

对烧伤脓毒症相关问题的认识

张勤 廖镇江

An inquiry into the relevant issues about burn sepsis

Zhang Qin, Liao Zhenjiang. Department of Burns and Plastic Surgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Since the definition of sepsis was proposed in *Chest* by American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine in 1992, researches on burn sepsis have focused on the regulation of immune-inflammation response resulting in minimizing tissue injury resulted from excessive inflammatory response. Treatment of sepsis should focus on effect of early circulation oxygenation support in preventing and treating multiple organ dysfunction. The hypothesis of producing a hibernation-like state which might prevent multiple organ dysfunction in patients with sepsis provides us a new therapeutic strategy in protecting organs in the early stage of sepsis in future.

【Key words】 Burns; Sepsis; Guidebooks; Definition

【关键词】 烧伤; 脓毒症; 指南; 定义

目前,脓毒症仍然是导致烧伤患者救治失败的最主要原因。1989年, Balk 和 Bone 在《*Crit Care Clin*》杂志中提出脓毒症定义设想,他们随后牵头,在 1992 年美国胸科医师协会/危重病医学学会会议上正式发布脓毒症定义。该定义发布 20 余年来,为危重烧伤治疗带来了新的理念和方法,使得烧伤学与危重病学的结合愈加紧密。本文结合脓毒症定义与国际脓毒症治疗指南,进一步梳理危重烧伤脓毒症治疗过程中的相关问题。

1 脓毒症的定义

1992 年提出的脓毒症定义是:严重感染引起的 SIRS^[1]。定义指出 2 个基本要素:(1)脓毒症的临床病理生理或基本进展的基础是 SIRS;(2)导致脓毒症状态下 SIRS 的病原学是感染^[2]。感染只是脓毒症发生和病理生理发展的始动和维持因素,脓毒症病理生理发展的本质是 SIRS 和其引起的一系列并发症。脓毒症的定义反映了当时脓毒症治疗中遇到的困难:严重感染患者心率、呼吸频率加快以及体温升高等全身表现与 SIRS 及其并发症的症状类似,

血液微生物培养可获得细菌学证据,但单纯行抗感染治疗效果不佳。造成这些问题的原因

是,SIRS 并非感染独有,如严重烧伤本身就会导致 SIRS。SIRS 是机体应对损害发生过度全身反应的病理生理综合表现。

脓毒症定义提出后,脓毒症的研究和防治沿着 2 条轨迹进行:(1)研究过度炎症反应发生机制与干预措施;(2)尽早防治 SIRS 导致的脏器功能障碍并发症。在烧伤脓毒症的治疗中,结合危重病对脓毒症病理生理的认识,形成了以创面修复、液体复苏、循环辅助技术等为核心的治疗模式。

由于脓毒症治疗和研究大多基于脓毒症是严重感染导致 SIRS 这一定义,许多临床医师和研究者认为脓毒症定义的特异性不足,如烧伤和胰腺炎导致 SIRS 与感染引起 SIRS 是否在程度和结果上存在差异;烧伤时创面总会有细菌集聚、定植和繁殖,其发展为脓毒症的界限在哪里。2013 年 Vincent 等^[3]在《*Lancet*》撰文,提出目前脓毒症定义特异性不足体现在 3 个方面:(1)指标过于敏感,每一个 ICU 住院患者都有可能符合脓毒症诊断;(2)不能区分是机体对感染或创伤的正常反应还是过度有害反应导致脏器功能障碍;(3)不能确定是感染导致的 SIRS 还是非感染因素导致的类似反应。因此他们建议尽快修改脓毒症定义以利于临床治疗。然而目前,尚未见比现有定义更能确切反映脓毒症病理生理状况的合理定义,因此在研究没有进一步突破前,目前的脓毒症定义还将继续使用。

2 脓毒症中炎症-免疫反应网络架构的重要作用

炎症反应是机体应对创伤和感染必需的基本反应,与生物进化过程密切相关。炎症反应程度与刺激源强弱有关,而过度炎症反应与机体应对损害时其炎症-免疫反应网络架构产生的反应有关^[4]。脓毒症定义发表 20 余年来,临床治疗和基础研究聚焦于探索感染导致的过度炎症反应机制和干预由于过度炎症反应导致的脏器功能损害。SIRS 是机体对外来损害反应过度导致的有害反应,干预的关键是维系炎症-免疫反应网络架构平衡,使得机体反应既



能够产生良好的抵御作用,又不至于发展过度造成损害,但如何界定正常反应和过度反应并且个体化施治非常困难。烧伤严重程度由烧伤总面积、深度以及伤前疾病等因素共同决定。烧伤初期即可发生由 SIRS 导致的一系列组织、细胞学变化,出现如循环障碍和脏器功能受抑制等脓毒症常见临床表现,此时炎症反应程度不但与致伤原因、受伤严重程度、早期复苏效果、创面的存在有关,还与患者对损伤反应的剧烈程度有关。烧伤脓毒症是在严重烧伤基础上叠加感染因素,关于如何界定烧伤本身炎症反应严重程度和脓毒症后炎症反应的变化、如何维护炎症-免疫反应网络架构平衡的研究仍在继续。在过去 20 多年里,国内外学者在调控严重烧伤后炎症反应方面进行了大量研究,如探索弹性蛋白酶抑制剂减轻过度炎症反应时脏器功能损害等。

3 国际脓毒症治疗指南与烧伤脓毒症治疗

为了梳理和规范脓毒症治疗并且提高疗效,2002 年欧洲危重病学会、美国危重病学会、国际脓毒症基金会共同发表了《巴塞罗那宣言》,发起“拯救脓毒症行动”,提出脓毒症救治的基本策略,并于 2004 年发表第 1 版《拯救脓毒症患者行动:国际治疗严重脓毒症和脓毒性休克指南》(简称《指南》),后于 2008、2012 年 2 次修改。各版本《指南》均由指南撰写委员会成员根据循证医学原则进行推荐,严格排除商业利益干扰,保证高质量,得到学术界广泛认可^[3,4]。《指南》主要明确如何早期开展脏器保护。

3.1 烧伤脓毒症循环系统变化特点

2012 年版《指南》提出脓毒症诊断的循环指标包括:(1)动脉收缩压低于 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或平均动脉压低于 70 mmHg,或是在无其他原因导致低血压时动脉收缩压小于其年龄段正常值的 2 个标准差或下降超过 40 mmHg。(2)出现明显水肿或 24 h 液体入量超过出量 20 mL/kg,形成体液积聚。严重烧伤后早期,由于创伤打击、低血容量和存在创面,患者循环系统出现毛细血管渗漏、动脉系统张力降低、静脉系统血流淤滞和心肌收缩力降低^[5],常见血压降低和体液积聚现象。一些伤前有高血压病史患者,烧伤后肾脏滤过压低于伤前水平,平均动脉压看似正常,但较伤前已经明显降低并导致尿量减少,体液积聚加重。此外,烧伤早期心肌收缩功能受损也是体液积聚的重要原因。

3.2 烧伤脓毒症时的循环复苏策略

脓毒症导致细胞氧合障碍是并发多脏器功能障

碍的病理生理基础^[6],救治的基本策略是尽早通过循环复苏改善微循环灌注和细胞氧合。脓毒症循环复苏策略涉及复苏时间、采用的液体、是否进行循环动力支持等。脓毒症初期液体复苏须在诊断脓毒症后 6 h 内达到:中心静脉压 8~12 mmHg,平均动脉压大于 65 mmHg,每小时尿量大于 0.5 mL/kg,中心静脉血氧饱和度或者混合静脉血氧饱和度分别达 0.70、0.65。2012 年版《指南》推荐先补充电解质溶液以降低血液黏稠度改善氧合,但考虑到烧伤后早期肝脏代谢功能已出现损害,乳酸代谢功能受损,笔者不推荐完全采用乳酸林格液,建议同时输入生理盐水。2012 年版《指南》还建议,在需要采用大量电解质溶液对严重脓毒症及脓毒性休克患者进行液体复苏时,可加用胶体。但选用人工胶体时,由于羟乙基淀粉存在高肾脏损害风险,不推荐采用^[7]。烧伤早期可能存在毛细血管通透性增高,如果单纯采用电解质溶液进行液体复苏,会加剧组织间隙水肿,加剧组织和细胞的灌注不足和氧合障碍^[8]。而烧伤脓毒症液体复苏时需要的电解质溶液量大,可加用胶体。

3.3 烧伤脓毒症时强心和血管活性药物的应用

在脓毒症治疗过程中,患者因液体复苏致肿胀继续加重,中心静脉血氧饱和度小于 0.70 或者混合静脉血氧饱和度小于 0.65 时,提示心肌收缩力降低,应尽早应用强心药物(多巴酚丁胺),同时输入红细胞(使红细胞比容大于或等于 0.30),既增加心肌收缩力,又提高灌注血流的携氧能力^[9]。根据 2012 年版《指南》,首选肾上腺素和去甲肾上腺素提高脓毒症时动脉血压。去甲肾上腺素通过增加动脉张力提高平均动脉压,由于 β 受体作用弱不会使心率增快,有利于改善心肌血流和心脏功能,进而提高心排量,在治疗脓毒性休克患者低血压时可以迅速提高平均动脉压、改善微循环、提高肾脏滤过压。最好在对脓症患者行液体复苏后 2 h 开始使用去甲肾上腺素,持续时间一般不超过 6 h。烧伤后早期出现心肌收缩力下降合并动脉血管张力降低时,可选用肾上腺素治疗^[10]。2012 年版《指南》将去甲肾上腺素和肾上腺素均列为脓毒症治疗首选血管活性药物,笔者认为如果急需提高动脉血压,可优先选择去甲肾上腺素,但在使用 6 h 后改用肾上腺素逐步替代。在临床进行脓毒症液体复苏时,考虑到严重烧伤早期即有 SIRS 导致的循环张力和心肌收缩力降低,笔者将烧伤脓毒症循环动力支持时间提前,经过 1 h 容量复苏后即开始采用肾上腺素或去甲肾上

腺素进行动力支持,4 h 后如有心肌收缩力降低则采用强心药物。

3.4 脓毒症救治中糖皮质激素的应用时机

过去认为对脓症患者应用糖皮质激素可以稳定病情。而今已经充分认识到,所谓的“不稳定状况”是由循环障碍引起的,其本质是微循环灌注障碍和细胞氧合障碍,积极行容量复苏和动力支持可以改善这些症状。2012 年版《指南》指出,脓毒症时通过良好的容量复苏和动力支持,如果血流动力学参数能够达到复苏目标,建议不再应用糖皮质激素^[11]。只有在已经充分进行容量复苏,并且应用强心药物和血管活性药物后,脓症患者循环状态仍然不稳定时,才推荐使用氢化可的松。

4 脓毒症脏器功能损害机制的“冬眠样状态假说”

近年来脓毒症脏器损害机制研究较为重视“冬眠样状态假说”,提出该假说的前提是脓症患者发病过程中脏器没有实质性损害,患者治愈后脏器功能也没有永久损害。2005 年 Levy 等^[12]对脓毒症心肌受损患者的研究显示,脓毒症导致的心肌功能受损表现为细胞功能降低,类似冠状血管栓塞早期心肌缺血时表现的细胞冬眠样状态,脓毒症时其他脏器也存在类似表现。细胞冬眠表现和细胞受损时的炎症反应一样,是应激后细胞最原始和最基本的自我保护反应^[13]。细胞受到侵害时线粒体功能受抑制,细胞产能和耗能降低,保护细胞本身不受损害。但正是这种细胞保护性反应降低了组织细胞功能,并在整体上影响脏器行使功能。脓毒症脏器功能损害的表现是器官和细胞进入冬眠样状态所致,目前学者已转向研究应激调控,以此改善脓毒症时受抑制的细胞线粒体功能,改善机体整体功能,从而满足生理和病理生理需要^[14],其中应用胰岛素调控线粒体功能的研究已经进入临床观察阶段^[15]。“冬眠样状态假说”对烧伤脓毒症时脏器功能保护意义重大,这一假说不仅解释了脓毒症时脏器功能损害的原因,也部分解释了 SIRS 状态下脏器功能抑制的机制。早期采取恰当措施进行干预,可以最大限度保护烧伤后脏器功能。

5 展望

相信随着对烧伤脓毒症是“在烧伤基础上发生感染引起过度炎症反应”这一概念的深入研究,学

术界会总结出更加精确的关于烧伤脓毒症的定义,并且与危重病学科加强合作和讨论,不断梳理其治疗策略,根据针对损害机制的研究进展,制订出国内外普遍接受的烧伤脓毒症治疗指南,切实降低烧伤脓症患者病死率。

参考文献

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992,101(6):1644-1655.
- [2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003,31(4):1250-1256.
- [3] Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change [J]. Lancet, 2013,381(9868):774-775.
- [4] 姚咏明,盛志勇. 我国创伤脓毒症基础研究新进展[J]. 中华创伤杂志, 2003,19(1):9-12.
- [5] Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, et al. Cardiac dysfunction after burns[J]. Burns, 2008,34(5):603-609.
- [6] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2010,36(2):222-231.
- [7] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012,367(2):124-134.
- [8] Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2011,39(2):386-391.
- [9] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001,345(19):1368-1377.
- [10] Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial [J]. Lancet, 2007,370(9588):676-684.
- [11] Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,185(2):133-139.
- [12] Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart [J]. Crit Care Med, 2005,33(12):2752-2756.
- [13] Roth E, Oehler R. Hypothesis: muscular glutamine deficiency in sepsis--a necessary step for a hibernation-like state? [J]. Nutrition, 2010, 26(5):571-574.
- [14] Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(2):187-195.
- [15] 施燕,张勤,郑捷新,等. 胰岛素治疗在烧伤休克复苏中的应用初探[J/CD]. 中华损伤与修复杂志:电子版, 2012,7(1):62-66.

(收稿日期:2013-10-28)

(本文编辑:谢秋红)