

· 专家论坛 ·

2011 重症医学进展

黄伟 万献尧

重症医学学科的发展始终令人瞩目。对 2011 年度重症医学的重要国际进展进行述评,以供同道们参考。

1 羟乙基淀粉的争议与液体复苏

自 2010 年开始,由于德国 Boldt 教授领导的诸多有关羟乙基淀粉的临床研究均存在严重的知情同意及数据的疏漏,导致其参与发表的 200 余篇研究文献被撤稿或重新评价^[1];不仅如此,多国的液体复苏指南亦因此需修订。针对上述情况,同样来自德国的 Reinhart 教授研究组对胶体液,尤其是羟乙基淀粉在液体复苏中的价值重新进行了多项荟萃分析及系统评价^[2-4]。结果显示,胶体液在急性低血容量复苏中的诸多优势并无确凿证据;合成类人工胶体,包括第三代羟乙基淀粉(HES130/0.4)尽管目前被广泛使用,但相应研究均存在明显的方法学漏洞,没有证据证明其在成人还是儿童重症患者中的疗效优于晶体液或人血白蛋白;也无证据证明人工胶体能够显著减少输血量。另一方面,羟乙基淀粉对肾脏及凝血功能的影响尽管显著,却常被忽视。来自澳大利亚的研究组同样通过荟萃分析进行了证明。该研究的结论是:与其他液体比较,全身性感染患者应用白蛋白溶液进行液体复苏可减低病死率(优势比 OR) 0.82,95%可 95%CI) 0.6 ~ 1.0, P = 0.045^[5]。

此,国际液体复苏指南的修订倾向于使用白蛋白与晶体液,并开始进行 7000 的 HES130/0.4 与 液体复苏疗效评价的多中研究^[6]。

有关液体复苏中晶体液与胶体液以及不同胶体液的。如来自南的 中! 对" 研究# 发\$, 与 比较, 尽管无病死%&' , 但 HES130/0.4 可显著()* 通+ 患者的,-./%0 肾功能^[7]。对著1 的血管234 与感染性56 研究 VASST 研究)的78 性分析发\$, 感染性56 患者液体复苏 12 h 与 4 d 9 的;; 液体<=> 与病死%? 有显著相关性,同@ 12 h @ 的中 AB3 >12 mm Hg 1 mm Hg = 0.133 kPa)与病死%也存在类C 的相关性^[8]。与 D 应,在 E 进

行的 3141 严重感染儿童液体复苏多中 研究也发\$, 无F 还是 5%白蛋白, GH 液体输 I J 显著K2 了 48 h 0 4 L 病死% 白蛋白 M 与对" 组 48 h 病死%分N 10.6%M0.5%0 7.3%; OPGHQ 液组与对" 组比较相对RS 度 RR) 1.45, 95% CI 1.13 ~ 1.86, P = 0.003; 第 4 L 3 组的病死%分N 12.2%M2.0%0 8.7%, GHQ 液组与对" 组比较 P = 0.004^[9]。上述研究T 明,在 EUV 有W的情XY , GHQ 液可显著K2Z 有[I \ 的 R 重病患儿 48 h 病死%。同样,多中 的 ! 对" 研究也发\$, 与对" 组比较,对血]^_ 学 不`a 的重症bc 患者defg 无h /ih 的 j 血量bk ,l 不能K2 血]^_ 学`a 的mn 性,也不能o 低pq@ 或病死%^[10]。

对液体复苏中使用血管r 性st 的比较也存在诸多 。2011 年 De Backer u^[11]对感染性56 患者使用多vw 与xy 肾上z4 液体复苏的荟萃分析显示,多vw 可显著K2 病死% { | 性研究的 RR 1.23, 95%CI 1.05 ~ 1.43, P < 0.01; ! 对" 研究的 RR 1.10, 95%CI 1.01 ~ 1.20, P = 0.035)及 }~ 常发 % RR 2.34, 95%CI 1.46 ~ 3.77, P = 0.001)。Havel u^[12]在对 6• 血管r 性st€ 疗低血容量5 6 的荟萃分析中也发\$, 多vw 比xy 肾上z4 能发较多的 }~ 常, 但多vw 与xy 肾上z4 的疗效相• RR 0.95, 95%CI 0.87 ~ 1.03),也, 有证据显示f• 血管r 性st 优于另,, 一• 。

另,, 一项de 目...导 € 疗 EGDT)与†† 感染并发症的系统评价显示, %o†e EGDT 能够显著o 低††o† 感染M Š(以及œ• 感染的发 % Ž OR 0.40, 95%CI 0.28 ~ 0.58, P < 0.000 01)^[13]。在亚E 8• 医疗中 开展的 e 18•• 的多中 前‘ 性“ 发\$, 无F 是国际”• 全身性感染~ SSC)指南的复苏~™š) œš)), 还是该š › +,-./% 的新š) , • 行ž 成情XJ 在Ÿ 度显著() P < 0.01); 与œš) 比较,新š) 的病死% RR Yo 了 1.94; logistic 7j 分析显示,复苏液体用量M6 h 9= 均^B3 MAP) > 65 mm Hg 0, -./% 是病死%Yo 的œ£ 影响因4^[14]。

2 生物标志物

ta 学†† 的IH 发展, 导致了重症医学§ “© 年来a\$ 以o«4† PCT)M血,- - , 以

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.002
作者单位:116012 辽宁, 大连医科大学附属第一医院重症医学科
通信作者:黄伟, Email:huangwei9898@googlemail.com

高敏 C-反应蛋白(hsCRP)、利钠肽(BNP)及利钠肽前体(pro-BNP)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)为代表的一系列新标志物,促进了危重病诊断水平的提高,也使鉴别诊断、判断预后的能力大大提高。

近期文献报道中比较具有代表性的新的生物标志物有反映氧化性应激的 F2-异前列腺素与异氟烷^[15]。有研究发现,重症感染患者中这两个指标的升高与肝、肾及凝血功能障碍密切相关,心力衰竭(心衰)和急性肺损伤(ALI)时则未见升高。异氟烷大于 25 百分位数者的病死率显著增加(42%比 8%, $P=0.03$),提示脂质过氧化是严重感染导致多器官功能障碍的重要特征。

在澳大利亚开展的多中心前瞻性研究中,研究者测定了代表先天性与获得性免疫功能、细胞周期、白细胞分化、细胞外重塑以及免疫调控的 42 个基因表达的分子标志物,发现其能够有效区分全身炎症反应与正常状态,有效率达 92%,根据受试者工作特征曲线下面积,使用全基因分析可使严重全身性感染诊断的准确率达到 86%~92%^[16]。另一项在澳大利亚开展的多中心队列研究发现,入院时的血管生成素-1(Angiopoietin-1)及连续测定的血管生成素-1和血管生成素-2可作为预测重症感染 28 d 病死率的指标,同时血清血管生成素-2水平与器官功能损伤/障碍相关,并可作为临床全身性感染评分的指标^[17]。

为提高 ALI 预后判断的准确率以及为未来临床研究能纳入高危人群,著名的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)临床研究网络(ARDSNet)是采用将急性生理学与慢性健康状况评分系统 III(APACHE III)评分联合细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管性血友病因子(vWF)、白细胞介素-8(IL-8)、可溶性肿瘤坏死因子受体-1(sTNFR-1)及表面活性蛋白-D 等生物标志物的方法,结果显示,预后分级判断的改善度为 17%~22%,即使测定指标减为 3 项,判断效力也基本相当^[18]。

尽管生物标志物的应用前景非常广阔,但是新型生物标志物与疾病病情和预后的关系,以及从试验室向临床转化等环节仍需要持续评价。最近斯坦福大学的 Ioannidis 和 Panagiotou^[19]检索了美国科学信息研究所(ISI)的 Web of Science 和《医学索引》(MEDLINE),收集了 2010 年 12 月以前引用率超过 400 且在高引用率生物医学杂志上发表的文章。通过对 35 个高引用率的生物标志物关联研究的评估,他们发现 86%(30 个)的研究过高估计了某一生物标志物的影响,夸大了其效应。

3 ALI/ARDS

2011 年度 ALI/ARDS 的治疗进展主要体现在药物治疗方面,但由著名的 ARDSNet 主导的 2 项临床研究均得出了阴性结论^[20-21]。首先是考察机械通气的 ALI 患者每 4 h 雾化吸入 β_2 受体激动剂沙丁胺醇(每次 5 mg)疗效的多中心随机对照研究^[20]。研究中共纳入 282 例患者,雾化治疗期为 10 d。结果发现,治疗组和生理盐水组的非机械通气时间无差异(14.4 d 比 16.6 d, 95%CI -4.7 ~ 0.3, $P=0.087$),病死率亦无显著差异(23.0%比 17.7%, 95%CI -4.0 ~ 14.7, $P=0.30$),且治疗组在随机分组后前 2 d 心率显著增加,研究结论提示, β_2 受体激动剂治疗不能被推荐用于 ALI 的常规治疗。而在对机械通气 ALI 患者每日 2 次肠内补充 $\omega-3$ 脂肪酸、 γ -亚麻酸及抗氧化剂的研究中,研究者发现,补充组在非机械通气日、重症监护病房(ICU)住院日及非器官衰竭日等指标上均略低于对照组,且 60 d 校正病死率(25.1%比 17.6%, $P=0.11$)和腹泻日(29%比 21%, $P=0.001$)均高于对照组^[21]。与之类似,另一项 ALI 患者补充鱼油的 II 期随机对照临床研究也同样得出阴性结论,而且研究讨论也不支持进一步的大样本调查^[22]。

另外一项针对 ARDSNet 临床数据的回顾性分析显示,约 20%的 ALI 患者在纳入研究的 24 h 内应用大环内酯类(57%为红霉素,40%为阿奇霉素),应用大环内酯类的患者病死率与对照组无显著差异(23%比 36%, $P=0.11$)^[23]。在校正各类潜在混杂因素后发现,大环内酯组的 180 d 病死率显著降低[风险比(HR)0.46, 95%CI 0.23 ~ 0.92, $P=0.028$],且撤机时间明显缩短(HR 1.93, 95%CI 1.18 ~ 3.17, $P=0.009$);氟喹诺酮类及头孢菌素类则无上述效应。可以预见大环内酯类的免疫调理作用可能是未来 ALI/ARDS 治疗研究的方向。

在 22 个国家 161 个医疗中心参加的 ALI 补充重组表面活性蛋白 C(rSP-C)的前瞻性研究中,亦未发现治疗组与对照组在 28 d 病死率、机械通气需求、肺外器官非功能障碍时间以及氧合等指标上的差异,之所以如此,可能与药液某一混合步骤导致 rSP-C 仅部分激活有关^[24]。

在英国开展的对 ALI 患者补充羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMA-CoA)的单中心随机双盲对照研究中发现,每日用 80 mg 辛伐他汀至第 14 日可改善肺外器官功能障碍、氧合、呼吸力学指标以及血清 C-反应蛋白(CRP),但均未达到显著性差异^[25]。

来自国内的多中心研究发现,早期无创正压通气可显著减少氧合指数在 200 ~ 300 mm Hg ALI 患

者的气管插管及器官功能障碍, 并有降低院内病死率的趋势, 提示无创正压通气是安全可行的^[26]。

此外动物实验发现, 氦气可改善呼吸机相关性肺损伤(VILI)^[27], 是值得关注的研究方向。

4 营养支持

针对欧、美营养指南中重症患者肠内营养不足启动肠外营养时机的争议, 在比利时开展了规模达 4640 例的随机多中心研究。有研究发现, 存在营养不良风险的重症患者早期(入住 ICU 48 h 内)或晚期(入住 ICU 8 d)给予肠外营养对患者病死率的影响无显著差异, 但晚期组较少发生 ICU 感染 ($P=0.008$)和胆汁淤积($P<0.001$), 且晚期组存活出院的可能性增加 6.3% ($HR 1.06, 95\% CI 1.00 \sim 1.13, P=0.03$), 同时晚期组的机械通气时间、肾脏替代治疗(RRT)时间、ICU 住院日、总住院日及住院费用等均少于早期组, 仅急性炎症反应程度和低血糖发生率略有升高^[28]。可见重症患者延迟 1 周左右启动肠外营养似乎更为有利于患者康复, 并节约医疗成本。

为了解添加丙氨酰-谷氨酰胺(Ala-Gln)双肽强化的完全胃肠外营养(TPN)对重症患者发生感染性并发症和胰岛素敏感性的影响, 西班牙的一项 ICU 多中心随机对照双盲研究发现, 与对照组(复方氨基酸 $1.6 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)比较, 治疗组(Ala-Gln 双肽 $0.5 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 复方氨基酸 $1.0 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)的院内获得性肺炎(HAP)和尿路导管相关性感染的发生率明显降低, 治疗组的胰岛素用量明显低于对照组($P<0.0001$), 两组 ICU 住院日、总住院日、住院病死率、6 个月病死率均无显著差异^[29]。研究提示 TPN 时添加 $0.5 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ (相当于 $0.33 g$ Gln) Ala-Gln 双肽有可能改善重症患者的临床结局, 但需进一步研究来确定使重症患者最大获益的适合剂量, 以及 Gln 对器官衰竭与病死率的影响。

此外, 另有 2 项随机对照研究分别发现急性呼吸衰竭(呼衰)患者早期低鼻饲量(10 ml/h)与足量喂养预后结局相近, 但胃肠道不耐受现象大为减少^[30]; 而危重病患者开展允许性喂养不足(60%~70%的目标热量)能够显著降低住院病死率, 但 28 d 病死率无显著差异^[31]。上述 2 项研究提示, 目前的喂养策略仍有改进之处。

与上述 ALI 补充抗氧化剂的阴性结果相反, 在巴西的前瞻随机双盲对照研究中, 研究者发现全身性感染患者肠内营养早期补充二十碳五烯酸和 γ -亚麻酸(EPA/GLA γ)可显著减少疾病向重症感染和感染性休克的进展, 同时心衰、呼衰的发生率、气管插管比例、非机械通气时间、ICU 住院日或总住院日等均明显低于对照组, 但两组的 28 d 病死率无显著

差异^[32]。

5 信息化的电子医疗

卫生医疗信息化建设与管理在发达国家甚为普及。一项单中心研究发现, 实施重症监护电子医疗系统之后, 住院病死率和住院日均有下降, 而且对深静脉血栓形成(DVT)、呼吸机相关性肺炎(VAP)、应激性溃疡和心血管保护等指南实施的依从性显著增加, 并发症发生率显著下降^[33]。在电子医疗对重症监护患者预后影响的荟萃分析中, 共纳入 13 项研究、41 374 例患者, 结果证明, 与实施电子医疗之前比较, 实施电子医疗能够显著降低 ICU 病死率 ($P=0.02$)和住院日($P=0.01$), 但未能降低院内病死率和总住院日^[34]。

6 糖皮质激素

目前对感染性休克是否应该使用糖皮质激素存在争议, 法国^[35]和韩国^[36]的 2 项针对激素治疗重症甲型 H1N1 流感肺炎或合并 ARDS 的大型回顾性调查均发现, 激素可显著加重病情、增加病死率。Kalil 和 Sun^[37]则通过贝叶斯分析对既往 3 项小剂量糖皮质激素治疗严重感染和感染性休克的荟萃分析重新进行了数据发掘, 结果显示, 若按照病死率 RR 下降 > 15%~25% 的标准来看, 3 项荟萃分析均未能证明小剂量激素可降低病死率, 而激素副作用发生的可能性却较高。

不过, 2011 年的另几项研究却发现了激素对社区获得性肺炎(CAP)/HAP 的有益影响。在荷兰的一项双盲随机研究中, 抗菌药物联合地塞米松(5 mg/d)可减少 CAP 平均住院日(激素组 6.5 d, 对照组 7.5 d, $P=0.0480$), 而两组住院病死率和严重副作用无显著差异, 但激素组的高血糖事件显著高于对照组(44%比 23%, $P<0.0001$)^[38]。法国一项针对严重创伤患者的多中心、随机双盲、安慰剂对照试验显示, 在相对肾上腺皮质功能不全(RAI)的 113 例患者中应用 7 d 应激剂量的氢化可的松(前 5 d 200 mg/d, 第 6 日 100 mg/d, 第 7 日 50 mg/d), 可显著降低 HAP 发生率 ($HR 0.51, 95\% CI 0.30 \sim 0.83, P=0.007$), 机械通气时间和 ICU 住院日分别缩短了 4 d 和 6 d^[39]。而西班牙的小样本前瞻性研究也发现, 泼尼松龙联合抗菌药物能快速改善严重 CAP 患者的氧合和康复过程^[40]。

7 RRT 的时机

加拿大学者对急性肾损伤(AKI)重症患者实施早、晚期 RRT 的疗效进行了荟萃分析。这个共纳入 1494 例患者的 15 项研究的整体质量不高, 且存在显著异质性。结果显示, 早期 RRT 可显著改善 28 d 病死率($OR 0.45, 95\% CI 0.28 \sim 0.72$), 但不影响住院

的透析依赖($OR\ 0.62, 95\%CI\ 0.34 \sim 1.13$)^[41]。中国台湾的单中心研究显示,外科 ICU 患者按照 RIFLE 标准(风险、损伤、衰竭、肾功能丧失、终末期肾病)实施早、晚期连续性肾脏替代治疗(CRRT)的病死率并无显著差异;Cox 比例风险回归分析显示早期透析与住院病死率无关;合并心衰、男性、入院血清肌酐(SCr)过高和手术可能易被划入晚期 CRRT 组,按照倾向得分匹配后的 Cox 分析仍未发现早期 CRRT 可降低病死率;研究结果提示 RIFLE 分级标准对早期 CRRT 疗效的预测能力明显不足^[42]。

8 维生素 D3、镁剂、硒、他汀和血糖控制等

维生素 D3 缺乏与危重病的关系在 2011 年度仍然是热门话题。奥地利学者开展的前瞻性随机双盲对照研究中,25 例维生素 D3 缺乏且预计在 ICU 住院时间 > 48 h 者分别接受单次大剂量维生素 D3 (每次 540 kU)或安慰剂治疗,结果显示,该剂量维生素 D3 补充治疗不会引起诸如高钙血症和高尿钙症等不良并发症^[43]。显然未来的研究重点将是补充维生素 D3 能否改善危重病的预后。

尽管镁剂在动物实验中显示了较好的应用前景,但在荷兰的单中心研究中未能发现补充镁剂能够改善重症感染和感染性休克患者的微循环^[44]。

而曾被寄予厚望的硒至今仍未有阳性结果。匈牙利的单中心前瞻、随机、开标临床研究中,大剂量硒剂(首日 1000 μg , 2 ~ 14 d 1500 $\mu\text{g}/\text{d}$)可显著增加血硒及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,但并未降低病死率^[45]。

他汀也是近年来热门的研究方向,但迄今仍无最终结论。在美国 28 个急诊病房 1895 例患者中开展的多中心队列研究并未观察到他汀对 CAP 以及全身性感染结局的保护性作用,治疗组中除抗凝酶活性外,其他炎性生物标志物与对照组并无显著差异^[46]。而在沙特开展的纳入 763 例 ICU 患者的巢式队列研究中,他汀可显著降低全因住院病死率(校正 $OR\ 0.60, 95\%CI\ 0.35 \sim 0.99$),且该保护效应可反映在按照年龄、APACHE II 评分、基础疾病、SCr 水平区分的不同亚组中^[47]。法国的双中心随机对照研究显示,普伐他汀(40 mg/d)可显著增加入住 ICU 30 d 不患 VAP 的可能性($P=0.04$),尤其是 APACHE II 评分 ≥ 15 分者;治疗组与对照组 ICU 病死率比较亦有显著差异(14.1%比 29.1%, $P=0.04$)^[48]。

近年来 β_2 受体阻滞剂因具有心血管保护及免疫调控作用而受到危重病界的重视,在丹麦对 8087 例成人患者的大型回顾性调查及倾向得分匹配分析(propensity score-matched analysis)^[49]显示,ICU 入住前服用 β_2 受体阻滞剂者病死率为 25.7%,对照组

为 31.4% ($OR\ 0.74, 95\%CI\ 0.63 \sim 0.87$);外科 ICU 患者 $OR\ 0.69, 95\%CI\ 0.54 \sim 0.88$;内科 ICU 患者 $OR\ 0.71, 95\%CI\ 0.51 \sim 0.98$;非选择性 β_2 受体阻滞剂 $OR\ 0.99, 95\%CI\ 0.67 \sim 1.47$;心血管选择性 β_2 受体阻滞剂 $OR\ 0.70, 95\%CI\ 0.58 \sim 0.83$ 。上述研究显示出有必要对 β_2 受体阻滞剂的保护作用开展进一步的大规模研究。

血糖控制方面,美国医师学会(ACP)总结已有证据,在年初发表了对住院患者应用强化胰岛素方案控制血糖的临床实践指南^[50],新指南的推荐意见可以总结为:无论是否为糖尿病患者,非 ICU 住院患者不推荐强化胰岛素治疗,入住 ICU 者亦不推荐经强化胰岛素治疗控制血糖至正常水平,建议目标血糖水平为 7.8 ~ 11.1 mmol/L(140 ~ 200 mg/dl)。

9 抗凝

在加拿大、澳大利亚及新西兰开展了危重患者应用低分子肝素与普通肝素预防静脉血栓的多中心研究,3764 例 ICU 患者接受了达肝素(5 kU,每日 1 次)或普通肝素(5 kU,每日 2 次)治疗,两组的下肢近端深静脉血栓发生率、大出血及住院病死率均无显著差异,但达肝素组的肺栓塞发生率显著低于普通肝素组(1.3%比 2.3%, $HR\ 0.51, 95\%CI\ 0.30 \sim 0.88, P=0.01$),且较少发生肝素相关性血小板减少症($HR\ 0.27, 95\%CI\ 0.08 \sim 0.98, P=0.046$)^[51]。近期针对内科患者院外深静脉血栓的预防,阿哌沙班预防危重患者血栓相关事件的研究(ADOPT Trial)中报道了新型口服抗凝血剂阿哌沙班(Apixaban)与伊诺肝素疗效对比的大型双盲随机对照研究^[52]。阿哌沙班长程用药(2.5 mg,每日 2 次口服,共 30 d)与伊诺肝素短期预防(40 mg,每日 1 次,6 ~ 14 d)的 30 d 累计病死率并无显著差异,但阿哌沙班大出血的发生率显著增加($RR\ 2.58, 95\%CI\ 1.02 \sim 7.24, P=0.04$)。

10 其他

2011 年度的其他研究进展还包括:由于全球重症感染重组人类活性蛋白 C 评估-休克研究(PROWESS-SHOCK 研究)未能进一步证实活化蛋白 C(APC)治疗重症感染与感染性休克的疗效,APC 的生产商于 10 月初宣布全球退市并终止全部与该药有关的临床研究^[53]。有关体外膜肺氧合(ECMO)的关注度越来越高,来自英国的经验证明重症甲型 H1N1 流感转运至 ECMO 中心可降低病死率^[54],相信随着应用的普及以及技术的改进,ECMO 将会在严重呼衰的治疗中发挥重要的作用。最后,国际重症护士联合会(The World Federation of Critical Care Nurse)根据“SSC 指南”发布了护理补充指南^[55],为

