

# 重症医学的研究进展给我们的提示

张蓉 杜斌

近年来,随着基础和临床研究的不断深入,重症医学(critical care medicine)也取得了长足进步。例如,流行病学研究显示,约有 10% 的重症监护病房(ICU)患者罹患急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[1]</sup>,其病死率呈逐年下降的趋势<sup>[2]</sup>。此外,全身性感染(sepsis)也是 ICU 最常见的临床综合征之一。全球多项研究表明,2000 年以来,全身性感染的年发病率为 437~461 例/10 万人<sup>[3-4]</sup>,病死率显著降低<sup>[5-6]</sup>。

作为从事重症医学的临床医生,我们有理由为上述成绩的取得而欢欣鼓舞。一般而言,对于疾病发病机制的全新认识,疾病治疗手段的更新变革,都可能伴随着患者临床预后的改善。那么,导致 ARDS 和全身性感染病死率下降的主要原因究竟是什么?

## 1 疾病认知仍显不足

毋庸置疑,定义与诊断标准是临床医生对某种疾病和(或)临床综合征认知的综合体现。由于认识到既往 ARDS 诊断标准的局限性,2012 年发表的柏林定义对此进行了更新<sup>[7]</sup>,试图改进诊断的准确性。与前一版诊断标准有所不同的是,柏林定义要求在呼气末正压(PEEP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O (1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa) 时评价 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 作为氧合标准。然而,根据治疗措施诊断疾病需要满足两个前提:所有患者接受该项治疗的机会相同;临床医生关于该项治疗适应证及治疗强度的意见相同<sup>[8]</sup>。显而易见,无论哪种疾病的诊断都无法满足这两个前提。

既往 ARDS 的影像学判定标准饱受诟病,柏林定义试图通过提供一系列胸片以及专家判读结果作为培训材料,以期提高临床医生对胸片判读的一

致性。然而,经过上述培训,临床医生对胸片判读的准确性有所提高(55.3% vs. 42.0%),但仍差强人意<sup>[9]</sup>。近期研究也证明,临床医生对 ARDS 的诊断一致性很差(kappa=0.50),而胸片判读仍是造成诊断差异的主要原因<sup>[10]</sup>。

由此可见,尽管 ARDS 柏林定义在原有诊断标准的基础上进行了修订,但并未从根本上克服原有诊断标准的缺点。西班牙的研究者根据尸检的研究也证实,柏林定义诊断 ARDS 的敏感度虽然高达 89%,但特异度仅为 63%<sup>[11]</sup>。

2016 年,欧洲重症医学学会与美国重症医学学会发布了新的全身性感染共识定义<sup>[12]</sup>。为方便普通病房的医务人员及时发现可能发展为全身性感染的高危患者,共识定义提出了快速序贯性器官功能衰竭评分(qSOFA)作为筛查工具。研究表明,对于疑似感染的急诊患者而言,与全身炎症反应综合征(SIRS)或序贯性器官功能衰竭评分(SOFA)相比,qSOFA 能够准确预测住院病死率<sup>[13]</sup>。然而,qSOFA 对于全身性感染的临床预测价值更为重要<sup>[14]</sup>。遗憾的是,Meta 分析结果显示,qSOFA 和 SIRS 预测全身性感染的敏感度分别为 0.47 和 0.83,提示 SIRS 更应用于筛查全身性感染的高危患者<sup>[15]</sup>。

以上事实说明,对于 ARDS 和全身性感染等临床综合征,我们的认知并未取得实质性进展,无论用于临床诊断抑或筛查的标准均难以令人满意。

## 2 治疗策略疗效不定

众所周知,小潮气量通气策略能够降低 ARDS 患者住院病死率<sup>[16]</sup>。然而,关于 ARDS 患者的机械通气策略,仍有诸多问题尚未得到解决<sup>[17]</sup>:最适宜的潮气量范围是多少?如何设定呼气末正压(PEEP)?肺复张、俯卧位通气和高频振荡通气的适应证如何?哪些患者应当保留自主呼吸?何时考虑使用糖皮质激素或体外膜肺氧合(ECMO)?欧美多个学会于 2017 年发表的成年 ARDS 患者机械通气临床实践指南对于现有临床证据进行了总结

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.10.001

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-014);国家科技支撑项目(2012BAIII5)

作者单位:443003 湖北省宜昌,三峡大学第一临床医学院,宜昌市中心人民医院急诊科(张蓉);100730 北京,中国医学科学院北京协和医院内科 ICU(杜斌)

通信作者:杜斌,Email:emdubin@126.com

表 1 美国胸科医师学会 / 欧洲重症医学会 / 美国重症医学会成年 ARDS 患者机械通气临床实践指南推荐意见

| 推荐意见  | 推荐级别和强度            |
|---|--------------------|
| 成年 ARDS 患者接受限制潮气量 (4~8 mL/kg 理想体质量) 和吸气压 (平台压 $\leq 30$ cmH <sub>2</sub> O) 的通气策略 | 强推荐, 疗效评价为中等信度     |
| 推荐严重 ARDS 患者接受俯卧位通气, 每日应超过 12 h   | 强推荐, 疗效评价为中~高等信度   |
| 不推荐高频振荡通气常规用于中重度 ARDS 患者  | 强推荐, 疗效评价为中~高等信度   |
| 推荐中重度 ARDS 患者接受较高而非较低水平的 PEEP   | 有条件推荐, 疗效评价为中等信度   |
| 建议成人 ARDS 患者接受肺复张   | 有条件推荐, 疗效评价为低~中等信度 |
| 需要额外证据推荐或反对 ECMO 用于重度 ARDS 患者。目前, 推荐继续进行研究, 以评估 ECMO 对重度 ARDS 患者临床预后的影响           |                    |

注: ARDS, 成人呼吸窘迫综合征; ECMO, 体外膜肺氧合; PEEP, 呼气末正压

(表 1)<sup>[18]</sup>。然而, 这些推荐意见也仅仅部分回答了上述问题, 而且缺乏临床可操作性。

有趣的是, 上述指南发布不久, 即有一项临床试验结果对指南内容提出了质疑。这项由 9 个国家 120 个 ICU 参加的多中心随机对照试验报道, 对于中重度 ARDS 患者, 与传统的低 PEEP 策略相比, 根据呼吸系统最佳顺应性进行肺复张并设定 PEEP 增加了患者 28 d 病死率<sup>[19]</sup>。

作为全身性感染治疗的关键, 早期目标指导治疗 (EGDT) 改善预后的作用并未得到多中心随机对照临床试验的证实<sup>[20]</sup>。与此相似, 根据资源匮乏地区感染性疾病的特点, 适当修订 EGDT 的部分内容, 并据此进行早期复苏治疗, 感染性休克患者的 28 d 病死率反而显著增加<sup>[21]</sup>。对纽约州公立医院严重全身性感染和感染性休克患者进行的队列研究显示, 全部完成 3 h 集束化治疗措施, 尤其是 1 h 内经验性应用抗生素, 伴随病死率显著降低<sup>[22]</sup>。然而, 荷兰的多中心前瞻临床试验表明, 与常规治疗 (达急诊科后使用抗生素) 相比, 全身性感染患者在救护车中即接受经验性抗生素治疗, 可使抗生素治疗提前约 100 min, 但并不降低 90 d 病死率<sup>[23]</sup>。

这些事实表明, 对于 ARDS 和全身性感染等临床综合征而言, 尚难以找到适用于不同场景、病因及疾病严重程度的治疗策略。

### 3 综合措施至关重要

多年以来, 受到循证医学的影响, 很多研究者致力于寻找所谓“魔弹”, 即能够改善危重病患者

临床预后的治疗措施和 (或) 策略。如果把找到上述“魔弹”理解为重症医学的“进展”, 那么, 近年来重症医学的“进展”乏善可陈。然而, 正是经过了多年的屡战屡败之后, 我们是否应当清楚地认识到, 这样的“魔弹”其实并不存在<sup>[24]</sup>! 也正是多年的屡战屡败, 提醒我们需要反思: 我们是否关注技术过多而关注疾病过少? 我们是否关注支持治疗过多而关注病因治疗过少? 我们是否关注数字过多而关注病理生理过少? 我们是否关注结果过多而关注过程过少? 对美国 69 个 ICU 的组织结构、医疗护理常规及患者预后进行综合分析, 结果发现, 熟知每日诊疗计划以及增加护理人员配备是影响危重病患者病死率的独立相关因素<sup>[25]</sup>。

事实上, 在危重病患者救治的现代医学体系中, 重症医学的重要作用在于提供多学科协作的平台。在这一平台上, 内科、外科等专科与重症医学密切合作, 营养、药剂、呼吸治疗和护理等专业积极参与, 重视良好的团队合作及高效沟通, 动态平衡病因治疗与支持治疗, 协调不同器官 (系统) 的相互作用, 从而改善患者预后, 同时也是医院对于危重病患者综合救治最高水平的体现。

相信这正是重症医学的魅力所在。

### 参考文献

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 Countries[J]. JAMA, 2016, 315 (8): 788-800. DOI:10.1001/jama.2016.0291.
- [2] Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179 (3): 220-227. DOI:10.1164/rccm.200805-722oc.
- [3] Zhou J, Tian H, Du X, et al. Population-based epidemiology of sepsis in a subdistrict of Beijing[J]. Crit Care Med, 2017, 45 (7): 1168-1176. DOI:10.1097/CCM.0000000000002414.
- [4] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259-272. DOI:10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [5] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003, 348 (16): 1546-1554. DOI:10.1056/NEJMoa022139.
- [6] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012[J]. JAMA, 2014, 311 (13): 1308-1316.

- DOI:10.1001/jama.2014.2637.
- [ 7 ] The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome. the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307 ( 23 ) :2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [ 8 ] 杜斌. 急性呼吸窘迫综合征的柏林定义: 究竟改变了什么? [J]. 首都医科大学学报, 2013, 34 ( 2 ) :201-203.
- [ 9 ] Peng JM, Qian CY, Yu XY, et al. Does training improve diagnostic accuracy and inter-rater agreement in applying the Berlin radiographic definition of acute respiratory distress syndrome? A multicenter prospective study[J]. Crit Care, 2017, 21 ( 1 ) : 12. DOI:10.1186/s13054-017-1606-4.
- [ 10 ] Sjoding MW, Hofer TP, Co I, et al. Interobserver reliability of the Berlin ARDS definition and strategies to improve the reliability of ARDS diagnosis[J]. Chest, 2018, 153 ( 2 ) : 361-367. DOI:10.1016/j.chest.2017.11.037.
- [ 11 ] Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 ( 7 ) : 761-767. DOI:10.1164/rccm.201211-1981OC.
- [ 12 ] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock ( Sepsis-3 ) [J]. JAMA, 2016, 315 ( 8 ) : 801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [ 13 ] Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department[J]. JAMA, 2017, 317 ( 3 ) : 301-308. DOI:10.1001/jama.2016.20329.
- [ 14 ] Du B, Weng L. Systemic inflammatory response syndrome, sequential organ failure assessment, and quick sequential organ failure assessment: more pieces needed in the sepsis puzzle[J]. J Thorac Dis, 2017, 9 ( 3 ) : 452-454. DOI:10.21037/jtd.2017.02.99.
- [ 15 ] Song JU, Sin CK, Park HK, et al. Performance of the quick Sequential ( sepsis-related ) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2018, 22 ( 1 ) : 28. DOI:10.1186/s13054-018-1952-x.
- [ 16 ] Oba Y, Salzman GA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342 ( 18 ) : 1301-1308. DOI:10.1056/NEJM200005043421801.
- [ 17 ] Marini JJ. Advances in the support of respiratory failure: putting all the evidence together[J]. Crit Care, 2015, 19 ( Suppl 3 ) : S4. DOI:10.1186/cc14722.
- [ 18 ] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 ( 9 ) : 1253-1263. DOI:10.1164/rccm.201703-0548ST.
- [ 19 ] Writing group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial ( ART ) Investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure ( PEEP ) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical Trial[J]. JAMA, 2017, 318 ( 14 ) : 1335-1345. DOI:10.1001/jama.2017.14171.
- [ 20 ] PRISM Investigators. Early, Goal-directed therapy for septic shock - a patient-level meta-analysis[J]. N Engl J Med, 2017, 376 ( 23 ) : 2223-2234. DOI:10.1056/NEJMoa1701380.
- [ 21 ] Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318 ( 13 ) : 1233-1240. DOI:10.1001/jama.2017.10913.
- [ 22 ] Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis[J]. N Engl J Med, 2017, 376 ( 23 ) : 2235-2244. DOI:10.1056/NEJMoa1703058.
- [ 23 ] Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6 ( 1 ) : 40-50. DOI:10.1016/S2213-2600 ( 17 ) 30469-1.
- [ 24 ] Møller MH, Laake JH, Myburgh JA, et al. The magic bullet in sepsis or the inflation of chance findings[J]. Chest, 2017, 152 ( 1 ) : 222-223. DOI:10.1016/j.chest.2017.04.181.
- [ 25 ] Checkley W, Martin GS, Brown SM, et al. Structure, process, and annual ICU mortality across 69 centers: United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study[J]. Crit Care Med, 2014, 42 ( 2 ) : 344-356. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182a275d7.

( 收稿日期: 2018-07-12 )

( 本文编辑: 何小军 )