

体外循环期间不同通气策略的RCT研究

原创：陈瑾 体外循环青年论坛 3月4日



Sunflower

Nicky Jam/Swae Lee/Post Malone/Prince Royce - Spider-Man: Into the Spider-Vers...



STUDY PROTOCOL

Open Access



Different strategies for mechanical VENTilation during CardioPulmonary Bypass (CPBVENT 2014): study protocol for a randomized controlled trial

体外循环青年论坛

体外循环期间不同通气策略的RCT研究

(CPBVENT 2014研究)

陈瑾-武汉亚洲心脏病医院体外循环科

【摘要】

心脏手术患者应采取何种肺保护策略尚未达成共识。少量和小型的随机临床和动物试验表明体外循环中保持机械通气对肺有保护作用。不幸的是，这样的证据很弱，因为它来自主要限于择期冠状动脉手术的替代或次要临床终点。根据现有的文献资料，尚不能推荐体外循环中肺保护的标准化策略。CPBVENT研究旨在探讨体外循环中不同机械通气策略对术后肺功能和并发症的影响。

方法/设计

CPBVENT是一项单盲，多中心，随机对照研究。我们将招募870名计划在体外循环下行择期心脏手术的患者。患者将被随机分为三组：（1）体外循环中无机械通气；（2）体外循环中5cmH₂O持续气道正压；（3）体外循环期间呼吸频率5次/分，潮气量2-3ml/kg理想体重，3-5cmH₂O呼气末正压。主要终点为患者转出重症监护室前PaO₂/FiO₂比值<200的发生率。次要终点为术后肺部并发症及30天死亡率。随机分组后随访12个月。

讨论

CPBVENT研究将明确体外循环中不同呼吸机策略是否会以及将如何影响心脏手术患者术后肺部并发症和预后。

【背景】

呼吸衰竭（RF）是心脏手术常见并发症，全球发病率20-25%。其临床表现从轻度呼吸衰竭到需要长时间机械通气（MV）和重症监护室（ICU）治疗的急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。

RF的病理生理机制非常复杂。但众所周知，体外循环（CPB）在肺损伤中起着重要作用。很多因素会造成这种损伤：肺不张，过氧化导致的自由基释放，以及体外循环相关的全身炎症反应。

由于CPB期间肺功能由体外气体交换器实现，因此在CPB中暂停通气是一种常见的做法。然而，体外循环中机械通气中断与微小肺不张，静水性肺水肿，肺顺应性下降以及肺表面活性物质扩散有关。近期一项观察性研究表明，CPB持续时间是微生物学所证实的肺炎的一个重要危险因素。

近年来，研究者们研究和提出了一些预防性肺保护策略：超滤去除中性粒细胞，控制性血液稀释（HCT大于23%），类固醇的使用以及体外循环期间调整机械通气设置，例如应用呼气末正压（PEEP）或5-15cm H₂O持续气道正压（CPAP），低潮气高频通气（100次/分），吸入氧浓度100%的氧，以及使用肺部进行血液氧合的双侧体外循环。

近期一项基于16个临床研究的荟萃分析发现如果体外循环过程中使用CPAP，停机后氧合立即增加，肺内分流率立即减少。在CPB结束时行肺复张（RM）也得到了相似的结果。此外，整个体外循环过程中维持机械通气将会减少CPB相关炎症反应及其导致的组织损伤。不幸的是，尽管已制定完善的计划，现有的研究还不能推荐在体外循环期间持续机械通气作为预防肺部并发症的循证策略，因为研究者们没有研究出主要的临床预后指标（如术后机械通气时间，住ICU时间和住院天数以及随访的时长）。因此，根据现有的文献资料不能推荐出一个确切的肺保护的标准化策略。

【目的】

我们设计了一个随机对照试验来研究三种不同呼吸机使用策略短期、中期及长期的效果。我们正在验证这个假设即CPB期间机械通气会减少RF（定义为PaO₂/FiO₂ < 200）及其他术后肺部并发症（PPCs）。

尽管 PaO₂/FiO₂比不够精确，也不是特异的，因为PaO₂/FiO₂比值的改变可以评估很多不同情况导致的呼吸功能不全和低氧血症，但我们仍将它作为一个总参数。我们之所以选择它是因为我们正在寻找一个客观的数值，这个数值可以被接受过训练的医护人员轻易计算出来，并且不受医生判断的影响。肺顺应性下降、肺泡-动脉氧分压差增加及肺内分流的增加都可导致（PaO₂/FiO₂）比值下降。

【方法/设计】

试验设计

CPBVENT研究是一个非药理学、多中心、单盲、随机对照试验。我们计划招募18岁或以上行择期心脏手术的患者，计划使用CPB，主动脉阻断，正中开胸和双肺通气。所有患者在纳入试验前都将提供书面知情同意书。入选和排除标准见表1。

表1.纳入/排除标准

资格标准纳入	
纳入标准	排除标准
• 年龄≥18 岁 • 能够提供知情同意 • 择期心脏手术 • 用 CPB, 主动脉阻断和心脏停搏下行外科手术 • 瓣膜手术, 冠状动脉手术, 升主动脉手术, 联合心脏手术 • 正中开胸和双肺通气	• 患者拒绝 • 非择期心脏手术 • 有心脏手术史 • 预期的循环骤停, 主动脉内支架, TAVI, Mitraclip • 胸外科手术, 单肺通气 • BMI> 30 的患者[24] • 患有终末期慢性肾病（定义为需要透析）的患者 • 已知呼吸系统疾病的患者 (呼吸道感染未控制, 哮喘, COPD, OSAS) • 患者在到达手术室前已经插管 • 过去 30 天内患有肺炎 • 既往肺切除术 • 术前血氧饱和度<90%或患者未吸氧的情况下 PaO2<60 mmHg, 或 PaO2/ FiO2 比值<300, 或 PaCO2 > 45mmHg • 肝病者, 定义为肝酶升高(高于正常高限的 2 倍) • 肺动脉高压患者(定义为术前评估的肺动脉收缩压> 45 mmHg)

BMI 体重指数, CPB 体外循环, COPD 慢性阻塞性肺病, FEV1 1s 用力呼气量, FiO2 吸入氧气浓度, F 呼吸频率, A 气道阻力, P 气道压力, P 呼吸暂停综合征, PaCO2 动脉局部二氧化碳压, PaO2 动脉氧分压, TAVI 经导管主动脉瓣植入术

终点

主要终点为转出ICU前PaO2/ FiO2 比值<200的发生率降低。

次要终点将评估以下内容:

- 因RF重新入ICU
- 心脏手术后PPC的整体发病率(完整定义见表2)
- 需要重新插管
- 需要无创通气
- 机械通气持续时间

- 住ICU时长和住院天数
- 心血管并发症
- 短期和长期死亡率
- 术后感染
- 术后残余肌松效应（PORC），用四个成串刺激（TOT）检测且定义为“需要药物逆转”

表2.术后肺部并发症(PPCs)的定义

并发症	定义
呼吸功能不全	至少下列标准之一： SpO2 < 90% PaO2/FiO2 < 300 PaCO2 > 45 mmHg
呼吸道感染	呼吸窘迫或使用辅助肌肉的呼吸困难 胸部 X 线片上新发肺浸润的证据加上以下 Johanson 标准中的至少两个： 体温> 38°C 或<35.5°C 白细胞计数> 12,000 mm3 或<4000 mm3 脓痰
胸腔积液	手术后 7 天内胸部 X 线片上有新的或不断发展的浸润影 仰卧位胸片上保留血管影一侧的半胸有新的模糊混浊影，或在侧位胸片上肋膈角变钝， 或胸部超声提示脏层胸膜与壁层胸膜之间新的低回声区域的证据
肺不张	胸片显示肺充气过度包围的新实质增厚
吸入性肺炎	术中吸入胃内容物，随后急性肺损伤
支气管痉挛	支气管扩张剂治疗所致的新发的呼气喘息反应
气胸	胸片中检测到胸膜腔内空气的存在或肺部超声肺部检查时肺滑行征消失

PaO2 动脉氧分压，PaCO2 动脉局部二氧化碳压，SpO2 血氧饱和度

干预（随机化和治疗方案）

随机化列表由协调中心用专用软件创建，每个中心按1:1:1的比例分组，以30人为一组。所有患者都不知道分配情况。患者将被随机分配并接受以下呼吸机策略之一（图2）：

- 第一组 CPB期间无机械通气：患者将与呼吸管路断开连接
- 第二组 患者将接受CPAP，PEEP为5mmH2O，FiO2 <80%。为了行CPAP，呼吸机将设置为手动/自发模式，流量为1-2L/min，可调压力阀（APL）设置为5cmH2O。使用安装在呼吸机上的压力计和连接到气管导管近端的压力计检测实际压力。

- 第三组 患者接受呼吸频率为5次/分，潮气量（TV） 为2-3mL / Kg理想体重（IBW）， PEEP为3-5 cmH₂O的通气。

患者体外循环前后将接受肺保护通气策略，采用容量控制的连续强制通气（VC-CMV）模式，参数如下（图2）：

- 潮气量（TV） = 6-8 ml / Kg
- PEEP = 5cmH₂O
- FiO₂ < 80%
- I: E = 1: 2（吸呼气比）

在CPB期间，我们的目标是将PaO₂ 维持在200和250mmHg之间，以避免高氧诱导的肺损伤。此外，血细胞比容将维持在24%以上。在撤体外循环期间，我们将执行泡复张。该肺复张将由麻醉师手动吹入氧气和空气的混合气体（吸入氧气浓度低于80%），气道压力保持在40 cmH₂O至少7秒。将记录RM持续时间和ICU中的任何其他RM。在RM结束后，立即恢复带PEEP的通气。如果在ICU中执行任何额外的RM，将执行与在手术室相同的步骤。在所有围手术期间，将设定FiO₂ 小于80%，因为更高的氧气浓度被普遍认为是有害的。由高氧引起的氧化应激本身可能是肺损伤的来源。

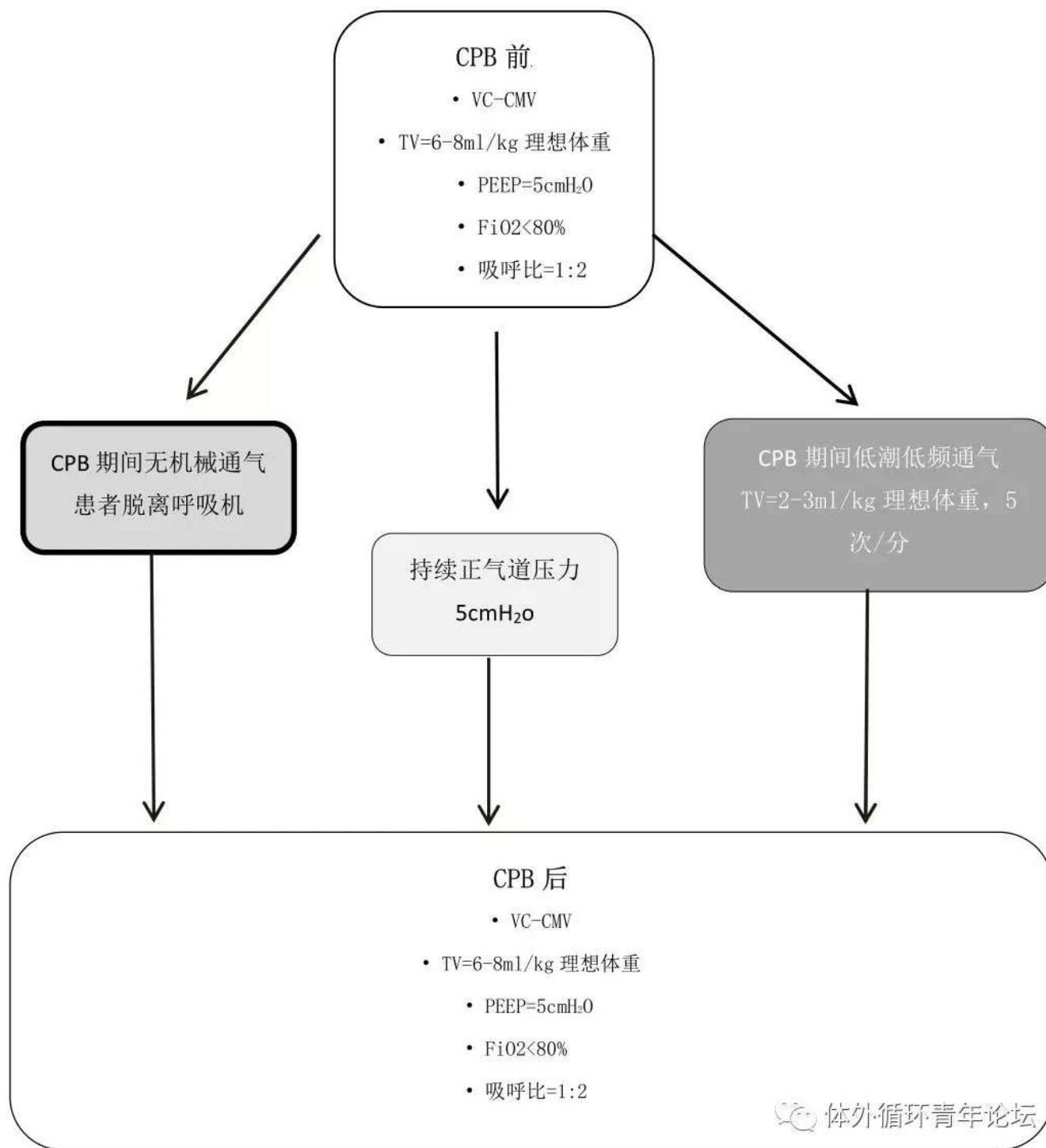


图2通气流程图。描述在体外循环之前，期间和之后使用的通气策略。缩写：CPB体外循环，VC-CMV容量控制连续强制通气，TV潮气量，IBW理想体重，PEEP呼气末正压，FiO₂吸入氧浓度

术后通气

麻醉师将在CRF中报告患者从手术室转移到ICU期间使用的机械通气设置。在ICU中，我们将使用与手术室中相同参数的VC-CMV。使用脉搏氧饱和度仪不断监测血氧饱和度。报告拔管时间，机械通气的持续时间和是否需要重新插管。临床医生将根据临床需要进行血气分析的检测。

围手术期管理和监测

所有参与的患者，无论他们被随机分配哪个研究组，都将按照旨在维持参与者最优状态的一般护理实践标准进行监测和管理。术中和术后即刻麻醉管理（与通气管理无关）将由参与本研究的医师按照他们认为合适的方式决定，且遵循每个中心的既定方案。任何影响协议的决定都将记录在电子CRF（eCRF）上。

术中监测将包括心电图，指脉氧，二氧化碳，尿量，有创血压监测，高级血流动力学监测（肺动脉导管和TEE），膀胱或食管温度，以及ACT。麻醉深度分析（双频谱分析，BIS）和神经肌肉阻滞（用TOF）的监测是根据标准临床实践和各医院的设备可用性选择的。

在CPB期间，将应用浅低温（31-33°C）和2.5L/min/m²的泵流量。通气参数由麻醉机监测：TV，PEEP，FiO₂，峰值气道压力（Paw）和平台压力（Pplat）。

数据收集和后续变量

数据收集包括：术前信息（病史，体格检查，心肺功能，实验室分析），术中数据（通气参数，麻醉类型，心脏停搏液类型，CPB管路类型，CPB期间温度，CPB期间使用的挥发性麻醉药，液体入量和类型，输血要求，使用的血管活性药物，干预持续时间，运输至ICU期间使用的通气模式），术后数据（使用的正性肌力或血管活性药物，机械装置，拔管时间，需要呼吸支持或重新插管和住院时间）。此外，我们将计算Euroscore I-II，ACEF得分[37]和ARISCAT风险评分。出院后，对患者进行电话随访。我们将记录所有再入院或出院的患者情况。在随机后的30天，60天和1年对患者进行随访；我们将计算总死亡率。

【讨论】

心脏手术后经常发生肺部并发症。许多因素可能有助于其发展，特别是CPB。这些并发症大多并不严重，但是真的发生严重并发症时，患者的生命可能会受到严重威胁。我们在这次试验中所做的努力主要集中在RF上（见表2），这仍然是心脏手术死亡的主要原因。

CPB相关肺损伤的病理生理

CPB介导的肺损伤的分类与其解剖学结构相关。Apostolakis等回顾了CPB后肺部的病理改变。这种组织学发现可能导致低氧血症，通气/血流比例（V/Q）失调和肺不张。事实上，一个重要假设认为CPB后肺功能障碍与使用CPB管路相关的炎症反应有关。

许多病理生理步骤可能涉及肺损伤。肺不张是CPB后肺功能障碍组成部分之一，但是它是可以避免的。CPB期间的呼吸暂停被认为可促进肺循环中溶酶体酶的激活，而后者又与术后肺功能障碍的发生率相关。CPB持续时间也与肺损伤和死亡率相关。通气相关性肺炎（VAP）也与CPB时间和术前肺部情况有关。

CPB期间机械通气的可行性和安全性

许多临床和临床前试验证明了CPB期间MV的可行性和安全性，并介绍了CPB期间对患者肺部通气是否会对呼吸结果产生影响的关键问题。然而，这些仅限于围手术期，并且临床相关终点研究不足。尽管如此，这些结果显示了CPB期间机械通气对预防术后肺部并发症（PPCs）的潜在有效性。虽然目前在CPB期间推荐唯一的肺保存策略是不可行的，但越来越多的观点认为，CPB期间保持肺部通气，而不是中断通气，将改善呼吸系统预后。

Schreiber等人分析了预防CPB相关肺损伤的不同策略，发现在CPB期间应用CPAP，CPB后氧合立即增加和肺内分流率立即减少。在CPB期间或之后应用低潮/低频通气或肺活量操作也有助于预防肺损伤。然而，他们发现对术后临床结果的影响相当有限。但是，我们是用替代终点发现这些结果的，我们鼓励在CPB期间进行通气的真实临床影响的研究。

为了尽量减少潜在的偏倚，我们决定为我们研究中的患者保持严格的机械通气方案。需特别指出的是，潮气量较高的通气与心脏手术中较差的呼吸结果有关。

在计划我们的试验之前，我们回顾了从2000年至近几年发表的择期成人心脏外科手术CPB期间关于通气的所有随机临床试验。所有随机试验都考虑到小样本和有限的设置。

限制

CPBVENT试验将招募接受CPB择期心脏手术的患者。符合条件的患者通常具备一定的的心脏功能，并且没有明显的术后呼吸功能不全的危险因素。我们的目的是消除可能的选择偏倚并构建更同质化的样本。这可能是一种限制，因为纳入高风险患者可能是更高效试验的基础，但我们认为“干净”的实验环境可以更容易消除混杂因素，最终结果可更多的扩展到我们的大多数患者。此外，符合条件的患者都将接受正中胸骨切开术和CPB的心脏手术患者，包括接受乳内动脉旁路移植手术的患者。我们意识到这可能是一种限制，因为取乳内动脉期间通气可能会使手术更加困难。

本研究的其他可能的限制是持续的PEEP水平和肺复张持续时间短。较长的肺复张操作可能会显著损害血流动力学稳定性，因为在手术的敏感脆弱阶段（例如从CPB撤机时）胸内压会增加。我们也承认，我们选择的主要终点比例很大，可能包括许多不同的情况。一个可能的替代终点是研究人群中PPCs的发生率。另一方面，如果我们考虑为心脏手术后的PPCs，可能会出现一些假阳性。例如，气胸比其他手术更多见，因为所有患者都进行中心静脉导管插入术，且心脏手术可能要切开胸膜。此外，心脏功能差，肺功能良好时也可能导致胸腔积液和肺水肿。同时，我们将收集手术后肺部并发症的所有数据，并在最终结果中提供气体交换问题的详细病因。

此外，我们承认， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值 <200 的发生率高达25%，即使这是我们在日常实践中经历的，但最终效果不佳的风险仍然存在。我们的选择取决于我们的临床经验，也取决于可行性。另一方面，这项研究仍然是有史以来在该主题上进行的最大研究，我们希望提供一些有关CPB相关肺损伤病理生理学和预防的重要见解。

CPB期间肺动脉灌注和脉冲肺灌注已经提出作为进一步减轻CPB相关肺功能障碍的方法。尽管如此，CPB期间目前可用的肺灌注技术仍在不断涌现，其可行性与外科医生的经验密切相关。

最后，我们意识到，从具有严格纳入标准的特定亚组患者获得的结果可能无法推广到整个人群。然而，由于这是有史以来第一次针对这一主题进行的大型试验，我们决定创建一个干净的实验环境。需要进一步的研究来评估我们的研究结果是否可扩展到其他亚组以及接受CPB心脏手术的患者的一般人群。

目前的试验状态

在开始招募之前，获得了每个中心的地方委员会对最终协议的批准。协作中心的患者于2014年11月开始招募。截至2017年4月21日，已有559名患者被招募进入CPBVENT试验。我们计划让至少20个最重要的意大利心脏外科中心参与进来。我们希望于2018年6月完成招募工作，并在2019年获得1年的结果。最终结果将在分析完成后立即公布。

总之，在本试验结束后，我们希望能够在CPB期间向所有接受心脏手术的患者推荐（或不）一种简单，安全，循证的肺保存策略。



福利：点击阅读原文下载原文（版权归原文作者和出版社所有）“提取码：dpbg”

[阅读原文](#)

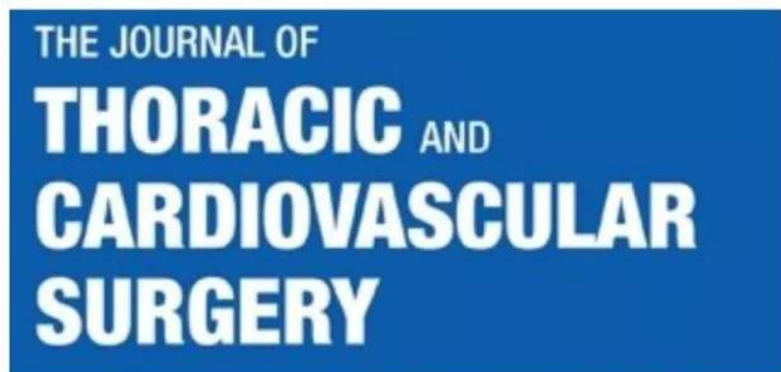
术前雾化吸入布地奈德对体外循环后肺损伤影响的RCT研究

原创：胡萍 体外循环青年论坛 1周前



That Old Black Magic

Kris Bowers - Green Book (Original Motion Picture Soundtrack)



Official Publication of
The American Association
for Thoracic Surgery

Western Thoracic
Surgical Association

Volume 153
Number 1
January 2017



Effect of preoperative inhaled budesonide on pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: A randomized pilot study

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery • January 2019

术前雾化吸入布地奈德对体外循环后肺损伤的影响——一项随机对照研究

胡萍-中南大学湘雅医院心脏大血管外科

【摘要】

背景：体外循环（CPB）可导致肺损伤，本试验旨在评价布地奈德雾化吸入对体外循环后肺损伤的保护作用。**方法：**将需体外循环下行心脏手术的60例患者随机分为布地奈德组和生理盐水组，收集体外循环前和关胸后支气管肺泡灌洗液及术前、术后不同时间点的血清，检测炎症因子和抗炎因子的水平变化；对比呼吸机通气时间、呼吸力学参数和术后恢复时间。**结果：**布地奈德显著改善体外循环后的呼吸力学参数，布地奈德组术后8~48小时的氧合指数改善明显，机械通气时间和术后恢复时间缩短。布地奈德降低了炎症因子的水平，增加了支气管肺泡灌洗液和血清中的抗炎因子水平。**结论：**术前雾化吸入布地奈德可缩短患者机械通气时间，抑制肺部和全身炎症反应，改善体外循环后的呼吸功能。

体外循环（CPB）后肺功能不全是一种常见的并发症，可延长机械通气时间以及在重症监护室和医院的住院时间，增加死亡率。研究表明CPB对血液的破坏和肺的缺血再灌注损伤，会激活补体系统、中性粒细胞和巨噬细胞，引发严重的全身和肺部炎症反应，导致肺损伤。对现有的几种改善肺损伤的策略，包括抗炎药、抗氧化应激药和改善肺灌注，大家

都有争议。有研究提示单纯吸入布地奈德可降低单肺通气的炎症反应，减少急性肺损伤，改善通气功能。本项试验的目的是研究布地奈德对CPB后肺损伤的保护作用。

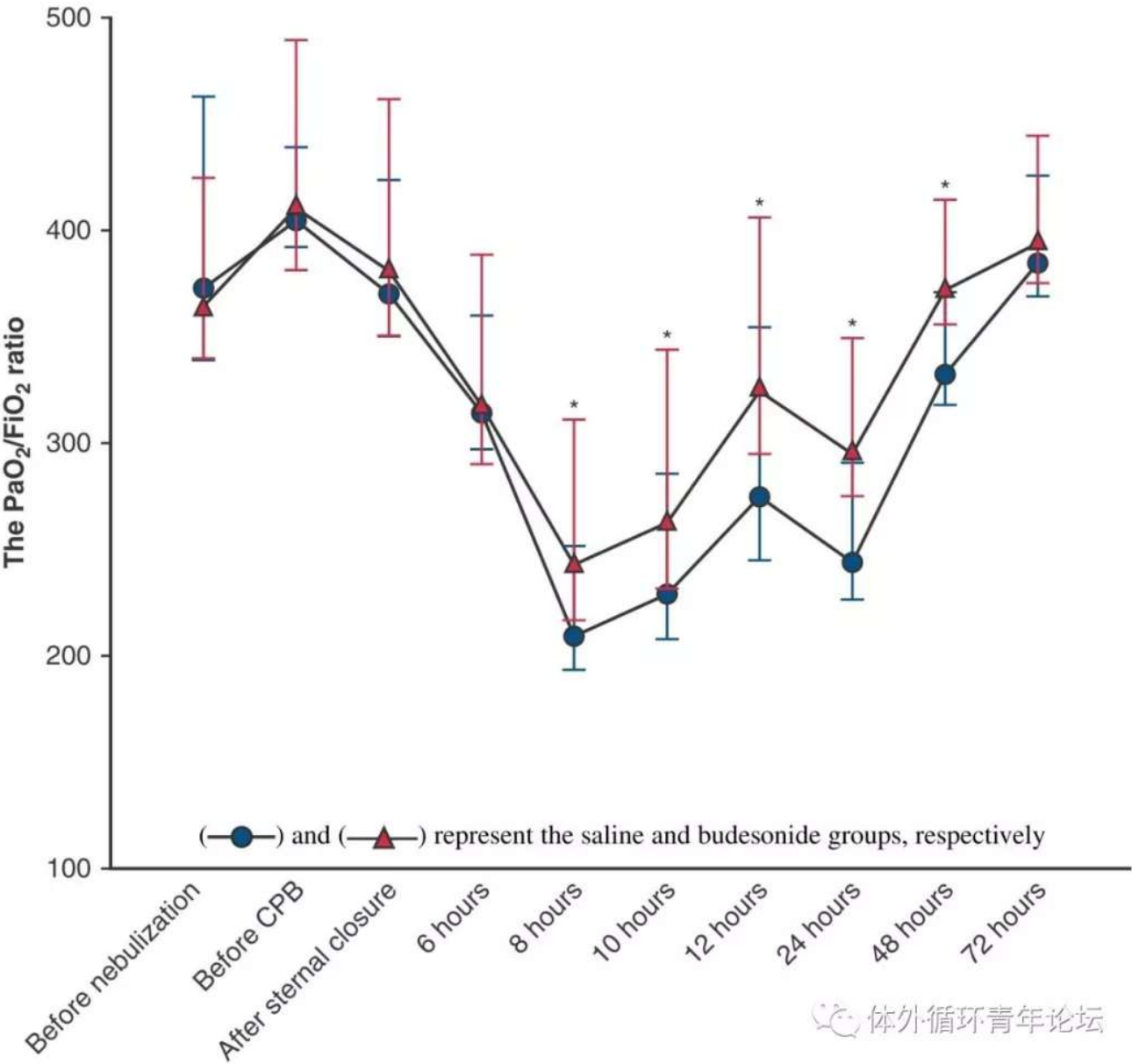
材料和方法

2015年5月至2015年12月在我院行体外循环下心脏手术的60例患者，年龄25-65岁。排除标准：近2周内吸烟，肺动脉高压或肺功能不全（肺活量或第1秒用力呼气量小于预测值的50%），使用全身或吸入的糖皮质激素，自身免疫性疾病、胸腔积液、肺部感染、低蛋白血症。患者随机分为生理盐水组和布地奈德组，每组30例，在麻醉诱导前24、12和0.5小时分别用4毫升生理盐水或2毫克布地奈德（4毫升）雾化吸入。

于雾化前、CPB前、关胸后以及术后第6、8、10、12、24、48和72小时检测氧合指数，采集外周血样本。于CPB前和胸骨闭合后收集支气管肺泡灌洗液（BALF）。测定血清和BALF中肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、白细胞介素-10（IL-10）、补体3a（C3a）、补体5a（C5a）和C反应蛋白（CRP）的浓度，测定了BALF中的中性粒细胞、巨噬细胞计数以及蛋白质和弹性蛋白酶浓度。在气管插管后、CPB前、关胸后以及入住ICU后第2、4和6小时监测机械通气的峰值压力、平台压力和肺动态顺应性。记录患者ICU机械通气时间、ICU住院时间和住院时间。出院后第1、2、6个月通过电话随访患者，监测呼吸道并发症。

结 果

两组患者一般情况、手术数据、围手术期液体平衡和输血量无差异。两组均未出现严重的ARDS、肺水肿、心肌梗死或急性肾损伤。两组患者术后8小时的氧合指数为最低水平，与生理盐水组相比，布地奈德组术后8至48小时氧合指数比值较高（ $P < 0.05$ ）。布地奈德组患者机械通气时间较短，但ICU时间和住院总时间在两组间无差异。布地奈德组的气道峰值压力和平台压力较低，肺顺应性较高（ $P < 0.05$ ）。生理盐水组4例患者术后需进行无创通气，布地奈德组无患者需进行无创通气。



体外循环青年论坛

关胸后，布地奈德组的BALF中的TNF- α 、IL-1 β 、C3A、C5A和CRP浓度明显低于生理盐水组（ $P < 0.05$ ），IL-10水平明显高于生理盐水组（ $P < 0.05$ ）。关胸后布地奈德组的BALF中的巨噬细胞、中性粒细胞数量和蛋白质、弹性蛋白酶浓度也较盐水组低。布地奈德组的血清TNF- α 、IL-1 β 、C3A、C5A和CRP水平低于生理盐水组（ $P < 0.05$ ），IL-10水平高于生理盐水组（ $P < 0.05$ ）。出院6个月内的随访两组都没有发现有患者出现肺部感染、肺不张或肺炎。

讨论

CPB导致的全身炎症反应和肺缺血再灌注损伤引起的肺泡炎症反应在CPB肺损伤的发病机制中起着关键作用，气道压力升高和肺顺应性降低是反映肺损伤的独立危险因素。本研究中，布地奈德可使患者术后气道压力较低，肺顺应性较好，术后8小时到48小时的氧合指数提高，缩短机械通气时间和术后恢复时间。我们推测这一作用可能归因于布地奈德对气道平滑肌的作用。动物研究表明，糖皮质激素可以调节CD38、CPI-17和平滑肌肌动蛋白水平，抑制气道平滑肌的收缩，改善气道阻力。

布地奈德组患者肺功能的改善还可能与糖皮质激素的抗炎作用相关。炎症反应和缺血/再灌注引起的内皮细胞损伤会使中性粒细胞和巨噬细胞向肺部聚集，导致上皮细胞和内皮细胞的损伤，TNF- α 、IL-1和CRP浓度升高。布地奈德组BALF和血清中的促炎症细胞因子和CRP水平以及BALF中的弹性蛋白酶浓度、中性粒细胞和巨噬细胞计数均显著降低，这可能与布地奈德抑制核因子kB的活化和单核细胞趋化蛋白-1的表达有关，布地奈德还可以通过减少粘附分子的表达来抑制中性粒细胞的聚集和肺泡巨噬细胞的浸润。布地奈德还提升IL-10水平，可以拮抗TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-8，并抑制炎症细胞的迁移。在CPB过程中，补体系统也被激活，补体系统的激活会损害内皮完整性并引起组织间液的积聚。本研究发现吸入布地奈德能显著降低BALF和血清中的C3A和C5A水平，而且显著降低了CPB后的CRP水平，进一步间接抑制了C3A和C5A的表达。

众所周知，静脉糖皮质激素给药可导致免疫抑制和高血糖，对CPB后患者的预后不利。前期的有研究发现雾化吸入布地奈德可以减轻单肺通气后的肺损伤，改善通气，减少肺部的炎症反应。考虑到CPB后肺损伤的严重程度比单肺通气后更差。因此，在本研究中，患者在术前雾化吸入3次布地奈德，总剂量为6 mg。传统理论认为吸入布地奈德具有局部抗炎作用，但很少有全身效应，与静脉注射相比，可以降低药物不良反应的风险。然而，在本研究中，雾化吸入布地奈德不仅降低了肺内炎症因子，而且降低了血清中炎症因子，可能表明布地奈德具有全身抗炎作用，也可能是布地奈德减少了肺向外周血释放细胞因子。与糖皮质激素的全身给药相比，我们的数据表明雾化吸入布地奈德具有局部抗炎作用，不良并发症的风险较低，这与先前对长期布地奈德安全性的评估一致。

研究局限性

首先，由于患者不配合，我们术后没有检测肺部炎症反应的变化。第二，由于研究样本有限，虽然雾化吸入布地奈德缩短了ICU的机械通气时间和术后住院时间，但两者之间的可能没有显著差异。还有，雾化吸入布地奈德对术前有肺损伤或肺功能障碍的患者是否有益，有待进一步研究。

【结论】

术前雾化吸入布地奈德能改善CPB后患者的肺通气功能，降低炎性细胞因子和补体水平，缩短ICU机械通气时间和术后住院时间。

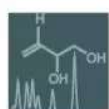
CPB中肺保护策略对支气管肺泡液和肺组织的影响

原创：王春乐 体外循环青年论坛 1周前



惊蛰

马友友 - 东邪西毒终极版 电影原声带



metabolites



Article

Lung Protection Strategies during Cardiopulmonary Bypass Affect the Composition of Bronchoalveolar Fluid and Lung Tissue in Cardiac Surgery Patients

体外循环中肺保护策略对心脏手术患者支气管肺泡液和肺组织的影响

王春乐-中南大学湘雅二医院

【背景】

术后肺功能不全是心脏手术最常见的并发症。主要的触发因素是患者血液暴露在CPB管路中，广泛的合成材料会引起全身炎症反应。这会导致术后出血，感染和多器官功能障碍综合征（MODS），包括急性肺损伤及其更严重的形式，急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。肺泡和内皮损伤导致肺水肿的形成，继而肺泡内皮屏障增厚，导致肺泡和血液之间的气体交换受损。

研究中发现体外循环会显著影响血液代谢产物的水平，其中脂肪酸、磷脂、酮类和几种氨基酸可预测肺损伤的程度。虽然这些研究提供了对肺损伤进展过程中发生的全身变化的情况。在手术过程中仍然需要关于肺部代谢变化的知识。越来越多的证据表明体外循环中肺动脉灌注保护肺组织，是通过提供代谢基质，从而可以减轻术后低氧血症，减少肺部并发症。

【方法】

肺功能不全是心脏手术最常见的并发症之一，与血液与体外循环管路接触、缺血-再灌注等导致炎症介质的产生，增加微血管通透性密切相关。

本研究分为三组：

- **组氨酸-色氨酸-酮戊二酸（HTK）肺灌注方案组**
- **富氧或充足氧合血肺灌注组**
- **标准方案组（无灌注）**

从肺组织学、细胞和代谢物的变化评估肺部情况。

共有90名接受CPB治疗的患者随机接受三种疗法。其中，分别对47例和25例患者进行CPB前后支气管肺泡灌洗液（BALF）和肺组织活检。组织病理学评估评分、BALF细胞计数和代谢物筛选。所有患者的组织学、细胞学和代谢都发生了深刻的变化。体外循环后三组的组织学和细胞变化相似，但是一些代谢产物HTK患者的情况不同，接受HTK患者肺部似乎受到保护。

【结 果】

1、不同肺保护方案患者的基本资料、手术时间，阻断时间等，三组患者之间均无统计学差异。

2、手术期间肺部组织学和细胞变化：病理切片提示术后病人肺损伤。总急性肺损伤评分略有增加，细胞计数提示术后炎性细胞明显增多，但组间无差别。

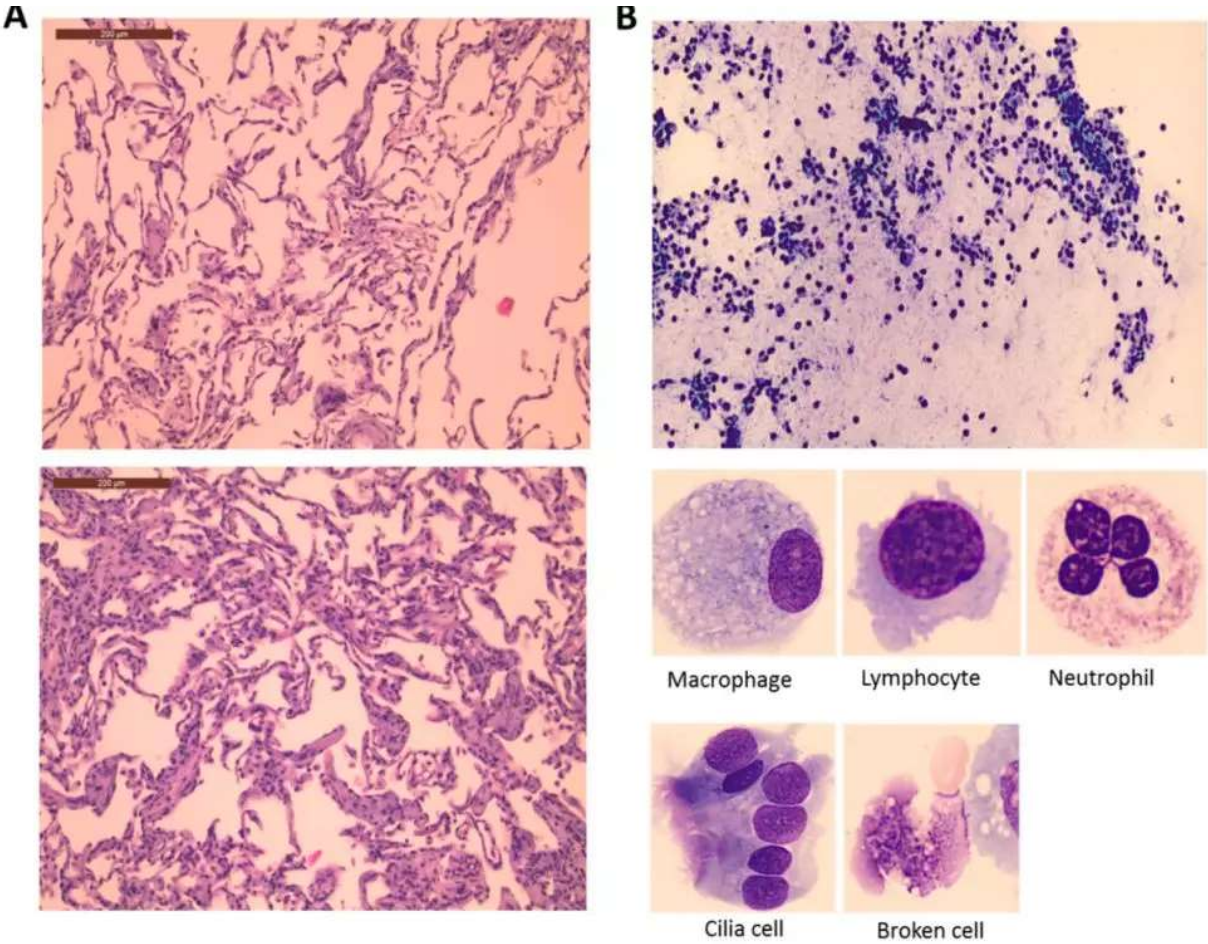


Figure 1. Lung histological (A) and BALF cellular (B) changes during surgery. (A) Image from a patient before (above) and after CPB (below) presenting all possible outcomes on the 5-point lung injury scale (congestion in the alveolar capillaries, hemorrhage, neutrophilic infiltration or aggregation in airspace or vessel wall, thickness of the alveolar septae, and hyaline membrane formation). Additional information about the lung injury score is provided in Section 4.3. (B) Representative image of BALF sample taken from a patient after CPB. The morphology of the most common cells identified is shown below.

Table 2. Lung histopathological changes from before and after CPB.

Lung Tissue	Groups	Before			After			Before vs. After	Time-Group
		Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	p-Value	p-Value
Alveolar congestion	Control	1.1	1	2	1.2	1	2	0.06 *	0.62
	HTK	1.0	1	1	1.3	1	2		
	O2	1.1	1	2	1.3	1	2		
Heamorrhage	Control	0.4	0	2	0.4	0	2	0.72	0.64
	HTK	0.1	0	1	0.3	0	1		
	O2	0.2	0	1	0.2	0	1		
Neutrophilic infiltration	Control	1.1	1	2	1.6	1	2	<0.001	0.32
	HTK	1.1	1	2	1.5	1	2		
	O2	1.2	1	2	1.3	1	2		
Thickness of alveolar wall hyaline membranes	Control	1.4	1	3	1.6	1	3	0.01 *	0.58
	HTK	1.6	1	3	2.1	1	3		
	O2	1.5	1	3	1.6	1	3		
Total score	Control	4.1	3	6	4.6	3	7	0.001	0.36
	HTK	3.7	3	5	5.1	3	7		
	O2	3.9	3	7	4.3	3	7		

Pair *t*-test or its corresponding non-parametric test (*) was used to identified differences between paired samples (Before vs. After CPB) and factorial two-way ANOVA to detect differences between patients as a consequence of surgery and treatment received (Time-Group interaction). A *p*-value < 0.05 was considered significant. Data is presented as means, minimum (min) and maximum (max) values.

Table 3. Results of BALF cellular count in samples collected before and after CPB.

BALF Cells	Group	Before			After			Before vs. After	Time-Group
		Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	p-Value	p-Value
Total white blood cells	Control	157,435	22,000	990,000	239,777	52,000	1,020,000	0.015 *	0.59
	HTK	163,846	9000	401,000	173,615	48,000	415,000		
	O2	205,071	43,000	504,000	328,333	74,000	1,185,000		
Neutrophils	Control	18.5	0	89	23.9	1	145	0.44	0.79
	HTK	20.1	2	79	19.5	2	110		
	O2	21.0	1	164	27.0	0	81		
Lymphocytes	Control	7.9	1	25	4.1	0	18	0.007 *	0.78
	HTK	17.5	0	86	13.8	0	46		
	O2	10.9	0	54	10.1	0	50		
Eosinocytes	Control	0.9	0	3	0.8	0	5	0.84	0.96
	HTK	0.9	0	3	0.9	0	6		
	O2	2.4	0	21	2.2	0	17		
Macrophages	Control	161.2	3	274	119.7	12	225	0.02 *	0.26
	HTK	147.9	42	265	158.2	37	227		
	O2	170.4	12	216	135.5	10	217		
Other cells including cilia	Control	12.4	0	89	54.1	0	272	0.003 *	0.19
	HTK	22.0	0	230	24.3	0	122		
	O2	5.1	0	41	30.9	0	176		
Non-nucleated cells including broken cells and smudge	Control	58.4	3	471	98.1	2	293	0.05 *	0.63
	HTK	51.8	3	184	48.2	6	221		
	O2	36.9	1	278	65.7	2	200		

Pair *t*-test or its corresponding non-parametric test (*) was used to identified differences between paired samples (Before vs. After CPB) and factorial two-way ANOVA to detect differences between patients as a consequence of surgery and treatment received (Time-Group interaction). A *p*-value < 0.05 was considered significant.

3、肺部物质代谢的变化：

- 在CPB前（黑色）和后（灰色）采集肺泡关系液检测，表明CPB后代谢物数量明显增加

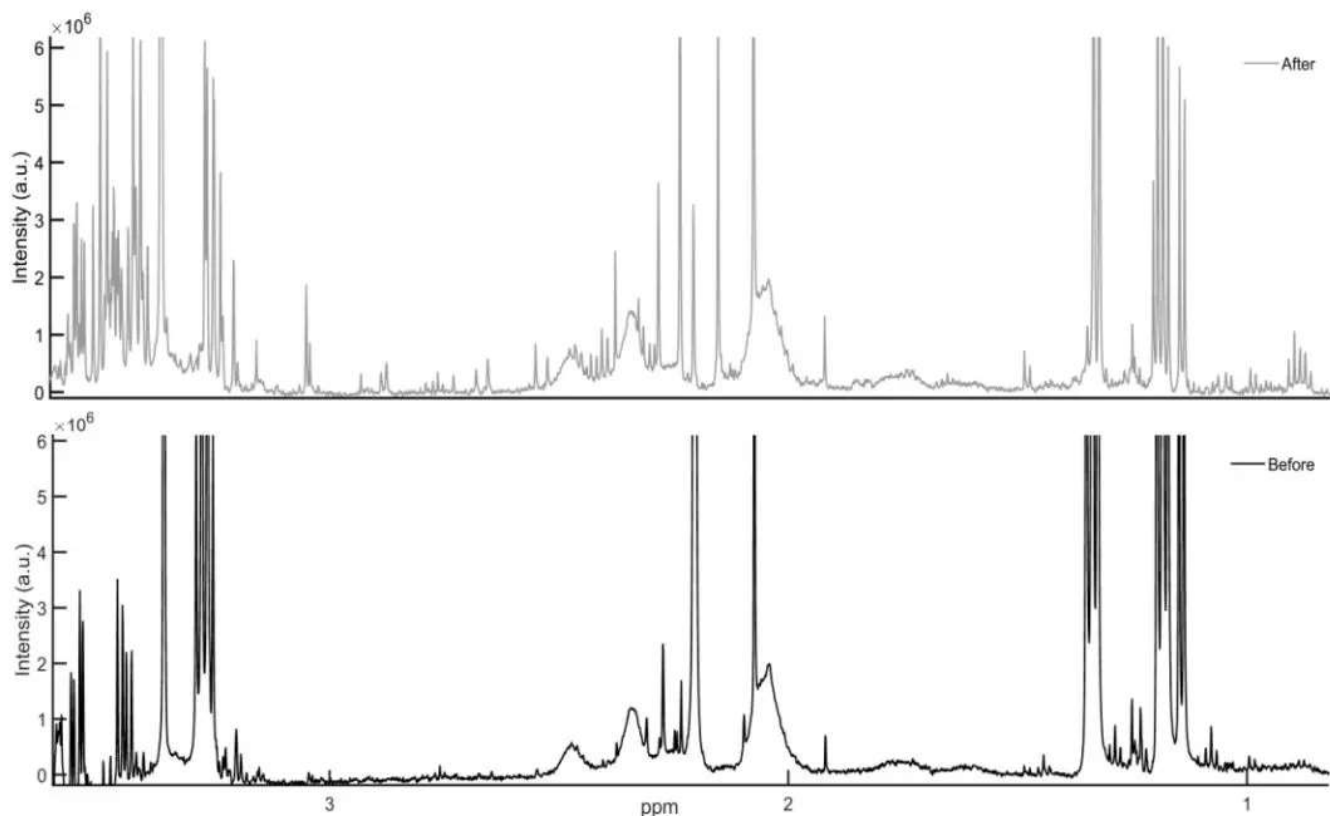


Figure 2. 600 MHz ^1H -NMR CPMG spectra of metabolic intensities in one patient's bronchoalveolar lavage fluid obtained before (black) and after CPB (grey). The position of a signal is a characteristic of a given compound, while the area under the signal is proportional to the compound concentration. An increased number is observed in the signals of sample collected after CPB.

- 不考虑分组情况下，所有患者CPB后观察到类似的代谢物趋势，糖酵解（葡萄糖、乳酸和丙酮酸）中的代谢物浓度增加了3到10倍，参与尿素循环和一氧化氮（NO）生成（尿素、精氨酸和蛋氨酸）的代谢物明显发生变化，这表明CPB期间这些途径发生了显著变化。标准方案组或含氧血液的肺灌注组显示有类似的变化趋势。例如，在CPB后，所有患者的NO抑制剂（DMA）均升高。然而与HTK接受组相比，标准方案和含氧血型肺灌注的增加较少（NO参与急性肺损伤过程）。参与蛋白分解代谢的代谢产物（丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、肌酸、肌酐和苯丙氨酸）的增加水平也被检测到，在HTK组中丙氨酸值最高。已知二甲基砷具有明显抗氧化应激作用，在体外循环后三组均增加，标准方案组或含氧血液的肺灌注组两组无统计学意义，而HTK灌注组中二甲基砷较其余组明显增加。提示HTK灌注组对肺部似乎有保护作用。

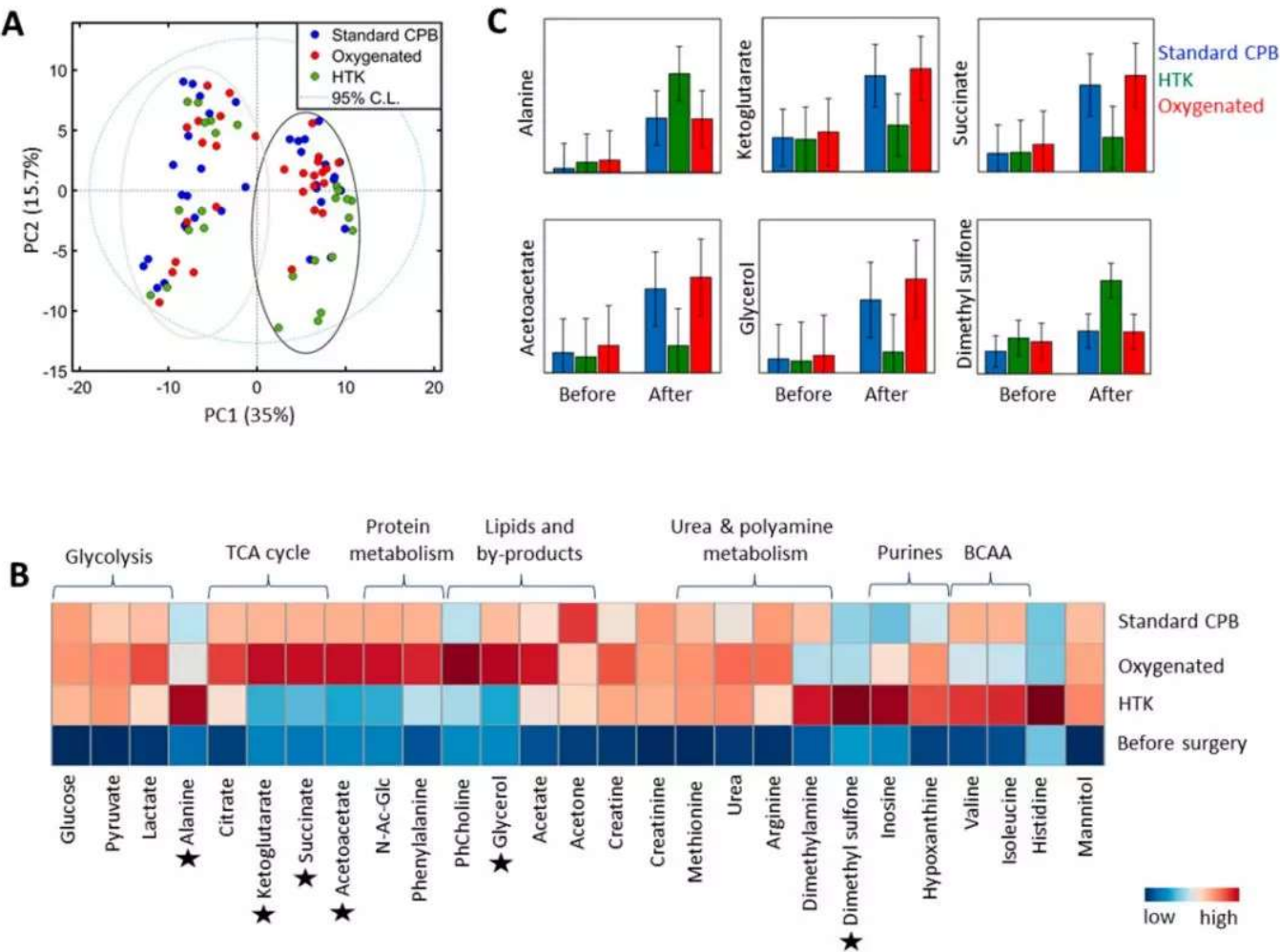


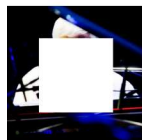
Figure 3. Lung metabolic profiles. **(A)** Principal component analysis (PCA) before (–PC1 axis) and after CPB (+PC1 axis) colored by the treatment received (standard CPB, blue; oxygenated blood, red; HTK, green). **(B)** Averaged heat-map representation of samples collected before (bottom row) and after CPB (second to forth row). Data are normalized to total intensity and auto-scaled, colored coded according to the levels of metabolites identified at a particularly time point and group; e.g., blue represent lower concentrations of metabolites, while red represents metabolites in which concentration increased post-CPB. Six metabolites presenting different trends across the groups are marked (*) and further displayed in **(C)** with mean and 95% confidence intervals. TCA: tricarboxylic acid cycle; BCAA: branched chain amino acid.

【 结 论 】

在这项肺保护的研究中，我们发现了CPB术后肺组织及BALF的分子和组织学变化：**肺泡轻度充血，肺泡间隔增厚，中性粒细胞溶解、BALF炎性细胞增多、代谢性酸中毒、蛋白酶激活和氧化应激增强。**CPB期间使用HTK进行肺灌注似乎可以预防肺缺血再灌注损伤期间的**严重酸中毒、脂肪酸过度氧化和炎症反应。**尚需要更多的研究来确认这一结果，并进一步阐明ARDS发展中代谢紊乱的机制。

CPB中正压通气和机械通气对术后肺不良事件影响的系统回顾及荟萃分析

原创：周荣华 体外循环青年论坛 1周前



最遥远的路

胡德夫 - 匆匆

(K)

Effects of Positive Airway Pressure and Mechanical Ventilation of the Lungs During Cardiopulmonary Bypass on Pulmonary Adverse Events After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis



周荣华-四川大学华西医院

【背景】

缩略语:

CPAP (持续气道正压)

PEEP (呼吸末正压)

continued ventilation (持续通气)

PaO₂/ FiO₂ (氧合指数)

AaDO₂ (肺泡-动脉氧差)

急性肺损伤是体外循环手术后的常见并发症。即使在没有严重心功能障碍的心脏手术患者中，临床持续1周以上手术相关的呼吸功能障碍的发生率也较高。很多的因素导致了这种体外循环相关的肺损伤。**肺动脉和支气管动脉血流减少引起的肺缺血、体外循环后炎症反应、肺循环中白细胞滞留、体外循环过程中呼吸暂停、心肌损伤、高氧等均被认为是体外循环相关肺损伤的可能机制。**上述的机制中，机械通气策略可能对心脏术后肺功能有影响。对于麻醉医生来说，机械通气策略在心脏手术中更易操作。

体外循环过程中的呼吸暂停提供了一个最佳的手术视野，但可能导致术后肺不张和缺血再灌注损伤。然而，胸科手术患者，5~10cmH₂O的CPAP可以减少医源性肺不张。之前的研究报道只使用PEEP可以提高短时的供氧。但是并没有关于心脏手术患者的相关报道。在体外循环期间，持续的低潮气量通气可以减少肺外血管性水肿和某些促炎性和抗炎介质水平。体外循环过程中的机械通气是否改善了患者的临床预后和氧合状态尚不清楚。

作者对随机对照试验进行了系统回顾和荟萃分析，以评估体外循环过程中使用的各种通气策略是否改善了临床结果。作者假设，与呼吸暂停相比，体外循环期间进行通气或CPAP与氧合改善、更短的机械通气依赖和术后住院时间有关。本文提供了选择性成人心脏手术患者体外循环期间呼吸机设置的最新信息。

【方 法】

作者比较了成人心脏患者体外循环中呼吸暂停时采用/不采用CPAP、持续机械通气时使用或不使用PEEP的肺功能的改善情况以及临床的转归。作者检索了Medline, Embase, PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials 数据库中包括2016年7月以前的研究。检索词包括了“cardiopulmonarybypass”联合“ventilation”、“mechanical ventilation”、“continuouspositive airway pressure”、“positive endexpiratory pressure”、“systemiclung injury”、“lung injury”、“systemic inflammatory response”和“systemicimmune response”，本系统回顾是根据系统回顾和荟萃分析指南首选的报告项目要求进行的。并对检索到的文献和综述的书目进行筛选，再进行下一步相关分析。

纳入标准涉及患者、干预、比较因素、结果和研究设计如下：

1. 患者：接受心脏手术的成年患者(18岁以上)；
2. 干预：心脏外科体外循环采用机械通气或CPAP(干预限于围手术期，在手术室进行)；
3. 比较：暂停呼吸无CPAP组、暂停呼吸合并CPAP组、持续通气合并或不合并PEEP组分组比较；
4. 结果：相关试验必须报告肺功能或临床结果。
5. 研究设计：将患者随机分为不同的治疗组。

必须明确CPB停止或手术结束与观察结果之间的时间间隔。肺功能结果包括以下参数之一：肺泡-动脉氧差(AaDO₂)、PaO₂/ FiO₂、PaO₂。临床结果包括呼吸机带机时间、重症监护病房停留时间和住院时间。符合所有这些预定义标准并报告至少1个肺部或临床转归的试验被纳入。仅以摘要或信函形式发表的随机对照试验被排除在外。

【统计分析】

采用加权平均差值(WMD)作为荟萃分析的效应量。采用Cochrane's Q统计量和I²统计量测量的I²统计量对同质性假设进行检验。如果 $p < 0.10$ ，说明存在异质性。0~24.9%、25%~49.9%、50%~74.9%、75%~100%的I²值分别表示无异质性、轻度异质性、中度异质性和显著异质性。当异质性较低时，采用固定效应逆方差法进行荟萃分析。当异质性较高时，进行DerSimonian和Laird随机效应荟萃分析来解释异质性。采用漏斗图和艾格检验检验小规模研究的偏倚。采用荟萃回归研究基线协变量对荟萃分析结果的影响，确

定异质性的潜在原因。所有统计分析均使用 Stata 统计软件包第 13 版 (StataCorp,College Station, TX) 进行。

【结 果】

前期文献研究共发表169篇，筛选过程流程图如图1所示。最初排除88篇文献，在筛选其余文献后，最终作者选取了1993年至2016年间发表的15篇涉及748名患者的文章进行系统综述。所有这些研究均将有无PEEP的通气、有无CPAP的呼吸暂停、有无CPAP (control)的呼吸暂停作为主要研究目的。

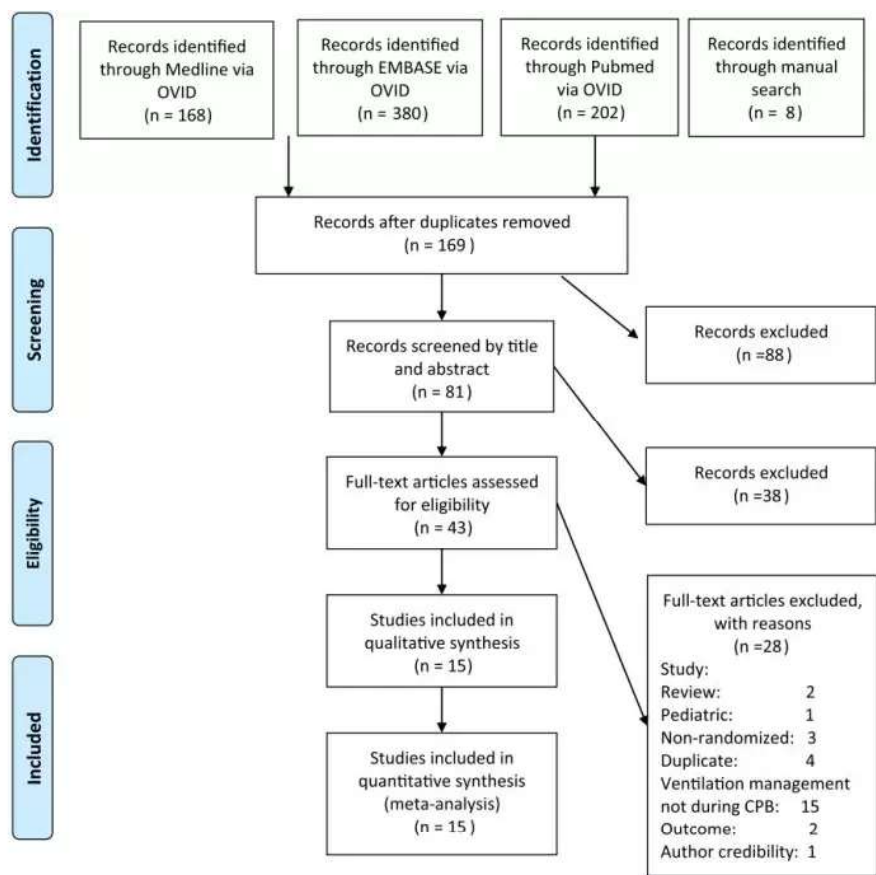


Fig 1. Flowchart of the screening process. Three databases were searched in addition to a manual search for eligible articles. 169 articles were screened and 43 full texts were assessed for eligibility. Finally, data from 15 articles were included for qualitative and quantitative data synthesis. CPB, cardiopulmonary bypass.

所有试验均包括选择性心脏手术患者，且无住院死亡率报告。基于使用Euro-SCORE对低风险和中风险患者的死亡率预测，作者假设分析中的患者在心脏手术中处于低风险或中风险。9个试验比较CPB期间正压通气与不通气，1个试验采用慢呼吸速率（每5分钟1次）进行比较，连续通气组潮气量为2~5ml/kg。有一项研究没有报告潮气量。体外循环期间间断通气组每5分钟10ml/kg。只有3项研究报道在通气过程中FiO2分别为100%、50%和21%。两项研究未报告其PEEP使用情况，3项研究使用5或10 cmH2OPEEP，4项研究未在通气过程中使用PEEP。七项试验的呼吸速率为每分钟5到10次，一项试验在体外循环期间使用高频通气。8个试验比较了CPAP和体外循环期间的呼吸暂停。CPAP范围

从5到15 cmH₂O。两项研究没有报告他们吸入的氧气浓度。另一些使用100%（4组）或21%的氧气（4组），一项研究使用了25%的氧气。

CPB后弥散功能

体外循环中肺通气使用或不使用PEEP及呼吸暂停保持CPAP三组中，CPB后AaDO₂分别为22.4，34.2和34.9kPa，体外循环中使用CPAP改善CPB后弥散功能。

CPB后氧合功能

与呼吸暂停相比，体外循环中使用CPAP术后PaO₂/ FiO₂更高。而是否合并PEEP的通气间比较，以及不同通气频率的比较，氧合指数均没有明显差异。

肺部并发症

术后呼吸系统感染、胸膜渗出、呼衰、肺膨胀不全、支气管痉挛和膈肌功能障碍等并发症在通气和呼吸暂停的比较中均无显著差异。而有报道显示CPAP减少肺膨胀不全、肺水肿和肺炎的发生。

ICU和住院停留时间

CPB中通气和呼吸暂停在ICU和住院停留时间上没有明显差异。

【讨论】

通过系统回顾和荟萃分析，作者认为体外循环期间的CPAP可以改善患者氧合和气体交换，但体外循环期间的机械通气并不能得到此结果。对于选择心脏手术的低风险或中等风险患者，CPAP和体外循环期间的通气均未缩短机械通气时间或住院时间。由于异质性和样本量小，这些结果是不确定的。此外，FiO₂的作用没有得到足够的重视和研究。

体外循环相关肺损伤是一个复杂的问题，虽然通气策略不是解决这个问题的唯一方法，但在手术过程中实施起来相对简单。Schreiber等对体外循环期间的机械通气策略进行了荟萃分析，得出CPAP和通气量策略在短期内产生了有益的结果。通过对这项研究的回顾，笔者的观点与这一发现一致；我们研究了体外循环过程中通气的影响，但没有进行荟萃分析，因为几乎没有确定的研究可用，而且研究设计中存在明显的异质性。本研究的作者讨论了体外循环期间通气对肺和临床结果的影响，并确定体外循环期间通气不能改善氧合或临床结果。

在本研究中，低潮气量通气并没有像CPAP那样有效地提高扩散能力或氧合能力。无CPAP肺泡间隔厚度较大；因此，采用CPAP可以消除氧弥散障碍。潮气量小的通气，由于气压低，肺泡仍可能发生塌陷。在接受普外科手术的患者中，单靠低潮气量通气并不能降低术后肺不张或急性肺损伤的发生率。同样的问题可能也适用于心脏外科手术患者的低潮气量通气组。在亚组分析中，单独使用低潮气量通气而不使用PEEP或未记录PEEP使用情况的亚组中，观察到更大的异质性，可能是因为肺不张程度不同。较高的氧浓度易引起

肺不张，CPAP组呼吸暂停的异质性主要来源于100%氧的CPAP。没有足够的证据来得出确切的结论，还需要进一步的研究来证实氧浓度和PEEP在CPB中的作用。虽然急性期CPAP组术后气体交换和氧合情况有所改善，但本研究并未发现这些通气策略与肺并发症较少或机械通气和住院时间较短有关。然而，所有的分析研究都招募了低或中等风险的选择性心脏病患者。在纳入的试验中没有观察到死亡率。此外，大多数研究没有报道术前肺功能。在普外科中，保护性肺通气可降低术后肺部感染和肺不张的发生率，缩短住院时间，提示通气的重要作用。因此，需要进一步的研究来阐明通气策略是否能改善高危患者术前肺功能不全的临床结果。

机械通气时用PEEP或CPAP可防止肺不张。虽然PEEP或CPAP可以促进短期氧合，但充气的肺可能会干扰心脏手术，尤其是如果外科医生必须游离左内乳动脉进行冠状动脉旁路移植术。本研究未对手术并发症和长期通畅性进行调查，因此可能需要考虑手术影响与肺功能的结合，以便更全面地了解体外循环期间的通气策略。

研究的局限性

目前的系统综述和荟萃分析存在一些局限性。首先，这些试验是异质性的，而且大多数的样本量都很小。因此，概括这些研究是困难的。此外，并不是所有的研究都报道了体外循环管理期间的吸入氧浓度、PEEP水平和肺灌注。AaDO₂受FiO₂的影响较大，没有足够的信息，AaDO₂的差异不能与肺扩散能力的差异联系起来。虽然进行了调整的荟萃回归，但排除未报告因素的影响是困难的。此外，术后并发症、呼吸机依赖时间和住院时间在很大程度上受制度和后勤、原患者状态、手术干预和体外循环管理的影响。这些研究涵盖了23年的时间，包括手术程序、脱机策略、术后策略和呼吸机的改进都有了很大的改变，这些因素可能影响了结果。这些因素的影响可能比体外循环中通气策略的作用更重要。此外，体外循环术后的膨肺和分泌物吸引是改善呼吸功能的常用策略；然而，由于缺乏详细的数据，很难评价它们的重要性。另一个限制是研究的数量和纳入这些研究的患者数量相对较少。因此，如果纳入更多的患者和研究，一些比较可能具有统计学意义。因为每项研究招募的患者数量是不同的，所以很难估计一项荟萃分析需要多少项研究才能获得显著的结果，以及最终能够识别和纳入多少项研究。

【 结 论 】

采用CPAP，而不使用机械通气在体外循环期间与改善气体交换有关，并倾向于改善体外循环后氧合功能。在低或中等心脏风险的患者中，未发现因CPAP或体外循环期间通气而减少肺部并发症或缩短机械通气时间和住院时间的证据。FiO₂的作用尚未得到足够的重视，需要进一步研究各种通气策略是否能增加高危患者心脏手术恢复的可能性。

CPB中机械通气是否会改善预后？

原创：李平，郭震 体外循环青年论坛 6天前

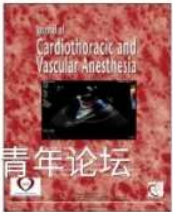


是否
苏芮 - 回首苏芮时代全经典



Con Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Bypass Does Not Improve Outcomes After Cardiac Surgery

体外循环青年论坛



反方：体外循环中的机械通气不能改善心脏手术后的结果

李平-华中科技大学同济医学院附属协和医院

心脏术后肺部并发症（PPCs）包括一系列呼吸道病变，从肺不张、渗出到感染和呼吸衰竭，是导致术后并发症和死亡的常见原因。它是由多因素促成的，如使用体外循环，血制品输注，机械通气和直接损伤等。尽管传统上CPB一开始就会中断机械通气，但Bhatia等认为在CPB期间继续机械通气可以降低心脏手术后PPCs的发生率。在持反面观点的本文里，综述了当前CPB期间应用机械通气的有关研究数据、探讨了PPCs的重要危险因素、并评价了一些降低心脏手术后肺部并发症风险的方法。

当前体外循环期间机械通气的数据

CPB期间停止通气会导致肺不张、肺顺应性下降和肺水肿。基于此，有人提倡在CPB期间进行机械通气，他们认为可以最大程度降低这些不良影响，从而可以改善氧合，减少术后肺损伤。在CPB期间采用了多种通气方法，包括**持续气道正压通气（CPAP）**和**低潮气量通气（加/不加呼气末正压-PEEP）**。**肺活量调控（VCM）**是另一种肺复张方法，它在CPB结束时进行。它通过膨肺时维持气道压力在35cmH2O到40cmH2O之间数秒钟，可以使塌陷的气道重新开放，进而可以使肺膨胀至生理肺活量。

Shreiber等在综合了1990到2010年的相关研究后发表了一篇meta分析文章。他们回顾了CPB期间各种通气方法后的氧合的评价指标。有几项试验检验了中度CPAP（5-10cmH2O）的作用，发现在患者停止CPB后，肺泡-动脉氧梯度立即得到改善。另外，CPAP的应用改善了氧合指数（PaO₂/FiO₂比值），降低了分流指数。这篇meta分析文章提及的一些研究还探讨了体外循环后VCMs的作用。尽管有几项研究发现VCMs在缩小肺泡-动脉氧梯度方面比对照组更有效，但它的那些研究则认为两者之间没有差别。所

有的这些研究中，只有一项研究显示使用VCM方法可以缩短拔管时间。所有其它试验都未能得出在术后或重症监护病房期间任何氧合指标改善的结论。

针对采用低潮气量（3-5mL/kg）的肺保护性通气策略进行的几项随机对照试验，Bignami等进行了一项Meta分析。其中一项由Beer等在2015年公开发表的研究报告称，在CPB期间进行机械通气患者中，各种炎性标记物有所减少，PaO₂/FiO₂比值有所改善。Beer等同时指出，PaO₂/FiO₂比值的改善与机械通气时间的缩短无关。

另一项针对应用肺保护性通气的Meta分析评估了100例择期冠状动脉旁路移植术（CABG）患者。试验组在CPB期间通气，潮气量为3mL/kg，呼吸频率为12次/min，呼气末正压为5cmH₂O；对照组在CPB期间不通气。作者报告试验组术后PaO₂较对照组为高，1秒用力呼气量和用力肺活量减少量较对照组为少，并缩短了拔管时间。尽管在统计学上具有差异显著性，但平均缩短30分钟的拔管时间在临床上是否具有差异显著性尚不能确定。

整体而言，**体外循环期间机械通气的作用的结论是不一致的**。Schreiber和Bignami等人的Meta分析，汇集了过去几十年中大量的相关研究，分析了CPB期间的机械通气策略。尽管一些研究显示CPB期间的机械通气使氧合有短期改善，但更多研究发现根本没有获益。此外，缺乏临床上支持获益的数据，诸如拔管时间缩短、重症监护病房留滞时间减少、肺炎发生率降低等重要指标。

尽管PPCs包括一系列异常的肺部病变，但急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是最严重的肺功能障碍，其死亡率高达约50%。ARDS使患者恢复时间和住院时间延长，对其病情带来不利影响。找出使这些高风险患者更容易发展ARDS的因素，将为临床医生提供优化他们的处理措施和改善预后的机会。

确定危险因素

很多研究者试图确定心脏手术后ARDS的危险因素。据报道，左室射血分数<40%、近期吸烟史、高血压、急诊手术、再次手术、合并心脏手术、输血等这些都是ARDS的危险因素。尽管有几个因素（左室射血分数降低、输血）被多位作者一致认为会增加肺功能障碍的风险。但对于在心脏手术后ARDS或任何其他类型的肺部并发症的发生中，哪些危险因素是最重要的，目前尚未达成共识。

虽然在围手术期内许多PPCs的危险因素无法避免，但心脏手术中的输血管理一直是被积极研究和改进的领域。在一项对大约12,000名患者进行的调查研究中，Koch等发现，围手术期输血很有可能是CABG术后不良结果（包括肺部）的影响因素。事实上，他们发现每一单位的红细胞输注都会增加不良结果的风险。同样，Galas等发现，与没有接受输血的心脏手术患者相比，**接受输血的患者更容易发生呼吸系统、神经系统、感染性和炎性并**

发症。50%以上的心脏外科病人使用血液产品，每个人和每个机构对于输血有很大差异。既然发现了输血相关的不良结果，就要求我们**不仅需要采取限制性输血策略和心脏手术患者的血液保存技术，同时也要重视血制品输注对术后肺功能障碍的影响。**

炎症反应与非体外循环手术

体外循环与系统性炎症反应之间的关系已经得以证实。这是血液接触体外循环管路的结果，它导致补体激活，细胞因子增加，氧自由基的产生。此外这种炎症反应也被认为与PPCs有关。尽管在体外循环期间持续通气被认为是一种可以减少患者因炎症反应所引起的肺部并发症的方法，但能最大程度实现减少炎症反应所致的肺部并发症的办法就是采用非体外循环（off-pump）进行心脏手术。

许多研究已经研究了非体外循环冠状动脉旁路移植术与体外循环冠状动脉旁路移植术的结果。就肺功能障碍而言，staton等人发现，虽然非体外循环冠状动脉旁路手术有更好的气体交换，可以更早的拔管，但在肺功能检查指标、胸部X线片、PPCs或总死亡率上和体外循环患者无差异。此外，作者报告了非体外循环CABG手术导致患者术后的肺顺应性更差。而这是继发于增多的液体输注所致，而输注较多液体是进行心脏后壁血管旁路移植时为维持足够的灌注而采取的常规措施。Montes等在2004年的一项前瞻性研究中发现了类似的结果。这些作者分析了患者术前和术后72h的动脉血气和PaO₂/FiO₂比值，并进行了肺功能检测。他们报告显示，**体外循环与非体外循环组CABG组在任何一项肺方面的研究数据或相关的临床结果（拔管时间、肺不张评分、其它术后并发症）方面均无差异。**

在一项对心脏手术后炎症反应的研究中，Ascione等人发现，随机分配到非体外循环冠状动脉旁路移植术的患者较体外循环组显示出明显的较低的炎症标记物：弹性蛋白酶和白细胞介素-8水平。此外，非体外循环CABG组肺部感染发生率较低，拔管时间较短。值得注意的是，在体外循环冠状动脉搭桥术组血制品输注比率明显为高，而输血这是已知的、和炎症反应以及术后肺功能障碍明确相关的因素。

总的来说，在临床人体试验中，降低炎症标记物水平和改善临床结果之间缺乏明确的因果关系。虽然非体外循环心脏手术和体外循环期间机械通气均能降低循环血中炎症标记物，但这些干预措施并没有在临床上转化为相关的肺部获益。此外，虽然所有患者均有炎症反应过程，但大多数心脏手术患者此过程不是太过严重，这就导致非体外循环患者在炎症反应方面的获益不是如此确定。

缺血-再灌注

正常肺接受来自支气管和肺循环的双重血液供应。然而，使用CPB与主动脉阻断后，只有支气管循环仍然可以提供肺部血流。此外，肺循环中占肺总血流的90%以上主要负责肺

泡灌流和营养输送。虽然各种通气技术可以预防CPB术中肺不张和肺部炎性反应，但并不能预防缺血—再灌注损伤，而缺血—再灌注损伤会增强炎性反应、加重肺损伤。

初步研究表明，与肺泡灌流相伴随的肺泡通气，可能比单纯肺泡通气更能在减少PPCs上获益。Richter等人报告了双体外循环(Drew-Anderson technique)患者减弱了细胞因子反应，改善了肺功能(减少肺分流、改善PaO₂/FiO₂水平和早期拔管)。这项技术包括增加CPB管路，从静脉储血器到肺动脉插管。病人通过自己的肺氧合血液。通过左心房中插管将新氧合的血液引流至动脉储血器中。最终氧合的血液通过主动脉插管返回人体。

目前，大多数心脏外科医生没有受过肺灌注训练，这项工作需要独特的外科技术和CPB管路的操作技能。此外，经肺动脉灌注可能会导致术野血液增加，而这可能会影响手术的准确性和延长体外循环时间。CPB期间肺灌注的进一步研究是必要的，尤其是对于最有可能发生PPCs的患者。

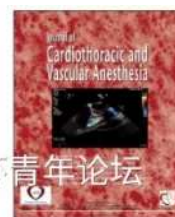
结 论

PPCs是由与CPB和心脏手术的各个方面有关的多重损伤引起的。尽管当前体外循环期间运用机械通气策略的数据显示肺功能短期指标呈正向趋势，但缺乏持续获益的证据。一些研究表明，体外循环期间的通气或非体外循环心脏手术可能会减少心脏手术后炎性标记物含量；然而，没有一种方法被证明可以降低PPCs发生率。因此，目前尚无令人信服的数据支持CPB期间常规实施机械通气。

目前最有效的减少肺功能障碍的手段，一是：建立有效的风险预测模型，以更好地识别最有可能发生肺损伤的患者；二来：持续改进对已经确定的、和肺功能障碍密切相关因素(即输血)的管理。有些紧急应对策略，如机械通气同时采用肺灌注，虽然更复杂，但已经显示了某些获益，并值得进一步的研究。

不同意见

Pro Mechanical Ventilation Should Be Continued During Cardiopulmonary Bypass



正方：体外循环中应该进行机械通气

郭震-上海市胸科医院

众所周知，心脏术后的肺功能障碍会明显增加并发症和死亡率。肺部并发症包括低氧、增加呼吸做功，肺膨胀不全和肺炎等，2-5%的患者会发展到ARDS等更加严重的并发症，延长住院时间，增加围术期死亡率。尽管肺功能障碍的病理生理机制并不完全明确，但认为这很大程度上与CPB相关的炎症反应有关。作者认为CPB期间持续的机械通气可以减弱这种损伤，改善肺功能。

要理解为什么机械通气可以减轻CPB相关的肺损伤，**我们有必要回顾一下此类肺损伤的病理生理改变**。肺接受双系统血供，主要血供来自肺循环，小部分来自支气管循环，通常支气管循环比例小于5%。在肺疾病或肺循环明显减弱时，支气管循环会代偿性增加。而在肺损伤的恢复期，支气管循环的血管会增生。CPB过程中，肺循环停止，肺的基本代谢完全靠支气管动脉供应，因此，长时间的体外循环会导致肺缺血损伤。当肺循环恢复时，肺又会遭受缺血-再灌注的二次打击。Serraf等对新生猪的研究显示，90分钟的体外循环会导致缺血-再灌注引发的白细胞介导的肺血管内皮损伤。Friedman等在羊动物模型中比较了不通气的完全体外循环和通气的部分体外循环对肺的影响，只在肺血流完全暂停的前组中观察到了肺损伤。肺泡塌陷和表面活性物质的丢失参与了肺膨胀不全和分泌物增加的发展。肺再氧合时，氧自由基产生和炎症瀑布反应介导了肺损伤的发生。分泌物增加、炎症反应和潮气量减少延长了插管时间和感染的几率。

Apostolakis等描述了体外循环激发的各类炎症反应途径和导致的肺损伤。包括补体的经典和替代激活途径；TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8和内皮素等促炎因子的释放；多形核白细胞的增生引发的内皮膨胀和通透性增加。这些强有力的促炎物质导致内皮和间质水肿，分泌物增加、肺膨胀不全和气道阻力增加，最终导致肺部并发症发生。作者认为CPB中持续的机械通气可以改善这种炎症反应导致的肺损伤。

尽管没有大型的RCT研究支持CPB中持续机械通气的优势，但多个小型研究证实了此效果。Esteve等研究了2725例心脏手术患者，测量了围术期不同时间点的氧合指数（PaO₂/FiO₂，P/F），进入ICU后P/F比小于202是ICU死亡和远期存活率的独立风险因素。很多研究对体外循环中CPAP（5cmH₂O）对P/F的影响进行了研究，但都没有得到阳性的结果。Loeckinger等的研究显示与非通气组相比，CPB中更高的CPAP（10cmH₂O）可以改善患者术后4小时全肺的通气血流比，并有更高的PO₂和更短的拔管时间。因此认为，维持较高的气道压可以改善肺停止通气后的肺膨胀不全和肺内分流，并且不会对血流动力学带来影响。

由于术后肺损伤的机制并不十分明确，Imura研究了CPB以及通气对肺的组织学影响，研究显示5次/分的低频通气比不通气和5cmH₂O的CPAP有更低的肺膨胀不全和肺水肿发生率，更低的乳酸脱氢酶和更高的核苷酸腺嘌呤，以及更少的组织损伤。并表现出CPB后更高的氧分压和AaDO₂，而5cmH₂O的CPAP却没有显示出相同的优势。

除了P/F，对AaDO₂和肺损伤组织标记物的研究也显示CPB中持续通气可以抑制CPB中炎症反应相关的肺损伤。Sokal等研究显示，on-pump比off-pump有更高的组织金属蛋白酶（MMP）水平，尤其是有更高的代表肺功能障碍和缺血再灌注损伤的MMP-9。Beer的研究显示CPB中持续通气（VT3-4 mL/kg，R10-12/min，PEEP5cmH₂O）比非通气组减少全身MMP的释放，且有更高的术后P/F比和更好的临床结果。

很多类似的研究也得到了类似的结果，证实CPB中通气可以减少促炎因子的释放。Ng等对50例体外循环患者的研究显示，CPB中接受通气的患者组织金属蛋白酶抑制剂1和IL-10等抗炎和MMP抑制性保护蛋白的释放在主动脉开放后1和4小时明显增加，术后6小时有更好的肺顺应性。Beer等对30例搭桥患者的研究显示，CPB中通气明显减少术后1-5天CCL2和CCL4等促炎因子的释放，说明CPB中通气的抗炎作用可以在术后维持较长时间。

因为很多研究的样本量较小，限制了证据的强度。尽管如此，很多研究的阳性结果仍然意义重大。Davoudi等对100例搭桥患者CPB中进行通气肺保护作用的前瞻性随机研究结果显示，体外循环中接受低潮气量持续通气（VT3mL/kg，12/min，PEEP5cmH₂O，FiO₂: 100）的患者CPB后不光有较高的氧分压，而且对第一秒用力呼气量和通气总量等影响较小，术后有更短的拔管时间（5Hr vs 5.5Hr）。其他的研究中也显示了包括拔管时间在内的相同的研究结果。而术后早期拔管可以减少ICU和住院时间，降低医疗费用。尽管没有大规模的RCT研究，但目前的这些研究仍然强有力的证实CPB中持续通气对术后和长期康复有潜在的优势。

因此，作者认为应该在CPB中进行持续通气。暂停通气会导致肺泡塌陷、表面活性物质减少和分泌物增加，导致术后肺部并发症的发生。CPB会触发全身和肺部并发症已是不争的事实，这会导致肺泡内皮损伤和通透性增加，加重肺功能障碍，严重影响心脏术后患者的恢复。很多研究显示CPB中持续通气可以抑制炎症反应，多数研究支持CPB中进行低频和低潮气量通气。也有文献支持CPB中使用高CPAP来作为通气的一种方式。这些小型的研究均支持在CPB中通过通气来保护肺功能，但仍然需要设计良好的研究来提供强有力的证据。在此之前，我们认为CPB中进行持续通气可以改善心脏手术患者的预后。