

• 标准与指南 •

《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(8)

儿科严重感染的治疗

刘玲 刘文革 邱海波(编译)

严重感染和感染性休克是以全身性感染导致器官功能损害为特征的复杂临床综合征。近年来,抗感染和器官功能支持技术虽然取得了长足的进步,但严重感染发病率和病死率仍居高不下。面对严重感染和感染性休克的严峻形势,在拯救全身性感染运动(SSC,2002 年 10 月由欧洲危重病医学会和国际感染论坛发起)的倡导下,来自 11 个国际组织的专家以循证医学为基础制订了《成人和儿科重症感染治疗指南》,旨在改善严重感染和感染性休克患者的预后。

儿童无论是在生理或病理生理方面都与成人存在较大的差异,在严重感染和感染性休克的治疗上也有其特殊性,SSC 将《儿科重症感染治疗指南》单独列出。由于儿科领域关于严重感染和感染性休克的研究相对缺乏,因此,指南中的一些推荐意见没有高水平的证据支持,仅为专家建议,甚至还有一些存在争议。现详细阐述《儿科重症感染治疗指南》的依据和相关思考,仅供参考。

1 机械通气

1.1 严重感染的婴儿和新生儿,其肺功能残气量减少,可能需要早期气管插管进行机械通气。气管插管及机械通气的时机应在患儿发生失代偿性休克或严重的低氧血症前。对于严重感染患儿,首先应常规给予高流量吸氧,如经过 40 ml/kg 的液体复苏后休克仍不能纠正,应考虑选择气管插管进行机械通气。当颅内压升高、组织缺氧或低血压等导致患儿意识情况恶化,格拉斯哥昏迷评分(GCS) < 8 分时,应紧急气管插管进行机械通气。值得注意的是,长期高浓度吸氧可能导致早产儿视网膜病变,应避免早产儿氧中毒。

1.2 紧急气管插管可首选阿托品、硫喷妥钠和氯化琥珀胆碱进行镇静和肌肉松弛(肌松)。镇静肌松剂大多具有扩张血管或降低交感神经兴奋性的作用,可能会导致血压进一步下降,使休克加重。此时,可快速输注一定量的胶体或正性肌力药,防止血压下降导致心血管系统功能衰竭。

1.3 机械通气的模式可根据患儿的具体情况进行选择。肺保护性通气策略已成功应用于成人,对儿童也同样适用。

2 液体复苏

2.1 积极的液体(晶体或胶体)复苏是影响感染性休克患儿生存的关键。Carcillo 等(美国)1991 年将 34 例感染性休克患儿随机分成 3 组,在休克的第 1 h 内分别以 < 20、20~40 和 > 40 ml/kg 的液体量进行复苏。结果 > 40 ml/kg 组患儿生存率为 89%,明显高于其他两组(43%和 36%),急性呼吸窘迫综合征和心源性肺水肿的发生率没有差异。说明积极的液体复苏可提高感染性休克患儿的生存率,并不增加急性呼吸窘迫综合征和心源性肺水肿的发生率。因此,感染性休克患儿应在休克早期积极进行大量的液体复苏。

2.2 严重感染明确后应尽早液体复苏。在最初 5~10 min 内给予 20 mg/kg 负荷剂量,然后根据监测的心排量、心率、尿量、毛细血管再充盈情况以及意识水平调整输液速度。儿童发生严重感染时常存在大量液体不足,早期复苏的液体量常常需要 40~60 ml/kg 或更多。儿童血压通常低于成人,并且可以通过血管收缩和增加心率来代偿,阻止血压进一步下降。因此,血压本身并不是充分液体复苏的判别指征。然而,一旦出现低血压,可能很快发生心血管系统功能衰竭。肝肿大提示容量负荷过度,可作为判别充分液体复苏的有效指征。

2.3 液体复苏可选择晶体液或胶体液。目前尚没有大规模双盲对照研究论证二者在儿童液体复苏时的差异。Ngo 等(越南)2001 年对 230 例登革热休克患儿进行的随机对照研究显示,应用右旋糖酐、白明胶、乳酸林格液或生理盐水液体复苏后,所有儿童均存活;但是采用乳酸林格液复苏的儿童休克复苏时间 > 1 h 者占 20.0%,明显高于其他 3 种液体(5.4%~7.1%);同时乳酸林格液组中脉压差恢复时间 > 1 h 的患儿明显高

作者单位:210009 南京,东南大学附属中大医院危重病医学科

作者简介:刘玲(1977-),女(汉族),山东省沂南人,医师。

于白明胶组。胶体的分布容积比晶体小,能比晶体更有效地保持正常脉压差,因此推荐脉压差减小的患者选用胶体液。

早期积极的液体复苏能否顺利实施,依赖于复苏血管通路的建立。儿童建立液体复苏的血管通路比成人更为困难,为此美国心脏病协会制订了在紧急情况下建立血管内通路以进行小儿高级生命支持(PALS)的指南。指南中提及的建立血管通路的方法包括股静脉置管、大隐静脉切开以及经皮静脉穿刺失败后可考虑的骨髓内输液等。目前尚没有一种技术可以完全满足快速开放静脉通路的需要,因此,当一种技术失败后,应尽快采用其他方法建立血管通路,争取早期液体复苏。

3 升压药或强心剂的应用(需在充分液体复苏后应用)

儿童严重感染的血流动力学改变通常有低排高阻、高排低阻和低排低阻 3 种类型。充分液体复苏仍不能纠正休克时,需根据休克的血流动力学特点选择强心剂或同时联用血管收缩和舒张剂。临床表现的变化对血管活性药物的选择有指导作用。液体复苏无效并出现顽固性低血压时应首选多巴胺;应用多巴胺后休克仍不能纠正时可选用肾上腺素或去甲肾上腺素;伴有低心排时选用多巴酚丁胺往往会获得较好的疗效。

血管扩张剂可用于经液体复苏和强心治疗后血流动力学仍不稳定,且外周阻力高的休克儿童。Ceneviva 等(美国)1998 年对 50 例经液体复苏后休克仍不能纠正的患儿研究显示,29 例存在低心排,对强心剂有效;但在 48 h 后有 20 例血流动力学仍不稳定,需要应用血管扩张剂以降低外周血管阻力,增加心排血量并逆转休克。硝酸酯类血管扩张剂如硝普钠和硝酸甘油半衰期短,可作为有肾上腺素抵抗低排高阻型儿童休克的一线用药。

吸入一氧化氮可扩张肺血管,Robert 等(美国)1997 年的研究证实,吸入一氧化氮可明显改善新生儿肺动脉高压综合征患儿的氧合,并减少体外氧合膜肺的使用(40%比 71%)。如患儿在应用肾上腺素与一氧化氮治疗后,血流动力学仍表现为低排高阻,应考虑用磷酸二酯酶抑制剂(米力农、氨力农)强心治疗。己酮可可碱能明显抑制白细胞的趋化和激活,对肿瘤坏死因子等细胞因子的表达有明显抑制效应,可能对严重感染治疗有利。虽然 Lauterbach 等(波兰)1999 年对 100 例严重感染早产儿进行随机对照研究显示,己酮可可碱 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 每天连续使用 6 h,连用 6 d,可明显降低病死率(16.0%比 2.5%),但目前对己酮可可碱的应用仍有争议。

4 激素

对儿茶酚胺抵抗、可疑或被证实存在肾上腺功能不全的儿童应采用氢化可的松治疗。肾上腺功能不全的高危患者包括重症感染性休克和紫癜患者,慢性疾病应用激素治疗的患者,垂体或肾上腺功能障碍的患者。尽管没有严格的定义,但儿茶酚胺抵抗的感染性休克患者中随机的皮质醇水平低于 496 nmol/L ($18 \mu\text{g/dl}$) 被认为是肾上腺功能不全的标志。此外,促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验后 30~60 min 内皮质醇上升 $< 248 \text{ nmol/L}$ ($9 \mu\text{g/dl}$) 可考虑存在肾上腺皮质功能不全。激素对儿童感染性休克的作用目前还没有一致的意见,两项随机对照研究均采用“休克剂量”的氢化可的松(25 倍的冲击剂量)治疗登革热患儿,而治疗结果却截然不同。Min 的研究显示,应用氢化可的松治疗后患儿病死率明显降低(18.7%比 44.0%),而 Sumarmo 的研究认为,应用氢化可的松治疗对患儿生存没有影响。

激素应用的最佳剂量目前尚未统一。推荐剂量从应激范围的 $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ (基于临床肾上腺功能不全的诊断)到休克经验性治疗的 50 mg/kg 不等,冲击之后都以原剂量 24 h 内维持给药。

5 治疗终点

判断患儿达到治疗终点的指征:毛细血管充盈时间 $< 2 \text{ s}$,脉搏正常,脉搏和心率一致,四肢温暖,尿量 $> 1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,意识清晰,乳酸水平下降,碱缺失改善,上腔静脉或混合静脉血氧饱和度 > 0.70 。可根据上述指征综合判断终止治疗的时机。与混合静脉血氧饱和度相比,以动静脉血氧含量差作为评估全身性低氧血症(如紫绀型充血性心脏疾病或重症肺疾病)患儿心排血量的指标更为合适。

血压受多种因素影响,其本身不是判断治疗终点的可靠依据。心脏最佳前负荷对应最佳心脏指数,如使用肺动脉导管,则以 $3.3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} < \text{心脏指数} < 6.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、且灌注正常作为治疗终点。

6 治疗方法

流程图 1 展示了儿童感染性休克的治疗方法和要点。

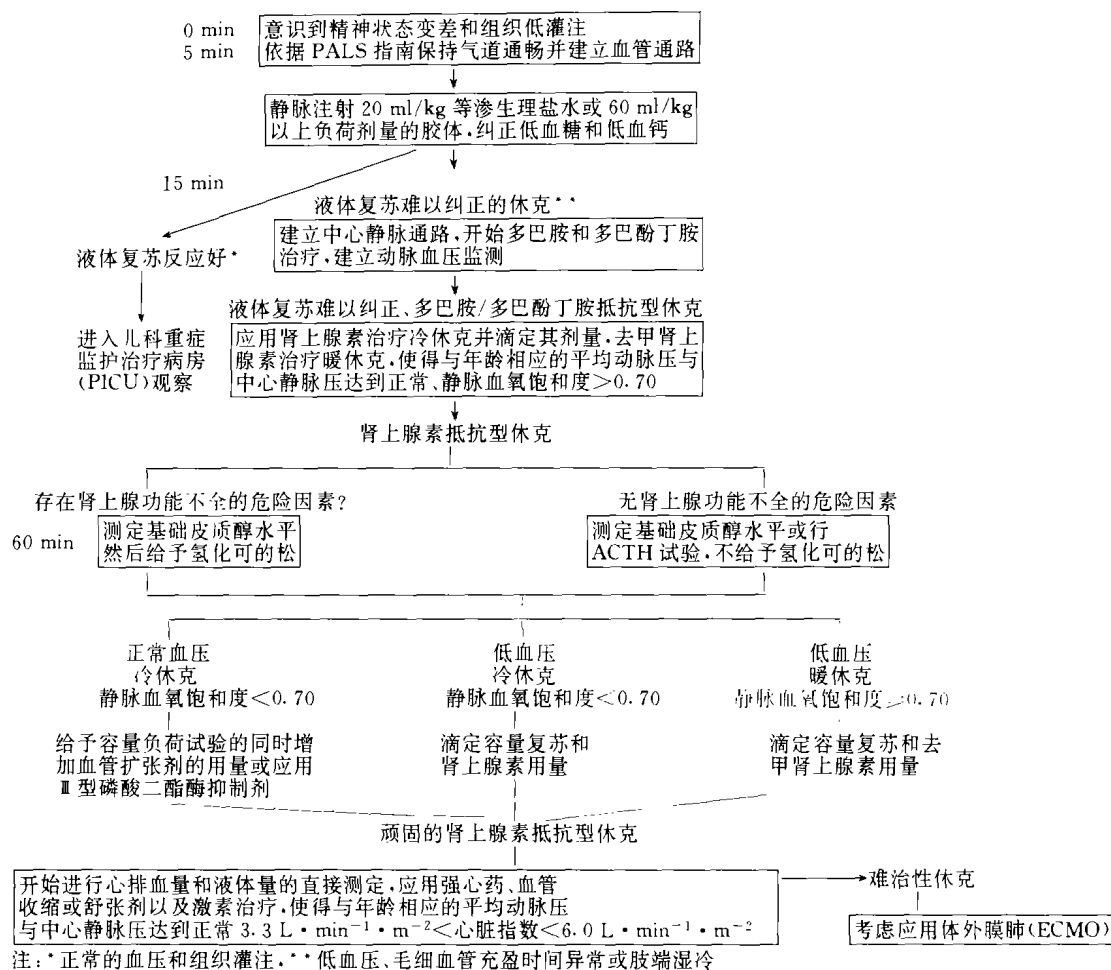


图 1 儿童感染性休克的治疗

7 蛋白 C 和活化蛋白 C (APC)

3 岁儿童 APC 已达到成人水平, 提示与成人相比, 儿童补充 APC 浓缩物或重组 APC 具有更重要意义。Kleijn (荷兰) 2003 年采用 APC 浓缩物 (200、400、600 U/kg) 与安慰剂进行对照研究, 显示 APC 浓缩物对患者的病死率无影响, 但随着 APC 浓缩物剂量的增加, 其对感染导致的凝血功能紊乱显示出较好的疗效。目前尚无应用重组 APC 进行治疗的随机研究。

8 粒-单核细胞集落刺激因子 (GM-CSF)

化疗引起中性粒细胞减少所导致的感染和原发性白细胞免疫缺陷患者, 应输注生长因子或白细胞。一项随机对照研究显示, GM-CSF 使用 7 d 可改善严重感染及中性粒细胞绝对值 $< 1.5 \times 10^8/\text{L}$ ($1500/\mu\text{l}$) 新生儿的预后。

9 深静脉血栓 (DVT) 的预防

大多数儿童的 DVT 与中心静脉导管有关。儿童多使用股静脉置管, 股静脉置管时, 与深静脉置管相关的 DVT 发生率达 25% 左右。虽然儿童与深静脉置管相关的 DVT 发生率高, 但目前尚无证据表明儿童应使用肝素预防 DVT。

10 应激性溃疡的预防

严重感染患儿有发生应激性溃疡、消化道出血的危险。研究表明儿童胃肠道出血的发生率与成人类似。Chaïbou 等 (加拿大) 1998 年对综合性儿童 ICU 的 1 006 例患儿研究显示, 103 例 (10.2%) 发生消化道出血, 16 例 (1.6%) 出现临床严重的消化道出血 (消化道出血合并下列并发症: 血红蛋白下降 $> 20 \text{ g/L}$, 需要输血, 低血压, 多器官功能不全, 需行胃或十二指肠手术, 死亡)。虽然目前尚未明确消化道出血对患儿生存率的影响, 但临床严重的消化道出血患儿所需输血量、机械通气时间、ICU 住院时间及住院费用均明显上升。

儿童严重的消化道出血危险因素与成人类似, 包括凝血疾病与机械通气。除此之外, Chaïbou 等研究认为, 儿童死亡危险评分 ≥ 10 分也是临床严重消化道出血的独立危险因素。目前没有研究探讨儿童应激性溃

病的预防疗效。儿童应激性溃疡的预防通常在机械通气时应用,一般使用 H_2 受体阻滞剂,但疗效不明确。

11 肾脏替代治疗

临床上对于无尿或严重少尿以及液体负荷过高的儿童,可以使用持续静-静脉血液滤过,但尚缺乏大样本随机对照试验支持。

12 血糖控制

对静脉补液依赖的婴儿通常易于并发低血糖,推荐以 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度补充葡萄糖,或质量分数为 10% 的葡萄糖加入质量分数为 0.45% 的 NaCl 持续静脉输入。尚无对儿童使用胰岛素严格控制血糖效果的研究探讨,如患儿存在低血糖的危险,应不断监测血糖。

13 镇静或镇痛

机械通气的儿童需要采用合适的镇静剂和止痛剂,但目前尚无任何研究数据支持应用某种特定药物或遵循某种用药规定是合适的。

14 血制品

目前尚缺乏有关儿童应用血制品的研究,但对于严重感染和感染性休克的儿童,应将血红蛋白浓度维持在该年龄段的正常值范围 $100 \text{ g/L} (>10 \text{ } \mu\text{g/dl})$ 。

15 静脉内应用免疫球蛋白 (IVIG)

包括 27 篇随机研究的荟萃分析显示,多克隆 IVIG 可降低严重感染和感染性休克患儿的病死率,并有望成为治疗严重感染和感染性休克的一种佐药。然而,儿童中开展的所有试验都是小规模,所有证据的总和还不足以支持 IVIG 疗效。单克隆的 IVIG 辅助性治疗仍在试验阶段。

16 ECMO

ECMO 是一种复杂的技术,即应用改良的心-肺循环机器为患儿提供暂时的心、肺功能支持。ECMO 已经被用于儿童感染性休克的治疗,但其作用机制还不是很清楚。新生儿中,由严重感染导致的顽固性休克或呼吸衰竭的存活率为 80%,儿童为 50%。Goldman 等(英国)1997 年分析了 ECMO 对 12 例脑膜炎球菌感染患者的疗效,其中存活 8 例,平均随访 1 年(4 个月~4 年),6 例患者仍处于健康状态。

通过长期随访发现,严重感染儿童应用 ECMO 的疗效与未感染儿童相似,但严重感染儿童应用 ECMO 的并发症可能增加。一项对 655 例(其中存在严重感染者 76 例)应用 ECMO 患儿的研究显示,存在严重感染的患儿 ECMO 并发症的发生率明显高于其他患儿,这些并发症包括:癫痫发作,其他神经系统并发症以及其他部位的感染。该研究还指出,严重感染并不是影响 ECMO 患儿生存的独立危险因素,因此严重感染儿童同样可应用 ECMO 进行心、肺功能支持。

(续完)

(收稿日期:2004-09-16 修回日期:2005-01-28)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

告读者:《中国危重病急救医学》杂志英文摘要写作要求

投《中国危重病急救医学》文章的作者写作英文摘要时请按照如下要求:

- 1 总体要求:中英文摘要一致,英文摘要可略详于中文摘要。英文摘要实词以 250 个左右为宜。
- 2 文题:①文题为短语形式,可以为疑问句,但不能是陈述句和否定句。②用词宜少,以 10~15 个词为宜。③少用或不用冠词。④尽量避免多个“of”连用。
- 3 作者姓名及单位:①用汉语拼音写出全部作者的姓名。②翻译全部作者的单位,按照科室,医院,单位所在市、邮编、所在省,China 的顺序书写。有通讯作者时要以“Corresponding author:”开头,译出通讯作者姓名,单位,单位所在市、邮编、所在省,China。
- 4 正文:①采用报道性文摘,按照“Objective”、“Methods”、“Results”、“Conclusion”撰写英文摘要。其中,“Objective”要使用“To”开头的不定式短语形式,而“Methods”、“Results”和“Conclusion”均使用陈述句形式。尽量使用短句。②不使用第一人称“I”、“we”等。③“Methods”、“Results”用过去时,“Conclusion”用一般现在时。④英文缩写第一次出现时要注明英文全称,其后括号内注明缩写,如 interleukin-8 (IL-8)。⑤中药材译名用英文。中成药、方剂的名称:药名用汉语拼音,剂型用英文,并在英文后用括号加注中文,例如:Shenmai injection(参麦注射液)。⑥中医证型的英译文后以括号注明中文,例如:deficiency both of Yin and Yang(阴阳两虚)。
- 5 关键词:中英文一致,不能使用英文缩写。