

快速反应小组的研究进展

窦丽稳 高伟波 朱继红

院内危重症或病情不稳定的患者大都收住在 ICU, 但大部分意外死亡事件却经常发生在 ICU 之外, 即普通病房或门急诊。患者在心脏骤停或转入 ICU 前数小时往往已经出现病情不稳定的预警信号, 但经常由于医务人员未监测到或未能及时转运而发生院内不良事件^[1]。2011 年, Cardoso 等^[2]就已经研究发现住院患者延迟转入 ICU 可导致死亡风险显著增加 (每延迟 1 h, 死亡风险增加 1.5%)。为了保证患者的院内安全, 2006 年医疗保健改善研究所 (institute for healthcare improvement, IHI) 发起了一项“救助五百万生命”的活动, 同时提出快速反应小组 (rapid response team, RRT) 的概念。目前很多欧美国家的医院都已经建立起 RRT, 成为医院的一种标准化管理模式, 但在国内却很少开展。本文将对 RRT 的现状进行综述, 并对其目前存在的问题及原因进行分析, 以利于建立适合我国医疗环境的 RRT, 提高国内住院患者的安全。

1 快速反应小组 (RRT) 的简介

RRT 由一组临床人员组成, 对主观或客观指标出现恶化的住院患者作出快速反应, 包括快速识别上述临床高危患者, 进一步评估并采取早期干预措施, 预防严重不良事件的发生, 以提高其住院期间的安全。RRT 不同于传统的心肺复苏小组 (在患者发生心脏骤停后才进行紧急处置), 是快速反应系统 (rapid response system, RRS) 的核心组成部分。

1.1 RRT 的组成成员

在不同的医疗机构有不同的模式及人员构成, 但一般会包括以下人员: 医生 (ICU、急诊或内科医生)、麻醉医生、呼吸治疗师、ICU 护士及高级临床护师, 还可以包括临床药师。医生应具有娴熟的复苏技术, 并能够领导团队、快速决策。

1.2 RRS 的构成

1) 传入支: 识别病情恶化的患者并及时启动系统, 包括呼叫标准及方法等; 2) 传出支: 即反应部分, 包括人员和设备; 3) 患者安全和质量改进: 收集、分析相关资料, 回顾分析及反馈, 进一步优化系统; 4) 行政管理部分: 包括合理分配资源以提高治疗质量、监管 RRT 人员的任命、

购买设备及参与 RRT 员工的培训等。

1.3 呼叫标准

当医护人员发现病房患者病情恶化, 达到“呼叫标准”时即可启动 RRT。但目前不同医疗机构采用的呼叫标准并未完全统一: 在英国, 许多医院使用改良的早期预警评分系统作为呼叫标准^[3], 在美国和澳大利亚的一些医疗机构, 只要患者生命体征出现异常就可以启动 RRT^[1]。Jones 等^[4]2014 年提出如下呼叫标准: (1) 气道: 窒息、呼吸有异响或喘鸣、气管插管相关问题; (2) 呼吸: 呼吸困难、呼吸频率 > 25 次/min 或 < 8 次/min、血氧饱和度 < 90% (吸氧体积分数 ≥ 10 L/min); (3) 循环: 心率 > 120 次/min 或 < 40 次/min、收缩压 < 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、4 h 尿量 < 50 mL; (4) 意识水平: 意识突然改变、昏迷、反复或持续的抽搐; (5) 其他: 严重且不受控制的疼痛、严重出血 (> 100 mL/h)、因为任何理由为患者担心。

2 RRT 的作用

自 1990 年以来的研究均已证实, 心脏骤停、非预期转入 ICU、院内猝死等不良事件往往在发生前数小时即已出现提示病情恶化的症状或体征^[5], RRT 通过快速识别病情恶化的预警信号并进行干预, 避免不良事件的发生。另外, RRT 还可以提高临终患者的生存质量, 减少普通病房医护人员的工作量等。

2.1 RRT 降低院内心脏骤停发生率

目前临床研究发现 RRT 通过早期识别并及时治疗高危患者以减少院内心脏骤停的发生^[6-7]。在具有 RRT 的医疗机构中, 心脏骤停的发生率 < 10/1 000, 而对照组 (即无 RRT 的医疗机构) 为 $\geq 20/1 000$ ^[8]。Jones 等^[9]也通过研究证实, RRT 实施比例的增加与心脏骤停发生率的下降相关。

2.2 RRT 降低院内病死率

RRT 能否降低全因病死率, 目前的结论尚未统一, 这可能与入院患者中有大部分处于临终状态有关^[10]。但诸多临床研究或 Meta 分析均已证实 RRT 可降低院内病死率, 见表 1。

2.3 RRT 可提高临终生存质量

RRT 开展的初衷是早期识别高危患者, 预防病情恶化以减少不必要的死亡, 但对于某些恶性疾病或危重症终末期患者, 当病情出现突然恶化时, 病房人员也可以启动 RRT,

表 1 RRT 降低院内病死率的相关研究列表

作者	研究的性质	发表时间	纳入人群	RRT 组成	呼叫标准	病死率下降 (%)
Chen 等 ^[11]	回顾性临床研究	2016 年	9 799 081 例			19%
Jung 等 ^[12]	临床对照研究	2016 年	161 071 例	ICU 的医生和护士	呼吸频率 > 30 次/min 或 < 8 次/min、血氧饱和度 < 90% (吸氧体积分数 ≥ 6 L/min)、呼吸窘迫或停止; 心率 > 140 次/min 或 < 40 次/min、收缩压 < 80 mmHg; 昏迷、意识改变、癫痫	25.9%
Maharaj 等 ^[7]	Meta 分析	2015 年	1990 至 2013 年 29 项临床研究			17%
Chen 等 ^[13]	回顾性临床研究	2014 年	9 221 138 例			23%
Al-Qahtani 等 ^[14]	前后对照临床研究	2013 年	256 195 例	ICU 医生、呼吸治疗师、ICU 护士及病房护士		10.2%
Howell 等 ^[15]	临床试验 (中断时间设计)	2012 年	171 341 例	病房医生、2 名护士	呼吸频率 > 30 次/min 或 < 8 次/min、血氧饱和度 < 90% (吸氧时)、心率 > 130 次/min 或 < 40 次/min、收缩压 < 90 mmHg; 意识状态改变; 少尿	34%

通过综合评估患者病情, 确定患者是否能从 ICU 积极的治疗中获益, 从而对其采取更加人性化的治疗, 避免无价值的、痛苦的有创措施, 以提高患者临终生存质量。对于已经充分了解病情, 倾向于保守治疗的终末期患者, RRT 也可以第三方的视角更客观的综合评估病情, 使患者作出更加明智的选择, 减少不必要的痛苦, 提高临终生存质量^[16]。

2.4 RRT 的其他好处

Bellomo 等^[17] 进行的一项单中心临床研究发现: RRT 可明显减少术后患者不良事件的发生。Bagshaw 等^[18] 研究发现 RRT 可提高病房护理人员判断病情的水平, 从而提高其工作效率, 病房的患者也将因此获益。另外, RRT 可以协助决策哪些患者需要转入 ICU 进一步治疗, 并加快转运速度, 使病房工作人员有更多的时间处理其他患者^[19]。

3 RRT 存在的问题及原因分析

虽然 RRT 已在欧美国家广泛开展, 大量研究也已证实 RRT 可减少住院患者心脏骤停发生率及病死率, 但目前 RRT 仍存在诸多问题, 具体如下。

目前对于 RRT 的有效性依然存在争议。Wendon 等^[20] 认为因为缺乏足够权威的、方法严谨的多中心随机对照研究, 尚不能认为 RRT 可以改善患者的预后, 应该对其保持“适度的怀疑”的态度。但完美的临床试验设计和实施起来都存在诸多困难: 包括无法做到“盲法治疗”、无法排除混杂因素的干扰、对照组患者的相关伦理问题、RRT 团队必须 24/7 的随时待命, 而且需要做好宣传让全员知道 RRT 团队的存在等。为了克服上述困难, 2005 年澳大利亚进行了 MERIT 试验, 该试验是 23 个医疗中心 (11 家无 RRT 医疗机构和 12 家有 RRT 医疗机构) 参与的一项大样本多中心随机对照研究, 耗时 6 个月, 以心脏骤停、意外死亡及非预期转入 ICU 为主要研究终点, 该研究最终并没有发现 RRT 在降低心脏骤停、病死率及 ICU 转入率等方面的效果,

但 MERIT 试验并没有否定 RRT, 只是结论“尚未确定”, 因为其样本的数量和医院之间的差异导致其统计学上 II 类错误 (原假设事实上不正确, 而检验统计量的观测值却落入了不能拒绝域, 因而没有否定本来不正确的原假设, 即取伪的错误) 的概率非常高^[21]。后来的研究通过不同的角度证实 RRT 在降低心脏骤停及病死率方面的效果, 但是其试验方法统计学上犯 I 类错误 (原假设事实上正确, 可是检验统计量的观测值却落入拒绝域, 因而否定了本来正确的假设, 即弃真的错误) 的风险又很高, 仍然无法确定其临床效果的真实存在^[4]。

RRT 已在欧美国家广泛开展实施, 但其发展尚未成熟, 仍需不断完善, 从而更加有效地提高患者的安全, 降低病死率。例如: 建议统一的呼叫标准, 使 RRT 能够及时启动; 不断的进行医疗机构全员培训, 并提高 RRT 处理应急事件的能力; 加强 RRT 成员与病房人员及患者家属之间的沟通交流, 采取更加恰当的措施; 监管系统不断的分析反馈, 从既往的案例中总结经验教训, 不断优化整个 RRT 的流程。

ICU 病房内有充足的新型药物、先进的监测技术及支持设备, 可以对重症患者进行及时有效的治疗, 但随着医院内普通病房或门急诊患者出现病情恶化的数量增加, 对 ICU 的需求也日益增加, 因此最近 Markus 等^[22] 提出“开放的 ICU”或称作“移动的 ICU”的理念, 旨在采取有效的措施以预防疾病进展, 而不仅仅是对心脏骤停者进行紧急复苏治疗。在具有长期 RRT 经验的医院, 应该考虑其可能性。

RRT 通过早期识别危重症患者, 及时采取措施, 防患于未然的临床理念得到广泛认可, 理论上 RRT 可降低心脏骤停、猝死等不良事件的发生, 但仍有诸多临床试验或 Meta 分析并未得出肯定的结论, 笔者分析可能与以下因素相关:

(1) 缺乏统一的启动 RRT 的呼叫标准。不同的医疗机构采取不同的呼叫标准, 可能导致呼叫延迟, 使患者的

病死率上升。Barwise 等^[23]研究发现延迟启动 RRT 与住院患者的病死率、发病率等有关；最近，Harris 等^[24]也通过前瞻性临床研究发现病房患者出现病情恶化时短期病死率高，而早期入住 ICU 有望使 90 d 病死率降低 50%。

(2) 不同国家及不同科室的 RRT 使用率及其效果存在差异。Smith 等^[25]进行了一项由不同国家的 51 家医疗机构参与的关于 RRT 的前瞻性研究，共纳入 2014 年 2 月 1 周内的 1 188 例 RRT 参与的事件，结果发现 RRT 的介入使 ICU 转入率总体下降 28%，但在英国下降了 21%，而在其他国家却下降了 40% ($P < 0.01$)，证实不同国家之间 RRT 的效果存在显著的差异。另外，在同一医疗机构的不同科室之间 RRT 的效果也存在差异，最近 Lee 等^[26]对比研究了内外科之间的 RRT，该研究共纳入 460 例 RRT 事件，结果发现外科 RRT 使用率比内科高 2.3 倍 (70% vs. 30%)。内科和外科启动 RRT 的原因也存在显著差异 ($P = 0.001$)，内科依次为呼吸频率、血气分析和低血压，而外科依次为低血压、低血氧饱和度和心率异常。内科相较于外科患者更倾向于不复苏或不转入 ICU (65.3% vs. 54.7%， $P = 0.045$)。

(3) 各文献报道的结局存在巨大差异。Tirkkonen 等^[27]回顾了自 1990 年至 2016 年 3 月份关于 RRT 的 29 篇文献报道，共 157 383 例患者，结果发现每篇文献报道的结局存在巨大差异，ICU 转入率在 8.2%~56% 之间，转入 ICU 后的病死率为 6.9%~35%，院内病死率在 12%~60% 之间。

(4) RRT 相关培训及全员教育水平存在差异。Jung 等^[28]研究指出 RRT 的相关教育、宣传和床旁仿真模拟训练都影响患者的预后。

(5) RRT 本身存在的弊端。如 RRT 对患者病情的了解不如初始治疗组，可能错误判断病情，从而启动不恰当或不必要的治疗；RRT 实施过程中可能影响日常的病房秩序等。

4 结语

因其临床价值一直备受争议，欧美国家并未强制所有医疗机构一定建立 RRT，但因其理念得到临床认可，RRT 在国外医疗机构内得到广泛实施。目前在国内，鲜有 RRT 成功实施的报道，针对普通病房或门急诊的突发事件，仍停留在由“心肺复苏小组”负责的时代。期待国内医疗机构能够吸取国外的经验教训，不断摸索，建立起符合国内医疗环境的、更加完善的 RRT，为国内患者提供更加安全的医疗环境。

参考文献

- [1] Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid response teams[J]. N Engl J Med, 2011, 365(2):139-146. DOI: 10.1056/NEJMra0910926.
- [2] Cardoso LT, Crion CM, Matsuo T, et al. Impact of delayed admission to Intensive Care Units on mortality of critically ill patients: a cohort study[J]. Crit Care, 2011, 15(1):R28. DOI:10.1186/cc9975.
- [3] Gao H, McDonnell A, Harrison DA, et al. Systematic review and evaluation of physiological track and trigger warning systems for identifying at-risk patients on the ward[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(4):667-679. DOI:10.1007/s00134-007-0532-3.
- [4] Jones D, Lippert A, DeVita M, et al. What's new in rapid response systems[J]. Intensive Care Med, 2014, 41(2):315-317. DOI:10.1007/s00134-014-3567-2.
- [5] Jones D, Mitchell I, Hillman K, et al. Defining clinical deterioration: Systematic review and evaluation of physiological track and trigger warning systems for identifying at-risk patients on the ward[J]. Resuscitation, 2013, 84(8):1029-1034. DOI:10.1016/j.resuscitation.2013.01.013.
- [6] Maharaj R, Raffaele I, Wendon J. Rapid response systems: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2015, 19:254. DOI:10.1186/s13054-015-0973-y.
- [7] Winters BD, Weaver SJ, Pfoh ER, et al. Rapid response systems as a patient safety strategy: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(5 Pt 2):417-425. DOI:10.7326/0003-4819-158-5-201303051-00009.
- [8] Jones D, Bellomo R, DeVita MA. Effectiveness of the medical emergency team: the importance of dose[J]. Crit Care, 2009, 13(5):313. DOI:10.1186/cc7996.
- [9] Jones D, Bellomo R, Bates S, et al. Long term effect of a medical emergency team on cardiac arrests in a teaching hospital[J]. Crit Care, 2005, 9(6):R808-815. DOI:10.1186/cc3906.
- [10] Clark D, Armstrong M, Allan A, et al. Imminence of death among hospital inpatients: prevalent cohort study[J]. Palliat Med, 2014, 28(6):474-479. DOI:10.1177/0269216314526443.
- [11] Chen J, Ou L, Flabouris A, et al. Impact of a standardized rapid response system on outcomes in a large healthcare jurisdiction[J]. Resuscitation, 2016, 107:47-56. DOI:10.1016/j.resuscitation.2016.07.240.
- [12] Jung B, Daurat A, De Jong A, et al. Rapid response team and hospital mortality in hospitalized patients[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4):494-504. DOI:10.1007/s00134-016-4254-2.
- [13] Chen J, Ou L, Hillman KM, et al. Cardiopulmonary arrest and mortality trends, and their association with rapid response system expansion[J]. Med J Aust, 2014, 201(3):167-170. DOI:10.5694/mja14.00019.
- [14] Al-Qahtani S, Al-Dorzi HM, Tamim HM, et al. Impact of an intensivist-led multidisciplinary extended rapid response team on hospital-wide cardiopulmonary arrests and mortality[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):506-517. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318271440b.
- [15] Howell MD, Ngo L, Folcarelli P, et al. Sustained effectiveness of a primary-team-based rapid response system[J]. Crit Care Med, 2012, 40(9):2562-2568. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318259007b.
- [16] Jones D, Moran J, Winters B, et al. The rapid response system and end-of-life care[J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19(6):616-623. DOI:10.1097/MCC.0b013e3283636be2.
- [17] Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, et al. Prospective controlled

- trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality rates[J]. Crit Care Med, 2004,32(4):916-921. DOI: 10.1097/01.CCM.0000119428.02968.9E.
- [18] Bagshaw SM, Mondor EE, Scouten C, et al. A survey of nurses' beliefs about the medical emergency team system in a Canadian tertiary hospital[J]. Am J Crit Care, 2010, 19(1):74-83. DOI:10.4037/ajcc2009532.
- [19] Jones D, DeVita M, Warrillow S. Ten clinical indicators suggesting the need for ICU admission after rapid response team review[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(2):261-263. DOI:10.1007/s00134-015-3828-8.
- [20] Wendon J, Hodgson C, Bellomo R. Rapid response teams improve outcomes: we are not sure[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4):599-601. DOI:10.1007/s00134-016-4253-3.
- [21] Hillman K, Chen J, Cretikos M, et al. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 365(9477):2091-2097. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66733-5.
- [22] Markus BS, Lgnacio ML. Finally time for rapid response systems to be well MET in Europe? [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4):608-610. DOI:10.1007/s00134-016-4271-1.
- [23] Barwise A, Thongprayoon C, Gajic O, et al. Delayed rapid response team activation is associated with increased hospital mortality, morbidity, and length of stay in a tertiary care institution[J]. Crit Care Med, 2016, 44(1):54-63. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001346.
- [24] Harris S, Singer M, Rowan K, et al. Delay to admission to critical care and mortality among deteriorating ward patients in UK hospitals: a multicentre, prospective, observational cohort study[J]. Lancet, 2015, 385(1):S40. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60355-5.
- [25] Smith JB, Lighthall GK, Subbe CP, et al. Clinical outcomes of patients seen by Rapid Response Teams: A template for benchmarking international teams[J]. Resuscitation, 2016, 107:7-12. DOI:10.1016/j.resuscitation.2016.07.001.
- [26] Lee YJ, Lee D S, Min H. Differences in the clinical characteristics of rapid response system activation in patients admitted to medical or surgical services[J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(4): 688-694. DOI:10.3346/jkms.2017.32.4.688.
- [27] Tirkkonen J, Tamminen T, Skrifvars MB. Outcome of adult patients attended by rapid response teams: A systematic review of the literature[J]. Resuscitation, 2017, 112:43-52 DOI:10.1016/j.resuscitation.2016.12.023.

(收稿日期: 2017-10-20)

(本文编辑: 郑辛甜)

脓毒症致线粒体损伤的研究进展

盛悦 王锦权

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症引起的器官损伤,由此发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),为近年来制约脓毒症治疗成功率的主要因素。微循环和线粒体窘迫综合征(microcirculatory and mitochondrial distress syndrome, MMDS)是脓毒症介导多器官损伤的病理机制之一^[2],线粒体以多种方式调控细胞的合成和代谢功能,它是人体内物质代谢和能量转换的中心站;线粒体功能一旦出现障碍,将严重影响细胞功能的正常运转,最终导致组织、器官损伤。本文对近年来脓毒症引起线粒体损伤的主要研究进行综述。

1 线粒体膜转运功能

线粒体膜分内膜(IMM)、膜间隙和外膜(OMM)。线粒体的内外膜在不断地进行融合与分裂,处于动态平衡

状态。融合不足或过度均会造成线粒体形态变化,不仅影响其功能,还会促进细胞凋亡^[3]。

线粒体内膜仅对某些离子和代谢底物(相对分子质量<1 500)有选择性通透作用,因此需要通过众多特异性载体蛋白协助完成物质转运。①水通道蛋白(aquaporin, AQP)是具有高选择性和高效转运水分子的特异孔道;不同组织、器官有不同的AQP。如:AQP8是位于肝细胞线粒体内膜的重要水通道蛋白,调控线粒体跨膜水转运,AQP8表达下调可引起线粒体膜电位下降及线粒体肿胀,进而对线粒体结构产生破坏^[4]。研究发现,脓毒症状态下,肝细胞线粒体内膜AQP8表达量减少,可导致ATP合成减少,进一步引起肝细胞能量供应障碍,导致肝细胞损伤^[5]。②腺苷酸转移酶(adenine nucleotide translocator, ANT)是内膜上的一种载体蛋白,能准确地调控ATP和ADP之间的转换,它负责将ATP转运离开线粒体,并将ADP回输进来。③内膜解耦联蛋白2(uncoupling protein2, UCP2)是广泛分布于心、脑、肝、胰等脏器的质子转运蛋白。在对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症大鼠研究中发现,它通过解耦联作用调控线粒体膜电位,维持ATP合成及其生物修复功能^[6]。④ATP敏感性钾通道

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.05.026

基金项目:安徽省国际合作项目(1403062022)

作者单位:230036 合肥,安徽医科大学附属安徽省立医院(南区)重症医学科

通信作者:王锦权, Email:jqwang604@163.com