

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.021

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190301.1524.034.html(2019-03-04)

## 脓毒症患者集束化治疗后液体平衡状态对预后的影响\*

季 兵,马丽梅,朱建军,朱建良,贾星宇,方文丽,刘励军<sup>△</sup>

(苏州大学附属第二医院急诊科,江苏苏州 215000)

**[摘要]** **目的** 探讨脓毒症患者集束化治疗液体复苏后 1 周内液体平衡状态对临床预后的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选择 2016 年 1 月至 2016 年 12 月苏州大学附属第二医院重症监护病房(ICU)脓毒症及脓毒性休克患者,按治疗后 28 d 预后情况分为生存组及死亡组,比较两组患者的一般基线资料并倾向性评分匹配后,再比较两组患者间 7 d 内每日出入量、平衡量及累计液体平衡量。**结果** 102 例脓毒症及脓毒性休克患者中,28 d 死亡率为 28.43%(29/102)。两组患者在第 3~7 天的液体平衡量、第 4~7 天的累计液体平衡量比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 对于脓毒症及脓毒性休克患者早期集束化复苏治疗后,在满足机体重要脏器灌注条件下,尽早达到液体负平衡状态可降低病死率。

**[关键词]** 脓毒症;休克,脓毒性;液体平衡;集束化治疗**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1531-04**Effect of fluid balance after sepsis bundle therapy on prognosis of sepsis patients\***JI Bing, MA Limei, ZHU Jianjun, ZHU Jianliang, JIA Xingyu, FANG Wenli, LIU Lijun<sup>△</sup>

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Soochow

University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the effect of fluid balance after sepsis bundle with fluid resuscitation in 1 week on clinical prognosis in patients with sepsis. **Methods** We performed a retrospective cohort study on the patients with sepsis and septic shock at the second affiliated hospital of Soochow University between January, 2016 and December, 2016. Patients were categorized into the non-survivor and survivor group based on 28-day mortality. After comparing the general baseline data and matching the propensity score in the two groups, daily intake, liquid equilibrium and cumulative liquid equilibrium within 7 days were compared. **Results** Of the 102 sepsis and septic shock patients, 28-day mortality was 28.43%(29/102). There were statistically significant differences between the two groups in liquid equilibrium in 3-7 days and cumulative liquid equilibrium in 4-7 days ( $P<0.05$ ). **Conclusion** For the sepsis and septic shock patients after sepsis bundle, if the perfusion condition of vital organ is satisfied, achieving negative liquid equilibrium as early as possible will reduce the mortality.

**[Key words]** sepsis; shock, septic; fluid balance; sepsis bundle

对于脓毒症患者,液体复苏是其早期集束化治疗的重要组成部分<sup>[1]</sup>,液体复苏通过增加心输出量,改善循环及脏器灌注,但是也与患者的脏器及组织水肿相关。脓毒症患者的液体管理,尤其是集束化治疗后的液体管理一直存在争议。一方面,此类患者血管通透性增加可导致液体的外渗,引起组织水肿,限制液体输入或达到液体负平衡,理论上可减轻组织水肿,改善患者氧合;另一方面,限制液体输入患者出现有效循环血量不足的风险增加,而心输出量下降,组织灌注不足,往往导致肺外器官功能衰竭,进而可能增加患者的不良预后发生率。不管是我国 2014 年发布

的“中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南”<sup>[2]</sup>,还是 2016 年美国危重病医学会/欧洲危重病医学会(SCCM/ESICM)发表的“拯救严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南”<sup>[1]</sup>,都没有涉及集束化治疗后的液体管理方案。故此,探讨集束化治疗后脓毒症患者液体平衡状态对于预后的影响具有重要的临床意义。本研究在一所大学附属医院综合重症监护病房(general intensive care units, GICU),采取回顾性队列研究的方法,分析集束化治疗后液体平衡对患者临床预后的影响。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 采用回顾性队列研究方法,收集

\* 基金项目:江苏省医学会急诊医学分会急性感染性疾病专项研究方案(2015JZKY04)。 作者简介:季兵(1982-),主治医师,硕士,主要从事脓毒症及脓毒性休克方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:lijunliusz@sina.com。

2016 年 1 月至 12 月苏州大学附属第二医院重症监护病房(ICU) 脓毒症及脓毒性休克患者的临床资料。纳入标准:(1)符合 2016 年美国危重病医学会/欧洲加强治疗医学会(SCCM/ESICM)脓毒症及脓毒性休克诊断标准;(2)年龄大于 18 岁;(3)确诊脓毒症及脓毒性休克后收入 ICU 时间小于 24 h。排除标准:(1)妊娠及哺乳期妇女;(2)入院前 6 个月内接受化疗者;(3)肿瘤晚期及各种疾病的终末期,不可逆转的临终状态;(4)有免疫系统疾病者,目前或前 3 个月内接受糖皮质激素或其他免疫抑制剂、免疫调节剂治疗者;(5)ICU 住院时间或存活时间小于 1 周者;(6)入 ICU 后 28 d 内主动终止治疗或自动出院。共收治脓毒症及脓毒性休克患者 163 例,排除 61 例,102 例患者入组本研究。

## 1.2 方法

**1.2.1 患者分组** 根据患者治疗后 28 d 预后分为生存组及死亡组;其中生存组包括病情好转、好转转出重症监护病房和直接出院。

**1.2.2 观察指标** (1)一般项目:性别、年龄、既往史,入院当日血管活性药物的使用,入院当日(取最高值)血常规、降钙素原(procalcitonin,PCT)、脏器功能指标,入院当日序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)、急性生理功能与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation-II,APACHE II)等;(2)入院治疗 7 d 内每日出入量及平衡量,其中入量包括静脉补液、胃肠内营养等,出量包括患者的尿液、粪便、各种引流液等,平衡量为入量减去出量,正平衡为入量减去出量大于 0,负

平衡为入量减去出量小于 0。

**1.2.3 倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)的方法** 以 28 d 预后为处理指标,以年龄、性别、各既往病病史、血管活性药物使用、实验室指标、SOFA 及 APACHE II 评分为协同指标。其中年龄、实验室指标、SOFA 及 APACHE II 评分为连续变量,其余为二分类变量。选择卡钳值为 0.2,并使用 Logistic 回归公式进行倾向性评分(propensity score, PS),得到 PS 值及 PS 权重,按 1:3 的比例进行匹配。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS19.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(率)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 PSM 前后患者基线数据比较** 共纳入 102 例脓毒症/脓毒性休克患者,其中 28 d 生存组 73 例(71.57%),死亡组 29 例(28.43%),平均年龄(69.11±10.77)岁。两组患者 PSM 前在年龄、慢性心功能不全、脑血管疾病、血白细胞计数、血肌酐、尿素氮、SOFA、APACHE II 评分方面比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PSM 后两组患者上述基线数据比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),避免了因基线数据差异而出现偏倚。PSM 前后患者基线数据比较,见表 1。

表 1 两组患者 PSM 前后患者基线数据比较

项目	PSM 前			PSM 后		
	生存组( <i>n</i> =73)	死亡组( <i>n</i> =29)	<i>P</i>	生存组( <i>n</i> =65)	死亡组( <i>n</i> =23)	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.54±14.86	70.46±14.66	0.025	65.34±12.88	69.56±13.17	0.091
性别[ <i>n</i> (%)]						
男	44(60.27)	16(55.17)	0.637	40(61.54)	13(56.52)	0.673
女	29(39.73)	13(44.83)		25(38.46)	10(43.48)	
既往史[ <i>n</i> (%)]						
高血压	36(49.32)	16(55.17)	0.767	30(46.15)	12(52.17)	0.355
糖尿病	16(21.92)	14(48.28)	0.082	14(21.54)	10(43.48)	0.297
慢性肺疾病	16(21.92)	8(27.59)	0.894	12(18.46)	6(26.09)	0.340
脑血管疾病	11(15.07)	12(41.38)	0.022	9(13.85)	5(21.74)	0.374
慢性肾病	7(9.59)	2(6.90)	0.505	6(9.23)	2(8.70)	0.939
心功能不全	4(5.48)	10(34.48)	0.001	4(6.15)	2(8.70)	0.678
恶性肿瘤	4(5.48)	3(10.34)	0.534	4(6.15)	2(8.70)	0.678
血管活性药物使用[ <i>n</i> (%)]						
正性肌力药物	15(20.55)	8(27.59)	0.443	12(18.46)	5(21.74)	0.732
缩血管药物	55(75.34)	20(68.97)	0.620	50(76.92)	19(82.61)	0.569
实验室指标						
白细胞计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	15.78±6.84	19.65±3.41	0.001	15.53±6.24	16.35±5.41	0.289
C 反应蛋白( $\bar{x} \pm s, mg/L$ )	107.41±87.85	96.62±63.29	0.500	102.41±67.85	99.68±70.32	0.435

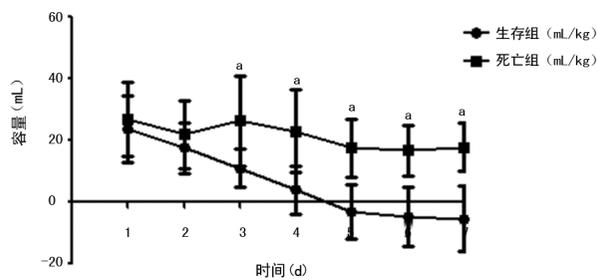
续表 1 两组患者 PSM 前后患者基线数据比较

项目	PSM 前			PSM 后		
	生存组(n=73)	死亡组(n=29)	P	生存组(n=65)	死亡组(n=23)	P
血小板( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	171.17±101.31	131.52±106.08	0.053	145.76±88.37	136.88±77.65	0.335
清蛋白( $\bar{x}\pm s, g/L$ )	29.24±5.60	27.67±7.63	0.210	28.84±5.56	26.67±6.78	0.067
肌酐( $\bar{x}\pm s, \mu mol/L$ )	108.04±66.90	170.52±126.49	0.000	145.32±56.87	155.52±78.94	0.255
尿素氮( $\bar{x}\pm s, \mu mol/L$ )	10.91±5.85	16.54±9.96	0.000	11.25±5.35	13.36±7.12	0.071
PCT[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\mu g/L$ ]	1.63(0.43, 56.31)	2.93(0.77, 58.28)	0.701	1.98(0.43, 56.31)	3.23(0.77, 58.28)	0.677
总胆红素[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $\mu mol/L$ ]	11.63(9.11, 22.73)	15.05(9.75, 29.72)	0.925	15.79(9.11, 21.23)	17.05(9.75, 27.72)	0.761
血清胱抑素 C[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $mg/L$ ]	1.18(0.96, 2.37)	1.53(0.99, 2.82)	0.197	1.56(0.96, 2.37)	1.98(0.99, 2.82)	0.254
B 型脑钠肽[M( $P_{25}, P_{75}$ ), $pg/mL$ ]	2 812(806, 6 142)	4 123(769, 17 813)	0.100	3 430(806, 6 142)	4 532(769, 17 813)	0.382
评分( $\bar{x}\pm s, 分$ )						
SOFA	7.64±3.34	13.80±2.95	0.000	8.45±3.67	9.80±4.15	0.073
APACHE II	17.92±5.02	20.48±5.99	0.017	18.32±4.99	19.48±5.34	0.175

表 2 两组患者每日液体出入量比较( $\bar{x}\pm s, mL/kg$ )

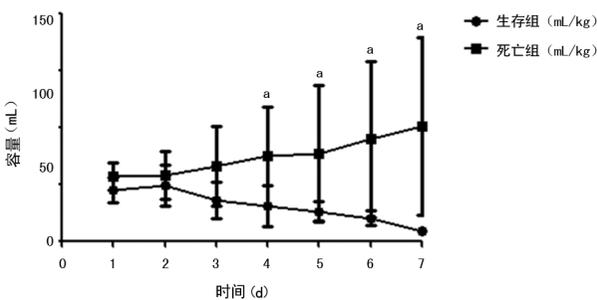
时间	生存组			死亡组		
	n	入量	出量	n	入量	出量
第 1 天	65	46.49±11.23	32.53±14.95	23	57.28±30.53	30.61±18.22
第 2 天	65	53.55±21.67	43.42±15.74	23	58.83±23.54	37.02±17.67
第 3 天	65	44.82±22.54	48.99±28.12	23	62.74±35.35 <sup>a</sup>	38.71±22.56
第 4 天	65	40.46±15.47	49.33±26.98	22	64.23±30.84 <sup>a</sup>	38.57±24.13
第 5 天	65	36.09±10.45	54.84±20.21	21	59.23±26.38 <sup>a</sup>	37.59±13.66 <sup>a</sup>
第 6 天	65	33.17±10.34	48.92±16.45	19	59.40±25.83 <sup>a</sup>	31.36±12.25 <sup>a</sup>
第 7 天	65	30.50±9.76	46.92±18.32	18	58.72±28.77 <sup>a</sup>	28.85±8.18 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与生存组同时间比较



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与生存组比较

图 1 每日液体平衡量



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与生存组比较

图 2 7 天内累计液体总平衡量

生存组与死亡组两组 7 d 内液体平衡量比较,入院第 4 天开始出现液体负平衡患者,但从第 3 天开始生存组及死亡组两组液体平衡量已经出现统计学差异( $P < 0.05$ ),见图 1。随着时间的延长,入院第 3 天后,生存组液体累计总平衡量呈逐渐下降趋势,但死亡组液体累计总平衡量逐渐升高。两组患者从第 4 天开始液体累计平衡量出现统计学差异( $P < 0.05$ ),见图 2。

### 3 讨 论

脓毒症集束化治疗后其病死率明显降低,但仍有 25%~30% 的病死率<sup>[3]</sup>。脓毒性患者的液体治疗过程复杂,可能受到血流动力学目标的设置、时间、并发症和合作研究者等因素的影响<sup>[4-6]</sup>。之前的指南是基于低水平的证据,且对于复苏后液体治疗目标仍不确定<sup>[7]</sup>。本研究分析了一个大学附属医院单中心 ICU 病房中共 102 例脓毒症患者,28 d 死亡率为 28.43%,发现入 ICU 第 3~7 天的液体平衡量,第 4~7 天液体累计平衡量为脓毒症患者 28 d 死亡的危险因素。

BOYD 等<sup>[8]</sup>实验显示,1~4 d 累计液体正平衡越多的脓毒症患者,病死率越高。HJORTTRUP 等<sup>[9]</sup>研究亦证实感染性休克施行限制性液体治疗能改善患者预后。感染性休克早期如何实现早期集束化治疗及相对限制性液体管理是临床工作中的难点。有研

2.2 PSM 后生存组和死亡组每日液体出入量及平衡量比较 生存组从第 3 天开始,入量呈逐渐下降趋势,从第 5 天开始,出量较死亡组明显增加,见表 2。

究发现在感染性休克早期,即使全身氧输送是足够的,但是有灌注的毛细血管数目降低,尤其在死亡患者表现更为突出,并且与器官功能不全的发生率及病死率密切相关,经过早期足量液体复苏,随着平均动脉压的提升,微循环灌注可得到改善。然而,在感染性休克后期,即使出现比休克早期更差的微循环,此时进行液体复苏也不能改善患者的微循环<sup>[10]</sup>。在临床工作中,休克的早期及后期很难精确标定。本研究还是基本上按照复苏(recovery)、优化(optimization)、稳定(stabilize)、降阶梯(downgrading)4个阶段(简称ROSD法)进行液体管理<sup>[11]</sup>。在前3个阶段的治疗过程中,可反复试验患者的液体预负荷反应性,比如常用的补液试验、被动抬腿试验、呼气末屏气测试<sup>[12]</sup>等,也可以通过每搏量变异度(stroke volume variation,SVV)、脉搏压变异度(pulse pressure variation,PPV)<sup>[13]</sup>等血流动力学监测为指导,一旦出现无液体反应,即进入到后限制液体管理阶段。ROSD法强调复苏的目标是病理生理的变化,不单一注重血流动力学指标,综合应用各种技术手段结合实验室检查个体化进行容量管理,维持血压不是目的,目的是恢复终末器官灌注和组织氧供<sup>[14]</sup>。徐颖等<sup>[15]</sup>研究表明,感染性休克患者早期充分的液体复苏及后限制液体管理均可改善患者预后,并发现同时满足早期充分液体复苏和后限制液体管理的患者生存率明显提高。

在本研究中,生存组及死亡组在前2d的液体平衡是非常相似的,但是死亡组接受了更多的液体。液体复苏后,液体平衡在生存组中稳定下降,但在死亡组中没有下降,且累计液体平衡量逐日升高。液体平衡的差异主要是因为生存组液体输注的下降和出量的增加,以及死亡组入量的增多。在1周内,生存组较死亡组在第3天及以后有更明显的液体负平衡,累计平衡量也差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

本研究的不足之处,本研究为回顾性研究,以脓毒症患者28d生存情况为最终预后指标,未随访患者远期预后;且病例数较少。还需进行大样本随机对照临床研究,才能进一步指导脓毒症患者的液体管理,改善患者预后。

综上所述,对于脓毒症患者,在早期集束化复苏治疗后,在满足机体重要脏器灌注条件下,尽早达到液体负平衡状态,可降低病死率。

## 参考文献

[1] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviv-

ing Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock; 2016[J]. Critical care medicine, 2017, 45(3): 486-552.

- [2] 蔡国荣, 严静, 邱海波. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [3] COHEN J, VINCENT J L, ADHIKARI N K, et al. Sepsis: a roadmap for future research[J]. Lancet Infect Diseases, 2015, 15(5): 581-614.
- [4] SEYMOUR C W, ROSENGART M R. Septic shock: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2015, 314(7): 708-717.
- [5] PERNER A, VIEILLARD-BARON A, BAKKER J. Fluid resuscitation in ICU patients: quo vadis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9): 1667-1669.
- [6] MYBURGH J A, MYTHEN M G. Resuscitation fluids[J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1243-1251.
- [7] DELLINGER R P, LEVY M M, 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.
- [8] BOYD J H, FORBES J, NAKADA T A, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality[J]. Critical Care Med, 2011, 39(2): 259-265.
- [9] HJORTTRUP P B, 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[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(11): 1695-1705.
- [10] OSPINA-TASCON G, NEVES A P, OCCHIPINTI G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(6): 949-955.
- [11] VINCENT J L, DE BACKER D. Circulatory shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1726-1734.
- [12] ACHEAMPONG A, VINCENT J L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 251-258.
- [13] CRAIG M, DANIEL D B, CLIFFORD S, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(9): 1400-1426.
- [14] 刘红梅, 孙海晨. 创伤性休克复苏的研究进展[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(1): 78-81.
- [15] 徐颖, 顾勤. 液体管理对感染性休克合并急性肺损伤患者预后的影响[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(7): 738-741.

(收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-11-13)