

2014 加拿大重症医学论坛撷粹

医学科学研究需要人文和专业的姿态

▲ 沈阳医学院附属中心医院呼吸科 何晓琳

10月30日~11月1日，沈阳医学院附属中心医院呼吸科何晓琳医生在加拿大多伦多参加了加拿大重症医学论坛（Critical Care Canada Forum, CCCF 2014）。此次以“危重症医学”为主题的论坛得到了北美及欧洲从事重症医学包括急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、脓毒症及多器官功能障碍综合征（MODS）同行的重视。何医生将自己的见解和感受发来与国内同行分享，从专业角度提取会议精华和汇集部分危重症医学领域热点问题的进展，希望对读者有所启示。

ARDS

柏林新定义应用尚需推进

ARDS是此次会议的主题内容；ARDS如何定义，2012年德国柏林新定义的临床应用如何，以及是否有敏感的生物标志物诊断ARDS及指导治疗都是论坛的热点。Dr. M Matthay近来的研究一直在探讨ARDS相关的生物标志物。Dr. M Matthay报告，晚期糖基化终末产物受体（RAGE）可作为肺上皮细胞损伤的标志物；RAGE表达增高的患者，低潮气量通气模式通气收益更多；血管生成素1/2可作为血管内皮损伤的标志物。预测ARDS严重度的前三位优选生物标志物为白介素8（IL-8）、IL-6、肿瘤坏死因子受体1。

目前关于ARDS的定义是2012年6月的柏林定义，较之前1994年定义增加了按氧合指数（ $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ）分级（轻度： $200\text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300\text{ mmHg}$ ；中度： $100\text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200\text{ mmHg}$ ；重度： $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100\text{ mmHg}$ ），并将呼气末正压（PEEP）数值也定义于分级之中（JAMA.

2012;307:2526）。

这一新定义实施2年来的应用如何？由加拿大多伦多Dr. John Laffey牵头的全球多中心LUNG-SAFE研究共纳入全球5000余例患者，其中包括1000余例中国患者。该研究初步结果发现，新柏林定义应用之后全球ARDS死亡率并无明显改善；轻度ARDS患者临床无创呼吸机使用率为40%，中重度ARDS患者均没有使用无创呼吸机；在中重度ARDS患者有创呼吸机的应用中，平均PEEP值为 $8\sim 9\text{ cmH}_2\text{O}$ ，且重度ARDS患者PEEP值还略低于中度ARDS患者，该结果提示临床医生对中重度ARDS患者PEEP值的设定略有保守，可能影响中重度ARDS患者生存率的改善。

Dr. A Mercat的报告也直接引用了LUNG SAFE的研究结果，指出合适PEEP值的重要性：“ARDS, PEEP does matter!”；近来发表的3项临床研究均提示高PEEP（约 $15\text{ cmH}_2\text{O}$ ）与低死亡率（平台压 $< 28\text{ cmH}_2\text{O}$ ）相关。

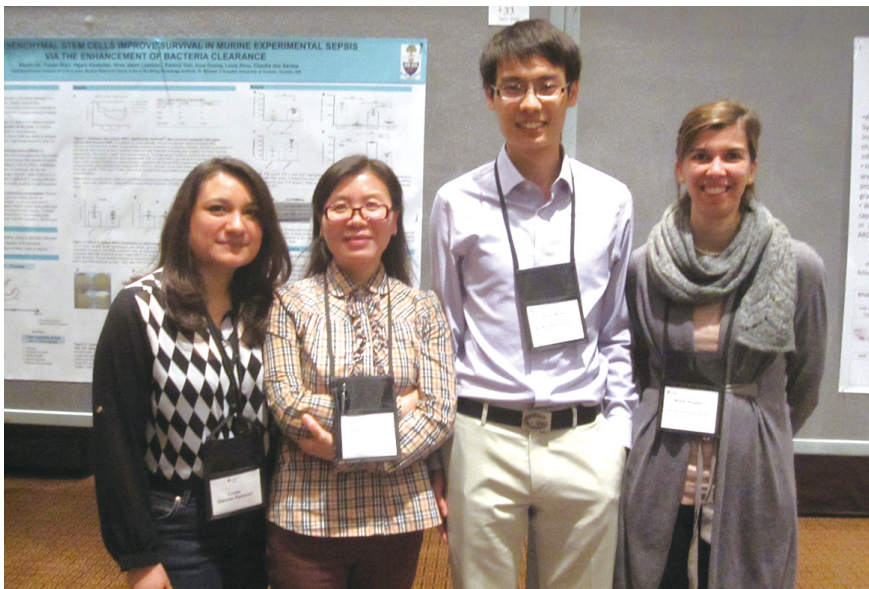
流感

新药物或可改善死亡率

Dr. A Kumar报告了一项奥司他韦小剂量（75 mg、2次/d）与大剂量（225 mg、2次/d）临床治疗H1N1流感的对比研究，疗程2周，结果提示大剂量组获益更多。

多伦多大学Dr. W Lee

报告了一种治疗重症流感的新药（靶向血管生成素/酪氨酸激酶受体-2），药物作用机制在于稳定肺血管内皮，而非抗炎；其通过保护血管内皮，抑制凋亡，明显改善H1N1及H5N1致脓毒症小鼠的死亡率。



何晓琳（左二）在其研究展示海报前与国内外同行合影

ARDS和脓毒症治疗 干细胞治疗初现效果

10月31日，《新英格兰医学杂志》发表了一篇阴性结果的ARDS药物治疗研究（HARP-2临床研究），牵头的Dr. D McAuley也在会上报告了此项研究结果。该研究发现，对于ARDS患者，辛伐他汀80 mg/d虽在抗炎及恢复器官功能上有一定益处，但对终点事件死亡率的改善与对照组相比无差异。似乎研究者们并不吃惊于这样的结果，但凡是全球大型随机对照的ARDS药物研究一直以来都是这样的命运，归因于患者的病因不同，内表型（endotype）或基因型（genotype）不同，因此治疗药物选择上，还应个体化治疗（参考生物标志物）。未来生物标志物研究在ARDS的治疗中

将会类似于肿瘤患者根据基因型选择药物治疗一样势在必行。因此，无论是脓毒症还是ARDS，以基因或细胞为主导的自主免疫调节治疗值得深入探讨。

干细胞在重症领域的应用目前还属于研究阶段。美国加州大学Dr. M Matthay近期发表的论文中，将人骨髓干细胞体外灌注到移植后受损的肺组织中，并在体将人骨髓干细胞注入ARDS小鼠，二者均明显改善肺损伤和生存率；加拿大渥太华Dr. DJ Steward获得了全球第一份干细胞临床治疗脓毒症的许可，其前期研究结果提示干细胞静脉注入可明显降低脓毒症小鼠的死亡率。这两位是目前重症领域干细胞治疗

ARDS和脓毒症方向的先锋人物，均在会议上报告了最新研究进展，他们的报告中也均提到了今年发表的第一篇干细胞治疗ARDS的临床研究文章是来自中国浙江学者（Respir Res. 2014;15:39）。

另外小剂量肝素（5000~8000 IU）对ARDS的治疗作用也被提及，但需注意监测和疗程，其发挥作用的机制与参与抗炎及免疫调节有关。激素使用在重症ARDS治疗中永远是“想说爱你不容易”的角色，也似乎一直未被抛弃，来自美国的Dr. H Wong报告的激素治疗儿童重症感染（脓毒症、ARDS）的研究提示，选择性应用激素（参考生物标志物）对提高生存率有益。

监护

平均动脉压65 mmHg可作为理想目标

ICU医生多认为重症患者血压监测的理想目标应因人而异，如高血压患者和正常血压患者不能一样，但若综合所有可能的因素，却未必能答出患者理想血压监测目标究竟是多少。Dr. F Lamontagne报告的回顾性临床研究提示，平均动

脉压65 mmHg可作为理想血压监测目标供临床参考。

利尿剂在ICU尤其有复杂合并症的患者中使用普遍，但其潜在危险不容小觑。Dr. S Baghaw的报告指出，每日利尿剂剂量超过80 mg的患者发生急性肾损伤或使原有

肾损伤加重的风险明显大于每日剂量小于20 mg的患者。目前ARDS的有效治疗策略除了低潮气量通气，就是限制液体策略，而限制液体的具体措施会因患者的病情而异，在入量上尽量 $< 1000\text{ ml}/24\text{ h}$ ，而不是脱水，应尽量减少利尿剂使用。

会后札记

参加过数次国内外专科大会，开幕式往往记不得什么，但CCCF 2014开幕式却感动全场。Dr. J C Marshall是一位在脓毒症领域从事粒细胞凋亡研究的著名学者，开幕式上Dr. JC Marshall满含深情，情不自禁哭泣地描述了一位女医生对临床研究的贡献，她就是Dr. DJ Cook，这位女医生开辟和领导了多个全球著名的危重症领域的临床研究。开幕式上伴随着Dr. Marshall的叙述和动听的音乐，Cook医生从人群中徐徐站起，全场鼓掌。如此隆重地介绍一位在世医生的贡献，作者还是第一次见到。这种尊重知识的文化和传播知识的方式，让人敬佩。

英国医生M Singer在几个会场探讨了“应禁用去甲肾上腺素吗”、“假死的生理学机制”以及“使用 β 受体阻滞剂治疗脓毒症”的话题，学识渊博且积极交流，令人印象深刻；而且这位医生在埃博拉专场讨论时被提到会议的前一天刚从利比里亚回来，作为WHO医生在那里工作，但最后却连自己的笔记本电脑都没被允许带出来，当地的疫情严重，但当地政府对科研的不认可甚至抵制，以及由于各种原因没有得到西方社会实质的援助均是疫情面前最大的挑战。

会议的多个会场均安排了人文话题，例如“ICU中有尊严的逝去”；“ICU的团队合作：你不是一个人在战斗”；“赋予爱在抗生素治疗中：情感处方”；“患者更愿意选择的结局”……无论国内国外，面对重症患者我们有着同样的焦虑，只有多聆听、多学习、多感受，以更专业的姿态去面对，才不枉我们作为一名医学科学工作者的身份。