·论著·

早期抗菌药物治疗对急门诊疑似脓毒症患者预后的影响：一项前瞻性队列研究

许仙仙[1] 沈红青[2] 朱为民[1] 李萍[1] 杨鹏[1] 单仁飞[1] 陈南瑾[1] 蒋永波[1]
[1]浙江省台州医院急诊科，浙江台州 317000；[2]台州市康复医院神经康复科，浙江台州 318050
通信作者：蒋永波，Email：jyongpo8@163.com

【摘要】 目的 探讨早期抗菌药物治疗对急门诊疑似脓毒症患者预后的影响。**方法** 采用前瞻性队列研究方法，选择2022年5月1日至2023年7月31日在浙江省台州医院急门诊就诊的疑似脓毒症患者。根据入院至使用抗菌药物时间分为早期组（0～1 h）和延迟组（＞1 h）。收集患者一般资料、入院后首次生命体征、入院24 h内实验室指标、病情严重程度评分、血管活性药物使用情况及临床预后等指标。采用Kaplan-Meier生存曲线分析患者28 d生存情况；采用多因素Cox比例风险回归模型分析影响疑似脓毒症患者预后的独立危险因素；采用亚组分析进行敏感性分析。**结果** 最终共143例疑似脓毒症患者纳入分析，其中早期组66例，延迟组77例。两组患者年龄、性别、生命体征、实验室指标、病情严重程度等基线资料，以及血管活性药物使用比例、机械通气时间、重症监护病房（ICU）住院时间、总住院时间等预后指标差异均无统计学意义；早期组与延迟组患者28 d病死率、多重耐药率、脓毒症确诊率差异亦无统计学意义〔28 d病死率：18.2%（12/66）比20.8%（16/77），多重耐药率：3.0%（2/66）比2.6%（2/77），脓毒症确诊率：87.9%（58/66）比88.3%（68/77），均$P>0.05$〕。Kaplan-Meier生存曲线分析显示两组患者28 d累积生存率差异无统计学意义（Log-Rank检验：$\chi^2=2.528$，$P=0.112$）。多因素Cox比例风险回归模型分析显示，使用血管活性药物〔风险比（*HR*）=2.465，95%可信区间（95%*CI*）为1.019～5.961，$P=0.045$〕和气管插管（*HR*=5.516，95%*CI*为2.195～13.858，$P<0.001$）是急门诊疑似脓毒症患者28 d死亡的独立危险因素。通过亚组分析探讨早期抗菌药物治疗在急门诊疑似脓毒症患者不同亚组人群中对28 d死亡的影响，结果显示，在不同年龄（＜60岁：*HR*=1.214，95%*CI*为0.535～2.751，$P=0.643$；≥60岁：*HR*=2.085，95%*CI*为0.233～18.668，$P=0.511$）、序贯器官衰竭评分（SOFA：＜6分：*HR*=1.411，95%*CI*为0.482～4.128，$P=0.530$；≥6分：*HR*=0.869，95%*CI*为0.292～2.587，$P=0.801$）、休克指数（＜1：*HR*=1.095，95%*CI*为0.390～3.077，$P=0.863$；≥1：*HR*=1.364，95%*CI*为0.458～4.059，$P=0.577$）及是否确诊脓毒症（是：*HR*=0.943，95%*CI*为0.059～15.091，$P=0.967$；否：*HR*=1.207，95%*CI*为0.554～2.628，$P=0.636$）亚组人群中，早期使用抗菌药物治疗较延迟使用未显示出在改善预后方面的优势。**结论** 早期抗菌药物治疗不能改善急门诊疑似脓毒症患者预后。

【关键词】 脓毒症； 早期抗菌药物治疗； 多重耐药； 预后
基金项目：浙江省台州市路桥区科技计划项目（2022S1B008）
临床试验注册：中国临床试验注册中心，ChiCTR 2200058499
DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20240718-00618

Impact of early antimicrobial therapy on clinical outcomes in patients with suspected sepsis in emergency and outpatient settings: a prospective cohort study

Xu Xianxian[1], Shen Hongqing[2], Zhu Weimin[1], Li Ping[1], Yang Peng[1], Shan Renfei[1], Chen Nanjin[1], Jiang Yongpo[1]
[1]Department of Emergency, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, Zhejiang, China; [2]Department of Neurological Rehabilitation, Taizhou Rehabilitation Hospital, Taizhou 318050, Zhejiang, China
Corresponding author: Jiang Yongpo, Email: jyongpo8@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of early antimicrobial therapy on the prognosis of patients with suspected sepsis in emergency and outpatient settings. **Methods** A prospective cohort study was conducted. Patients with suspected sepsis admitted to the emergency department of Taizhou Hospital, Zhejiang Province, from May 1, 2022, to July 31, 2023, were enrolled. Participants were divided into an early group (0–1 hour) and a delayed group (> 1 hour) according to duration from admission to antimicrobial administration. General information, initial vital signs, laboratory parameters within 24 hours after admission, disease severity scores, vasoactive drug usage, and clinical outcomes of the patient were collected. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze 28-day survival. Multivariate Cox proportional hazards regression was performed to identify independent risk factors for prognosis of the patients with suspected sepsis in emergency and outpatient settings. Sensitivity analyses were conducted through subgroup analyses. **Results** A total of 143 patients with suspected sepsis were enrolled in the analysis, with 66 patients in the early group and 77 in the delayed group. No statistically significant differences were observed in baseline characteristics (age, gender, vital signs, laboratory parameters, disease severity scores) or clinical outcomes [vasoactive drug usage rate, mechanical ventilation duration, length of intensive care unit (ICU) stay, total hospitalization duration] between the two groups. The 28-day mortality, multidrug resistance rate and sepsis confirmation rate did not differ significantly between the early group and delay group [28-day mortality: 18.2% (12/66) vs. 20.8% (16/77), multidrug resistance rate: 3.0% (2/66) vs. 2.6% (2/77), sepsis

confirmation rate: 87.9% (58/66) vs. 88.3% (68/77), all $P > 0.05$]. Kaplan-Meier survival curve analysis showed no difference in 28-day cumulative survival between the two groups (Log-Rank test: $\chi^2 = 2.528$, $P = 0.112$). Multivariate Cox proportional hazards regression identified vasoactive drug usage [hazard ration (*HR*) = 2.465, 95% confidence interval (95%*CI*) was 1.019-5.961, $P = 0.045$] and endotracheal intubation (*HR* = 5.516, 95%*CI* was 2.195-13.858, $P < 0.001$) as independent risk factors for 28-day death of the patients with suspected sepsis in emergency and outpatient settings. Further exploration of the impact of early antimicrobial therapy on 28-day death in different subgroups of the patients with suspected sepsis in emergency and outpatient settings was conducted through subgroup analysis. The results showed that in the patients with different ages (< 60 years old: *HR* = 1.214, 95%*CI* was 0.535-2.751, $P = 0.643$; ≥ 60 years old: *HR* = 2.085, 95%*CI* was 0.233-18.668, $P = 0.511$), sequential organ failure assessment (SOFA) scores (< 6: *HR* = 1.411, 95%*CI* was 0.482-4.128, $P = 0.530$; ≥ 6: *HR* = 0.869, 95%*CI* was 0.292-2.587, $P = 0.801$), shock indexes (< 1: *HR* = 1.095, 95%*CI* was 0.390-3.077, $P = 0.863$; ≥ 1: *HR* = 1.364, 95%*CI* was 0.458-4.059, $P = 0.577$) and whether diagnosed with sepsis or not (yes: *HR* = 0.943, 95%*CI* was 0.059-15.091, $P = 0.967$; no: *HR* = 1.207, 95%*CI* was 0.554-2.628, $P = 0.636$) subgroups, early usage of antibiotics had not shown any advantage in improving prognosis compared with delayed usage. **Conclusion** Early antimicrobial therapy does not improve the prognosis of patients with suspected sepsis in emergency and outpatient settings.

【Key words】 Sepsis; Early antibiotics treatment; Multidrug resistance; Prognosis
Fund program: Science and Technology Plan Project in Luqiao District, Taizhou City, Zhejiang Province (2022S1B008)
Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2200058499
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240718-00618

脓毒症是机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍，是各种创伤及大手术的严重并发症，具有高发病率、高病死率等特点[1-4]。全球每年有 4 800 多万人受到脓毒症的影响，1 100 多万人因脓毒症而死亡，约占全球死亡人数的 1/5[3]，其高昂的医疗费用也呈逐年上升趋势，给社会和家庭造成了沉重的负担[5-8]。目前脓毒症治疗主要以抗感染、液体复苏、呼吸机等支持手段为主[9]。早期识别、早期实施抗感染治疗是救治脓毒症的关键。

拯救脓毒症运动（Surviving Sepsis Campaign，SSC）推荐脓毒症患者进行早期抗菌药物治疗[10]。有研究表明，早期抗菌药物治疗可以改善脓毒症患者预后，而延迟使用抗菌药物会增加患者的死亡风险[11-13]。然而，美国感染病学会（Industrial Designers Society of America，IDSA）提出，早期抗菌药物治疗容易导致抗菌药物使用过度[14]。有研究者证实，延迟使用抗菌药物与脓毒症患者死亡风险不相关，且经验性抗菌药物使用会导致最终被确诊为非脓毒症的患者接受不必要的抗菌药物治疗，增加了患者多重耐药的风险[15-16]。抗菌药物耐药不但局限了治疗，同时也增加了患者的病死率[17]。急门诊疑似脓毒症患者的诊断及救治十分困难，早期抗感染治疗能否改善疑似脓毒症患者的预后尚无明确定论。因此，本研究旨在通过建立急门诊疑似脓毒症队列，探讨早期抗菌药物治疗对急门诊疑似脓毒症患者预后的影响，为临床医生提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究设计与对象：采用前瞻性队列研究方法，基于浙江省台州医院急门诊预检分诊系统和住院病案管理信息化平台，选择 2022 年 5 月 1 日至 2023 年 7 月 31 日在急诊科就诊的符合疑似脓毒症标准的患者，收集患者的临床特征。截止随访时间为 2023 年 8 月 31 日。本研究经医院医学伦理委员会审查通过（审批号：K20220304），并在中国临床试验注册中心注册（注册号：ChiCTR 2200058499）。本研究中治疗方案由临床医生遵照脓毒症指南及临床经验实施。

1.1.1　纳入标准：① 年龄 18～85 岁。② 急门诊疑似脓毒症标准：感染＋序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment，SOFA）1 分或快速序贯器官衰竭评分（quick sequential organ failure assessment，qSOFA）≥2 分或英国国家早期预警评分（national early warning score，NEWS）≥4 分。

1.1.2　排除标准：① 患者及家属均拒绝使用抗菌药物；② 自动出院；③ 肿瘤晚期或急门诊死亡。

1.2　数据收集及分组：收集患者的一般资料（年龄、性别）、入院后首次生命体征（体温、呼吸频率、脉搏、血压、意识状态和末梢循环情况）、入院 24 h 内实验室指标〔pH 值、动脉血二氧化碳分压（arterial partial pressure of carbon dioxide，$PaCO_2$）、HCO_3^-、氧合指数（PaO_2/FiO_2）、血乳酸（blood lactic acid，Lac）、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞计数（white blood cell count，WBC）、血小板计数（platelet count，PLT）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、降钙素原（procalcitonin，PCT）和血培养〕、是否使用血管活性药物或气管插管、临床结局指标〔总住院时间、重症监护病房（intensive care unit，ICU）

住院时间、28 d 预后、多重耐药和脓毒症确诊情况〕、病情严重程度评分〔SOFA、qSOFA、NEWS、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）〕等指标。根据入院至使用抗菌药物时间是否超过 1 h，将患者分为早期组（0～1 h）和延迟组（＞1 h）。

1.3 统计学处理：应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料呈非正态分布，以中位数（四分位数）〔$M(Q_L, Q_U)$〕表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线。采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响脓毒症患者预后的因素。采用亚组分析进行敏感性分析，对使用血管活性药物和气管插管进行校正。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。亚组分析及桑基图制作采用 R 4.3.2 软件完成。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较：最终共 143 例疑似脓毒症患者纳入分析（图 1）。表 1 显示，143 例患者中，男性 82 例，女性 61 例；年龄 24～85 岁，中位年龄为 69.0（58.0，77.0）岁。根据入院至使用抗菌药物时间，早期组 66 例，延迟组 77 例；两组患者除收缩压外，其他基线资料差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 1 不同抗菌药物使用时间两组急门诊疑似脓毒症患者基线资料比较

指标	全体（n=143）	早期组（n=66）	延迟组（n=77）	Z/χ^2 值	P 值
年龄〔岁，$M(Q_L, Q_U)$〕	69.0（58.0，77.0）	70.0（62.5，79.0）	69.0（56.0，76.0）	−1.430	0.153
性别〔例（%）〕				0.014	0.907
女性	61（42.7）	29（43.9）	32（41.6）		
男性	82（57.3）	37（56.1）	45（58.4）		
意识〔例（%）〕				0.067	0.796
清醒	119（83.2）	56（84.8）	63（81.8）		
昏迷	24（16.8）	10（15.2）	14（18.2）		
末梢循环〔例（%）〕				0.167	0.683
良好	125（87.4）	59（89.4）	66（85.7）		
不良	18（12.6）	7（10.6）	11（14.3）		
SOFA 评分〔分，$M(Q_L, Q_U)$〕	5.00（3.00，7.00）	5.00（3.00，7.00）	5.00（3.00，7.00）	−0.230	0.818
qSOFA 评分〔例（%）〕				3.333	0.343
0 分	54（37.7）	20（30.3）	34（44.1）		
1 分	55（38.5）	29（44.0）	26（33.8）		
2 分	31（21.7）	16（24.2）	15（19.5）		
3 分	3（ 2.1）	1（ 1.5）	2（ 2.6）		
NEWS 评分〔分，$M(Q_L, Q_U)$〕	3.00（1.00，5.00）	3.00（0.25，5.00）	2.00（1.00，5.00）	−0.374	0.708
APACHE Ⅱ 评分〔分，$M(Q_L, Q_U)$〕	13.0（11.0，16.0）	13.0（11.0，15.0）	13.0（11.0，16.0）	−0.230	0.818
体温〔℃，$M(Q_L, Q_U)$〕	37.9（36.6，38.7）	38.0（37.0，38.8）	37.9（36.5，38.7）	−1.127	0.260
HR〔次/min，$M(Q_L, Q_U)$〕	103（93，120）	101（90，124）	105（95，118）	−0.421	0.674
SBP〔mmHg，$M(Q_L, Q_U)$〕	106.0（92.5，129.0）	102.0（90.2，126.0）	110.0（97.0，135.0）	−2.201	0.028
DBP〔mmHg，$M(Q_L, Q_U)$〕	64.0（53.5，74.0）	63.0（53.0，71.0）	65.0（54.0，78.0）	−1.390	0.165
SpO_2〔$M(Q_L, Q_U)$〕	0.98（0.95，0.99）	0.97（0.94，0.99）	0.98（0.95，0.99）	−1.319	0.187
RR〔次/min，$M(Q_L, Q_U)$〕	20.0（18.0，22.0）	20.0（18.2，24.0）	20.0（18.0，21.0）	−1.651	0.099
休克指数〔例（%）〕				1.675	0.196
＜1	83（58.0）	34（51.5）	49（63.6）		
≥1	60（42.0）	32（48.5）	28（36.4）		
pH 值〔$M(Q_L, Q_U)$〕	7.44（7.41，7.48）	7.46（7.41，7.49）	7.44（7.41，7.47）	−1.438	0.151
$PaCO_2$〔mmHg，$M(Q_L, Q_U)$〕	28.0（24.5，32.0）	28.0（24.2，31.8）	29.0（25.0，32.0）	−0.643	0.520
HCO_3^-〔mmol/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	20.8（17.8，23.1）	21.0（18.4，22.9）	20.7（17.2，23.2）	−0.312	0.755
PaO_2/FiO_2〔mmHg，$M(Q_L, Q_U)$〕	333（234，445）	320（222，436）	357（255，451）	−1.213	0.225
Lac〔mmol/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	3.00（1.80，4.55）	3.10（1.72，4.72）	2.80（1.80，4.50）	−0.292	0.771
CRP〔mg/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	174（100，218）	158（101，204）	185（95，235）	−1.174	0.240
WBC〔$\times10^9$/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	12.8（6.6，19.3）	11.6（6.4，18.1）	14.5（8.6，19.6）	−1.255	0.209
PLT〔$\times10^9$/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	166（96，242）	151（95，208）	189（98，249）	−1.221	0.222
Hb〔g/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	117（96，131）	113（93，129）	120（100，139）	−1.916	0.055
TBil〔μmol/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	17.0（9.9，27.8）	17.5（10.0，28.5）	14.7（9.2，27.1）	−0.861	0.390
INR〔$M(Q_L, Q_U)$〕	1.22（1.12，1.35）	1.22（1.09，1.33）	1.22（1.13，1.39）	−1.307	0.191
APTT〔s，$M(Q_L, Q_U)$〕	39.7（36.6，44.8）	39.8（37.2，44.5）	39.7（36.5，44.7）	−0.490	0.624
PCT〔μg/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	14.7（2.1，60.8）	11.0（1.2，74.5）	15.3（2.6，53.3）	−0.426	0.670
使用血管活性药物〔例（%）〕				0.378	0.539
否	83（58.0）	36（54.5）	47（61.0）		
是	60（42.0）	30（45.5）	30（39.0）		
气管插管〔例（%）〕				0.130	0.718
否	124（86.7）	56（84.8）	68（88.3）		
是	19（13.3）	10（15.2）	9（11.7）		

注：根据入院至使用抗菌药物时间分组，0～1 h 为早期组，＞1 h 为延迟组；SOFA 为序贯器官衰竭评分，qSOFA 为快速序贯器官衰竭评分，NEWS 为英国国家早期预警评分，APACHE Ⅱ 为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ，HR 为心率，SBP 为收缩压，DBP 为舒张压，SpO_2 为脉搏血氧饱和度，RR 为呼吸频率，$PaCO_2$ 为动脉血二氧化碳分压，PaO_2/FiO_2 为氧合指数，Lac 为血乳酸，CRP 为 C-反应蛋白，WBC 为白细胞计数，PLT 为血小板计数，Hb 为血红蛋白，TBil 为总胆红素，INR 为国际标准化比值，APTT 为活化部分凝血活酶时间，PCT 为降钙素原；1 mmHg≈0.133 kPa

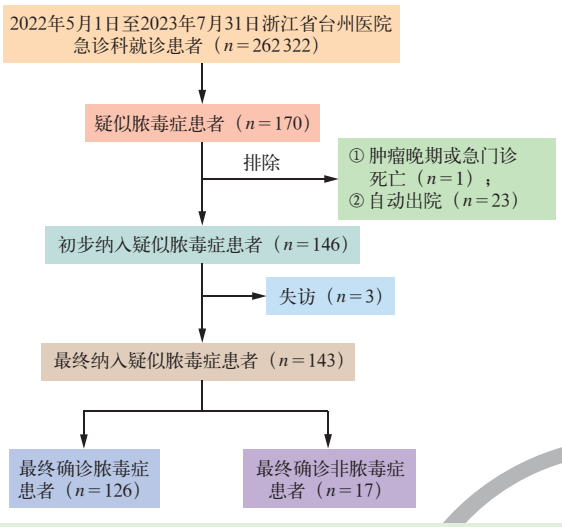


图 1 早期抗菌药物治疗对急门诊疑似脓毒症患者预后的影响研究对象纳入流程

2.2 两组患者临床结局指标比较（表 2）：两组患者总住院时间、ICU 住院时间、机械通气时间、28 d 病死率、多重耐药率、脓毒症确诊率差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 2 不同抗菌药物使用时间两组急门诊疑似脓毒症患者临床结局指标比较

指标	早期组	延迟组	Z/χ^2 值	P 值
总住院时间〔d，$M(Q_L, Q_U)$〕	9.50（6.75, 14.00）(66)	9.00（4.50, 13.00）(77)	−1.065	0.287
ICU 住院时间〔d，$M(Q_L, Q_U)$〕	3.00（2.00, 7.00）(36)	3.00（2.00, 6.00）(36)	−0.679	0.497
机械通气时间〔d，$M(Q_L, Q_U)$〕	3.00（1.00, 11.00）(16)	2.00（1.00, 6.00）(16)	−0.528	0.597
28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	18.2（12/66）	20.8（16/77）	−0.389	0.697
多重耐药率〔%（例 / 例）〕	3.0（2/66）	2.6（2/77）	−0.156	0.876
脓毒症确诊率〔%（例 / 例）〕	87.9（58/66）	88.3（68/77）	−0.079	0.937

注：根据入院至使用抗菌药物时间分组，0～1 h 为早期组，>1 h 为延迟组；ICU 为重症监护病房；括号内为病例数

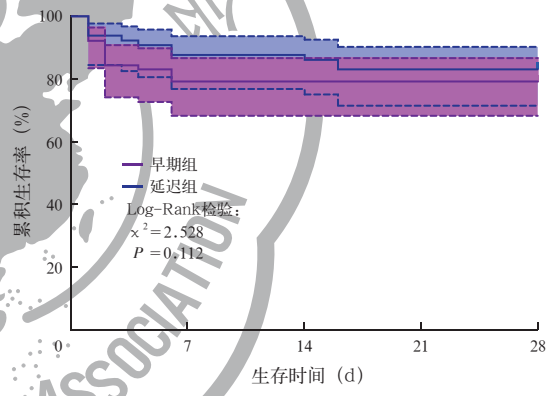
2.3 疑似脓毒症患者预后危险因素分析（表 3）：多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示，使用血管活性药物〔风险比（hazard ratio，*HR*）=2.465，95% 可信区间（95% confidence interval，95%*CI*）为 1.019～5.961，$P=0.045$〕和气管插管（*HR*=5.516，95%*CI* 为 2.195～13.858，$P<0.001$）是急门诊疑似脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素。

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析（图 2）：两组患者 28 d 累积生存率差异无统计学意义（Log-Rank 检验：$\chi^2=2.528$，$P=0.112$）。

表 3 急门诊疑似脓毒症患者 28 d 死亡危险因素的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

变量	*HR* 值	95%*CI*	*P* 值
年龄≥60 岁（是比否）	1.389	0.500～3.855	0.528
性别（男性比女性）	1.656	0.728～3.768	0.229
使用血管活性药物（是比否）	2.465	1.019～5.961	0.045
气管插管（是比否）	5.516	2.195～13.858	<0.001
入院 1 h 内使用抗菌药物（是比否）	0.761	0.341～1.697	0.505
Lac≥4 mmol/L（是比否）	2.141	0.783～5.859	0.138
INR≥1.2（是比否）	0.946	0.360～2.486	0.911
确诊脓毒症（是比否）	0.691	0.132～3.624	0.662
APACHE Ⅱ 评分≥15 分（是比否）	0.948	0.380～2.368	0.909
入院至使用抗菌药物时间≥14 d（是比否）	0.309	0.069～1.374	0.123

注：Lac 为血乳酸，INR 为国际标准化比值，APACHE Ⅱ 为急性生理学与慢性健康状况评分 Ⅱ，*HR* 为风险比，95%*CI* 为 95% 可信区间

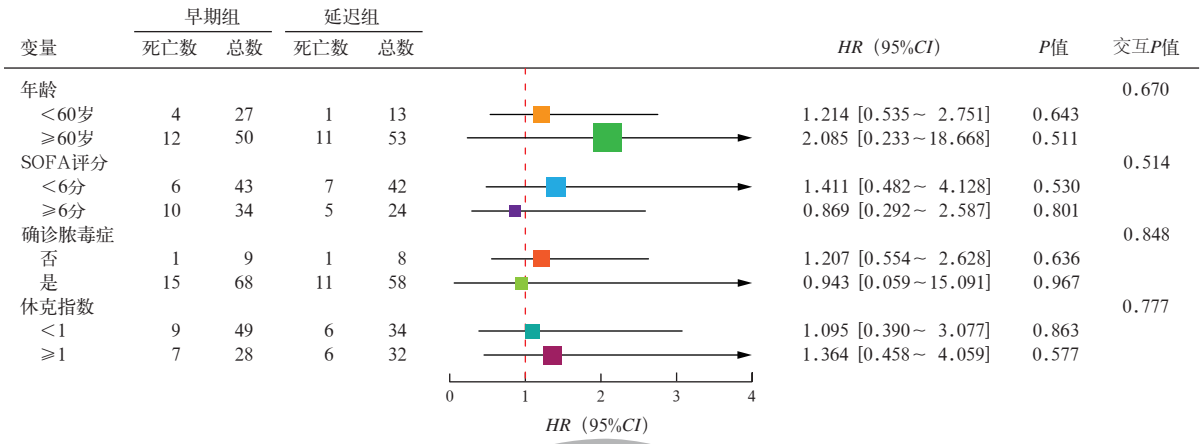


注：根据入院至使用抗菌药物时间分组，0～1 h 为早期组，>1 h 为延迟组

图 2 急门诊疑似脓毒症患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

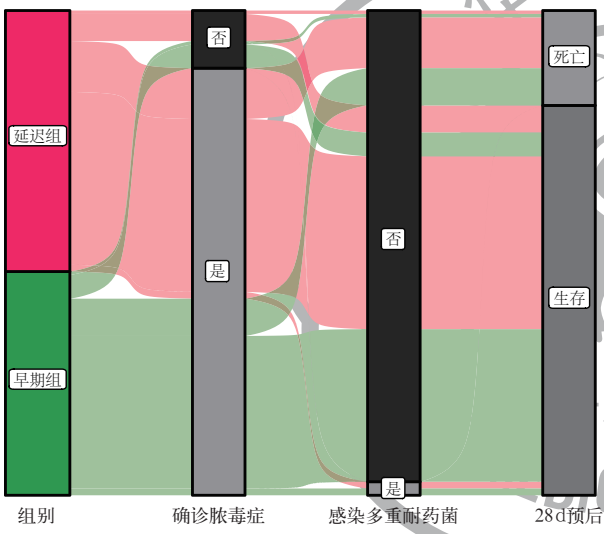
2.5 敏感性分析（图 3）：通过亚组分析进一步探讨急门诊疑似脓毒症患者 28 d 死亡风险的相关因素，结果显示，在不同年龄（<60 岁与≥60 岁）、SOFA 评分（<6 分与≥6 分）、休克指数（<1 与≥1）及是否确诊脓毒症亚组人群中，早期使用抗菌药物治疗与延迟使用比较，均未提示可以显著降低 28 d 病死率（均 $P>0.05$）。

2.6 桑基图分析（图 4）：通过观察桑基图发现，入院至使用抗菌药物时间、是否确诊脓毒症和是否感染多重耐药菌均对急门诊疑似脓毒症患者 28 d 死亡风险产生影响。早期组确诊脓毒症且感染多重耐药菌的 7 例患者中，死亡 2 例，存活 5 例；晚期组确诊脓毒症且感染多重耐药菌的 10 例患者中，死亡 3 例，存活 7 例。表明不同因素组合下患者的生存概率有所不同。



注：根据入院至使用抗菌药物时间分组，0～1 h 为早期组，>1 h 为延迟组；SOFA 为序贯器官衰竭评分，*HR* 为风险比，95%*CI* 为 95% 可信区间

图 3　不同抗菌药物使用时间两组急门诊疑似脓毒症患者不同亚组人群 28 d 病死率比较的森林图



注：根据入院至使用抗菌药物时间分组，0～1 h 为早期组，>1 h 为延迟组

图 4　不同抗菌药物使用时间两组急门诊疑似脓毒症患者 28 d 死亡风险的桑基图

3　讨　论

本课题组在本次研究中根据美国急诊医师协会（American College of Emergency Physicians，AECP）专家共识的诊断标准，建立了急门诊疑似脓毒症患者队列，纳入了 143 例疑似脓毒症患者，最终有 126 例患者（占 88.1%）被确诊为脓毒症，17 例（占 11.9%）被证实为非脓毒症。本研究中脓毒症确诊率明显高于另一项回顾性研究报道的脓毒症确诊率[18]。该研究纳入了美国马萨诸塞州 4 个急诊科的 300 例疑似脓毒症患者，结果显示，仅有 196 例（65.3%）存在明确的感染，104 例（34.7%）最终被诊断为非感染性疾病。造成两项研究存在这一差异的原因可能与近年来脓毒症诊断标准更新迭代及急诊医生对指南的依从性提升相关。Sepsis-3 取消了全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）的强制性标准，更注重感染与器官功能障碍的动态关联，可能减少了非感染性疾病的误判。本研究 143 例急门诊疑似脓毒症患者中有 115 例（80.4%）28 d 治愈存活，28 例（19.6%）死亡。这一结果与另一项针对某三甲医院的回顾性调查研究结果基本一致[19]。该研究是一项关于三甲医院 4 年间脓毒症患者的流行病学特点分析，结果显示，脓毒症住院患者的病死率为 24.4%。

本研究通过随访发现，143 例疑似脓毒症患者最终有 4 例（2.8%）出现多重耐药。这 4 例患者均确诊为脓毒症，其中 3 例经治疗后好转出院，1 例住院 39 d 后死亡。这与美国宾夕法尼亚洲某医院关于急门诊疑似脓毒症患者多重耐药率的研究结果存在差异[20]。该研究是一项关于急门诊脓毒症患者多重耐药菌感染发生率和相关因素分析的研究，共纳入 191 例在急诊科就诊的疑似脓毒症患者，其中有 23 例（12.0%）发生了多重耐药，3 例死亡（13.0%）。两项研究出现这种差异可能归因于纳入标准不同，国外研究纳入的患者主要为严重脓毒症或感染性休克患者，这类患者的 ICU 入院率更高，更易发生多重耐药[21]。另一项关于秘鲁 9 个地区 10 家公立医院的研究显示，在 1 620 张抗菌药物处方中，74.2% 是作为经验性治疗开出的，这也是导致秘鲁抗菌药物耐药性高于拉丁美洲其他国家的原因[22]。

本研究根据入院至使用抗菌药物时间将患者分为早期组（0～1 h）和延迟组（>1 h），结果显示，抗菌药物使用时间与急门诊疑似脓毒症患者预后之间

不存在显著相关性，早期抗菌药物治疗并没有改善脓毒症患者的住院时间及 28 d 病死率。这与一项多中心回顾性队列研究结果一致[23]。该研究纳入了澳大利亚悉尼 4 家医院的 7 611 例患者，结果显示，抗菌药物覆盖不足与更高的病死率或 ICU 入院率相关，而使用抗菌药物的时间与住院病死率或 ICU 入院风险之间没有显著关联。本研究多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示，使用血管活性药物和气管插管是急门诊疑似脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素，使用血管活性药物的疑似脓毒症患者 28 d 病死率较未使用血管活性药物者更高，接受气管插管的疑似脓毒症患者 28 d 病死率较未接受气管插管者更高，这可能与脓毒症病理进程中器官功能支持需求的紧迫性相关。

本研究亦存在一定的局限性：本研究是一项单中心前瞻性研究，样本量相对较小，尤其缺乏对脓毒症表型的分层分析。既往有研究者通过潜在剖面分析（latent profile analysis，LPA）将 ICU 脓毒症患者分为呼吸衰竭型、心血管衰竭型、多器官功能障碍型、神经功能障碍型 4 种表型，其中呼吸衰竭型对延迟抗菌药物更敏感[24]。若本研究纳入表型分析，可能会揭示出不同器官功能衰竭表型对治疗时机的特异性响应。未来研究需结合分子标志物（如 PCT、白细胞介素-6）和微生物组学，构建“表型-病原-治疗”的精准模型，同时通过多中心数据验证抗菌药物管理策略的普适性。

综上所述，早期抗菌药物治疗与急门诊疑似脓毒症患者的预后不存在显著相关性。脓毒症是一种综合征，需要全面、综合考量，早期识别并有针对性的精准治疗是制胜关键。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] CHinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study Investigators. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.

[2] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021, 34 (2): 71-76. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000958.

[3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

[4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[5] China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCTG). National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.

[6] van den Berg M, van Beuningen FE, Ter Maaten JC, et al. Hospital-related costs of sepsis around the world: a systematic review exploring the economic burden of sepsis [J]. J Crit Care, 2022, 71: 154096. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154096.

[7] Guo DC, Zhuang HZ, Lin J, et al. Epidemiology of sepsis in Beijing from 2012 to 2018: analysis of hospital homepage databases derived from the Beijing Public Health System [J]. BMC Public Health, 2022, 22 (1): 2237. DOI: 10.1186/s12889-022-14725-1.

[8] 付晶，张瑞鹏，许美馨，等. 中国西南地区某大型三甲综合医院脓毒症住院患者的流行病学分析 [J]. 中华危重病急救医学，2024, 36 (6): 574-577. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231027-00915.

[9] 徐丽，孙鹏. 脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理 [J]. 中华危重病急救医学，2023, 35 (2): 221-224. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220808-00725.

[10] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Crit Care Med, 2021, 49 (11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.

[11] Usher MG, Tourani R, Webber B, et al. Patient heterogeneity and the J-curve relationship between time-to-antibiotics and the outcomes of patients admitted with bacterial infection [J]. Crit Care Med, 2022, 50 (5): 799-809. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005429.

[12] Bisarya R, Song X, Salle J, et al. Antibiotic timing and progression to septic shock among patients in the ED with suspected infection [J]. Chest, 2022, 161 (1): 112-120. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.029.

[13] MEDUSA study group. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 51. DOI: 10.1186/s13054-022-03901-9.

[14] Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE, et al. Infectious Diseases Society of America position paper: recommended revisions to the national severe sepsis and septic shock early management bundle (SEP-1) sepsis quality measure [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72 (4): 541-552. DOI: 10.1093/cid/ciaa059.

[15] CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3 (4): e202899. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899.

[16] Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and Meta-analysis [J]. Ann Emerg Med, 2020, 76 (4): 427-441. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.04.042.

[17] Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection: a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26 (2): 151-157. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.031.

[18] CDC Prevention Epicenters Program. Likelihood of bacterial infection in patients treated with broad-spectrum Ⅳ antibiotics in the emergency department [J]. Crit Care Med, 2021, 49 (11): e1144-e1150. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005090.

[19] 高玉雷，刘艳存，王力军，等. 天津某三甲医院四年急诊脓毒症特点回顾分析 [J]. 中华急诊医学杂志，2022, 31 (1): 85-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.01.016.

[20] Oxman D, Lohr K, Gupta E, et al. Incidence of multidrug resistant infections in emergency department patients with suspected sepsis [J]. Am J Med Sci, 2020, 360 (6): 650-655. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.019.

[21] Wu CY, Lu JH, Ruan LJ, et al. Tracking epidemiological characteristics and risk factors of multi-drug resistant bacteria in intensive care units [J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 1499-1509. DOI: 10.2147/IDR.S386311.

[22] Rondon C, Garcia C, Krapp F, et al. Antibiotic point prevalence survey and antimicrobial resistance in hospitalized patients across Peruvian reference hospitals [J]. J Infect Public Health, 2023, 16 Suppl 1: 52-60. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.10.030.

[23] Shetty A, Baker J, Kabil G, et al. Association between timing and adequacy of antibiotics and adverse outcomes in patients with sepsis and septic shock: a multicentre retrospective cohort study [J]. Emerg Med Australas, 2023, 35 (2): 325-332. DOI: 10.1111/1742-6723.14143.

[24] Hu WH, Chen H, Wang HF, et al. Identifying high-risk phenotypes and associated harms of delayed time-to-antibiotics in patients with ICU onset sepsis: a retrospective cohort study [J]. J Crit Care, 2023, 74: 154221. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154221.

（收稿日期：2024-07-18）
（责任编辑：孙茜　李银平）