

脑卒中后肺炎发生耐药的独立危险因素($P < 0.05$)。年龄直接影响患者的生理机能,免疫力的下降,无法有效控制炎症,另一方面,唾液分泌的减少使致病菌易向肺部蔓延。预防性使用抗生素的患者,机体正常菌群平衡受到破坏,气道中的 G^- 菌得以寄生,导致耐药菌的出现^[10]。意识状态对耐药的影响机制可能为,意识障碍的加重导致气道保护能力下降从而增加误吸的可能性。反复误吸引发肺部感染迁延,延长抗生素的使用周期,诱导耐药基因突变,最终导致耐药的发生^[11]。临床上对于上述患者应加强监测,主动筛查,对于耐药尤其是 MDR 患者做到早发现、早治疗。

综上所述,高龄脑卒中患者易发生肺部感染,以 G^- 感染为主,临床医师应根据其病原学特征,选择合适的抗菌药物,加强耐药性监测,才能减少耐药的发生,改善患者的预后。

参考文献

- Hilker R, Poetter C, Findeisen N, *et al.* Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine [J]. *Stroke*, 2003,34(4): 975-981
- 纪风兵,卓超. 卒中相关性肺炎的研究进展[J]. *广东医学*, 2012, 33(7): 1029-1032
- 刘莹莹,刘持善,付秀丽,等. 脑卒中相关性肺炎的危险因素及临床特点分析[J]. *山东医药*, 2012,52(20): 41-44
- 陈玉珺,李建设,孙倩,等. 急性脑卒中患者肺部感染的病原菌特点及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1407-1409
- 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010,43(2): 146-152
- 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010,49(12): 1075-1078
- 韩云飞,惠康丽,闫福岭. 急性脑梗死的体积及部位与脑卒中相关性肺炎的关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2011,24(3): 177-179
- 王本国,杨楠,曾静,等. 急性脑血管病合并院内获得性重症肺炎临床特征及危险因素研究[J]. *中国卒中杂志*, 2010, 5(11): 894-898
- 徐娟娟,楼丽娜. 老年卒中相关性肺炎临床特点分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2012,11(2): 166
- Zhang H, Li X. Corelationbetwen inflammatory factors and post-stroke pneumonia in diabetic patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013,6(1): 105-108
- Teramoto S. Novel prevent and therapeutic strategy for post-stroke pneumonia[J]. *Expert REV Neurother*, 2009,9(8): 1187-1200

(收稿日期:2016-12-12)

(修回日期:2016-12-19)

早期目标乳酸清除率治疗严重脓毒症或脓毒性休克的 Meta 分析

李 腾 刘 志

摘 要 目的 评价早期目标乳酸清除率对严重脓毒症或脓毒性休克患者的治疗作用。**方法** 检索 2016 年 3 月 5 日之前 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI 和万方的文献。纳入标准:研究类型为随机对照试验(RCT);研究对象为严重脓毒症或脓毒性休克患者;结局指标为 28 天病死率、ICU 住院时间以及总住院时间。采用 Revman5.3 软件对所提取文献资料进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 5 篇 RCT,包含 860 例患者。Meta 分析结果表明早期目标乳酸清除率治疗可以降低严重脓毒症或脓毒性休克患者的 28 天病死率($RR = 0.73$, 95% CI : $0.60 \sim 0.88$, $P < 0.01$),缩短 ICU 住院时间($WMD = -2.41$, 95% CI : $-4.68 \sim -0.14$, $P < 0.05$),但是对总住院时间无影响($WMD = -0.13$, 95% CI : $-4.58 \sim 4.31$, $P = 0.95$)。**结论** 早期目标乳酸清除率治疗可以降低严重脓毒症或脓毒性休克患者的 28 天病死率,缩短 ICU 住院时间,但是不影响总住院时间。

关键词 乳酸清除率 严重脓毒症 脓毒性休克

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.038

Early Goal Lactate Clearance Rate Therapy in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock: A Meta Analysis. Li Teng, Liu Zhi. Department of Emergency, The First Hospital of China Medical University, Liaoning 110000, China

作者单位:110000 沈阳,中国医科大学附属第一医院

通讯作者:刘志,电子信箱:liuzhiemu@163.com

Abstract Objective To investigate the effect of early goal lactate clearance rate therapy in patients with severe sepsis or septic shock. **Methods** Articles were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang and CNKI before March 5, 2016. Inclusion criteria included the subjects concerning patients with severe sepsis or septic shock reported as randomized controlled trial (RCT), which endpoints were the mortality, the length of ICU stay and hospital stay. RevMan 5.3 software was used for Meta analysis. **Results** There were 5 RCTs meeting inclusive criteria including 860 patients. It was shown by Meta analysis that early goal lactate clearance rate therapy was associated with decrease in the 28-day mortality (RR = 0.73, 95% CI: 0.60 - 0.88, $P < 0.01$), shorten the length of ICU stay (WMD = -2.41, 95% CI: -4.68 - -0.14, $P < 0.05$), but not associated with decrease of the length of hospital stay (WMD = -0.13, 95% CI: -4.58 - 4.31, $P = 0.95$). **Conclusion** Early goal lactate clearance rate therapy was associated with significant improvement in 28-day mortality and the length of ICU stay but not with the length of hospital stay in patients with severe sepsis or septic shock.

Key words Lactate clearance rate; Severe sepsis; Septic shock

脓毒症是指感染及其引起的全身炎症反应,随着病情加重可进展为严重脓毒症或脓毒症休克^[1]。严重脓毒症和脓毒性休克及其引发的多器官功能障碍综合征(MODS)是导致危重患者死亡的主要原因之一,住院病死率高达 25% ~ 30%^[2]。脓毒症患者早期会逐渐出现心排出量减低,循环血量不足,外周血管阻力下降等改变,引发组织器官的灌注不足,最终导致多个器官的功能障碍。对脓毒症患者进行及时有效地早期液体复苏可以起到一定的临床疗效^[3,4]。Rivers 等^[5]首先提出与常规治疗比较采用早期目标治疗(EGDT)可以明显降低脓毒症患者的病死率。相关研究显示,EGDT 作为脓毒症早期集束化复苏的核心内容被拯救脓毒症运动(SSC)指南强烈推荐^[1]。但是近年来发表的 3 项多中心随机对照研究均表明 EGDT 并不能改善脓毒症患者的病死率^[6-8]。因此需要寻找更合适的早期复苏目标。

乳酸是细胞无氧酵解的产物,血清乳酸水平是反应组织和器官灌注情况的敏感指标。有研究表明,血清乳酸水平升高预示患者的病情加重,预后更差^[9]。为了更准确评价患者对治疗的反应情况,临床上往往将乳酸清除率作为评估预后的重要指标。本研究通过收集国内外以乳酸清除率为早期目标治疗严重脓毒症或脓毒症休克的随机对照试验数据进行 Meta 分析,为临床指导脓毒症患者早期液体复苏提供理论依据。

资料与方法

1. 纳入与排除标准:文献纳入标准:①研究类型:随机对照试验(RCT);②研究对象:临床上诊断为严重脓毒症或脓毒性休克患者;③干预措施:试验组以乳酸清除率联合 EGDT 作为早期复苏目标,对照组采用 EGDT 作为治疗目标;④结局指标:主要结局指标为患者的病死率。次要结局指标为患者的 ICU 住院时间和总住院时间。文献排除标准:①研究对象年龄

< 18 岁的文献;②重复文献;③动物实验;④提供数据不全或质量较低的文献。

2. 文献检索策略:检索方式采用电子检索。英文数据库包括 PubMed、EMBASE 和 Cochrane 图书馆。中文数据库包括 CNKI 和万方数据库。文献检索语种限定为英文和中文。检索时间限定为 2016 年 3 月 5 日之前发表的文献。英文数据库检索词为:sepsis、severe sepsis、septic shock、lactate clearance;中文数据库检索词为:脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克、乳酸清除率。根据不同数据库的特征分别进行主题词联合关键词或自由词进行综合检索。

3. 资料提取:两名研究者独立阅读文献题目与摘要,按照纳入与排除标准筛选文献,然后进一步阅读全文,按照事先设计好的资料提取表,从纳入文献中提取 Meta 分析所需要的信息,如有争议,双方讨论解决。

4. 纳入研究的质量评价:两名研究者独立采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的 RCT 进行方法学质量评价:①随机序列的产生方法;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④结果数据的完整性,包括失访及退出的人数;⑤有无进行意向性分析(intention to treat analysis, ITT);⑥基线资料是否具有可比性。

5. 统计学方法:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 进行资料的统计分析。计量资料采用加权均数差(WMD)及其 95% 可信区间(95% CI),计数资料采用相对危险度(RR)及其 95% CI 进行分析。各研究结果间异质性检验采用 χ^2 检验,若不存在异质性(定义为异质性检验 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;若研究间存在异质性(定义为异质性检验 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。

结 果

1. 检索结果:最初检索出 1031 篇文献,通过阅

读题目和摘要,有 1019 篇文献因重复发表、研究目的不符或非随机对照试验等原因被排除,剩下 12 篇文献阅读全文,最终纳入 5 篇 RCT 研究^[10-14](图 1)。

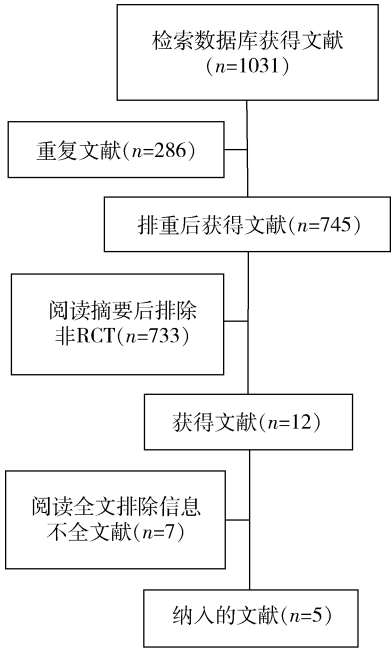


图 1 纳入文献的选择流程

2. 纳入研究的特征及质量评价:纳入的 5 篇 RCT 共包含 860 例患者,其中乳酸清除率组 439 例,对照组 421 例。所有患者均符合严重脓毒症或脓毒性休克诊断标准,采用急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 或简化急性生理学评分 II (SAPS II) 来评估患者病情的严重程度。对照组采用 EGD_T 治疗目标,以中心静脉压 (CVP)、平均动脉压 (MAP)、中心静脉血氧饱和度 (ScvO₂)、尿量 (UP) 等作为液体复苏目标。乳酸清除率组在 CVP 和 MAP 依次达到所需临界值后,使血清乳酸浓度 < 2mmol/L 和 (或) 乳酸清除率至少达到 10%。开始液体复苏后,如果乳酸清除率 ≥ 10%,则完成液体复苏。如果乳酸清除率 < 10%,且红细胞比容 < 0.30,可酌情输注浓缩红细胞;如果红细胞比容 > 0.30,可酌情输注多巴酚丁胺,并于开始液体复苏后每小时复查血清乳酸浓度,如果乳酸清除率 ≥ 10%,则完成液体复苏。纳入文献的基本特征见表 1。5 项研究^[10-14]均描述了随机序列的产生方法,其中 2 项研究^[10,11]对随机分配方案进行了隐藏。所有研究均报道了患者的失访与退出情况,并进行了意向性分析,但是研究均未采用盲法。5 项研究均明确指出两组患者基线差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	发表 (年)	研究对象	n	病情严重程度评分		复苏时间 (h)
				LC 组	对照组	
Jones 等 ^[10]	2010	严重脓毒症或脓毒性休克	300	SAPS II 评分		6
				44.8 (18.4)	44.1 (17.3)	
Jansen 等 ^[11]	2010	严重脓毒症或脓毒性休克	348	APACHE II 评分		8
				23.6 (8.6)	22.7 (9.1)	
田焕焕等 ^[12]	2012	脓毒性休克	62	APACHE II 评分		6
				10% : 17.57 (5.71) 30% : 18.00 (6.81)	20.93 (8.64)	
于斌等 ^[13]	2013	严重脓毒症或脓毒性休克	50	APACHE II 评分		6
				18.18 (6.01)	17.91 (3.77)	
吕晓春等 ^[14]	2015	脓毒性休克	100		6	

LC. 乳酸清除率,空白表示无此项

3. Meta 分析结果:(1)对 28 天病死率的影响(图 2):5 项研究(860 例)^[10-14]均报道了 28 天病死率的数据,其中乳酸清除率组 439 例,对照组 421 例,研究间不存在异质性 ($P = 0.78, I^2 = 0$),采用固定效应模型对两组进行合并,结果显示乳酸清除率组 28 天病死率较对照组明显下降,其差异有统计学意义 ($RR = 0.73, 95\% CI: 0.60 \sim 0.88, P < 0.01$)。 (2)对 ICU 住院时间的影响(图 4):5 项研究^[10-14]报道了 ICU 的住院时间,研究间存在异质性 ($P = 0.01, I^2 =$

69%),采用随机效应模型对两组进行合并,结果显示乳酸清除率组与对照组相比,可以缩短患者 ICU 住院时间 ($WMD = -2.41, 95\% CI: -4.68 \sim -0.14, P < 0.05$),其差异有统计学意义。对研究结果进行敏感度分析,剔除吕晓春等^[14]的研究可以明显降低研究间的异质性 ($P = 0.12, I^2 = 48\%$),但也差异无统计学意义 ($WMD = -1.54, 95\% CI: -3.22 \sim 0.14, P = 0.070$);只有剔除 Jones 等^[10]的研究不会逆转最终的统计结论,说明本研究结果是不稳定的。(3)对

总住院时间的影响(图 5):3 项研究(698 例)^[10,11,13]报道了总住院时间,其中乳酸清除率组 346 例,对照组 352 例,研究间存在异质性($P=0.05$, $I^2=67\%$),采用

随机效应模型对两组进行合并,结果显示乳酸清除率组与对照组总住院时间差异无统计学意义($WMD=-0.13$, $95\% CI: -4.58 \sim 4.31$, $P=0.950$)。

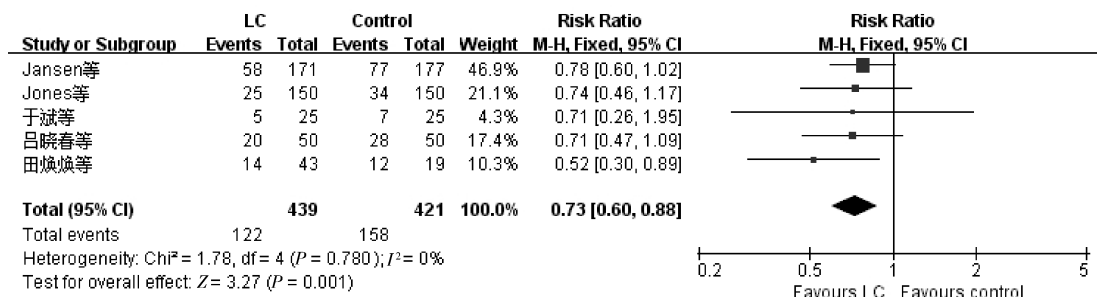


图 2 早期目标乳酸清除率对 28 天病死率影响的森林图

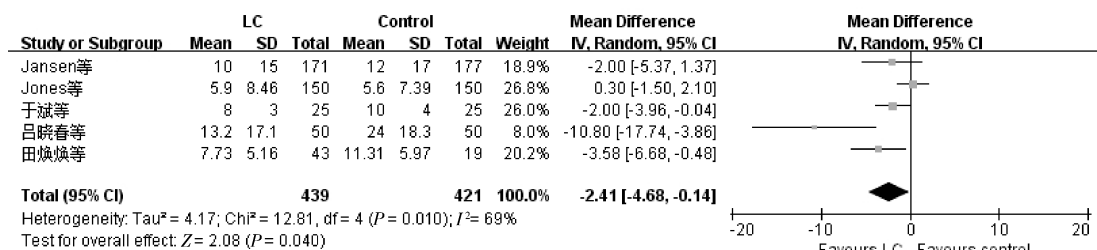


图 3 早期目标乳酸清除率对 ICU 住院时间影响的森林图

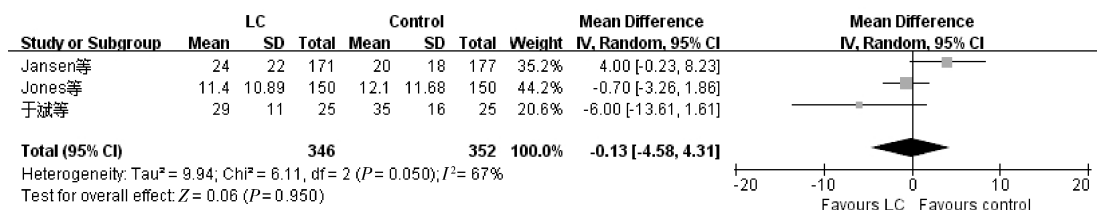


图 4 早期目标乳酸清除率对总住院时间影响的森林图

讨 论

目前,尽管抗感染治疗与脏器支持技术取得较大进步,脓毒症的发生率仍在不断上升,是导致危重症患者死亡的主要原因之一^[15,16]。2004 年的拯救脓毒症运动指南推荐采用 EGDT 治疗严重脓毒症或脓毒性休克的患者,以平均动脉压、尿量、中心静脉压等作为早期复苏目标。之后的一些研究发现,常规的 EGDT 虽然可以部分改善脓毒症患者的临床症状,但是对病死率却没有影响,反而会消耗更多的液体及血液制品,容易导致容量超负荷,也加重了患者的经济负担。澳大利亚脓毒症复苏研究 (ARISE)^[6] 收集了 51 个临床医学中心的 1600 例严重脓毒症早期患者进行了大样本的临床研究,通过比较 EGDT 组与常规治疗组的 90 天病死率,发现两者病死率比较差异无统计学意义。Kelm 等^[17] 的研究表明,采用超负荷量液体进行 EGDT,可以引发心脏、肺脏、胃肠等多个脏

器水肿,出现相应的临床症状,也会导致急性肾损伤,增加了脓毒症患者的病死率。

血清乳酸水平是反应组织灌注和氧合的重要指标。脓毒症引发的循环休克导致机体氧气输送不足,进而引起线粒体缺氧。在缺氧条件下,线粒体无法氧化磷酸化,其能量代谢变为无氧糖酵解,导致细胞产生大量乳酸释放入血。因此往往在传统的血流动力学指标变化之前,血清乳酸水平就已经开始升高。对于脓症患者,血清乳酸浓度与组织氧合状态呈负相关,通过早期复苏,患者血清乳酸水平不断下降表明氧气输送能力的恢复。Arnold 等^[18] 的一项多中心研究发现,脓症患者在液体复苏过程中乳酸清除率小于 10% 的患者病死率高达 60%,而乳酸清除率达到 10% 或以上的患者病死率仅为 19%,其差异有统计学意义($P<0.05$),随后的多因素分析也表明乳酸清除率小于 10% 是严重脓毒症或脓毒性休克患者死亡

的独立危险因素。

本研究中乳酸清除率组患者 ICU 住院时间虽然较对照组有缩短,但是检验效能较低,而且研究间存在明显的异质性,可能并没有明显的临床意义。通过敏感度分析,可以发现剔除吕晓春等^[10]的研究可以明显降低异质性,这可能与其纳入的研究对象平均年龄远大于其他研究有关。

本研究纳入的 5 篇文献均为随机对照试验,方法学质量较高,Meta 分析的结果比较可靠,但是仍存在局限性:①本 Meta 分析属于回顾性研究,容易受到样本选择和纳入研究方法学质量缺陷的影响;②本研究纳入的 5 篇 RCT 研究对象人数相差很大,入选患者病情严重程度、用药种类及剂量各不相同,都可能对结果造成影响;③纳入的 5 项研究均未采用盲法,只有两项对随机分配方案进行隐藏,可能对最终结论造成偏倚;④本研究仅纳入已经发表的文献,未纳入没有发表的文献,可能导致发表偏倚,影响结果的可信性。因此还需要大量高质量的随机对照试验进行验证。

总之,对于严重脓毒症或脓毒性休克的患者应该尽早开始积极有效的液体复苏,在平均动脉压、中心静脉压以及尿量达标的基础之上,进一步以乳酸清除率来指导液体复苏可以改善患者的预后。

参考文献

- 1 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 Medic*, 2013, 39(2): 165–228
- 2 Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, *et al.* Sepsis: a roadmap for future research[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(5): 581–614
- 3 Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, *et al.* Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012[J]. *JAMA*, 2014, 311(13): 1308–1316
- 4 鹿兴, 李彤, 李军, 等. 早期目标导向治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 9: 735–738
- 5 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy

in the treatment of severe sepsis and septic shock. [J]. *New Engl J Med*, 2001, 345(1): 41–42

- 6 Peake SL, Delaney A, Bailey M, *et al.* Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(16): 1496–1506
- 7 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, *et al.* A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(18): 1683–1693
- 8 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, *et al.* Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(14): 1301–1311
- 9 Bakker J, Nijsten MWN, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3(1): 12
- 10 Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, *et al.* Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 739–746
- 11 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek F J, *et al.* Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial[J]. *Am J Respirat Cri Care Med*, 2010, 182(6): 752–761
- 12 田焕焕, 韩沙沙, 吕长俊, 等. 早期目标乳酸清除率对肺部感染致脓毒性休克治疗的作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(1): 42–45
- 13 于斌, 田慧艳, 郝振杰, 等. 乳酸清除率和中心静脉血氧饱和度指导严重感染患者液体复苏效果的比较[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(10): 578–583
- 14 吕晓春, 许强宏, 蔡国龙, 等. ScVO₂ 联合乳酸清除率指导脓毒症休克患者的容量复苏[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(7): 70–73
- 15 Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, *et al.* Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older americans[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(6): 1070–1077
- 16 蔡国龙, 童洪杰, 郝雪景, 等. 早期目标导向治疗对严重脓毒症/脓毒性休克患者病死率的影响: 系统文献回顾与 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 6: 439–442
- 17 Kelm DJ, Perrin JT, Cartinceba 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): 391–399
- 18 Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, *et al.* Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32(1): 35–39

(收稿日期: 2016–12–05)

(修回日期: 2016–12–23)

(上接第 141 页)

- 5 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 698–705
- 6 汪莉君, 邵华. 8-羟基脱氧鸟苷检测方法研究进展[J]. *中国卫生检验杂志*, 2007, 17(10): 1915–1916
- 7 Kazunari K, Masaya T, Ken Y, *et al.* Intravenous immunoglobulin counteracts oxidative stress in kawasaki disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2012, 18(4): 354–359
- 8 Sekine K. Regulation of oxidative stress in patients with Kawasaki disease[J]. *Inflammation*. 2012, 35(3): 952–928
- 9 Yahata T, Hamaoka K. Oxidative stress in Kawasaki disease[M]. *Studies on Pediatric Disorders*, 2014: 271–282
- 10 Hamaoka K, Yahata T. Oxidative stress in Kawasaki disease vasculitis[J]. *Int J Pediatr Neonat Care*, 2015, 1(103): 103–110

- 11 Takatsuki S, Ito Y. IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease[J]. *Circulat J*, 2009, 73(7): 1315–1318
- 12 郭红梅, 韩彦彦. 川崎病病因及其发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(23): 4260–4263
- 13 Breunis WB, Davila S, Shimizu C, *et al.* Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease: involvement of vascular endothelial growth factor and angiopoietins[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 306–315
- 14 Straface E, Marchesi A, Gambardella L, *et al.* Does oxidative stress play a critical role in cardiovascular complications of Kawasaki disease? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(10): 1441–1446

(收稿日期: 2016–12–13)

(修回日期: 2016–12–22)