

Critical Care Ultrasonography Differentiates ARDS, Pulmonary Edema, and Other Causes in the Early Course of Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Hiroshi Sekiguchi, MD; Louis A. Schenck, MS; Ryohei Horie, MD; Jun Suzuki, MD; Edwin H. Lee, MD; Brendan P. McMenemy, MD; Tien-En Chen, MD; Alexander Lekah, MD; Sunil V. Mankad, MD, FCCP; and Ognjen Gajic, MD, FCCP

重症超声早期鉴别ARDS、肺水肿及其他原因导致的急性低氧性呼吸衰竭

2013级住院医师：李易
指导老师：王波 尹万红

BACKGROUND

Acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) is a commonly encountered condition in the ICU.¹ The pathogenesis of AHRF can be classified into neuromuscular in origin; acute and chronic obstructive airway disease; alveolar processes, such as cardiogenic pulmonary edema (CPE) and noncardiogenic pulmonary edema; and vascular diseases, such as pulmonary embolism.² Although early recognition and treatment of a specific cause of AHRF are paramount, diagnosis can be challenging in the early stage of illness.

- 急性低氧性呼吸衰竭在ICU中常见
- 发病机理：
 - 神经肌肉源性；
 - 急慢性阻塞性气道疾病；
 - 肺泡渗出病变（例如心源性肺水肿和非心源性肺水肿）；
 - 血管病变（肺栓塞）
- 病因的早期识别和针对性治疗最重要，但早期识别具有挑战

BACKGROUND

Critical care ultrasonography (CCUS) has been gaining attention because of its noninvasiveness and absence of radiation exposure. Several studies have reported on the value of thoracic CCUS to assist physicians in differentiating alveolar processes from other causes of AHRF in the ED and prehospital settings.³⁻⁷ For intensivists, CCUS is beneficial in identifying a component of CPE or noncardiogenic pulmonary edema, such as ARDS, among the various AHRF etiologic factors secondary to alveolar processes. A previous study identified key thoracic CCUS findings that could help in discerning cardiogenic edema from noncardiogenic edema,³ but other studies have suggested that using thoracic CCUS alone is limited in differentiating between the two types.^{4,8,9} Although basic cardiac CCUS is helpful in the global assessment of left ventricular (LV) systolic fraction,^{10,11} CPE can occur with preserved LV systolic fraction in approximately one-half of patients.¹²

- 重症超声无创、无辐射
- 重症肺超
 - 在急诊室和院前帮助将肺泡渗出病变与其他致急性低氧性呼吸衰原因相鉴别
 - 帮助鉴别肺泡渗出病变所致AHRF是心源性或非心源性肺水肿（ARDS）
- 单用重症肺超的鉴别能力有限
- 重症心脏超声能整体评估左室收缩，但心源性肺水肿在近一半病人中发生于保留左室收缩功能的情况

BACKGROUND

Physicians routinely perform cardiopulmonary physical examinations in daily practice, and a recent prospective study demonstrated the potential of the integrated use of cardiac and thoracic CCUS in the diagnosis of AHRF.¹³ Understanding CCUS as a screening tool to enhance the physical examination and not as a definitive diagnostic modality, we aimed to evaluate the diagnostic utility of combined cardiac and thoracic CCUS in identifying causes of AHRF in the early course of critical illness.

- 近期前瞻研究证实联合心肺重症超声诊断急性低氧性呼吸衰的可能性。
- 本文旨在评估联合心肺重症超声早期识别AHRF原因的诊断效用。

MERTERILS AND METHODS

We conducted a prospective study in an academic teaching hospital from January 4 through October 23, 2010. Arterial blood gas (ABG) testing of patients admitted to the ICU was electronically screened between 8:00 AM and 5:00 PM on weekdays. Patients were eligible for participation in the study if (1) they had received a new diagnosis of AHRF or were admitted to the ICU with the diagnosis of AHRF, (2) ABG testing was ordered within 6 h of diagnosis of AHRF or ICU admission, or (3) ABG testing showed a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio < 300 . Patients were excluded from the study if (1) an ICU provider declined bedside CCUS, (2) CCUS examination was deemed to interfere with patient care, (3) a sonographer was not available within 6 h after ABG testing, or (4) a previous ABG report during the same hospitalization met the criterion of $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio < 300 . Verbal consent was obtained from either the patients or their surrogates. This study was approved by the Mayo Clinic Institutional Review Board (IRB No. 09-004897).

- 2010.1.4-10.23，教学医院，前瞻性研究
- 纳入标准：
 - 1) 新诊断或新入院诊断急性低氧性呼吸衰
 - 2) 在诊断或入院6h内有动脉血气分析
 - 3) 动脉血气分析示氧合指数 < 300
- 排除标准：
 - 1) 患者的ICU医务人员拒绝行床旁CCUS
 - 2) 重症超声检查干扰患者治疗
 - 3) 血气分析6小时内超声检查者不空；
 - 4) 此次住院中已达到过氧合指数 < 300 的标准
- 患者/委托人口头同意
- 研究通过了梅奥诊所的审查委员会

MERTERILS AND METHODS-重症超声检查

- 血气分析6h内，持续时间10min。采用索诺声便携超声机，肺→心。每个检查窗6-10s视频，线下分析。

- 重症肺超（每侧选择5个检查点）：

- R1或L1、R3或L3分别为锁骨中线、腋中线2-3肋间隙；
- R2或L2、R4或L4分别为锁骨中线、腋中线4-5肋间隙；
- R5或L5为腋后线的膈顶处。
- 1-4检查点代表国际共识中的4个胸部区域，第5检查点评估胸腔积液与肺不张

- 重症心脏超声：

- 剑下四腔心→下腔静脉→胸骨旁长短轴→心尖四腔心
- 包含瓣膜的血流多普勒评估
- 在四腔心平面测量二尖瓣前向血流和膈侧组织多普勒图像用于评估舒张功能。

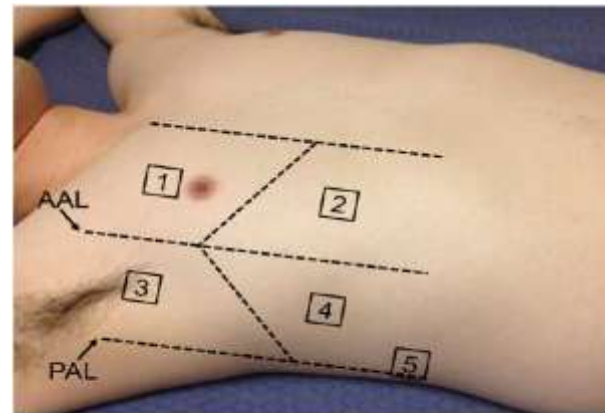


Figure 1 – Thoracic critical care ultrasonography (CCUS) transducer application points. Range of points is 1 to 5. AAL = anterior axillary line; PAL = posterior axillary line. (The patient provided written consent for the use of this photograph.)

- 如果检查已经达10min则立即停止。
- 敷料覆盖、胸腔引流管或超声图像质量差时立即移动到下一个超声声窗。

MERTERILS AND METHODS

- 数据解读：
 - 有职业资格的放射科和心脏科医师（盲临床）分别回顾肺部和心脏重症超声图像
- AHRF的发病原因（金标准）判断：
 - 两名研究者（盲超声）根据患者临床资料（及加做辅助检查如心脏彩超、胸片、CT）将AHRF根据病因分为3组：心源性肺水肿组，双侧非心源性肺水肿组（ARDS组）和其他原因组。
 - 同时有心源性肺水肿和ARDS的患者分入心源性肺水肿组。
 - 有分歧的由第三名临床医师最终诊断
- 数据收集：年龄，性别，血气分析时的氧合指数，BNP，肌钙蛋白峰值，乳酸，白细胞计数，肌酐，呼吸机的使用，血管活性药或正性肌力药的使用

MERTERILS AND METHODS

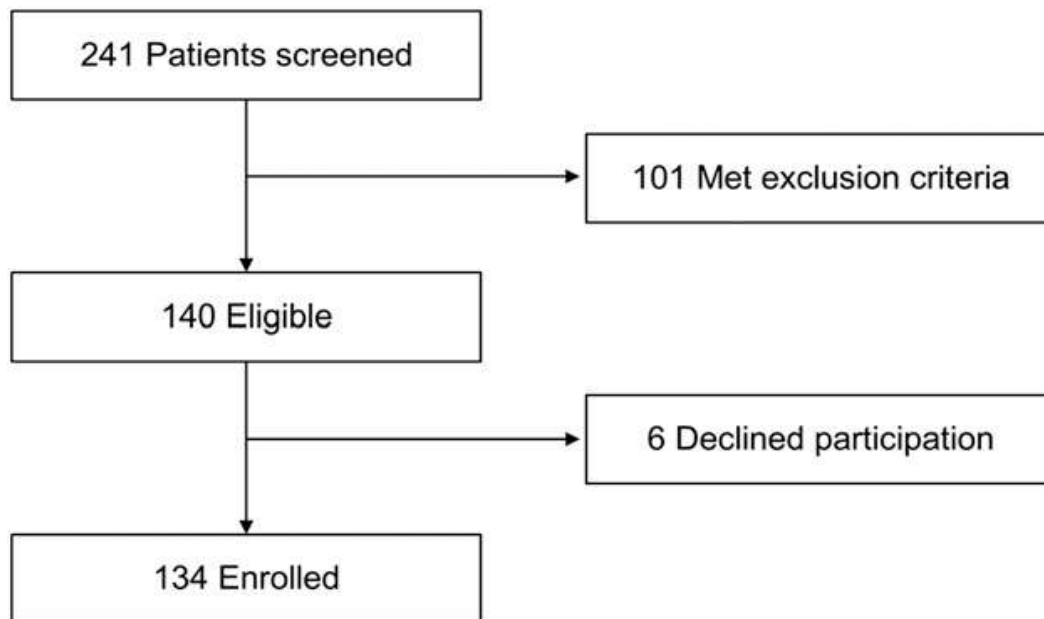
- 统计学方法：SAS 9.2 和R编程（3.0.2）
- κ 值用于评估两名电子病历回顾者对AHRF临床诊断的一致性
 - κ 统计量用于评价者之间测量结果的一致性判定
 - 取值在[-1,1]之间， $\kappa=+1$ 说明判断结果完全一致； $\kappa=-1$ 说明两次判断结果完全不一致； $\kappa=0$ 说明两次判断结果是机遇造成的；
 - $\kappa>0$ 说明有意义， κ 值越大说明一致性越好；
 - $\kappa\geq 0.75$ 说明已经取得相当满意的一致程度；
 - $\kappa<0.4$ 说明一致程度不够理想。

MERTERILS AND METHODS

- 惩罚logistic回归的Lasso模型：区分其他因素（非肺泡渗出）所致AHRF组与肺泡渗出因素（心源性肺水肿组和ARDS组），区分心源性肺水肿组和ARDS组。
- 10次交叉验证：判断模型选择的最佳惩罚
- R编程rpart包的分类与回归树：胸腔积液和下腔变异的最佳截断值
- ROC曲线下面积：评估模型的辨别能力。
- 基于最佳惩罚logistic回归模型产生一个加权积分
- 秩和检验，卡方检验或Fisher确切检验法用于比较三组间的其他参数。
- $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

RESULT

- 研究历时9个月，一共筛查了241例AHRF、氧合指数 <300 的患者，纳入134例。



RESULT

- 病人特点:

TABLE 1] Characteristics of Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Characteristic	Patients				P Value
	All (N = 134)	With CPE (n = 59, 44%)	With ARDS (n = 42, 31%)	With Miscellaneous Cause (n = 33, 25%)	
Male sex	79 (59)	30 (51)	28 (67)	21 (64)	.23
Age, ^a y	68 (55-77)	73 (62-80)	66.5 (52-73)	60 (49-70)	.01
Pao ₂ /Fio ₂ ratio ^a	191 (123-252)	210 (130-249)	170 (111-214)	232 (158-272)	.04
Mechanical ventilation	70 (52)	30 (51)	25 (60)	15 (45)	.46
Noninvasive ventilation	25 (19)	14 (24)	4 (10)	7 (21)	.18
Vasoactive/inotropic agents	41 (31)	19 (32)	17 (40)	5 (15)	.06
Laboratory values					
Pro-BNP, ^a pg/mL (n = 40)	3,398 (854-11,039)	6,147 (2,764-24,072)	882 (311-3,581)	697 (216-2,905)	.002
Leukocyte count, No./nL (n = 134)	11.3 (7.5-15.8)	11.3 (8.1-15.7)	11.0 (6.3-15.3)	12.4 (7.6-16.7)	.66
Peak troponin T, ng/mL (n = 89)	0.6 (0.02-0.14)	0.08 (0.02-0.22)	0.04 (0.01-0.11)	0.03 (0.01-0.07)	.10
Lactate, nmol/L (n = 102)	1.70 (1.10-2.60)	1.80 (1.05-2.80)	1.7 (1.20-2.60)	1.50 (0.92-1.97)	.28
Creatinine, ^a mg/dL (n = 134)	1.2 (0.8-1.7)	1.4 (0.95-2.05)	1.1 (0.8-1.5)	0.8 (0.6-1.0)	<.001
CCUS examination					
Time from ABG testing, min	211.0 (112.2-289.8)	198.0 (125.5-262.0)	214.5 (106.0-291.8)	229.0 (113.0-296.0)	.71

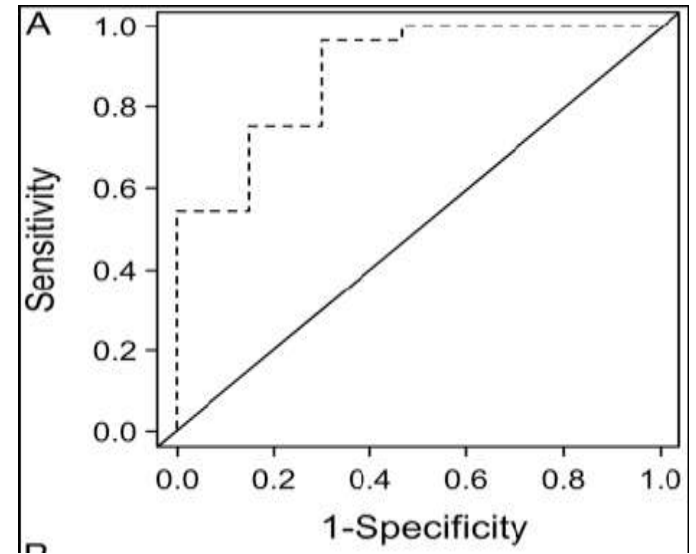
RESULT

- 病人特点：
 - 59例CPE组患者中有17例同时有CPE和ARDS
 - 两名研究者诊断的K值是0.77
 - ARDS的最常见病因是肺炎（23例，55%）
 - 其他原因组，单侧肺炎最常见（18例，56%），紧接着是肺不张（7例，22%），COPD恶化（4例），肺栓塞（2例），气胸（1例），大量胸腔积液（1例）

RESULT

多元回归分析：

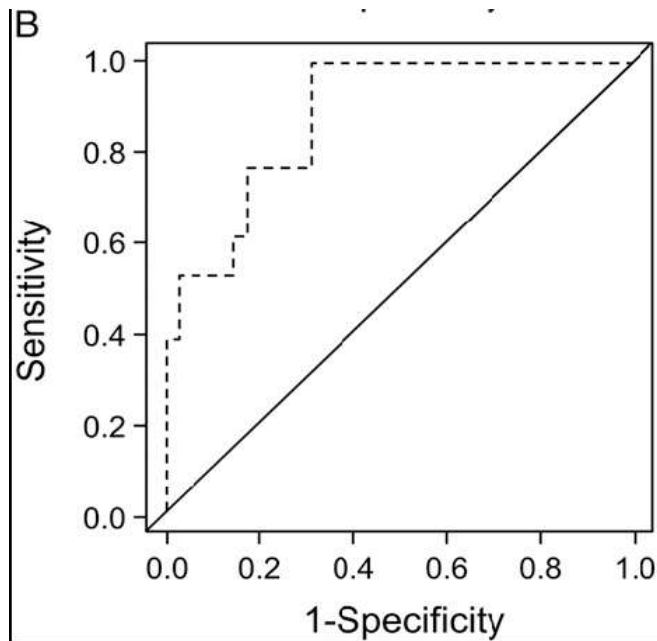
- 寻找能区分其他因素（非肺泡渗出）致 AHRF组和肺泡渗出因素（CPE、ARDS组）致 AHRF的指标（惩罚回归分析的交叉验证）
- 只有B线区域数占总肺超区域数的比值（系数：-2.05）对于鉴别有意义，其他重症超声指标均无意义。
- 该模型的曲线下面积为0.82，（95%CI，0.75-0.88）



RESULT

多元回归分析:

- 在肺泡渗出病变（心源性和ARDS）中区分是否为CPE所致AHRF（惩罚回归分析）
- 有三个指标有意义：
 - 左侧胸水 > 20mm（系数0.61）
 - 左室中重度收缩功能障碍（系数0.49）
 - IVC最小直径 > 23mm（系数0.43）
 - 瓣膜明显异常、右室收缩功能和大小、肺滑动、胸膜评估或A线和C模式的存在与CPE的诊断无明显相关性。
- 该预测模型的曲线下面积为0.79



RESULT

- 简化评分系统（便于该预测模型的临床应用）
 - 其他因素（非肺泡渗出）组：少于3个胸部区域（最多8个区）有B线征象（敏感性97%，特异性53%）
 - 表2展示了各分值的敏感度与特异度
 - 该预测模型的AUC为0.82（95%CI, 0.75-0.88）

TABLE 2] Sensitivity and Specificity of Various Cut Points: Differentiation of the Miscellaneous Group From the ARDS and CPE Groups

No. Chest Zones With Positive B-Lines	Statistical Characteristic	
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
0	0.55 (0.36-0.72)	0.85 (0.77-0.91)
1	0.76 (0.58-0.89)	0.70 (0.60-0.79)
2	0.97 (0.84-1.00)	0.53 (0.43-0.63)
3	1.00 (0.89-1.00)	0.42 (0.32-0.52)
4	1.00 (0.89-1.00)	0.31 (0.22-0.41)
5	1.00 (0.89-1.00)	0.18 (0.11-0.27)
6	1.00 (0.89-1.00)	0.09 (0.04-0.16)
7	1.00 (0.89-1.00)	0.05 (0.02-0.11)
8	1.00 (0.89-1.00)	0.00 (0.00-0.03)

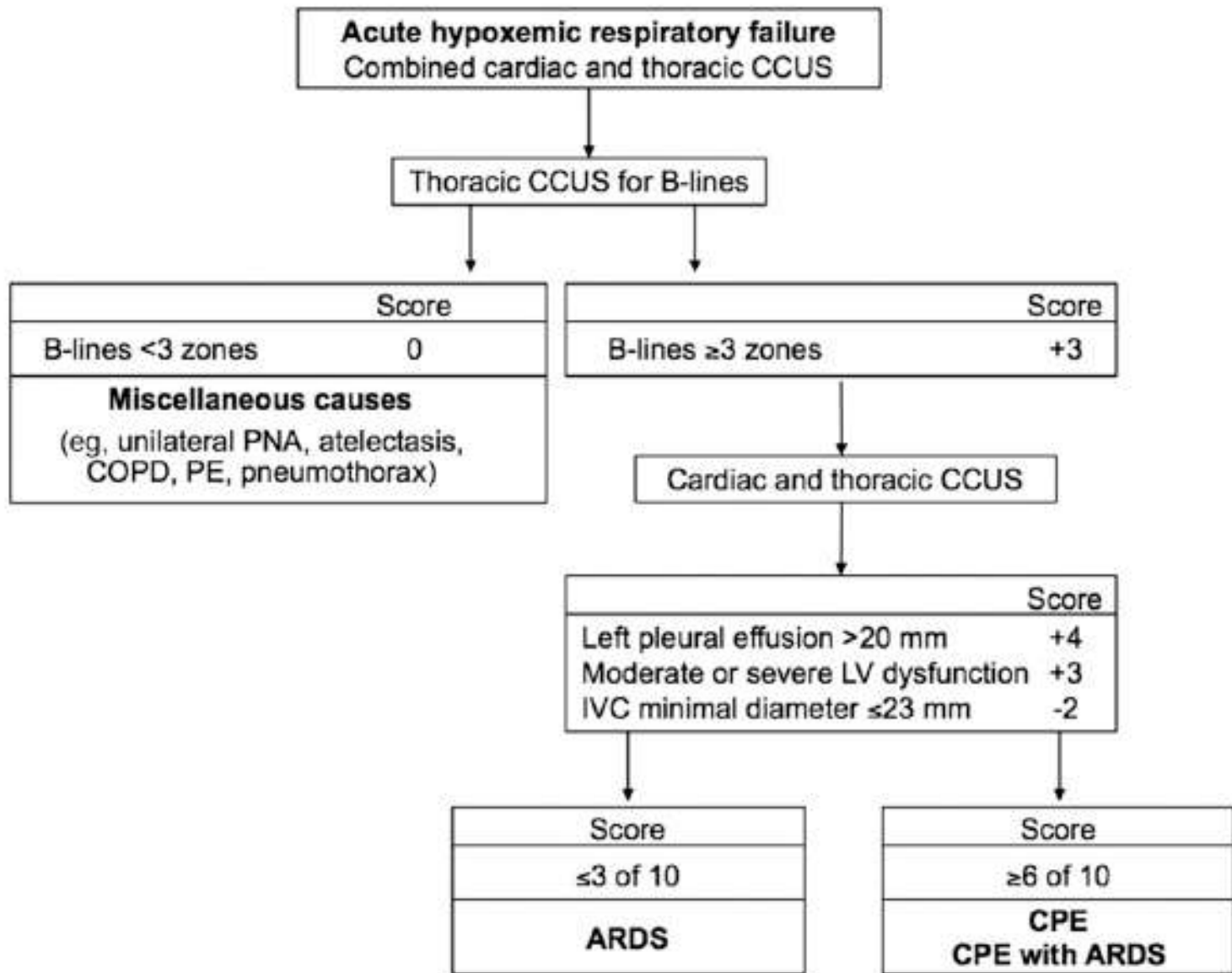
RESULT

- 简化评分系统（便于该预测模型的临床应用）
 - 排除其他因素组（非肺泡渗出）后用10分评分系统鉴别CPE与ARDS
 - 其他因素组已经排除，剩下的（肺泡渗出因素者）均有3分基本分
 - 左侧胸水 > 20mm为4分
 - IVC最小直径 ≤ 23mm，-2分
 - 中重度左室功能障碍，3分
 - 这个简化评分系统AUC为0.79
 - 表3为不同分值的敏感性特异性
 - ≤3分对ARDS特异，≥6分对CPE高度特异

TABLE 3] Sensitivity and Specificity of Various Cut Points: Differentiation of the CPE Group From the ARDS Group

Simplified Prediction Score for CPE	Statistical Characteristic	
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
1	1.00 (0.94-1.00)	0.00 (0.00-0.08)
3	0.77 (0.64-0.87)	0.69 (0.53-0.82)
4	0.61 (0.48-0.74)	0.83 (0.69-0.93)
5	0.53 (0.39-0.66)	0.86 (0.72-0.95)
6	0.39 (0.26-0.52)	0.98 (0.87-1.00)
7	0.30 (0.18-0.43)	1.00 (0.92-1.00)
8	0.11 (0.04-0.22)	1.00 (0.92-1.00)
10	0.04 (0.00-0.12)	1.00 (0.92-1.00)

RESULT



RESULT

Diastolic Assessment

Among the 101 patients with CPE or ARDS, 48 and 50 had E/A and E/e' measurements, respectively. The R package part was used to identify the best partition points for E/A and E/e' to separate patients with CPE from those with ARDS.¹⁶ ARDS was predominantly seen when $E/e' \leq 8.3$; CPE was seen more when $E/e' \geq 14.3$. No pattern was observed using the E/A estimate.

- 舒张功能：
 - 舒张评估如E/A或E/e'只在56%病人身上获得，因此未能纳入多变量分析
 - 用R编程中的package part识别E/A和E/e'的最佳分配点来区分CPE和ARDS患者
 - 当 $E/e' \leq 8.3$ 时主要为ARDS，当 $E/e' \geq 14.3$ 时CPE更常见。

筛选病人

- 纳入标准
- 排出标准

检查流程

- 血气分析6h内重症超声检查，时间10min内
- 超声数据回顾分析
- 诊断金标准的确立：两名研究者根据临床资料+加做辅助检查

统计分析

- 金标准可靠性的验证（KAPPA值）
- 区分非肺泡渗出病变与肺泡渗出病变导致的AHRF→B线阳性区域数
- 区分肺泡渗出病变中心源性肺水肿与ARDS所致AHRF→左侧胸水、左室收缩障碍、下肢
- 根据加权积分建立简化评分系统
- 舒张功能单独统计找到最佳分配点： $E/e' \leq 8.3 \rightarrow \text{ARDS}$ ， $E/e' \geq 14.3 \rightarrow \text{CPE}$

结论

- 明确了ICU成人患者AHRF病因鉴别的重要心肺超声征象
- 提出了简化评分系统

研究流程

DISCUSSION

- 本研究明确了早期识别重症疾病阶段AHRF病因的重症心肺超声监测指标。
 - 重症肺超中B线少或B线阳性区域比例低提示AHRF源于其他因素（非肺泡渗出）
 - 左侧胸水、中重度左室功能障碍以及IVC最小直径大提示CPE的可能性大于ARDS
 - 惩罚回归模型和简化评分系统均显示出较好的AUC

This study identified crucial cardiac and thoracic CCUS measurements for discerning causes of AHRF early in the course of critical illness. Lack of positive B-lines or a low B-line ratio in thoracic CCUS examination strongly suggested miscellaneous causes of AHRF. However, left-sided pleural effusion, moderate or severe LV dysfunction, and large IVC minimal diameter indicated CPE rather than ARDS. Both the penalized regression model and the simplified scoring system showed excellent AUCs.

讨论

- 与以往文献相比
 - 首先，识别出了鉴别AHRF的重要心肺超声征象。
 - 单用重症肺超区分肺泡渗出病变与非肺泡渗出病变的诊断价值。
 - 只有一个研究明确了可以帮助鉴别心源性和非心源性肺水肿的基本肺超征象
 - 其他研究提示单用肺超鉴别这两种肺水肿的局限性。
 - 超声心动图用于心衰诊断预后的试验发现约一半的心源性肺水肿发生于保留左室收缩功能的患者中
 - 近期前瞻研究已经证实整合心肺重症超声比单用肺超诊断CPE和肺炎更准确
 - 本研究不仅证实了这个假说，还提供了生理学上似乎可信的结果

讨论

- 第二，以一种实践的方式用基于ICU的可携带超声机在 $\leq 10\text{min}$ 的时间内进行了床旁重症超声检查。
 - 本研究中证明有用的这些重要超声征象可以很容易的被经过结构超声培训会议的重症医师所获得和解读。
 - 这些检查在推荐的重症医师基本技能范围之内
 - 如果该检查只做关键监测，只需要不超过5min就能计算现在的简化预测评分

局限

- 并非所有符合条件的AHRF病人都纳入了本研究。当重症超声检查干扰患者治疗时未纳入。
- 每个病人只进行一次重症超声检查，而病人的心肺状况持续变化，尤其对于CPE对治疗短期有反应的患者。实际中，重症超声的便携与可重复性，使得重症医师易于跟踪监测患者的临床状态变化趋势、达到正确诊断。一次重症超声检查可能导致低估该检查的价值和诊断准确度。

局限

- 由于时间限制和图像质量不佳，并非所有患者进行了舒张功能监测。虽然舒张功能评估可以进一步增加诊断精确度，我们相信床旁心肺重症超声可以作为快速筛查工具而非明确的诊断方法。舒张功能评估应该使用复杂的超声心动图机而非基于ICU的便携超声机
- 最后，我们基于一个单中心队列研究明确了核心超声征象，创造了一种预测模型。这个模型需要在更大的队列研究中证实。

结论

- 本研究明确了鉴别ICU成人患者AHRF病因的重要心肺超声征象。
- 虽然简化评分模型还需要前瞻的在大型队列研究中证实，本研究提出了一种床旁心肺重症超声早期鉴别ARDS、CPE和其他原因所致AHRF的有价值的使用方法。

Conclusions

This study identified important cardiac and thoracic CCUS findings to differentiate causes of AHRF in adult patients in the ICU. Although the simplified prediction model may need to be prospectively validated in a large cohort, we show a valuable use of bedside-focused cardiac and thoracic CCUS to differentiate ARDS, CPE, and other causes of AHRF early in the course of critical illness.