

2013 年重症医学回顾与展望

黄伟 万献尧

【摘要】 本文对 2013 年全球重症医学界的重要临床研究和相关进展进行介绍。简而言之,新的国际指南的发布、高频通气、羟乙基淀粉的争议、免疫营养、粪汁移植、感染控制等可视为今年的热点;另一个方面,可以观察到大量发表的阳性结论的荟萃分析常常与后继的独立研究结果相悖,这几乎已成为趋势,值得深思。尽管如此,未来多项大型研究的结果仍然值得期待。

【关键词】 重症医学; 指南; 综述

Update of critical care medicine 2013 Huang Wei, Wan Xianyao. Department of Critical Care Medicine of First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116012, Liaoning, China
Corresponding author: Huang Wei, Email: huangwei9898@163.com

【Abstract】 The present review concluded remarkable globe clinical achievements in the field of critical care medicine during 2013. Briefly, new international sepsis management guideline, high frequency oscillatory ventilation, hydroxyethyl starch, immune-nutritional therapy, fecal transplantation and infection controlling became the highlighting topics. Additionally, it is also worthy to note the apparent disparity in the results between meta-analyses suggesting a treatment advantage and following large-scale randomized trials that have failed to detect such differences in treatment outcomes. Nonetheless, we still expect the emerging of ongoing investigations may provide clarity in these areas.

【Key words】 Critical Care Medicine; Guideline; Review

本文对 2013 年度与重症医学有关的主要临床研究进展进行简要介绍,以供同道们参考。

1 “拯救脓毒症”国际指南更新

《2012 版“拯救脓毒症运动”重症感染与感染性休克治疗指南》在 2013 年初发表^[1]。指南的核心仍然是倡导通过“集束化”(Bundle)的早期目标导向治疗(EGDT)尽早恢复组织灌注并清除感染病灶。其中最重要的调整是将既往 6 h 复苏 Bundle 重新分解为 3 h Bundle(乳酸水平、感染源、广谱抗菌药物、晶体液液体复苏)和 6 h Bundle[血管活性药物、中心静脉压(CVP)、中心静脉血氧饱和度(S_{cvO_2})、乳酸复查],并摒弃了原来的 24 h Bundle。新指南根据最新的证据,在抗菌药物使用、液体复苏、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和肠内营养等方面有较多的修订,不过许多关键治疗的推荐等级并未切实提升。此外,新指南也未涉及某些有前途的新疗法,例如主动脉球囊反搏术(IABP)、体外膜肺氧合(ECMO)、他汀类药物和电子医疗等,相信随着新指南的普及和未来更多证据的出现,其效果会在实践中得到证实并继续更新。

2 羟乙基淀粉(HES)“危机”与液体复苏

HES 仍然是 2013 年的热门话题。2013 年 4 月连续 4 篇^[2-5]有关比较重症患者应用 HES 结局的荟萃分析(Meta 分析)在各主要医学期刊上发表。最先发表于《英国医学杂志》的文章针对 HES 130/0.38-0.45 的研究结果发现,与晶体液或白蛋白比较,脓症患者使用 HES 130/0.38-0.45 增加了肾脏替代治疗(RRT)、输血以及不良事件的风险^[2]。《美国医学会杂志》的 Meta 分析则发现,在重症患者的液体复苏中 HES 并不能降低病死率;而涉及造假的德国 Boldt 教授的研究严重影响到最后结论,剔除之后 HES 组的病死率和肾损伤发生率显著增加^[3]。Cochrane 数据库就晶、胶体液复苏的 Meta 分析更新与其 2012 年的结论相似,认为与晶体液比较,没有证据表明胶体液可降低创伤、烧伤和外科术后患者的病死率;并强调了 HES 可能增加病死率,且由于价格偏贵,不建议临床继续应用^[4]。Gattas 等作者^[5]的 Meta 分析也显示,HES130/0.4 和 HES130/0.42 能显著增加危重患者 RRT 的风险。显然,无论是从疗效、副作用或是成本来看,目前的证据非常不利于 HES。基于以上研究,2013 年 6 月 24 日,美国食品与药品管理局(FDA)发出“黑框”警告,不建议 HES 用于重症、肾功能障碍和建立体外循环的开胸手术患者。英国药政部门则在 6 月 27 日宣布 HES 退市。近期欧盟卫生署(EMA)的药物

风险评估委员会(PRAC)再次重申 HES 不能再用于脓毒症、烧伤及重症患者,但是否退市尚未最终确定。

晶体与胶体的争议并未就此结束,新的证据又让局面更加复杂。在刚刚发表的 CRISTAL 研究^[6]中作者们考查了重症监护病房(ICU)内低血容量休克时晶体液(等张或高张盐水或乳酸林格液)与胶体液(明胶、右旋糖酐、HES、4%白蛋白或 20%白蛋白)的疗效。这项多中心随机研究纳入 2 857 例患者。结果显示,胶体液与晶体液的主要终点值——28 d 病死率无显著差异,分别为 25.4%和 27.0%〔相对风险度(RR):0.96,95%可信区间(95%CI):0.88~1.04, $P=0.26$ 〕。其他次要终点值中,胶体液组的 90 d 病死率显著下降,分别为 30.7%和 34.2%(RR:0.92,95%CI:0.86~0.99, $P=0.03$),而 ICU 和院内病死率以及 RRT 无显著差异。胶体液组在第 7 天和第 28 天的非机械通气时间要明显多于晶体液组;而同样时间点血管活性药物的使用上,胶体液组反而显著多于晶体液组。在亚组分析中,无论是仅接受单一液体治疗者还是脓症患者,不同晶体液与胶体液的比较均未发现病死率有显著差异。研究者认为,胶体液治疗可提高 90 d 生存率的发现具有探索性,但尚需一步研究。

3 血流动力学管理

血流动力学管理上,对血管活性药物使用的探索值得关注。Hernandez 等^[7]观察了多巴酚丁胺对感染性休克患者全身、局部、微循环灌注的影响。结果显示,按照 $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 输注多巴酚丁胺 2.5 h,尽管可增加心排血指数(CI)和左室射血分数等全身血流动力学指标,但舌下灌注血管密度、微血管流量指数等微循环指标以及代谢、内脏或外周灌注指标与安慰剂组并无显著差异。希腊学者 Mentzelopoulos 等^[8]发现,与单用肾上腺素比较,心肺复苏(CPR)时,用血管加压素(20 U/CPR 循环)联合肾上腺素(1 mg/CPR 循环)以及甲泼尼龙(40 mg),可显著改善出院时脑功能分级,自主循环恢复(ROSC)时间 ≥ 20 min 的概率更高,同时血流动力学、 ScvO_2 以及器官功能障碍等指标均优于对照组。

近年来重症患者血流动力学监测中动态指标的应用已成趋势,但动态指标多应用于机械通气患者。为此,Lanspa 等^[9]探讨了将动态指标用于评价自主呼吸患者液体复苏时血流动力学反应的可行性。对未经机械通气的早期感染性休克患者,在初步液体复苏后再接受 10 mL/kg 的液体扩张试验,通过经胸彩色超声测量腔静脉陷闭指数及 CI,并以 CI 增加 $\geq 15\%$ 作为血流动力学反应阳性;用脉搏轮廓法分析每搏变异率(SVV)。结果显示,腔静脉陷闭指数和 SVV 具有预测价值〔受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.83 和 0.92〕,腔静脉陷闭指数阈值设定为 $\geq 15\%$ 的阳性预计值为 62%,阴性预计值为 100%($P=0.03$);SVV 阈值设定为 $\geq 17\%$ 的阳性预计值为 100%,阴性预计值为 82%($P=0.03$)。

此外,巴西的研究者 Aliti 等^[10]报道了急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者积极限水(≤ 800 mL/d)+限盐(≤ 800 mg/d)治疗策略的效果。结果显示,第 3 天时两组患者的体质量下降,临床充血指数未见明显差异;两组第 20 天再入院率也无差别;治疗组口渴程度显著高于对照组。研究提示限制水、盐治疗可能并非 ADHF 患者所必须。法国学者 Mekontso Dessap 等^[11]利用每日脑钠肽(BNP)水平指导液体治疗,并观察其能否提高撤机效果。这项随机对照的多中心研究共纳入 304 例患者。研究结果显示,BNP 组中呋塞米和乙酰唑胺的使用次数和剂量都高于经验治疗组,撤机时的液体负平衡更为显著。BNP 组距离成功撤机时间明显缩短(42.4 h 比 58.6 h, $P=0.034$),并以左心收缩功能障碍的患者撤机效果最显著。此外,BNP 组脱机时间延长,而两组的住院时间与病死率并无显著差异;电解质紊乱、肾功能障碍以及休克等并发症发生率也未见明显差异。

4 机械通气、ECMO 与气管切开

2013 年两项高频振荡通气(HFOV)治疗 ARDS 的多中心研究^[12-13]值得关注。在北美、沙特、智利等国进行的 OSCILLATE 研究^[12]在纳入 548 例患者后提前终止。研究发现 HFOV 组的病死率为 47%,而常规小潮气量+高呼气末正压(PEEP)机械通气治疗对照组的病死率为 35%(RR:1.33,95%CI:1.09~1.64, $P=0.005$)。HFOV 组咪达唑仑和神经肌肉阻滞剂的应用显著增加,血管活性药物使用以及用药时间亦显著增加。在英国进行的 OSCAR 研究^[13]同样未发现 HFOV 组与常规机械通气组在 30 d 全因病死率上的差异(41.7%比 41.1%, $P=0.85$)。两项研究提示 HFOV 用于 ARDS 应慎重,应根据患者病情和 ARDS 的特点选择个体化的治疗。

Bein 等^[14]研究了超小潮气量(按理想体质量计算 ≈ 3 mL/kg)联合体外 CO_2 清除治疗 ARDS 的效果,对照组为 6 mL/kg 机械通气策略。结果显示,两组 60 d 内的非机械通气时间(VFD)并未出现显著差异[(33.2 \pm 20) d 比 (29.2 \pm 21) d, $P=0.469$];但在严重低氧组〔氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]

联合治疗可显著缩短 VFD[(40.9 ± 12.82) d 比 (8.2 ± 16.4) d, $P=0.033$], 病死率未见显著差异。

法国的 ARDS 俯卧位通气多中心研究^[15]结果则显示, 与仰卧位通气比较, 早期实施俯卧位通气的 28 d 全因病死率显著降低[16.5%比 32.8%, $P<0.001$; 风险比(HR): 0.39, 95%CI: 0.25 ~ 0.63]; 未校正的 90 d 病死率亦显著下降(23.6%比 41.0%, $P<0.001$; HR: 0.44, 95%CI: 0.29 ~ 0.67)。除了仰卧位通气的心搏骤停发生率显著增加外, 两组间的并发症发生率无显著降低。Cornejo 等^[16]则观察了 ARDS 患者($n=24$)俯卧位通气的肺保护作用, 通过肺部 CT 可以发现, 在潮气量设定为 6 mL/kg、PEEP 为 5 ~ 15 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)条件下, 俯卧位通气可以进一步降低仰卧位通气时的肺内非通气容积和高 PEEP(15 cmH₂O)时的过度通气; 肺泡的周期性复张/陷闭只有在高 PEEP 与俯卧位通气联用时才会下降。可见 ARDS 时的俯卧位通气能够增强高 PEEP 的肺复张效果, 减少肺泡的不稳定性与过度通气。

在法国进行的一项研究^[17]中, 作者试图观察接受 ECMO 治疗的新型 H1N1 流感病毒感染患者的死亡危险因素以及 ECMO 对 ICU 病死率的影响。多变量分析显示, 高龄、高乳酸血症以及 ECMO 治疗时过高的气道平台压与死亡有关。在病情严重度的匹配分析中未发现 ECMO 治疗组与非治疗组病死率有显著差异。研究还发现, 在剩余的未被纳入匹配分析的 ECMO 治疗患者中, 年龄和氧合指数更低, 而气道平台压更高, 但病死率反而降低。

Jubran 等^[18]开展了单中心的长期机械通气患者(≥ 21 d)压力支持通气与气管切开后自主呼吸的比较研究。结果发现, 气管切开组的中位撤机时间明显缩短(15 d 比 19 d, $P=0.004$)。校正基线值后, 气管切开后撤机成功的 HR 为 1.43(95%CI: 1.03 ~ 1.98, $P=0.033$); 而且气管切开组完成撤机的时间更快(HR: 3.33, 95%CI: 1.44 ~ 7.70, $P=0.005$)。两组间 6 个月、12 个月病死率比较未见显著差异。Young 等^[19]观察了机械通气患者早期(4 d 内)、晚期(10 d 后)气管切开对生存率的影响。研究发现, 两组 30 d 全因病死率分别为 30.8%和 31.5%(绝对风险度下降了 0.7%, 95%CI: -5.4% ~ 6.7%)。两组 2 年病死率分别为 51.0%和 53.7%($P=0.74$)。两组的 ICU 中位住院时间和气管切开相关并发症发生率未见显著差异。

此外, Alhazzani 等^[20]对神经肌肉阻滞药物治疗 ARDS 进行了 Meta 分析, 结果显示, 短期应用顺式阿曲库铵可显著降低 ARDS 的病死率(RR: 0.72, 95%CI: 0.58 ~ 0.91, $P=0.005$, $I^2=0\%$)及气压伤发生率(RR: 0.43, 95%CI: 0.20 ~ 0.90, $P=0.02$, $I^2=0\%$); 药物对生存者的机械通气时间和 ICU 获得性疲劳并无影响。

ICU 内困难气管插管常引起危及生命的严重并发症。De Jong 等^[21]开发了简易困难气道评分(MACOCHA 评分), 通过 400 余例气管插管的验证, 该评分的 AUC 为 0.86 (95%CI: 0.76 ~ 0.96), 敏感度 73%, 特异度 89%, 阴性预计值 98%, 阳性预计值 36%。研究者认为, MACOCHA 评分将有助于鉴别出高危的患者。

5 营养支持治疗

免疫营养方面, 加拿大研究者 Heyland 等^[22]采用 2 × 2 双因素设计, 纳入 1 223 例多器官功能衰竭(MOF)并接受机械通气的危重患者。患者被随机分为谷氨酰胺(Glu)、抗氧化剂、Glu + 抗氧化剂和安慰剂组。结果显示: 与未接受 Glu 治疗者比较, Glu 可能增加 28 d 病死率[32.4%比 27.2%, 校正优势比(OR): 1.28, 95%CI: 1.00 ~ 1.64, $P=0.05$]; 同时 Glu 治疗组的院内病死率、6 个月病死率、ICU 住院日和总住院日都显著高于未添加组, Glu 对于器官衰竭数量和感染并发症无影响。抗氧化剂对 28 d 病死率或其他次级终点指标未见显著影响。此外, Glu 与抗氧化剂之间未见显著的交互作用($P=0.49$), 同时 Glu 与抗氧化剂对各亚组的 28 d 病死率均无显著影响。上述结果显示, 早期补充 Glu 可能并不利于改善 MOF 患者的病情。

此外, Alhazzani 等^[23]的 Meta 分析显示, 与安慰剂组比较, 脓毒症患者补充大剂量硒有可能降低病死率(OR: 0.73, 95%CI: 0.54 ~ 0.98, $P=0.03$, $I^2=0\%$), 而 ICU 住院时间和院内获得性肺炎发生率并无显著差异。中国台湾学者 Huang 等^[24]的 Meta 分析也有类似结论: 肠外补充硒剂可显著降低危重患者的全因病死率(RR: 0.83, 95%CI: 0.70 ~ 0.99, $P=0.04$, $I^2=0\%$); 进一步的亚组分析显示, 长期用药(RR: 0.77, 95%CI: 0.63 ~ 0.94, $P=0.01$, $I^2=0\%$)、冲击治疗(RR: 0.73, 95%CI: 0.58 ~ 0.94, $P=0.01$, $I^2=0\%$)以及大剂量治疗(RR: 0.77, 95%CI: 0.61 ~ 0.99, $P=0.04$, $I^2=0\%$)均有显著降低病死率的效应, 且未发现明显不良反应。Palmer 等^[25]对危重患者肠外营养添加 ω -3 脂肪酸的疗效进行了 Meta 分析, 结果显示纳入的研究质量不高, 未发现 ω -3 脂肪酸能降低病死率(RR: 0.83, 95%CI: 0.57 ~ 1.20, $P=0.32$), 感染发生率和 ICU 住院时间亦未出现显著差异。

一项针对急性肺损伤(ALI)患者早期允许性低热量喂养策略与充分喂养策略比较的长期随访研究^[26]发

现,尽管 ALI 可导致患者生理、心理和认知障碍以及生活质量下降,但不同喂养策略的第 12 个月平均健康状况问卷调查-36(SF-36)评分未见显著差异($P=0.54$),生存率亦无显著差异(65%比 63%, $P=0.63$)。

比利时研究团队通过对给予肠内营养患者肠外营养研究(EPaNIC 研究)数据($n=4\ 640$)的二次分析^[27]发现,无论根据病种还是病情程度分组,均未观察到任何亚组能通过早期肠外营养获益。其次,常量营养物(macronutrient)剂量最低者病情恢复最快;而营养物剂量越高,无论是肠内还是肠外途径,都会逐渐延迟恢复速度。用蛋白质/氨基酸的供给量而非葡萄糖量可解释早期喂养后出现延迟康复的原因。

Deane Adam 等作者^[28]对重症患者胃内和肠内喂养的疗效进行了 Meta 分析,结果显示小肠喂养可降低肺炎风险($RR: 0.75, 95\% CI: 0.60 \sim 0.93, P=0.01, I^2 = 11\%$),机械通气时间、ICU 住院时间和病死率均与喂养途径无关,小肠喂养的营养吸收要显著增加。但是纳入研究的异质性存在显著差异。

6 免疫调理

在国内开展的多中心胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗严重感染的疗效研究(ETASS 研究)^[29]共纳入 361 例患者,结果发现,严重脓毒症患者注射胸腺肽 $\alpha 1$ 可降低 28 d 全因病死率(26.0%比 35.0%, $RR: 0.74, 95\% CI: 0.54 \sim 1.02, P=0.049$)。治疗第 3 天和第 7 天的单核细胞人白细胞 DR 抗原(mHLA-DR)有显著提高,且治疗组未见明显的药物副作用。

Guntupalli 等^[30]所进行的一项 II 期临床研究报道了重组人类乳铁蛋白(talactoferrin, 每次 1.5 g, 每日 3 次, 连用 28 d)用于严重脓毒症的疗效,结果显示:治疗组和对照组的 28 d 全因病死率分别为 14.4%和 26.9% ($P=0.052$),这代表绝对病死率下降了 12.5%,相对病死率下降了 46.5%;而且降低病死率的效应可持续至 6 个月($P=0.039$),且广泛存在于各亚组;患者用药后的耐受性良好。显然,具有免疫调理作用的 talactoferrin 将是未来值得关注的方向。

可惜的是,另外一种治疗严重脓毒症的药物 Eritoran 未能显示有效的结果^[31]。Eritoran 是人工合成的脂质 A 的拮抗剂,可特异性阻断脂多糖(LPS)与细胞表面的髓样细胞分化蛋白 2-Toll 样受体 4(MD2-TLR4)受体结合。研究结果显示,治疗组与安慰剂组的 28 d 和 1 年的全因病死率均无显著差异,在预设的任何亚组中也未能发现显著差异。

日本学者 Vincent 等^[32]对重组人类可溶性血栓调节蛋白(rhTM)治疗脓毒症诱发弥散性血管内凝血(DIC)的疗效进行了评价。校正病情严重度之后结果显示, rhTM 显著降低了院内病死率(校正 $HR: 0.45, 95\% CI: 0.26 \sim 0.77, P=0.013$),并能增加非重症监护、非机械通气及不应用升压药物的天数。DIC 评分在治疗组显著下降,出血时间在两组亦无显著差异。同时,另一项有关 rhTM(代号 ART-123)的 II 期国际临床多中心研究^[33]也已完成,结果显示:治疗组与对照组的病死率分别为 17.8%和 21.6% ($P=0.273$),组间其他指标差异不大;事后比较检验(post hoc)分析显示, ≥ 1 个器官功能障碍且国际标准化比值(INR)较基础值增加 1.4 倍者是受益最大的人群。

7 感染控制

Huang 等^[34]在美国 43 家医院开展的大型研究显示,与“筛查+隔离”或“筛查+隔离+耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)靶向去定植”的方法比较,单纯的全面去定植(每日莫匹罗星鼻部用药+氯己定毛巾擦浴)即可显著减少 ICU 内 MRSA 分离株或任何病原所致的血行感染发生率。与之相似,另一项大型多中心研究^[35]也发现,ICU 内每日使用 2%氯己定毛巾擦浴,多药耐药病原菌(MDRO)发生率为 5.1 例/1 000 病例日,而对照组为 6.60/1 000 病例日($P=0.03$),相当于氯己定擦浴组的 MDRO 发生率下降了 23%。两组之间的院内获得性血行感染也有显著差异(4.78 例/1 000 病例日比 6.60 例/1 000 病例日, $P=0.007$)。上述研究提示,基于氯己定的院内感染控制措施疗效显著,值得推广。

不过,也有大样本的多中心研究^[36]显示,在 ICU 内实施进入任何患者房间前佩戴手套和穿隔离服的制度,尽管可以显著减少入室率并增加出室时手卫生的依从性,但并未显著降低万古霉素耐药肠球菌(VRE)的获得率,MRSA 的获得率尽管显著降低,但其意义需进一步研究确认。

加拿大研究组对选择性肠道脱污染(SDD)和口腔脱污染(SOD)对 ICU 内抗菌药物耐药性的影响进行了 Meta 分析^[37]。研究者并未发现选择性脱污染治疗对主要耐药革兰阳性(G^+)菌,如 MRSA 和万古霉素耐药肠球菌的定植和感染率有影响,亦未发现革兰阴性(G^-)菌对氨基糖苷类和氟喹诺酮类耐药率的差异。但脱污染

治疗可使对多黏菌素或第三代头孢菌素耐药的 G⁻ 菌显著下降。研究结果提示, SDD 治疗方案对于远期耐药性的产生值得深入研究。

在一项法国大型多中心研究^[38]中, 研究者对氯己定包装、高黏性包装以及标准包装的血管内导管进行了比较。结果显示: 氯己定包装可显著减少 ICU 内导管相关性感染 (CRI) 的发生率; 高黏性粘贴可明显降低脱落率, 尽管 CRI 或导管相关性血行感染发生率未受影响, 但皮肤和导管的细菌定植率显著增加。

8 难辨梭菌感染

难辨梭菌感染是 2013 年的热门话题。荷兰学者 van Nood 等^[39]的研究发现, 采用鼻十二指肠管灌注正常人粪汁混悬液治疗复发性难辨梭菌腹泻 (CDD) 的成功率 (81%) 显著高于单纯万古霉素 (31%) 或万古霉素 + 灌肠治疗 (21%); 而且经过“粪汁移植治疗”后, 患者粪便与健康人类似: 细菌多样性增加, 拟杆菌属、第 IV 和 XIVa 组梭菌菌群增加, 蛋白菌属减少。国内余超和周秀华^[40]在应用万古霉素治疗 1 例艰难梭菌感染腹泻患者无效后, 采用粪菌灌肠治疗, 患者未再出现腹泻, 并成功脱机。

Johnston 等^[41]对益生菌预防难辨梭菌相关性腹泻 (CDAD) 的疗效进行了系统综述及 Meta 分析, 共纳入 20 项研究的 3 818 例患者, 结果显示, 益生菌使 CDAD 发生率下降 66% ($HR: 0.34, 95\%CI: 0.24 \sim 0.49, I^2=0\%$), 益生菌组与对照组副作用的发生率则未见差异。但与之相反, 稍晚发表的英国多中心研究^[42]报道, 与安慰剂组比较, 老年住院患者补充乳酸杆菌 + 双歧杆菌 (每日 1 次, 连续 21 d) 并不能减少抗菌药物相关性腹泻 (AAD) 的发生率 (治疗组 10.8% 比安慰剂组 10.4%, $P=0.71$), CDD 的发生率在两组也没有差别 (0.8% 比 1.2%, $P=0.35$)。该研究提示双联益生菌制剂并不能有效预防 ADD 和 CDD 的发生。

9 RRT 与血液滤过 (HF)

法国的多中心研究^[43]比较了合并肾损伤的感染性休克患者高容量血液滤过 (HVHF, $70 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 与标准容量血液滤过 (SVHF, $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 的疗效, 试验因患者收益过慢和医疗资源不足而提前结束。结果发现两组的病死率 (HVHF 37.9% 比 SVHF 40.8%, $\log\text{-rank test } P=0.94$) 和其他次级终点指标均无显著差异。

Zhou 等^[44]通过 Meta 分析观察了不同血液净化技术对脓毒症患者全因病死率的影响。结果显示, 血液净化治疗可降低病死率 (35.7% 比 50.1%, $RR: 0.69, 95\%CI: 0.56 \sim 0.84, P<0.001$)。但该结论主要源自血液灌流和血浆置换, 如将二性霉素 B 血液灌流的研究排除后, 血液净化治疗不能显示降低病死率的效应。

10 脑损伤

Chesnut 等^[45]将 324 例严重创伤性脑损伤患者随机分入颅内压监测组和对照组 (影像检查与体检), 前者的治疗目标为颅内压保持在 $\leq 20 \text{ mmHg}$ 水平, 这项多中心对照研究的主要终点为涵盖了意识、功能以及神经心理学评价等 21 项指标的综合评分。结果显示, 两组的主要终点值无显著差异 (56 分比 53 分, $P=0.49$), 6 个月病死率分别为 39% 和 41% ($P=0.60$); 两组的中位 ICU 住院时间亦相近 (12 d 比 9 d, $P=0.25$)。ICU 内颅内压监测组接受神经专科治疗 (高张液体与过度通气) 的天数要显著少于对照组, 两组严重并发症的发生率无显著差异。研究结果提示, 以颅内压低于 20 mmHg 为目标的治疗策略并不优于常规治疗。

INTERACT2^[46]是迄今为止在急性脑出血治疗领域规模最大的研究。结果显示, 与常规治疗 (收缩压 $< 180 \text{ mmHg}$) 比较, 在脑出血发生 6 h 内采取任何可行的措施积极降压的治疗策略 (1 h 内收缩压 $< 140 \text{ mmHg}$) 尽管不能降低病死率或严重致残率 ($OR: 0.87, 95\%CI: 0.75 \sim 1.01, P=0.06$), 但可改善患者的病情和功能状态 (按校正 Rankin 评分计算, 干预组 $OR: 0.87, 95\%CI: 0.77 \sim 1.0, P=0.04$)。提示 INTERACT2 有可能改变之前普遍认为的“脑出血患者降压有危险”的看法, 并对未来脑卒中的治疗将产生重要影响。

11 退热与低温治疗

法国的研究组^[47]观察了细菌性脑膜炎诱导性低温治疗的疗效。入选患者均为格拉斯哥昏迷评分 (GCS) ≤ 8 分且持续昏迷 12 h 的社区获得性细菌性脑膜炎患者, 低温治疗的实施采用输注 4°C 冷盐水, 降温目标为 $32 \sim 34^\circ\text{C}$ 、持续 48 h。在中期数据分析与安全监测委员会 (DSMB) 的检查中发现, 低温组病死率高于对照组 [$51\% (25/49)$ 比 $31\% (15/49)$], 并有显著差异 ($RR: 1.99, 95\%CI: 1.05 \sim 3.77, P=0.04$)。3 个月不良预后的发生率在低温组为 86%, 对照组为 74% ($P=0.13$)。在校正了年龄、GCS 评分以及感染性休克等因素后, 低温组的病死率仍然较高 ($HR: 1.76, 95\%CI: 0.89 \sim 3.45, P=0.10$)。研究因此提前终止。

在危重患者的退热治疗中, Niven 等^[48]研究了不同退热策略的疗效, 26 例患者被分别纳入积极退热组

($n=14, \geq 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$)和允许退热组($n=12, \geq 40.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)。结果显示:积极退热组接受了更大剂量的对乙酰氨基酚治疗($P=0.0001$)或更频繁的物理降温($P=0.01$),且其每日平均体温更低($37.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 比 $38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P=0.02$);两组的 28 d 病死率或其他药物安全事件未见显著差异。有趣的是,同一批作者^[49]立即又完成了危重患者降温治疗的 Meta 分析,纳入的 5 项研究共计 399 例患者,降温干预的阈值一般为 $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,对照组为 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。结果并未发现降温能够显著影响重症患者的病死率($RR: 0.98, 95\%CI: 0.58 \sim 1.63, P=0.90$)。

12 H7N9 与中东急性呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)

2013 年 3 月底在我国上海和安徽两地首先发现新亚型的 H7N9 禽流感病毒^[50],尽管目前尚未有 H7N9 人传人的病例报道,但其重型患者的临床表现与转归因酷似当年的严重急性呼吸综合征(SARS)和 H1N1 流感而倍受全社会关注。无独有偶,2012 年 9 月在阿拉伯地区出现的 MERS^[51]也因疫情的发展成为热点话题。尽管目前没有证据表明 MERS 会大范围流行,但上述致死性病毒是否会通过基因变异演变为全球性的公共卫生事件值得密切监测。

13 他汀类药物

澳大利亚进行的多中心、随机双盲与安慰剂对照的研究^[52]显示,ICU 内脓毒症患者每日 20 mg 阿托伐他汀未能显著降低白细胞介素-6(IL-6)水平($P=0.76$),但既往服用他汀类药物者的基线 IL-6 水平要比未服用者降低更为显著。两组的 ICU 住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)、28 d 和 90 d 病死率、副作用等均无显著差异。治疗组的胆固醇水平显著降低。研究还发现,治疗组既往服用他汀类药物者的病死率显著低于安慰剂组既往用药者(5%比 28%, $P=0.01$)。在法国 26 个 ICU 进行的多中心研究^[53]观察了辛伐他汀(60 mg)对呼吸机相关性肺炎(VAP)预后的影响。中期研究显示,他汀组的病死率甚至高于安慰剂组(21.2%比 15.2%, $HR: 1.45, 95\%CI: 0.83 \sim 2.51, P=0.10$),而 14 d 病死率、住院病死率、机械通气时间以及 SOFA 评分改善方面两组间未见显著差异。研究因此提前终止,结论显然不支持 VAP 患者使用他汀类药物治疗。

14 其他

《成人 ICU 患者疼痛、躁动、谵妄处理临床实践指南》颁布^[54]。指南推荐使用客观的评分工具对疼痛、镇静和谵妄程度进行评估与筛查,对于不同病因的疼痛建议采用阿片、非阿片类药物以及硬膜外麻醉进行镇痛。指南中镇静和谵妄的治疗变更为推荐右美托咪定。不过目前也有研究^[55]提示,对于 ICU 内高危的谵妄患者预防性应用小剂量氟哌啶醇(1 mg/8 h),可显著降低谵妄的发生率,并增加非谵妄天数,而 ICU 再住院率和非计划性脱管时间发生率也明显下降。

西班牙学者 Villanueva 等^[56]对急性上消化道出血的输血阈值进行了研究。研究者将 921 例严重急性上消化道出血患者随机分入限制性输血组(血红蛋白 $<70\text{ g/L}$ 时输血)和非限制输血组(血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ 时输血)。结果显示,两组中未接受输血的人数有显著差别(限制性输血组 51%,非限制输血组 14%, $P<0.001$);限制性输血组的 6 周生存率显著高于非限制输血组(95%比 91%, $HR: 0.55, 95\%CI: 0.33 \sim 0.92, P=0.02$);限制性输血组的再出血发生率(10%比 16%, $P=0.01$)和副作用(40%比 48%, $P=0.02$)也显著低于非限制输血组。在亚组分析中,限制性输血增加了消化性溃疡、肝硬化 Child-Pugh A 级和 B 级患者的生存率,但不影响 C 级患者的生存率。研究还发现,在最初的 5 d 内,非限制输血组的门静脉压力差显著高于限制性输血组。由此可见,限制性输血策略是值得提倡的。

Chlan 等^[57]报道,与普通治疗和(或)防噪音耳机相比,在 ICU 内实施由机械通气患者主导的音乐治疗(PDM)可有效减轻患者的焦虑程度,并减少镇静治疗的频次和强度。

在危重症的抗凝方面,对 ICU 内高危出血患者实施静脉血栓栓塞症(VTE)预防时,可以选择间断气压装置(IPS)和(或)弹力袜(GCS)等机械性预防措施。法国的多中心研究^[58]显示,与单纯 GCS 比较,6 d 的 IPS + GCS 预防治疗后血栓发生率有所降低,但差异并无统计学意义(5.6%比 9.2%, $P=0.19$);同时还显示患者对 IPS 的耐受不佳,两组间的病死率也未见显著差异。据此作者不推荐联合应用机械装置抗凝。

15 结 语

简言之,与 2011^[59]及 2012^[60]年比较,2013 年的全球重症医学界仍然是以廓清旧问题、寻找新突破为脉络。可惜的是,无论是高频通气,还是晶体、胶体液的争议,亦或免疫营养等重要治疗手段,均未获得预计的阳性临床结论,仅在胸腺肽、粪汁移植或感染控制方面取得了少许进展。更为令人迷惑的是,近年来大量发表的

Meta 分析似乎总能显示某一疗法的显著疗效,但后续的大型专项研究却往往以阴性结论而告终,这种矛盾的局面几乎已成普遍现象。近期最令人期待的是多项有关 EGDT 或液体复苏的大型研究的发布^[61], 希望会有破局的结论出现,为任重道远的重症医学提供新动力、开创新局面。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):580-637.
- [2] Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. BMJ, 2013, 346:f839.
- [3] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2013, 309(7):678-688.
- [4] Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2: CD000567.
- [5] Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(4):558-568.
- [6] Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial[J]. JAMA, 2013, 310(17):1809-1817.
- [7] Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(8):1435-1443.
- [8] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(3):270-279.
- [9] Lanspa MJ, Grissom CK, Hirshberg EL, et al. Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock[J]. Shock, 2013, 39(2):155-160.
- [10] Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(12):1058-1064.
- [11] Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(12):1256-1263.
- [12] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(9):795-805.
- [13] Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9):806-813.
- [14] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 mL/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 mL/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5):847-856.
- [15] Guérin C, Reigier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(23):2159-2168.
- [16] Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(4):440-448.
- [17] Pham T, Combes A, Rozé H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(3):276-285.
- [18] Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, et al. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a randomized trial[J]. JAMA, 2013, 309(7):671-677.
- [19] Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial[J]. JAMA, 2013, 309(20):2121-2129.
- [20] Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2013, 17(2):R43.
- [21] De Jong A, Molinari N, Terzi N, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(8):832-839.
- [22] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2013, 368(16):1489-1497.
- [23] Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care Med, 2013, 41(6):1555-1564.
- [24] Huang TS, Shyu YC, Chen HY, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e54431.
- [25] Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, et al. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1):307-316.
- [26] Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial[J]. BMJ, 2013, 346:f1532.
- [27] Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, et al. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(3):247-255.
- [28] Deane Adam M, Rupinder D, Day Andrew G, et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2013, 17(3):R125.
- [29] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. Crit Care, 2013, 17(1):R8.
- [30] Guntupalli K, Dean N, Morris PE, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of talactoferrin in

- patients with severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2013, 41(3):706-716.
- [31] Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial[J]. JAMA, 2013, 309(11):1154-1162.
- [32] Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(4):644-652.
- [33] Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation [J]. Crit Care Med, 2013, 41(9):2069-2079.
- [34] Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection [J]. N Engl J Med, 2013, 368(24):2255-2265.
- [35] Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection [J]. N Engl J Med, 2013, 368(6):533-542.
- [36] Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial [J]. JAMA, 2013, 310(15):1571-1580.
- [37] Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(4):328-341.
- [38] Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(12):1272-1278.
- [39] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile [J]. N Engl J Med, 2013, 368(5):407-415.
- [40] 余超, 周秀华. 粪菌灌肠治疗重症监护病房艰难梭菌感染腹泻 1 例报告并文献复习[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(5):309-310.
- [41] Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(12):878-888.
- [42] Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. Lancet, 2013, 382(9900):1249-1257.
- [43] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(9):1535-1546.
- [44] Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care Med, 2013, 41(9):2209-2220.
- [45] Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury [J]. N Engl J Med, 2012, 367(26):2471-2481.
- [46] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. N Engl J Med, 2013, 368(25):2355-2365.
- [47] Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(20):2174-2183.
- [48] Niven DJ, Stelfox HT, Léger C, et al. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial[J]. J Crit Care, 2013, 28(3):296-302.
- [49] Niven DJ, Stelfox HT, Laupland KB. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: A systematic review and meta-analysis [J]. J Crit Care, 2013, 28(3):303-310.
- [50] Liu D, Shi W, Shi Y, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses[J]. Lancet, 2013, 381(9881):1926-1932.
- [51] Hocke AC, Becher A, Knepper J, et al. Emerging human middle East respiratory syndrome coronavirus causes widespread infection and alveolar damage in human lungs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(7):882-886.
- [52] Kruger P, Bailey M, Bellomo R, et al. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(7):743-750.
- [53] Papazian L, Roch A, Charles PE, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(16):1692-1700.
- [54] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1):263-306.
- [55] van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium[J]. Crit Care, 2013, 17(1):R9.
- [56] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. N Engl J Med, 2013, 368(1):11-21.
- [57] Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 309(22):2335-2344.
- [58] Vignon P, Dequin PF, Renault A, et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5):872-880.
- [59] 黄伟, 万献尧. 2011 重症医学进展[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(1):4-9.
- [60] 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.
- [61] ProCESS/ARISE/ProMISe Methodology Writing Committee. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10):1760-1775.

(收稿日期:2013-12-02)

(本文编辑:李银平)