

实验室参数预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者分流 依赖性脑积水发生的价值

康平, 马剑, 李健

延安大学附属医院神经外科, 陕西 延安 716000

摘要:目的 探讨实验室参数对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后分流依赖性脑积水(SDHC)发生的预测价值。方法 应用单因素、多因素非条件 Logistic 回归分析探讨影响 aSAH 患者 SDHC 发生的危险因素。结果 ①SDHC 组在年龄、脑室内出血比例、术前 Hunt-Hess 分级 \geq III 级比例、术前空腹血糖、术后 3 d 血钠、术后 3 d 血钾、术后 3 d 空腹血糖方面与无 SDHC 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 2.49, 11.15, 22.39, 5.96, 2.45, -2.69, 5.47; P < 0.05$); ②年龄 ≥ 60 岁、脑室内出血、术前 Hunt-Hess 分级 \geq III 级、术前血钾 < 3.48 mmol/L、术前空腹血糖 ≥ 160.25 mg/dL、术后 3 d 血钠 ≥ 145.54 mg/L、术后 3 d 血钾 < 3.02 mmol/L、术后 3 d 空腹血糖 ≥ 167.55 mg/dL 是影响 aSAH 后 SDHC 发生的危险性因素($P < 0.05$)。结论 夹闭术术前及术后第 3 d 血钠、空腹血糖、血钾与 aSAH 患者 SDHC 发生密切相关。

关键词:实验室参数; 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 分流依赖性脑积水; 夹闭术

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.014

Predictive value of laboratory parameters for shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

KANG Ping, MA Jian, LI Jian. Department of neurosurgery; affiliated hospital of Yan'an university; Yan'an 716000; Shaanxi

Corresponding author: LI Jian, Email: lji1995@163.com

Abstract: **Objective** To assess the predictive value of laboratory parameters for the development of shunt-dependent hydrocephalus (SDHC) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** A total of 150 patients with aSAH who underwent clipping in our hospital from January 2014 to December 2017 were included in the study. Patients were divided into SDHC group ($n = 40$) and non-SDHC group ($n = 110$) according to the presence or absence of SDHC at 28 days after the onset of aSAH. The clinical data of patients were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve was plotted and laboratory parameters were assessed for their ability to predict SDHC after aSAH. Univariate and multivariate unconditional logistic regression analyses were performed to determine the risk factors for SDHC in patients with aSAH. **Results** Age, proportion of intraventricular hemorrhage, proportion of preoperative Hunt-Hess grade \geq III aSAH, preoperative fasting blood glucose, 3-day postoperative blood sodium and potassium levels, and 3-day postoperative fasting blood glucose were significantly different between the SDHC group and non-SDHC group ($\chi^2 = 2.49, 11.15, 22.39, 5.96, 2.45, -2.69, \text{ and } 5.47$, respectively, all $P < 0.05$). Univariate and multivariate logistic regression analyses showed that age ≥ 60 years, intraventricular hemorrhage, preoperative Hunt-Hess grade \geq III aSAH, preoperative blood potassium < 3.48 mmol/L, preoperative fasting blood glucose ≥ 160.25 mg/dL, 3-day postoperative blood sodium ≥ 145.54 mg/L, 3-day postoperative blood potassium < 3.02 mmol/L, and 3-day postoperative fasting blood glucose ≥ 167.55 mg/dL were risk factors for the development of SDHC after aSAH (all $P < 0.05$). **Conclusions** Blood sodium and potassium levels and fasting blood glucose before and 3 days after clipping are closely associated with the development of SDHC in patients with aSAH.

Key words: Laboratory parameter; Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Shunt-dependent hydrocephalus; Clipping

收稿日期: 2018-03-30; 修回日期: 2018-05-25

作者简介: 康平(1983-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病的诊疗。

通信作者: 李健, 男, 博士后, 主任医师, 研究方向: 脑血管病的诊断和治疗, E-mail: lji1995@163.com。

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是神经科最常见的急症之一, 发病率占有急性脑血管病的 10% 左右^[1]。分流依赖性脑积水 (Shunt-dependent hydrocephalus, SDHC) 是 aSAH 常见并发症, 患者需要永久性脑脊液分流^[2]。有报道显示, 脑脊液动力学恶化、血液成分的阻塞以及蛛网膜颗粒受损对脑脊液的吸收障碍是 aSAH 患者 SDHC 发生的主要病理生理机制^[3-4]。大量研究指出, 年龄、入院时 Hunt-Hess 分级与 Fisher 分级、脑室外引流、脑室内出血、动脉瘤位置及大小、治疗方式等因素与 aSAH 后 SDHC 发生密切相关^[5-6]。然而, 缺乏相关实验室参数与 aSAH 后 SDHC 发生关系的报道。本研究收集 150 例行夹闭术的 aSAH 患者临床资料, 以期找出影响 aSAH 后 SDHC 发生的危险性因素, 为制定 aSAH 患者新的治疗策略提供循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选择 2014 年 1 月 - 2017 年 12 月来我院接受夹闭术治疗的 aSAH 患者 150 例。其中, 男 68 例, 女 82 例; 动脉瘤位置: 大脑前动脉 51 例, 颈内动脉 14 例, 大脑中动脉 48 例, 后交通动脉 29 例, 椎基底动脉 8 例; 脑室内出血 38 例; 脑室外引流 22 例; 术前 Hunt-Hess 分级 \geq III 级 40 例; 术前改良 Fisher 分级 \geq III 级 86 例。根据 aSAH 发生 28 d 后有无 SDHC 发生分为 SDHC 组 ($n = 40$) 和无 SDHC 组 ($n = 110$)。本研究获得我院医学伦理学委员会批准, 且所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 符合中华医学会神经病学分会 2015 年制定《中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指南》关于 aSAH 的诊治标准^[7]; 经头颅 CT 明确诊断为 aSAH, 然后行头颅 CT 血管造影确诊为颅内动脉瘤, 经数字减影血管造影术确认动脉瘤位置; aSAH 发病 72 h 内接受手术治疗; 无其他脏器严重疾病; 夹闭术前及术后第 3 d 检测各生化指标; 由直系亲属知情同意并签署知情同意书, 提供患者的详细资料。排除标准: 非动脉瘤性破裂导致 SAH; 伴有心、肝、脾、肺、肾等重要脏器损伤; 合并颅内感染; 血液系统疾病及自身免疫系统疾病; 术前有影响电解质平衡的慢性肝肾等疾病以及糖尿病; 实验室指标水平明显过大或过低; 夹闭术 28 d 内治疗失效; 术后出血并发症; 入院时已发生脑积

水; 伴有精神类疾病; 随访资料不全。

1.3 研究方法

SDHC 诊断标准: 有记忆及认知障碍、尿失禁、步态不稳、高颅压征等临床症状; aSAH 发生 14 d 后头颅 CT 示存在脑积水; 可施行永久性脑脊液分流术^[6]。入组 aSAH 患者接受统一、系统的治疗方法: 甘露醇和抗痉挛药控制颅内压; 高血压、高血容量治疗; 尼莫地平用药治疗。所有操作由两位副主任及以上级别神经外科医生进行。

记录患者性别、年龄、身高、体重、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、动脉瘤位置、是否伴有脑室内出血、是否需要脑室外引流等临床资料。实验室指标测定: 抽取患者夹闭术前及术后第 3 d 空腹肘部静脉血 20 ~ 30 ml, 3 000 rpm 离心 20 min 后分离血清血浆, -80°C 保存待测。应用深圳雷杜公司 RT7200 全自动血液分析仪和日本奥林巴斯公司 AU2700 型全自动生化分析仪检测, 包括白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血钠、血钾、空腹血糖、容积渗透克分子浓度等指标。Hunt-Hess 分级按临床表现分为 I ~ V 级, 参照前人方法^[8]。Fisher 分级依照颅部 CT 检查结果判定, 参照前人方法^[9]。体质指数 (Body mass index, BMI) = 体重 (kg) \div 身高 (m)²。

1.4 统计学分析

利用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 t 检验, 以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 计数资料采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。单因素、多因素采用非条件 Logistic 回归进行分析。多分类变量以哑变量的形式进入回归模型, 变量入选标准 $\alpha \leq 0.05$, 剔除标准 $\alpha > 0.05$ 。通过绘制受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic, ROC), 筛选切点, 计算曲线下面积评实验室参数的预测效力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较

两组患者在性别、BMI、动脉瘤位置、术前白细胞计数、术前血小板计数、术前血红蛋白、术前血钠、术前容积渗透克分子浓度、术后 3 d 白细胞计数、术后 3 d 血小板计数、术后 3 d 血红蛋白方面差异不显著 ($P > 0.05$)。SDHC 组在年龄、脑室内出血比例、脑室外引流比例、术前 Hunt-Hess 分级 \geq III 级比例、术前改良 Fisher 分级 \geq III 级比例、术前空腹血糖、术后 3 d 血钠、术后 3 d 空腹血糖、术

后 3 d 容积渗透克分子浓度方面显著高于无 SDHC 组 ($P < 0.05$), 在术前血钾、术后 3 d 血钾方面显著低于无 SDHC 组 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组患者临床特征比较

因素	无 SDHC 组 (<i>n</i> = 110)	SDHC 组 (<i>n</i> = 40)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	48/62	20/20	0.48	0.49
年龄(岁)	54.26 ± 15.22	61.55 ± 16.05	2.49	0.01
BMI(kg/m ²)	25.02 ± 2.41	25.44 ± 2.18	1.01	0.31
动脉瘤位置			0.52	0.45
大脑前动脉	33	18		
颈内动脉	12	2		
大脑中动脉	40	8		
后交通动脉	20	9		
椎基底动脉	5	3		
脑室内出血	20	18	11.15	<0.01
脑室外引流	12	10	4.65	0.03
术前 Hunt-Hess 分级 ≥Ⅲ级	18	22	22.39	<0.01
术前改良 Fisher 分级 ≥Ⅲ级	55	31	9.07	<0.01
术前实验室参数				
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	16.34 ± 2.11	17.01 ± 2.17	1.68	0.09
血小板计数(×10 ⁹ /L)	250.17 ± 40.43	254.28 ± 42.27	0.53	0.60
血红蛋白(g/L)	78.41 ± 15.24	79.33 ± 16.24	0.31	0.76
血钠(mg/L)	135.26 ± 21.44	136.03 ± 20.57	0.20	0.84
血钾(mmol/L)	3.74 ± 1.08	3.21 ± 1.03	-2.75	<0.01
空腹血糖(mg/dL)	149.26 ± 24.02	177.33 ± 26.03	5.96	<0.01
容积渗透克分子浓度 (mol/kg)	287.52 ± 24.05	284.57 ± 22.74	-0.69	0.49
术后 3 d 实验室参数				
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	16.02 ± 2.19	16.68 ± 2.41	1.52	0.13
血小板计数(×10 ⁹ /L)	251.26 ± 40.33	254.02 ± 42.34	0.36	0.72
血红蛋白(g/L)	81.02 ± 17.06	80.11 ± 16.78	-0.29	0.77
血钠(mg/L)	140.12 ± 24.56	151.37 ± 25.02	2.45	0.02
血钾(mmol/L)	3.32 ± 1.05	2.87 ± 0.85	-2.69	0.01
空腹血糖(mg/dL)	152.23 ± 25.44	180.23 ± 31.06	5.47	<0.01
容积渗透克分子 浓度(mol/kg)	308.44 ± 26.54	318.82 ± 27.44	2.07	0.04

2.2 实验室参数预测 aSAH 后 SDHC 发生的曲线下面积、诊断界值及对应的特异度和灵敏度

术前血钾、术前空腹血糖、术后 3 d 血钠、术后 3 d 血钾、术后 3 d 空腹血糖、术后 3 d 容积渗透克分子浓度预测 aSAH 后 SDHC 发生的截断点分别为 3.48 mmol/L、160.25 mg/dL、145.54 mg/dL、3.02 mmol/L、167.55 mg/dL、314.25 mol/kg (表 2)。

表 2 实验室参数预测 aSAH 后 SDHC 发生的曲线下面积、诊断界值及对应的特异度和灵敏度

参数	AUC(95% CI)	诊断 界值	标准 误差	特异 度(%)	敏感 度(%)
术前血钾(mmol/L)	0.82(0.76~0.89)	3.48	0.04	82.15	60.22
术前空腹血糖(mg/dL)	0.71(0.61~0.82)	160.25	0.03	78.24	62.45
术后 3 d 血钠(mg/L)	0.80(0.70~0.88)	145.54	0.02	80.55	70.12
术后 3 d 血钾(mmol/L)	0.75(0.63~0.84)	3.02	0.01	74.25	55.26
术后 3 d 空腹血糖(mg/dL)	0.77(0.64~0.85)	167.55	0.04	76.47	59.67
术后 3 d 容积渗透克 分子浓度(mol/kg)	0.75(0.62~0.83)	314.25	0.03	81.22	62.15

2.3 影响 aSAH 后 SDHC 发生的多因素 Logistic 回归分析

单因素、多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、脑室内出血、术前 Hunt-Hess 分级 ≥ Ⅲ级、术前血钾 < 3.48 mmol/L、术前空腹血糖 ≥ 160.25 mg/dL、术后 3 d 血钠 ≥ 145.54 mg/L、术后 3 d 血钾 < 3.02 mmol/L、术后 3 d 空腹血糖 ≥ 167.55 mg/dL 是影响 aSAH 后 SDHC 发生的危险性因素 ($P < 0.05$) (表 3, 表 4)。

表 3 变量赋值

变量	赋值
年龄	<60 岁 = 0; ≥60 岁 = 1
脑室内出血	否 = 0; 是 = 1
脑室外引流	否 = 0; 是 = 1
术前 Hunt-Hess 分级 ≥ Ⅲ级	否 = 0; 是 = 1
术前改良 Fisher 分级 ≥ Ⅲ级	否 = 0; 是 = 1
术前血钾	<3.48 mmol/L = 0; ≥3.48 mmol/L = 1
术前空腹血糖	<160.25 mg/dL = 0; ≥160.25 mg/dL = 1
术后 3 d 血钠	<145.54 mg/L = 0; ≥145.54 mg/L = 1
术后 3 d 血钾	<3.02 mmol/L = 0; ≥3.02 mmol/L = 1
术后 3 d 空腹血糖	<167.55 mg/dL = 0; ≥167.55 mg/dL = 1
术后 3 d 容积渗透克分子浓度	<314.25 mol/kg = 0; ≥314.25 mol/kg = 1

表4 影响 aSAH 后 SDHC 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
年龄 ≥ 60 岁	1.235	0.244	9.125	2.445	1.452~4.158	<0.01
脑室内出血	1.023	0.301	2.899	1.554	1.145~2.047	0.03
脑室外引流	1.548	0.318	0.879	0.997	0.802~1.311	0.22
术前 Hunt-Hess 分级 \geq III级	2.045	0.289	3.125	1.712	1.241~2.589	0.02
术前改良 Fisher 分级 \geq III级	2.015	0.244	1.023	0.989	0.715~1.266	0.15
术前血钾 ≥ 3.48 mmol/L	2.117	0.272	7.589	0.799	0.612~0.998	<0.01
术前空腹血糖 ≥ 160.25 mg/dL	1.598	0.189	9.185	3.125	1.665~8.185	<0.01
术后3 d 血钠 ≥ 145.54 mg/L	1.258	0.178	8.559	1.226	1.045~1.889	<0.01
术后3 d 血钾 ≥ 3.02 mmol/L	2.073	0.205	8.044	0.812	0.644~0.999	<0.01
术后3 d 空腹血糖 ≥ 167.55 mg/dL	1.871	0.303	7.589	2.458	1.461~4.227	<0.01
术后3 d 容积渗透克分子浓度 ≥ 314.25 mol/kg	1.779	0.242	1.005	1.125	0.897~1.745	0.11

3 讨论

有研究指出,aSAH 中有 8.9%~48% 患者会发展为 SDHC^[10]。本研究 150 例 aSAH 患者,SDHC 发生率为 26.67%,高于既往研究或许是由于纳入患者临床病理学资料差异导致。本研究发现,年龄 ≥ 60 岁是影响 aSAH 后 SDHC 发生的危险性因素,与既往研究结果一致^[11]。这或许是由于:①脑室的顺应性随着年龄的增加而逐渐降低,高龄患者脑脊液动力学改变可导致 SDHC 发生;②高龄患者往往伴有脑实质萎缩,蛛网膜下腔空间增大,动脉瘤破裂时蛛网膜下腔容纳更多血液。本研究发现,脑室内出血、术前 Hunt-Hess 分级 \geq III级 aSAH 患者更易发生 SDHC。Hunt-Hess 分级可直观反映 aSAH 患者病情严重程度,已被大量研究证实其与 aSAH 患者 SDHC、脑血管痉挛、脑梗死发生密切相关^[12,13]。脑室内出血可作为 aSAH 患者改良 Fisher 分级 IV 级评判标准,脑室内出血可对中脑导水管、室间孔、四脑室正中孔和外侧孔造成狭窄与阻塞,使患者上游脑室系统扩张,直接导致脑积水发生^[14]。

本研究经过绘制 ROC、筛选最佳截断值,Logistic 回归分析发现,术前血钾<3.48 mmol/L、术前空腹血糖 ≥ 160.25 mg/dL、术后 3 d 血钠 ≥ 145.54 mg/L、术后 3 d 血钾<3.02 mmol/L、术后 3 d 空腹血糖 ≥ 167.55 mg/dL 是影响 aSAH 后 SDHC 发生的危险性因素。本研究与 Na 等人研究结论基本一致,均指出

低血钾、高血糖、高血钠利于 aSAH 患者夹闭术后 SDHC 发生^[15]。既往有研究指出,组织间液与脑脊液绝大部分由水及电解质组成,受中枢神经系统微血管静水压与渗透压的调节^[16]。还有研究报道,aSAH 后伴有电解质紊乱的发生。患者动脉瘤破裂造成蛛网膜下腔积血时,血液直接进入脑脊液,迫使组织间液、脑脊液功能单元内的胶体渗透压上升,影响水分的回流及电解质的稳定性^[17]。aSAH 患者大量水分滞留于组织间液、脑脊液功能单元,电解质的稳定性被破坏,易造成脑积水发生。血钾、血钠是电解质的重要组成成分,在本研究中显示出预测 aSAH 后 SDHC 发生的价值。既往研究还指出,aSAH 发生后患者往往伴有高血糖状态,而这源于机体儿茶酚胺释放造成短暂的应激反应以及急性代谢窘迫。机体渗透压的计算公式中包括血钠、血钾及血糖,而全身性高血糖高渗状态可能造成脑实质细胞向细胞外空间流动,最终导致脑室扩大,脑积水增多^[18]。关于血钠、血钾及血糖水平与 aSAH 后 SDHC 发生的关系还需要进一步深入探讨。

本研究存在一定局限性:回顾性研究,容易造成选择偏倚;单中心研究,样本量较少,制约本研究结论的全面性;aSAH 患者入院及手术时间不一致,或许对实验室各参数检测数值造成影响。总之,夹闭术术前及术后第 3 d 血钠、空腹血糖、血钾与 aSAH 患者 SDHC 发生密切相关。临床医师应制定 aSAH 患者新的治疗策略,预防 SDHC 发生。

参 考 文 献

[1] 魏社鹏,赵继宗. 未破裂颅内动脉瘤的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3):311-315.

[2] Jeong TS, Yoo CJ, Kim WK, et al. Factors related to the development of shunt-dependent hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage in the elderly[J]. Turk Neurosurg, 2018, 28(2):226-233.

[3] Xie Z, Hu X, Zan X, et al. Predictors of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2017, 106(1):844-860.

[4] Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4):497-506.

[5] Pinggera D, Kerschbaumer J, Petr O, et al. The volume of the third ventricle as a prognostic marker for shunt dependency

- after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108(1):107-111.
- [6] 吴恒浩, 申娟茹, 张万宏, 等. 脑脊液中 TGF- β 1、P I CP、P III NP、HA、LN 在蛛网膜下腔出血后脑积水发生中的意义[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(1):15-19.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3):182-191.
- [8] 刘景鹏, 叶振南, 张翔圣, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的危险因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14(1):10-14.
- [9] 路惊宇, 王小健. 外伤性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛的对比分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(5):420-423.
- [10] 张翔, 程远, 谢宗义. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后慢性分流依赖性脑积水的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(1):54-57.
- [11] Bae IS, Yi HJ, Choi KS, et al. Comparison of incidence and risk factors for shunt-dependent hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients[J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2014, 16(2):78-84.
- [12] Tso MK, Ibrahim GM, Macdonald RL. Predictors of shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2016, 86(1):226-232.
- [13] 潘逸珩, 雷军荣, 段波, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后脑梗死的临床特点及其发生的危险因素分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(1):4-6.
- [14] Yang TC, Chang CH, Liu YT, et al. Predictors of shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(5):296-303.
- [15] Na MK, Won YD, Kim CH, et al. Early variations of laboratory parameters predicting shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage[J]. *Plos One*, 2017, 12(12):e0189499.
- [16] Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 94(3):238-258.
- [17] Nakatsuka Y, Kawakita F, Yasuda R, et al. Preventive effects of cilostazol against the development of shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2016, 127(2):319-326.
- [18] Kurtz P, Claassen J, Helbok R, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3):R89.