

脓毒症定义及诊断的新认识

姚咏明 盛志勇 林洪远 柴家科

【关键词】 脓毒症; 定义; 诊断

中图分类号: R631 文献标识码: A 文章编号: 1003-0603(2004)06-0321-04

脓毒症是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重患者的严重并发症之一,也是诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因。由于脓毒症来势凶猛,病情进展迅速,病死率高,给临床救治工作带来极大困难。如何早期识别、及时诊断、有效防治脓毒症的形成与发展,是提高急危重症救治成功率的关键所在。自 20 世纪 90 年代初脓毒症的新概念提出以来,脓毒症的实验与临床研究方兴未艾,对其认识亦日益加深,但在实践过程中也发现了许多新的问题。有鉴于此,近年来国际脓毒症研究相关学术团体对脓毒症的定义和诊断标准进行了重新审议与评价,提出了一些新的认识和诊断系统,旨在进一步明确、完善脓毒症及其相关术语的概念及临床意义。

1 脓毒症相关概念及定义的回顾

感染(infection)和脓毒症(sepsis)是临床上常用的名词术语,是当前 ICU 所面临的棘手难题。传统的观点认为,感染和机体全身反应系同一病理概念,即感染到一定程度势必产生全身性反应,这样细菌等病原微生物入侵与机体的各种反应发生了直接联系。因此,长期以来,感染、菌血症(bacteremia)、脓毒症、败血症(septicemia)、脓毒综合征(sepsis syndrome)、脓毒性休克(septic shock)等名词常互换使用。这些名词术语定义不清且易混淆,不能确切反映疾病的本质以及临床的病理过程和预后,给感染和脓毒症的基础与临床研究造成了一定困难。例如,以往认为临床出现体温升高,心率、呼吸加快,血象增高,酸中毒以及高代谢状态等是典型的脓毒症状态,是严重感染的必然结果。但现在发现,严重创、烧伤等多种外科应激情况下均可呈现上述临床表现,且许多患者血培养阴性或找不到感染灶。严重者可进一步发展为休克或 MODS,甚至死亡。过去将此类患者称之为临床败血症(clinical septicemia),因而容易导致概念模糊,相互混淆,给临床诊断与治疗也带来不利影响。由此可见,继续沿用传统的概念和定义显然已不相适宜。

近 10 多年来,对感染和脓毒症的研究已成为危重病医学中十分活跃的领域之一,所取得的进展已使人们从本质上更深刻、更准确地理解感染与脓毒症,从而为临床上争取更有效的手段解决这一棘手问题开辟了新的途径。1991 年美国胸科医师协会和危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议委员会经共同商讨,对脓毒症及其相关的术语作出明确定义,并推荐在临床与基础研究中应用新的概念及标准。

1.1 感染:指微生物在体内存在或侵入正常组织,并在体内定植和产生炎性病灶。这一定义旨在说明一种微生物源性的临床现象。

1.2 菌血症:指循环血液中存在活体细菌,其诊断依据主要为阳性血培养。同样也适用于病毒血症(viremia)、真菌血症(fungemia)和寄生虫血症(parasitemia)等。

1.3 败血症:以往泛指血中存在微生物或其毒素。这一命名不够准确,歧义较多,容易造成概念混乱。为此建议不宜再使用这一名词。

1.4 全身炎症反应综合征(SIRS):指任何致病因素作用于机体所引起的全身性炎症反应,且具备以下 2 项或 2 项以上体征:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$; 心率 >90 次/min; 呼吸频率 >20 次/min 或动脉二氧化碳分压(PaCO_2) <32 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 外周血白细胞计数 $>12.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$, 或未成

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院全军烧伤研究所

作者简介:姚咏明(1965-),男(汉族),湖北省人,博士后(奥地利),教授,博士研究生导师;主要从事脓毒症和多器官功能障碍综合征发病机制及防治的研究,现任中国微生物学会微生物毒素分会副主任委员,中国中西医结合学会急救医学专业委员会委员兼基础学组组长等;《中华外科杂志》等 11 种杂志副主编或编委,《Crit Care Med》等 8 种杂志特约编审;发表论文 254 篇(SCI 收录 38 篇,ISTP 收录 6 篇),主编及参与编写专著 15 部;获国际希拉格奖 1 项,中国青年科技奖 1 项,国家科技进步二、三等奖各 1 项,军队科技进步一、二等奖 5 项。

熟粒细胞 >0.10 。

1.5 脓毒症:指由感染引起的全身炎症反应,证实有细菌存在或有高度可疑感染灶,其诊断标准同 SIRS。

1.6 严重脓毒症:指脓毒症伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压。低灌注或灌注不良包括乳酸酸中毒、少尿或急性意识状态改变。

1.7 脓毒性休克:指严重脓毒症患者给予足量液体复苏后仍无法纠正的持续性低血压,常伴有低灌注状态(包括乳酸酸中毒、少尿或急性意识状态改变等)或器官功能障碍。所谓脓毒症引起的低血压是指收缩压 <90 mm Hg;或在无明确造成低血压原因(如心源性休克、失血性休克等)情况下,血压下降超过 40 mm Hg。

1.8 MODS:指机体遭受严重创伤、休克、感染及外科大手术等急性损害 24 h 后,同时或序贯出现 2 个或 2 个以上的系统或器官功能障碍或衰竭,即急性损伤患者多个器官功能改变不能维持内环境稳定的临床综合征。

明确上述基本概念与定义无疑具有重要的临床意义,使我们能从根本上更深刻、全面地理解感染的本质,为临床和基础研究中采用统一的标准、尺度,充分利用与比较相关资料,保证实验性治疗脓毒症的有效性与可靠性等奠定了基础。将感染、菌血症与脓毒症和 SIRS 明确区分开,有助于说明脓毒症和 SIRS 的特征。

2 脓毒症相关定义的重新认识与评价

2001 年 12 月,美国危重病医学会(SCCM)、欧洲重症监护学会(ESICM)、美国胸科医师协会(ACCP)、美国胸科学会(ATS)及外科感染学会(SIS)在美国华盛顿召开联席会议,有 29 位来自北美和欧洲的专家参加,共同讨论与重新评价 1991 年 ACCP/SCCM 提出的脓毒症及其相关术语的定义和诊断标准等问题。通过反复研讨与磋商,最终形成了共识性文件,其主要内容包括以下几方面:①现阶段有关脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克的概念对于广大临床医生和研究人员仍然是有用的,仍应维持 10 年前的描述,直至进一步提出改变宿主对感染反应分类的合理证据。②脓毒症相关的定义不能精确地反映机体对感染反应的分层和预后。③尽管 SIRS 仍然是个有用的概念,但 1991 年 ACCP/SCCM 推荐的诊断标准过于敏感和缺乏特异性。④提出一系列扩展的症状和体征应用于脓毒症诊断,它能够较好地反映机体对感染的临床反应。⑤随着人们对机体免疫反应和生化特征认识的逐步深入,可操作的脓毒症定义将得以改进和验证。⑥会议设想,通过对患严重感染的危重患者治疗的改善,将会制订出一个脓毒症的分阶段诊断系统,它以素因、病前基础状态、感染的性质、机体反应特征以及器官功能障碍程度等为基础,以便更好地识别和诊断这个综合征。

3 脓毒症诊断新标准及分阶段诊断系统

这次由 5 个学术组织共同发起的国际脓毒症定义会议认为,既往的脓毒症诊断标准过于宽松,涵盖的范围较广,因此对其相关指标进行了重新修订,提出了比过去更为严格的诊断标准。主要内容包括:①一般指标:体温升高、寒战、心率快、呼吸急促、白细胞数改变;②炎症指标:血清 C 反应蛋白或降钙素原增高;③血流动力学指标:高排、低阻、氧摄取率降低;④代谢指标:胰岛素需要量增加;⑤组织灌注变化:皮肤灌注改变、尿量减少;⑥器官功能障碍:尿素氮和肌酐增高、血小板数降低或其他凝血指标异常、高胆红素血症等。其具体诊断标准和推荐指标见表 1。

与此同时,会议依据素因(predisposition)、感染或损伤(infection/insult)、机体反应(response)、器官功能障碍(organ dysfunction)程度等推荐了一个 PIRO 作为脓毒症的“分阶段诊断系统”(staging system),从而可以比较客观地反映病情的轻重程度,进一步完善脓毒症的诊断。PIRO 系统的基本内容包括:①素因指脓毒症患者病前的基础状况、年龄、性别、文化、宗教习俗、对疾病及治疗的反应性、对脓毒症的易感性(遗传背景与基因多态性)等;②感染或损伤主要涉及感染的部位、性质和程度、致病微生物种类及其毒性产物、药物敏感性等;③要求所采用的指标和(或)标示物能够准确、客观地反映机体反应严重程度,通过临床流行病学观察以确定新的指标是否有助于脓毒症患者的分层分析;④希望建立一个类似肿瘤患者诊断的肿瘤淋巴结转移(TNM)分类系统,清晰而又准确地反映器官功能障碍程度。

4 烧伤脓毒症的诊断标准及初步应用

虽然脓毒症的命名近 10 年得到了广泛的关注与采用,但既往诊断标准仍存在一些缺陷,其临床实用价值有待于进一步研究。在临床实践中发现,烧伤作为一种特殊原因所致的损伤,套用 1991 年 ACCP/SCCM 推荐的标准,脓毒症的诊断太敏感,特异性较差,难以反映病情的轻重程度。对此我们收集了 1993—1998 年住院治疗的 1 641 例烧伤患者进行分析,结果发现采用该标准时,有 508 例(即近 1/3)的患者为脓毒症,但这

表 1 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准

指标	标准
已明确或疑似的感染 ^a , 并伴有下列某些征象 ^b :	
(1) 一般指标:	发热(中心体温 $>38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$) 低温(中心体温 $<36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$) 心率 >90 次/min 或大于不同年龄段正常心率范围 2 个标准差 气促 >30 次/min 意识改变 明显水肿或液体正平衡($>20\text{ ml/kg}$ 超过 24 h) 高糖血症(血糖 $>7.7\text{ mmol/L}$ 或 110 mg/dl) 而无糖尿病史
(2) 炎症反应参数:	白细胞增多症(白细胞计数 $>12\times 10^9/\text{L}$) 白细胞减少症(白细胞计数 $<4\times 10^9/\text{L}$) 白细胞计数正常, 但不成熟白细胞 >0.10 血浆 C 反应蛋白 $>$ 正常值 2 个标准差 前降钙素 $>$ 正常值 2 个标准差
(3) 血流动力学参数:	低血压 ^b (收缩压 $<90\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$), 平均动脉压 $<70\text{ mm Hg}$, 或成人收缩压下降 $>40\text{ mm Hg}$, 或按年龄下降 >2 个标准差) 混合静脉血氧饱和度 $>0.70^b$ 心排指数 $>3.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}\text{ c,d}$
(4) 器官功能障碍指标:	低氧血症($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300\text{ mm Hg}$) 急性少尿(尿量 $<0.5\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 或 45 mmol/L 的渗透浓度至少 2 h) 肌酐增加 $\geq 5\text{ mg/L}$ 凝血异常(国际标准化比率 >1.5 或活化部分凝血激酶时间 $>60\text{ s}$) 腹胀(肠鸣音消失) 血小板减少症(血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$) 高胆红素血症(总胆红素 $>40\text{ mg/L}$ 或 70 mmol/L)
(5) 组织灌注参数:	高乳酸血症 ($>3\text{ mmol/L}$) 毛细血管再充盈时间延长或皮肤出现花斑

注: (a) 定义为一个由微生物所引发的病理过程。

(b) 在儿童, $>70\%$ 是正常的 (正常参考值为 $0.75\sim 0.80$), 因此在新生儿和儿童不应被视为脓毒症的征象。

(c) 对儿童来讲, $3.5\sim 5.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 是正常的, 因此在新生儿和儿童不应被视为脓毒症表现。

(d) 对婴幼儿, 脓毒症诊断标准是机体炎症反应的体征或症状再加上感染, 并且伴有发热或低温(直肠温度 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<35.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)、心动过速(在低温时可以缺乏)及至少有意识障碍、低氧血症、血乳酸升高和跳跃式脉搏 4 项中 1 项器官功能改变的提示。

些患者大部分未经特殊处理而顺利恢复。由此可见, 上述脓毒症诊断标准有以下缺陷: ① 诊断标准过于宽松, 假阳性率高; ② 不能反映疾病的病理生理过程和所处状态, 只能进行一个概括性的描述; ③ 不能反映病情的轻重缓急, 有可能患者只是一过性地变化或根本与原发病毫无关系; ④ 由于标准过于宽松, 从而掩盖了临床治疗的效果, 无法准确分析与评估疗效。因此, 以此标准作出烧伤脓毒症诊断无明显的临床应用价值, 难以在烧伤患者的救治中发挥作用。

脓毒症的危害在于, 若任其发展, 将导致脓毒性休克、MODS 等致死性并发症。脓毒症诊断标准提出的目的也在于, 在其发展为 MODS 前及时发现并予以阻止。而作为诊断标准, 首先不应太复杂, 以免有些单位因不能开展某些检查项目而无法应用; 其次应以客观指标为依据, 能够真正反映烧伤患者的病情与变化, 有助于诊断及预后判断, 有利于早期干预。为此, 我们根据多年的临床实践经验, 从烧伤患者的具体情况出发, 于 1999 年制订了适于烧伤临床的脓毒症标准。凡临床上具有细菌学证据或高度可疑感染并符合以下前 4 条中的 2 项及第 5 条中任何 1 项即可诊断为脓毒症: ① 体温 $>39.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<35.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 连续 3 d 以上; ② 心率 >120 次/min; ③ 白细胞总数 $>12.0\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0\times 10^9/\text{L}$, 其中中性粒细胞 >0.80 , 或幼稚粒细胞 >0.10 ; ④ 呼吸频率 >28 次/min; ⑤ 临床表现: 精神抑郁、烦躁或谵语, 腹胀、腹泻或消化道出血, 舌质绛红、毛刺, 干而少津。近年来, 国内有人通过临床资料的回顾性分析, 也提出了与我们相似的烧伤脓毒症诊断标准。烧伤脓毒症的发病因素众多, 我们修订的标准正是体现了这一原则, 包括了与脓毒症的发生有关的几个重要因素

如胃肠道、创面以及全身的情况,可以说比较全面、准确,适用于烧伤临床。该诊断标准与 2001 年国际脓毒症定义会议的新认识基本相符,有助于客观评价烧伤脓毒症试验性治疗的有效性与可靠性。我们采用该标准分析了烧伤面积 $>30\%$ 的患者 149 例,并发脓毒症者 57 例(38.2%),无脓毒症者 92 例(61.8%);其中脓毒症组发生 MODS 10 例(17.5%),死亡 6 例(10.5%);非脓毒症组无一例并发 MODS,全部存活。当然,我们初步提出的烧伤脓毒症诊断标准仍可能存在局限性,其应用价值尚有待于临床实践的检验与不断完善。

(收稿日期:2004-04-15)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

脓毒症遗传基因的临床研究

脓毒症是一种复杂的、随着机体对感染由正常应答逐渐发展至失控的综合征。西班牙的研究人员发现,机体免疫系统是脓毒症早期最重要的影响因素。脓毒症易感人群有很高的基因遗传性。临床发现每一个脓毒症患者对感染的易感性和治疗的反应都是不同的,这可以用机体免疫系统发生遗传变异来解释。这种遗传基因的变异可提高严重感染患者发生脓毒症或器官功能障碍的几率。我们所知的单一变化即单核苷酸多态性(SNPs)的变化,它是最常用的变异体。研究人员感兴趣的是 SNPs 基因在微生物所致全身炎症反应中的作用。研究 SNPs 基因的目的是寻找一种判断感染性疾病的潜在性指标。这种指标要具有灵敏性和准确性,并能预警脓毒症的发生和预后。这种基因研究的重点是控制细菌感染引起的炎症和阐明遗传基因变异与疾病的关联,为进一步利用基因分型和诊断指标对脓毒症易感患者的诊断和治疗提供指导。

孙 丹编译自《Crit Care》,2004,8(3):180-189;胡 森审校

肾上腺素受体激活降低脓毒症中促炎因子的水平

美国 Loyola 大学医学中心的研究人员发现,肾上腺素能受体激活和儿茶酚胺释放增加是脓毒症病理生理学的重要组成部分。在生理条件下,肾上腺素能受体激活后通过增加白细胞介素-10(IL-10)水平而降低促炎因子的水平。本研究旨在观察肾上腺素能受体激活是否能降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的水平。实验以 B6D2F1 雄性小鼠为研究对象,分假手术组(S)、剖腹手术组(L)和盲肠结扎穿孔组(CLP)。分离出的脾巨噬细胞在 72 h 后用内毒素(LPS)刺激,结果显示,CLP 组比 S 组和 L 组 TNF- α 和 IL-6 释放均减少,IL-10 释放均增多。CLP 组巨噬细胞用肾上腺素或 IL-10 刺激 2 h, TNF- α 和 IL-6 水平明显减少。但 IL-10 抗体和外源性肾上腺素处理的巨噬细胞,促炎因子的水平没有增加;而 β_2 肾上腺素能受体拮抗剂(ICI-118551)处理的巨噬细胞,促炎因子水平增加。结果表明在创伤和脓毒症时,肾上腺素影响周围组织中巨噬细胞促炎介质的表达,这与 IL-10 无关。

孙 丹编译自《Am J Physiol Cell Physiol》,2004,May,19,电子版(PMID、15151906);胡 森审校

一氧化氮对脓毒症血管舒张的调节作用

脓毒症是一种急性炎症,其症状表现为血流障碍和低血压。脓毒症时一氧化氮升高,但其功能和在脓毒症中的发病机制目前还不十分清楚。美国阿拉巴马大学的研究人员发现,急性炎症时红细胞由于亚硝化反应所形成的细胞群能促进血管系统的舒张。在内毒素血症和外科脓毒症的实验模型中,我们可以从红细胞中找到一氧化氮以及亚硝基血红蛋白(SNOHb)。红细胞中的脓毒性红细胞能刺激血管舒张从而提高 SNOHb 的含量。此外,环鸟苷酸也可使血管舒张,而红细胞溶血素和谷胱甘肽能抑制血管舒张,但脓毒性红细胞调节血管舒张的潜在机制尚需讨论。结果显示,脓毒性红细胞中的一氧化氮依靠一种可诱导的一氧化氮合酶与血浆中的亚硝酸盐相互作用。这些发现为了解脓毒症时血流动力学障碍的机制提供一种新的思路。特别是关于红细胞依靠一氧化氮直接调节系统低血压的机制还有待进一步探讨。

孙 丹编译自《Blood》,2004,May,18,电子版(PMID、15150083);胡 森审校

适度低温对肠缺血-再灌注肝脏转录因子的保护作用

肠缺血-再灌注损伤后适度的低温可减少多器官功能障碍的发生。肠缺血-再灌注损伤是通过信号转导与转录活化因子(STAT)蛋白对再灌注后的受损细胞起主要的保护作用,而非热休克蛋白。为了研究肠缺血-再灌注时低温保护的作用机制,伦敦儿童健康研究所的研究人员利用成年大鼠复制出肠缺血-再灌注模型,缺血和再灌注各 60 min,分为常温假手术组(NS)、常温缺血-再灌注组(NIIR)、低温假手术组(HS)和低温缺血-再灌注组(HIIR)。Western 杂交检测热休克蛋白的表达,以及肝脏中 STAT-1 和 STAT-3 总的表达及磷酸化的表达。结果显示:各实验组间热休克蛋白 27、47、60、i70、c70 和 90 的表达无差异。与 NS 组比较,NIIR 组 STAT-1 和 STAT-3 磷酸化表达显著增加;但与 NIIR 组比较,HIIR 组 STAT-1 和 STAT-3 磷酸化表达明显减少。研究人员推测适度低温对肝脏的保护不是由热休克蛋白在这些时间表达多少来起作用的,而是利用低温能导致肝脏 STAT 活性的减弱,达到支持适度低温的治疗作用,同时 STAT 的激活作用也能作为新的治疗指标。

孙 丹编译自《Pediatr Surg》,2004,39(5):696-701;胡 森审校