

脓毒症患者并发医院感染和死亡的危险因素分析

钱幸尔, 郑旻, 戴晓薇, 黄长顺

宁波市第一医院麻醉科, 浙江 宁波 315000

摘要: **目的** 研究脓毒症医院感染和死亡危险因素, 对脓毒症快速诊断和早期治疗提供参考。**方法** 收集2014年1月—2015年6月宁波市第一医院收治的脓毒症患者74例, 分析22项相关因素与脓毒症医院感染和死亡的关系。**结果** 脓毒症医院感染与年龄、脓毒性休克、APACHE II评分 ≥ 20 分、SOFA评分 ≥ 2 分、手术持续时间、使用糖皮质激素、中心静脉插管、3种以上导管、2种以上细菌感染、感染持续时间 ≥ 5 d及住院时间 < 20 d共11项危险因素有关, 临床应加强对上述11项因素的监测, 早期发现脓毒症医院感染并采取积极的治疗措施。脓毒症死亡与年龄、糖尿病史、脓毒性休克、APACHE II评分 ≥ 20 分、SOFA评分 ≥ 2 分、血糖 ≥ 8.3 mmol/L、手术持续时间 ≥ 3 h、术中出血量、3种以上导管、2种以上细菌感染、感染持续时间 < 5 d、住院时间 < 20 d共12项危险因素有关, 临床应密切监测具有上述12项危险因素的患者病情变化情况, 采取有效治疗措施, 降低患者病死率。脓毒性休克、APACHE II评分 ≥ 20 分、SOFA评分 ≥ 2 分、3种以上导管、2种以上细菌感染等5项因素是脓毒症医院感染和死亡共同危险因素, 对具有上述5项因素的患者, 应转入ICU加强治疗。**结论** 符合脓毒性休克、APACHE II评分 ≥ 20 分、SOFA评分 ≥ 2 分、3种以上导管、2种以上细菌感染这5项共同危险因素的患者应引起临床高度重视, 积极治疗, 改善预后。APACHE II评分 ≥ 20 分和SOFA评分 ≥ 2 分的患者应立即进行抗感染治疗, 启动脓毒症规范化治疗流程。脓毒症死亡多集中于感染5 d内, 早期诊断和治疗对脓毒症预后极其重要。

关键词: 脓毒症; 医院感染; 死亡; 危险因素

中图分类号: R631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)02-0232-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000065

Risk factors for nosocomial infection and death in patients with sepsis

QIAN Xing-er, ZHENG Min, DAI Xiao-wei, et al

Department of Anesthesiology, the First Hospital of Ningbo, Ningbo, Zhejiang 315000, China

Abstract: **Objective** To research the risk factors for nosocomial infection and death in patients with sepsis and provide reference for the rapid diagnosis and early treatment of sepsis. **Methods** A total of 74 patients with sepsis admitted to hospital from January, 2014 to June, 2015 were collected to analyze the relationship between nosocomial infection and mortality in 22 related factors. **Results** Nosocomial infection in sepsis patients was related to 11 risk factors: age, septic shock, APACHE score ≥ 20 points, SOFA score ≥ 2 points, duration of operation, use of corticosteroids, central venous catheterization, more than three catheterizations, more than 2 kinds of bacterial infection, duration of infection ≥ 5 d and et al. Mortality of patients was associated with 12 risk factors: diabetic history, septic shock, APACHE score ≥ 20 points, SOFA score ≥ 2 points, blood sugar ≥ 8.3 mmol/L, duration of operation ≥ 3 h, more than three catheterizations, more than 2 kinds of bacterial infection, duration of infection < 5 d, hospital stay < 20 d and et al. Septic shock, APACHE score ≥ 20 points, SOFA score ≥ 2 points, more than three catheterizations, more than 2 kinds of bacterial infection were the common risk factors of nosocomial infection and death of patients with sepsis. The patients with the above 5 factors should be transferred to the ICU for intensive treatment. **Conclusion** The patients with 5 common risk factors (Septic shock, APACHE score ≥ 20 points, SOFA score ≥ 2 points, more than three catheterizations, more than 2 kinds of bacterial infection) should be paid more attentions on their treatment to improve the prognosis. If APACHE score ≥ 20 points and SOFA score ≥ 2 points, anti-infective therapy should be performed immediately, and start the standard process for the treatment of sepsis. Most of sepsis patients died less than 5 days after infection, the early diagnosis and treatment is very important for the prognosis of sepsis.

Key words: Sepsis; Nosocomial infection; Death; Risk factors

脓毒症临床致死率极高, 发病率逐年升高, 成为世界范围内临床病危和死亡的重要原因^[1]。脓毒症医疗成本较高, 患者即使存活下来, 也会存在长期的生理、心理及认知障碍, 给家庭带来沉重经济负担, 大量占用医疗资源, 对社会产生长期负面影响^[2]。脓毒症发病机制尚不完全明了, 与全身炎症反应、免疫功能抑制、凝血功能障碍和医院感染等多种因素有关^[3]。脓毒症

患者住院治疗过程中多并发医院感染, 这是由于脓毒症会导致免疫反应失衡, 本来活跃的TLR通路被负反馈调节抑制, 促炎因子释放减少, 抗炎因子释放增多, TLR通路下游蛋白磷酸化被抑制, 免疫细胞发生凋亡, 故免疫能力降低, 而医院病原体具有特殊聚集性, 能够使得脓毒症患者发生二次感染, 诱导机体释放大量炎症因子, 触发级联反应导致炎症瀑布效应^[4], 进一步加重病情。通过分析脓毒症患者并发医院感染和死亡的危险因素, 有助于临床早期预警医院感染和早期治疗, 从而改善患者预后。

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金(2015ZYC-A51); 浙江省宁波市自然科学基金(2015A610200)

通信作者: 郑旻, E-mail: tthgz@aliyun.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 采用回顾性分析的方法,收集2014年1月—2015年6月医院收治的脓毒症患者74例,其中男性42例,女性32例,年龄24~78岁,平均(55.00±9.25)岁。74例脓毒症患者中,存活47例,死亡27例,病死率为36.48%。74例脓毒症患者并发医院感染50例,医院感染率为67.57%;50例医院感染脓毒症患者死亡22例,病死率为44.00%。脓毒症诊断标准参考中华医学会重症医学分会《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[5]确定。

1.2 脓毒症患者并发医院感染和死亡的危险因素 参考国内外研究文献^[6-7],将年龄、性别、糖尿病史、脓毒症分类、APACHE II评分、SOFA评分、血乳酸水平(mmol/L)、血糖水平(mmol/L)、手术持续时间(h)、使用糖皮质激素、中心静脉插管、机械通气、3种以上导管、2种以上细菌感染、术中出血量(ml)、感染持续时间(d)、住院时间(d)共17项因素纳入研究范围。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行

统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者医院感染危险因素和死亡危险因素分析结果 脓毒症患者并发医院感染的危险因素分析结果显示,年龄、脓毒性休克、APACHE II评分 ≥ 20 分、SOFA评分 ≥ 2 分、手术持续时间、使用糖皮质激素、中心静脉插管、3种以上导管、2种以上细菌感染、感染持续时间 ≥ 5 d及住院时间 < 20 d共11种因素与医院感染有关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

脓毒症患者死亡危险因素分析结果显示,年龄、糖尿病史、脓毒性休克、APACHE II评分 ≥ 20 分、SOFA评分 ≥ 2 分、血糖 ≥ 8.3 mmol/L、手术持续时间 ≥ 3 h、术中出血量、3种以上导管、2种以上细菌感染、感染持续时间 < 5 d、住院时间 < 20 d共12项因素与死亡有关,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 脓毒症医院感染患者危险因素和死亡危险因素分析结果[例(%)]

感染因素	分类指标	调查例数	感染	χ^2 值	P 值	死亡	χ^2 值	P 值
性别	男	42	30(71.43)	0.66	0.42	16(38.10)	0.10	0.74
	女	32	20(62.50)			11(34.38)		
年龄(岁)	< 50	26	11(42.31)	21.94	< 0.01	5(19.23)	5.15	0.02
	≥ 50	48	39(81.25)			22(45.83)		
糖尿病史	有	35	21(60.00)	1.73	0.19	20(57.14)	12.22	< 0.01
	无	39	29(74.36)			7(17.95)		
脓毒症分类	脓毒症	31	12(38.71)	20.27	< 0.01	5(16.13)	9.54	< 0.01
	脓毒性休克	43	38(88.37)			22(51.16)		
APACHE II评分(分)	< 20	35	15(42.86)	18.50	< 0.01	6(17.14)	10.72	< 0.01
	≥ 20	39	35(89.74)			21(53.85)		
SOFA评分(分)	< 2	40	18(45.00)	20.23	< 0.01	8(20.00)	10.21	< 0.01
	≥ 2	34	32(94.12)			19(55.88)		
血乳酸水平(mmol/L)	< 4	36	21(58.33)	0.97	0.33	10(27.78)	1.38	0.24
	≥ 4	42	29(69.05)			17(40.48)		
血糖(mmol/L)	< 8.3	49	31(63.27)	1.22	0.27	11(22.45)	12.33	< 0.01
	≥ 8.3	25	19(76.00)			16(64.00)		
手术持续时间(h)	< 3	46	26(56.52)	6.78	< 0.01	11(23.91)	8.29	< 0.01
	≥ 3	28	24(85.71)			16(57.14)		
术中出血量(ml)	< 400	59	37(62.71)	3.13	0.08	19(32.20)	3.93	0.04
	≥ 400	15	13(86.67)			9(60.00)		
使用糖皮质激素	是	47	40(85.11)	18.08	< 0.01	16(34.04)	0.33	0.56
	否	27	10(37.04)			11(40.74)		
中心静脉插管	是	38	35(92.11)	21.46	< 0.01	15(39.47)	0.30	0.58
	否	36	15(41.67)			12(33.33)		
机械通气	是	43	28(65.12)	0.28	0.60	18(41.86)	1.28	0.26
	否	31	22(70.97)			9(29.03)		
3种以上导管	是	31	30(96.77)	20.76	< 0.01	19(61.29)	14.16	< 0.01
	否	43	20(46.51)			8(18.60)		
2种以上细菌感染	是	27	27(100.00)	20.41	< 0.01	16(59.26)	9.51	< 0.01
	否	47	23(48.94)			11(23.40)		
感染持续时间(d)	< 5	42	19(45.24)	22.10	< 0.01	20(62.50)	16.46	< 0.01
	≥ 5	32	31(96.88)			7(16.67)		
住院时间(d)	< 20	30	15(50.00)	7.11	0.01	23(76.67)	35.15	< 0.01
	≥ 20	44	35(79.55)			4(9.09)		

3 讨论

近年来,脓毒症发病率逐年上升^[8],病死率居高不下,其主要原因是诊断和治疗延迟^[9]。感染发展为脓毒症的最初6 h内能及时明确诊断和有效治疗^[10],可以使提高生存率到70%左右^[11]。而医院病人较为集中,存在较多的病原体,且医院人口密集,环境因素较为复杂。脓症患者多容易发生院内感染,主要原因是由于促炎反应和抗炎反应机制失衡所致,当脓毒血症发生时,宿主细胞先天性免疫反应失衡,从而导致免疫抑制,TLR信号通路被抑制,免疫细胞大范围凋亡,从而继发在此感染,而医院的环境特殊性,恰好增加了脓毒症二次感染的发生率。因此,早期诊断脓毒症,把握治疗的黄金时间,及早抗感染、液体复苏和重要脏器支持,有助于降低病死率、改善预后。

我国目前通常采用2014年中华医学会重症医学分会修订的《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》诊断标准。《国际脓毒症和脓毒性休克管理指南(2016年)》将脓毒症定义为“机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍”^[12],提出了SOFA(sequential organ failure assessment)评分以诊断脓毒症,强调以机体对感染的反应失调和器官功能障碍为核心^[13],实际上,机体反应失调本身就能诱发器官功能障碍,体现为细胞层面的生理及生化异常;该定义超越了感染本身的潜在危险性,更加关注机体应对感染时所发生的复杂病理生理反应变化^[14]。

SOFA评分^[15]由PaO₂/FiO₂、血小板计数、血清胆红素浓度、心血管功能、Glasgow昏迷评分、血清肌酐浓度、尿量共7个项目组成。Fullerton JN等^[16]研究认为2016版本的脓毒症定义改变了ICU败血症发生率。他们回顾性分析了2009—2014年间澳大利亚和新西兰3 780例ICU成人患者,其中,796名患者符合全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)诊断标准,923名患者符合SOFA诊断标准,2种诊断标准死亡率没有差异。进一步研究了有完整数据的241例处于感染状态的患者,其中142例符合SIRS标准,210例符合SOFA标准;99例不符合SIRS诊断标准的患者中,80例符合SOFA标准;该研究认为,采用SOFA标准将增加脓毒症患者的确诊率,但不会影响病死率。更多的患者因为诊断脓毒症接受早期抗感染治疗,降低了脓毒性休克的发生率。但SOFA计算繁复,且需血液化验检查,难于快速使用,因此出现了床旁qSOFA(quick SOFA)评分^[17],即出现神志改变或Glasgow昏迷评分≤13分,收缩压≤100 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),呼吸频率≥22次/min,即可初步确诊为脓毒症,启动脓毒症治疗流程;qSOFA能够迅速鉴别重症患者,逐渐为国际接受并广

泛使用^[18]。

本研究结果显示脓症患者有11种危险因素与并发医院感染相关,这与文献^[19]报道基本一致。其中,脓毒性休克患者往往伴有医院感染,且病情严重,成为脓症患者主要死因;所以,临床上一旦确诊脓毒性休克,预后往往较差,因此在医院感染预警方面提示作用不大。APACHE II评分≥20分^[20]有助于初步判断脓毒症患者的病情进展速度,为早期诊断和治疗提供参考^[21]。SOFA评分≥2分是新版脓毒症诊断中的关键指标,用于评估器官功能障碍程度,对脓毒症的进展具有显著的诊断价值^[22]。APACHE II评分≥20分和SOFA评分≥2分对脓症患者并发医院感染的提示作用较为显著,当患者2项评分达到上述标准后,应立即结合临床进行抗感染治疗,并进入脓毒症治疗流程。其他几项因素为医院感染常见危险因素,应引起临床重视。文献报道,血乳酸水平≥4 mmol/L和血糖水平≥8.3 mmol/L是临床脓症患者常见的生化指标变化,本研究结果显示该2项指标在脓症患者并发医院感染与否中并无显著性差异,可能与其并非脓毒症特有变化有关。2种以上细菌感染患者并发医院感染率达到100.00%,本研究结果也提示该因素在并发医院感染与否中存在显著差异。可见,多种细菌感染是导致医院感染发生的重要因素,在临床脓毒症治疗中应尽可能避免交叉感染发生。脓症患者医院感染率超过90%的因素还有SOFA评分≥2分,3种以上导管和感染持续时间≥5 d,在临床治疗过程中应引起足够重视。

与相关文献^[23]报道基本一致,本研究结果亦显示有12项危险因素与脓症患者死亡显著相关。其中,脓毒性休克、APACHE II评分≥20分、SOFA评分≥2分、3种以上导管、2种以上细菌感染5项因素与脓症患者并发医院感染的危险因素一致,提示符合上述条件的患者应引起临床高度重视。文献报道^[24]糖尿病史是脓毒症死亡的危险因素,可能与糖尿病患者长期代谢紊乱,机体免疫力低下有关。本研究结果也表明,糖尿病史和血糖≥8.3 mmol/L均与脓毒症死亡存在显著相关性。值得关注的是,感染持续时间<5 d和住院时间<20 d在脓毒症死亡和存活组中存在显著性差异,原因可能是这部分脓症患者病情进展较快,多于确诊5 d内死亡^[25],而经过5 d的治疗后,器官功能障碍、脓毒症和医院感染得到了控制,患者机体功能开始逐渐恢复;5 d内62.5%和20 d内76.67%的病死率差异无统计学意义,提示脓毒症患者的死亡多集中于5 d内。

综上所述,符合脓毒性休克、APACHE II评分≥20分、SOFA评分≥2分、3种以上导管、2种以上细菌感

染等5项共同危险因素的患者应引起临床高度重视,尽早采取恰当治疗,从而改善预后。对于APACHE II评分 ≥ 20 分和SOFA评分 ≥ 2 分的患者,不论是否确诊为脓毒症,都应结合临床积极抗感染治疗,并进入脓毒症规范化治疗流程。糖尿病史是脓毒症死亡的重要危险因素,应引起重视。脓症患者死亡多集中于感染最初5d内,早期诊断和治疗对改善脓毒症预后极其重要。qSOFA评分能够迅速鉴别脓毒症重症患者,有助于及早启动脓毒症规范化治疗程序,从而可能有助于改善预后。

参考文献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3):259-272.
- [2] Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of Sepsis Classification and Multidrug-Resistance Status on Outcome Among Patients Treated With Appropriate Therapy[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(8):1580-1586.
- [3] Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options[J]. *Minerva Anestesiol*, 2015, 81(4):426-439.
- [4] Jiang L, Feng B, Gao D, et al. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(2):188-195.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6):401-426.
- [6] Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(10):1743-1756.
- [7] Trivedi V, Bavishi C, Jean R. Impact of obesity on sepsis mortality: A systematic review[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(3):518-524.
- [8] Linder A, Guh D, Boyd JH, et al. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(10):2211-2218.
- [9] Kim M, Brady JE, Li G. Interaction Effects of Acute Kidney Injury, Acute Respiratory Failure, and Sepsis on 30-Day Postoperative Mortality in Patients Undergoing High-Risk Intraabdominal General Surgical Procedures[J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(6):1536-1546.
- [10] Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies[J]. *Crit Care*, 2016, 13(20):101-108.
- [11] 赵磊, 盛博, 李丽娟, 等. 血流感染脓症患者炎症因子水平与疾病严重程度相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(17):3841-3844.
- [12] 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.
- [13] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):762-774.
- [14] 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.
- [15] Peach BC. Implications of the new sepsis definition on research and practice[J]. *J Crit Care*, 2017, 4(38):259-262.
- [16] Fullerton JN, Thompson K, Shetty A, et al. New sepsis definition changes incidence of sepsis in the intensive care unit[J]. *Crit Care Resusc*, 2017, 19(1):9-13.
- [17] Finkelsztain EJ, Jones DS, Ma KC, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):73-78.
- [18] Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit[J]. *JAMA*, 2017, 317(3):290-300.
- [19] García H, Torres-Gutiérrez J, Peregrino-Bejarano L, et al. Risk factors for nosocomial infection in a level III Neonatal Intensive Care Unit[J]. *Gac Med Mex*, 2015, 151(6):711-719.
- [20] Desai S, Lakhani JD. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural set up MICU[J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(9):608-611.
- [21] Zabolotskikh IB, Musaeva TS, Denisova EA. Validity of APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 and SOFA scales in obstetric patients with sepsis[J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2012, 12(6):55-57.
- [22] Cerro L, Valencia J, Calle P, et al. Validation of APACHE II and SOFA scores in 2 cohorts of patients with suspected infection and sepsis, not admitted to critical care units[J]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2014, 61(3):125-132.
- [23] Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3):625-631.
- [24] McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, et al. Are pre-existing markers of chronic kidney disease associated with short-term mortality following acute community-acquired pneumonia and sepsis? A cohort study among older people with diabetes using electronic health records[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(6):1002-1009.
- [25] Bruce HR, Maiden J, Fedullo PF, et al. Impact of nurse-initiated ED sepsis protocol on compliance with sepsis bundles, time to initial antibiotic administration, and in-hospital mortality[J]. *J Emerg Nurs*, 2015, 41(2):130-137.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2017-07-05