

嚴重敗血症治療概論

義大醫院藥劑科藥師 鄭玉琳、林梅芳、蔡斌智

壹、前言

如何治療嚴重敗血症(severe sepsis)為當今所面臨之醫療重要課題之一。敗血症是由局部感染，引起微生物體與人體免疫、發炎、凝血等之間的全身性發炎反應。¹美國每年超過750,000個敗血症案例發生且有日趨增加之現象。在小孩與老人死亡率分別為10%、40%，醫療照護費用約超過16億美元。^{2,3}有鑑於此，近幾年許多臨床研究，從實證醫學之角度，發表嚴重敗血症治療準則。

本文將整理嚴重敗血症等相關名詞及其臨床表徵、病理生理學與近來所發表嚴重敗血症治療準則（含以實證醫學建議）等相關文章，經彙整後作一概括性的敘述。

貳、定義

了解疾病進展及病態生理學，才能採取適當治療方針，以下是敗血症相關病程定義。^{1,4}

一、全身性炎症反應症候群(systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)

生理變化大於或等於（表一）規範中任二項者。

表一^{4,5} SIRS生理變化規範

(a)	核心體溫	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 $\leq 36^{\circ}\text{C}$
(b)	心跳	速率 ≥ 90 次/分鐘
(c)	呼吸	速率 ≥ 20 次/分鐘，或血中二氧化碳(PaCO ₂) ≤ 32 mmHg
(d)	白血球	數目 $\geq 12,000/\text{mm}^3$ ，或 $\leq 4,000/\text{mm}^3$ ，或未成熟的嗜中白血球數 $> 10\%$

二、敗血症(sepsis)

確定或疑似感染所引起的SIRS症狀。

三、嚴重敗血症

敗血症再加上(表二)規範中，至少有一項以上符合者。

四、敗血性休克(septic shock)

敗血症患者雖以輸液輸注，仍為低血壓（在無導致低血壓原因前之基準值，動脈收縮壓 < 90 mmHg或下降 > 40 mmHg）須用血管收縮劑。

五、多重器官失能症候群(multiple-organ dysfunction syndrome, MODS)

當一個以上急性器官失能時，須介入治療才能維持體內環境平衡。

表二^{4,5} 嚴重敗血症灌流不良與器官衰竭規範

(a)	心血管	給予適當之輸液急救，維持適當之血管內容積，或使用昇壓劑情況下，收縮壓仍 $\leq 90\text{mmHg}$ ，或平均動脈壓 $\leq 70\text{mmHg}$ 並持續一小時以上
(b)	腎臟	給予適當之輸液急救，排尿量 $< 0.5\text{ml/Kg/hr}$
(c)	呼吸	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ ，或肺功能喪失時， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$
(d)	血液	血小板數 $< 80,000/\text{mm}^3$ ，或血小板數於3日內下降50%
(e)	無法解釋之代謝性酸中毒	$\text{pH} \leq 7.3$ ，或血漿乳酸濃度高於正常值上限1.5倍以上，合併鹼基不足 (Base deficit) $\geq 5\text{mEq/L}$

參、病理生理學

宿主無法戰勝感染源，器官微血管隨即引發一連串免疫反應，導致細胞損傷，器官衰竭甚至死亡。¹

敗血症發炎反應：致病菌(細菌、病毒與黴菌……)鍵結於免疫細胞受體(toll-like receptors: TLR1)，啟動轉譯(transduction)與轉錄(transcription)作用，促使大量激素如：腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、白血球間素(IL)-1 β 與-10生成，繼而活化內皮細胞受體與凝血梯瀑反應。體內嗜中性白血球、單核球、巨噬細胞與血小板會與內皮細胞受體鍵結，釋出發炎物質(Protease oxidants、Prostaglandins、leukotrienes)。同時生成的一氧化氮會增加內皮細胞滲透性、血管擴張並改變凝血平衡機制。¹

敗血症促凝反應：被活化的內皮細胞組織因子(特別為Va、VIIIa因子)啟動凝血梯瀑反應。產生Thrombin- α ，使纖維蛋白原素(fibrinogen)生成纖維蛋白(fibrin)，並附著於內皮細胞微血管上的血小板，形成血栓(thrombin)。正常情況，此時三種抑制凝血機制路徑(增加纖維蛋白溶解、移除血栓)會啟動：^{1,5}(1)抗凝血【Protein C與Protein S】：Thrombin- α 與內皮細胞上受體結合後，無活性protein C與輔酶結合，鍵結於內皮細胞上受體(endothelial protein C receptor: EPCR)後，產生活性protein C。隨即抑制Va、VIIIa因子，減低PAI-1形成，抑制凝血反應。(2)抗凝血蛋白酵素(Antithrombin III)：抑制Thrombin- α 生成。(3)抑制組織因子生成(tissue factor-pathway inhibitor: TFPI)。

而敗血症病人抑制protein C形成路徑、增加PAI-1(會抑制溶解血塊的plasmin形成)，抑制纖維蛋白溶解。因而改變凝血機制，引發多發性器官功能失衡甚至死亡。

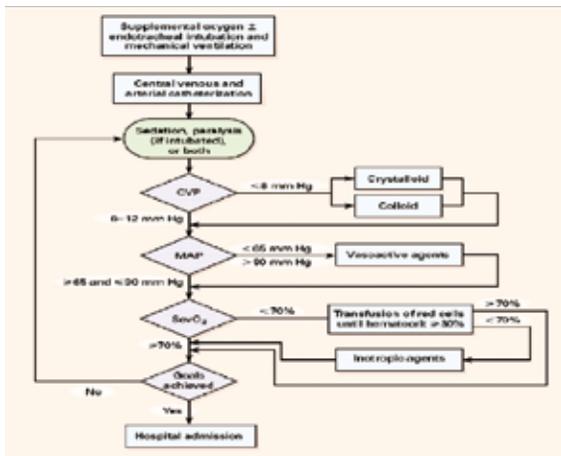
肆、嚴重敗血症治療

主要分早期(0-6小時)緊急處置與晚期重症照護。¹治療重點如下：

一、早期目標導向治療(EGDT; Early Goal-Directed Therapy; 圖一)

一篇隨機、雙盲實驗，收案1997至2000年，263名因嚴重敗血症或敗血性

休克急診入院的病患。比較兩組(未入加護病房前六小時)，實驗組為130人接受EGDT處置；對照組133位接受一般標準療法，72小時後兩組死亡率及急性生理與慢性健康評估(APACHE II)差異。結果，實驗組死亡率30.5%；對照組46.5%($P=0.009$)。此篇文章結論為，接受EGDT處置者其死亡率和器官衰竭程度皆明顯降低。⁶



圖一 早期目標導向治療流程(Protocol for Early Goal-Directed Therapy)⁶

二、呼吸器使用

敗血症病人常見併發症之一為急性肺部損傷，研究發現，低潮氣容積量為每公斤理想體重6ml (或pressure >30cm H₂O 至少4ml/kg) 可降低死亡率 (由40%降至31%)、器官失能與發炎數值。結論為過量低潮氣容積與肺泡重複開閉會造成肺損傷；以低潮氣容積呼吸器保護肺部，可減少敗血症引起急性肺損傷死亡率。¹鎮定劑避免過量給予接受呼吸器病人，病人若用鎮定劑，每日需甦醒，以免增加呼吸器使

用時間及感染院內肺炎機會。避免使用神經肌肉阻斷劑，降低神經肌肉失能發生。¹

三、廣效抗生素使用

適當使用抗生素是重要的，當致病菌未知，於診斷嚴重敗血症後1小時，先留培養皿協助診斷，並立即投與廣效抗生素(實證等級為Grade E，下文中所提實證等級分類如表三)。廣效抗生素需涵蓋可能致病源，且考慮抗生素穿透力、對致病源敏感性，並依培養結果選擇抗生素(Grade D)。⁷藥物使用後48-72小時，應重新評估其適當性；當治療期達7-10天則依臨床反應調整。若確立為非感染引起，應停用抗生素(Grade E)。⁷

表三 推薦與證據等級分類⁷

建議等級	
A	根據至少2個Level I證據所做的建議
B	根據1個Level I證據所做的建議
C	根據Level II證據所做的建議
D	根據至少1個Level III證據所做的建議
E	根據Level III以下等級證據所做的建議
主要將文獻依其研究架構，大致分成5級實證醫學證據等級	
I	有顯著意義的隨機對照研究 (Randomized controlled trials, RCT) 報告
II	經特定標準選定病例族群的追蹤研究
III	病例及對照組研究
IV	病例報告
V	專家意見

四、重組人類活化蛋白質C (Recombinant Human Activated Protein C ; rhAPC)

當上述三項治療使用後，應考慮使用已証實可降低嚴重敗血症病人死亡率、及改善器官功能的rhAPC (劑量為 $24 \mu\text{g/kg/hr}$ ，連續用96小時)。¹

研究發現，rhAPC用於高死亡危險性(APACHE II Score ≥ 25 或 >2 個器官功能障礙)嚴重敗血症病患，可降低絕對死亡率達13%。⁵但用於低死亡危險性病人則是無益的。⁸

就安全性研究結果發現，輸注rhAPC後28天內與對照組，發生嚴重出血事件(定義為：顱內出血或為臨床醫師認定有生命威脅的出血、或任何出血須要連續兩天輸PRBC大於等於3U以上者為之)比，分別為3.5%與2.0%($p=0.06$)，無統計學上之差異；若以輸注rhAPC四天期間發生嚴重出血事件，與對照組比分別為2.4%比1.0%($p=0.024$)，是有統計上的意義。⁵研究中亦指出輸注rhAPC產生顱內出血的比率為0.6%，若病人為腦膜炎或嚴重血小板減少症者，會增加顱內出血的危險。⁹rhAPC降低血栓形成機轉為(圖二)

(一)、降低發炎反應

抑制TAFI，增強纖維蛋白溶解作用。

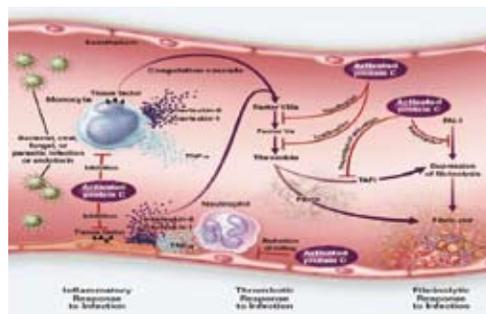
(二)、抗凝血

使凝血因子Va、VIIIa無活性，降低血栓生成。

(三)、抗纖維蛋白溶解

抑制PAI-1，間接增加纖維蛋白溶解反應。

在台灣，健保對此藥使用條件嚴格規定為：需先排除病患有進行性出血、或易出血、過度凝血及死亡率高之危險群；需會診感染科，懷疑或確認感染；APACHE II score大於等於25分且小於53分；因敗血症導致急性器官衰竭並住加護病房12-48小時成人病患；確定嚴重敗血症後12-48小時內，靜脈連續輸注rhAPC濃度 $24 \mu\text{g/kg/hr}$ 96小時。需監測PT、APTT、D-dimer與CBC，觀察皮膚有無瘀青發紫及上消化道出血等。^{3,4,5}



圖二 APC作用機轉⁵

五、貧血之治療

貧血形成主因為TNF- α 及IL- β 造成紅血球生成減少。¹目前實證建議如下：(1)病患無冠狀動脈疾病、急性出血或乳酸血症，組織灌流不足且血紅素 $<7\text{g/dL}$ 才可輸血。治療目標Hb 7-9g/dL(Grade B)。⁷(2)Erythropoietin(EPO)在嚴重敗血症相關貧血中，除非有其他需用EPO的適應症，否則，不建議使用。若無合併出血或侵入處置，不建議常規用新鮮冷凍血漿(FFP)矯正凝血異常(Grade E)。⁷(3)無論有無明顯出血，血小板數應維持 $5000/\text{mm}^3$ 以上(Grade E)。⁷

六、類固醇應用

研究証實，儘早，短期 (48hrs) 使用高劑量類固醇來治療嚴重敗血症病患是無益的。¹近來，因腎上腺功能障礙被當作是敗血性休克的一部份，故類固醇重新被重視，其使用的時機、劑量與期間建議如下⁷：(1)對250mcg ACTH stimulation 有反應者，應停用類固醇(Grade E)⁷。(2)類固醇200-300mg/日，分3或4次使用，連用7天，經靜脈給予需以升壓劑維持血壓且腎上腺功能不全之敗血性休克病患(Grade C)⁷。(3)治療敗血性或嚴重敗血症休克病患，每日hydrocortisone不應超過300mg。(Grade E)⁷。

但敗血症是否會發生腎上腺功能障礙的問題，仍處於爭議中，僅小型實驗指出，低劑量hydrocortisone，可減低敗血症病患對升壓劑的需要；又有臨床研究指出，當病人對corticotropin stimulation test無反應，使用才有益¹。

伍、病源控制與評估

一、升壓劑

敗血性休克病人常見升壓素缺乏與其低受體調節力。¹低劑量 (0.03~0.04 U/每分鐘) 靜脈輸注升壓劑已證實可增加血壓、尿輸出量、肌酸清除率；若升壓劑劑量大於0.04 U/每分鐘，可能引起腸缺血、減少心輸出量、皮膚壞死、甚至心跳停止。¹目前仍需大型研究確立升壓劑角色。¹

二、胰島素¹

高血糖與胰島素抗性經常發生。高血糖會促進凝血作用誘發細胞凋亡，造成傷口不易癒合並增加感染與死亡率。胰島素具抗免疫、抗凝血與抗細胞凋亡，故應適時控制血糖。¹敗血症病人，其血糖應控制的目標與胰島素用量，目前仍未清楚。僅一些研究指出，加強血糖控制可能有益。而控制重症外科病人血糖，可減低死亡率（特別為住加護病房大於5天的病人，改善結果更明顯）。但內科病人缺乏臨床研究之數據。¹

三、透析

急性腎衰竭與敗血症病人的存活率、死亡率及治癒率有相關性。低劑量dopamine (2~4 μ g/kg/min)，不會改善對透析需求與存活率，故不建議使用。¹

陸、支持療法與一般照護

支持療法於心血管方面的目標為：適當的心血管灌流、維持中央靜脈氧飽和度大於70%以上。呼吸方面，持續給潮氣容積量6m/kg並設定良好脫離呼吸器規範。病人無進行中的出血時，建議給Heparin預防深層靜脈血栓。營養支持：除非病人為腹部敗血症、手術、創傷可能需以全靜脈營養方式獲得能量，否則應以腸道營養為優先選擇。當病人接受呼吸器，使用H2-receptor antagonists可有效預防，並降低壓力性潰瘍引起胃腸出血之危險。為避免惡化，敗血性腦病變，應少

用鎮靜劑、神經肌肉阻斷劑與類固醇。儘快拔除管路與呼吸器，減少病人罹患院內感染。¹另外Antilipoplysaccharide的治療目前被認為是無效的。¹新治療指標有¹：(1)組織因子的抑制可能緩和促凝反應過度活躍，增加免疫反應，改變敗血症病人之結果。(2) γ -干擾素 (Interferon gamma)可改善macrophage功能，增加敗血症病人存活天數。(3)於動物實驗中發現，抑制細胞apoptosis可改善存活率。(4)第三期臨床試驗發現，藉由抑制lipopolysaccharide調整初期免疫作用，評估脂乳劑用於敗血症病人的影響。

柒、結語

目前，早期目標導向治療與rhAPC臨床研究，已証實對於嚴重敗血症病人是有益的。¹理想的敗血症處置應儘早：早期目標導向治療、⁶保護肺部呼吸器使用、抗生素使用、儘速給rhAPC。^{1,2,6}而類固醇、升壓劑與加強胰島素治療，仍需更進一步研究評估。敗血症後期的治療重點為：適當的器官支持處置、預防院內感染。未來重點可著重於新的目標作用機轉及療法之研究，促使治療更加完善。¹

參考資料：

1. Russell JA: Management of Sepsis, N Engl J Med. 2006; 355: 1699-1713.
2. 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, Crit Care Med 2001; 29: 1303-10.
3. Parrillo JE: Severe Sepsis and Therapy with Activated Protein C, N Engl J Med. 2005; 355: 1398-1400.
4. 蔡明道, 顏啟華, 李原地, 等: 活化蛋白質C在治療嚴重敗血症的認識。基層醫學; 22: 135-139.
5. 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: 699-709.
6. 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: 1368-1377.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, Crit Care Med 2004; 32: 858-73.
8. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk for death. N Engl J Med. 2005; 353: 1332-41.
9. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al: Extended evaluation of Recombinant Human Activated Protein C united states trial (ENHANCE US)*, CHEST 2004; 125: 2206-16.