

2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南

2004 年,全球 11 个专业组织的专家代表对感染与脓毒症的诊断及治疗发表了第一个被国际广泛接受的指南。这些建议旨在为临床医生提供治疗严重脓毒症或脓毒性休克的指南,但不能取代医生面对患者病情独特变化而做出的临床决定。指南中大部分建议适用于 ICU 及非 ICU 中的严重脓毒症。专家们相信,对非 ICU 科室及紧急情况下医师如何救治严重脓毒症患者的培训有助于改善患者预后。当然,不同国家或救治机构资源的有限性可能会限制内科医生对某些指南建议的实施。

欧洲危重症医学学会 (ESICM), 国际脓毒症基金会 (ISF) 联合美国重症监护医学学会 (SCCM) 在休斯敦 2012 年美国重症监护医学学会会上对 2004 及 2008 版《重症脓毒症和脓毒性休克的治疗指南》进行修订,详细可参详会议内容。

本指南所依据的新 GRADE 分级系统将推荐等级分为 1 (强力推荐: 做或不做)、2 (弱度推荐: 可能做或可能不做) 两级, 将证据分为 A [高质量随机对照研究 (RCT) 或荟萃分析研究]、B (中等质量 RCT 或高质量观察性及队列研究)、C (完成良好、设对照的观察性及队列研究) 和 D (病例总结或专家意见, 低质量研究)。

第一部分 严重脓毒症的治疗

A 早期复苏

1、脓毒症所致休克的定义为组织低灌注, 表现为经过最初的液体复苏后持续低血压或血乳酸浓度 $\geq 4\text{mmol/L}$ 。此时应按照本指南进行早期复苏, 并应在确定存在低灌注第一时间、而不是延迟到患者入住 ICU 后实施。

在早期复苏最初 6 小时内的复苏目标包括: ①中心静脉压 (CVP) $8\text{--}12\text{mmHg}$; ②平均动脉压 (MAP) $\geq 65\text{mmHg}$; ③尿量 $\geq 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; ④中心静脉 (上腔静脉) 氧饱和度 (S_{cvO_2}) $\geq 70\%$, 混合静脉氧饱和度 (S_{vO_2}) $\geq 65\%$ (1C)。

2、严重脓毒症或脓毒性休克在最初 6 小时复苏过程中, 尽管 CVP 已达到目标, 但对应的 S_{cvO_2} 与 S_{vO_2} 未达到 70% 或 65% 时, 可输入浓缩红细胞达到红细胞压积 $\geq 30\%$, 同时/或者输入多巴酚丁胺 [最大剂量为 $20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] 来达到目标 (2C)。

3、此外, 研究人员指出, 在严重脓毒症和脓毒性休克早期复苏阶段的, 缺乏监测中央静脉氧饱和度设施下, 乳酸 (组织灌注不足的一个标记) 水平升高的患者, 应尽快使乳酸水平降至正常 (弱度推荐; 2C 级)

B 诊断

1、如果在得到培养结果之后再使用抗生素不会给患者带来有临床意义的延误, 我们推荐在开始使用抗生素治疗之前先获取适宜的培养标本。为更有效地培养得到病原微生物, 推荐对患者至少采集两处血液标本, 即经皮穿刺及经留置超过 48 小时的血管内置管处的血液标本。

在未及时应用抗生素不会给患者带来有临床意义的延误的前提下, 应尽可能在使用抗生素之前留取其他培养标本, 包括尿液、脑脊液、伤口、呼吸道分泌物或可能为感染源的其他体液 (1C)。

2、推荐为患者进行快速及时的影像学检查以早期确定潜在的感染病灶。一旦明确了感染病灶的存在, 就应立即取得其标本。但有些患者由于病情不稳定而不能接受有创操作或无法被转运至 ICU, 此时床旁超声是最有效的方法 (1C)。

3、对于真菌严重脓毒症高危患者, 建议可通过以下试验, 如: 1, 3- β -D-葡聚糖试验 (2B 级)、甘露聚糖及抗甘露聚糖抗体试验 (2C 级), 对侵入性念珠菌病做出早期诊断 (弱度推荐)。

C 抗生素治疗

1、推荐在确认脓毒性休克 (1B) 或严重脓毒症尚未出现脓毒性休克 (1D) 时, 在 1 小时内尽早静脉使用抗生素治疗。

在应用抗生素之前留取适合的标本, 但不能为留取标本而延误抗生素的使用 (1D)。

2a、推荐最初的经验性治疗包括对抗所有可疑病原微生物（细菌和/或真菌）的一种或多种药物，并且渗透到导致脓毒症的感染病灶中的药物浓度足够高（1B）。

2b、推荐每天评价抗生素治疗方案，以达到理想的临床治疗效果，防止细菌耐药产生，减少毒性及降低费用（1C）。

2c、对已知或怀疑为假单胞菌属感染引起的严重脓毒症患者，建议采取联合治疗（2D）。

2d、建议对中性粒细胞减少症患者进行经验性的联合治疗（2D）。

2e、对于严重脓毒症患者在应用经验性治疗时，建议联合治疗不超过 3-5 天。一旦找到病原，应选择最恰当的单一治疗（2D）。

3、推荐疗程一般为 7-10 天，但对于临床治疗反应慢、感染病灶没有完全清除或免疫缺陷（包括中性粒细胞减少症）患者，应适当延长疗程（1D）。

4、如果患者现有的临床症状被确定由非感染因素引起，推荐迅速停止抗生素治疗，以降低耐药细菌引起感染和药物相关副作用的风险（1D）。

5、指南不推荐或建议使用原降钙素作为严重脓毒症诊断指标。然而，在抗生素治疗期间，若未发现感染，建议临床医生使用原降钙素低水平作为停止经验性抗生素治疗一个标记（弱度推荐；2C 级）。

D 感染源控制

1a、对一些需紧急处理的特定感染如坏死性筋膜炎、弥漫性腹膜炎、胆管炎、肠梗死等要尽快寻找病因并确定或排除诊断（1C），在症状出现 6 小时以内完成（1D）。

1b、应对所有严重脓毒症患者进行评估，确定是否有可控制的感染源存在。控制手段包括引流脓肿或局部感染灶=感染后坏死组织清创、摘除可引起感染的医疗器具、或对仍存在微生物感染的源头控制（1C）。

2、建议对确定为胰腺周围坏死并可能成为潜在感染灶者，最好待明确划分有活力组织和坏死组织之后，再进行干预（2B）。

3、在需要进行病原学治疗时，推荐采用对生理损伤最小的有效干预措施，例如对脓肿进行经皮引起而不是外科引流（1D）。

4、在建立其他血管通路后，应立即去除那些可能成为严重脓毒症或脓毒性休克感染灶的血管内器具（1C）。

5、建议引入并研究选择性消化道净化和选择性口咽部净化作为减少呼吸机相关肺炎发生率的一个方法（弱度推荐；2C 级）。该措施可以在其显示有效的医疗保健环境和区域继续推行。

E 液体疗法

1、对于液体疗法，严重脓毒症早期液体复苏推荐使用晶体液（强烈推荐；1A 级），严重脓毒症和脓毒性休克早期液体复苏还建议使用白蛋白（弱度推荐；2B 级），不建议使用羟乙基淀粉等分子量大于 200D 或取代度超过 0.4（强烈推荐；1B 级）。不推荐使用低分子量羟乙基淀粉，试验结果有待进一步证实，也不推荐使用明胶。

2、推荐液体复苏的初始治疗目标是 CVP 至少达到 8mmHg（机械通气患者需达到 12mmHg），之后通常还需要进一步的液体治疗（1C）。

3a、推荐采用液体冲击疗法，持续补液直到血流动力学（例如动脉压、心率、尿量）得到改善（1D）。

3b、对疑有血容量不足的患者进行液体冲击时，在开始 4~6 小时内至少要用 1000 ml 晶体液。对脓毒症导致器官灌注不足的患者，须给予更快速度更大剂量的液体治疗，至少达 30ml/kg。液体冲击疗法，可根据动态（例如脉搏）或静态（例如动脉压）的变化，推荐采用增量补液直到血流动力学得到改善（强烈推荐；1C 级）。

F 血管加压类药物

1、推荐将 MAP 保持在 ≥ 65 mmHg（1C）。

2、推荐去甲肾上腺素作为首选血管加压类药物（强烈推荐；1 B 级）；如果去甲肾上腺素效果不明显，可联合或首选肾上腺素（强烈推荐；2 B 级）；抗利尿激素 0.03u/min 可以联合或代替去甲肾上腺素

(弱推荐; 2A 等); 多巴胺作为血管加压药, 对患者具有严格的选择, 只用于心律失常发生率低, 低心输出量和(或)慢性心率的患者(弱推荐; 2 C 等)

3、推荐不使用低剂量多巴胺作为肾脏保护药物(1A)。

4、推荐在条件允许情况下, 尽快为需要血管升压药物的患者建立动脉通路(1D)。

G 正性肌力药物

1、存在心肌功能障碍(充盈压升高及心输出量降低)或持续灌注不足的患者, 推荐静脉滴注多巴酚丁胺或联合血管加压素, 即使血容量足够及平均动脉压 ≥ 65 mmHg(强烈推荐; 1C 等)。

2、反对使用增加心指数达超常水平的疗法。

H 糖皮质激素

1、对于成人脓毒性休克患者, 如果液体复苏或血管加压素能够恢复血流动力学稳定性, 建议不要使用类固醇; 当不能恢复血液动力学稳定性时, 建议氢化可的松 200mg/d 连续静脉注射(弱推荐; 2C 级)。

2、对于须接受糖皮质激素的成人脓毒症亚群的鉴别, 不建议行 ACTH 兴奋试验(2B)。

3、如果可获得氢化可的松, 就不建议选用地塞米松(2B)。

4、如果不能获得氢化可的松, 且替代的激素制剂无显著的盐皮质激素活性, 建议增加每日口服氟可的松(50 μ g)。如果使用了氢化可的松, 则氟可的松可任意选择(2C)。

5、当患者不再需要血管升压药时, 建议停用糖皮质激素治疗(2D)。

6、针对治疗脓毒症的目的, 推荐严重脓毒症或脓毒性休克患者每日糖皮质激素量不大于氢化可的松 300mg 当量(1A)。

7、对于无休克的脓症患者, 不推荐应用激素。但在患者内分泌或糖皮质激素治疗需要的情况下, 激素维持治疗或使用应激剂量激素没有禁忌证(1D)。

I 血液制品使用

1、一旦成人组织低灌注缓解, 且不存在心肌缺血、严重低氧血症、急性出血、紫绀型心脏病或乳酸酸中毒等情况, 推荐血红蛋白低于 7.0g/dl (70g/L) 时输注红细胞, 使血红蛋白维持在 7.0-9.0g/dl (70-90g/L)(1B)。

2、不推荐促红细胞生成素作为严重脓毒症贫血的特定治疗, 但有其他可接受的原因如肾功能衰竭诱导的红细胞生成障碍时可用(1B)。

3、在临床无出血、也不计划进行有创性操作时, 不建议用新鲜冰冻血浆纠正实验室凝血异常(2D)。

4、在治疗严重脓毒症和脓毒性休克时, 不推荐抗凝血酶(1B)。

5、严重脓症患者, 当血小板计数 $< 5000/\text{mm}^3$ ($5 \times 10^9/\text{L}$)。无论是否有出血, 都建议输注血小板。当血小板计数 5000-30000/ mm^3 ($5-30 \times 10^9/\text{L}$) 且有明显出血危险时, 可考虑输注血小板。需进行外科手术或有创性操作时, 血小板计数应 $\geq 50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$)(2D)。

第二部分 严重脓毒症支持治疗

A 机械通气

1、对脓毒症所致急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者, 推荐将机械通气潮气量设定为按预测体重 6ml/kg(1B)。

2、推荐监测 ALI/ARDS 患者的吸气末平台压, 并将最初平台压高限设置为 $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ 。在评估平台压时应考虑患者的胸廓顺应性(1C)。

3、为尽可能降低平台压和潮气量, 允许 ALI/ARDS 患者存在高碳酸血症(PaCO_2 高于正常, 称“允许性高碳酸血症”(1C)。

4、推荐设定 PEEP 以防止呼气末肺泡萎陷(1C)。对于严重难治性低氧血症患者, 建议采用肺复张手法(弱推荐; 2 C 级)。建议倾向用于 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ 的严重 ARDS 患者(弱推荐; 2C 级)。

5、在有经验的单位, 对需使用可能引起肺损伤的高吸气氧含量(FiO_2)和平台压的 ARDS 患者, 如果改变体位无过高风险, 应考虑使其采取俯卧位(2C)。

6A、如无禁忌证，推荐机械通气患者保持半卧位，以防止误吸和发生呼吸机相关肺炎（VAP）（1B）。

6B、建议床头抬高 30–45 度（2C）。

7、仅对符合下述条件的少数 ALI/ARDS 患者建议使用 NIV：轻度呼吸衰竭（相对较低的压力支持和 PEEP 有效）、血流动力学稳定、较舒适且易唤醒、能自主咳痰和保护气道、主观期望早日康复。建议维持气管插管阈值（2B）。

8、推荐制定一套适当的脱机计划，为机械通气患者施行自主呼吸试验以评估脱离机械通气的能力，患者还须满足以下条件：①可唤醒，②血流动力学稳定（不用升压药），③没有新的潜在严重疾患，④只需低通气量和低 PEEP，⑤面罩或鼻导管给氧可满足吸氧浓度要求。应选择低水平压力支持、持续气道正压（CPAP， $\approx 5\text{cmH}_2\text{O}$ ）或 T 管进行自主呼吸试验（1A）。

9、推荐对 ALI/ARDS 患者，不把肺动脉导管应用作为常规（1A）。

10、对已有 ALI 且无组织低灌注证据的患者，推荐保守补液策略，以减少机械通气和住 ICU 天数（1C）。

B 镇静、麻醉、神经肌肉阻断

1、机械通气的危重患者需镇静时，应进行麻醉记录并制定麻醉目标（1B）。越来越多证据表明这可减少机械通气时间和住 ICU 天数。

2、如果机械通气患者需麻醉镇静，推荐间歇注射或连续点滴达到预定镇静终点，且每天中断/减少镇静剂，使患者清醒/再点滴药物（1B）。

3、鉴于停药后神经肌肉阻断持续时间较长，推荐对脓毒症患者避免应用神经肌肉阻滞剂（NMBA）。如果必须应用，应间断推注，或在持续点滴过程中使用 4 小时序列监护阻滞深度（1B）。

C 血糖控制

1、对进入 ICU 后已初步稳定的重症脓毒症合并高血糖患者，推荐使用静脉胰岛素治疗控制血糖（1B）。

2、建议使用有效方案调整胰岛素剂量，使血糖控制在 150 mg/dl 以下（2C）。

3、推荐所有接受静脉胰岛素治疗的患者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（1C）。

4、用床旁快速检测法监测末梢血糖水平时，如果血糖值较低，应谨慎处理，因为动脉血或血浆葡萄糖水平可能比检测值更低（1B）。

D 肾脏替代治疗

1、对重症脓毒症合并急性肾功能衰竭患者，持续肾脏替代治疗与间断血液透析等效（2B）。

2、对血流动力学不稳定者，建议予持续肾替代治疗辅助维持液体平衡（2D）。

E 碳酸氢盐治疗

对于低灌注致高乳酸血症、 $\text{pH} \geq 7.15$ 的患者，不宜使用碳酸氢钠改善血流动力学或减少升压药使用（1B）。

F 预防深静脉血栓形成

1、对严重脓毒症患者，推荐用小剂量普通肝素（UFH）每日 2–3 次或每日低分子量肝素（LMWH）预防深静脉血栓（DVT），除非有禁忌证如血小板减少、严重凝血功能障碍、活动性出血、近期脑出血等（1A）。

2、对有肝素禁忌证者，推荐使用器械预防措施如逐渐加压袜（GCS）或间歇压迫器（ICD），除非有禁忌证（1A）。

3、对非常高危的患者如严重脓毒症合并 DVT 史、创伤或整形外科手术者，建议联合药物和机械预防，除非有禁忌证或无法实施（2C）。

4、鉴于已在其他高危患者中证明 LMWH 的优势，因此对非常高危的患者，建议使用 LMWH 而非 UFH（2C）。

G 预防应激性溃疡

1、出血危险因素高的严重脓毒症 / 脓毒症休克患者，推荐使用 H_2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂预

防应激性溃疡（1B级）。

2、预防应激性溃疡，建议使用质子泵抑制剂而不用 H2 受体拮抗剂（2C 级）。

3、建议没有危险因素的患者不做预防（2B 级）。

H 选择性肠道净化

选择性肠道净化（SDD）主要作用为预防 VAP，尽管包括肠内万古霉素的研究表明了其安全性，但仍有出现耐药革兰阳性菌感染的可能。

I 支持限度的考虑

推荐与患者及家属讨论进一步诊疗计划，包括可能的转归与现实的治疗目标（1D）。