

多器官功能障碍综合征/严重脓毒症的中西医结合治疗方案

北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组

【摘要】 目的 2003 年,欧洲“拯救脓毒症运动”(SSC)会议提出了《脓毒症治疗指南》,该指南虽在临床广为使用,但是并没有显著降低脓毒症患者的病死率。北京市多器官功能障碍综合征(MODS)课题组依据自己的临床研究结果,提出中西医结合的《MODS/严重脓毒症治疗指南》作为对 SSC 指南的补充。**方法** 依据循证医学,在 MODS 免疫调理、早期抗凝、胃肠促动、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的小潮气量机械通气加肺复张法等方面,进行了多中心、大样本、临床对照研究,并提出 4 项推荐意见。推荐级别参见 Delphi 分级。**结果** 草案包括 4 项推荐意见:①对 MODS/严重脓毒症患者,建议进行免疫调理治疗(B 级);②MODS/严重脓毒症患者易发生凝血功能障碍,建议早期抗凝治疗(B 级);③MODS/严重脓毒症易发生肠道功能障碍,建议应用中通腑治疗(B 级);④ARDS 患者推荐应用小潮气量机械通气加肺复张法(B 级)。**结论** 本推荐意见涉及到脓毒症治疗中 SSC 指南回避的一些问题,希望能有助改善 MODS 患者的转归;本指南只是初步的草案,有待进一步完善。

Protocols for treatment of multiple organ dysfunction syndrome/severe sepsis combined of traditional Chinese medicine and Western medicine The Research Group of Major Project Granted by Beijing Municipal Sciences and Technology Commission "The Diagnosis and Treatment of MODS: the effect of integrated traditional and Western medicine on mortality"

Corresponding author: ZHANG Shu-wen (Department of Infection and Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100050, China. Email: bjsq1978@sina.com.cn)

【Abstract】 Objective In 2003, European critical care experts have drafted surviving sepsis campaign (SSC) guidelines for therapy of sepsis, and it would be of practical use for the clinician, but case mortality of severe sepsis was expected to lower obviously. Our effort is to draft our guidelines of combining traditional Chinese medicine and western medicine as a supplement to SSC guidelines. **Methods** On evidence-based medicine, We undertook some large-sample randomized clinical trials in immunity regulation, anticoagulant therapy, promoting motility of intestinal tract in patients with severe sepsis and mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome (ARDS). The modified Delphi methodology was used for grading recommendations. **Results** It was essential to control the primary disease in multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Our four recommendations were graded B according to the modified Delphi methodology. First, modulation of immunity benefitted MODS/severe sepsis; second, early anticoagulant therapy was essential to MODS/severe sepsis, because disseminated intravascular coagulopathy occurred in 44.1% of MODS; third, Chinese herb medicines could promote and protect gastrointestinal function in MODS/severe sepsis; fourth, institution of mechanical ventilation with low tidal volume (V_T) was effective and safe in ARDS. **Conclusion** The present guidelines supplements some pertinent problems which were neglected in SSC guidelines for the management of MODS/severe sepsis, and they may hopefully improve the outcome of the critically ill patient. The guidelines will be updated when some important new knowledge becomes available.

多器官功能障碍综合征(MODS)是严重感染、创伤、休克、大手术等原发病发生 24 h 后,机体同时或序贯发生 2 个或 2 个以上器官或系统功能障碍的临床综合征。1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议^[1]建议使用“多器官功能障碍综合征”,并将 MODS 分为互有关联的两种类型,一种是原发性 MODS,是直接由损伤因素诱发的结果,往往早期出现,如肺挫伤时由横纹肌蛋白溶解导致的急性肾功能衰竭,大量输血产生的凝血障碍等;另一种是继发性 MODS,它的出现不是损伤直接诱发的,而是宿主对损伤因素反应或发病经过延伸的结果,它和全身炎症反应综合征(SIRS)有着紧密的关系。我们这里所提到的 MODS 主要是指后者,因此,可以认为,MODS 是在 SIRS/脓毒症(sepsis)发病过程中的危重阶段,而感染性 MODS 就相当于

严重脓毒症。根据 SCCM 报道,美国每年约有 75 万例脓毒症患者,其中有 22.5 万例死于脓毒症相关的器官功能不全,超过了急性心肌梗死^[2],被认为是良性疾病的第一死因。我国目前尚缺乏详细统计资料,若据此推测,每年约有 300 万例患者发生脓毒症。MODS 病情凶险,病死率高,据国内外报道,脓毒症及其相关器官功能不全的病死率为 30%~50%,而多器官功能衰竭(MOF)患者的病死率可高达 56%~77.8%^[3-5]。北京市 MODS 课题组调查了 11 个省市 36 家重症加强治疗病房(ICU)的 1 087 例 MODS 患者,病死率为 60.4%(657/1 087 例)^[6]。

2002 年 10 月,由美国重症监护医学学会、欧洲危重症医学学会和国际脓毒症基金会在西班牙欧洲危重症医学学会第十五届国际会议上共同发起并签署了“巴塞罗那宣言”,即“拯救脓毒症运动”(SSC)^[7]。该宣言以进一步认识脓毒症为主题,“呼吁全球医务专业人员和他们的医学专业组织、政

府、卫生机构甚至公众对该行动的支持,力图在 5 年内将脓毒症的病死率减少 25%”。MODS 作为是脓毒症发病过程中重要的一个环节,也是最危重的阶段,对其进行早期诊断、早行支持治疗,对于降低 MODS/严重脓毒症的病死率有着极其重要的意义。

本治疗草案结合祖国传统医学的优势,由国内多中心、大样本、随机对照临床研究产生。因此,我们认为可以作为对 SSC《脓毒症治疗指南》的补充,供危重病领域的同事们参考。

本草案的推荐意见采用循证医学的方法,推荐级别依据见表 1。

1 关于 MODS 免疫调理治疗

研究表明,促炎细胞因子在绝大多数脓毒症时都处于高水平,过度增加的促炎细胞因子对于机体是有害的,如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等可以延缓白细胞的凋亡。而白细胞可以释放氧自由基、弹性蛋白酶、水解蛋白酶等有毒炎症介质,从而直接造成组织、细胞破坏和全身剧烈的炎症反应。细胞死亡的另外一条途径为细胞膜的损害,其也能够触发全身炎症反应。由于包括氧自由基、各种蛋白酶,机械、化学、热力损伤,补体活化,抗体反应等在内的致细胞膜损害物质能够被许多致病因素所触发,因此,可以认为脓毒症时非特异性的炎症反应亢进是普遍存在的^[8-10]。

脓毒症非特异性免疫系统呈现高度活跃状态的同时,特异性免疫却处于受抑制的状态^[8]。脓毒症的免疫抑制主要是由于淋巴细胞(包括 B 细胞和 T 细胞,特别是 CD4⁺ 细胞)及树突状细胞凋亡加速的结果。脓毒症中某些促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Fas 配体(FasL)、颗粒酶,以及肾上腺糖皮质激素加速了淋巴细胞的凋亡,从而导致机体特异性免疫受到抑制^[9-10]。

所以,早期对严重脓毒症患者进行合理的免疫调理治疗,即抑制高度亢进的非特异性免疫,激活特异性免疫状态是合理和必要的。研究表明, α_1 -胸腺肽可以促进淋巴细胞分化成熟和单核细胞抗原呈递^[11-12];乌司他丁对毒性介质如氧自由基和各种蛋白酶均有拮抗作用,从而发挥抗炎作用,不但不会造成特异性免疫功能损害而且还促进其恢复。另外,作为一种丝氨酸酶抑制剂,乌司他丁还可以抑制凝血系统活化^[13-15]。

北京市 MODS 课题组前瞻性研究了 17 家三级医院的 342 例严重脓症患者,采用 α_1 -胸腺肽和乌司他丁联合用药对感染性 MODS(即严重脓毒症)进行了免疫调理治疗。28 d 应用 α_1 -胸腺肽和乌司他丁治疗组病死率明显低于对照组,绝对存活率提高 13.18%,相对存活率提高 21.37%,28 d 的治疗组单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)/CD14⁺ 明显优于对照组,改善了免疫状态;90 d 的绝对存活率提高 14.96%,相对存活率提高 31.23%。

推荐意见 1 对 MODS/严重脓症患者,建议进行免疫调理治疗。(B 级)

2 关于 MODS 早期抗凝治疗

脓毒症时总是伴有不同程度的凝血功能障碍。凝血系统的激活和炎症反应相互促进、相互影响,共同形成了脓毒症

的病理生理过程,炎症和凝血系统激活的交叉也是临床弥散性血管内凝血(DIC)的标志^[16]。全身炎症反应从多个方面激活凝血系统:①促炎细胞因子,如 IL-6 等激活核转录因子- κ B(NF- κ B),使内皮细胞、巨噬细胞等炎性细胞上调组织因子(TF)的表达与释放,从而启动外源凝血系统;②炎症反应损伤血管内膜,使胶原组织暴露,激活内源凝血系统。可见脓毒症时全身炎症反应所致的凝血系统被活化,必然使其处于高凝状态;而凝血过程中所生成的多种凝血因子又可以反过来促进炎症反应的发生,这就是两个系统的交叉反应^[17]。Bernard 等^[18]进行的 PROWESS 研究证实了活化蛋白 C(APC)可以降低急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE)评分 ≥ 25 分患者的病死率。但是目前 APC 价格昂贵,不适合我国国情,且易导致具有出血倾向患者的死亡。

中药芪参活血颗粒主要由丹参、黄芪等药物组成,动物实验证明,其可以降低血清炎症因子水平,对抗内毒素所致的白细胞聚集、黏附及白细胞血栓形成,改善内毒素攻击时各器官的微循环障碍^[19]。

北京市 MODS 课题组调查了 11 个省市 36 家 ICU 的 1 087 例 MODS 患者,其中凝血功能障碍的发生率为 44.1% (479/1 087 例)^[6]。

北京市 MODS 课题组的一项子课题前瞻性纳入 6 家三级医院 149 例严重脓症患者,并随机分组,应用低分子肝素进行抗凝治疗,结果:治疗组 28 d 病死率较对照组降低 15% ($P < 0.05$);90 d 病死率较对照组降低 22% ($P < 0.05$)。另一项子课题前瞻性对北京市 5 家三级医院 167 例严重脓毒症和创伤患者进行随机分组研究,观察早期抗凝治疗,芪参活血颗粒抗凝治疗组较对照组可显著降低炎症因子 IL-6 及 TNF- α 水平,对 IL-10 可能起双向调节作用;且能显著降低 D-二聚体水平,有缩短凝血酶原时间(PT)和升高血小板的趋势;28 d 病死率较对照组降低 13% ($P < 0.05$),临床应用芪参活血颗粒无严重并发症出现。

推荐意见 2 MODS/严重脓症患者易发生凝血功能障碍,建议早期抗凝治疗。(B 级)

3 关于 MODS 肠道功能障碍的治疗

近年来的研究进一步表明,肠道作为体内最大的“储菌库”和“内毒素库”,以其在体内独特的生理环境参与 SIRS 和 MODS 的病理生理过程。肠道屏障可因各种刺激而改变,使肠免疫功能受到抑制,肠内细菌移位,内毒素、细菌、抗体介质不断进入血液和淋巴液,导致多种炎症介质释放,引发和加重失控性 SIRS^[20-21],而 SIRS 又加重了肠道损伤,形成恶性循环,最终导致 MODS。目前认为肠道是 MODS 的枢纽器官,是炎症介质的扩增器。

通腑颗粒制剂由厚朴、大黄等中药组成,是一种以通里攻下、清热解毒、疏肝理气、活血化痰为主的中药方剂。

北京市 MODS 课题组调查了 11 个省市 36 家 ICU 的 1 087 例 MODS 患者,其中胃肠功能障碍的发生率为 40.5% (440/1 087 例)^[6]。

北京市 MODS 子课题组前瞻性纳入了 10 家三级甲等医院的 224 例 MODS 胃肠功能障碍患者,随机分组。结果:应用通腑颗粒制剂治疗能够降低 APACHE II 评分 8~20 分

表 1 Delphi 分级标准

推荐级别		研究文献的分级	
A	至少有 2 项 I 级研究结果支持	I	大样本、随机研究,结论确定,假阳性或假阴性错误的风险较低
B	仅有 1 项 I 级研究结果支持	II	小样本、随机研究,结论不确定,假阳性和(或)假阴性错误的风险较高
C	仅有 II 级研究结果支持	III	非随机,同期对照研究
D	至少有 1 项 III 级研究结果支持	IV	非随机,历史对照研究和专家意见
E	仅有 IV 级或 V 级研究结果支持	V	系列病例报道,非对照研究和专家意见

MODS 患者的病死率(降低了 25%),并能改善胃肠功能障碍状态,缩短机械通气时间,恢复胃肠动力(恢复肠鸣音、减轻肠积气)。

推荐意见 3 MODS/严重脓毒症患者易发生肠道功能障碍,建议应用中药通腑治疗。(B 级)

4 关于 MODS 呼吸功能障碍急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的治疗

ARDS 是 MODS 发病率最高的合并症之一,其组织病理学特点是广泛的肺泡损伤、萎陷或硬化,有大量富含蛋白的水肿液,表面活性物质失活及炎性改变。在过去的 20 年,作为 ARDS 主要治疗手段的机械通气会诱发和加重肺损伤,这种损伤与原发病造成的损伤不同,称作呼吸机相关性肺损伤^[22]。

多项研究表明,通过减少潮气量(V_T)以限制平台压水平,可以改善 ARDS 患者的预后,其机制为减少了肺泡过度膨胀带来的肺损伤^[23-24]。目前小 V_T 机械通气已经被推荐为 ARDS 患者机械通气的原则之一。但也有大量的研究提示,过度的减少 V_T 可能会造成呼气末肺泡萎陷,肺泡在潮气水平的反复开闭,引起含气区与非含气区交界处肺泡的过度牵张造成损伤。间断将跨肺压提高到一个较高水平,可以打开那些能够复张的萎陷肺泡,利用适宜水平的呼气末正压(PEEP)避免这些肺泡再萎陷,这种方法叫做肺复张法^[25]。

北京市 MODS 课题组调查了 11 个省市 36 家 ICU 的 1 087 例 MODS 患者,其中呼吸功能障碍的发生率为 87.6% (952/1 087 例)^[6]。

北京市 MODS 子课题组前瞻性纳入了 14 家三级医院 ICU 的 110 例 ARDS 患者,随机分组。结果:采用小 V_T + 肺复张法组比单纯小 V_T 组可以明显提高氧合,提高 28 d 脱机存活率(11.8%),使连续 48 h 无创机械通气比例明显升高,其临床应用是安全可行的。

推荐意见 4 ARDS 患者推荐应用小 V_T 机械通气加肺复张法。(B 级)

执笔人:苏强,张淑文,王超,林洪远,王红,段美丽,席修明,阴赓宏,王宝恩

参考文献:

- Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
- Martin G S, Mannino D M, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003, 348(16):1546-1554.
- Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy[J]. Pharmacoeconomics, 2004, 22(12):793-813.
- Lee H, Doig C J, Ghali W A, et al. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2004, 32(4):981-985.
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult - population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(4):589-596.
- 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1 087 例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1):2-6.
- Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(4):536-555.
- Oberholzer C, Oberholzer A, Clare Salzler M, et al. Apoptosis in sepsis, a new target for therapeutic exploration[J]. FASEB J, 2001, 15(6):879-892.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer L L. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. Shock, 2001, 16(2):83-96.
- Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348(2):138-150.
- Baumann C A, Badamchian M, Goldstein A L. Thymosin alpha1 antagonizes dexamethasone and CD3 - induced apoptosis of CD4⁺ CD8⁺ thymocytes through the activation of cAMP and protein kinase C dependent second messenger pathways[J]. Mech Ageing Dev, 1997, 94(1-3):85-101.
- Giuliani C, Napolitano G, Mastino A, et al. Thymosin - alpha1 regulates MHC class I expression in FRTL - 5 cells at transcriptional level[J]. Eur J Immunol, 2000, 30(3):778-786.
- Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil - mediated endothelial cell injury[J]. J Leukoc Biol, 2001, 69(2):241-247.
- Yamamoto M, Saigo K, Koshiba M, et al. Inhibition of natural killer cytotoxicity in vitro by clinical grade serine protease inhibitors[J]. Haematologia(Budap), 2002, 32(2):103-111.
- Htwe T, Suzuki M, Ouchi K, et al. Effects of urinastatin and free radical scavengers on hepatic lipid peroxidation in endotoxemia[J]. J Surg Res, 1996, 61(1):206-214.
- Thijs L G, de Boer J P, de Groot M C, et al. Coagulation disorders in septic shock[J]. Intensive Care Med, 1993, 19(Suppl 1):S8-15.
- 林洪远. 从 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败看肝素治疗脓毒症的潜力[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3):134-137.
- Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10):699-709.
- 齐文杰, 任爱民, 张淑文, 等. 血清促炎、抗炎因子在急性感染患者中的动态变化及中药干预的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(11):824-827.
- 朱宁川, 陈岩. 肝病肠道菌群失调与肠源性内毒素血症[J]. 中国微生物学杂志, 2004, 16(1):61-62.
- Okada A, Takagi A, Fukuzawa M, et al. Intestinal failure: its concept, pathophysiology and treatment[J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1994, 95(1):1-6.
- International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator - associated lung injury in ARDS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6):2118-2124.
- Amato M B, Barbas C S, Medeiros D M, et al. Effect of a protective - ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1998, 338(6):347-354.
- 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[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18):1301-1308.
- Webb H H, Tierney D F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end - expiratory pressure[J]. Am Rev Respir Dis, 1974, 110(5):556-565.

(收稿日期:2007-08-05 修回日期:2007-09-16)

(本文编辑:李银平)