

脓毒症及其治疗策略的探讨

李小平¹, 殷俊², 贺文龙², 杨茜², 朱卫平¹ (1. 湖南省湘潭市中心医院检验科 411100;
2. 中南大学湘雅医学院病理生理学教研室和休克研究室, 湖南长沙 410013)

【关键词】 脓毒症; 治疗策略; 探讨

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 13. 071 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2011)13-1649-03

脓毒症是指各种致病微生物或其毒素存在于血液或组织中, 是机体对感染的一种全身性炎症反应(SIR), 是严重感染、重度创伤、大手术后、重型急性胰腺炎和休克等常见的并发症, 进一步发展可导致感染性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官功能障碍综合征(MODS)。国外流行病学调查显示, 脓毒症的病死率已超过急性心肌梗死, 每年欧洲和美国死于此病超过 35 万人, 治疗费用高达 250 亿美元。每年全球有超过 1 800 万严重脓毒症病例, 且患者数目每年以 1.5% 速度递增^[1]。对于脓毒症的现状及其危害, 大家有必要对脓毒症复杂的病理生理机制和现行的治疗措施引起高度的重视。

1 金黄色葡萄球菌外毒素及其致病作用

革兰阳性(G⁺)菌脓毒症发病率逐年上升, 至 20 世纪 90 年代末已达脓毒症发病率的 50% 以上, 并仍有升高趋势。其中金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)发病率位居首位, 是烧伤创面感染、急性肝功能衰竭的重要病原菌; 其致病因素复杂、耐药性不断增强, 特别是中介型抗万古霉素金葡菌的出现, 金葡菌感染所致脓毒症的防治已成为现代危重病医学面临的棘手的难题之一。细菌学研究表明, 可溶性外毒素的产生是 G⁺ 菌感染的重要标志之一, 在 G⁺ 菌感染性疾病的发生、发展中具有重要意义; 金葡菌肠毒素尤其是肠毒素 B, 因其“超抗原”特性以及在中毒性休克综合征中的特殊意义而备受关注。

2 肠道细菌或(和)内毒素移位

肠道细菌或(和)内毒素移位所致的肠源性感染与严重创伤、休克、外科大手术等应激后发生的脓毒症、MODS 密切相关^[2]。创伤早期内毒素血症十分常见, 并参与了机体脓毒并发症的病理过程^[3]。湖南省湘潭市中心医院医院感染资料显示: 许多烧伤患者的早期烧伤创面是无菌的, 其体内也并未找到明确感染灶, 但检测出患者血浆内毒素水平增高。出现此类情况可能是由于肠道细菌或(和)内毒素移位引起。

脓症患者病理生理学的变化也与 G⁻ 菌产生的内毒素所致的感染密切相关, 细菌感染、创伤、烧伤、休克等是引起细胞因子(CK)产生的主要因素。其中较为重要的是细菌内毒素, 其有效的激活成分为脂多糖(LPS), 被认为是感染性休克过程中产生炎症反应的关键介质之一。

3 神经-内分泌-免疫网络与脓毒症的关系

迄今为止, 对于脓毒症时机体的炎症反应机制还不是十分明确。而神经-内分泌-免疫网络调节理论的形成与出现为进一步认识脓毒症发病机制与治疗该疾病提供了新的方向。炎症反应即发生于慢性病或感染性疾病, 也可在急性创伤条件下迅速发生, 刺激-应激-炎症反应的模式已引起人们的关注, 但在以往的以抗炎为主的治疗过程中, 并未取得预期的效果。因此这可能是神经内分泌系统在创伤形成应激后造成的急性机体反应^[4]。目前已认识到副交感神经系统在其中起重要的“炎

症反射”作用。然而, 严重创伤应激引起的是副交感神经抑制和交感神经兴奋, 且交感神经递质-去甲肾上腺素和肾上腺素在全身及局部都可对免疫细胞产生影响。因此, 这种自主神经系统对机体免疫的影响相当复杂, 仍有待深入了解。目前临床上用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗后内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素(IL)-6 水平明显下降, IL-10 水平明显升高, CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR、CD4⁺ 细胞、Th/Ts 明显上升。

4 微循环和线粒体窘迫综合征——对脓毒症的新认识

线粒体功能障碍所致的生物能量衰竭是脓毒症时发生 MODS 的重要病理生理学机制之一。现已认为微循环功能异常是发生 MODS 的重要因素^[5-6]。脓毒症时大量活性氧的产生可通过增加膜脂质过氧化和破坏细胞内 DNA 来直接损害内皮和组织。Sair 等^[7]研究提示: 脓毒症导致局部缺血的实质是毛细血管血流的停止。丙酮酸脱氢酶的失活、NO 对细胞色素的可逆性抑制、peroxynitrite 对线粒体呼吸酶复合体的抑制以及核酶聚合体(ADP2ribosyl) 聚合酶的激活等不同的生化机制是体外细胞功能障碍和细胞缺氧的主要因素。对于脓症患者, NO 过剩、抗氧化剂的消耗、线粒体功能障碍和 ATP 的减少都与器官衰竭和预后有关。

5 间充质细胞与脓毒症

为了对脓症患者找到更为有效的治疗方法。Nemeth 等^[8]人发现在盲肠穿刺结扎诱导脓毒症之前或者在诱导之后立即注入 BMSC 进入小鼠, 可以降低致死率并提高器官功能状态。他们的研究结果提示如用恰当方法贮存起来的人类 BMSC 用来治疗脓毒症, 有可能成为治疗脓毒症高危人群的有效方法。由于脓毒症早期促炎症反应占主导, 造成器官功能障碍及低灌注, 后迅速被抗炎症免疫反应所补偿, 继而抗炎症免疫反应占主导而导致主要免疫功能的失活, 改变单核细胞的细胞因子产生和抗原提呈, 减少淋巴增殖, 增加凋亡^[9-10]。而淋巴细胞的失能是导致医源性感染和增加脓毒症后死亡率的主要原因^[11], 因此, 对于处于抗炎症免疫反应期的患者来说, 抗炎治疗可能达不到预期的治疗效果甚至会加重病情。

6 临床脓毒症治疗药物研发面临的窘境

目前临床上还没有一种特异高效的脓毒症治疗药物。由于脓毒症的发病本质是失控性炎症反应, 近年来的药物研究主要为开发炎症介质特异性抑制剂、阻断剂或中和剂, 其思路是针对脓毒症每个环节, 试图阻止脓毒症的发生和发展。尽管有些在动物实验中取得了满意的结果, 但是迄今没有一项实验成果能够通过Ⅲ期临床研究。究其原因主要有 3 方面: (1) 炎症介质网络的复杂性。(2) 缺乏理想的脓毒症动物模型。(3) 目前试验大多倾向于脓毒症发病早期的一些炎症介质, 而事实上, 对患者进行干预治疗时, 可能脓毒症过程的整个级联反应已经启动。此外, 临床实验设计也有待于进一步完善。

7 目前治疗研究的若干进展及评价

7.1 早期目标治疗 早期的目标治疗(EGDT)可提高感染性休克患者的生存率。在最初 6 h,复苏目标达以下指标者能减少患者的死亡率,这些指标中包括:中心静脉压 8~12 mm Hg;平均动脉压大于或等于 65 mm Hg;尿量大于或等于 0.5 mL/(kg·h);中心静脉(上腔静脉)或混合静脉氧饱和度大于或等于 70%,而上述这些指标可以通过增加输液、注入血管活性药物、输血等手段达到。

7.2 脓毒症引起的急性肺损伤(ALI)和 ARDS 的机械通气 当患者满足以下标准时:(1)可唤醒;(2)不用血管活性药能使血流动力学保持稳定;(3)无新的危险潜在状态;(4)需要低通气量和呼气末压;(5)用面罩和鼻管即能供给所需的 FiO_2 ,应使患者接受自主呼吸试验,以评价其适应停止机械通气的能力。通过对机械通气的治疗策略在保护肺脏免受损伤和限制通气压力方面进行改进,提出了低流量机械通气的概念。改进的方法采用潮气量 4~6 mL/kg,平台期压力小于 30 cm H_2O ,这种通气流量比传统机械通气量小,在临床上取得了较好的疗效。最近试验表明,与通气量为 12 mL/kg 组的患者相比,6 mL/kg 组患者的 IL-26 和 IL-28 分别下降 26% [95% 心脏指数(CI):12%~37%] 和 12% (95% CI:1%~23%),因而小潮气量通气能够更快地减轻炎症反应。

7.3 糖皮质激素 有资料表明注入大剂量的糖皮质激素(如给予甲泼尼龙 30 mg/kg)并不能提高脓毒症患者的生存率,还有可能增加二次感染的频率而使病情恶化。虽然重症脓毒症、脓毒症休克患者不适合用大剂量的糖皮质激素治疗。但在临床治疗过程中,对于肾上腺储备不足的重症脓毒症、脓毒症休克患者,使用低剂量的糖皮质激素治疗对病情有缓解效果。

7.4 人体活化蛋白 C 抗凝治疗 重组人活化 C 蛋白是一种抗凝血剂,对治疗脓毒症有效。在人类单核细胞白血病细胞簇中已证实 APC 可限制内皮细胞 C 受体(EPCR)依赖性组织因子(TF)的表达。EPCR 过表达能够纠正凝血系统紊乱,保护小鼠免受内毒素侵害。APC 使凝血因子 Va 和 VⅢa 失活,从而阻止血栓的形成;同时它还抑制血小板的激活、中性粒细胞募集和肥大细胞脱粒从而减轻炎症。此外,APC 还有直接的抗炎作用,包括阻断单核细胞产生细胞因子及阻断细胞间的黏附。APC 可能还具有抗凝血之外的其他功能,而这些功能对于有效地治疗脓毒性休克是至关重要的。Xue 等^[12]证实重组人类 APC 能够上调基质金属蛋白酶 22(MMP22)的表达和活性,促进细胞存活和抑制凋亡。临床资料证实,用 rhAPC 注射后血浆 D-二聚体浓度明显降低,同时 IL-6 水平下降,说明 APC 在脓毒症治疗中具有抗凝、抗炎双重作用。

7.5 应激性溃疡的预防 应给所有严重脓毒症的患者以预防应激性溃疡的治疗,一系列的临床试验已肯定了这种治疗对重症监护室(ICU)内患者(包括显著数量的脓症患者)的益处。H₂受体抑制剂较硫糖铝更有效,临床偏爱制剂。

7.6 脓毒症的集束化治疗 按照 SSC 的建议,集束化治疗策略包括脓毒症复苏治疗集束化策略和脓毒症治疗集束化策略。前者要求在诊断严重脓毒症后的 6 h 内完成血乳酸测定、血培养、早期广谱抗菌药物应用和早期目标化治疗(EGDT)等 6 项治疗策略;后者则要求 24 h 内完成由小剂量激素、复方阿司匹林(APC)、严格控制血糖浓度(TGC)和限制气道平台压构成的 4 项治疗策略。近期德国的 Sepnet 研究发现强化胰岛素治疗加液体复苏(尤其是胶体液复苏)并未降低严重脓毒症患者的病死率,相反却增加了低血糖和急性肾衰竭的风险。另外小剂

量激素替代治疗和肠内、肠外营养都可导致血糖升高,这种治疗性的血糖升高无疑会增加 TGC 的难度和负担。因此确定对脓毒症治疗方法的叠加是否有效,首先是全面了解各个疗法的背景、指征与禁忌证、效能与不良反应,其次才是疗法的优化和叠加^[13]。

8 讨论

脓毒症是一个涉及大量局部和全身性反应的复杂病理过程,其病程可能凶险,一旦演变为脓毒性休克或 MODS,则治疗困难,预后凶险。由于其发病涉及诸多环节,很多问题还有待于进一步的探讨。而随着生命科学的不断发展,对于脓毒症发病机制的探索也将日益全面和深入,认识的进步也将导致了治疗手段的改变及治疗效果的提高,反过来又促进人类对脓毒症的认识。目前对脓毒症的治疗还应实施综合治疗,动态中求最佳^[14]。

参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [2] Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, et al. Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria /endotoxin translocation in rats; effect of recombinant bactericidal/ permeability-increasing protein [J]. Ann Surg, 1995, 221(4): 398-405.
- [3] Yao YM, Redl H, Bahrami S, et al. The inflammatory basis of trauma/shock as associated multiple organ failure [J]. Inflamm Res, 1998, 47(5): 201-210.
- [4] 姚咏明, 刘辉, 盛志勇. 提高对神经-内分泌-免疫网络与创伤脓毒症的认识 [J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(8): 561-563.
- [5] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation [J]. Lancet, 2002, 360(9343): 1395-1396.
- [6] De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock [J]. Am Heart J, 2004, 147(1): 91-99.
- [7] Sair M, Etherington PJ, Peter Winlove C, et al. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1343-1349.
- [8] Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [J]. Nature Med, 2009, 15(1): 42-49.
- [9] Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(3): 316-321.
- [10] Venet E, Chuang CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4): 678-686.
- [11] Dyson A, Singer M. Animal models of sepsis: why does preclinical efficacy fail to translate to clinical setting [J]. Crit Care Med, 2009, 37(S): S30-S37.

- [12] Xue M, Thompson P, Kelso I, et al. Activated p rotein C stimulates proliferation, migration and wound closure, inhibits apoptosis and up regulates MMP22 activity in cultured human keratinocytes [J]. Exp Cell Res, 2004, 299 (1): 119-127.
- [13] 黄伟, 万献尧. 再论脓毒症的集束化治疗策略[J]. 中国呼

吸与危重监护杂志, 2009, 8(3): 106-109.

- [14] 唐道林, 肖献忠. 脓毒症及其治疗策略的反思[J]. 医学与哲学, 2004, 25(2): 14-15.

(收稿日期: 2011-02-24)

基层疾病预防控制中心实验室生物安全防护的探讨

吴 冰(重庆市永川区疾病预防控制中心 402160)

【关键词】 实验室感染; 生物安全; 安全管理

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 13. 072 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2011)13-1651-01

在实验室检测工作中, 由于实验室工作人员认识不足、操作或防护不慎, 感染时有发生, 甚至可造成环境污染而使实验室以外的人员受害。因此其安全防范问题显得非常重要。2003 年传染性非典型肺炎的流行, 使得国家对实验室生物安全越来越重视。但基层实验室由于设备和技术的欠缺, 有必要加强基层实验室的生物安全知识及技能培训, 并且针对其存在的问题提出防护策略。

1 目前基层生物安全实验室存在的一些问题

- 1.1 实验室布局不合理。由于部分实验室修建时期较早, 近年来所开展的检测项目又不断增加, 导致各类实验共用一间实验室或者实验室污染区和清洁区不分等生物安全隐患的产生^[1]。
- 1.2 实验室内的硬件设施的缺乏, 部分实验室没有配备生物安全柜, 洗眼器和一些基本的消防设备^[1]。
- 1.3 实验室生物安全的管理各项制度规范缺失。
- 1.4 基层实验室人员技术水平存在差异, 对实验室生物危害的认识程度不足, 缺乏生物安全上岗培训或者安全培训仅限于理论, 缺乏实践技能的操作考核。少数实验室人员不会正规操作仪器设备。实验室人员没有按照实验室的管理条例执行。没有建立好实验室个人档案。
- 1.5 缺乏安全管理小组的有效监督管理。

2 生物安全应对措施

- 2.1 重视实验室工作, 争取行政部门和单位对实验室的资金投入, 加强实验室建设。
- 2.2 实验室严禁混用情况的出现, 明确划分实验室的污染区、半污染区、清洁区。区和区之间设缓冲间。实验室入口处应有安全警示标志或限制无关人员进入标志^[2]。
- 2.3 根据实验室的要求安装符合生物安全的生物安全柜、洗眼器和高压灭菌器等器材。单位应提供足够的个人防护用品。实验室人员必须学会正确使用各种生物安全设备和个人防护用品^[3-4], 比如: 工作服、隔离衣、防护服、工作帽、面罩、手套等, 以防止意外事故的发生。实验室还应配备消防设施以防止火灾。建立定期检查制度, 及时发现和杜绝安全隐患的产生。
- 2.4 实验室工作人员应当定期参加生物安全知识的学习, 参加生物安全防护相关知识的培训和生物安全实践技能的考核。考核合格后方允许上岗。实验室还应建立实验人员个人档案^[1]。在单位内部还应当加强有关科室生物安全的学习, 限制非实验室人员进出实验室。让工作人员明白, 生物安全并不仅仅是实验室自己的事, 应从思想上重视生物安全问题。
- 2.5 对实验室人员定期进行职业暴露等突发事件的模拟演

练, 来检查实验室人员的安全防护意识, 提高正确处理问题和快速反应的能力。

2.6 对实验室危险品和感染性物质进行管理, 危险品和污染物质进出实验室实行登记制度。明确来源和去处, 保障实验室以外的人员安全。医疗废弃物的处理要严格按照《医疗废物管理条例》由专人负责收集、运送、处置, 并有严格的登记制度^[4], 其中包括医疗废物的来源种类、重量、数量、交接时间、处理方法、最终去向、经办人员签名等项目。

2.7 实验期确立双人参与制度, 实验步骤严格按照操作规程进行, 以防止意外发生。实验完毕按生物安全防护的要求, 遵守先消毒后清洁的原则对实验室进行消毒处理。应定期检查消毒器械(紫外线灯的紫外线照射强度)、消毒剂的使用浓度^[2]。

2.8 现在的多数基层疾控实验室都已经安装生物安全柜、酶标仪等技术参数检测能力要求较高的设备。仪器应该做好本身的技术检测, 保障仪器的正常运行。

2.9 结合实际, 成立安全管理监督小组。制定各项管理制度、安全管理监督小组负责人、实验室负责人和生物安全监督员要明确各自的职责。定期对实验室进行检查。检查内容包括: 生物安全管理体系、实验室活动运行情况、生物安全管理制度是否完善、是否落实, 实验室设施、设备和人员的状态; 应急装备、消防装备、报警体系和撤离程序功能及状态是否正常; 危险物品如可燃易燃性、传染性、放射性以及有毒物质的防护、控制情况; 实验室人员生物安全操作是否规范。

3 讨 论

近年来, 在上级有关部门的管理监督下, 基层的实验室建设得到了加强, 工作环境和条件得到了较大改善, 各项实验室制度也逐渐完善。但是, 除了在硬件设施上的加强, 实验室的生物安全同样需要工作人员有强烈的责任心和过硬的业务水平, 并且应该把这个放在首位。只有这样, 基层实验室的生物安全才能得以保证。

参考文献

- [1] 刘海燕, 梁富雄, 钟友光, 等. 广西县级疾控机构血液检测实验室生物安全防护浅析[J]. 右江民族医学院学报, 2008, 32(1): 108-109.
- [2] 世界卫生组织. 实验室生物安全手册[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [3] 王平, 乔冬梅. 提高认识加强检验科生物安全的管理[J]. 实用医技杂志, 2007, 6(12): 1611-1612.