

# 重症医学 2020 年度研究进展

杨婧 周永方 王洁 余芄 李建波 郭军 吴骏 邹同娟 严心

贾玲玲 基鹏 尹万红 廖雪莲 王波 邓一芸 康焰

四川大学华西医院重症医学科, 成都 610041

通信作者: 康焰, Email: kangyan@scu.edu.cn

**【摘要】** 2020 年突如其来的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)给重症医学提出了更高的要求,为解决新冠肺炎的许多临床问题,同道们也进行了相关研究。本文拟对这一年新冠肺炎的抗病毒治疗、呼吸支持治疗、免疫调节治疗,以及其他重要的重症问题研究进展进行总结,包括抗菌药物的线粒体损伤与脓毒症的关系,降阶梯治疗的目标和方向,胃肠道紊乱中便秘和出血的药物预防以及信息化时代重症疾病管理的新模式等,以期为重症同仁们的临床和科研工作提供参考。

**【关键词】** 重症医学; 年度进展; 新型冠状病毒肺炎; 抗菌药物; 胃肠功能紊乱; 人工智能

**基金项目:** 国家自然科学基金(81873929); 四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00121

## Annual progress in critical care medicine in 2020

Yang Jing, Zhou Yongfang, Wang Jie, Yu Peng, Li Jianbo, Guo Jun, Wu Qin, Zou Tongjuan, Yan Xin, Jia Lingling, Ji Peng, Yin Wanhong, Liao Xuelian, Wang Bo, Deng Yiyun, Kang Yan

Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Kang Yan, Email: kangyan@scu.edu.cn

**【Abstract】** The epidemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) puts higher demands on critical care medicine. Lots of studies have been conducted to solve COVID-19-related problems. Therefore, we reviewed the annual progress for COVID-19-related issues including antivirals therapies, respiratory support and immunomodulatory therapies and other critical issues, including the effect of antibiotic on mitochondrial damage and its relationship with sepsis, the goal and direction of antimicrobial de-escalation, drug prophylaxis of constipation, bleeding in gastrointestinal disorders and management of critical illness in the informalization era and so on. We hope to provide reference for clinical and scientific research work of the intensivists.

**【Key words】** Critical care medicine; Annual progress; Coronavirus disease 2019; Antibiotics; Gastrointestinal dysfunction; Artificial intelligence

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (81873929); Key Research and Development Project of Science and Technology of Sichuan Province of China (2021YFS0003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00121

2020 年已渐渐远去,但对于重症医学而言这是不平凡的一年,因为全球新型冠状病毒(新冠病毒)的肆虐,重症医学发挥着抗疫的主力军作用,也将对重症医学自身发展起到强有力的推动作用,成为越来越具有活跃生命力的学科。现就 2020 年度重症医学的国内外重要研究进展进行综述,以期对我国重症医学的发展有一点启迪。

## 1 重型/危重型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)相关研究进展

**1.1 概况:** 2019 年底至 2020 年初始,由新冠病毒引起的新冠肺炎肆虐全球,传染性强,人群普遍易感,病死率高。截至 2020 年 12 月 31 日,全球新冠肺炎累计确诊病例超过 8 302 万例,累计死亡病例超过 181 万例,且该数据还在持续上涨<sup>[1]</sup>。为了更有针对性地治疗此类患者,更合理地调配医疗资源,

根据病情将新冠肺炎分为轻型、普通型、重型及危重型,重型/危重型往往需要重症医学的干预<sup>[2]</sup>,故着重对这两种分型患者所涉及的重症医学方面的研究进展进行回顾。

**1.2 抗病毒治疗:** 截至 2020 年底,大多抗新冠病毒治疗的药物都来源于治疗流感病毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、埃博拉病毒、严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)病毒的药物<sup>[3-4]</sup>。它们通过抑制 RNA 聚合酶干扰病毒复制,包括利巴韦林、法匹拉韦、洛匹那韦/利托那韦、瑞德西韦,虽然前三者在新冠肺炎早期均被广泛使用<sup>[5]</sup>,但国外认为瑞德西韦对新冠病毒显示出更好的抑制作用<sup>[3,6]</sup>。一项使用瑞德西韦治疗新冠肺炎的

随机对照研究共纳入 1 063 例伴有下呼吸道受累  
的成人患者,虽然瑞德西韦组与安慰剂组病死率差  
异无统计学意义,但是在临床恢复时间上瑞德西韦  
组较安慰剂组缩短 4 d(d: 11 比 15,  $P<0.001$ )<sup>[6]</sup>。  
另一项研究显示,53 例重症新冠肺炎患者用瑞德西  
韦治疗后,其中 36 例具有较好的临床改善效果<sup>[7]</sup>。  
随后一项针对瑞德西韦治疗重型/危重型新冠肺炎  
的 3 期临床研究(病例组 312 例,对照组 818 例)显  
示,在第 14 天病例组具有 74.4% 的临床缓解率,而  
对照组为 59.0% [优势比(odds ratio, OR)=2.03,  
95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为  
1.34~3.08]<sup>[8]</sup>。故美国国立卫生研究院发布的指  
南推荐瑞德西韦适用于重型及危重型新冠肺炎患  
者,但治疗过程中需要密切监测肝肾功能<sup>[9]</sup>。然而  
上述数据都来自于欧美人群,国内 Wang 等<sup>[10]</sup>开展  
的瑞德西韦治疗重型/危重型新冠肺炎患者的随机、  
双盲、安慰剂对照研究却得到不一样的结果,该  
研究共纳入 237 例成人患者,158 例被分到瑞德西  
韦组,79 例被分到安慰剂组,结果显示,两组间临床  
改善时间差异无统计学意义[风险比(hazard ratio,  
HR)=1.23, 95%CI 为 0.87~1.75]。提示由于人种  
及其他治疗措施的不同,任何国外的有效措施并不  
一定适用于我国人群,都值得在我国人群中核实和  
开展进一步大样本研究进行探讨。

**1.3 呼吸支持治疗:**新冠病毒通过呼吸道上皮侵  
入肺部,造成新冠肺炎,较难引起其他器官功能的  
障碍,有 19% 的患者会发生低氧性呼吸衰竭<sup>[11]</sup>,需  
要呼吸支持治疗。但是很多学者认为新冠肺炎造  
成的呼吸衰竭,并不是典型的急性呼吸窘迫综合征  
(acute respiratory distress syndrome, ARDS),具有自  
己特殊的表型,不能完全按照传统 ARDS 呼吸支持  
原则进行治疗<sup>[12-15]</sup>,它们之间的区别见表 1。

Gattinoni 等<sup>[16]</sup>根据新冠肺炎患者肺部 CT 表  
现,分为 1 型(Type 1)和 2 型(Type 2),也称为低

型(Type Low, Type L)和高型(Type High, Type H),  
认为前者不属于典型的 ARDS,后者属于,两者之间  
的呼吸系统顺应性及对呼气末正压(positive end-  
expiratory pressure, PEEP)的反应不同。Type L 型肺  
部 CT 以双侧散在磨玻璃影为主要表现,没有明显  
的渗出,肺重量较低,低氧的主要原因是肺血管严重  
收缩,引起通气/血流比例降低,顺应性并未降低,  
具有低的可复张性;给予这类患者高 PEEP 及俯卧  
位通气可能就没有较好的效果,但可尝试高流量鼻  
导管吸氧、无创机械通气,必要时进行有创机械通  
气。Type H 型肺部 CT 表现为传统 ARDS 样,具有  
重力依赖,大量肺实变,肺水肿较为严重,肺重量高,  
肺弹性阻力高,肺泡塌陷较多,具有较高的可复张  
性,肺顺应性严重下降;该类患者通气与传统 ARDS  
一致,尽早进行气管插管及有创机械通气,使用小潮  
气量+高 PEEP 及俯卧位通气治疗<sup>[17]</sup>,体外膜肺氧  
合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)仍  
作为挽救性措施进行选择。这两种类型之间可能会  
互相转化,应根据不同表型选择不同的治疗方案。  
而在我国对重型/危重型新冠肺炎的治疗经验中发  
现,对于重型患者,积极的俯卧位通气能延缓向危重  
型进展;危重型患者在积极肺保护性通气治疗的基  
础上,低氧血症/高碳酸血症仍未改善,需积极进行  
俯卧位通气治疗<sup>[18]</sup>。

**1.4 免疫调节治疗**

**1.4.1 恢复期血浆的抗体治疗:**恢复期血浆治疗开  
始于 1918 年流感大流行时,利用血浆中的特异性抗  
体产生被动免疫的作用。鉴于恢复期血浆治疗对甲  
型流感病毒(influenza A virus, H1N1)、SARS 病毒及  
MERS 病毒感染的临床有效性<sup>[19-21]</sup>,2020 年 4 月,  
Shen 等<sup>[22]</sup>对 5 例危重型新冠肺炎患者使用恢复期  
血浆治疗获得了较好的临床效果,包括:体温、序贯  
器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,  
SOFA)、氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )、病毒载量、血清抗体

滴度、血生化指标、需要  
机械通气或 ECMO 支持  
的例数。之后对报道的  
27 例使用恢复期血浆治  
疗的新冠肺炎患者进行  
系统评价后发现,恢复期  
血浆可改善临床症状、降  
低病死率,是一种有效  
且安全的治疗措施<sup>[23]</sup>,

表 1 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)相关 ARDS 与其他原因引起 ARDS 的差异

项目	新冠肺炎相关 ARDS	其他原因引起的 ARDS
亚型分类	CT 分型: Type L 型及 Type H 型	亚型分类具有众多标准
起病时间	8~12 d	≤7 d
呼吸系统顺应性	正常或降低	严重降低
严重程度分级	PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O 轻度: 200 mmHg ≤ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg 中度: 150 mmHg ≤ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 mmHg 中重度: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 mmHg	PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O 轻度: 200 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg 中度: 100 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg 重度: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, PEEP 为呼气末正压, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为氧合指数; 1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa, 1 mmHg=0.133 kPa

但基于病例报告中患者及治疗方法的异质性,后续我国开展了针对103例重型/危重型新冠肺炎患者的多中心随机对照研究,发现使用恢复期血浆治疗的患者与常规治疗患者相比28 d病死率差异无统计学意义(15.7%比24.0%,  $P=0.30$ ),临床改善率差异也无统计学意义(51.9%比43.1%,  $P=0.26$ ),但3 d内病毒转阴率有明显改善(87.2%比37.5%,  $P<0.001$ )<sup>[24]</sup>。且美国对全美5 000例新冠肺炎患者〔重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者占66%〕使用恢复期血浆治疗评估其不良反应,仅有36例报告了不良反应,包括:治疗4 h内死亡、液体过负荷、急性肺损伤、严重的肺损伤等,其中仅有2例被医生判定与血浆治疗相关<sup>[25]</sup>,故恢复期血浆治疗重型/危重型新冠肺炎患者虽然病死率无有明显降低,但是基于其对临床症状、体征及生化指标的改善作用,能明显降低病毒滴度,也无明显不良反应,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)仍推荐其作为早期重型/危重型新冠肺炎患者的重要辅助治疗<sup>[1]</sup>。

**1.4.2 糖皮质激素的抗炎治疗:**因病毒感染会启动机体的高炎症反应,故抗炎治疗被用于各种病毒性肺炎,也包括新冠肺炎。Wu等<sup>[26]</sup>对201例合并ARDS的新冠肺炎患者进行回顾性分析发现,使用甲泼尼龙能降低合并ARDS的新冠肺炎患者的死亡风险( $HR=0.38$ ,  $P=0.003$ )。2020年8月一项关于新冠肺炎治疗评估的研究(randomized evaluation of COVID-19 therapy, RECOVERY)报道,对于需要有创机械通气的危重型新冠肺炎患者使用地塞米松治疗10 d的治疗组与未用地塞米松仅使用常规治疗的对照组相比,28 d病死率明显降低(29.3%比41.4%, 95%CI为0.51~0.81)<sup>[27]</sup>。之后有研究者对2020年发表的激素治疗重症新冠肺炎患者有效性的研究进行系统评价,研究共纳入来自12个国家的7项随机对照试验、1 703例危重型新冠肺炎患者,其中5项研究报告了28 d病死率,发现激素治疗组较安慰剂/对照组28 d病死率显著降低(32.7%比41.4%,  $P<0.001$ ),其中地塞米松、氢化可的松及甲泼尼龙的 $HR$ 分别为0.64、0.69、0.91,提示地塞米松和氢化可的松效果可能优于甲泼尼龙<sup>[28]</sup>。但是在我国一项大样本、患者分类更细化的临床研究中未发现同样的获益,该研究从武汉2个医疗中心共纳入1 514例重型新冠肺炎患者(需要氧疗)和249例危重型新冠肺炎患者,其中531例重型和159例危

重型患者接受激素治疗,但28 d病死率不管在重型( $HR=1.77$ , 95%CI为1.08~2.89)还是危重型( $HR=2.07$ , 95%CI为1.08~3.98)患者中均与未使用激素的对照组相比无明显下降<sup>[29]</sup>。所以激素的使用仍存在争议,是否只在某种特定炎症反应人群中有用以及其进一步适应证仍值得更多的研究进行探讨。

**1.4.3 单克隆抗体(单抗)的免疫调节治疗:**因病毒引起机体的高炎症反应,故使用针对核心炎性因子的单抗可降低炎症反应,改善临床症状,避免器官功能损伤。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)受体拮抗剂托珠单抗能使91%的重型/危重型新冠肺炎患者临床改善<sup>[30]</sup>,也可减少普通型新冠肺炎患者ICU入住率和病死率<sup>[31]</sup>。意大利学者Toniati等<sup>[32]</sup>对100例重型/危重型新冠肺炎患者进行的前瞻性研究表明,合并高炎症反应ARDS表型的新冠肺炎患者对托珠单抗具有较为快速且持续的反应,能改善临床预后,这一阳性结论也在国内研究中得到证实<sup>[30]</sup>;但来自意大利的一项小样本研究表明,托珠单抗组在临床和病死率改善方面并不优于对照组<sup>[33]</sup>;后续Meta分析也表明各个研究的异质性较大<sup>[34]</sup>,目前尚不能得出明确结论,但是托珠单抗并无明显副作用,故仍可作为重型/危重型新冠肺炎患者的辅助治疗。IL-1受体拮抗剂阿那白滞素(Anakinra)能改善72%伴有中至重度ARDS的新冠肺炎患者的临床症状,减轻炎症反应,且大剂量使用无明显不良反应,在高炎症反应患者中可考虑使用,但使用范围仍需要进一步验证<sup>[35]</sup>。 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )及补体C5a拮抗剂在重型/危重型新冠肺炎中的治疗作用仍在研究中<sup>[3-4]</sup>。

## 2 非新冠肺炎相关研究进展

**2.1 概况:**毋庸置疑,重症新冠肺炎是2020年重症医学研究的重要方向,日益扩充的进展让我们对疫情的最终胜利充满希望。除此之外,抗菌药物副作用可能与脓毒症(sepsis)治疗反应相关,降阶梯治疗也会有新的目标和方向的问题值得关注;在可能存在过度治疗的胃肠道出血预防问题上和容易被我们忽视的重症患者便秘问题上有不同的理解,也应当提及。不仅如此,随着5G和大数据时代的来临,重症疾病的管理也必将发生变化,故针对上述重症研究中的新进展进行逐一阐述。

**2.2 抗菌药物对重症患者的不良影响与降阶梯治疗**  
**2.2.1 抗菌药物对重症患者的不良影响:**重症患者约80%都曾在ICU住院期间使用过不同类型的抗

菌药物,抗菌药物引起的过敏反应、器官功能毒性、诱导耐药菌等副作用已被大家熟知,近年来发现抗菌药物还与重症患者的线粒体功能障碍、免疫细胞毒性、微生态破坏及特异病原体定植相关,以上可能会影响脓毒症本身的治疗。脓毒症伴随着线粒体功能障碍<sup>[36]</sup>。体内外研究均表明,治疗剂量的抗菌药物能导致线粒体功能障碍、活性氧增加、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成减少及细胞氧化应激损伤,这些均可引起或加重脓毒症患者的器官功能障碍<sup>[37-38]</sup>。不仅如此,线粒体代谢与先天及后天免疫功能密切相关<sup>[39]</sup>,线粒体功能或代谢障碍通过影响免疫细胞电子传输链影响免疫细胞的合成功能,导致免疫功能低下,使脓毒症免疫紊乱雪上加霜,故抗菌药物治疗脓毒症的同时也可能加重脓毒症的器官功能损害及免疫紊乱。

另外,人体的气道、肠道中都有多种多样的共生菌,组成平衡稳定的微生态系统,对宿主免疫功能的维持起着重要作用,一旦失去平衡,将严重影响人体健康。重症患者由于重症疾病导致肠道生态多样性降低,失去抵抗外来细菌的定植抗力,一旦使用抗菌药物,将导致多样性进行性减少,定植抗力进行性降低,空出生态位和营养物质,使ESKAPE耐药菌[屎肠球菌(*Enterococcus faecium*, E)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, S)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, K)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, A)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, P)和肠杆菌属细菌(*Enterobacter species*, E)]定植在肠道,一方面,能够借助肠道的营养物质稳定繁殖,作为传播源,播散到潜在的人群中;另一方面,一旦免疫力低下,可从定植转为感染,甚至引发或加重脓毒症<sup>[40-41]</sup>。故脓毒症的恢复需要增加线粒体的生物合成及减少微生态的破坏,如果不得不使用抗菌药物,那么开发减少对线粒体损伤的抗菌药物以及通过粪移植恢复肠道微生态的多样性减少细菌定植的方法是未来可以研究的发展策略;如果有机会进行抗菌药物降级使用,减少抗菌药物的用量和种类,则进行降阶梯治疗。

**2.2.2 抗菌药物在重症患者的降阶梯治疗:**抗菌药物降阶梯治疗已提出多年,目的是减少广谱抗菌药物的使用,以期减少对耐药菌的诱导<sup>[42-43]</sup>,但鉴于对降阶梯治疗后患者的安全性考虑,实施起来总是遇到众多困难,所以对这一话题的争论也从未停止。2020年随着重症患者的降阶梯治疗研究

(Determinants of Antimicrobial use and de-escalation in critical care, DIANA 研究)结果的开放,这一话题再次被推上风口浪尖。DIANA 研究旨在评估 ICU 患者经验性抗感染治疗后进行降阶梯治疗的频率及安全性,该研究从 28 个国家、152 个 ICU 中共纳入 1 495 例需要抗感染治疗的 ICU 患者,发现最初的经验性治疗中有 50% 是联合治疗,26% 使用了碳青霉烯类抗菌药物;3 d 后进行降阶梯治疗,方案不改变、方案改变但未降阶梯治疗的患者分别占 16.0%、62.5% 和 21.5%,是否降阶梯治疗在临床缓解和 28 d 病死率方面差异无统计学意义,提示经验性治疗 3 d 内降阶梯治疗虽然在 ICU 中不普遍,但是安全的<sup>[44]</sup>。而 De Waele 等<sup>[45]</sup>却提出在 ICU 中使用经验性抗菌药物治疗绝不仅仅那么简单,仍然可能带来其他副作用,比如可能延长抗菌药物的使用时间、作为经验性抗菌治疗的理由、使患者暴露在多种抗菌药物下造成微生态的破坏增加,故提倡如果能快速诊断的患者尽量避免使用广谱抗菌药物及降阶梯治疗,降阶梯治疗应该作为长期使用抗菌药物人群的优化抗菌药物使用方案的一种策略。对此,欧洲重症学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)联合欧洲临床微生物及感染学会的重症患者治疗研究组[European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group, ESGGIP]对重症患者的降阶梯治疗进行了会议报告和专家共识,以期对临床提供参考及指明下一步需要努力的方向,见表 2<sup>[46]</sup>。

**2.3 重症患者胃肠道出血预防的研究进展:**重症疾病的打击加之激素、血管活性药物等的使用,使危重患者容易并发应激性溃疡。入 ICU 后 1~3 d 胃镜检查可发现 75%~100% 的患者出现胃黏膜损伤,为预防胃肠道出血的发生,常常使用 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂(H<sub>2</sub> receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA)、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)或硫糖铝<sup>[47]</sup>。但前两种药物具有较多的副作用,那么重症患者真的需要广泛的预防吗?往往需要评估利弊。Wang 等<sup>[48]</sup>使用系统评价的方式对 PPI、H<sub>2</sub>RA 与硫糖铝对重症患者胃肠道出血的预防效果及它们之间的选择进行分析,结果共纳入 72 项研究、12 660 例重症患者,发现对于高风险出血的患者推荐使用 PPI 或 H<sub>2</sub>RA 进行预防,但是对于低风险患者预防必要性并不大,相反会增加肺炎的发生率,预防与否对病

表2 ESICM和ESCMID联合推出的重症患者抗菌药物降阶梯治疗的专家推荐<sup>[46]</sup>

项目	推荐意见	项目	推荐意见
定义	<p><b>问题1: 重症患者经验性治疗后降阶梯治疗的定义?</b></p> <p>① 使用窄谱抗菌药物替代广谱抗菌药物;</p> <p>② 停止抗菌药物的联合治疗包括下面两种情况:</p> <p>a. 如果两种抗菌药物覆盖同一种细菌, 停止其中之一;</p> <p>b. 如果经验性治疗覆盖不了培养出来的细菌, 也应该停止;</p> <p>③ 如果排除感染, 早期停用所有抗菌药物治疗不认为是降阶梯治疗的一种。(低质量证据)</p> <p><b>问题2: 是否建议使用评分系统评估经验性抗菌药物对微生态的影响, 并使用该评分系统进行降阶梯治疗的指导?</b></p> <p>建议开展研究, 制定多维度评分系统来评估经验性抗菌治疗对微生态的影响, 并指导降阶梯治疗。(中等推荐, 低质量证据)</p>	临床应用	<p><b>问题6: 什么时候推荐开始降阶梯治疗?</b></p> <p>降阶梯在确切的病原学证据获得后24h内进行。(强推荐, 低质量证据)</p> <p><b>问题7: 降阶梯治疗是针对所有病原菌还是某些特定病原菌?</b></p> <p>除了治疗难度大、死亡风险高的病原菌, 其余病原菌均推荐降阶梯治疗。(中等推荐, 低质量证据)</p> <p><b>问题8: 重症患者对侵袭性真菌病进行广谱抗真菌治疗时, 是否推荐降阶梯治疗?</b></p> <p>如果在临床及微生物培养均改善, 且真菌对唑类敏感时, 推荐使用降阶梯治疗。(强推荐, 低质量证据)</p> <p><b>问题9: 对培养阴性的感染, 是否推荐降阶梯治疗?</b></p> <p>如果排除感染性诊断, 推荐停用所有或部分抗菌治疗。(中等推荐, 低质量证据)</p> <p><b>问题10: 神经重症患者, 是否推荐降阶梯治疗?</b></p> <p>推荐所有神经重症患者可使用。(中等推荐, 低质量证据)</p> <p><b>问题11: 是否根据感染部位进行判断是否降阶梯?</b></p> <p>否, 适用于所有感染部位。(弱推荐, 低质量证据)</p> <p><b>问题12: 是否可使用生物标志物进行降阶梯指导?</b></p> <p>没有证据, 无法推荐。</p> <p><b>问题13: 降阶梯治疗的患者使用血药浓度监测能提高预后么?</b></p> <p>没有证据, 无法推荐。</p>
降阶梯治疗的影响	<p><b>问题3: 降阶梯治疗与否对ICU患者的病死率和住院时间有差别么?</b></p> <p>降阶梯治疗很大程度上对患者预后而言是安全的。(中等质量证据)</p> <p><b>问题4: 降阶梯治疗与否对抗菌药物使用时长有差别么?</b></p> <p>降阶梯治疗会增加抗菌药物使用时间的风险, 推荐降阶梯治疗和抗菌药物使用整体时长应该都作为降阶梯治疗的整体策略, 但应该单独评估。(低质量证据)</p> <p><b>问题5: 降阶梯治疗与否对耐药菌的发生有何不同?</b></p> <p>没有证据, 无法推荐。</p>		

注: ESICM为欧洲重症学会, ESCMID为联合欧洲临床微生物及感染学会, ICU为重症监护病房

死亡率均无影响。当增加了一项比较PPI与H2RA对重症患者胃肠道溃疡出血预防效果的研究(the proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers for ulcer prophylaxis treatment in the intensive care unit, PEPTIC研究)<sup>[49]</sup>和一项关于PPI预防重症患者应激性溃疡出血效果的研究(stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit, SUP-ICU研究)<sup>[50]</sup>后, 共纳入74项研究、39 569例重症患者, 发现PPI及H2RA均可显著降低胃肠出血, 对于高风险人群, PPI效果可能优于H2RA, 但低质量证据表明PPI可能会增加死亡风险, 目前是否会引起肺炎尚存在争议<sup>[51]</sup>。所以根据现存大量证据, 对于重症患者的胃肠道出血预防应该根据危险分层进行。Ye等<sup>[52]</sup>根据既往研究对重症患者进行危险因素分层(表3)分析, 表明对于高风险及极高风险的重症患者, 可选用PPI及H2RA进行胃肠出血预防, 优先选用PPI, 但不建议使用硫

表3 重症患者胃肠出血风险快速分层推荐<sup>[52]</sup>

风险级别(出血风险)	危险因素	预防选择
极高风险(8%~10%)	未建立肠内营养的机械通气患者、慢性肝脏疾病	PPI、H2RA, 优选PPI
高风险(4%~8%)	凝血障碍、≥2个中风险危险因素	PPI、H2RA, 优选PPI
中风险(2%~4%)	建立肠内营养的机械通气患者、AKI、脓毒症、休克	不使用
低风险(1%~2%)	没有任何危险因素的重症患者、急性肝衰竭、使用激素或免疫抑制剂、使用抗凝剂、肿瘤	不使用

注: AKI为急性肾损伤, PPI为质子泵抑制剂, H2RA为H2受体阻滞剂

糖铝; 对于低风险及中风险重症患者可不使用PPI及H2RA进行预防, 硫糖铝对于胃肠道出血的预防效果仍不确定; PPI及H2RA对重症患者病死率、ICU住院时间均无显著影响, 但可能增加肺炎的发生率, H2RA可能与难辨梭状芽孢杆菌感染相关, 故在重症患者中预防时需要密切分层, 密切监测, 及时根据分层进行药物调整及停用。

**2.4 重症患者便秘药物治疗的研究进展:** ICU患者若大于3d未排便则诊断为便秘, 该症状与重症患者的疾病状态、长期卧床治疗、疼痛刺激、饮食结构改变、开放的排便环境、低血压导致的胃肠道黏膜损伤、镇痛镇静及血管活性药物使用导致胃肠道

蠕动减弱等因素相关<sup>[53]</sup>。据报道,ICU患者便秘的发生率高于20%,便秘的发生将导致胃食道反流、呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)及谵妄的发生率增加,甚至病死率增加<sup>[54]</sup>,故针对便秘的药物研究从未停止,包括缓泻药、促分泌药、促动力药及阿片受体拮抗剂。阿片类药物是导致重症患者便秘的主要药物,80%为使用阿片类药物引起的便秘(opioid-induced constipation, OIC),预防先于治疗,故尝试使用阿片类特异性受体拮抗药甲基纳曲酮对重症患者便秘进行预防。虽然其对姑息治疗患者的OIC具有较好的效果<sup>[55]</sup>,但是对于重症患者OIC的有效性尚不明确。Patel等<sup>[54]</sup>发起的甲基纳曲酮治疗重症患者便秘的研究(the methyl naltrexone for the treatment of opioid induced constipation and gastrointestinal stasis in intensive care patients, MOTION研究)结果表明,甲基纳曲酮相比安慰剂在改善便秘症状上差异无统计学意义,但可减少腹泻率,改善胃肠功能。重症患者便秘广泛存在,不像腹泻一样能引起广泛重视,但胃肠功能的改善对于重症患者最终恢复至关重要,值得每一位重症医生重视并投入更多的研究,发现更有用的药物用于临床。

**2.5 信息化时代中重症疾病管理:**随着大数据、5G时代的进入、以及医学信息学的发展,医疗服务形式也顺应着形势逐渐改变,基于患者多种数据的综合评估和计算可为医生提供更多维的参考,尤其在重症医学中,信息学发挥得淋漓尽致<sup>[56]</sup>。重症患者因为疾病状态的危重,需要多种设备进行监测,实时产生许多数据,如心电图、呼吸机、脑氧监测仪、脉搏指示连续心排量监测仪(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)、中心静脉压监测仪(central venous pressure, CVP)、腹内压监测仪、B超、X线片、CT及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),实验室生化指标、生物标志物、微生物培养等等的资料,每一天都会产生成百上千个数据,但是人脑的计算有极限,此时基于大数据的人工智能就可以帮助重症医生预防紧急情况的发生(如患者呼吸和心搏骤停、休克),并且根据患者每一阶段进行不同管理的提示。随着重症监护医学信息集(medical information mart for intensive care, MIMIC)数据库的公开,进一步推动了人工智能在重症医学的实际运用,2020年的进展主要体现在对脓毒症及急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的预测方面。

因脓毒症和AKI的早期识别较为困难,目前对许多生物标志物都进行了研究,但都没有明确的预测结果,然而早期预测、早期干预能大幅度降低两种疾病的进一步发展,最终改善病死率,在此,人工智能可为疾病的早期预测开辟新的途径<sup>[57]</sup>。有两项研究表明,机器学习可以提前48h预测脓毒症的发生,可以区分脓毒症亚型,亚型与药物治疗密切相关<sup>[58-59]</sup>。Fleuren等<sup>[60]</sup>纳入28篇机器学习预测脓毒症研究的Meta分析显示,对ICU患者预测脓毒症的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operator characteristic curve, AUC)在0.68~0.99,能够较为准确地提前预测脓毒症发生并进行及早干预。

另一种ICU常见的疾病AKI具有较高的发病率和病死率,如果不及时纠正,后续透析所需治疗费用昂贵,且对全身其他器官功能产生不良影响。自从2019年Tomašev等<sup>[61]</sup>在*Nature*杂志上发表使用一种深度学习的方法,利用电子病历记录可连续预测AKI的发生,通过超过70万个数据能预测超过55.8%的AKI,且能提前48h。之后研究者们借助这一方法在各类型人群上得以验证,不管是对急性胰腺炎后AKI、大手术后AKI,还是对重症社区获得性肺炎(serious community acquired pneumonia, SCAP)并发AKI等均具有较好的预测效果<sup>[62-64]</sup>。其中,使用XGBoost算法预测AKI可以使AUC达到0.75~0.77,并且能够预测接下来7d的AKI发生风险<sup>[65]</sup>。Churpek等<sup>[66]</sup>从3个医疗中心[美国芝加哥大学(the University of Chicago, UC,  $n=48\ 463$ );美国洛约拉大学医学中心(Loyola University Medical Center, LUMC,  $n=200\ 613$ );美国北岸大学卫生系统(NorthShore University HealthSystem, NUS,  $n=246\ 895$ )]获取了495 971例成人住院患者,使用机器学习的方法对UC、LUMC及NUS3组队列中患者48h内发展为AKI 2级及以上进行预测的AUC分别为0.86(95%CI为0.86~0.86)、0.85(95%CI为0.84~0.85)及0.86(95%CI为0.86~0.86),对48h内是否接受肾脏替代治疗预测的AUC分别为0.96(95%CI为0.96~0.96)、0.95(95%CI为0.94~0.95)及0.95(95%CI为0.94~0.95),目前尚无任何一种生物标志物能够达到这个准确度。大数据技术和人工智能算法在重症医学中具有较大的运用前景,但需要克服数据的准确收集、大数据本身的解释及出错率等问题,才能为重症疾病的预测、管理、预后作出更客观、科学的临床医疗决策。

### 3 结 语

2020年是极不平凡的一年,也将在人类的历史上留下深深的印记,新冠病毒的出现,让我们意识到对病毒认识的狭隘,虽然它夺去了许多人的生命,但也让我们对它的认识逐渐增加,努力寻找克服的方法。除了新冠病毒,重症“老”话题连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)时机、生物标志物预测AKI、脓毒症/脓毒性休克的维生素治疗、VAP的预防和治疗、拔管后吞咽困难的处理等研究也未停止,但都并未改变先前对这些问题的认知,而在本文中涉及的抗菌药物毒性及降阶梯治疗、胃肠道功能紊乱、信息化对重症疾病管理上有新的进展,但因为并不像ARDS及脓毒症相关的主流问题一般引起重视,故在此进行梳理,旨在提供线索和题材,时刻提醒着我们重症医学的进步与不足,在进步中继续努力,在不足中继续钻研,使重症医学在未来书写下一页一页的光辉篇章,为解除人类的病痛奉献力量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [EB/OL]. (2021-01-01) [2021-01-01]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会危重医学专委会青年委员会. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识(修订版)[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.
- [3] Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Youth Committee of Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine. Chinese experts' consensus on diagnosis and treatment of severe and critical coronavirus disease 2019 (revised edition) [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.
- [4] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review [J]. JAMA, 2020, 323(18): 1824-1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
- [5] Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(21): 4813-4824. DOI: 10.1111/bph.15072.
- [6] 杜斌, 邱海波, 詹曦, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思考[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 173-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.005.
- [7] Du B, Qiu HB, Zhan X, et al. Pharmacotherapeutics for the new coronavirus pneumonia [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43(3): 173-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.005.
- [8] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19: final report [J]. N Engl J Med, 2020, 383(19): 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [9] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(24): 2327-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
- [10] Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care [J]. Clin Infect Dis, 2020: ciaa1041. DOI: 10.1093/cid/ciaa1041.
- [11] National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID 19) treatment guidelines [EB/OL]. [2021-01-24]. <https://covid19.treatmentguidelines.nih.gov>.
- [12] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. Lancet, 2020, 395(10236): 1569-1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- [13] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239-1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [14] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [15] Camporota L, Ranieri VM. What's new in the "Berlin" definition of acute respiratory distress syndrome? [J]. Minerva Anestesiol, 2012, 78(10): 1162-1166.
- [16] Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 198. DOI: 10.1186/s13054-020-02911-9.
- [17] 潘纯, 谢剑锋, 邱海波, 等. 新型冠状病毒肺炎导致的急性呼吸窘迫综合征治疗: 与传统急性呼吸窘迫综合征的不同[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(5): 330-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200407-00214.
- [18] Pan C, Xie JF, Qiu HB, et al. Therapy of coronavirus disease 2019 induced acute respiratory distress syndrome is different from traditional acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Burns, 2020, 36(5): 330-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200407-00214.
- [19] Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 154. DOI: 10.1186/s13054-020-02880-z.
- [20] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1099-1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2.
- [21] 潘纯, 张伟, 杜斌, 等. 新型冠状病毒肺炎的挽救性治疗: 实施俯卧位通气刻不容缓[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(9): 670-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00184.
- [22] Pan C, Zhang W, Du B, et al. Prone ventilation for coronavirus disease 2019: an urgent salvage therapy [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(9): 670-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00184.
- [23] Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 447-456. DOI: 10.1093/cid/ciq106.
- [24] WHO Mers-Cov Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans [J]. PLoS Curr, 2013, 12: 5. DOI: 10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
- [25] Wong VW, Dai D, Wu AK, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma [J]. Chin Hong Kong Med J, 2003, 9(3): 199-201.
- [26] Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma [J]. JAMA, 2020, 323(16): 1582-1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.
- [27] Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: systematic review [J]. J Med Virol, 2020, 92(9): 1475-1483. DOI: 10.1002/jmv.25961.
- [28] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 324(5): 460-470. DOI: 10.1001/jama.2020.10044.
- [29] Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5 000 patients [J]. J Clin Invest, 2020, 130(9): 4791-4797. DOI: 10.1172/JCI140200.
- [30] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7): 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [31] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19: preliminary report [J]. N Engl J Med, 2020: NEJMoa2021436 [2020-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>. [published online ahead of print July 17, 2020]. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [32] Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a Meta-analysis [J]. JAMA, 2020, 324(13): 1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
- [33] Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Systemic corticosteroids and mortality in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): dgaa627. DOI: 10.1210/clinem/dgaa627.
- [34] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19

- patients with tocilizumab [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
- [ 31 ] Klopffstein T, Zayet S, Lohse A, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients [J]. *Med Mal Infect*, 2020, 50 (5): 397–400. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.
- [ 32 ] Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
- [ 33 ] Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
- [ 34 ] Lan SH, Lai CC, Huang HT, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56 (3): 106103. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103.
- [ 35 ] Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2 (6): e325–e331. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
- [ 36 ] Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure [J]. *Virulence*, 2014, 5 (1): 66–72. DOI: 10.4161/viru.26907.
- [ 37 ] Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107 (1): 57–64. DOI: 10.1093/bja/aer093.
- [ 38 ] Duewelhenke N, Krut O, Eysel P. Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (1): 54–63. DOI: 10.1128/AAC.00729-05.
- [ 39 ] Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (4): 406–413. DOI: 10.1038/ni.3398.
- [ 40 ] Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (1): 31–39. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70295-0.
- [ 41 ] Alagna L, Bandera A, Patruno A, et al. Microbiota in ICU, not only a gut problem [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (5): 733–737. DOI: 10.1007/s00134-018-05516-7.
- [ 42 ] Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting [J]. *Crit Care*, 2001, 5 (4): 189–195. DOI: 10.1186/cc1022.
- [ 43 ] Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (8): 1009–1017. DOI: 10.1093/cid/civ1199.
- [ 44 ] DIANA Study Group. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (7): 1404–1417. DOI: 10.1007/s00134-020-06111-5.
- [ 45 ] De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (2): 236–244. DOI: 10.1007/s00134-019-05871-z.
- [ 46 ] Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIPI). *Intensive Care Med*, 2020, 46 (2): 245–265. DOI: 10.1007/s00134-019-05866-w.
- [ 47 ] Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (26): 2506–2516. DOI: 10.1056/NEJMra1605507.
- [ 48 ] Wang Y, Ye Z, Ge L, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2020, 368: 16744. DOI: 10.1136/bmj.16744.
- [ 49 ] PEPTIC Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Alberta Health Services Critical Care Strategic Clinical Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323 (7): 616–626. DOI: 10.1001/jama.2019.22190.
- [ 50 ] 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.
- [ 51 ] Wang Y, Ge L, Ye Z, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (11): 1987–2000. DOI: 10.1007/s00134-020-06209-w.
- [ 52 ] Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2020, 368: 16722. DOI: 10.1136/bmj.16722.
- [ 53 ] Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (1): 218–226. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.016.
- [ 54 ] Patel PB, Brett SJ, O'Callaghan D, et al. Methylaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation and gastrointestinal stasis in intensive care patients. Results from the MOTION trial [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (4): 747–755. DOI: 10.1007/s00134-019-05913-6.
- [ 55 ] Chamberlain BH, Rhiner M, Slatkin NE, et al. Subcutaneous methylaltrexone for opioid-induced constipation in advanced-illness patients with or without active cancer [J]. *Pain Manag*, 2020, 10 (2): 73–84. DOI: 10.2217/pmt-2019-0045.
- [ 56 ] 王迪芬, 刘岷. 人工智能促进医疗大数据助力人民健康保障——危重症实时预警是人工智能应用于临床医学的先锋 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (10): 1155–1159. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200719-00567.
- Wang DF, Liu D. Artificial intelligence provides promotion of big data in medical work and contribution to people's health as soon as possible: real-time warning of critical illness is the pioneer of artificial intelligence in clinical medicine [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (10): 1155–1159. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200719-00567.
- [ 57 ] 谢剑锋, 刘玲, 杨毅. 新时代下脓毒症诊治的未来之路 [J/OL]. *中华重症医学电子杂志*, 2019, 5 (2): 93–95 [2021-01-03]. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper\\_zhzyxdzz-wlb201902002](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_zhzyxdzz-wlb201902002). DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.02.002.
- Xie JF, Liu L, Yang Y. The future of sepsis diagnosis and treatment in the new era [J/OL]. *Chin J Crit Care Intensive Care Med (Electronic Edition)*, 2019, 5 (2): 93–95 [2021-01-03]. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper\\_zhzyxdzz-wlb201902002](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_zhzyxdzz-wlb201902002). DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.02.002.
- [ 58 ] Barton C, Chettipally U, Zhou Y, et al. Evaluation of a machine learning algorithm for up to 48-hour advance prediction of sepsis using six vital signs [J]. *Comput Biol Med*, 2019, 109: 79–84. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2019.04.027.
- [ 59 ] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
- [ 60 ] Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (3): 383–400. DOI: 10.1007/s00134-019-05872-y.
- [ 61 ] Tomašev N, Glorot X, Rae JW, et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury [J]. *Nature*, 2019, 572 (7767): 116–119. DOI: 10.1038/s41586-019-1390-1.
- [ 62 ] Qu C, Gao L, Yu XQ, et al. Machine learning models of acute kidney injury prediction in acute pancreatitis patients [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 3431290. DOI: 10.1155/2020/3431290.
- [ 63 ] Lei G, Wang G, Zhang C, et al. Using machine learning to predict acute kidney injury after aortic arch surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34 (12): 3321–3328. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.06.007.
- [ 64 ] Wu L, Hu Y, Zhang X, et al. Changing relative risk of clinical factors for hospital-acquired acute kidney injury across age groups: a retrospective cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21 (1): 321. DOI: 10.1186/s12882-020-01980-w.
- [ 65 ] Xu Z, Feng Y, Li Y, et al. Predictive modeling of the risk of acute kidney injury in critical care: a systematic investigation of the class imbalance problem [J]. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, 2019, 2019: 809–818.
- [ 66 ] Churpek MM, Carey KA, Edelson DP, et al. Internal and external validation of a machine learning risk score for acute kidney injury [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (8): e2012892. DOI: 10.1001/jamanetwroopen.2020.12892.