

# 急性呼吸窘迫综合征的新定义、新疗法

张久之, 万献尧

(大连医科大学 附属第一医院 重症医学科 重症医学研究所, 辽宁 大连 116011)

**摘要:**1967年Ashbaugh等首次提出了急性呼吸窘迫综合征(ARDS)这一病名,1994年欧美联席会议(AECC)统一了ARDS的定义,但该定义的可靠性和有效性一直备受争议。2011年,在德国柏林组建了一个专家小组来拟定ARDS新定义(柏林定义),进一步完善其可行性、可靠性及有效性。新定义基于氧合情况把ARDS分为轻度( $200 < \text{氧合指数} \leq 300$ )、中度( $100 < \text{氧合指数} \leq 200$ )、重度( $\text{氧合指数} \leq 100$ )三级。该定义经过系统评价进一步验证,轻、中、重度三个级别病死率逐渐增加,生存患者的机械通气时间相应的延长。该定义可更好地预测ARDS病死率。另一方面,许多学者对治疗ARDS的新方法进行了尝试,包括高频振荡通气、神经辅助通气、体外膜氧合、以及 $\beta_2$ -受体激动剂、神经肌肉阻滞剂的应用等。有些方法取得了可喜的成果,但也有的尚需进一步验证。

**关键词:**急性呼吸窘迫综合征;柏林定义;HFOV;NAVA;ECMO;神经肌肉阻滞剂

中图分类号:R56 文献标志码:A 文章编号:1671-7295(2012)04-0315-06

## Acute respiratory distress syndrome: new criteria, new therapies

ZHANG Jiu-zhi, WAN Xian-yao

(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital and the Institute of Critical Care Medicine of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

**Abstract:** The acute respiratory distress syndrome (ARDS) was initial description by Ashbaugh et al in 1967, and was defined in 1994 by the American-European Consensus Conference (AECC). But, issues regarding the reliability and validity of this definition have emerged. In 2011, a panel of experts were convened to develop the new definition (Berlin Definition), focusing on feasibility, reliability, validity. The Berlin Definition proposed 3 mutually exclusive categories of ARDS based on degree of hypoxemia: mild ( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ), moderate ( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ), and severe ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ). The Berlin Definition was empirically evaluated using meta-analysis. Using the Berlin Definition, stages of mild, moderate, and severe ARDS were associated with increased mortality and increased duration of mechanical ventilation in survivors respectively. The final Berlin Definition had better predictive validity for mortality. On the other hand, many experts try to attempt new therapies for ARDS: including high-frequency oscillatory ventilation, neutrally adjusted ventilator assist, extracorporeal membrane oxygenation, aerosolized  $\beta_2$ -agonist and intravenous Neuromuscular blockers for treatment of acute respiratory distress syndrome. Some therapies are more effective, but some need further validation.

**Key words:** ARDS; Berlin Definition; HFOV; NAVA; ECMO; neuromuscular blocking agents

收稿日期:2012-06-06;修回日期:2012-06-26

作者简介:张久之(1976-),男,硕士。专业:重症医学,对急危重症患者抢救和器官功能支持具有一定经验。

通信作者:万献尧,重症医学专业教授。从事重症医学教研工作,对急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍综合征等有较深的研究。E-mail:waxianyao@gmail.com

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是重症医学领域严重威胁患者生命的常见病之一,其发病率和病死率报道不一。据研究结果显示,ARDS 的年发病率 3/10 万人 ~ 65/10 万人不等,病死率为 10% ~ 90%。造成 ARDS 发病率和病死率方面巨大差异的重要原因就是 ARDS 定义不准确和治疗方法的不一致。因此,2011 年欧洲急危重症医学会组织专家进一步修订 ARDS 的定义,并于近期颁布;另外,近年来国内外学者对 ARDS 的治疗也进行了许多新的尝试和探索,取得一定的进展。

## 1 ARDS 的新标准(柏林定义)

1967 年 Ashbaugh 等首次报告了 12 例表现为“严重的低氧、呼吸窘迫、单纯氧疗难以纠正的紫绀、肺顺应性下降、X 线显示弥漫性肺泡浸润影”患者,并提出急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome) 的概念。1994 年欧美联席会议 (AECC) 明确了 ARDS 的诊断标准(表 1)<sup>[1]</sup>,并一直沿用至今。但该诊断标准一直备受争议,因为氧

合指数并非随着吸入氧浓度增加而呈线性增加,且受到呼吸机设置尤其是呼气末正压(PEEP)的影响;双肺浸润影程度受到医师主观判断影响;由于气道压力传导和液体复苏的影响,ARDS 患者的肺动脉楔压也可能升高。近年来临床研究显示,1994 年 AECC 的 ARDS 诊断标准的敏感性为 84%,而特异性仅为 51%。因此,在美国胸科学会及重症医学会支持下,欧洲急危重症医学会于 2011 年在德国柏林组建了一个专家组来拟定 ARDS 新定义,希望在 1994 年 AECC 所提出的 ARDS 定义的基础上进一步完善。依据专家组的共识意见,于 2011 年 10 月在第 23 届欧洲重症医学年会上提出 ARDS 诊断柏林定义,定义草案经过 4 个多中心和 3 个单中心临床研究数据共计 4457 例患者的 Meta 分析结论进一步验证,其中影像学严重程度、呼吸系统顺应性、经校正的每分钟通气量和严重 ARDS 时 PEEP 水平 ( $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O) 4 项辅助参数因不能提高该定义对病死率的预测价值而将其剔除,从而简化了定义。修订后的 ARDS 柏林定义于 2012 年 5 月 21 日在线发表在《JAMA》上(表 2)<sup>[2]</sup>。

表 1 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征推荐诊断标准

Tab 1 Recommended criteria for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

	起病方式	氧合指数	胸部 X 片	肺动脉楔压
急性肺损伤标准	急性发作	$\leq 300$ (不考虑 PEEP 水平)	双肺浸润影	$\leq 18$ mmHg 或临床上无左心房高压的征象
ARDS 标准	急性发作	$\leq 200$ (不考虑 PEEP 水平)	双肺浸润影	$\leq 18$ mmHg 或临床上无左心房高压的征象

表 2 急性呼吸窘迫综合征柏林定义

Tab 2 The Berline Definition of acute respiratory distress syndrome

诊断参数	定义内容
起病方式	已知的临床损伤、新发或恶化的呼吸道症状 1 周内急性发作
胸部影像学	双肺透光度下降——不能由胸腔积液、肺叶不张/肺不张或结节完全解释
肺水肿原因	不能由心衰或液体超负荷完全解释的呼吸衰竭;没有危险因素、静水压力性水肿,需要客观评价指标(如超声心动图)
氧合情况	
轻度	$200 < \text{氧合指数} \leq 300$ , 且 $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
中度	$100 < \text{氧合指数} \leq 200$ , 且 $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
重度	$\text{氧合指数} \leq 100$ , 且 $\text{PEEP} \geq 5$ cmH <sub>2</sub> O

胸部影像学包括 X 线片和 CT;如海拔高于 1000 m,氧合指数需校正,即校正氧合指数 = 氧合指数  $\times$  (760/大气压);CPAP 是指在使用无创通气时的持续气道正压

新定义不再保留急性肺损伤 (ALI) 这一概念。因为 ARDS 是一个动态病情演变过程,ALI 本身是

指所有 ARDS 患者初期轻度低氧血症阶段,是病情的一个阶段,利于早期诊断和治疗,但临床医生容易

误认为 ALI 仅是 ARDS 的亚型,即低氧血症不严重的患者,因此新定义不再保留 ALI 这一概念。新定义依据氧合情况,将 ARDS 分为轻度、中度和重度,提示缺氧越严重,病情越严重,病死率就越高,幸存者接受机械通气的时间也越长。依据研究也证实,轻度、中度和重度 ARDS 患者的死亡风险分别为 27%、32% 和 45%,存活者接受机械通气的中位时间分别为 5 d、7 d 和 9 d。

ARDS 柏林定义最终剔除了草案中纳入的 4 项辅助参数,但这些参数对于临床医生评估和理解 ARDS 仍然具有十分重要的意义,只是因为增加这些参数会使定义变得很复杂而且也不能提高定义的预测价值,因此才没有纳入到最终的 ARDS 的定义中。ARDS 柏林定义和 AECC 定义本身并不是一个预后模型,只是采用了病死率这一终点来完善柏林定义。回归模型分析显示,根据 ROC 曲线下面积 (AUROC) 的计算结果,柏林定义对病死率的预测效度高于 AECC 定义。柏林定义的 AUROC 为 0.577,而 AECC 定义为 0.536,差异有统计学意义。进一步的 Meta 分析显示,22% 的患者符合柏林定义的轻度 ARDS 的诊断标准,50% 和 28% 分别符合中度和重度 ARDS 的诊断标准。病情越轻,无需使用呼吸机的中位时间就越长,轻度、中度和重度 ARDS 患者分别为 20 d、16 d 和 1 d。基线时间依照柏林定义被归为轻度 ARDS 的患者中,7 d 内约 29% 病例进展为中度 ARDS,4% 病例进展为重度 ARDS。基线时间被归为中度 ARDS 的患者中,7 d 内约 13% 病例进展为重度 ARDS。

ARDS 柏林定义是专家共识意见与循证评价相结合的结晶,它可能成为一种模式,便于将来制定出更加准确的基于证据的危重症定义,而过去的 ARDS 定义只是单纯依靠专家共识来制定的。正是因为开展了循证评价才剔除了最初提出的 4 项辅助参数,否则将是一个实际上没有必要的复杂的 ARDS 定义。

ARDS 柏林定义增加了  $PEEP \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  等参数,更具可操作性和统一性,提高相关研究的可推广性,也更加便于开展 ARDS 的临床试验。就临床实践而言,现在还不能确定是否会给临床带来多大变化,其临床有效性和准确性,即信度和效度也有待于进一步验证。

## 2 ARDS 的新疗法

ARDS 的标准治疗,包括危险因素的早期识别

和去除、原发病的控制、限制性液体治疗、保护性肺通气策略(小潮气量、合适的 PEEP 等)、避免进一步的肺损伤和感染以及器官功能支持等,均得到了广泛的认可和推广。随着国内外广大学者对 ARDS 基础和临床研究的不断深入,许多新的治疗措施亦得到进一步的探讨和验证,包括高频振荡通气(high-frequency oscillatory ventilation, HFOV)、神经辅助通气(neutrally adjusted ventilator assist, NAVA)等机械通气策略,体外膜氧合(ECMO)等体外氧合技术, $\beta_2$ -受体激动剂的雾化吸入、神经肌肉阻滞剂的应用等药物治疗措施等。有些方法或措施取得了可喜的成果和值得推广的结论,也有的尚未得到确切疗效的有力证据。

### 2.1 HFOV

HFOV 是一种高通气频率、低潮气量的通气方式,其机制是使用高平均气道压,使肺泡复张并改善氧合,通气是靠一个震荡活塞在平均气道压上下建立高频率压力循环,产生小潮气量。通过理想的肺泡恢复和通气/血流比值,改善气体交换,保护肺表面张力,维持足够的肺容量,促进损伤区肺组织功能的恢复,有效降低患者所需氧浓度,减少氧中毒,改善氧代谢。

19 世纪 70 年代, Lunkenheimer 等<sup>[3]</sup>利用狗制作的动物模型研究 HFOV 获得成功,20 年前广泛应用于新生儿的呼吸治疗,患儿可获得足够的氧供和二氧化碳清除率,使之成为一种可行的治疗新生儿 ARDS 的新选择。只是近几年才开始对成人 ARDS 患者应用 HFOV 进行研究。1997 年 Fort 等<sup>[4]</sup>首次报道了 HFOV 成功应用于成人严重 ARDS 的治疗,后来的病例研究进一步证实了 HFOV 可改善 ARDS 患者的氧合指数和病死率。在此基础上, Derdak<sup>[5]</sup>对 150 例 ARDS 患者进行常规机械通气和 HFOV 的随机对照研究(RCT),结果发现,30 d 内机械通气时间差异无显著性意义;但 HFOV 组氧合指数 24 h 内明显改善( $P = 0.008$ ),30 d 病死率有改善趋势(37% vs 52%,  $P = 0.102$ )。继之,2010 年 Sud 等<sup>[6]</sup>对入选的 8 个 RCT 共 419 例患者进行 Meta 分析,结果显示 HFOV 可明显降低病死率(RR 0.77, 95% CI 0.61 ~ 0.98,  $P = 0.03$ ),治疗失败(顽固性低氧血症、高碳酸血症、低血压或气压伤)导致停止治疗的几率下降(RR 0.67, 95% CI 0.46 ~ 0.99,  $P = 0.04$ );相对于常规机械通气,HFOV 组在 24 h、72 h 分别提高氧合指数 16% 和 24%。但是上述研究样

本量仍较小,结论的推广仍需要进一步的大规模研究证实。因此,Sud等已经注册准备进行后续的研究,样本量统计设计为1006~1200例,相信可以得到更多的经验和证据。

## 2.2 NAVA

NAVA是通过膈肌电活动调节辅助通气的一种新型通气模式,其接受肺传入神经的反馈性调节,患者通过迷走神经传入反馈调节患者的呼吸形式和支持压力,在一定程度上限制了肺泡塌陷和过度膨胀,这对肺保护非常重要;因不抑制膈肌的活动,因此避免了呼吸机相关性膈肌功能不全的发生和机械通气时间的延长,亦可明显改善患者的人机同步性。

NAVA最初问世于1999年,此后相关研究逐渐增多。2009年Brander等<sup>[7]</sup>对早期ARDS免研究显示,NAVA允许动物自主选择其呼吸形式,至少与常规6 mL/kg的容量控制通气同样有效地降低了呼吸机相关性肺损伤的发生率,同时缓解肺外器官过度的炎症反应,并保护心肺功能。但另一方面,实验研究又证实,NAVA时,“可复张肺区”的神经反射会掩盖“非可复张肺区”的神经反射。在肺实质大量塌陷、无效腔大量增加的情况下,NAVA可能会因为无效腔过大而被迫选择损伤性大潮气量。也就是说,严重肺损伤时,血气的调节最终优先于肺保护性反射。因此,即使应用NAVA,在上述情况下也需要额外的措施以促进二氧化碳地排出。Karagiannidis等<sup>[8]</sup>联合应用NAVA与ECMO的研究结果显示,联合ECMO时,NAVA的潮气量可低至2~5 mL/kg(理想体重),停用ECMO时则升至8 mL/kg,气道峰压也相应地由19~29 cmH<sub>2</sub>O升至21~45 cmH<sub>2</sub>O。当ECMO的流速降低时,NAVA则会迅速做出反应,患者立即通过调控二氧化碳分压将pH调整到接近正常水平。当pH达不到可接受的范围时,NAVA保护性通气也将无以为继。Bein等<sup>[9]</sup>也报道在灾难医学中,联合应用NAVA和ECMO成功治疗重症士兵的病例。因此,NAVA和ECMO联合应用为重度ARDS的治疗带来新的希望。

## 2.3 ECMO

ECMO是在呼吸衰竭中最常用的体外生命支持手段,实质是体外机器代替肺,将大部分血在体外氧合,有利于纠正低氧血症、修复病变的肺组织、改善全身组织的缺氧状态、减少右心室负荷、降低呼吸机条件、避免呼吸机相关性肺损伤、减轻肺部炎症反应,等待肺功能的恢复,为患者病因治疗提供条件和

生命支持。ECMO有静脉—动脉、静脉—静脉及混合等模式。单纯呼吸衰竭患者,优先选择静脉—静脉插管。ECMO的血流量为心排量的30%~50%,氧合器浓度设为100%,氧流量和血流量基本以1:1设定,可以提供足够的氧供和二氧化碳的清除,改善临床过程和预后。

1970年首次用于成人呼吸衰竭,并未发现阳性结果,可能与经验缺乏、技术不成熟等因素有关。近年来,由于技术和设备改进、经验提高,为临床使用创造了有力条件,通过应用ECMO可有效提高重度ARDS患者的生存率。尤其是2009年救治甲型H1N1流感病毒所致的重度ARDS时得到了验证。澳大利亚和新西兰ECMO治疗流感调查组<sup>[10]</sup>报道了68例甲型H1N1流感病毒引起的肺炎所致的重度ARDS患者,在应用ECMO前氧合指数仅为56(48~63),PEEP水平达到18(15~20) cm H<sub>2</sub>O,急性肺损伤指数达到3.8(3.5~4.0)。采用静脉—静脉模式ECMO,使用周期10(7~15) d,病死率仅21%。Noah等<sup>[11]</sup>收录193家医院共1756例由于甲型H1N1导致的重度ARDS患者,最终纳入研究共275例(ECMO组80例,非ECMO组195例),分析研究发现,ECMO组住院病死率为23.7%,非ECMO组则为52.5%,差异有统计学意义( $P=0.006$ )。上述研究皆证实,ECMO已经成为治疗重度ARDS患者的重要选择,其在改善氧合的同时,有利于肺的休息和修复,可改善临床进程及患者的预后。

## 2.4 雾化吸入 $\beta_2$ -受体激动剂

$\beta_2$ -受体激动剂作为较古老的药物已在临床应用50余年了,近10年来,通过动物实验研究发现, $\beta_2$ -受体激动剂能通过抑制炎症反应、改善肺微血管通透性、促进肺水肿液的清除、保护和修复肺泡上皮细胞等诸多作用而阻断ARDS的进程,促进肺损伤后的防御与修复,为临床治疗提供了新的药物选择,但是临床研究结果却并不十分理想。

美国ARDS临床试验网组织了雾化吸入 $\beta_2$ -受体激动剂治疗ALI/ARDS的多中心随机双盲安慰剂对照临床试验<sup>[12]</sup>,研究ALI/ARDS患者雾化吸入沙丁胺醇是否可以增加自主呼吸时间、降低住院病死率,预计样本量为1000例,机械通气的ALI/ARDS患者每4 h雾化吸入 $\beta_2$ -受体激动剂沙丁胺醇(5 mg/次)或安慰剂,疗程为10 d。但在入组282例患者后,独立的数据和安全委员会组织4次中期分析,由于沙丁胺醇吸入组28 d内的自主呼吸时间

超过了预期的无效临界值,即并无获益;同时住院病死率有增加趋势,调整后的60 d住院病死率的95% CI差异无统计学意义,于是试验提前被终止。

该研究提示 $\beta_2$ -受体激动剂并不能降低ALI/ARDS住院病死率或者28 d病死率。由于该研究68%的患者为ARDS,因而试验失败的重要原因推测可能是患者大量损伤的肺泡上皮细胞使得 $\beta_2$ -受体激动剂失去作用,因而对于ALI患者或有潜在发生ALI/ARDS的高危患者, $\beta_2$ -受体激动剂可能具有更好的治疗或预防作用。另外,既往研究表明,ALI患者中吸入沙丁胺醇(2.5~5 mg,q4h)时,肺泡水肿液的沙丁胺醇浓度可以达到有效的治疗浓度,对于ARDS患者是否可以达到相似的浓度,是否由于ARDS时肺泡水肿液充填肺泡,病变部位的肺泡通气不佳,到达局部的沙丁胺醇不能达到有效的药物浓度而影响疗效,需要进一步研究。

雾化吸入 $\beta_2$ -受体激动剂治疗ALI/ARDS以失败而告终,英国学者尝试使用持续静脉应用 $\beta_2$ -受体激动剂治疗ARDS<sup>[13]</sup>,避免由于ARDS肺部病变的不均一导致药物肺内分布的不均一等因素。试验采用多中心随机双盲安慰剂对照的方法,研究持续静脉输注沙丁胺醇是否可以降低ARDS患者的病死率。ARDS发病后72 h内的机械通气患者持续静脉应用沙丁胺醇[15  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ]或安慰剂,连用7 d。当纳入研究362例(治疗组162例,对照组164例)时,中期分析结果显示治疗组病死率升高(34% vs 23%,RR 1.47,95% CI 1.03~2.08),于是试验被提前终止。就试验本身而言,目前既不能完全排除 $\beta_2$ -受体激动剂对ALI/ARDS患者有益,也不能确定其对ALI/ARDS患者有害。因此,仍需要进一步的研究,以期寻找、探讨和论证临床试验成功的理论基础,进一步寻找新的机制,如患者基因多态性等;进一步分析和验证临床试验失败的原因,尝试下一步的临床研究。

## 2.5 神经肌肉阻滞剂

据调查显示,约有25%~45%的ARDS患者曾使用过神经肌肉阻滞剂,平均使用时间为12 d。在严重ARDS患者应用更为广泛<sup>[14]</sup>。但由于担心神经肌肉阻滞剂可能增加ICU获得性肌无力发生的风险,普遍对神经肌肉阻滞剂的使用持保守态度。严重感染与感染性休克治疗指南(2008)明确建议,对于严重全身性感染/感染性休克患者应尽可能避免应用神经阻滞剂<sup>[15]</sup>。但近年来的研究证实,严重

ARDS患者应用神经肌肉阻滞剂有可能获益。

Gainnier等<sup>[16]</sup>采用RCT方案,4个中心共纳入56例ARDS患者,连续输注神经肌肉阻滞剂48 h。结果显示,应用神经肌肉阻滞剂可以改善氧合,并可使达到相同氧合终点所需的PEEP水平显著降低( $P=0.036$ ),ICU病死率虽差异无显著性意义,但也有下降趋势(46% vs 71%, $P=0.06$ )。2010年,由Papazian等<sup>[17]</sup>学者组织了更大规模的RCT,共有20个研究中心参与,入选早期严重ARDS患者340例,治疗组用药方案为快速静脉注射顺式苯磺酸阿曲库铵15 mg,随后以37.5 mg/h的速度连续静脉泵入,持续48 h;安慰剂组则给予相同剂量的安慰剂。结果发现,治疗组患者病死率下降,校正的90 d病死率RR=0.68(95% CI 0.48~0.98, $P=0.04$ ),28 d病死率下降9.6个百分点( $P=0.05$ );28 d和90 d无机械通气日增加,第90天脱机的校正RR=1.41( $P=0.01$ );器官功能衰竭减少,28 d无器官功能衰竭日增加(15.8 $\pm$ 9.9 vs 12.2 $\pm$ 11.1, $P=0.03$ );气胸发生率降低(4.0% vs 11.7%, $P=0.01$ );ICU获得性肌无力发生率差异无显著性意义。上述研究取得了令人鼓舞的结论,这是唯一得到RCT证实的药物治疗严重ARDS有效的方案,在临床实践中,可以选择合适的患者进行尝试。

当然,对于ARDS的治疗,近年来还有许多其他尝试,如干细胞移植,利用间充质干细胞、骨髓来源单核细胞等干细胞的多向分化功能,通过静脉方式应用于ARDS动物模型,使干细胞向损伤的肺组织迁移和分化,结果提示该细胞分化后具有旁分泌、抗氧化、清除细菌、参与增殖等作用<sup>[18-19]</sup>。但间充质干细胞在肺组织中存留时间较短、数量少,不易复制分化而达不到修复的目的;另外,目前也无干细胞治疗的长期风险评估,也尚未开展临床研究。

ARDS是严重的临床综合征,病死率较高;对于生存的患者,也有部分遗留肺弥散功能障碍、远期获得性肌无力、远期认知障碍或精神情绪异常等,使生活质量下降。因此,救治ARDS仍任重而道远。

## 参考文献:

- [1] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American - European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 pt 1): 818 - 824.

- [2] The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome the berlin definition[J]. JAMA,2012, Published online May 21.
- [3] Lunkenheimer PP, Rafflenbeul W, Keller H, et al. Application of transtracheal pressure oscillations as a modification of “diffusion respiration” [J]. Br J Anaesth, 1972, 44: 627.
- [4] Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High - frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome - a pilot study [J]. Crit Care Med, 1997, 25: 937 - 947.
- [5] Derdak S. High - frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults; a randomized, controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 801 - 808.
- [6] Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta - analysis[J]. BMJ, 2010, 340: e2327.
- [7] Brander L, Sinderby C, Lecomte F, et al. Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator - induced lung injury and non - pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury [J]. Intensive Care Med, 2009, 35: 1979 - 1989.
- [8] Karagiannidis C, Lubnow M, Philipp A, et al. Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support [J]. Intensive Care Med, 2010, 36: 2038 - 2044.
- [9] Bein T, Osborn E, Hofmann HS, et al. Successful treatment of a severely injured soldier from Afghanistan with pumpless extracorporeal lung assist and neurally adjusted ventilatory support[J]. Int J Emerg Med, 2010, 3: 177 - 179.
- [10] Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. JAMA, 2009, 302: 1888 - 1895.
- [11] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1) [J]. JAMA, 2011, 306: 1659 - 1668.
- [12] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Randomized, placebo - controlled clinical trial of an aerosolized  $\beta_2$  - agonist for treatment of acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184: 561 - 568.
- [13] Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous  $\beta - 2$  agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI - 2): a multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 379: 229 - 235.
- [14] Forel JM, Roch A, Papazian L. Paralytics in critical care: not always the bad guy [J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15: 59 - 66.
- [15] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36: 296 - 327.
- [16] Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2004, 32: 113 - 119.
- [17] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2010, 363: 1107 - 1116.
- [18] Miller JD, Lankford SM, Adler KB, et al. Mesenchymal stem cells require MARCKS protein for directed chemotaxis in vitro [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43: 253 - 258.
- [19] Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL - 37 [J]. Stem Cells, 2010, 28: 2229 - 2238.

## 敬告作者

本刊从2012年5月开始采用在线投稿系统。请作者登录大连医科大学学报网站“<http://dlykdx.cnjournals.net/ch/index.aspx>”,注册并进行投稿。