

脓毒症休克的 1 h 集束化治疗的挑战

Challenging the one-hour septic shock bundle

杨光¹ 李小刚¹

[关键词] 脓毒症;脓毒症休克;集束化

Key words sepsis;septic shock;bundle

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.003

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A



专家介绍:李小刚,男,中南大学湘雅医院急诊科主任,教授。兼任中华医学会急诊分会第九届常委,中华医学会急诊分会第九届委员会感染学组副组长,中国医师协会急诊医师分会常委,湖南省医学会第八届急诊专业委员会主任委员,湖南省中医药和中西医结合学会急诊医学分会主任委员,湖南省急诊质控中心主任。国家教育部“十三五”规划教材《急诊医学》主编。

集束化治疗一直是拯救脓毒症运动的核心策略,已经成为改善脓毒症休克治疗质量的基石^[1]。从 2004 年发布后不断完善,根据新的 RCT 临床研究和临床试验证据,在脓毒症 3 h 和 6 h 集束化的基础上,2016 年国际脓毒症与脓毒症休克指南修订为 3 h 集束化策略,2018 年进一步更新为 1 h 集束化策略,强调 1 h 内迅速开始液体复苏和及时使用血管活性药物,对脓毒症的早期干预提出了更高的要求^[2]。

集束化治疗的具体措施包括:①乳酸检测,初始乳酸 >2 mmol/L 再次测量;②行抗生素治疗前行血培养;③应用广谱抗生素;④低血压或乳酸 ≥ 4 mmol/L 时快速补充晶体液 30 ml/kg;⑤液体复苏期间或之后持续低血压时,使用血管活性药物,维持 MAP ≥ 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。1 h 集束化治疗要求临床医务工作者在 1 h 内完成对患者各种生命体征和检查化验结果、器官功能障碍的全面评估,及时开始液体复苏及抗感染治疗,有利于早期识别和诊断脓毒症休克,促进对脓毒症休克的早期治疗^[2]。但是有学者提出 1 h 集束化治疗仍然缺乏足够的临床证据支持,如果教条式地将指南推荐意见应用于所有的脓毒症患者是有害

的^[3]。其中 2018 年指南引用的一项回顾性研究,虽然发现脓毒症休克患者接受 3 h 集束化治疗可改善死亡预后,但是对于非脓毒症患者并无生存获益。该项临床研究证据并不支持集束化治疗用于所有脓毒症患者^[4]。同时 3 项关于脓毒症休克的随机对照临床研究(ARISE, ProMISe, 和 ProCESS)均没有发现集束化治疗组与常规治疗组病死率的区别^[5-7]。目前尚无确切证据表明集束化治疗可以改善脓毒症患者的预后,是否能改善脓毒症休克患者的生存与后尚存在争议。Spiegel 等^[8]明确认为 1 h 集束化治疗超越了现有证据,抹杀了个体化治疗,不利于给脓毒症休克患者提供最佳治疗方案。研究者发起了申请撤除 SSC 指南的请愿活动。

1 液体复苏

对于健康人来说,心脏可以通过增加舒张末期容积调节中心静脉压力,使静脉回流增多,进而增加心输出量。但是脓毒症患者心脏舒张功能受限,短时间给予大量晶体液弹丸式输注可能超出心脏的代偿能力,导致中心静脉压显著增加,静脉回流减少,不仅不能增加心输出量,反而引起严重的血流动力学后果(包括肺水肿、高中心静脉压所致的肝肾功能损害)^[9-10]。有研究认为 1 h 内给予脓毒症患者 30 ml/kg 的晶体液是不合理的,对脓毒症患者的预后是有害的。几乎所有的床旁医生一致

¹中南大学湘雅医院急诊科(长沙,410008)

通信作者:李小刚,E-mail:Lixiaogang@medmail.com.cn

认为最有效的液体复苏方法是快速给予 500 ml 晶体液,然后床旁医生进一步评估液体反应性。如果患者被证实没有液体反应性,就不用再输注过多的晶体液;如果存在血流动力获益,临床医生可以谨慎给予第二次弹丸式晶体液输注。快速输注 2 L 液体可能是有害的,甚至导致严重的不良反应^[11]。2015年 Kelm 等^[12]研究发现液体复苏可以导致 67% 的患者液体过负荷,液体过负荷是脓毒症死亡的独立危险因素(OR = 1.92, 95% CI : 1.16 ~ 3.22)。Acheampong 等^[13]研究发现脓毒症患者在 ICU 住院的前两天大量的液体正平衡是死亡的独立预测因素。需要强调的是一般情况下脓毒症并不是容量耗竭(主要是血管麻痹),另外,并不是所有脓毒症休克患者都有液体反应性。1 h 集束化治疗和如今的精准化医疗不符,我们应该全方位评估脓毒症休克患者的液体复苏,把液体当成药物,评估液体的类型、剂量、疗程及后续的降阶梯同等重要^[14]。2018年,欧洲重症医学会提出未来脓毒症和脓毒症休克优先研究的六大方向:①针对性/个体化/精准医疗方法判定哪些患者在什么时候用什么治疗有效;②液体复苏的理想终点及如何滴定液体复苏;③临床实践中快速诊断实验的应用;④经验性联合抗生素能否用于脓毒症及脓毒症休克;⑤脓毒症远期患病率和病死率的预测因素;⑥辨别器官功能衰竭的信息^[15]。

2 血管活性药物

脓毒症休克患者血管活性药物的应用时机、剂量及药物选择也存在争议。2016年脓毒症指南推荐去甲肾上腺素为脓毒症休克的首选升压药物^[1]。研究发现与去甲肾上腺素组相比,血管加压素组的病死率差异无统计学意义,并未增加肾脏替代治疗、肢端缺血及肠系膜缺血等不良事件的发生^[16]。我国的一项随机双盲多中心研究发现特利加压素组和去甲肾上腺素组脓毒症休克患者 28 d 病死率差异无统计学意义,但特利加压素组手指缺血的发生率高于去甲肾上腺素组^[17]。除了血管加压素和特利加压素,血管紧张素 II 在血管活性药物中的地位逐渐突显。2017年 Janssens^[18]研究发现血管紧张素 II 能有效升高常规血管活性药物无效的血管扩张性休克患者的动脉血压。越来越多的临床研究表明与其他血管活性药物相比,去甲肾上腺素并无太多优势,血管加压素、特利加压素、血管紧张素或许可以成为潜在的一线升压药物。我们不能盲目追求 MAP 达标,盲目加大去甲肾上腺素的剂量或连用多种血管活性药物,应结合患者的病理生理状态,个体化选择。至于血管活性药物的应用时

机及合适减量甚至停用仍无定论。

3 抗生素的应用时间

2006年 Kumar 等^[19]开展的一项回顾性研究发现脓毒症休克患者每延迟 1 h 应用抗生素病死率平均增加 7.6%。随后的研究并未发现在复苏治疗的前 6 h 从急诊分诊到抗生素应用的时间与住院期间病死率的相关性,但是延迟到出现脓毒症休克再应用抗生素则显著增加死亡风险^[20]。2015年发表的一项 meta 分析中,作者发现严重脓毒症及脓毒症休克患者急诊分诊后的 3 h 内或者脓毒症休克识别的 1 h 内应用抗生素并没有显著生存获益^[21]。Seymour 等^[4]研究发现 3 h 内应用抗生素可以改善生存率,尤其是在应用血管活性药物的患者中。但是该项研究抗生素的应用时间并未延伸至 1 h。最近的临床研究发现与入院后应用抗生素相比,救护车上应用抗生素的脓毒症/严重脓毒症/脓毒症休克患者 28 d 或 90 d 的病死率差异无统计学意义^[22]。目前尚有的证据并不支持所有脓毒症患者在严格时间窗内应用抗生素。而且抗生素的滥用会引起抗生素的耐药。

4 结语

根据新的研究和临床试验数据,脓毒症指南历经多次修改。指南的更新不仅是医疗水平提高的反应,同时为临床工作的规范化有效治疗提供了依据,为今后的临床研究提供了方向。但对于特定情况下的具体患者而言指南的推荐(即使是强推荐)未必完全正确。我们应该将循证医学和临床医学相结合,跟着指南走,又不盲从指南。

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic shock; 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 486-552.
- [2] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6): 997-1000.
- [3] Kalantari A, Rezaie SR. Challenging the One-hour Sepsis Bundle [J]. Western J Emergency Med, 2019, 20(2): 185-190.
- [4] Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis [J]. N Engl J Med, 2017, 376(23): 2235-2244.
- [5] Peake SL, Delaney A, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation in septic shock [J]. N Engl J Med, 2015, 372(2): 190-191.
- [6] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J].

- N Engl J Med, 2015, 372(14):1301-1311.
- [7] Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18):1683-1693.
- [8] Spiegel R, Farkas JD, Rola P, et al. The 2018 Surviving Sepsis Campaign's Treatment Bundle: When Guidelines Outpace the Evidence Supporting Their Use[J]. Ann Emerg Med, 2019, 73(4):356-358.
- [9] Cecconi M, Aya HD, Geisen M, et al. Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients[J]. Int Care Med, 2013, 39(7):1299-1305.
- [10] Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock[J]. European Heart J, 2012, 33(7):895-903.
- [11] Marik PE, Malbrain M. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2017, 49(5):323-328.
- [12] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. Shock, 2015, 43(1):68-73.
- [13] Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2015, 19:251.
- [14] Malbrain ML, Van Regenmortel N, Owczuk R. It is time to consider the four Ds of fluid management[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47:s1-5.
- [15] Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock[J]. Crit Care Med, 2018, 46(8):1334-1356.
- [16] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2016, 316(5):509-518.
- [17] Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial[J]. Int Care Med, 2018, 44(11):1816-1825.
- [18] Janssens U. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock[J]. N Engl J Med, 2017, 377(26):2603-2604.
- [19] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. Crit Care Med, 2006, 34(6):1589-1596.
- [20] Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol[J]. Crit Care Med, 2011, 39(9):2066-2071.
- [21] Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and meta-Analysis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(9):1907-1915.
- [22] Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial[J]. Lancet, 2018, 6(1):40-50.

(收稿日期:2019-07-30)