

《新英格兰医学杂志》最新研究再次证实 脓毒性休克早期目标导向治疗无益

10月16日，澳大利亚Peake等研究发现早期目标导向治疗(EGDT)未减少早期脓毒性休克患者90d死亡率。(N Engl J Med 2014;371:1496)

EGDT是重症患者在作出诊断的最初6h内，使其中心静脉压、平均动脉压、中心静脉血氧饱和度、尿量达标，力求在休克早期及时纠正

血流动力学紊乱、改善组织氧供、避免病情进一步恶化。

研究纳入51家医疗中心1600例出现早期脓毒性休克的患者，随机分至EGDT组和常规治疗组。90d后，EGDT组和常规治疗组死亡人数分别为147例(18.6%)和150例(18.8%)。另外，两组患者生存时间、院内死亡率、

器官支持治疗时间或住院时间无显著差异。因此，EGDT治疗并未降低90d死亡率。

事实上，早在2001年，Rivers等研究发现，接受EGDT治疗的患者，其死亡率显著低于常规治疗的患者。随后拯救脓毒症运动指南也将EGDT作为降低急诊室脓毒性休克患者死亡率的关键措施。

然而，今年3月18日，ProCESS研究公然对EGDT治疗予以了否定。该研究结果显示，与常规治疗组相比，EGDT治疗组60d、90d、1年病死率和器官功能支持治疗需求等指标未出现显著差异(N Engl J Med. 2014;370:1683)。

ProCESS研究刊出后引起了学术界关于EGDT

治疗的大争论。然而支持EGDT派依然坚持本派观点。如今，Peake等的研究同样论证了ProCESS的研究结果。这对于EGDT支持者而言，无疑又是当头一棒。

当然，对于EGDT我们并不能持全盘否定的态度。仔细研究发现，无论ProCESS研究还是Peake的研究都还是遵循了早期

的治疗原则。因而，马萨诸塞大学医学院Craig M. Lilly在评价ProCESS研究时就指出：“ProCESS试验的一个重要贡献就是，为脓毒症早期抗菌素治疗的重要性提供了佐证。”

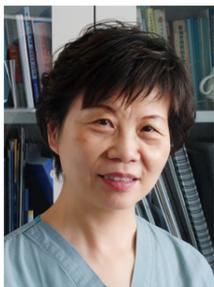
总之，关于EGDT的争论或还将继续，然而矛盾或正是科学进步和发展的内部动力。

脓毒症是指病原微生物入侵，机体感染后所致的全身性炎症反应。目前脓毒症已成为人类十大死因之一。据调查，我国重症脓毒症的发病率为8.68%，这部分患者住院期间死亡率高达48.7%。不完全统计，我国每年死于脓毒症的患者近100万，相当于印度洋海啸遇难人数的5倍，因而，关于脓毒症的防治已成为重症领域亟需解决的问题。目前，脓毒症治疗的研究是希望与失望并存，在2014年危重病医学大会上，首都医科大学附属北京同仁医院许媛教授以及重庆医科大学附属第一医院周发春教授分别从维生素D以及免疫调节方面阐述了脓毒症治疗的新方向。

脓毒症治疗研究：失望与希望并存

▲ 本报记者 苏宁宁

维生素D缺乏为 脓毒症死亡独立危险因素



许媛 教授

例成人危重患者，分别测试住院前7~365d的25(OH)D水平。结果发现，危重患者住院前体内25(OH)D浓度≤15ng/ml时，将是患者住ICU后发生脓毒症的一个强预测因子。另外，该研究还揭示，如果脓症患者缺乏维生素D也会增加危重症重治疗。(Crit Care Med. 2014;42:97)

此外，底特律亨利福特医院Megan A. Rech等的一项研究。该研究纳入2015例脓症患者，根据患者入住ICU后30d内的维生素D水平分为维生素D缺乏组和充足组。结果发现，维生素D缺乏会增加患者的30d和90d死亡率。研究还证明，如果给患者补充维生素D会明显降低死亡率以及缩短住ICU的时间。(Am J Crit Care. 2014;23:e72.)

许教授指出，危重症患者维生素D缺乏的研究已日益受到关注。虽有研究证明，维生素D已成为全身性感染等危重症死亡的独立危险因素，并且与危重症预后相关。然而，关于维生素D的免疫调控途径与机制，维生素D对重症感染进程的影响以及危重症患者维生素D缺乏干预治疗的可行性与方向等问题尚需进一步明确与证实。

维生素D是人体必需营养素，维生素D在肝脏经25-羟化酶催化，生成25羟维生素D[25(OH)D]；再于肾脏及外周组织经1α羟化酶催化，生成1,25二羟维生素D。通过循环运送到特异性的靶组织，由靶细胞的特异性受体触发生物学反应。许媛教授指出，维生素D对维持血钙浓度以及心功能等具有重要作用，此外其还有免疫功能。维生素D可刺激并诱导巨噬细胞与中性粒细胞分泌产生具有广泛抗菌活性的内源性抗菌肽，从而增加机体对感染的防御能力。

目前，已有多项研究证明，维生素D水平降低与脓毒症病死率明显相关，但其相关关系的确切机制和影响途径并非十分明确。今年，美国麻省总医院Moromizato T等的一项研究，纳入3386

免疫反应紊乱在脓毒症发病中起重要作用

周发春教授指出，脓毒症治疗一直以来广受关注。1991年美国危重病医学会以及美国胸科医师协会提出的脓毒症定义及诊断标准，至2004年拯救脓毒症运动(SSC)的脓毒症指南的制定，又到2012年SSC指南的重新修订。脓毒症的治疗一直在进步，其治疗循证依据也一直在不断积累，然而对于其治疗，却依然存有诸多困惑。

早在一百多年前，William Osler指出：“大部分患者都死于机体对

感染的反应而非感染本身”。因而，免疫反应紊乱在脓毒症发病过程中起着至关重要的作用。而免疫抑制是最易被忽视，免疫抑制的患者更易出现继发感染。研究表明，长期低免疫状态是大部分脓毒症患者的死亡原因(图1)。

现有的免疫调节治疗药物主要有抗炎治疗以及免疫刺激治疗药物。其中抗炎治疗药物主要包括他汀类、糖皮质激素以及乌司他丁。免疫刺激治疗药物主要有免疫球蛋白、γ干扰

素以及胸腺肽α1。

然而，他汀类药物在脓毒症的治疗研究中尚缺乏大规模研究，并且他汀类药物对危重症患者的不良反应仍不好界定，因而他汀类是否能在重症患者中大范围应用，尚无定论。糖皮质激素对脓毒症的疗效也不能确定。通过对1988-2003年13项糖皮质激素应用于脓毒症治疗的随机对照临床研究进行meta分析，发现虽然有关糖皮质激素的研究很多，但是疗效似乎都不确定。因而，2012年欧洲危重病医学会急诊会以及SSC更新了脓毒症治疗方案，其中糖皮质激素治疗的建议已降至2C级。对于免疫球蛋白，2012年SSC指南已不建议对严重脓毒症或脓毒性休克成人患者静脉注射免疫球蛋白。γ干扰素用于治疗脓毒症的免疫抑制，可明显改善患者免疫功能和生存率。但对于合并有促炎反应的患者，γ干扰素则十分有害，它易与肿瘤坏死因子协同引起脓毒性休克。

中山大学第一附属医院一项研究表明，胸腺肽α1可使重症患者28d全因死亡率降



周发春 教授

低9%，院内死亡率降低11%。单核细胞人白细胞抗原表达功能也有较显著改善。(Crit Care. 2013;17:R8)

此外，印度Dilip R. Karnad等的一项研究或为脓毒症治疗带来新希望。该研究纳入印度7家三级医院的122例严重脓症患者。研究表明，应用乌司他丁治疗，可显著降低严重脓症患者28d全因死亡率，降低脏器衰竭的发生率，并促进患者快速康复，进而缩短使用呼吸机时间和住院时间。(Intensive Care Med. 2014;40:830)

当然对于该研究，加拿大圣保罗医院Linder和Russell认为，该研究还存在一些疑惑，并呼吁需要在更多国家进行更大规模的乌司他丁对脓毒症治疗的研究。

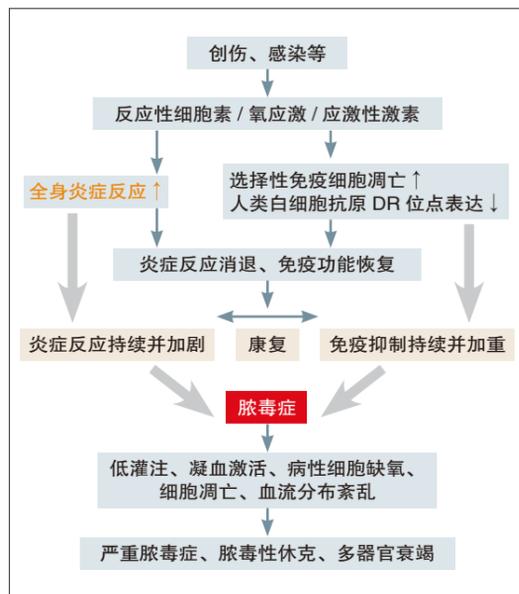


图1 脓毒症发病机制