

医学参考报

重症医学专刊

Critical Care Medicine

第六期 NO.06

根据新冠患者宿主免疫反应不同有选择性地进行治疗

【据《Intensive Care Med》2022年9月报道】题：危重患者新型冠状病毒感染不同亚型与恢复期血浆的治疗反应差异性：一项随机临床研究的二次分析（英国爱丁堡大学炎症研究中心 作者M. Fish等）

冠状病毒SARS-CoV-2（严重急性呼吸综合征冠状病毒2）导致新冠肺炎（新型冠状病毒感染），是一种影响肺内外器官的疾病。需要住院治疗新冠肺炎患者（中重度疾病）呼吸道病毒载量显著或血液中可检测到病毒核糖核酸（RNA）。因此，在中重度新冠肺炎中，抗病毒治疗（被动免疫治疗或抗病毒药物治疗）被认为是潜在的治疗选择。队列研究中报道的用恢复期血浆（含SARS-CoV-2特异性多克隆抗体的血液制品）进行被动免疫治疗的益处。在随机临床试验（RCT）中并没有观察到。指南也建议不要在RCT外使用恢复期血浆。因此，来自英国爱丁堡大学等人通过国际多中心平台对新冠患者免疫亚型分析，论证免疫上相似的治疗反应差异性，由此来解释

RCT之间不一致的发现。

研究方法：本研究共纳入1239例患者，检测社区获得性肺炎的随机、嵌入式、多因素、适应性平台试验（REMAP-CAP）中的26个生物标志物（细胞因子、趋化因子、内皮生物标志物），将2097例危重新冠肺炎患者分配到高滴度恢复期血浆组或常规治疗组。主要结局指标是21天无器官支持天数（OSFD-21）。

结果：在本研究中，通过无监督机器学习确立了三种亚表型/内型。与同质性更好的亚表型-2（ $n=128$ 例患者，10.3%；I型和II型效应免疫应答升高）和亚表型-3（ $n=241$ ，19.5%；炎症过度）相比，亚表型-1具有可变的生物标志物模式（ $n=870$ 例患者，70.2%）。与常规治疗组相比，亚表型2和亚表型3的预后较差，亚表型-1恢复期血浆治疗的预后较好[中位数（四分位数间距）]。恢复期血浆组无器官支持天数与正常治疗组相比为：0（-1~21）vs 10（-1~21）；在亚表型-2中的结果为1.5（-1~21）vs 12（-1~21）；在亚表型-3中的结果为0（-1~21）vs 0

（-1~21）（测试亚表型之间的治疗效果差异 $P=0.008$ ）。

结论：在本研究中根据不同的宿主免疫反应确立了三种新冠亚表型，不同亚型的患者对ABO兼容高滴度恢复期血浆治疗的治疗反应存在差异，

这也解释了之前RCT结果的不同，同时本研究还认为可以根据宿主免疫反应特征选择患者可以增强新冠肺炎免疫治疗的益处。

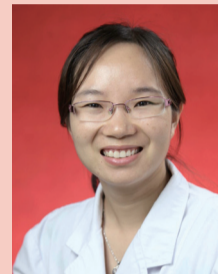
（北京大学人民医院重症医学科 王洁琼 编译）

执行主编点评

中重度新型冠状病毒感染能造成肺内及肺外的病变和器官损伤，最终导致预后不佳，而目前可选择的药物并不多，含SARS-CoV-2特异性多克隆抗体的恢复期血浆就是被动免疫抗病毒治疗之一，在队列研究中表明能获得益处，但在RCT研究中却未进一步继续得到阳性结果。本研究根据26个生物标志物（包括细胞因子、趋化因子和内皮生物标志物）应用非监督聚类的方式将患者分为3种亚表型：亚表型-1表现为免疫失调状态，其生物标志物与严重的新感染密切相关，死亡率最高，恢复期血浆治疗能显著降低其死亡率；亚表型-2表现为混合免疫模式，血清抗体阳性的比率也最高，死亡率最低，恢复期血浆治疗能增加其死亡率；亚表型-3表现为早期固有免疫增强状态，恢复期血浆治疗能增加其死亡率。每一种亚型都代表了不同的免疫、炎症状态，不仅进行了分型，也从机制上解释了各种亚型的特点。每种亚型在恢复期血浆治疗上存在异质性，与机制上的不同也能契合。但也应注意，本研究的聚类并未在其他人群中做验证，并且聚类分析在方法的选择、缺失值的处理、变量的纳入等方面还有很多需要探讨的地方。另外，怎么将本研究结果便捷地应用于床旁也需要进一步研究。

（北京大学人民医院重症医学科 赵慧颖）

执行主编简介



赵慧颖 主任医师

医学博士，主任医师。现任北京大学人民医院重症医学科副主任，北京大学人民医院重症医学科党支部书记。

社会兼职：中华医学会重症医学分会青年委员，中国人体健康科技促进会重症医学与器官支持专业委员会副主任委员，中华医学会重症医学分会重症肾脏学组委员，中国病理生理学会危重病医学专业委员会委员，中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会委员，中国医学救援协会重症医学分会委员，北京医学会灾难医学分会委员，《中华重症医学电子杂志》编委会通讯编委，*Journal of translational critical care medicine*青年编委。

以第一作者或通讯作者发表中、英文论文20余篇。在脓毒症早期诊断及治疗等临床科研领域取得一定的成绩。

ICU中血流感染的流行病学研究：患病率、病原体和危险因素

【据《CCM》2022年12月报道】题：ICU中血流感染的流行病学研究：美国85家医院150948例ICU患者的患病率、病原体和危险因素（美国国立卫生研究院临床中心重症医学科 作者Aurelie Gouel-Cheron等）

血流感染具有较高的发病率、死亡率和医疗费用。由于不同地区的微生物流行病学、疾病组成和ICU的护理实践不同，现有的关于ICU发病的血流感染的患病率和危险因素的证据不具有普遍性。

来自美国国立卫生研究院临床中心重症医学科的Aurelie Gouel-Cheron教授进行一项回顾性队列研究。数据来自Cerner Healthfacts数据库中的85家美国医院。选取2009年1月至2015年12月期间入ICU≥3天的成年患者。

数据提取和数据综合：入

ICU第3天至ICU出院前出现ICU获得性血流感染，与入ICU时存在血流感染及入院当天或第二天出现的情况对比，其患病率及相关病原体和抗生素耐药性分布。Cox模型识别到ICU出现血流感染的危险因素：宿主、护理环境和治疗相关因素。在150948例ICU患者中，5600例（3.7%）入ICU时就有血流感染，1306例（0.9%）入ICU后获得性血流感染。在入ICU时存在血流感染的患者中，4359例（77.8%）在入院当天入住ICU。ICU出现血流感染患者显示出较高的死亡率37.9%（ $P<0.001$ ）和较长的中位住院时间13天（8~23天）（ $P<0.001$ ）。ICU出现血流感染病原菌显示假单胞菌、不动杆菌、肠球菌、念珠菌和凝固酶阴性葡萄球菌的种类较多，耐甲氧西林葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、耐头孢曲松肠杆菌和

耐碳青霉烯类肠杆菌和不动杆菌的种类较多。校正分析后，年轻、男性、黑种人、西班牙裔、较多合并症、脓毒症、创伤、急性肺或胃肠道症状、ICU前抗菌药物暴露和抗真菌药与ICU出现血流感染风险较大相关。与内科或外科ICU相比，综合ICU、小型/中型农村医院也与ICU出现血流感染风险较高相

关。ICU出现血流感染的相关风险表现为进行机械通气和中心静脉或动脉导管插入后7天。

结论表明，ICU中出现血流感染是一种严重疾病，在ICU获得血流感染入院时存在血流感染，显示出独特的病原体和危险因素特征。

（北京大学人民医院重症医学科 杨曙光 王光杰 编译）

编后语

全球大约70%的ICU患者都在使用抗生素，作为ICU质控指标之一的ICU并发血流感染增加了ICU的并发症的发病率和死亡率，了解ICU并发血流感染的流行病学有益于临床管理。该研究纳入了美国85家ICU的15万左右患者，收集了2009—2015年收治患者的临床病历资料，发现ICU血流感染主要的致病菌为G-杆菌、其次是肠球菌和真菌；其相关危险因素为我们提供了参考价值，仍需考虑不同国家和地区相关结果差异。（北京大学人民医院重症医学科 杨曙光）

导读

- 接受ECMO治疗与成年危重症患者新发精神疾病相关 2版
- 脓毒症患者生存率的全基因组关联研究 3版
- 机械通气患者早期活动是否获益 4版
- 头孢吡肟/恩美他唑巴坦治疗复杂尿路感染优于哌拉西林/他唑巴坦 5版
- 莫为“肺炎”遮望眼，守得云开见日出 6版
- 神经危重症患者的脱机拔管 7版
- 最美新时代革命军人——周飞虎 8版

接受 ECMO 治疗与成年危重患者新发精神疾病相关

【据《JAMA》2022年11月报道】题:接受ECMO治疗的成年危重疾病幸存者与新发精神健康问题的相关性(加拿大 安大略省 作者Shannon M. Fernando等)

Fernando等人基于当地人群数据,对比了接受ECMO治疗和未接受ECMO治疗危重病幸存者精神健康问题的发病率,试图探寻接受ECMO治疗与新发精神健康

天;在3 820例未接受ECMO治疗的患者中(平均年龄51岁,40%为女性),中位随访时间为1 390天。接受ECMO治疗的幸存者出现新发精神健康问题的

(95%CI 0.21~2.23)]均无显著差异。在整个队列中,自杀死亡的患者病例总数不到5例。结论表明,与未接受ECMO治疗的ICU危重幸存者相比,接受ECMO治疗的危重幸存者

与出院后新发精神健康问题或社会问题风险轻度增加显著相关,需要进一步的研究来阐明这种关系的潜在机制。
(北京大学人民医院 重症医学科 冀慧娟 编译)

表 1 比较接受 ECMO 治疗和未接受 ECMO 治疗的 ICU 危重患者精神健康问题的发病率、绝对比率差异和加权风险比

预后	例数 /100 人·年 (95%CI)			加权风险比 (95%CI)
	ECMO 治疗后幸存者	未经 ECMO 治疗后幸存者	发病率差异	
任何精神健康问题	22.1 (19.5 ~ 25.1)	14.5 (13.8 ~ 15.2)	7.6 (4.7 ~ 10.5)	1.24 (1.01 ~ 1.52)
任何精神健康问题或物质滥用	23.6 (20.8 ~ 26.7)	15.4 (14.6 ~ 16.2)	8.2 (5.2 ~ 11.2)	1.24 (1.02 ~ 1.51)
情绪障碍、焦虑症或创伤后应激障碍	18.0 (15.7 ~ 20.7)	12.1 (11.5 ~ 12.7)	5.9 (3.3 ~ 8.5)	1.14 (0.91 ~ 1.42)
精神分裂症或精神障碍	0.4 (0.2 ~ 0.9)	0.5 (0.4 ~ 0.6)	-0.1 (-0.4 ~ 0.6)	1.08 (0.39 ~ 3.00)
其他精神健康问题	4.7 (3.7 ~ 5.9)	2.7 (2.4 ~ 2.9)	2.0 (0.9 ~ 3.1)	1.38 (0.95 ~ 2.02)
社会问题	0.8 (0.5 ~ 1.4)	0.7 (0.6 ~ 0.9)	0.1 (-0.4 ~ 0.6)	1.55 (0.69 ~ 3.40)
物质滥用	1.6 (1.1 ~ 2.4)	1.4 (1.2 ~ 1.6)	0.2 (-0.4 ~ 0.8)	0.86 (0.48 ~ 1.53)
自残	0.4 (0.2 ~ 0.9)	0.3 (0.2 ~ 0.3)	0.1 (-0.2 ~ 0.4)	0.68 (0.21 ~ 2.23)

体外膜肺氧合 (ECMO) 可以为危重患者提供临时的心肺支持,通常在传统治疗失败的情况下使用,目前ECMO的使用在新冠流行的背景下逐步增加。现有的研究显示使用ECMO治疗可以降低难治性呼吸衰竭、心源性休克和心脏骤停患者的短期死亡率。尽管ECMO治疗耗费大量住院资源和费用,但ECMO治疗后的大量幸存者出院后仍可存活长达5年以上。目前大家对ECMO在难治性危重疾病中的应用持乐观态度,但对这种疗法引发的长期精神后遗症却知之甚少。众所周知,危重病幸存者的精神疾病发病率很高,有数据显示这些患者出现精神健康问题、物质滥用、自残甚至自杀的比率偏高,而考虑到接受ECMO治疗的幸存者通常需要较长的治疗和恢复期,推测该类患者具有更高的精神健康问题发病率。因此,来自加拿大 安大略省的 Shannon M.

问题的相关性。
研究方法:该研究是一项纳入了从2010年4月1日至2020年3月31日期间在加拿大 安大略省重症监护病房幸存出院的642例接受ECMO治疗和相匹配的3 820例未接受ECMO治疗的成年患者的回顾性队列研究。主要结果是新发精神健康问题(情绪障碍、焦虑症或创伤后应激障碍;精神分裂症或精神障碍;其他精神健康问题包括反应性抑郁、神经衰弱、强迫症、人格障碍等;社会问题包括婚姻困难、家庭破裂或离婚、亲子问题、教育问题等),次要结果包括物质滥用、故意自残、自杀死亡等。使用重叠倾向评分-加权比例风险模型对接受ECMO治疗和未接受ECMO治疗的危重病幸存者精神健康问题的发病率进行比较(表1)。
结果:在642例接受ECMO治疗的患者中(平均年龄50.7岁,40.7%为女性),中位随访时间为730

发生率为22.1/100人·年(95%CI 19.5~25.1),而未接受ECMO治疗的幸存者出现新发精神健康问题的发生率为14.5/100人·年(95%CI 13.8~15.2),两者绝对比率差异为7.6/100人·年(95%CI 4.7~10.5)。根据倾向加权,经ECMO治疗存活人群与新发精神健康问题风险增加显著相关(HR=1.24,95%CI 1.01~1.52)。接受ECMO治疗幸存者与未接受ECMO治疗幸存者之间在物质滥用方面[1.6/100人·年(95%CI 1.1~2.4) vs 1.4/100人·年(95%CI 1.2~1.6)];绝对比率差异0.2/100人·年(95%CI -0.4~0.8);HR=0.86(95%CI 0.48~1.53)]和故意自残方面[0.4/100人·年(95%CI 0.2~0.9) vs 0.3/100人·年(95%CI 0.2~0.3)];绝对比率差异0.1/100人·年(95%CI -0.2~0.4)];HR=0.68



医学参考报

重症医学专刊

理事长兼总编辑: 巴德年 社长: 魏海明
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等 副社长: 吕春雷
理事会秘书长: 周赞 副社长: 周赞
社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编: 100055 总机: 010-63265066
网址: www.yxckb.com

名誉主编: 陈德昌
主编: 安友仲
副主编: 杜斌 宋青 马晓春 康焰
常务编委: (按姓氏笔画排序)
马朋林 王雪 王春亭 艾宇航 刘虹
李昂 李元忠 李银平 李维勤 陈德昌
周建新 胡振杰 钱传云 钱素云 崔巍
编委: (按姓氏笔画排序)
于湘友 么改琦 王东信 王宏志 王迪芬
王洪亮 朱凤雪 任晓旭 刘玲 刘亚林
孙仁华 孙荣青 李文雄 李双玲 李树生
杨万杰 杨正平 何先弟 何振扬 宋睿

林建东 周丽华 赵灵 姜利 晁彦公 钱克俭
徐磊 黄小波 黄顺伟 龚仕金 隆云 詹庆元
潘文君 潘伟云 瞿洪平
专家委员会主任委员: 汤耀卿
专家委员会副主任委员: 席修明 邱海波
委员: (按姓氏笔画排序)
于凯江 王育珊 方强 刘慧林 许媛 严静
李建国 林洪远 曹相原 覃铁和 管向
编辑部主任: 吴昆
编辑: (按姓氏笔画排序)
方伯梁 付春 白静 吕杰 刘丹 李百强
肖增丽 沈鹏 张振宇 陈杰 周刚 赵秀娟
赵慧颖 胡婕 胡小芸 徐成 郭晓夏 屠国伟

脓毒症患者生存率的全基因组关联研究

【据《Critical Care》2022年10月报道】题: 脓毒症患者生存率的全基因组关联研究(西班牙圣克鲁斯的罗萨里奥卡雷特拉圣烛台女大学医院作者Tamara HernandezBeefink等)

脓毒症是一种严重的伴有器官功能障碍全身性感染过度反应, 在成人重症监护病房中死亡率很高。在生物学候选基因方面, 大多数遗传学研究已经确定了与脓毒症的发展和结果相关的基因变异。他们对成年脓毒症患者的28天生存率进行了首次全基因组关联研究(GWAS)。

他们的研究主要分两个阶段进行。第一阶段, 他们对来自GENSEP网络的687例欧洲脓毒症患者进行了首次分期和750万例推断变异。采用Cox回归法进行模型相关性检验, 根据性别、年龄和遗传变异的主要成分进行调整。第二阶段是对来自MESSI研究的2 063例ICU脓毒

症患者(1 362名欧洲裔美国人和701名非裔美国人)。他们对这两个阶段的结果进行了meta分析($P < 5.0 \times 10^{-8}$), 并对已鉴定的基因和变异进行全血转录组学、功能注释和敏感性分析进行评估。

最终, 他们探索了3个有潜在功能的全基因组显著变异, SAMD9的rs34896991, rs146257041与SLC5A12/FIBIN的基因间, 以及LS138347802与LINC00378

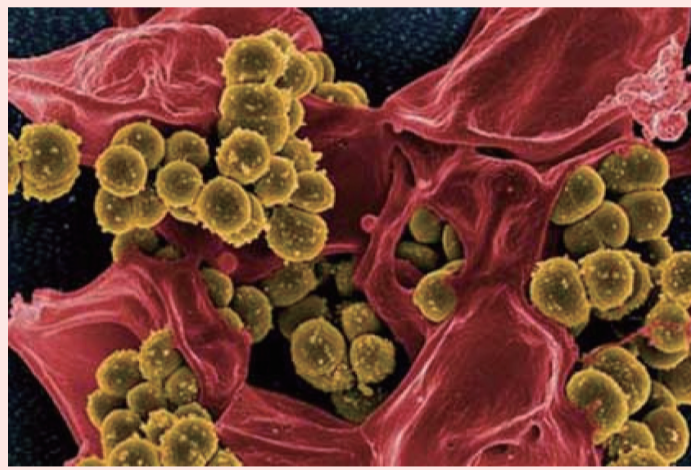
MIR3169的基因间。基于不同的功能表型, 他们观察到在包括血细胞和T细胞在内的多种细胞类型, 相关的一些有调控活性的启动子或增强子的区域。根据GTE_x数据, LINC00378和MIR3169只在睾丸表达, SLC5A12主要表达在肾脏和小肠, FIBIN主要表达在动脉(主动脉和胫)、胫神经、阴道, 而SAMD9是广泛表达在许多组织, 但主要在食管(黏膜)、转化淋巴细胞

和全血。基于对照供体的IPF细胞图谱(MIR3169的信息缺失), SAMD9在不同的细胞类型中普遍表达, 而SLC5A12、FIBIN和LINC00378的表达仅限于几种细胞类型, 包括血管、肌肉、上皮细胞和免疫细胞。GTE_x中rs34896991和rs138347802无显著表达数量性状位点(eQTL)。然而, rs146257041在大脑和睾丸中发现了4个显著的eQTL。这3种变异都没有获得使用DeepSEA预测的显著分数。基于表型扫描仪对先前报道的3种变异性状关联的扫描发现, SAMD9中的rs34896991也与其他特殊神经系统退行性疾病的死亡原因相关。根据表型扫描仪的结果, SAMD9、SLC5A12、FIBIN和非编码RNA(LINC00378)中的其他变异也与不同的死亡原因相关。在非编码RNA中, LINC00378以细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A

(CDKN1A)为主要靶点, 与不同类型的癌症相关, 而MIR3169主要靶向参与p53信号通路的基因。

为了进一步评估在已识别的GWAS位点附近的基因的生物意义, 他们评估了来自脓毒症幸存者和非幸存者的全血转录组阵列数据。虽然仅有的编码基因的信息, 但在GSE54514中观察到非存活脓毒症患者的SAMD9表达上调(对数倍变化: 0.545; 调整后的FDR P 值: 0.0021)。尽管如此, 脓毒症患者组之间的这种基因表达差异与ARDS的存在无关(对数倍变化: 0.011; 调整后的FDR P 值: 0.996)。对来自GSE65682的独立脓毒症幸存者和非幸存者的转录组阵列数据的最终评估并没有验证SAMD9表达与脓毒症生存率的相关性(对数倍变化: -0.01, P 值: 0.688)。

(北京大学人民医院重症医学科 刘晓霞 编译)



宿主基因表达对预测脓毒症进展的价值

【据《Critical Care Medicine》2022年12月报道】题: 宿主基因表达预测脓毒症进展(美国杜克大学医学院应用基因组与精准医学中心 作者Cassandra Fiorino等)

脓毒症具有极高的死亡率。然而, 大量死于脓毒症的患者并没有表现出严重感染的症状, 这阻碍了早期积极治疗的实施。而宿主基因表达对感染的反应先于临床症状的出现。因此, 杜克大学医学院应用基因组与精准医学中心的Cassandra Fiorino等设计了本研究, 旨在开发转录组学模型以预测住院72小时内进展为脓毒症或休克的感染病例, 并验证先前确定的转录组学特征在28天死亡率的预测中的作用。

研究使用RNA测序数据进行回顾性差异基因表达分析和预测建模。共分析了277例在4个大型学术医疗中心注册、并经临床判定为感染的患者。

在研究中, 脓毒症进展定义为诊断脓毒症72小时内Sepsis 3类别增加(进展为重度脓毒症或脓毒症休克)。使用全血RNA测序生成转录组数据。最小绝对收缩和选

择算子建模(LASSO)用于识别疾病进展的各种指标的预测特征。研究测试了4个先前确定的基因特征预测28天死亡率的能力。

与141例非进展者对照相比, 136例脓毒症进展患者没有显著的差异表达基

因。当脓毒症进展定义为入住ICU或28天死亡时, 鉴定出1 178个差异表达基因(图1)。基于这些基因的模型预测脓毒症进展的曲线下面积为0.71。先前确定的用于预测脓毒症死亡率的基因特征的验证分

析显示ROC曲线下面积为0.70~0.75, 并且特征之间没有显著差异。

因此研究者认为, 当定义为Sepsis 3类别增加时, 宿主基因表达无法预测脓毒症进展, 表明该定义不是转录组学预测方法的有用框架。

然而, 当进展被定义为入住ICU或死亡时, 则存在不同的反应。经验证, 先前描述的特征预测28天死亡率的准确性不足以提供有意义的临床效用。

(北京大学人民医院重症医学科 沈佳伟 编译)

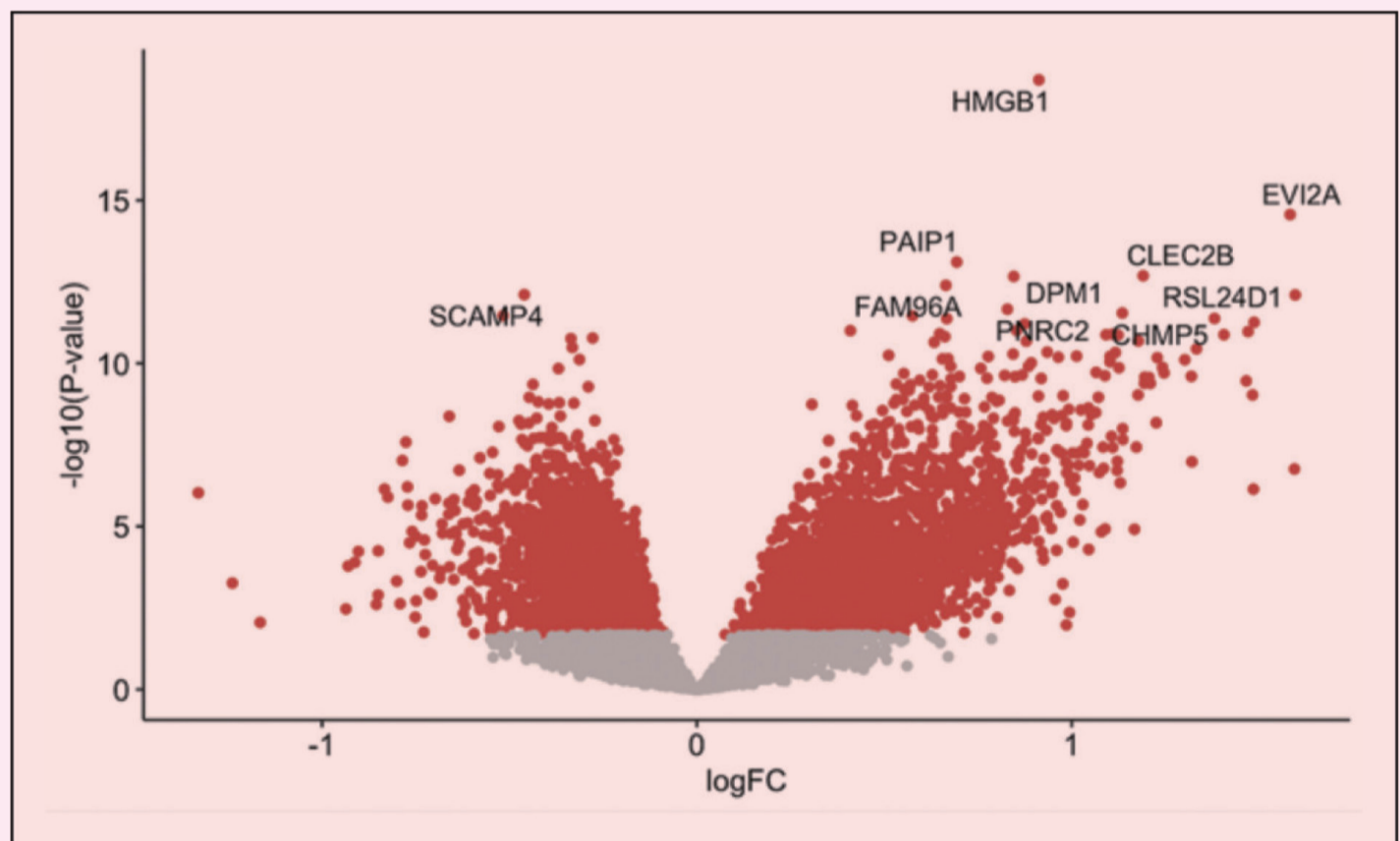


图1 代表进展组(入住ICU或28天死亡)和对照组之间差异表达基因的火山图

Benjamini-Hochberg [BH]-调整后 $P < 0.05$ 。y轴为 \log_{10} BH调整后的 P 值, x轴为 \log_2 的表达倍数变化

机械通气患者早期活动是否获益

【据《The New England Journal of Medicine》2022年10月报道】题: 机械通气患者的早期主动活动不能获益(澳大利亚及新西兰重症医学研究中心的作者Carol L. Hodgson等)

全球每年有1 300万至2 000万人在ICU接受治疗。约40%的人恢复发生ICU获得性肌无力(ICU-acquired weakness), ICU获得性肌无力定义为临床检测到的虚弱无力表现, 除所患重症外没有其他原因可解释。ICU获得性肌无力与死亡风险增加、住院时间延长和患者功能恢复受损相关。

ICU接受机械通气超过48小时的患者, 很快就会发生骨骼肌的萎缩。虽然制动可能导致了ICU获得性肌无力, 但这种无力似乎是危重症病理生理学的一部分, 而不仅仅是由于制动。它与肌丝组织(myofilament organization)破坏、肌质网(sarcoplasmic reticulum)损伤、电兴奋性降低和线粒体功能障碍有关。尽管一些数据表明, ICU患者的早期活动可能会缩短住院时间, 并改善出院时的功能, 但早期活动同时存在许多风险, 并且早期活动可能不足以预防ICU获得性肌无力而改善患者的结局。2022年11月ANZICS临床试验组在NEJM上公布了TEAM研究结果, 以验证以下假设: 对于接受机械通气的ICU成年患者, 与常规水平活动相比, 早期主动(active)活动可以提高180天存活天数和未住院的天数。

TEAM为国际, 多中心, 随机对照

试验。纳入了750例ICU中接受有创机械通气的成年患者, 随机接受主动早期活动(镇静最小化和每日物理治疗)或常规治疗(每个ICU通常提供的活动水平)。主要结局是随机分组后180天患者存活天数和未住院天数。

早期活动组患者存活和非住院的中位天数为143天(IRQ, 21~161), 常规组为145天(IQR, 51~164)(绝对差异, -2.0天; 95%CI -10~6; P=0.62)。两组的平均每日活动时间(\pm SD)分别为(20.8 \pm 14.6)分钟和(8.8 \pm 9.0)分钟(差异为每天12.0分钟; 95%CI 10.4~13.6)。两组中总共77%的患者能够分别站立3天和5天(差异, -2天; 95%CI -3.4~-0.6)。到第180天, 22.5%的早期活动组和常规治疗组的死亡率分别为22.5%和19.5%(OR=1.15, 95%CI 0.81~1.65)。

两组幸存者的生活质量、日常生活活动、残疾、认知功能和心理功能相似。早期活动组有7例患者报告了严重不良事件, 常规治疗组有1例患者报告严重不良事件。早期活动组371例患者中有34例(9.2%)报告了可能由活动引起的不良事件(心律失常、血压改变和血氧饱和度降低), 而常规治疗组370例患者中则有15例(4.1%)报告(P=0.005)。

最终作者认为, 对于ICU接受机械通气的成年患者, 增加早期主动活动并没有提高存活和非住院的天数。

(北京大学人民医院重症医学科 王斌 编译)

压力支持通气与T型导管进行自主呼吸试验的比较研究

【据《The New England Journal of Medicine》2022年11月报道】题: 使用压力支持通气或T型导管的自主呼吸试验(法国普瓦捷大学医院 作者Arnaud W. Thille等)

在重症监护病房(ICU)中, 减少患者有创机械通气的时间是避免相关并发症的重要途径。早期识别能够自主呼吸的患者可以缩短机械通气时间, 前提是确保拔管不会增加再插管的风险。为降低重新插管的风险, 指南建议在拔管前系统地进行自主呼吸试验。临床上可以使用压力支持通气(PSV)或T型导管进行自主呼吸试验, 在拔管失败风险高的患者中, PSV试验是否会比T型管试验更短的气管拔管时间, 而不导致更高的再插管风险尚不清楚。因此, Arnaud W. Thille等人在法国普瓦捷大学医院的支持下, 在法国的31个ICU中进行了一项多中心、开放标签、随机、对照试验进行两种方法的对比验证。

该研究将拔管失败风险高需要进行自主呼吸试验的患者(年龄>65岁或有潜在的慢性心脏病或呼吸系统疾病)随机分配进入使用PSV(压力支持水平为8 cmH₂O且无呼气末正压)或T型管组。主要结局是初始自主呼吸

试验后第28天未进行有创通气的总时间(报告为无呼吸机天数)。次要结局包括首次自主呼吸试验后24小时内拔管和7天内拔管, 以及拔管后7天内重新插管。

结果: 在第28天时, PSV组和T型导管组中不使用呼吸机天数的中位数分别为27天(四分位数, 24~27天)和27天(四分位数, 23~27天)(差异0天, 95%CI -0.5~1; P=0.31)。PSV组376例患者(77.7%)和T型导管组350例患者(72.2%)在24小时内进行了拔管(差异5.5个百分点; 95%CI 0.01~10.9), 并且拔管是在7天内分别对473例患者(97.7%)和458例患者(94.4%)进行了检查(差异, 3.3个百分点; 95%CI 0.8~5.9)。PSV组有72例患者(14.9%)和T型导管组有65例(13.6%)进行了再插管(差异1.3个百分点; 95%CI -3.1~5.8)(图1)。9位患者(PSV组3人, T型导管组6人)重新插管的原因是心脏或呼吸骤停。

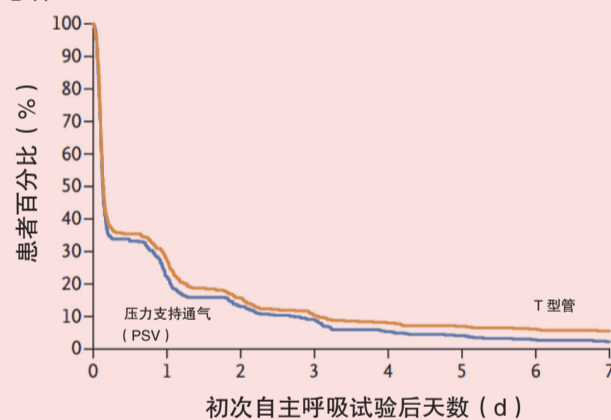
结论表明, 在拔管失败风险高的患者中, 使用PSV进行自主呼吸试验与使用T型导管进行自主呼吸试验相比, 在第28天的无呼吸机天数并未显著增加。

(北京大学人民医院 吴培华 肖增丽 编译)

公益广告



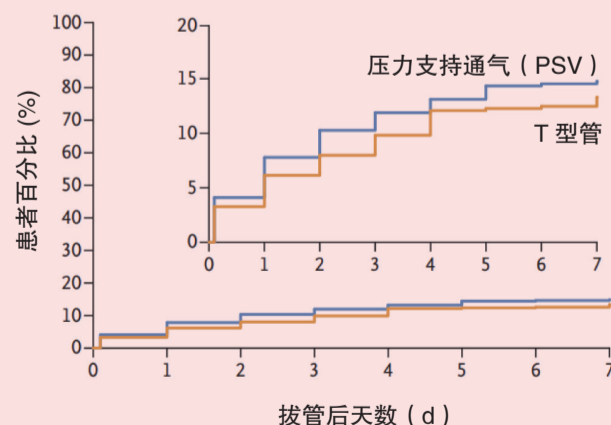
A 未拔管患者



高危患者数

T型管	485	134	76	50	39	34	30	27
压力支持通气 (PSV)	484	108	63	43	26	20	14	11

B 再插管患者



高危患者数

T型管压力支持通气 (PSV)	485	468	454	445	436	425	424	423
压力支持通气 (PSV)	484	463	445	433	425	419	413	420

图1 自主呼吸试验后拔管时间和再插管风险的K-M曲线

头孢吡肟 / 恩美他唑巴坦治疗复杂尿路感染优于哌拉西林 / 他唑巴坦

【据《JAMA》2022年10月报道】题:对比头孢吡肟/恩美他唑巴坦与哌拉西林/他唑巴坦在复杂尿路感染/急性肾盂肾炎临床治愈和微生物学根除方面的影响——一项随机临床试验 (法国罗伯特伍德约翰逊医学院 作者Keith S. Kaye等)

β -内酰胺类抗生素哌拉西林与 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的组合药物通常用于治疗复杂的尿路感染和其他严重感染。然而,随着广谱 β -内酰胺类抗生素的使用率越来越高,导致病原体对除碳青霉烯类抗生素以外的大多数 β -内酰胺类抗生素耐药,这限制了 β -内酰胺类抗生素的治疗效果,这就需要新的治疗药物选择。将 β -内酰胺类抗生素与新型 β -内酰胺酶抑制剂结合,可以恢复 β -内酰胺类抗生素对病原体的抗菌活性。第四代头孢菌素药物头孢吡肟对革兰阴性病原体有广谱活性,可用于治疗尿路感染、腹腔感染和肺炎,而且比哌拉西林/他唑巴坦更有效。在既往研究中,头孢吡肟和恩美他唑巴坦具有相似的药动学特征,具有相似的半衰期,均为经肾主要排泄。因此,来自法国的Keith S. Kaye等人进行了一项3期随机临床试验,以确定在治疗复杂尿路感染/急性肾盂肾炎时头孢吡肟/恩美他唑巴坦是否不劣于哌拉西林/他唑巴坦,并评估治疗相关不良事件。

研究方法:该研究是一项3期随机、双盲、主动对照、多中心、非劣效性临床试验,纳入了从2018年9月24日至2019

年11月2日期间在欧洲、北美洲、南美洲和南非约90个地点临床诊断为复杂尿路感染或由革兰阴性病原体引起的急性肾盂肾炎的成年患者,最终随访至2019年11月26日。入组患者随机接受头孢吡肟2 g+恩美他唑巴坦0.5 g ($n=520$)或哌拉西林4 g+他唑巴坦0.5 g ($n=521$),每8小时输注1次,每次输注持续2小时,输注持续7天,若基线血培养阳

性患者获得总体治疗成功(包括临床治愈且微生物学根除:第14天尿液中革兰阴性病原体 $<10^3$ CFU/ml)的患者比例。采用分层Newcombe方法计算双侧95%置信区间,预设非劣效性边际为-10%,如果确定了非劣效性,还预先制定了优效性比较。

结果:在1 041例随机分组的患者中[平均年龄54.7岁,573例是女性(55%)],1 034

50% (258/516)的接受头孢吡肟/恩美他唑巴坦治疗的患者和44% (228/518)的接受哌拉西林/他唑巴坦治疗的患者出现了治疗不良事件,但大多数是轻度至中度(分别为89.9%和88.6%)。总共有1.7% (9/516)的接受头孢吡肟/恩美他唑巴坦治疗的患者和0.8% (4/518)的接受哌拉西林/他唑巴坦治疗的患者因不良事件而未完成制定治疗(表1)。

结论:在由革兰阴性病原体引起的复杂尿路感染或急性肾盂肾炎患者中,头孢吡肟/恩美他唑巴坦与哌拉西林/他唑巴坦相比,在临床治愈和微生物学根除方面,符合非劣效性和优势性标准,需要进一步研究头孢吡肟/恩美他唑巴坦在治疗复杂尿路感染或急性肾盂肾炎中的潜在作用。

(北京大学人民医院重症医学科 冀慧娟 编译)

表1 比较头孢吡肟 / 恩美他唑巴坦与哌拉西林 / 他唑巴坦治疗后的总体成功率、临床治愈和微生物根除结果

临床反应	数量 (%)		
	头孢吡肟 / 恩美他唑巴坦 ($n=345$)	哌拉西林 / 他唑巴坦 ($n=333$)	治疗差异, % (95%CI)
第14天			
总体成功率	273 (79.1)	196 (58.9)	21.2 (14.3 ~ 27.9)
临床治愈	319 (92.5)	296 (88.9)	3.5 (-1.0 ~ 8.0)
微生物根除	286 (82.9)	216 (64.9)	19.0 (12.3 ~ 25.4)
治疗第3天			
总体成功率	318 (92.2)	293 (88.0)	4.1 (-0.6 ~ 8.9)
临床治愈	18 (5.2)	16 (4.8)	0.5 (-3.1 ~ 4.0)
治疗改善	317 (91.9)	302 (90.7)	未确定
微生物根除	323 (93.6)	299 (89.8)	3.8 (-0.6 ~ 8.3)
治疗结束时			
总体成功率	318 (92.2)	311 (93.4)	-1.3 (-5.3 ~ 2.9)
临床治愈	323 (93.6)	315 (94.6)	-1.1 (-4.8 ~ 2.7)
微生物根除	332 (96.2)	322 (96.7)	-0.7 (-3.7 ~ 2.5)
第21天			
总体成功率	236 (68.4)	196 (58.9)	10.7 (3.4 ~ 17.8)
临床治愈	299 (86.7)	279 (83.8)	2.8 (-2.7 ~ 8.3)
微生物根除	258 (74.8)	221 (66.4)	9.5 (2.6 ~ 16.3)

性患者最多输注14天,若基线有肾功能损害,根据肾功能情况调整头孢吡肟/恩美他唑巴坦用量。入组患者中,接受至少1剂研究药物且尿液中革兰阴性病原体 $\geq 10^5$ CFU/ml或血液和尿液培养物中存在相同病原体,基线革兰阴性病原体对两种治疗药物均不耐药的患者纳入分析。主要结果是第14天纳入分

例(99.3%)接受了研究药物,995例(95.6%)完成了试验。在纳入分析患者中,接受头孢吡肟/恩美他唑巴坦治疗的患者中79.1% (273/345)获得总体治疗成功,接受哌拉西林/他唑巴坦治疗的患者中58.9% (196/333)获得总体治疗成功[组间差异为21.2% (95%CI, 14.3% ~ 27.9%)]。

编后语

复杂性尿路感染治疗困难,需要抗菌药对症治疗,文中头孢吡肟/恩美他唑巴坦作为新药,不劣于传统常用药物,但复杂性尿路感染患者,有一定的泌尿系畸形或结构异常,当出现反复尿路感染时,需要对患者进行影像学检查排除结构异常或畸形,文章中需增加入组患者这方面的研究。

(北京大学人民医院重症医学科 周刚)

新型脓毒症亚表型:使用生命体征轨迹开发和验证

【据《ICM》2022年9月报道】题:使用生命体征轨迹开发和验证新型脓毒症亚表型 (美国埃默里大学医学院 作者Sivasubramaniam V. Bhavani等)

脓毒症是一种异质性综合征,其特征是宿主对感染的反应失调,之前的阴性实验可能是由于不同患者对不同治疗的反应不同,所以对其亚表型的鉴定至关重要。来自美国埃默里大学医学院的Sivasubramaniam V. Bhavani教授使用生命体征轨迹来开发和验证亚表型,并使用随机对照试验数据研究亚表型与治疗之间的相互作用。

该研究的第一部分是在Emory Healthcare系统中进行的一项回顾性观察性研究,旨在

对既往脓毒症患者进行分析,基于组的轨迹建模应用于住院后前8小时的生命体征,以开发和验证生命体征亚表型,2014—2017年收治的患者为训练队列,2018—2019年患者为验证队列,在脓毒症患者中评估了亚表型与结果之间的关联。该研究的第二部分是对范德比尔特大学医学中心进行的SMART试验中患者数据的二次分析,测试了亚表型与平衡晶体液与生理盐水治疗之间的相互作用。

对既往病例进行回顾性分析,训练队列中有12 473例诊断为感染的患者,验证队列中有8 256例,发现了4种生命体征亚表型。这些生命体征亚表型具有不同的基线临床

特征、实验室异常、器官功能障碍特征和结果。A组($n=3 483$, 28%)为体温过高、心动过速、呼吸急促和低血压。B组($n=1 578$, 13%)为体温过高、心动过速、呼吸急促(不如A组明显)和高血压。C组($n=4 044$, 32%)和D组($n=3 368$, 27%)的体温、心率和呼吸频率较低,C组血压正常,D组血压低。在6 919例脓毒症患者中,A组和B组年龄较小,而C组和D组年龄较大。A组充血性心力衰竭、高血压、糖尿病和慢性肾病的患病率最低,而B组患病率最高。A组和D组的升压药使用率最高(上述所有分析的 $P<0.001$)。在逻辑回归中,A组和D组的30天死亡率显著更高(分别为 $P<0.001$

和 $P=0.03$)。在SMART试验中,亚表型显著改变了治疗效果($P=0.03$)。与生理盐水相比,D组使用平衡晶体液的死亡率显著降低($OR=0.39$, 95%CI 0.23 ~ 0.67, $P<0.001$)。

基于生命体征轨迹的脓

毒症亚表型在各队列中是一致的,具有不同的结局,并且对平衡晶体液与生理盐水治疗的反应不同,可以为临床试验的精确注册提供信息。

(北京大学人民医院重症医学科 王光杰 编译)

编后语

随着对脓毒症的认识加深,近几十年的临床试验还没有确定对脓毒症患者总体持续有益的治疗方法。之前的研究多是通过生物标志物或生命体征的静态测量确定了2~6种脓毒症亚表型。但脓毒症是一个动态的过程,其生物学和生理学反应在数分钟到数小时内演变,实验室检查和生命体征的静态监测可能无法识别随时间变化一致的亚表型。本研究通过收集埃默里医学中心的四所医院住院的所有疑似感染患者信息建立脓毒症的亚表型并进行了验证。为脓毒症的早期识别和处理提供了新的依据。

(北京大学人民医院重症医学科 杨曙光)

莫为“肺炎”遮望眼，守得云开见日出

山西省晋中市第一人民医院重症医学科 张勇进 石志敬

郭某，女，67岁，因“发热、咳嗽、咳痰1月余加重伴意识不清3天”于2022年3月12日急诊入院。

1. 现病史

1个月前无明显诱因出现发热不伴寒战，未测体温，伴气紧、咳嗽，咳白色黏稠痰，对症治疗（不详），效果差。3月9日症状加重就诊，血气示I型呼吸衰竭，胸部CT示双肺炎，予以“无创呼吸机辅助呼吸、亚胺培南抗感染”等治疗，后患者神志清楚。

2. 既往史

高血压20余年。

3. 查体

T 36.7℃，P 74次/分，RR 20次/分，BP 127/54mmHg。神清，口唇发绀，双肺呼吸音粗，可闻及湿性啰音，余无异常。

4. 检查

血常规：白细胞： $23.57 \times 10^9/L$ ，红细胞： $4.43 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白：138 g/L，PLT： $414 \times 10^9/L$ ，NEUT%：91.6%。血气：pH7.288，PCO₂：45.5 mmHg，PO₂：51.7 mmHg，HCO₃⁻：21.8 mmol/L，BE：-49 mmol/L，LAC：35mmol/L。肌钙蛋白I：1338ng/ml，BNP：6578.4 pg/ml。PCT：0.543 ng/ml，生化：AST 181.8 U/L，LDH 664.0 U/L，CK 745.0 U/L，钾3.72 mmol/L，钠130.8 mmol/L。胸部CT见图1。

5. 诊断

重症肺炎，I型呼吸衰竭，双侧胸腔积液（少量）急性心肌损伤？电解质紊乱、低钠血症、低氯血症、高血压病2级（高危）。

一、诊治过程

第一阶段：（3月12-14日）

（1）抗感染：美罗培南1 g Q8H、莫西沙星400 mg QD。

（2）无创呼吸机支持：S/T，IAPA：12 cmH₂O，EPAP：5 cmH₂O，FiO₂ 50%，SpO₂ 93%。

（3）有创气管插管接呼吸机支持：14日患者病情恶化，R：40次/分，P：130次/分，SPO₂：80%左右，血气：PCO₂：28.2 mmHg，PO₂：60.1 mmHg，立即予气管插管，PEEP：10 cmH₂O，吸氧浓度80%，镇痛镇静等治疗。

第二阶段：（3月15日至4月9日）

（1）有创：P+SIMV，PC：15 cmH₂O，PS：12 cmH₂O，PEEP：10 cmH₂O，FiO₂ 100%，pH：7.369，

PCO₂：48.7 mmHg，PO₂：70.6 mmHg，气管镜：少量白色黏痰、黏膜轻度充血水肿，肺复张性差。检查：D-二聚体测定1819.00 ng/ml。生化：白蛋白21.30 g/L，ALT：57.5 U/L，AST：65.5 U/L。NT-BNP：7389.9 pg/mL。肌钙蛋白I1.542 ng/ml。NGS：铜绿假单胞菌（1620）、鲍曼不动杆菌（52）、霍乱弧杆菌（4），人疱疹病毒I型（14）。治疗方案：停美罗培南、莫西沙星，给予头孢哌酮舒巴坦钠 3 g Q6H，停奥司他韦予更昔洛韦胶囊0.25 g bid，双环醇片25 mg tid，甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg bid（共7天，逐渐减停），静丙10g Qd。

（2）俯卧位（3月15-21日）：15日下午患者病情持续恶化，PEEP：12 cmH₂O，FiO₂ 100%，SpO₂ 92%，平台压>30 cmH₂O，顺应性17~20 ml/cmH₂O，驱动压>15 cmH₂O，去甲0.3 μg/（kg·min），俯卧位治疗，4月9日拔除气管插管，无创呼吸机序贯。

第三阶段：（4月10日至5月5日）

（1）再次插管：4月10

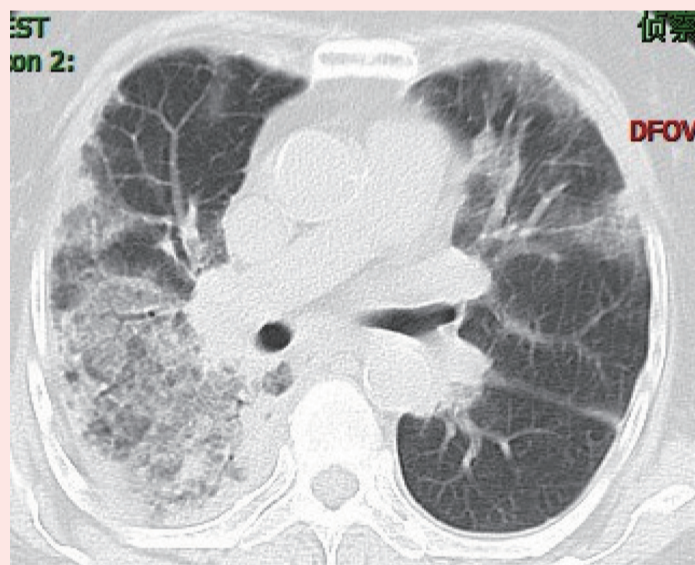


图1 CT表现



图2 患者手部特征

硕士研究生，晋中市第一人民医院重症医学科主治医师。

从事急危重症临床工作8余年，擅长重症肺炎，严重感染和感染性休克、急性呼吸窘迫综合征、严重创伤等重症的诊断和治疗。

掌握了先进的器官功能支持技术：循环功能支持（包括主动脉搏球囊反搏为基础的机械性支持，PICCO）、呼吸功能支持（包括呼吸机支持治疗，体外膜氧合技术，纤维支气管镜肺泡灌洗）、持续肾脏替代治疗，以及人工肝支持技术、重症超声，亚低温脑保护技术等器官功能支持技术。

作者简介



石志敬 主治医师

日患者HR：140~150次/分，RR：50~55次/分，SpO₂ 75%，予气管插，血常规：白细胞 $8.68 \times 10^9/L$ ，血红蛋白87.0 g/L，血小板 $199.0 \times 10^9/L$ 。生化：CRP 171.40 mg/l。BNP 3802.5 pg/ml。PCT 1.030 ng/ml。体温38.6℃。

（2）风湿免疫科会诊，考虑皮炎可能（MDA5？），肌酸激酶810 U/L，考虑抗合成酶综合征，加甲泼尼龙80mg Qd，4月21日胸部CT明显好转。

（3）4月27日复查胸部CT较前明显好转，4月29日

拔除气管插管，辅以高流量氧疗，5月5日给予鼻导管吸氧，指脉氧饱和度98%，5月6日胸部CT较4月27日好转，4月28日继续予泼尼松片20 mg Qd治疗。

第四阶段：（5月7-26日）

患者复查化验正常，无气紧、呼吸急促、胸闷等不适，继续口服泼尼松片15 mg Qd维持治疗，于5月26日转出ICU，康复出院。

二、体会

1. 急性呼吸窘迫综合征（ARDS）俯卧位通气

根据ARDS俯卧位通气诊疗指南，该患者肺无可复张性，在肺保护前提下积极行俯卧位通气治疗，同时做好呼吸力学参数监测。

2. 抗合成酶综合征

是一组以抗氨酰tRNA合成酶抗体阳性为特征的炎性肌病临床亚型，根据抗合成酶抗体类型的不同分为不同的亚型，现已发现10种抗合成酶抗体。Mileti等报道抗Jo-1抗体（1980年Nishikai等首次从PM患者血清中发现一种高特异性的自身抗体，并以患者John命名为抗Jo-1抗体）阳性为ASS抗体中最常见类型，故ASS又称抗Jo.1抗体综合征。

3. ASS患者的临床和抗体特征

最常见的临床表现为肌炎（77.2%）、皮疹（76.3%）、技工手（70.4%）、间质性肺病（70.3%）。抗Jo-1抗体是最常见的抗合成酶抗体（61.4%），其次是抗PL-7抗体（25.0%）、抗EJ抗体（15.3%）和抗PL-12抗体（12.1%）。抗Ro-52抗体是最常见的肌炎相关抗体（70.9%）。

4. ASS的诊断

ASS患者表现出一系列的临床特征，包括肌炎、间质性肺疾病、非侵蚀性关节炎、“技工手”（图2）、发热和雷诺现象，若患者存在2种或更多的上述临床特征且有抗氨酰tRNA合成酶自身抗体，则支持“抗合成酶综合征”的诊断，其中抗Jo-1抗体最常见。

5. ASS的治疗

（1）一般治疗：急性期卧床休息，并适当进行肢体被动运动。以防肌肉萎缩，症状控制后适当锻炼。给以高热量、高蛋白饮食，避免感染。

（2）药物治疗。①糖皮质激素：是本病的首选药物，泼尼松1.5~2 mg/（kg·d），晨起口服，肌酶趋于正常则开始减量，减量应缓慢（一般1年左右），减至维持量5~10 mg/d后继续用药2年以上，对病情发展迅速或有呼吸肌无力、呼吸困难、吞咽困难者，可用甲泼尼龙0.5~1.0 g/d静脉冲击治疗，在服用激素过程中应严密观察感染情况，必要时加用抗感染药物。②最常用的免疫抑制剂是环磷酰胺，其次是他克莫司和环孢素A。用药期间需监测血常规，肝、肾功能。

6. ASS患者的肺功能及危险因素及预后

与间质性肺病相关的独立危险因素包括：发病年龄大、抗EJ抗体和抗Ro-52抗体阳性及关节炎。患者对治疗反应较好，临床上肌肉症状改善很常见，但也可能出现肺功能的持续恶化而致死亡，所以需要长期的免疫抑制及多学科综合治疗才能取得较好疗效。

神经危重症患者的脱机拔管

【据《Intensive Care Med》2022年7月报道】题:神经重症监护患者拔管:ENIO国际前瞻性研究(法国南特大学麻醉与危重症医学科 作者Raphaël Cinotti等)

有创机械通气(IMV)是危重患者的关键治疗措施。尽早脱机可有效降低机械通气相关肺炎与重症监护室住院相关的慢性病风险,以及护理费用等。与一般危重患者相比,神经危重症患者IMV持续时间更长,拔管失败率更高。但现有研究对影响神外患者脱机的因素并没有定论,亦不能确定气管切开是否有助于神外患者的脱机。因此,来自法国的Raphaël Cinotti的团队为研究影响神外患者脱机的因素,建立脱机预测评分模型及气管切开后对这类患者的影响,于2018年6月26日至2020年11月15日期间开

展了一项前瞻性、多中心、国际观察性研究,共涉及18个国家的73个重症监护室。

研究收集格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤12且接受机械通气至少24小时的神经危重症患者机械通气相关数据,分析患

者拔管后第5天时的脱机情况,建立脱机预测分数模型,并评估患者机械通气持续时间及ICU死亡率。定义脱机失败为在首次计划或意外拔管尝试后需要重新插管患者。

结果显示:最终纳入1 512

例患者。在1 193例(78.9%)尝试拔管的患者中,253(21.2%)例患者在尝试拔管后28天内需要重新插管,其中231例(19.3%)患者需要在第5天重新插管。拔管后第5天失败患者组TBI较少(35.5% vs 51.8%, $P<0.001$),年龄较大(59岁 vs 54岁, $P=0.002$),基线GCS评分较低(7 vs 7, $P=0.006$)。在构建脱机预测分数模型时,随机将2/3的患者纳入训练集,1/3纳入验证集,保留了20个变量作为独立预测因子,采用LASSO进行分析。最终保留了7个预测因素:TBI、剧烈咳嗽、呕吐反射、吞咽尝试、气管内吸痰≤每小时2次,GCS运动评分=6,脱机当天体温。训练集的曲线下面积(AUC)为0.79(0.71~0.87),验证集为0.71(0.61~0.81)(图1)。

本研究中脱机失败的患者IMV持续时间更长(14天 vs 6天),ICU死亡率更高(8.7% vs 2.4%)。319例(21.1%)患者在未拔管的情况下进行气管切开术。与拔管患者相比,直接气管切开患者IMV持续时间更长,ICU死亡率更高。

结论表明,神经危重症监护患者脱机失败率较高,且与不良预后相关,提示我们或许在尝试拔管后的前5天仍需密切进行监测。接受直接气管切开而非先尝试拔管或许适合于更危重的神经危重症患者,但仍需进一步研究。本研究建立的脱机预测评分模型或许可以帮助提高预测脱机成功的准确性,但仍须进行大规模临床试验以验证和改进。

(北京大学人民医院重症医学科 杜安琪 编译)

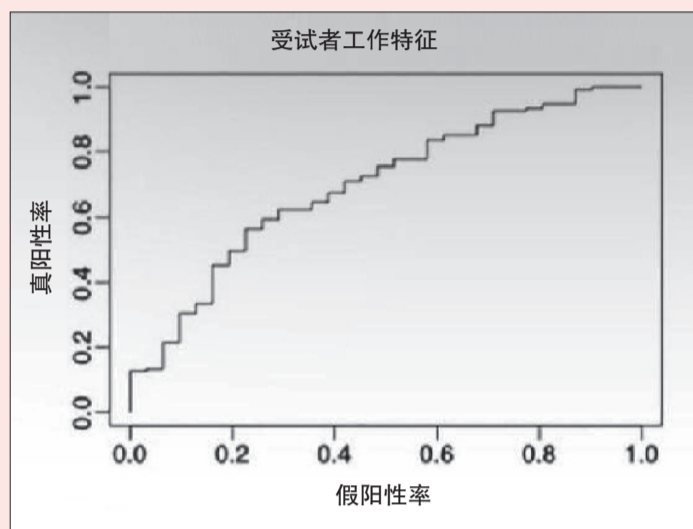


图1 预测模型 ROC 曲线

氟哌啶醇并不改善 ICU 谵妄患者的预后

【据《New England Journal of Medicine》2022年10月报道】题:氟哌啶醇用于治疗ICU患者的谵妄(丹麦西兰大学附属医院麻醉与重症医学科 作者N.C. Andersen-Ranberg等)

氟哌啶醇经常被用于治疗重症监护病房(ICU)患者的谵妄,但其作用的证据有限,为客观评价其治疗效果,丹麦西兰大学附属医院麻醉与重症医学科的N.C. Andersen-Ranberg等人实施了这一项随机对照研究。

在这项多中心、盲法、安慰剂对照研究中,研究者随机分配因急性病症入住ICU的成年谵妄患者接受静脉内氟哌啶醇(2.5 mg,每日3次,然后根据需要间断给药,一次2.5 mg,直至每日最大剂20 mg)或安慰剂治疗。主要结局是随机分组90天时出院后存活的天数。

共有1 000例患者被随机分组:510例被分配到氟哌啶醇组,490例被分配到安慰剂组。在这些患者中,987

例(98.7%)被纳入最终分析(氟哌啶醇组501例,安慰剂组486例)。共获得963例患者(97.6%)的主要结局

数据。在随机分组后90天时,氟哌啶醇组和安慰剂组的平均出院后存活天数分别为35.8(95%CI 32.9~38.6)和32.9(95%CI 29.9~35.8),调整后的平均差异为2.9天(95%CI -1.2~7.0)($P=0.22$,生存分析见图1)。氟哌啶醇组和安慰剂组的90天死亡率分别为36.3%和43.3%[调整后的绝对差异为-6.9个百分点(95%CI -13.0~-0.6)]。氟哌啶醇组11例患者和安慰剂组中的9例患者发生了严重不良反应。

结论表明,在ICU中的谵妄患者中,与安慰剂相比,使用氟哌啶醇治疗并没有显著增加90天时的出院后存活天数。

(北京大学人民医院重症医学科 沈佳伟 编译)

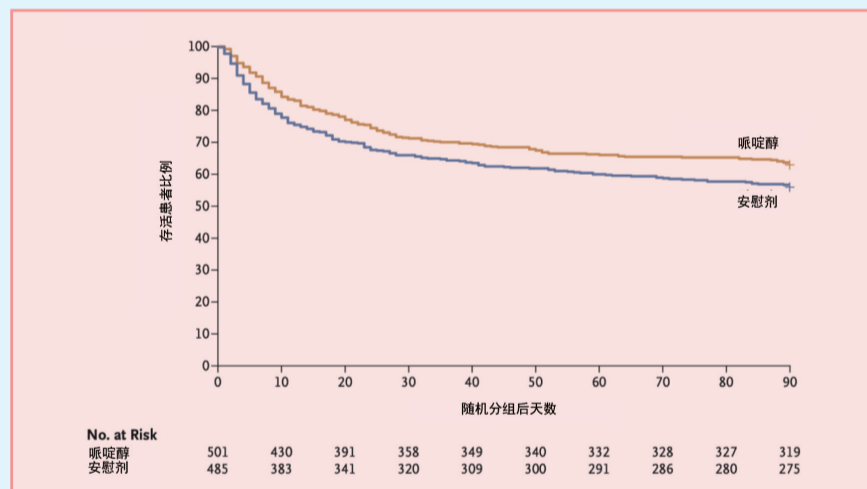


图1 两组患者生存曲线比较

选择性消化道去污是否可以降低 ICU 机械通气患者的住院死亡率

【据《JAMA》2022年10月报道】题:消化道选择性去污对接受机械通气的危重症患者住院死亡率的影响——一项随机临床试验(澳大利亚新南威尔士州大学作者John A. Myburgh等)

选择性消化道净化(selective decontamination of the digestive tract, SDD)在气管插管接受机械通气的患者中,将局部不可吸收的抗生素和抗真菌药应用于上消化道,并结合短期静脉注射抗生素,从而预

防由致病性革兰阴性菌和上消化道酵母菌继发性过度生长引起的呼吸机相关性肺炎。消化道的选择性去污通常包括3种不被吸收的抗菌剂口服糊剂,以及短疗程的具有适当抗菌谱的静脉内抗生素。

为验证SDD是否可普遍降低呼吸机相关性肺炎发病率,来自澳大利亚的John A. Myburgh等人设计了一项多中心的交叉、随机临床试验。该研究从澳大利亚19个重症病房(ICU)搜集了2018年

4月至2021年5月的5 982例机械通气的成年患者(最终随访时间为2021年8月)。2017年5月至2021年8月期间,一项同期生态评估从参与的ICU内招募了8 599例患者。

干预ICU被随机分配为采用或不采用SDD策略,每12个月定为一个周期,研究共2个交替周期,周期间隔为3个月。SDD组患者($n=2 791$)在机械通气期间接受了6小时的口服糊剂和含黏菌素、妥布霉素和制霉菌素的胃悬液给药,以及4天抗菌谱合适的静脉抗生素(避免采用由厌氧菌的抗生素)治疗。对照组患者($n=3 191$)接受目前指

南推荐的标准治疗。

结果显示:从19个ICU入组的5 982例患者(平均年龄58.3岁;36.8%为女性)中,所有患者都完成了试验。SDD和标准治疗组分别有753/2 791(27.0%)和928/3 191(29.1%)院内死亡(平均差=-1.7%,95%CI -4.8%~1.3%; $OR=0.91$,95%CI 0.82~1.02; $P=0.12$)。在8个预先指定的次要结果中,有6个没有显著差异。在SDD与标准治疗组中,抗生素耐药生物体(ARO)阳性培养结果分别为23.1%和34.6%(绝对差异=-11.0%,95%CI -14.7%~-7.3%),有新的阳性血培养

结果比率分别为5.6%和8.1%(绝对差异=-1.95%,95%CI -3.5%~-0.4%),有新的艰难梭菌感染发生率分别为0.5%和0.9%(绝对差异=-0.24%,95%CI -0.6%~0.1%)。

总结:使用SDD的危重成年机械通气患者并没有显著降低院内死亡率,并未显著降低ICU死亡率,机械通气时间和ICU住院时间。但是,在接受SDD治疗的患者中,血培养阳性率和抗生素耐药微生物培养发生率显著减少,新的艰难梭菌感染没有显著增加,总体抗生素使用量并未增加。

(北京大学人民医院 吴培华 肖增丽 编译)

最美新时代革命军人——周飞虎

周飞虎，男，医学博士，美国匹兹堡高校博士后，主任医师、教授，博士研究生导师。远赴西非抗击埃博拉，驰援巴基斯坦阻击新冠，他与病毒近身搏斗，彰显大国军医的血性和胆魄；急赴汶川救灾，抢救天津爆炸事故伤员，他与死神频繁交手，尽显白衣执甲的果敢和睿智。在中国人民解放军建军95周年之际，中央宣传部、中央军委政治工作部联合发布12位“最美新时代革命军人”，联勤保障部队解放军总医院第一医学中心重症医学科主任周飞虎光荣当选！

“闻令而动、听令而战，时刻听从党和人民的召唤！”

“我在党的怀中、祖国在我心中，誓死捍卫！”

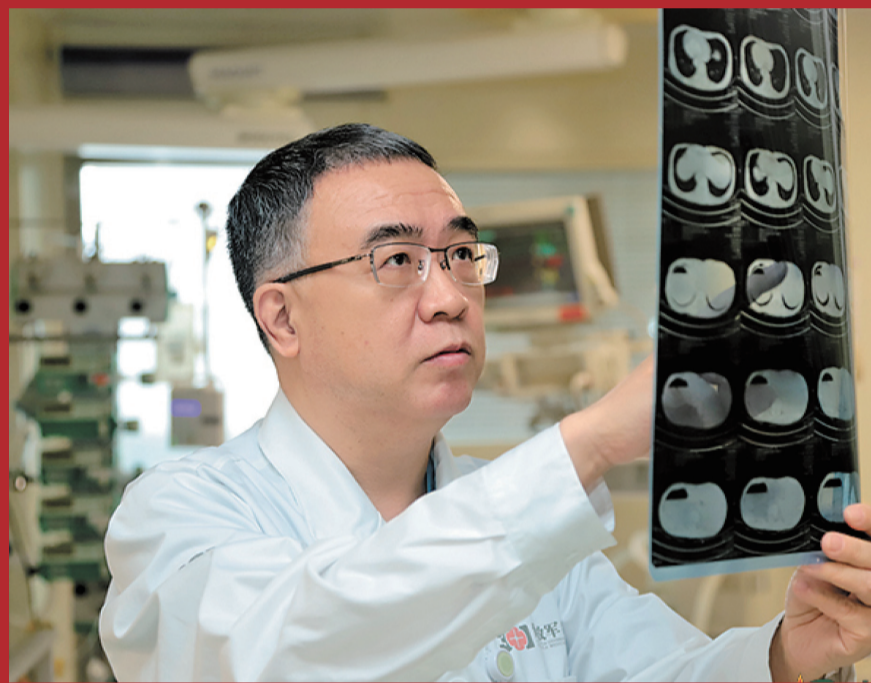
“牢记使命、为战胜战，全军官兵的健康就是我们的初心和使命！”

“一切为了前线，一切为了胜利！”

——周飞虎教授如是说。

这些年，周飞虎奋战医疗救治一线，挽救了一个又一个垂危的生命。2008年汶川大地震突发。当日，周飞虎赴灾区紧急救援。抵达四川后，周飞虎被派往当时的成都军区总医院。地震次日，小姑娘玉兰被收治入院。急性挤压综合征导致呼吸、循环、肾脏系统部分衰竭，陷入昏迷的玉兰，情况极不乐观。之后的一次巡诊中，周飞虎发现，玉兰的心电图倏地呈一条直线，加上她嘴唇乌紫的细节，周飞虎意识到，她出现缺氧。周飞虎上前一摸，果然发现玉兰大动脉停跳。周飞虎随即进行胸外按压，玉兰的心电图渐渐有了波动后，他才松了一口气。倘若晚一分钟，玉兰结局难料。与死神擦肩而过的她，太过虚弱，被迫暂缓截肢手术，转至重症监护病房。在医护人员的悉心救治下，她的各项机能渐渐恢复，截肢手术也将开展。但从昏迷中苏醒的玉兰，第一反应却是：“绝不截肢！”正值花季，哪个女孩甘愿截肢呢？该院多位骨科专家与周飞虎共同修订了手术方案。“从截肢到保肢，手术难度跃升了几个台阶。”周飞虎解释说，急性挤压综合征造成患肢肿胀、坏死，截肢手术最安全有效，如果按保肢处理，就要将坏死组织一步步剔除干净，而风险就在于，玉兰的身体状况能否耐受多次手术。周飞虎理顺救治思路：一方面进行血液净化，清除坏死组织所释放的炎症物质；另一方面，开展多器官功能支持治疗，借助药物治疗降低坏死组织对肝肾造成的不利影响，并动态调整抗感染治疗方案，纠正多次手术所带来的凝血功能紊乱。数次病危，数次手术，数次转危为安，玉兰的双腿保住了。学生姜生茂说，导师周飞虎的执着，源于该院肝胆外科专家、中国工程院院士黄志强写给重症医学科的一句勉励：“生命相托，永不言弃”。

2015年，周飞虎临危受命，随解放军总医院医疗队前往西非利比里亚抗击埃博拉疫情。中国埃博拉治疗病区收治的第一例确诊患者穆鲁巴，患有基础疾病，数次病危。周飞虎和战友全力救治，一边改善其受损脏器功能，一边调整用药剂量。每当穆鲁巴失去信心时，他都会轻轻握住她的手给予鼓励。在周飞虎和战友的倾力救治下，穆鲁巴康复了。出院后，穆鲁巴特意找到中国医疗队，紧紧握着周飞虎的手说：“谢谢中国军医，你们给了我第二次生命。”



周飞虎的手说：“谢谢中国军医，你们给了我第二次生命。”

2016年5月，中国赴马里维和部队突然遇袭，多名战士受伤。周飞虎紧急受命与战友赶赴马里，接受伤员救治。抵达马里，周飞虎发现这项任务远比想象中艰巨。强烈爆炸导致战士们多处脏器受损，当地医疗条件简陋，救治难度大。周飞虎凭借丰富的经验和仔细的临床观察，快速诊断、精准用药。20多天后，受伤的战士们度过了危险期。不放弃、不抛弃，坚持就会迎来曙光。一次，一名大量失血并伴有脏器衰竭的患者被紧急转入科室。救治过程中，周飞虎带领团队抽丝剥茧寻找病因，对症治疗，最终挽救了患者的生命。“你坚持了、努力了，生命就会以‘奇迹’的方式回应你。”周飞虎说，在重症医学领域，许多患者生还机会渺茫，但他总是竭力“再试一次”，正是在一次次的奋力追赶中，许多生命迎来了新的曙光。

2020年，周飞虎闻令而动，带队奔赴巴基斯坦执行抗击新冠肺炎疫情任务。为了更好地完成任务，在物资准备、生活起居、防控要求等方面，周飞虎都作了周密安排：他率先进入传染病房救治患者，介绍中国抗疫经验，开展新冠肺炎救治培训，受到高度赞誉。“身先士卒、勇挑重担，他不愧是我们的‘飞虎队长’！”解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科医学部主治医师许寅喆回忆起那段经历，仍

然激动不已。“人民军医，医的是疾病，担的是使命。”周飞虎始终牢记一名人民军医的使命，坚持服务基层、服务官兵、服务战斗力。

这些年，周飞虎克服高原缺氧等困难，三上西藏阿里高原，参加野战医院智慧化监护病房建设，为高原官兵做好医疗卫勤保障。针对战士训练可能产生的劳力型热射病，周飞虎进行了系统的科学研究，以科研促进临床发展，极大地提高了



危重病救治成功率。他还多次参加对基层部队医护人员的培训，取得良好效果。

在周飞虎看来，重症监护室往往救治的是病情最严重、最复杂的患者，但只要坚持“生命相托、永不言弃”的信念，这里仍能托举起生命的奇迹。接到深夜来自医院的电话，他迅速出门赶赴手术台；面对患者家属期盼的眼神，他全力救治决不放弃；当其他科室遇到疑难杂症，他毫不犹豫热心支援……在患者最需要的地方，周飞虎总能第一时间出现，与时间赛跑、与病魔战斗。

“重症监护室里见证的不仅是医学奇迹，还有医者仁心。”在周飞虎的推

动下，给患者过生日，不时同患者握手、多交谈……这些暖心举动成为重症监护室的常态，帮助更多患者加快康复。在大家的共同努力下，解放军总医院第一医学中心重症医学科救治成功率始终保持在95%以上，无数曾经在死亡线上挣扎的重症患者重获新生。

“患者的康复，就是对我们最大的褒奖。”周飞虎说，“我是一名人民军医，当患者需要我时，我随时准备为挽救生命而‘战斗’！”

在重症医学科工作这些年，周飞虎参与抢救危重症患者超过1万例。他说：“患者把生命托付给我们，哪怕只有一线希望，我们也要尽最大努力。在ICU这个战场，抢救生命就是白衣战士的职责。”周飞虎深知，危重症患者最需要的是及时、科学的救治。近年来，他带领科室团队致力于建设“智慧ICU”，利用大数据实现早期预警，进行标准化治疗，大大提高了救治率。如今，重症监护病房中，智能信息采集车逐渐取代了“护士手记”，精准的数据信息随时提示患者病情变化，医生可实时接收告警信息，施救更加高效。

“医者须有爱，爱中要有光。”在许多人看来，重症监护室是冰冷的。在周飞虎眼中，这里却有太多的温暖。

每逢节日，周飞虎都会收到大量的祝福和感谢信息。在许多患者心中，周飞虎和科室的医护人员就像他们的亲人，给予了他们温暖的爱。

这些年来，在抗震救灾、援非抗击埃博拉病毒、国际维和救援等急难险重的任务中，都能看到周飞虎的身影。新冠肺炎疫情暴发以来，周飞虎作为解放军总医院新冠肺炎患者救治专家组主要成员，一直奋战在抗疫一线。他以精湛医术一次次挽救危重症患者的生命，书写着一名医者的仁心大爱，是我辈楷模。

（北京大学人民医院重症医学科 吴昆 报道）