

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.09.001

ARDS 专题 · 讲座

## 儿童急性呼吸窘迫综合征的药物管理

陆国平 王一雪

(复旦大学附属儿科医院重症医学科, 上海 201102)

**[摘要]** 该文回顾了2015版儿童急性肺损伤共识会议发布的儿童急性呼吸窘迫综合征(ARDS)新共识和近年来发表的ARDS药物治疗的相关文献,总结了儿童ARDS的药物管理要点,为儿童ARDS的治疗提供依据。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(9): 697-700]

**[关键词]** 急性呼吸窘迫综合征; 药物管理; 儿童

### Drug management of pediatric acute respiratory distress syndrome

LU Guo-Ping, WANG Yi-Xue. Department of Pediatric Emergency and Critical Care Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Email: 13788904150@163.com)

**Abstract:** This article reviewed the Consensus Recommendations on Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference in 2015 and the literature related to drug management of ARDS. The main points of drug management of pediatric ARDS were summarized.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(9): 697-700]

**Key words:** Acute respiratory distress syndrome; Drug management; Child

儿童急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是儿童重症监护室常见的致死性疾病,其主要特点是出现弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤导致的非心源性肺水肿,以及免疫细胞激活、凝血途径和表面活性物质功能障碍等一系列病理生理变化。ARDS的临床特点是低氧血症、通气血流比例失调、肺内分流、死腔增加以及肺顺应性下降。目前儿童ARDS的药物治疗目的正是改善这一系列的病理生理和临床功能,但药物治疗方法在儿童患者中的有效性研究尚不充分。许多药物如吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)、肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)、激素在临床正在使用,但这些药物的使用大部分是基于成人的数据以及儿科医师的经验,目前还缺乏确切充分的在儿童应用的相关证据。本文总结了儿童ARDS的药物管理要点和国内外最新的相关临床试验结果,为儿童ARDS的治疗提供依据。

### 1 iNO

一氧化氮(nitric oxide, NO)是由一氧化氮合酶在血管内皮合成的。它的主要作用是通过增加细胞内环磷酸鸟苷浓度达到松弛肺血管平滑肌的作用。理论上来说,由于半衰期短且作用范围局限,NO是理想的肺血管扩张剂。血管舒张作用主要产生于通气充足的区域,这会导致通气不足的区域血流量进一步减少。通气-血流比例失调是ARDS的主要特点之一,因此iNO被用于通过减少通气死腔来改善通气血流比例失调,从而改善氧合。Day等<sup>[1]</sup>进行的随机对照试验(RCT)研究表明,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)大于6 cm H<sub>2</sub>O,且吸入氧浓度大于50%的患儿吸入10 ppm浓度的NO后,较对照组有迅速但不持久的肺血管阻力下降和全身氧合改善,但试验组的病死率并未有显著下降。Dobyns等<sup>[2]</sup>对108名大于1月龄的急性呼吸衰竭(氧合

[收稿日期] 2018-04-09; [接受日期] 2018-06-28

[作者简介] 陆国平,男,博士,教授,主任医师。

指数>15) 患儿进行了多中心安慰剂对照的前瞻性 RCT 研究, 有先天性心脏病和心脏病术后患儿被剔除在外, 近半数患儿有基础疾病, 如慢性肺病或免疫缺陷。结果显示近半数患儿的氧合指数并未改善, 试验组与对照组的病死率无显著差异, 但 iNO 可能对免疫低下和严重低氧血症(氧合指数>25) 的患儿有益。目前有 3 项关于 ARDS 患儿使用 iNO 的 RCT 研究, 结论与 604 例儿童和成人的 ARDS 患者的 Meta 分析相似<sup>[3]</sup>, 即并不常规推荐 ARDS 患儿使用 iNO。但合并肺动脉高压和严重的右心功能不全的患儿可考虑使用。此外, 严重 ARDS 患儿为进行体外膜肺生命支持争取时间时可使用 iNO<sup>[4]</sup>。在应用 iNO 时, 需权衡利弊, 将不良反应减到最小, 效应不明显时需缩短用药时间。iNO 在儿童 ARDS 中的疗效仍需进一步研究。

## 2 外源性 PS

虽然许多动物研究、无对照的病例报道、病例分析均提示外源性 PS 在儿童 ARDS 中可以提高氧合并且可影响许多其他远期临床结果<sup>[5]</sup>, 但是儿童和成人的多项研究表明, 外源性 PS 在改善 ARDS 的预后方面无显著效果<sup>[6]</sup>。在排除新生儿 ARDS 后, 多数关于 PS 治疗 ARDS 疗效的临床试验结果是不肯定的。因此儿童急性肺损伤共识会议(Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, PALICC) 的新共识不推荐儿童 ARDS 常规使用 PS, 但 PALICC 新共识建议对于特殊人群、特定剂量和给药方式对于外源性 PS 应用的效果可进行进一步的研究<sup>[4]</sup>。

## 3 皮质类固醇

ARDS 是一种过度炎症反应过程, 这提示糖皮质激素之类的抗炎治疗可能有效。动物实验证实糖皮质激素能降低肺部炎症介质的产生, 然而现有临床资料得出的糖皮质激素治疗效果很不统一。据估测 20%~60% 的 ARDS 患儿都在使用糖皮质激素, 但这可能与伴发疾病本身需要和激素的其他应用指征有关。糖皮质激素在儿童 ARDS 的应用报道不足, 国外有关于 12 月龄晚期 ARDS 婴儿使用甲泼尼龙(初始剂量 5 mg/kg, 随后 2 mg/kg q6h

持续 2 周) 和 6 名 ARDS 患儿使用大剂量激素的病例报道, 但数量甚为有限。一项儿童 ARDS 的 RCT 研究表明, 小剂量使用甲泼尼龙对病死率、机械通气时间和住院时间并无显著影响, 与高血糖和医院感染发生率也无显著的相关性<sup>[7]</sup>。但该项研究样本量较小, 而且把免疫低下患儿和有激素使用史的患儿已排除在外。成人方面的研究也未见肯定激素对 ARDS 疗效的报道。由于缺乏儿科和成人的确定的临床研究证据, 因此 PALICC 新共识不推荐儿童 ARDS 常规使用糖皮质激素治疗。糖皮质激素应用在儿童 ARDS 中的作用并不确定, 但新共识并未完全否定糖皮质激素的作用。糖皮质激素治疗是一种在日常儿科重症医学中常用的治疗方式, 这提示未来需要进一步研究适合糖皮质激素治疗的 ARDS 人群以及治疗剂量和给药途径。

## 4 镇静镇痛剂和神经肌肉阻断剂

PALICC 新共识推荐 ARDS 患儿应当接受最小剂量(并且有效、有针对性)的镇静剂以利于促进患儿对机械通气的耐受。最小剂量镇静剂量应根据患儿不同严重程度及不同的病理生理状态而定。重症 ARDS 应给予深度镇静, 如果单一的镇静剂不能满足有效的机械通气, 可考虑使用最小剂量的神经肌肉阻断剂, 以促进机械通气的顺畅、呼吸功能的恢复。使用肌松剂时应监测肌松情况, 以指导用药剂量, 并根据病情的好转及时减量, 甚至停用<sup>[7-8]</sup>。中度镇痛、镇静适用于 ARDS 病情改善或者呼吸窘迫不明显者。当 ARDS 患者病情显著改善, 可考虑轻度镇痛、镇静, 以 Ramsay 评分 2~3 分为目标<sup>[8-11]</sup>。轻度镇痛、镇静的适应证是为脱机作准备, 或者脱机拔管的患者。

## 5 营养

ARDS 患儿应当接受阶段性的代谢评估以评价营养是否充足、营养摄入是否平衡以及底物代谢利用状态。PALICC 新共识建议优先选择肠内营养而不是肠外营养。ARDS 患者营养治疗中最佳方案仍不确定, 不推荐高脂/低碳水化合物比例方案。需要强调早期应激阶段的“允许性低热卡”、

双能源供能方式,适当增加非蛋白质热量的脂肪比例。ARDS临床营养治疗的目标已经从单纯提供细胞机体代谢所需能量与底物、维持组织器官结构和功能的基本目标转换为调理代谢紊乱、调节免疫、甚至改善疾病预后。应用免疫营养、免疫增强饮食/营养素,或药理营养素(如 $\omega$ -3脂肪酸、精氨酸、谷氨酰胺、维生素D、维生素C及锌)在儿童ARDS患者并未显示出明确的利益或危害<sup>[11]</sup>。通过平衡肺部和系统炎症代偿来达到减轻肺损伤及获得最佳氧合而采取的营养策略是可取的,但是否可作为ARDS患儿的最佳营养方案仍需进一步探索。

## 6 液体管理

ARDS重症患儿液体管理的目标是维持血管内容积以保证充足的终末器官灌注,同时减少肺部血管外液体和肺水肿。在初次液体复苏和稳定后,应当监测液体平衡维持足够的血管内容量,采用限制性液体管理策略,避免液体正平衡。目前尚没有可推荐的方法用于评估ARDS患儿的血管内状态来指导液体管理<sup>[2]</sup>。2015年儿童ARDS会议共识指出,ARDS患儿应接受足够液体来维持适当的血容量、终末器官灌注及最佳氧运输<sup>[12]</sup>。初始液体复苏及循环稳定后,推荐目标指导的液体管理,应持续监测液体平衡状态以维持合适的血容量而又避免液体正平衡。明确危重ARDS患儿双相液体需求仍是一个挑战,仍需要更多前瞻性研究以确定最佳的液体管理策略<sup>[13]</sup>。ARDS患者常存在血流动力学障碍,加上正压机械通气的影响,如何正确评估容量状态、动态调控液体及不断改善组织的灌注,使ARDS的治疗过程最佳化,除了限制性的液体管理策略,还需要对合并休克的ARDS在不同阶段采取差异化液体管理,同时要考虑ARDS类型的不同,以及人机同步、通气模式、肺复张、镇静镇痛、液体的种类等情况,避免急性肺心病的发生<sup>[14]</sup>。

## 7 输血

在临床情况稳定、有充分氧输送证据(除外发绀型心脏病、出血、严重低氧血症)的患儿,

PALICC新共识建议将血红蛋白浓度70 g/L作为ARDS患儿红细胞输注的临界值。

## 8 小结

综上所述,ARDS患儿的药物管理要点如下:并不常规推荐ARDS患儿使用iNO,但合并肺动脉高压和严重的右心功能不全的患儿可考虑使用,严重ARDS患儿为进行体外膜肺生命支持争取时间时可使用iNO。不推荐ARDS患儿常规使用PS,同时不推荐ARDS患儿常规使用糖皮质激素治疗。ARDS患儿应当接受最小剂量(并且有效、有针对性)的镇静剂以利于促进患儿对机械通气的耐受,如果单一的镇静剂不能满足有效的机械通气,可考虑使用最小剂量的神经肌肉阻断剂,并根据病情的好转及时减量,甚至停用。ARDS重症患儿液体管理的目标是维持血管内容积以保证充足的终末器官灌注,同时减少肺部血管外液体和肺水肿。在初次液体复苏和稳定后,应当监测液体平衡维持足够的血管内容量,采用限制性液体管理策略,避免液体正平衡。PALICC新共识建议一般将血红蛋白浓度70 g/L作为ARDS患儿红细胞输注的临界值。

### [参 考 文 献]

- [1] Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure[J]. Chest, 1997, 112(5): 1324-1331.
- [2] Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, et al. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics[J]. Crit Care Med, 2002, 30(11): 2425-2429.
- [3] Afshari A, Brok J, Møller AM, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Anesth Analg, 2011, 112(6): 1411-1421.
- [4] Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(5): 428-439.
- [5] Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial[J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(7): 657-665.
- [6] Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MAQ; Pediatric Acute

- LungInjury Consensus Conference Group. Non-pulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5 Suppl 1): S73-S85.
- [7] Guglani L, Jain S, Lodha R. Methylprednisolone therapy in a child with unresolving ARDS[J]. *Indian Pediatr*, 2006, 43(7): 639-642.
- [8] Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(7): 657-665.
- [9] Tamburro RF, Kneyber MCJ; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5 Suppl 1): S61-S72.
- [10] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1107-1116.
- [11] Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R, et al. Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 103.
- [12] Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16( 5): 428-439.
- [13] Abdelsalam M, Cheifetz IM. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia[J]. *Respir Care*, 2010, 55(11): 1483-1490.
- [14] Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(8): 2448-2454.

( 本文编辑: 邓芳明 )

· 消息 ·

## 2018年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管，中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊），中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊，北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》（CA）、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》（EM）及世界卫生组织西太平洋地区医学索引（WPRIM）收录期刊，同时被中国学术期刊（光盘版）、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊，并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重，反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著（临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究）、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊，每月15日出版，向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校，各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位，各级图书馆（室）、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元，全年240元。邮发代号：国内42-188；国外3856（BM）。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统，免审稿费，审稿周期2~4周。欲浏览本刊或投稿，请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址：湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部，邮编410008

电话：0731-84327402；传真：0731-84327922；Email：ddek@vip.163.com；网址：http://www.zgddk.com。

《中国当代儿科杂志》编辑部