

# 中国成人急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 诊断与非机械通气治疗指南 (2023)

中国研究型医院学会危重医学专委会 宁波诺丁汉大学 GRADE 中心

通信作者: 孙同文, Email:suntongwen@163.com

基金项目: 中央引导地方科技发展基金 (Z20221343037); 河南省医学科技攻关计划省部共建重大项目 (SBGJ202101015); 国家自然科学基金面上项目 (82172129, 82172164); 郑州大学第一附属医院科研创新 (卓越) 团队 (ZYCXTD2023006); 国家重点研发计划 (2023YFC3041700); 广州国家实验室科研任务项目资助 (SRPG23-001); 广州市科技局市校院联合资助项目 (202201020444); 黑龙江省重点研发计划 (GA21C011)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.10.004

急性呼吸窘迫综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 是一种危及生命的非心源性肺水肿, 可由多种肺内因素 (肺炎、误吸等) 或肺外因素 (脓毒症、急性胰腺炎、外伤等) 所诱发, 导致严重低氧血症、肺顺应性降低、动静脉分流增多和生理死腔增加。全球范围内的调查显示, ARDS 患者占 ICU 总住院患者的 10.4%, 且 ARDS 患者死亡风险与疾病严重程度相关, 轻、中、重度 ARDS 的死亡风险分别为 34.9%、40.3% 和 46.1%<sup>[1]</sup>。值得注意的是, ARDS 虽是 ICU 的常见疾病, 但临床医生对其认知仍然是有限的, 据估计约有 40% 的 ARDS 未被诊断<sup>[1]</sup>, 因此 ARDS 的发病率可能被低估。近年来, 新型冠状病毒感染 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 的全球大流行带来了 ARDS 的发病率的激增<sup>[2]</sup>, 极大地增加了疾病负担, 而在资源匮乏地区, 往往因缺乏机械通气设备或动脉血气结果而导致 ARDS 的诊断延迟。另外, 经鼻高流量氧疗 (High Flow Nasal Oxygen, HFNO) 的广泛应用, 使部分低氧血症患者得以避免或延迟气管插管。既往 ARDS 的定义已经无法满足临床需求, ARDS 定义的更新势在必行。

最近发布的新定义拓宽了 ARDS 的诊断范围, 允许  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$ ) 同时  $\text{SpO}_2 \leq 97\%$  ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  在  $\text{SpO}_2 > 97\%$  时无效) 作为低氧血症的判定标准。当  $\text{SpO}_2 \leq 97\%$  时,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  可用于 ARDS 严重程度分级:  $235 \text{ mmHg} < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315 \text{ mmHg}$  为轻度,  $148 \text{ mmHg} < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 235 \text{ mmHg}$  为中度,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 148 \text{ mmHg}$  为重度, 分别对应柏林定义分级标准<sup>[3]</sup>:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  为轻度,  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  为中度,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  为重度。新定义将 ARDS 分为三个特定类型, 具体

如下: ① 插管 ARDS: 与柏林定义基本一致; ② 非插管 ARDS: 指接受 HFNO  $\geq 30 \text{ L/min}$  或无创正压通气/持续气道正压通气 (noninvasive ventilation/continuous positive airway pressure, NIV/CPAP) 时呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 至少  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  且满足 ARDS 低氧血症者标准者; ③ 资源有限环境下的 ARDS: 指在资源有限情况下,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315 \text{ mmHg}$  同时  $\text{SpO}_2 \leq 97\%$  即可诊断 ARDS, 不需要 PEEP 和最低氧流量作为诊断的必要条件<sup>[4-5]</sup>。

肺水肿的判断一直是 ARDS 诊断的核心。肺部 X 线或 CT 检查可以显示或量化肺水肿, 是 ARDS 诊断的重要依据。但放射学诊断存在辐射, 且 CT 价格较昂贵, 危重患者难以在床旁完成, 一定程度上限制了其应用。近年来, 超声作为一种便携、廉价、实时、可重复、无辐射的检查手段, 被广泛应用于危重患者的床旁监测。肺部超声通过特征性的“B 线”征像识别肺水肿, 与心脏超声结合, 可以与心源性肺水肿做鉴别, 被推荐用于 ARDS 的诊断<sup>[6]</sup>。

ARDS 是一种异质性较高的疾病, 具有不同的病因、不同的炎症表型和不同的组织形态学特征, 需要在深度理解 ARDS 病理生理的基础上给予个体化治疗策略, 一定程度上导致 ARDS 的治疗进展相对缓慢。迄今为止, 小潮气量、限制平台压及滴定合适 PEEP 的肺保护机械通气策略仍是 ARDS 最重要的治疗手段。俯卧位通气在 COVID-19 疫情中被广泛应用于插管和非插管的 ARDS 患者中, 临床普及性较前大大提高。与此同时, 针对 ARDS 病理生理学原理 (如炎症、凝血、氧化应激和内皮损伤) 的研究层出不穷, 但缺乏突破性的进展, ARDS 的药物治疗, 如糖皮质激素等虽常用于 ARDS 的治疗, 但其疗效及适用条件仍存

在较大的争议。ARDS 新定义的发布必将带来大量非插管 ARDS 患者,对这些患者进行早期规范的干预,有助于避免进一步气管插管,从而改善预后,节约医疗资源。本指南旨在为 ARDS 患者机械通气之外的管理提供相对全面的循证医学证据,帮助临床医生快速正确的做出诊治决策。

## 1 指南编写方法学

### 1.1 概述

本部指南的制定方法严格遵守美国国立医学研究院 (Institute of Medicine, IOM) 提出的可信的循证临床指南原则<sup>[7]</sup>,采用国际公认的 GRADE (Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 标准和流程制定。指南通过系统评价方法对循证医学证据进行系统性评估,依照 GRADE 国际指南制定标准确定证据质量的分级和推荐意见的强度分级<sup>[8-12]</sup>。每一条推荐意见均有详细的证据支持并提供决策依据及考量因素,因此更有利于指南发布后的实际应用和推广。指南推荐专家组成员的遴选和组成,利益冲突管理,按照中国研究型医院学会的政策和程序进行。

本部指南在国际指南协作网 (Guidelines International Network,GIN) 注册。详细信息可登陆 GIN 网站获取(<https://guidelines.ebmportal.com/node/70403>)。

### 1.2 指南目的与范畴

本指南旨在为 ARDS 患者机械通气之外的管理提供相对全面的循证医学证据,帮助临床医生快速正确做出决策,其范畴仅限于机械通气之外的管理措施的有效性和安全性评价。本指南的目标用户是为 ARDS 患者提供诊断和治疗的临床医护人员。

### 1.3 指南推荐专家组遴选和组成

所有指南专家组成员来自中国研究型医院学会危重医学专委会,由指南核心专家组组长推选。指南专家组成员由全国各地的多学科专家组成。

### 1.4 利益冲突管理

所有指南专家组成员和工作组成员均向中国研究性医院学会报告了个人潜在的利益冲突(包含财务和专业相关的利益冲突)。指南工作组对所提交信息审核后,确认所有指南专家组成员均无利益冲突,批准全程参加指南的制定。

### 1.5 证据质量评价与推荐意见形成的框架

GRADE 方法学是目前使用最广泛的证据评价和推荐意见分级系统。GRADE 系统包括两部分,第一部分为证据评价,根据证据中的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚,以及证据是否显示出大效应 (large effect),所有可能的混杂因素 (all Plausible confounding), 剂量反

应关系 (dose-response gradient), 将证据质量分为高、中、低和极低四个水平。第二部分为证据转化推荐意见 (evidence to decision framework), 考虑医学干预的利弊平衡、证据体质量、用户价值观念与偏好、成本效果与资源耗费,以及可行性和可接受度等因素来制定推荐意见,并且将推荐意见分为强推荐和弱推荐(或者有条件推荐)两种。医学干预的利弊差别越大,证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小,则越应该考虑强推荐。反之,则应考虑弱推荐(或者有条件推荐)。

强推荐意见代表了绝大多数甚至全部目标群体的医学决策均应遵循本指南;弱推荐意见代表了推荐意见应该有条件地适用于目标群体,应该考虑医生与患者共同决策。在做出强推荐时,我们使用“推荐”;而做出弱推荐或有条件推荐时,我们使用“建议”。

### 1.6 证据整合方法

1.6.1 文献检索 系统评价团队以指南中的每一个临床问题为检索单位,对相关的临床研究证据进行了系统和全面的检索,尤其注重中国本土的相关研究证据。检索的数据库包括,中国知网 (CNKI), 万方数据库,中国生物医学文献数据库 (CBM), 维普数据库 (VIP), PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library。检索的时间跨度是自建库至 2022 年 7 月 29 日的文献。除数据库检索外,同时检查相关系统评价中的纳入研究,以及询问指南专家组的成员来进一步获取相关的关键研究(已发表或未发表),以最终确认符合纳入标准的研究。

1.6.2 文献筛查提取与质量评估 事先制定每一个临床问题的纳入和排除标准,并设计数据提取表格。在每个临床问题上,优先纳入系统评价或者随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 当 RCT 证据缺乏或存在间接性或证据体质量极低时,补充纳入观察性研究或非对照研究。诊断类的临床问题,优先纳入系统评价或横断面研究证据。

由八名系统评价员(两人一组,共四组)独立进行文献筛查(根据题目摘要及全文)及数据提取,若遇分歧,则由第三名系统评价员协助解决。数据提取内容包括由临床专家委员会确定的患者基线特征与结局指标,未报道观测时间点的结局指标采用研究的总随访时间,分为短期结局 ( $\leq 30$  d), 中期结局 ( $> 30$  d,  $\leq 90$  d), 长期结局 ( $> 90$  d,  $\leq 1$  年), 以及远期结局 ( $> 1$  年)。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具<sup>[13]</sup>对纳入的 RCT 实施质量评价,采用 NOS 量表 (The Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对纳入的观察性研究(队列研究)进行质量评价,采用美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 针对自身前后对照研究的偏倚风险评估工具,对纳入的非对照研究

进行偏倚风险评价。采用诊断试验准确性研究偏倚评估工具 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2, QUADAS-2), 对诊断类研究进行质量评价。

1.6.3 数据分析 对照研究的数据使用 RevMan 5.3 软件, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。二分类结局的效应值采用相对风险度 (Risk Ratio, RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。连续性结局的效应值采用均值差 (mean difference, MD) 及其 95% CI。针对非对照研究 (单组数据), 使用 R 4.0.2 软件 (meta 包), 采用固定效应模型进行数据整合。二分类结局整合事件发生风险及其 95% CI, 处理连续变量数据时优选研究的终点值用 MD 进行整合分析, 次选治疗前后变化值进行整合且报道 95% CI。针对诊断类研究, 使用 RevMan 5.3 软件及 Stata 16.0 软件对灵敏度、特异度进行整合分析, 其他连续性与二分类结局指标的数据分析方法同上。Meta 分析前充分考虑研究间的临床异质性和方法学异质性, 针对不能合并的研究结果仅进行描述性分析。统计学异质性采用  $\chi^2$  检验和  $I^2$  统计量评价; 当  $\chi^2$  检验  $P < 0.1$  且  $I^2 > 60\%$ , 则认为具有统计学异质性。当研究间存在统计学异质性时, 主要从药物类型、基线特征、治疗时间等因素上进行亚组分析, 探索潜在的异质性的来源。

### 1.7 GRADE 证据评级与推荐

在进行干预和对照措施比较时, 本指南使用 GRADE 对每个临床结局的合并效应值的证据质量/可信度进行评价。指南方法学家和系统评价团队合作, 综合考虑偏倚风险、精确性、一致性、间接性, 存在发表偏倚的可能性, 剂量效应关系, 残余和对立混杂的影响等方面, 将综合效应值的可信度分为极低、低、中等和高四个等级。系统评价团队同时对患者的价值观和偏好, 成本效益, 卫生公平性, 可接受度, 可行性的证据进行了系统性的评价。

在针对每个临床问题进行证据汇总和展示时, 我们使用 GRADEPro 指南开发工具 (www.gradepr.org) 构建 GRADE 证据概要和“证据到决策”(evidence to decision, EtD) 的框架<sup>[12]</sup>。每个临床问题对应的 EtD 表格均包括与干预和对照措施相关的有效性和安全性, 资源使用 (医疗费用等), 成本效益, 患者价值和偏好, 对卫生公平性的影响, 可接受度和可行性的部分。所有相关证据均总结至相应的 EtD 表格。

有效性和安全性的系统评价是以每个临床问题为单位开展和执行的。而价值观念与偏好, 以及可接受性和可行性的系统评价有其特殊性, 即多个临床问题 (或者与之对应的多个指南推荐意见) 所依据的证据可能是相同的。在卫生经济学方面, 我们尽量引用对每一个临床问题的卫生经济学证据 (成本效果) 的系统评价。

### 1.8 推荐意见的形成

在指南指导专家组指导下, 8 位专家组成了指南核心专家组, 在证据整合过程中全程参与并分别召开 5 次讨论会, 阶段性指导证据整合团队的工作。后期与指南工作组成员详细地评估了研究证据, 并通过视频会议的方式召开了 2 次讨论会 (会议时间分别是 2022 年 12 月 17 日和 24 日), 初步形成了推荐意见。方法学家和系统评价团队与指南核心专家组成员共同对下列因素的相关证据进行了系统回顾和详细讨论: 干预措施和对照措施的利弊平衡, 证据的质量和可信度, 患者的价值观和偏好, 卫生资源的消耗, 成本效益分析, 实施干预措施对社会医疗资源平等性和公平性的影响, 干预措施的可接受度和可行性。最终使用 GRADE EtD 系统辅助来产生推荐意见。上述推荐意见的初稿于 2023 年 4 月 10 日通过问卷投票的方式提交给指南专家组成员进行投票。指南专家组成员以讨论 (为主) 和投票 (辅助) 相结合的方式, 就推荐意见的方向和强度以及相关使用注意事项达成共识。指南专家组商定每一条推荐意见需获取至少 80% 的支持票方可通过。对推荐意见持异议的专家和其异议的理由记录在案并展示在 EtD 表格中。

### 1.9 指南审阅

外部审查和组织批准均根据中国研究型医院学会的政策和程序进行审核。指南文稿经过专业学会内部和同行的评审 (指南指导专家组、指南外审专家组), 以最终形成终稿, 并发布。

### 1.10 指南的报道

本指南的报道规范遵循 EQUATOR 协作网上发布的指南报告清单: AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation) 以及 RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare)<sup>[14-16]</sup>。

### 1.11 指南更新计划

指南项目组计划在 2028 年对本部指南的研究证据以及卫生体系的各项相关指标进行评估, 在有新的研究证据的情况下予以更新。

### 1.12 声明

本指南不等同于法律条款, 也不能取代医生的专业判断。

## 2 临床问题与推荐意见

### 2.1 在常规治疗基础上, 加用糖皮质激素治疗是否可以改善 ARDS 患者相关的临床结局 (死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

证据总结: 共纳入 8 项 RCT (共 10 篇文献报道)<sup>[17-26]</sup>, 发表年份 1987—2021, 纳入样本量 24—299 例不等 (共计 1 217 例) 的 ARDS/急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)

患者。患者均接受机械通气治疗,年龄在 28.7~75.0 岁,基线  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  平均值在 84~179.7 mmHg。干预组在常规治疗基础上加用糖皮质激素,其中 3 项研究使用地塞米松,其余 5 项研究均使用甲泼尼龙。用药时间最短为 24 h,最长 32 d,对照组则为等量安慰剂或常规治疗。结局指标包括死亡风险、无呼吸机支持天数、机械通气时间、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、ICU 住院时间等疗效相关指标,以及继发性感染、气胸等安全性相关指标。

**收益:**与常规治疗相比,加用糖皮质激素治疗的人群可能会有以下的临床获益,包括死亡风险可能会降低:短期死亡风险( $\text{RCT}=4, n=467, \text{RR}=0.85, 95\% \text{CI}: 0.72\sim 1.00$ ),每 1 000 人中可能会减少 86 例死亡( $95\% \text{CI}: 0\sim -161$ ),中等质量证据;中期死亡风险( $\text{RCT}=3, n=556, \text{RR}=0.79, 95\% \text{CI}: 0.63\sim 0.99$ ),每 1000 人中可能会减少 81 例死亡( $95\% \text{CI}: -142\sim -4$ ),中等质量证据;长期死亡风险( $\text{RCT}=2, n=204, \text{RR}=0.84, 95\% \text{CI}: 0.56\sim 1.25$ ),每 1000 人中可能会减少 55 例死亡( $95\% \text{CI}: -151\sim -86$ ),极低质量证据。短期( $\text{RCT}=3, n=756, \text{MD}=3.8 \text{ d}, 95\% \text{CI}: 2.49\sim 5.1$ , 高质量证据)和长期( $\text{RCT}=1, n=180, \text{MD}=9.6 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -25.78\sim 44.98$ , 低质量证据)的无呼吸机支持天数可能会有所提高。同时,短期( $\text{RCT}=1, n=299, \text{MD}=-1.4 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -3.17\sim -0.37$ , 低质量证据)和中期( $\text{RCT}=2, n=178, \text{MD}=-2.4 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -3.64\sim -1.16$ , 中等质量证据)的机械通气时间可能会减少。短期( $\text{RCT}=2, N=192, \text{MD}=68.14 \text{ mmHg}, 95\% \text{CI}: 49.95\sim 86.34$ , 极低质量证据)的  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  可能会有所改善。

**损害和负担:**与常规治疗相比,加用糖皮质激素治疗的人群可能会出现住院时间的小幅度延长( $\text{RCT}=1, n=50, \text{MD}=4.6 \text{ d}, 95\% \text{CI}: 1.15\sim 8.05$ , 中等质量证据)。

**推荐意见:**针对 ARDS 患者,在常规治疗的基础上,指南专家组建议中重度的 ARDS 患者在诊断后的 24 h 内加用糖皮质激素治疗(1~2 mg/kg 强的松当量),用药时间 1 周以内,或根据临床需要决定糖皮质激素的剂量和用药时间(有条件推荐,中等质量证据)。

**实施建议:**糖皮质激素的用药持续时间超过 7 d 需要采取剂量递减,出现不良反应需及时停药。

**推荐说明:**相比于常规治疗,加用糖皮质激素治疗可为短期死亡风险等关键结局指标带来小幅度获益,同时在住院时间等非关键结局指标上可能增加微小的风险,整体证据质量中等,说明我们对证据显示的获益或受损的把握度不高,临床决策仍需综合考量患者的个体情况。专家组根据临床实践经验判断糖皮质激素类药物成本低,临床医生与患者均不存在价值偏好,不会给卫生服务公平性、医

疗资源占用带来负担,临床可行性、可及性良好。因此指南专家组综合考虑,作出有条件推荐。

## 2.2 在常规治疗基础上,加用中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂治疗是否会改善 ARDS 患者的临床结局(死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

**证据总结:**共发现 5 项  $\text{RCT}^{[27-31]}$ ,发表年份 2004—2015,纳入样本量 22~487 例不等(共 834 例)的 ARDS/ALI 患者。患者均接受机械通气治疗,年龄在 55.8~74.0 岁之间,基线  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  在 96~155 mmHg 之间。干预组在常规治疗基础上均加用西维来司他钠,剂量 0.16~0.20 mg/(kg·h),用药时间 3~14 d,对照组则为常规治疗联合安慰剂。报道结局指标包括死亡风险、无呼吸机支持天数、机械通气时间、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、ICU 住院时间等疗效相关指标,以及继发性感染、肾衰竭等安全性相关指标,证据质量均为低或极低。

**收益:**与常规治疗相比,加用中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂治疗的人群可能会有以下的临床获益,包括短期和中期死亡风险可能会降低:短期死亡风险( $\text{RCT}=3, n=732, \text{RR}=0.95, 95\% \text{CI}: 0.74\sim 1.21$ ),每 1 000 人中可能会减少 13 例死亡( $95\% \text{CI}: -69\sim 56$ ),低质量证据;中期死亡风险( $\text{RCT}=1, n=80, \text{RR}=0.40, 95\% \text{CI}: 0.08\sim 1.94$ ),每 1 000 人中可能会减少 75 例死亡( $95\% \text{CI}: -115\sim 118$ ),极低质量证据。短、中、长期的机械通气时间可能会降低:短期( $\text{RCT}=1, n=24, \text{MD}=-4.3 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -9.08\sim -0.48$ ),极低质量证据;中期( $\text{RCT}=1, n=80, \text{MD}=-2.9 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -3.81\sim -1.99$ ),中等质量证据;长期( $\text{RCT}=1, n=22, \text{MD}=-2.08 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -8.95\sim -4.79$ ),极低质量证据。短期  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  可能会改善( $\text{RCT}=3, n=126, \text{MD}=59.1 \text{ mmHg}, 95\% \text{CI}: 48.31\sim 69.9$ ),低质量证据。中期和长期的 ICU 住院时间可能会缩短:中期( $\text{RCT}=2, n=104, \text{MD}=-3.48 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -4.64\sim -2.32$ ),低质量证据;长期( $\text{RCT}=1, n=22, \text{MD}=-20 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -45.48\sim -5.48$ ),极低质量证据。

**损害和负担:**两项  $\text{RCT}$  显示,与常规治疗相比,加用中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂治疗的人群可能会出现长期死亡风险的增加( $\text{RCT}=2, n=509, \text{RR}=1.27, 95\% \text{CI}: 1.00\sim 1.61$ ),每 1 000 人中可能会增加 83 例死亡( $95\% \text{CI}: 0\sim 187$ ),低质量证据,但对此效应的把握度低;可能会有短期无呼吸机支持天数微减( $\text{RCT}=2, n=594, \text{MD}=-0.04 \text{ d}, 95\% \text{CI}: -1.7\sim 1.62$ ),中等质量证据。

**其他:**关键利益相关群体的价值偏好方面无纳入研究,但临床专家组根据经验判断无重大差异。在成本效果分析、可行性、可接受度以及公平性方面均无纳入研究,但是临

床专家根据经验判断中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂是一个临床可及性良好的干预措施,用户对它的接受度良好,也不影响卫生资源获取的公平性。

**推荐意见:**针对 ARDS 患者,在常规治疗的基础上,指南专家组建议轻中度 ARDS 患者在诊断后的 24 h 内加用 4.8 mg/(kg·d) 的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂治疗,疗程不超过 14 d (有条件推荐,低质量证据)。

**推荐说明:**纳入研究的数据显示相对于常规治疗而言,加用了中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂辅助治疗的 ARDS 患者在短期和中期的死亡风险可能会稍有降低,其机械通气时间以及 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 也均有小幅度改善的可能性,但是因为该临床问题下纳入的证据体质量普遍为低或者极低,所以临床专家组对上述的临床获益并没有确切的把握,将来的研究很可能会改变上述效应。中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂的使用对长期死亡风险可能会有影响,但是影响长期死亡风险的因素很复杂,临床专家组无法确定目前数据显示的长期死亡风险的变化是否是中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂导致的。专家组根据上述的疗效和安全性数据,结合临床治疗经验判断轻症患者在早期接受该治疗的获益很可能大于重症患者,所以在充分考虑了上述临床获益和负担的利弊平衡,参考公平性、可行性、可接受度的判断后,专家认为中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂的使用带来的利很可能大于弊,因此对它做出有条件推荐。

### 2.3 在常规治疗基础上,加用肝素类抗凝药物治疗是否会改善 ARDS 患者的临床结局(死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

**证据总结:**共发现 19 项 RCT<sup>[32-50]</sup>,发表年份 2007—2021,纳入样本量 34~252 例不等的 ARDS/ALI 患者。其中采用雾化肝素类药物的研究有 7 项,共纳入 684 名受试者;采用注射肝素类药物的研究有 13 项,共纳入 820 名受试者。患者均接受机械通气治疗,平均年龄在 28~82 岁之间,基线 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 平均值在 100~282 mmHg 之间。用药时间多为 1 周,对照组多为临床常规治疗。报道结局指标包括死亡风险、无呼吸机支持天数、机械通气时间、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ICU 住院时间等疗效相关指标,及出血、血小板减少等安全性相关指标,证据质量多为低或中等。

**获益:**相比于常规治疗,ARDS 患者加用肝素类抗凝治疗可能会降低短期的死亡风险(RCT=15, n=1 092, RR=0.67, 95%CI: 0.53~0.85),每 1 000 人中可能会减少 78 例死亡(95%CI: -112~36),中等质量证据。短期的机械通气时间可能会有所减少(RCT=6, n=569, MD=-2.62 d, 95%CI: -3.09~-2.14),高质量证据。短期的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 可能会改善(RCT=16, n=1075, MD=67.95 mmHg, 95%CI:

63.48~72.42),中等质量证据。住院时间可能会缩短(RCT=1, n=76, MD=-4.1 d, 95%CI: -4.81~-3.39),中等质量证据;ICU 住院时间可能会缩短(RCT=7, n=629, MD=-3.14 d, 95%CI: -3.85~-2.42),高质量证据。

**损害和负担:**相比于接受常规治疗,ARDS 患者加用肝素类抗凝治疗,可能出现中期和长期死亡的小幅增加:中期(RCT=1, n=250, RR=1.24, 95%CI: 0.70~2.18),每 1 000 人中可能增加 35 例死亡(95%CI: -44~173),低质量证据;长期(RCT=1, n=246, RR=1.11, 95%CI: 0.68~1.80),每 1 000 人中可能增加 22 例死亡(95%CI: -44~160),低质量证据。同时,可能会增加轻度出血的发生风险(RCT=8, n=526, RR=4.65, 95%CI: 1.66~13.03),每 1 000 人中可能多 7 例(95%CI: 1~24),低质量证据;可能会增加血小板减少的发生风险(RCT=4, n=339, RR=3.78, 95%CI: 0.81, 17.56),每 1 000 人中可能多 8 例(95%CI: -1~50),极低质量证据。

**推荐意见:**针对 ARDS 患者,在常规治疗的基础上,指南专家组建议低出血风险(低出血风险定义为 HAS-BLED 评分<sup>[51]</sup>0~2 分)的患者接受肝素抗凝治疗,皮下注射低分子肝素的剂量为 2 500~5 000 U/d,肌酐清除率小于 30 mL/min 者不建议使用低分子肝素(有条件推荐,中等质量证据)。

**实施建议:**肝素治疗过程中注意抗凝禁忌,包括活动性出血、血小板减少等现象。

**推荐说明:**相比于常规治疗,加用肝素抗凝治疗可能会在短期死亡风险、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 等关键结局指标上为患者带来小程度的获益,在中长期死亡风险上可能存在微小的风险,整体证据质量中等。由于 ARDS 患者的中长期死亡风险相关因素复杂,根据目前的研究证据不能判断是否由肝素导致,证据显示的疗效与安全性相对倾向于联合肝素治疗,因此专家组综合考量利弊平衡,作出有条件推荐,即建议不存在活动性出血、血小板减少等抗凝禁忌的 ARDS 患者使用肝素抗凝治疗。

### 2.4 在常规治疗基础上,加用一氧化氮吸入治疗是否会改善 ARDS 患者的临床结局(死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

**证据总结:**共发现 12 项 RCT<sup>[52-63]</sup>,发表年份 1998—2017,纳入样本量 15~385 例不等。患者均接受机械通气治疗,年龄在 31~61 岁之间,基线 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 平均值在 62~152 mmHg 之间。一氧化氮(NO)的浓度集中在 5~20 ppm,治疗时间多为 28 或 30 d,对照组则为常规治疗或常规治疗联合安慰剂。报道结局指标包括死亡风险、无呼吸机支持天数、机械通气时间、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ICU 住院时间等

疗效相关指标, 以及气胸等安全性相关指标, 证据质量多为低或中等。

**收益:** 相比于常规治疗, ARDS 患者加用 NO 吸入, 可能会改善短期的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (RCT=4, n=156, MD=45.21 mmHg, 95%CI: 37.68~52.73, 低质量证据), 缩短机械通气时间 (RCT=1, n=30, MD=-1.8 d, 95%CI: 3.59~-0.01, 低质量证据); 可能会降低气胸的发生风险 (RCT=1, n=180, RR=0.82, 95%CI: 0.31~2.16), 低质量证据。

**损害和负担:** 相比于常规治疗, ARDS 患者加用 NO 吸入可能会带来死亡风险的轻微增加: 短期 (RCT=7, n=856, RR=1.09, 95%CI: 0.89~1.34), 每 1 000 人中可能会增加 25 例死亡 (95%CI: -31~96), 低质量证据; 中期 (RCT=2, n=220, RR=1.14, 95%CI: 0.84~1.55), 每 1 000 人中可能增加 55 例死亡 (95%CI: -63~216), 低质量证据; 长期 (RCT=1, n=332, RR=1.03, 95%CI: 0.75~1.41), 每 1 000 人中可能增加 10 例死亡 (95%CI: -79~130), 低质量证据。无呼吸机时间可能会略有缩短 (RCT=2, n=554, MD=-0.26 d, 95%CI: -1.88~1.35, 中等质量证据), 同时机械通气时间可能会有所增加 (RCT=1, n=40, MD=2.74 d, 95%CI: -5.15~10.63, 极低质量证据)。中期 (RCT=1, n=30, MD=0.79 d, 95%CI: -6.28~7.86, 极低质量证据) 和长期 (RCT=1, n=40, MD=4.69 d, 95%CI: -7.91~17.29, 极低质量证据) 的 ICU 住院时间可能会略有增加。

**其他:** 吸入 NO 可能会增加额外的医疗器械采购与维护成本, 例如调节与监测 NO 浓度的专业设备 (平均每台花费 20 万人民币左右), 此外医用 NO 来源与补充较困难, 目前国内只有规模较大的医疗机构具备使用条件。因此临床专家组综合考量, 认为吸入 NO 可行性与可接受度尚可, 但会额外造成中等程度的卫生资源消耗, 卫生服务的公平性较差。从医生或 ARDS 患者的角度出发, 吸入 NO 是可接受的治疗方式, 因此在价值偏好方面无影响。

**推荐意见:** 指南专家组建议重度 ARDS 患者, 在设备条件允许的情况下, 可以考虑在常规治疗基础上加用 NO 吸入 (有条件推荐, 低质量证据)。

**推荐说明:** 专家组根据上述的疗效和安全性数据, 结合临床治疗经验, 判断中重度 ARDS 患者使用 NO 有益于提升 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 但是目前的研究证据提示在短期、中期、长期患者的死亡可能会增加, 但是证据质量低, 存在不确定性。在充分考虑了上述临床获益和负担的利弊平衡, 参考公平性、可行性、和可接受度, 做出有条件推荐。针对重度 ARDS 患者在接受常规治疗基础上, 就医环境有 NO 设备, 专家倾向于有条件可以考虑使用 NO 吸入, 以提高

患者 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>。

## 2.5 相比于开放性液体管理策略, 采用限制性液体管理策略能否改善 ARDS 患者的临床结局 (死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

**证据总结:** 共发现 27 项 RCT<sup>[64-90]</sup>, 发表年份 2002—2020, 纳入样本量 27~1 000 例不等 (共 2 698 例) 的 ARDS 患者。患者均接受机械通气治疗, 年龄在 22~84.6 岁之间, 基线 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值在 68~233 mmHg 之间。干预组采用限制性的液体管理策略, 对照组采用非限制性的液体管理策略, 大部分研究并未限制输注液体的种类。报道结局指标包括死亡风险、无呼吸机支持天数、机械通气时间、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ICU 住院时间等疗效相关指标, 以及急性肾损伤、肾衰竭等安全性相关指标, 证据质量多为低或极低。

**收益:** 与非限制性液体管理相比, 接受限制性液体管理的患者在关键临床指标上可能会有不同程度的获益, 整体上短期死亡风险可能会降低 (RCT=14, n=872, RR=0.63, 95%CI: 0.51~0.78, 中等质量证据), 每 1 000 个接受治疗的患者中可能会减少 127 例死亡 (95%CI: -168~-76)。关于短期死亡风险, 美国研究与中国研究虽然显示的效应方向是一致的, 但是效应值存在差异, 其中 2 项美国研究显示, 短期死亡风险可能会比非限制性液体管理组低 18% (RCT=2, n=77, RR=0.82, 95%CI: 0.41~1.63), 然而 12 项中国研究的数据显示短期死亡风险可能会比对照组低 39% (RCT=12, n=795, RR=0.61, 95%CI: 0.49~0.77)。总体上, 患者的中期死亡风险可能会降低 (RCT=7, n=1343, RR=0.88, 95%CI: 0.74~1.06, 中等质量证据), 每 1000 个接受治疗的患者中可能会减少 33 例死亡 (95%CI: -72~17)。关于中期死亡风险, 美国研究与中国研究显示的效应方向与大小均一致, 其中 1 项美国的研究显示中期死亡风险较对照组可能会降低 10% (RCT=1, n=1000, RR=0.90, 95%CI: 0.73~1.10), 6 项中国研究的数据显示中期死亡风险较对照组可能会降低 16% (RCT=6, n=343, RR=0.84, 95%CI: 0.58~1.21)。短期无呼吸机支持天数可能会有所增加 (RCT=1, n=1000, MD=2.5 d, 95%CI: 1.12~3.88), 高质量证据。短期和中期机械通气时间可能会降低: 短期 (RCT=13, n=864, MD=-3.71 d, 95%CI: -3.71~-3.62), 低质量证据; 中期 (RCT=3, n=159, MD=-4.76 d, 95%CI: -5.73~-3.79), 中等质量证据。短期 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 可能会有小幅的改善 (RCT=15, n=965, MD=41.03 mmHg, 95%CI: 37.9~44.16), 中等质量证据。ICU 住院时间可能会缩短 (RCT=10, n=653, MD=-3.14 d, 95%CI: -3.31~-2.97 d), 中等质量证据。

**损害和负担:** 研究显示相对于非限制性液体管理组, 限

制性液体管理组的患者可能会增加短期内急性肾损伤的发生风险 (RCT=1,  $n=56$ ,  $RR=1.12$ ,  $95\%CI: 0.39\sim 3.24$ ), 低质量证据, 每 1 000 个接受治疗的患者中可能会增加 22 例 ( $95\%CI: -11\sim 415$ ); 短期肾功能衰竭发生风险可能会升高 (RCT=1,  $n=42$ ,  $RR=1.20$ ,  $95\%CI: 0.43\sim 3.33$ ), 低质量证据, 每 1 000 个接受治疗的患者中可能会增加 48 例 ( $95\%CI: -136\sim 555$ )。

**其他:** 专家组根据临床经验判断, 限制性液体管理的临床可及性、可接受度较好, 对于 ARDS 患者, 临床医生普遍倾向于采取限制性液体管理策略。

**推荐意见:** 指南专家组建议在 ARDS 患者循环稳定的基础上采取限制性液体管理策略 (有条件推荐, 低证据质量)。

**实施建议:** 实施限制性液体管理的重点在于对患者的监测与评估, 例如针对接受深镇静或肌松治疗的 ARDS 患者, 可能需要采取血管活性药物来维持血压, 同时需要监测患者的乳酸、尿量、末梢循环来判断组织灌注是否足够, 避免出现器官功能障碍。

**推荐说明:** 目前纳入证据文献主要来自中文文献 (24 篇), 只有 3 篇英文的研究。疗效和安全性数据显示, 限制性液体管理较非限制性液体管理主要的获益体现在有可能降低死亡风险 (但证据质量低, 把握度小), 以及改善无呼吸机支持天数。在充分考虑了上述临床获益和负担的利弊平衡, 参考证据体的不确定性, 以及干预措施的可行性、可接受度和对卫生服务公平性的影响后, 专家认为 ARDS 患者接受严格限制液体输入可能是利大于弊 (证据质量中等)。但是需要引起我们关注的是, 在目前所获取的研究中缺乏直接比较晶体液与胶体液在不同的管理策略下对 ARDS 患者临床结局的影响, 所以将来的研究有可能会改变目前的结论。

## 2.6 体外二氧化碳清除是否可以改善 ARDS 患者相关的临床结局 (死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

**证据总结:** 共发现 2 项 RCT<sup>[91-92]</sup>, 16 项观察性研究 (共 19 篇文献报道)<sup>[93-111]</sup>, 发表年份 1994—2021, 纳入样本量 4~139 例不等 (共 647 例) 的 ARDS 患者。患者均接受机械通气治疗, 年龄在 16~94 岁之间, 基线  $PaO_2/FiO_2$  值在 47~242 mmHg 之间。干预组采用体外二氧化碳清除 (Extracorporeal Carbon dioxide Removal, ECCO<sub>2</sub>R) 装置降低二氧化碳分压水平, 分为无泵动静脉回路、基于体外膜肺氧合的静脉回路、基于连续肾脏替代治疗的低流量静脉回路, 对照组进行常规治疗。报道结局指标包括死亡风险、机械通气时间、 $PaO_2/FiO_2$ 、pH、二氧化碳分压水平、ICU

住院时间等疗效相关指标, 以及溶血、出血等安全性相关指标, 证据质量多为低或极低。

### 收益:

(1) **无泵动静脉回路亚组** 1 项 RCT 研究显示, 相比于常规治疗, 接受 ECCO<sub>2</sub>R 的 ARDS 患者的短期无呼吸机时间可能会略有提高 (RCT=1,  $n=79$ ,  $MD=0.7$  d,  $95\%CI: -3.06\sim 4.46$ ), 低质量证据; 中期无呼吸机时间可能有所提高 (RCT=1,  $n=79$ ,  $MD=4$ ,  $95\%CI: -5.05\sim 13.05$ ), 低质量证据。

(2) **基于体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 的静脉回路亚组** 1 项观察性研究显示, 相比于常规治疗, 该类型的 ECCO<sub>2</sub>R 可能会降低短期的死亡风险 (OS=1,  $n=139$ ,  $RR=0.78$ ,  $95\%CI: 0.39\sim 1.54$ ), 极低质量证据。短期机械通气时间可能会缩短 (RCT=1,  $n=40$ ,  $MD=-14.84$  d,  $95\%CI: -23.28\sim 6.4$ ), 低质量证据。可能会减少 ICU 住院时间 (RCT=1,  $n=40$ ,  $MD=-0.4$  d,  $95\%CI: -12.05\sim 11.25$ ), 极低质量证据; 可能会减少总住院时间 (RCT=1,  $n=40$ ,  $MD=-16.46$  d,  $95\%CI: -23.70\sim -9.22$ ), 极低质量证据。

### 损害和负担:

(1) **无泵动静脉回路亚组** 1 项 RCT 显示, 相比于常规治疗, 中期死亡风险可能会有小幅度升高 (RCT=1,  $n=79$ ,  $RR=1.14$ ,  $95\%CI: 0.42\sim 3.08$ ), 低质量证据, 每 1 000 位接受治疗的患者中可能会增加 22 例死亡 ( $95\%CI: -89\sim 320$ )。同时 ICU 住院时间可能会有所增加 (RCT=1,  $n=79$ ,  $MD=11.6$  d,  $95\%CI: 0.07\sim 23.13$ ), 低质量证据; 总住院时间可能会有所增加 (RCT=1,  $n=79$ ,  $MD=8.4$  d,  $95\%CI: 0.48\sim 16.32$ ), 低质量证据。

(2) **基于 ECMO 的静脉回路亚组** 1 项 RCT 显示, 相比于常规治疗, 该类型的 ECCO<sub>2</sub>R 技术可能会造成短期死亡风险小幅度升高 (RCT=1,  $n=40$ ,  $RR=1.15$ ,  $95\%CI: 0.71\sim 1.88$ ), 低质量证据, 每 1 000 位接受治疗的患者可能会增加 87 例死亡 ( $95\%CI: -168\sim 509$ )。对于患者的短期死亡风险, 该 RCT 与观察性研究的效应方向不一致, 且均为低或极低质量证据, 说明目前对该效应无确切把握。一项观察性研究显示, 相比于常规治疗, 该类型的 ECCO<sub>2</sub>R 技术可能会影响短期的  $PaO_2/FiO_2$  (OS=1,  $n=32$ ,  $MD=-80$  d,  $95\%CI: -118.89\sim 41.11$ ), 证据质量极低。

**其他:** 基于连续肾脏替代治疗的低流量静脉回路: 关于此种回路未发现 RCT 证据, 因此相比于常规治疗, 不清楚收益或受损的程度。3 项观察性研究显示, ARDS 患者接受 ECCO<sub>2</sub>R 技术的短期死亡风险为 41% ( $95\%CI: 0.27\sim 0.56$ ), 证据质量极低。2 项观察性研究显示短期的平

均机械通气时间为 19.64 d (95%CI: 11.78~27.50), 证据质量极低。1 项观察性研究显示, 短期的平均 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为 184.00 mmHg (95%CI: 153.87~214.13), 证据质量极低。

**推荐意见:** 指南专家建议在设备可及、技术可行的前提下, 针对无凝血功能障碍或出血风险的中重度 ARDS 患者, 可以考虑在常规治疗的基础上实施 ECCO<sub>2</sub>R 治疗。对采用肺保护性通气并且联合俯卧位通气的 ARDS 患者, 如驱动压 ≥ 15 cmH<sub>2</sub>O, 通气频率 > 30 次/min, 仍存在高碳酸血症且 pH < 7.25, 但不满足使用 ECMO 的低氧血症标准, 可考虑进行 ECCO<sub>2</sub>R (有条件推荐, 低质量证据)。

**推荐说明:** 该临床问题下的研究数据有限, 符合纳入标准的 RCT 研究和观察性研究在关键指标的获益上的证据体质量均为低或者极低, 并且两类研究证据所显示的干预效应方向不一致 (例如短期死亡风险), 表明目前观察到的疗效和安全性存在不确定性。ECCO<sub>2</sub>R 技术带来的获益主要体现在无呼吸机支持天数的增加上 (平均增加 4 d), 但临床专家组认为 ECCO<sub>2</sub>R 技术为有创治疗措施, 所以上述获益可能并不能抵消相应的损害。另外, 此项干预措施的实施技术复杂、操作难度大, 且干预设备在中国未上市导致临床可及性差。在实施过程中可能导致出血事件发生, 所以临床专家组根据经验判断患者之间对此的价值偏好可能有差异。因此综合上述考量, 临床专家组做出有条件推荐。

## 2.7 相比于仰卧位通气, 采用俯卧位通气能否改善 ARDS 患者的临床结局 (死亡风险、无呼吸机支持天数等)?

**证据总结:** 共发现 23 项 RCT (共 25 篇文献报道)<sup>[112-136]</sup>, 发表年份 2001—2022, 纳入样本量 26~474 例不等 (共 3 583 例) 的 ARDS/ALI 患者。患者均接受机械通气治疗, 平均年龄在 18~76 岁之间, 基线 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 平均值在 59~303 mmHg 之间。干预组采用每日俯卧位通气, 时间大于 10~20 h/d, 对照组进行仰卧位通气。报道结局指标包括死亡风险、机械通气时间、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、ICU 住院时间、总住院时间等疗效相关指标, 以及脱管、气胸等安全性相关指标, 关键结局指标证据质量多为中等或高。

**收益:** 纳入研究显示, 相对于仰卧位通气组, 接受俯卧位通气的患者在诸多关键临床指标上均可能得到获益, 短期和中期的死亡风险可能会有中等程度或显著的降低 [(短期: RCT=10, n=1 817, RR=0.56, 95%CI: 0.47~0.66, 每 1 000 例接受治疗的患者可能减少 141 例死亡 (95%CI: -170~-109), 高质量证据); 中期: RCT=5, n=786, RR=0.62, 95%CI: 0.51~0.76, 每 1 000 例接受治疗的患者可能会减少 151 例死亡 (95%CI: -195~-96), 中等质量证据)]。短期和中期的无呼吸机支持天数可能会有中等

至显著的提高 (短期: RCT=1, n=466, MD=4 d, 95%CI: 2.27~5.73, 高质量证据; 中期: RCT=1, n=466, MD=14 d, 95%CI: 7.45~20.55, 高质量证据)。短期机械通气时间可能会有中等程度降低 (RCT=5, n=658, MD=-4.04 d, 95%CI: -4.43~-3.64, 低质量证据)。短期的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 可能会略有提高, 但此效应有不确定性 (RCT=12, n=1258, MD=20.12 mmHg, 95%CI: 17.40~22.84, 低质量证据)。

**损害和负担:** 在部分重要 (但是非关键) 指标上俯卧位通气组可能会有微小程度的负担, 比如短期和中期气胸的发生风险可能会稍有升高 (短期: RCT=1, n=116, RR=2.14, 95%CI: 0.20~22.98, 每 1 000 例接受治疗的患者可能会增加 19 例 (95%CI: -13~366), 极低质量证据; 中期: RCT=2, n=506, RR=1.23, 95%CI: 0.63~2.43, 每 1 000 例接受治疗的患者可能会增加 13 例 (95%CI: -21~81), 低质量证据)。一项 RCT 显示干预组住院时间可能会升高 (n=40, MD=5.8 d, 95%CI: -7.94~19.54, 极低质量证据), 但是临床专家组认为在 ARDS 人群中影响总住院时间的因素诸多, 故不能判断该受损来自于俯卧位通气的影响, 依据目前证据不能断定组间差异。

**推荐意见:** 指南专家组推荐中重度 ARDS 患者在常规治疗的基础上实施俯卧位通气, 每天不少于 12 h (强推荐, 中等质量证据)。

**推荐说明:** 目前纳入研究的证据多数来自中重度 ARDS 患者, 各项关键临床结局指标均显示中等至大程度获益, 例如降低短期和中期死亡风险, 减少无呼吸机支持天数, 缩短机械通气时间以及 ICU 住院时间, 同时它可能导致的临床负担较小, 主要体现在短期和中期气胸发生风险可能会稍有升高。专家组判断俯卧位通气治疗有可能会给患者带来中等程度临床获益。实施俯卧位通气会额外占用护理资源, 但是没有找到相关的成本效果分析研究。该措施实施成本低, 临床上可接受度和可行性均良好, 且患者的价值偏好也无重大差异 (据专家经验判断), 所以综合考虑专家组认为干预措施带来的利大于弊。

## 2.8 ARDS 患者拔管后, 哪种给氧方式可以更好地改善临床结局 (再次插管率, 死亡风险等): 传统氧疗, HFNO, 或无创正压通气?

**证据总结:** 共发现 4 项 RCT<sup>[137-140]</sup>, 发表年份 2019—2021, 纳入样本量 60~90 例不等 (共 301 例) 的 ARDS 患者。患者均接受机械通气治疗, 平均年龄在 23~87 岁之间, 基线 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 平均值在 200~381.2 mmHg 之间。4 项 RCT 的干预组患者在拔管后均接受 HFNO, 其中 2 项 RCT 的对照组患者接受文丘里面罩或导管给氧, 另 2 项 RCT 的对照组患者则接受无创正压通气, HFNO 流量为 40~50 L/min,

面罩氧流量为 5~8 L/min。报道结局指标包括再插管率、死亡风险、无呼吸机支持天数、机械通气时间、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、ICU 住院时间等疗效相关指标,证据质量均为低或极低。

**收益:**与传统氧疗相比,拔管后接受 HFNO 的 ARDS 患者的短期机械通气时间可能会缩短(RCT=1,  $n=90$ , MD=-2.6 d, 95%CI: -3.26~-1.94, 中等质量证据),短期  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  可能会有微小程度改善(RCT=1,  $n=90$ , MD=68.4 mmHg, 95%CI: 38.14~98.66, 中等质量证据)。短期再插管风险可能会有所降低(RCT=2,  $n=178$ , RR=0.2, 95%CI: 0.07~0.56),每 1 000 例患者降低 180 例(95%CI: -209~-99),中等证据质量。短期死亡风险可能会有所降低(RCT=1,  $n=90$ , RR=0.38, 95%CI: 0.15~0.99),每 1 000 例患者减少 179 例(95%CI: -246~-3),低质量证据,该效应可能存在不稳定性。

与无创正压通气相比,拔管后接受 HFNO 的 ARDS 患者在以下各项临床指标上均可能会有获益,包括短期的再插管风险可能会降低(RCT=2,  $n=123$ , RR=0.32, 95%CI: 0.09~1.11),每 1 000 例接受治疗的患者可能减少 108 例再插管(95%CI: -144~-17),低质量证据。短期的死亡风险可能会降低(RCT=2,  $n=123$ , RR=0.21, 95%CI: 0.05~0.94),每 1 000 例接受治疗的患者可能会减少 125 例死亡(95%CI: -115~-10),低质量证据。患者的住院时间可能会有显著的下降(RCT=1,  $n=63$ , MD=-6.88 d, 95%CI: -12.76~-1.00),低质量证据。

**损害和负担:**目前纳入研究未观察到明显的临床负担或者损害,也未发现研究报道额外的成本或花费。

**推荐意见:**对于拔管后的 ARDS 患者,与传统氧疗或无创正压通气相比,指南专家组建议使用 HFNO,并根据患者的临床情况及时调整(弱推荐,低质量证据)。

**推荐说明:**HFNO 与传统氧疗或者无创正压通气相比可能在一些重要临床指标方面给患者带来不同程度的获益,例如机械通气时间小幅度下降, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  小幅度升高,ICU 住院时间以及总住院时间均呈下降趋势,再插管率和死亡风险也可能下降。目前纳入的研究未报道与 HFNO 相关的临床负担,但是专家组认为 HFNO 和无创正压通气有时会导致延迟再插管而延误治疗时机,影响患者的预后。专家组根据经验判断 HFNO 的成本适中,临床可及性好,在用户群中的可接受度高,患者的价值偏好也无重大差异。因此,综合考虑专家组认为干预措施带来的利大于弊。

### 3.9 肺部超声能否取代 X 线或 CT, 应用于疑似 ARDS 患者的确诊?

**证据总结:**共发现 3 项诊断类临床研究<sup>[141-143]</sup>,发表年份 2018—2022,纳入样本量 51~456 例不等(共 587

例)的疑似 ARDS 患者,其中 2 项研究共 507 例患者来自 ICU,患病率为 47.4% 和 64.7%,另 1 项研究的共 80 例为有心肺相关指征的普通入院患者,未报道 ARDS 的患病率。患者的年龄范围在 62~97 岁之间,平均  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  在 140.45~218 mmHg 之间。1 项研究比较了肺部超声与 X 线对疑似 ARDS 的诊断效能,2 项研究比较了肺部超声和 CT 对疑似 ARDS 的诊断效能。报道结局指标主要是敏感度和特异度。

**收益:**1 项研究( $n=456$ )报道了以 X 线为金标准,肺部超声诊断 ARDS 的灵敏度和特异度分别是 0.694 和 0.655。1 项研究( $n=51$ )报道了以 CT 为金标准,肺部超声诊断 ARDS 的灵敏度和特异度分别是 0.970 和 0.833。1 项研究( $n=80$ )报道了以 CT 结合临床综合诊断作为金标准,肺部超声诊断 ARDS 的特异度是 0.974。证据质量为极低。

**损害和负担:**1 项研究( $n=456$ )报道显示,以 X 线为诊断标准,肺部超声可能会导致 31%(95%CI: 0.24, 0.37)的 ARDS 患者未被确诊并延误治疗时机,同时可能会有 33%(95%CI: 0.27~0.39)的非 ARDS 患者被误诊为 ARDS,可能造成不必要的治疗伤害与花费负担。1 项研究( $n=51$ )报道显示,以胸部 CT 为诊断标准,肺部超声可能会造成 3%的 ARDS 患者未被确诊,同时可能会有 17%的非 ARDS 患者被误诊为 ARDS。1 项研究( $n=80$ )报道显示,以胸部 CT 结合临床综合诊断为诊断标准,肺部超声可能会造成 3%(95%CI: 0~0.09)的非 ARDS 患者被误诊为 ARDS。

**推荐意见:**针对疑似 ARDS 患者,指南专家组建议在以下情况下使用肺部超声:(1)肺部超声可考虑作为 X 线和 CT 之前的筛查手段,但是潜在的高假阳性和假阴性率值得关注;(2)在 X 线和 CT 不可及,或者患者情况不允许(主要包括病情危重,无法转运或转运风险高的患者。)接受 X 线或 CT 检查的情况下使用;(3)肺部超声可考虑作为疑似 ARDS 患者的日常病情评估手段之一。(有条件推荐,极低证据质量)。

**实施建议:**建议针对疑似 ARDS 患者的肺部超声影像,由两名临床医生独立进行解读,以提高诊断结果的准确性。

**推荐说明:**目前纳入证据仅 3 项临床研究且样本量较少,显示肺部超声相比于 X 线或 CT 具备一定的筛查诊断价值,但同时可能存在非 ARDS 患者被误诊为 ARDS 继而造成额外的治疗伤害与医疗费用负担,以及真正的 ARDS 患者未被确诊并延误治疗时机的风险,整体证据把握度较低。针对上述的不同诊断方式对患者结局(死亡风险、严重程度进展等)的影响,未发现相关证据报道。在充分考虑了当前临床获益与风险的利弊平衡,参考证据体的不确

定性, 以及诊断方式的可行性、可接受度和对卫生服务公平性的影响后, 专家组认为 X 线和 CT 作为临床诊断标准, 存在放射性, 长期操作会影响医护人员健康, 同时 CT 的价格较昂贵, 并且病情危重患者难以完成; 肺部超声可及性较好, 同时具有无创、无放射性、低花费、方便快捷的优点, 因此有条件推荐; 需要注意的是肺部超声相比于 X 线或 CT 图像解读难度较高, 对医护人员的专业知识和技术水平要求高, 同时需要一定的临床经验, 不熟练的操作者对肺部超声的图像解读可能会有主观性, 导致误诊。

**执笔人:** 孙同文 张西京 黎毅敏 彭志勇 赵鸣雁

**指南指导专家组:** 姜勇 刘大为 于凯江 管向东 陈德昌 康焰

**指南核心专家组组长:** 孙同文

**指南核心专家组:** 黎毅敏 彭志勇 张西京 赵鸣雁

**指南核心专家组秘书:** 刘绍华 徐永昊 孟祥林

**指南专家组 (按姓氏拼音排序):** 黄曼 姜利 刘玲 芦乙滨 毛毅敏 秦秉玉 尚游 石秦东 汤展宏 吴健锋 解立新 杨晓军 于湘友 余追 张国俊 张泓 张伟 周发春

**指南首席方法学家:** 夏君

**指南方法学指导专家:** 姚晓梅

**指南系统评价团队:** 刘昭远 张阳

**指南外审专家组:** 陈涛 金兆辰 林松 刘东 刘宏 姜萍 鲁卫华 毛峥嵘 潘鹏飞 沈锋 孙昀 王小智 武卫东 谢鹏 熊芳 熊建琼 徐磊 张继承 张京岚 周岐龙 朱曦 邵敏 刘丽霞 李勇 杜全胜 程剑剑 牛杏果 张晓娟 段晓光 王海旭 张瑞芳 张曙光 丁显飞 宋振举 张根生 刘国辉

**致谢:** 感谢中国临床实践指南联盟 (GUIDANCE) 对本指南提供的方法学和项目管理支持

本文在《中国研究型医院》上同期发布

#### 参 考 文 献

- [1] Bellani G, Laffey JG, 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): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [2] Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, et al. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 516. DOI: 10.1186/s13054-020-03240-7.
- [3] Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(7): 727-759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7.
- [5] 杜欣欣, 潘鹏飞, 于湘友. 急性呼吸窘迫综合征的定义: 昨天, 今天, 明天 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(8): 1023-1027. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.08.003.
- [6] Riviello ED, 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]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(1): 52-59. DOI: 10.1164/rccm.201503-0584oc.
- [7] Graham R, Mancher M, Wolman DM, et al. Clinical practice guidelines we can trust[J]. 2011. DOI: 10.17226/13058. DOI: 10.17226/13058.
- [8] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [9] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1294-1302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
- [10] Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 76: 89-98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.
- [11] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. Marcos GRADE de la evidencia a la decisión (EtD): un enfoque sistemático y transparente Para tomar decisiones sanitarias Bien informadas. 2: guías de práctica clínica[J]. Gaceta Sanit, 2018, 32(2): 167.e1-167.e10. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.03.008.
- [12] Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction[J]. Gaceta sanitaria, 2018,32(2):166 e161-166 e110.
- [13] Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)[C]. 2021.
- [14] Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 352: i1152. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
- [15] Chen YL, Yang KH, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [16] Yao XM, Ma JH, Wang Q, et al. A comparison of AGREE and RIGHT: which clinical practice guideline reporting checklist should

- be followed by guideline developers?[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 35(3): 894-898. DOI: 10.1007/s11606-019-05508-3.
- [17] Abdelsalam Rezk N, Mohamed Ibrahim A. Effects of methylprednisolone in early ARDS[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2013, 62(1): 167-172. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.02.013.
- [18] Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(25): 1565-1570. DOI: 10.1056/NEJM198712173172504.
- [19] Foster JR. Steroids for early acute respiratory distress syndrome: critical appraisal of Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954-963[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(3): 404-407. DOI: 10.1097/pcc.0b013e3181c014eb.
- [20] Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: a preliminary report of a randomized clinical trial[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 897: 173947. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173947.
- [21] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa051693.
- [22] Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial[J]. *Chest*, 2007, 131(4): 954-963. DOI: 10.1378/chest.06-2100.
- [23] Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(2): 159-165. DOI: 10.1001/jama.280.2.159.
- [24] Seam N, Meduri GU, Wang H, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(2): 495-501. DOI: 10.1097/ccm.0b013e318232da5e.
- [25] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1307-1316. DOI: 10.1001/jama.2020.17021.
- [26] Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(3): 267-276. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- [27] Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(3): 872-877. DOI: 10.1213/01.ane.0000129996.22368.85.
- [28] Morimoto K, Nishimura K, Miyasaka S, et al. The effect of sivelestat sodium hydrate on severe respiratory failure after thoracic aortic surgery with deep hypothermia[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17(4): 369-375. DOI: 10.5761/atcs.0a.10.01555.
- [29] Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(5): 271-279. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.05.003.
- [30] Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1695-1702. DOI: 10.1097/01.ccm.0000133332.48386.85.
- [31] 王宇辉, 叶八宁, 施贤清. 西维来司对中重度急性呼吸窘迫综合征患者肺血管内皮多糖蛋白复合物层作用的临床研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(20): 2793-2795. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.020.
- [32] Dixon B, Smith RJ, Campbell DJ, et al. Nebulised heparin for patients with or at risk of acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(4): 360-372. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30470-7.
- [33] Olapour A, Rashidi M, Javaher Foroush F, et al. Effect of nebulized heparin on weaning off intubated patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) admitted to intensive care unit (ICU): a randomized clinical trial[J]. *Anesth Pain Med*, 2021, 11(5): e115938. DOI: 10.5812/aapm.115938.
- [34] 查佳安, 方长太, 梅玲, 等. 低分子肝素雾化吸入治疗 ALI/ARDS 的临床疗效观察[J]. *安徽医药*, 2012, 16(9): 1335-1337.
- [35] 陈开迪. 应用小剂量肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效分析[J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2017(18): 116-118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2017.09.045.
- [36] 戴斌. 低相对分子质量肝素对肺损伤所致呼吸窘迫疗效评价[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(3): 494-496. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2015.03.036.
- [37] 高少伟. 不同剂量低分子肝素雾化吸入治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(22): 2481-2482. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.22.
- [38] 葛志华, 金燕, 韩旭东, 等. 小剂量肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *江苏医药*, 2010, 36(8): 895-898. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2010.08.011.
- [39] 韩旭东, 黄晓英, 葛志华, 等. 持续小剂量肝素治疗脓毒症患者急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(12): 1730-1732. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2010.12.022.
- [40] 雷南凤, 张伟强. 不同剂量低分子肝素雾化吸入治疗急性肺损

- 伤的效果观察 [J]. 北方药学, 2016, 13(6): 113-114.
- [41] 梁久红, 邹子俊. 低分子肝素治疗脓毒症急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(8): 1029-1030. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.08.1029.
- [42] 刘春艳, 董跃华, 贾彤, 等. 应用小剂量肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 828-830. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2013.05.025.
- [43] 刘春艳, 李福龙, 王鸿雁. 低分子肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察 [J]. 四川医学, 2013, 34(4): 538-540. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2013.04.047.
- [44] 祁峰, 陈建荣, 徐志华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国血液流变学杂志, 2014, 24(1): 72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2014.01.023.
- [45] 沙海旺, 王小艳, 王治国. 低分子肝素治疗重症监护病房 (ICU) 脓毒症患者急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 的疗效观察 [J]. 长寿, 2021(9):220.
- [46] 肖金石, 芮勇. 低分子肝素钙治疗急性肺损伤急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2007, 10(6): 621-623. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2007.06.024.
- [47] 谢念林, 曹祥, 严四军, 等. 不同剂量低分子肝素雾化吸入对急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的作用 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2014, 7(2): 182-185. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.02.013.
- [48] 严正, 梁锋鸣, 赵丹, 等. 低分子肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. 江苏医药, 2016, 42(10): 1153-1155. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2016.10.018.
- [49] 叶文华, 梁福攸, 张宗绵. 雾化及皮下注射低分子肝素钠治疗 ARDS 的临床研究 [J]. 当代医学, 2014, 20(11): 66-67. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2014.11.045.
- [50] 朱建波, 王梅花, 王文霞, 等. 低分子肝素钠治疗 ALI/ARDS 的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(8): 1190, 1201. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2010.08.079.
- [51] Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation[J]. Am J Med, 2011, 124(2): 111-114. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.007.
- [52] Albert M, Corsilli D, Williamson DR, et al. Comparison of inhaled milrinone, nitric oxide and prostacyclin in acute respiratory distress syndrome[J]. World J Crit Care Med, 2017, 6(1): 74-78. DOI: 10.5492/wjccm.v6.i1.74.
- [53] Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: a phase III trial of inhaled nitric oxide[J]. Crit Care Med, 2006, 34(12): 2883-2890. DOI: 10.1097/01.ccm.0000248727.29055.25.
- [54] Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2000, 28(6): 1736-1741. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00006.
- [55] Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2012, 16(2): R36. DOI: 10.1186/cc11215.
- [56] Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 1998, 26(1): 15-23. DOI: 10.1097/00003246-199801000-00011.
- [57] Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(7): 1008-1015. DOI: 10.1164/rccm.2108121.
- [58] Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(9): 911-919. DOI: 10.1007/s001340050982.
- [59] Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(5 Pt 1): 1372-1380. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.96-10089.
- [60] Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, et al. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Yonsei Med J, 2003, 44(2): 219-226. DOI: 10.3349/ymj.2003.44.2.219.
- [61] Andalkar L, Spiegler P. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury[J]. Clin Pulm Med, 2004, 11(4): 261-262. DOI: 10.1097/01.cpm.0000133055.64215.2c.
- [62] Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(5 Pt 1): 1483-1488.
- [63] 於江泉, 郑瑞强, 林华, 等. 俯卧位通气联合一氧化氮吸入对急性呼吸窘迫综合征患者氧合的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(12): 1374-1377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.12.019.
- [64] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury[J]. N Engl J Med. 2006, 354(24): 2564-2575.
- [65] 戴春. 负平衡液体管理对感染性休克伴急性肺损伤患者心肺功能指标转归影响分析 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(4): 442-444. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.04.011.
- [66] 董化江, 罗悦晨, 高富合, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者的液体管理 [J]. 武警医学院学报, 2011, 20(7): 535-537.
- [67] 胡世华, 蒋文新, 杨艳霞, 等. 限制性液体管理对急性呼吸窘迫综合征患者的肺保护作用 [J]. 广东医学, 2014, 35(18): 2881-2884. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2014.18.026.
- [68] 胡水明. 不同液体管理策略对急性呼吸窘迫综合征的预后影响

- 分析[J]. 医学信息, 2013(22): 540.
- [69] 胡炜, 刘长文, 刘炳炜, 等. 血管外肺水在 ARDS 患者液体管理中的应用价值探讨[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(12): 156-159.
- [70] 黄庆生, 李燕, 方明星, 等. 脉搏指示连续心排血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.
- [71] 黄志刚, 顾东明, 王勇, 等. 液体负平衡对感染性休克合并急性肺损伤患者早期复苏及预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(4): 720-722, 726. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.04.028.
- [72] 赖隆健, 黄楚茹, 梁秋波. 负平衡液体管理对合并急性肺损伤感染性休克患者早期复苏的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(33): 49-51. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.33.020.
- [73] 李娜, 陆士奇, 金钧, 等. 急性肺损伤患者液体管理的临床研究[J]. 中国急救医学, 2010, 30(1): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2010.01.003.
- [74] 马彦丽. 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者限制液体策略与患者预后及肺力学特征的关系分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(9): 130-131. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2014.09.103.
- [75] 毛忠文, 钮晋红, 韦妍飞. 急性肺损伤不同液体管理策略的探讨[J]. 内科, 2010, 5(5): 465-466. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2010.05.058.
- [76] 宋志, 赵秀, 侯明晓, 等. 胸腔内血容量指数和血管外肺水在创伤性 ARDS 患者液体管理中的应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2014, 9(10): 926-929. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2014.10.017.
- [77] 孙巨成. 限制性液体管理对急性肺损伤患者肺动态顺应性、呼吸机使用时间的影响[J]. 护理研究, 2018, 32(12): 1965-1967. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2018.12.043.
- [78] 孙晓义, 王心杰, 张芝晶. 不同液体管理策略对急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水指数的影响[J]. 中国急救医学, 2011, 31(9): 781-785. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.09.004.
- [79] 王丽丹, 龙晓凤, 吕明义. 不同液体管理策略对 ARDS 疗效的对照研究[J]. 大连医科大学学报, 2014, 36(2): 140-143. DOI: 10.11724/jdmu.2014.02.09.
- [80] 王文虎. 液体平衡状况对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响及液体平衡管理策略[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(6): 7-9. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2018.06.004.
- [81] 夏炳杰, 施善阳. 脉搏指示连续心排血量监测技术在感染性休克合并急性呼吸窘迫综合征患者液体管理中的应用效果[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24(5): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.05.027.
- [82] 肖博文. 急性胸部损伤呼吸窘迫综合征机械通气的管理策略探讨[J]. 中国保健营养, 2015, 25(16):101. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.08.038.
- [83] 徐慧玲. 限制性液体管理策略在 ARDS 中的应用[J]. 中国当代医药, 2011, 18(18): 43-45. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2011.18.023.
- [84] 杨培佳, 王静, 吴文凤, 等. 限制性补液在创伤失血性休克合并 ARDS 患者中的应用[J]. 当代护士(中旬刊), 2018, 25(8): 109-111.
- [85] 张靓靓, 王永杰, 宋海涛, 等. 血管外肺水指数和胸腔内血容量指数在感染性休克合并 ARDS 患者液体管理中的指导意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(22): 6305-6307. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.22.029.
- [86] 张玉臣. 液体负平衡对感染性休克合并急性肺损伤患者早期复苏效果的影响[J]. 临床研究, 2015, 23(5):262. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8650.2015.05.260.
- [87] 赵春玲, 王玉中, 余丽亚, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者的 PiCCO 及液体管理策略[J]. 保健医学研究与实践, 2015, 12(6): 31-35. DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2015.06.008.
- [88] 周宇辉. 不同液体管理策略对急性呼吸窘迫综合征的预后影响研究[J]. 医学信息, 2015, 28(1):116. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.01.151.
- [89] Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2002, 30(10): 2175-2182. DOI: 10.1097/00003246-200210000-00001.
- [90] Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2005, 33(8): 1681-1687. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171539.47006.02.
- [91] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5): 847-856. DOI: 10.1007/s00134-012-2787-6.
- [92] Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome[J]. Am J Respi Crit Care Med, 1994, 149(2 Pt 1):295-305. DOI: 10.1164/ajrcm.149.2.8306022.
- [93] Zhang RH, Tian C, Cai SH, et al. Efficacy and safety of a low-flow extracorporeal carbon dioxide removal system in acute respiratory failure, a pilot study in China[J]. Blood Purif, 2023, 52(2): 132-139. DOI: 10.1159/000525867.
- [94] Winiszewski H, Aptel F, Belon F, et al. Daily use of extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in a critical care unit: indications and results[J]. J Intensive Care, 2018, 6: 36. DOI: 10.1186/s40560-018-0304-x.
- [95] Weber-Carstens S, Bercker S, Hommel M, et al. Hypercapnia in late-phase ALI/ARDS: providing spontaneous breathing using pumpless extracorporeal lung assist[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(6): 1100-

1105. DOI: 10.1007/s00134-009-1426-3.
- [96] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(4): 826-835. DOI: 10.1097/aln.0b013e3181b764d2.
- [97] Schmidt M, Jaber S, Zogheib E, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO<sub>2</sub> removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 122. DOI: 10.1186/s13054-018-2038-5.
- [98] Peperstraete H, Eloit S, Depuydt P, et al. Low flow extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in ARDS patients: a prospective short-term crossover pilot study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 155. DOI: 10.1186/s12871-017-0445-9.
- [99] Lubnow M, Luchner A, Philipp A, et al. Combination of high frequency oscillatory ventilation and interventional lung assist in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(3): 436-444. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.11.004.
- [100] Keating S, Gibson A, Gilles M, et al. Experience of extracorporeal support using pumped veno-veno extracorporeal carbon dioxide removal in ventilated patients: With severe acute respiratory failure. *Intensive care medicine experimental*[M]. Royal Infirmary of Edinburgh, Ward 118, Edinburgh, United Kingdom, 2016:4.
- [101] Georger JPP, Tchir M, Amilien V, et al. In moderate to severe ARDS patients with severe respiratory acidosis, can we improve the arterial pH and make ultra-protective ventilation with the introduction of an extra-corporeal circulation CO<sub>2</sub> removal (ECCO<sub>2</sub>r) technique[M]. *Intensive Care Medicine Experimental* 2016.
- [102] Inal V, Efe S. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO<sub>2</sub>R) in COPD and ARDS patients with severe hypercapnic respiratory failure. A retrospective case-control study[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(4): 2127-2135. DOI: 10.3906/sag-2012-151.
- [103] Goursaud S, Valette X, Dupeyrat J, et al. Ultraprotective ventilation allowed by extracorporeal CO<sub>2</sub> removal improves the right ventricular function in acute respiratory distress syndrome patients: a quasi-experimental pilot study[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 3. DOI: 10.1186/s13613-020-00784-3.
- [104] Ding X, Chen H, Zhao H, et al. ECCO<sub>2</sub>R in 12 COVID-19 ARDS patients with extremely low compliance and refractory hypercapnia[J]. *Front Med*, 2021, 8: 654658. DOI: 10.3389/fmed.2021.654658.
- [105] Combes A, Tonetti T, Fanelli V, et al. Efficacy and safety of lower versus higher CO<sub>2</sub> extraction devices to allow ultraprotective ventilation: secondary analysis of the SUPERNOVA study[J]. *Thorax*, 2019, 74(12): 1179-1181. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213591.
- [106] Augy JL, Aissaoui N, Richard C, et al. A 2-year multicenter, observational, prospective, cohort study on extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in a large metropolis area. *Journal of intensive care*. 2019;7:45. DOI: 10.1186/s40560-019-0399-8.
- [107] Bein T, Weber F, Philipp A, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5): 1372-1377. DOI: 10.1097/01.ccm.0000215111.85483.bd.
- [108] Brunet F, Mira JP, Belghith M, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal technique improves oxygenation without causing overinflation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(6): 1557-1562. DOI: 10.1164/ajrccm.149.6.8004313.
- [109] Cherpanath TG, Landburg PP, Lagrand WK, et al. Effect of extracorporeal CO<sub>2</sub> removal on right ventricular and hemodynamic parameters in a patient with acute respiratory distress syndrome[J]. *Perfusion*, 2016, 31(6): 525-529. DOI: 10.1177/0267659115621783.
- [110] Chiumello D, Pozzi T, Mereto E, et al. Long term feasibility of ultraprotective lung ventilation with low-flow extracorporeal carbon dioxide removal in ARDS patients[J]. *J Crit Care*, 2022, 71: 154092. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154092.
- [111] Combes A, Fanelli V, Pham T, et al. Feasibility and safety of extracorporeal CO<sub>2</sub> removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(5): 592-600. DOI: 10.1007/s00134-019-05567-4.
- [112] 周志剑, 李军德. 俯卧位通气对 ARDS 伴间质性肺病患者血流动力学及预后的影响分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(49): 65, 68. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.49.048.
- [113] 张志伟. 俯卧位通气在治疗重症 ARDS 中的疗效 [J]. *包头医学院学报*, 2017, 33(5): 63-64. DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2017.05.028.
- [114] 张勤芹, 唐诚, 缪翠维, 等. 早期清醒俯卧位联合经鼻高流量氧疗对轻中度 ARDS 患者的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(6): 858-861. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.06.010.
- [115] 杨彩丽. 俯卧位通气在重度 ARDS 患者中的应用效果分析 [J]. *中国卫生标准管理*, 2021, 12(16): 78-81. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2021.16.026.
- [116] 许慧杰. 俯卧位机械通气治疗肺内外源性急性呼吸窘迫综合征的效果分析 [J]. *河南医学研究*, 2018, 27(23): 4292-4293. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.23.030.
- [117] 马红梅. 俯卧位通气在急性呼吸窘迫综合征中的应用及护理干预探究 [J]. *饮食保健*, 2019, 6(30): 244.
- [118] 周俊杰, 吴实正, 肖伟, 等. 俯卧位通气持续时间对重症急性呼吸窘迫综合征治疗效果的影响 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2018, 23(2): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2018.02.006.
- [119] 候玉伟. 俯卧位通气在治疗重症 ARDS 中的效果观察 [J]. *数理医药学杂志*, 2020, 33(8): 1153-1154. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2020.08.021.

- [120] 贺慧为, 杨春丽, 陈志, 等. 俯卧位通气联合肺复张治疗对重症 ARDS 患者氧合及预后的影响 [J]. 江西医药, 2014, 49(2): 113-115. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2014.02.008.
- [121] 刘艳辉, 王建文, 范永会. 俯卧位通气在重症 ARDS 患者中的应用价值 [J]. 首都食品与医药, 2021, 28(10): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2021.10.014.
- [122] 周翔, 刘大为, 隆云, 等. 俯卧位通气联合肺复张对重度急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6): 437-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.06.007.
- [123] 朱舒婷, 陈静, 曹蕊. 机械通气联合俯卧位肺复张在重症急性呼吸窘迫综合征患者中的应用效果 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(17): 151-153. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.17.068.
- [124] Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury: a prospective randomized trial[J]. Trauma, 2005, 59(2): 333-343. DOI: 10.1097/01.ta.0000179952.95921.49.
- [125] Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 302(18): 1977-1984. DOI: 10.1001/jama.2009.1614.
- [126] Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(23): 2159-2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
- [127] Papazian L, Gainnier M, Marin V, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2005, 33(10): 2162-2171. DOI: 10.1097/01.ccm.0000181298.05474.2b.
- [128] Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(11): 1233-1239. DOI: 10.1164/rccm.200503-353oc.
- [129] Lu HH, Zhang P, Liu XF, et al. Effect of prone position ventilation on right heart function in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Clin Respir J, 2021, 15(11): 1229-1238. DOI: 10.1111/crj.13431.
- [130] Thompson BT. Prone positioning for 16 h/d reduced mortality more than supine positioning in early severe ARDS[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(6): JC2. DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-02002.
- [131] Guérin C, Baboi L, Richard J. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2014, 40: 1634-1642. DOI: 10.1007/s00134-014-3500-8.
- [132] Demory D, Michelet P, Arnal JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation[J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 106-111. DOI: 10.1097/01.ccm.0000251128.60336.fe.
- [133] Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(8): 1487-1491. DOI: 10.1007/s00134-008-1119-3.
- [134] Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure[J]. N Engl J Med, 2001, 345(8): 568-73. DOI: 10.1056/NEJMoa010043.
- [135] Girard R, Baboi L, Ayzac L, et al. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3): 397-403. DOI: 10.1007/s00134-013-3188-1.
- [136] Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(23): 2159-2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
- [137] 张改明. 经鼻高流量吸氧对急性呼吸窘迫综合征患者氧合、血流动力学及脱机拔管后再插管率的影响 [J]. 医疗装备, 2019, 32(19): 7-9. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2019.19.004.
- [138] 王杰赞, 孟琳琳, 颜帅帅. 重症急性胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者拔管后序贯经鼻高流量氧疗 30 例分析 [J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2021, 14(2): 142-145. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2021.02.009.
- [139] 田雅洁. 急性呼吸窘迫综合征患者早期拔管后序贯经鼻高流量湿化氧疗与无创正压通气的比较 [C]. 新疆医科大学, 2021.
- [140] 李蓓, 何莲. 经鼻高流量氧疗在急性呼吸窘迫综合征患者气管拔管后序贯治疗中的应用效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(12): 35-37. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.12.012.
- [141] See KC, Ong V, Tan YL, et al. Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 203. DOI: 10.1186/s13054-018-2105-y.
- [142] Huang DZ, Ma H, Xiao ZY, et al. Diagnostic value of cardiopulmonary ultrasound in elderly patients with acute respiratory distress syndrome[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 136. DOI: 10.1186/s12890-018-0666-9.
- [143] Arthur M, Pichamuthu K, Turaka VP, et al. Bedside lung ultrasonography: comparison with chest radiography (BLUR), a diagnostic study in a developing country[J]. Postgrad Med J, 2022: pmj-2021-141343. DOI: 10.1136/pmj-2021-141343.

(收稿日期: 2023-09-15)

(本文编辑: 何小军)