

脓毒症——挑战与对策

林洪远

【关键词】 脓毒症； 拯救脓毒症战役； 脓毒症治疗指南； 脓毒症定义

中图分类号:R631 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2003)06-0325-03

1 当前脓毒症概况

当前,脓毒症存在着患病率高、病死率高、治疗费用高的三高现象,脓毒症已经构成对人类健康的严重威胁和经济发展的巨大负担。

患病率高:据统计,脓毒症的患病率约为总人口的 0.3%,全球每年发生的总病例数约 1 800 万例,相当于丹麦、芬兰、爱尔兰和挪威人口的总和,仅美国每年患病人数就有 75 万例。中国虽然没有确切的统计数据,但推算应该不低于每年 400 万例。不仅如此,资料还显示脓毒症病例数正以每年 1.5% 的比例增长,预计到 2050 年,美国人口增加约 30%(达到 4 亿),但脓毒症病例数将增加 1 倍以上(达到 160 万例)。

病死率高:据估计,脓毒症的病死率约为 28%~50%,平均 40%,中国国内不完整的报告数据与此相近。全世界死亡人数每天超过 1.4 万例;美国每年达到 21.5 万例,尚有相当的死亡病例没有计算在内而归咎于原发病。尤其令人沮丧的是,尽管付出了巨大的努力,但近 40 年来脓毒症的预后几乎没有实质性的改善。

治疗费用高:在美国,每例患者的平均治疗费用约为 2.2 万美元,年耗资近 200 亿美元;欧洲年耗资近 100 亿美元。我国没有这方面的确切数据,凭经验估计每例患者的平均治疗费用不会低于美国,因此治疗总耗资相当可观。

要扭转这种状态仍然面临一系列严重的困难和问题:①不像对艾滋病、急性心肌梗死等病症,人们迄今还普遍缺乏对脓毒症高发生率和高病死率的警觉。晚近的调查显示,欧美有 87% 的医生认为,脓毒症有被误判为其他病症的可能。②脓毒症的病理生理学尚不完全清楚。③对脓毒症缺乏一致接受的诊断标准。调查显示,欧美有 81% 的医生不认为脓毒症有一致的诊断标准。④对脓毒症缺乏特异性的检查以能够进行可靠的诊断。⑤缺乏特异的脓毒症治疗方法。⑥目前对脓毒症治疗和研究的文献资料尚不完整。⑦许多涉及脓毒症治疗的医务工作者缺乏相应知识和训练。

这种严峻形势促使国际学术界联合起来采取共同行动,以有效应对脓毒症的巨大挑战。2002 年,欧美学者在西班牙发表“巴塞罗那宣言”,呼吁动员全社会力量,力争在较短的时间内把脓毒症的发生率和病死率降低到可接受的水平。与此相呼应,一项由欧洲危重病学会(ESICM)、美国危重病学会(SCCM)和国际脓毒症论坛(ISF)发起,并得到了其他 7 个学术团体和组织响应,以及由 Baxter、Lilly、Edwards 等公司支持的所谓“拯救脓毒症战役”(surviving sepsis campaign, SSC)被同时启动。其目标是:在 5 年内将脓毒症的病死率降低 25%。该战役由 3 个部分组成:①调查医生对脓毒症的观点和相关知识的了解;召开共识性会议,对脓毒症进行新的定义和分类。②以循证医学为基础,制订治疗指南。③根据治疗指南,建立一套对医务人员进行教学和训练的方法。

作为这个战役的一部分,2001 年在美国华盛顿召开了“国际脓毒症定义会议”,重新审议了 1991 年芝加哥会议制订的一系列有关脓毒症的概念和标准,其中值得特别关注的有以下几点:①继续保留全身炎症反应综合征(SIRS)术语和概念,目的是强调全身炎症反应可以由非感染因素诱发。但承认目前的 SIRS 诊断标准过于敏感而难以被临床使用,并寄希望于发展出以生化指标取代当前以临床指标为基础的新的 SIRS 诊断标准。②在脓毒症诊断标准中加入器官功能损害的表现,并推荐 Marshall(1995 年)和 Ferreira(2001 年)的评分系统作为对器官损害严重性的评估。这种作法看来意在强调“破坏性的炎症反应”这一脓毒症的基本特

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院外科 ICU

作者简介:林洪远(1949-),男(汉族),广东省新会市人,主任医师,中国病理生理学会全国危重病学会常委,北京危重病学会副主任委员,全军普外专业委员会危重病学组组长,中华外科学会外科危重病及感染学组委员兼秘书。

征,但无疑也占据了 MODS 的空间,后者是否还能继续保留人们可以拭目以待。③制订“PIRO”系统,将从 P (predisposition, 素因)、I (insult, 病损性质)、R (response, 机体反应) 和 O (organ dysfunction, 器官功能障碍) 4 个方面入手,进一步完善对脓毒症的诊断。

2 脓毒症的基础和治疗研究

在力图完善脓毒症诊断的同时,脓毒症治疗的研究也在不断深化中。对此,已逝的美国学者 Bone 早在 20 世纪 90 年代中期就指出:不能把治疗脓毒症的希望寄托于一、二颗魔弹。脓毒症治疗是一项综合性的治疗,往往要涉及到免疫调理、血流动力学支持、抗生素、机械通气、控制病灶、肾替代治疗、镇静或麻醉剂、恰当的营养、血液学支持及其他支持治疗等诸多方面。近年来十分强调要按照循证医学的标准进行研究和筛选信息,其获得的证据水平按下述标准评价:① I 类水平证据:指大宗、随机化、结果明确、且出现假阳性(α 型错误)和假阴性(β 型错误)、可能性低的研究;② II 类水平证据:指小型的,随机化的,结果不确定的,并且存在中度至高度假阳性或假阴性的研究;③ III 类水平证据:指非随机化的同期对照研究;④ IV 类水平证据:指非随机化的,回顾性的对照研究及专家观点;⑤ V 类水平证据:指仅有病例报告,非对照研究的专家观点。

然后以获得的证据水平来确定治疗推荐的级别,标准如下:① A 级:至少得到 2 个 I 类水平证据的支持;② B 级:至少得到 1 个 I 类水平证据的支持;③ C 级:仅得到数个 II 类水平证据的支持;④ D 级:至少得到 1 个 III 类水平证据的支持;⑤ E 级:仅得到 IV 或 V 类水平证据的支持。

2003 年 6 月,SSC 成员的 44 位专家基于上述标准共同制订了新的脓毒症治疗指南,提出了多达 40 余项成人和儿童脓毒症的治疗建议。其中较重要的有:①对脓毒性休克的复苏要在确诊后 6 h 内进行,复苏目标不但要使心率、血压、尿量满意,而且要求混合静脉血氧饱和度 >0.70 ,必要时给予输血或多巴酚丁胺(B 级)。②对脓毒性休克复苏给予晶体或胶体都有效,没有证据支持哪一种液体更好,但晶体复苏需要更多的液体,并因此会出现更严重的水肿(C 级)。③在已经满足前负荷的前提下,对血压仍低者可使用血管加压剂(E 级);并首选去甲肾上腺素和多巴胺(D 级);不应使用低剂量多巴胺保护肾脏(B 级)。④不推荐把心排出量提高到一个预设的水平(A 级)。⑤推荐对脓毒性休克静脉使用小剂量氢化可的松 50 mg, 6 h 1 次,连续 7 d(C 级);可以同时每日给予氟氢可的松 50 μg , 鼻饲(E 级);避免氢化可的松 $>300 \text{ mg/d}$ (A 级)。⑥维持血红蛋白 70~90 g/L,血细胞比容 0.30(B 级)。⑦除非合并肾衰竭,不推荐将红细胞生成素用于脓毒症的贫血治疗(B 级)。⑧推荐在较严重病例,当其急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) ≥ 25 分时使用人体活化蛋白 C 治疗,并以 24 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的剂量连续 96 h 泵入,但应警惕出血风险,不能用于有绝对禁忌——出血的患者(B 级)。⑨不推荐抗凝血酶用于严重脓毒症和脓毒性休克的治疗(B 级)。⑩严格控制危重患者血糖在生理范围内(D 级)。⑪对需要进行机械通气的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)患者推荐使用 6 ml/kg 的小潮气量进行通气,气道压力控制在 30 cm H_2O (1 cm $\text{H}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$) 以下(B 级);由此导致的高碳酸血症应该是允许的[注:指南中没有提供“可允许性高碳酸血症”的数值,但一般认为最高可达到 60~70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)],但合并代谢性酸中毒和颅内高压则应禁止(C 级);行机械通气的患者应采取半卧位(C 级)。⑫机械通气患者如果需要使用镇静剂,应有程序作指导,程序中要包括用标准和客观的尺度来确定使用镇静剂的目标(B 级);为此,可以间断或重新滴定给药(B 级);避免使用神经肌肉阻滞剂(E 级)。⑬试图撤机的患者必须满足基本的撤机条件,并且主动呼吸实验获得成功(A 级)。⑭在血流动力学稳定的肾衰竭患者,间断血液透析和连续血液滤过同样有效,但连续血液滤过更适合于血流动力学不稳定的患者,迄今没有证据支持对无肾衰竭的脓毒症患者有进行连续性肾替代治疗(CRRT)的必要(B 级)。⑮对于因低灌注导致的高乳酸血症和酸中毒,不推荐为改善血流动力学和增加加压药物的敏感性而使用碳酸氢钠,除非动脉血 pH 值(pHa) ≤ 7.15 (C 级)。⑯严重脓毒症患者应使用普通肝素或低分子肝素预防深静脉血栓;如果伴有抗凝禁忌证,则应考虑使用机械性的预防设备,如间歇或逐级加压裤;在特别严重和有深静脉血栓形成(DVT)史的患者,建议同时采取药物和机械手段(A 级)。⑰所有严重脓毒症患者均应给予预防应激性溃疡的治疗, H_2 受体阻滞剂较硫糖铝更有效,但缺乏 H_2 受体阻滞剂与质子泵抑制剂的比较资料(A 级)。

以上治疗建议在 SSC 脓毒症治疗指南中基本处在推荐级别较高的范围(A~C 级)。我们可以发现,该指南中有相当部分治疗意见的推荐级别仍然是较低的 D 或 E 级,包括我们通常认为属于原则性的一些处理方

法,如早期抗生素的使用,原发病灶的处理等。虽然它们评价等级较低,但并不意味着这些处理不重要或存在错误,而仅仅是说它们还没有经过满足循征医学要求的严格验证,而主要是来自专家的经验。由于脓毒症治疗所涉及的内容既多又复杂,使未来的研究存在很大的空间,这既是对当今危重病医学工作者强大的挑战,同时也是难得的机遇。在未来的工作中,除了需要探索新的治疗方法外,还应该对级别较低的推荐意见继续做深入的研究。如果能使研究结论进入较高的推荐级别(A~C级),随机的对照性研究是先决条件(至少要有1个或几个I类或II类水平证据的研究工作)。另外,多中心研究也十分重要,不但能在较短时间内积累较多的样本量,而且使结论的可靠性和可重复性得到保证。指南中的第10项虽然是来自对照和大样本量的研究,但因为是单中心结果,故使推荐级别被大打折扣(尽管在评级中没有提到多中心研究的问题)。

人们还不难发现,该治疗指南几乎没有涉及脓毒症的免疫调理治疗问题。确实,在当前对脓毒症发生机制还不完全清晰的情况下,是难以提出有效的治疗建议,但这并不意味着我们可以回避这个问题。支持治疗的巨大进步并不能实质性地改善脓毒症预后的事实,提示针对脓毒症发生机制的免疫调理治疗可能是人类最终战胜脓毒症的最终出路。虽然既往抗炎治疗的结果令人失望,但近年对于脓毒症中机体免疫炎症反应状态了解的深入无疑为我们探索更合理的免疫调理治疗策略提供了新的契机。目前我们已经知道,脓毒症往往同时存在淋巴细胞凋亡加速和白细胞凋亡延缓以及细胞损伤的复杂现象,因而同时造成特异性免疫功能抑制和非特异性炎症反应亢进两种状态。因此,从刺激特异性免疫功能和抑制非特异性炎症反应两方面同时治疗的新思路值得进行尝试。

除了上述治疗指南以外,一些曾经炙手可热的治疗目前看来已经被学者们否定,它们包括:大剂量短疗程的激素疗法;可溶性肿瘤坏死因子(TNF)受体;抗内毒素单克隆抗体;抗细胞介质单克隆抗体;白细胞介素-1(IL-1)受体拮抗剂;血小板激活因子(PAF)拮抗剂;前列环素抑制剂;一氧化氮合酶(NOS)抑制剂;后期目标治疗;生长激素等。

由于脓毒症是个严重的病症,理所当然地应该在ICU内接受治疗。但当前的ICU治疗水平还存在很大差异,不可避免地反映在治疗质量和患者的预后上。2000年美国学者Young总结了数个关于在专业化ICU(closed ICU)与非专业化ICU中治疗包括脓毒症在内的危重患者有效性的同期对比研究结果,报告显示专业化ICU较非专业化ICU病死率降低15%~60%,相对风险率(RR)为0.40~0.85;虽然专业化的ICU不足1/4,但被其拯救的患者每年至少5.385万例(以15%计算)或12.6万例(以中间值35%计算),占到美国ICU内总死亡病例数(每年50万例)的25%。由此可见,建设专业化的ICU,并将危重患者置于它的治疗和管理之下,对于降低脓毒症的病死率是极其重要的。

3 今后的任务

今后有关脓毒症方面的任务包括:①增加医务人员、政府、健康、慈善机构和社会公众对脓毒症高发生率和病死率的警觉;②研究清晰和临床易于运用的方法,改善脓毒症诊断的准确性(PIRO系统);③加强对先进治疗方法的宣传和推广;④鼓励所有接触脓毒症患者的医务人员接受相关的教育和训练,包括准确诊断和标准治疗方法;⑤制订被广为接受的全球性治疗指南。

迄今为止,在脓毒症方面的几乎所有重大研究均来自西方学者。虽然我国没有直接参与“拯救脓毒症战役”行动,但我国军队已经连续3个“五年计划”将脓毒症和MODS列为指令性课题进行研究,2003年北京市科委又斥巨资支持一项“中西医结合治疗,降低脓毒症和MODS病死率”的全国多中心临床研究,表明了我国学术界对脓毒症问题的关注和战胜脓毒症的决心。我们相信,只要加大在这方面的支持和工作力度,凭借中国巨大的病例数量和较雄厚的临床及科研力量,一定能够为最终战胜脓毒症作出贡献。

(收稿日期:2004-05-16)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国科协主管,中国中西医结合学会主办,全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93

刊社地址:天津市和平区睦南道122号 邮编:300050