

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.001>

· AME 科研时间专栏 ·

专栏导读: AME Groups 旗下出版了 *Journal of Thoracic Disease* (《胸部疾病杂志》)、*Annals of Cardiothoracic Surgery* (《心胸外科年鉴》)、*Translational Cancer Research* (《癌症转化研究》) 和 *Annals of Translational Medicine* (《转化医学年鉴》) 等 20 余种英文医学学术期刊。2014 年, AME Groups 中文平台——“科研时间”的诞生, 为广大从事临床和基础研究的科研工作者带来了福音, 提供了更多科研交流和学习分享的机会。欢迎广大读者关注我们“AME 科研时间专栏”, 订阅我们的公众微信号(科研时间: amegroups), 给我们提出宝贵的建议和意见, 以便于将这个专栏建设得更好, 成为读者喜闻乐见的一个栏目。

AME 证据系列 001——转化医学协会: 脓毒症诊断和早期识别的临床实践指南

Zhongheng Zhang^{1,2}, Nathan J. Smischney³, Haibo Zhang⁴, Sven Van Poucke⁵, Panagiotis Tsirigotis⁶, Jordi Rello⁷, Patrick M. Honore⁸, Win Sen Kuan⁹, Juliet June Ray¹⁰, Jiancang Zhou¹¹, You Shang¹², Yuetian Yu¹³, Christian Jung¹⁴, Chiara Robba¹⁵, Fabio Silvio Taccone¹⁶, Pietro Caironi¹⁷, David Grimaldi¹⁸, Stefan Hofer¹⁹, George Dimopoulos²⁰, Marc Leone²¹, Sang-Bum Hong²², Mabrouk Bahloul²³, Laurent Argaud²⁴, Won Young Kim²⁵, Herbert D. Spapen²⁶, Jose Rodolfo Rocco²⁷

(1. Department of Emergency Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016; 2. Department of Critical Care Medicine, Jinhua Hospital of Zhejiang University, Jinhua Zhejiang 321000; 3. Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; 4. Keenan Research Center for Biomedical Science of St. Michael's Hospital, Departments of Anesthesia and Physiology, Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; 5. Departments of Anesthesiology, Critical Care, Emergency Medicine and Pain Therapy, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Belgium; 6. 2nd Department of Internal Medicine, Attikon University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; 7. CIBERES, Vall d'Hebron Institut of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; 8. Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel Brussels, Brussels, Belgium; 9. Emergency Medicine Department, National University Hospital, National University Health System, Singapore and the Department of Surgery, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; 10. DeWitt Daughtry Family Department of Surgery, Jackson Memorial Hospital, University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine, Miami, FL, USA; 11. Department of Critical Care Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016; 12. Department of Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022; 13. Department of Critical Care Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001; 14. University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Medical Faculty, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Düsseldorf, Germany; 15. Neurosciences Critical Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; 16. Department of Intensive Care, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium; 17. Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy; 18. Intensive Care Department, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; 19. Department of Anesthesiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; 20. Department of Critical Care, University Hospital ATTIKON, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; 21. Service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Marseille, France; 22. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea; 23. Department of

收稿日期 (Date of reception): 2016-07-20

通信作者 (Corresponding author): Zhongheng Zhang, Email: zh_zhang1984@hotmail.com

Intensive Care, Habib Bourguiba University Hospital, Sfax, Tunisia; 24. Medical Intensive Care Unit, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; 25. Department of Emergency Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea; 26. Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel Brussels, Brussels, Belgium; 27. Department of Internal Medicine and Post-graduated Program, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil)

张建成¹, 尚游¹ 译 钟鸣² 审校

(1. 华中科技大学附属武汉协和医院, 武汉 430022; 2. 复旦大学附属中山医院重症医学科, 上海 200032)

[摘要] 脓毒症是一种由感染引起的异质性疾病, 感染触发了一系列复杂的局部或者全身的免疫炎症反应, 引起多器官功能衰竭, 发病率和病死率显著升高。由于至今仍然没有诊断脓毒症的金标准, 所以脓毒症的临床诊断仍是一个难题。因此, 脓毒症的临床诊断需要不断改变来满足临床和研究的要求。然而, 尽管有许多新型的生物标记和筛选工具去预测脓毒症发生的风险, 但是这些措施的诊断价值和有效性不足以让人满意, 并且没有充分的证据去建议临床使用这些新技术。因此, 脓毒症的临床诊断标准需要定期更新去适应不断产生的新证据。这篇综述旨在呈现当前脓毒症的诊断和早期识别方面的最新研究证据。临床运用不同的诊断方法的推荐意见依赖于推荐、评价、发展和评估分级体系(Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, GRADE), 因为大部分的研究是观察性研究, 并没有对这些方法进行可靠评估, 采用的是两步推理方法。未来需要更多研究来确认或者反驳某一特殊的指标检测, 同时应该直接采用相关病人的结果数据。

[关键词] 脓毒症; 早期识别; 诊断

1 脓毒症的定义

拯救全身性感染运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)致力于改善脓毒症病人的预后, 因此对于脓毒症病人确定早期识别和诊断的标准至关重要^[1]。脓毒症最常见定义为全身炎症反应综合征, 伴有明确或可疑的感染^[2]。脓毒症的诊断经历了几个版本的更新, 均旨在寻找感染诱发的炎症反应的共同潜在作用机制(表1)。ACCP/SCCM(1992)定义的第一版本, 易于床旁临床应用, 但是它的特异性存在争议^[3]。第二个版本被2001年SCCM/ESICM/ACCP/AT/SIS指南和2012年的SSC指南所采用, 较为复杂, 包括一些新的生物标记例如降钙素原(procalcitonin, PCT)^[2,4]。脓毒症的诊断基于5大类: 一般参数、炎症标记物、血流动力学指标、器官功能不全和组织灌注的指标。这复杂的定义反映了脓毒症多样的临床表现, 通过meta分析异质性检验得出的诊断标准显示了这种多样性^[5-6]。这个定义并没有指定需要满足多少条标准方能诊断脓毒症。同时, 临床医生需要记忆太多条目了, 限制了新定义在临床和研究中的使用。这个脓毒症定义并不明确, 而仅仅是帮助临床医生去识别可能的脓毒症病人。因此, 临床研究仍然依赖之前的ACCP/SCCM定义去

筛选脓毒症病人。

最近, 基于器官功能不全的脓毒症定义被发现有利于识别需要强化和二线治疗的病人^[7-8], 由此产生了新的关于严重脓毒症和脓毒症休克的定义(脓毒症-3)。新定义中, 脓毒症被定义为宿主对感染产生的失调的宿主反应, 并引起的危及生命的器官功能不全, 正如随后我们将看到的, 出现急性的、脓毒症相关的器官功能衰竭是脓毒症诊断的必要条件。器官功能衰竭定义为感染后SOFA评分急性变化 ≥ 2 分^[9]。qSOFA临床评分基于意识状态、呼吸频率和收缩压(systolic blood pressure, SBP), 用于在没有实验室相关检查结果的情况下快速和反复评估患者病情。与之前的定义相比, 新定义不局限于专家推荐意见, 还通过五大独立队列的临床和实验室数据分析而来^[5,9]。脓毒症-3的定义不能被普遍接受, 存在许多争议^[10-12]。脓毒症-3的定义所采用的临床数据主要来自于美国医院ICU的住院病人。病死率作为分析的主要预后指标。然而, 在感染发生时存在器官功能衰竭或者病人病情发展过程中出现的感染相关性器官功能衰竭似乎对于分析更有吸引力。另外, 脓毒症-3似乎更专注于严格的定义而不是脓毒症早期阶段SIRS可检测到时的治疗干涉。脓毒症-3定义的合理性需要更多的临床研究去证实此定义不会造成干预延迟。

表1 脓毒症定义

ACCP/SCCM 1992 ^[3]	SSC 2012和2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS ^[2]
确定感染或可疑感染, 并至少满足以下2项: 温度>38或者<36 °C; 心率>90 min ⁻¹ ; 呼吸频率>20 min ⁻¹ 或PaCO ₂ <32 mmHg; 白细胞计数>12 000/μL, <4 000/μL, 或中性杆状粒细胞>10%	确定感染或可疑感染, 并包括以下: 一般指标: 发热>38.3 °C; 低体温(核心温度)<36 °C; 心率>90 min ⁻¹ 或者大于同年龄组两个标准差; 呼吸急促; 意识状态改变; 明显水肿或者液体正平衡(24 h >20 mL/kg); 不存在糖尿病的高血糖(血糖>140 mg/dL或>7.7 mmol/L) 炎症指标: 白细胞增多(白细胞>12 000/μL); 白细胞减少(白细胞<4 000/μL); 正常的白细胞计数, 但中性杆状粒细胞>10%; 血浆C反应蛋白>正常值2个标准差 血流动力学指标: 低血压(收缩压<90 mmHg, MAP <70 mmHg, 或成人收缩压降低 >40 mmHg, 或<同年龄组两个标准差) 器官衰竭指标: 低氧血症(PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg); 急性少尿(尿量<0.5 mL/kg/h, 至少2 h, 尽管经过充分的液体复苏); 肌酐增加>0.5 mg/dL或44.2 mmol/L; 凝血异常(INR>1.5或APTT<60 s); 肠梗阻(无肠鸣音); 血小板减少(血小板计数<100 000/μL); 高胆红素血症(血浆总胆红素>4 mg/dL或70 mmol/L) 组织灌注指标: 高乳酸血症(>3 mmol/L); 毛细血管充盈减少或瘀斑

2 脓毒症的分类和分期

根据2012年的SSC指南, 脓毒症可以根据严重程度分为脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克^[4]。严重脓毒症被定义为并发急性、由脓毒症引起的器官功能不全的脓毒症。器官功能障碍评估采用SOFA评分, 每日评估6个重要器官或者系统的功能(心脏、肾脏、肝脏、凝血系统、呼吸系统和神经系统)(表2)^[13-14]。通常来说, 严重脓毒症诊断标准里的器官功能障碍指的是SOFA评分≥2分。中枢神经系统功能障碍不纳入评估脓毒症的严重程度, 因为镇静剂的使用干扰了大部分重症患者的神志状态。脓毒症-3诊断标准去除了“严重脓毒

症”这一术语, 因为脓毒症本身即为严重威胁生命的疾病。脓毒症-3诊断标准明确使用SOFA评分去识别有脓毒症高风险和高病死率的感染病人^[9]。根据原始的ACCP/SCCM定义, 脓毒性休克被定义为与感染有关的其他原因无法解释的急性循环衰竭, 表现为持续的低血压^[2]。脓毒症病人虽有充足的液体复苏, 但还需要血管活性药物以维持MAP >65 mmHg, 并且血清乳酸水平>2 mmol/L(18 mg/dL), 此时可识别为脓毒性休克。有趣的是, 除了临床诊断标准, 有专家小组负责的Delphi共识将血清乳酸水平>2 mmol/L作为定义脓毒症休克的一部分。高乳酸血症的纳入强调了乳酸在理解这种综合征中的重要作用^[15]。

表2 SOFA和严重脓毒症器官功能不全比较

器官	SOFA>1分	严重脓毒症
肾脏	肌酐>1.2 mg/dL	尿量<0.5 mL/kg/h
肺脏	PaO ₂ /FiO ₂ ≤400 mmHg	在没有肺部感染的急性肺损伤伴有PaO ₂ /FiO ₂ <250 mmHg; 或在肺部感染, PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg
肝脏	胆红素>1.2 mg/dL	胆红素>2 mg/dL
凝血障碍	血小板计数 ≤150 000/μL	血小板计数<100 000/μL, 国际标准化比值>1.5
中枢神经系统	GCS评分<13	-
心血管系统	MAP<70 mmHg	由脓毒症引起的低血压, 乳酸值超过实验室正常水平的上限

与TNM分类用于恶性肿瘤的分期类似, 一些作者提议PIRO(易感体质、感染、炎症反应和器官衰竭)去评估脓毒症和它的严重性。第五次多伦多脓毒症圆桌会议^[16]最早提出了IRO, 后来加上了P(易感性)。尽管一些研究者^[17]认为PIRO吸引人的只是基本概念, 但最近的研究证据证明了它能准确的预测病死率。PIRO系统确实比SOFA评分能更好的预测急诊科脓毒性休克病人的病死率(AUC: 0.86; 95%CI: 0.80~0.92 vs. 0.78; 0.71~0.87)^[18]。但是, 在其他对急诊科病人的研究^[18-21]也得出较差的结果, AUC: 0.68~0.744。到目前为止, 没有一个随机对照研究探讨应用PIRO系统对病人重要的预后指标(病死率、长期的躯体和认知表现、恢复至先前正常功能等)的影响。需要进一步的研究确定PIRO系统的临床应用价值。

3 脓毒症的早期识别

早期识别对于脓毒症至关重要^[1], 因此用来识别脓毒症病人的生物标记和筛选方法的研究^[22-23]已经开始。ACCP/SCCM、2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS和2012年的SSC指南定义了这些研究中所用到的参考标准。这些检测指标(例如, 潜在的诊断生物标记物)包括可溶性CD14亚型(sCD14-ST)^[24]、降钙素原(PCT)、嗜中性粒细胞CD64^[25]和sTREM-1^[26]、脂多糖结合蛋白、促肾上腺髓质素、促血管加压素和一些炎症细胞因子^[27-29]。此外, 用于早期发现脓毒症的评分系统和筛选工

具已获评估^[30-31]。其中包括BioScore系统^[32]、计算机加权床旁评分系统^[33]、三步脓毒症筛选工具^[34]和现场组织血氧饱和度检测(StO₂)^[35]。然而, 这些筛选工具的临床应用价值并没有得到确定。在以下几个部分, 在GRADE框架内, 早期脓毒症识别的利弊将会被讨论^[36]。

4 运用 GRADE 的诊断检测的评估

筛选工具识别脓毒症的临床有效性可以通过RCTs和队列研究(图1)来验证。RCTs同时也可评估这些筛选工具对于脓毒症早期诊断的不足。例如, 三步脓毒症筛选工具可通过设立对照组和筛选组的研究来评估其有效性。其好处应包括抗生素的早期使用和早期进行集束化复苏。然而, 潜在的缺陷包括, 过于期望得出脓毒症的诊断、液体超负荷引起的肺水肿和其他价格昂贵的治疗。此外, 内在假阳性和假阴性将引起关于利弊的争论。解决这些问题需要设计良好的RCTs, 这些RCT直接评估病人重要结局包括病死率、ICU停留时间、住院时间和无器官衰竭的天数。这就是所谓的“一步参照法”。当使用“两步推断法”研究时推理将变得更加复杂。第一步评估新的生物标记物的准确性(或者新诊断策略)和相应的证据级别。第二步包括主观判断检测数据对临床结局的影响, 包括生存率、其他的临床终点事件(例如, 减少或者预防器官衰竭、缩短住院时间, 减少抗生素的使用)。

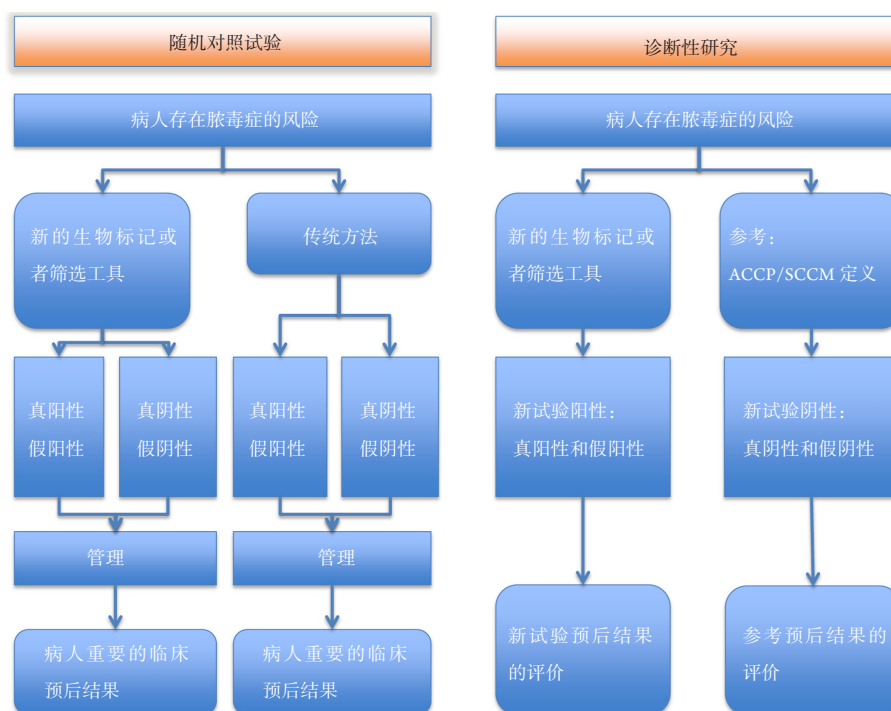


图1 评估临床使用诊断性试验的两种方法。随机对照实验可以提供高质量研究证据，因为他们直接比较了指数试验组和对照组之间的病人重要临床预后结果。观察性队列研究提供诊断的准确性，并允许评价每一个诊断结果(真阳性、假阳性、假阴性、真阴性)的影响或相关病人的重要预后结果

5 RCTs 临床研究证据

从2016年5月开始，在PubMed里搜索使用生物标记和筛选工具早期识别脓毒症的对病人预后影响的RCTs。搜索策略包括：(((早期诊断[标题/摘要])或者筛选[标题/摘要])或者早期识别[标题/摘要])和((随机的[标题/摘要])或者随机化[标题/摘要])和((脓毒症[标题/摘要])或者脓毒症[标题/摘要])。最初的搜索确定了62项研究。然而，我们发现没有RCTs符合纳入标准。

已有RCTs研究PCT对脓毒症诊断的有效性^[37-38]。尽管PCT主要作为一种生物标记物被用于指导已经确诊为脓毒症或者是严重脓毒症病人的治疗，它同样可用于鉴别脓毒症和非感染因素引起的全身炎症反应综合征^[39-41]。因此，此处在此范围内讨论PCT。2013年的一项系统回顾和meta分析表明，PCT指导脓毒症可减少抗生素治疗的时间，而对病死率、ICU停留时间和住院时间没有影响。纳入研究的偏倚误差大部分比较小或不确定^[42-48]。只有Jensen和其同事^[46]的一项研究存在较大的选择偏倚误差。最近的一项RCT(不包括在Prkno的系统回顾中)^[49]表明PCT指导可疑脓毒症病人的治疗并没有达到缩短

抗生素使用时间25%的作用。总的来说，PCT指导治疗没有明显的不良事件。它可以减少抗生素使用时间，因此减少治疗费用和抗生素耐药性的产生。

6 来自观察性队列研究的证据

许多观察性队列研究用于研究生物标记物和筛选工具对于诊断脓毒症的有效性。应在GRADE框架内权衡其利弊来评估其有效性。诊断试验每一个可能出现的临床结局应充分评估其益处和潜在的危险：真阳性、假阳性、真阴性、假阴性(表3)。主要问题是脓毒症的早期识别是否可减少病死率或者其他不良结局的发生(真阳性)。一项大的观察性队列研究报告，严格依从液体复苏策略可以降低病死率(从37%降至30.8%)。尽管对已知混杂因素校正，干扰因素仍然存在，该研究包括了历史对照，因此一些不能测量的混杂因素也不能排除^[50]。该项研究是早期使用脓毒症集束化治疗的主要研究证据^[4]。然而，它实际上比较的是有集束化治疗目标和没有集束化治疗目标的两组病人。因此，早期实施治疗是否有益有待于进一步的研究证实。真阴性结果可减少医生和病人对

脓毒症诊断的不确定和过高期望,也减少治疗费用和ICU入住率。真阳性结果的潜在的优点还存在争论。假阳性结果(例如,病人检查提示是脓毒症,但实际上并不是)会导致不必要的复苏,引起更多的抗生素使用和更高的治疗费用。大量研究证据^[51-56]表明,持续的液体正平衡可引起不良结果的发生。因此,基于假阳性的不合适的液体管理结果可能会导致无依据的液体正平衡,相应增加死亡风险。最后,在假阴性病人,复苏可能会被延迟,但是不确定这是否对病人重要临床结局产生影响。早期(如在脓毒症的诊断确认之前)液体复苏潜在的临床益处和经济效益有待于进一步

的临床研究确定。

7 生物标记物和筛选工具对于脓毒症的早期识别

从临床意义看,诊断性试验的性能至关重要。基于脓毒症验前比/概率(pre-test odds/probability)和验后比/概率(post-test odds/probability)的敏感性、特异性和似然比的研究应在目标人群中进行。在这部分,每个工具的诊断性能是从文献中提取的。如果是meta分析,采用合并数据(表4)。

表3 病人预后及可能的影响因素

试验结果	对病人重要预后指标的影响	对病人重要预后指标影响的研究证据
真阳性	早期复苏包的使用可以减少病死率从37%到30%	一些不确定性
真阴性	少量病人的焦虑,进一步研究的低成本	大多不确定性
假阳性	不必要复苏、花费、焦虑、抗生素使用	一些不确定性
假阴性	复苏延迟,可能相反的结果	大多不确定性
假设结果、研究一致性和成本之间的平衡	高准确性的新的生物标记物在脓毒症和脓毒症休克早期识别的使用	

表4 脓毒症早期识别的生物标记物或筛选工具

试验	研究类型	研究对象数	AUC(95% CI)	敏感性(95% CI)	特异性(95% CI)
Presepsin(可溶性CD14亚型, sCD14-ST)	8篇文献meta分析 ^[57]	1 815	0.89 (0.86~0.92)	0.86 (0.79~0.91)	0.78 (0.68~0.85)
	9篇文献meta分析 ^[58]	2 159	0.89 (0.84~0.94)	0.78 (0.76~0.80)	0.83 (0.80~0.85)
中性粒细胞CD64	8篇文献meta分析 ^[59]	1 986	0.95	0.76 (0.73~0.78)	0.85 (0.82~0.87)
sTREM-1	前瞻性研究 ^[26]	74	-	-	-
感染可能性评分	前瞻性研究 ^[60]	298	0.51	0.575	0.671
脂多糖结合蛋白	前瞻性研究 ^[61]	90	0.566	-	-
筛选工具 [†]	前瞻性研究 ^[34]	920	-	0.965	0.967
StO ₂	前瞻性研究 ^[35]	500	-	0.857	0.784
Bioscore	前瞻性研究 ^[32]	320	0.914 (0.862~0.951)	90.8	73.9
乳酸	前瞻性研究 ^[62]	258	-	0.34 (0.28~0.41)	0.82 (0.69~0.90)
NOSEP评分	前瞻性研究 ^[33]	104	0.82	0.60	0.84
自动化电子败血症警报系统 [‡]	8篇文献的系统综述 ^[63]	42 317	-	0.636 (0.316~0.878)	0.996 (0.99~0.998)
早期预警评分(EWS)	前瞻性研究 ^[30]	500	0.89 (0.84~0.94)	0.926 (0.742~0.987)	0.77 (0.728~0.806)

[†], SIRS每一条诊断标准的数字化评分(0~4); [‡], 没有meta分析,敏感性和特异性是从一个代表性研究中提取而来。

在这些研究中生物标记物和筛选工具的诊断性能千差万别。通过给每一个SIRS的诊断标准分配数字化评分来筛选是最为精确的确诊脓毒症的方法^[34]。然而，这样的筛选分数实际上采用了脓毒症的诊断标准，因此不能保证脓毒症的早期识别。其他的筛选策略对脓毒症有中度以上的诊断精度，但是会有大量的病人会被错误分类。最近，qSOFA评分已经被推荐用于早期识别那些需要紧急监护和治疗的脓毒症病人^[9]。假阳性和假阴性对病人的重要临床结局的影响在很大程度上仍未知，这些筛选策略还不能完全地被推荐用于临床，直到今后出现针对病人重要临床结局而开展的前瞻性研究。

运用自动化电子脓毒症警报系统(automated electronic sepsis alert system, AeSAS)去改进脓毒症病人的管理是当今的研究热点^[63]。先进的电子医疗系统技术和精密的机器学习技术将会“升级”预测模型，使它们更准确和个性化^[64-66]。AeSAS采用了两种以上的SIRS诊断标准作为报警阈值^[67-70]。其他的研究运用了附加阈值，例如收缩压^[71]，乳酸浓度 $>2\text{ mmol/L}$ ^[72-73]。两项研究采用了递归分区树状分析，包含了大量的变量，例如休克指数、平均动脉压、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、白细胞数量、嗜中性粒细胞绝对值、胆红素、白蛋白、血红蛋白和钠^[74-75]。然而，一项高质量的随机对照试验并未发现AeSAS对病人重要临床结局产生有益的作用^[67]。到目前为止，AeSAS只有低到中等的诊断性能，对死亡风险和ICU停留时间没有明显有益作用。

8 针对低收入和中等收入国家的特殊考虑

因为大多数的文献专注于发达国家的脓毒症的识别，一些筛选工具和策略可能不适合中低收入国家^[76]。例如，据报道^[77]大约37%的非洲和撒哈拉以南非洲国家的医院无法进行血乳酸值测量。因此，在中低收入国家的大多数医院，包含乳酸的脓毒症休克诊断标准并不能被采用。相反，有其他非侵入性、便宜和简单的方法去发现组织灌注不足。毛细血管充盈时间可很好的代替血乳酸反映外周灌注。除此之外，脉搏血氧饱和度可敏感的反应低灌注，低于90%提示血氧不足和组织缺氧^[78]。

就脓毒症的病因而言，脓毒症-3诊断标准的确定是基于大量在美国的住院病人，呼吸系统感染和手术后感染是脓毒症最主要原因。然而，在

中低收入国家社区获得性感染更常见，肠胃炎、产褥热、皮肤和软组织感染的发生率最高。这些感染引起的脓毒症和脓毒症休克的病理生理学改变与脓毒症-3制定标准里的病因引起的不同。例如，在一项包括非洲19个菌血症研究的meta分析中^[79]，沙门氏菌感染最为常见。一些报道^[80-81]称在中低收入国家中登革热是引起脓毒症休克的重要原因，需要入住ICU治疗。在中低收入的国家中的一些地区，分枝杆菌和艾滋病病毒感染常见，当与脓毒症休克伴随存在时，将会使得治疗极为困难。总的来说，在中低收入的国家，并不能使用发达国家所采用的筛选工具去早期识别脓毒症。需要注意，一些特别的病原菌可以引起脓毒症和脓毒症休克。这些病原菌的确定应该优先考虑。

9 结论

脓毒症是可疑或确定感染引起的复杂的免疫炎症反应综合征。然而，由于不同原因引起的脓毒症存在一些共性，脓毒症的治疗和研究得到很大的关注。由于缺乏金标准，脓毒症的诊断仍然充满挑战，仍需要不断研究去改变。因此，脓毒症的临床诊断标准需要不断改变以满足临床和研究的需要。最原始的诊断标准是在20年以前被提出，由于缺乏特异性而受到批判。以后的定义被认为过于复杂并不适用于临床。脓毒症-3的诊断标准可更好的反应脓毒症的高死亡风险，由于感染引起的器官功能障碍。但后期进展或者脓毒症高度依赖时间的定义可能延误脓毒症的治疗。

脓毒症的早期识别是一个重要的研究目标，有许多新型生物标记物和筛选工具去预测脓毒症的发生风险。然而，他们的诊断性能和有效性并没有得到确定，不能推荐用于临床。在将来，电子医疗记录系统可能通过使用精密的机器学习技术更好的预测脓毒症的发生。由于其异质性及其对临床的重大影响，脓毒症是一个亟需精准医疗的特殊范例，无论是在早期诊断还是在个体化治疗中。未来将充满这些重要的挑战。

致谢

我们很感激Dr. Kenneth顾问和Grace Li秘书(科学编辑, The Society for Translational Medicine, 邮箱: lsl@amegroups.com)对指南提供的帮助和做出的评论。

参考文献

- Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, et al. Mortality Reduction and Long-Term Compliance with Surviving Sepsis Campaign: A Nationwide Multicenter Study[J]. *Shock*, 2016, 45(6): 598-606.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4): 530-538.
- 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.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 775-787.
- Yu H, Chi D, Wang S, et al. Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(3): e008330.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1629-1638.
- Drewry AM, Hotchkiss RS. Sepsis: Revising definitions of sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(6): 326-328.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- Angus DC. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Defining Sepsis: A Case of Bounded Rationality and Fuzzy Thinking?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(1): 14-15.
- Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make[J]. *Chest*, 2016, 149(5): 1117-1118.
- Angus DC, Seymour CW, Coopersmith CM, et al. A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(3): e113-e121.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients[J]. *JAMA*, 2001, 286(14): 1754-1758.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710.
- Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP, et al. Multicenter Implementation of a Treatment Bundle for Patients with Sepsis and Intermediate Lactate Values[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(11): 1264-1270.
- Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(5): 1560-1567.
- Granja C, Póvoa P. PIRO and sepsis stratification: reality or a mirage?[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015, 27(3): 196-198.
- Macdonald SP, Arendts G, Fatovich DM, et al. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock[J]. *Acad Emerg Med*, 2014, 21(11): 1257-1263.
- Nguyen HB, Van Ginkel C, Batech M, et al. Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 362-369.
- de Groot B, Lameijer J, de Deckere ER, et al. The prognostic performance of the predisposition, infection, response and organ failure (PIRO) classification in high-risk and low-risk emergency department sepsis populations: comparison with clinical judgement and sepsis category[J]. *Emerg Med J*, 2014, 31(4): 292-300.
- Chen YX, Li CS. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): R74.
- Surani S, Varon J. Biomarkers in the early diagnosis of sepsis: the quest continues[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(11): 1671.
- Stoppelkamp S, Veseli K, Stang K, et al. Identification of Predictive Early Biomarkers for Sterile-SIRS after Cardiovascular Surgery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135527.
- Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(Pt A): 65-70.
- Yang AP, Liu J, Yue LH, et al. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(2): 345-351.
- Halim B, Özlem T, Melek Ç, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and sTREM-1 levels in sepsis[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(3): 578-586.
- Arabestani MR, Rastiany S, Kazemi S, et al. Conventional, molecular methods and biomarkers molecules in detection of septicemia[J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 120.
- Mickiewicz B, Tam P, Jenne CN, et al. Integration of metabolic and inflammatory mediator profiles as a potential prognostic approach for septic shock in the intensive care unit[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 11.

29. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(10): 1349-1356.
30. Keep JW, Messmer AS, Sladden R, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study[J]. *Emerg Med J* 2016;33:37-41.
31. Gibot S, Bénédic MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1): 65-71.
32. Liu Z, Chen J, Liu Y, et al. A simple bioscore improves diagnostic accuracy of sepsis after surgery[J]. *J Surg Res* 2016, 200(1): 290-297.
33. Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ, et al. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score)[J]. *Crit Care Med* 2000;28:2026-33.
34. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis[J]. *J Trauma*, 2009, 66(6): 1539-1546; discussion 1546-1547.
35. Goerlich CE, Wade CE, McCarthy JJ, et al. Validation of sepsis screening tool using StO₂ in emergency department patients[J]. *J Surg Res*, 2014, 190(1): 270-275.
36. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 719-725.
37. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and metaanalysis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(6): R291.
38. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 819-827.
39. Mat-Nor MB, Md Ralib A, Abdulah NZ, et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality[J]. *J Crit Care*, 2016, 33: 245-251.
40. Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(1): 218.e7-218.e12.
41. Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU[J]. *J Crit Care*, 2003, 18(1): 52-58.
42. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with nonmicrobiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(2).
43. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(5): 498-505.
44. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 463-474.
45. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial[J]. *Crit Care*, 2009, 13(3): R83.
46. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(9): 2048-2058.
47. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(2): 221-226.
48. Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, et al. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery?[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(74): 359-363.
49. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(10): 1102-1110.
50. 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.
51. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 251.
52. Sirvent JM, Ferri C, Baró A, et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(2): 186-189.
53. de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(1): 97-101.
54. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. *Shock*, 2015, 43(1): 68-73.
55. Zhang Z, Zhang Z, Xue Y, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2012, 20: 86.
56. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, et al. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality[J]. *J Intensive Care Med*, 2014, 29(4): 213-217.
57. Zhang X, Liu D, Liu YN, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a metaanalysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 323.

58. Wu J, Hu L, Zhang G, et al. Accuracy of Procalcitonin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133057.
59. Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 245.
60. Ratzinger F, Schuardt M, Eichbichler K, et al. Utility of sepsis biomarkers and the infection probability score to discriminate sepsis and systemic inflammatory response syndrome in standard care patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82946.
61. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, et al. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(1): 269-277.
62. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, et al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis[J]. *Acad Emerg Med*, 2014, 21(8): 853-857.
63. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD. Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: A systematic review[J]. *J Hosp Med*, 2015, 10(6): 396-402.
64. Zhang Z. Big data and clinical research: focusing on the area of critical care medicine in mainland China[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2014, 4(5): 426-429.
65. Zhang Z. Big data and clinical research: perspective from a clinician[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(12): 1659-1664.
66. Angus DC. Fusing Randomized Trials With Big Data: The Key to Self-learning Health Care Systems? [J]. *JAMA*, 2015, 314(8): 767-768.
67. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP, et al. Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit* [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(7): 2096-2101.
68. Meurer WJ, Smith BL, Losman ED, et al. Real-time identification of serious infection in geriatric patients using clinical information system surveillance [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(1): 40-45.
69. Berger T, Birnbaum A, Bijur P, et al. A Computerized Alert Screening for Severe Sepsis in Emergency Department Patients Increases Lactate Testing but does not Improve Inpatient Mortality [J]. *Appl Clin Inform*, 2010, 1(4): 394-407.
70. McRee L, Thanavaro JL, Moore K, et al. The impact of an electronic medical record surveillance program on outcomes for patients with sepsis [J]. *Heart Lung*, 2014, 43(6): 546-549.
71. Nelson JL, Smith BL, Jared JD, et al. Prospective trial of real-time electronic surveillance to expedite early care of severe sepsis [J]. *Ann Emerg Med*, 2011, 57(5): 500-504.
72. Umscheid CA, Betesh J, VanZandbergen C, et al. Development, implementation, and impact of an automated early warning and response system for sepsis [J]. *J Hosp Med*, 2015, 10(1): 26-31.
73. Nguyen SQ, Mwakalindile E, Booth JS, et al. Automated electronic medical record sepsis detection in the emergency department [J]. *Peer J*, 2014, 2: e343.
74. Thiel SW, Rosini JM, Shannon W, et al. Early prediction of septic shock in hospitalized patients [J]. *J Hosp Med*, 2010, 5(1): 19-25.
75. Sawyer AM, Deal EN, Labelle AJ, et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(3): 469-473.
76. Rello J, Leblebicioglu H, members of ESGCIP. Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 48: 120-122.
77. Baelani I, Jochberger S, Laimer T, et al. Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R10.
78. Neustein SM. The use of pulse oximetry in patients with poor peripheral perfusion [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(3): 415-416.
79. Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(6): 417-432.
80. Chandralekha, Gupta P, Trikha A. The north Indian dengue outbreak 2006: a retrospective analysis of intensive care unit admissions in a tertiary care hospital [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, 102(2): 143-147.
81. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83(2 Suppl): S22-S35.

本文引用: Zhang Z, Smischney NJ, Zhang H, Van Poucke S, Tsirigotis P, Rello J, Honore PM, Sen Kuan W, Ray JJ, Zhou J, Shang Y, Yu Y, Jung C, Robba C, Taccone FS, Caironi P, Grimaldi D, Hofer S, Dimopoulos G, Leone M, Hong SB, Bahloul M, Argaud L, Kim WY, Spapen HD, Rocco JR. AME证据系列001——转化医学协会: 脓毒症诊断和早期识别的临床实践指南[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(10): 1467-1476. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.001

本文首先以英文发表于 *J Thorac Dis*, 2016, 8(9): 2654-2665. 本文已获 *Journal of Thoracic Disease* 和作者同意将该文内容以中文在本刊发表。