

早期目标导向治疗改善脓毒性休克患者的预后

常莉 董云

【摘要】目的 观察脓毒性休克患者实施早期目标导向治疗(EGDT)对病死率的影响,分析影响死亡的危险因素。**方法** 采用回顾性对照研究方法,选择1994年5月至2014年12月四川省人民医院急诊重症加强治疗病房(EICU)确诊为感染性休克且临床资料完整的患者。以《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》(SSC)第1版颁布时间为分界点,将纳入患者分为两组,1994年5月至2004年4月收治者纳入前期组(10年),2004年5月至2014年12月收治者纳入后期组(10年),后期组再根据EGDT达标时间分为6h达标组、24h达标组和未达标组。所有患者根据28d预后分为死亡组和存活组。前期组在没有EGDT指导下治疗,仅观察年龄、慢性病史、主要感染部位、器官衰竭数、生命体征、尿量、复苏液体量、血常规、血气分析、抗菌药物开始使用时间、血管活性药物及激素的使用等情况;后期组完善了中心静脉压(CVP)、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、血乳酸(Lac)等监测,观察EGDT达标时间与组织灌注指标恢复的关系。多因素logistic回归分析影响死亡的危险因素。**结果** ①共纳入134例患者,28d总病死率为49.25%。②6h EGDT达标率前期组为0(0/58),后期组为28.95%(22/76, $\chi^2=20.087, P=0.000$)。与前期组比较,后期组治疗后6h尿量明显增多($\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$: 1.72 ± 1.04 比 $0.89\pm 0.24, t=11.950, P=0.001$),治疗后6h平均动脉压(MAP, mmHg, $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)明显升高(64.24 ± 3.90 比 $56.21\pm 5.95, t=6.444, P=0.012$),1h内使用抗菌药物比例明显升高(76.32% 比 48.28%, $\chi^2=11.250, P=0.001$),使用血管活性药物(21.05% 比 89.66%, $\chi^2=61.942, P=0.000$)和激素(8.57% 比 34.48%, $\chi^2=14.871, P=0.000$)的比例明显降低,28d病死率明显降低(34.21% 比 68.96%, $\chi^2=15.897, P=0.000$),复苏液体总量差异无统计学意义(mL : $1\ 856.31\pm 805.81$ 比 $1\ 903.10\pm 897.11, t=0.101, P=0.752$)。③在所有患者的单因素分析中,年龄、感染部位、入院时意识改变、治疗前白细胞计数(WBC)、治疗后6h尿量、合并器官衰竭数、1h内是否使用抗菌药物、24h内发生急性肾损伤(AKI)或急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)是28d死亡的危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。在后期组患者的单因素分析中,年龄、慢性病史、感染部位、治疗前WBC、pH值、Lac和ScvO₂及治疗后6h尿量、合并器官衰竭数、1h内是否使用抗菌药物、24h内发生ALI/ARDS均是28d死亡的危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。多因素logistic回归分析发现,年龄[优势比(OR)=4.81, $P=0.02$]、器官衰竭数量2个(OR=28.63, $P=0.00$)和 ≥ 3 个(OR=62.69, $P=0.00$)是影响死亡的独立危险因素。④后期组76例患者中,EGDT 6h达标22例,24h达标28例,未达标26例。与治疗前比较,6h和24h达标组治疗后血Lac均明显下降,CVP、MAP、ScvO₂均明显升高;6h达标组治疗后Lac下降较24h达标组更明显(mmol/L : 1.64 ± 0.40 比 $3.01\pm 1.13, P<0.01$),MAP、ScvO₂上升较24h达标组更明显[MAP(mmHg): 81.82 ± 8.01 比 69.01 ± 9.63 ; ScvO₂: 0.718 ± 0.034 比 $0.658\pm 0.036, P<0.05$ 和 $P<0.01$]。两个达标组尿量均大于 $0.5\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$,但组间无差异。24h达标组28d病死率为14.29%,6h达标组为0。**结论** 第1版SSC指南颁布之前的10年中脓毒性休克患者病死率高达68.96%;推广EGDT后的10年病死率下降到34.21%。影响脓毒性休克患者死亡的独立危险因素包括高龄、合并器官功能衰竭数 ≥ 2 个。与24h EGDT达标比较,6h EGDT达标能更迅速地逆转组织的缺血、缺氧,改善疾病预后,降低病死率。

【关键词】 脓毒性休克; 早期目标导向治疗; 病死率; 早期达标; 晚期达标

Improvement effect of early goal-directed therapy on the prognosis in patients with septic shock Chang Li, Dong Yun. Department of Emergency Intensive Care Unit, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China
Corresponding author: Chang Li, Email: liannacl@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the effect of the early goal-directed therapy (EGDT) on mortality in patients with septic shock, and to analyze the risk factors of mortality. **Methods** A retrospective controlled study was conducted. Complete clinical data of patients with septic shock admitted to emergency intensive care unit (EICU) of Sichuan Provincial People's Hospital from May 1994 to December 2014 were recorded and analyzed. According to

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.007

基金项目:四川省医药卫生科研项目(090457,090518)

作者单位:610072 四川成都,四川省医学科学院·四川省人民医院 EICU 通讯作者:常莉,Email: liannacl@126.com

the *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* (SSC) with the time of promulgation as dividing point, the patients were divided into two groups as before and after the publication of the guideline, i.e. early group (from May 1994 to April 2004) and late group (from May 2004 to December 2014). The patients of the late group were subdivided into 6-hour and 24-hour reaching standard groups and non-reaching standard group according to the time of reaching standard of EGDT. All patients were divided into death group and survival group according to the 28-day survival. The patients in early group were not treated according to EGDT guidance, so only age, the case history of chronic disease, the main site of infection, organ dysfunction, vital signs, urine output, the amount of fluid for resuscitation, blood routine, blood gas analysis, time for starting antibiotics treatment, the use of vasoactive drugs and hormone, etc. were recorded. The central venous pressure (CVP), central venous oxygen saturation (ScvO₂), blood lactate (Lac), and the monitor of other parameters of patients in late group were consummated late. The relationship of EGDT compliance standard time and tissue perfusion index recovery time between the two groups of patients was observed. The risk factor for mortality was analyzed by multiple factors logistic regression. **Results** ① 134 patients were included, and the overall 28-day mortality was 49.25%. ② The 6-hour EGDT compliance rate of early group was 0 (0/58), and it was 28.95% (22/76) in late group ($\chi^2 = 20.087, P = 0.000$). Compared with the early group, the 6-hour urine volume in the late group was significantly increased ($\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$: 1.72 ± 1.04 vs. $0.89 \pm 0.24, t = 11.950, P = 0.001$), 6-hour mean arterial pressure (MAP, mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) was elevated (64.24 ± 3.90 vs. $56.21 \pm 5.95, t = 6.444, P = 0.012$), the use of antibiotics within 1 hour was increased (76.32% vs. 48.28%, $\chi^2 = 11.250, P = 0.001$), the use of vasocative drugs (21.05% vs. 89.66%, $\chi^2 = 61.942, P = 0.000$) and hormone (8.57% vs. 34.48%, $\chi^2 = 14.871, P = 0.000$) were lowered, and the 28-day mortality rate was lowered significantly [34.21% (26/76) vs. 68.96% (40/58), $\chi^2 = 15.897, P = 0.000$]. The difference was not statistically significant in the total recovery of liquid volume between late group and early group (mL : $1\ 856.31 \pm 805.81$ vs. $1\ 903.1 \pm 897.11, t = 0.101, P = 0.752$). ③ In all patients, it was shown by single factor analysis that the age, infection sites, altered mental status at admission, white blood cell (WBC) before treatment, 6-hour urine output after treatment, the number of organ with failure, the use of antibiotics within 1 hour, and incidence of acute renal injury (AKI) or acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) within 24 hours were risk factors of 28-day death ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the late group, it was shown by single factor analysis that the age, the case history of chronic disease, infection sites, WBC, pH value, Lac, and ScvO₂ before treatment, 6-hour urine output after treatment, the number of organ with failure, the use of antibiotics within 1 hour, and incidence of AKI or ALI/ARDS within 24 hours were risk factors of 28-day death ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). It was shown by the logistic regression analysis that aging [odds ratio (OR) = 4.81, $P = 0.02$], failure of 2 organs (OR = 28.63, $P = 0.00$) or ≥ 3 organs (OR = 62.69, $P = 0.00$) were the independent risk factors for mortality in patients with septic shock. ④ The 76 patients of late group were subdivided into three groups, namely 6-hour reaching standard of EGDT group ($n = 22$), 24-hour reaching standard of EGDT group ($n = 28$), and non-reaching standard of EGDT group ($n = 28$). Compared with those before treatment, the Lac after therapy was decreased obviously both in 6-hour EGDT group and 24-hour EGDT group, and the CVP, MAP, and ScvO₂ were increased significantly. The Lac in 6-hour EGDT group was lowered more significantly as compared with that in 24-hour EGDT group (mmol/L : 1.64 ± 0.40 vs. $3.01 \pm 1.13, P < 0.01$), while MAP and ScvO₂ were increased significantly [MAP (mmHg): 81.82 ± 8.01 vs. 69.01 ± 9.63 ; ScvO₂: 0.718 ± 0.034 vs. $0.658 \pm 0.036, P < 0.05$ and $P < 0.01$]. The urine output in both reaching standard of EGDT groups was more than $0.5 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, without statistically different significance. The 28-day mortality rate of 24-hour EGDT group was 14.29%, and it was 0 in 6-hour EGDT group. **Conclusions** Mortality was as high as 68.96% during 10 years when the period before the use of 2004 SSC, and the mortality rate was lowered to 34.21% during 10 years during which the early fluid resuscitation treatment was based on EGDT. Aging and failure of more than 2 organs were independent risk factors for mortality in patients with septic shock. Compared with reaching the standard of EGDT within 24 hours, reaching the standard of EGDT within 6 hours can rapidly reverse hypoxic-ischemic tissue, thereby improving the prognosis of the patient with lowering of mortality rate.

【Key words】 Septic shock; Early goal-directed therapy; Mortality; Early reaching the standard; Late reaching the standard

脓毒性休克在重症医学科最为常见,有数据显示,因脓毒症住院的人数占重症加强治疗病房(ICU)总人数的50%以上^[1]。美国危重病医学会/欧洲危重病医学会(SCCM/ESICM)在2004年首次发表拯救严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南^[2],并在

2008年、2012年及2015年3次进行修订,提出早期目标导向治疗(EGDT)是一个系统化的定量复苏方案,是脓毒性休克患者进行集束化策略(Bundle Strategy)治疗的核心内容。2001年Rivers等^[3]的研究显示,6 h EGDT治疗脓毒性休克患者28 d病死

率为33.3%,较常规治疗组的49.2%明显降低。在2012年脓毒症指南中,EGDT仍占据最重要的地位。但2012年至2014年有多个著名的研究均对EGDT提出了疑问,其中早期脓毒性休克EGDT治疗研究(ProCESS研究)将脓毒性休克患者随机分为基于方案的EGDT组、基于方案的标准治疗组和常规治疗组,结果显示EGDT对患者病死率没有影响,且EGDT组肾功能不全的发生率较其他两组高^[4]。EGDT是否不能带来更好的存活率?近年来有Meta分析报道,EGDT方案能降低严重脓毒症和脓毒性休克患者的短期病死率,但对于远期病死率无影响^[5]。本研究回顾性对比分析2004年EGDT理念提出前后本科脓毒性休克患者的治疗和预后情况,以及脓毒性休克患者死亡的危险因素,旨在探讨EGDT能否改善脓毒性休克患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法。收集1994年5月至2014年12月四川省人民医院急诊重症加强治疗病房(EICU)脓毒性休克患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:①符合1991年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)脓毒性休克诊断标准^[6];②确诊脓毒性休克后即进入EICU治疗者;③年龄>18岁;④各项监测指标资料齐全。

1.1.2 排除标准:①入EICU后28d内主动终止治疗或自动出院,或者28d内失访者;②EICU住院时间或存活时间<24h者;③入EICU前已明确诊断脓毒性休克并接受治疗者;④肿瘤晚期及各种疾病的终末期,不可逆转的临终状态;⑤急性心肌梗死(AMI)或合并心源性休克者;⑥心肺复苏(CPR)后;⑦合并慢性肾功能不全或外周血管病变者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗和检测均获得过患者家属的知情同意并签字。

1.2 研究分组:①以严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南第1版颁布的时间2004年4月为分界点,将入选患者分为两组,1994年5月至2004年4月收治的患者为前期组,2004年5月至2014年12月收治的患者为后期组;将后期组入选病例再按EGDT达标时间分为6h达标组、24h达标组和未达标组。②以28d预后将患者分为死亡组和存活组。

1.3 治疗方法

1.3.1 前期组:早期扩容、液体复苏治疗,如血压仍低,选用血管活性药物;经验性选择广谱抗菌药物控

制感染,进行血及相关标本培养;病原学治疗及病因去除;急性呼吸衰竭(呼衰)者行机械通气治疗。

1.3.2 后期组:以6h EGDT复苏目标进行治疗及监测,在前期组治疗基础上,所有患者安置锁骨下或颈内静脉置管经深静脉快速补液,监测中心静脉压(CVP);器官功能障碍者进行器官功能支持,如机械通气、肾脏替代治疗;所有患者留置尿管监测每小时尿量;监测治疗前及治疗后6h、24h的动脉血气和中心静脉血气变化。

1.4 指标的选择及分析:①一般项目:性别、年龄、病史等;②治疗前及治疗后6h、24h的意识、尿量、生命体征,器官衰竭数,是否合并肾功能不全及呼衰等;③治疗前及治疗后6h、24h EGDT观察指标:平均动脉压(MAP)、CVP、中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)、血乳酸(Lac)等;④治疗前血常规、降钙素原(PCT)、血气分析等;⑤抗菌药物开始使用的时间,血管活性药物、激素等的使用情况;⑥患者的转归、28d病死率。

1.5 统计学方法:所有数据采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验;对有统计学意义的单因素行logistic多因素回归分析筛选死亡的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料:共纳入134例脓毒性休克患者,其中男性77例(57.46%),女性57例(42.54%);平均年龄(59.51 ± 17.65)岁;感染部位:肺部感染61例(45.52%),腹腔感染33例(24.63%),胆道感染11例(8.21%),肠道感染13例(9.70%),皮肤软组织感染11例(8.21%),泌尿系统感染5例(3.73%);28d总病死率为49.25%。前期组58例,后期组76例。

2.2 6h EGDT复苏目标对28d病死率的影响(表1):由于前期组入选资料有限,仅比较治疗后6h的尿量和MAP、复苏液体总量、抗菌药物开始使用时间、血管活性药物、激素的使用情况、28d病死率及6h EGDT达标率。与前期组比较,后期组患者在脓毒性休克治疗指南的指导下给予早期液体复苏,其治疗后6h尿量、MAP明显升高,1h内使用抗菌药物的比例明显提高,血管活性药物和激素的使用比例明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。前期组6h EGDT达标率为0,后期组为28.95%($P=0.000$);前期组28d病死率明显高于后期组($P=0.000$);而

两组复苏液体总量差异无统计学意义。

2.3 28 d 死亡危险因素的单因素分析

2.3.1 对全体患者进行分析(表 2): 1994 年 5 月至 2014 年 12 月的 134 例病例中, 共有 13 个因素纳入分析, 其中年龄、感染部位、入院时意识改变、治疗前白细胞计数(WBC)、治疗后 6 h 尿量、合并器官衰竭数、1 h 内是否使用抗菌药物以及 24 h 内发生急性肾损伤(AKI)、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)是死亡的危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而患者的性别、慢性病史、治疗前 MAP 和

pH 值等因素不影响患者的预后(均 $P > 0.05$)。

2.3.2 对后期患者进行分析(表 3): 2004 年 5 月至 2014 年 12 月的 76 例病例中, 新增 5 个分析因素, 其中年龄、慢性病史、感染部位, 治疗前 WBC、pH 值、Lac 和 ScvO₂, 治疗后 6 h 尿量, 合并器官衰竭数、1 h 内是否使用抗菌药物以及 24 h 内发生 ALI/ARDS 均是影响死亡的危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而治疗前 MAP 和 CVP、24 h 内合并 AKI、使用血管活性药物和激素等因素不影响患者的预后(均 $P > 0.05$)。

表 1 2004 年脓毒性休克指南第 1 版颁布前后两组脓毒性休克患者治疗后各指标比较

组别	例数 (例)	治疗后 6 h 尿量 (mL·h ⁻¹ ·kg ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	治疗后 6 h MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	复苏液体总量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	6 h EGDT 达标率 [% (例)]	1 h 内使用抗菌 药物[% (例)]	血管活性药物 [% (例)]	激素 [% (例)]	28 d 病死率 [% (例)]
前期组	58	0.89 ± 0.24	56.21 ± 5.95	1 903.10 ± 897.11	0 (0)	51.72 (30)	89.66 (52)	34.48 (20)	68.96 (40)
后期组	76	1.72 ± 1.04	64.24 ± 3.90	1 856.31 ± 805.81	28.95 (22)	75.00 (57)	22.37 (17)	9.21 (7)	34.21 (26)
t/χ ² 值		11.950	6.444	0.101	20.087	7.826	59.627	13.058	15.897
P 值		0.001	0.012	0.752	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000

注: 前期组为 1994 年 5 月至 2004 年 4 月收治的患者, 后期组为 2004 年 5 月至 2014 年 12 月收治的患者; MAP 为平均动脉压, EGDT 为早期目标导向治疗; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 1994 年 5 月至 2014 年 12 月收治的不同预后两组脓毒性休克患者各指标比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	慢性病史 (例)	感染部位(例)			入院时意识 改变(例)	治疗前 MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	治疗前 pH 值 ($\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			肺	腹腔	其他			
存活组	68	41	27	56.26 ± 15.17	24	24	18	26	43	60.56 ± 11.69	7.23 ± 1.63
死亡组	66	36	30	62.85 ± 19.44	28	37	15	14	24	57.52 ± 11.38	7.23 ± 1.62
χ ² /t 值		0.021		4.792	0.717	7.233			10.764	2.331	0.826
P 值		0.511		0.030	0.252	0.027			0.001	0.129	0.848

组别	例数 (例)	治疗前 WBC (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	治疗后 6 h 尿量 (mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	合并器官衰竭(例)			抗菌药物使用(例)		24 h 内出现 AKI(例)	24 h 内出现 ALI/ARDS(例)
				≤ 1 个	2 个	≥ 3 个	1 h 内	1 h 后		
存活组	68	18.47 ± 8.46	1.89 ± 0.36	50	11	7	56	12	21	18
死亡组	66	15.19 ± 9.04	0.81 ± 0.30	11	31	24	31	37	35	49
t/χ ² 值		4.714	22.206	42.523			19.835		6.719	32.551
P 值		0.032	0.000	0.000			0.000		0.008	0.000

注: MAP 为平均动脉压, WBC 为白细胞计数, AKI 为急性肾损伤, ALI 为急性肺损伤, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 2004 年 5 月至 2014 年 12 月收治的接受 EGDT 治疗不同预后两组脓毒性休克患者各指标比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	慢性病史 (例)	感染部位(例)			治疗前 MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	治疗前 WBC (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	治疗前 pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	治疗前 Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	治疗前 ScvO ₂ ($\bar{x} \pm s$)
				肺	腹腔	其他					
存活组	50	55.68 ± 14.22	15	10	19	21	62.64 ± 1.72	19.62 ± 9.43	7.35 ± 0.75	3.91 ± 1.63	0.618 ± 0.061
死亡组	26	68.92 ± 18.24	17	17	7	2	58.54 ± 7.34	10.35 ± 11.30	7.25 ± 0.13	5.54 ± 3.11	0.558 ± 0.068
t/χ ² 值		12.178	6.123	15.905			2.469	14.401	11.969	9.053	15.742
P 值		0.001	0.013	0.000			0.120	0.000	0.010	0.004	0.000

组别	例数 (例)	治疗前 CVP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	治疗后 6 h 尿量 (mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	合并器官衰竭(例)			抗菌药物使用(例)		24 h 内出现 AKI(例)	24 h 内出现 ALI/ARDS(例)	血管活性 药物(例)	激素 (例)
				≤ 1 个	2 个	≥ 3 个	1 h 内	1 h 后				
存活组	50	6.69 ± 1.01	2.18 ± 0.84	32	11	7	42	8	18	17	10	7
死亡组	26	6.60 ± 1.46	0.82 ± 0.34	7	17	2	15	11	11	24	7	0
t/χ ² 值		0.083	15.977	10.577			4.775		0.045	21.936	0.097	3.387
P 值		0.774	0.000	0.005			0.030		0.513	0.000	0.486	0.073

注: EGDT 为早期目标导向治疗, MAP 为平均动脉压, WBC 为白细胞计数, Lac 为乳酸, ScvO₂ 为中心静脉血氧饱和度, CVP 为中心静脉压, AKI 为急性肾损伤, ALI 为急性肺损伤, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 1 mmHg = 0.133 kPa

2.4 28 d 死亡危险因素的多因素分析 (表 4): 年龄、器官衰竭数 ≥ 2 个是导致脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 4 脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	1.57	0.67	5.43	0.02	4.81	1.283 ~ 18.041
器官衰竭数 2 个	3.35	0.83	16.28	0.00	28.63	5.610 ~ 146.07
器官衰竭数 ≥ 3 个	4.14	0.90	21.36	0.00	62.69	10.84 ~ 362.50

注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.5 EGDT 达标时间与监测指标分析 (表 5): 后期组 76 例患者中, EGDT 6 h 达标 22 例, 24 h 达标 28 例, 未达标 26 例。6 h 达标组和 24 h 达标组复苏治疗后 6 h、24 h 血 Lac 均较治疗前明显下降, CVP、MAP、ScvO₂ 均较治疗前明显上升 (均 $P < 0.01$)。6 h 达标组治疗后血 Lac 较 24 h 达标组降低更为明显, MAP、ScvO₂ 升高更为明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而两组治疗后 6 h、24 h 尿量比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。6 h 达标组 28 d 病死率为 0 (0/22), 24 h 达标组为 14.29% (4/28)。

3 讨论

脓毒性休克在 ICU 非常常见。SCCM 和 ESICM 在 2001 年发起“拯救脓毒症战役”(SSC), 2004 年制定了第 1 个严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南, 并在 2008 年、2012 年和 2015 年修正更新。我国的医疗技术水平发展与国际相比相对缓慢, 部分检测手段开展相对较晚, 这些情况在 2000 年之前更为明显, 对于 ICU 脓毒性休克患者, 基于个体差异, 同期相对观察的条件和指标有限, 因此对病例的程序化治疗和指标观察也是有限的。

脓毒性休克发病的年龄段主要分布在 70 岁以上, 常见感染部位主要有肺部、腹腔、胆道、肠道、皮肤软组织和泌尿系统, 其中以肺部感染的比例最大。

世界卫生组织 (WHO) 制定的发展中国家的老年标准为年龄 > 60 岁, 而以肺部感染为病因的患者主要集中在老年人, 合并慢性病史的高龄患者占脓毒性休克患者的比例较大, 且 28 d 病死率更高。

脓毒性休克患者病情重、预后差, 长期以来病死率居高不下。Rivers 等^[3]最早提出了 EGDT 的概念, 自 2004 年 4 月 SSC 指南第 1 版问世以来, 临床实践已表明 EGDT 在早期复苏治疗中占有重要地位, 以 EGDT 为核心的集束化治疗可有效降低患者的病死率^[7]。一项前瞻性研究发现, 6 h 内 EGDT 达标的脓毒性休克患者 28 d 病死率较非 EGDT 复苏组下降了 18% (30% 比 48%, $P = 0.04$)^[8]。德国一项回顾性研究发现, 与常规治疗组相比, 按 EGDT 治疗的脓毒性休克患者病死率可从 53% 降至 27%。2009 年 SCCM 对 18 个国家开展了为期 2 年的集束化治疗调查, 显示绝对病死率和相对病死率分别下降 7% 和 9% (均 $P < 0.01$); 但是各个国家患者实际情况可能有差异, 分布的时间、地域不同, 有的地方医疗资源欠缺, 同期监测手段可能不足, 且临床医生对 EGDT 的认知和依从性也有所不同^[9]。德国脓毒症研究组 (SepNet 研究组) 进行了为期 2 年的研究, 显示 80% 的医生接受小潮气量通气观念, 但只有一小部分医生实施, 虽然实施率从 4% 逐渐增加到 20%, 但差异度仍然很大, 并且各国对监测 Lac、ScvO₂ 的认知率与实施率也有很大差别^[10-11]。2014 年最新的一项 ProCESS 研究发现, EGDT 治疗对脓毒性休克患者的 60 d、90 d 病死率与其他常规治疗组及简单治疗组比较没有差异^[4]。总的来说, 这些研究基本上都是对同期病例进行分组研究比较。

本研究的病例来自本院 EICU, 从 1994 年至 2014 年按照第 1 版 SCC 指南的颁布时间分成了前后两组进行对比。由于早期没有指南的指导, 诊治水平有限, 对监测脓毒性休克灌注有指导意义的指

表 5 2004 年 5 月至 2014 年 12 月收治的接受 EGDT 治疗的不同时间 EGDT 达标组脓毒性休克患者治疗前后不同时间点各指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$)	pH 值	Lac (mmol/L)	CVP (mmHg)	MAP (mmHg)	尿量 ($mL \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$)	ScvO ₂	
6 h 达标组	治前	22	15.96 \pm 8.76	7.27 \pm 0.12	4.27 \pm 1.06	6.36 \pm 1.40	60.82 \pm 13.60	0.634 \pm 0.046	
	治后 6 h	22		7.35 \pm 0.05 ^a	1.64 \pm 0.40 ^a	8.91 \pm 1.27 ^a	81.82 \pm 8.01 ^a	2.32 \pm 1.51	0.718 \pm 0.034 ^a
	治后 24 h	22	14.68 \pm 7.24	7.38 \pm 0.04 ^a	1.45 \pm 0.36 ^a	9.55 \pm 1.10 ^a	79.45 \pm 5.61 ^a	1.77 \pm 0.80	0.712 \pm 0.026 ^a
24 h 达标组	治前	28	20.74 \pm 10.66	7.25 \pm 0.15	4.54 \pm 1.97	6.64 \pm 1.57	61.57 \pm 11.67		0.613 \pm 0.055
	治后 6 h	28		7.31 \pm 0.12	3.01 \pm 1.13 ^{ac}	7.36 \pm 1.79 ^a	69.01 \pm 9.63 ^{ad}	2.21 \pm 1.69	0.658 \pm 0.036 ^{ac}
	治后 24 h	28	20.46 \pm 8.74	7.37 \pm 0.07 ^a	1.64 \pm 0.49 ^{ab}	10.29 \pm 1.46 ^{ab}	79.86 \pm 7.31 ^{ab}	2.35 \pm 1.67	0.706 \pm 0.019 ^{ab}

注: EGDT 为早期目标导向治疗, Lac 为乳酸, CVP 为中心静脉压, MAP 为平均动脉压, ScvO₂ 为中心静脉血氧饱和度; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与本组治疗后 6 h 比较, ^b $P < 0.01$; 与 6 h 达标组同期比较, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.05$; 1 mmHg = 0.133 kPa; 空白代表未测

标如 CVP 和 ScvO₂ 的认识不够,医生当时仅观察患者生命体征(体温、心率、血压、呼吸频率)、一般情况(如意识和皮肤温度改变),对早期液体的复苏量没有系统规范精确的指标,顺利实施 EGDT 的达标率为 0;而后期病例进行了 EGDT 指导下的早期复苏,6 h EGDT 达标率为 28.95%,治疗后 6 h 的 MAP 和尿量较前期组明显升高,28 d 病死率明显下降。说明实施 EGDT 能明显改善患者的预后。

随着世界人口的老齡化,ICU 患者也日趋老齡化,老年人生理功能的变化,各个器官组织功能逐渐衰退,并且常合并各种慢性疾病,因此脓毒性休克的易感性增加^[12]。一项对斯洛伐克 ICU 脓毒性休克患者的研究显示,患者住院病死率为 51.2%,与年龄相关^[13];Martin 等^[14]收集美国国立医院 1979 年至 2002 年出院的成人脓毒症病例,发现 65 岁以上老年人的发病率为 64.9%,且病死率随年龄增大而增加。本研究也显示,高龄尤其合并心脑血管等慢性基础疾病是影响脓毒性休克患者死亡的危险因素。

多器官功能障碍综合征(MODS)多数来源于严重感染诱发的脓毒性休克,也是患者死亡的主要原因。同样是来自斯洛伐克 ICU 脓毒性休克患者的研究,作者发现器官功能衰竭数与住院病死率明显相关^[13]。Bernieh 等^[15]在对 ICU 急性肾衰竭患者的调查中发现,合并多个器官功能衰竭为患者死亡的影响因素。国内的某些研究也证实了器官功能衰竭数为 MODS 患者的死亡危险因素^[16]。

脓毒性休克患者全身组织灌注降低,周围组织缺氧导致无氧酵解,使血乳酸水平升高,乳酸是反映预后较为敏感的指标^[17]。2008 年 SSC 指南把乳酸 ≥ 4 mmol/L 作为组织低灌注的标准。Dubin 等^[18]的研究显示,血乳酸水平超过 4 mmol/L 的患者预后较差,病死率在 50% 以上。国内近期有研究显示,监测血乳酸水平能够早期发现组织灌注不足(即休克状态),血乳酸 ≥ 4 mmol/L 可以作为休克的诊断标准之一,并以 6 h 内血乳酸 < 2 mmol/L 作为目标指导休克治疗可以明显改善预后^[19]。本研究中后期组观察对象全部来自于 SSC 指南第 1 版颁布之后,在 EGDT 的指导下,医生对患者的观察指标更加全面,尤其是乳酸。后期组以 28 d 预后分组,死亡组治疗前血乳酸明显高于存活组。高乳酸血症是脓毒性休克患者病死率的危险因素,对患者预后有较大影响^[20]。Rivers 等^[3]的研究显示,脓毒性休克患者 ScvO₂ 平均值约为 0.49,50% 以上的患者 ScvO₂ < 0.70 。

但很多研究显示,脓毒性休克患者 ScvO₂ 值并不低于正常值^[21]。本研究后期组死亡者和存活者治疗前 ScvO₂ 值均低于 0.70,且死亡者 ScvO₂ 显著低于存活者,我们认为 ScvO₂ 值在脓毒性休克早期确实是下降的,并且对评估预后是有价值的。

指南颁布之前的 10 年间,我们更关注患者的意识、基础生命体征和基础检验指标。本研究发现,老齡、感染部位、入院时意识改变、治疗前 WBC、治疗后 6 h 尿量、合并器官功能障碍、早期(1 h 内)是否使用抗菌药物以及 24 h 内出现 AKI、ALI/ARDS 都是导致死亡的危险因素。指南问世之后,医生认知水平提高,治疗及监测方式系统化、程序化,发现治疗前 Lac、ScvO₂ 也是死亡的危险因素;多因素 logistic 回归分析发现,年龄、器官衰竭数是 28 d 死亡的独立危险因素。

EGDT 是一个系统化的定量复苏方案,给予快速的液体复苏,以期在出现血流动力学不稳之后的 6 h 内达到复苏目标,这个复苏目标是以监测 CVP、MAP、尿量和 ScvO₂ 来实现的。脓毒症早期,大量炎性介质引起血管扩张,血管内皮细胞通透性增加^[22],毛细血管渗漏,导致血管内容量减少,微循环障碍,前负荷增加,心排血量和组织灌注不足,组织氧耗升高,机体受刺激开始代偿,于是 ScvO₂ 降低^[23]、无氧酵解开始、血乳酸升高,但此时患者的心率、血压、尿量等基本生命体征仍可在正常范围内^[24-26]。在脓毒性休克早期阶段进行有效的治疗干预,尽可能早地在疾病出现转归的前 6 h 内进行 EGDT 并达标。有研究表明,对于脓毒性休克的液体复苏治疗,在 EGDT 的前提下,尽可能将 6 h 乳酸清除率达到 30% 以上作为早期指导复苏的目标更加有意义^[27],从而更快改善器官组织灌注、逆转组织缺血,改善疾病预后。因此,容量复苏是脓毒性休克早期治疗的关键,同时应采取程序化复苏管理,监测反映组织灌注的指标容量来指导我们的治疗策略^[28]。Marik 和 Varon^[29]在 2010 年提出,CVP 易受多种因素影响,不宜单独作为精确的容量负荷指标;而联合与容量相关的其他指标,如血管外肺水指数(EVLWI)和血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)等,可评价脓毒性休克患者病情的严重程度来预测患者的预后^[20-31]。对于 ScvO₂ 国内外观点不尽相同,国外有观点认为 ScvO₂ 不能直接反映组织的氧代谢,对临床治疗也没有直接的指导意义^[21]。国内有研究以 ScvO₂ 作为 EGDT 治疗组的复苏参考指标,28 d 的存

活率明显高于常规治疗组 ($P=0.001$)^[32]。本研究发现,容量复苏越早达标,组织灌注指标恢复越快,EGDT 早期 6 h 达标较晚期 24 h 达标组能更迅速地逆转组织缺血、缺氧,改善疾病预后,降低病死率。

由于本研究为单中心回顾性研究,研究对象来源时间跨度大,基线资料差异较大,因此符合纳入标准条件的样本量偏小,方法学上存在回顾性偏倚。

综上所述,脓毒性休克患者病情重、预后差、病死率高,在 2004 年第 1 版严重脓毒症和脓毒性休克指南颁布之前,我们受到医疗资源和条件的约束,对严重脓毒症的认知不够,复苏治疗和监测都不够系统化、规范化。指南出版至今,国内外对 EGDT 的研究和报道层出不穷,很多研究结果对 EGDT 也提出了质疑,EGDT 也面临着更多地挑战。但是本研究仍显示,在 EGDT 指导下进行规范化治疗的患者病死率较前期未行 EGDT 的患者明显下降,并且复苏越早达标对组织灌注指标的尽早恢复越有利。目前严重脓毒症和脓毒性休克的病死率仍然较高,探索更多更规范的治疗方法进一步降低病死率,将是我們不懈追求及努力的目标。

参考文献

- [1] Peake SL, Bailey M, Bellomo R, et al. Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study [J]. *Resuscitation*, 2009, 80 (7): 811-818.
- [2] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (3): 858-873.
- [3] 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.
- [4] ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1683-1693.
- [5] 蔡国龙,童洪杰,郝雪景,等.早期目标导向治疗对严重脓毒症/脓毒性休克患者病死率的影响:系统文献回顾与 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 439-442.
- [6] 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.
- [7] 刘大为.严重感染和感染性休克的集束治疗策略[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44 (17): 1178-1180.
- [8] Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2005, 9 (6): R764-770.
- [9] Kerr M. SCCM 2009 Sepsis Management "Bundles" Boost Guideline Implementation Reduce Mortality.
- [10] Brunkhorst FM. Epidemiology, economy and practice—results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet) [J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2006, 41 (1): 43-44.
- [11] Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, et al. Practice and perception—a nationwide survey of therapy habits in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (10): 2719-2725.

- [12] 周高速,周荣斌,程霞.脓毒症预警指标[J]. *中国急救医学*, 2007, 27 (9): 848-851.
- [13] Záhorec R, Firment J, Straková J, et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic [J]. *Infection*, 2005, 33 (3): 122-128.
- [14] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (1): 15-21.
- [15] Bernieh B, Al Hakim M, Boobes Y, et al. Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36 (6): 1784-1787.
- [16] 王超,张淑文,阴赓宏,等.多器官功能衰竭综合征的死亡危险因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13 (2): 110-112.
- [17] 刘素霞,刘克喜,王言理,等.动态监测动脉血乳酸浓度预测感染性休克患者的预后研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (36): 4141-4142.
- [18] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (4): 659.e1-8.
- [19] 王涛,夏永富,郝东,等.乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (1): 51-55.
- [20] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (5): 1670-1677.
- [21] Van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (2): R33.
- [22] Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (3): e46.
- [23] Rhee P, Koustova E, Alam HB. Searching for the optimal resuscitation method: recommendations for the initial fluid resuscitation of combat casualties [J]. *J Trauma*, 2003, 54 (5 Suppl): S52-62.
- [24] Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate [J]. *Am J Emerg Med*, 1996, 14 (2): 218-225.
- [25] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis [J]. *JAMA*, 1995, 274 (12): 968-974.
- [26] Vincent JL, De Backer D. Oxygen uptake/oxygen supply dependency: fact or fiction? [J]. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1995, 107: 229-237.
- [27] 田焕焕,韩沙沙,吕长俊,等.早期目标乳酸清除率对肺部感染致脓毒性休克治疗的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (1): 42-45.
- [28] 蔡国龙,严静.严重脓毒症/脓毒症性休克早期目标指导性治疗[J]. *现代实用医学*, 2010, 22 (3): 241-243.
- [29] Marik PE, Varon J. Early goal-directed therapy: on terminal life support? [J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28 (2): 243-245.
- [30] 王锁柱,李丽娟,赵磊,等.感染性休克患者血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体与血管外肺水指数的相关性研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 58-62.
- [31] 高培阳,王春霞,郑翔鸿.复苏剂对感染性休克血流动力学影响的研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (6): 337-339.
- [32] 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.

(收稿日期:2015-09-10)

(本文编辑:李银平)