

早期目标导向治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析

鹿兴 李彤 李军 高心晶 徐磊

【摘要】 目的 评价早期目标导向治疗(EGDT)对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率的影响。方法 计算机检索 1980 年 1 月至 2015 年 5 月美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane 临床试验数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、万方数据库和中国知网数据库有关文献。纳入标准:研究对象为成人严重脓毒症或脓毒性休克患者;试验设计为随机对照试验(RCT)、半随机对照试验(CCT)、病例对照研究(CCS)、队列研究,且数据资料齐全;研究指标为短期病死率[院内、重症加强治疗病房(ICU)、28 d]、远期病死率(60 d、90 d 或 1 年)。采用 RevMan 5.2 软件进行 EGDT 治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析,并绘制漏斗图评价文献发表偏倚情况。**结果** 最终纳入 12 篇文献、5 528 例患者,其中 4 篇为 RCT, 3 篇为前后对照观察研究, 4 篇为队列研究, 1 篇为准实验研究。Meta 分析显示, EGDT 可降低严重脓毒症或脓毒性休克患者的短期病死率[相对危险度(RR)=0.72, 95% 可信区间(95% CI)=0.64~0.80, $P=0.000\ 01$],但对于降低远期病死率无影响($RR=0.99$, 95% $CI=0.92\sim 1.06$, $P=0.81$)。漏斗图显示,12 篇文献不存在发表偏倚。EGDT 推荐级别为 C 级。**结论** EGDT 能降低严重脓毒症或脓毒性休克患者的短期病死率,但对远期病死率无影响,推荐级别为 C 级。

【关键词】 严重脓毒症; 脓毒性休克; 集束化治疗; 早期目标导向治疗; 病死率

Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a Meta analysis Lu Xing, Li Tong, Li Jun, Gao Xinjing, Xu Lei. Department of Critical Care Medicine, the Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Xu Lei, Email: nokia007008@163.com

【Abstract】 Objective To investigate whether early goal-directed therapy (EGDT) could improve the mortality rate in patients with severe sepsis or septic shock. **Methods** Articles were retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase data, Wanfang data, and CNKI from January 1980 to May 2015. Inclusion criteria included the subjects concerning patients with severe sepsis or septic shock reported as randomized controlled trial (RCT), clinical controlled trial (CCT), case-control studies, cohort studies with complete data, which endpoints were the short-term mortality [in-hospital, intensive care unit (ICU) or 28-day] and long-term mortality (60-day, 90-day or 1 year). RevMan 5.2 software was used for Meta analysis of effect of EGDT on mortality rate in patients with severe sepsis or septic shock, and funnel plot was drawn to evaluate the quality of enrolled literature. **Results** There were 12 studies meeting inclusive criteria including 5 528 patients, 4 RCTs, 3 case-control studies, 4 cohort studies, and 1 quasi-experimental research. It was shown by Meta analysis that EGDT was associated with significant decrease in the short-term mortality [relative risk (RR) = 0.72, 95% confidence interval (95% CI) = 0.64-0.80, $P < 0.000\ 01$], but not associated with decrease of long-term mortality ($RR = 0.99$, 95% $CI = 0.92-1.06$, $P = 0.81$). The funnel plot showed that there was no publication bias. EGDT was recommended as grade C. **Conclusions** EGDT was associated with significant improvement in short-term mortality but not with long-term mortality in patients with severe sepsis or septic shock. Grade C was recommended by our study.

【Key words】 Severe sepsis; Septic shock; Bundle; Early goal-directed therapy; Mortality

严重脓毒症和脓毒性休克是导致重症加强治疗病房(ICU)患者死亡的首位原因,住院病死率可达 30% 左右^[1]。有研究表明,早期目标导向治疗

(EGDT)可以降低住院患者的病死率^[2-3]。随着对脓毒症集束化治疗方案的临床应用的不断认识,一些学者提出了不同的观点^[4-5]。针对这种分歧,本研究通过检索有关临床试验进行 Meta 分析,评价 EGDT 方案对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率的影响。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.007

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(12KG106,14KG111)

作者单位:300170 天津市第三中心医院重症医学科

通讯作者:徐磊, Email: nokia007008@163.com

1 资料与方法

1.1 文献检索策略:计算机检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane 临床试验数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、万方数据库和中国知网数据库 1980 年 1 月至 2015 年 5 月发表的文献;英文检索式: septic shock or severe sepsis and bundles or guidelines or early goal directed therapy ;中文检索式: 脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克和液体复苏。

1.1.1 纳入标准:① 研究对象:严重脓毒症或脓毒性休克患者;② 试验设计为随机对照试验(RCT)、半随机对照试验(CCT)、病例对照研究(CCS)、队列研究,且文献提供足够的信息可进行 Meta 分析;③ 研究指标:短期病死率(院内、ICU 或 28 d)、远期病死率(60 d、90 d 或 1 年)。

1.1.2 排除标准:① 研究对象年龄 < 18 岁的文献;② 重复文献;③ 无关文献;④ 综述;⑤ 报告信息不准确、统计数据无法应用的文献;⑥ Jadad 评分 < 3 分。

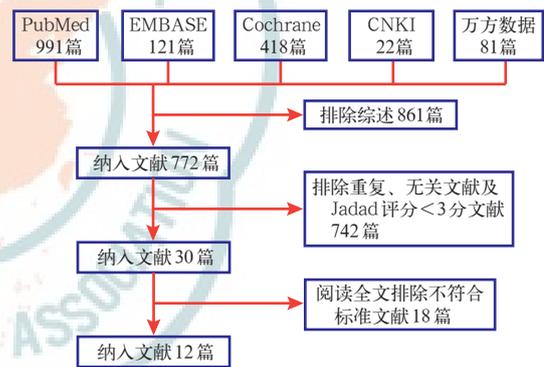
1.2 资料提取与分析:由 2 名评价员分别独立阅读文献题目以去除重复文献,阅读摘要初步判断文献是否符合纳入标准,阅读全文决定纳入文献,然后交叉核对。2 名评价员按统一资料提取数据并整理资料,如遇到争议,双方共同讨论或请第三方裁决。

1.3 统计学处理:采用描述性方法整合纳入研究的基本特征及病死率等数据,正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示;计数资料以率表示。采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分

析。二分类变量采用相对危险度(RR)和 95% 可信区间(95%CI)为指标进行分析。各研究间异质性检验采用 χ^2 检验,若不存在异质性或异质性较小 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.05$) 则选择固定效应模型计算合并效应量;否则采用随机效应模型计算合并效应量。合并研究超过 5 个时,采用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果:根据检索策略共检索文献 1 633 篇,按照纳入文献的流程(图 1),最终检索出 12 篇文献^[1,4-14]、共 5 528 例患者。12 篇文献中,4 篇为 RCT,3 篇为前后对照观察研究,4 篇为队列研究,1 篇为准实验研究;Jadad 评分 3~4 分。纳入文献特征见表 1,所有患者均符合脓毒症或严重脓毒症诊断标准^[15],两组间急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分差异均无统计学意义。



注:EGDT 早期目标导向治疗

图 1 EGDT 治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析纳入文献的筛选流程

表 1 评价 EGDT 治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析纳入文献的特征

文献研究	发表年	研究设计	结局	病死率[% (例/例)]		APACHE II 评分[分, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]	
				EGDT 组	对照组	EGDT 组	对照组
Rivers 等 ^[1]	2001 年	RCT	住院病死率	29.23 (38/130)	44.36 (59/133)	20.4 ± 7.4	21.4 ± 6.9
			28 d 病死率	30.77 (40/130)	45.86 (61/133)		
			60 d 病死率	38.46 (50/130)	52.63 (70/133)		
ARISe 研究 ^[4]	2014 年	RCT	28 d 病死率	14.77 (117/792)	15.95 (127/796)	15.4 ± 6.5	15.8 ± 6.5
			90 d 病死率	18.56 (147/792)	18.84 (150/796)		
ProCESS 研究 ^[5]	2014 年	RCT	60 d 病死率	20.96 (92/439)	18.16 (81/446)	20.8 ± 8.1	20.6 ± 7.4
			90 d 病死率	29.39 (129/439)	28.70 (128/446)		
			1 年病死率	66.97 (294/439)	68.16 (304/446)		
Trzeciak 等 ^[6]	2006 年	队列研究	住院病死率	18.18 (4/ 22)	43.75 (7/ 16)	25 ± 10	23 ± 11
Kortgen 等 ^[7]	2006 年	队列研究	28 d 病死率	26.67 (8/ 30)	53.33 (16/ 30)	31 (26,35)	35 (30,37)
Shapiro 等 ^[8]	2006 年	队列研究	28 d 病死率	20.25 (16/ 79)	29.41 (15/ 51)	25 ± 10	24 ± 10
Micek 等 ^[9]	2006 年	前后对照研究	28 d 病死率	33.33 (20/ 60)	48.33 (29/ 60)	22 ± 7	23 ± 10
Nguyen 等 ^[10]	2007 年	队列研究	住院病死率	25.97 (20/ 77)	38.74 (98/253)	30 ± 11	29 ± 11
El Solh 等 ^[11]	2008 年	前后对照研究	28 d 病死率	39.08 (34/ 87)	55.17 (48/ 87)	40 ± 16	42 ± 18
Hanzelka 等 ^[12]	2013 年	前后对照研究	28 d 病死率	20.00 (20/100)	38.00 (38/100)		
Castellanos-Ortega 等 ^[13]	2010 年	准实验研究	住院病死率	37.50 (144/384)	57.29 (55/ 96)	23.2 ± 7.3	24.6 ± 7.8
ProMISe 研究 ^[14]	2015 年	RCT	90 d 病死率	29.21 (184/630)	28.73 (181/630)		

注:EGDT 为早期目标导向治疗,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,RCT 为随机对照试验;空白代表无此项

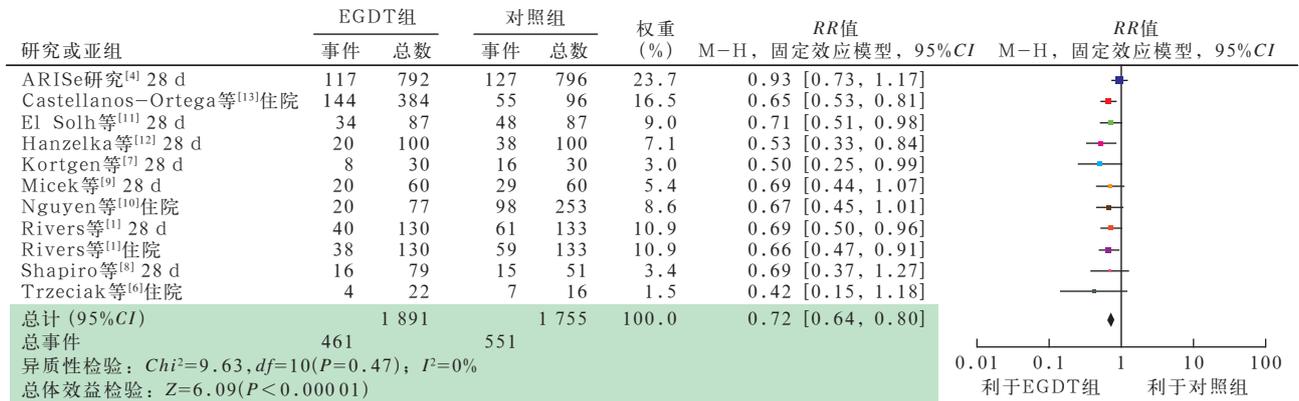


图2 早期目标导向治疗(EGDT)对严重脓毒症或脓毒性休克患者短期病死率影响的Meta分析



图3 早期目标导向治疗(EGDT)对严重脓毒症或脓毒性休克患者远期病死率影响的Meta分析

2.2 病死率及推荐级别的方法

2.2.1 短期病死率(图2):采用固定效应模型进行Meta分析显示,EGDT组短期病死率较对照组显著下降[$RR=0.72, 95\%CI=0.64 \sim 0.80, P<0.00001$]。

2.2.2 远期病死率(图3):采用固定效应模型进行Meta分析显示,EGDT组与对照组远期病死率无明显差异($RR=0.99, 95\%CI=0.92 \sim 1.06, P=0.81$)。

2.2.3 推荐级别:本次纳入文献为高质量研究,原则上推荐级别应为A级,但研究间存在异质性($I^2=64\%, P<0.0002$),故降为B级;各研究间对EGDT能否降低病死率存在不一致性,再降一级。最后使用GRADE分级软件得出推荐级别为C级。

2.3 发表偏倚(图4):对12篇纳入文献进行漏斗图分析,结果显示对称性较好,不存在发表偏倚。

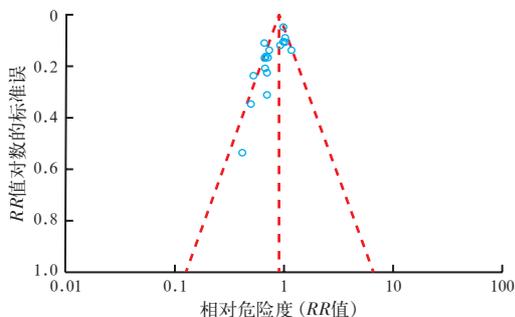


图4 早期目标导向治疗(EGDT)对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的Meta分析纳入文献漏斗图

3 讨论

目前全球每年有数百万严重脓毒症和脓毒性休克患者,且病死率仍在上升^[16-22]。Dombrovskiy等^[23]研究发现,脓毒症致多器官功能衰竭的比例由1993年的25.6%升至2003年的43.8%。另有研究表明,25%的患者在入住ICU之前就已患有脓毒症,当发生脓毒性休克时,病死率将升至54%^[24]。

2004年,“拯救脓毒症战役”(SSC)指南推荐使用EGDT治疗严重脓毒症或脓毒性休克患者,以后又推荐使用6h复苏的集束化治疗策略。以往的常规液体复苏以改善临床指标,如中心静脉压(CVP)、血压、尿量为主,虽然显示出了一定的临床效果,如改善短期临床症状,但无法改善严重脓毒症或脓毒性休克患者的病死率。2012年,脓毒症指南建议在6h内使CVP、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)、尿量、乳酸达标,特别强调 $ScvO_2$ 和乳酸达标以反映全身氧供需平衡状态,力求在休克早期及时纠正血流动力学紊乱,改善组织氧供,避免多器官功能障碍综合征(MODS)的进一步发展。有研究表明,对脓毒症的早期干预治疗可能通过调节细胞免疫失衡^[25]、改善患者高凝状态^[26]、降低患者炎症介质水平^[27]等途径,改善患者的预后。彭炳辉^[28]和张艳芳^[29]等的研究显示,早期给予感染性休克患者包括EGDT在内的集束化治疗可明显改善患者病

情严重程度,使病死率降至 14% 左右。

虽然脓毒症集束化治疗在临床广泛开展,但未出现人们预想的效果,一些学者提出了不同的观点。早期脓毒症治疗草案(ProCESS)研究^[5]发现,采用 EGDT 方案进行液体复苏较常规治疗并未改善严重脓毒症或脓毒性休克患者 60 d 及 90 d 病死率。Kelm 等^[30]研究发现,采用超负荷量的 EGDT 方案进行液体复苏,增加了患者的住院病死率,故推荐液体复苏量应少于 30 mL/kg。虽然 ProCESS 研究、澳大利亚脓毒症液体复苏临床试验(ARISE)研究^[4]以及脓毒症早期目标导向液体复苏研究(ProMISe)^[14]对 EGDT 提出了质疑,但其仍然一致认为,治疗脓毒症应采取 EGDT,包括尽早开始液体复苏,尽早开始使用抗菌药物等,同样对临床治疗会产生积极的影响。但对于 EGDT,我们尚需在不同种族、不同人群、脓毒症不同严重程度的患者中进行研究。

本 Meta 分析通过评价 EGDT 治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率的影响,显示 EGDT 可降低患者短期病死率,但对于降低远期病死率无影响。SSC 给予 EGDT 推荐级别为 1C^[31],本 Meta 分析通过相关研究分析,同样给予推荐级别 C 级。

本 Meta 分析也存在一定的缺陷,如存在方法学的缺陷(如未设盲法);样本量较少。但在目前情况下,不影响其作为中国脓毒症指南的推荐依据。

参考文献

[1] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19): 1368-1377.

[2] 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组. 危重病严重脓毒症/脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗——多中心、前瞻性、随机、对照研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22 (6): 331-334.

[3] 李霞, 范青香, 王晋. 脓毒性休克患者早期目标导向治疗的临床观察[J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (12): 742-743.

[4] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (16): 1496-1506.

[5] ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1683-1693.

[6] Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department [J]. *Chest*, 2006, 129 (2): 225-232.

[7] Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (4): 943-949.

[8] Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (4): 1025-1032.

[9] Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (11): 2707-2713.

[10] Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe

sepsis and septic shock is associated with decreased mortality [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (4): 1105-1112.

[11] El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al. Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis "bundle" [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56 (2): 272-278.

[12] Hanzelka KM, Yeung SC, Chisholm G, et al. Implementation of modified early-goal directed therapy for sepsis in the emergency center of a comprehensive cancer center [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21 (3): 727-734.

[13] Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (4): 1036-1043.

[14] 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.

[15] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101 (6): 1644-1655.

[16] Angus DC, Linde-Zwirble WT, 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.

[17] 陈仲清, 金英慧, 陈辉, 等. 早期目标指导治疗对多器官功能障碍综合征发病率、严重程度及死亡率的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27 (12): 1892-1895.

[18] Martin GS, Mannino DM, 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.

[19] 吴先龙. 严重脓毒症早期应用集束化治疗的依从性及对病死率的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12 (1): 92-93.

[20] Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (3): 946-955.

[21] 陈齐红, 郑瑞强, 汪华玲, 等. 提高集束治疗依从性对感染性休克预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (2): 150-153.

[22] Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (4): 222-226.

[23] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (5): 1244-1250.

[24] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (2): 344-353.

[25] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 219-223.

[26] 张平平, 王庆树, 李志军, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 198-200.

[27] 赵欣, 李志军, 张书荷. 不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 183-185.

[28] 彭炳辉. 感染集束化治疗在感染性休克早期的临床应用[J]. *医学临床研究*, 2010, 27 (11): 2124-2125.

[29] 张艳芳, 李琼芬, 陈磊, 等. 早期目标导向治疗的液体管理策略对休克患者预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (8): 478-481.

[30] 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.

[31] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. *中华危重病急救医学*, 2003, 25 (8): 501-505.

(收稿日期: 2015-02-28)
(本文编辑: 李银平)