

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003005

标准·方案·指南

拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南解读

张学鹏^{1,2} 吉毅² 陈思源¹

(1. 四川大学华西医院重症医学科小儿监护室, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西医院小儿外科, 四川 成都 610041)

[摘要] 2020年2月, 拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南同时发表于重症医学顶级期刊 *Intensive Care Medicine* 以及儿童重症顶级期刊 *Pediatric Critical Care Medicine*, 对于儿童脓毒症的治疗具有重大的意义。该文对该指南进行解读, 以期帮助国内的儿科同行更好地理解该指南。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 305-309]

[关键词] 脓毒症; 指南; 解读; 儿童

Interpretation on the “surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children”

ZHANG Xue-Peng, JI Yi, CHEN Si-Yuan. Pediatric Intensive Care Unit, Department of Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Chen S-Y, Email: siy_chen@163.com)

Abstract: In February 2020, “surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children” was published in *Intensive Care Medicine* and *Pediatric Critical Care Medicine*. This article gives an interpretation on the guidelines to help Chinese pediatricians better understand it. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(4): 305-309]

Key words: Sepsis; Guideline; Interpretation; Child

脓毒症是重症医学科常见的危重症, 每年有上百万人发病, 病死率很高, 是ICU内死亡的主要原因之一。以早期目标导向治疗(early goal directed therapy)为基础的拯救脓毒症运动指南推出后, 历经多次更新, 脓毒症患者的病死率明显改善, 但目前病死率仍然高达25%^[1-3]。儿童脓毒症是常见的儿童危急重症, 发病率和病死率均高, 严重脓毒症患儿的病死率超过30%, 通常需要进入ICU进行监护和器官功能支持治疗, 消耗大量的医疗资源, 增加社会和家庭的经济负担^[4-5]。为实现儿童脓毒症规范化诊断及治疗, 降低病死率,

改善预后, 我国儿科学危重症专家于2006年制定了符合我国国情的儿童脓毒症指南^[6], 并于2015年更新^[7]。

2016年美国医学会发布了最新的脓毒症定义和诊断标准, 即脓毒症3.0(Sepsis 3.0)^[8]。新的定义中提出脓毒症是由宿主对感染的反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 淡化了过去一直应用的脓毒症特征性标识——全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 特别强调了脓毒症作为重症感染的概念与一般感染的区别。新标准提出感染或可疑感染

[收稿日期] 2020-03-01; [接受日期] 2020-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81401606、81400862); 四川大学优秀青年学者基金资助项目(2015SU04A15); 四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0322); 四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(2019HXFH056、2020HXFH048)。

[作者简介] 张学鹏, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 陈思源, 女, 副教授。Email: siy_chen@163.com。

患者，当序贯器官功能衰竭评估（Sequential Organ Failure Assessment, SOFA）评分 ≥ 2 时，即可诊断为脓毒症。然而该诊断标准仅针对成人，儿童仍沿用2005年标准^[7]。

2020年2月，拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南（以下简称“本指南”）的发布，填补了长期以来国际儿童脓毒症标准治疗方案的空白。本指南的制订汇聚了12个国家的49名专家^[9]，同时发表在重症医学顶级期刊 *Intensive Care Medicine*^[9] 以及儿童重症顶级期刊 *Pediatric Critical Care Medicine*^[10]，引起了国际广泛关注。本文旨在对本指南进行解读，以促进其在国内的推广，同时帮助同行更深入地理解。

本指南对于儿童脓毒症并没有如成人脓毒症那样给出一个明确的系统的诊断标准（定义）。仅仅基于2005年儿童脓毒症国际共识定义了脓毒症性休克（严重感染导致的心血管功能障碍）和脓毒症相关的器官功能损伤（严重感染导致的心血管和/或非心血管器官功能障碍）。然而仔细梳理近年来儿童脓毒症领域的研究发现，本指南中的说法相比于过去的定义能更好地指导临床实践。

2005年发表的儿童脓毒症国际共识中，儿童脓毒症定义为感染+SIRS，严重脓毒症定义为脓毒症+器官功能障碍，脓毒性休克定义为脓毒症+心血管功能障碍^[11]。实际上满足SIRS标准的感染患儿并不一定有高病死率，例如常见的支气管炎、肠道感染，均可出现发热、呼吸和心率加快，满足儿童脓毒症的诊断标准，而这些患儿的病死率非常低^[12]。临床研究也提供了同样的证据，根据复旦大学发表的流行病学调查表明，2005年儿童脓毒症定义的患儿总病死率在3%左右，远低于2005年共识定义的严重脓毒症患儿的病死率30%^[4]。2016年发表的Sepsis 3.0将脓毒症定义为感染引起的器官功能损伤，诊断标准为感染+SOFA评分 ≥ 2 分，抛弃了严重脓毒症的说法，仅保留脓毒症和脓毒性休克的定义^[8]。可以看到，2005年共识中定义的严重脓毒症更加接近Sepsis 3.0中的脓毒症定义。比较后发现，2020年新发布的儿童脓毒症指南，并没有完全沿用2005年儿童脓毒症的标准，而是仅仅定义了其中严重脓毒症和脓毒性休克的标准，使儿童脓毒症的诊断更加

接近于Sepsis 3.0。

本指南适用人群为出生胎龄 ≥ 37 周的新生儿至18岁脓毒性休克和/或脓毒症相关器官功能损伤的患者（考虑到早产儿脓毒症可能存在不同的病理生理学基础，出生胎龄 <37 周的早产儿被排除在本指南范围之外）。但是本指南也说明了对于不伴有急性器官功能损伤的脓症患者，也可能从本指南推荐的治疗策略中获益。本指南共提出了77条推荐意见，对儿童脓毒症的治疗和管理做了非常全面且系统的推荐，包括抗生素的使用和感染源的控制、液体管理和血流动力学监测、血管活性药物、机械通气、糖皮质激素、内分泌和代谢、营养、血制品、血浆置换/肾脏替代/体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）、免疫球蛋白等方面都做了推荐，同时治疗上也充分体现了个体化方案。通过本指南的推荐可以看出，治疗和管理的重点在感染控制、循环管理、呼吸支持、营养这几个方面。

本指南目前的推荐意见大多数为弱推荐，证据质量等级大多数为低质量甚至极低质量证据等级。在77条推荐意见中，专家组强烈推荐的仅有6条（8%），基于临床实践的推荐意见有9条（12%），49条（64%）为弱推荐意见，其中还有13条（17%）专家组无法作出推荐。同时，在所有的推荐意见的证据里，高质量证据的推荐意见仅有1条，中等质量证据的意见也仅有6条，48条推荐意见为低质量或极低质量证据，还有相当部分的推荐意见缺乏相关循证证据。

1 诊断和筛查

本指南并未给出明确的筛查标准，建议根据机构的资源、病人种类等具体情况，对急性起病的患儿做系统性的筛查，以便及时识别脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍。由于脓毒症早期识别和及时的治疗与患者预后密切相关，本指南强调了早期发现和早期治疗的重要性。大量的研究表明高血乳酸水平与患者的不良预后相关，但专家组并不推荐采用血乳酸值对疑似脓毒性休克或其他脓毒症相关器官功能障碍的儿童进行低风险或高风险感染性休克或脓毒症的分类。尽管本指南不推荐使用乳酸辅助诊断，但是实际临床工

作中乳酸水平对于病情的评估,特别是其动态变化对于微循环灌注的评估,具有不可替代的作用。此外,专家组推荐根据指南进行脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍的管理。

2 感染控制

在感染控制方面,体现了早期、科学、个体化的原则,本指南强调了尽早处理感染源的重要性,推荐在使用抗生素之前留取血培养标本(在不延缓使用抗生素的情况下)。推荐尽早使用抗生素(脓毒性休克患者1h内,脓毒症相关器官障碍患者3h内);初期经验性使用广谱抗生素,一旦明确病原体,应立即更换为敏感的窄谱抗生素;若无法明确病原体,应根据患儿的临床表现、感染部位、宿主危险因素等同传染病和/或微生物专家进行讨论,尽早停用或者更换为窄谱抗生素。建议根据药代动力学/药效学及药物特性优化抗菌药物给药策略,推荐每日进行抗生素降级的评估,同时根据患者的感染部位、病原学、治疗效果等来决定抗生素使用的时间。对于非免疫缺陷和/或多重耐药低风险的患儿,不建议联合用药。对于有明确手术指征的感染源,应尽快行急诊手术;若感染源为血管通路装置,充分评估手术操作的风险获益比并建立新的血管通路后,及时拔出原血管通路装置。

3 循环

3.1 液体管理

在有重症监护条件的医疗机构,本指南建议在第一个小时给予负荷剂量40~60 mL/kg(或单次给予负荷剂量10~20 mL/kg)进行液体复苏,通过心输出指标进行滴定,当出现容量负荷时停止。在没有重症监护条件及非低血压的情况下,不建议在启动液体维持时给予负荷剂量,但应该有持续的液体治疗;当存在低血压的情况,即使无重症监护条件,仍然建议第一个小时给予负荷剂量40~60 mL/kg(或单次给予负荷剂量10~20 mL/kg)进行液体复苏,通过心输出指标进行滴定,当出现容量负荷时停止。建议使用晶体液进行复苏治疗,不推荐白蛋白、羟乙基淀粉、明胶等胶体液;

晶体液建议选择平衡液,而不建议选择0.9%氯化钠溶液。

本指南不推荐在医疗资源有限的机构给予负荷剂量,是为了尽量减少临床工作中由于缺乏监测导致容量过负荷,从而加重心脏、肺、肾脏的损害。然而在脓毒症的救治过程中,液体管理是十分重要的治疗措施,早期由于机体的代偿,低血压的出现可能晚于实际已经出现的组织灌注不足。因此,在条件有限时,可以利用简单但实用的指标如心率、血压、尤其是乳酸和尿量等,来制订个体化的液体管理方案。

3.2 血流动力学监测

值得注意的是,由于缺乏循证医学证据,本指南专家组无法推荐最适的目标平均动脉压。不推荐单纯根据临床症状来区分脓毒性休克患儿是冷休克还是暖休克。在有条件的情况下,尽可能监测高级血流动力学指标以及血乳酸的动态变化趋势指导液体复苏。

3.3 血管活性药物的选择

本指南未就一线血管活性药物、正性肌力药物及外周途径给药提出明确建议,仅推荐使用肾上腺素和去甲肾上腺素,不推荐多巴胺。若患儿需要大剂量的儿茶酚胺,推荐加用血管加压素。

4 机械通气

对液体治疗和儿茶酚胺治疗反应不佳的脓毒性休克患儿,本指南专家组无法给出是否进行气管插管的推荐,但是由于脓毒症患儿的高代谢需求以及在休克时肺水肿影像可能呈阴性,因此在临床实际工作中,这类患儿常常接受了气管插管^[13]。一方面可以提前干预因液体过负荷或者休克改善后可能出现的肺水肿引起的呼吸衰竭;另一方面,由于伴有顽固脓毒性休克的患儿常常伴有意识障碍,因此气管插管也能起到气道保护作用。建议脓毒性休克或其他脓毒症相关器官功能障碍患儿插管时不要使用依托咪酯。初始复苏治疗有效的脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患儿,若没有明确插管指征,可以先尝试无创机械通气,但是需要严密的监护和频繁地评估患儿的情况。已发生ARDS的脓毒症患儿,建议使用高呼吸末气道

正压 (PEEP)；严重 ARDS 患儿可使用神经肌肉阻滞剂，也可尝试进行俯卧位通气。不建议常规使用一氧化氮，但是对于其他治疗反应不佳的顽固低氧血症患儿，可以使用一氧化氮作为抢救性治疗。专家组无法对脓毒症诱导的 ARDS 患儿是否进行高频振荡通气做出推荐。存在顽固性低氧血症的 ARDS 脓毒症患儿是否进行肺复张，专家组无法给出支持还是反对意见。儿童肺复张治疗是一把双刃剑，使用不当可能加重肺部损伤，因此在临床工作中应充分评估其风险获益比。

5 激素、内分泌和代谢

除充分液体复苏和使用血管活性药物后仍然血流动力学不稳定的情况外，本指南不建议使用氢化可的松。肾上腺皮质激素用于脓毒症的治疗一直都具有争议，本指南同成人脓毒症管理指南一样，均不推荐将肾上腺皮质激素作为常规治疗措施，但是在顽固性的脓毒性休克患者中可尝试使用。不推荐使用胰岛素将血糖维持在 7.8 mmol/L 或以下。即使对于甲状腺功能异常的脓毒性休克或者脓毒症相关器官功能障碍的患儿，也不建议常规使用左旋甲状腺素治疗。对于发热的患儿，可以给予降温治疗，也可以密切观察。专家组尚未对脓毒性休克和其他脓毒症相关器官功能障碍患儿的最适血糖、血钙水平提出建议。

6 营养

对于是采用早期低热卡肠内营养随后缓慢增加至完全肠内喂养，还是采用早期完全肠内喂养，本指南专家组无法作出推荐。建议肠内营养作为首选的喂养方法，并且在入住 ICU 的前 7 d 可以不进行肠外营养。实际临床工作中肠外营养的启动时间仍然存在较大争议，对于新生儿及严重营养不良的患儿，应根据具体情况充分评估营养需求，制订个体化干预方案；不要仅依据使用血管活性药物而停止肠内喂养；不建议补充特殊脂质乳剂；不建议常规测量患儿的胃残余容积；建议采用胃管而不是幽门后喂养管置管；对于喂养不耐受，不建议常规使用促胃肠动力药；不建议补充硒、谷氨酰胺、精氨酸、锌这些营养素；尽管近年来

有研究表明使用维生素 C、维生素 D、维生素 B 可以辅助治疗脓毒症，但是本指南并不建议使用维生素 C、硫胺素以及维生素 D 治疗儿童脓毒症。

7 血制品

对于血红蛋白浓度 ≥ 7 g/dL 且血液动力学稳定的患儿，本指南不建议输注红细胞，专家组没有推荐输入红细胞的临界值；对于合并凝血功能障碍的非出血患儿，不建议预防性输入血浆，也不建议单纯根据血小板水平进行预防性血小板输注；不建议常规使用免疫球蛋白。

8 替代治疗

对于不伴有血小板减少性多器官衰竭的患儿，本指南不建议使用血浆置换；而对于伴有血小板减少性多器官衰竭的患儿，专家组没有给出明确的推荐意见。限制液体以及利尿治疗反应不佳的容量过负荷的患儿，推荐使用肾脏替代治疗进行液体管理，但是不推荐高容量血液滤过。伴有顽固性低氧血症的 ARDS 患儿，建议使用静脉-静脉 ECMO；对其他治疗均无效的休克患儿，建议使用静脉-动脉 ECMO。

9 预防性治疗

本指南指出，常规进行应激性溃疡预防性治疗并不能带来获益，反而可能增加不良事件发生的风险（如肺炎或者梭状芽孢杆菌感染），因此专家组不建议常规进行预防抗应激性溃疡治疗。然而对于消化道出血的高风险患者（如多器官功能障碍、长时间机械通气、凝血障碍、持续性休克、皮质类固醇和非类固醇抗炎药治疗的患者），可能从应激性溃疡的预防性治疗获益，临床工作者应在充分评估后进行个体化治疗。

对于脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍的重症患者，本指南专家组不建议常规进行深静脉血栓的预防性治疗，包括物理治疗和药物治疗。目前，深静脉血栓高风险患者是否能从预防性抗深静脉血栓治疗中获益仍未知，专家组仅仅指出对于高风险患者潜在获益可能大于风险和成本，

但是需要进一步的循证医学证据。因此，临床上对于预防性抗深静脉血栓治疗应保持谨慎的态度，应当充分评估其风险和获益。

10 结语

本指南的发表无疑具有重大意义，填补了长期以来儿童脓毒症指南的空白，对儿童脓毒症的治疗做了详尽的推荐和整理，同时也充分体现了个体化治疗，能很好地指导临床工作。然而本指南普遍证据等级不高，推荐强度不高，这与长期以来儿童脓毒症领域缺乏优质的临床研究相关，对该领域的同行们来说，是巨大的挑战，同时也是难得的机遇。我们期待下一次更新的指南能出现更多的高质量推荐意见，也希望国内的同行们能为更优质的指南作出努力和贡献。

制订指南的目的是促进临床更好地实践，在临床工作中不能教条地遵循指南的推荐而弱化临床医生的决策，在针对不同的患者时，需要临床医生灵活运用指南，才能使患者获益更大。

[参 考 文 献]

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1): 17-60.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- [4] Wang Y, Sun B, Yue H, et al. An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(9): 814-820.
- [5] 杨燕文, 王莹, 李璧如, 等. 儿童严重脓毒症死亡危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(1): 46-50.
- [6] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊学会儿科组. 儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 13(4): 313-315.
- [7] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊学会儿科学组. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 22(8): 739-743.
- [8] 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.
- [9] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(Suppl 1): 10-67.
- [10] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(2): e52-e106.
- [11] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [12] Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. 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[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(2): 179-188.
- [13] Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 115-128.

(本文编辑: 邓芳明)