

- campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [42] Briegel J, Möhnlé P. International guidelines from the Surviving Sepsis Campaign : 2016 update [J]. *Anaesthesist*, 2017, 66(7): 530-538.
- [43] Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020) [J]. *Acute Med Surg*, 2021, 8(1): e659.
- [44] Inata Y. Should we treat sepsis-induced DIC with anticoagulants? [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 18.
- [45] Lippi G, Langer F, Favalaro EJ. Direct oral anticoagulants for disseminated intravascular coagulation: an alliterative wordplay or potentially valuable therapeutic interventions? [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(4): 457-464.
- [46] Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (doacs): from pharmacological to clinical practice [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 422-426.
- [47] Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, et al. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(4): 712-728.
- [48] Wiedermann CJ. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3): 455-457.
- [49] Wiedermann CJ. Anticoagulant therapy for septic coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: where do KyberSept and SCARLET leave us? [J]. *Acute Med Surg*, 2020, 7(1): e477.
- [50] Hayakawa M. Management of disseminated intravascular coagulation: current insights on antithrombin and thrombomodulin treatments [J]. *Open Access Emerg Med*, 2018, 10(1): 25-29.
- [51] Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1993-2002.
- [52] Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced coagulopathy: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(1): 56-65.
- [53] Czempik PF, Wiórek A. Management strategies in septic coagulopathy: a review of the current literature [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(2): 211.
- [54] El-Nawawy AA, Elshinawy MI, Khater DM, et al. Outcome of early hemostatic intervention in children with sepsis and nonovert disseminated intravascular coagulation admitted to PICU: a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22(3): e168-e177.
- [55] Weng J, Chen M, Fang D, et al. Therapeutic plasma exchange protects patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation by improving endothelial function [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211053313.
- [56] Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Use of intravenous immunoglobulins in sepsis therapy: a clinical view [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 985.
- [57] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12): Cd002243.
- [58] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56.
- [59] Wischmeyer PE. Nutrition therapy in sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 107-125.
- [60] De Waele E, Malbrain M, Spapen H. Nutrition in sepsis: a bench-to bedside review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 395.
- [61] Liang S, Xing M, Chen X, et al. Predicting the prognosis in patients with sepsis by a pyroptosis-related gene signature [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1110602.
- [62] Shen K, Wang X, Wang Y, et al. MiR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102655.

(2024-06-17 收稿)

DOI: 10.19538/j.ek2024090608

儿童难治性脓毒性休克的挽救性策略

胡燕, 郭予雄

【摘要】 难治性脓毒性休克 (refractory septic shock, RSS) 是脓毒性休克患者早期死亡的最常见原因, 其病死率仍居高不下, 如何有效救治 RSS 患者是重症监护室治疗的重点和难点。RSS 表现为顽固性休克、持续高乳酸血症, 儿茶酚胺类药物是改善 RSS 低血压、低灌注的一线药物, 但随着药物剂量加大, 并发症也显著增加, 因此需进一步寻找新的治疗策略。目前尚无明确、统一的儿童 RSS 挽救性策略。文章从 RSS 治疗指南建议更新、血流动力学评估、药物治疗进展及治疗手段等方面进行综述, 旨在为临床优化 RSS 治疗提供参考。

【关键词】 脓毒症; 难治性脓毒性休克; 治疗; 儿童
中图分类号: R72 文献标志码: A

作者单位: 南方医科大学附属广东省人民医院 (广东省医学科学院) 儿科重症监护室, 广东 广州 510080

通信作者: 郭予雄, 电子信箱: guoyuxiong@gdph.org.cn

Remedial treatment strategy for refractory septic shock in children

HU Yan, GUO Yu-xiong. Pediatric Intensive Care Unit, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: GUO Yu-xiong, E-mail: guoyuxiong@gdph.org.cn

Abstract Refractory septic shock (RSS) is the most common cause of early death in children with septic shock. The mortality of RSS remains high. How to successfully diagnose and treat RSS has become the focus and difficulty of pediatric intensive care unit (PICU), and it is also an important means to reduce the mortality of SS. RSS often presents with refractory shock and persistent hyperlactacemia. Catecholamines are the first-line drugs to improve hypotension and hypoperfusion. However, with the increase of drug dosage, related complications also increase significantly, and new strategies need to be further sought. At present, there is no clear and unified saving strategy for children's RSS. The article review the updating of RSS guidelines, suggestions on hemodynamic evaluation methods, progress of therapeutic drugs and treatment methods, aiming to provide help for clinical optimization of RSS treatment.

Keywords sepsis; refractory septic shock; treatment; child

脓毒性休克(septic shock, SS)是重大的全球公共卫生问题, 尽管当前有国际指南指导及早期目标导向治疗, 儿童SS总体病死率正在下降, 但难治性脓毒性休克(refractory septic shock, RSS)病死率仍居高不下^[1-3]。欧洲儿童和新生儿重症监护学会(European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC)将RSS定义为复苏持续6h后血清乳酸水平仍升高(>8mmol/L或升高1mmol/L)、正性肌力药物依赖及心肌功能障碍, 根据该定义儿童RSS病死率超过55%^[1]。Weiss等^[4]研究也发现, 严重脓毒症(包括SS)最常见的死因是RSS(34%), 且多为早期死亡(≤3 d)。

SS治疗的主要目标是快速稳定血流动力学和治疗潜在感染。RSS常表现为顽固性休克、持续高乳酸血症, 儿茶酚胺类药物作为治疗休克的一线药物, 随着药物使用剂量加大, 相关并发症也显著增加。因此, 如何成功诊治RSS成为儿科重症监护室(PICU)的重点和难点, 也是降低SS病死率的重要手段。本文从RSS治疗的指南建议更新、血

流动力学评估手段、治疗药物等方面进行论述, 旨在为临床优化RSS治疗提供帮助。

1 儿童脓毒症指南关于SS的治疗更新

拯救脓毒症运动(surviving sepsis campaign, SSC)指南最早于2004年发布, 之后每4年更新1次, 已更新至2021年第5版^[5](以下简称2021版SSC成人指南), 推荐或建议均强调早期识别、控制感染、稳定循环、器官支持和保护等几方面, 其中前3版(2004版、2008版、2012版)虽包含儿童内容但仅为对应成人方案部分的儿童观点阐述, 未有明确的复苏目标。2017年美国危重病医学会(American College of Critical Care Medicine, ACCM)发布了第3版《儿童、新生儿脓毒性休克血流动力学支持临床实践指南》^[6](以下简称2017版ACCM指南), 核心内容仍为早期目标导向治疗中改善灌注和保护重要器官功能, 提出液体复苏需明确“适应证”和“禁忌证”, 并重视对液体超负荷的评估。SSC在2020发布首个儿童脓毒症诊疗指南^[7](以下简称2020版儿童SSC指南), 同样指出在脓毒症的救治过程中需重视液体管理。如条件有限, 可以充分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, 以避免液体超负荷。2024年最新发布的《儿童脓毒症和脓毒性休克国际共识标准》^[8]则以平均动脉压代替原来的收缩压作为血压评估指标, 血管活性药物维持并未强调剂量, 并将乳酸单独作为评估心血管功能障碍的指标之一, 且心血管功能障碍也未强调需要充分液体复苏。

2 儿童RSS血流动力学评估建议

2.1 有创血流动力学监测 对于有液体反应性的休克患儿, 也有必要进行微创监测; 但对于液体无反应性的RSS患儿, 冷休克和暖休克的体征可能不可靠, 建议进行中心静脉通路和动脉血压(arterial blood pressure, ABP)监测^[6-7]。2021版SSC成人指南建议, 在所有需要血管加压药物的患者中尽快放置动脉导管^[5]。ABP监测的准确性对于治疗SS患儿至关重要, 平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)监测不准确可能导致不当的治疗, 如过度输液或不必要的血管加压药物治疗。但由于缺乏循证医学证据, 2020版儿童SSC指南没有针对SS推荐最合适的目标MAP^[7]。临床实践中桡

动脉是最常见的动脉穿刺部位,但对于ABP理想的监测部位存在争议。多个研究指出,接受大剂量去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)治疗的SS患者经桡动脉留置导管监测ABP经常低估中心血压,建议选择股动脉留置导管监测ABP^[9-10]。因此,对于儿童RSS尽快建立股ABP通路可能是更合适的选择。中心静脉压作为静态指标,用于判断容量状态的临床终点作用有限。2017版ACCM指南推荐对RSS患儿使用脉搏指示连续心输出量监测(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)这种更准确的方法进行血流动力学监测^[6],并通过监测上腔静脉氧饱和度(ScvO₂)以了解组织灌注。

2.2 无创血流动力学监测 超声心动图被认为是一种适当的无创工具,床旁聚焦超声心动图是对临床检查的有益补充,可以排除心包积液的存在,评估心肌收缩力和血管内容积。超声引导下的液体复苏在成人中已经相当成熟,但在儿童仍处于起步阶段。缺乏正规的培训和认证以及超声设备有限可及性也限制了其在资源有限的环境中的广泛使用^[11]。Ranjit等^[12]对年龄范围为1月龄至16岁的48例液体无反应性RSS患儿通过临床检查、有创监测和床旁超声心动图等多模式监测和评估,发现床旁超声心动图可直接观察到大静脉、心室大小和心肌收缩力量等,能够更好地判断血管内容积及心脏功能,有助于识别临床评估中不明显的脓毒性心肌功能障碍和未纠正的低血容量。有研究显示,根据超声心动图和有创血压监测的结果,87.5%的患者改变了液体和正性肌力药物/血管加压药物的治疗方法。

3 儿童RSS药物治疗进展

3.1 儿茶酚胺类药物 儿童SS有多种血流动力学表现。婴幼儿主要表现为心肌功能障碍,出现低心输出量,而大龄儿童通常出现血管扩张性/分布性休克,通常表现为高心输出量^[13]。因此,与成人首选NE作为一线升压药物^[5]不同,儿童通常优先选择可增加心肌收缩力的多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素。由于缺乏研究,对哪种一线血管活性药物是液体无反应性RSS患儿的最佳选择仍存在争议。Ventura等^[14]对液体无反应性RSS患儿的研究发现,多巴胺组病死率明显高于肾上腺素组(20.6% vs. 7.0%),且多巴胺与死亡和医疗相关感

染风险增加有关。Ramaswamy等^[15]比较了多巴胺和肾上腺素在液体无反应性RSS中的疗效,发现肾上腺素组比多巴胺组在复苏的第1个小时内休克纠正率更高,且改善器官功能优于多巴胺组。2017版ACCM指南推荐对儿童液体无反应性RSS可选择肾上腺素或NE作为一线血管活性药物^[6],其中外周血管阻力增高者推荐使用肾上腺素,外周血管阻力降低者推荐NE,多巴胺仅用于心率较慢或心动过缓的患儿。2020版儿童SSC指南未就一线血管活性药物、正性肌力药物提出明确建议^[7],仅推荐使用肾上腺素和NE,不推荐多巴胺。若患儿需要大剂量的儿茶酚胺,推荐加用血管升压素(vasopressin, VP)。

3.2 VP VP及其类似物特利加压素(terlipressin, TP)作为有效的血管收缩药物用于抢救RSS患儿。SS病理生理中的血管扩张、血管麻痹和严重低血压可能与血管收缩剂对儿茶酚胺受体敏感性降低和内源性精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)缺乏有关^[16]。SS患儿的VP水平差异很大,就病死率而言,现有数据并未表明在SS患儿中使用AVP或TP有明显的有益效果^[17]。为评估VP作为辅助药物治疗儿童血管舒张性休克的有效性和安全性,Choong等^[18]进行的多中心、双盲试验发现VP组和安慰剂组的病死率差异没有统计学意义,但病死率上升趋势令人担忧。也有研究表明,持续输注TP可改善部分儿童RSS的血流动力学和存活率,但可能会导致组织缺血^[19]。VP和TP在儿科人群的有限使用经验导致目前还难以确定其在儿童RSS中的作用。尽管如此,2020版儿童SSC指南对于需大剂量儿茶酚胺药物的SS患儿,仍建议添加VP或进一步滴定儿茶酚胺药物^[7],但仅作弱推荐且证据质量低。

3.3 左西孟旦 脓毒性心肌病导致的低心输出量状态在RSS患者中相对常见。左西孟旦作为钙增敏剂具有增加心肌收缩力和扩张血管的双重功效,可以明显改善心衰患者的血流动力学状态。Nandhabalan等^[20]的经验是把左西孟旦用于超声心动图表现为中重度左室收缩功能减退和终末器官灌注受损的患者,可以减少血管活性药物的使用。但2021版SSC成人指南^[5]对成人SS伴心功能不全的患者,即使在容量和动脉血压足够的情况下,组织灌注仍持续不足,也不建议使用左西孟旦。左西孟旦预防脓毒症急性器官功能障碍

(LeoPARDS)的研究发现,成人脓毒症患者在接受标准治疗基础上加用左西孟旦与较轻的器官功能障碍或较低的病死率无关^[21]。关于左西孟旦在儿科患者中使用的数据很少。2017版ACCM指南提出,左西孟旦的有效性和安全性在儿童中尚不明确^[6],但对于儿茶酚胺类药物及米力农治疗无效的患儿可考虑使用。尽管指南建议把左西孟旦作为二线正性肌力药物治疗儿茶酚胺抵抗的低动力型休克,但还是缺乏脓毒症患者应用经验。Papoff等^[22]报告了2例左西孟旦用于液体复苏无效和儿茶酚胺抵抗的低心输出量SS患儿的潜在有益作用。

3.4 糖皮质激素 对于液体难治性RSS患者的辅助皮质类固醇处方存在争议。不同的研究显示出不同的结果,目前还没有明确的答案。2017版ACCM指南推荐氢化可的松替代治疗仅考虑用于儿茶酚胺抵抗RSS^[6],但对剂量、给药方案、最佳疗程、撤药时机、是否联合盐皮质激素等仍无明确推荐。指南删除了氢化可的松持续输注或重复推注的给药方案及应激剂量和休克剂量的具体推荐。2020版儿童SSC指南推荐对液体复苏和血管加压药物治疗后血流动力学稳定的SS患者^[7],不建议使用氢化可的松,但对血流动力学仍不稳定者,使用或不使用氢化可的松均可。尽管多个指南建议考虑使用应激剂量氢化可的松辅助治疗儿童儿茶酚胺抵抗RSS,但目前没有高质量的证据支持这种方法的安全性或有效性。Nandhabalan等^[20]的做法是给所有RSS成人患者静脉输注氢化可的松(首剂负荷50 mg,随后8 mg/h维持),认为这些患者最有可能获益,且几乎没有有害证据。迄今最大的儿童脓毒症试验RESOLVE研究结果显示:在儿童SS患者中使用类固醇治疗没有明显的血流动力学获益或结果有差异^[23]。

3.5 亚甲蓝(methylene blue, MB) MB通常用于治疗高铁血红蛋白血症,可将高铁血红蛋白还原为血红蛋白。在PICU中,MB作为液体无反应性、儿茶酚胺抵抗的暖休克患者的潜在有用辅助药物^[24],但禁用于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。已知一氧化氮(NO)有血管扩张作用,在SS中NO与血管麻痹有关。MB通过阻断鸟苷酸环化酶来抑制NO的作用,利用其副反应治疗脓毒症儿茶酚胺抵抗的血管麻痹性休克。Ibarra-Estrada等^[25]研究认为,在SS患者中,24h内开始使用MB可减少血管加压药物的使用时间,同时还减少ICU滞留时间

和医院住院时间,且无不良影响。Otero等^[26]的系统综述表明,MB用于难治性分布性休克患儿,MAP和血管加压药的撤除均得到改善。总体而言,MB虽可安全用于儿科休克人群,但疗效仍不明确。儿茶酚胺抵抗性休克且心功能正常的患儿可能会受益于MB。

3.6 白蛋白和静脉注射免疫球蛋白(IVIG) 尽管白蛋白用于抢救性液体复苏缺乏重要证据,但ALBIOS试验通过对1121例脓毒性休克的亚组分析表明病死率降低^[27]。在严重休克的早期阶段,目标白蛋白水平建议 $> 30 \text{ g/L}$ ^[20]。到目前为止,IVIG作为脓毒症的支持性治疗仍有争议,并不是完全没有风险。IVIG成本相对较高且由于可及性的问题,仅作为一种治疗选择。IVIG通过免疫调控机制参与脓毒症治疗,但2020版儿童SSC指南^[7]不建议常规使用IVIG治疗SS,但认为患儿有可能会获益。尽管当前的指南建议不应常规使用IVIG治疗SS,Nandhabalan等^[20]仍经验性使用IVIG治疗进行性恶化的RSS成人患者。鉴于其在炎症和免疫机制上的多种作用,使用多克隆IVIG似乎是一种很有前途的治疗,不仅调节致炎途径,还可以作用于抗炎途径。但仍需进一步研究来证实其有效性,在正确的时机、适当的剂量和最佳的疗程针对正确的患者亚群进行干预^[28]。

3.7 维生素B1和维生素C 在SS患者中,尽管通过肠内或肠外营养达到了目标摄入量,但维生素C缺乏仍很常见。维生素B1(硫胺素)是一种水溶性维生素,在碳水化合物代谢和能量产生中起重要作用,硫胺素的绝对或相对缺乏在SS患者中同样很常见。Coloretti等^[29]研究显示与仅使用氢化可的松相比,类固醇、维生素C和硫胺素三联疗法可减少机械通气时间,降低30d病死率和住院病死率。Marik等^[30]研究也发现早期联合静脉输注维生素C、氢化可的松和硫胺素治疗脓毒症患者,可有效预防进行性器官功能障碍,缩短血管加压药物平均持续时间,降低严重脓毒症和SS患者病死率。Nandhabalan等^[20]的成人做法是联合维生素C(4.5 g/d)和硫胺素(2.25 g/d)直到休克纠正。由于两种药物的协同作用,认为联合使用可能更有效。由于缺乏高质量临床研究,2020版儿童SSC指南^[7]不建议使用维生素C和硫胺素。2021版SSC成人指南^[5]对成人脓毒症或SS患者,同样不推荐静脉

输注维生素C。

4 儿童RSS治疗手段进展

4.1 体外生命支持 体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)可安全用于脓毒症和RSS患儿的复苏和支持治疗,脓毒症和多器官功能衰竭不应被视为ECMO禁忌证^[13]。2017版ACCM指南^[6]及2020版儿童SSC指南^[7]均推荐ECMO作为RSS患儿的潜在的挽救性治疗策略,但目前用于RSS尚缺公认的指征,启动的时机也不明确,使ECMO在儿童SS中的应用受到一定限制。Solé等^[31]研究认为ECMO可能是RSS的有用治疗手段,儿童儿茶酚胺抵抗RSS可考虑ECMO治疗,但不适合血管舒张性SS,需谨慎评估。ECMO应用于儿童严重SS存在诸多技术性困难,包括建立ECMO的血管条件、技术参数和干预时机等。ECMO中心置管时可得到更高的血流速度,更好的心肺功能支持,以满足循环需求。Ruth等^[32]研究发现采用中心置管的VA-ECMO治疗RSS患儿,其生存率要高于外周置管。迄今为止最大的国际多中心儿童SS队列研究显示,与标准的常规治疗相比,VA-ECMO不能提供显著的生存获益;但采用中心置管的VA-ECMO流速 $>150\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,其存活率几乎是常规治疗或ECMO标准流量的2倍^[33]。

4.2 连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT) CRRT应用于脓毒症预防或管理液体超负荷、管理急性肾损伤、清除乳酸和有机酸、清除炎症介质、逆转凝血障碍等作用^[34]。儿童脓毒症合并多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)病程早期CRRT与病死率降低有关^[35]。CRRT、ECMO等体外循环疗法越来越多地用于RSS,进一步提高了存活率。Nandhabalan等^[20]的经验是RSS以高通量开始早期血液透析滤过,这有助于快速控制和纠正代谢性酸中毒、降低血管加压药物的需求并改善心输出量。2020版儿童SSC指南对于需液体限制和利尿治疗无反应的液体超负荷患儿,推荐CRRT进行液体管理但不推荐高通量血液滤过^[7]。

4.3 体外血液吸附治疗 SS和潜在的宿主炎症反应失调仍然是危重患者死亡的主要原因。与传统的血液滤过策略不同,体外血液吸附作为一种积极可行的临床选择主要是通过细胞因子吸附来重建炎症稳态。近年来,体外血液吸附作为脓毒症

一种非药物治疗措施逐渐受到重视。Bottari等^[36]研究显示,Cytosorb(一种细胞因子吸附柱)血液灌流联合CRRT作为儿童SS血液净化策略,可在治疗的前48h内快速稳定血流动力学,显著降低白细胞介素(IL)-6和IL-10。但Wendel等^[37]的研究中却提示细胞因子吸附与重症RSS患者IL-6水平降低或血管升压药需求降低无关,并导致死亡风险增加。鉴于细胞因子吸附大多数证据都是描述性或存在矛盾,RSS细胞因子吸附治疗需要深入研究。

综上所述,RSS是SS患儿早期死亡的最常见原因,RSS的有效救治是提高SS生存率的关键。但目前尚无明确、统一的儿童RSS挽救性策略,RSS未来的管理可能依赖于多模式方法,包括需要适当的监测技术和个性化的救治方法,并进行更多的大规模儿童临床研究。

参考文献

- [1] Morin L, Ray S, Wilson C, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12):1948-1957.
- [2] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study [J]. Am J Resp Crit Care Med, 2015, 191(10): 1147-1157.
- [3] Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database [J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(9):828-838.
- [4] Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, et al. The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die [J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(9):823-830.
- [5] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [6] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock [J]. Crit Care Med, 2017, 45(6):1061-1093.
- [7] 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(S1):10-67.
- [8] Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock [J]. JAMA, 2024, 331(8):665-674.

- [9] Kim WY, Jun JH, Huh JW, et al. Radial to femoral arterial blood pressure differences in septic shock patients receiving high-dose norepinephrine therapy [J]. *Shock*, 2013, 40(6): 527-531.
- [10] Bhaskar B, Gurjar M, Mishra P, et al. Arterial site selection for measurement of mean arterial pressure in septic shock patients on high-dose norepinephrine [J]. *Frontiers Med*, 2022, 9: 732-740.
- [11] Ismail J, Jayashree M. Advances in the management of pediatric septic shock: old questions, new answers [J]. *Indian Pediatr*, 2018, 55(4): 319-325.
- [12] Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(1): e17-e26.
- [13] Maclaren G, Butt W, Best D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2007, 8(5): 447-451.
- [14] Ventura AMC, Shieh HH, Bouso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(11): 2292-2302.
- [15] Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(11): e502-e512.
- [16] Chernow B, Roth BL. Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches [J]. *Circ Shock*, 1986, 18(2): 141-155.
- [17] Biban P, Gaffuri M. Vasopressin and terlipressin in neonates and children with refractory septic shock [J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(2): 186-192.
- [18] Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock [J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2009, 180(7): 632-639.
- [19] Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al. Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(10): 1545-1553.
- [20] Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 215.
- [21] Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(17): 1638-1648.
- [22] Papoff P, Caresta E, Versacci P, et al. Beneficial effects of levosimendan in infants with sepsis-associated cardiac dysfunction: report of 2 cases [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(10): 1062-1065.
- [23] Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(1): 2-8.
- [24] Rutledge C, Brown B, Benner K, et al. A novel use of methylene blue in the pediatric ICU [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4): 1030-1034.
- [25] Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 110.
- [26] Otero LAV, Johnson R, Funaro M, et al. Methylene blue for refractory shock in children: a systematic review and survey practice analysis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(6): e378-e386.
- [27] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(15): 1412-1421.
- [28] Jarczok D, Kluge S, Nierhaus A. Use of intravenous immunoglobulins in sepsis therapy—a clinical view [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 320-326.
- [29] Coloretti I, Biagioni E, Venturelli S, et al. Adjunctive therapy with vitamin C and thiamine in patients treated with steroids for refractory septic shock: a propensity matched before-after, case-control study [J]. *J Crit Care*, 2020, 59(1): 37-41.
- [30] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *Chest*, 2017, 151(6): 1229-1238.
- [31] Solé A, Jordan I, Bobillo S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8): 1191-1200.
- [32] Ruth A, Vogel AM, Adachi I, et al. Central venoarterial extracorporeal life support in pediatric refractory septic shock: a single center experience [J]. *Perfusion UK*, 2022, 37(4): 385-393.
- [33] Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry JD, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus conventional therapy in severe pediatric septic shock [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(10): 965-972.
- [34] Fortenberry JD, Paden ML, Goldstein SL. Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment [J]. *Pediatr Clin N Am*, 2013, 60(3): 669-688.
- [35] Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(2): 653-658.
- [36] Bottari G, Guzzo I, Marano M, et al. Hemoperfusion with cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study [J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 43(9): 587-593.
- [37] Wendel GPD, Hilty MP, Held U, et al. Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock [J]. *Intens Care Med*, 2021, 47(11): 1334-1336.

(2024-05-19 收稿)