

2018 国际重症医学回顾与展望

黄伟 秦永新

大连医科大学附属第一医院重症医学科, 辽宁大连 116011

通信作者: 黄伟, Email: huangwei9898@163.com

【摘要】 2018年,国际脓毒症与感染性休克治疗指南推出了1h集束化策略,并在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的食道压监测、平衡盐液体复苏、抗菌药物新品种、血管紧张素Ⅱ治疗严重血管扩张性休克、院外心肺骤停(OHCA)患者的高级气道管理、感染性休克的细胞免疫治疗等方面取得了进展;但在ARDS的体外膜肺氧合(ECMO)治疗、有创-无创序贯撤机、感染性休克的特利加压素治疗、有创通气患者的吸入治疗、氟哌啶醇预防谵妄、专业团队对重症患者治疗决策影响以及泮托拉唑预防应激性溃疡等方面未取得阳性的试验结果。更为重要的是,在国际指南制定、推行集束化策略的卫生政策、羟乙基淀粉(HES)的市场地位和激素疗效等重要问题上,反对者的证据与声音正在逐渐增强,呈现出更为分化与争议的局面。

【关键词】 脓毒症; 感染性休克; 集束化; 指南; 争议

基金项目: 辽宁省自然科学基金(20170540264); 辽宁省教育厅科学研究项目(L2016015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.005

Review and forecast of critical care medicine in 2018

Huang Wei, Qin Yongxin

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

Corresponding author: Huang Wei, Email: huangwei9898@163.com

【Abstract】 In 2018, a bunch of considerable positive progresses have been presented, including a revised “hour-1 bundle” introduced by international guideline for management of sepsis and septic shock, trans-pulmonary pressure monitoring via esophageal manometry in acute respiratory distress syndrome (ARDS) models, successful trials for new antibiotics, angiotensin II in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy, advanced airway management in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients as well cellular immunotherapy for septic shock. But some of investigational trials did not yield expected results. For example, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy for ARDS patients, the strategy of sequencing weaning with early extubation to noninvasive ventilation, prevention of delirium with haloperidol, surrogate decision supported by interprofessional intensive care unit (ICU) team and prophylaxis for gastrointestinal stress ulceration with pantoprazole in ICU. And more importantly, it has been obvious that the voices and evidences gathered by the opponents against guidelines development, compulsory polices of implementing bundled strategy, market position of hydroxyethyl-starch solutions (HES) and the usage of steroid in septic shock have been largely strengthen, highlighting a more divided and controversial situation.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Bundle; Guideline; Controversy

Fund program: Liaoning Provincial Natural Science Foundation of China (20170540264); Scientific Research Projects of Liaoning Provincial Department of Education (L2016015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.005

2018年国际重症医学界异彩纷呈,本文对本年度主要临床研究 with 观点进行综述,供同道们参考。

1 脓毒症 3.0 与液体复苏

Rudd等^[1]综合了9项队列研究,回顾性考察了快速序贯器官衰竭评分(qSOFA)在中低收入国家中预测疑似感染的住院患者病死率的表现,结果显示,qSOFA能较好地发现存在死亡风险的患者。Serafim等^[2]的荟萃分析则显示,qSOFA诊断脓毒症的敏感度低于全身炎症反应综合征(SIRS)标准,但特异度优于SIRS标准;在预测院内病死率方面,qSOFA的受试者工作特征曲线下面积(AUC)亦优于SIRS标准。在美国田纳西大学进行的一项实效性整群随机

交叉试验中,15 802例成人重症患者接受生理盐水或平衡盐(乳酸林格液或醋酸平衡液)治疗,结果显示,平衡盐能降低全因病死率,减少连续性肾脏替代治疗(CRRT),降低持续性肾功能障碍的发生率^[3]。澳新地区研究者在3 000例存在术后并发症风险的普外手术患者中对比了限制性补液与开放式补液(术后24h中位静脉补液量分别为3.7L和6.1L)的疗效,结果显示,限制性补液术后1年的非残障生存率较开放性策略无显著改善,而急性肾损伤(AKI)发生率却显著升高,提示对此类患者限制性补液也需适当^[4]。在国内开展的一项感染性休克患者输注特利加压素与去甲肾上腺素(NE)多中心比较

研究中,研究者未发现两者在病死率以及停用缩血管药物方面的差异,而特利加压素的严重不良反应(尤其是肠道缺血和腹泻)发生率显著高于NE^[5]。

Pruinelli等^[6]的回顾性研究显示,对“拯救脓毒症运动”(SSC)指南的3h集束化策略(Bundle)的短暂延误也会对脓毒症与感染性休克患者产生有害效果,并影响病死率,3h策略各部分延误如下时间即可产生有统计学意义的后果:乳酸20min、血培养50min、输注晶体液100min、抗菌药物治疗125min。2013年美国纽约州卫生署在全州启动了强制实施脓毒症3h和6h策略的管理措施(即SEP-1法案),随后,美国医疗保险体系于2015年也要求全美医院报告对SEP-1执行的依从性。近期有多项研究对SEP-1的实施效果进行了回顾性分析。Levy等^[7]对纽约州185家医院2014至2016年的数据调研显示,SEP-1的实施令3h和6h策略的依从性分别从53.4%、23.9%提升到64.7%、30.8%,依从性的提升可进一步降低住院日和经信度校正的病死率。美国疾病与预防控制中心专家组对7家美国医院2年的数据分析显示,较之达成SEP-1者,未达成患者的院内病死率显著增加,但校正病情严重度和患者特征后统计学差异消失;只有延误抗菌药物 ≥ 3 h以上者病死率显著增加,而延误其他措施对病死率无影响。专家组由此认为,SEP-1并不能对高、低质量治疗进行有效区分^[8]。类似的,美国国立卫生研究院Pepper等^[9]为考察SEP-1的疗效证据,参考了56563篇文献,在纳入的20项研究中只有一项单中心观察研究证实执行SEP-1可以降低院内病死率,16项研究(2项随机研究,14项观察研究)显示连续乳酸监测或30mL/kg补液可提高生存率;但这17项研究无法剔除混杂因素或偏倚程度较小。另外3项研究显示,液体反应性试验不能改善生存率。研究者据此认为,SEP-1集束策略及其优化血流动力学的措施在改善成人脓毒症预后方面并不存在中-高级的证据。

2018年是羟乙基淀粉(HES)“丑闻”公开的第10个年头。不过截至目前,对造假者Boldt教授的调查均为1999年后其在路德维希市立医院工作的数据,而对1984至1998年他在德国吉森大学医院的调查(占其全部研究的40%)至今尚未发布^[10]。这些错漏百出的著作可能还在侵蚀患者和医学!更为激烈的是,欧洲药事局经调查发现,HES生产商违反该产品黑标警示仍大量用于本应禁忌的重症患者而考虑令其退市时,德国麻醉学和重症监护医学学

会(DGAI)与其他18个欧洲国家分会联名要求保留HES的市场地位^[11],但斯堪的纳维亚麻醉与重症协会(SSAI)则与冰岛、丹麦、芬兰、瑞典和挪威等5个国家学会持完全反对意见^[12]。显然,HES引起的风波已超越了学术争议,演变为市场的营销与仲裁。

2 国际指南的更新与相关争议

2012版SSC《国际脓毒症与感染性休克治疗指南》推出了3h和6h集束策略,2016版修订为3h策略,2018年4月更新指南进一步更新为1h策略,规定:乳酸测定、血培养、启动广谱抗菌药物、快速输注30mL/kg晶体液和应用缩血管药物等应在接诊后1h内完成;其中,除乳酸测定外,其他措施均为“强推荐”等级^[13]。2018年7月,欧洲重症医学会专家组提出了未来脓毒症与感染性休克优先研究的六大方向^[14],分别为:靶向/个体化/精准医学、容量的液体复苏终点、快速诊断试验、抗菌药物经验性联合治疗、脓毒症远期患病率与病死率的预测因素、辨别器官功能障碍信息等,这也为未来相关研究提供了路线图。不过围绕指南和SEP-1的争议始终未减,Spiegel等^[15]明确认为,2018年SSC指南的1h推荐意见已经明显超越了现有的证据,抹杀了由床旁医生指导的个体化治疗,SSC指南已成为了为脓毒症患者提供最佳治疗的障碍,并阻碍了其他学会制定更好的规程。因此,研究者发起了申请撤除SSC指南的请愿活动^[16],并得到积极响应。

3 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)与呼吸治疗

Yoshida等^[17]利用特殊的尸体模型与猪模型准确证明食道内压(Pes)能够用于ARDS患者的监测,通过Pes测定的呼气相跨肺压(PI)反映肺中部重力依赖区的PI,吸气相PI反映非重力依赖区的肺牵张,此处因呼吸机相关性肺损伤(VILI)而容易受损。国际多中心研究显示,严重ARDS患者实施体外膜肺氧合(ECMO)后60d病死率低于常规治疗组(35%比46%),但差异无统计学意义($P=0.09$);ECMO治疗组需要输血的出血事件、血小板减少症的发生率显著高于常规治疗组,但缺血性卒中的发生率显著低于常规治疗组^[18]。随后,为解决ECMO疗效争议的问题,Goligher等^[19]以此项研究结果作为样本概率,以对ECMO疗效预期从积极到批判的前提假设为验前概率,进行了事后(post-Hoc)贝叶斯分析,验算在这些假设下ECMO对重度ARDS的生存收益[以相对危险度(RR)和绝对病死率下降(ARR)的后验概率表示]。结果显示,ECMO达到“边际收益”

的概率可达88%~99%,但收益越显著,其实现概率就越小,最低可至0~22%左右。该研究为某些结论不统一的疗法的深入判读提供了解决之道。Li等^[20]的回顾性问卷调查显示,在资料完整的ECMO治疗ARDS的17项研究中,2013年之前(即静脉-静脉ECMO实施前)应用俯卧位通气(PPV)治疗的比例显著高于2013年之后(55%比19%, $P<0.05$),这说明ECMO的疗效研究存在显著的系统性偏倚,忽视了PPV这一已被证明有效且廉价简单的措施。

在机械通气方面,一项国际多中心研究评价了对重症加强治疗病房(ICU)非ARDS急性呼吸衰竭患者使用小潮气量(VT)机械通气(VT 4 mL/kg,预计体重)的疗效,对照组为中等VT(VT 10 mL/kg,预计体重)。结果显示,两组间28 d非机械通气天数差异无统计学意义;同样,其他次级指标,诸如28 d病死率、90 d病死率、进展为ARDS、肺不张肺炎及气胸等并发症的发生率差异也无统计学意义,提示两种通气策略疗效相近^[21]。另一项国际多中心研究比较了对有创通气重症患者按需或按时吸入乙酰半胱氨酸和支气管扩张剂沙丁胺醇与常规治疗的疗效。结果显示,两种疗法对非机械通气时间、住院时间以及病死率并无影响,但按时吸入者的不良事件如心动过速、激惹等发生率显著增加。研究者认为,按需吸入可作为按时吸入治疗的合理替代选择^[22]。

在撤机策略上,一项英国多中心研究比较了早期拔除气管导管并序贯无创通气与直接由有创通气撤机对达成彻底脱机时间的影响,共364例自主呼吸试验(SBT)失败的急性呼吸衰竭患者被纳入。结果显示,尽管无创通气策略组接受有创通气及总通气时间均短于对照组,但两组达成撤机成功时间分别为4.3 d和4.5 d,差异无统计学意义,再插管率、气管切开及生存率差异也无统计学意义,说明序贯无创通气的撤机策略对撤机天数并无显著影响^[23]。

4 抗菌药物

西班牙一项队列研究显示,在耐药菌肆虐的ICU实施选择性肠道脱污染(SDD)4年后,多药耐药菌(MDRB)感染发生率及黏菌素、妥布霉素耐药菌定植率显著降低,呼吸机相关性肺炎(VAP)和继发性血流感染(BSI)发生率也降低,抗菌药物的使用也明显减少^[24]。欧洲一项多中心研究显示,菲达霉素(fidaxomicin)长程疗法(200 mg口服片剂,第1~5天每日2次,第7~25天隔日1次)对60岁以上老年难辨梭菌感染的疗效显著优于标准剂量的万古霉

素,且复发率也较低^[25]。一项国际多中心研究提示,在治疗院内获得性肺炎(包括VAP)方面,凯复定-阿维巴坦的疗效不劣于美罗培南,提示前者在治疗院内获得性肺炎方面可作为后者的替代选择^[26]。

在依据降钙素原(PCT)指导抗菌药物使用方面,今年的研究结果差强人意。Huang等^[27]对急诊疑似下呼吸道感染患者实施基于PCT结果的抗菌药物使用规程,但与普通治疗比较,该规程的实施并未降低30 d抗菌药物使用时间,也未减少不良预后。法国Daubin等^[28]的多中心研究考察了对ICU慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者实施基于血清PCT分析的抗菌药物使用规程,结果显示,该规程较普通治疗未见3个月病死率下降,对于初始未使用抗菌药物者,该规程可增加3个月病死率。两组ICU内与院内抗菌药物疗程也未见明显差异。

5 AKI与肾脏替代治疗(RRT)

Peters等^[29]用国际重症数据库调查显示,59%的患者在入ICU 72 h内发生AKI。24%的患者在入院时存在脓毒症,其中合并AKI者占68%;而非脓毒症者合并AKI比例为57%($P<0.001$)。脓毒症与非脓毒症者3期AKI比例分别为40%、24%($P<0.001$),7 d随访病情缓解比例分别为21%、32%($P<0.0001$),RRT治疗比例分别为20%、5%($P<0.0001$)。研究还表明,尽管患者院内病死率随AKI改善而下降,但AKI患者病死率仍显著高于非AKI患者,即使AKI在7 d时完全治愈亦是如此。对严重血管扩张性休克且需RRT的AKI患者,Tumlin等^[30]回顾性分析显示,血管紧张素II组与安慰剂对照组28 d生存率分别为53%和30%($P=0.012$),第7天撤离RRT者分别占38%和18%($P=0.007$),平均动脉压(MAP)达标者分别占53%和22%($P=0.001$),说明此类患者可从血管紧张素II治疗中受益。泰国Lumlertgul等^[31]比较了对呋塞米激发试验无反应的AKI患者实施早期(6 h内)RRT和标准治疗的效果。这项多中心的先导性研究表明,激发试验反应阳性者中仅13.6%接受了RRT治疗,而无反应者中有78.3%接受RRT治疗或死亡。不过研究显示,早期组与标准组28 d病死率、7 d液体平衡或28 d RRT依赖等指标差异均无统计学意义。该研究的意义在于,可通过呋塞米激发试验鉴别需要RRT治疗的AKI患者。Atan等^[32]的单中心随机双盲试验比较了ICU内缩血管药物依赖的AKI患者持续RRT治疗时使用高截留滤器与标准滤器的效果,结果未发现两种滤器在

缩血管药物使用时间、院内病死率、滤器寿命及白蛋白水平等方面差异有统计学意义。Dellinger等^[33]的多国多中心研究探讨了给予合并高内毒素水平的感染性休克患者在常规治疗基础上增加两性霉素B血液灌流对预后的影响,结果未发现灌流治疗能降低全部患者或多器官功能障碍患者28 d病死率。法国的一项多中心研究考察了对早期感染性休克伴严重AKI患者实施12 h内RRT(早期策略)或肾功能未恢复者延迟48 h开始治疗(延迟策略)的效果,主要预后指标为90 d病死率,研究因第2次中期分析显示早期组与延迟组的90 d病死率差异无统计学意义(58%比54%, $P=0.38$)而提前终止^[34]。

6 激素

Venkatesh等^[35]组织的国际多中心研究试图验证应激剂量的氢化可的松能否改善接受机械通气的感染性休克患者的预后,该研究的患者入选标准与类似研究的不同之处在于,该研究纳入的均为经过液体复苏或升压药物治疗已达目标血压的人群。研究未显示出28 d、90 d病死率及休克复发率的差异,但表明小剂量皮质激素加快了休克的逆转,减少了上机时间和输血人数。与之相反,法国Anane等^[36]的多中心研究显示,为期7 d的氢化可的松50 mg、6 h 1次静脉推注联合氢氟可的松50 $\mu\text{g/d}$ 口服能够降低感染性休克患者的ICU、住院及90 d病死率,且增加不使用血管活性药和无器官衰竭的天数。Meduri等^[37]的荟萃分析显示,中-高级证据能证明长程中低剂量甲泼尼龙可减少ARDS患者的撤机拔管时间、住院时间、病死率,并增加非机械通气时间、非ICU天数与总住院时间。其建议剂量为早期中重度ARDS者 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,晚期者 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。该团队针对晚期ARDS患者接受挽救性激素治疗(甲泼尼龙 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)后再次上机现象的增加进行了回顾性分析,结论是激素停药过早可能是其原因,逐渐减量是维持激素疗效显著所必需的^[38]。

7 肠内外营养

李维勤教授组织的118家国内ICU参与的肠内营养(EN)大型抽样调查显示,患者入ICU 24、48、72 h启动EN的比例分别为24.8%、32.7%和40.0%,而以上时间点及第7天达到80%目标能量的比例分别为10.5%、10.9%、11.8%、17.8%;该研究提示,急性胃肠损伤评分(AGI)与EN实施呈显著负相关^[39]。该研究说明国内EN现状并不乐观。澳新地区一项多中心研究考察了机械通气患者高能量[6 280 kJ/mL

(1.5 kcal/mL)]与常规能量[4 180 kJ/mL(1.0 kcal/mL)] EN的疗效,3 957例患者被随机分为两组,两组的90 d病死率分别为26.8%和25.7%,差异无统计学意义($P=0.41$),且在其他指标上也未见明显差异^[40]。在国内一项单中心随机研究中,研究者考察了高龄(≥ 75 岁)机械通气患者实施鼻胃管与鼻肠管的疗效,两组VAP发生率分别为25.4%、11.4%($P=0.04$);同时,鼻肠管还可以显著减少呕吐($P=0.002$)、腹胀($P=0.01$),但病死率等指标差异无统计学意义^[41]。

8 运动治疗

对感染性休克患者实施早期理疗的效果如何?Hickmann等^[42]研究显示,感染性休克1周内理疗能显著减少感染性休克激活的骨骼肌自噬,维持骨骼肌横断面积,但不影响合成代谢与炎症标志物。Fossat等^[43]的单中心研究显示,危重患者早期实施床上脚踏车运动结合股四头肌电刺激并未显著改善其离开ICU时整体肌群力量,也未缩短非机械通气时间。

9 谵妄与镇静

一项国际多中心研究纳入42家ICU 703例患者,探讨机械通气前48 h镇静深度与180 d生存率等预后结局的关联,结果显示,镇静深度的增加会显著增加病死率和谵妄风险,减少早期撤机的可能性,因此建议患者的镇静水平应该以Richmond躁动-镇静评分(RASS)0分为目标^[44]。日本学者探讨了服用褪黑素受体类药物雷美替胺(ramelteon, 8 mg/d)对ICU重症患者的疗效,这项单中心随机对照研究显示,雷美替胺具有减少ICU住院时间的趋势(校正前后 P 值分别为0.082和0.028),且谵妄发生率与持续时间也显著减少^[45]。Skrobik等^[46]通过多中心双盲随机对照研究考察了每日夜间小剂量持续输注右美托咪定(Dex)对ICU患者谵妄的影响,结果显示,Dex能够显著增加ICU内非谵妄患者的比例,但Dex与安慰剂组患者的Leeds睡眠评估问卷评分(即患者报告的睡眠质量)差异无统计学意义。尽管研究者宣称这是首次Dex用于ICU谵妄干预的随机对照报道,但其作用机制以及Dex能否作为夜间治疗的推荐用药仍需进一步探讨和验证。在一项荷兰与英国的多中心研究中,研究者探讨了预防性氟哌啶醇对ICU住院2 d以上的谵妄高危人群生存率的影响,来自21家ICU的1 789例患者被分为每日3次氟哌啶醇1 mg组、2 mg组和安慰剂组,其中氟哌啶醇1 mg组因无效而提前终止,氟哌啶醇2 mg组与安慰剂组的28 d生存率、谵妄发生率、非谵妄与非昏迷天数、

机械通气时间、不良事件等次级终点事件差异均无统计学意义。因此研究者不支持为降低病死率而对重症患者预防性使用氟哌啶醇^[47]。美国一项多中心随机研究对比了呼吸衰竭或休克患者应用氟哌啶醇(最大剂量 20 mg/d)与齐拉西酮(最大剂量 40 mg/d)对高反应或低反应谵妄的疗效,研究的主要终点是 14 d 治疗期内无谵妄或昏迷天数。结果显示,与安慰剂组相比,氟哌啶醇或齐拉西酮不能改善主要终点,且两组 30 d 和 90 d 病死率、非机械通气时间以及锥体外系症状等次级指标差异也无统计学意义^[48]。

10 心肺复苏(CPR)

在英国开展的一项院外心搏骤停(OHCA)患者($n=8\ 014$)应用肾上腺素的随机对照研究中,30 d 生存率在肾上腺素治疗组和生理盐水安慰剂对照组分别为 3.2%、2.4%($P=0.02$),两组患者出院时神经功能良好的比例差异无统计学意义,但肾上腺素治疗组严重神经功能缺陷者比例明显高于对照组^[49]。

英格兰、美国与欧洲国家分别报道了 OHCA 时高级气道管理的探索性尝试。英国一项多中心研究纳入 9 296 例患者,考察声门上气道装置(SGA)与气管插管(ETI)作为非创伤性 OHCA 患者高级气道管理策略孰优孰劣,结果显示,两组 30 d 改良 Rankin 评分良好者的比例相近;尽管 SGA 组初始通气成功率高于 ETI 组,但 ETI 组患者更少接受高级气道管理;两组次要预后指标(反流和误吸)差异无统计学意义^[50]。提示对此类患者采用 SGA 进行高级气道管理并不比 ETI 能更好地改善 30 d 功能。美国一项多中心研究比较了对成年 OHCA 患者初始置入喉罩(LT)与 ETI 的有效性,最终约 3 000 例患者纳入分析,结果显示,LT 组与 ETI 组初始建立人工气道成功率分别为 90.3% 和 51.6%,72 h 生存率分别为 18.3% 和 15.4%($P=0.04$);次要预后指标方面,LT 组自主循环恢复(ROSC)、住院生存率、出院时神经系统功能良好率均显著优于 ETI 组;两组患者口咽部或下咽部损伤、气道水肿或肺炎/肺泡炎发生率差异无统计学意义^[51]。提示置入 LT 可作为 OHCA 患者初始气道管理的策略。而法国与比利时一项非劣性研究纳入 2 043 例患者,比较面罩通气(BMV)与 ETI 作为高级气道管理措施对 OHCA 患者神经功能良好生存的影响。结果显示,BMV 组与 ETI 组 28 d 神经功能良好的生存率分别为 4.3% 和 4.2%(非劣性 $P=0.11$),两组入院时生存率与 28 d 总体生存率差异无统计学意义;但 BMV 组困难气道、治疗失败及

胃反流等并发症发生率显著高于 ETI 组^[52]。

11 其他疗法

研究者在美国和加拿大 15 家创伤中心对创伤性颅脑外伤(TBI)患者应用 β -受体阻滞剂,结果显示, β -受体阻滞剂可降低病死率(13.8% 比 17.7%, $P=0.013$),多元变量回归分析也提示 β -受体阻滞剂可降低病死率;心得安优于其他 β -受体阻滞剂,Cox 回归分析亦得到同样结论^[53]。

Sperry 等^[54]研究显示,与标准复苏治疗相比,创伤患者飞行转运时实施院前输注冻融血浆可显著降低 30 d 病死率,该效应在预设的 9 个亚组中结果相近;但两组多器官功能衰竭、院内感染、急性肺损伤及输血相关过敏与不良反应发生率等无明显差异。

McIntyre 等^[55]在感染性休克患者中开展了细胞免疫治疗的 I 期临床研究,9 例患者按 3 例一组分别输注 $0.3 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $3.0 \times 10^6/\text{kg}$ 3 种剂量新鲜异体骨髓间充质干细胞(MSCs),结果显示,即使最高剂量下亦未见既定的 MSCs 输注相关的严重不良反应发生,也无任何安全性与疗效事件,细胞因子的差异也无统计学意义。

对无行为能力的危重症患者而言,其代理决策人常忙于做出与治疗目标有关的抉择,为此,White 等^[56]比较了由专业 ICU 团队提供多层次家庭决策支持与常规治疗的效果,结果显示,对危重症患者及其决策代理人而言,两组首要终点指标 6 个月时代理人医院焦虑和抑郁量表(HADS)评分或事件影响评分(IES)差异无统计学意义,这意味着,尽管代理人对交流质量及看护理念的评价更好,且干预组 ICU 住院时间更短,专业 ICU 团队提供的家庭决策支持也并没有显著影响代理人的心理负担。

法国一项多中心研究显示,给予 ICU 内严重代谢性酸中毒患者输注碳酸氢钠维持动脉 pH 值 7.30 较未输注者并未显著降低 28 d 总体病死率(46% 比 55%, $P=0.09$),但在研究预设的急性肾损伤网络(AKIN)标准 2 级或 3 级亚组中,输注组 28 d 病死率较未输注组显著降低(46% 比 63%, $P=0.028\ 3$);治疗组代谢性碱中毒、高钠血症、低钙血症的发生率较高,但无致死性并发症报道^[57]。

加拿大 Muscedere 等^[58]在内科及外科 ICU 中进行了应用乳铁蛋白预防院内感染的多中心 II 期研究,结果显示,预防组与安慰剂组非抗菌用药天数、院内感染发生率、ICU 住院时间、总住院时间、院内病死率、90 d 病死率和生物标志物水平等差异均无

统计学意义,不支持开展更大规模的Ⅲ期研究。

Stelfox 等^[59]的回顾性分析评价了由 ICU 直接出院的重症患者的安全性,研究纳入 6 732 例患者,结果显示,与经普通病房出院患者相比,自 ICU 直接出院患者的年龄更小,因药物过量、戒断、癫痫或代谢性昏迷入院的比例更高,ICU 病情更轻,有创机械通气时间 ≤ 48 h 的比例更高。经倾向性匹配分析($n=1 632$),经 ICU 直接出院的患者 ICU 住院时间与对照组相比差异无统计学意义,但总住院时间较短;30 d 再入院率、急诊就诊率以及 1 h 病死率差异无统计学意义。该研究提示,成年 ICU 患者直接出院比较普遍,且不会增加医疗资源的使用及病死率。

欧洲一项大型多中心平行对照双盲研究显示,给予 ICU 高危消化道出血患者使用每日 1 次静脉推注泮托拉唑 40 mg 的预防治疗,较之安慰剂组,其 90 d 病死率及消化道出血、肺炎、难辨梭菌感染、心肌梗死的发生率差异均无统计学意义,提示对此类患者的预防措施还需探讨^[60]。

12 结 语

2018 年国际重症医学界的临床研究进展有喜有忧,国际脓毒症与感染性休克治疗指南再次更新了 1 h 集束化策略,并在 ARDS 患者的 Pes 监测、平衡盐液体复苏、OHCA 患者的高级气道管理、感染性休克的细胞生物治疗等方面出现了积极的结果,但也在 ARDS 的 ECMO 治疗、有创-无创序贯撤机、感染性休克的特利加压素治疗、有创通气患者的吸入治疗以及专业团队对重症患者治疗决策影响等方面未取得进展。更为重要的是,通过连续多年的观察^[61-63],我们发现反对者在国际指南制定、强制推行集束化策略的卫生政策、HES 的市场地位和激素疗效等重要问题上的声音与证据不断增强,已呈现出更为分化的局面,以上情况表明试图采用规程化措施治疗以异质性为代表的重症患者,无论是理论层面还是实践层面都面临越来越大的争议和挑战。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, et al. Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low- and middle-income countries [J]. *JAMA*, 2018, 319 (21): 2202-2211. DOI: 10.1001/jama.2018.6229.

[2] Serafim R, Gomes JA, Salluh J, et al. A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Chest*, 2018, 153 (3): 646-655. DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.015.

[3] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (9):

829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.

[4] Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (24): 2263-2274. DOI: 10.1056/NEJMoa1801601.

[5] Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (11): 1816-1825. DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9.

[6] Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, et al. Delay within the 3-hour Surviving Sepsis Campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (4): 500-505. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002949.

[7] Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, et al. Mortality changes associated with mandated public reporting for sepsis. The results of the New York state initiative [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (11): 1406-1412. DOI: 10.1164/rccm.201712-2545OC.

[8] Rhee C, Filbin MR, Massaro AF, et al. Evidence underpinning the national SEP-1 quality measure and association with sepsis outcomes: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (10): 1585-1591. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003261.

[9] Pepper DJ, Jaswal D, Sun J, et al. Evidence underpinning the centers for medicare & medicaid services' severe sepsis and septic shock management Bundle (SEP-1): a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168 (8): 558-568. DOI: 10.7326/M17-2947.

[10] Wiedermann CJ, Joannidis M. The Boldt scandal still in need of action: the example of colloids 10 years after initial suspicion of fraud [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (10): 1735-1737. DOI: 10.1007/s00134-018-5289-3.

[11] Zwissler B. Open letter to the European Commission [EB/OL]. [2018-12-01].

[12] Laake JH, Tonnessen TI, Chew MS, et al. The SSAI fully supports the suspension of hydroxyethyl-starch solutions commissioned by the European Medicines Agency [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 62 (6): 874-875. DOI: 10.1111/aas.13120.

[13] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 997-1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003119.

[14] Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, et al. Surviving Sepsis Campaign: research priorities for sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (9): 1400-1426. DOI: 10.1007/s00134-018-5175-z.

[15] Spiegel R, Farkas JD, Rola P, et al. The 2018 Surviving Sepsis Campaign's treatment bundle: when guidelines outpace the evidence supporting their use [J]. *Ann Emerg Med*, 2018, pii: S0196-0644(18)30607-3. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.06.046.

[16] Farkas J. Petition to retire the Surviving Sepsis Campaign guidelines [EB/OL]. [2018-12-01].

[17] Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, et al. Esophageal manometry and regional transpulmonary pressure in lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (8): 1018-1026. DOI: 10.1164/rccm.201709-1806OC.

[18] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (21): 1965-1975. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385.

[19] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post Hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (21): 2251-2259. DOI: 10.1001/jama.2018.14276.

[20] Li X, Scales DC, Kavanagh BP. Unproven and expensive before proven and cheap: extracorporeal membrane oxygenation versus prone position in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (8): 991-993. DOI: 10.1164/rccm.201711-2216CP.

[21] Simonis FD, Serpa NA, Binnekade JM, et al. Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (18): 1872-1880. DOI: 10.1001/jama.2018.14280.

[22] van Meenen DMP, van der Hoeven SM, Binnekade JM, et al. Effect of on-demand vs routine nebulization of acetylcysteine with salbutamol on ventilator-free days in intensive care unit patients receiving invasive ventilation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319 (10): 993-1001. DOI: 10.1001/jama.2018.0949.

[23] Perkins GD, Mistry D, Gates S, et al. Effect of protocolized weaning with early extubation to noninvasive ventilation vs invasive weaning on time to liberation from mechanical ventilation among patients with respiratory failure: the breathe randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (18): 1881-1888. DOI: 10.1001/jama.2018.13763.

[24] Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1):

141. DOI: 10.1186/s13054-018-2057-2.
- [25] Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (extend): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (3): 296-307. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30751-X.
- [26] Torres A, Zhong N, Pachel J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (reprove): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (3): 285-295. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8.
- [27] Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (3): 236-249. DOI: 10.1056/NEJMoa1802670.
- [28] Daubin C, Valette X, Thiollière F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (4): 428-437. DOI: 10.1007/s00134-018-5141-9.
- [29] Peters E, Antonelli M, Wittebole X, et al. A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from the Intensive Care Over Nations audit [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 188. DOI: 10.1186/s13054-018-2112-z.
- [30] Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 949-957. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003092.
- [31] Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial) [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 101. DOI: 10.1186/s13054-018-2021-1.
- [32] Atan R, Peck L, Prowle J, et al. A double-blind randomized controlled trial of high cutoff versus standard hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (10): e988-994. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003350.
- [33] Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the euphrates randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (14): 1455-1463. DOI: 10.1001/jama.2018.14618.
- [34] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (15): 1431-1442. DOI: 10.1056/NEJMoa1803213.
- [35] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (9): 797-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- [36] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716.
- [37] Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS [J]. *J Intensive Care*, 2018, 6: 53. DOI: 10.1186/s40560-018-0321-9.
- [38] Meduri GU, Bridges L, Siemieniuk RAC, et al. An exploratory reanalysis of the randomized trial on efficacy of corticosteroids as rescue therapy for the late phase of acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 884-891. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003021.
- [39] Xing J, Zhang Z, Ke L, et al. Enteral nutrition feeding in Chinese intensive care units: a cross-sectional study involving 116 hospitals [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 229. DOI: 10.1186/s13054-018-2159-x.
- [40] Chapman M, Peake SL, Bellomo R, et al. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (19): 1823-1834. DOI: 10.1056/NEJMoa1811687.
- [41] Zhu Y, Yin H, Zhang R, et al. Gastric versus postpyloric enteral nutrition in elderly patients (age \geq 75 years) on mechanical ventilation: a single-center randomized trial [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 170. DOI: 10.1186/s13054-018-2092-z.
- [42] Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, et al. Impact of very early physical therapy during septic shock on skeletal muscle: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): 1436-1443. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003263.
- [43] Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al. Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (4): 368-378. DOI: 10.1001/jama.2018.9592.
- [44] Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 850-859. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003071.
- [45] Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, et al. Effect of administration of ramelteon, a melatonin receptor agonist, on the duration of stay in the ICU: a single-center randomized placebo-controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (7): 1099-1105. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003132.
- [46] Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (9): 1147-1156. DOI: 10.1164/rccm.201710-1995OC.
- [47] van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319 (7): 680-690. DOI: 10.1001/jama.2018.0160.
- [48] Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (26): 2506-2516. DOI: 10.1056/NEJMoa1808217.
- [49] Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (8): 711-721. DOI: 10.1056/NEJMoa1806842.
- [50] Bengier JR, Kirby K, Black S, et al. Effect of a strategy of a supraglottic airway device vs tracheal intubation during out-of-hospital cardiac arrest on functional outcome: the AIRWAYS-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (8): 779-791. DOI: 10.1001/jama.2018.11597.
- [51] Wang HE, Schmicker RH, Daya MR, et al. Effect of a strategy of initial laryngeal tube insertion vs endotracheal intubation on 72-hour survival in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (8): 769-778. DOI: 10.1001/jama.2018.7044.
- [52] Jabre P, Penaloza A, Pinero D, et al. Effect of bag-mask ventilation vs endotracheal intubation during cardiopulmonary resuscitation on neurological outcome after out-of-hospital cardiorespiratory arrest: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319 (8): 779-787. DOI: 10.1001/jama.2018.0156.
- [53] Ley EJ, Leonard SD, Barmparas G, et al. Beta blockers in critically ill patients with traumatic brain injury: results from a multicenter, prospective, observational American Association for the Surgery of Trauma study [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84 (2): 234-244. DOI: 10.1097/TA.0000000000001747.
- [54] Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (4): 315-326. DOI: 10.1056/NEJMoa1802345.
- [55] McIntyre LA, Stewart DJ, Mei SHJ, et al. Cellular immunotherapy for septic shock. A phase I clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (3): 337-347. DOI: 10.1164/rccm.201705-1006OC.
- [56] White DB, Angus DC, Shields AM, et al. A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (25): 2365-2375. DOI: 10.1056/NEJMoa1802637.
- [57] Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicenter, open-label, randomized controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 31-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8.
- [58] Muscedere J, Maslove DM, Boyd JG, et al. Prevention of nosocomial infections in critically ill patients with lactoferrin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): 1450-1456. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003294.
- [59] Stelfox HT, Soo A, Niven DJ, et al. Assessment of the safety of discharging select patients directly home from the intensive care unit: a multicenter population-based cohort study [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178 (10): 1390-1399. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3675.
- [60] Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (23): 2199-2208. DOI: 10.1056/NEJMoa1714919.
- [61] 黄伟, 孟玉兰. 2015重症医学回顾与展望 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.002.
- [62] 代晓明, 黄伟. 2016重症医学回顾与展望 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.001.
- [63] 黄伟. 2017重症医学临床研究回顾与展望 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.001.
- Huang W. 2017 clinical breakthroughs in critical care medicine [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.001.