

# 2014年重症医学回顾与展望

黄伟 万献尧 孟玉兰 王宁

本文就2014年全球重症医学临床研究的相关进展进行述评,供同道参考。

## 1 脓毒症、严重脓毒症与感染性休克

对澳大利亚与新西兰地区171个重症加强治疗病房(ICU)的回顾性调查<sup>[1]</sup>发现:2000年至2012年间严重脓毒症的绝对病死率已经由35.0%下降至18.4%,其中44岁以下无并发症的严重脓毒症患者的病死率已由22.1%下降至7.3%。病死率的下降与重症医学界普遍实施国际诊治指南有关,但病死率的下降无疑将导致临床研究需要更大的样本量以达到统计学效应,这或许可以解释为何近年来多数大型研究难以出现显著差异的原因。因此,开发新的统计方法或新的临床评估指标成为当务之急。

Osborn等<sup>[2]</sup>基于“拯救脓毒症运动”(SSC)数据库开发了“脓毒症严重度评分”(sepsis severity score, SSS)。SSS由18个国家、218个ICU的23438例患者的数据通过最大似然logistic回归分析而来,结果显示,SSS可准确地评估严重脓毒症与感染性休克的病死率,在不同地理区域表现良好,为未来国际研究与临床工作的评价提供了有力保障。

## 2 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)

Terpstra等<sup>[3]</sup>对ARDS的血清标志物进行了系统评价。在20种与诊断相关的标志物中,Ⅱ型肺泡细胞表面抗原(Krebs von den Lungen-6因子)、乳酸脱氢酶、糖化终产物可溶性受体和血管性血友病因子水平的增加最有助于ARDS的诊断。在19种与ARDS病死率有关的因子中,白细胞介素(IL-4、IL-2)、血管生成素-2和Krebs von den Lungen-6因子水平的增加具有提示意义。此外,蛋白C水平的降低有助于ARDS的诊断和预后判断。

在ALI/ARDS的非机械通气(MV)治疗中,爱尔兰的多中心研究<sup>[4]</sup>显示,辛伐他汀(80 mg/d)未能降低ARDS患者的非MV天数、非肺部器官衰竭天数以及28 d病死率(治疗组22.0%比安慰剂组26.8%, $P=0.23$ ),因此不能改善ARDS患者的预后。英国学者观察了选择性食管切除术患者吸入沙美特罗(200  $\mu\text{g}$ ,每日2次)预防术后ALI的效果,结果显示,沙美特罗尽管可部分降低肺炎炎症或上皮损伤标志物水平,但预防组和对照组的ALI发生率无显著差异,分别为19.2%和16.0%〔优势比(OR)=1.25,95%可信区间(95%CI)=0.71~2.22〕<sup>[5]</sup>。Miller等<sup>[6]</sup>的荟萃分析显示,无论临床前研究或临床研究,肝素、类肝素、抗凝酶或纤溶药物的吸入治疗均能改善烟雾吸入所致ALI的预后,且对全身凝血或抗凝标志物无影响,因此值得进一步关注。另一项一氧化氮(NO)吸入的荟萃分析<sup>[7]</sup>发现,无论ARDS的病情程度如何(以氧合指数70~200 mmHg按每10 mmHg增幅,1 mmHg=0.133 kPa),均未发现NO吸入组与对照组病死率的差异。

2014年至少有4篇ARDS俯卧位通气(PP)的荟萃分析发表。3月Beitler等<sup>[8]</sup>综合了7项研究后报道,PP可显著降低接受小潮气量通气患者的病死率〔风险比(RR)=0.66,95%CI=0.50~0.86, $P=0.002$ ;  $I^2=25\%$ 〕。5月Lee等<sup>[9]</sup>利用随机-效应模型综合11项研究报道,PP可显著降低ARDS患者全因病死率(OR=0.77,95%CI=0.59~0.99, $P=0.039$ ;  $I^2=33.7\%$ ),在卧位时间大于每次10 h的亚组中,PP的效应更为明显,但PP的压疮和气道并发症也显著增加。随后国内邱海波教授团队纳入9项研究的荟萃分析<sup>[10]</sup>发现,PP可显著提高重度ARDS患者(氧合指数 $\leq 100$  mmHg)28~30 d的病死率(RR=0.71,95%CI=0.57~0.89, $P=0.003$ );PP还能显著增加高呼气末正压(PEEP $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O,1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)患者60 d和90 d的生存率。此外,较长时间(>12 h/d)的PP可显著降低28~30 d病死率。几乎同时,意大利Gattinoni团队<sup>[11]</sup>纳入11项研究的荟萃分析发表,同样显示保护性肺通气联合PP可降低ARDS病死率(RR=0.74,95%CI=0.59~0.95;  $I^2=29\%$ )。上述研究为PP的推广以及深入研究提供了依据。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.002

作者单位:116012 辽宁大连,大连医科大学附属第一医院重症医学科(黄伟、万献尧);843700 新疆塔城地区人民医院(孟玉兰、王宁)

通讯作者:黄伟, Email: huangwei9898@163.com

除了PP之外,Suzumura等<sup>[12]</sup>的荟萃分析显示,肺泡复张(ARMs)可降低ARDS的院内病死率( $RR=0.84$ ,  $95\%CI=0.74\sim 0.95$ ;  $I^2=0\%$ ),但因ARMs是与其他治疗联合应用而不能排除是否为交互作用产生的收益。中国台湾学者的荟萃分析<sup>[13]</sup>显示,高频振荡通气(HFOV)可显著改善ARDS患者通气首日的氧合,但死亡风险并未降低( $RR=1.04$ ,  $95\%CI=0.83\sim 1.31$ ,  $P=0.71$ ),且增加气压伤和血流动力学恶化的风险。

Burns等<sup>[14]</sup>的荟萃分析显示,在成人急性呼吸衰竭(呼衰)的治疗中,无创通气与有创通气相比可显著降低病死率,降低撤机失败和呼吸机相关性肺炎、气管切开以及再插管的风险,并缩短ICU住院时间和总MV时间。无创通气的生存收益尤以慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者最为显著。

### 3 液体复苏与血流动力学优化

意大利ALBIOS研究(100个ICU、1 818例患者)<sup>[15]</sup>将严重脓毒症患者随机分为20%白蛋白+晶体液复苏组或单纯晶体液复苏组,白蛋白组患者维持血清白蛋白水平不低于30 g/L。结果显示,在最初7 d内尽管白蛋白组的平均动脉压(MAP)与液体平衡优于晶体液组,但两组的28 d病死率、90 d病死率及其他次要预后指标均无显著差异。由匹兹堡大学主导的观察感染性休克早期目标导向治疗(EGDT)疗效的ProCESS研究(31所美国急诊科、1 341例患者)<sup>[16]</sup>中,早期感染性休克患者按照1:1:1原则随机分为3组,分别接受6 h复苏治疗:程序化EGDT组、程序化标准治疗组(不置入中心静脉导管,但应用升压药物以及输血)和常规治疗组(在床旁由临床医师决定所需治疗)。结果显示,3组间60 d病死率、90 d病死率、1年病死率和器官支持治疗需求等指标均未出现显著差异。法国的SEPSISPAM多中心研究(29所中心、776例患者)<sup>[17]</sup>证实,对于接受复苏治疗的感染性休克患者而言,与目标MAP 65~70 mmHg组(低目标组)相比,MAP设定为80~85 mmHg(高目标组)并不能显著改善28 d或90 d病死率。研究还发现,高目标组心房颤动(房颤)发生率略高。随后,同样是观察EGDT对感染性休克疗效的澳大利亚与新西兰地区的ARISE研究(51所中心、1 600例患者)<sup>[18]</sup>显示,EGDT组尽管在6 h内输注了更多的液体或红细胞,且缩血管药物和多巴酚丁胺用量明显增加,但90 d病死率(EGDT组18.6%比对照组18.8%, $P=0.90$ )、院内病死率、生存时间等指标与对照组比较均无显著改善。简而言之,以上大型研究的阴性结论说明,在既往被奉为“圭臬”的感染性休克的血流动力学优化治疗过程中,无论是液体的种类(白蛋白)、还是方案化的实施(EGDT),亦或治疗的目标(血压),都不能有效降低病死率。这无疑令当代严重脓毒症与感染性休克的治疗呈现复杂而尴尬的局面,并继续引发争议。

2014年3篇关于液体复苏的荟萃分析也值得关注。Patel等<sup>[19]</sup>的研究显示,脓毒症患者进行液体扩张或复苏时,白蛋白组与对照组(晶体液和胶体液)的死亡相对危险度相近( $RR=0.94$ ,  $95\%CI=0.87\sim 1.01$ ,  $P=0.11$ ;  $I^2=0\%$ )。作者认为无论脓毒症严重性如何(以及是否存在低蛋白血症),都无证据表明白蛋白可显著降低病死率,因此不建议使用。随后,Rochwerg等<sup>[20]</sup>进行的网络式荟萃分析表明,脓毒症应用平衡晶体液和白蛋白后的病死率低于其他液体。Uhlig等<sup>[21]</sup>比较了晶体液与白蛋白对成人ARDS氧合与病死率的影响。结果显示,两者的病死率无显著差异( $RR=0.89$ ,  $95\%CI=0.62\sim 1.28$ ,  $P=0.539$ );但白蛋白组的氧合指数在用药48 h有明显改善,并持续至第7日。

2014年度液体复苏的另一个关键词是“时机与交互作用”。Katsenos等<sup>[22]</sup>对小剂量糖皮质激素的启动时机进行了观察。结果显示,早期用药(缩血管药物启动9 h内)可显著减少不良预后( $HR=0.20$ ,  $P=0.012$ ),且可较早停用缩血管药物,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的水平也明显下降。在伦敦进行的前瞻性研究<sup>[23]</sup>中,研究人员观察了血管加压素与皮质激素在感染性休克治疗中的交互作用。结果显示,尽管病死率和血清加压素水平未出现显著差异,但皮质激素可以显著减少加压素的用量与用药时间。一项大型回顾性研究<sup>[24]</sup>也显示,液体复苏与血管活性药物应用在降低病死率方面有显著的交互作用,越早应用血管活性药物且液体复苏越充分,患者的病死率越低。

在北欧进行的多中心研究<sup>[25]</sup>显示,与血红蛋白(Hb)阈值90 g/L比较,感染性休克患者的输血阈值设定为70 g/L可显著减少输血量,而90 d病死率、缺血事件以及严重不良反应发生率等则无显著差异。该研究将有助于推动未来重症患者“限制性输血策略”的推荐等级。英国的OPTIMISE研究<sup>[26]</sup>观察了胃肠外科手术期以心排血量为目标的血流动力学治疗效果,结果并未发现主要并发症和30 d病死率的差异;但研究者进而进行的荟萃分析却显示该目标疗法可明显减少并发症。



#### 4 急性肾损伤/急性肾衰竭(AKI/ARF)

与传统的低灌注导致AKI的理论相悖,脓毒症时肾脏的灌注可能并不下降,甚至升高。针对这种情况,Gomez等<sup>[27]</sup>提出了“统一理论”以解释脓毒症诱发AKI的机制,涉及炎症、氧化应激、微循环障碍、生物能量以及肾小管上皮适应性反应等的交互作用,且进一步认为交互作用的驱动因素在于线粒体。

Jun等<sup>[28]</sup>针对RENAL研究的二次分析提示,对RIFLE-I的AKI实施早期(<7.1 h)连续性肾脏替代治疗(CRRT),与其他时间比较并未显著降低病死率。在持续性静-静脉血液滤过(CVVH)方面,荷兰的多中心研究<sup>[29]</sup>显示,重症患者AKI时使用柠檬酸缓冲液预冲与全身肝素化比较,尽管组间病死率、血液滤过(血滤)终止等方面无显著差异,但在安全性、疗效和成本方面柠檬酸抗凝要显著优于肝素。德国的单中心研究<sup>[30]</sup>显示,危重患者间断血滤与CVVH在14 d、30 d病死率和全因病死率方面未见显著差异,因此认为两者对重症患者AKI的治疗可同等视之。Clark等<sup>[31]</sup>对感染性AKI高容量血滤(HVHF)的疗效进行了荟萃分析,结果提示,HVHF与标准剂量血滤(SVHF)比较,28 d病死率未见显著差异( $OR=0.76, 95\%CI=0.45\sim 1.29$ ),在其他次要指标上也未见显著差异。但HVHF发生低磷血症和低钾血症等副作用较多。

为预防造影剂肾病,Brar等<sup>[32]</sup>以左室舒张期末压力指导造影后的水化治疗,结果显示该方法可以显著减少AKI的发生( $RR=0.41, 95\%CI=0.22\sim 0.79, P=0.005$ )。Dardashti等<sup>[33]</sup>观察了大剂量促红细胞生成素(400 U/kg)对冠状动脉旁路移植术患者的肾脏保护作用。结果并未发现两组间术后3 d胱抑素C有显著改变,其他肾脏生物学标志物以及预后指标也无显著差异。

#### 5 肠内外营养

美国与加拿大的多中心研究<sup>[34]</sup>提示,对基础营养不足的重症患者加强蛋白与热量供应,同时辅以护理教育,能够显著增加蛋白和热量的摄入,并可带动肠外营养中蛋白和热量的供应,且不增加并发症发生率。Rugeles等<sup>[35]</sup>则报道重症患者实施高蛋白低热量肠内营养(62.76 kJ/kg + 1.7 g/kg 蛋白质)策略,与对照组(104.60 kJ/kg + 蛋白质供能20%)比较,可明显改善48 h序贯器官衰竭评分(SOFA,  $P=0.04$ ),降低高血糖事件( $P=0.017$ ),且MV时间和ICU住院时间都有缩短的趋势。

欧洲MV患者高蛋白肠内营养联合免疫营养的多中心研究<sup>[36]</sup>显示,与标准高蛋白肠内营养(HP组)比较,高蛋白肠内营养联合免疫营养[谷氨酰胺(GN)、 $\omega-3$  不饱和脂肪酸、硒和抗氧化剂等,IMHP组]并不能降低新发感染发生率等终点指标;经年龄和急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分校正后,IMHP组6个月病死率显著增加(54%比35%, $HR=1.57, 95\%CI=1.03\sim 2.39, P=0.04$ )。由此研究者不推荐IMHP用于重症患者。随后西班牙的多中心研究<sup>[37]</sup>观察了在重症患者肠外营养的脂肪乳中添加n-3 不饱和脂肪酸(鱼油)的疗效,结果显示,与未添加组比较,添加鱼油组的院内获得性感染发生率显著减少(21.0%比37.2%, $P=0.035$ ),非感染时间显著延长;组间ICU住院时间以及6个月病死率无显著差异;药物的安全性和耐受性则获得认可。

英国学者<sup>[38]</sup>对重症患者早期营养支持中肠外与肠内途径的效果进行了比较(33个ICU、2 388例患者)。两组热量摄入相近且多数未达到目标热量;肠外组的低血糖与呕吐发生率显著降低;而两组的30 d和90 d病死率、感染并发症以及其他14项次级指标则未见显著差异。

国内邱海波教授团队的荟萃分析<sup>[39]</sup>显示,补充GN不能降低重症患者的病死率以及住院时间,高剂量补充组( $>0.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )的病死率甚至显著高于对照组。但GN能够显著降低院内获得性感染的发生率( $RR=0.85, 95\%CI=0.74\sim 0.97, P=0.02$ ),该效应在外科亚组或肠外营养亚组中亦显著存在。Wischmeyer等<sup>[40]</sup>进行的荟萃分析显示,重症患者肠外途径添加GN可显著降低院内病死率( $OR=0.68, 95\%CI=0.51\sim 0.90, P=0.008$ );同时全因病死率、感染并发症发生率以及ICU住院时间均有下降趋势。国内Zhu等<sup>[41]</sup>对ARDS患者肠内补充 $\omega-3$  不饱和脂肪酸( $\omega-3$  FA)的疗效进行了荟萃分析,未发现 $\omega-3$  FA降低28 d病死率( $RR=0.90, 95\%CI=0.68\sim 1.18, P=0.44; I^2=31\%$ ), $\omega-3$  FA可改善4 d和7 d的氧合指数,但不缩短非MV时间与非ICU住院时间。作者认为现有证据也不支持 $\omega-3$  FA的应用。

美国的多中心研究<sup>[42]</sup>对贫血( $Hb<12\text{ g/L}$ )的创伤重症患者实行静脉补铁策略,结果显示,尽管血清转铁蛋白水平显著增加,但转铁蛋白饱和度、缺铁性红细胞生成、Hb水平、输血量以及住院时间和病死率等均无显著差异,因此不建议对此类患者常规补铁治疗。

## 6 感染与抗菌药物

呼吸机相关性气管-支气管炎(VAT)是近年来的热门话题。一项在16个国家、288个ICU开展的VAT问卷调查<sup>[43]</sup>显示,目前对VAT的认知度较高,多数受访者认为VAT可能延长住院时间,并增加死亡风险;同时还认为VAT的诊断应基于临床和实验室的标准,并接受抗菌药物治疗。

继H7N9禽流感病毒和中东呼吸综合征(MERS)后,今年最受全球关注的是在西非地区出现的埃博拉病毒(Ebola)大暴发流行。8月,《Science》报道了利用基因监控技术考察西非埃博拉病毒起源与传播的情况<sup>[44]</sup>。令人悲痛并肃然起敬的是论文发表时,58名作者中有5名研究者已因感染病毒而殉职。

在抗菌药物的应用中,基于SSC国际数据库的回顾性调查<sup>[45]</sup>表明,严重脓毒症与感染性休克患者的死亡风险与首剂抗菌药物的用药延迟时间显著相关,由此强调脓毒症的早期识别与及时启动抗菌药物治疗。丹麦的研究<sup>[46]</sup>表明,选择性肠道脱污染(SDD)与口腔脱污染(SOD)能够降低细菌的耐药水平;与SOD比较,SDD可显著降低耐药革兰阴性菌的肠道检出率,并降低ICU获得性菌血症的发生率,但耐氨基糖苷类革兰阴性菌检出率却显著增加。此外,SOD与SDD之间的28d病死率无显著差异。

## 7 免疫增强与免疫调理

意大利作者<sup>[47]</sup>回顾性分析了感染性休克患者早期(<24h)应用富集IgM的多克隆免疫球蛋白的疗效,结果表明,早期应用组的30d病死率显著低于安慰剂组( $P<0.05$ ),而且该效应无论经多元回顾模型分析或是倾向性评分分析均存在。印度学者Karnad等<sup>[48]</sup>开展的严重脓症患者静脉输注乌司他丁的多中心随机对照研究结果显示:在校正的意向性治疗(ITT)分析中,乌司他丁组28d病死率显著低于安慰剂组(7.3%比20.3%, $P=0.045$ )。多变量分析中,乌司他丁治疗也是28d病死率降低的独立危险因素。研究还发现,乌司他丁组新发器官衰竭、非MV天数和预计住院时间都明显优于安慰剂组。西班牙学者<sup>[49]</sup>发现,ICU内创伤患者GN水平低者感染次数以及ICU或总住院时间都要显著高于对照组,但连续5d输注丙氨酰-GN双肽制剂后,仍有48%的患者第6日的GN水平低于正常,提示该制剂并不能有效提升GN。

Quraishi等<sup>[50]</sup>的前瞻性观察研究显示,外科ICU患者24h内血清25-羟维生素D水平与住院时间、再住院率及病死率显著相关。不过,Leaf等<sup>[51]</sup>报道,尽管严重脓症患者补充骨化三醇24h后,抗菌肽和IL-10 mRNA表达水平高于对照组,但细胞因子IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-2水平及临床转归无显著改善。澳大利亚的单中心研究<sup>[52]</sup>显示,重症患者大剂量补充维生素D3并不能缩短中位住院时间,也不能降低住院病死率及6个月病死率。亚组分析显示,补充维生素D3可以降低严重维生素D缺乏的重症患者的住院病死率,但中位住院时间与6个月病死率仍未受影响。

## 8 抗凝

日本的多中心前瞻性研究<sup>[53]</sup>表明,弥散性血管内凝血(DIC)患者连续3d、每日3次输注抗凝血酶30U/kg能够显著增加血小板计数、改善DIC评分,并提高治愈率,且未观察到治疗所致的大出血事件。但治疗对SOFA评分无影响,也不影响第3日凝血或纤溶标志物水平。

西班牙重症患者静脉血栓栓塞症(VTE)预防的问卷调查<sup>[54]</sup>显示,在受访的777例患者中,中位VTE危险因素数目达到4项,83%为高危人群;药物预防、机械预防与联合预防的比例分别为63%、12%和6%。但根据指南标准,有23%的内科患者、71%的外科患者以及70%的创伤患者的预防措施不适当。

## 9 镇静与谵妄

丹麦的大样本人群调查<sup>[55]</sup>发现,24179例重症患者中,6.2%的患者曾在近5年内患有精神疾病,这远高于住院人群(5.4%)和普通人群(2.4%)。对于无精神病史的重症生存患者,3个月内新发神经疾病以及抗精神病药物的处方率也远高于上述人群,且上述差异可在出院后9~12个月逐渐消失。

Page等<sup>[56]</sup>的前瞻性观察研究显示,他汀类药物可减少重症患者谵妄的风险,并降低C-反应蛋白水平,值得就此进一步考察。美国的多中心观察研究<sup>[57]</sup>也发现,ICU应用他汀类药物可显著减少脓症患者早期谵妄的发生,而且入院前即服用他汀类药物者若在ICU停药时间越长,谵妄发生的风险就越高。

巴西作者<sup>[58]</sup>发现重症MV患者每日间断唤醒与间断镇静两种策略的28d内非MV时间、自行拔管、ICU病死率与护士工作负荷等指标未见显著差异。但间断镇静组芬太尼和咪达唑仑的用量较少。同样是对巴西的多中心ERICC研究的二次分析<sup>[59]</sup>显示,早期过度镇静可造成MV时间延长、气管切开增加。多元回归分



析显示,过度镇静是院内病死率增加的独立危险因素。

Devlin 等报道<sup>[60]</sup>接受无创通气的急性呼吸衰竭患者早期应用右美托咪定既不能改善对无创通气的耐受,也无助于保持既定的镇静水平或减少插管,且有可能增加镇静过深的风险。四川华西医院<sup>[61]</sup>报道, MV 3 d 以上的重症患者接受咪达唑仑-异丙酚序贯镇静的效果,诸如苏醒时间、拔管时间、MV 时间、ICU 住院时间以及成本-效益比等指标均显著优于单用药者,值得推荐。

## 10 学科建设

2013 年底, Halpern 等<sup>[62]</sup>详细叙述了美国重症医学的现状,尤其是美国全国性重症医师短缺的情况及其前景。随后美国重症医学联合会 (CCSC) 成立了工作组,就内科医师包括呼吸科医师如何受训并获得重症医师资质的途径进行了介绍和评价<sup>[63]</sup>。值得关注的是,因应国内与国际重症医学的发展大局,国内呼吸界同道联合美国胸科医师协会 (ACCP) 共同发表了共识文件<sup>[64]</sup>,呼吁在中国成立呼吸与重症医学专业,并引发相应讨论<sup>[65-66]</sup>。

## 11 其他

法国的多中心研究<sup>[67]</sup>显示,计算机化的强化血糖控制 (4.4~6.1 mmol/L) 并未降低 90 d 病死率 ( $OR=0.92, 95\%CI=0.78\sim 1.78, P=0.32$ ), 且严重低血糖时间显著延长。在欧洲进行的多中心研究<sup>[68]</sup>显示,院外心肺骤停采用机械按压联合除颤的 4 h 生存率并不优于传统心肺复苏术。Schmidt 等<sup>[69]</sup>根据国际体外生命支持组织 (ECLS) 的注册数据库开发了呼吸体外膜肺氧合 (ECMO) 生存预测评分 (RESP), 为 ECMO 患者的预后判断提供了新的指标。同时国际 ECMO 协作网 (ECMOnet) 也发表了成立急性呼吸衰竭 ECMO 组织的立场文件<sup>[70]</sup>, 呼吁限制使用、优化资源、统一流程以增加安全和效益。

一项国际多中心研究<sup>[71]</sup>显示,发病 5 h 内大剂量输注 25% 白蛋白 (8 mL/kg, 相当于白蛋白 2 g/kg, 最大剂量 750 mL) 并不能改善急性缺血性卒中患者的 90 d 预后, 而且白蛋白可增加肺水肿和症状性颅内出血。对急性颅内感染儿童, Kumar 等<sup>[72]</sup>采用依靠缩血管药物和补液的脑灌注压目标疗法 (灌注压  $\geq 60$  mmHg) 显著优于依靠渗透性药物的颅内压监测法 (颅内压  $< 20$  mmHg)。前者的 90 d 生存率、格拉斯哥预后评分 (GOS)、MV 和 ICU 住院时间等多项指标均显著优于后者。

重症患者的早期活动已引起重视。美国的多中心研究<sup>[73]</sup>显示,实行 ABCDE 的 Bundle 策略 (清醒、呼吸配合、谵妄监测与早期运动策略) 能够延长自主呼吸时间、降低谵妄发生率, 并显著增加 ICU 内的机体活动。

Maggiore 等<sup>[74]</sup>比较了拔管后经鼻高流量吸氧 (NHF) 与 Venturi 面罩的疗效, 结果显示, NHF 治疗的氧合指数、因界面或气道干燥所致的不适感、氧合不足、面罩脱落、再插管率等指标都显著优于 Venturi 面罩。另一项观察无创通气中加热加湿器 (HH) 与热湿交换器 (HME) 疗效的多中心随机对照研究<sup>[75]</sup>中, 研究者并未发现 HH 有优于 HME 的表现, 两者气管插管率、动脉血二氧化碳分压 ( $PaCO_2$ ) 水平、无创通气时间、ICU 与总住院时间以及 ICU 病死率都未见显著差异。

## 12 结语

2014 年全球重症医学仍延续既往趋势<sup>[76-78]</sup>, 缺乏破局之作。在血流动力学监测与优化、ALI/ARDS 及免疫营养等重要领域未见突破; 只出现了免疫球蛋白及乌司他丁等有潜力的治疗选择。正因为如此, 美国多个学会联合发布了“理智选择”的共识声明<sup>[79]</sup>, 目的是减少无收益的治疗, 提高质量。同时学科之间的竞争、整体病死率下降以及致死性流行病的出现对当代重症医学的发展形成了新的严峻挑战, 任重道远, 厄需突围。

## 参考文献

- [1] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 [J]. JAMA, 2014, 311 (13): 1308-1316.
- [2] Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (9): 1969-1976.
- [3] Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (3): 691-700.
- [4] McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (18): 1695-1703.
- [5] Perkins GD, Gates S, Park D, et al. The beta agonist lung injury trial prevention. A randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189 (6): 674-683.
- [6] Miller AC, Elamin EM, Suffredini AF. Inhaled anticoagulation regimens for the treatment of smoke inhalation-associated acute lung injury: a systematic review [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (2): 413-419.
- [7] Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome

- regardless of severity : systematic review and meta-analysis [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 2 ) : 404-412.
- [ 8 ] Beitleir JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era : a meta-analysis [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 3 ) : 332-341.
- [ 9 ] Lee JM, Bae W, Lee YJ, et al. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome : updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 5 ) : 1252-1262.
- [ 10 ] Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome : a meta-analysis of randomized controlled trials [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 3 ) : R109.
- [ 11 ] Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis [ J ]. CMAJ, 2014, 186 ( 10 ) : E381-390.
- [ 12 ] Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 9 ) : 1227-1240.
- [ 13 ] Huang CT, Lin HH, Ruan SY, et al. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome : a meta-analysis [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 3 ) : R102.
- [ 14 ] Burns KE, Meade MO, Premji A, et al. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure : a Cochrane systematic review [ J ]. CMAJ, 2014, 186 ( 3 ) : E112-122.
- [ 15 ] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [ J ]. N Engl J Med, 2014, 370 ( 15 ) : 1412-1421.
- [ 16 ] ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [ J ]. N Engl J Med, 2014, 370 ( 18 ) : 1683-1693.
- [ 17 ] Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock [ J ]. N Engl J Med, 2014, 370 ( 17 ) : 1583-1593.
- [ 18 ] ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [ J ]. N Engl J Med, 2014, 371 ( 16 ) : 1496-1506.
- [ 19 ] Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis : systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality [ J ]. BMJ, 2014, 349 : g4561.
- [ 20 ] Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis : a systematic review and network meta-analysis [ J ]. Ann Intern Med, 2014, 161 ( 5 ) : 347-355.
- [ 21 ] Uhlig C, Silva PL, Deckert S, et al. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 1 ) : R10.
- [ 22 ] Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, et al. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock : impact on survival and immune response [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 7 ) : 1651-1657.
- [ 23 ] Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock : a pilot randomized controlled trial [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 6 ) : 1325-1333.
- [ 24 ] Waechter J, Kumar A, Lapinsky SE, et al. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock : a multicenter, observational study [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 10 ) : 2158-2168.
- [ 25 ] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock [ J ]. N Engl J Med, 2014, 371 ( 15 ) : 1381-1391.
- [ 26 ] Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery : a randomized clinical trial and systematic review [ J ]. JAMA, 2014, 311 ( 21 ) : 2181-2190.
- [ 27 ] Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury : inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury [ J ]. Shock, 2014, 41 ( 1 ) : 3-11.
- [ 28 ] Jun M, Bellomo R, Cass A, et al. Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 8 ) : 1756-1765.
- [ 29 ] Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury : a multi-center randomized clinical trial [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 4 ) : 472.
- [ 30 ] Scheffold JC, Haehling S, Pischowski R, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT) : a prospective randomized controlled trial [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 1 ) : R11.
- [ 31 ] Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 1 ) : R7.
- [ 32 ] Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury : the POSEIDON randomised controlled trial [ J ]. Lancet, 2014, 383 ( 9931 ) : 1814-1823.
- [ 33 ] Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, et al. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial) [ J ]. Anesthesiology, 2014, 121 ( 3 ) : 582-590.
- [ 34 ] Heyland DK, Murch L, Cahill N, et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients : results of a cluster randomized trial [ J ]. Crit Care Med, 2013, 41 ( 12 ) : 2743-2753.
- [ 35 ] Rugeles SJ, Rueda JD, Díaz CE, et al. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient : A randomized controlled clinical trial [ J ]. Indian J Crit Care Med, 2013, 17 ( 6 ) : 343-349.
- [ 36 ] van Zanten AR, Szark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU : a randomized clinical trial [ J ]. JAMA, 2014, 312 ( 5 ) : 514-524.
- [ 37 ] Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, García-de-Lorenzo A, et al. Influence of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Enriched Lipid Emulsions on Nosocomial Infections and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients : ICU Lipids Study [ J ]. Crit Care Med, 2015, 43 ( 1 ) : 31-39.
- [ 38 ] Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults [ J ]. N Engl J Med, 2014, 371 ( 18 ) : 1673-1684.
- [ 39 ] Chen QH, Yang Y, He HL, et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients : a meta-analysis of randomized controlled trials [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 1 ) : R8.
- [ 40 ] Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness : a systematic review [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 2 ) : R76.
- [ 41 ] Zhu D, Zhang Y, Li S, et al. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome : a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 4 ) : 504-512.
- [ 42 ] Pieracci FM, Stovall RT, Jaouen B, et al. A multicenter, randomized clinical trial of IV iron supplementation for anemia of traumatic critical illness [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 9 ) : 2048-2057.
- [ 43 ] Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, et al. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit : an international online survey [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 1 ) : R32.

- [44] Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak [ J ]. Science, 2014, 345 ( 6202 ) : 1369–1372.
- [45] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour : results from a guideline-based performance improvement program [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 8 ) : 1749–1755.
- [46] Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs : a randomized clinical trial [ J ]. JAMA, 2014, 312 ( 14 ) : 1429–1437.
- [47] Cavazzuti I, Serafini G, Busani S, et al. Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 12 ) : 1888–1896.
- [48] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis : a multicenter randomized controlled study [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 6 ) : 830–838.
- [49] Pérez-Bárcena J, Marsé P, Zabalegui-Pérez A, et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 4 ) : 539–547.
- [50] Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, et al. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 6 ) : 1365–1371.
- [51] Leaf DE, Raed A, Donnino MW, et al. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 ( 5 ) : 533–541.
- [52] Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency : the VITdAL-ICU randomized clinical trial [ J ]. JAMA, 2014, 312 ( 15 ) : 1520–1530.
- [53] Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [ J ]. Crit Care, 2013, 17 ( 6 ) : R297.
- [54] García-Olivares P, Guerrero JE, Galdos P, et al. PROF-ETEV study : prophylaxis of venous thromboembolic disease in critical care units in Spain [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 11 ) : 1698–1708.
- [55] Wunsch H, Christiansen CF, Johansen MB, et al. Psychiatric diagnoses and psychoactive medication use among nonsurgical critically ill patients receiving mechanical ventilation [ J ]. JAMA, 2014, 311 ( 11 ) : 1133–1142.
- [56] Page VJ, Davis D, Zhao XB, et al. Statin use and risk of delirium in the critically ill [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189 ( 6 ) : 666–673.
- [57] Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, et al. Statins and delirium during critical illness : a multicenter, prospective cohort study [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 8 ) : 1899–1909.
- [58] Nassar Junior AP, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients : a randomized trial [ J ]. Ann Intensive Care, 2014, 4 : 14.
- [59] Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients : a prospective multicenter cohort study [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 4 ) : R156.
- [60] Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [ J ]. Chest, 2014, 145 ( 6 ) : 1204–1212.
- [61] Zhou Y, Jin X, Kang Y, et al. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients : a prospective, randomized study [ J ]. Crit Care, 2014, 18 ( 3 ) : R122.
- [62] Halpern NA, Pastores SM, Oropello JM, et al. Critical care medicine in the United States : addressing the intensivist shortage and image of the specialty [ J ]. Crit Care Med, 2013, 41 ( 12 ) : 2754–2761.
- [63] CCSC Task Force on Critical Care Educational Pathways in Internal Medicine. Training internists to meet critical care needs in the United States : a consensus statement from the Critical Care Societies Collaborative (CCSC) [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 5 ) : 1272–1279.
- [64] Qiao R, Rosen MJ, Chen R, et al. Establishing pulmonary and critical care medicine as a subspecialty in China : joint statement of the Chinese thoracic society and the American college of chest physicians [ J ]. Chest, 2014, 145 ( 1 ) : 27–29.
- [65] Du B, Weng L. A multidisciplinary approach is key to the development of critical care medicine in mainland china [ J ]. Chest, 2014, 145 ( 6 ) : 1433.
- [66] Huang W, Zhang ZD, Li ZL. Pulmonary and critical care medicine in China [ J ]. Chest, 2014, 145 ( 6 ) : 1433–1434.
- [67] Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU : a randomized controlled trial [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 2 ) : 171–181.
- [68] Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest : the LINC randomized trial [ J ]. JAMA, 2014, 311 ( 1 ) : 53–61.
- [69] Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189 ( 11 ) : 1374–1382.
- [70] Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 ( 5 ) : 488–496.
- [71] Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2 : a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial [ J ]. Lancet Neurol, 2013, 12 ( 11 ) : 1049–1058.
- [72] Kumar R, Singhi S, Singhi P, et al. Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infections in children [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 8 ) : 1775–1787.
- [73] Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle [ J ]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 5 ) : 1024–1036.
- [74] Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 ( 3 ) : 282–288.
- [75] Lellouche F, L'Her E, Abroug F, et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators : results of a multicenter randomized controlled trial [ J ]. Intensive Care Med, 2014, 40 ( 2 ) : 211–219.
- [76] 黄伟, 万献尧. 2013 年重症医学回顾与展望 [ J ]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 ( 1 ) : 3–10.
- [77] 黄伟, 万献尧. 2011 重症医学进展 [ J ]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 ( 1 ) : 4–9.
- [78] 黄伟, 万献尧. 重症医学 2012 回顾与展望 [ J ]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 ( 1 ) : 8–13.
- [79] Halpern SD, Becker D, Curtis JR, et al. An official American Thoracic Society/American Association of Critical-Care Nurses/American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine policy statement : the Choosing Wisely® Top 5 list in Critical Care Medicine [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 ( 7 ) : 818–826.

(收稿日期: 2014–12–07)

(本文编辑: 李银平)