

• 专题笔谈 •

严重感染和感染性休克早期的集束化治疗

杨毅 邱海波

严重感染和感染性休克是以全身性感染导致器官功能损害为特征的复杂临床综合征,病死率高达30%~70%。严重感染是指全身性感染合并器官功能衰竭,其中合并循环功能衰竭称为感染性休克。面对严重感染和感染性休克的挑战,代表11个国际组织的各国危重病、呼吸疾病和感染性疾病专家组成委员会,就感染性疾病的诊断和治疗达成共识,于2004年制订了《严重感染和感染性休克治疗指南》,共提出46条推荐意见^[1]。为了进一步落实指南在临床的应用,从指南中又提炼出明确降低病死率的几项核心内容,形成一个联合治疗的套餐,称之为“感染的集束化治疗”(sepsis bundle)^[2]。

所谓集束化治疗,是指根据治疗指南,在严重感染和感染性休克确诊后早期立即开始并应在短期内(6~24h)迅速完成的治疗措施,是将指南中的重要治疗措施组合在一起,形成集束化治疗措施,从而保证了指南的落实。集束化治疗一方面是为了促进临床医生联合应用集束化治疗的各项措施;另一方面也是为了简化指南,利于临床医生操作,提高依从性和可行性,目的是为了规范临床严重感染及感染性休克的治疗行为,最后达到降低病死率的目的。感染的集束化治疗包分为6h复苏集束化治疗和24h管理集束化治疗。

1 6h复苏集束化治疗(6h resuscitation bundle)

6h复苏集束化治疗是指在确诊严重感染立即开始并在6h内必须完成的治疗措施。包括血清乳酸水平测定;抗生素使用前留取病原学标本;急诊在3h内,ICU在1h内开始广谱的抗生素治疗。如果有低血压或血乳酸 $>4\text{mmol/L}$,立即给予液体复苏(20ml/kg);如低血压不能纠正,加用血管活性药物,维持动脉血压 $\geq 65\text{mmHg}$,中心静脉压(central

venous pressure,CVP) $\geq 8\text{mmHg}$,中心静脉血氧饱和度(ScvO_2) $\geq 70\%$ 。

1.1 血清乳酸水平测定 严重感染和感染性休克的本质是组织缺氧,尽早纠正组织缺氧是改善预后的关键。严重感染和感染性休克的早期已经发生了组织器官的缺氧,但由于重要脏器功能和基本生命体征尚处在正常范围内,即使给予严密的临床观察,临床医生也难以作出早期诊断,也就不能及时实施早期治疗。因此,寻求早期诊断的指标显得尤为重要。

严重感染和感染性休克时组织缺氧使乳酸生成增加。在常规血流动力学监测指标改变之前,组织低灌注与缺氧已经存在,乳酸水平已经升高。研究表明,血乳酸持续升高与APACHE II评分密切相关,感染性休克患者如血乳酸 $>4\text{mmol/L}$,病死率达80%,因此乳酸可作为评价疾病严重程度及预后的指标之一。但乳酸水平受肝功能影响。进一步研究显示,感染性休克患者复苏6h内乳酸清除率 $\geq 10\%$ 者,血管活性药用量明显低于清除率低的患者,且病死率也明显降低。因此,动态监测血乳酸水平和乳酸清除率,将有助于筛选出早期患者,有利于严重感染和感染性休克的及早治疗。

1.2 合适的抗生素治疗 早期有效的抗生素治疗能够明显降低严重感染和感染性休克患者的病死率。因此,一旦明确诊断严重感染和感染性休克,应立即留取病原学标本,急诊在3h内,ICU在1h内开始广谱抗生素治疗。抗生素使用的时机明显影响严重感染患者的预后。研究表明,对于医院获得性肺炎,早期经验性使用抗生素的患者病死率为38%,而早期未予抗生素治疗患者,病死率高达60%。最近有报道,重症肺炎患者若能在诊断后4h内应用抗生素,能够明显改善预后。抗生素应用每延误1h,存活率降低7.6%。可见,对于严重感染和感染性休克,尽早使用抗生素治疗,具有重要的临床意义。

尽早经验性使用抗生素能改善患者的预后,但经验性使用抗生素是否合适,是否有效覆盖可能的

收稿日期:2007-04-26

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院 ICU,东南大学急诊与危重病医学研究所

作者简介:杨毅,女,1968年8月生,重庆市人,医学硕士,副主任医师。Tel:025-83272199, E-mail: yiyiyang2004@yahoo.com.cn

病原菌,是影响预后的关键因素。早期经验性抗生素的选择不仅要考虑患者的病史、基础疾病状态、临床症状体征和可能的感染部位,而且要充分考虑患者所在社区、医院或病区的微生物和药敏的流行病学情况,尽可能选择广谱的强效的抗菌药物,覆盖可能的致病菌。在48~72h后,根据微生物培养结果和临床的疗效,选择目标性的窄谱抗生素,以减少耐药菌的发生。

1.3 早期目标导向的液体复苏治疗 有效循环血量减少是严重感染和感染性休克突出的病理生理改变,尽早恢复有效循环血量是治疗的关键。液体复苏的初期目标是保证足够的组织灌注。一旦临床诊断严重感染或感染性休克,应尽快积极液体复苏,达到早期目标导向液体治疗(early goal-directed therapy, EGDT)的目标。6h内达到复苏目标包括:CVP 8~12mmHg;平均动脉压 $\geq$ 65mmHg;尿量 $\geq$ 0.15ml/(kg·h);ScvO₂或混合静脉血氧饱和度(SvO₂) $\geq$ 70%。若液体复苏后CVP达8~12mmHg,而ScvO₂或SvO₂仍未达到70%,需输注浓缩红细胞使血细胞压积达到30%以上,或输注多巴酚丁胺以达到复苏目标。

对于严重感染和感染性休克患者,在6h内完成复苏集束化治疗可明显降低病死率,改善患者预后。Rivers等^[3]的研究显示,6h内实施并完成EGDT目标,严重感染住院病死率下降16%。2005年英国的另一项前瞻性、双中心的观察研究显示,101个严重感染和感染性休克患者纳入观察,在6h内达到感染的集束化治疗复苏目标组的病死率为23%,而6h内未达标组病死率为49%,也就是达标组住院病死率下降26%^[4]。提示6h复苏集束化治疗有利于改善严重感染和感染性休克预后,因此,确诊严重感染后的6h又被成为“黄金6小时”,显示出6h集束化治疗在临床上的重要性。

6h集束化治疗明确了治疗的目标,更重要的是确定了只有抓住第一时间完成复苏目标才有可能改善患者预后。然而,发生严重感染和感染性休克的第一地点往往不在ICU,而是在急诊室或普通病房,只有将EGDT等早期集束化治疗措施落实在第一地点,才有可能提高复苏的效率。2006年Micek等^[5]的研究显示,在急诊室尽早实施早期复苏治疗,可以显著缩短感染性休克住院时间,显著降低住院病死率。因此,我们呼吁重视严重感染和感染性休克的早期复苏处理,更好地把握严重感染和感染性休克的“黄金6小时”。

2 24h管理集束化治疗(24h management bundle)

24h管理集束化治疗是指确诊严重感染立即开始并在24h内完成的治疗,包括小剂量糖皮质激素应用;控制血糖 <150 mg/dl;重症患者活化蛋白C的使用;以及机械通气患者平台压 <30 cmH₂O。

2.1 小剂量糖皮质激素应用 糖皮质激素用于治疗严重感染及感染性休克一直存在争论。近年的研究显示,大剂量、短疗程糖皮质激素冲击治疗并不能改善感染性休克的预后,而应激剂量(中小剂量)、较长疗程的糖皮质激素治疗感染性休克,有利于休克的逆转,改善器官功能损害,降低病死率。

Anname等^[6]主持的多中心、对照研究显示,300例感染性休克患者激素治疗组停用升压药的比例明显高于安慰剂组;而且28d病死率从61%下降到55%。进一步分析相对肾上腺皮质功能不全的感染性休克患者,糖皮质激素治疗效果更为显著。提示对于存在相对肾上腺功能不全的感染性休克患者,中小剂量糖皮质激素治疗7d可以明显改善预后。另一项前瞻性、双盲、随机对照研究亦显示相似的结果。因此,对于经足够液体复苏治疗仍需升压药来维持血压的感染性休克患者,推荐静脉使用糖皮质激素,在24h内静脉给予氢化可的松200~300mg/d,分3~4次或持续给药,持续7d。

2.2 强化胰岛素治疗,积极控制血糖 应激性高血糖是ICU中普遍存在的一种临床现象,血糖升高已成为一独立因素直接影响重症患者的预后。多项前瞻性与回顾性临床研究表明,严格控制血糖可改善各类ICU重症患者的预后。外科重症患者严格血糖控制可使因严重感染导致多器官功能衰竭患者的病死率明显降低,使其它并发症的发生率亦有明显下降,从而缩短机械通气时间与住院时间,降低总住院费用。进一步分析显示,对于住ICU >5 d的重症患者,严格控制血糖水平(≤ 6.11 mmol/L),明显降低病死率^[7]。最近对于非手术的内科重症患者的研究显示,严格控制血糖,虽然总的病死率下降差异无统计学意义,但可以降低医院内获得性肾损害的发生率,缩短机械通气时间和ICU住院天数。因此,积极控制血糖对危重患者具有重要临床意义。

严格控制血糖是否也能降低严重感染患者的病死率,尚缺乏循证医学证明,但作为一项简单、易推广应用的临床措施,严格控制血糖在严重感染患者中仍推荐应用。

2.3 重症患者活化蛋白C的使用 炎症反应导致

凝血激活和广泛的血管内凝血是严重感染导致器官功能衰竭的重要机制。积极干预凝血系统,有可能逆转严重感染导致的多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)。遗憾的是,肝素、抗凝血酶Ⅲ等在严重感染者的治疗中均难以奏效。严重感染中的炎症反应与促凝活性及内皮细胞活化紧密相关。炎症介质能激活凝血系统,抑制纤维蛋白的溶解;而凝血激活、血栓形成又能通过多种途径激活炎症反应。

严重感染早期阶段的表现以促凝活性增强为主。活化蛋白 C 是一种内源性抗凝物质,具有促进纤维蛋白溶解、抑制血栓形成及抑制炎症反应的特性。因此,应用重组人活化蛋白 C 可能通过抑制严重感染中的促凝血活性及炎症反应,进而改善严重感染的预后。在大规模、多中心、随机对照研究中, Bernard 等^[8]观察了 1 690 例严重感染患者,结果显示,以 $24\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 连续 96 h 静脉滴注重组人活化蛋白 C 能明显改善感染导致的多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)患者的预后,特别是年龄 > 60 岁和 APACHE II > 25 的 MOF 患者,重组人活化蛋白 C 具有更为明显的疗效。当然,昂贵的价格和一定的出血风险限制了重组人活化蛋白 C 的应用。

2.4 机械通气患者限制平台压 $< 30\text{cmH}_2\text{O}$ 气道平台压力反映肺泡内压,机械通气期间肺泡内压过高是产生呼吸机相关性肺损伤的重要原因之一。Amato^[9]在 2004 年韩国举办的西太平洋会议上报告了限制气道平台压力在急性呼吸窘迫综合征机械通气中的重要性和对患者病死率的影响。NIH ARDS net 的研究^[10]发现进行潮气量调整后,随气道平台压力的升高,患者病死率显著增加。提示机械通气时应限制气道平台压力,以防止肺泡内压过高,这可能比限制潮气量更为重要。机械通气患者限制气道平台压力不超过 $30\text{cmH}_2\text{O}$,以避免呼吸机相关性肺损伤和肺外器官损伤,防止产生 MODS,最终能够降低患者病死率。

3 集束化治疗的依从性

集束化治疗来自于指南,强化了指南在临床工作中的实施,并且将分散的方法进行归纳、系统化,将切实有效的方法集中在一起,以取得最好的疗效。

集束化治疗的提出简化了 SSC 指南,使临床具有更好的可操作性。虽然不少研究显示采用 6h 和 24h 集束化治疗可以明显降低严重感染和感染性休克患者病死率,但现有研究仍表明临床医生对集束

化治疗的依从性很低。英国的前瞻性、双中心的观察表明,6h 集束化治疗的依从性为 52%,而 24h 集束化治疗的依从性仅仅 30%。最近,来自德国的 Sepnet 报告显示,临床医生对指南的认知性不够,而且认知性与依从性之间存在很大的差异,例如,有 92% 医生接受小潮气量通气,但只有 4% 医生实施小潮气量通气;而对乳酸监测、血糖控制、 ScvO_2 监测的认知率在 50% 左右,实施率不超过 20%^[11]。强烈提示急需提高临床医生对指南的认知性和依从性,才有可能最终改善严重感染和感染性休克患者的预后。

通过教育、培训、规范临床治疗可以提高临床医生对集束化治疗的认知性和依从性。最近研究显示,即使没有规范培训的 ICU 队伍,急诊医生只要提高对感染的集束化治疗的依从性,同样有可能改善预后。按照 EGD^T 方案治疗的感染性休克患者,医生对感染的集束化治疗的依从性明显提高,感染性休克患者病死率显著下降^[12]。可见,提高医生的认知性和依从性,将有助于指南在临床上的具体落实,从而达到降低严重感染和感染性休克病死率的最终目标。

总之,严重感染和感染性休克的早期加强治疗至关重要,重视和抓住早期有利的治疗时机,切实落实集束化治疗策略,最终将达到降低严重感染和感染性休克病死率的目标,改善患者预后。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 536-555.
- [2] Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med*, 2004, 32: S595-S597.
- [3] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1368-1377.
- [4] Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*, 2005, 9: R764-R770.

(下转第 232 页)

因素分析中并不是死亡的独立危险因素,临床实践中也应加以注意,其真正的临床价值还需进一步大样本的研究证实。

本研究还发现,在目前临床实践中,心律失常已不再是AMI院内死亡的首要原因,而高龄AMI患者院内死亡的主要原因是心力衰竭,其次为心律失常、机械性并发症和脑血管病等。

本研究结果提示,目前临床实践中,高龄AMI患者有较高的死亡倾向,其中2/3的死亡患者死于心力衰竭;多种临床因素与高龄AMI患者院内死亡相关,特别是入院时高Killip心功能分级、并发脑血管病、既往脑血管病史、发病时症状表现、入院时心率及血糖水平与高龄AMI患者住院期间死亡明确相关,为独立的预测因素。

• 参考文献

- [1] Boucher JM, Racine N, Thanh TH, et al. Age related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ*, 2001, 164: 1285-1291.
- [2] Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction. Results from controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *Circulation*, 2004, 110: 1598-1604.
- [3] Rathore SS, Mehta RH, Wang Y, et al. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*, 2003, 114: 307-315.
- [4] Disegni E, Goldbourt U, Reicher RH, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*, 1995, 48: 1197-1205.
- [5] DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, et al. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2001, 87: 1035-1038.
- [6] Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, et al. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 1996, 125: 891-900.
- [7] Moejko-Pastewka B, Taton J, Haczynski J, et al. Retrospective analysis of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus after the first acute myocardial infarction. *Acta Diabetol*, 2003, 40 (Suppl 2): S354-S357.
- [8] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000, 355: 773-778.
- [9] Every NR, Frederick PD, Robinaon M, et al. A comparison of the National Registry of Myocardial Infarction 2 with the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 1886-1894.
- [5] Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2707-2713.
- [6] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002, 288: 862-871.
- [7] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*, 2003, 31: 359-366.
- [8] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 699-709.
- [9] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998, 338: 347-354.
- [10] The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1301-1308.
- [11] Brunkhorst FM. Epidemiology, economy and practice - results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2006, 41: 43-44.
- [12] Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1105-1112.

(上接第228页)