

# 脓毒症的定义、诊断与早期干预——不可分割的三要素

黄昆鹏<sup>1</sup> 张进祥<sup>1△</sup>

[关键词] 脓毒症负担;脓毒症识别与诊断;早期抗生素干预

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.03.015

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

## Definition, diagnosis and early antibiotic intervention of sepsis ——three inseparable elements

**Summary** Sepsis should be defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection with high mortality. Antibiotics are the cornerstone of the treatment of sepsis. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommends that clinicians should perform empiric antibiotic treatment within 1 hour after the patient is diagnosed. However, this recommendation fails due to the difficulties faced by clinicians for diagnosing infection, which can easily lead to over-diagnosis of sepsis, improper use of antibiotics and subsequent adverse consequences. Based on the definition of Sepsis-3, this article focuses on the relationship between the diagnosis of sepsis and the value of early antibiotic intervention, and then we will further discuss how they affect the prognosis of sepsis.

**Key words** global burden of sepsis; definition and diagnosis of sepsis; early antibiotic intervention

脓毒症是由感染引起宿主免疫反应失调,表现为危及生命的器官功能障碍、具有高病死率的综合征<sup>[1]</sup>,其中抗生素使用为主要的治疗手段。但由于对脓毒症早期做出明确临床诊断常存在一定困难,使得抗生素早期干预更易导致抗生素的滥用,以及随之引起的相关不良后果。而在目前 COVID-19 大流行的背景下,抗生素的使用对细菌耐药性的影响尚不明确,也为脓毒症的早期抗生素干预措施带来了新的挑战。因此,本文在 Sepsis 3.0 的脓毒症定义基础上,结合最新的临床研究,着重阐述脓毒症的诊断与早期干预的联系,以及它们是如何共同影响了脓毒症预后。

### 1 脓毒症流行病学现状

#### 1.1 全球脓毒症的负担状况

过去几十年来,人们逐步认识到脓毒症是临床最常见也是最致命的疾病之一,无论是患者,医务工作者,公共卫生机构还是政府决策制定者,对脓毒症的关注度都日益增长。在 2020 年《柳叶刀》杂志发表的一份研究结果中,Rudd 等<sup>[2]</sup>对全球疾病负担研究组织(GBD)于 2017 年发布的数据进行分析,得到了目前对全球脓毒症的负担状况最全面的评估。该报告首次得出了 1990—2017 年间 195 个国家和地区的脓毒症发病率和死亡率的全球估计值,结果表明:仅在 2017 年全球就估计有 4890 万(95%[UI]38.9~62.9)例脓毒症病例和 1100 万(10.1~12.0)例脓毒症的相关死亡,这一死亡数约占全球死亡总数的 19.7%(18.2%~21.4%),由于纳入了更多来自低收入和中等收入国家的数据(这部分人群占比全球大部分的人口,同时也可能

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科(武汉,430022)

<sup>△</sup> 审校者

通信作者:张进祥,E-mail:zhangjinxiang@hust.edu.cn

[47] 刘海洋,张艳利,郭金朋,等.心肺复苏应用脚凳进行持续胸外按压对患者血清白细胞介素-6、胱抑素 C 及预后的影响[J].临床心血管病杂志,2019,35(9):811-813.

[48] Park Y, Ahn JH, Lee TK, et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats[J]. Acute Crit Care, 2020, 35(4):286-295.

[49] 陈富明,卓超洲,贺安勇.亚低温治疗对心肺复苏成功患者免疫功能与肺功能指标水平的影响[J].中华灾

害救援医学,2020,8(5):296-298.

[50] 周颀,唐轶珣,徐一笑,等.亚低温对心脏骤停后大鼠心肌保护的代谢组学研究[J].实用休克杂志(中英文),2020,4(1):19-23.

[51] Anowarul I, Eun KS, Chol YJ, et al. Protective effects of therapeutic hypothermia on renal injury in an asphyxial cardiac arrest rat model[J]. J Therm Biol, 2020, 94:102761.

(收稿日期:2020-10-20)

是脓毒症的负担最重的地区,然而由于医疗资源不充分等原因,这些地区的数据在过去无法准确地记录),这一估计值是 2016 年 Fleischmann 等<sup>[3]</sup>得出的 3100 万例的 1.6 倍,由此可见全球脓毒症的负担状况在过去一直被严重低估。

## 1.2 我国脓毒症的负担状况

我国现有的脓毒症流行病学研究绝大多数都来自 ICU 住院患者的数据<sup>[4-5]</sup>。如 2020 年针对全国 44 所医院 ICU 的研究报告显示,ICU 脓毒症的发病率为 20.6%,90 d 内死亡率为 35.5%<sup>[6]</sup>,表明脓毒症可能影响了我国近 1/5 的 ICU 患者。此外,我国一直以来都缺乏基于人群的脓毒症发病率、死亡率及预后结果数据,有研究者认为,相对于有限的医疗资源,我国脓毒症的总体负担可能非常大<sup>[7]</sup>。少有的一些基于人群的脓毒症发病率研究往往存在样本量小,诊断标准不统一等问题<sup>[8-9]</sup>。在 2018 年的一项基于人群的脓毒症流行病学调查发现,2015 年全国有 1 025 997 例患者死于脓毒症,占当年总死亡率的 12.6%<sup>[9]</sup>,然而这是基于全国疾病监测系统死因监测系统(NMSS)的数据,因此可能存在脓毒症诊断标准的不统一以及死因信息记录不可靠等问题。

目前,全球的医疗相关人员都在努力提高对脓毒症的认识和治疗水平,开展了诸如拯救脓毒症运动、Sepsis 3.0 共识、世界脓毒症日(World Sepsis Day)、脓毒症强制集束诊疗方案(Mandated Emergency Care for Sepsis),还包括 2018 年中国急诊专家提出开展的中国预防脓毒症行动(Preventing Sepsis Campaign in China,PSCC),其提出“三早两降”方针,即对脓毒症要做到:“早预防、早发现、早干预、从而降低脓毒症发生率及病死率”以及 2020 年中华医学会急诊医学分会发布的《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》为急诊医务人员处理脓症患者提供了行之有效的临床方案<sup>[10]</sup>。

## 1.3 我国脓毒症临床研究现存的问题

我国在脓毒症的研究领域仍然缺乏足够客观、标准统一、具有较高参考价值的临床研究,诸如涉及脓毒症发生率、疾病特点、病程结局、以及它们是否受到诊疗过程中早期抗生素使用时间的影响等问题,但不可否认的是我国正努力开展相关工作,如对脓毒症的定义,诊断,早期干预的规范化行动。为了有助于研究者们能够高效探索该如何预防和阻断脓毒症,降低脓毒症的发生率和死亡率,同时减少无效、低质量脓毒症的相关临床研究,避免科研经费的无意义投入,了解目前国际上对脓毒症的定义、诊断及早期干预的研究进展显得尤为重要。

## 2 脓毒症的定义和早期识别诊断

### 2.1 脓毒症定义

目前公认的脓毒症定义为 2016 年提出的第三

次国际脓毒症定义共识即 Sepsis 3.0, Sepsis 3.0 共识提出的脓毒症定义为:感染引起宿主免疫反应失调,导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。该定义着重于宿主的病理生理过程,而不再聚焦于引发脓毒症的病原体上,从而区分脓毒症与单纯感染(没有引起危及生命的器官功能障碍)。在此基础上,脓毒症的概念可理解为,由病原体(细菌,病毒,真菌,寄生虫等)引起,可发生于不同感染部位,临床表现为危及生命的器官功能障碍(区别于无菌性炎症引起的器官功能障碍)的系统性疾病<sup>[11]</sup>。

### 2.2 脓毒症早期识别与诊断的难处

在没有针对脓毒症的明确诊断测试出现前,脓毒症诊断的标准仍然是感染的临床诊断加上患者存在对感染的反应失调而引起的器官功能障碍<sup>[12]</sup>。之所以强调临床诊断,是由于脓毒症早期识别和诊断所面临的挑战在于:任何抗生素的使用都会降低血培养的阳性率,从而影响诊断结果<sup>[13]</sup>,而我国普遍存在着抗生素滥用情况<sup>[14-15]</sup>,这对我们获取病原学证据造成了一定的困难。另外,在需要对(疑似)脓症患者开始治疗时,通常还未能获取其病原学证据,即便在某些条件下能够很早得到血培养结果,但在所有脓毒症病例中,也仅有 30%~40% 患者的病原体培养呈阳性<sup>[10,16]</sup>。不过,导致这一结果的部分原因是美国外科感染协会(Surgical Infection Society, SIS)不推荐临床医生对社区获得性腹腔感染患者进行血培养<sup>[17]</sup>,这就导致部分脓症患者最终没有病原学检查的阳性结果,而我国存在的情况还包括由于医疗水平限制或诊疗过程不够严谨而未能进行病原学检查。

因此, Sepsis 3.0 推荐以感染 + SOFA 评分  $\geq 2$  分作为脓毒症临床诊断标准以及对预后进行判断,对可疑脓毒症感染采用 qSOFA 评分进行筛查<sup>[10]</sup>,这两项临床标准在 Seymour 等<sup>[18]</sup>的研究中仅得到了部分验证,该研究支持 SOFA 用于 ICU 患者的死亡率预测,以及推荐 qSOFA 可用于入院患者可疑脓毒症的筛查。而 Shankar-Hari 等<sup>[19]</sup>分析了 Sepsis 3.0 诊断标准的实施对脓毒症流行病学的影响,他们发现 Sepsis 3.0 诊断标准在识别脓毒症患者的能力上与过去旧标准类似,但在对脓毒性休克患者的识别上要更为准确,这说明 Sepsis 3.0 标准在预测患者严重程度上具有更大优势。但是,专家普遍认为由于 SOFA 评分需要获取序贯性生理指标,在急诊等需要早期识别脓毒症患者的情况下作用有限<sup>[9]</sup>,另外有研究报道 qSOFA 评分在识别脓毒症的能力上并不如 SIRS 评分<sup>[20-21]</sup>。一项回顾性研究发现,有相当多的脓症患者并不符合 qSOFA 的阳性标准评分,这一结果表现 qSOFA 敏感度较低,尤其是在患者在急诊就诊的初期敏感度最低<sup>[21]</sup>。此外,2018 年也有一项 meta 分析

指出,与 SIRS 标准相比,qSOFA 预测脓毒症死亡率的敏感度更低(61% vs. 88%),但特异度更高(72% vs. 26%)<sup>[22]</sup>,因此,我们认为 qSOFA 评分标准最好用作脓症患者死亡率的预测工具,而不是作为排除脓毒症的诊断工具<sup>[23]</sup>。

### 2.3 目前优选的诊断方案

新的 Sepsis 3.0 共识为脓毒症、脓毒性休克的定义制定了指导性的临床标准,但仍然让临床医生面临着艰难的任务:如何尽快确定患者是否感染以及患者的器官功能障碍是否归因于感染。当外科系统面对脓毒症诊断时,Hecker 等<sup>[24]</sup>认为,对外科医生而言,SIRS 标准仍然是诊断感染及炎症最重要的工具,应该避免由于 Sepsis 3.0 诊断标准的使用导致诊断和治疗延后。在感染的早期阶段继续应用 SIRS 标准来识别脓症患者可能是有意义的,尽管在这个重要问题上仍然没有达成共识<sup>[23]</sup>,但在《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》中已明确将急诊感染患者的识别作为首要任务,并推荐急诊医生应根据患者临床表现,优先选用国家早期预警评分(national early warning score, NEWS)或 SIRS 进行早期识别评分,尽可能在早期快速识别患者是否感染<sup>[10]</sup>,随后可根据具体条件采用 SOFA 评分或 qSOFA 评分,从而对病情严重程度及预后予以更准确的判断。

## 3 脓毒症的早期干预时机

### 3.1 脓毒症的早期识别对抗生素的干预时机起到关键作用

一线急诊医生在诊断患者有无感染及器官功能障碍是否归因于感染时,常需要依赖于主观判断,尤其在诊断器官功能障碍是由于感染还是其他因素(血容量不足、心肌炎、自身免疫病、中毒、药物不良反应、停药反应等)时,往往具有一定程度的困难<sup>[25]</sup>。而是否早期使用抗生素很大程度都依赖于首诊医生的临床经验,已有研究表明,临床医生可能会因为评估病情的时间过短,而导致本不必要接受抗生素治疗的患者比例增加<sup>[26]</sup>。抗生素被不适当地使用在了那些不符合脓毒症诊断标准的患者身上,这一情况在急诊和 ICU 发生概率可能更高,而我国人口基数大,急诊门诊工作繁忙,临床医生在对脓症患者进行早期抗生素干预时很容易出现抗生素滥用的情况。2015 年 Klein Klouwenberg 等<sup>[27]</sup>在 2 个 ICU 病房开展了一项队列研究,他们对疑似脓毒症并进入两个病房的患者进行事后诊断准确性的分析,随后发现,依照临床诊断标准判断的脓症患者与事后严格依照 CDC/ISF 诊断标准确定的脓症患者感染情况差异巨大,最初被诊断为脓毒症的 2579 例患者中,有 1103 例(43%)患者最后被排除脓毒症诊断,或仅为“可能”患有脓毒症,并且在最终确诊脓毒症的患者中,只

有一部分脓症患者是由细菌造成的感染。

抗生素滥用可引起耐药和与抗生素相关的感染(例如艰难梭菌)<sup>[28]</sup>,并且可能对患者产生毒性作用,对特定患者甚至地区产生不良后果<sup>[25,29-30]</sup>,此外还有多项发表在《柳叶刀》的研究发现,过于激进的抗生素使用与更长的治疗周期、更高的死亡率具有一定关联<sup>[31-33]</sup>,但这些研究结果不可避免的都存在一定的偏倚和局限性。2018 年全美大约有 53 300 例耐碳青霉烯类抗生素的细菌感染病例,抗生素滥用所引发的多重耐药菌(MDROs)已经给全球带来了新的公共卫生挑战<sup>[34]</sup>。脓毒症对抗生素的需要和抗生素过度使用风险的平衡是脓毒症早期抗生素干预原则的核心,因此抗生素的具体使用时机显得异常关键。

自 2016 年拯救脓毒症运动指南(SSC)提出——应在早期识别脓毒症/脓毒性休克后的 1 h 内对患者予以广谱抗生素治疗的建议以来<sup>[35]</sup>,关于早期抗生素的使用时机仍然存在诸多争议。几项研究表明,在明确诊断患者为脓毒症/脓毒性休克的情况下,适当抗生素治疗开始的时间每晚 1 h 都会导致死亡率增加 4%~7%<sup>[36-38]</sup>,而如果对脓毒性休克采取的经验疗法中没能采用正确的抗生素,其存活率可能降低 5 倍<sup>[39]</sup>,但 SSC 指南中推荐的早期治疗措施多是基于中、低质量的证据,因此存在一定局限性。还有一些回顾性研究显示,急诊入院早期给予抗生素治疗,对于降低入院病死率并没有帮助,反而增加了抗生素滥用的风险<sup>[40-41]</sup>。

因此,为了评估抗生素早期干预的风险与价值,自 2013 年起,纽约州卫生署(New York State Department of Health, NYSDOH)开展了针对脓毒症患者的 3 h 集束诊疗方案,随后 Seymour 等<sup>[36]</sup>在 2017 年回顾性地分析了 2014 年 4 月 1 日—2016 年 6 月 30 日方案实施期间,各医院向 NYSDOH 报告的脓毒症和脓毒性休克患者数据。该方案以政府法规的形式强制要求在患者到达急诊科后,医务人员应在 6 h 内启动脓毒症管理方案,并在 12 h 内完成针对脓毒症患者的 3 h 集束化方案所有项目(包括血培养、应用广谱抗生素和乳酸水平检测),其研究结论证实了脓毒症抗生素的干预时机和风险校正后死亡率间具有显著相关性。结果表明,与入选脓毒症组后在 3 h 内完成集束诊疗的患者相比,延迟至 3~12 h 内接受治疗的患者死亡率增高,虽然可能存在抗生素滥用情况,但这一结果证实:对于脓症患者,抗生素的治疗或许越早越好,但问题在于 3 h 集束治疗方案在医疗水平不同的国家和医院是否能够有效实施,以及仍有研究者怀疑以政府法规的方式执行特定的治疗方案是否是提高医疗质量的最好途径<sup>[42-43]</sup>。而同样是 2017 年的一项大型随机对照研究发现,对急诊

救护车医务人员(EMS)进行脓毒症相关培训能够改进病程中的诊疗效果,但在救护车上早期给予抗生素并不能改善脓毒症患者入院后的生存率,因此并不推荐早期救护车 EMS 对患者予以抗生素治疗<sup>[44]</sup>。值得注意的是,该研究中的救护车护士在此前未曾接受过脓毒症识别与治疗相关的培训,虽然培训前后的早期脓毒症正确识别率由 14% 升至 41%,但该数据相比正常水平仍然较低。

因此,表面上这两项大型研究得出的结论相悖,实际却得出了同一个结论,即 3 h 强制集束治疗对脓毒症死亡率具有改善作用,但当脓毒症识别的准确性不足时(例如急诊救护车上早期识别),早期使用抗生素并不总会降低患者死亡风险,反而可能会引起抗生素滥用的不良后果。我们可以认为,当临床医生识别脓毒症正确率上升时,早期抗生素干预对降低脓毒症群体的死亡率效果就越明显,这也与精准医学的理念相符合。过去由于脓毒症诊断准确率的差异,导致无法明确早期抗生素使用在诊疗过程中的优劣,而当 3 h 强制集束治疗实施后,对结局前的影响因素施加精准的强制性规范,得以展现早期抗生素干预与患者死亡率的真实联系。

### 3.2 在当前医疗状况下该如何早期安全使用抗生素

综合来看,如何在不可避免存在过度使用抗生素的条件下(首诊医生仍无法保证能够在抗生素使用前做到正确诊断),尽可能减少滥用抗生素对患者可能造成的损害,又不会导致抗生素的延迟使用而引起脓毒症或脓毒性休克的死亡率增高,这是我们临床医生面对脓毒症时需要处理的关键问题。当急诊医生采用 SIRS 标准来诊断感染时,就需要面对其高敏感度伴随的抗生素滥用风险。对于我国当前医疗资源分配不均,各地区医疗水平参差不齐,很多时候难以对脓毒症进行规范化诊疗的情况下,早期抗生素干预最佳的处理办法或许是:尽早给予临床诊断为可疑脓毒症患者初始有效剂量的广谱抗生素;对抗生素的使用进行严格把控,根据随后得到的病原学检查或患者临床表现,来选择是否缩小抗生素使用范围或停用不必要的抗生素,这对于减少抗生素相关的不良反应和耐药性的风险至关重要<sup>[45]</sup>。

此外,考虑到临床上不同病情间存在的较大差异,不可能针对脓毒症和脓毒性休克患者推荐任何具体治疗方案,有时候临床医生还应根据感染的部位、患者自身的基础疾病来选择合适的治疗方案。例如当脓毒症或脓毒性休克患者存在明确的感染源时,在感染源诊断与控制措施的可实施性确立后,只要符合临床依据和规范,任何有助于感染源控制的干预措施都应及早实施,这点也与 SIS 腹部

感染诊断与管理指南中的推荐相符合<sup>[17,35]</sup>。

## 4 展望

近十年来人类在认识脓毒症上取得了长远的进步,诸如 Sepsis 3.0、拯救脓毒症运动、3 h 集束治疗方案,以及由英国国家医疗服务体系(NHS)制定开展的脓毒症强制治疗方案等<sup>[46-47]</sup>,这些临床方案的探索与实践让我们看到了医疗相关者为了预防、治疗脓毒症所做出的努力。此外,其他领域的进展也同样振奋人心。如已有相关研究利用基因组技术获取脓毒症患者全血基因组表达谱,依此构建数学模型作为脓毒症的预测和筛选工具,这些模型可用于区分病毒感染和细菌感染<sup>[48]</sup>,脓毒症与无菌性炎症<sup>[49]</sup>,或对脓毒症进行亚型的分类并指导治疗等<sup>[50]</sup>;而对肠道微生物的进一步研究发现,当宿主遭受细菌感染时,肠道菌群可通过促进肝脏对病原体的清除从而抑制感染传播,而抗生素会影响这一过程<sup>[51]</sup>,这也从另一个角度提示抗生素与感染之间的关系仍需要进一步探究;此外,针对脓毒症患者的鸡尾酒疗法(大剂量维生素 C、维生素 B1、氯化可的松)也引起了医学界的广泛重视,直至目前,仍有许多探索该疗法有效性的试验正在进行中<sup>[52-53]</sup>。但同样应注意到,人类对脓毒症免疫机制的了解仍不够充分,欧洲脓毒症免疫学会已经确定了亟待解决的几个问题,包括宿主免疫系统是如何变化从而导致脓毒症的发生、脓毒症期间的免疫学改变以及脓毒症对患者免疫力的长期影响,填补这些研究缺口有助于更好了解脓毒症的病理生理过程,以便为临床转化提供理论基础<sup>[54]</sup>。此外,高致死率的多重耐药菌感染也已经给脓毒症的治疗带来了新的考验,而我们还明确当下 COVID-19 的大流行会对耐药菌感染率、抗生素的滥用、新型抗生素的研发以及患者的免疫系统带来哪些影响<sup>[34]</sup>。对此,我们仍需要联合各领域的相关研究者,来共同参与到优化脓毒症治疗的理论与实践探索中。

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- [3] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.
- [4] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe

- sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(11): 2538-2546.
- [5] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107181.
- [6] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [7] Liao X, Du B, Lu M, et al. Current epidemiology of sepsis in mainland China[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(17): 324.
- [8] Zhou J, Tian H, Du X, et al. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(7): 1168-1176.
- [9] Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(7): 1071-1080.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 517-529.
- [11] Tidswell R, Inada-Kim M, Singer M. Sepsis: the importance of an accurate final diagnosis[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(1): 17-18.
- [12] Rudd KE, Delaney A, Finfer S. Counting Sepsis, an Imprecise but Improving Science[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1228-1229.
- [13] Scerbo MH, Kaplan HB, Dua A, et al. Beyond Blood Culture and Gram Stain Analysis: A Review of Molecular Techniques for the Early Detection of Bacteremia in Surgical Patients[J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2016, 17(3): 294-302.
- [14] Zhou WJ, Luo ZN, Tang CM, et al. Is there an improvement of antibiotic use in China? Evidence from the usage analysis of combination antibiotic therapy for type I incisions in 244 hospitals[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2016, 36(5): 772-779.
- [15] Gong Y, Jiang N, Chen Z, et al. Over-the-counter antibiotic sales in community and online pharmacies, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2020, 98(7): 449-457.
- [16] Novosad SA, Sapiano MR, Grigg C, et al. Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(33): 864-869.
- [17] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2010, 11(1): 79-109.
- [18] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [19] Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 626-636.
- [20] Haydar S, Spanier M, Weems P, et al. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(11): 1730-1733.
- [21] Hwang SY, Jo IJ, Lee SU, et al. Low Accuracy of Positive qSOFA Criteria for Predicting 28-Day Mortality in Critically Ill Septic Patients During the Early Period After Emergency Department Presentation [J]. *Ann Emerg Med*, 2018, 71(1): 1-9. e2.
- [22] Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(4): 264-265.
- [23] Ho VP, Kaafarani H, Rattan R, et al. Sepsis 2019: What Surgeons Need to Know[J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2020, 21(3): 195-204.
- [24] Hecker A, Reichert M, Reu S, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404(3): 257-271.
- [25] Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium[J]. *JAMA*, 2018, 320(14): 1433-1434.
- [26] Wachter RM, Flanders SA, Fee C, et al. Public reporting of antibiotic timing in patients with pneumonia: lessons from a flawed performance measure[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(1): 29-32.
- [27] Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 319.
- [28] Hellyer TP, Mantle T, McMullan R, et al. How to optimise duration of antibiotic treatment in patients with sepsis? [J]. *BMJ*, 2020, 371: m4357.
- [29] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74(3): 417-433.
- [30] Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use[J]. *JAMA*, 2003, 289(7): 885-888.
- [31] Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*,

- 2011,11(3):181-189.
- [32] Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection; a quasi-experimental, before and after observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(10):774-780.
- [33] Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1):95-107.
- [34] Strich JR, Warner S, Lai YL, et al. Needs assessment for novel Gram-negative antibiotics in US hospitals: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10):1172-1181.
- [35] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8):1749-1755.
- [39] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock [J]. *Chest*, 2009, 136(5):1237-1248.
- [40] 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.
- [41] Investigators P, Rowan KM, Angus DC, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock-A Patient-Level Meta-Analysis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23):2223-2234.
- [42] Hershey TB, Kahn JM. State Sepsis Mandates-A New Era for Regulation of Hospital Quality [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24):2311-2313.
- [43] Abbasi J. In Treating Sepsis, Questions About Timing and Mandates [J]. *JAMA*, 2017, 318(6):506-508.
- [44] Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(1):40-50.
- [45] Mi MY, Klompas M, Evans L. Early Administration of Antibiotics for Suspected Sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6):593-596.
- [46] Iacobucci G. NHS hospitals could be fined if they miss new sepsis targets [J]. *BMJ*, 2019, 364:l1124.
- [47] Mayor S. NHS launches tool for hospitals to assess sepsis risk [J]. *BMJ*, 2018, 362:k4125.
- [48] Mayhew MB, Buturovic L, Luethy R, et al. A generalizable 29-mRNA neural-network classifier for acute bacterial and viral infections [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1177.
- [49] Sweeney TE, Shidham A, Wong HR, et al. A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(287):287ra71.
- [50] Zhang Z, Pan Q, Ge H, et al. Deep learning-based clustering robustly identified two classes of sepsis with both prognostic and predictive values [J]. *E Bio Medicine*, 2020, 62:103081.
- [51] McDonald B, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Programming of an Intravascular Immune Firewall by the Gut Microbiota Protects against Pathogen Dissemination during Infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(5):660-668. e4.
- [52] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study [J]. *Chest*, 2017, 151(6):1229-1238.
- [53] Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(13):1261-1270.
- [54] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12):e422-e436.

(收稿日期:2021-01-04)