

【编者按】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。指南代表了拯救脓毒症运动的第二阶段，即进一步改善患者预后及对脓毒症进行再认识。这些专家分别在2006年和2007年应用新的循证医学系统方法对证据质量及推荐等级进行再次评价，对指南内容进行了更新。2008年，专家在上述基础上对指南内容进行了重新修订。本刊特邀北京军区总医院急诊科周荣斌教授对指南进行解读，并由解放军总医院急诊科主任、中华急诊学会分会副主任委员、全军急救医学专业委员会主任委员沈洪教授进行点评。

2008年成人严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南解读（1）

周荣斌，周高速，郭凯，刘宇

【关键词】脓毒症；休克，脓毒性；治疗

【中图分类号】R 515 【文献标识码】A 【文章编号】1007-9572 (2008) 05A-0727-02

严重脓毒症是指继发于感染的急性器官功能障碍，脓毒性休克是严重脓毒症合并液体复苏不能逆转的低血压。每年有数百万人发病，且发病率还在不断增加，病死率高于25%。与创伤、急性心肌梗死和脑卒中一样，在严重脓毒症发病的最初几个小时内得到及时和适当的治疗，可明显改善预后。2004年，有11个国际组织参加的诊断和治疗感染的国际专家小组首次出版了旨在提高严重脓毒症和脓毒性休克治疗效果和改善预后的国际指南。2006—2007年，上述专家又重新集聚，应用新的循证医学的方法，重新评价临床证据、确定推荐的强度，对2004年的指南进行修订和增补。

指南是基本的临床诊疗规范，当面对特殊病情时，不能代替医师个人的智慧和决策能力。多数推荐适用于ICU或非ICU的严重脓毒症病人。在指南的推广过程中，通过对医师的培训和在非ICU严重脓毒症病人治疗程序的规范及急性期治疗内容的调整，严重脓毒症的治疗效果和预后已得到了很大改善。但由于资源和条件的限制，指南推荐的某些内容在一些国家和地区的应用会受到影响。

1 方法和一般情况简介

脓毒症是指感染合并全身炎症反应，严重脓毒症是指脓毒症合并脓毒症诱导的器官功能障碍或组织低灌注。器官功能障碍的标准随着严重脓毒症的症研究也在变化。脓毒症诱导的低灌注是指收缩压(SBP) < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或平均动脉压 < 70 mm Hg 或收缩压下降 > 40 mm Hg 或在缺乏其他低灌注原因下按年龄下降 > 2个标准差，脓毒性休克是在充分液体复苏后仍表现低灌注。脓毒症诱导的组织低灌注是指脓毒性休克、乳酸增高或少尿。

2008年的脓毒症治疗指南是建立在2001、2004年的基础上，利用了截至2007年底脓毒症研究的最新临床证据。2001年指南是由国际脓毒症论坛整理，综合了前10年MEDLINE上的临床研究。2004年指南由行业自由教育基金赞助，通过美国危重病医学会(SCCM)、欧洲重症医学协会(ESICM)

沈洪教授点评：北京军区总医院急诊科周荣斌教授等所撰写的“2008年成人严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南解读”，注重介绍“脓毒症是指感染合并全身炎症反应，严重脓毒症是指脓毒症合并脓毒症诱导的器官功能障碍或组织低灌注”的基本概念。将通常被省略的指南制定方法予以介绍，包括研究证据的检索、核实、整理，决定是否推荐和推荐等级，以及证据质量由预先确定的推荐、评估、发展、评价等级系统(GRADE)标准来判断。并由委员会评估、比较干预措施的有益与不利作用的权重。明确由于推荐程度是渐进的动态过程，在强烈和一般推荐之间没有明确的界限，强烈推荐用“我们推荐”，一般推荐用“我们建议”。应慎重这些方法学的内容，以理解国际指南制定的基本原则方法。

和国际脓毒症论坛制定，综合了2003年底之前的可以应用的证据。拯救脓毒症运动(SSC)的两个管理组织接受自由企业的基金资助，这些企业包括爱德华兹生命科学公司、礼来公司和飞利浦集团。SSC的企业基金仅用于促进脓毒症研究的创新行为，为了保证指南的权威、客观和公正，2008年指南修订过程未接受任何基金支持。

对于未能达成一致的推荐，在指南发表时力求使脓毒症治疗指南起草委员会所有委员的信息公开和透明。

指南使用改良的Delphi方法，由一个代表大多数人意见的委员会、几个亚组分会和重要的专家通过电话会议和电子邮件讨论制定。成立多个负责在专门问题的推荐并核实证据与修订指南的小组，专门问题包括类固醇激素、血液制品、活化蛋白C、肾脏替代疗法、抗生素、病源控制和血糖调控等。每个小组负责对本领域临床研究证据进行检索、核实、整理并决定推荐与否和推荐等级。检索关键词至少包括脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克和脓毒症综合征，即每一个专门问题都在上述与脓毒症问题相关的主题范围内。前两版指南发表的问题都重新检索，包括与脓毒症相关的研究或最近的临床试验产生的相

作者单位：100700北京市，北京军区总医院急诊科

关的新问题。证据的质量由预先确定的推荐、评估、发展、评价等级系统 (GRADE) 标准来判断。

为统一标准,在第一次委员会大会之前和第一次大会中,通过电子邮件和集中讨论方式对委员会成员进行有效的 GRADE 方法培训。在整个过程中,由 GRADE 专家组统一掌握涉及评估证据的尺度,每个小组起草的建议可通过电子邮件提交委员会大会讨论。2006 年 1 月,在旧金山的第 35 界重症医学学会急危重病大会期间召开委员会会议,讨论结果被纳入指南草案中,并且再次讨论使用电子邮件作为沟通和交换意见的工具。在 2007 年奥兰多重症医学学会会议和 2007 年布鲁塞尔重症监护和急诊医学国际研讨会上,全体委员传阅和认真审定了临床证据和推荐意见,形成书面文件,并得到了上一级委员会的最后确定。再根据主席意见和委员充分讨论,通过正式投票确定推荐内容和证据可信度。投票可让委员会了解不同的观点并有利于争鸣讨论。得到委员会及各专题小组的最后批准,确定了指南编写的风格、形式和内容。

2004 年指南的产生,包括指南产生过程和推荐的级别,是借鉴 Sackett 在 1989 年美国胸科医师学会 (ACCP) 第一次会议关于抗血栓疗法应用的推荐系统。2008 年指南则以 GRADE 系统为基础,这是一个评价权重在临床实践中证据质量和推荐强度等级的结构体系。SSC 指导委员会和个别专家与 GRADE 代表合作把 GRADE 体系应用于指南修订过程中。GRADE 小组成员直接或通过电子邮件参加指南委员会成员之间的所有讨论以及等级确定。

2 指南证据质量和推荐强度分级

GRADE 系统是对证据质量进行连续动态评价,评估效果与风险、负担和成本。把证据质量分级和推荐强度分开是 GRADE 方法的特点。GRADE 系统把证据质量分成高 (A 级)、中 (B 级)、低 (C 级) 和极低 (D 级) 4 个级别。随机研究被视为高质量证据,但如因实施质量、结果矛盾、采用间接证据和报道偏见等问题,可被降级 [证据质量的认定:基础方法:(1) 随机临床试验研究;(2) 欠完善的随机临床试验研究或高质量的观察性研究;(3) 完善观察研究;(4) 病例报告或专家意见。降低证据等级的因素:(1) 随机临床试验研究但设计和实施质量较差,提示可能存在较大偏差;(2) 结果矛盾(包括各亚组结果分析不一致);(3) 间接证据(不同人口、干预、控制、结果、对照);(4) 结果不准确;(5) 报告有偏差的可能性大。提高证据级别的因素:(1) 效果明显(为直接证据,RR > 2 结论准确);(2) 效果非常明显,RR > 5 并不影响疗效;(3) 有量效相关性]。间接证据包括人群研究、干预的应用、结果的测量,并应考虑这些研究与利益是否有关系。非随机观察研究被视为低质量证据,但如有重大影响,应提高级别,如早期应用抗生素。

GRADE 系统把推荐强度分为强烈推荐(级别 1)和一般推荐(级别 2)两级。推荐级别比证据质量的临床意义更重要。委员会评估、比较干预措施的有益作用和不利作用的权重,推荐的强度反映了专家组对有益作用的信心。强烈推荐

是指有益作用(有益的结果、较少的医患负担和节约成本)明显大于不利作用(副作用大、负担重、成本高)。一般推荐是指有益作用可能大于不利作用,或因证据质量低使利益和风险难以确定,或者利益与风险几乎相等。由于推荐强度是渐进的动态过程,在强烈和一般推荐之间没有明确的界限,因此对一个或多个上述不利因素的重视就产生了一般推荐(见表 1)。强烈推荐用“我们推荐”,一般推荐推荐用“我们建议”。

强烈推荐是指被充分告知多数患者会接受这种干预,多数临床医生在多数情况下也会选择此种干预。在患者不同意或病情不允许的情况下,强烈推荐也可能不被选用或不该应用。强烈推荐并不意味着就是标准的治疗,如对严重脓毒症 1 h 内使用抗生素的强烈推荐,尽管得到广泛认可,却没有被目前实践证明是公认的标准治疗。一般推荐是指在被充分告知的情况下,部分患者会接受这种干预,但也有相当比例的患者不会接受。临床医生将视情况考虑是否使用。应用固定的程序和规则解决委员会成员之间存在的对证据的解释、建议的措施和推荐级别的不同意见。总的来说,把意向推荐变成指南推荐的主要过程包括:(1) 给出一个意向推荐,大家就支持或反对进行投票,若大多数支持,≤20% 的反对(可能有中立),则推荐成立;(2) 确定为强烈推荐需要 ≥70% 的“强烈推荐”票;(3) 如果 <70% 支持强烈推荐,则这个推荐被确定为一般推荐。

采用改良 Delphi 程序与提名专家小组结合确保文献综述的深度和广度,整个指南起草委员会应用改良的 Delphi 程序多次进行大规模文献整理。提名专家小组进行小型的面对面小组会议,如果小组会议未能达成一致的意见,可把意向推荐提交更大规模会议投票表决。皮质类固醇应用和血糖控制就是通过这种方式确定的。大规模会议有机会讨论所有未解决的问题。通过这种途径,确保整个文献综述过程应用 Delphi 程序。重点问题需提名专家小组充分讨论和文献复习广泛性相结合的程序。

表 1 确定推荐强度的因素

Table 1 The factors of determination recommended strength

考虑内容	推荐过程
证据质量	证据质量低,推荐强度降低
结果的相对重要性	效果和特异性变化大,推荐强度降低
结果的基线风险	风险越高,效果也必须更显著
相对风险(包括有益作用、伤害和负担)	风险降低推荐强度增加,风险增加推荐强度降低
绝对效果	绝对有益作用大,推荐强度增加;绝对伤害大,推荐强度降低
效果评估的准确性	越准确,推荐强度越大
成本	治疗成本高,推荐强度低

(未完待续)

(收稿日期:2008-03-23)

(本文编辑:潘雪)