

新型冠状病毒肺炎重症患者的呼吸支持策略*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 李永胜*, 武汉 430030

关键词 新型冠状病毒; 危重症; 呼吸衰竭; 氧疗; 呼吸支持

中图分类号 R563.1*4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200302

新型冠状病毒肺炎是由一种新型冠状病毒所引发的急性感染性肺炎^[1~3]。2020年2月,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将该病毒命名为新型冠状病毒(SARS-CoV-2),所致疾病命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)。COVID-19重症患者的救治较为困难,病死率较高。本文总结一线抗疫临床经验,并结合文献梳理了对重症患者的氧疗、呼吸支持处理策略,供一线医生参考。

重症患者的识别

国家卫生健康委员会在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4]中按临床特征将该疾病分为轻型、普通型、重型和危重型。成人重型符合下列任何一条:①呼吸急促(≥ 30 次/min);②静息状态下指氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展 $> 50\%$ 者。成人危重型符合以下情况之一者:①出现呼吸衰竭,且需要机械通气;②出现休克;③合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。成人重型、危重型临床预警指标:①外周血淋巴细胞进行性下降;②外周血炎症因子如白介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)进行性上升;③血乳酸水平进行性升高;④肺内病变在短期内迅速进展^[4]。

通过文献解读并结合临床观察,本文认为以下几个指标需要引起关注:

1. 呼吸困难:55%的患者随病情的进展(8 d左右)都会出现呼吸困难,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的发生多在第9天,一般在10~11 d开始需要机械通气进入ICU^[5]。有报道发现从开始出现症状到呼吸困难出现的时间是5 d,第8天开始出现ARDS;观察者还发现仅有

17%的患者发生ARDS,11%的患者短时间内会出现病情加重、死亡^[6]。因此,我们认为病程1周左右出现呼吸困难,是需要关注的重要指标。持续的低水平指血氧饱和度($\leq 93\%$)是病情加重的明显指标。在没有较多监测手段的社区、隔离点或方舱内,可以使用呼吸频率(≥ 30 次/min)或便携式指氧仪来辅助判断。

2. 持续发热或1周后再次发热:我们发现持续发热的患者,不论低热或高热,出现重症的倾向多。1周后再次发热,多半合并其它微生物感染,这类患者预后也存在不良的可能。

3. 高龄与基础疾病:目前的临床数据显示,进入ICU的患者年龄更大、基础疾病更多。特别是伴有高血压、糖尿病、心脑血管疾病的患者更可能入住ICU^[5~7]。

4. 淋巴细胞计数减少:逐步降低的淋巴细胞计数绝对值也许是筛选指标之一。部分研究认为冠状病毒有可能是通过消耗免疫细胞,抑制身体的细胞免疫功能攻击人体。B淋巴细胞明显降低、T细胞CD4/CD8不断下降,也许是患者病情恶化的重要指标。临床观察显示,35%~69%的患者出现淋巴细胞降低,97%的患者淋巴细胞数 $< 0.8 \times 10^9/\text{L}$ ^[5~7];与非入住ICU患者比较,入住ICU的患者淋巴细胞计数降低更为明显^[5]。临床数据分析显示,从第8天开始生存患者的淋巴细胞计数开始逐渐恢复正常,死亡患者的淋巴细胞计数仍持续走低^[6]。

5. 血浆D-二聚体水平的升高与白蛋白水平的降低:36%的患者血浆D-二聚体水平升高,ICU患者更明显^[8]。97%的患者白蛋白水平降低,重症患者更明显^[5~7]。

6. 炎症指标异常:63%的患者血清铁蛋白水平升高,86%的患者血CRP水平升高^[7]。血清IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平升高在ICU的患者中也更明显^[5]。但目前还没有数据表明,炎症指标与死亡之间存在直接或间接关系。

目前的数据显示,26%~32%的患者需要入住

*基金项目:中央高校基本科研业务费资助(No:2017KFYXJJ113);武汉市科技计划应用基础研究项目(No:2017060201010173)

*通信作者:李永胜, E-mail: ysli@tjh.tjmu.edu.cn

ICU 治疗^[5,7], Yang 等^[8]在对金银潭医院 ICU 病房的临床观察发现,71% 的重症患者需要机械通气支持,危重成人患者的 28 d 病死率达到 61.5%。因此,早期识别重症患者,并予恰当的氧疗及呼吸支持,对降低病死率极为重要。

重症患者的呼吸支持策略

危重型患者应尽早收入 ICU 治疗。在对症治疗的基础上,积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,及时进行器官功能支持。

一般治疗 ①保证充分热量;注意水、电解质平衡,维持内环境稳定;密切监测生命体征、尤其是指氧饱和度等。必要时可以开展各种有创监测技术,但需要警惕患者的体液等可能具有传染性的事实,各地区可权衡后开展;②每日监测血常规、尿常规、血 CRP、肝酶、心肌酶、肾功能等生化指标、凝血功能、动脉血气分析。有条件者,可行细胞因子检测,常规 3~5 d 复查胸部 CT。

氧疗及呼吸支持 缺氧是 COVID-19 患者最常见的症状。对 1 例重症 COVID-19 死亡的 50 岁男性患者进行肺组织活检,组织学检查示两肺间质见单核细胞炎性浸润,以淋巴细胞为主^[9]。双肺呈弥漫性肺泡损伤,伴肺泡、终末小气道内稠密纤维黏液样渗出物,可见明显的肺细胞上皮脱落和透明膜形成,提示 ARDS。刘良病理解剖团队的尸检报告显示,死者肺部损伤明显,切面可见大量黏稠的分泌物从肺泡内溢出,并可见纤维条索。尸检肉眼所见与影像学改变分布情况相符合,提示 COVID-19 主要引起深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应^[10]。通过临床观察发现,重症患者不仅以缺氧为主要表现,同时肺顺应性明显下降;部分患者在疾病终末期出现难以纠正的 CO₂ 潴留、高碳酸血症,可能与其终末小气道、肺泡的严重陷闭有关。因此,应根据病情及时给予有效氧疗措施。改善低氧血症的可用性方法包括:使用高浓度的氧吸入;减少氧耗量;改善氧输送;提供机械通气。

1. 监测指标:持续的外周血氧饱和度检测可以起到预警作用。对于 R \geq 24 次/min 的患者要高度警惕,密切观察。无病情变化时,也建议进行动脉血气分析,1 次/d。除氧分压外,尚需关注血 PCO₂。有过度通气的患者,需要警惕呼吸肌的疲劳,加强患者缺氧程度的监测^[11,12]: ①轻度:200 mmHg < PaO₂/FiO₂ \leq 300 mmHg,呼气末正压通气(positive end expiratory pressure, PEEP)或持续气道正压(continuous positive

airway pressure, CPAP) \geq 5 cmH₂O; ②中度:100 mmHg < PaO₂/FiO₂ \leq 200 mmHg, PEEP \geq 5 cmH₂O; ③重度: PaO₂/FiO₂ \leq 100 mmHg, PEEP \geq 5 cmH₂O。根据临床状态及时调整氧疗策略。

2. 无创机械通气:当患者接受标准氧疗后呼吸窘迫和/或低氧血症无法缓解时,可考虑使用高流量鼻导管氧疗(high-flow nasal cannula oxygen, HFNC)或无创通气(non-invasive ventilation, NIV),必要时气管插管行机械通气。

HFNC 可产生约 5 cmH₂O 的流量依赖性 CPAP,通过上气道冲刷作用可减少死腔,清除二氧化碳^[13]。一项对高流量吸氧治疗急性低氧性呼吸衰竭的多中心随机对照(randomized controlled trial, RCT)研究显示,在氧合指数 <150 的严重 ARDS 亚组,高流量吸氧组插管率及 90 d 总体病死率明显低于传统面罩吸氧组和无创机械通气(noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)^[14]。

NPPV 已逐渐成为轻度 ARDS 的重要治疗手段, Antonelli 等^[15]在一项前瞻性研究中证实 NPPV 可减少呼吸机相关性肺炎的发生率并降低病死率。但 NPPV 的使用必须严格掌握适应证^[16],且使用 NPPV 的观察期越来越短,既往 NPPV 使用 48 h 无效才转有创机械通气,现在如 2 h 内不能有效改善低氧血症和呼吸困难即应考虑更换有创机械通气^[17]。

无创呼吸支持在一定程度上能够保证患者的基本氧供;但在 COVID-19 病情加重时,可因为过高的吸气压及过强的自主呼吸引起跨肺压升高,以致无创呼吸支持会引起呼吸机相关性肺损伤,进而恶化临床预后^[18,19]。

NIV 和 HFNC 的失败往往会导致 ARDS 预后不良。对于轻度 ARDS,采用 NIV 和 HFNC 能降低插管率和病死率^[20];但对中、重度 ARDS, NIV 会导致其治疗失败,即使在有经验的医院, NIV 成功的比例也仅为 54%^[21],无创通气治疗的失败是导致 ARDS 预后不良的独立危险因素^[22]。同样, HFNC 治疗失败也会导致 ARDS 病死率升高^[23]。因此,早期识别无创通气支持治疗可能失败的患者,有助于改善临床预后。此外,还应避免气管插管的延迟。既往研究发现, NIV 和 HFNC 治疗中的延迟插管,会明显增加患者病死率^[24]。因此,明确无创通气治疗转为有创通气的时机能改善 COVID-19 患者的临床预后。

3. 有创机械通气:若进行 NIV 短时间(1~2 h)

内病情无改善甚至恶化,应及时进行气管插管和有创机械通气^[5]。但也有专家指出,COVID-19 所致的呼吸衰竭除 ARDS 外,还有肺间质改变,有创机械通气可以改善通气/血流比例失调,但不能改善弥散功能。因此,认为对于病毒性肺炎的患者使用 NIV 模式优于有创通气^[25]。但本文更倾向,对于发病初期即出现明显呼吸衰竭的患者,尤其是 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ 者,尽早考虑有创机械通气。因为对严重急性呼吸衰竭的全球性大规模观察性研究 (large observational study to understand the global impact of severe acute respiratory failure, LUNG SAFE) 中明确指出在 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ 的患者中,有创机械通气可以提高患者的生存率, NIV 的使用与 ICU 病死率的增加具有独立相关性 [HR 1. 446; (1. 159 ~ 1. 805)]^[26]。

有创机械通气的参数设置建议采用肺保护性通气策略,即小潮气量(4~6 mL/kg 理想体重)和低吸气压力(平台压 < 30 cmH₂O)进行机械通气,以减少呼吸机相关肺损伤。必要时可以使用超保护策略 3 mL/kg^[27],当出现明显的 CO₂ 潴留时,可以联合“肺透析”,即体外 CO₂ 清除技术清除潴留的 CO₂^[28]。体外膜肺氧合治疗(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)作为最后的挽救手段可以尝试,但根据目前现有的临床反馈来看,其对于 COVID-19 的生存受益还需要进一步的数据支撑。

无论是否具有体外生命支持设备的单位,在人力资源充足的情况下,重度患者可以使用俯卧位通气来改善患者的通气/血流比例,这一点在很多 ARDS 的患者中已经得到证实^[29,30]。俯卧位通气既可以复张萎陷肺泡,且不会增加气压伤和生物伤风险,目前已越来越成为 ARDS 的常规治疗手段。但俯卧位通气需要注意以下几点:①需选择合适的病例,早期重症 ARDS 患者是俯卧位通气的适合人群;②俯卧位时程要长,研究提示每天需达到 16 h;③配合适宜的镇静镇痛治疗,必要时可以配合使用肌松剂;④需注意避免俯卧位并发症的发生,包括导管脱落、血液动力学紊乱、压疮等。

4. 补救性机械通气:对于肺顺应性较差的患者,为避免机械通气所致气压伤,可以尝试高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)。HFOV 是通过活塞高频率的往复振动实现完全不同于常规机械通气的治疗方式,可以提供 1~3 mL/kg 的潮气量,改善重度 ARDS 患者的氧合,既往多用于常规机械通气效果不佳的非 CO₂ 潴留患者。但

2013 年在新英格兰医学杂志上连续发表 2 篇针对 HFOV 的大型多中心 RCT,其中 1 篇显示,HFOV 会增加病死率而被提前终止,另 1 篇也显示 HFOV 并不能改善 ARDS 患者预后^[31,32]。这 2 篇 RCT 的结果,引起 HFOV 在 ARDS 患者应用的广泛争论。进一步分析,在上述的 2 项研究结果中,与对照组比较 HFOV 也能提高氧合指数,降低顽固性低氧血症患者所占比例,说明 HFOV 的确可改善氧合,其不能改善预后的最主要原因是血液动力学的干扰较大,易引起低血压,从而导致组织低灌注。而 COVID-19 患者常因感染、发热、纳少、腹泻等,往往伴有容量绝对或相对不足。因此,在临床是否应用 HFOV 作为 ARDS 的补救治疗措施需慎重,除了关注氧合状态外,还需要密切关注患者血液动力学状态的变化。

5. 降低氧耗:在实施有创机械通气的过程中应当合理使用镇静镇痛药物。入住 ICU 的患者普遍存在焦虑恐惧,因此适度镇静是有必要的。对于使用镇静镇痛药物后,排除其他原因后仍然存在人机不同步的情况下,可以考虑使用肌松药物,苯磺顺阿曲库铵^[33]。使用过程中需要密切观察患者的血压变化。此外控制体温,减少人机对抗也是非常有效且实用的方式。

6. 改善氧输送:对于 $\text{Hb} \geq 90 \text{ g/L}$ 的患者输血不大可能增加益处^[34]。但对于 $\text{Hb} < 90 \text{ g/L}$ 的患者可以考虑。尤其是使用 ECMO 的过程中,建议每 2 日输注浓缩红细胞 (PRBC) 1 人份,保证 $\text{HCT} \geq 35\%$ ^[35]。

7. 其它:ARDS 患者因为血管通透性增加等原因,非常容易出现肺水肿,因此建议对于那些没有容量超负荷的患者,保守的液体管理策略可能有助于减少肺水肿形成^[36-39]。在保证机体有效的循环基础上,如果血压正常、尿量 > 0. 5 mL/(kg · h)、血乳酸 < 2 mmol/L,应该限制液体输入,使 24 h 的液体出入量 - 300 ~ 500 mL。

总之,对于 COVID-19 重症、危重症患者呼吸支持策略的选择,必须建立在对患者病情严重程度和病理生理状态的准确掌握之上,要达到既能改善患者的低氧和呼吸窘迫,又不增加呼吸机相关性肺损伤的目的。同时结合病因祛除、限制性液体管理、合理药物(糖皮质激素、神经肌肉阻滞剂)使用等非机械通气策略,才可能使患者获得好的临床转归。

参考文献

1 Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia as-

- sociated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223):514-523.
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223):497-506.
 - 3 Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9):872-874.
 - 4 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). 国家卫生健康委员会. 国卫办医函[2020]184号.
 - 5 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224):565-574.
 - 6 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708-1720.
 - 7 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733.
 - 8 Yang X, Yu Y, Yu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5):475-481.
 - 9 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422.
 - 10 刘茜,王荣帅,屈国强,等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1):1-3.
 - 11 Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S, et al. Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations for Choosing Modes and Setting Parameters of Mechanical Ventilation [J]. *Respiration*, 2019, 98(4):357-372.
 - 12 武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组. 重症新型冠状病毒肺炎感染肺炎诊疗与管理共识 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):1-5.
 - 13 Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation: effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(3):282-288.
 - 14 Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23):2185-2196.
 - 15 Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice on noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1):18-25.
 - 16 Agarwal R, Handa A, Aggarwal AN, et al. Outcomes of noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure in a respiratory intensive care unit in north India [J]. *Respir Care*, 2009, 54(12):1679-1687.
 - 17 Pan C, Zhang W, Xia JA, et al. Noninvasive Respiratory Support for Novel Coronavirus Pneumonia: Enough is Enough [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2020, 59(0):E006. [Epub ahead of print].
 - 18 Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):408-418.
 - 19 Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, et al. Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. risks, mechanisms, and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(8):985-992.
 - 20 Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis [J]. *Respir Care*, 2010, 55(12):1653-1660.
 - 21 Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1):18-25.
 - 22 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the lung safe study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(1):67-77.
 - 23 Mauri T, Wang YM, Dalla Corte F, et al. Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review [J]. *Open Access Emerg Med*, 2019, 11:109-120.
 - 24 Madotto F, Pham T, Bellani G, et al. Resolved versus confirmed ARDS after 24 h: insights from the LUNG SAFE study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(5):564-577.
 - 25 Teke T, Coskun R, Sungur M, et al. 2009 H1N1 influenza and experience in three critical care units [J]. *Int J Med Sci*, 2011, 8(3):270-277.
 - 26 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. LUNG SAFE Investigators ES-ICM Trials Group. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(1):67-77.
 - 27 Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(6):347-354.
 - 28 Karagiannidis C, Philipp A, Strassmann S, et al. Extracorporeal CO₂-Elimination (ECCO₂R): for Hypercapnic Respiratory Failure: From Pathophysiology to Clinical Application [J]. *Pneumologie*, 2017, 71(4):215-220.
 - 29 Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4):585.
 - 30 Kao KC, Chang KW, Chan MC, et al. Predictors of survival in patients with influenza pneumonia-related severe acute respiratory distress syndrome treated with prone positioning [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):94.
 - 31 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.
 - 32 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.
 - 33 Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12):1107.
 - 34 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(6):409-417.
 - 35 Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2):R73.
 - 36 National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2564-2575.
 - 37 Grissom CK, Hirschberg EL, Dickerson JB, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(2):288-295.
 - 38 Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(12):1307-1315.
 - 39 Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(2):155-170.