

2016, 353(6302): 933-936.

- [45] HAGA K, FUJIMOTO A, TAKAI-TODAKA R, et al. Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld within the CD300 family enable murine noroviruses to infect cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(41): E6248-E6255.

- [46] CHAROENKUL K, NASAMRAN C, JANETANAKIT T, et al. Human norovirus infection in dogs, Thailand [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(2): 350-353.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-06-10 修回日期:2020-08-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.016

• 综述 •

儿童急性呼吸窘迫综合征非通气辅助治疗进展

王潘, 党红星 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0055-06

Research Advances in Non-Ventilatory Adjuvant Therapeutic Strategies in Pediatrics Acute Respiratory Distress Syndrome

Wang Pan, Dang Hongxing (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, 400014, China)

自 1994 年美国欧洲共识会议首次定义了急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 以来, 儿童医学专家就已经认识到, 儿童 ARDS 是有别于成人的。儿童重症监护室 (pediatric intensive care unit, PICU) 的儿童 ARDS 发病率占 PICU 入院总人数的 2.3%^[1]。与其他原因入住 PICU 患儿相比, 进入 PICU 的 ARDS 患儿在入院时的严重程度评分明显更高, 住院时间更长, 机械通气时间更长, 病死率更高^[2]。全世界儿童 ARDS 的病死率有显著差异, 目前估计全球总病死率为 33.7%^[3]。

在亚洲, 儿童 ARDS 的病死率为 44%~75%, 与欧洲和澳大利亚、新西兰报告的较低病死率 (17%~35%) 形成明显的对比^[4-5]。2015 年儿科急性肺损伤 (ALI) 共识会议制定了儿童 ARDS 的特定定义后^[6], 亚洲儿科重症监护网络发表了最新研究数据^[2], 中国及东南亚儿童 ARDS 的 PICU 总病死率为 30.3%, 100 d 病死率为 39.7%。此外, 在过去 20 年中, 西方国家的儿童 ARDS 病死率有显著下降, 但亚洲国家则没有。造成这种差异的原因是资源组合、病例分布、社会经济条件和管理策略不同导致的, 但改进患儿治疗和管理策略可以改变患儿的预后。

在患有 ARDS 的成年人中, 唯一能降低病死率的治疗方法是肺保护性通气策略。对儿童 ARDS 的机械通气建议是从成人的证据推断出来的, 包括低潮气量、低

峰压/高平台力和高呼气压力通气^[7]。非通气辅助治疗是指除通气以外的其他治疗。虽然机械通气仍然是 ARDS 患儿治疗的重要组成部分, 但许多非通气辅助治疗已在临床实践中得到广泛的研究和应用^[8-9]。本文综述了几种主要的非通气辅助治疗策略在儿童 ARDS 患者中的应用, 包括俯卧位、选择性肺血管扩张剂、类固醇激素、神经肌肉阻断剂 (NMBA) 和体外膜肺氧合 (ECMO) 的应用。我们从 Medline, Web of Science, the Cochrane Library 图书馆查找相关的高质量原始证据。搜索关键词: acute respiratory distress syndrome、ARDS、acute lung injury、ALI、respiratory failure、respiratory insufficiency、Breath failure、children、child、pediatrics、newborn、neonate、prone position、ventricumbent position、pulmonary vasodilator、steroid、corticosteroids、oradexon、neuromuscular blocking agents、NMBA、extracorporeal membrane oxygenation、ECMO。我们还对综述和评论文章的原始研究以及参考文献进行了人工检索, 以尽可能不遗漏重要的相关研究。

1 俯卧位

俯卧位是 ARDS 重要的辅助治疗措施, 是指将患者置于俯卧式体位, 以增加背侧肺泡膨胀, 从而更好地改善氧合状态。在机械通气时采取俯卧位能使气体和血流灌注分布更均匀, 见图 1。俯卧位是由 Piehl MA 在

基金项目: 重庆市基础研究与前沿探索项目, 编号 cstc2018jcyjAX0046。

作者简介: 王潘 (1994.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童危重症疾病研究, E-mail: 1220752839@qq.com。

通讯作者: 党红星 (1976.06-), 男, 博士, 副教授, 主要从事儿童危重症的基础与临床研究, E-mail: dhxdoc@163.com。

1976 年首次提出的^[10],经过 40 多年反复验证和实践已证明其在成人患者的有效性和可靠性。ARDS 俯卧位的生理学基础已有经典的研究,包括呼气末肺容积增加、通气血流匹配(V/Q)改善以及与胸壁力学相关的局部通气改变^[11]。

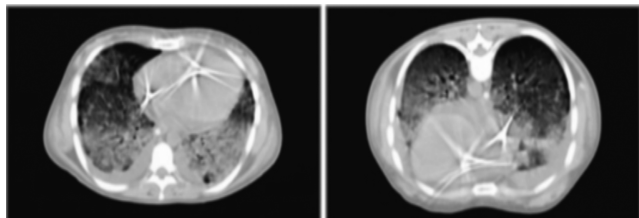


图 1 急性呼吸窘迫综合征患者仰卧位(左)和俯卧位(右)的典型计算机断层扫描

但早期发表于新英格兰医学杂志的一项研究表明,成人 ARDS 患者经过俯卧位治疗,虽然能改善氧合,但并没有降低病死率^[12]。而在随后的另一项随访调查又得出结论,在患有严重 ARDS 的患者中,早期应用较长时间的俯卧位可显著降低 28 d 和 90 d 的病死率,除心脏骤停的发生率在仰卧位组高于俯卧位组外,其他组间并发症的发生率比较差异无统计学意义^[13]。

由于儿童和成人之间存在固有的生理差异,例如胸壁顺应性、心脏的相对大小和在胸腔内的位置,以及儿童外周气道支撑力不足、肺泡容易塌陷等问题都可能会对儿童进行俯卧位治疗产生显著影响。故在儿童,俯卧位的定位技术非常重要。

儿童俯卧位的并发症已经有较多文献报道,尤其是肥胖病人。研究报告关于成人和儿童患者采用俯卧位治疗的不良事件包括意外拔管、气道阻塞、压疮、静脉导管和留置尿管移位,以及臂丛神经损伤等。早期研究俯卧患儿中出现并发症的比例较多^[14],但随后的成人和儿童研究表明,与俯卧姿势相关的不良事件并不多^[13],这可能与俯卧位技术的不断改进有关。

俯卧位仅有少数的绝对禁忌证,如脊柱损伤和颅内压升高。但对于诸如开放性腹部伤口、伴有不稳定骨折的多重创伤或严重的血流动力学不稳定患儿,则需要权衡利弊。另外一些并发症,如短暂性低氧或低血压、意外拔管、导管移位等,都与俯卧位手法本身有关。其他并发症如压疮、呕吐和需要使用更多镇静药物则与俯卧的持续时间有关。比较严重的并发症还包括压迫神经和视网膜血管,这些严重的不良事件可以通过加强护理来预防。

虽然俯卧位可能会带来副作用,但通过适当的镇静和对细节的仔细把握,其中一些并发症是可以预防的^[15]。总体来讲,在儿童应用俯卧位是有利的,尤其在 ARDS 的早期阶段,俯卧位在降低呼吸机引起的肺损伤风险方面有很强的优势,远比在 ARDS 晚期阶段再使用俯卧位的效果显著。患儿俯卧时间越长,肺损伤就越小。尽管终止俯卧位没有确定的标准,但共同的准则是在采用俯卧位几天后,当仰卧位的氧合每日稳定在一个较好的固定值时,可根据经验暂停俯卧位。考虑到

PICU 病人的异质性,未来应该系统地研究俯卧位在各年龄组中的应用,以及验证成人的研究结果是否可应用于儿童。

关于俯卧位的最佳方法尚存在一些临床问题:(1)俯卧位中呼气末正压(PEEP)管理的最佳方法是什么,俯卧位在接受高 PEEP 患者中是否有效?(2)有效的俯卧位是否必须持续使用神经肌肉阻滞剂,这是否会导致幸存者遗留神经肌肉疾病?(3)俯卧位仅对一部分 ARDS 患儿有效,如何进一步提高这类患儿生存率,而不仅仅是提高氧合?

2 肺血管扩张剂

ARDS 的特点是肺部炎症和肺泡微循环障碍引起水肿,表面活性物质损失和功能障碍,出现肺不张和肺顺应性降低,进而损伤的肺组织血流分布不均匀, V/Q 失衡,产生肺内右向左分流。ARDS 的肺血管改变可引起严重低氧血症和肺动脉高压,肺动脉高压进一步加重肺水肿和右心室功能障碍。成人 ARDS 患者肺动脉高压被证实与预后不良有关^[16-17]。血管扩张剂已被用于治疗 ARDS 患者的肺动脉高压,然而它们对肺循环的益处是以全身血流分布和气体交换受损为代价的,因为全身和肺血管同时扩张增加了 Q_s/Q_t 。

1987 年发现的内皮舒张因子一氧化氮(NO)为理解硝基药物作为血管扩张剂的作用机制提供了合理的依据^[18]。在低氧性肺血管收缩实验中,已经证明吸入 NO(iNO)可选择性地舒张肺血管而无全身效应。NO 的选择性肺血管舒张作用是由于它与血红蛋白接触后会迅速失活,故仅能在循环较差的区域发挥作用。 iNO 常用于治疗儿童和成人手术后伴有肺动脉高压危象的患者^[20]。NO 与其他干预手段如俯卧位、适当的 PEEP 和低频振荡通气联合使用,能对 ARDS 患者短期动脉氧合参数产生有益的影响^[21]。有荟萃分析(证据质量中到高等)对 1 303 例急性低氧血症患者的汇总数据进行系统回顾^[19],显示仍有接近一半的患者在使用 iNO 治疗后未能改善肺气体交换或降低肺动脉高压,尤其脓毒症引起的 ARDS 对 iNO 治疗的反应不明显^[19]。NO 吸入治疗没有降低这些患者病死率,且存在增加肾脏损害的风险,结论是 iNO 不能常规用于急性缺氧呼吸衰竭患者, iNO 可暂时改善氧合作用,但 NO 在低血氧的急性呼吸衰竭患者中不能改善生存率,也不会降低病死率,并且可能有害。现有证据表明, iNO 可改善 ARDS 患者的短期氧合参数,然而在儿童 ARDS,NO 对中长期病死率改善的益处没有被证实,对 iNO 使用剂量也没有充足的证据支持。一些患者可能表现出剂量依赖的反应,大多数患者可在几分钟内即显示出氧合指数/肺动脉压力的改善,但 iNO 的作用时间往往较短,比较容易出现反跳现象。

前列地尔注射液能够改善 ARDS 合并休克患者的氧合指数和组织灌注,降低炎症介质水平,减轻炎症反应及其对机体的损伤,促进患者恢复呼吸功能,减少机械通气和入住 ICU 时间,降低患者病死率^[22-24]。目前关

于吸入性前列环素在成人 ARDS 患者中的证据是基于观察性研究和病例报告的,吸入的依前列醇(iEPO)通过减少 V/Q 失配和 Q_s/Q_t 来影响动脉氧合,但这种效果与 iNO 并无不同。尽管 iEPO 已证明对 ARDS 患者有益,由于随机临床试验的数量有限并且缺乏对病死率影响的研究,因此不建议在 ARDS 中推荐使用 iEPO 作为常规治疗手段,iEPO 应该保留给传统疗法难以治疗的患者^[25]。早在 2010 年 Afshari A 等就得出结论,雾化吸入前列环素的所有成人试验都存在显著的方法局限性,没有证据支持或驳斥对急性肺损伤和 ARDS 患者常规使用前列环素雾化^[26]。另一个重要的考虑是给机械通气病人雾化前列环素是不精确的。根据使用的喷雾器类型、呼吸模式和固有气道疾病,实际上可能只有 3% 的药物被送到肺部^[27]。吸入性前列环素是一种碱性溶液,可刺激气管引起易感者支气管痉挛,其对血小板功能的影响也可能导致临床出血。由于存在安全隐患,目前的数据并不支持儿童 ARDS 患者常规使用吸入式前列环素。各种血管扩张剂吸入疗法目前正处于实验和临床评估阶段,估计临床医师很快就会得到几种选择性调节 ARDS 肺血管张力的替代方法。这些治疗方案的疗效、成本和实用性将决定其未来是否能广泛应用于临床。

西地那非是一种高度选择性 PDE-5 抑制剂,可通过抑制血管平滑肌内血管舒张信使 cGMP 向三磷酸鸟苷(GTP)的转换,使局部 cGMP 水平增高,达到松弛血管平滑肌、扩张血管的作用。西地那非可用于治疗肺动脉高压,有降低新生儿病死率和改善氧合的潜力,尤其是在资源匮乏(无法使用 iNO)的地区^[28]。然而,在有效性和长期安全性方面,西地那非还未有较大规模的临床研究和比较。尽管有报道称儿童患者从 iNO 撤离时使用 PDE-5 抑制剂成功地预防了肺动脉高压反弹^[29],但目前还没有关于 ARDS 中使用西地那非的建议。西地那非虽然能降低肺动脉压力和肺血管阻力,但同时也降低了体循环压力和阻力,最终使肺循环阻力和体循环阻力比并无明显改变,而且应用西地那非后血氧分压可能反而会下降。考虑到西地那非对体循环的影响较大,目前静脉途径不是西地那非等急性肺血管药物扩张使用的首选途径。2012 年,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了一份安全声明,基于一项长期的临床试验,建议不要使用西地那非治疗肺动脉高压,该临床试验表明,西地那非对病死率有剂量相关的影响,而且高剂量西地那非对患者的疗效更差^[30]。

波生坦是一种内皮素受体拮抗剂,已被 FDA 确认可以有效治疗特发性肺动脉高压。动物实验表明,波生坦通过抑制急性炎症反应和减少继发性炎症的氧化应激来防止组织损伤^[31]。目前对波生坦治疗 ARDS 的研究比较少,其疗效和安全性尚无结论。

3 神经肌肉阻滞剂(NMBA)

自主呼吸对呼吸机的抵抗在严重 ARDS 患者中是很危险的,可能导致严重的心肺并发症如气胸、低氧、高

碳酸血症甚至心脏骤停。最新研究表明,重症 ARDS 早期持续输注阿曲库铵 48 h 可降低 90 d 病死率和气压性创伤,增加无需呼吸机和无需 ICU 住院时间,但没有增加获得性神经肌肉障碍^[32]。在人机对抗严重或者使用高频呼吸机病人需要使用 NMBA,以确保病人与呼吸机的同步,防止产生危险的高跨肺压和静脉压。充分的肌肉松弛能实现更好的人机协调,使肺的充盈性和顺应性更好,从而更好地促进气体交换和系统氧合。使用 NMBA 可更好地控制潮气量和呼气以及吸气压力以减少肺损伤,其结果是减少肺部和全身炎症^[33]。但这些潜在的益处必须与 NMBA 治疗相关的神经肌肉不良反应进行权衡^[34],比如由于膈肌张力丧失而导致的脱机困难和进行性肺不张(合并低氧血症)。

ICU 医师使用 NMBA 的最常见的原因是低氧血症、方便机械通气的护理和解决患者人机不协调问题。已发现与使用 NMBA 相关的因素主要与疾病严重程度相关,如比较高的创伤或危重症评分、严重脓毒症、严重肺损伤^[35],此外,俯卧位、允许性高碳酸血症、高 PEEP 水平、体外膜肺氧合或高频振荡通气时可能需要使用 NMBA^[36]。血管加压药支持的持续时间、ICU 停留的持续时间、高血糖症、低血清白蛋白和神经功能衰竭也是使用 NMBA 的危险因素。2016 年,重症患者持续使用 NMBA 的临床指南实践^[37]建议, $PaO_2/FiO_2 < 150$ 的 ARDS 患者短疗程(48 h)通气治疗(2C 级)时可使用 NMBA。2017 年,脓毒症指南再次建议(2C 级) $PaO_2/FiO_2 < 150$ 的 ARDS 患者可短期输注 NMBA^[38]。该策略已证明可以降低早期 ARDS 的病死率^[34,39]。但目前仍缺乏在儿童患者中的应用研究。

4 糖皮质激素

ARDS 患者持续存在的全身炎症反应是糖皮质激素作为潜在治疗药物的基础。然而,由于各种研究中使用糖皮质激素的时机、持续时间、剂量和类型存在很大差异,因此总结在 ARDS 中使用糖皮质激素的证据就变得复杂。高剂量糖皮质激素甲泼尼龙 30 mg/(kg·d)短期治疗 ARDS 在病死率方面没有改善^[40],且有加重肺损害的趋势。这种负面影响可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制和感染风险的增加有关,但肾上腺皮质功能不全的患者使用糖皮质激素可能会获得较大的收益。

此外,糖皮质激素虽不能降低 ARDS 患者的病死率,但可协助改善社区获得性肺炎合并 ARDS 引起的顽固性缺氧和休克^[41-42],早期小剂量应用糖皮质激素治疗,可缩短患者缺氧时间,并缩短机械通气时间,同时能减少糖皮质激素类固醇激素所致的不良反应^[43]。有研究也表明长期低剂量甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d)治疗可减少 ARDS 患者的机械通气时间,并通过荟萃分析发现较早开始并持续较长时间的低剂量糖皮质激素治疗 ARDS,似乎可以使肺功能得到改善,并降低病死率^[44-45]。

尽管如此,关于糖皮质激素的使用仍然缺乏确切证据^[46]。因为已观察到使用糖皮质激素对成人 ARDS 患

者的氧合改善没有优势,且研究结果不一致^[47],糖皮质激素不推荐常规用于 ARDS 患者的抢救治疗。由于对 ARDS 的认识上存在不足,小剂量糖皮质激素的应用目前也缺乏更多的循证医学资料,因此还有待进一步临床研究证实。在儿童 ARDS 中使用皮质激素的证据则更为缺乏,需要对儿童和成人进行更多的比较研究,以确定最佳剂量、治疗时间和持续时间,以及最可能受益的患者群。

5 ECMO

ECMO 作为对心肺功能衰竭进行支持的临时性体外机械装置,能够替代心肺,改善氧合和清除二氧化碳,使心肺得到充分的休息,进而为抢救这些患者的生命赢得宝贵的机会,增加抢救的成功率。经过几十年的发展,ECMO 现可作为对重症 ARDS 患者常规治疗失败的终极性挽救措施^[48]。由于 ECMO 支持时不再依赖患者自身肺功能进行气体交换,因此可以最大程度的实现肺保护性通气策略,从而最终改善 ARDS 患者预后。在 ECMO 模式选择方面,由于血液通过动脉 VA-ECMO 创伤较大,且并发症多,故在 ARDS 患儿如心功能尚可,多采用血液通过静脉 VV-ECMO 模式。与 VA-ECMO 比较,虽然 VV-ECMO 没有循环支持,且存在再循环因素,但避免了动脉置管,对全身血流动力学影响较小,还可以减少神经系统并发症,增加冠脉氧合^[49]。有研究报道,对于严重呼吸衰竭的儿童患者,接受 VV-ECMO 支持者的存活率高于 VA-ECMO 治疗者^[50]。此外 ARDS 患儿对呼吸机参数要求高,目前现有的转运呼吸机较难达到理想效果,故 ECMO 在危重 ARDS 转移过程中可发挥不可替代的作用。

目前 ARDS 的救治共识或指南均推荐体外循环治疗作为最后的终极抢救措施,但未列入常规治疗方案,主要是因为 ECMO 治疗对 ARDS 患者的最终预后一直存在争议。据新英格兰医学报道,在非常严重的 ARDS 患者中,ECMO 治疗的 60 天病死率并不比常规机械通气治疗明显降低^[51]。而 2020 年 1 月体外生命支持组织(ELSO)发表数据表明,非手术及创伤后儿童 ARDS 接受 ECMO 支持患者的存活率为 69%^[52]。这些研究结果相差较大的原因可能与患者基础疾病、病情严重程度以及其他治疗方式不同等综合因素相关。尽管没有研究数据支持早期对所有重度 ARDS 患者使用 ECMO,但对于采取其他干预措施病情仍进行性加重的患者,ECMO 仍是最重要的挽救疗法^[53]。

目前对于儿童 ARDS 应用 ECMO 治疗还存在较多问题,很少有随机试验评估 ECMO 在儿童 ARDS 的管理中的使用,加上技术要求高,医疗费用昂贵,一旦出现并发症,多为致死性的。ECMO 支持对于这些患者的实际疗效、远期预后的影响还缺少有力的循证医学依据。现有的研究多为回顾性,由于儿童 ARDS 接受 ECMO 的适应证和禁忌证、以及 ECMO 介入和撤机的时机都缺乏明确标准,尚不清楚仅凭 ECMO 干预对患者结局的改善程

度。因此,今后还需要进一步对该技术治疗儿童 ARDS 进行大样本、前瞻性的研究来论证其实际应用价值。

6 小结

ARDS 是由多种疾病引起的综合征,可导致危及生命的难治性低氧血症。应该考虑在个体化的基础上不断增加治疗措施。尽管对可能的治疗策略进行了几十年的研究,但儿童 ARDS 的病死率依然高居不下。目前对 ARDS 除呼吸机支持以外的非通气辅助治疗策略也在不断探索。俯卧位已被认为是行之有效的主要治疗方法,重症 ARDS 患者俯卧位可使胸腔重心有效转移,使心脏和纵膈结构对肺实质的压迫最小化,改善通气血流比例和氧合。但这种改善还没有转化为患者预后的改善,如机械通气时间、ICU 住院时间或病死率。iNO 能暂时改善氧合,但与存活率增加无关,也没有显示对肺功能有任何好处。而使用糖皮质激素缺乏足够的证据支持,目前还在争议中。神经肌肉阻滞剂能确保一定的呼吸机工作效果,防止产生危险的高跨肺压,降低与 ARDS 相关的促炎反应,但同时存在诸多不良反应,也并未证明其对最终结局的改善作用。ECMO 虽可作为儿童 ARDS 的挽救性措施,但其远期疗效、适应证和介入时机仍有待商榷。总之,这些治疗方法缺乏明确数据支持的原因可能是多方面的,由于儿童 ARDS 是各种不同病因共同的最终结果,这些病因具有不同的或独特的病理生理效应,很难找到一种普遍有效的治疗方法。未来还需要更多的大规模临床随机对照研究对这些观点进一步清晰和明确。

参考文献:

- [1] SCHOUTEN L R, VELTKAMP F, BOS A P, et al. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2016, 44(4): 819-829.
- [2] WONG J J, PHAN H P, PHUMEETHAM S, et al. Risk stratification in pediatric acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study [J]. Crit Care Med, 2017, 45(11): 1820-1828.
- [3] WONG J J, JI T M, SULTANA R, et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(7): 563-571.
- [4] WONG J J M, LIU S, DANG H, et al. The impact of high frequency oscillatory ventilation on mortality in paediatric acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 31.
- [5] WONG J J-M, PHAN H P, PHUMEETHAM S, et al. Risk stratification in pediatric acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study [J]. Crit Care Med, 2017, 45(11): 1820-1828.
- [6] Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. 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.
- [7] SANTSCHI M, RANDOLPH A G, RIMENSBERGER P C, et al. Mechanical ventilation strategies in children with acute lung

- injury: a survey on stated practice pattern [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(7): e332-337.
- [8] NARENDRA D K, HESS D R, SESSLER C N, et al. Update in management of severe hypoxemic respiratory failure [J]. *Chest*, 2017, 152(4): 867-879.
- [9] DUGGAL A, REZOAGLI E, PHAM T, et al. Patterns of use of adjunctive therapies in patients with early moderate- severe acute respiratory distress syndrome: insights from the lung safe study [J]. *Chest*, 2020.
- [10] PIEHL M A, BROWN R S. Use of extreme position changes in acute respiratory failure [J]. *Crit Care Med*, 1976, 4(1): 13-14.
- [11] SCHOLTEN E L, BEITLER J R, PRISK G K, et al. Treatment of ARDS with prone positioning [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 215-224.
- [12] 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): 568-573.
- [13] GUÉRIN C, REIGNIER J, RICHARD J C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23): 2159-2168.
- [14] 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.
- [15] MITCHELL D A, SECKEL M A. Acute respiratory distress syndrome and prone positioning, [J]. *AACN Adv Crit Care*, 2018, 29(4): 415-425.
- [16] BELLANI G, LAFFEY J G, 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.
- [17] HOWELL M D, DAVIS A M. Management of ARDS in adults [J]. *JAMA*, 2018, 319(7): 711-712.
- [18] PALMER R M, FERRIGE A G, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [J]. *Nature*, 327(6122): 524-526.
- [19] GEBISTORF F, KARAM O, WETTERSLEV J, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6): CD002787.
- [20] CLARK R H, HUCKABY J L, KUESER T J, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up [J]. *J Perinatol*, 2003, 23(4): 300-303.
- [21] DOBYNS E L, ANAS N G, FORTENBERRY J D, 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.
- [22] KRISHNAN U. Management of pulmonary arterial hypertension in the neonatal unit [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18(2): 73-75.
- [23] MCLAUGHLIN V V, PALEVSKY H I. Parenteral and inhaled prostanoid therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(4): 825-840.
- [24] TORRES F, RUBIN L J. Treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(1): 13-25.
- [25] SEARCY R J, MORALES J R, FERREIRA J A, et al. The role of inhaled prostacyclin in treating acute respiratory distress syndrome [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9(6): 302-312.
- [26] AFSHARI A, BROK J, MØLLER A M, et al. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(8): CD007733.
- [27] DHAND R. Special problems in aerosol delivery: artificial airways [J]. *Respir Care*, 2000, 45(6): 636-645.
- [28] KELLY L E, OHLSSON A, SHAH P S. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD005494.
- [29] HUDDLESTON A J, KNODERER C A, MORRIS J L, et al. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients [J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30(7): 871-882.
- [30] BARST R J, IVY D D, GAITAN G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 324-334.
- [31] GERCEL G, AKSU B, OZKANLI S, et al. Investigation of bosentan's effects on pulmonary contusion created by blunt thoracic trauma in rats [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2020, 30(1): 71-78.
- [32] AQUINO ESPERANZA J, DE HARO C, BLANCH L. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(8): 785-786.
- [33] ALHAZZANI W, ALSHAHRANI M, JAESCHKE R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R43.
- [34] MEFFORD B, DONALDSON J C, BISSELL B D. To block or not: updates in neuromuscular blockade in acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Pharmacother*, 2020; 54(9): 889-906.
- [35] ARROLIGA A C, THOMPSON B T, ANCUKIEWICZ M, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4): 1083-1088.
- [36] MEHTA S, GRANTON J, MACDONALD R J, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the toronto experience [J]. *Chest*, 2004, 126(2): 518-527.
- [37] MURRAY M J, DEBLOCK H, ERSTAD B, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(11): 2079-2103.
- [38] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
- [39] PAPAZIAN L, FOREL J M, GACOUIN A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1107-1116.
- [40] BERNARD G R, LUCE J M, SPRUNG C L, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(25): 1565-1570.
- [41] LEWIS S R, PRITCHARD M W, THOMAS C M, et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7:

- CD004477.
- [42] BI J, YANG J, WANG Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165942.
- [43] YANG Z G, LEI X L, LI X L. Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4): 1215-1224.
- [44] MEDURI G U, SIEMIENIUK R A C, NESS R A, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS [J]. Journal of intensive care, 2018, 6: 53.
- [45] MEDURI G U, BRIDGES L, SHIH M C, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level Meta-analysis of the updated literature [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 829-840.
- [46] MOKRA D, MIKOLKA P, KOSUTOVA P, et al. Corticosteroids in acute lung injury: the dilemma continues [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4765.
- [47] SEAM N, SUFFREDINI A F. Steroids are part of rescue therapy in ARDS patients with refractory hypoxemia: we are not sure [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 924-927.
- [48] MACLAREN G C S, PEEK G. Indications for pediatric respiratory extracorporeal life support [EB/OL]. https://www.elso.org/Portals/0/Files/ELSO%20guidelines%20paeds%20resp_May2015.pdf.
- [49] ROLLINS M D, HUBBARD A, ZABROCKI L, et al. Extracorporeal membrane oxygenation cannulation trends for pediatric respiratory failure and central nervous system injury [J]. Journal of pediatric surgery, 2012, 47(1): 68-75.
- [50] SKINNER S C, IOCONO J A, BALLARD H O, et al. Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry [J]. Journal of pediatric surgery, 2012, 47(1): 63-67.
- [51] HARDIN C C, HIBBERT K. ECMO for Severe ARDS [J]. The New England journal of medicine, 2018, 378(21): 2032-2034.
- [52] ORGANIZATION E L S. ECLS registry report international summary [EB/OL]. https://www.elso.org/Portals/0/Files/Reports/2020_January/International%20Summary%20January%202020.pdf.
- [53] ERICKSON S. Extra-corporeal membrane oxygenation in paediatric acute respiratory distress syndrome: overrated or underutilized? [J]. Annals of translational medicine, 2019, 7(19): 512.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-06-05 修回日期:2020-07-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.017

• 综述 •

万古霉素的药物动力学及治疗药物监测研究进展

熊文艺 综述,刘成军 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 400014)

[中图分类号]R978.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)01-0060-06

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Guide Clinical Practice of Vancomycin in Critically Ill Children

Xiong Wenyi, Liu Chengjun (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China*)

革兰阳性菌主要包括葡萄球菌、链球菌、肠球菌等。2018 年中国细菌耐药监测网(CHINET)共收集临床分离株 244 843 株,其中革兰阳性菌 69 057 株,占 28.2%,而革兰阳性菌中最多见的细菌种类依次为金黄色葡萄球菌(9.05%)、肠球菌属(7.64%)和凝固酶阴性葡萄球菌(4.63%),金黄色葡萄球菌是临床上最常见的革兰阳性菌^[1]。在中国,常见的耐药革兰阳性菌主要有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methi-

cillin resistant coagulase negative *Staphylococci*, MRCNS)、耐青霉素肺炎链球菌(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)等。MRSA 对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁 100%敏感,对青霉素 G、苯唑西林 100%耐药^[1]。2018 年全国细菌耐药监测网(China antimicrobial resistance surveillance system, CARSS)^[2]以及美国疾病预防控制中心^[3]的数据显示,MRSA 检出率近 5 年呈现缓慢下降趋势,我国 MRSA 总体检出率从 2013 年的 35.7%逐步下降至 2018 年的 30.9%,其中成人的 MRSA 感染率总