

保守氧疗和常规氧疗对重症患者预后影响的 Meta 分析

刘颖¹ 刘旭¹ 徐欢² 何启龙³ 王迪芬¹

¹贵州医科大学附属医院重症医学科, 贵州贵阳 550004; ²重庆市璧山区人民医院重症医学科, 重庆 402760; ³绥阳县人民医院重症医学科, 贵州绥阳 563300

通信作者: 王迪芬, Email: 1078666485@qq.com

【摘要】 目的 比较保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后的影响。**方法** 以中文关键词重症患者、氧疗、病死率搜索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库、中国临床试验注册中心,以英文关键词 critically ill patients、conservative oxygen therapy、liberal oxygen therapy、conventional oxygen therapy、mortality 搜索美国国立医学图书馆 PubMed、荷兰医学文摘(Embase)、Cochrane 图书馆和 ClinicalTrials.gov 关于保守氧疗与常规氧疗对重症加强治疗病房(ICU)重症成人患者预后影响的随机对照试验(RCT),检索时间由建库至2018年10月30日。主要结局指标为短期病死率(28 d病死率或ICU病死率);次要指标为90 d病死率、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、ICU新发感染率、ICU新发器官功能障碍发生率。保守氧疗组脉搏血氧饱和度(SpO₂)在0.90~0.92或维持动脉血氧分压(PaO₂)在70~100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);常规氧疗组 SpO₂>0.96或 PaO₂>150 mmHg。文献筛选、质量评价和数据提取由2名评价员独立进行,采用 Cochrane 风险偏差评估工具进行文献质量评估,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入4篇文献,均为英文文献且研究质量较高;共纳入1076例患者,其中保守氧疗组539例,常规氧疗组537例。与常规氧疗组相比,保守氧疗组可以降低重症患者短期病死率[优势比(OR)=0.66, 95%可信区间(95%CI)=0.50~0.87, P=0.003]及ICU新发器官功能障碍发生率(OR=0.64, 95%CI=0.41~0.99, P=0.04),延长机械通气时间[标准均数差(SMD)=17.17, 95%CI=7.14~27.21, P=0.0008],但两组患者90 d病死率(OR=0.83, 95%CI=0.59~1.17, P=0.28)、ICU新发感染率(OR=0.90, 95%CI=0.66~1.21, P=0.47)、ICU住院时间(SMD=-0.22, 95%CI=-1.02~0.59, P=0.60)及总住院时间(SMD=1.44, 95%CI=-1.43~4.31, P=0.32)差异均无统计学意义。**结论** 保守氧疗较常规氧疗可以降低重症患者短期病死率和器官功能障碍发生率,但不能缩短ICU住院时间及总住院时间。

【关键词】 保守氧疗; 常规氧疗; 重症患者; 病死率; 荟萃分析

基金项目: 国家自然科学基金(81701958); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.18001); 贵州省临床重点学科建设项目(2011-52)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.016

Effect of conservative and conventional oxygen therapy on the prognosis of critically ill patients: a Meta-analysis

Liu Ying¹, Liu Xu¹, Xu Huan², He Qilong³, Wang Difen¹

¹Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; ²Department of Critical Care Medicine, Bishan Hospital, Chongqing 402760, China; ³Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Suiyang County, Suiyang 563300, Guizhou, China

Corresponding author: Wang Difen, Email: 1078666485@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of conservative and conventional oxygen therapy in critically ill patients. **Methods** Relevant literature and randomized controlled trials (RCTs) about the effect of conservative oxygen therapy and conventional oxygen therapy on the prognosis of intensive care unit (ICU) critically ill patients was searched from CNKI, VIP, Wanfang Data, Chinese Clinical Trial Registry, PubMed, Embase, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov by using the keywords "critically ill patients, conservative oxygen therapy, liberal oxygen therapy, conventional oxygen therapy, mortality" until October 30th in 2018. The main outcome indicators were short-term mortality (28-day mortality or ICU mortality); secondary indicators were 90-day mortality, duration of mechanical ventilation, the length of ICU stay, total hospitalization time, new infection rate in ICU and incidence of new organ dysfunction in ICU. In the conservative oxygen therapy group, the aim of pulse oxygen saturation (SpO₂) was 0.90-0.92 or the arterial partial oxygen pressure (PaO₂) was 70-100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), while in conventional oxygen therapy group SpO₂ > 0.96 or PaO₂ > 150 mmHg. Literature search, quality evaluation and data extraction was conducted independently by the two authors. The quality of these study was evaluated using Cochrane risk deviation assessment tool, and the relevant data were analyzed using RevMan 5.3 software. **Results** Four studies were included in the analysis, these studies were assessed as moderate to high quality studies. A total of 1076 patients were enrolled, with 539 in the conservative oxygen therapy group and 537 in the conventional oxygen therapy group. Compared with conventional

oxygen therapy group, short-term mortality [odds ratio (OR) = 0.66, 95% confidence interval (95%CI) = 0.50–0.87, P = 0.003] and the incidence of new organ dysfunction in ICU (OR = 0.64, 95%CI = 0.41–0.99, P = 0.04) were significantly decreased in conservative oxygen therapy group, duration of mechanical ventilation was significantly prolonged [standardized mean difference (SMD) = 17.17, 95%CI = 7.14–27.21, P = 0.0008]. But there was no significantly difference in 90-day mortality (OR = 0.83, 95%CI = 0.59–1.17, P = 0.28), new infection rate in ICU (OR = 0.90, 95%CI = 0.66–1.21, P = 0.47), the length of ICU stay (SMD = -0.22, 95%CI = -1.02–0.59, P = 0.60) and total hospitalization time (SMD = 1.44, 95%CI = -1.43–4.31, P = 0.32) between the two groups. **Conclusion** Compared with conventional oxygen therapy, conservative oxygen therapy can reduce short-term mortality and the incidence of organ dysfunction in critically ill patients, but cannot decrease the length of ICU stay and total hospitalization time.

【Key words】 Conservative oxygen therapy; Conventional oxygen therapy; Critically ill patient; Mortality; Meta-analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701958); the Special Fund of Wu Jieping Medical Foundation for Clinical Scientific Research (320.6750.18001); the Key Clinical Discipline Construction Project of Guizhou Province (2011–52)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.02.016

氧疗作为一项重要的临床治疗手段,被广泛用于纠正或预防低氧血症^[1-2]。在重症加强治疗病房(ICU),患者几乎会被给予氧疗,以保证机体的氧供和氧输送^[3]。有研究表明,在常规氧疗过程中会有15%~50%的重症患者处于高氧血症状态^[4],而高氧血症可引起诸多危害,如急性肺损伤(ALI)、肺间质纤维化、肺不张、支气管炎^[5]以及心脏、脑血管及全身外周血管收缩,使心排量减少,导致各器官缺血缺氧^[6-7]。高氧血症同时会影响巨噬细胞等吞噬细胞吞噬和清除微生物的功能,破坏呼吸道微生态环境平衡,容易引起下呼吸道感染^[4,8]。鉴于此,有学者提出保守氧疗策略^[9]。但目前临床相关指南对氧疗标准及氧疗目标意见仍不统一^[10-12],随机对照试验(RCT)和回顾性研究比较保守氧疗与常规氧疗(或自由氧疗)对患者预后影响的结果存在矛盾及争议^[13-15]。本研究通过对所有RCT研究进行荟萃分析,旨在比较保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准:①研究设计:国内外发表的关于保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后影响的RCT研究;②研究对象:入住ICU的重症患者,年龄≥18岁;③有预后相关指标。

1.2 文献排除标准:①无有效数据;②重复报告,或仅有摘要、综述。

1.3 结局指标:主要结局指标为短期病死率(28 d病死率或ICU病死率);次要指标为90 d病死率、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、ICU新发感染率、ICU新发器官功能障碍发生率。

1.4 文献检索:以中文关键词重症患者、氧疗、病死率搜索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万

方数据库、中国临床试验注册中心,以英文关键词 critically ill patients、conservative oxygen therapy、liberal oxygen therapy、conventional oxygen therapy、mortality 搜索美国国立医学图书馆PubMed、荷兰医学文摘(Embase)、Cochrane 图书馆和ClinicalTrials.gov,关于保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后影响的RCT研究,检索时间由建库至2018年10月30日。

1.5 文献筛选及质量评估:本研究经贵州医科大学附属医院药物临床试验伦理委员会批准(审批号:2017-58)。由2名评价员立进行文献筛选、质量评价和资料提取,交叉核对,如有争议则通过讨论或由第3名研究者协助解决。提取文献第一作者、发表年份、试验所在国家、病例数、保守氧疗和常规氧疗的脉搏血氧饱和度(SpO₂)或动脉血氧饱和度(SaO₂)及动脉血氧分压(PaO₂)的目标水平等相关信息。采用Cochrane 风险偏差评估工具评估文献研究质量。

1.6 统计学分析:应用Cochrane 协作网RevMan 5.3软件进行分析。计量资料以标准均数差(SMD)及其95%可信区间(95%CI)表示,计数资料以优势比(OR)及其95%CI表示。当P<0.1、I²>50%时认为各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析;当P≥0.1、I²≤50%时认为各研究间不存在异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果:通过数据库共检索到1155篇相关文献,根据纳入和排除标准,最终纳入4项RCT研究^[5,9,13,15],检索流程见图1。4篇文献发表时间为2014至2017年,均为英文文献;共纳入1076例患者,其中保守氧疗组539例,常规氧疗组537例。纳入研究基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价(表2): 纳入的4项RCT研究均为高质量文献。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 短期病死率(图2): 有3项研究^[5, 9, 15]提供了28 d病死率, 1项研究^[13]提供了ICU病死率, 各研究间不存在异质性($P=0.39, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析, 结果显示, 保守氧疗组短期病死率较常规氧疗组明显降低($OR=0.66, 95\%CI=0.50 \sim 0.87, P=0.003$)。

2.3.2 90 d病死率(图3): 有2项研究^[5, 13]提供了90 d病死率, 各研究间不存在异质性($P=0.38, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析, 结果显示, 保守氧疗组与常规氧疗组90 d病死率比较差异无统计学意义($OR=0.83, 95\%CI=0.59 \sim 1.17, P=0.28$)。

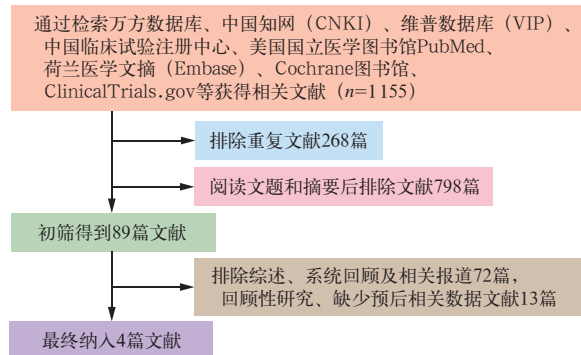


图1 保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后影响 Meta 分析文献筛选流程

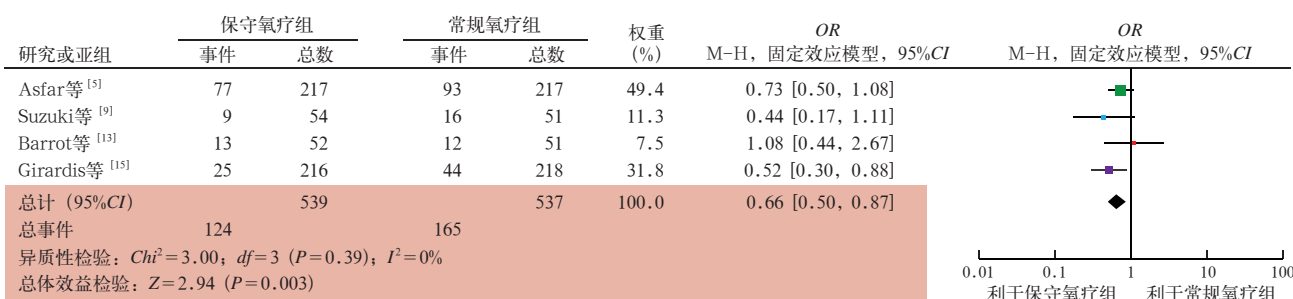
表2 保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后影响 Meta 分析纳入文献质量评价

纳入研究 文献作者	随机序 列生成	分配 隐藏	受试者和研究 人员盲法	结局评估 盲法	不完整的 预后数据	选择性 报道	其他来 源偏倚
Asfar 等 ^[5]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Suzuki 等 ^[9]	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Barrot 等 ^[13]	低风险	低风险	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险
Girardis 等 ^[15]	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险

表1 保守氧疗与常规氧疗对重症患者预后影响 Meta 分析纳入文献基本特征

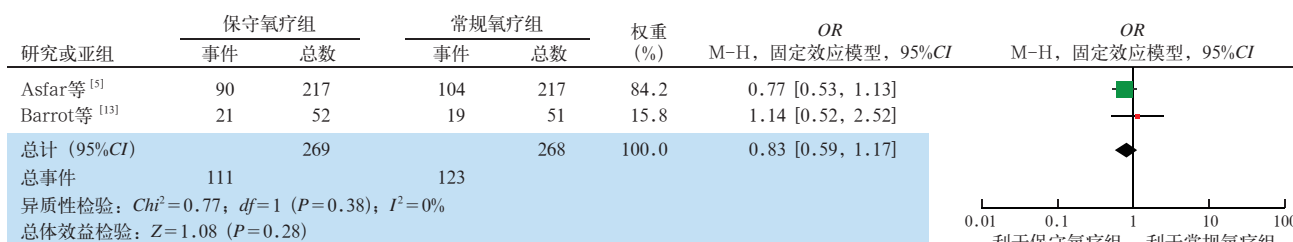
纳入研究 文献作者	年份 (年)	国家	患者种类	例数(例)		SpO ₂ 或 SaO ₂ 目标		PaO ₂ 目标(mmHg)	
				保守氧疗组	常规氧疗组	保守氧疗组	常规氧疗组	保守氧疗组	常规氧疗组
Asfar 等 ^[5]	2017	法国	机械通气脓毒性 休克患者	217	217	0.88 ~ 0.95	吸入 100% 氧气 24 h 后, 目标 SpO ₂ 与保守氧疗一样		
Suzuki 等 ^[9]	2014	澳大利亚	机械通气重症患者	54	51	0.90 ~ 0.92	由临床医生决策		
Barrot 等 ^[13]	2015	法国、 新西兰、 澳大利亚	机械通气重症患者	52	51	0.88 ~ 0.92	≥0.96		
Girardis 等 ^[15]	2016	意大利	ICU 重症患者	216	218	0.94 ~ 0.98	0.97 ~ 1.00	70 ~ 100	> 150

注: ICU 为重症加强治疗病房, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, SaO₂ 为动脉血氧饱和度, PaO₂ 为动脉血氧分压; 1 mmHg=0.133 kPa; 空白代表无此项



注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图2 保守氧疗与常规氧疗对重症患者短期病死率影响的 Meta 分析



注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图3 保守氧疗与常规氧疗对重症患者 90 d 病死率影响的 Meta 分析

2.3.3 ICU 新发感染率(图 4): 有 3 项研究^[5, 9, 15] 提供了 ICU 新发感染资料,包括血流感染、尿路感染、肺部感染、外科手术部位感染等,各研究间不存在异质性($P=0.57, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析,结果显示,保守氧疗组与常规氧疗组 ICU 新发感染率比较差异无统计学意义($OR=0.90, 95\%CI=0.66 \sim 1.21, P=0.47$)。

2.3.4 ICU 新发器官功能障碍发生率(图 5): 4 项研究^[5, 9, 13, 15] 均提供了 ICU 新发器官功能障碍资料,包括肝肾功能不全、血流动力学不稳定、获得性神经肌肉障碍等,各研究间不存在异质性($P=0.46, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析,结果显示,保守氧疗组 ICU 新发器官功能障碍发生率较常规氧疗组明显降低($OR=0.64, 95\%CI=0.41 \sim 0.99, P=0.04$)。

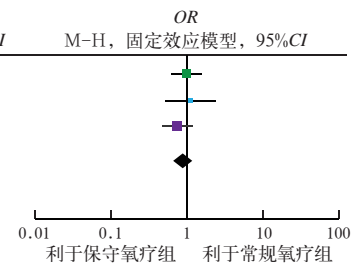
2.3.5 机械通气时间(图 6): 有 3 项研究^[5, 13, 15] 提

供了 ICU 机械通气时间,各研究间不存在异质性($P=0.23, I^2=32\%$),故采用固定效应模型分析,结果显示,保守氧疗组 ICU 机械通气时间较常规氧疗组明显延长($SMD=17.17, 95\%CI=7.14 \sim 27.21, P=0.0008$)。

2.3.6 ICU 住院时间(图 7): 有 3 项研究^[5, 13, 15] 提供了 ICU 住院时间,各研究间不存在异质性($P=0.34, I^2=7\%$),故采用固定效应模型分析,结果显示,保守氧疗组与常规氧疗组 ICU 住院时间比较差异无统计学意义($SMD=-0.22, 95\%CI=-1.02 \sim 0.59, P=0.60$)。

2.3.7 总住院时间(图 8): 有 2 项研究^[13, 15] 提供了总住院时间,各研究间不存在异质性($P=0.76, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析,结果显示,保守氧疗组与常规氧疗组总住院时间比较差异无统计学意义($SMD=1.44, 95\%CI=-1.43 \sim 4.31, P=0.32$)。

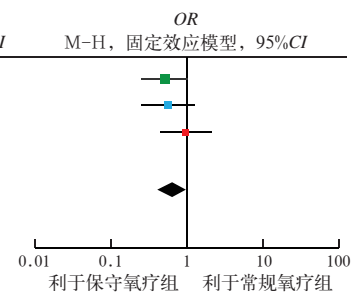
研究或亚组	保守氧疗组		常规氧疗组		权重 (%)	OR	
	事件	总数	事件	总数		M-H, 固定效应模型, 95%CI	M-H, 固定效应模型, 95%CI
Asfar等 ^[5]	45	217	45	217	40.2	1.00 [0.63, 1.59]	
Suzuki等 ^[9]	31	54	28	51	13.8	1.11 [0.51, 2.39]	
Girardis等 ^[15]	39	216	50	218	46.0	0.74 [0.46, 1.18]	
总计 (95%CI)		487		486	100.0	0.90 [0.66, 1.21]	
总事件	115		123				
异质性检验: $Chi^2=1.14, df=2 (P=0.57); I^2=0\%$							
总体效益检验: $Z=0.72 (P=0.47)$							



注: ICU 为重症加强治疗病房, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 保守氧疗与常规氧疗对重症患者 ICU 新发感染率影响的 Meta 分析

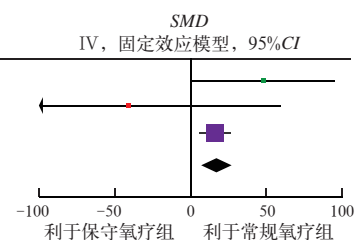
研究或亚组	保守氧疗组		常规氧疗组		权重 (%)	OR	
	事件	总数	事件	总数		M-H, 固定效应模型, 95%CI	M-H, 固定效应模型, 95%CI
Asfar等 ^[5]	13	217	24	217	43.8	0.51 [0.25, 1.04]	
Suzuki等 ^[9]	16	54	22	51	30.9	0.56 [0.25, 1.24]	
Barrot等 ^[13]	28	52	28	51	25.3	0.96 [0.44, 2.08]	
Girardis等 ^[15]	41	216	56	218	不适用		
总计 (95%CI)		539		537	100.0	0.64 [0.41, 0.99]	
总事件	98		130				
异质性检验: $Chi^2=1.55, df=2 (P=0.46); I^2=0\%$							
总体效益检验: $Z=2.02 (P=0.04)$							



注: ICU 为重症加强治疗病房, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

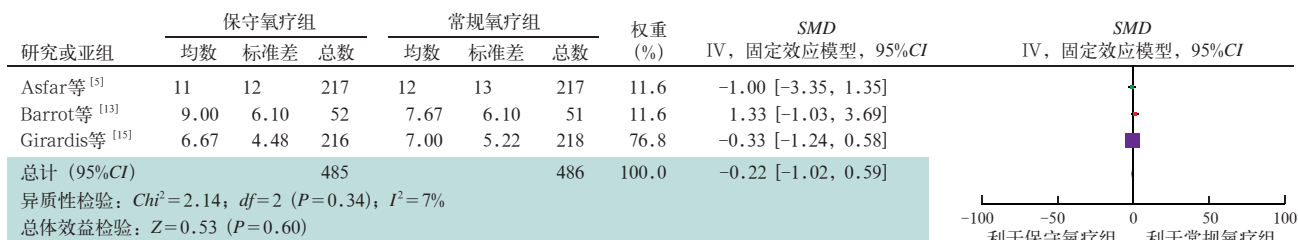
图 5 保守氧疗与常规氧疗对重症患者 ICU 新发器官功能障碍发生率影响的 Meta 分析

研究或亚组	保守氧疗组			常规氧疗组			权重 (%)	SMD	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		IV, 固定效应模型, 95%CI	IV, 固定效应模型, 95%CI
Asfar等 ^[5]	312	264	217	264	240	217	4.5	48.00 [0.53, 95.47]	
Barrot等 ^[13]	352.8	247.2	52	393.6	271.2	51	1.0	-40.80 [-141.07, 59.47]	
Girardis等 ^[15]	72.33	55.98	216	56.00	53.73	218	94.5	16.33 [6.01, 26.65]	
总计 (95%CI)			485			486	100.0	17.17 [7.14, 27.21]	
异质性检验: $Chi^2=2.93, df=2 (P=0.23); I^2=32\%$									
总体效益检验: $Z=3.35 (P=0.0008)$									



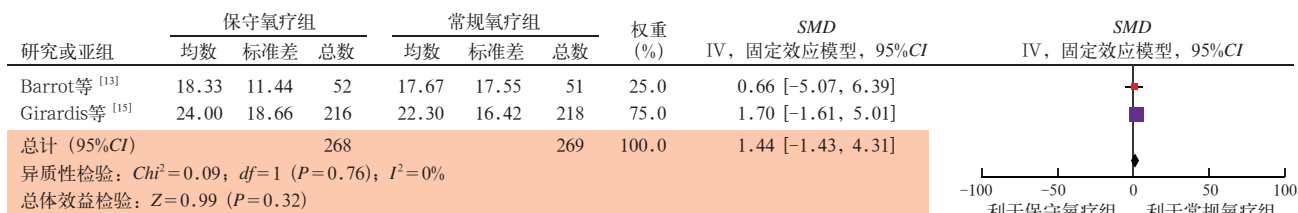
注: SMD 为标准均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 6 保守氧疗与常规氧疗对重症患者机械通气时间影响的 Meta 分析



注: ICU 为重症加强治疗病房, SMD 为标准均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 7 保守氧疗与常规氧疗对重症患者 ICU 住院时间影响的 Meta 分析



注: SMD 为标准均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 8 保守氧疗与常规氧疗对重症患者总住院时间影响的 Meta 分析

3 讨论

本次 Meta 分析显示,与常规氧疗相比,保守氧疗可以降低 ICU 重症患者短期病死率及 ICU 新发器官功能障碍发生率,延长机械通气时间,但两组患者 90 d 病死率、ICU 新发感染率、ICU 住院时间及总住院时间差异均无统计学意义。表明常规氧疗可增加 ICU 患者短期病死率及器官功能障碍发生率,其原因可能是常规氧疗策略下,患者因吸入高浓度氧气容易导致高氧血症的发生。实验研究表明,吸入高浓度氧会增加肺的通透性,导致炎性细胞渗漏、内皮细胞损伤,引起肺损伤^[16]。高氧血症可以损害先天性免疫功能^[17],诱导肺泡巨噬细胞结构发生改变,炎性细胞因子产生明显减少,抗菌活性降低^[18-19]。机体处于高氧状态下,导致活性氧和氧自由基(ROS)产生增多,特别是在各种器官缺氧/再氧化过程中,引起局部器官缺血/再灌注损伤^[20]。一项纳入 434 例重症患者的单中心 RCT 研究显示,保守氧疗较常规氧疗可明显降低患者 ICU 病死率,降低菌血症、休克及肝功能障碍的发生率^[15]。对法国一家大学附属医院综合 ICU 调查显示,高氧血症是呼吸机相关性肺炎(VAP)的独立危险因素,且随着患者暴露于高氧时间的延长, VAP 发生率逐渐升高^[4]。AVOID 研究[心肌梗死(心梗)患者吸入空气与氧气对比试验]表明,对于 ST 段抬高型但无缺氧的心梗患者,常规补充氧气治疗可能会增加早期心肌损伤以及 6 个月内再发心梗和心律失常的发生率^[21]。Damiani 等^[22]和 Chu 等^[3]的系统回顾及荟萃分析显示,患者处于高氧血症状态下或者 SpO₂

在 0.94 ~ 0.96 再给氧治疗可增加患者院内病死率,其中入选的研究对象包括脓毒症、重症、脑卒中、外伤、心梗或心搏骤停复苏后及急诊手术患者,与本次 Meta 分析结果一致。

相关研究表明,重症患者在常规氧疗下,高氧血症的发生率为 16% ~ 50%^[4],保守氧疗可减少 ICU 患者器官功能障碍发生,可能是通过减少患者暴露于高氧状态下实现的。然而,在本次 Meta 分析中,保守氧疗并未降低 ICU 新发感染率、缩短 ICU 住院时间及总住院时间,考虑 ICU 患者病情危重,并发症较多,合并多器官功能障碍,患者预后及转归受病情程度及多方面治疗手段甚至多学科联合治疗的影响,单一保守氧疗策略对患者预后影响有限。另外,保守氧疗组患者机械通气时间明显延长,可能由于保守氧疗可以降低患者病死率,这部分存活患者接受了机械通气,从而造成结果的偏倚,该结果有待进一步研究去论证。

本研究存在以下不足:① 纳入文献较少,存在偏倚,且部分研究中疾病种类单一、病情程度不一,因此代表性有较大局限;② 各研究中保守氧疗目标 SpO₂ 值不统一,目前保守氧疗策略目标值缺乏很多高质量证据来定义,需要进一步研究来明确一个范围来规范临床氧疗策略。

综上,本次 Meta 分析显示,与常规氧疗比较,保守氧疗可降低 ICU 重症患者短期病死率及 ICU 新发器官功能障碍发生率,其可能是通过减少高氧血症的危害来实现的,加强对重症患者氧合的监测,及时纠正和避免高氧血症的发生,对改善患者预后可

能有益。但本次研究纳入的文献较少,尚需要多中心大样本的前瞻性研究来证实,并进一步论证保守氧疗的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heffner JE. The story of oxygen [J]. *Respir Care*, 2013, 58 (1): 18–31. DOI: 10.4187/respcare.01831.
- [2] Martin DS, Grocott MP. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 423–432. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826a44f6.
- [3] Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1693–1705. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
- [4] Six S, Jaffal K, Ledoux G, et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 195. DOI: 10.1186/s13054-016-1368-4.
- [5] Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSES2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (3): 180–190. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30046-2.
- [6] Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJ, et al. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (2): 313. DOI: 10.1186/cc12554.
- [7] Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow [J]. *Am Heart J*, 2009, 158 (3): 371–377. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.037.
- [8] Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, et al. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 284. DOI: 10.1186/s13054-015-0996-4.
- [9] Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (6): 1414–1422. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000219.
- [10] Hale KE, Gavin C, O'Driscoll BR. Audit of oxygen use in emergency ambulances and in a hospital emergency department [J]. *Emerg Med J*, 2008, 25 (11): 773–776. DOI: 10.1136/emj.2008.059287.
- [11] O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al. British Thoracic Society guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2017, 4 (1): e000170. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000170.
- [12] Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (12): e288–303. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9.
- [13] Barrot L, Panwar R, Hardie M, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients: pilot multicentre randomised trial [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, 3 (Suppl 1): A423. DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A423.
- [14] Eastwood GM, Tanaka A, Espinoza ED, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients following cardiac arrest: a retrospective nested cohort study [J]. *Resuscitation*, 2016, 101: 108–114. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.11.026.
- [15] Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316 (15): 1583–1589. DOI: 10.1001/jama.2016.11993.
- [16] Itagaki T, Nakano Y, Okuda N, et al. Hyperoxemia in mechanically ventilated, critically ill subjects: incidence and related factors [J]. *Respir Care*, 2015, 60 (3): 335–340. DOI: 10.4187/respcare.03451.
- [17] Baleeiro CE, Wilcoxon SE, Morris SB, et al. Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (2): 955–963. DOI: 10.4049/jimmunol.171.2.955.
- [18] Morrow DM, Entezari-Zaher T, Romashko J 3rd, et al. Antioxidants preserve macrophage phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* during hyperoxia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42 (9): 1338–1349. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.031.
- [19] O'Reilly PJ, Hickman-Davis JM, Davis IC, et al. Hyperoxia impairs antibacterial function of macrophages through effects on actin [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28 (4): 443–450. DOI: 10.1165/ajrccm.2002-0153OC.
- [20] Zwemer CF, Whitesall SE, D'Allec LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs [J]. *Resuscitation*, 1994, 27 (2): 159–170. DOI: 10.1016/0300-9572(94)90009-4.
- [21] Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2015, 131 (24): 2143–2150. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
- [22] Damiani E, Adrario E, Girardis M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (6): 711. DOI: 10.1186/s13054-014-0711-x.

(收稿日期: 2018-12-28)

• 科研新闻速递 •

氟哌啶醇和齐拉西酮并不能改善急性呼吸衰竭或休克患者的谵妄症状

目前关于抗精神病药物对重症加强治疗病房(ICU)患者谵妄的治疗效果尚存在争议,为此,有学者进行了一项随机、双盲、安慰剂对照试验。研究者将存在少动型或多动型谵妄的急性呼吸衰竭或休克患者随机分为3组,分别静脉推注氟哌啶醇(最高剂量为20 mg/d)、齐拉西酮(最高剂量为40 mg/d)或安慰剂。研究人员根据患者谵妄情况(通过ICU意识迷糊评估法检测)及药物不良反应情况,以12 h间隔对试验药物或安慰剂的剂量进行减半或加倍。主要评价指标为患者14 d药物干预期间无谵妄或昏迷的存活天数;其他评价指标包括患者30 d和90 d生存率、无机械通气时间、ICU住院时间和总住院时间。安全性评价指标包括锥体外系症状和过量镇静的发生率。结果显示:共1 183例患者或其授权代表签署了知情同意书。有556例(48%)出现了谵妄,其中89%为少动型谵妄,11%为多动型谵妄。556例谵妄患者中,184例随机接受安慰剂治疗,192例随机接受氟哌啶醇治疗,190例随机接受齐拉西酮治疗。接受试验药物或安慰剂治疗的中位时间为4(3, 7)d。安慰剂组无谵妄或昏迷存活的中位时间为8.5 d [95%可信区间(95%CI)=5.6~9.9 d],氟哌啶醇组为7.9 d(95%CI=4.4~9.6 d),齐拉西酮组为8.7 d(95%CI=5.9~10.0 d),3组间比较差异无统计学意义($P=0.26$);与安慰剂组相比,氟哌啶醇组和齐拉西酮组的优势比(OR)分别为0.88(95%CI=0.64~1.21)和1.04(95%CI=0.73~1.48)。3组其他评价指标或锥体外系症状发生率差异也均无统计学意义。研究人员据此得出结论:氟哌啶醇和齐拉西酮并不能改善急性呼吸衰竭或休克患者的谵妄症状。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2018, 379(26): 2506–2516