

# 淺談敗血症及敗血性休克的診斷及治療

黃士峰 王耀震

中山醫學大學附設醫院 內科部胸腔科、第一加護病房

## 摘 要

2016年敗血症指引修改敗血症診斷標準。2021年敗血症指引再度修改診斷標準。考慮到敗血症異質性，沒有完美的準則可以兼顧診斷的敏感度及特異度。指引中包含許多治療建議，然而，所有的敗血症病人都適合用同一套標準治療嗎？本文將簡短回顧敗血症指引的內容，比較新舊版指引間的差異，同時與近年發表的研究結果對照，供讀者參考。敗血症病人異質性高，臨床醫師應針對病人個別狀況，採取對病人最有利的治療策略。

**關鍵詞：**敗血症 (Sepsis)  
敗血性休克 (Septic shock)

## 前 言

敗血症 (Sepsis) 意指人體針對感染產生一系列反應，導致器官功能失常 (dysfunction) 的一種現象<sup>1</sup>。若感染或器官功能失常未能得到控制，將進一步惡化成多重器官衰竭 (multiple organ failure) 或稱多重器官功能失常 (multiple organ dysfunction syndrome)，甚至死亡。時至今日，敗血症及其併發症仍於全球造成相當多死亡<sup>2</sup>。及早發現敗血症並予以適當處置，期待逆轉病程，進而改善預後。以下將針對敗血症的診斷跟治療做簡短回顧。

## 定義及診斷標準

1992年 American College of Chest Physicians (ACCP) 及 Society of Critical Care Medicine (SCCM) 提出敗血症的定義<sup>3</sup>。將其定義為因感染 (或疑似因感染) 造成的全身性炎症反應 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

(後簡稱 Sepsis-1)。若 (1) 體溫大於 38 度 C 或小於 36 度 C、(2) 心跳次數大於每分鐘 90 下、(3) 呼吸次數大於每分鐘 20 下或 PaCO<sub>2</sub> (動脈血二氧化碳分壓) 小於 32 mmHg、(4) 白血球 (white blood count) 大於 12000 10<sup>3</sup>/uL 或是小於 4000 10<sup>3</sup>/uL 或是分類中有大於 10% 不成熟 (band form) 白血球，四項指標中符合兩項以上，即為 SIRS。因敗血症造成器官功能失常、組織灌流不足或低血壓，則為嚴重敗血症 (severe sepsis)。因敗血症導致即使在輸液復甦 (resuscitation) 後，仍呈現低血壓 (定義為收縮壓小於 90 mmHg 或是比原先基準收縮壓降低 40mmHg) 合併灌流異常，為敗血性休克 (septic shock)<sup>3</sup>。

2001年共識會議後，增加更多生理 (如：水腫、高血糖、低血氧)、實驗室 (如：C反應蛋白 (C-Reactive protein, CRP)、前降鈣素 (Procalcitonin)、乳酸)、血行動力學 (如：心指數 (Cardiac index)) 指標描述，期待及早診斷

敗血症，予以適當治療<sup>4</sup>。仍維持先前因感染造成的 SIRS，即診斷為敗血症的定義（後簡稱 Sepsis-2）。

造成 SIRS 的原因不限於感染，以 SIRS 為診斷敗血症的其中一個條件造成診斷特異度 (specificity) 降低。2016 年修改敗血症的診斷標準（後簡稱 Sepsis-3）。將敗血症定義為因人體對感染的反應失調 (dysregulated)，導致危及生命的器官功能失常<sup>5</sup>。器官功能失常定義為 Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score 急性上升兩分以上（表一）<sup>5,6</sup>。SOFA score 有些變項為實驗室數據，無法立即取得結果，為提早診斷敗血症，同時提出 Quick SOFA (qSOFA) 準則 (criteria)，即若因感染（或是疑似因感染）造

成意識狀態改變、呼吸次數大於每分鐘 22 下、收縮壓小於 100 mmHg，三項指標符合兩項，也可診斷敗血症。敗血性休克定義為，在適當的輸液復甦後，持續低血壓，需血管收縮藥物 (vasopressor) 維持平均動脈壓 (mean arterial pressure, MAP) 在 65 mmHg 以上，且血中乳酸大於 2 mmol/L (18 mg/dl)。Sepsis-3 捨棄“嚴重敗血症”（表二），因敗血症已合併器官功能失常，極可能危及生命，只要診斷敗血症，即為嚴重狀態，不可等閒視之。

2021 年 guideline 捨棄 qSOFA，認為其相較於其他指標缺乏敏感度，不建議單獨使用 qSOFA 篩選病人是否為敗血症<sup>7</sup>。

從診斷敗血症標準的一再改變可知迅速且

表一：Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score<sup>6</sup>

	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	≥ 400	<400	<300	<200	<100
血小板 (Platelet), 10 <sup>3</sup> /uL	≥ 150,000	<150,000	<100,000	<50,000	<20,000
膽紅素總量 (total bilirubin), mg/dl	<1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	>12
心血管	無低血壓	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 或是 任何劑量的 Dobutamine*	Dopamine >5 或是 Epinephrine ≤ 0.1 或是 Norepinephrine ≤ 0.1*	Dopamine >15 或是 Epinephrine > 0.1 或是 Norepinephrine > 0.1*
格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow coma score)	15	13-14	10-12	6-9	<6
肌酸酐, mg/dl 或 尿量, ml	<1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 或 一天尿量小於 500ml	>5 或 一天尿量小於 200ml

\* 給藥時間大於一小時；劑量為 ug/kg/min。

表二：1992, 2016 及 2021 年敗血症定義比較<sup>3,5,7</sup>

	1992 年	2016 年	2021 年
敗血症	因感染（或是疑似因感染）造成的 SIRS	因感染造成 SOFA score 急性上升 2 分以上或 qSOFA 三項符合兩項	因感染造成 SOFA score 急性上升 2 分以上（不建議使用 qSOFA）
嚴重敗血症	因敗血症造成器官功能失常、組織灌流不足或低血壓	無此定義	無此定義
敗血性休克	因敗血症導致即使在輸液復甦後，仍呈現低血壓合併灌流異常	在適當的輸液復甦後，需藥物維持血壓，且血中乳酸上升	在適當的輸液復甦後，需藥物維持血壓，且血中乳酸上升

正確診斷敗血症是一大挑戰。Chanu Rhee 等人研究發現，在相同的情境，不同的醫師診斷並不一致 (SIRS、敗血症、嚴重敗血症或敗血症休克)<sup>8</sup>。2015 年回溯性研究發現，約 12% 感染症合併器官衰竭 (failure)，卻不符合 SIRS 定義 (SIRS-negative severe sepsis)<sup>9</sup>。2016 年敗血症定義是否帶來更多好處？2017 年研究發現，診斷 Sepsis-3，qSOFA 雖然特異度高達 96.1%，敏感度 (sensitivity) 僅 29.7%。以 SIRS 診斷 Sepsis-3，敏感度 61%，特異度 72.1%。兩者 AUC (area under curve，曲線下面積) 接近 (SIRS: 0.72; qSOFA: 0.73)。Organ dysfunction 時，符合 Sepsis-2 和 Sepsis-3，兩者死亡率接近<sup>10</sup>。2020 年研究發現，僅 37.6% 病例同時符合 Sepsis-2 及 Sepsis-3。33.8% 病例僅符合 Sepsis-2，28.6% 病例僅符合 Sepsis-3。死亡率分別為 12% (Sepsis-2)，14% (Sepsis-3)，18% (Sepsis2&3)<sup>11</sup>。2019 年研究發現，severe sepsis 和僅符合 Sepsis-2 的 septic shock，兩者加護病房死亡率及住院死亡率相似，但低於符合 Sepsis-3 的 septic shock<sup>12</sup>。綜上所述，敗血症有不同 phenotype (表型)，目前未有完美的篩選工具，臨床醫師應對敗血症提高警覺。

## 治療

### 一、抗生素

及早給予適當的抗生素能有效降低敗血症 / 敗血性休克死亡率。若高度懷疑敗血症或敗血性休克，應於一小時內給予抗生素<sup>7</sup>。和 2016 年的建議不同，若總是追求及早給予抗生素，有抗生素濫用的危機。2021 年指引建議，若敗血症或敗血性休克的可能性不強，應繼續監測臨床變化，若仍有感染疑慮，仍建議使用抗生素<sup>1,7</sup>。2016 年指引建議起始的經驗性抗生素抗菌範圍應涵蓋所有可能的致病菌。敗血性休克，應考慮兩種以上不同藥理機轉的抗生素合併使用<sup>1</sup>。2021 年指引則建議若 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，耐甲氧西林金黃色葡萄球菌) 或 / 以及黴菌感染風險高，應使用相對應抗生素，反之，則不需使用<sup>7</sup>。針對有高風險感染多重抗藥性革蘭氏陰性菌

的患者，應使用兩種抗生素予以治療<sup>7</sup>。為了避免抗藥性產生，在確定致病菌後，應調整抗生素避免濫用<sup>1,7</sup>。在劑量及給藥頻率，應考慮藥物動力學 (pharmacokinetics) 及藥效學 (pharmacodynamics)<sup>7</sup>。如 beta lactam (內醃胺) 類抗生素，藥物濃度大於最低抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的時間決定其藥效<sup>13</sup>。為了達成較好的效果，首劑可考慮加大劑量，使得藥物濃度儘早達到最低抑菌濃度<sup>13</sup>。但 Glycopeptide (糖肽) 及 fluoroquinolone (氟喹諾酮) 類抗生素，AUC/MIC 的比例越高，藥效越好<sup>13</sup>。Beta lactam 類抗生素亦可考慮連續性滴注<sup>7</sup>，目前較有實證證明連續性滴注可能有有益的抗生素包括 Piperacillin/Tazobactam<sup>14-16</sup>、Meropenem<sup>14,15</sup>。抗生素使用天數無明確定論。2016 年指引建議七到十天，視個別病情、治療反應、感染部位、致病菌種...等予以增減使用天數<sup>1</sup>。2021 年指引則建議，相較於長天數，更偏好短天數抗生素療程<sup>7</sup>。搭配前降鈣素 (procalcitonin) 作為停用抗生素的參考，可能有減少抗生素使用天數及降低死亡率好處<sup>17,18</sup>。

### 二、輸液治療

#### (一) Fluid resuscitation (輸液復甦)

2016 年指引建議，因敗血症引起的組織灌流不足，於前三小時內至少需給予每公斤理想體重 30ml crystalloid fluid (晶體溶液)<sup>1</sup>。2021 年指引仍維持此建議<sup>7</sup>。此項建議，並無強力實證支持。2001 年，Rivers 等人證實 Early Goal-Directed Therapy (EGDT，早期目標導向治療)，相比標準治療，降低死亡率<sup>19</sup>。病人於進入試驗之前，已於 30 分鐘內給予每公斤體重 20 到 30ml crystalloid fluid。後續 ARISE、ProCESS、ProMiSe 試驗，則在進入試驗前，約已接受每公斤體重 27~28ml 靜脈輸液<sup>20-23</sup>。過多的輸液並非完全無害。2011 年到 2017 年於非洲小孩<sup>24</sup> 及青年<sup>25,26</sup> 的實驗發現，較多的靜脈輸液伴隨著較高的死亡率。另一方面，對於某些族群 (如：年長者、規律洗腎病人、充血性心衰竭...等)，在短時間內給予大量晶體溶液，是否會增加風險？Truong 等人發現，僅有 47.3% 的敗



血性休克病人於六小時內給予每公斤體重 30ml 晶體溶液，尤其在充血性心衰竭，慢性腎病，慢性肝病族群，比例更低。不論是否有給予足量輸液，住院死亡率並無差異<sup>27</sup>。對於容易因大量輸液產生併發症的族群，如末期腎病、心衰竭、肝硬化…等病人，治療指引未給予額外建議<sup>1,7</sup>。目前亦無合適的前瞻性研究探討這個問題。Ryan 等人則建議，起始復甦給予每公斤理想體重 20 ml 平衡晶體溶液，之後再評估病人給予額外輸液的利弊<sup>28</sup>。建議採用動態參數 (dynamic parameters) (如：stroke volume (心搏輸出量)、cardiac output (心輸出量)…等) 評估病人是否具有 fluid responsiveness (輸液反應性)<sup>1,7,29</sup>。若無可測量動態參數的設備，或是時間上不允許做 passive leg raising test (被動抬腳測試)，可考慮以 capillary refill time (微血管回充血時間) 或乳酸的動態變化作為復甦策略的指標<sup>30</sup>。另外，ScvO<sub>2</sub> (中心靜脈氧氣飽和度)、PCO<sub>2</sub> gap (中心靜脈及動脈二氧化碳分壓差值) 亦可作為參考<sup>31</sup>。

## (二) 輸液復甦後的輸液策略

2016 年指引建議，若血行動力學持續改善，可持續給予輸液<sup>1</sup>。要用何種指標當作評估或治療目標，未多加著墨。2021 年指引則提到 lactate (乳酸) 或 capillary refill time (微血管回充時間) 可做為復甦的指引<sup>7</sup>。Lactate 濃度變化做為敗血症或敗血性休克的治療目標並非毫無疑慮<sup>32</sup>。2019 年研究顯示，相較於 capillary refill time，以 lactate clearance 為目標的復甦策略並無法降低死亡率<sup>30</sup>。考慮到方便性及較不具侵略性，capillary refill time 也許是更佳選擇。另一方面，2016 年 Hjortrup 等人研究，在完成輸液復甦後，採取保守輸液策略，相較標準治療，可能帶來更多好處<sup>33</sup>。2019 年，Corl 等人發表，嚴重敗血症或敗血症休克病人完成輸液復甦後，採取保守輸液策略，相較標準治療，於前 72 小時，每公斤約減少 14ml 輸液，兩組於死亡率或是其他結果並無明顯差異<sup>34</sup>。由上述研究得知，若病人無明顯組織灌流不足證據，採取保守輸液策略並不會增加風險。輸

液應視同一般藥物，若無明確適應症，則不該貿然給予，避免增加可能的副作用<sup>1,35</sup>。2021 年指引提及，敗血症及敗血性休克病人，一開始復甦結束後，要採取何種輸液策略，目前無足夠證據可建議<sup>7</sup>。

## (三) 輸液選擇

2016 年指引建議，輸液選擇為 balanced crystalloids (平衡晶體溶液) 或 saline (生理食鹽水)。若需要大量輸液時，可考慮增加使用 albumin (白蛋白)。避免使用 hydroxyethyl starches (羥乙基澱粉) 因為會增加急性腎損傷及死亡風險<sup>1</sup>。Saline 的氯離子高於人體，有引起 hyperchloremic acidosis (高氯血酸中毒)，進而造成急性腎損傷的疑慮<sup>36,37</sup>。2018 年研究發現，非重症病人，相較於 saline，balanced crystalloids 雖無法減少住院天數，卻減少 30 天內 major adverse kidney event (包含死亡、新接受腎臟替代療法、creatinine (肌酸酐) 上升兩倍以上三項總合)<sup>38</sup>。重症病人，較於 saline，balanced crystalloids 同樣減少 30 天內 major adverse kidney event。其中，30 天死亡率，balanced crystalloids 組 10.3%，saline 組 11.1%，p 值 0.06。新接受腎臟替代療法，balanced crystalloids 組 2.5%，saline 組 2.9%，p 值 0.08<sup>39</sup>。之後分析發現，在敗血症，balanced crystalloids 相較於 saline 明顯降低 30 天死亡率 (balanced crystalloids 組：26.3%，saline 組：31.2%，p 值 0.01)<sup>40</sup>。因此，2021 年指引建議復甦輸液選擇為 balanced crystalloids<sup>7</sup>。心臟加護病房、創傷性腦損傷、creatinine (肌酸酐) 小於 1.5 mg/dl (毫克 / 公合) 等病人族群可能使用 saline 優於 balanced crystalloids，但未達統計差異<sup>38,39</sup>。Balanced crystalloids 除鈉、氯離子外，亦含有鉀、鈣離子<sup>37</sup>，需監測電解質濃度。

治療指引建議，若需要大量晶體溶液復甦，可合併使用 albumin 作為輸液<sup>1,7</sup>。2014 年研究，在嚴重敗血症及敗血性休克病人，予以 albumin 使其血中濃度大於 30 g/l (克 / 公升)。Albumin 組七天內接受了平均 1100 毫升濃度 20% albumin。最終 albumin 組有較高的 MAP

及較低的 net fluid balance (淨液體平衡), 28 天及 90 天死亡率無差異<sup>41</sup>。統合分析發現, albumin 相較於晶體溶液可得到較高的 peak CVP (central venous pressure, 中心靜脈壓)、MAP、cardiac index (心指數) 及較低的液體輸注量<sup>42</sup>, 死亡率無差異<sup>42,43</sup>。相較於嚴重敗血症, 敗血性休克較可能得到 albumin 補充的益處<sup>41</sup>。然而該研究設計 (補充到血中 albumin 濃度到 30 g/l, 平均 7 天給予 1100 毫升濃度 20% albumin) 與現行健保制度 (僅血中 albumin 濃度未達 25 g/l 予以給付 albumin 滴注, 上限為 50 克 albumin) 有相當大鴻溝。Fresh frozen plasma (新鮮冷凍血漿) 和 albumin 一樣同為自然產生的 colloid (膠體溶液)。相關研究稀少<sup>44</sup>。於敗血症的角色不明確, 治療指引未特別提及<sup>1,7</sup>。關於 saline、balanced crystalloids、albumin 三者間比較可參考表三。

## 昇壓藥物

治療指引建議目標 MAP 為 65 mmHg 以上<sup>1,7</sup>。2014 年研究, 於敗血性休克設定較高的 MAP 目標 (80~85 mmHg) 相較於較低的目標 (65~70 mmHg), 並無法改善死亡率<sup>45</sup>。高血壓病史的族群, 較高的 MAP 目標可減少後續腎臟損傷<sup>45</sup>。2016 年研究, 於休克病人 (約 70% 為敗血性休克), 較低的 MAP 目標 (60~65 mmHg) 相較於較高的目標 (75~80 mmHg) 並無死亡率差異<sup>46</sup>。於 75 歲以上族群, 較高的血壓目標反而增加死亡率<sup>46</sup>。2020 年研究, 於 65 歲以上的 vasodilatory hypotension (血管擴張性低血壓) 病人 (約五成敗血性休克, 約三成敗血症), 較低的 MAP 目標 (60~65 mmHg) 相較於一般照護, 並無死亡率差異<sup>47</sup>。高血壓次族群, 較低的血壓目標死亡率較低<sup>47</sup>。綜合以上證據, 對於 MAP 應設定個人化目標。仍無法明確得知高血

壓病史的敗血性休克, 應設定較高或較低的血壓目標。敗血性休克合併急性腎損傷血壓目標亦無定論。

2016 年指引建議 norepinephrine 作為首選升壓藥物。若仍無法達到目標血壓, 建議加入 vasopressin 或 Epinephrine<sup>1</sup>。2021 年指引維持 norepinephrine 為第一線昇壓藥物的建議<sup>7</sup>。目前無研究說明使用第二種升壓藥物的最佳時機點。臨床上, 認為身體對於第一種藥物的機轉已達極限、希望兩種藥物能有協同作用、減少或避免第一種藥物劑量產生的副作用、雖增加第一種藥物劑量, 未見明顯反應、第一種藥物已達最大劑量為常見使用第二種升壓藥物的原因<sup>48</sup>。2021 年指引則提到, 若無法達到目標血壓, 建議予以第二種藥物而非增加 norepinephrine 劑量。建議實務上若 norepinephrine 已達 0.25~0.5 µg/kg/min, 則開始給予 vasopressin<sup>7</sup>。不同藥物作用機轉有所差異<sup>49</sup>, 對於 norepinephrine 反應不佳的敗血性休克病人, 及早併用其他藥物可能更容易達到目標血壓。2015 年系統性回顧 (systematic review) 及統合分析 (meta-analysis) 發現, 相較於 Dopamine, 用 norepinephrine 治療的病人死亡率較低、血行動力學較佳、副作用較少<sup>50</sup>。第一線升壓劑使用 vasopressin<sup>51-53</sup> 或 epinephrine<sup>54</sup> 並無法比 norepinephrine 降低死亡率, 考慮到證據等級, 兩者使用順位在 norepinephrine 之後<sup>1,7</sup>。Epinephrine 會增加乳酸產生, 進而造成血中乳酸上升, 若復甦策略以乳酸清除率作為參考指標, 使用 epinephrine 會造成干擾<sup>1</sup>。血行動力學改善時升壓藥物的調降治療指引未明確說明。2019 年回溯性研究發現, 相較於先停用 norepinephrine, 先停用 vasopressin, 後續發生血行動力學不穩定的風險較高<sup>55</sup>。

表三：不同輸液的比較

Saline	Balanced crystalloids	Albumin
特點 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 鈉及氯濃度高於血漿<sup>37</sup></li> <li>• 可能導致發炎、代謝性酸中毒、腎動脈收縮、降低 microcirculation (微循環)<sup>37</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 除含有鈉、氯離子外, 亦含有鉀鈣、離子<sup>37</sup></li> <li>• 相較於 saline, 可能較低腎損傷及死亡風險<sup>36, 38-39</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 膠體溶液</li> <li>• 昂貴</li> <li>• 相較於晶體溶液, 較能改善生理數值, 但死亡率無差異<sup>41-43</sup></li> </ul>

## 如何達到目標血壓？升壓劑跟輸液誰先誰後

敗血症及敗血性休克的治療，通常在輸液復甦後仍無法恢復血壓，才考慮使用升壓藥物<sup>1,19</sup>。2014年回溯性研究發現，在外科加護病房發生敗血性休克後前六小時，每延遲一小時開始 norepinephrine 滴注增加 5.3% 死亡率。於敗血性休克前兩小時予以 norepinephrine 滴注比起超過兩小時後才給予 norepinephrine，二十八天死亡率較低<sup>56</sup>。2019年研究，在輸液復甦中位數 800ml 時介入 0.05 µg/kg/min norepinephrine，相較標準治療，可得到較好的休克控制，死亡率無差距<sup>57</sup>。1-hour bundle 亦提及，即便在輸液復甦尚未完成，若平均動脈壓無法達到 65 mmHg，應使用藥物維持血壓<sup>58</sup>。血壓為 preload (前負荷)、心收縮力、afterload (後負荷) 彼此交互作用的結果。為了達成敗血性休克目標血壓，輸液復甦與升壓劑兩者間的轉換時機，應視病人條件予以調整，不應用單一策略套用在所有病人。但目前仍未有好的指標可供參考<sup>59,60</sup>。

## 類固醇

2016年指引建議，敗血性休克於輸液復甦及升壓劑使用後仍無法穩定血行動力學，予以 hydrocortisone，每天 200mg<sup>1</sup>。2021年指引未做調整<sup>7</sup>。2018年兩篇研究呈現不同結果<sup>61,62</sup>。Venkatesh 等人發現每日予以 hydrocortisone 200mg 無法降低敗血性休克死亡率<sup>61</sup>。Annane 等人則發現每六小時給予 hydrocortisone 50mg 及每日給予 fludrocortisone 50 µg 降低敗血性休克死亡率<sup>62</sup>。比較兩篇病人族群，後者的研究對象嚴重度較高。另外，前篇次分組中，catecholamine 劑量大於每分鐘 15 µg 使用 hydrocortisone 有降低死亡率的傾向。統合分析發現，類固醇可加速休克緩解<sup>63-65</sup>、減少升壓藥物使用<sup>63</sup>、較低的第七天 SOFA 分數<sup>63</sup>、減少加護病房住院天數<sup>63-65</sup>、減少住院天數<sup>65</sup>、減少呼吸器使用天數<sup>64</sup>。類固醇的使用可望降低 28 天死亡率<sup>63,65</sup> 或短期死亡率<sup>64</sup>。但也有統合

分析認為其對降低加護病房死亡率或是住院死亡率無幫助<sup>65</sup>。類固醇常見的副作用包括高血糖、高血鈉、續發性感染、腸胃道出血、瞻妄 (delirium)、腦病變 (encephalopathy)<sup>63-65</sup>。

重症病人可能 mineralocorticoid (礦物性皮質素) 功能異常<sup>66</sup>，敗血性休克病人除給予 hydrocortisone 外，額外給予 fludrocortisone 是否有其角色？2020年的統合性分析三篇相關的研究，發現同時使用兩種類固醇可加速休克緩解及降低 28 天死亡率<sup>67</sup>。然而，一日 200 mg hydrocortisone，含有的 mineralocorticoid effect 已相當於 1200 µg fludrocortisone<sup>66</sup>。Annane 等人解釋，hydrocortisone 和 fludrocortisone 作用在 mineralocorticoid receptor 效果不同<sup>68</sup>。

## Sodium bicarbonate (碳酸氫鈉)

因灌流低下導致高乳酸血症，除非 pH 小於 7.15，2016年指引反對使用 sodium bicarbonate<sup>1</sup>。2018年研究，於加護病房病人，代謝性酸血症 pH 小於 7.2，予以 sodium bicarbonate 使 pH 升高至 7.3 以上。雖未見死亡率差異，但於第 2 至 3 期急性腎損傷次分組中，使用 sodium bicarbonate 可降低死亡率<sup>69</sup>。同年，Zhang 等人的資料庫研究，發現於敗血症病人，合併 pH 小於 7.2 代謝性酸血症及第 2 至 3 期急性腎損傷，予以 sodium bicarbonate 可降低死亡率<sup>70</sup>。因此，2021年指引建議，敗血性休克合併代謝性酸血症 (pH 小於 7.2) 及第 2 至 3 期急性腎損傷，給予 sodium bicarbonate<sup>7</sup>。但 sodium bicarbonate 並非毫無副作用，Jaber 等人的研究，sodium bicarbonate 給予上限為 42 克<sup>69</sup>。此類病人，sodium bicarbonate 和腎臟替代療法，孰優孰劣亦無定論<sup>71</sup>。

## Vitamin C (維他命 C) 及 thiamine (硫胺)

Vitamin C 降低敗血症引起的器官損傷<sup>72-74</sup>、於嚴重敗血症病人降低 SOFA score、C-reactive protein、procalcitonin、血管內皮損傷<sup>75</sup>、減少嚴重燒傷病人所需復甦液體<sup>76</sup>。Glucocorticoid 增加細胞攝取 vitamin C<sup>77</sup>，vitamin C



可能回復 glucocorticoid receptor 功能<sup>78</sup>，兩者間有協同作用。Marik 等人在三個極度嚴重的敗血性休克病人除予以 hydrocortisone，亦使用 vitamin C<sup>79</sup>。三個病人皆得到戲劇性的改善。之後常規使用在嚴重敗血症及敗血性休克。

另一方面，在腎臟功能異常病人給予大量 vitamin C 可能增加 oxalate (草酸鹽) 於組織沉積及腎臟結石風險<sup>80,81</sup>。Thiamine 缺乏影響 oxalate 代謝，使 glyoxylate (乙醛酸鹽) 於組織堆積，尿中排出增加，形成高草酸鹽尿<sup>82</sup>。部分敗血性休克病人缺乏 thiamine，予以補充可降低死亡率<sup>83</sup>。基於上述理由，除 vitamin C、hydrocortisone 外，同時給予 thiamine。2017 年，Marik 等人 before-after clinical study (前後對照研究)，於嚴重敗血症或敗血性休克，且 Procalcitonin 大於 2ng/mL 的病人，收治加護病房 24 小時內，靜脈予以 vitamin C (每六小時給予 1.5 克，四天或是轉出加護病房)、hydrocortisone (每六小時給予 50mg，七天或是轉出加護病房) 及 thiamine (每十二小時給予 200mg，四天或是轉出加護病房)，可降低死亡率<sup>79</sup>。

Vitamin C 及 thiamine 不昂貴，相對安全且易於取得。之後，於敗血性休克合併使用這三種藥物的比例增加<sup>84</sup>。後續研究發現其可降低加護病房住院天數<sup>85</sup>、加速休克緩解<sup>86</sup>、改善 SOFA score<sup>87</sup>。單獨使用 vitamin C 用在 sepsis 合併 acute respiratory distress syndrome 可降低死亡率<sup>88</sup>。但亦有 randomized controlled trial (RCT，隨機對照試驗) 發現併用這三種藥物毫無效果<sup>89,90</sup>。

Shi 等人統整後發現，併用 hydrocortisone、vitamin C 及 thiamine 於 cohort study (世代研究) 中可見降低死亡率的好處，但 randomized controlled trial (RCT，隨機對照試驗) 未見此結果<sup>91</sup>。RCT 中可見升壓劑使用時間縮短，cohort study 未見此結果<sup>91</sup>。不論 RCT 或 cohort study 都發現併用三種藥物 SOFA score 改善較快<sup>91</sup>。Scholz 等人分析 vitamin C 的角色<sup>92</sup>。Vitamin C 有降低死亡率的傾向<sup>92</sup>。次分析發現，使用天數介於三到四天相較於一到兩天或五天以

上，對降低死亡率的好處最明顯<sup>92</sup>。在這些研究中，vitamin C 使用方式各有不同，有單獨使用、搭配 thiamine、搭配 hydrocortisone、同時搭配 thiamine 及 hydrocortisone<sup>92</sup>。對照組為安慰劑或是 hydrocortisone<sup>92</sup>。

2021 年指引統整 RCT 結果發現 vitamin C 有降低死亡率傾向<sup>7</sup>，但近期的兩篇 RCT 死亡率較偏向對照組<sup>87,89</sup>，故反對於敗血症及敗血性休克使用維他命 C，強度為弱建議，證據等級低<sup>7</sup>。

## Care bundle (組合式照護)

自 early goal-directed therapy 証實降低死亡率後，採用 care bundle 治療 sepsis 受到重視<sup>19</sup>。藉由 care bundle，改變治療行為，改善疾病預後。2015 年的觀察性研究發現，針對嚴重敗血症或敗血性休克，完成 3-hour 及 6-hour bundle (表四) 的病人死亡率較低<sup>93</sup>。2018 年，3-hour 及 6-hour bundle 修正為 1-hour bundle (表五)<sup>58</sup>。比較兩者，可見原先三小時需完成的處置均提前到需一小時內完成，對低血壓的病人

表四：3-hour and 6-hour bundle<sup>93</sup>

3-hour bundle	6-hour bundle
測量乳酸	追蹤乳酸 (如果初次測量乳酸即偏高)
予以抗生素之前留取血液培養	若輸液復甦後仍持續低血壓則給予升壓劑
靜脈給予廣效性抗生素	若輸液復甦後仍持續低血壓或初次測量乳酸高於 4 mmol/L 則測量 CVP 及 ScvO <sub>2</sub>
若乳酸高於 4 mmol/L 或低血壓，則給予每公斤體重 30 毫升 crystalloid	

表五：1-hour bundle<sup>58</sup>

測量乳酸。若測得數值大於 2 mmol/L，則需繼續追蹤
予以抗生素之前留取血液培養
給予廣效性抗生素
於低血壓或是乳酸大於 4 mmol/L 的病人開始快速給予每公斤體重 30 毫升 crystalloid
若病人在予以輸液復甦過程中或輸液復甦後低血壓，給予升壓劑使平均動脈壓大於等於 65 mmHg

提早使用升壓劑。但 bundle 的五個元素中，給予抗生素、快速給予 crystalloid、針對低血壓病人予以升壓劑，雖均為 strong recommendation (強烈建議)，證據等級卻不高。尤其是“給予每公斤體重 30 毫升 crystalloid”，為低證據等級<sup>94</sup>。後續有文章針對 1-hour bundle 提出質疑，包括實證等級偏低、短時間內需完成 1-hour bundle 可能造成抗生素濫用、測量乳酸相較於 SOFA score 或 qSOFA 不見得能提供額外的預後資訊…等<sup>95,96</sup>。2017 年研究發現，雖然越快完成 3-hour bundle 越能增加存活率，主要歸功於及早予以抗生素。完成輸液復甦的時間並不影響存活率<sup>96</sup>。2021 年指引並未對 care bundle 多加著墨<sup>7</sup>。綜上所述，1-hour bundle 仍有爭議，臨床上使用亦需小心可能的副作用，如為了早期給予抗生素導致過度使用、輸液復甦造成的 fluid overload (過載)。

## 結 論

敗血症病人異質性大，不應死守指引上的治療建議套用在所有病人身上。這些治療建議，大多證據等級亦不高。臨床醫師應了解各個治療策略的適應症、可能的好處及風險，為每個病人打造最適當的治療方針，以期達到最好的治療效果。

## 參考文獻

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the global burden of disease Study. *Lancet* 2020; 395(10219):200-11.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644-55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-56.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-800.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47(11): 1181-247.
- Rhee C, Kadri SS, Danner RL, et al. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: A survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 2016;20:89.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1629-38.
- Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: Insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest* 2017;151(3):586-96.
- Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A comparison of sepsis-2 (systemic inflammatory response syndrome based) to sepsis-3 (sequential organ failure assessment based) definitions-A multicenter retrospective study. *Crit Care Med* 2020;48(9): 1258-64.
- Takauji S, Hayakawa M, Fujita S. A nationwide comparison between sepsis-2 and sepsis-3 definition in Japan. *J Intensive Care Med* 2020;35(12):1389-95.
- Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: A narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45(2):172-89.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681-91.
- Chen CH, Chen YM, Chang YJ, Wang SH, Chang CY, Yen HC. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of infectious diseases: Meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(10): e14632.
- Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: Results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(2):236-43.
- Pepper DJ, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2019;155(6): 1109-18.
- Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(2):202-10.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.



20. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16):1496-506.
21. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18):1683-93.
22. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301-11.
23. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2223-34.
24. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-95.
25. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Bernard GR. Simplified severe sepsis protocol: A randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med* 2014;42(11):2315-24.
26. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(13):1233-40.
27. Truong TN, Dunn AS, McCardle K, et al. Adherence to fluid resuscitation guidelines and outcomes in patients with septic shock: Reassessing the "one-size-fits-all" approach. *J Crit Care*. 2019;51:94-8.
28. Brown RM, Semler MW. Fluid management in sepsis. *J Intensive Care Med* 2019;34(5):364-73.
29. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA* 2016; 316(12):1298-309.
30. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(7):654-64.
31. Hamzaoui O, Teboul J. How do I integrate hemodynamic variables when managing septic shock? *Korean J Crit Care Med* 2016; 31(4) 265-75.
32. Vincent JL, Bakker J. Blood lactate levels in sepsis: In 8 questions. *Curr Opin Crit Care* 2021;27(3):298-302.
33. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016;42(11):1695-705.
34. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, et al. The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 2019;47(7):951-9.
35. Reuter DA, Chappell D, Perel A. The dark sides of fluid administration in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2018;44(7):1138-40.
36. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308(15):1566-72.
37. Semler MW, Kellum JA. Balanced crystalloid solutions. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(8):952-60.
38. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 2018;378(9):819-28.
39. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378(9):829-39.
40. Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(12):1487-95.
41. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(15):1412-21.
42. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:144-54.
43. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD000567.
44. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 2005;58(5):1011-8.
45. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(17):1583-93.
46. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: A multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42(4):542-50.
47. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(10):938-49.
48. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1):20.
49. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 2019;45(11):1503-17.
50. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0129305.
51. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
52. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(5):509-18.
53. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, et al. Vasopressin in septic shock: An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2019; 45(6):844-55.
54. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison

- of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34(12):2226-34.
55. Bissell BD, Magee C, Moran P, Bastin MLT, Flannery AH. Hemodynamic instability secondary to vasopressin withdrawal in septic shock. *J Intensive Care Med* 2019; 34(9):761-5.
56. Bai X, Yu W, Ji W, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014;18(5):532.
57. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(9):1097-105.
58. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44(6):925-8.
59. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, Dellinger RP. The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care* 2020;57:108-17.
60. Schellenberg M, Cobb JP. Fluid resuscitation and vasopressors in septic shock: the importance of filling the tank while squeezing the pipes. *Crit Care Med* 2020;48(10):1533-5.
61. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378(9):797-808.
62. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378(9):809-18.
63. Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179(2):213-23.
64. Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018;44(7):1003-16.
65. Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, et al. Reevaluating the role of corticosteroids in septic shock: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2019;2019: 3175047.
66. Nethathe GD, Cohen J, Lipman J, Anderson R, Feldman C. Mineralocorticoid dysfunction during critical illness: a review of the evidence. *Anesthesiology* 2020;133(2):439-57.
67. Yamamoto R, Nahara I, Toyosaki M, Fukuda T, Masuda Y, Fujishima S. Hydrocortisone with fludrocortisone for septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Acute Med Surg* 2020;7(1):e563.
68. Annane D, Renault A, Bellissant E. Glucocorticoids with or without fludrocortisone in septic shock. *N Engl J Med* 2018; 379(9):895-6.
69. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): A multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2018 Dec 8;392(10163):2440]. *Lancet* 2018;392(10141):31-40.
70. Zhang Z, Zhu C, Mo L, Hong Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2018;44(11):1888-95.
71. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 2018;379(15):1431-42.
72. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Attenuation of sepsis-induced organ injury in mice by vitamin C. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(7):825-39.
73. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury [published correction appears in *Crit Care Med* 2011 Aug; 39(8):2022]. *Crit Care Med* 2011;39(6):1454-60.
74. Zhou G, Kamenos G, Pendem S, Wilson JX, Wu F. Ascorbate protects against vascular leakage in cecal ligation and puncture-induced septic peritonitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302(4):R409-16.
75. Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014;12:32.
76. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg* 2000;135(3): 326-31.
77. Fujita I, Hirano J, Itoh N, Nakanishi T, Tanaka K. Dexamethasone induces sodium-dependant vitamin C transporter in a mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Br J Nutr* 2001; 86(2):145-9.
78. Okamoto K, Tanaka H, Makino Y, Makino I. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redox-dependent mechanism. *Biochem Pharmacol* 1998;56(1):79-86.
79. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017;151(6):1229-38.
80. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* 2005; 135(7):1673-7.
81. Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 1994;151(4):834-7.
82. Sidhu H, Gupta R, Thind SK, Nath R. Oxalate metabolism in thiamine-deficient rats. *Ann Nutr Metab* 1987;31(6):354-61.
83. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med* 2016;44(2):360-7.
84. Vail EA, Wunsch H, Pinto R, et al. Use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine in adults with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(11):1531-9.
85. Mitchell AB, Ryan TE, Gillion AR, Wells LD, Muthiah MP. Vitamin C and thiamine for sepsis and septic shock. *Am J Med* 2020;133(5):635-8.

86. Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: The ORANGES trial. *Chest* 2020;158(1):164-73.
87. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(5):423-31.
88. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA* 2020 Jan 28;323(4):379]. *JAMA* 2019;322(13):1261-70.
89. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(7):642-50.
90. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: A multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2015-25.
91. Shi R, Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit Care* 2020;24(1):431.
92. Scholz SS, Borgstedt R, Ebeling N, Menzel LC, Jansen G, Rehberg S. Mortality in septic patients treated with vitamin C: a systematic meta-analysis. *Crit Care* 2021;25(1):17.
93. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the international multicentre prevalence study on sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015;41(9):1620-8.
94. Freund Y, Khoury A, Möckel M, et al. European society of emergency medicine position paper on the 1-hour sepsis bundle of the surviving sepsis campaign: expression of concern. *Eur J Emerg Med* 2019;26(4):232-3.
95. Rhee C, Strich JR, Klompas M, Yealy DM, Masur H. SEP-1 has brought much needed attention to improving sepsis care...But now is the time to improve SEP-1. *Crit Care Med* 2020;48(6):779-82.
96. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2235-44.

## Definition and Management of Sepsis and Septic Shock: A Short Review

Shih-Feng Huang and Yao-Chen Wang

*First Intensive Care Unit, Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan*

The most recent guideline from the Surviving Sepsis Campaign was published in 2017, and the use of systemic inflammatory response syndrome was abolished. New definitions may have better specificity but are generally not suitable for every patient. Evidence of treatment recommendations have been low to moderate in quality. Many controversies exist regarding treatment recommendations, such as in the choice of resuscitation fluid and strategy, and the timing of vasopressor initiation. We reviewed some studies published in recent years and compared the difference between the results and guideline recommendations. Due to the high heterogeneity in the sepsis population, individualized treatment may be more beneficial than a protocolized approach. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 287-297)