

• 标准与指南 •

2016 国际脓毒症和感染性休克管理指南 与日本脓毒症诊疗指南之异同

安欣 章志丹 马晓春

110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院重症医学科

通讯作者: 马晓春, Email: xcma2972@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.001

【摘要】 脓毒症和感染性休克是主要的医疗问题, 全球每年有数百万人患脓毒症, 而且死亡人数超过患病人数的 1/4。近日, 美国危重病医学会及欧洲危重病协会联合发布了《拯救脓毒症运动: 2016 国际脓毒症和感染性休克管理指南》, 提出了 93 条推荐意见; 随后日本集中治疗医学会及日本急救医学会也联合发表了《日本脓毒症诊疗指南 2016》, 在成人方面提出了涵盖 19 个领域的 74 个问题。在此对比介绍两个指南的异同, 以使广大临床医师能够全面深入地了解脓毒症和感染性休克领域的国际动态, 从而使我国的危重病患者获益更多。

【关键词】 脓毒症; 容量管理; 感染

Comparison between the international and the Japanese guidelines for the management of sepsis and septic shock 2016 An Xin, Zhang Zhidan, Ma Xiaochun
Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China
Corresponding author: Ma Xiaochun, Email: xcma2972@sina.com

1 简介

脓毒症和感染性休克是主要的医疗问题, 全球每年数百万人患脓毒症且死亡人数超过患病人数的 1/4^[1], 其病死率与多发伤、急性心肌梗死及卒中相当。各国学者根据相关实验证据及临床实践, 不断总结、修改相关诊疗指导意见以使患者得到更加优化的治疗。近日美国危重病医学学会 (SCCM) 及欧洲危重病协会 (ESICM) 联合发布了《拯救脓毒症运动: 2016 国际脓毒症和感染性休克管理指南》^[2], 受到国内外广大学者的广泛关注。随后日本集中治疗医学会及日本急救医学会也联合发表了《日本脓毒症诊疗指南 2016》^[3]。由于制订指南的专家对各个证据采信程度及不同国家临床实践存在差异, 这两份指南对于个别问题的推荐意见及推荐等级仍有所不同。现在此对比介绍这两份指南的异同, 以期临床医师全面深入了解国际动态提供帮助。

国际指南是按照推荐级别评估、评价系统 (GRADE) 将证据级别从高到低进行分级, 其推荐意见包括强推荐、弱推荐或可应用的最佳实践陈述 (BPS), 提出了 93 条推荐意见, 其中强烈推荐 32 条、推荐级别较弱 39 条、BPS 18 条, 此外还出现了 4 个没有提供推荐意见的问题。表明这些问题已经引起了足够的重视, 只是目前的证据还不足以形成推荐意见。

日本指南是经过拟定临床问题、进行系统回顾、评价证据质量、制定推荐 4 个过程, 以 Minds

2014 系统为原则完成对各个推荐意见的制定。日本指南采取临床问题与解答的方式, 内容包括成人和小儿两方面, 成人方面涵盖了 19 个领域的 74 个问题。

2 推荐意见对比

按照国际指南推荐的顺序, 主要针对两个指南的不同之处进行比较和说明。

2.1 国际指南关于早期复苏给出 7 条推荐意见。

国际指南中“脓毒症及感染性休克是医疗急症, 推荐立即进行治疗与复苏 (BPS)”, 日本指南并未给出相应的意见。

对于早期复苏的液体量方面, 两个指南都推荐晶体液 30 mL/kg 这一剂量。这一剂量的推荐, 两个指南都只是基于美国感染性休克早期规范化治疗研究 (ProCESS)、澳大利亚脓毒症评估的复苏研究 (ARISE) 以及英国脓毒症程序化治疗研究 (ProMISe) 的一些相关数据而没有明确的高质量证据, 不同之处在于, 日本指南没有强调“第一个 3 h 以内”。我们比较了两个指南关于这一推荐的相关理论依据, 发现二者都没有对“早期”这一概念进行陈述。笔者认为, 从发现患者为脓毒症开始, 在条件允许的情况下尽早给予液体复苏, 可能会使此类患者受益。

关于液体复苏的监测, 国际指南强调了“反复评估”和“应用进一步血流动力学评估 (例如心功能评估) 以确定休克类型”以及“使用动态指标来预测液体反应性”这些描述。而日本指南则明确“推

荐在脓毒症早期应用超声进行心脏功能评估”,并在注释中说明此时进行超声评估应包括监测心功能和血管内容量以帮助决定早期复苏的治疗目标。此外,日本指南还推荐了“根据需要联合应用多种监测方法以评价容量反应性”,并在注释中说明“在脓毒症早期复苏中,没有充分的证据推荐某种特定的监测方法”,因而提出联合应用多种方法进行推荐的推荐意见。从本质来说,两个指南都强调了在早期复苏过程中,不论使用何种监测手段,都应准确有效地监测容量反应,使患者的液体平衡达到一个最佳状态,这才是至关重要的。

与2012版国际指南相比,2016年国际与日本指南都保留了“需要血管活性药物的感染性休克患者,推荐平均动脉压(MAP)初始目标为65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)”和“建议通过使乳酸正常化来指导复苏”这两条推荐意见。国际指南不再将早期目标导向治疗(EGDT)方案列入推荐;而日本指南则明确给出弱推荐“脓毒症或感染性休克的早期复苏中不实行EGDT(2A)”(并将这一推荐列为“早期复苏”这一章节的第一个问题,投票委员会更是一致同意这一“弱推荐”),理由是EGDT未显示病死率方面的收益,尽管不太考虑肺动脉漂浮导管相关的出血、血栓及感染等副作用,但EGDT中使用多巴酚丁胺可造成更多的心律失常,以及输血相关的副作用和随之而来的工作量和劳动时间增加,这使指南制定委员会认为EGDT“恐怕是弊大于利”,故此做出不施行EGDT的弱推荐。

需要指出的是,日本指南关于早期复苏方面提及“可使用中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)和乳酸清除率中任意一项作为早期复苏的指标(专家共识/证据质量D)。”针对这一提案,委员会中有94.7%投票赞成“根据患者的状态采取不同的处理方式”,另外5.3%投票给了“提议不施行(以 $ScvO_2$ 或乳酸清除作为早期复苏的指标),弱推荐”。其支持证据是基于2010年一篇对比 $ScvO_2$ 与乳酸指导液体复苏的随机临床试验(RCT)研究^[4]。因此,在EGDT已经不作为推荐意见的最新国际/日本指南中, $ScvO_2$ 作为EGDT中的一个指标,其意义有待商榷。此外,我们在临床实践中经常可以见到脓症患者存在正常甚至高于正常的 $ScvO_2$,这种情况下以 $ScvO_2$ 作为液体复苏的目标显然是不合适的。

2.2 脓毒症筛查与诊疗优化:日本指南无相关推荐。

2.3 诊断:国际指南中“推荐对疑似脓毒症或感染性休克患者在抗菌药物用药前恰当地留取病原学培养,且不能延误抗菌药物治疗(BPS)”。日本指南指

出“给予抗菌药物之前留取血培养,以及必要、相应的、血培养以外的各种标本(专家共识/无证据)”。对这一推荐两个指南的意见基本一致,只是日本指南提出“选择经验性抗菌药物时,以培养标本的革兰染色为参考也是可以的(专家共识/无证据)”,这一意见没有相关证据支持。

此外,日本指南推荐了影像学在诊断过程中的作用,“推荐为了明确脓毒症/感染性休克患者的感染灶而进行影像学检查(专家共识/无证据)”及“推荐为了明确脓毒症/感染性休克患者的感染灶而进行早期(全身造影)CT检查(专家共识/无证据)”。在2012版国际指南^[5]中有类似推荐,而在新版国际指南中则无相关推荐。

2.4 抗菌药物治疗:关于抗菌药物治疗,国际指南给出15条推荐,而日本指南仅给出6条意见/推荐。

2.4.1 两个指南大体一致的观点有:①“1 h内开始给予有效的抗菌药物”和“实施推荐降阶梯治疗”。②国际指南中关于“推荐对脓毒症或感染性休克患者经验性使用1种或几种抗菌药物广谱治疗,以覆盖所有可能的病原体(包括细菌和有可能的真菌或病毒)”;日本指南只提及“当存在侵袭性念珠菌病的高危因素时,考虑在常规抗菌药物基础上给予抗念珠菌药物(专家共识/无证据)”,对于可能导致发病的不同细菌则没有说明和讨论。③相对于国际指南中“对于多数其他类型的严重感染,包括菌血症和未合并休克的脓毒症,不建议常规应用联合用药”;而日本指南则是弱推荐“对革兰阴性杆菌感染的脓毒症不考虑进行常规抗菌药物联合疗法”。

2.4.2 两个指南不同的方面有:国际指南中提到的“感染性休克患者早期的经验性联合用药”“非感染原因所致的严重炎症状态”“中性粒细胞减少的脓毒症/菌血症常规治疗”以及“用药疗程”等内容在日本指南中并未提及。

国际指南中推荐“给药策略需基于公认的药代动力学/药效动力学原理及每种药物的特性”;而日本指南弱推荐“对于脓毒症/感染性休克患者不施行 β -内酰胺类药物持续给药或延长给药时间(2B)”。日本指南解释为,对于此类患者施行 β -内酰胺类药物持续给药或者延长给药时间并没有影响病死率,这样做利弊相抵;但是在备注中也指出,这样的推荐意见并不妨碍在多重耐药病原菌治疗时考虑持续给药或者延长给药时间。

国际指南“建议测量降钙素原(PCT)水平,以缩短脓毒症患者的抗菌药物治疗疗程(弱推荐,低证据质量),以及辅助停止初始疑似脓毒症而后感染

临床证据有限患者的经验性抗菌药物治疗(弱推荐,低证据质量)”,在其理论依据中提及,PCT及其他生物标志物只能对临床评估提供支持 and 补充,注意到这一点很重要,绝不能仅仅基于包括PCT在内的任何生物标志物的变化,来决定抗菌药物治疗的启动、调整或者撤除。日本指南则弱推荐“脓毒症/感染性休克中,不施行以PCT为指标停止抗菌药物治疗(2B)”,虽然日本指南的文献证据中可以确认抗菌药物治疗明显缩短,但并未见病死率改善,日本指南以谨慎的态度给出了这一推荐意见。

2.5 感染源的控制:国际指南只是笼统给出“要尽快明确或排除需要紧急控制的具体解剖部位的感染源,并且在做出诊断之后要尽早采取任何有助于控制感染源的药物或操作来干预”的推荐。而日本指南对于腹腔内感染性疾病导致的脓毒症、感染性胰腺炎导致的脓毒症、以尿管堵塞为起因的急性肾盂肾炎导致的脓毒症、坏死性软组织感染导致的脓毒症等,都具体给出了应该早期处理以及相应的处理原则的推荐意见。

国际指南推荐在新的血管通路建立后,要尽快拔除可疑引起脓毒症或感染性休克的血管内植入物;日本指南也同样推荐拔除可疑导管,只是未强调新的血管通路的建立。

2.6 液体治疗:国际指南强调了补液试验对于液体复苏的指导意义;而日本指南推荐根据需要联合应用多种监测方法以评价容量反应性。在液体选择方面,日本指南明确推荐“脓毒症/感染性休克早期复苏不给予人工胶体,弱推荐(2B)”,这与国际指南基本一致。关于白蛋白,国际指南建议“在初始复苏和后续的扩容治疗中,除了晶体液之外还可适当补充白蛋白”。而日本指南提示“在感染性休克早期补液中不使用白蛋白,弱推荐(2C);需要大量晶体液以及低白蛋白血症的情况下,也可以考虑输注白蛋白制剂”。可以说在液体治疗方面,两个指南的推荐意见略有差别,但本质相同。

2.7 血管活性药物:两个指南中关于以下几种血管活性药物的使用大致相同,都将去甲肾上腺素作为首选,而且推荐在去甲肾上腺素维持血压效果不理想的时候追加使用血管加压素或肾上腺素,考虑合并心肌功能低下的情况下加用多巴酚丁胺;不施行以预防、治疗脓毒症急性肾损伤(AKI)为目的应用多巴胺(国际指南中称“肾脏保护”,日本指南是在AKI相关意见章节中有提及)。不同之处在于,国际指南中血管加压素位于肾上腺素之前;而日本指南与之相反,而且日本指南没有明确规定血管加压素

的剂量上限。此外,日本指南没有多巴胺相对于特定人群的相关意见,也未提及尽快动脉置管并连续监测血压,具体原因不明。

2.8 糖皮质激素:日本指南在此领域给出了4条推荐意见,第一条推荐“对于早期输液及对血管活性药无反应的感染性休克成人患者,以纠正休克为目的,给予低剂量糖皮质激素,弱推荐(2B)”,这与国际指南的意见相同。不同之处在于,国际指南给出的建议是氢化可的松(HC)200 mg/d;而日本指南在第三条意见中推荐“HC 300 mg/d以下,以纠正休克为目标给药(最长疗程7 d左右)”。此外,日本指南推荐糖皮质激素在“休克发生6 h以内开始给药”,也可以“给予相当剂量的甲泼尼龙”,这两条意见都是基于专家共识而无证据支持。虽然在国际指南中的理论基础中对于激素的疗程有所讨论,但是并没有作为推荐意见给出。

2.9 血液制品:首先,关于红细胞的输注,日本指南没有像国际指南那样添加了“除非存在以下情况:心肌缺血、严重低氧血症或急性出血”的限制条件,而是直接给出“在血红蛋白小于70 g/L时开始输注红细胞”的推荐。其次,关于血浆,两个指南的推荐意见相同,都不建议在无出血或有计划的侵入性操作时使用新鲜冰冻血浆来纠正凝血异常。再次,关于血小板,不同于国际指南中对于血小板的输注有明确的数值要求,日本指南中给出了“有出血倾向或者需要外科处理的情况下,依据日本的血液制品使用指南输注血小板”的弱推荐。此外,日本指南中没有关于促红细胞生成素的相关意见。

2.10 免疫球蛋白:基于目前的RCT研究显示,给予免疫球蛋白对于改善预后的效果还不明确,日本指南制定委员会对于“弱推荐施行给予免疫球蛋白”的提议进行了两轮投票,赞成率分别为63.2%和57.9%,均未超过总数的2/3,故最后日本指南关于免疫球蛋白“无法提出明确的推荐”。

2.11 血液净化:国际指南中对于血液净化技术无相关推荐,其理论基础中介绍了相关技术的研究,提及了血液吸附或血液灌流(尤其是包被了多黏菌素B的聚苯乙烯纤维)用于清除内毒素,最近一项Meta分析显示该技术对改善病死率有良好效果^[6],但此结论所依据的一系列研究主要来源于同一国家(日本)的同一组研究人员。有趣的是,日本指南中提及了这一相关技术,但是推荐意见却是“不实施以多黏菌素B滤器的血液灌流(PMX-DHP)作为标准治疗,弱推荐(2C)”,其主要原因为评价生存率以及动脉压改善不明显,且增加临床医护人员的工作

量,花费昂贵等。

2.12 抗凝剂:对于脓毒症弥散性血管内凝血(DIC)抗凝疗法的评价,国际间的意见存在分歧,无法得出统一的结论。我们认为国际指南中给出的这一相关问题可能会导致误解,因为救治脓毒症患者的过程中可能需要抗凝剂的指征,包括脓毒症诱发的凝血功能障碍甚至是DIC,以及静脉血栓的预防等。现行国际指南将抗凝剂单独列为一项,说明这个问题已引起了学者们的足够重视。

首先,国际指南“不推荐对脓毒症和感染性休克使用抗凝血酶治疗(强推荐,中等质量证据)”;而日本指南对这一问题却另有看法,提出“对于抗凝血酶活性<70%的脓毒症DIC患者,施行抗凝血酶补充疗法,弱推荐(2B)”。日本指南的注释为“证据质量比较高,判定了利大于弊的可能性很高。然而,对于出血的评价不确定性较高,且花费昂贵,因此给药与否取决于医生的判断。因此,关于推荐强度、支持给药的方向,判决为弱推荐。”国际指南的结论是基于全部脓毒症/感染性休克患者的研究结果,而日本指南把用药指征限定于脓毒症DIC患者中的一部分,也是根据这一部分患者分析研究结果得出的结论。但需要注意的是,脓毒症本身是一种非常复杂的综合征,其临床表现千差万别,所以针对不同人群,处理方式也有不同,这也是“个体化治疗”的理论基础。我们认为,针对不同疾病严重程度的患者,采取不同的处理方式是十分必要的,把一项治疗原则从脓毒症患者的综合治疗中剔除,这无疑与将一条治疗原则适用于所有危重病患者一样是过于武断的。

其次,国际指南“关于脓毒症和感染性休克治疗中使用血栓调节蛋白或肝素,无推荐意见”;而日本指南制定委员会针对“对于脓毒症DIC患者给予重组血栓调节蛋白,弱推荐”这一提案进行了3次投票,均未超过2/3的一致意见,日本指南提出“关于脓毒症DIC患者使用重组血栓调节蛋白,目前没有提示明确的推荐意见(专家共识/证据质量B)”。日本指南在说明中指出,不能否认由于使用重组血栓调节蛋白导致的出血合并症增加的可能性,考虑利害平衡,要利大于害,但是由于有部分委员比较重视“患者预后无明显差异”这点,故对利害关系的评价有所不同。

另外,关于肝素类药物,日本指南中指出“对于脓毒症DIC,肝素、肝素类药物不作为标准治疗给药,弱推荐(专家共识/证据质量D)。注释中说明:对于脓毒症DIC给予肝素、肝素类药物,要考虑出

血并发症及肝素诱导的血小板减少症(特别是普通肝素的危险性),应谨慎施行。”目前肝素类药物无论在有无DIC脓症患者中,以预防深静脉血栓形成(DVT)为目的给药的情况较多见,这使得对其疗效的评价更为困难。日本指南针对肝素、肝素类药物在脓毒症相关DIC中的效果分析仅从病死率的改善效果出发,提示推荐的理由根据并不充分,出现出血合并症的不良预后也不确定,因此平衡利害关系后确定为“不明确”。虽然日本脓毒症诊疗指南第一版中记载,在必要的病例中充分警惕出血并发症同时使用肝素类药物没有大碍,但推荐等级很低,依据文献的研究对象也不仅限于脓毒症,因此需要谨慎解读。

最后,日本指南提到“对于脓毒症DIC,蛋白分解酶抑制剂不作为标准治疗给药,弱推荐。备注:证据质量极低,判定为利大于弊的可能性不明确。”日本指南指出,虽然关于蛋白分解酶抑制剂的研究很少,但其在日本有一定使用率,基于这样的背景,给出相关分析与推荐意见。

2.13 机械通气:日本指南中只给出了4条推荐意见,包括潮气量设定为6~8 mL/kg(理想体重)、平台压设定在30 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)以下、呼气末正压(PEEP)的设定及负液平衡,其证据均来自最新的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)指南。

2.14 镇静与镇痛:国际指南给出了1条推荐意见;而日本指南给出的8条推荐意见均来自日本版对于ICU成人重症患者疼痛、不安、谵妄的临床指南(J-PAD),包括谵妄与不良预后、谵妄预防药物及非药物疗法、机械通气患者浅镇静及镇痛优先等。

2.15 血糖控制:两个指南均推荐血糖控制目标为≤180 mg/dL。日本指南推荐不应用反映毛细血管血液的简易血糖仪测定;弱推荐应用反映动、静脉血的简易血糖仪测定;推荐应用动脉血气分析仪测定。国际指南中有关于监测频度的问题,日本指南中未提及。

2.16 肾脏替代治疗(RRT):首先,国际指南“建议对伴AKI的脓症患者给予连续性肾脏替代治疗(CRRT)或间歇性肾脏替代治疗(IRRT)”;日本指南无相关意见。其次,国际指南“建议对血流动力学不稳定的脓症患者使用CRRT管理液体以便实现液体平衡”;日本指南“对于循环状态稳定的患者,选择持续或间断疗法中的任意一种(2B)。对循环状态不稳定的患者,持续疗法是理想的方法(专家共识/无证据)”。此外,两个指南关于RRT开始时机的选择大体相似。国际指南“不建议将RRT用于

仅有血肌酐水平升高或少尿,而无其他明确血液透析指征的脓毒症 AKI 患者”;日本指南则弱推荐“对于脓毒症 AKI 的血液净化疗法,除严重代谢性酸中毒、高钾血症及液体过负荷等需要紧急引入情况外,不施行早期引入血液净化。”最后,日本指南还提及“对脓毒症 AKI 的诊断及严重分级标准,采取改善全球肾脏病组织(KDIGO)标准是有意义的”。关于治疗剂量,国际指南没有明确推荐意见;日本指南推荐“从国际标准剂量($20 \sim 25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)开始不增加血液净化剂量(1B)。”另外,日本指南还弱推荐“不给予呋塞米或者心房利钠肽治疗脓毒症 AKI”,这在国际指南中没有相关推荐和讨论。

2.17 碳酸氢盐治疗:日本指南未提及该治疗措施。

2.18 静脉血栓的预防:国际指南给出了4条关于普通肝素、低分子肝素、机械预防的使用推荐意见。日本指南有2条推荐意见,包括:关于DVT预防,弱推荐“对应于风险等级施行抗凝疗法、弹力袜、间断空气泵按摩法”;弱推荐“适当进行可能的床旁评价(危险因子、临床症状、D-二聚体、静脉超声)和增强CT等诊断DVT。”

2.19 应激性溃疡的预防:日本指南未提及此项治疗措施。

2.20 营养:国际指南给出了12条推荐意见,而日本指南针对5个临床问题给出了8条意见。国际指南中前3条意见的核心思想为早期肠内营养,对此日本指南的意见为强推荐“针对于脓毒症,与肠外营养相比,优先行肠内营养”,推荐“早期(48 h内)开始肠内营养”。关于喂养剂量,国际指南弱推荐“建议对脓毒症或感染性休克的重症患者给予早期滋养性/低热量喂养或早期全量肠内营养;如果以滋养性/低热量喂养作为早期营养策略,应根据患者的耐受性逐渐增加肠内营养剂量(弱推荐,中质量证据)。”而日本指南对此类患者进行了进一步分类,提出“脓毒症发病前没有营养障碍的情况下,提议初期(1周左右)不给予与能量消耗相称的热量(2C);对于存在营养障碍的群体,提议不限制给予的热量,同时应警惕再喂养综合征”。

日本指南在肠内营养相关问题之后对肠外营养的时机和剂量给出相关意见,包括“脓毒症、感染性休克发病前无营养障碍,入院1周内可以开始肠内营养的情况下,入院1周以内不施行肠外营养(2D)。疾病恶化以前确认营养不良,以及入院1周内不能开始肠内营养的情况下,注意再喂养综合征的同时考虑开始肠外营养(专家共识/无证据)”,“提议即使在这样的情况下也不给予设定能量的100%剂量

(2C)。最佳给予量不明确(专家共识/无证据)”。

国际指南中关于 $\omega-3$ 脂肪酸、胃残余量测量、促动力药、幽门后喂养管、硒、精氨酸、谷氨酰胺和肉碱的相关内容,在日本指南中并未提及。

2.21 设置治疗目标:国际指南推荐与家属或患者进行协商制定诊疗计划,将其融入治疗及临终治疗规划,且宜尽早实行。日本指南对此未提及,而是在每个临床问题及推荐意见的解释说明中讨论了该推荐措施是否会在医师与患者或家属间存在分歧。

3 其他

日本指南中推荐的“体温管理、ICU获得性虚弱及ICU后综合征(PICS)”等问题,国际指南中未提及。

3.1 体温管理:对于伴发热的脓症患者,不实施常规的解热疗法,弱推荐(2C)。确认伴有低体温的心肌收缩力下降、心肌扩张能力下降、凝血异常等并发症的患者,考虑为了稳定循环状态而进行缓慢的复温,弱推荐(专家共识/无证据)。

3.2 ICU获得性虚弱以及PICS:对于脓毒症或ICU患者,不施行预防ICU获得性肌无力(ICU-AW)的电肌肉刺激,弱推荐(2C)。对于脓毒症或ICU患者,为预防PICS实施早期康复,弱推荐(2C)。

4 总结

对于脓毒症/感染性休克患者的管理是一个复杂的工程,随着对脓毒症研究的不断深入,目前的指南推荐意见有可能受到挑战和更新。这就要求临床医师要不断学习,在实践中将指南推荐意见与患者病情结合,作出最合理的判断,也期待更多的医师能不拘泥于指南,灵活运用指南,使患者在诊疗过程中受益。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [2] 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. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [3] 西田修,小倉裕司,井上茂亮,等.日本版敗血症診療ガイドライン 2016 [EB/OL]. [2016-12-27]. <http://www.jsicm.org/haiketu2016senkou.html>.
- [4] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2010, 303 (8): 739-746. DOI: 10.1001/jama.2010.158.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [6] Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9): 2209-2220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828ef412.

(收稿日期:2017-02-23)