

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20195326

黄勋 医学博士, 感染病学主任医师, 硕士生导师, 中南大学湘雅医院感染控制中心副主任, 中国医院协会医院感染管理专业委员会常委, 中国老年医学会感染管理质量控制分会委员及青年委员会副主任委员, 中华预防医学会医院感染控制分会委员会副主任委员, 中华医学会微生物与免疫学分会青年委员。

· 专家论坛 ·

脓毒症诊断标准变迁及热点问题探讨

黄勋, 吴安华

(中南大学湘雅医院感染控制中心, 湖南长沙 410008)

[摘要] 近年来, 脓毒症概念和诊断标准不断更新, 是优化脓毒症临床诊治的必然要求, 但同时给临床实践带来了新的挑战。本文回顾性分析脓毒症 1.0、2.0、3.0 三个版本中诊断标准的变迁情况, 发现已发布的脓毒症指南中相关定义, 无论国内外均存在不同程度不足。过去三十年, 相关定义不断改变, 不同的文献资料可能采用不同版本的定义, 易引起对脓毒症认识及其数据上的混淆, 可能导致临床脓毒症延误治疗或盲目扩大治疗。脓毒症诊断标准及流行病学数据仍需进一步探索和完善, 中国也需要考虑设定容易测量, 且有利于明确患者诊断及管理的推荐意见。

[关键词] 脓毒症; 诊断标准; 感染; 脓毒性休克; 脓血症

[中图分类号] R631⁺.2 R459.7

Change in diagnostic criteria and hotspot issue of sepsis

HUANG Xun, WU An-hua (Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] The definition and diagnostic criteria of sepsis are constantly updated in recent years, which is an inevitable requirement for optimizing clinical diagnosis and treatment of sepsis, but it brings new challenges to clinical practice at the same time. This paper retrospectively reviews the changes in diagnostic criteria in sepsis 1.0, 2.0 and 3.0 version, and finds that relevant definitions in sepsis guidelines published at home and abroad are insufficient in varying degrees. Over the past three decades, definitions have been changing constantly, different versions of definitions may be adopted in different literatures, which is easy to cause confusion in sepsis knowledge and data, and may result in delayed treatment or blindly expand treatment of clinical sepsis. Diagnostic criteria and epidemiological data of sepsis still need to be further explored and improved, China also needs to consider formulating a series of recommendations that are easy to be measured and conducive to defining patient diagnosis and management.

[Key words] sepsis; diagnostic criteria; infection; septic shock; pyemia

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应, 是临床急危重症患者常见且严重的并发症, 是现代医学面临的突出难题之一^[1-2]。根据全球脓毒症联盟公布的数据, 不同国家脓毒症病死率从 15%~

50%不等。过去十年, 发达国家脓毒症发病率以每年 8%~13%的速度增长; 而在发展中国家, 营养不良、贫穷、疫苗缺乏等原因导致脓毒症病死率居高不下, 且不同地区、患者人群、医疗环境之间存在差异^[3]。

[收稿日期] 2019-04-24

[基金项目] 中南大学临床大数据项目基金(2013-79); 脓毒症临床与实验室大数据系统的建立与完善(2014/01-2019/12); 中南大学湘雅医院临床科研基金(2013-11)

[作者简介] 黄勋(1972-), 女(土家族), 湖南省长沙市人, 主任医师, 主要从事脓毒症、医院感染管理研究。

[通信作者] 吴安华 E-mail: dr_wuanhua@sina.com

脓毒症概念和诊断标准不断更新,是优化脓毒症临床诊治的必然要求。1991年美国胸科医师学会、美国危重病学会召开联席会议,定义脓毒症^[4],即为感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),并发布相关诊疗指南 Sepsis 1.0,该版本为临床治疗提供了实用的理论框架,对降低全球脓毒症患者的病死率具有重要意义。随着脓毒症病理生理学研究的进展,临床医生对脓毒症的认识与理解不断深入,2001年美国胸科医师学会、美国危重病学会、欧洲危重病医学会等举行了华盛顿联席会议,发起全球性运动“拯救脓毒症”,并对 Sepsis 1.0 进行修订,此即 Sepsis 2.0^[5]。该指南与 Sepsis 1.0 的核心一样,仍是脓毒症感染及引起的全身炎症反应综合征,不同的是细化了脓毒症的诊断标准,包括 21 项指标,制定了脓毒症的分阶段系统,及脓毒症和重症脓毒症,但 Sepsis 2.0 过于复杂,难以被临床应用。

过去二十多年,临床上一直沿用的定义(Sepsis 1.0、2.0)在脓毒症的诊疗方面发挥了重要作用,但也存在以下问题:(1)过于敏感,缺乏特异性;(2)不能反映疾病的严重程度;(3)可能使临床医生忽视感染诊断,导致脓毒症过度诊断、过度医疗问题。2014年一项研究结果发现,2003—2007年脓毒症的诊断率提高了170%,而同期支气管炎的诊断率却下降了22%^[6],提示部分普通局部感染患者可能被过度诊断为脓毒症,诊断标准缺乏特异性。2015年澳大利亚及新西兰一项成年重症患者13年的临床资料^[7]显示,109 663例脓毒症中96 385例(87.9%)具有SIRS阳性表现,13 278(12.1%)并无SIRS表现。此结果在既往批评意见的基础上,又挑战了 Sepsis 1.0 诊断标准的敏感性和有效性^[8-9]。

2016年拯救脓毒症运动指南 Sepsis 3.0^[10]发布,该指南将既往的以全身炎症反应综合征为核心更改为以器官衰竭为核心,其临床实践意义在于方便、快捷,适用于院前、急诊及普通病房。但实际上 Sepsis 3.0 也存在争议,主要表现在以下几个方面:(1)更多关注了器官功能衰竭问题,若完全按照该标准,部分脓毒症患者的情况可能已发展到相当严重的程度,若此时再进行干预,可能延误病情,增加救治成本;(2)重症监护病房(ICU)以外科室对此评分系统并不熟悉;(3)需要详尽的实验室结果,基层医院或经验不足医生,诊断具有延迟性^[11]。自发布以来,许多学术组织,如拉丁美洲脓毒症研究所、美国

胸内科医师学院、美国急诊医师学院、美国感染病等学会均对 Sepsis 3.0 定义提出了质疑^[12]。近五年英国国家卫生与临床优化研究所^[13]、澳大利亚和新西兰产科医学会^[14]、日本重症监护医学学会^[15]等出台的指南也主要在治疗方面提出建设性意见,在脓毒症诊断方面没有实质性的突破和进展。

这就给临床提出了一个严峻的挑战,若无可被统一接受的脓毒症定义金标准,采用不同的诊断标准将得出不同的脓毒症患病率和发病率数据。采用四种独立的方法提取美国住院人群数据库的数据,结果显示,严重脓毒症年发病率差异达3.5倍(300例/10万人~1 031例/10万人),病死率差异达2倍(14.7%~29.9%)^[6]。澳大利亚和新西兰ICU的数据与同等数量意大利ICU相比,前者脓毒性休克患者的数量是后者的10倍,病死率分别是22%和61%^[16-17]。

中国内地关于脓毒症的高质量流行病学研究较少,且基于ICU的研究仅能获得患病率而非发病率结果。中国内地第1次脓毒症流行病学调查^[18](2004年12月—2005年11月)结果显示,3 665例患者中318例(8.68%)罹患严重脓毒症,住院病死率48.7%,平均住院费用达11 390元,但该研究仅入选了外科ICU患者,因而可能低估了严重脓毒症的患病率。中国危重病临床研究协作组2009年另一项综合ICU脓毒症流行病学数据^[19]显示,ICU住院时间超过24h的1 297例成年患者中,诊断严重脓毒症或感染性休克者共484例(37.3%),其中严重脓症患者病死率为33.5%。

我国第一个脓毒症相关指南是2007年由中华医学会重症医学分会组织制定的《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》,该指南采用 Sepsis 1.0 诊断标准^[20]。2014年制定的《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》采用 Sepsis 2.0 诊断标准^[21]。由国家中医药管理局急诊协作组牵头、制定的《高热(脓毒症)中医诊疗专家共识意见(2014)》采用 Sepsis 1.0 诊断标准^[22]。2017年,由中华中医药学会发布,中国中医科学院中医临床基础医学研究所和首都医科大学附属北京中医医院共同制定的《中医药单用/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·脓毒症》采用 Sepsis 3.0 诊断标准^[23]。上述指南对脓毒症的诊疗进行了规范和指导,但同时也暴露一个很重要的问题,即针对中国人群,尤其是不同经济基础的区域,脓毒症诊断标准

均是照搬国际标准,未考虑医院环境、社会环境、人口文化情况等差异。若缺乏明确的诊断标准,可能导致临床脓毒症延误治疗或盲目扩大治疗,中国临床医疗实践更趋向于后者,即临床上大量疑似脓毒症患者被诊断,出现抗菌药物滥用情况,最终导致临床耐药现象越来越严重。

另外,需要关注的一个问题是目前国内数据基本来源于 ICU 患者,而国外研究^[24-25]显示,超过半数的脓毒症患者和普通病房接受治疗,很可能低估脓毒症的发病率,而国内医院中有研究结果显示此比率高达 86%^[26],可能高估脓毒症患者的病死率。故在脓毒症相关研究中需关注在非 ICU 住院期间符合脓毒症相关标准的患者,需观察每个疑似临床病例,尽可能发现住院期间任何时间段、任何病区发生的脓毒症和严重脓毒症患者,并及时进行治疗。

综上所述,已经发布的脓毒症指南中定义的相关问题,无论国内外均存在不同程度的不足。过去三十年,相关定义不断改变,不同的文献资料可能采用不同版本的定义,易引起对脓毒症认识及数据上的混淆。脓毒症诊断及流行病学数据仍需进一步探索和完善。中国也需要考虑设定容易测量,且有利于明确患者诊断及管理的推荐意见,需考虑不同病种、科别脓毒症特点的差异,探讨特异性更强,针对适合不同病种、科别的脓毒症定义,探讨不同治疗方案。

为避免单一研究的片面性,解决此诊断难题的手段有很多,其中包括 Sepsis 3.0 遵循的循证医学原则,部分研究基于 Meta 分析,但大部分仍停留在部分专家临床经验的积累上,理论化与系统化不足。已经获取的脓毒症患者数据几乎全部来自高收入国家(主要为美国)的成年人,是否符合中国人群特征尚属未知。

由于脓毒症与其他综合征有很多相似特征,以往识别的许多特征差异,很可能并不具备区分此综合征的特质,建议通过多层建模来提取脓毒症的本质特征。多层次建模须从以下几个方面进行改进:(1)建立中国特色的脓毒症及疑似脓毒症患者临床大样本数据库;(2)充分意识到临床上脓毒症属于动态变迁过程,需前瞻性追踪,关注除 ICU 以外的其他住院患者;(3)关注不同疾病人群发生脓毒症前后的临床特征变化,发现更多具有特征性的指标。只有从以上几个方面着手,才有可能真正准确地定义脓毒症诊断标准。

[参 考 文 献]

- [1] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(21): 2063.
- [2] 刘瑶,黄勋. 脓毒症相关生物标记物的研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(18): 4318 - 4320.
- [3] Global Sepsis Alliance. Sepsis - a global health crisis[EB/OL]. [2019 - 02]. <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis>.
- [4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(6): 864 - 874.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4): 530 - 538.
- [6] Rhee C, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care - reasons for caution[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1673 - 1676.
- [7] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1629 - 1638.
- [8] Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 774 - 775.
- [9] 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.
- [10] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801 - 810.
- [11] Simpson SQ. New sepsis criteria: a change we should not make[J]. *Chest*, 2016, 149(5): 1117 - 1118.
- [12] Abrahame. New definitions for sepsis and septic shock; continuing evolution but with much still to be done[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 757 - 759.
- [13] Tavaré A, O'Flynn N. Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2017, 67(657): 185 - 186.
- [14] Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2017, 57(5): 540 - 551.
- [15] Oda S, Aibikim M, Ikeda T, et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis[J]. *J Intensive Care*, 2014, 2(1): 55.
- [16] Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 1995, 21(Suppl 2): S244 - S249.

- [17] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000 - 2012[J]. JAMA, 2014, 311(13): 1308 - 1316.
- [18] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China[J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2538 - 2546.
- [19] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107181.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 刘清泉, 张晓云, 孔立, 等. 高热(脓毒症)中医诊疗专家共识意见(2014)[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 1961 - 1963.
- [23] 张瑞, 陈奕杉, 赵国桢, 等. 《中医药单用/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·脓毒症》临床应用评价与修订意见[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4776 - 4781.
- [24] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303 - 1310.
- [25] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward[J]. Crit Care Med, 2007, 35(5): 1284 - 1289.
- [26] Zhou J, Tian H, Du X, et al. Population-based epidemiology of sepsis in a subdistrict of Beijing[J]. Crit Care Med, 2017, 45(7): 1168 - 1176.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:黄勋, 吴安华. 脓毒症诊断标准变迁及热点问题探讨[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 461 - 464. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195326.

Cite this article as: HUANG Xun, WU An-hua. Change in diagnostic criteria and hotspot issue of sepsis[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(6): 461 - 464. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195326.