

## 脓毒症的危险因素分析及预防

王海曼(综述) 张淑文(审校)

【关键词】 脓毒症; 危险因素; 预防; 流行病学

脓毒症是机体面对感染所发生的威胁生命的免疫紊乱综合征,致死率高达 20%~40%<sup>[1]</sup>,是导致近 20% 住院患者的主要死因<sup>[2]</sup>。在美国,严重脓毒症占重症加强治疗病房(ICU)总患者的 1/5,是 ICU 中非冠状动脉疾病的首要致死因素,是导致死亡的第十大疾病<sup>[3-4]</sup>。到 2050 年,预计美国人口将增长 50%,而 65 岁以上人群增长率超过 115%。根据此增长速度估计到 2020 年,每 6 个人中就会有 1 个是 65 岁以上的老年人,这表明之后的 20 年中,老年人的脓毒症发病率将高达 56%<sup>[5-6]</sup>。现代医学在治疗脓毒症上取得了一定的成绩,我们参考国内外近两年的文献,从流行病学角度对脓毒症的危险因素及其所采取的预防措施进行综述。

### 1 年龄、性别及种族差异

1.1 年龄:研究表明,从 1995 年起,美国 7 个洲各大医院出院的严重脓毒症患者平均年龄为 63.8 岁<sup>[2,7-8]</sup>,而且随着年龄增长,脓毒症发病率随之升高<sup>[9]</sup>。同样,在欧洲,符合严重脓毒症标准的 ICU 患者平均年龄为 65 岁<sup>[10-11]</sup>。

脓毒症的病死率与年龄亦密切相关,从儿童的 10% 到 85 岁以上患者的 40%。Martin 等<sup>[6]</sup>对 24 年内住院患者的研究表明:年龄是脓毒症发病率及病死率的一项独立危险因素,年龄每增加 10 岁,脓毒症发病率呈指数增长,在 18~29 岁,每 10 万人中有脓毒症患者 29.6 例,而在 90~99 岁年龄段,每 10 万个体中有 2 422.3 人患有脓毒症;同时研究中还发现,>65 岁的患者占住院总

数的 37.3%,而占脓毒症患者的比例为 64.9%,即在住院患者中,>65 岁者中有 2.5% 患有脓毒症,而且这部分患者脓毒症患病率的增加速度与其年龄的增长不成比例,其增加速度为 20.4%,远高于年轻患者的 11.5%。

老年人之所以易发生脓毒症,其原因可能有以下几点:①革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌的感染率增高;②71.7% 的脓毒症患者合并慢性内科疾病。Martin 等<sup>[6]</sup>的研究表明,65 岁以上脓毒症患者至少有 1 项内科合并症的例数是年轻患者的 2 倍,病死率随着年龄的增加而呈直线增长,65 岁以上者平均病死率为 27.7%,而 65 岁以下者为 17.7%,前者死亡的风险要比后者高出 1.56 倍。

1.2 性别:Esper 等<sup>[12]</sup>在一项研究中指出:在美国 7 个洲中登记住院治疗的 662.2 万例患者中,有 19.3 万例是脓毒症患者,其中男性比女性更易患脓毒症,相对危险度为 1.27。脓毒症患者中男性多于女性的原因目前不是很明确,可能与周围环境、社会经济地位及生理因素有关。一项动物实验研究表明,性别间的差异可以用女性比男性拥有更有效的免疫反应来解释。

1.3 种族差异:在美国,黑种人和白种人的脓毒症发病率及病死率有显著差异,主要表现在:①黑种人的脓毒症发生率明显高于白种人,尤其是在年轻人群,种族间相对危险度差异最大的年龄段是 35~44 岁(相对危险度为 4.35),之后随着年龄的增长差异就稳步下降,但在最大年龄段(>85 岁)的患者群中,差异仍很显著。②在脓毒症的发病年龄上,黑种人较白种人年轻。脓毒症患者两个种族人群中年龄分布不同,白种人的患病平均年龄为(72.80±0.11)岁,而黑种人则为(61.60±0.25)岁;黑种人脓毒症患者中有 52.2% < 65 岁,而白种人仅有 24.9% < 65 岁。黑种人脓毒症患者更多合并获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、糖尿病、慢性肾功能衰竭(肾衰)、烧伤,且较白种人更加肥胖。③年龄修正后的住

院率、病死率黑种人明显高于白种人,而住院病死率在种族及性别方面几乎无差异,在白种人中,上述几率男性均显著高于女性;而在黑种人中,仅有住院率男性高于女性。

造成种族差异的原因可能有以下几点:①健康状况存在差异:白种人和黑种人最大的不同在于心血管疾病、肿瘤、糖尿病、创伤以及 AIDS 的发病率上,后者远高于前者<sup>[11]</sup>。Wong 等<sup>[13]</sup>的研究表明,造成白种人和黑种人健康状况不同的原因,感染性疾病占有 21% 的比例,仅次于心血管疾病。在所有感染性疾病中,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染又高居首位。在住院患者中,黑种人的 AIDS 发病率比白种人要高出许多倍,在脓毒症患者当中二者间的区别更大。所以,如此高的 AIDS 患病率可能是黑种人比白种人更容易患脓毒症的最重要原因之一。②年龄的差异:黑种人中,<65 岁的脓毒症患者中有很大一部分无医疗保险,在获取卫生保健方面也存在困难。2002 年,美国新泽西洲 <65 岁的居民中,20.0% 的黑种人无保险,而在白种人中,这一比例只有 11.3%。③某些慢性内科疾病以及医疗操作均可显著增加脓毒症的发病率:患有免疫缺陷、恶性肿瘤以及糖尿病的患者都易发生细菌感染从而导致脓毒症。相对白种人来讲,黑种人的糖尿病发病率日益增加,这可能是另外一个导致种族间脓毒症患病差异的重要因素。

1.4 预防措施:年龄和性别是人为所不能干扰的因素。而针对种族差别可以采取的预防措施有:在社会因素上可提高黑种人保险的几率;在基础疾病上可减少 AIDS 的传播,降低糖尿病等合并症的发生率。

### 2 合并慢性疾病

2.1 合并症:美国每年脓毒症的发病总人数约为 75.1 万人,其中 41.7 万人(占 55.5%)有合并症,多见于慢性阻塞性肺疾病、肿瘤、AIDS、慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病、糖尿病、周围血管病变以

基金项目:北京市科委重大项目(H020920020530)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院感染内科

通讯作者:张淑文,教授,博士生导师

作者简介:王海曼(1984-),女(汉族),江苏省人,硕士研究生,主要从事感染危重病中西医结合诊治方面的研究,Email:wang-haiman1983@126.com。

及自身免疫性疾病等。在上述脓毒症患者中,一半以上(43.7 万人,占 58.3%)是 >65 岁的患者,但是在年轻患者中亦有患病高峰,此高峰即由 AIDS 患者群组成。

慢性合并症(如慢性肾衰、糖尿病、AIDS 等)的存在会改变人体正常的免疫系统,而且多种合并症同时存在与急性脏器功能不全的发生密切相关,此种情况更容易发生在非白种人种族的脓毒症患者身上,故此也可以解释为什么在种族差异上,黑种人比白种人更易患脓毒症,且前者较后者会有更长的住院日。

多种合并症易导致急性脏器功能不全的发生,从而加速脓毒症的发生发展。急性脏器功能不全在脓毒症的发生发展过程中起着关键的作用,它的出现预示着严重脓毒症的发生以及不可避免的不良预后。决定脏器功能不全发生与否的因素有年龄、性别、机体免疫状态以及是否存在基础疾病,其中后者尤其关键。如果合并慢性基础疾病的患者同时出现急性脏器功能不全,患者的生理状况会明显下降。同时,有研究表明:不同的感染类型(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)和部位影响着急性脏器功能不全的发生以及临床预后。例如革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌感染时机体产生的抗炎应答物质较少,此时更容易导致脓毒症的发生。

**2.2 预防措施:**①积极治疗基础疾病,预防感染。②积极预测急性脏器功能不全的发生,如监测尿量等,并及时有针对性的采取适当治疗措施,这样对于患者的长期预后会有明显改善。

**3 外科/侵入性操作**

**3.1 外科手术:**外科手术一般多需要低温处理,但低温处理易引发多种有害后果:心脏有害事件是常温时的 3 倍,伤口感染机会增加,全身其他系统感染机会如肺炎亦增加,后两种感染是增加外科手术患者脓毒症发病率的主要原因。一项随机的前瞻性研究表明:手术中低温处理的患者伤口感染率为 19%,而正常体温处理的患者感染率仅为 6%;同时显示保持常温可以较早拆除缝线,减少住院日,而且可以减少其他系统的感染,如肺炎等<sup>[14]</sup>。

**3.2 导管相关性感染:**在美国的 ICU 中,每年大约有 8 万例患者发生中心静脉导管相关性血行感染,也就是说,每 1 000 个导管每日会出现 5.3 例感染患

者<sup>[15]</sup>,此种感染极易导致脓毒症的发生,而且病死率高达 10%~25%;同时,每例导管相关性感染患者的医疗费用及平均住院日分别增加为(0.5~1.9)万美元及 12.5 d。

**3.3 预防措施:**①根据手术情况尽量减少低温处理。②在严格无菌操作的基础上可将导管上涂抹抗生素,如使用利福平-美满霉素导管、银-铂-碳导管、磺胺嘧啶银包裹的中心静脉导管等,以减少导管相关性感染。研究表明,应用磺胺嘧啶银包裹的导管能明显降低导管相关性感染的机会;成本效益分析也表明,每用一个此导管可以节省 68~391 美元<sup>[16]</sup>。对福平-美满霉素导管的研究表明:相对于裸导管来讲(细菌定植率为 26%,每 1 000 个导管日感染例数为 7.4 例),使用此种药物包被的导管,细菌定植率及导管相关性菌血症的发生率均有显著下降(细菌定植率为 8%,每 1 000 个导管日感染例数为 0)。

**4 入住 ICU**

ICU 的患者容易继发院内获得性感染,而感染是脓毒症不可或缺的一部分。国际脓毒症论坛关于如何定义 ICU 感染的会议表明,ICU 最容易发生的感染有肺炎、血行感染、导管相关性感染、腹腔内感染、泌尿系感染以及外科伤口感染 6 种<sup>[17]</sup>,各种感染均可造成重症患者脓毒症的发生。

同时 ICU 患者病情相对较重,应用广谱抗生素的几率明显高于普通病房患者,一方面会导致患者肝、肾功能进一步损伤,降低患者的免疫功能;另一方面会使耐药致病菌增加,从而导致感染更难控制甚至发生真菌等二重感染。

**预防措施:**①尽量减少广谱抗生素的应用,针对病原选择相应的抗生素。②对应用机械通气的患者,在无禁忌的情况下摇高床头达 30°~45°,使其处于半卧位状态,可以减少通气相关性肺炎的发生。③做好手部卫生:做好手部卫生是最有效的预防、控制以及减少感染发生的手段,它可以有效抑制病原菌在人与人之间以及人与物之间的传播。④实施口腔护理以减少口腔菌群的蓄积和定植,从而减少医源性感染的风险。⑤反复评估患者是否发生急性脏器功能不全:这是脓毒症向严重脓毒症发展的标志,监测每小时尿量是一个简单而又有效的做法。

**5 免疫抑制状态**

AIDS 患者,长期应用细胞毒性药物、免疫抑制剂以及恶性肿瘤、器官移植术后状态、乙醇中毒患者自身免疫功能低下,很明显的在脓毒症发生率上较免疫状态正常人群会有显著增加。

**6 结语**

导致脓毒症有如此高的发病率及病死率,其危险因素是多方面的,而且各种因素之间相互联系、相互作用,如老年人的脓毒症发病率之所以高,与其合并基础疾病几率高,从而导致其免疫功能下降等多种因素均相关。目前已经证实,能增加脓毒症病死率的危险因素有:感染病原或感染部位的不同,尤其是腹腔内感染和下呼吸道感染与病死率密切相关;合并基础疾病、感染源和感染类型的不同;社会、文化以及经济因素、营养状况;休克或多器官功能衰竭的出现;中性粒细胞的减少等。故应针对其危险因素做出更有针对性、更有效的预防。

脓毒症所耗费的治疗费用是十分惊人的,为降低脓毒症所致的沉重经济负担,我们的努力需集中在对其预防以及采用性价比比较好的治疗措施上。比如说,有些机构组织通过积极预防医院获得性肺炎以及医源性血行感染,从而改善患者的预后,大大降低了脓毒症患者的医疗费用。Shorr 等<sup>[18]</sup>一项研究表明:在脓症患者中,肺脏是最常见的原发感染灶,其次是腹腔内感染,泌尿系感染也占有很高的比例,针对原发感染的预防会大大减少脓毒症的发生。

危险因素的多样性及相互关联性决定在预防措施上的多样性,在疾病初期给予及时、恰当的医疗处理,可使患者入住 ICU 几率减少,从而降低院内感染的机会。故此,对脓毒症作出最有效的预防,首先需要重视,同时需从社会、经济、文化等多方面、多角度实施预防,这样才能达到最佳效果,从而最大限度地遏制脓毒症的发生。

**参考文献**

[1] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等.脓毒症定义及诊断的新认识[J].中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.  
[2] 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.  
[3] Parrillo J E, Parker M M, Natanson C,

- et al. Septic shock in humans, advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113 (3): 227-242.
- [4] Arias E, Anderson R N, Kung H C, et al. Deaths: final data for 2001 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2003, 52 (3): 1-115.
- [5] Paz H L, Martin A A. Sepsis in an aging population [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (1): 15-21.
- [6] Martin G S, Mannino D M, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (1): 15-21.
- [7] Wheeler A P, Bernard G R. Treating patients with severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (3): 207-214.
- [8] Cross A S, Opal S M. A new paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy [J]? *Ann Intern Med*, 2003, 138 (6): 502-505.
- [9] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [10] Padkin A, Goldfrad C, Brady A R, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (9): 2332-2338.
- [11] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30 (4): 580-588.
- [12] Esper A M, Moss M, Lewis C A, et al. The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (10): 2576-2582.
- [13] Wong M D, Shapiro M F, Boscardin W J, et al. Contribution of major diseases to disparities in mortality [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (20): 1585-1592.
- [14] Kurz A, Sessler D I, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization, study of wound infection and temperature group [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334 (19): 1209-1215.
- [15] Lubelchek R J, Weinstein R A. Strategies for preventing catheter-related bloodstream infections: the role of new technologies [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (3): 905-907.
- [16] Veenstra D L, Saint S, Sullivan S D. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection [J]. *JAMA*, 1999, 282 (6): 554-560.
- [17] 王鸣, 彭炜, 蔡敏, 等. 外科重症监护室 645 例脓毒症患者临床流行病学调查 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (2): 74-77.
- [18] Shorr A F, Micek S T, Jackson W L Jr, et al. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs [J]? *Crit Care Med*, 2007, 35 (5): 1257-1262.

(收稿日期: 2007-11-02)  
(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 早期肠内给予药物营养改善脓毒症患者感染相关器官功能衰竭评分

为评估危重病及脓毒症患者早期肠内给予必需药物营养成分的安全性和有效性, 瑞士科研人员对 55 例重症加强治疗病房 (ICU) 患者进行了随机、对照和双盲的临床研究。必需药物营养成分包括谷氨酰胺二肽、抗氧化维生素、微量元素及丁氯倍他松。分别给予治疗组和对照组患者含必需营养素的肠内营养液和对照溶液鼻饲 10 d。治疗组按免疫营养公式处方、对照组按标准处方给予鼻饲。通过比较 10 d 中两组患者感染相关器官功能衰竭评分 (SOFA), 评价器官功能障碍的程度, 结果显示治疗组 SOFA 评分的回归斜率明显低于对照组。维生素 C 是肠吸收的指标, 治疗组治疗 1 d 时维生素 C 为 10.6 nmol/L (1.9~159.4 nmol/L, 正常参考值 20~50 nmol/L), 3 d 时增加到 58.7 nmol/L (5.4~189.9 nmol/L),  $P=0.002$ , 但仍低于对照组; 对照组治疗 1 d 时为 17.0 nmol/L (2.8~78.5 nmol/L), 3 d 时为 14.3 nmol/L (2.4~179.6 nmol/L)。治疗组血浆中甘氨酸、丝氨酸、精氨酸、鸟氨酸、维生素 E 及  $\beta$ -胡萝卜素水平均明显增高。试验证明, 及早给予脓毒症患者必要肠内药物营养 (包括谷氨酰胺二肽、维生素 E、维生素 C、 $\beta$ -胡萝卜素、锌、硒及丁氯倍他松), 可明显加快其器官功能的恢复。

包呈梅, 编译自《*Crit Care Med*》, 2007-11-13 (电子版); 胡森, 审校

### 70-Kd 热休克蛋白表达增加对急性呼吸窘迫综合征大鼠细胞分裂的抑制作用

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 早期即出现纤维化, 可能与肺泡 II 型细胞过度增殖有关。通过 ARDS 动物模型发现, 腺病毒 70-Kd 热休克蛋白 (AdHSP) 的表达增加能限制 ARDS 的病理生理过程。这种改变可能在某种程度上与 AdHSP 诱导的肺泡 II 型细胞增殖减慢有关。为此, 研究者通过盲肠结扎穿孔制备雄性 SD 大鼠肺损伤模型; 同时在大鼠气管内注入磷酸盐缓冲液 (PBS)、AdHSP 或 AdGFP (一种可用荧光标记的由腺病毒表达的蛋白), 再经皮下注射溴脱氧尿苷。将 A549 细胞与介质、AdHSP 或 AdGFP 一起孵育, 48 h 后即可分离出肺或细胞培养来源的细胞质蛋白及核蛋白。用免疫印迹、免疫沉淀、电泳迁移率分析、免疫荧光以及 RNA 印迹等方法进行检测, 结果显示: ARDS 发生后 48 h 内肺泡 I 型细胞大量消失, 同时肺泡 II 型细胞增殖加强; 给予 AdHSP 可起到保护肺泡 I 型细胞、限制 II 型细胞增殖的作用。Rb 蛋白 (一种参与细胞周期调控的抑癌蛋白) 能稳定其与 E-F1 (一种重要的细胞分裂转录因子) 间的相互作用, AdHSP 可通过抑制 Rb 蛋白过度磷酸化来防止细胞过度分裂。AdHSP 抑制 II 型细胞增殖可能对急性肺损伤和 ARDS 的治疗有重要作用。

包呈梅, 编译自《*Crit Care Med*》, 2007-11-06 (电子版); 胡森, 审校