



天津医科大学总医院
TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY GENERAL HOSPITAL



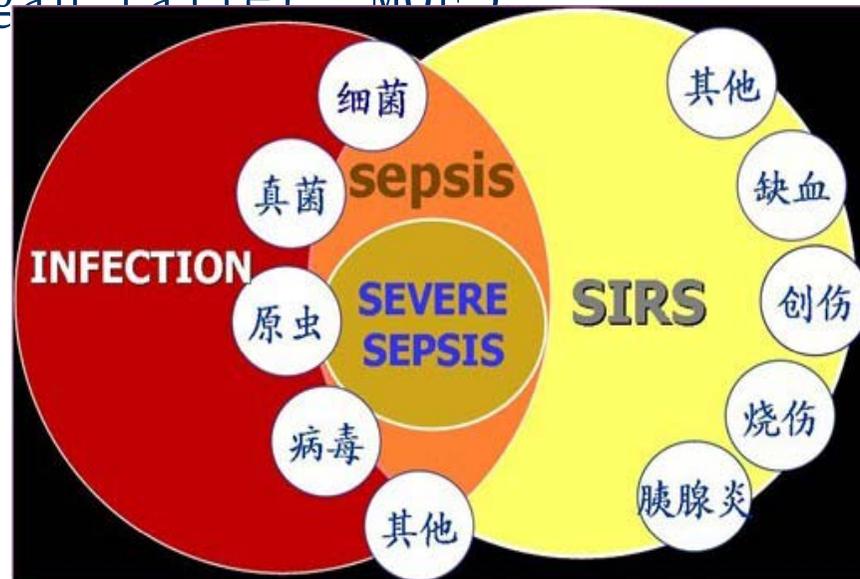
脓毒症早期目标治疗的困惑

天津医科大学总医院急诊医疗中心
柴艳芬



概述

- 脓毒症 (sepsis) 是感染引起的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 其可发展致脓毒性休克和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 或多器官衰竭 (multiple organ failure, MOF)



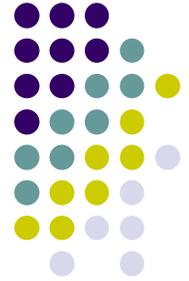


概述

脓毒症发病凶险，病死率高

- 全球—1800万人/年，3/1000
- 美国75万人/年
 - 9%→severe sepsis
 - 3%→sepsis shock or MODS
 - >20万人→*death*。
- 我国尚无详细的临床流行病学资料，据推算，每年可能有300万人发生脓毒症，50万人死亡。

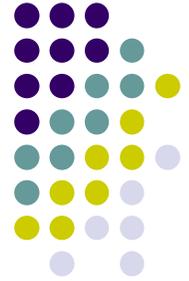




概述



尽管近十余年来新的抗生素不断问世，治疗手段也不断改进，但脓毒症的病死率仍居高不下。



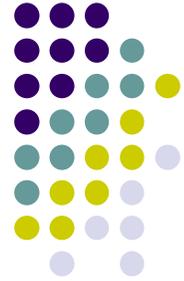
EGDT

- 2001年，Rivers等提出了“早期目标指导性治疗” (early goal-directed therapy, EGDT) 的概念，在脓毒症治疗领域打开了一扇希望之窗。

The New England Journal of Medicine

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*



EGDT

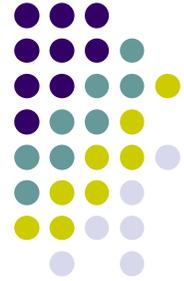
- 所谓EGDT是指一旦临床诊断严重脓毒症合并组织灌注不足,应尽早进行积极的液体复苏,并于出现血流动力学不稳定状态的 **最初6h** 内达到以下目标:

Central venous pressure (CVP): 8–12 mm Hg

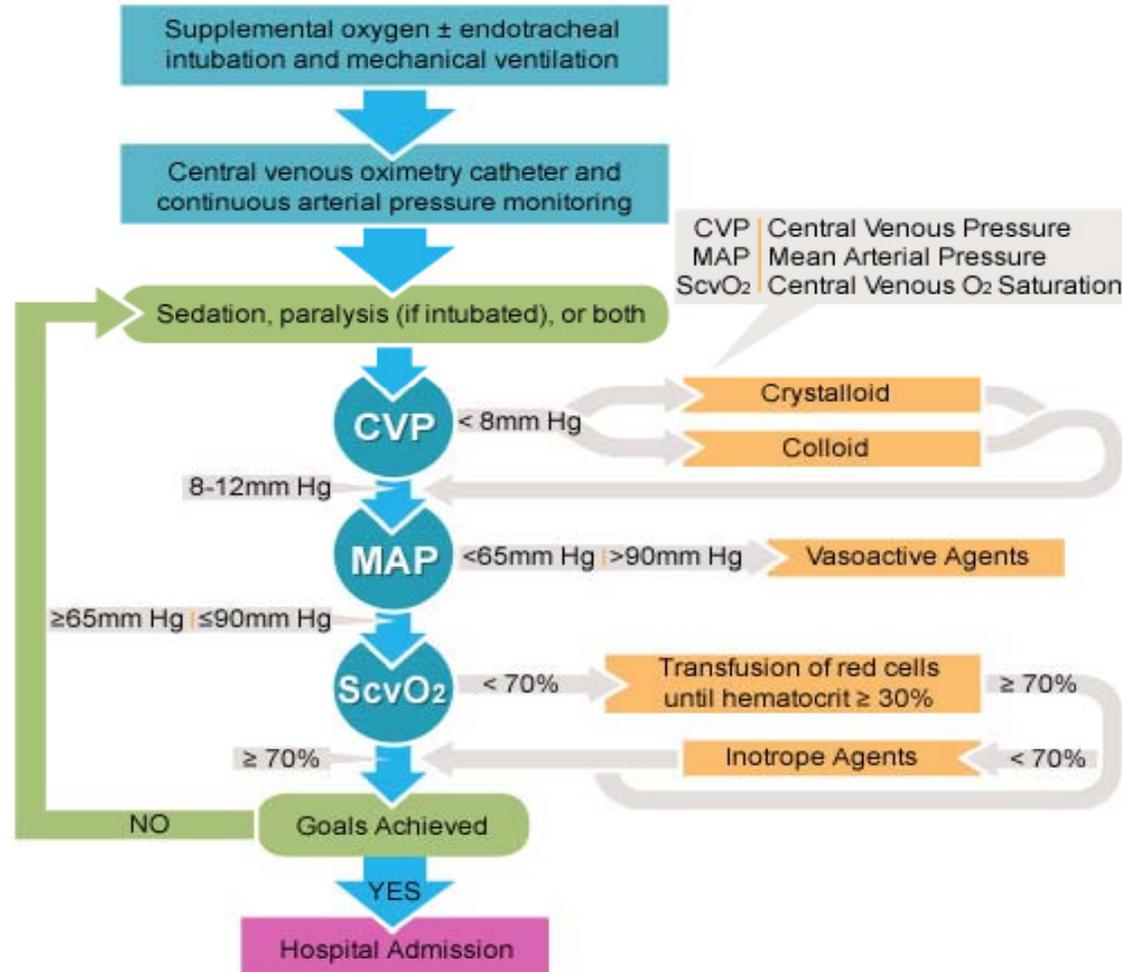
Mean arterial pressure (MAP) \geq 65 mm Hg

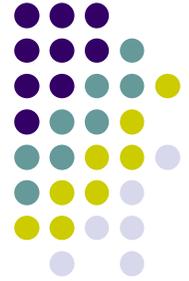
Urine output \geq 0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹

Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation \geq 70% or \geq 65%, respectively (Grade 1C)



EGDT

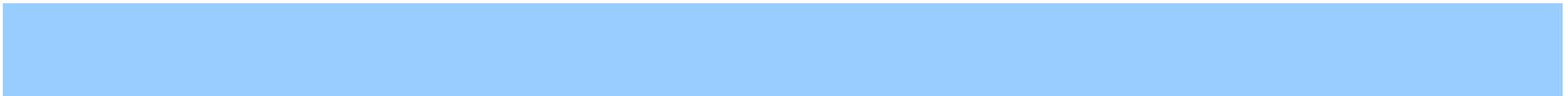




EGDT

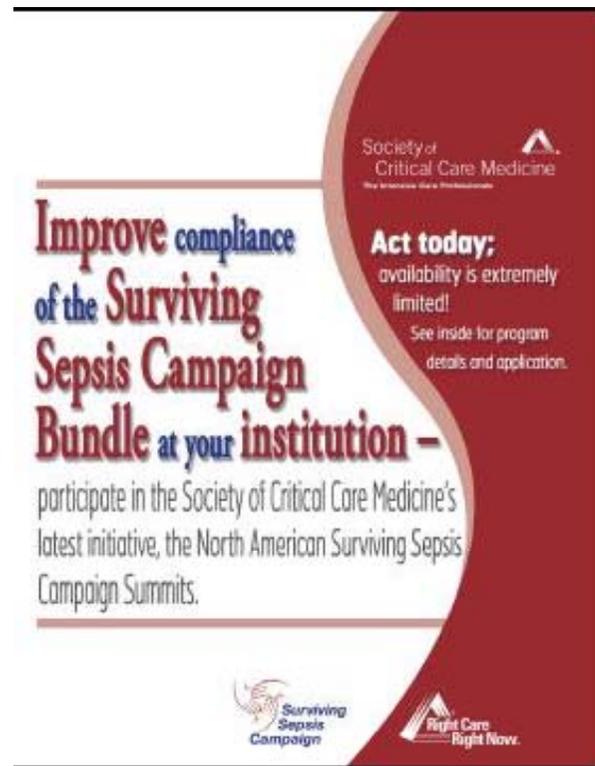
SEPSIS RESUSCITATION BUNDLE

First 6 h



EGDT

- 2004和2008国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南都特别强调了EGDT的重要性。



Society of
Critical Care Medicine
For Intensive Care Professionals

Improve compliance
of the **Surviving
Sepsis Campaign
Bundle** at your **institution** –

participate in the Society of Critical Care Medicine's
latest initiative, the North American Surviving Sepsis
Campaign Summits.

Act today:
availability is extremely
limited!
See inside for program
details and application.

Surviving
Sepsis
Campaign

Right Care
Right Now.



EGDT

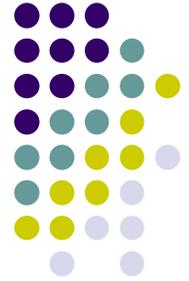
- 越来越多的研究证据支持EGDT和集束化治疗在急诊和ICU及早实施，并显示出病死率降低的趋势。
 - *Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL. et al. Translating research to clinical practice : a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. Chest, 2006. 129 : 225-232.*
 - *Jones AE, Foelt A, Horton JM, et al. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. Chest. 2007, 132 : 425-432.*
 - *Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, et al. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6. hour bundle : results from the portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). Crit Care, 2010, 14 : 83.*



困惑

- EGDT的实施与执行严重不足，其所代表的强化、优先、积极的治疗理念并未获得普遍的贯彻，进而影响到获得病死率显著降低的收益。
- EGDT本身并非完美，其所依据的相关临床试验存在着诸多不足甚至可疑之处，其在临床中的实际效果值得考量。





Does one size fit all ?

——— *Rivers* 研究本身存在瑕疵





Dose One Size Fit All ?

作为指南的核心，由Rivers等发布的EGDT开创性研究其自身亦存在诸多问题。

- 样本数有限（n=263），单中心研究。
- 患者社会经济地位、医疗保障条件及地域差异等存在明显的偏倚。
- 患者入院时低血压、低ScvO₂和高乳酸血症等循环障碍表现相对严重，
- 缺乏可重复性和广泛的代表性。



Dose One Size Fit All ?

Rivers等制定的EGDT血流动力学目标参数亦并非适用于所有严重脓毒症病人。

Rivers等以CVP达8 ~ 12 mmHg作为EGDT的预定目标，称其基于美国危重病医学会（SCCM）制订的血流动力学管理指南，即维持理想的心排量需确保左心充盈压于12 ~ 15 mm Hg，而后者的数据则源于1983年一项入组病例数仅为15例的脓毒性休克合并低血容量病人液体复苏的小样本研究。



Dose One Size Fit All ?

- **CVP**并不能完全反映血管内容量或患者对液体治疗反应的情况，单纯依靠CVP指标可能导致复苏不充分或液体负荷过重引发医源性的肺水肿，加重脓毒症所致肺损伤。

213篇文献，24项研究，803例病人

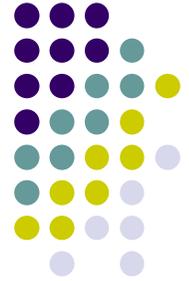
CVP与血容量测定值的相关系数为0.16 (95%CI为, 0.03-0.28)

共 56±16%的病人对液体治疗有反应，

BCVP与卒中指数/心脏指数改变的相关系数为0.18 (95%CI, 0.08to0.28). ROC曲线下面积为0.56 (95%CI, 0.51-0.61).

ΔCVPa卒中指数/心脏指数改变的相关系数为0.11 (95%CI, 0.015-0.21).

BCVP=8.72±32mmHg (in the responders , 9.7±2.2mmHg (in nonresponders (P>0.05).



Dose One Size Fit All ?

- 机械通气或腹内压升高的病人，指南推荐的CVP的目标为12 ~ 15 mmHg。此类病人CVP对液体复苏反应性的评估价值尤差。通过CVP指导液体复苏，将引起腹内压和胸内压升高，将病人置于危险境地。



Dose One Size Fit All ?

- CVP的测量在很多时候因人为主的因素或患者本身的疾病状态等原因并不能真正预测液体复苏的反应性，所以这一目标在临床上并不适合于所有患者。液体复苏效果的评估，应结合CVP的动态变化而不是绝对值来判断。

- 新的评估方法:

分析动脉波形和压力的变化

超声测量腔静脉直径的变化

被动直腿抬高试验监测每搏输出量的变化



Dose One Size Fit All ?

尿量?

- 很多严重脓毒症患者入院时已经出现急性肾损伤。这种情况下，容量复苏可能虽已充分，但是尿量却不一定能达到 $0.5\text{mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的标准





Dose One Size Fit All ?

对维持ScvO₂/SvO₂的疑问。

- 自身氧摄取功能障碍是sepsis病人病理生理变化特点之一，即使ScvO₂/SvO₂正常也不能排除存在组织缺氧的可能性。
- ScvO₂/SvO₂降低只能表明相对的系统氧需求和氧运送之间平衡失调，而不适合作为微循环灌注情况的指标，所以其作为脓毒血症病人复苏指导指标并不一定合适。
- ScvO₂/SvO₂监测需要一定的技术和设备，即使是受过专业训练的团队也很难完全执行治疗程序(有研究提示完成率9%)



Dose One Size Fit All ?

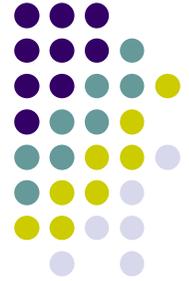
Hospital Mortality and Length of Stay n=300

Variable	Lactate Clearance Group (n = 150)	ScvO ₂ Group (n = 150)	Proportion Difference (95% Confidence Interval)	P Value ^b
In-hospital mortality, No. (%) ^a Intent to treat	25 (17)	34 (23)	6 (-3 to 15)	
Per protocol	25 (17)	33 (22)	5 (-3 to 14)	
Length of stay, mean (SD), d ICU	5.9 (8.46)	5.6 (7.39)		.75
Hospital	11.4 (10.89)	12.1 (11.68)		.60
Hospital complications Ventilator-free days, mean (SD)	9.3 (10.31)	9.9 (11.09)		.67
Multiple organ failure, No. (%)	37 (25)	33 (22)		.68
Care withdrawn, No. (%)	14 (9)	23 (15)		.15

Abbreviations: ICU, intensive care unit; ScvO₂, central venous oxygen saturation.

*Jones*等发现对sepsis病人，以SvO₂维持在70%或使血乳酸清除率维持在10%以下作为复苏目标，其获益相同。

Jones AE, Shapir0 NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA, 2010, 303 : 739-746.



Dose One Size Fit All ?

对确定早期复苏时间的争议。

- 循环障碍和休克的持续时间是影响病人预后的重要因素，采用不同早期定义标准会使病情变化出现不同，使研究数据缺乏可比性。
- Rivers等的研究中EGDT治疗以病人到达就诊点作为开始时间。
- 早期容量复苏能增加病人存活率，而中晚期的病人，特别是合并有心肺功能损害时，过度的液体治疗则可能使病情恶化。



Dose One Size Fit All ?

Table 3. Main Outcome Variables.*

Outcome	Conservative Strategy	Liberal Strategy	P Value
Death at 60 days (%)	25.5	28.4	0.30
Ventilator-free days from day 1 to day 28 [†]	14.6±0.5	12.1±0.5	<0.001
ICU-free days [†]			
Days 1 to 7	0.9±0.1	0.6±0.1	<0.001
Days 1 to 28	13.4±0.4	11.2±0.4	<0.001
Organ-failure-free days ^{†‡}			
Days 1 to 7			
Cardiovascular failure	3.9±0.1	4.2±0.1	0.04
CNS failure	3.4±0.2	2.9±0.2	0.02
Renal failure	5.5±0.1	5.6±0.1	0.45
Hepatic failure	5.7±0.1	5.5±0.1	0.12
Coagulation abnormalities	5.6±0.1	5.4±0.1	0.23
Days 1 to 28			
Cardiovascular failure	19.0±0.5	19.1±0.4	0.85
CNS failure	18.8±0.5	17.2±0.5	0.03
Renal failure	21.5±0.5	21.2±0.5	0.59
Hepatic failure	22.0±0.4	21.2±0.5	0.18
Coagulation abnormalities	22.0±0.4	21.5±0.4	0.37
Dialysis to day 60			
Patients (%)	10	14	0.06
Days	11.0±1.7	10.9±1.4	0.96

Wiedemann等发现对ALI病人，限制液体治疗组较开放液体治疗组的肺功能和氧合功能改善，所需镇静、机械通气时间、ICU住院时间及血管不良事件发生率减少。



“知易行难”

——EGDT执行亟待规范



“言知之易，行之难”

——《尚书》



EGDT执行亟待规范

EGDT执行不规范主要表现：

- 早期诊断不及时；
- 初始治疗不及时，或者虽初始治疗及时，但未能在6h内达标
- 操作过程中缺乏团队合作，往往顾此失彼。

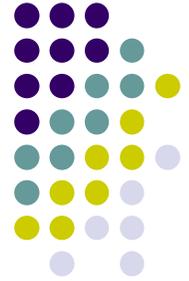
这些最终使得脓毒症病人未能及时接受规范的EGDT，从而延误了治疗时机，导致病情恶化。



EGDT执行亟待规范

EGDT执行不规范主要原因：

- 早期识别意识不足，不能及时确诊，不能尽早进行正确的监测及判断
- 相关临床技能欠缺，缺乏时间概念
 - ex: 医师操作经验欠缺，延误上腔深静脉置管，延缓补液及监测。
制度流程欠缺/人员不足，延误医嘱及时执行，延误治疗。
- 认识不一、错误理解
 - ex: 过早的使用血管活性药和正性肌力药，掩盖低血压、低心排出量和低灌注状态的症状，造成血压恢复正常的假象，不利于改善组织灌注。



“细节决定成败”

——规范执行EGDT





早期识别是关键

- 严重脓毒症早期即存在全身组织缺氧，而此时血压仍可能正常。因此，对那些符合SIRS且怀疑感染的病人，应进一步进行临床评估及白细胞计数、乳酸浓度测定和血气分析等实验室检查，以便在严重脓毒症早期确诊。





早期识别是关键

- 循环障碍将导致供氧/需氧失衡，最终引起全身组织缺氧或休克。严重脓毒症病死率为20%，而脓毒性休克则为46%。在脓毒性休克发生前这一临界的“**黄金时刻**”，及时识别并提供治疗将对预后产生决定性影响。由于这一“黄金时刻”有可能在急诊科、病房或ICU被错失，因此指南强调EGDT应于确诊后即刻开始，在急诊室能执行就不应被延误至入ICU后。



黄金6小时
白银24小时





早期识别是关键

- 此外，建立简单易行的操作规范流程，使EGDT像心肺复苏一样“深入人心”，易为广大医务工作者重视和掌握，也将有助于EGDT的规范实行。





强化团队观念

- 成功的EGDT需要在包括ICU和普通病房在内的各病房及时开始，需要医、护、技的共同工作和密切协同，所以应特别强调团队概念。对各科室（包括急诊、外科、内科及ICU等）的各级医务人员应加强相关培训，建立一支训练有素、分工明确、密切协同的队伍是取得成功的保障。





集束化治疗

- EGDT是严重脓毒症及脓毒性休克治疗指南的核心内容，但除积极有效的EGDT外，还需同时联合其他有效的治疗，形成一个联合治疗的套餐，称之为“脓毒症集束化治疗”（sepsis bundle）。





集束化治疗

Sepsis Resuscitation Bundle

(To be accomplished as soon as possible and scored over the first 6 hours):

1. Measure serum lactate.
 2. Obtain blood cultures prior to antibiotic administration.
 3. From the time of presentation, administer broad-spectrum antibiotics within 3 hours for ED admissions and 1 hour for non-ED ICU admissions.
 4. In the event of hypotension and/or lactate > 36 mg/dL:
 - a) Deliver an initial minimum of 20 mL/kg of crystalloid (or colloid equivalent).
 - b) Apply vasopressors for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure (MAP) > 65 mm Hg.
 5. In the event of persistent hypotension despite fluid resuscitation (septic shock) and/or lactate > 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - a) Achieve central venous pressure (CVP) of $> 8 - 12$ mmHg.
 - b) Achieve central venous oxygen saturation (ScvO₂) of $> 70\%$.
-



集束化治疗

Sepsis Management Bundle

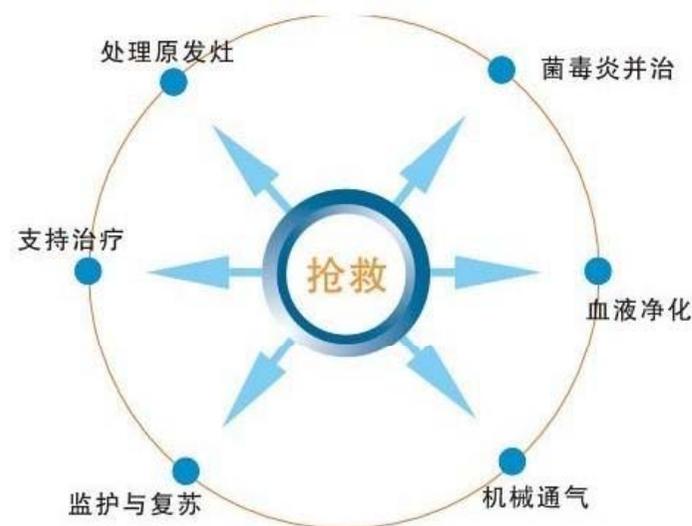
(To be accomplished as soon as possible and scored over the first 24 hours):

1. Administer low-dose steroids for septic shock in accordance with a standardized ICU policy.
 2. Administer drotrecogin alfa (activated) in accordance with a standardized ICU policy.
 3. Glucose control maintained above lower limit of normal, but < 150 mg/dl.
 4. Maintain inspiratory plateau pressures at < 30 cm H₂O for mechanically ventilated patients.
-



集束化治疗

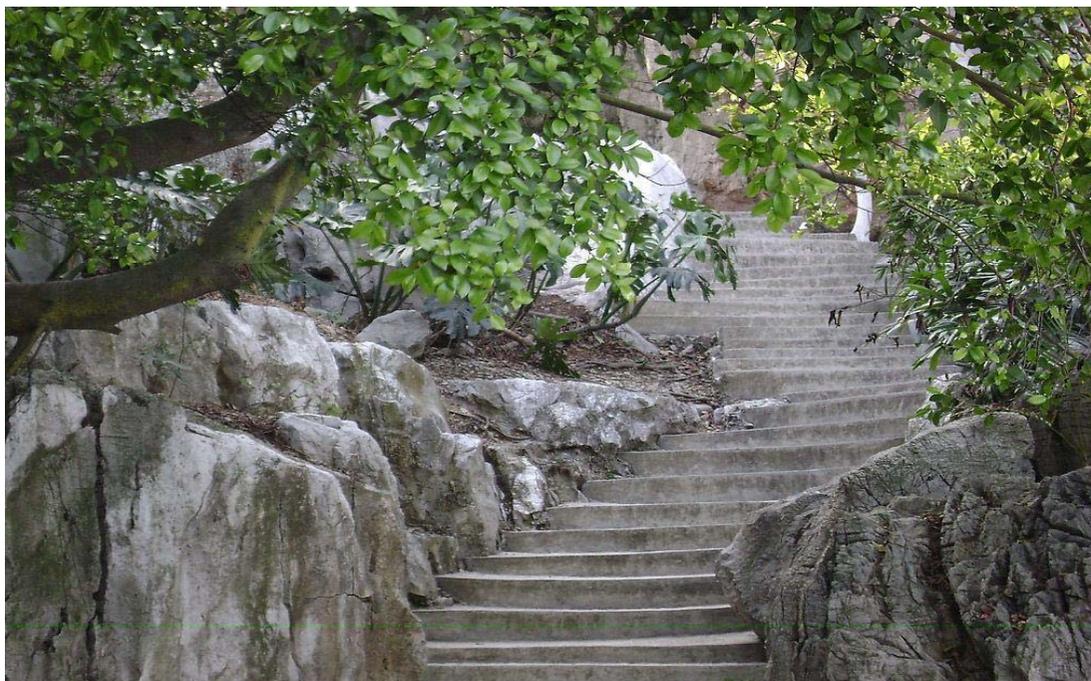
- 促进了临床医生落实指南的各项措施，规范治疗行为
- 增强了指南的可行性和依从性，进一步达到落实指南、改善病人预后的目的。





总结

- EGDT虽可进一步降低严重脓毒症与感染性休克病人的病死率，改善脓毒症病人的预后，但方案本身及其执行过程人存在诸多问题和不足。人类在对抗脓毒症的征程中仍任重而道远。



谢谢大家!

