

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.004

论著·临床研究

儿童脓毒症新发功能障碍的特点

杨雨航 裴亮 王丽杰 许巍 刘春峰

(中国医科大学附属盛京医院小儿重症监护病房, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨儿科重症监护病房脓毒症患儿新发功能障碍的特点。**方法** 回顾性分析 2015~2016 年入住儿科重症监护病房的脓毒症患儿的临床资料。比较重度脓毒症(34 例)与非重度脓毒症(69 例)患儿新发功能障碍发生率和入院、出院功能状态及其变化。**结果** 重度脓毒症组新发功能障碍发生率显著高于非重度脓毒症组(38% vs 6%, $P<0.05$)。非重度脓毒症组入院功能状态相对良好, 出院总体功能状态较入院时改善。重度脓毒症组入院功能状态较差, 出院时神志、感觉、沟通、呼吸功能状态处于轻、中度异常状态。**结论** 非重度脓毒症患儿新发功能障碍率低, 预后较好。重度脓毒症患儿新发功能障碍发生率高, 预后较差。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 517-521]

[关键词] 脓毒症; 新发功能障碍; 功能状态; 儿童

Features of new-onset organ dysfunction in children with sepsis

YANG Yu-Hang, PEI Liang, WANG Li-Jie, XU Wei, LIU Chun-Feng. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Liu C-F, Email: liucf@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To study the features of new-onset organ dysfunction in children with sepsis in the pediatric intensive care unit (PICU). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of children with sepsis who were admitted to the PICU from 2015 to 2016. There were 34 children with severe sepsis and 69 with non-severe sepsis, and the two groups were compared in terms of the incidence rate of new-onset organ dysfunction and the functional status on admission and at discharge. **Results** The severe sepsis group had a significantly higher incidence rate of new-onset organ dysfunction than the non-severe sepsis group (38% vs 6%; $P<0.05$). The children in the non-severe sepsis group had a relatively good functional status on admission, with marked improvement in the overall functional status at discharge. The children in the severe sepsis group had a poor functional status on admission, with mild/moderate abnormalities in consciousness, sensation, communication and respiratory function at discharge. **Conclusions** Children with non-severe sepsis have a low incidence rate of new-onset organ dysfunction and a good prognosis, and those with severe sepsis often have a high incidence rate of new-onset organ dysfunction and a poor prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 517-521]

Key words: Sepsis; New-onset organ dysfunction; Functional status; Child

新发功能障碍是由于疾病本身或治疗过程中造成的功能障碍,如进食困难、膈肌无力、谵妄等^[1]。随着儿科危重症医学的发展及抢救技术的不断进步,脓毒症患儿的病死率逐年下降,但与此同时,存活患儿的新发功能障碍也随之增加。脓毒症是儿童重症监护病房(ICU)中的常见疾病,易引起ICU获得性肌无力、ICU后综合征。尽管目前

对脓毒症的病理生理有了进一步认识,但是重度脓毒症病死率仍居高不下,且易并发认知功能障碍、肌肉功能障碍,严重影响患者长期生存质量。2016年提出的脓毒症-3诊断标准已将序贯脏器衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)引入脓毒症诊断^[2],提示脓毒症患者的器官功能障碍越来越受到人们的关注。对成人重度脓毒症患

[收稿日期] 2018-12-28; [接受日期] 2019-04-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81372039); 辽宁省科学技术计划项目(2014225017)。

[作者简介] 杨雨航,男,硕士研究生,医师。

[通信作者] 刘春峰,男,教授,主任医师。Email: liucf@sj-hospital.org。

者功能障碍的研究发现,出院时三分之一的患者死亡,三分之一的患者仍存在不同程度的功能障碍,在出院后6个月内仍未能恢复,病死率及功能障碍发生率较高^[3]。对重度脓毒症患儿的研究其数据与成人相似,约三分之一的重度脓毒症患儿出现功能障碍,存活的患儿中约五分之一存在功能障碍^[4],但出院时患儿出现何种功能障碍目前仍不明确。本研究对我院收治的103例脓毒症/重度脓毒症患儿的临床资料进行回顾性分析,以明确脓毒症/重度脓毒症患儿的功能障碍特点,提高儿科医师对脓毒症患儿新发功能障碍的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法,通过医院信息系统收集2015年1月至2016年1月我院儿科ICU收治的符合脓毒症/重度脓毒症诊断标准^[5]的103例患儿的临床资料。排除住院小于2h或临床资料不全的病例。本研究经过我院伦理委员会审核批准(2017PS333K)。

1.2 功能障碍的诊断

出院功能状态评分(functional status scale, FSS)与入院FSS差值,即 Δ FSS,增加 ≥ 3 分定义为新发功能障碍^[1]。单项FSS评分1分为无异常,2分为轻度异常,3分为中度异常,4分为重度异常,5分为极重度异常(表1)。

表1 功能障碍评分^[1]

项目	正常(1分)	轻度异常(2分)	中度异常(3分)	重度异常(4分)	极重度异常(5分)
神志状态	正常睡眠/清醒时反应正常	嗜睡但能被声音刺激唤醒或偶有无反应状态	昏睡或易激惹	对刺激反应差/昏睡	无反应/昏迷/植物人状态
感觉系统	视听功能正常,触摸有反应	疑似视觉/听觉障碍	对声音或视觉刺激无反应	对声音和视觉刺激无反应	对疼痛以及触摸感觉异常
沟通交流	无哭闹/正常的面部表情/正常四肢姿势	发声减弱/面部表情僵硬或表情交流障碍	注意力不能集中	对躯体不适感无反应	交流能力完全缺失
运动功能	协调肢体运动/肌肉运动/有意识的运动	1个肢体运动障碍	2个和2个以上肢体运动障碍	运动不受意识控制	痉挛状态/瘫痪/去大脑强直/去皮质强直
喂养情况	经口进食,与年龄相对应的饮食帮助	与年龄不符的饮食帮助	鼻饲管喂养	肠外营养与鼻饲管喂养	全肠外营养
呼吸功能	呼吸空气,无需吸氧	吸氧	需气管切开维持通气	一段时间的CPAP或24h CPAP或一段时间的机械辅助通气支持	24h的机械辅助通气支持

1.3 分组及观察指标

根据脓毒症诊断标准^[5],将所纳入的103例患儿分为非重度脓毒症组和重度脓毒症组,前者为一般脓毒症,后者包括严重脓毒症和脓毒症休克。对两组下列指标进行比较:(1)性别、年龄、新发功能障碍率、病死率;(2)入院FSS、出院FSS及入院FSS和出院FSS的差值(Δ FSS);(3)神志状态、感觉系统、沟通交流、运动功能、喂养情况、呼吸功能方面出院与入院FSS差值,即 Δ 神志FSS、 Δ 感觉FSS、 Δ 沟通FSS、 Δ 运动FSS、 Δ 喂养FSS、 Δ 呼吸FSS;(4)出院神志

FSS、出院感觉FSS、出院沟通FSS、出院运动FSS、出院喂养FSS、出院呼吸FSS。

1.4 统计学分析

运用Excel建立数据库,应用SPSS 17.0软件进行数据处理与分析。计数资料以例数或百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(范围)或四分位数间距 $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

103例患儿中,男64例,女39例;中位年龄6个月(范围:1~156个月)。其中非重度脓毒症组69例,包括男42例(61%),女27例(39%);中位年龄3个月(范围:1~156个月);重症脓毒症组34例,包括男21例(62%),女13例(38%);中位年龄6个月(范围:1~156个月)。两组患儿年龄及性别构成的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 重度与非重度脓毒症组新发功能障碍发生率的比较

非重度脓毒症组69例患儿中,新发功能障碍4例(6%)。重度脓毒症组34例患儿中,新发功能障碍13例(38%)。重度脓毒症组新发功能障碍发生率明显高于非重度脓毒症组($\chi^2=17.39$, $P=0.01$)。重度脓毒症组死亡1例,非重度脓毒症组无死亡病例。

2.3 重度与非重度脓毒症组功能状态的比较

非重度脓毒症组入院功能状态相对良好,出院时总体功能状态较入院时改善;而重度脓毒症组入院功能状态较差,出院时总体功能状态较入院时呈恶化趋势。非重度脓毒症组的感觉、沟通功能在院期间均呈好转趋势,而重度脓毒症组的神志、感觉功能状态均较入院时恶化。非重度脓毒症组运动功能未见恶化趋势,重度脓毒症组的运动功能呈现恶化趋势。非重度脓毒症组出院时各项功能均恢复至正常水平,而重度脓毒症组呼吸、感觉功能处于轻度异常状态,神志、沟通功能处于中度异常状态。两组功能状态的比较见表2。

表2 重度和非重度脓毒症组的功能状态比较

[P_{50} (P_{25} , P_{75}), 分]

变量	非重度脓毒症组 (n=69)	重度脓毒症组 (n=34)	Z值	P值
入院 FSS	8(7, 11)	12(10, 18)	-4.4	0.01
出院 FSS	6(6, 7)	15(6, 27)	-4.2	0.01
△ FSS	1(-3, 0)	0(-3.8, 7.8)	-1.8	0.67
△神志 FSS	0(0, 0)	0(0, 1.8)	-3.1	0.01
△感觉 FSS	0(-1, 0)	0(0, 1.8)	-3.1	0.01
△沟通 FSS	1(-1, 0)	0(-1, 0.8)	-2.5	0.01
△运动 FSS	0(0, 0)	0(0, 2)	-2.6	0.01
△呼吸 FSS	0(0, 0)	0(0, 0)	-8.3	0.41
出院神志 FSS	1(1, 1)	2.5(1, 5)	-4.9	0.01
出院感觉 FSS	1(1, 1)	1.5(1, 4)	-4.6	0.01
出院沟通 FSS	1(1, 1)	2.5(1, 4)	-4.3	0.01
出院运动 FSS	1(1, 1)	1(1, 4)	-3.3	0.01
出院呼吸 FSS	1(1, 1)	2(1, 5)	-4.2	0.01

注: [FSS] 功能状态评分。

3 讨论

随着对脓毒症研究的逐渐加深,脓毒症患儿的器官功能状态越来越受到ICU医生的关注。研究重点逐渐从全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammation syndrome, CARS)的组织因子水平逐渐过渡至组织器官水平,ICU医生更加关注全身炎症反应对患儿器官功能的损伤。2016年成人脓毒症定义增加了SOFA评分,更加强调了感染导致失调的宿主反应及致命性器官功能障碍^[2]。所以在纠正严重感染状态的同时需要进行脏器功能的评估,并及早进行脏器功能支持,从而在降低病死率的同时减

少新发功能障碍的发生。然而功能障碍的发生仍不可避免。2014年一项针对5017名儿童功能障碍的研究发现,在过去的10年内,病死率和功能障碍发生率发生了对调,功能障碍的发生率逐年上升至4.8%,达到了病死率的2倍^[1]。单中心儿童ICU中新发功能障碍的平均发生率为8.8%,一般脓毒症患儿功能障碍发生率为17%,而重度脓毒症新发功能障碍率为38.2%^[4,6]。重度脓毒症造成的高病死率和高功能障碍发生率延长住院时间,影响患者长期生存质量,增加了社会卫生负担,是流行病学、公共卫生及社会经济研究的重要课题。

脓毒症在儿科ICU中的发病率为10%,是儿科重症监护中儿童死亡的重要原因,病死率为9.2%,而重度脓毒症病死率高达33.5%^[7-8]。本组脓毒症病例中,仅有1例重度脓毒症患儿在院死亡,可能与救治水平提高、中途退出治疗病例不纳入病死率等原因有关。既往的脓毒症病例死亡时间分布呈双相性,由于流体复苏不足、持续全身炎症反应导致心、肺功能衰竭,在脓毒症最初几天达到死亡初始峰值,持续的器官损伤或衰竭导致脓毒症后几周的第二次死亡高峰^[9]。随着抗生素治疗、呼吸机管理、复苏策略和血糖维持方面取得很大进展,逐步改变了脓毒症患者的死亡分布,三峰模式更能代表目前的分布特征。存活的脓毒症患儿转变为危重症多发性神经病、肌肉病、认知功能障碍、应激障碍等功能障碍患者,也导致了60~90 d后的第三次死亡高峰^[10]。本研究中,非重度脓毒症组患儿经过治疗后整体功能状态较入院时好转,而重度脓毒症患儿出院整体功能状态较入院时明显恶化。重度脓毒症组患儿出院时的神志、感觉、沟通、运动、呼吸功能状态均较非重度脓毒症组差,对预后以及生存质量造成影响。

虽然经过积极治疗,重度脓毒症患儿的运动功能依然呈恶化趋势。脓毒症是ICU获得性肌无力的原发高危因素,发病率为70%~100%,可引起肌萎缩、肌肉质量下降、肌肉收缩耦连异常、肌肉细胞膜兴奋性降低、钙通道稳定性下降、蛋白降解效应增强、蛋白合成降低,临床表现为外周肌无力和呼吸肌无力,影响运动和呼吸功能^[11-12]。除原发病严重程度不同,重度脓毒症组较非重度脓毒症组应用了更长时间的糖皮质激素、神经肌肉阻滞剂、镇静制动等导致ICU获得性肌无力的

治疗措施,运动和呼吸功能障碍更加严重^[13]。在对过去5年美国儿童疾病数据库的查询中发现,对于ICU获得性肌无力的诊断仅占到总人数的0.02%,真实的发病率远比这高,可能与儿科ICU医生对脓毒症造成的ICU获得性肌无力没有更加深入的关注与认识有关^[14]。随着发病率的增加,肌肉功能障碍已经成为七大器官功能障碍后的第八大功能障碍,逐渐引起人们的重视。相比较骨骼肌,脓毒症动物模型中膈肌产生的细胞因子更多,膈肌收缩力下降是导致长时间呼吸机治疗、撤机后反复呼吸衰竭影响预后的重要因素^[15]。本研究中,非重度脓毒症组患儿的呼吸功能出院时状态评分较低,预后相对较好;而重度脓毒症患儿出院时呼吸功能仍处于轻度异常,影响预后。

本研究显示,重度脓毒症患儿的出院神志、沟通、感觉功能评分较非重度脓毒症组明显增高。小鼠脓毒症动物模型证实脓毒症组动物易合并抑郁和焦虑症状^[16]。脓毒症可影响认知功能,且随着全身炎症反应程度的加重,认知功能障碍的程度随之恶化,约59%的重度脓毒症患儿认知功能下降,甚至在2年内仍未见恢复^[17-18]。脓毒症脑病是影响认知功能的危险因素,在重度脓毒症患儿中发生率高达70%,由于全身炎症反应影响脑灌注、血脑屏障、神经元活性,从而导致严重认知功能障碍^[19]。此外,儿童进入ICU,脱离了熟悉的家庭环境,不能自主活动、恐惧、焦虑、抑郁、谵妄、睡眠觉醒周期失调、疼痛等ICU住院治疗经历也影响了急性期功能恢复。22.5%~53%的脓毒症患儿出院后12个月内生活质量评分下降,神经心理问题明显增多^[20]。本研究显示,非重度脓毒症组的出院神志、沟通、感觉功能评分均较入院时改善,预后相对较好;而重度脓毒症患儿的神志、沟通功能评分较入院时明显恶化,出院时处于中度异常状态。

综上所述,非重度脓毒症组患儿新发功能障碍率低,在院期间整体功能状态好转,各项出院功能均正常,预后较好。重度脓毒症患儿新发功能障碍发生率高,出院时呼吸、感觉功能处于轻度异常状态,神志、沟通功能处于中度异常状态,预后较差。本研究尚有不足之处,如仅分析了患儿在院期间的功能状态,缺乏出院后的功能状态随访,且缺乏在院期间治疗因素如呼吸机辅助通

气、糖皮质激素、神经肌肉阻滞剂的相关数据分析。

【参 考 文 献】

- [1] Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Pediatric intensive care outcomes: development of new morbidities during pediatric critical care[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(9): 821-827.
- [2] 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.
- [3] Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(8): 1461-1467.
- [4] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10): 1147-1157.
- [5] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [6] 杨雨航, 裴亮, 杨妮, 等. 儿科重症监护病房中的新发功能障碍[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 451-456.
- [7] 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.
- [8] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107181.
- [9] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality?[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 23-31.
- [10] Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(2): 502-509.
- [11] Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness[J]. *Neurol Clin*, 2017, 35(4): 723-736.
- [12] Horn J, Hermans G. Intensive care unit-acquired weakness[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 141: 531-543.
- [13] 杨雨航, 裴亮, 杨妮, 等. 儿科重症监护中新发功能障碍的高危因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(18): 1393-1397.
- [14] Field-Ridley A, Dharmar M, Steinhorn D, et al. ICU-acquired weakness is associated with differences in clinical outcomes in critically ill children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(1): 53-57.
- [15] Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al. Critical illness-associated diaphragm weakness[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10): 1441-1452.
- [16] Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, et al. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(6): 1070-1077.
- [17] Anderson ST, Commings S, Moynagh PN, et al. Lipopolysaccharide-induced sepsis induces long-lasting affective changes in the mouse[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 98-109.
- [18] Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(1): 61-69.
- [19] Tauber SC, Eiffert H, Brück W, et al. Septic encephalopathy and septic encephalitis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(2): 121-132.
- [20] Als LC, Tennant A, Nadel S, et al. Persistence of neuropsychological deficits following pediatric critical illness[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(8): e312-e315.

(本文编辑: 邓芳明)