

《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》 背景介绍

蔡国龙 严静

【摘要】 严重脓毒症 (severe sepsis) 和脓毒性休克 (septic shock) 是重症医学的热点和焦点问题。近年来, 随着对脓毒症认识的提高以及大量的临床研究的出现, 对脓毒症的规范化治疗提供了丰富的临床依据, 中华医学会重症医学分会近期制定了《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》。为使读者更好地理解指南的精神, 以便于更好地指导临床实践, 本文将重点介绍指南制定过程中的一些关键方法及指南的一些主要亮点。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 指南

An introduction to Chinese Guidelines for Management of Severe Sepsis/Septic Shock Cai Guolong, Yan Jing. Department of Intensive Care Unit, Zhejiang Hospital, Hangzhou 320000, China
Corresponding author: Yan Jing, Email: zjicu@vip.163.com

【Abstract】 Severe sepsis and septic shock are the hot topics of critical care medicine. In recent years, sepsis has been investigated extensively and a large number of clinical trials (especially randomized controlled trials) has been published, providing a better basis for the management of sepsis. The Society of Critical Care Medicine of the Chinese Medical Association formulated the Guidelines for Management of Severe Sepsis/Septic Shock. To help physicians to better understand the guidelines and to use clinically, this paper introduces the formulation of guidelines and some principal methods.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Guidebooks

脓毒症 (sepsis) 是由感染引起的全身炎症反应综合征, 可发展为严重脓毒症 (severe sepsis) 和脓毒性休克 (septic shock)。脓毒症是指明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征, 严重脓毒症是指脓毒症伴由其导致的器官功能障碍和 (或) 组织灌注不足, 脓毒性休克是指脓毒症伴其所致的低血压, 虽经液体治疗后仍无法逆转。

一、指南制定背景形势

严重脓毒症和脓毒性休克是重症医学面临的重要临床问题, 随着人口的老齡化、肿瘤发病率上升以及侵入性医疗手段的增加, 脓毒症的发病率在不

断上升, 每年全球新增数百万脓症患者, 其中超过 1/4 的患者死亡^[1-3]。

中华医学会重症医学分会 2007 年组织编写了《成人严重脓毒症与脓毒性休克血流动力学监测与支持指南》, 为脓毒症的诊治提供了规范和指导, 但是随着近年来国内外该领域研究的不断深入, 为了更好地指导我国重症医学工作者对严重脓毒症和脓毒性休克的治疗, 中华医学会重症医学分会组织专家应用循证医学的方法制定了本指南^[4, 5]。

二、指南制定的方法学

本指南的制定完全遵守循证医学的方法, 一个科学问题有二组的工作人员分别完成, 最后形成一致意见, 提取文献的数据进行 Meta 分析和 GRADE (Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 分级。专家推荐意见的形成也是遵照指南制定的国际惯例, 对于一条推荐意见指南专家组进行不记名现场投票以确定是否推荐及推荐强度。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2016.01.010

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (Y14H150020); 卫生部科学研究基金 - 浙江省医药卫生重大科技计划项目 (WKJ2012-2-020); 浙江省医药卫生平台重点资助计划 (2013ZDA001); 浙江省卫生高层次人才项目 (2012)

作者单位: 310013 杭州, 浙江医院重症医学科

通讯作者: 严静, Email: zjicu@vip.163.com

(一) 检索方法

本指南针对相关重要临床问题进行文献检索。文献检索时间为1993年1月到2014年12月。文献检索首先确定包括脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克及特定问题的合适关键词，在MEDLINE、EMBASE和Cochrane Library [Cochrane系统评价数据库(Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR)]、万方数据库、中国知网等综合数据库中检索，文献质量要求为Jadad评分大于等于3分(表1)。

(二) 推荐等级的确定

按照推荐等级的评估、制定与评价系统GRADE原则，指导证据质量评估[从高(A)到极低(D)]，确定推荐等级。GRADE系统的建立首先需对证据质量进行连续评估，然后评估疗效与风险之间的平衡、负担以及费用，根据这些评估情况确定治疗推荐等级。证据质量和推荐强度的明确分级是GRADE系统评价方法的关键及典型特点。本系统将证据质量分为高(A级)、中(B级)、低(C级)、极低(D级)。随机试验最初为高质量证据，但可能因试验实施过程的限制、结果的不一致或不精确、证据为间接证据以及可能的报告偏倚而造成证据质量下降。间接证据包括研究人群、干预措施、结果的评定以及这些因素与相关问题之间的关联情况。

1. 证据质量的确定基本方法：A级(高级) RCT; B级(中级)降级的RCT或升级的观察研究; C级(低级)进展顺利的观察研究与对照RCT; D级(极低级)降级的对照研究或基于其他证据的专家意见。

2. 削弱证据强度的因素：(1)低质量的计划与实施的随机对照试验，意味着存在偏倚的可能性较大；(2)结果的不一致性，包括子群分析的相关问题；证据的间接性(不同群体、干预性、对照、结果、比较)；结果的不精确性；报告偏倚的高可能性。

3. 可能会增加证据强度的主要因素：(1)大的作用的重要性(直接证据、相关风险 > 2 无可信的混杂因素)；(2)非常大的作用的重要性(相关风险 > 5 且不会影响有效性)(通过两个水平)；(3)剂量-反应梯度。

GRADE系统将推荐强度分为强(1级)或弱(2级)。决定推荐强度的影响因素(表2)。将推荐等级分配为强或弱的临床意义比证据质量分级更大。我们评估推荐项目的有利效果是否优于其不良效果，推荐强度反映该评估可信度及专家的意见：推荐的有利效果(有益健康、更低的医护人员和患者负担、节省的费用)将明显优于不良效果(有害健康、更高的医护人员和患者负担、更高的费用)。在低质量证据下进行强烈推荐时，其潜在不利之处亦需进行斟酌。弱推荐等级表明推荐的有利效果很可能将超过不良效果，不过专家对这些推荐的权衡把握不足——这是因为某些证据质量较低(因此优势和风险仍存在不确定性)或其优点和缺点接近平衡。强推荐等级用“推荐”表示，而弱推荐等级用“建议”表示。对于不宜按照GRADE分级进行推荐的意见，本指南给予单独列举的说明并显示“未分级”(UG)。

意见不一致时，采用下述投票程序：(1)对持续存在分歧的部分，推荐或反对某一干预措施(和特定的替代措施相比较)至少需要50%的参与者

表1 Jadad评分标准

参考类型	评分		
	2分	1分	0分
随机分组序列的产生方法	通过计算机产生的随机序列或随机数表产生的序列	试验提到随机分配，但产生随机序列的方法未予交待	半随机或准随机试验，指采用交替分配病例的方法，如入院顺序、出生日期单双数
随机化隐藏	恰当：中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法	不清楚：只表明使用随机数字表或其他随机分配方案	不恰当：交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施
双盲法	描述了实施双盲的具体方法并且被认为是恰当的，如采用完全一致的安慰剂等	试验仅提及采用双盲法	试验提及采用双盲，但方法不恰当，如比较片剂与注射剂而未提及使用双伪法
退出与失访		对退出与失访的病例数和退出理由进行了详细的描述	没有提到退出与失访

表 2 确定强推荐和弱推荐的因素

考虑因素	推荐的过程
高质量或中等质量证据	证据的质量越高, 越可能采用强推荐。
获益与伤害和负担之间平衡的确定	理想后果与不良后果之间的差异确定性越大, 越可能采用强推荐。净效益越小和该效益确定性越低, 越可能采用弱推荐。
价值的确定性或相似性	价值和偏好的确定性或相似性越大, 越可能采用强推荐。
来源的含义	与备选或其他相关决定的成本相比, 干预成本越低(即消耗的资源越少), 越可能采用强推荐。

认可, 少于 20% 选择替代措施(选择认为是平等的)。未满足此项标准将不产生推荐意见。(2) 一个推荐意见被列为强推荐而非弱推荐, 则需要得到至少 70% 的参与者认可。

三、指南制定的历程及主要精神

2013 年 9 月, 20 余位中青年重症医学工作者组成了指南工作小组, 进行了大量的指南前期相关的文献检索、资料的收集、整理, 形成初步的推荐条目及推荐理由。在近两年的时间中, 共进行了 3 次中华医学会重症医学分会常务会的指南讨论会及 1 次投票会议, 最后形成指南的最终稿。本指南形成推荐意见 57 条, 与 SSC2012 指南比较新增意见 12 条, 新增中医药部分。主要的特点体现在以下几个方面:

1. 液体复苏仍是脓毒症治疗的关键: 鉴于近年来一些 RCT 研究, 如 ProCESS 研究、ARISE 研究对早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)提出了一些挑战, 认为和常规治疗组相比, EGDT 并没有改善脓毒症患者的病死率, 但是, 根据现有文献的 Meta 分析和 GRADE 分级结果显示, EGDT 可以改善脓毒症患者的近期病死率(28 d, 证据等级为 B), 而不影响远期病死率(60 d 或 90 d, 证据等级为 C)。2015 年 4 月, SSC 官方网站对脓毒症 6 h 的复苏的集束化治疗(bundle)进行了修订, 对于复苏没有达标或乳酸仍然大于 4 mmol/L 的患者, 总体建议需要反复评估容量状态, 可以根据包括 CVP、中心静脉氧饱和度(ScVO₂)、超声和液体反应性的综合评估, 也可以根据有资质的医

生进行反复的临床特征评估。当然, EGDT 的 4 项指标是否是最佳的评估组合需要进一步的临床研究来证实。针对容量评估和液体反应性, 指南明确提出了无论在机械通气、自主呼吸或心律失常时, 可选用被动抬腿试验(passive leg raising, PLR)预测脓毒症患者的液体反应性。

2. 抗感染治疗的重点在于临床可操作性: 脓毒症的早期抗感染治疗非常重要。指南再次强调了 1 h 内开始有效的静脉抗菌药物治疗, 初始经验性抗感染治疗方案采用覆盖所有可能致病菌(细菌和/或真菌)且在疑似感染源组织内达到有效浓度的单药或多药联合治疗, 并且一旦明确病原学依据, 应考虑降阶梯治疗策略, 抗菌药物的疗程一般为 7~10 d。

3. 强调器官功能支持: 脓毒症的治疗不单单包括液体复苏和抗感染治疗, 严重脓毒症/脓毒性休克往往造成多器官功能障碍, 脏器功能支持是临床关注的热点问题, 包括机械通气、镇痛镇静、持续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy, CRRT)等多方面。

脓毒症作为重症医学关注的热点问题, 近年来不断有新的研究结果挑战传统临床观念。而单一研究往往有或多或少的片面性, 基于 Meta 分析的指南, 遵循循证医学的原则, 是保证指南的科学性的关键。我们坚信, 以科学性、规范性和实践性为基础的“中国严重脓毒症/脓毒性休克诊治指南”为脓毒症治疗提供了明确的方向, 必将进一步提升我国重症医学工作者的临床诊治能力。

参 考 文 献

- 1 Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society [J]. Crit care, 2004, 8(4): 222-226.
- 2 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive care medicine, 2013, 39(2): 165-228.
- 3 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(4): 344-349.
- 4 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.

(收稿日期: 2015-12-11)

(本文编辑: 米莉莉)