

[脓毒症手册] Sepsis Manual

曹书华
王勇强 主编

吉林科学技术出版社

Sepsis Manual >>>



脓毒症手册

曹书华 王勇强 主编

吉林科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

脓毒症手册/曹书华,王勇强主编. —长春:吉林科学技术出版社,2005.5

ISBN 7-5384-3116-0

I. 脓... II. ①曹...②王... III. 脓毒症—诊疗—手册 IV. R631-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 052437 号

脓毒症手册

曹书华 王勇强 主编

责任编辑:成与华 封面设计:新 知

*

吉林科学技术出版社出版、发行

天津市宝坻第十印刷厂印刷

*

850×1168 毫米 32 开本 5 印张 110 000 字

2005 年 7 月第 1 版 2005 年 7 月第 1 次印刷

定价:30.00 元

ISBN 7-5384-3116-0/R·871

版权所有 翻印必究

如有印装质量问题,可寄本社退换

社址 长春市人民大街 4646 号 邮编 130021

电子信箱 JLKJCBS@public.cc.jl.cn

传真 0431-5635185 5677817

网址 www.jkcbs.com

『血必净专家研讨会』

张淑文教授 首都医科大学友谊医院

继承与创新结合，造福人民。
推进中西医结合
事业发展。

张淑文
2003.12.28.

部分专家题词

曹书华教授 天津第一中心医院

努力挖掘中医药学
宝库，积极开发中
药创新品种，祝贺
血必净品种研制
成功
(曹书华)

盛志勇院士 中国人民解放军304医院

枵腹聞香中獨創
新法種，提言危重病
多救活者水乎，祝無不
歸注於液，而成功。

盛志勇
2003年12月26日

任新生教授 天津医科大学天和医院

功在民族，利在國家
造福人類，祝紅日
冉冉升起，生命永存，注於液
中，成功。
任新生
2003.12.26

推進中藥現代化
提高臨床療效
陳可冀
2003-12-26

陳可冀院士 中國中醫研究院

盛志勇院士发言



房书亭副局长发言



陈可冀院士发言



王士雯院士发言

本书作者专家会上合影



血必净专家研讨会



参加增城全国危重病会议

中华医学会福建分会
血必净学术会议



中华医学会急诊分会 全国危重病学术交流会

主审:王今达 任新生

编写人员:(按姓氏笔画为序)

王勇强	王蔼卿	李 健
张 畔	张会云	高红梅
常文秀	曹书华	崔克亮

目 录

绪 言	1
第一章 脓毒症的病理生理基础和相伴随的 急性器官功能不全	5
第二章 脓毒症与活化蛋白 C	22
第三章 多器官功能障碍综合征	35
第四章 脓毒症的一般治疗原则	42
第五章 脓毒症的抗生素治疗	64
第六章 脓毒症的心血管支持治疗	92
第七章 ARDS 的机械通气支持与其他治疗	101
第八章 脓毒症患者感染来源的控制	114
第九章 脓毒症患者的支持治疗	116
第十章 脓毒症的中西医结合治疗方案	126
第十一章 血必净在脓毒症治疗中的应用	130
第十二章 展望	138
附 录 血必净对烧伤延迟复苏 大鼠器官功能及死亡率的影响	142
词汇表	147

绪 言

虽然脓毒症、菌血症和败血症这三个术语曾相互混用,但大约三分之一脓毒症患者的血培养阴性、未行微生物学检查或缺乏明确的感染部位。因此,脓毒症现在被认为是严重感染患者的临床表现,这些患者在感染时出现全身炎性反应,具有或不具有阳性的血培养结果。严重脓毒症是由感染引起并伴有器官功能或灌注障碍的全身炎性反应。

流行病学

严重脓毒症是一种常见、病死率高、治疗费用昂贵的疾病。过去一直不清楚严重脓毒症的确切发病率和患病率。多种因素造成了这一结果。例如,严重脓毒症通常不被当作主要的出院诊断。它经常被认为是另一种疾病(如肿瘤、肺炎、HIV/AIDS)的并发症。造成这种情况的原因可能是未将严重脓毒症当作诊断、严重脓毒症患者经常出现大量并发症、不同机构的保险赔偿编码不同,等等。而且,因为不同的流行病学者可能对相似且重叠的疾病使用不同的诊断术语,阐明严重脓毒症的流行病学特点很复杂等。

Angus 等人的最新资料显示,美国每年至少有 750 000 例严重脓毒症新发病例。在美国,严重脓毒症是非心脏病 ICU 中最常见的死亡原因,并且在全部死亡原因中占第 11 位。严重脓毒症的发病率逐年增加。美国疾病控制与预防中心通过统计菌血症和败血症的 ICD-9 编码报告称,严重脓毒症的发病例数在最近 10 年中增加了 139%。增加的原因有很多。它与对该病认识的提高、世界人口的老龄化、用于诊断和监测危重病患者的有创操作增加、抗生素耐药性病

原体的出现、免疫缺陷患者(例如恶性肿瘤、AIDS、移植受者和糖尿病、酒精中毒、营养不良等降低机体免疫力的疾病)的增多有关。

诊断术语

在上世纪 90 年代初,对脓毒症及其并发症还没有统一的定义。一些患者在 1989 年被称为“脓毒综合征”,增加了定义的混乱。一项大型多中心研究首先提出了这一定义,该研究采用早期、大剂量甲基强的松龙治疗严重脓毒症和脓毒症休克。该研究认为,“脓毒综合征”患者对感染产生全身反应、具有相似的临床表现和预后,但其血培养结果可能为阳性或阴性。例如,仅 45% 的“脓毒综合征”患者呈血培养阳性,而大约 64% 的患者出现休克、25% 的患者发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。这些结果提示,需要一种标准,以便能确立脓毒症的临床诊断、在获得培养结果前即开始早期治疗;还需要详细阐述患者特点、作为脓毒症临床试验统一纳入标准的一组说明。因此,美国胸科医师学会(ACCP)和危重病协会(SCCM)在 1991 年召开会议,探讨脓毒症的诊断及其转归(图 1 和表 1)。他们提出定义,为报告和探讨脓毒症患者的不同治疗措施提供了基础。



图 1 感染、SIRS 和脓毒症之间的关系

表 1 ACCP/SCCM 会议的定义

全身炎症反应综合征(SIRS)——对多种严重临床损伤的全身炎症反应,具有下列两种或两种以上表现:

1. 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36^{\circ}\text{C}$
2. 心率 > 90 次/分
3. 呼吸频率 > 20 次/分或 $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
4. 白细胞计数 $> 12000/\mu\text{L}$ 或 $< 4000/\mu\text{L}$, 或未成熟(杆状核)白细胞 $> 10\%$

脓毒症——对感染的全身炎症反应。诊断脓毒症需要符合至少两项 SIRS 标准,并且具有感染。感染的表现包括对体内微生物的炎症反应,或微生物侵入正常无菌的宿主组织

严重脓毒症——具有器官功能障碍、低灌注或低血压的脓毒症。低灌注和灌注异常可以包括,但不限于:乳酸酸中毒、少尿或急性神志改变

脓毒症导致的低血压——收缩压 < 90 mmHg 或比基础水平降低 ≥ 40 mmHg,并排除低血压的其他原因

脓毒症休克——具有低血压的严重脓毒症,虽经充分液体复苏但仍具有灌注异常,可以包括但不限于:乳酸酸中毒、少尿或急性神志异常。应用正性肌力或血管收缩药物的患者在低灌注或器官功能障碍时可能不具有低血压,但他们仍被认为具有脓毒症休克

多器官功能障碍综合征(MODS)——具有器官功能障碍的急性危重患者,如不治疗则无法维持体内平衡

严重脓毒症患者的病死率

伴有急性器官功能障碍或低灌注的脓毒症(严重脓毒症)目前是感染性病死的第三大病因。严重脓毒症患者的病死率为 $28\% \sim 50\%$ 。造成病死率较大差异的原因是用于观察严重脓毒症及其并发症的定义不同,研究对象也不尽相同。在 1958 ~ 1997 年间发表的 131 项对脓毒症休克患者的研究显示,其全部病死率为 49.7% 。大约四分之一的死亡患者直接死于其基础疾病的并发症。

Rangel - Frausto 等人依据 ACCP/SCCM 对脓毒症、严重脓毒症和

脓毒症休克的定义,评价了全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准对ICU患者病死率的影响(图2)。该研究对3708例患者随访28天。未表现为SIRS的患者中,只有3%在研究期内死亡。但随着符合SIRS诊断标准条数的增加、出现脓毒症、伴器官功能障碍的脓毒症或脓毒症休克,患者的病死率逐步升高。研究人员发现,培养阴性者的病死率与培养阳性者相同,从而证实了全身炎症反应对全部病死率具有重要影响。

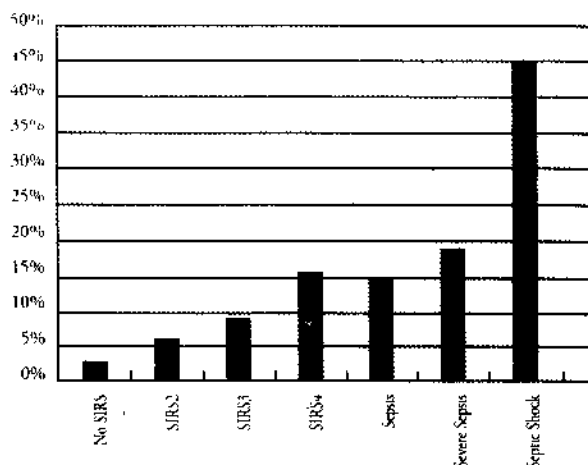


图2 病死率随SIRS标准严重程度的增加而升高

崔克亮

第一章 脓毒症的病理生理基础和相伴随的急性器官功能不全

Bone 等在近年来对脓毒症进行了大量的研究,他们认为:在脓毒症的起始阶段发生强烈的促炎反应同时,代偿性的抗炎反应已经启动了,在感染的局部和循环中,促炎和抗炎介质的初始效果是利大于弊,只有当促炎和抗炎介质之间的平衡被打破时才表现出对机体不利的一面。不当的全身促炎反应可导致休克,组织液漏出和凝血障碍,而不当的全身代偿性抗炎反应能导致免疫无反应性或免疫抑制。促炎反应和抗炎反应最终会互相激化,导致自身破坏性的免疫失衡状态。脓毒症反应的组成包括宿主和细菌因素,细胞因子和其他介质,细胞因素和止血蛋白的影响。脓毒症的确诊并非必须在血流中有细菌存在,脓毒症时观察到的各种病理生理变化,也可以由外伤、烧伤、急性胰腺炎等非感染性刺激所致。脓毒症的病理过程被 Bone 等分为五个阶段。

第一节 感染的危害阶段

宿主因素

抗感染是宿主的主要因素,上皮屏障被看做是重要的第一道防线。这道防线可因侵入性创伤或粘膜屏障的破坏而导致毒素进入和血流动力学的改变。一些因素也可预防局部感染,如粘液纤毛的流动、体液的 pH 值变化、尿的容积和免疫球蛋白的分泌等等。宿主的免疫水平被认为是重要的。HIV - 1 的感染导致宿主的免疫水平受损是众所周知的。感染在嗜酒者、营养不良者、肿瘤患者和糖尿病患者中常见。糖尿病患者感染的易感性是与其多形核白细胞功能失常

有关,此外,这些患者细胞介导的免疫和淋巴细胞的活化受损。从糖尿病女患者的全血和分离的单核细胞研究表明当其暴露于脂多糖(LPS)中时与正常对照相比其分泌较低浓度的前炎症细胞因子,因此宿主基因的因素可能也起作用。例如 TNF 位点的基因多态性影响 TNF- α 的浓度和严重脓毒症患者的预后。性别也影响着脓毒症的发病率和病死率,可能的原因是雄激素诱导免疫抑制,而且不同性别感染的部位不同。

先天和后天免疫作用

免疫系统由先天和后天免疫组成。后天免疫由特定的 B 细胞和 T 细胞组成。针对特异性的单一抗原,每一种 B 或 T 淋巴细胞显示特异性结构受体。当一个淋巴细胞与他的前程序抗原相遇后,它通过克隆扩增过程增生。虽然,后天免疫对最终产生的有意义免疫应答是有帮助的,但这种克隆扩增和对抗原的应答可持续数天到数周。先天的免疫系统在全部进化过程中保持其原始性。实际上,先天性免疫的某些形式也表现在所有多细胞动物身上。如果出现病原体,先天性免疫系统将立即发生反应。先天免疫系统不能识别单独抗原,但可以通过某些受体识别多数微生物上的少数高度保守序列。这些先天免疫受体从功能上分为分泌型、细胞内作用型和信号传导型受体。分泌型受体,如甘露聚糖-结合植物凝集素,通过与细菌碳水化合物结合并在随后吞噬作用帮助下减少病原体从而发挥调理素作用。细胞内型识别性受体,例如巨噬细胞甘露聚糖受体介导病原体向吞噬细胞内吞噬小泡的摄取和传送。信号识别型受体,识别微生物相关性分子通路。信号型受体的结合导致了一种或更多种信号传导通路的活化。Toll 受体是信号传导型受体,他参与对 LPS 和其他病原微生物产物的反应。在细菌感染所致的脓毒症中有 45%~60%,为 G⁻ 菌感染,其感染致死性效应主要与 LPS 的生物学效应有关。对宿主而言,LPS 是单核细胞强烈的激活物,可促进肿瘤坏死因子(TNF- α)和其他有害因子的合成和释放,而这些因子在脓毒症中

可引起休克和死亡,因此先天免疫系统及时识别 LPS 对机体有效清除 G⁻ 菌至关重要。对 G⁻ 菌内毒素反应, LPS 与将分子转运到巨噬细胞 CD14 受体的脂多糖结合蛋白(LBP)结合。随后 CD14/LPS 复合物与 Toll 样受体(TLR4)及另一种蛋白 MD-2 相互作用。TLR4 的活化通过 NF- κ B 介导机制诱导大量炎症与免疫应答基因的翻译。TLR4 基因是调控体内天然免疫反应的 LPS 受体信号转导复合体的一个必需成员。TLR2 可能使不敏感细胞恢复对 LPS 的反应性。TLR4 在对 LPS 信号传导中的作用比 TLR2 更为特异,不同种群的 TLR4 基因具有多态性,提示基因背景的差异使不同患者对 G⁻ 菌感染的反应不同。(图 1-1)

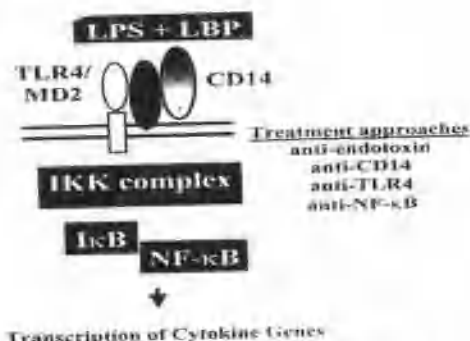


图 1-1. 在内毒素的刺激下炎症介质活化的主要分子机制: 内毒素(LPS)与 LPS 结合蛋白(LBP)结合后与其受体 CD14、TLR-4、MD-2 组成复合物。通过 TLR-4 引起 IKK(κ B 抑制刺激酶)复合物活化, 导致 IKK 磷酸化和降解。NF- κ B 释放, 进入细胞核, 介导大量前炎症介质的基因转录。

细菌因素

细菌具有的致病力有助于确定其感染和严重性。一些大肠杆菌菌株于尿路上皮稳固附着时易引起尿路感染。在下尿道, 表达 I 型纤毛的大肠杆菌亚型与含有 Tamm-Horsfall 蛋白的尿路上皮稳定结合; 在上尿道, 造成肾盂肾炎大肠杆菌菌株通过其具有的 P 纤毛与肾

孟细胞表达的 P 抗原结合。微生物产生的细胞外粘蛋白可以造成对吞噬作用的抵抗。定植于静脉内导管的表皮葡萄球菌产生的聚多糖被膜造成其对抗生素的显著耐药。细菌产生大量的蛋白使其具有造成感染与扩散的能力。这些蛋白包括透明质酸酶、胶原酶、链球菌胶原酶、磷酸酶等。 G^+ 菌和 G^- 菌的免疫病理机制在许多方面不同。

G^- 菌的毒力因素

G^- 菌细胞壁由内层嵌入转运蛋白的双层磷脂和外层包括脂蛋白、脂多糖、外膜蛋白与荚膜多糖共同组成。已有证据表明内毒素的脂质 A 组份是 G^- 菌感染所致严重脓毒症的主要致病因素。在脑膜炎球菌血症的患者中,其血浆内毒素水平与 MODS 发生和病死率正相关。同样在另一些 G^- 菌感染的患者中,内毒素血症与 MODS 发生率和病死率也呈正相关。没有 G^- 菌感染或有 G^+ 菌感染的脓症患者也可发生内毒素血症。原因可能是内脏血流减少、 G^- 菌易位和/或内毒素经肠道进入血循环所致。

G^+ 菌的毒力因素

G^+ 菌细胞壁是由较厚的含有胞壁酸和脂质胞壁酸的肽聚糖组成。另外,绝大多数这类细菌具有额外的细胞外结构,例如族特异性糖类、表面蛋白和荚膜多糖。 G^+ 菌细胞壁成分有类似内毒素作用,如上调单核-吞噬细胞细胞因子的产生,然而这些作用的临床意义尚不清楚。大多数 G^+ 菌的致病性是由外毒素所致。这些毒素包括梭状芽胞杆菌外毒素如难辨梭状芽胞杆菌毒素 A 和 B 以及金黄色葡萄球菌的肠毒素。但更重要的是脓症患者的外毒素作为超抗原发挥作用。超抗原不以传统方式与主要组织相容性复合物(MHC)或 T 细胞受体(TCR)相互作用。取而代之,它们与 MHC II 类分子和 TCR 上正常抗原结合位点之外的共同序列相结合,最终造成不依赖于 T 细胞抗原特异性的大量 T 细胞活化。血液中细胞因子的过度产生能导致多种临床综合征。例如由金黄色葡萄球菌中毒休克综合征