

# Brief Introduction of Drug Treatment of Severe Infection and Septic Shock

Yuxuan Miao

The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan, 453100, China

## Abstract

Severe infection and septic shock are common complications of severe trauma, burns, hypoxia, reperfusion injury and major surgical operations. At present, the mortality of septic shock is still as high as 50%. To standardize medical measures according to evidence-based medicine is helpful to improve its clinical prevention and treatment.

## Keywords

severe infection; septic shock; treatment; evidence-based medicine

# 浅述严重感染和感染性休克的药物治疗法

苗禹烜

新乡医学院第一附属医院, 中国·河南 卫辉 453100

## 摘要

严重感染和感染性休克是各种严重创伤、烧伤、缺氧、再灌注损伤及外科大手术常见的并发症, 目前感染性休克的病死率仍高达 50% 以 ±0 根据循证医学规范医疗措施, 有助于改善其临床防治。

## 关键词

严重感染; 感染性休克; 治疗; 循证医学

## 1 引言

在全世界范围内, 严重感染的发病率有增无减。美国每年约有 75 万人发生感染性休克, 病死率达 50% 以上。为了探索有效治疗严重感染和感染性休克的方法, 许多学者做了大量的临床和研究工作。如何根据相关研究为患者的医疗措施做出决策呢? 建立在循证医学 (EBM) 基础上进行决策的思维是至关重要的, 而且经验医学向 EBM 的转变也是临床医学发展的必然趋势。论文就 EBM 在成人严重感染和感染性休克药物治疗上的研究现状做一综述。

## 2 抗生素治疗

抗生素, 是指由微生物 (包括细菌、真菌、放线菌属) 或高等动植物在生活过程中所产生的具有抗病原体或其他活性的一类次级代谢产物, 能干扰其他生活细胞发育功能的化学物质。临床常用的抗生素有微生物培养液中的提取物以及用化学方法合成或半合成的化合物。抗生素等抗菌剂的抑菌

或杀菌作用, 主要是针对“细菌有而人 (或其他动植物) 没有”的机制进行杀伤, 包含四大作用机理, 即: 抑制细菌细胞壁合成, 增强细菌细胞膜通透性, 干扰细菌蛋白质合成以及抑制细菌核酸复制转录。

一旦临床诊断严重感染, 要在取标本进行合适的病原学检查后的第一时间内给予静脉抗生素治疗 (推荐级别: E 级)。

最初抗生素经验治疗的一种或多种抗生素, 应能覆盖所有可能的病原菌 (细菌或真菌), 并能渗入推测的原发感染部位 (推荐级别: D 级)。

经验性抗生素治疗的选择, 要综合考虑多方面因素, 如病史、基础疾病、临床症状、感染是社区获得还是医疗机构获得及该医院或地区细菌耐药谱等。最初选择的抗生素要广谱, 尽可能覆盖所有可能的病原菌。大量资料显示, 早期抗感染治疗不合适或失败会严重影响预后, 增加死亡率。对所有患者, 每种抗生素均应给予足够的剂量, 应监测血药浓度, 力图达到最高药效、最低毒副作用。

经验性抗生素治疗 48~72h 后,要根据病原学结果、临床资料等调整为窄谱抗生素以预防耐药、减少毒副作用和降低治疗成本。一旦致病菌确定,目前尚无证据证明联合抗生素治疗优于单药治疗。疗程一般为 7~10 天,根据具体临床表现调整。对于假单胞菌感染,有专家建议联合使用抗生素;大多数专家认同对粒细胞减少者,应联合使用抗生素。(推荐级别: E 级)。

如果临床综合征被证实不是感染性疾病,应立即停止抗生素治疗,以最大限度地防止耐药和减少机会致病菌感染(推荐级别: E 级)。

### 3 液体治疗

广义上也包括静脉营养、胶体液的输入、输血或腹膜透析等。常用液体大致分为两种:①非电解质液。包括饮用白开水及静脉输入 5%~10% 葡萄糖注射液。可补充由呼吸、皮肤蒸发所失水分及排尿丢失的液体;纠正体液高渗状态;不能补充体液丢失。②等渗含钠液。如生理盐水、林格氏液、2:1 溶液(2 份生理盐水,1 份 1.4% 碳酸氢钠或 1/6 摩尔乳酸钠溶液)、改良达罗氏液(每升含生理盐水 400 毫升、等渗碱性液及葡萄糖液各 300 毫升、氯化钾 3 克等)。主要功能是:补充体液损失;纠正体液低渗状态及酸碱平衡紊乱;不能用以补充不显性丢失及排稀释尿时所需的液体。临床上常用的是将上述两类溶液按不同比例配制的溶液。

早期复苏:一旦临床诊断为严重感染,应尽快进行积极液体复苏,6h 内达到复苏目标:中心静脉压(CVP) 8~12mmHg;平均动脉压 $\geq$ 65mmHg;尿量 $\geq$ 0.5mL/kg $\cdot$ h;中心静脉或混合静脉血氧饱和度(ScvCh 或 SVO<sub>2</sub>) $\geq$ 0.70。机械通气和腹高压可使 CVP 升高,对此类患者,应以 CVP12~15mmHg 作为复苏目标。若液体复苏后 CVP 达 8~12mmHg,而 ScvCh 或 SVO<sub>2</sub> 仍未达到 0.70,需输注浓缩红细胞使红细胞比容达到 0.30 以上,或输注多巴酚丁胺(最大剂量至 20 $\mu$ g $\cdot$ kg $\cdot$ min<sup>-1</sup>)以达到复苏目标(推荐级别: B 级)。

Rivers 等<sup>[1]</sup>的研究表明,若能在严重感染发生 6h 内实现复苏目标,28 天病死率能从 49.2% 降低到 33.3%,60 天病死率从 56.9% 降低到 44.3%。

复苏液体包括天然的或人工合成的晶体液或胶体液,尚无证据表明某种液体的复苏效果优于其他液体(推荐级别: C 级)。

严重感染和感染性休克时液体复苏采用胶体还是晶体一

直存在争议。对感染患者采用晶体液和胶体液复苏的临床荟萃分析显示,尽管晶体液复苏所需的容量明显高于胶体液,但用胶体液和晶体液复苏对肺水肿发生率、住院时间和 28 天病死率均无明显差异。

对疑有低容量状态的严重感染患者,应行快速补液试验,即在 30min 内输入 500~1000mL 晶体液或 300~500mL 胶体液,同时根据患者反应(血压升高和尿量增加)和耐受(血管内容量负荷过多的证据)的情况来决定是否再次给予快速补液试验(推荐级别: E 级)。

### 4 升压药的使用

由于疾病造成的低血压,可能出现紧急情况,如大出血、休克,过敏等,需要升压药治疗。(当然,还要有补液等措施)

(1) 去甲肾上腺素:静滴:临用前稀释,每分钟滴入 4 ~ 10 $\mu$ g,根据病情调整用量。可用 1 ~ 2mg 加入生理盐水或 5% 葡萄糖 100ml 内静滴,根据情况掌握滴注速度,待血压升至所需水平后,减慢滴速,以维持血压于正常范围。如效果不好,应换用其他升压药。对危急病例可用 1 ~ 2mg 稀释到 10 ~ 20ml,徐徐推入静脉,同时根据血压以调节其剂量,俟血压回升后,再用滴注法维持。

(2) 肾上腺素:皮下注射或肌注 0.3mg ~ 0.5mg(0.1% 注射液 0.3ml ~ 0.5ml)。用于过敏性休克时,还可用本品 0.1mg ~ 0.5mg 以生理盐水稀释后缓慢静脉推注或取本品 4mg ~ 8mg 加入 500ml ~ 1000ml 生理盐水中静脉滴注。

(3) 多巴胺:成人常用量静脉注射,开始时每分钟按体重 1 ~ 5 $\mu$ g/kg,10 分钟内以每分钟 1 ~ 4 $\mu$ g/kg 速度递增,以达到最大疗效。

如果充分的液体复苏仍不能恢复动脉血压和组织灌注,则应使用升压药物。存在威胁生命的低血压时,即使低血容量状态尚未纠正,液体复苏的同时仍可暂时使用升压药以维持生命和器官灌注(推荐级别: E 级)。

去甲肾上腺素和多巴胺是纠正感染性休克低血压的首选升压药(推荐级别: D 级)。

从目前动物和临床研究的结果来看叫去甲肾上腺素和多巴胺效果明显优于肾上腺素和苯肾上腺素。去甲肾上腺素和多巴胺均可作为全身性感染低血压的一线用药,对于感染性休克顽固性低血压,去甲肾上腺素比多巴胺更加有效;而对于伴有心脏收缩功能障碍的患者多巴胺更为有效,但可能引

发心动过速,增加心律失常的发生。

小剂量多巴胺对严重感染无肾脏保护作用(推荐级别:B级)。

大规模的荟萃分析显示,小剂量多巴胺和安慰剂对危重患者血肌酐峰浓度、肾脏替代治疗的时间、尿量、肾功能恢复时间均无明显影响,ICU生存率、最终生存率、ICU住院时间、总住院时间、心律失常发生率差异亦无显著性。不应常规应用小剂量多巴胺。

经充分液体复苏并应用大剂量常规升压药,血压仍不能纠正的难治性休克患者,可应用血管加压素。但不推荐其代替去甲肾上腺素和多巴胺等一线药物。成人使用剂量为0.01~0.04U/min(推荐级别:E级)。

通常认为感染性休克时血管加压素水平应升高。但Sharshar等研究显示早期内源性血管加压素水平有所增加,24~48h内降至正常,血管加压素浓度降低被称为“血管加压素相对性不足”,这是顽固性休克时应用血管加压素的理论基础。一些研究显示,感染性休克患者使用血管加压素能升高血压,有助于减少去甲肾上腺素的剂量,且能够增加尿量。血管加压素的剂量范围为0.01~0.04U/min,高于0.04U/min时可引起心肌缺血,从而降低心排量并导致心肌抑制。

## 5 强心药物的应用

强心药是指能提高心肌兴奋性、增强心肌收缩力,从而改善心脏功能的药物。临床上主要用于急性或慢性心功能不全,即在各种病理因素影响下的心肌舒缩功能受损,导致心输出量不能满足机体代谢需要而产生的临床综合症。强心药可分为3类:①强心甙类,如洋地黄、毒毛旋花子甙等。这类药物对心脏有较高的选择作用。在治疗量时对机体其他组织器官无明显影响。②非甙类强心药包括β受体兴奋剂,如异丙肾上腺素、肾上腺素。③中枢神经兴奋药,如咖啡因、樟脑等。这些药物不仅作用于心脏组织,同时广泛地作用于其他的组织和器官。

充分液体复苏后仍然存在低心排,应使用多巴酚丁胺增加心排量。若同时存在低血压,应联合使用升压药(推荐级别:E级)。

不推荐通过提高心排血量指数达到目标性高输氧量的策略(推荐级别:A级)。

两项大规模前瞻性临床研究结果(包括一项针对ICU感

染性休克患者的研究)均不能证明,通过静脉应用多巴酚丁胺获得超水平的氧输送是有益的。

## 6 碳酸氢盐治疗

pH ≥ 7.15时不推荐应用碳酸氢盐治疗(推荐级别:C级)。

以往认为,酸中毒可能降低血管内皮对血管活性药物的反应性,有研究观察动脉血pH ± 7.15的严重患者,随机给予碳酸氢钠和生理盐水,结果心脏指数、CVP和肺动脉压等血流动力学参数和血管活性药物的使用量均无明显改变。可见碳酸氢盐治疗全身性感染时低灌注引起的乳酸血症是不必要的。

## 7 肾上腺皮质激素替代治疗

感染性休克的患者,经过充分的液体复苏仍需要升压药维持血压者,推荐静脉使用糖皮质激素(氢化可的松200~300mg/d,分3~4次或持续静滴,连续7天)(推荐级别:C级)。

几个多中心、随机、对照试验结果均显示阴,给予感染性休克患者充分的肾上腺素替代治疗能明显逆转休克的病理生理过程,降低死亡率。

有学者作250μg ACTH激发试验,对有阳性反应(30~60min内可的松增加>9μg)者停用激素。临床医师不应该等待ACTH激发试验的结果才使用糖皮质激素;确定感染性休克后应减少糖皮质激素的剂量;在治疗末期使用尽可能小的剂量;加用口服氟氢可的松(50μg,每日四次)(推荐级别:E级)。

对严重感染或感染性休克的患者,针对感染性休克的糖皮质激素治疗,氢化可的松剂量不应>300mg/d(推荐级别:A级)。

不存在休克的感染患者,不应使用糖皮质激素治疗感染。然而,如果患者既往有使用糖皮质激素史或内分泌功能障碍,可继续给维持量,或必要时加用应激量的类固醇激素治疗。(推荐级别:E级)。

## 8 重组人体活化蛋白C(rhAPC)

rhAPC被推荐用于下述情况:死亡危险度极高(APACHE25,有感染引起的多器官功能衰竭或有感染引起的ARDS),且不存在引起出血的绝对禁忌证,相对禁忌证的风险大于rhAPC的好处者(推荐级别:E级)。

rhAPC 是一种抗凝血剂, 多个研究证明其治疗严重感染有效, Bernard 等刃的研究还证明其能使死亡的相对危险度下降 19.4%, 绝对危险度下降 6.1%。

## 9 控制血糖

血中的葡萄糖称为血糖 (Glu)。葡萄糖是人的重要组成成分, 也是能量的重要来源。正常人体每天需要很多的糖来提供能量, 为各种组织、脏器的正常运作提供动力。所以血糖必须保持一定的水平才能维持体内各器官和组织的需要。正常人血糖的产生和利用处于动态平衡的状态, 维持在一个相对稳定的水平, 这是由于血糖的来源和去路大致相同的结果。血糖的来源包括: ①食物消化、吸收; ②肝内储存的糖元分解; ③脂肪和蛋白质的转化。血糖的去路包括: ①氧化转变为能量; ②转化为糖原储存于肝脏、肾脏和肌肉中; ③转变为脂肪和蛋白质等其他营养成分加以储存。胰岛是体内调节血糖的血糖浓度的主要器官, 肝脏储存肝糖元。此外, 血糖浓度还受神经、内分泌激素的调节。

严重感染患者最初病情稳定后, 即给予措施使血糖保持在  $< 150\text{mg/dL}$  ( $8.3\text{mmol/L}$ )。可采用胰岛素加葡萄糖持续静脉输入的方法控制血糖。最初间隔 30~60min 监测血糖, 稳定后间隔 4h (推荐级别: D 级)。

VandenBerghe 等刃发现强化胰岛素治疗, 使血糖水平维持在  $80\sim 110\text{mg/dL}$ , 比传统治疗使血糖水平维持在  $180\sim 200\text{mg/dL}$  能使危重患者的严重感染发生率和死亡率更低, 严重感染的发生率降低了 46%。不管患者是否有糖尿病史, 强化胰岛素治疗均可降低严重感染患者因 MOF 导致的死亡。进一步研究发现, 预后最佳者是将血糖控制在  $80\sim 110\text{mg/dL}$ , 但只要能使血糖  $< 150\text{mg/dL}$ , 就比更高的血糖水平预后佳, 且能减少低血糖的发生。

严重感染患者的血糖控制策略应包括营养支持, 优先推荐肠内营养 (推荐级别: E 级)。

## 10 深静脉血栓 (DVT) 和应激性溃疡的预防

严重感染患者应给予低剂量普通肝素或低分子肝素预防 DVT。若患者存在使用肝素的禁忌证则推荐使用机械预防措施 (加压弹力袜、间歇序贯加压充气泵)。若存在发生 DVT 的极高危险因素, 如既往有 DVT 病史, 应联合使用药物和机械预防措施 (推荐级别: A 级)。

所有严重感染患者均应预防应激性溃疡。H 受体拮抗剂较胃粘膜保护剂有效, 故推荐使用。没有直接比较质子泵抑制剂和 H 受体拮抗剂的研究, 所以也不知道它们的相对效果。但已证明它们对抑制胃液 pH 值升高同样有效 (推荐级别: A 级)。

综上所述, 目前对严重感染和感染性休克的治疗已取得重要进展, 并根据 EBM 相关资料建立了一些指南。随着对其发生发展机制的深刻认识, 会不断有新的治疗手段用于临床, 严重感染和感染性休克治疗将会面临一个更加光明的未来。

## 参考文献

- [1] Phillip DR, Jean MC, Henry M, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32(3):858-873.
- [2] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001, 345(19):1368-1377.
- [3] Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med*, 1999, 27(3):639-660.
- [4] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med*, 2003, 31(6):1752-1758.
- [5] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002, 288(7):862-871.
- [6] Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*, 1999, 27(4): 723-732.
- [7] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344(10):699-709.
- [8] Van den Berghe G, Wouters P, Weckers E et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345(19):1359-1367.
- [9] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 2003, 290(15):2041-2047.
- [10] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycolic control. *Crit Care Med*, 2003, 31(2):359-366.