP; Loletta K. Y. So, FHKAM, MRCP; Arthur C. W. Lau, FHKAM, MRCP; Edwin Poon, FHKAM, MRCP; Bernard M. H. Kong, FHKAM, FRCPE, FCCP; and Raymond W. H. Yung, FHKAM, FRCPath

目的 研究无创正压通气 (NIPPV) 治疗严重急性呼吸综合征 (SARS) 所致急性呼吸衰竭 (ARF) 的有效性, 并评价相关的感染风险。

方法 病例来自 2003 年 3 月 9 日至 4 月 28 日香港某医院住院的全部疑似 SARS 患者, 以及因 SARS 导致呼吸窘迫而接受 NIPPV 治疗的患者。NIPPV 病房内所有医护人员的健康状况受到严密监控, 并签署知情同意书进行冠状病毒血清学检查。对患者的预后和医护人员感染 SARS 的风险进行评估。

结果 共计 20 例 (男性 11 例) SARS ARF 患者接受 NIPPV 治疗, 平均年龄 51.4 岁, 平均急性生理与慢性健康 评分为 5.35, 冠状病毒血清学检查阳性率 95% (19 / 20)。症状出现后平均 9.6 d 开始应用 NIPPV, 平均疗程为 84.3 h。14 例患者 (70%) 避免了气管插管, 与插管患者相比, 其 ICU 住院时间缩短 (3.1 d 对 21.3 d, $P < 0.001$), 24 h 内胸部 X 线评分较低 (15.1 对 22.5, $P = 0.005$)。NIPPV 治疗 24 h 内呼吸频率 (9.2 次 / min) 和输氧流量 (3.1 L / min) 的显著下降可作为无需气管插管的预测指标。其并发症很少, 且有可逆性。全部 105 名医护人员无一感染 SARS。

结论 NIPPV 可以有效治疗 SARS ARF 患者, 对医护人员也是安全的。

关键词 急性呼吸衰竭 (acute respiratory failure); 气管插管 (endotracheal intubation); 感染控制 (infection control); 无创正压通气 (noninvasive positive pressure ventilation); 严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome)

2003 年 3 月中旬, 世界卫生组织首次定义了严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)^[1], 它是由新型冠状病毒, 即 SARS 相关性冠

状病毒^[2-4]引起的一种具有高度传染性的疾病。其临床进展急骤, 近 14% ~ 25% 的患者发展为急性呼吸衰竭 (acute respiratory failure, ARF) 并需要气管插

管和机械通气^[5,6]。其早期病理检查中所见的局灶性病变与急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 相符^[7]。已知无创正压通气 (noninvasive positive pressure ventilation, NIPPV) 在早期 ARDS 的治疗中有效^[8]，尽管香港地区 1755 例 SARS 患者中约 15% ~ 25% 的人需要机械通气或加强监护治疗^[5]，但顾忌到面罩漏气可能使医护人员受感染，所以 NIPPV 在香港地区的使用率非常低，至今 NIPPV 在 SARS 治疗中的有效性仍未被研究或报道。为了避免 SARS 标准治疗方案中常规应用的大剂量皮质类固醇增加气管插管患者医院获得性肺炎的风险^[9]，我们对 NIPPV 治疗 SARS 早期呼吸衰竭的疗效进行评价，同时考察与 NIPPV 患者密切接触的医护人员的感染风险。

材料和方 法

对象

对符合世界卫生组织和疾病预防控制中心的最新定义^[10,11]，接受 NIPPV 治疗的 SARS ARF 患者进行回顾性调查。研究对象全部来自于 2003 年 3 月 9 日至 4 月 28 日期间在香港 Pamela Youde Nethersole Eastern 医院住院的患者。其因 SARS 导致呼吸衰竭，需 > 6 L / min 的氧流量才能使血氧饱和度维持在 93% ~ 96% 水平。所有患者都按照标准方案治疗，包括广谱抗生素、利巴韦林和皮质类固醇^[9]。类固醇的疗程为 21 d，具体如下：甲泼尼龙 1 mg / kg，每日三次静注，共 5 d；后改为 1 mg / kg，一日两次静注，共 5 d；之后口服泼尼松龙 0.5 mg / kg，一日两次，共 5 d；后改为 0.5 mg / (kg·d)，共 3 d；最后 3 d 为

0.25 mg / (kg·d)。甲泼尼龙冲击治疗用于临床表现和放射学检查迅速恶化者，作为挽救治疗，用法为 500 mg，每日 2 次，疗程 2 d^[9]。

无创通气

NIPPV 采用双水平气道正压系统 (BiPAP; Respicronic; Murrysville, PA)，其最高压力可达 20 或 30 cm H₂O。全部患者均用自主定时模式 (spontaneous-timed mode)，后备频率设定为 12 次 / min。调节吸气气道正压 (inspiratory positive airway pressure, iPAP) 达到呼吸频率 < 25 次 / min，潮气量 > 6 mL / kg；调节呼气气道正压 (expiratory positive airway pressure, ePAP) 以达到目标氧合状态和二氧化碳再呼吸量为最小。我们采取了 3 项措施以减少飞沫的产生：(1) 使用面罩而不是鼻罩以减少口腔漏气；(2) 呼气装置采用 Whisper-Swivel (Respicronic)，与 Whisper-Swivel 出气口的喷射气流相比，型的环境管周的出气流可以减少 SARS 患者呼出的喷射状气流对环境的污染；(3) 自 2003 年 3 月 21 日起，在出气口前安置防细菌 - 病毒的滤膜 (Airlife; Allegiance Healthcare; McGaw Park, IL)，以减少病毒和细菌向环境中的扩散。面罩联接氧气，吸入氧分数根据氧流量和分钟通气量估算^[12,13]。

NIPPV 连续治疗至少 6 h，因进食和清除痰液可短时 (最长 30 min) 除下面罩。密切监测呼吸频率、氧饱和度、氧流量和动脉血气。气管插管的适应证为：患者出现呼吸窘迫和 (或) 维持 93% 血氧饱和度水平的输氧流量 > 12 L / min。呼吸频率和输氧流量如有显著改善，则在白天逐步实施撤机，其后再夜间撤机。

影像学评分

全部胸片 (CXR) 由 2 位不了解患者临床资料的肺科医师采用半定量的方法独立评分。每一侧肺叶分为 6 部分 (上、中、下区和内、外侧)，每部分的评分分为 4 个等级：0 为清晰，1 为模糊阴影或轻度浸润，2 为毛玻璃样表现或显著浸润阴影，3 为阴影融合或致密阴影^[9]。

From the Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Medicine (Drs. Cheung, Yam, So, Lau, Poon, and Kong), and Department of Microbiology (Dr. Yung), Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong SAR, PRC.

Correspondence to: Thomas M. T. Cheung, FHKAM, MRCP, FCCP, Department of Medicine, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, 3, Lok Man Rd, Hong Kong SAR, PRC; e-mail: tommtcheung@yahoo.com.hk

感染控制

考虑到双水平正压通气时面罩漏气形成气雾的风险,我们采取了严格的感染控制措施。患者在安装有中央空调的ICU的隔离房间或普通病房的隔离房间内接受治疗。病房各区域安装排气风扇以形成负压气流,研究初期(2003年3月18日之前)气流交换保持在8/h,随后增加为12/h。气流交换的方向依次为外走廊、护士站、患者房间,最后进入外界空气。2003年4月中旬之前医护人员的个人防护措施包括:外科口罩或N-95口罩、护目镜、面罩、头套、隔离服、外科手套、护腿靴和鞋套;4月中旬之后根据疾病预防和控制中心推荐意见,直接接触NIPPV患者的医护人员防护措施升级为Air-Mate HEPA 电动空气净化呼吸系统(3M Corporation; St. Paul, MN)^[14]。该系统配有面罩和头罩,通过内置高效滤膜使环境空气在供给使用者之前被有效过滤,可以作为SARS患者飞沫感染的临时性控制措施。

所有直接接触NIPPV患者的医护人员的健康状况都受到严密监测,出现发热或呼吸道症状者通过肺科医师检查、胸部影像学 and 血液检查以排除SARS。2003年4月中旬、5月和6月在签署知情同意书的前提下进行冠状病毒血清学检查。

预后评价

NIPPV 获得成功的定义为:(1)成功撤机 24 h,并且(2)免于因SARS病情恶化而行气管插管。NIPPV 造成医护人员感染SARS的定义为:进入NIPPV病区工作10 d内发生SARS。

数据整理

患者资料包括:年龄、性别、发病时间、入院时间、冠状病毒血清学检查结果、激素和利巴韦林用药开始日期、激素冲击治疗开始日期、冲击治疗的总疗程、基础疾病;与NIPPV有关的资料包括:NIPPV开始日期、急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) 得分、iPAP和ePAP水平、潮气量、呼吸频率、氧饱和度、氧流量和(或)入院时、

NIPPV 24 h内、NIPPV 撤离前的动脉血气值、血液检查结果、CXR评分、NIPPV应用时间、ICU生存率与住院生存率、ICU住院时间与总住院时间、插管预后、病死率以及NIPPV并发症。

统计分析

除非特别说明,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;分类变量采用 χ^2 检验,连续变量的组间比较采用Mann-Whitney *U*检验、组内比较采用Wilcoxon检验。 $P < 0.05$ 代表差异有显著性意义。

结 果

自2003年3月9日起,共有90例疑似SARS患者住院,其中87例(96.7%)SARS相关冠状病毒血清学检查阳性。22例患者使用NIPPV 23次,其中3次排除在本研究之外:急性肺水肿治疗2次,拔管后撤机1次,余下20次分布于20名患者(男性11例),其平均年龄为(51.4 ± 14.20)岁。7例患者患有单一或数种基础疾病:糖尿病(5例)、高血压(3例)和缺血性心脏病(1例);19例患者(95%)SARS相关冠状病毒抗体滴度呈4倍或4倍以上增高;20例患

表1 20例患者入院时的一般状况、生理和血液检查结果

参 数	结 果 ($\bar{x} \pm s$)
年龄(岁)	51.4 ± 14.2
男/女(例)	11/9
存在伴随疾病(例)	7
体温()	38.2 ± 1.1
呼吸频率(次/min)	19.3 ± 1.3
CXR评分	9.8 ± 6.9
血红蛋白(g/dL)	13.0 ± 1.7
中性粒细胞($10^9/L$)	4.6 ± 1.7
淋巴细胞($10^9/L$)	0.81 ± 0.43
血小板($10^9/L$)	158 ± 43
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	40 ± 33
肌酸激酶(IU/L)	530 ± 867
乳酸脱氢酶(IU/L)	326 ± 152

者入院时一般状况、生理和血液检查结果见表1。发病后利巴韦林与皮质类固醇、甲泼尼龙及NIPPV的开始时间分别为： (7.2 ± 8.3) 、 (8.7 ± 2.4) 和 (9.6 ± 4.0) d。NIPPV治疗前平均呼吸频率为 (28.9 ± 6.2) 次/min，氧流量 (8.0 ± 3.1) L/min以维持血氧饱和度 $(93.1 \pm 5.0)\%$ 。由于起病突然并迅速恶化，因此仅有9例患者有NIPPV前的血气资料，平均氧合指数 (PaO_2/FiO_2) 为 (18.3 ± 6.9) kPa [(137.5 ± 51.6) mm Hg]， $Paco_2$ 为 (4.5 ± 0.62) kPa [(33.9 ± 4.6) mm Hg]。14例患者免于插管，6例患者因NIPPV治疗失败后给予气管插管。

NIPPV治疗前，成功组与失败组的CXR评分分别为 16.4 ± 6.7 和 21.5 ± 4.3 ($P = 0.153$)，失败组治疗第一天的评分显著增加 $(22.5 \pm 3.3$ 对 15.1 ± 6.0 ， $P = 0.005$)。所有患者都接受了至少1个疗程的甲泼尼龙冲击治疗(2 g)，3例NIPPV失败的患者接受了2个疗程治疗。NIPPV治疗24 h内及治疗末期呼吸频率和氧流量的显著减少可以预测治疗的成功(图1)。

NIPPV平均治疗时间为 (83.4 ± 47.0) h，平均ICU住院时间和总住院时间分别为 (8.6 ± 14.0) 和

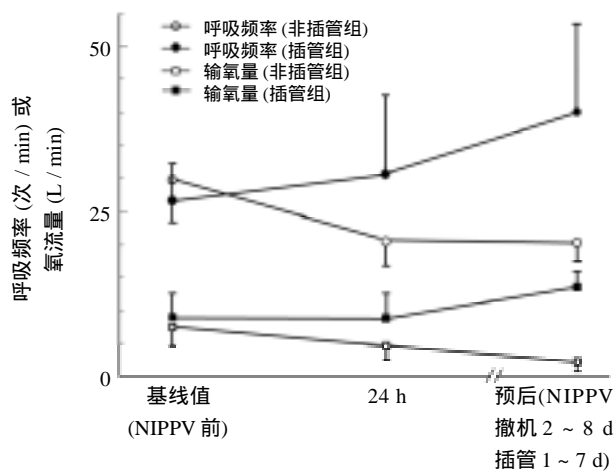


图1 NIPPV疗程中的呼吸参数

24 h呼吸频率与基础值差值：非插管组 (-9.2 ± 4.0) ，插管组 (4.0 ± 13.3) ($P = 0.026$)；24 h输氧量与基础值比较：非插管组 (-3.1 ± 2.5) ，插管组 (-0.2 ± 2.2) ($P = 0.012$)。

(33.7 ± 13.5) d。成功组与失败组之间临床预后和实验室检查的比较见表2。成功组的ICU住院时间显著短于失败组，分别为 (3.1 ± 2.1) 和 (21.3 ± 21.2) d ($P < 0.001$)。2名有基础疾病的老年患者(分别为66和72岁)能够自NIPPV完全撤机，但随后分别死于急性心肌梗死和急性缺血性脑卒中。另外一名高龄患者(74岁)因呼吸机相关性肺炎而死亡。

4例患者发生NIPPV的合并症：气胸1例，纵隔气肿1例，医院获得性肺炎1例，纵隔气肿合并医院获得性肺炎1例，但均治愈，且无显著后遗症。NIPPV治疗过程中医院获得性肺炎的总发病率为10%

表2 与临床预后相关的NIPPV前的临床资料与实验室数据的单变量分析 ($\bar{x} \pm s$)

参数	成功组 ⁽¹⁾ (14例)	失败组 ⁽²⁾ (6例)	P值
年龄(岁)	54.2 ± 11.8	44.8 ± 18.2	0.353
存在伴随疾病(例)	6	1	0.260
皮质类固醇+利巴韦林起始日(d)	8.4 ± 9.7	4.3 ± 1.9	0.109
激素冲击起始日(d)	8.9 ± 2.4	8.0 ± 2.6	0.494
NIPPV起始日(d)	9.6 ± 3.8	9.3 ± 4.9	0.602
APACHE评分	5.2 ± 3.2	5.7 ± 2.3	0.718
死亡风险(%)	6.5 ± 3.1	6.6 ± 2.1	0.511
CXR评分	16.4 ± 6.7	21.5 ± 4.3	0.153
iPAP(cm H ₂ O)	12.1 ± 2.0	11.2 ± 1.0	0.397
ePAP(cm H ₂ O)	7.6 ± 2.1	6.5 ± 1.4	0.207
潮气量(mL/kg)	8.3 ± 2.8	7.6 ± 3.4	0.718
NIPPV疗程(h)	83.5 ± 37.6	86.2 ± 68.5	0.904
ICU住院时间(d)	3.1 ± 2.1	21.3 ± 21.2	<0.001
总住院日(d)	29.6 ± 7.9	43.3 ± 19.3	0.062
死亡(例)	2	1	0.891
血红蛋白(g/dL)	12.0 ± 1.5	12.3 ± 1.3	0.491
中性粒细胞($10^9/L$)	10.2 ± 6.1	10.9 ± 3.0	0.190
淋巴细胞($10^9/L$)	0.43 ± 0.22	0.55 ± 0.30	0.202
血小板($10^9/L$)	223 ± 102	221 ± 81	0.863
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	58 ± 55	56 ± 50	0.906
肌酸激酶(IU/L)	512 ± 1 018	335 ± 431	0.310
乳酸脱氢酶(IU/L)	416 ± 165	497 ± 179	0.815

⁽¹⁾成功组指NIPPV撤机24 h并且未进行气管插管者；⁽²⁾失败组指NIPPV治疗失败，需要气管插管者。

(2 / 20), 而气管插管组机械通气期间医院获得性肺炎的发病率为 33.3% (2 / 6)。

感染风险

105 名参与 NIPPV 患者治疗的工作人员 (包括医师、护师和其他工作人员) 无一例感染 SARS, 其中 102 名 (97.1%) 同意进行冠状病毒血清学检查, 未发现一例冠状病毒感染的证据。

讨 论

SARS 进展为 ARF 很常见, 多数 SARS 合并 ARF 的患者用气管插管和机械通气进行治疗^[5,6]。本次研究中, NIPPV 能够避免 70% (14 / 20) 的气管插管, 治疗有效的原因可能是冲击量皮质类固醇发挥作用之前, 陷闭肺泡的早期复张以及呼吸肌得到休息。NIPPV 疗效多出现在 24 h 之内, 因此可在治疗早期发现需要气管插管的患者, 这与 NIPPV 治疗其他形式 ARF 的情况一样^[15]。

本次研究中 3 例死亡患者均为老年人, 其中 2 例存在基础疾病, 这和香港地区此类 SARS 患者的高死亡率相符 (见 2003 年 5 月 8 日每日简报, 香港卫生署与医院管理局)。90 例 SARS 患者的总插管率和病死率分别为 10% 和 4.4%。相对较低的病死率^[16] 部分可能是由于 NIPPV 的治疗, 对 SARS 患者或严重低氧性呼吸衰竭患者早期应用 NIPPV 能够减少紧急气管插管和转入 ICU 的需要。

由于香港另一所医院的 SARS 暴发流行是由于 1 例患者的雾化治疗所致^[5], 应用 NIPPV 是否也具有相似的感染风险目前存在争议。基于我们之前对 ARF 使用 NIPPV 的经验^[17] 及其在负压环境中早期应用的安全性^[9] 和有效性^[9], 我们在加强个人防护措施和严密监测医护人员健康状态的前提下继续使用这一治疗方式, 之后病原的成功发现和细菌-病毒滤膜的使用都有助于预防医护人员的感染。希望我们的经验有助于解除那些照料 SARS 患者的医护人员的忧虑, 患者

们也不会失去接受 NIPPV 这样一种重要的辅助通气模式治疗的机会。

对比过去的 NIPPV 应用经验^[15,17,18], 其主要并发症 (气压伤和医院获得性肺炎) 的发生率在本组 SARS 患者中相对较高, 后者可用注射大剂量的皮质类固醇来解释, 气压伤却不一定与 NIPPV 有关, 因为 6 例未接受机械通气治疗的患者出现了自发性气胸或纵隔气肿, 这一情况在香港的另一份研究报告中达到 12%^[19]。

本研究的不足之处为未设对照组, 并且是回顾性分析, 但这些问题在不明原因的疾病暴发时难以避免。2003 年 4 月底我们计划就 NIPPV 与气管插管进行随机对照研究, 香港当时的 SARS 疫情已基本消退, 最后 1 例 SARS 患者确诊时间为 2003 年 4 月 28 日。为了确认 NIPPV 对 SARS 呼吸衰竭的有效性, 可以考虑在下次疫情暴发时开展大规模前瞻性的随机对照研究。本研究另一项缺陷在于缺乏 NIPPV 前的血气结果, 这与多脏器衰竭发生率低故而 APACHE 的评分很低有关。在这种严重感染的情况下, 由于呼吸衰竭进展迅猛, 临床治疗的决策必然应优先于血气等检查, 而且即使没有血气分析的结果, 根据氧流量和相应血氧饱和度水平, 患者就已符合 II 型呼衰的标准。此外, 由于 3 名工作人员未同意进行血清学检验, 105 名医护人员冠状病毒血清学的数据也不完整。

结 论

本研究证明, 在治疗 SARS 的 ARF 方面, NIPPV 是安全有效的。在负压环境下, 装备有合适的防护装置的医护人员使用 NIPPV 同样安全。

(黄伟 译)

参 考 文 献

- 1 World Health Organization. World Health Organization issues emergency travel advisory. Available at: <http://www.who.int/csr/sars/>

- archive/2003_03_15/en/. Accessed August 16, 2004
- 2 Peiris JSM, *et al.* Lancet 2003; 361:1319-1325
 - 3 Ksiazek TG, *et al.* N Engl J Med 2003; 348:1953-1966
 - 4 Drosten C, *et al.* N Engl J Med 2003; 348:1967-1976
 - 5 Lee N, *et al.* N Engl J Med 2003;348:1986-1994
 - 6 Booth CM, *et al.* JAMA 2003; 289:2801-2809
 - 7 Nicholls JM, *et al.* Lancet 2003; 361:1773-1778
 - 8 Rocker GM, *et al.* Chest 1999; 115:173-177
 - 9 So LKY, *et al.* Lancet 2003; 361:1615-1617
 - 10 World Health Organization. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS), revised 1 May 2003. Available at <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/print.html>. Accessed August 16, 2004
 - 11 Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim U.S. case definition of severe acute respiratory syndrome (SARS), revised May 20, 2003. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.html>. Accessed July 14, 2003
 - 12 Yam LYC. J HK Med Assoc 1993; 45:318-325
 - 13 Murray JF, *et al.*, eds. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich, 1988; 1982-1986
 - 14 Centers for Disease Control and Prevention. Interim domestic infection control precautions for aerosol-generating procedures procedures on patients with severe acute respiratory syndrome (SARS), revised May 20, 2003. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm>. Accessed October 31, 2003
 - 15 Meduri GU, *et al.* Chest 1996; 109:179-193
 - 16 World Health Organization. Cumulative number of reported probable cases of SARS. Available at: http://www.who.int/csr/sars/country/2003_06_06/en/. Accessed August 16, 2004
 - 17 Cheung MT, *et al.* Hong Kong Med J 2000; 6:361-367
 - 18 Brochard L, *et al.* N Engl J Med 1995; 333:817-822
 - 19 Peiris JSM, *et al.* Lancet 2003; 361:1767-1772

【英文原件请参阅 *CHEST*, 2004;126:845-850】

CHEST 自测 - 点评 (No.9)

E. The risk of a fatal asthma episode is greatest for asthmatics with severe disease and fixed airflow obstruction.

The greatest risk of a fatal outcome in asthma appears to be in those patients who demonstrate the highest degrees of airway hyperresponsiveness and FEV₁ lability, rather than in those with severe but fixed airflow obstruction. In one study, the relative risk of death from asthma was seven times higher for patients who demonstrated a 50% or greater increase in FEV₁ in response to bronchodilator, compared to those whose FEV₁ improved by less than 25%. While this observation might seem somewhat contrary to expectations, it emphasizes that the most important result of poor asthma control is the persistence of excessive airway lability, with its attendant risk of asthma exacerbation. Persisting FEV₁ lability is most common among smokers and those with persistent atopic asthma. Other documented risk factors for asthma mortality include age > 40 years, smoking, and blood eosinophilia. Middle-aged and older adults with asthma rarely achieve complete remission. The remission rate in adults is also substantially lower than in children (10% to 15% vs over 50%). In a 25-year study of adult asthma, remission, which was defined as becoming asymptomatic with normal FEV₁ and normal airway responsiveness, was noted in only 20 of 190 subjects (10.5%). In this study, remission was associated with milder asthma and younger age at first diagnosis, together with male gender and less initial airway hyperresponsiveness. Control of asthma symptoms, FEV₁, and airway hyperresponsiveness also appears to be influenced by the timing of the introduction of inhaled corticosteroids (ICS). Several trials have shown that FEV₁ is much less likely to normalize if the institution of ICS is delayed following the initial diagnosis of asthma. Similar to the situation in COPD, several longitudinal studies have demonstrated a more rapid age-related decline in FEV₁ in adult asthmatics compared to the nonasthmatic population, and this is further compounded by smoking. There are few long-term studies of the effects of treatment on the natural history of asthma. However, a recent study of asthmatics aged 5 to 44 years has clearly demonstrated a dose-dependent reduction in asthma mortality with increasing use of ICS, in that the death rate from asthma was reduced by approximately 50% with the use of 6 or more canisters of ICS during a 12-month period, compared to patients who used smaller amounts of ICS.