

败血症

SEPTICEMIA

复旦大学附属华山医院 朱利平

2008.03

敗血症

人类面临的重大挑战

- 全球发病率和病死率的主要原因
 - 美国非心脏病ICU最主要死亡原因*
 - 美国所有死亡原因中排第11位 † §
- 美国每年至少有750,000 例发生严重败血症‡
- 其中，每天至少有500位患者死于该病‡

*Sands KE et al. *JAMA*. 1997;278:234-40; †Based on data for septicemia. § Murphy SL. National Vital Statistics Reports. ‡Angus DC et al. *Crit Care Med*. 2001 (In Press); reflects hospital-wide cases of severe sepsis as defined by infection in the presence of organ failure.

定义

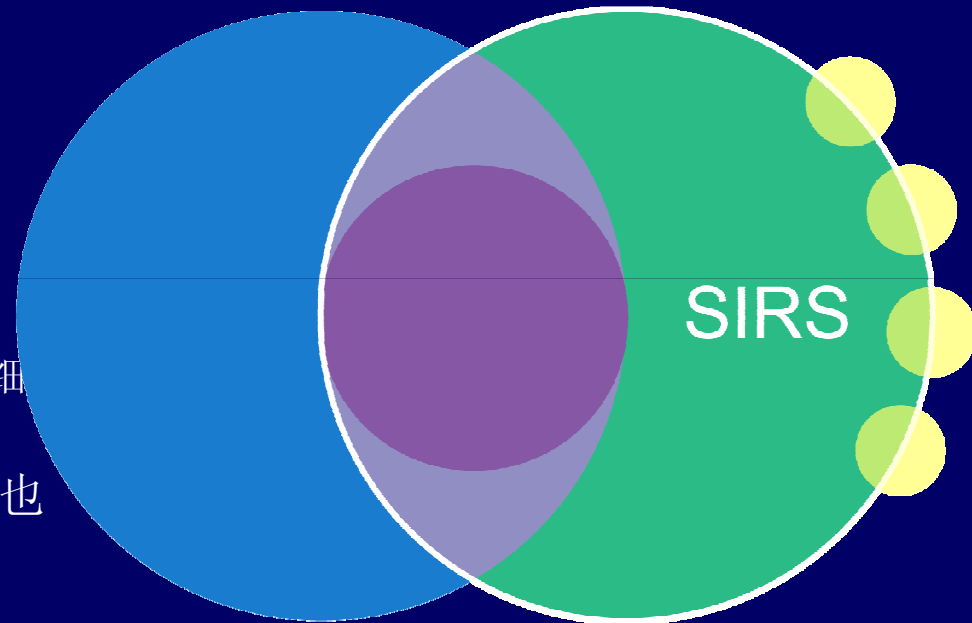
- 败血症(septicemia): 病原菌侵入血流并迅速繁殖后，产生大量毒素和其他代谢产物所引起的急性全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。临床上主要表现为寒战、高热，心动过速，呼吸急促，皮疹，关节肿痛和肝脾肿大等，严重者可出现急性器官功能障碍，称之为重型败血症。病情进一步加重后可发展为感染性休克、弥散性血管内凝血(DIC)和多器官衰竭。
- 菌血症(bacteremia): 细菌在血流中短暂出现的现象，一般无明显毒血症表现。

定义

- 全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS): 人体对各种损害因素所引起的全身性炎症反应, 临床上符合以下两条或两条以上: 1) 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 $\leq 36^{\circ}\text{C}$; 2) 心率 > 90 次/分; 3) 呼吸 > 20 次/分或 CO_2 分压 $< 32\text{mmHg}$; 4) 白细胞计数 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 或不成熟粒细胞 $> 10\%$ 等。
- Sepsis(脓毒症): 由病原微生物感染所引起的SIRS

SIRS

- SIRS: 反应临床非特异性表现,符合以下条件2条以上者:
 - 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 $\leq 36^{\circ}\text{C}$
 - 心率 ≥ 90 次/分
 - 呼吸 $\geq 20/\text{min}$
 - 白细胞计数 $\geq 12,000/\mu\text{L}$, 或 $\leq 4,000/\mu\text{L}$, 或不成熟中性粒细胞 $>10\%$
- 近年有依据表明凝血功能障碍也应作为条件之一



病原菌

（一）致病菌的变迁

- 早在20世纪70年代及80年代初期，最常见致病菌为大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌（金葡菌）、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌，其中以革兰阴性杆菌败血症为主，在致病菌中所占比例达70%以上。
- 但在80年代中后期及90年代，最常见的致病菌则为金葡菌、大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）、肠球菌属、克雷伯菌属，其中革兰阳性球菌败血症呈显著上升趋势。在某些感染中，如中性粒细胞减少症患者并发败血症时，葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属等革兰阳性球菌所占比例甚至可高达68%。
- 然而，不同地区以及抗菌药物应用情况不同，其致病菌所占比例也有很大差异。

（一）致病菌的变迁

- 一般认为，目前在大多数情况下，大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、不动杆菌属及假单胞菌属等革兰阴性菌仍占重要地位。
- 葡萄球菌败血症的显著增加也应高度重视。
- 脆弱拟杆菌等厌氧菌败血症所占比例略呈下降趋势，自20世纪70年代的7%~11%，降至目前的4%~6%，但由于厌氧菌培养技术较为复杂，故实际发生率可能会更高一些。
- 值得注意的是20世纪90年代以来，医院真菌败血症呈显著增多趋势，免疫低下患者医院感染败血症中约占5%~12%，以白念珠菌属为主，但非白念珠菌（如光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌等）所占比例在逐渐扩大。

（二）致病菌的耐药性

- 早在20世纪70年代初，由于广谱青霉素和第1代头孢菌素的应用，临床开始出现革兰阴性杆菌产生的 β 内酰胺酶以及由此引起的耐药性问题。
- 20世纪80年代以后，因各种头孢菌素及超广谱 β 内酰胺类新品种的广泛应用，导致革兰阴性细菌不断产生新的 β 内酰胺酶，出现多重耐药菌株，还能在医院内迅速传播。
- 医院感染败血症中革兰阴性菌株产超广谱 β 内酰胺酶（ESBLs）和AmpC酶者尤为突出。

（二）致病菌的耐药性

- ESBLs可以破坏大多数 β 内酰胺类抗生素，产ESBLs细菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌最为常见，我国大多数地区的检出率在13%~50%之间，部分经济发达地区更甚。
- 产AmpC酶细菌往往表现为对所有的第3代头孢菌素、头霉素、氨曲南等耐药，克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦3种酶抑制剂对AmpC酶的抑制作用也很差。临床常见的高产AmpC酶细菌有肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙雷菌属、不动杆菌属及铜绿假单胞菌等。

（二）致病菌的耐药性

- 革兰阳性球菌中葡萄球菌和肠球菌耐药性亦明显增加，近年在美国医院感染败血症中，甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）占凝固酶阴性葡萄球菌的73%~86%，甲氧西林耐药金葡菌（MRSA）占金葡菌的27%~31%，而在70年代仅占5%，80年代占24%。国内近来有报道医院感染金葡菌败血症中约50%以上为MRSA。
- 肠球菌耐药性也呈上升趋势，尤其是出现了万古霉素耐药肠球菌（VRE）给临床治疗带来了困难。国外学者报道1988~1989年间VRE仅占血行感染肠球菌分离株的0.3%，而1997年则达14.1%，其中又仅以屎肠球菌为多。

（二）致病菌的耐药性

- 肺炎链球菌、草绿色链球菌和溶血性链球菌对青霉素敏感性呈下降趋势，前三者对青霉素敏感率分别降至63.9%、79.4%和84.3%，更有约10%草绿色链球菌对万古霉素呈耐药。链球菌属对大环内酯类抗生素的敏感性亦下降。
- 白念珠菌大多对两性霉素B、氟胞嘧啶敏感，对氟康唑的耐药性略有增长，耐药率随地区而异，自2.9%~20%不等，而非白念珠菌对氟康唑的抗菌活性在下降。

（三）致病菌的种类与原发性感染病灶、入侵途径的关系

- 通常由皮肤软组织、手术后伤口感染引起的败血症，以葡萄球菌属最为常见；
- 泌尿道感染所致败血症常见病原菌为大肠埃希菌、变形杆菌属、肠球菌属等；
- 若为留置导尿、尿路手术后败血症，可能致病菌为肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、肠球菌属和真菌；
- 腹腔、盆腔、肝胆系统的可能致病菌为肠杆菌科细菌和厌氧菌。
- 严重烧伤后败血症致病菌以葡萄球菌属、铜绿假单胞菌多见，也可有肠杆菌科细菌及真菌等。

（三）致病菌的种类与原发性感染病灶、入侵途径的关系

- 应用导管及输液装置者可能有葡萄球菌属、肠杆菌属、念珠菌属。
- 肺部感染所致败血症因感染方式不同，其致病菌也有所不同，社区获得性肺炎者致病菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金葡菌等；医院获得性肺炎者致病菌主要为革兰阴性杆菌；而医院吸入性肺炎的致病菌还应包括厌氧菌；若为气管切开或使用机械通气患者，可能致病菌为肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、金葡菌。
- 复数菌败血症，即有两种或两种以上致病菌同时或先后感染，多见于严重烧伤或免疫功能严重低下者。

（四）不同人群感染致病菌的区别

- 成人因肺部、泌尿生殖系统及胆系感染多见，所以肠杆菌科细菌、肠球菌属及厌氧菌所致败血症较小儿多见；
- 儿童中则以肺炎链球菌、金葡菌、大肠埃希菌败血症更为常见；
- 新生儿免疫防御功能未完善，细菌入侵门户多，其病原菌以表皮葡萄球菌、金葡菌、B组溶血性链球菌、大肠埃希菌多见；
- 女性由于尿路感染多于男性，因此大肠埃希菌败血症明显较男性为多。

（四）不同人群感染致病菌的区别

- 社区感染败血症：肺炎链球菌、大肠埃希菌、葡萄球菌、链球菌、沙门菌属、变形杆菌、流感杆菌、肠球菌等。
- 医院散发感染败血症的病原菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金葡菌、肠杆菌属、肠球菌属、念珠菌属、大肠埃希菌、假单胞菌等所致。
- 医院局部流行菌株败血症主要为假单胞菌、克雷伯菌属、沙雷菌属、肠杆菌属、不动杆菌属、凝固酶阴性葡萄球菌、金葡菌、肠球菌、念珠菌，其耐药性增高也最显著，尤其是重症监护室（ICU）中获得的病原菌。
- 免疫缺损患者特别是中性粒细胞减少者，易发生耐药的革兰阴性杆菌、葡萄球菌属和真菌败血症。

发病机制

(一) 病原菌的作用

- 革兰阴性菌----内毒素、外毒素、蛋白酶;
- 革兰阳性菌----外毒素、肠毒素、磷壁酸;

(二) 机体的炎症反应

- 炎症介质的释放：病原微生物及其产物引起的炎症介质的过度表达，是导致败血症、感染性休克、多器官功能障碍发生、发展的主要原因
- NO的毒性作用
- PMN引起的组织损伤
- 凝血途径的激活

NO的毒性作用

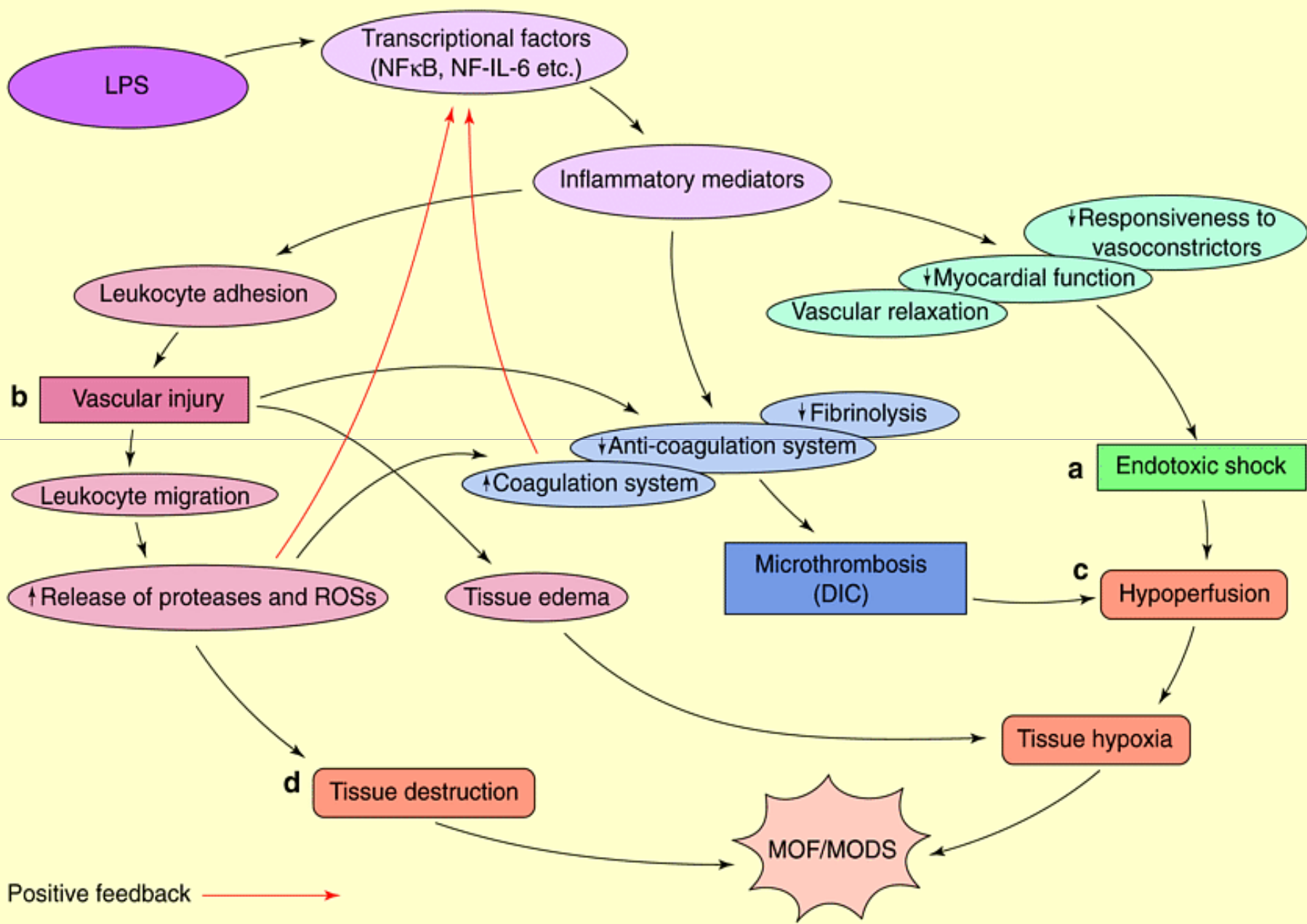
- NO激活可溶性鸟苷酸环化酶，引起血管平滑肌扩张及降低收缩的反应性，造成顽固性低血压的发生和心肌收缩性的抑制
- 并可增加血管通透性
- 抑制线粒体呼吸
- 降低血管平滑肌反应性
- 增强内毒素对内皮细胞的损害

PMN引起的组织损伤

- **PMN**在感染部位的微血管中大量聚集，造成微循环的机械性阻塞，加重组织的缺血、缺氧；
- **PMN**来源的介质在组织损伤中也起着重要作用，包括活性氧代谢产物（如羟基自由基、过氧化氢、单线态氧、超氧阴离子）、脂类介质（白三烯和血小板活化因子等）、蛋白酶类（如弹性蛋白酶、胶原酶等）；
- **TNF**可促进**PMN**聚集，并激活**PMN**产生各种炎症介质，进一步加重组织的损伤。

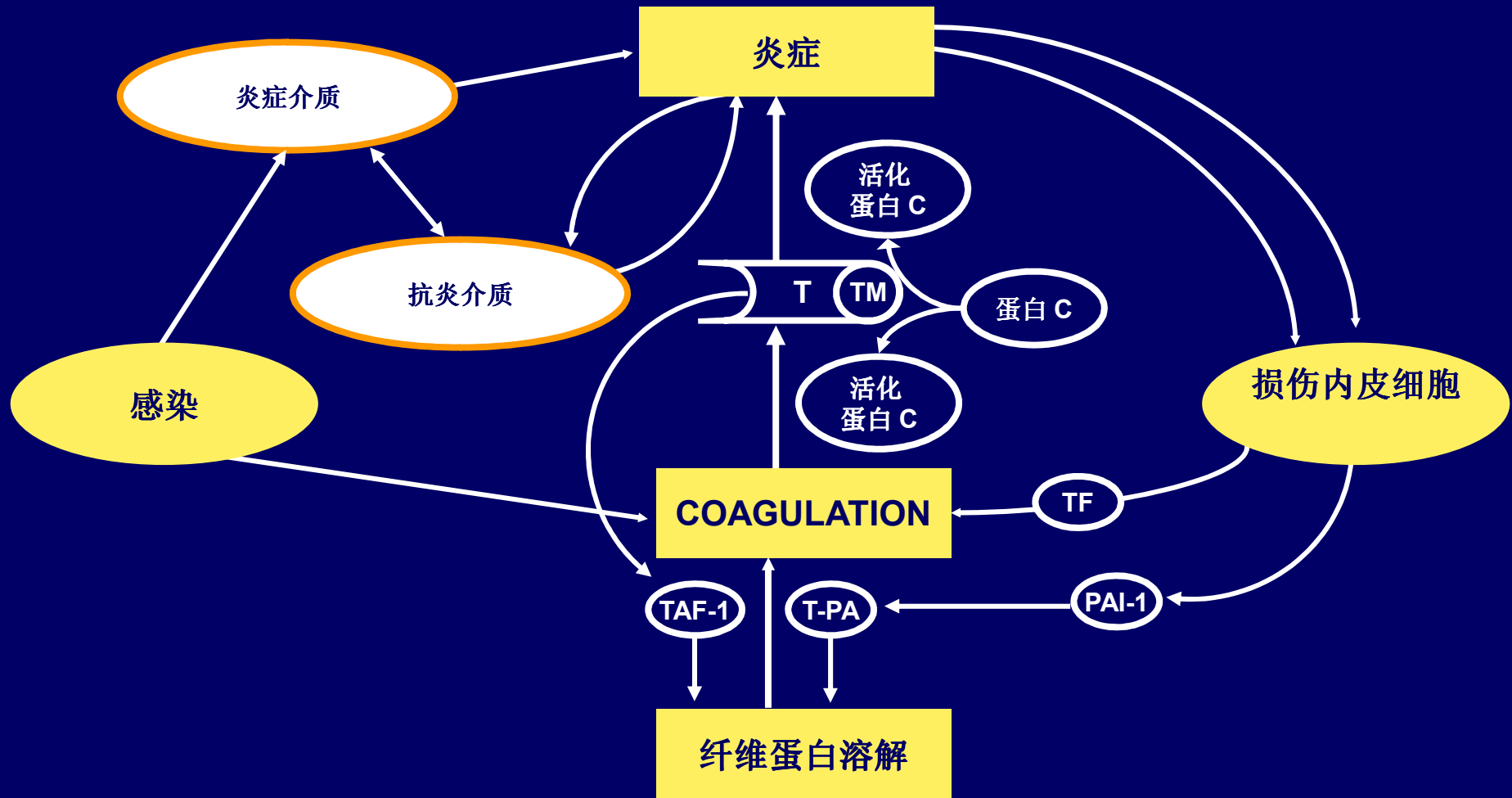
凝血途径的激活

- **LPS、TNF、IL-1**增加组织因子在内皮细胞和单核细胞的表达，继之激活外源性凝血途径；
- 蛋白酶、氧自由基可引起弥漫性血管内皮细胞损伤，广泛暴露下层的胶原基质，触发内源性凝血途径，导致纤维蛋白沉积和血栓形成；
- **TNF**抑制组织纤溶酶原活化，导致纤溶系统活性下降。



Positive feedback →

敗血症: A Network of Cascading Events



病理变化

- 毒素--组织和器官细胞变性，可发生浊肿、坏死和脂肪变性；
- 毛细血管损伤—皮肤和粘膜瘀点、皮疹；
- 单核-巨噬细胞增生活跃，肝脾均可增大；
- 肺、肝、肾、皮下组织迁徙性脓肿；
- 心内膜炎、脑膜炎、骨髓炎等。

临床表现

败血症的共同点

(一) 毒血症

- 发热和寒战是败血症的常见症状，热型以弛张热和间歇热多见，少数呈稽留热、不规则热或双峰热，后者多见于革兰阴性杆菌败血症。
- 部分病人体温不升甚至低于正常，以老年体弱者、慢性重症疾病及免疫力严重低下者多见，且预后不佳。
- 一般全身感染症状严重，可伴有全身不适、肌肉酸痛，食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、腹泻，头晕、头痛、神志淡漠、烦躁、谵妄或昏迷，贫血、肝脾肿大，严重者可出现黄疸、中毒性心肌炎、急性肾衰竭、DIC等。

（二）过度换气和精神状态改变

- 是败血症极其重要的早期体征，甚至可出现在发热、寒战前。
- 由于过度换气，可导致呼吸性碱中毒。
- 早期精神状态改变仅表现为定向障碍或性格改变，后期可出现显著的感觉迟钝，甚至昏迷。
- 常无神经系统的定位体征，精神状态改变尤易发生于婴幼儿、老年人及原有中枢神经系统疾患者。

(三) 皮疹

- 部分患者可出现皮肤损害，表现多种多样，以瘀点最为多见，多分布于躯干、四肢、眼结膜、口腔粘膜等处，为数不多。
- 葡萄球菌和链球菌败血症可有瘀点、猩红热样皮疹、脓疱疹等。
- 铜绿假单胞菌败血症可出现“牛眼样”皮损，称为坏疽性深脓疱(ecthyma gangrenosum)，从水疱发展而来，皮损呈圆形或卵圆形，直径1~5cm，边缘隆起，周围皮肤呈红斑和硬结或红晕样改变，中心为坏死性溃疡。



（四）迁徙性病灶

- 为细菌栓子栓塞于身体各组织器官所致。
- 多见于病程较长的革兰阳性化脓性球菌和厌氧菌败血症，少数革兰阴性杆菌如肺炎杆菌、鼠伤寒沙门菌等所致败血症也可引起迁徙性病灶或损害。
- 较常见迁徙性病灶有皮下脓肿、肺脓肿、肝脓肿、化脓性关节炎、骨髓炎等。
- 金葡菌、念珠菌等败血症还可发生感染性心内膜炎，伴有心脏扩大、心功能不全及血管栓塞等表现。

(五) 其他

- 关节症状：多见于革兰阳性球菌和产碱杆菌败血症，表现为大关节红肿、疼痛、活动受限。少数有关节腔积液，积脓。
- 肝脾大：多数仅出现轻度肝脾大，中毒性肝炎或肝脓肿时肝大显著，伴触痛、压痛和叩击痛，超过20%伴有高胆红素血症，30%-40%新生儿出现轻到中度黄疸。
- 感染性休克：多见于革兰阴性细菌败血症。

常见几种败血症的临床特点

（一）金葡菌败血症

- 较常见（20%~30%），约半数为医院感染。
- 原发病灶常为疖、痈、皲裂等皮肤及伤口感染或长期留置导管，而从呼吸道入侵者多数为机体防御功能低下的医院感染。
- 常在原发病灶出现后一周内发生，急性起病，寒战高热，
- 皮疹多见，形态多样，可有瘀点、荨麻疹、猩红热样皮疹及脓疱疹等。
- 关节症状比较明显，主要为大关节，有疼痛，局部有时伴红肿。迁徙性损害是金葡菌败血症的特点，常见多发性肺部浸润，甚至脓肿形成，其次有肝脓肿、骨髓炎、关节炎、皮下脓肿等。

（一）金葡菌败血症

- 有文献结合尸检报告，金葡菌败血症并发心内膜炎者可高达8%，多累及主动脉瓣。
- 由于急性心内膜炎可侵犯正常心脏瓣膜，病理性杂音的出现不及亚急性者为多。
- 因此，如患者发热不退，有进行性贫血、反复出现皮肤瘀点、有内脏血管栓塞、血培养持续阳性等，应考虑心内膜炎的存在，须进一步做超声心动图等检查以明确诊断。
- 感染性休克较少见。

（二）表皮葡萄球菌败血症

- 约占10%~15%，其中70%以上为医院感染，尤其多发生于大医院，常见于体内异物留置者，如静脉导管，人工关节、人工瓣膜、起搏器等。
- 血浆凝固酶阴性的表皮葡萄球菌正常存在于人体皮肤、粘膜表面，同时可粘附于人工假体装置及导管表面并繁殖，且分泌一种粘质覆盖在表面，黏附性强且具有抵抗吞噬细胞及抗菌药物的作用。
- 临床表现无特异性，但表皮葡萄球菌多重耐药常见，以甲氧西林耐药株多见，病死率可达30%以上。

(三) 革兰阴性杆菌败血症

- 免疫低下患者多见，多发生于医院感染，预后差；
- 以胆道、呼吸道、泌尿道、肠道(特别是下消化道)和大面积烧伤感染时多见。
- 一般以突然寒战开始，发热以间歇热或弛张热多见，部分病人可有体温不升、双峰热、相对缓脉等。
- 40%左右的病人可发生休克，约1/3患者于病情早期（1~5日）出现，持续时间长，有低蛋白血症者更易发生。
- 严重者出现多器官功能障碍，伴有心律紊乱、心力衰竭、ARDS、急性肾衰、DIC等，病情危重。

（三）革兰阴性杆菌败血症

- 肺炎杆菌败血症还可出现迁徙性病灶。
- 铜绿假单胞菌败血症以继发于严重免疫低下及大面积烧伤者更为多见，临床表现较一般革兰阴性杆菌败血症凶险，可有较特征性中心坏死性皮炎。
- 休克、DIC、黄疸等的发生率均较高。
- 关节痛、皮疹及迁徙性损害较革兰阳性菌败血症少见，多无转移性脓肿。

（四）厌氧菌败血症

- 约占7%~10%，常因厌氧培养不普及而漏诊。
- 致病菌主要为脆弱拟杆菌（80%~90%），可为多种厌氧菌的复数感染或与需氧菌的混合感染。
- 患者多为新生儿及慢性病患者，主要为胃肠道与腹腔内感染，其次为女性生殖道、褥疮及呼吸道感染。
- 临床表现与需氧菌败血症基本相似，可有高热毒血症状重，部分病人出现黄疸（10%~40%）和贫血。
- 其脓性分泌物呈腐败性臭味，含有气体，并可有假膜形成
- 临床上也易发生感染性休克与DIC，易引起血栓性静脉炎，所产生的肝素酶可使肝素降解而促凝，有利于脓毒性血栓形成，脱落后可致迁徙性病灶。
- 可引起较严重的溶血性贫血、心内膜炎等。

(五) 真菌败血症

- 医院感染，免疫低下人群；
- 主要为念珠菌，特别是白念珠菌；
- 病程进展缓慢，临床毒血症症状可被原发病及伴发细菌感染掩盖；
- 当免疫低下者应用足量抗菌药物后感染未能控制者，应考虑本病的可能，除作细菌培养外，应同时作真菌培养；
- 有原发呼吸道或消化道感染，治疗未愈或有加重者；
- 发热的基础上出现阵发性高热疑有细菌性败血症者，或仅中度发热，全身毒血症表现不重，但精神萎靡，日益衰竭，且常被基础疾病表现所掩盖；
- 全身内脏可有多发性小脓肿。

（六）特殊类型败血症

- 新生儿败血症：大肠埃希菌、B群溶血性链球菌、金葡菌、表葡菌等；
- 老年人败血症：金葡菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、其他革兰阴性杆菌、念珠菌及厌氧菌；
- 烧伤后败血症：金葡菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌、大肠埃希菌；
- 医院感染败血症：葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎杆菌、铜绿假单胞菌、真菌。

实验室检查

(一) 一般检查

- **WBC(10-30) $\times 10^9/L$** ,中性粒细胞百分比增高
- 机体反应较差者和少数革兰阴性杆菌败血症的**WBC**总数可不增高,甚至降低,但中性粒细胞多数增高
- 少数患者可有血小板减少及凝血机制异常,此时应警惕**DIC**的发生
- 尿常规检查可有少量蛋白尿

(二) 病原学检查

- 血培养：时机；采血量；
- 骨髓培养；
- 脓液、脑脊液、胸腹水、瘀点等涂片和培养；
- L型菌培养；
- 真菌培养；
- 厌氧菌培养；

诊断与鉴别诊断

诊断依据

- 凡急性发热患者，白细胞总数及中性粒细胞明显增高，而无局限于某一系统的急性感染时，或有肺部、胆道、尿路等感染，但严重的毒血症不能以局部感染来解释时，均应考虑有败血症的可能；
- 凡新近有皮肤感染、外伤，特别是挤压疮疖史者；或有尿路、胆道、呼吸道等感染病灶；或各种局灶感染虽经有效抗菌药物治疗，而体温仍未能控制者，均应高度怀疑有败血症的可能；
- 如在病程中出现皮疹、肝脾大、迁徙性脓肿等，则败血症的临床诊断基本成立；
- 血培养（和骨髓培养）阳性为败血症确诊的依据。

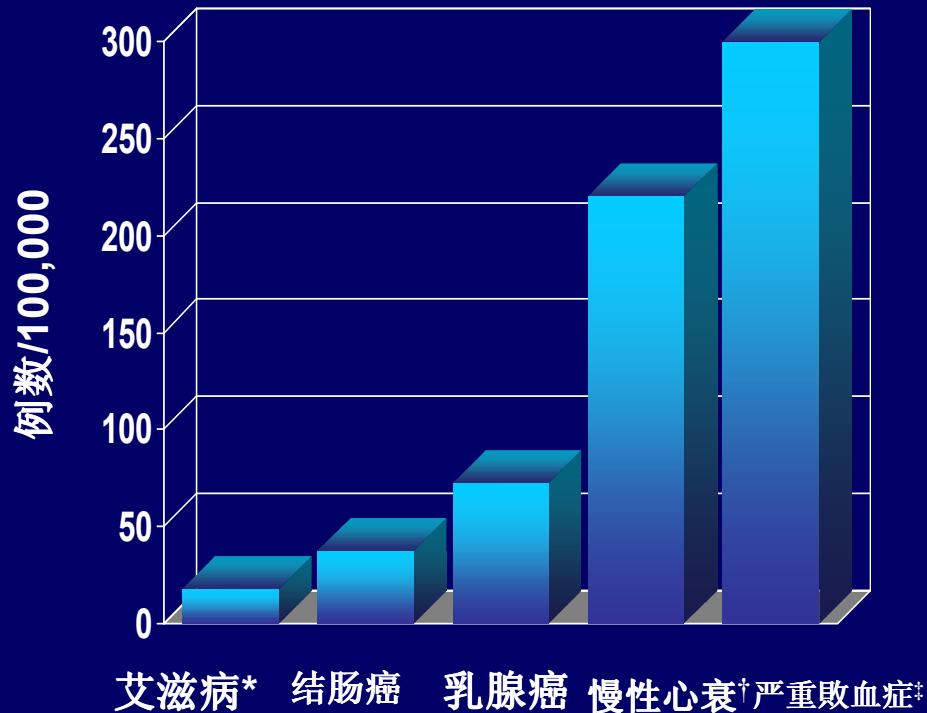
鉴别诊断

- 变应性亚败血症
- 粟粒性肺结核
- 恶性组织细胞增多症
- 其他:**SLE**、淋巴瘤、疟疾等

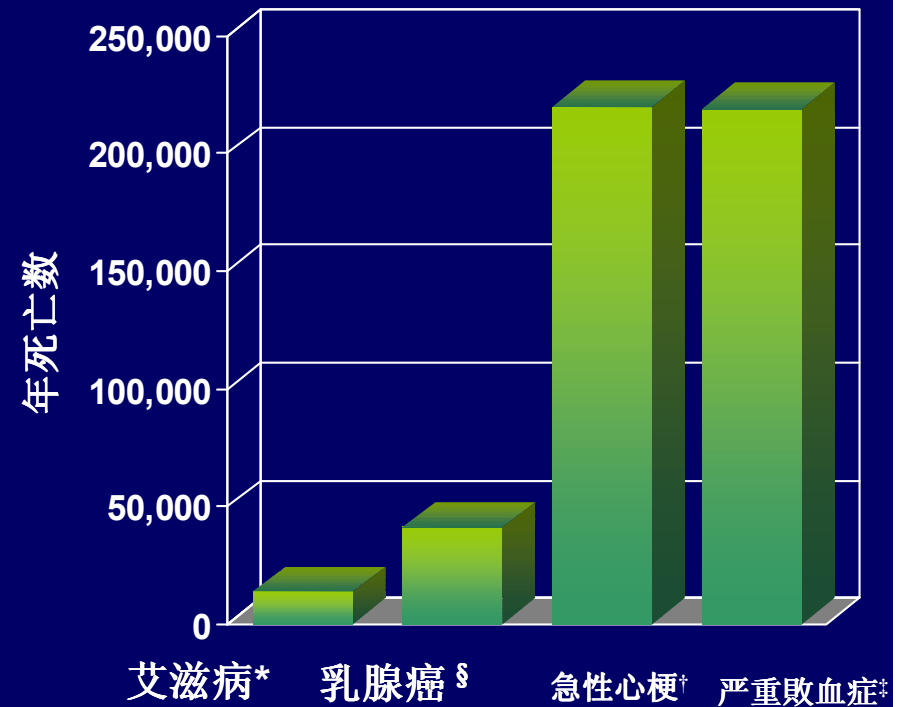
预后

严重败血症: 与其他主要疾病的比较

严重败血症的患病率



严重败血症的死亡率



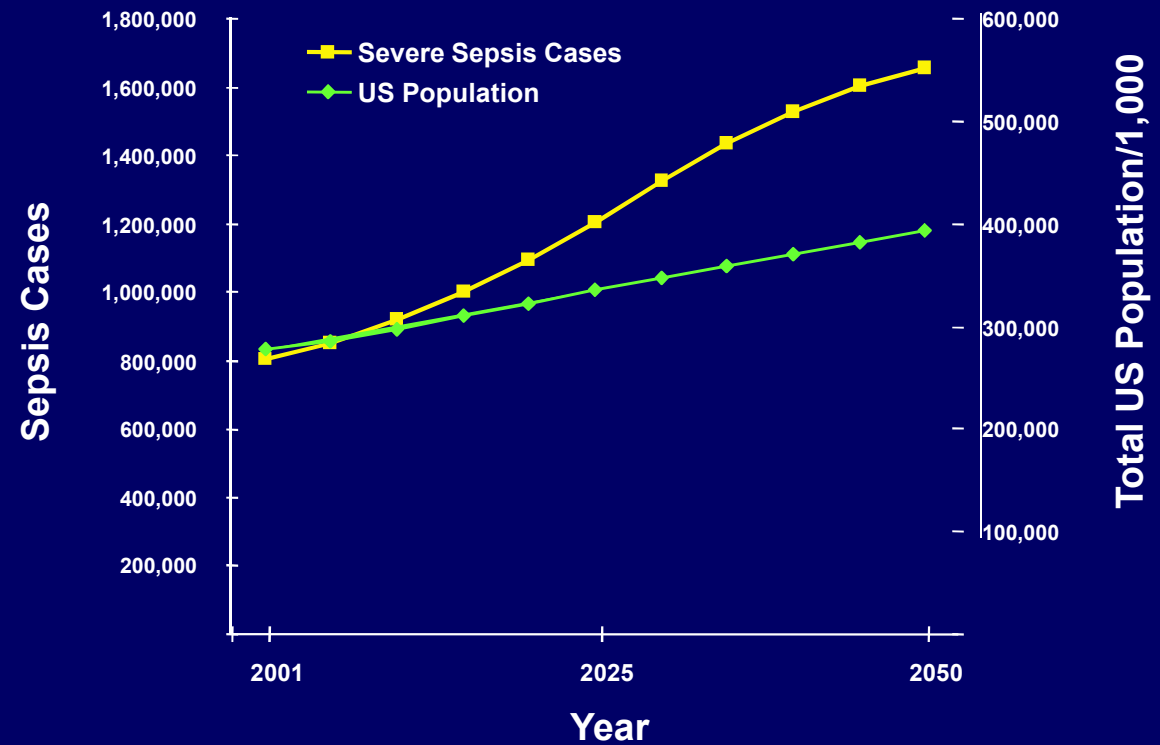
†National Center for Health Statistics, 2001. § American Cancer Society, 2001. *American Heart Association, 2000. ‡Angus DC et al. *Crit Care Med.* 2001 (In Press).

A Growing Healthcare Challenge

Today



Future



*Angus DC. *Crit Care Med.* 2001 .

治疗

（一）局部感染灶的处理

- 脓肿者应予以切开排脓。
- 医用装置的更换或去除。
- 化脓性病灶无论为原发性或迁徙性，均应尽早给予切开引流，去除伤口内坏死组织和异物。
- 化脓性心包炎、脓胸、关节炎及肝脓肿等可在穿刺引流后，局部注入抗菌药物。
- 胆道或泌尿道感染具有梗阻者应给予手术治疗。

(一) 局部感染灶的处理

- 如果病人的免疫抑制状态是由于药物或疾病所致，则须停用或减量免疫抑制药或有效治疗这些基础疾病(如白血病等)。
- 如考虑败血症由静脉留置导管而致，则应及早去除或更换，将除去的导管剪一段(约1cm)进行培养以明确病原菌。如败血症由人工关节等留置假体所致，抗生素的疗程需6周以上，且常需除去此装置。

（二）基础疾病的治疗

- 常发生在某些基础疾病患者：糖尿病、肝硬化、慢性肾炎、严重贫血、营养不良、结缔组织疾病、白血病、恶性肿瘤等。

(三) 对症治疗

- 卧床休息，加强营养，补充足量维生素；加强护理，注意口腔卫生，以免发生念珠菌口腔炎；病情重者应定时翻身，防治继发性肺炎和褥疮等；
- 高热者给予物理降温；
- 维护生理功能：输液、维护重要器官功能；
- 并发症的防治。

（四）抗菌治疗

A. 抗菌药物应用原则

- 败血症诊断一旦成立，在未获得病原学结果之前即应根据情况及时给予抗菌药物经验治疗，以后再根据病原菌种类和药敏试验结果调整给药方案。
- 败血症的抗菌治疗宜采用两种有协同作用的抗菌药物联合治疗，为了保证适当的血浆和组织的药物浓度，应选用杀菌剂，静脉给药，剂量要足，疗程要长，一般治疗3周以上；或在体温降至正常、临床症状消失后继续用药7~10日。
- 如有迁徙性病灶或脓肿，则除穿刺、切开引流外，疗程须适当延长。

B. 败血症的经验治疗

- 在败血症的临床诊断初步确定、留取血培养等标本后，即应根据病人的基础疾病、原发感染灶、细菌入侵途径和临床特点，判断菌种，合理应用抗菌药物。
- 通常选用兼顾革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌抗菌药物联合应用，可选广谱青霉素(如哌拉西林、替卡西林)或第2、3代头孢菌素联合氨基糖苷类抗生素。
- 如果是严重免疫功能低下者的医院感染，应多考虑金葡菌、表葡菌、假单胞菌，可给予万古霉素联合头孢他啶或头孢吡肟、亚胺培南治疗，无效者尚需考虑真菌败血症可能，而应用两性霉素B或氟康唑、伊曲康唑静脉治疗。

C. 葡萄球菌败血症治疗

- 金葡菌和表葡菌：苯唑西林或氯唑西林，也可选用头孢唑啉，常与磷霉素或利福平等联合；
- 耐甲氧西林金葡和表葡：去甲万古霉素、万古霉素或替考拉宁与磷霉素、氨基糖苷类或利福平联合；
- 应用替考拉宁或夫西地酸钠及链阳霉素类新药奎奴普丁-达福普汀治疗效果也较明显。

D. 革兰阴性杆菌败血症

- 应参照体外药敏试验结果选择合适抗菌药物。
- 临床常选用青霉素类（哌拉西林、替卡西林、美洛西林、羧苄西林）、第3代头孢菌素（头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶等）、第4代头孢菌素（头孢吡肟）、氨基糖苷类（亚胺培南、美罗培南、帕尼培南）或β内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂（氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦），联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。
- 铜绿假单胞菌等假单胞菌属及不动杆菌属多数为医院感染，对哌拉西林及羧苄西林大多耐药。

D. 革兰阴性杆菌败血症

- 产ESBLs革兰阴性杆菌，可选用碳青霉烯类，部分患者还可根据药敏选用头孢吡肟及头霉素类（头孢美唑、头孢西丁）治疗；
- β 内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂对产ESBLs细菌的抗菌活性因药物种类不同有一定差异，在我国应用较早的氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸等耐药率较高，而近年开始应用的哌拉西林/三唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等体外活性尚好。
- 产AmpC酶革兰阴性杆菌在 β 内酰胺类抗生素中只有第4代头孢菌素与碳青霉烯类敏感，对氨基糖苷类、喹诺酮类的敏感率也在70%以上，而现有 β 内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂对产AmpC酶细菌感染无效。

E. 其他败血症

- 溶血性链球菌败血症：A群可单用青霉素或第1代头孢菌素、红霉素、林可霉素；B群宜加用氨基糖苷类抗生素；
- 肠球菌败血症：首选青霉素或氨苄西林与氨基糖苷类联合，也可选用（去甲）万古霉素单用或联合氨基糖苷类抗生素；
- 厌氧菌败血症：甲硝唑、哌拉西林、克林霉素或亚胺培南等；
- 真菌性败血症：两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶等。

（五）严重败血症治疗

- 原发病灶处理
- 抗菌药物应用
- 补充血容量
- 机械通气
- 肾脏透析
- 镇静/止痛
- 营养
- 血制品应用
- 其他支持治疗

(六) 严重败血症治疗进展

- 中和细菌作用
 - 抗内毒素抗体, BPI
- 细胞因子拮抗剂
 - IL-1ra, anti-TNF, sTNF-r
- 抗炎症介质制剂
 - 糖皮质激素, 白细胞粘附分子抑制剂
- 抗凝剂
 - 人重组活化蛋白C, ATIII, TFPI, 肝素
- 其他
 - iNOS 抑制剂, 抗氧化剂, 抗栓剂, 缓激肽受体拮抗剂

制药业对败血症的付出

- 16家制药公司在开发败血症的治疗药物方面进行了尝试，都以失败而告终，而每一次失败都意味着数百万美元付之东流，甚至是整个公司的不复存在：
- 其中8家公司被大公司收购；
- 1家公司停止了有关败血症药物的开发计划，解散了所有的员工；
- 20世纪90年代，有4家公司的3期临床试验都以失败而告终；
- 1家公司损失了1亿多美元，关闭了2间生产工厂。

重组人活化蛋白C

- 2001年11月FDA批准上市，商品名为Xigris，适应症为治疗有高度死亡危险的成年重型败血症患者
- 蛋白C是人体自身存在的一种蛋白，活化后成为内源性活化蛋白C；
- 维持器官正常血流所必须的成分，能加速纤溶并抑制血栓形成和炎症；
- 由无活性前体蛋白C通过凝血酶结合到凝血调节因子转化而来。

重组人活化蛋白C

- 增强纤溶活性

通过灭活凝血因子 V a和VIIIa，抑制凝血酶产生；
抑制凝血酶介导的炎症；
抑制PAI-1 和TAFI的活化。

- 抗炎、抗凝作用

限制TNF α 和IL-1的产生；
干扰LPS与CD14的结合；
抑制选择蛋白介导的炎症。

预防

- 尽量减少血管内装置和监护装置使用时间和次数；
- 合理使用糖皮质激素和广谱抗菌药物；
- 疔痈等皮肤感染切忌用针挑或挤压；
- 加强围生期保健可显著降低新生儿败血症的发生；
- 严格无菌操作技术是预防医院感染败血症的基本措施；
- 做好免疫缺陷患者的消毒隔离工作。

总结

- Sepsis is a significant healthcare challenge with major morbidity, mortality, and health economic implications
- Patients with severe sepsis (acute organ dysfunction) are at high risk for mortality
- Systemic inflammation, coagulation, and impaired fibrinolysis are key components of disordered homeostasis in patients with severe sepsis
- With increased knowledge of sepsis pathophysiology, researchers have identified potential investigational agents that may interrupt the sepsis cascade

白求恩殉难于败血症

- 伟大的诺尔曼—白求恩大夫
- 1939年11月12日
- 努力吧！向着伟大的路，开辟前面的事业！