· 论著 ·

基层医院早期规范化治疗对脓毒症患者临床结局的影响

陈世明[1]　沈辉[1]　王勇[2]　董双雄[1]　阿曼古丽·麦麦提牙生[1]　戴雪慧[1]　李新宇[3]

[1] 独山子人民医院重症医学科，新疆维吾尔自治区克拉玛依 833699；[2] 独山子人民医院，新疆维吾尔自治区克拉玛依 833699；[3] 西安医学院第二附属医院重症医学科，陕西西安 710000

通信作者：李新宇，Email：13899803966@163.com

【摘要】 目的　分析基层医院早期进行积极和规范化治疗对脓毒症患者临床结局的影响。**方法**　回顾性分析 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日入住独山子人民医院重症医学科（ICU）脓毒症患者的临床资料。2015 年 1 月至 12 月纳入的脓毒症患者采取普通治疗方案，即未规范化治疗脓毒症，仅根据医生经验常规性使用抗菌药物、进行液体复苏、检测乳酸等；从 2016 年开始对收治的脓毒症患者严格按照 Sepsis 3.0 的指南要求，并且结合本院实际条件进行规范化诊断与治疗，再细分为 2016 年（即 2016 年 1 月至 12 月）、2017 年（即 2017 年 1 月至 12 月）及 2018 年（即 2018 年 1 月至 12 月）3 个时间段。观察 4 个时间段患者主要临床结局指标 28 d 病死率；次要临床结局指标 ICU 住院时间及 ICU 住院医疗费用。**结果**　最终纳入脓毒症患者 66 例，其中 2015 年 17 例，2016 年 18 例，2017 年 17 例，2018 年 14 例。与 2015 年比较，2016、2017、2018 年 3 个时间段 ICU 住院时间均明显缩短（d：17.45±9.09、12.95±5.93、12.14±4.92 比 20.85±13.45），ICU 住院医疗费用明显减少（万元：9.93±5.35、7.22±3.86、5.15±2.88 比 13.37±14.14，均 $P<0.05$）；28 d 病死率均明显下降〔16.67%（3/18）、11.76%（2/17）、14.29%（2/14）比 35.29%（6/17），均 $P<0.05$〕。**结论**　对脓毒症进行患者早期、规范化的治疗，可以明显降低患者的 ICU 住院时间及 ICU 住院医疗费用。

【关键词】　基层医院；　脓毒症；　规范化治疗；　临床结局

基金项目：新疆维吾尔自治区克拉玛依市医药卫生项目（〔2016〕113 号）

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.003

Effect of early standardized treatment on clinical outcomes of patients with sepsis in primary hospitals

Chen Shiming[1], Shen Hui[1], Wang Yong[2], Dong Shuangxiong[1], Amanguly·Maimetiya[1], Dai Xuehui[1], Li Xinyu[3]

[1]Department of Critical Care Medicine, Dushanzi People's Hospital, Karamay 833699, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; [2]Dushanzi People's Hospital, Karamay 833699, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; [3]Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi 'an Medical College, Xi 'an 710000, Shannxi, China

Corresponding author: Li Xinyu, Email: 13899803966@163.com

【Abstract】 Objective　To analyze the effect on clinical outcome of sepsis patients treated by early positive and standardized treatment in primary hospitals. **Methods**　The clinical data of sepsis patients admitted to intensive care unit (ICU) of Dushanzi People's Hospital from January 1, 2015 to December 31, 2018 were retrospectively analyzed. The sepsis patients were further divided into a control group (from January to December, 2015) who received non-standardized treatment of sepsis, only according to doctors' experience, using routine antibiotics, fluid resuscitation, detection of lactic acid, etc. and a study group; from 2016, the patients with sepsis (the study group) received standardized diagnosis and treatment according to the Guidelines of Sepsis 3.0 and the actual conditions of our hospitals, and they were further subdivided into three periods: 2016 (from January to December, 2016), 2017 (from January to December, 2017), and 2018 (from January to December, 2018) periods. The main clinical outcome indicator of these patients in 4 time periods, 28-day mortality, the secondary clinical outcome indicators such as the length of stay in ICU and medical expenses in ICU were observed. **Results**　Sixty-six patients with sepsis were finally enrolled, including 17 cases in 2015, 18 cases in 2016, 17 cases in 2017 and 14 cases in 2018. Compared with 2015, the length of ICU stay in 2016, 2017 and 2018 were significantly shorter (days: 17.45±9.09, 12.95±5.93, 12.14±4.92 vs. 20.85±13.45, all $P<0.05$), and the medical cost of ICU stay were significantly lower (ten thousand yuan: 9.93±5.35, 7.22±3.86, 5.15±2.88 vs. 13.37±14.14, all $P<0.05$); the 28-day mortality was significantly decreased [16.67% (3/18), 11.76% (2/17), and 14.29% (2/14) vs. 35.3% (6/17), all $P<0.05$]. **Conclusion**　Early standardized treatment for patients with sepsis can significantly reduce the length of stay in ICU and medical expenses in ICU.

【Key words】　Primary hospital;　Sepsis;　Standardized Treatment;　Clinical outcome

Fund program: Karamay Medical and Health Project in Xinjiang Uygur Autonomous Region ([2016]113)

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.003

脓毒症具有发病率高、住院病死率高（20.3%～29.9%）、医疗费用高的“三高”特征，且其发病率呈逐年上升的趋势，是重症医学领域亟待攻克的难题之一。近年来，随着脓毒症指南的不断更新，对脓

毒症病理生理学特点的剖析不断加深，临床医生逐渐认识到：早期、规范化治疗对脓毒症患者预后尤为重要。本院结合地区基层医院的特点，参照相关指南，制定了规范化的脓毒症早期诊疗方案并积极进行推广，取得了一定进展。本研究回顾性分析近 4 年来本科收治的脓毒症患者的临床资料，观察早期进行积极、规范化治疗对脓毒症患者临床结局的影响，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象：回顾性分析本院重症医学科 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日收治脓毒症患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准：① 2015 年患者纳入诊断参照脓毒症 2.0 标准；2016 年至 2018 年患者纳入参照脓毒症 3.0 标准[1]；② 明确诊断为脓毒性休克。

1.1.2 排除标准[2]：① 疑似感染但没有确诊者；② 非经 ICU 医生确诊者；③ 转入重症医学科（ICU）不足 24 h 即死亡或家属放弃治疗者；④ 接受免疫抑制治疗、有肿瘤等疾病终末期患者；⑤ 28 d 内失访者。

1.1.3 伦理学：本研究符合医学伦理学标准，并经本院医学伦理委员会批准（审批号：2015-12-27），对患者采取的治疗和检测均得到过患者或其家属的知情同意。

1.2 治疗方法：2015 年纳入的脓毒症患者采取普通治疗方案，即未规范化的脓毒症治疗方案，仅根据医生经验常规使用抗菌药物、进行液体复苏、检测乳酸等；从 2016 年开始纳入的患者严格按照脓毒症 3.0 指南的要求，并结合本院实际条件进行救治，规范化诊断与治疗脓毒症，即 2016、2017、2018 年 3 个时间段。

1.3 脓毒症早期诊断方案：首诊医生利用快速序贯器官衰竭评分（qSOFA）系统，即意识状态改变、呼吸频率≥22 次 /min、收缩压≤100 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），若满足其中任意 2 项，开始进行 SOFA 评分并启动 ICU 会诊方案，请 ICU 医师协助诊断。若可疑诊断或明确诊断为脓毒症者，在给予基础治疗的同时转入 ICU。

1.4 脓毒症早期规范化诊疗方案：① 按照脓毒症 3.0 指南要求，1 h 内使用广谱抗菌药物，在抗菌药物使用前留取血培养；② 对脓毒症患者所致的低灌注进行液体复苏，至少 30 mL/kg 的晶体液；③ 经过充分液体复苏仍出现低血压者使用血管活性药，使平均动脉压（MAP）维持在 65 mmHg，以去甲肾上腺素为首选；如充分液体复苏后仍出现低血压者加用氢化可的松治疗；④ 根据患者病情输注血制品、抗凝、机械通气、控制血糖、镇痛镇静、肾脏替代治疗、预防血栓和应激性溃疡发生、营养支持等；⑤ 常规监测中心静脉压（CVP）；⑥ 收集患者临床资料包括生命体征、意识、尿量、感染部位、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（APACHE Ⅱ）等；⑦ 实验室检查指标包括血常规、降钙素原（PCT）、C- 反应蛋白（CRP）、乳酸、动脉血气分析、凝血功能、肝肾功、心肌损伤标志物、B 型钠尿肽（BNP）等；⑧ 根据实验室相关结果反馈患者治疗情况，及时动态调整治疗方案。

1.5 临床结局评价体系：评价 2015 年至 2018 年 4 年间各临床指标的变化，主要临床结局评价指标包括发病后 28 d 病死率；次要临床结局评价指标包括 ICU 住院时间和 ICU 住院医疗费用。

1.6 统计学方法：使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据，满足正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两样本之间的比较，采用独立样本的 t 检验，组间比较独立单因素方差分析；计数资料以例（率）表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2015 年至 2018 年不同时间段基层医院早期规范化治疗脓毒症患者的一般资料比较（表 1）：本研究共纳入 66 例脓毒症患者，其中 2015 年 17 例，2016 年 18 例，2017 年 17 例，2018 年 14 例。4 个时间段患者性别、年龄、脓毒症感染部位比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$）；4 个时间段 APACHE Ⅱ 评分比较差异亦均无统计学意义（均 $P>0.05$），表明患者病情相对稳定，故 4 年患者资料均衡，有可比性。

表 1 2015 至 2018 年不同时间段基层医院早期规范化治疗脓毒症患者基本资料指标比较

时间	例数（例）	性别（例）		年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	感染部位（例）				APACHE Ⅱ（分，$\bar{x}\pm s$）
		男性	女性		肺部	胆道	腹腔	其他	
2015 年	17	13	4	75.88± 6.39	10	1	3	3	22.94±9.18
2016 年	18	12	6	76.56± 9.95	11	2	1	4	25.17±7.49
2017 年	17	9	8	71.65±15.99	8	3	2	4	23.53±6.85
2018 年	14	8	6	77.57± 6.55	4	2	2	6	24.71±9.47
χ^2/t 值		2.377		0.985		6.336			0.265
P 值		0.498		0.406		0.706			0.850

2.2 2015 年至 2018 年不同时间段基层医院早期规范化治疗脓毒症患者 ICU 住院时间、住院医疗费用、28 d 病死率比较（表 2）：与 2015 年比较，

2016、2017、2018 年入住 ICU 时间、住院医疗费用及 28 d 病死率均明显降低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。

表 2　2015 至 2018 年不同时间段基层医院早期规范化治疗脓毒症患者 ICU 住院时间、医疗费用及预后情况比较

时间	例数（例）	ICU 住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	ICU 住院医疗费用（万元，$\bar{x}\pm s$）	28 d 病死率〔%（例）〕
2015 年	17	20.85±13.45	13.37±14.14	35.29（6）
2016 年	18	17.45± 9.09 [a]	9.93± 5.35 [a]	16.67（3）[a]
2017 年	17	12.95± 5.93 [a]	7.22± 3.86 [a]	11.76（2）[a]
2018 年	14	12.14± 4.92 [a]	5.15± 2.88 [a]	14.29（2）[a]
t/χ^2 值		3.214	0.290	3.655
P 值		0.029	0.034	0.301

注：与 2015 年比较，[a]$P<0.05$

3　讨　论

脓毒症是急诊科或 ICU 最常见的危重病之一，具有较高发病率及病死率，据统计每年全球新增数百万例脓毒症患者，其中超过 1/4 的患者死亡。无论是脓毒症还是更为严重的脓毒性休克，都会因患者感染的发生相继或序贯出现炎症反应激活、毛细血管扩张、微循环功能障碍、毛细血管渗漏等[3]，因其病理生理学特点的独特性，若不能早期及时诊断和规范化治疗脓毒症或脓毒性休克，会导致更为严重的器官功能障碍甚至死亡。

自 2002 年发起“拯救脓毒症运动”（SSC）以来，为提高脓毒症患者的救治成功率，制定了早期脓毒症识别的评价系统（如 qSOFA）、液体复苏时的早期目标导向治疗（EGDT）、抗菌药物使用时间的规定以及脓毒症 3 h 和 6 h 集束化治疗意见等。随着研究的不断深入，有专家学者发表的 ProCESS 研究[4]和 ARISE 研究[5]得出的结果并不支持 EGDT 能降低脓毒症患者病死率。因此，2016 年脓毒症指南不再提及 EGDT 和 3 h、6 h 治疗等。而 2018 年的脓毒症指南再次提出 1 h 集束化治疗方案[6]，这又给临床医生的治疗提供了新的思路。近年来，又提出脓毒症的精准治疗方案，如利用聚合酶链反应（PCR）尽快且精准筛选致病菌，并分析其耐药性[7]。尽管精准治疗是临床医学的主流方向，但对于基层医院来说实现较为困难。

基层医院有其自身特点：医护人员对脓毒症早期识别的认知程度较低，并非所有脓毒症患者均能接受正确的早期诊断和治疗；其次，基层医院设备不足，很少医院可以检测混合静脉血氧饱和度（$S\bar{v}O_2$）及乳酸，这就限制了脓毒症患者的规范化治疗。研究表明，对基层医生进行脓毒症诊断与治疗的规范化培训可以明显降低脓毒症患者的病死率[8]。研究的主要目的是寻找适合本医院实际并切实可行的脓毒诊疗方案，实现早期和规范治疗的目标并通过培训和推广，最终降低基层医院脓毒症患者病死率。本研究回顾性分析近 4 年独山子人民医院 ICU 收治脓毒症患者的相关诊疗数据，将脓毒症患者 28 d 病死率、ICU 住院时间及 ICU 住院医疗费用作为临床主要及次要观察终点，对适宜本院的脓毒症规范化诊疗方案进行评价，为今后的推广做准备。

本研究显示，通过规范本院脓毒症患者的早期诊断与治疗方案，尽管 4 年间患者病死率、ICU 住院时间及 ICU 住院医疗费用均明显下降。ICU 住院时间从 2015 年（20.85±13.45）d 下降至 2018 年（12.14±4.92）d，ICU 住院医疗费用从 2015 年（13.37±14.14）万元下降至 2018 年（5.15±2.88）万元。可见该举措的实施，使本院医生整体认识、识别脓毒症的能力大大增强，缓解了患者家属的精神与经济压力，为临床治疗提供了强有力的保障。

在早期诊断方面，本研究强调，在院内进行脓毒症识别的培训，对于院内其他科室医生，要掌握 qSOFA 的判断技巧，对于 qSOFA 达标的患者应如何进行下一步评估。尽管对于非 ICU 患者而言，全身炎症反应综合征（SIRS）及 qSOFA 预测脓毒症的效能相似，但因 SIRS 诊断脓毒症的假阳性率过高，而 qSOFA 评估方法简单，具有快速筛选等特点，推荐适用于 ICU 外[9]。同期一项在 *JAMA* 上发表的前瞻性研究显示，对于非 ICU 患者来说，qSOFA 预测能力显著高于 SIRS。故强调 qSOFA 的重要性不言而喻；其次，在评估的同时，强调 ICU 医生及时会诊的重要性，应在 ICU 医生的指导下进行包括血流动力学、动脉血气评估及血乳酸检测等相关临床及实验室检查项目以尽快明确诊断；再次，强调 ICU 早期介入的必要性和落实治疗的可靠性以及正确性，明确 ICU 在治疗此类患者中的地位及作用[10]。

在早期治疗方面，本研究强调，根据病因、病原学及当地流行病学特点，1 h 内使用抗菌药物，但抗菌药物使用前需留取样本微生物送检。抗菌药物治疗方面要重锤猛击，针对复杂感染及细菌耐药性等特点联合使用抗菌药物[11]；同时反复行感染指标如白细胞计数、PCT、CRP 的评估。若病情允许及早落实抗菌药物降阶梯治疗方案，避免耐药性的发生。及早进行液体复苏，推荐使用晶体液，根据患者血流动力学特点、液体反应性（推荐被动抬腿试验[12]），评估液体复苏的终点。同时检测乳酸、计算乳酸

清除率，以判断全身微循环状态，明确液体复苏的效价。对于低血压患者，在液体复苏的同时，尽早使用血管活性药物，根据患者病情随时联合使用多巴酚丁胺、血管加压素等。尽早实施深静脉置管以保证低血压患者早期充分液体复苏效率。

在脓毒症器官功能支持方面，更要提倡早期发现、早期干预。对于急性肾损伤（AKI）和心功能障碍、水负荷过重的患者应及早进行连续性肾脏替代治疗（CRRT）。对于合适的患者推荐尽早开始 CRRT[13]。对于脓毒症引起的急性呼吸窘迫综合征（ARDS），提倡尽早机械通气，采取保护性肺通气策略，控制平台压和潮气量，给予合适的呼气末正压（PEEP），防止容量伤、气压伤和生物伤等[14-15]。

在脓毒症后期治疗中更要关注持续性炎症－免疫抑制－分解代谢综合征，注重早期肠内营养支持，年老体弱者恰当使用免疫调节剂和糖皮质激素[16]，控制血糖在 8～10 mmol/L 等。

通过学习培训、落实脓毒症管理方案，2016、2017、2018 年这 3 年间，急诊科及相关科室早期发现、诊断脓毒症及早期规范化治疗脓毒症的依从性逐年在增加，而本科室对脓毒症病理生理的认识、早期识别及治疗水平也上了一个台阶。今后需继续在院内推广脓毒症相关知识，并推动医院脓毒症管理中心的建立。建立 ICU 导向的脓毒症早期诊治机制，高度重视脓毒症的规范化管理，真正降低脓毒症的病死率与治疗费用。

本研究显示，脓毒症患者经早期规范化治疗（2016 年至 2018 年）28 d 总体病死率较 2015 年有了大幅降低。而 2016 年至 2018 年 3 年脓毒症病死率比较差异无统计学意义，分析出现该结果的原因可能与以下几方面有关：① 本试验研究样本量太小，主要因为本医院为二级医院又地处偏远，患者量及重症患者数量较少，尽管该数据呈正态分布，但也不排除出现偏倚的可能，导致数据结果不明显，故下一步拟继续收集脓毒症病例，进行较为可靠的前瞻性研究；② 尽管本院为二级医院，但临床医生认识脓毒症的病理生理学特点及救治理念接近国内大型三级医院甚至国际主流，故近 3 年患者病死率较低且差异无统计学意义。

参考文献

[1] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for Sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 762-774. DOI:10.1001/jama.2016.0288.

[2] Wu JF, Ma J, Chen J, et al. Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis [J]. Critical Care, 2011, 15 (5): R220. DOI: 10.1186/cc10457.

[3] 中华医学会急诊医学分会，中国医师协会急诊医师分会，中国人民解放军急救医学专业委员会，等. 脓毒症液体治疗急诊专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志，2018, 27 (1): 30-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.01.007.
Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Emergency Physicians Branch, First Aid Medical Committee of the People's Liberation Army of China, et al. Consensus of emergency department experts on fluid therapy of sepsis [J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27 (1): 30-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.01.007.

[4] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI:10.1056/ NEJMoa1401602.

[5] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.

[6] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (6): 925-928. DOI: 10.1007/s00134-018-5085-0.

[7] Rello J, van Engelen TSR, Alp E, et al. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European society of clinical microbiology and infectious diseases [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 (12): 1264-1272. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.03.011.

[8] 戴新贵，付春来，蔡业平，等. 规范化培训对基层医院脓毒症集束化治疗依从性的影响 [J]. 当代医学，2015, 21 (20): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2015.20.001.
Dai XG, Fu CL, Cai YP, et al. Effect of standardized training on compliance with cluster therapy for sepsis in basic hospitals [J]. Contemp Med, 2015, 21 (20): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn. 1009-4393.2015.20.001.

[9] 唐高骏，何依婷，简立建. 全身性感染新定义：有助于 ICU 外的医护人员快速筛选出脓毒症患者 [J/CD]. 中华重症医学电子杂志，2016, 2 (3): 175-179. DOI: 10.3877/cma.j.jssn.2096-1537. 2016. 03.008.
Tang GJ, He YT, Jian LJ. New definition for sepsis : help to fast-check sepsis outside ICU [J/CD]. Chin J Crit Care Intensive Care Med, 2016, 2 (3): 175-179. DOI: 10.3877/cma.j.jssn.2096-1537. 2016.03.008.

[10] Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department [J]. JAMA, 2017, 317 (3): 301-308. DOI: 10.1001/jama. 2016.20329.

[11] Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (9): 1773-1785. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.

[12] Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (12): 1935-1947. DOI: 10.1007/ s00134-015-4134-1.

[13] Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of continuous renal replacement therapy initiation for acute kidney injury [M]. New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2013.

[14] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (4): 438-442. DOI: 10.1164/rccm.201605-1081CP.

[15] Duan EH, NKJ A, D'Aragon F, et al. Management of acute respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia: a multicenter observational study [J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14 (12): 1818-1826. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC.

[16] Vincent JL. How I treat septic shock [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (12): 2242-2244. DOI: 10.1007/s00134-018-5401-8.

（收稿日期：2019-07-22）