

The Research Progress of the Comprehensive Treatment of Septic Shock

Jing Yang¹, Xiaoying Cui^{2*}

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Emergency Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Email: 1557645081@qq.com

Received: Feb. 15th, 2015; accepted: Feb. 27th, 2015; published: Mar. 3rd, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Septic shock is a common syndrome. In recent years, the incidence of septic shock increases year by year, and the mortality rate of septic shock is high. More and more medical workers and scholars begin to pay attention to septic shock's occurrence, development, diagnosis and treatment, expecting the standardized treatment to reduce the mortality. The current review is to update the management of sepsis and septic shock.

Keywords

Septic Shock, Treatment, Traditional Chinese Medicine Treatment

感染性休克综合性治疗的研究进展

杨 晶¹, 崔晓迎^{2*}

¹内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院急诊内科, 内蒙古 呼和浩特

Email: 1557645081@qq.com

收稿日期: 2015年2月15日; 录用日期: 2015年2月27日; 发布日期: 2015年3月3日

*通讯作者。

摘要

感染性休克是一种常见的综合征，近年来其发生几率逐年增高，病死率居高不下，越来越多的医务工作者及学者开始关注其发生、发展及诊断治疗情况，期望其规范化的治疗以降低其病死率。本文就近年来感染性休克的治疗进展进行综述。

关键词

感染性休克，治疗，中医药治疗

1. 引言

从 1914 年 Schottmueller 将“微生物从人体的门户侵入血液引起疾病征象的状态”称之为脓毒症，至 2013 年 1 月，2012 年国际严重脓毒症与脓毒性休克管理指南[1]的发布，越来越多的医务工作者及学者努力致力于感染性休克的研究。而感染性休克和脓毒性休克貌似概念不同，但实际上叙述同一临床问题，随着认识的深化，感染性休克这一传统概念正越来越广泛地被脓毒性休克取代[2]。脓毒症按严重程度可分为全身炎症反应(SIRS)、脓毒症(sepsis)、严重脓毒症(severe sepsis)、脓毒性休克(septic shock)和多器官功能衰竭综合征(MODS)。严重脓毒症是指脓毒症伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压；脓毒性休克是指严重脓毒症给予足量的液体复苏后仍然伴有无法纠正的持续性低血压，包括：收缩压<90 mmHg 或收缩压较原基础下降>40 mmHg 至少 1 小时，或依赖输液及药物维持血压，平均动脉压<70 mmHg；毛细血管再充盈时间 > 2 s；四肢厥冷或皮肤花斑；高乳酸血症(乳酸 > 3 mmol/L)；尿量减少[3]。脓毒症病情凶险，病死率高，研究表明，出现早期衰竭、休克、多重感染、严重的潜在疾病的患者预后较差[4]。近年来随着临床手术数量的增加以及抗生素的滥用，脓毒性休克的发生几率也在逐年增高。脓毒症的发病率大约是 0.3%，病死率大约是 25%，如并发脓毒性休克则病死率可高达 80%[5]。国外调查显示脓毒症的死亡人数与急性心肌梗死相当，并超过了乳腺癌、获得性免疫缺陷综合征、脑卒中的死亡人数[6]。

休克是各种病因所致的急性血液循环障碍，是一个以低血压和微循环灌注锐减为特点，导致重要器官灌注不足、组织氧供和氧需失衡以及细胞功能紊乱和代谢障碍的危重病理过程[7]。临床上将其分为心源性休克、低血容量性休克、感染性休克、过敏性休克、神经源性休克。凡符合下述①及②③④中的两项和⑤⑥⑦中的一项者即可诊断为休克：① 有诱发原因，② 意识障碍，③ 脉搏细速，④ 四肢湿冷，皮肤花纹，粘膜苍白或发绀，少尿或无尿，⑤ 收缩压低于 80 mmHg，⑥ 脉压差小于 20 mmHg，⑦ 原有高血压者收缩压较原水平下降 30% 以上。

本文就新指南和近来发表的有关脓毒症和脓毒性休克的治疗进展作一综述。

2. 尽早发现

临床上脓毒症常并发脓毒性休克，尽早发现脓毒症是正确处理治疗脓毒症的第一步。

至今尚无一个生物指标可用来早期确诊脓毒症。体温(T)、白细胞计数(WBC)、乳酸、中心静脉压(CVP)及混合静脉血氧饱和度(SvO₂)尚不能精确反映脓毒性休克的病情及治疗效果[8] [9]。2001 年国际脓毒症会议已将降钙素原(PCT)作为脓毒症的诊断指标之一。1993 年首次由 Assicot 等报道的 PCT 为降钙素蛋白质的前体。全身炎症反应综合征患者血清 PCT 水平增高有助于早期鉴别全身炎症反应综合征中的脓毒症与非脓毒症，尽可能早的提示脓毒症、严重脓毒症等严重感染性疾病状态，若能结合患者的临床表现，其

价值意义更大[10]。一项对脓毒症患者的研究表明，PCT可提示脓毒症患者的预后， $PCT \leq 0.12 \mu\text{g/L}$ 时脓症患者病死率为8%， $PCT > 0.12 \mu\text{g/L}$ 时脓症患者病死率可高达19.9% [11]。Azevedo等研究发现：如严重脓毒症及脓毒性休克病人其血清PCT水平持续升高不降或者入院24小时内机体对PCT的清除减少，病人的死亡率将会显著增加[12]。

3. 控制感染

控制感染是救治脓毒性休克的主要环节。脓毒性休克常来势凶猛，病情危急，应按“猛拳出击全面覆盖”原则实行“降阶梯治疗”，即确认脓毒性休克后1小时内尽早静脉使用一种或多种强力、广谱抗生素对抗所有可能的病原微生物，保证要有足够的药物浓度渗透到感染灶中去，可选用碳青霉烯类(美平、泰能等)，在使用抗生素前留取合适的标本[2]，随后根据细菌培养及药敏试验结果选择针对性的窄谱抗生素，以达到迅速控制病情进展，有效缩短病程，减少细菌耐药。Kumar [13]等报道，确诊低血压后1小时内应用抗生素可明显提高患者生存率。在获得细菌学检查结果前，应以循证医学为基础经验性选择抗感染治疗方案。抗金黄色葡萄球菌药物用于有经静脉吸毒史或中心静脉置管的患者；抗厌氧菌药物用于腹腔或会阴感染；抗假单胞菌药物用于中性粒细胞减少及烧伤患者[14]。

4. 容量治疗

早期目标指导性治疗(EGDT)指一旦临床诊断严重脓毒症合并组织灌注不足，应尽快进行积极的液体复苏，并在出现血流动力学不稳定状态的最初6 h内达到治疗目标：中心静脉压8~12 mmHg；中心静脉氧饱和度 $\geq 70\%$ 或混合静脉血氧饱和度 $\geq 65\%$ ；平均动脉压(MAP) $\geq 65 \text{ mmHg}$ ；尿量 $> 0.5 \text{ ml/kg}\cdot\text{h}$ 。2001年Rivers [15]等首次提出EGDT，目前已成为脓毒症集束化治疗(sepsis bundle)的基石。

所谓集束化治疗是按照循证医学的证据和指南，结合医疗单位的实际情况，将一组严重感染与脓毒性休克的治疗方法捆绑在一起的治疗套餐，包括早期血清乳酸水平测定；在应用抗生素前获取病原学标本；急诊在3 h内、ICU在1 h内开始广谱抗生素治疗；执行EGDT并进行血流动力学监测，在1~2 h内放置中心静脉导管，监测CVP和ScvO₂；控制过高血糖；小剂量糖皮质激素应用；机械通气平台压 $< 30 \text{ mmHg}$ 及小潮气量通气等肺保护策略；有条件可使用rhAPC。有研究发现，提高医护人员对集束化治疗的依从性可降低脓毒性休克患者的病死率[16]。

5. 器官功能支持治疗

脓毒性休克是一种常见的综合征，休克可引起全身多脏器功能障碍。

5.1. 肺保护措施

休克患者均应经鼻导管(4~6 L/min)或面罩间歇加压输入给氧，吸氧浓度以40%左右为宜。必须保持呼吸道通畅以保证组织氧饱和度达到93%以上。在容量补足后，如患者神志欠清、痰液不易清除、气道有阻塞现象时应及早考虑作气管插管或切开并行辅助呼吸，并清除呼吸道分泌物，注意防治继发感染。机械通气应设定6 ml/kg的潮气量，平台压 $< 30 \text{ mmHg}$ 及小潮气量通气等肺保护策略[2]。

5.2. 抗休克治疗

即使在低血容量还没有得到纠正时，就应该使用血管加压类药物，使MAP达到65 mmHg以上，以保证低血压时能维持组织灌注。推荐将去甲肾上腺素或多巴胺作为纠正脓毒性休克时低血压的首选血管加压药物。多巴胺的缺点是大剂量增高肺毛细血管楔压，甚至可引起冠状动脉痉挛及心绞痛，并可增加肺内分流[14]。如果去甲肾上腺素或多巴胺效果不明显时可选肾上腺素，但不作为一线用药。在出现心

脏充盈压升高心输出量降低，出现心肌功能障碍时应静脉滴注多巴酚丁胺。纳洛酮可阻断 β 内啡肽等物质的降压作用，使血压回升，稳定溶酶体膜，降低心肌抑制因子的作用，增加心排量，治疗脓毒性休克已获得成功[1]。莨菪类药物在脓毒性休克救治上为我国首创[2]。山莨菪碱能扩张周围和内脏血管，解除小血管痉挛，降低外周血管阻力，增加心排量及改善微循环。起效标志是面色转红、皮肤转温、眼底血管痉挛消失或缓解及血压回升[14]。

重症休克和休克后期常并发心功能不全，出现心功能不全征象时应严格控制静脉输液量和滴速。除予快速强心药外，可予血管舒张剂并合用去甲肾上腺素或多巴胺。同时给氧、纠正酸中毒和电解质紊乱，并给能量合剂以纠正细胞代谢失衡状态[2]。纠正酸中毒可增强心肌收缩力，恢复血管对血管活性药物的反应性，改善组织低灌注状态，防止 DIC 的发生。检测血乳酸浓度可了解人体组织的低灌注程度和休克患者的预后情况。动态监测血乳酸变化或计算乳酸清除率对疾病状态的评估更有价值。2012 年指南已建议把血乳酸超过实验室正常值上限作为严重脓毒症的诊断标准，并以乳酸水平降至正常作为复苏目标[17]。可早期短程应用大剂量肾上腺皮质激素，建议单独静脉注射氢化可的松剂量为 200 mg/天，不再需要升压药治疗的患者逐渐减量氢化可的松。脑钠肽(BNP)在一定程度上反映患者的心功能情况，有报道证实 BNP 水平与脓毒症患者的的心功能及预后有关[18]。

5.3. 肾脏功能替代治疗

在有效心搏血量和血压回复后，患者仍持续少尿，可行液体负荷与利尿试验：快速静滴甘露醇 100~300 ml 或静注速尿 40 mg，如排尿无明显增加，而心脏功能良好，则可重复一次，若仍无尿，提示可能已发生急性肾功能不全，应给予肾脏替代治疗。若循环稳定可予血液透析治疗，对血液动力学不稳定患者连续性静脉静脉血液滤过(CVVH)更适宜、方便、安全[2]。

5.4. 脑水肿的防治

脑缺氧时考虑到胃内 pH 升高可能增加呼吸机相关性肺炎的风险。易并发脑水肿，出现神志不清、一过性抽搐和颅内压增高征，甚至发生脑疝，应及早予血管解痉剂、抗胆碱类药物、渗透性脱水剂(如甘露醇)、速尿、头部降温与大剂量肾上腺皮质激素(地塞米松 10~20 mg)静注以及高能合剂等[2]。

5.5. DIC 的治疗

诊断一经确立应采用肝素(UFH)或低分子肝素(LMWH)，并适当输注新鲜血浆、全血及血小板[2]。也有学者提出脓毒症患者在接受常规治疗基础上早期加用肝素能够改善患者预后，肝素与低分子肝素效果相当，且临床应用安全，严重出血发生率较低，主要不良反应表现为有创操作时出血略多或穿刺点等局部渗血，降低剂量均可控制[19]。近年来有关肝素治疗脓毒症的基础研究证实，肝素可减轻脂多糖所致的内皮细胞屏障功能障碍[20]，减轻急性肺损伤[21]，降低脓毒症凝血活化[22]及炎症反应，减低病死率[23]在 DIC 后期、继发性纤溶成为出血的主要原因时可加用抗纤溶药物。D-二聚体其水平与脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者病情危重程度及预后有关[24]，监测 D-二聚体有助于提高对脓毒症和重度脓毒症的诊断能力[25]。

5.6. 应激性溃疡、高血糖

脓毒性休克患者可以使用 H_2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂来预防应激性溃疡导致的上消化道出血，但也要考虑到胃内 pH 升高可能增加呼吸机相关性肺炎的风险[2]。多项研究显示，强化静脉胰岛素治疗控制血糖可减少器官功能障碍、住 ICU 的时间及 ICU 死亡率。对已经初步稳定的重症脓毒症合并高血糖患者应使用强化静脉胰岛素治疗使血糖控制在 8.33 mmol/L 以下。所有接受静脉胰岛素治疗的患者都可以

用葡萄糖作为热量来源，每 1~2 小时监测一次血糖，血糖和胰岛素用量稳定后可每 4 小时监测一次，在积极控制血糖的同时警惕低血糖的发生[2]。

5.7. 营养支持

脓毒症患者机体处于高分解、高代谢状态，能量代谢异常，表现为糖、脂肪、蛋白质代谢异常。营养支持是基本的治疗手段，恰当的目标能量供应可减少并发症，提高长期生存率[26]。间接测热法是测量静息能量消耗的“金标准”，人体能量代谢包括基础代谢、食物的热效应、体力活动能量消耗等，在 ICU 中机械通气患者大多处于镇静及镇痛状态，以静息能量作为能量目标值可能更接近患者的能量需求[27]。

6. 传统医治疗

中医学是我国的传统医学，具有独特的理论体系。中医的《伤寒论》是治疗脓毒症的经典著作。而近年来中医学界深入探讨脓毒症的致病机理，开拓出许多新的治疗理念和思路，千余篇中医药、中西医结合研究成果和学术论文使中医、中西医结合治法在临床和科研上展现出一定的应用前景[28]。中药丹参、川芎等具有使微血管淤滞或缓慢流动的血细胞加快流速，降低血液粘度，开放毛细血管网，扩张微血管，疏通微循环，此外尚有抗凝、调整纤溶和清除氧自由基等作用，达到活血化瘀改善微循环防治 DIC 的作用[1]。在中医传统组方基础上研发的中药复方制剂血必净注射液的临床应用证实疗效确切，具有一定的临床应用价值[29]。有报道蒙药斯日西散应用于脓毒症患者的治疗[30]。

7. 结语

综上所述，目前严重脓毒症和脓毒性休克发生率及病死率仍居高不下，远远没有达到预期的目标。因此，我们应当遵循《脓毒症生存运动国际指南》建议，要及早开始诊断，把握治疗的最佳时机，予以正确的抗感染及器官功能支持技术，密切观察病情变化，进行及时、有效、全面的综合性治疗，降低死亡率，改善预后。未来的临床研究将会对现有循证医学建议进行优化，对新干预措施加以证实，对已明确的干预措施进行改良，严重脓毒症和脓毒性休克的最佳治疗将会不断发展。在西药治疗的基础上辅助中药治疗也必将会是治疗严重脓毒症和脓毒性休克的新思路，将会有更好的前景。

参考文献 (References)

- [1] Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., et al. (2013) The surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, **41**, 580-637.
- [2] 刘宇, 周荣斌 (2013) 感染性休克. 急诊内科学. 第 3 版, 人民卫生出版社, 北京, 133-140.
- [3] Batzofin, B.M., Sprung, C.L. and Weiss, Y.G. (2011) The use of steroids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **25**, 735-743.
- [4] Robingon, K., Kruger, P., Prins, J., et al. (2011) The metabolic syndrome in critically ill patients. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **25**, 835-845.
- [5] Galley, H.F. (2011) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, **107**, 57-64.
- [6] Martin, G.S. (2012) Sepsis, severe sepsis and septic shock: Changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **10**, 701-706.
- [7] 刘宇, 周荣斌 (2013) 感染性休克. 急诊内科学. 第 3 版, 人民卫生出版社, 北京, 123-129.
- [8] 伊明, 沈洪 (2012) 抗感染性休克治疗的认识还在争议中. *中国危重症急救医学*, **24**, 10-12.
- [9] 徐静媛, 刘玲, 邱海波 (2011) 液体复苏对感染性休克患者继发肺水肿的影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, **32**, 198-200.
- [10] Hang, W.P., Jiang, W.Q., Hu, B., et al. (2012) Significance of serum procalcitonin levels in the evaluation of severity

- and prognosis of patients with systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, **24**, 294-297.
- [11] Giamarellos-Bourboulis, E.J., Tsangaris, I., Kanni, T., Mouktaroudi, M., Pantelidou, I., Adamis, G., *et al.* (2011) Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: A prospective observational study. *Journal of Hospital Infection*, **77**, 58-63.
- [12] Azevedo, J.R., Torres, O.J., Czezczo, N.G., Tuon, F.F., Nassif, P.A. and Souza, G.D. (2012) Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, **39**, 456-461.
- [13] Kumar, A., Roberts, D., Wood, K.E., Light, B., Parrillo, J.E., Sharma, S., *et al.* (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, **34**, 1589-1596.
- [14] 徐腾达 (2010) 休克. In: 于学忠, Ed., *协和急诊医学*, 科学出版社, 北京, 88-94.
- [15] Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., *et al.* (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 1368-1377.
- [16] 吴先龙 (2013) 严重脓毒症早期应用集束化治疗的依从性及对病死率的影响. *中国呼吸与危重监护杂志*, **1**, 92-93.
- [17] Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., *et al.* (2013) Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Medicine*, **39**, 165-228.
- [18] 张志忠, 张伟珏, 周荣斌 (2010) B型脑钠肽对脓毒性休克患者的诊断及预后评估价值. *中国全科医学*, **13**, 1320.
- [19] 刘志永, 朱红, 马晓春 (2014) 肝素治疗脓毒症的系统评价. *中华危重病急救医学*, **3**, 135-141.
- [20] Li, X., Zheng, Z., Mao, Y. and Ma, X. (2012) Unfractionated heparin promotes LPS-induced endothelial barrier dysfunction: A preliminary study on the roles of angiotensin/Tie2 axis. *Thrombosis Research*, **129**, e223-e228.
- [21] Mu, E., Ding, R., An, X., Li, X., Chen, S. and Ma, X. (2012) Heparin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting nitric oxide synthase and TGF- β /Smad signaling pathway. *Thrombosis Research*, **129**, 479-485.
- [22] Ding, R., Zhao, D., Guo, R., Zhang, Z. and Ma, X. (2011) Treatment with unfractionated heparin attenuates coagulation and inflammation in endotoxemic mice. *Thrombosis Research*, **128**, e160-e165.
- [23] Zhao, D., Ding, R., Mao, Y., Wang, L., Zhang, Z. and Ma, X. (2012) Heparin rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality through the suppression of inflammatory responses. *Inflammation*, **35**, 1825-1832.
- [24] 占志刚, 李春盛 (2012) D-二聚体对急诊脓症患者预后价值的前瞻性研究. *中国危重病急救医学*, **3**, 135-139.
- [25] 赵永祯, 李春盛 (2014) 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值. *中华危重病急救医学*, **3**, 153-158.
- [26] 刘朝晖, 苏磊, 廖银光, 刘志锋, 刘俊灵 (2014) 尿毒症患者营养目标摄入对临床预后影响的前瞻性随机对照研究. *中华危重病急救医学*, **3**, 131-134.
- [27] 肖桂珍, 苏磊, 段鹏凯, 王钦先, 黄英 (2011) 间接测热法与传统能量估算法测定重症监护病房患者能量消耗的比较. *中国危重病急救医学*, **7**, 392-395.
- [28] 奚肇庆, 张劲松, 芮庆林, 谢康民, 王一镗 (2010) 严重脓毒症与感染性休克中西医结合治疗指南解读. *公共卫生与临床医学*, **2**, 87-96.
- [29] 郑喜胜, 秦根生, 董照刚, 冯永利 (2013) 血必净注射液对感染性休克患者 PCT、CRP 的影响. *中国实用医药*, **17**, 135-136.
- [30] 巴特金, 苏和, 张松波, 莫日根图, 张瑞芬, 李娟 (2010) 蒙药斯日西散预防脓症患者肠内营养胃肠道并发症的疗效观察. *中国药物与临床*, **3**, 358.