

儿童脓毒性休克的诊治进展

洪婧娴, 罗征秀*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

儿童脓毒症及脓毒性休克, 是全球儿童死亡的主要原因之一, 造成了巨大的疾病负担, 本综述文章旨在探讨最新的儿童脓毒性休克诊断标准及治疗方法。儿童脓毒性休克诊断标准已由2024年国际共识更新, 引入菲尼克斯脓毒症评分(Phoenix Sepsis Score, PSS)作为新的诊断工具, 以提高对脓毒症和脓毒性休克儿童的识别准确性。治疗方面, 本文讨论了液体复苏、血管活性药物、抗生素治疗、糖皮质激素应用以及支持性治疗等策略。其中液体复苏作为脓毒性休克管理的基石, 而适当使用血管活性药物和抗生素治疗对于改善患儿预后同样至关重要。糖皮质激素的辅助治疗在特定情况下可考虑, 而支持性治疗如呼吸和肾脏功能支持对于维持患儿生命体征稳定具有重要作用。

关键词

儿童脓毒性休克, 诊断, 治疗

Progress in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Septic Shock

Jingxian Hong, Zhengxiu Luo*

Department of Respiratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 24th, 2024

Abstract

Pediatric sepsis and septic shock are one of the leading causes of death in children worldwide, re-

*通讯作者。

文章引用: 洪婧娴, 罗征秀. 儿童脓毒性休克的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1689-1694.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441211

resulting in a significant disease burden. This review article aims to explore the latest diagnostic criteria and treatment methods for pediatric septic shock. The diagnostic criteria for pediatric septic shock have been updated by the 2024 International Consensus, introducing the Phoenix Sepsis Score as a new diagnostic tool to enhance the accuracy of identifying children with sepsis and septic shock. In terms of treatment, this article discusses strategies including fluid resuscitation, vasopressor therapy, antibiotic treatment, the use of corticosteroids, and supportive care. Fluid resuscitation serves as the cornerstone of septic shock management, while the appropriate use of vasopressors and antibiotic treatment is equally essential for improving patient outcomes. Corticosteroid adjunct therapy may be considered under specific circumstances, and supportive care, such as respiratory and renal function support, plays a vital role in maintaining the stability of children's vital signs.

Keywords

Pediatric Septic Shock, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的严重的器官功能障碍[1], 具有高病死率和发病率的特点[2], 是儿童最主要的住院疾病和致死病因之一[3], 每年导致全球超过 450 万儿童死亡, 造成了巨大的经济负担和疾病负担[4]。而脓毒性休克是由脓毒症诱导的血流动力学不稳定和心血管功能障碍, 从而导致组织灌注不足及微循环障碍, 是儿童脓毒症的主要死亡原因[5]。在过去的二十年来, 人们对脓毒症及脓毒性休克的认知不断深化, 医学和技术的进步显著改善了儿童脓毒症及脓毒性休克的管理, 早期识别及治疗对疾病的预后至关重要。本文旨在综述儿童脓毒性休克的最新诊断标准及治疗方法。

2. 诊断标准

儿童疾病进展迅速, 所以需对儿童脓毒症及脓毒性休克及时做出判别。儿童脓毒症的特定标准于 2005 年由国际儿科脓毒症共识会议(International Pediatric Sepsis Consensus Conference, IPSCC)发布, 将儿童脓毒症标准定义为与感染相关的全身性炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), 脓毒性休克被定义为脓毒症伴心血管功能障碍[5]。然而, 近年来的研究表明, 相较于儿童序贯器官功能障碍评分(Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA)和儿童器官功能衰竭评分 2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2, PELOD-2), SIRS 在识别高死亡风险的患儿中特异性较低[6]。2016 年第三届脓毒症和脓毒性休克国际共识会议修订了成人脓毒症和脓毒性休克的标准[1], 但并不涉及儿童。儿童在免疫功能、年龄特异性、流行病学、儿科特定合并症方面与成人有很大的差异, 诊断标准识别出会导致不良结局的感染患儿是十分重要的, 但近二十年来却缺乏这样的标准。而美国重症医学会 2024 年 1 月发布了最新的《2024 年国际共识标准: 儿童脓毒症和脓毒性休克》, 更新了儿童脓毒症和脓毒性休克的标准, 采用菲尼克斯脓毒症评分(Phoenix Sepsis Score, PSS)至少 2 分来确定疑似感染的儿童是否存在脓毒症, 儿童脓毒性休克则定义为 PSS 心血管评分至少 1 分的脓毒症[7]。该标准不再使用全身炎症反应综合征, 也取消了严重脓毒症诊断, 相较于 2015 年的诊断标准, 新诊断标准在心血管功能障碍评价更简单易行, 适用于广泛临床应用[8]。新版儿童脓毒症及脓毒性休克的诊断标准使用有可能会改善全球儿童脓毒症和脓毒

性休克的临床诊治, 但未来仍需大规模的流行病学研究验证其临床价值。

3. 治疗

3.1. 液体复苏

通过静脉或骨髓腔输入液体来纠正脓毒性休克引起的组织低灌注的方法称为液体复苏[9]。2016年拯救脓毒症运动提出的《国际脓毒症及感染性休克管理指南(2016版)》及2020年美国 and 欧洲重症医学会提出的《国际儿童脓毒性休克及脓毒症相关器官功能障碍的管理指南》中均肯定了液体复苏在儿童脓毒性休克治疗中的强推荐地位[10][11]。虽然液体复苏是脓毒性休克管理的基石, 但关于液体复苏治疗的各个方面, 如液体的类型、液体复苏速率、液体复苏剂量等等, 仍存在争议。

晶体液是脓毒性休克初期复苏最推荐的液体[12], 其中生理盐水因其低成本、普适性的特点, 是临床上最常用的复苏晶体液。然而大量输注生理盐水可能会导致高氯性酸中毒, 从而增加急性肾损伤的风险。所以2020年指南中推荐使用平衡盐晶体液(如乳酸林格液和醋酸林格液)作为液体复苏的首选[11]。目前成人脓毒性休克的临床研究证实与生理盐水相比, 平衡盐晶体液复苏对脓毒性休克的患者预后更有益[13]。但平衡盐晶体液在儿童脓毒性休克液体复苏中研究目前还较少, 还需更多的临床实践证实。

胶体液因其在血管内存留时间长、容量储备效果好, 在大量液体复苏时与晶体液联合使用, 可有效扩充血容量, 所以应用于液体复苏治疗中[9]。临床常用的胶体液包括人血白蛋白(Human Serum Albumin, HSA)、血浆、明胶类、右旋糖苷等。HSA除了可以扩充循环血容量之外, 还有协调血管内皮细胞完整性、抗炎抗氧化活性及维持酸碱平衡的作用[14]。因此, 2021年《拯救脓毒症运动》国际指南建议需要大量液体复苏的脓毒性休克患者, 应适当加用HAS治疗[15]。

各种指南建议在脓毒性休克初期, 积极使用负荷剂量40~60 mL/kg的液体复苏[11][16], 均证明与降低病死率有一定相关性。然而最近有研究提出质疑, 报告了在严重贫血、营养不良和疟疾患者中的不良结局[17]。另有研究指出, 体内液体过负荷量每增加1%, 重症患儿的病死率增加6% [18]。所以, 虽然脓毒性休克早期液体复苏改善了器官灌注, 但在后期会导致液体的积聚, 引起液体的过负荷。这使得对液体复苏后的容量反应性评估方式提出了更高的要求。近些年来各种血流动力学检测手段的广泛开展为评估患儿复苏后容量反应性提供了有力的证据。将脓毒性休克管理期间的液体复苏分为四个阶段, 即复苏、优化、稳定和排出(ROSE), 有助于在每个阶段合理使用液体并预防过负荷的发生[19]。在达到血流动力学稳定后限制液体、使用利尿剂或肾脏替代疗法(Renal Replacement Therapy, RRT)以及严格监测体液平衡, 对患者预后更有益[20]。

3.2. 血管活性药物

在治疗脓毒性休克的同时, 恢复和维持组织灌注时非常重要的。在脓毒性休克中常用的血管活性药物包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺等。在儿童脓毒性休克的治疗中, 多巴胺曾作为一线用药。一项研究比较了去甲肾上腺素与多巴胺在脓毒性休克治疗中的作用, 提示与多巴胺相关的不良事件更多[21]。日本最近的一项研究显示, 使用多巴胺较去甲肾上腺素死亡率更高, 住院时间更长[22]。目前没有随机对照试验比较肾上腺素和去甲肾上腺素的作用, 对于一线血管活性药物选择仍有争议, 因此在脓毒性休克的治疗中, 建议更优先使用去甲肾上腺素和肾上腺素。

3.3. 抗生素

脓毒性休克治疗初期的重要组成部分之一是迅速开始合适的抗生素治疗。与脓毒性休克死亡率相关最常见的病原体是革兰氏阳性球菌和革兰氏阴性杆菌[23]。已有研究证实延迟给予抗生素治疗与脓毒性休

克患者死亡率显著相关[24]。因此指南建议在认识到儿童脓毒性休克的第 1 小时内即使用抗生素治疗, 对于没有脓毒性休克的脓毒症患儿, 建议在就诊后 3 小时内给予抗生素治疗[11]。选择经验性抗生素治疗方案需要考虑患者的基础疾病情况、既往感染、多重耐药菌定植的潜在病史、是否存在免疫抑制和近期抗生素使用史以及当地流行病原体特征等等[25]。未明确病原体前建议经验性使用广谱抗生素, 明确病原体后建议使用敏感的窄谱抗生素[11]。

3.4. 糖皮质激素

脓毒症是感染引起内源性炎症介质和细胞因子过量释放, 导致全身炎症反应, 形成循环障碍, 最终造成多器官功能衰竭。糖皮质激素通过其强大的抗炎即免疫抑制作用, 理论上可以减轻炎症反应, 改善患者预后[26]。而儿童脓毒性休克患者肾上腺皮质功能不全发生的概率高达 60%, 这也为应用糖皮质激素辅助治疗儿童脓毒性休克提供了理论依据[27]。尽管有针对成人的随机对照试验证明糖皮质激素(氢化可的松联合氟氢可的松)在降低病死率方面的有益作用[28], 但仍缺乏针对儿童的临床随机对照试验来解决这个备受争议的问题。目前, 指南建议在充分的液体复苏和血管活性药物治疗后仍不能恢复血流动力学的稳定的脓毒性休克患儿中考虑是否使用糖皮质激素[11]。

3.5. 器官功能障碍的支持性治疗

早期目标导向治疗包含根据病情给予积极的呼吸支持, 最新的指南对于脓毒性休克的患儿未给出侵入性机械通气(MV)的建议, 而对于初始复苏治疗有效的脓毒症相关的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿, 若没有明确的气管插管指征, 建议先尝试无创辅助通气(NIV) [11]。早期使用 NIV 可以改善脓毒性休克患儿临床结局, 特别是在心功能减退的患者中[29]。

对于脓毒性休克的患儿应该限制输注血红蛋白, 指南建议在血流动力学稳定的患儿中, 如果血红蛋白浓度大于或等于 7 g/dL, 不建议进行输注血红蛋白。已有针对成人的研究显示, 输注血红蛋白并不能改善临床结局[30]。鉴于其风险性, 指南认为限制性输血的策略是安全的[31]。

脓毒性休克出现液体过负荷、急性肾脏损伤时可使用肾脏替代治疗(Renal Replacement Therapy, RRT), 特别是持续性肾脏替代治疗(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)。CRRT 有助于防止进一步的液体过负荷, 同时有助于调节全身炎症并促进肾脏功能的恢复[32]。CRRT 作为二线选择, 用以预防或治疗对液体限制和利尿剂治疗无反应的脓毒性休克患儿。

难治性脓毒性休克晚期进入微循环障碍期, 液体复苏无效和血管活性药物抵抗后, 体外膜肺氧合治疗(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)可作为最后的挽救性措施, 但其确切的疗效目前仍不明确[33] [34]。

4. 小结

脓毒性休克是脓毒症诱导的组织低灌注及心血管功能障碍, 临床医师的早期识别和治疗是至关重要的。诊断方面, 最新的《2024 年国际共识标准: 儿童脓毒症和脓毒性休克》采用菲尼克斯脓毒症评分(PSS)更新了儿童脓毒症和脓毒性休克的诊断标准, 这一更新旨在改善全球儿童脓毒症和脓毒性休克的临床诊治, 其临床价值仍需进一步验证。治疗方面, 液体复苏、血管活性药物使用、合适的抗生素治疗、糖皮质激素应用以及支持性治疗(包括呼吸和肾脏功能支持)是儿童脓毒性休克管理的基本策略。每种治疗策略都旨在纠正组织低灌注、恢复和维持组织灌注, 及时有效的抗感染治疗, 以及减轻炎症反应和支持受损器官功能。总之, 儿童脓毒性休克的诊治需要基于最新的研究成果和指南进行。虽然已取得显著进步, 但对早期诊断、优化治疗方案以及个体化治疗的需求仍然迫切, 以进一步降低该疾病的病死率和提高患

者的生活质量。未来的研究应集中于评估新诊断标准的临床应用价值, 以及开发和验证新的治疗方法和策略, 以期改善儿童脓毒性休克的治疗结果。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- [3] 方伯梁, 钱素云. 儿童脓毒症流行病学趋势及特点[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(6): 414-416.
- [4] Weiss, S.L., Fitzgerald, J.C., Pappachan, J., *et al.* (2015) Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 1147-1157. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC>
- [5] Goldstein, B., Giroir, B. and Randolph, A. (2005) International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, **6**, 2-8. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>
- [6] Schlapbach, L.J., Straney, L., Bellomo, R., MacLaren, G. and Pilcher, D. (2018) Prognostic Accuracy of Age-Adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and QSOFA for In-Hospital Mortality among Children with Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Intensive Care Medicine*, **44**, 179-188. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>
- [7] Schlapbach, L.J., Watson, R.S., Sorce, L.R., *et al.* (2024) International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, **331**, 665-674. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179>
- [8] 应佳云, 刘婷彦, 周文彬, 等. 《2024年国际共识标准: 儿童脓毒症和脓毒性休克》解读[J]. 中国小儿急救医学, 2024, 31(5): 1-5.
- [9] 沈兴, 李佳芬, 禄子薇, 等. 儿童脓毒性休克液体复苏策略[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(3): 203-207.
- [10] Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., *et al.* (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, **43**, 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- [11] Weiss, S.L., Peters, M.J., Alhazzani, W., *et al.* (2020) Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*, **21**, E52-E106. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002197>
- [12] Lewis, S.R., Pritchard, M.W., Evans, D.J., *et al.* (2018) Colloids versus Crystalloids for Fluid Resuscitation in Critically Ill People. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2018**, CD000567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7>
- [13] 王波, 詹峰, 胡志高. 不同液体复苏对脓毒症休克患者血流动力学状态改善的差异化研究及对患者生存情况的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(5): 601-603+614.
- [14] Rabbani, G. and Ahn, S.N. (2019) Structure, Enzymatic Activities, Glycation and Therapeutic Potential of Human Serum Albumin: A Natural Cargo. *International Journal of Biological Macromolecules*, **123**, 979-990. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053>
- [15] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [16] Davis, A.L., Carcillo, J.A., Aneja, R.K., *et al.* (2017) American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **45**, 1061-1093. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>
- [17] Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R.O., *et al.* (2011) Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *New England Journal of Medicine*, **364**, 2483-2495. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101549>
- [18] Alobaidi, R., Morgan, C., Basu, R.K., *et al.* (2018) Association between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **172**, 257-268. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4540>
- [19] Malbrain, M.L.N.G., Van Regenmortel, N., Saugel, B., *et al.* (2018) Principles of Fluid Management and Stewardship in Septic Shock: It Is Time to Consider the Four D's and the Four Phases of Fluid Therapy. *Annals of Intensive Care*, **8**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
- [20] Ventura, A.M., Shieh, H.H., Bousso, A., *et al.* (2015) Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Do-

- pamine versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **43**, 2292-2302. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001260>
- [21] Magda, S. and Margulescu, A.D. (2010) Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *Maedica (Buchar)*, **5**, 69-70.
- [22] Suzuki, R., Uchino, S., Sasabuchi, Y., Kawarai Lefor, A. and Sanui, M. (2022) Dopamine Use and Its Consequences in the Intensive Care Unit: A Cohort Study Utilizing the Japanese Intensive Care Patient Database. *Critical Care*, **26**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03960-y>
- [23] Leibovici, L., Shraga, I., Drucker, M., Konigsberger, H., Samra, Z. and Pitlik, S.D. (1998) The Benefit of Appropriate Empirical Antibiotic Treatment in Patients with Bloodstream Infection. *Journal of Internal Medicine*, **244**, 379-386. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00379.x>
- [24] Han, M., Fitzgerald, J.C., Balamuth, F., et al. (2017) Association of Delayed Antimicrobial Therapy with One-Year Mortality in Pediatric Sepsis. *Shock*, **48**, 29-35. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000833>
- [25] Paul, M., Dickstein, Y., Schlesinger, A., Grozinsky-Glasberg, S., Soares-Weiser, K. and Leibovici, L. (2013) Beta-Lactam versus Beta-Lactam-Aminoglycoside Combination Therapy in Cancer Patients with Neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2013**, CD003038. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003038.pub2>
- [26] Fry, D.E. (2012) Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The Mystery Continues. *The American Surgeon*, **78**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/000313481207800102>
- [27] 林海, 王子敬, 王世彪, 康育兰. 脓毒性休克患儿血清皮质醇和促肾上腺皮质激素水平的变化及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2016(10): 1009-1012.
- [28] Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C., et al. (2018) Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 809-818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>
- [29] Hongisto, M., Lassus, J., Tarvasmäki, T., et al. (2017) Use of Noninvasive and Invasive Mechanical Ventilation in Cardiogenic Shock: A Prospective Multicenter Study. *International Journal of Cardiology*, **230**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.175>
- [30] Holst, L.B., Haase, N., Wetterslev, J., et al. (2014) Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1381-1391. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406617>
- [31] Karam, O., Russell, R.T., Stricker, P., et al. (2018) Recommendations on RBC Transfusion in Critically Ill Children with Nonlife-Threatening Bleeding or Hemorrhagic Shock from the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatric Critical Care Medicine*, **19**, S127-S132. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001605>
- [32] Guo, X.H., Sun, Y.F., Han, S.Z., et al. (2017) Continuous Blood Purification in Children with Severe Sepsis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **31**, 389-394.
- [33] Hua, T., Wu, X., Wang, W., et al. (2018) Micro- and Macrocirculatory Changes during Sepsis and Septic Shock in a Rat Model. *Shock*, **49**, 591-595. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000954>
- [34] 程晔, 陆国平. 儿童脓毒症休克与体外膜肺氧合治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(3): 204-208.