

优化的液体治疗策略对感染性休克患者预后影响的系统评价

王爱田 刘芳 朱曦 么改琦

【摘要】 目的 系统评价血流动力学优化的液体治疗策略对感染性休克患者预后的影响。方法 通过检索美国《医学索引》(MEDLINE)、Cochrane 临床试验数据库、生物医学与药理学文摘数据库(Embase)、荷兰《医学文摘》、中国生物医学文献数据库(CBM)和中国期刊网全文数据库(CNKI)等文献数据库,收集全世界范围内采用有效的液体治疗策略治疗严重脓毒症和感染性休克患者的随机对照临床试验(RCT)相关文献。试验组按血流动力学监测完成最佳血流动力学复苏终点目标,对照组予常规治疗;两组再依据干预的时间不同分为早期组(6~24 h 完成目标性液体治疗)和晚期组(不清楚开始时间或 > 24 h 完成目标性液体治疗)进行亚组分析。按 Cochrane 系统评价方法筛选试验、评价质量、提取资料,采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 纳入合格文献 11 篇、共计研究对象 2066 例患者,合并结果显示:优化的液体治疗策略能降低患者的病死率〔Peto 比值比 (OR) = 0.63, 95% 可信区间(95% CI) 0.48 ~ 0.84, $P = 0.002$ 〕,各试验组间在统计学上存在异质性 ($P = 0.01$, $I^2 = 55%$)。早期优化液体治疗策略对病死率的研究 ($n = 8$) 具有较小的异质性 ($P = 0.44$, $I^2 = 0%$);试验组较对照组更能显著降低患者病死率 (OR = 0.53, 95% CI 0.42 ~ 0.66, $P < 0.000 01$) 和多器官功能障碍综合征(MODS)发生率 (OR = 0.61, 95% CI 0.43 ~ 0.85, $P = 0.004$)。晚期液体治疗对病死率的研究 ($n = 3$) 存在异质性 ($P = 0.05$, $I^2 = 66%$);试验组与对照组病死率 (OR = 0.89, 95% CI 0.52 ~ 1.54, $P = 0.68$) 和 MODS 发生率 (OR = 0.43, 95% CI 0.17 ~ 1.08, $P = 0.07$) 比较差异无统计学意义。结论 早期应用血流动力学最优化的液体治疗策略能降低感染性休克患者的病死率及 MODS 的发生率。

【关键词】 脓毒症; 感染性休克; 液体复苏; 目标性治疗; 随机对照临床试验; 系统评价

The effect of an optimized resuscitation strategy on prognosis of patients with septic shock: a systematic review WANG Ai-tian*, LIU Fang, ZHU Xi, YAO Gai-qi. *Intensive Care Unit, the Third Hospital, Beijing University, Beijing 100191, China

Corresponding author: ZHU Xi, Email: xizhuccm@163.com

【Abstract】 **Objective** To determine the treatment effect of an optimized resuscitation strategy on prognosis of patients with septic shock. **Methods** A systematic review of MEDLINE, the Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI and other sources using a comprehensive strategy was conducted. All randomized controlled trials (RCTs) of treatment of severe sepsis and septic shock were included. The patients were randomized into treatment group and control group. Preplanned subgroup analysis required studies to be categorized based on early (goal-directed therapy accomplished within 6–24 hours) vs. late (initiated after 24 hours or unknown time of resuscitation implementation). Two authors independently extracted data and assessed study quality using standardized methods. Consensus was reached by conference. The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.0 was used for data analysis. **Results** Eleven studies were included in the final analysis, providing a sample of 2066 patients. The combined results demonstrated a decrease in mortality [odds ratio (OR) = 0.63, 95% confidence interval (95% CI) 0.48–0.84, $P = 0.002$]; however, there was statistically significant heterogeneity ($P = 0.01$, $I^2 = 55%$). Among the early optimal resuscitation studies ($n = 8$) there was minimal heterogeneity ($P = 0.44$, $I^2 = 0%$) and a significant decrease in mortality (OR = 0.53, 95% CI 0.42–0.66, $P < 0.000 01$) and incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS, OR = 0.61, 95% CI 0.43–0.85, $P = 0.004$). For the late resuscitation studies ($n = 3$), there was statistically significant difference ($P = 0.05$, $I^2 = 66%$), and there was no significant effect on mortality (OR = 0.89, 95% CI 0.52–1.54, $P = 0.68$) and incidence of MODS (OR = 0.43, 95% CI 0.17–1.08, $P = 0.07$). **Conclusion** This meta-analysis found that the application of an early optimal resuscitation strategy to patients with septic shock imparts a significant reduction in mortality and incidence of MODS.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Fluid resuscitation; Goal-directed therapy; Randomized controlled trial; Systematic review

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.004

基金项目:北京市首都医学发展科研基金项目(2009-1014)

作者单位:100191 北京大学第三医院 ICU(王爱田(现在开滦集团有限责任公司医院 ICU 工作)、朱曦、么改琦), 药剂科(刘芳)

通信作者:朱曦, Email: xizhuccm@163.com

目前危重病患者(包括脓毒症患者)最优化的液体治疗策略包括血流动力学最优、目标性复苏、目标导向治疗,期望籍此提高患者的预后。近 30 年来,尽管在严重脓毒症与感染性休克的治疗上有很多新的治疗策略出现,但很少有有效的治疗来降低感染性休克患者的病死率。2001 年 Rivers 等^[1]通过随机对照临床试验(RCT)研究发现,严重感染与感染性休克患者在发病 6 h 内完成目标性复苏治疗,28 d 病死率降低了 16%。目前感染性休克的治疗已形成了一整套包括早期目标导向治疗(EGDT)在内的集束化(bundle)管理模式,EGDT 并被写入“2008 年严重脓毒症与感染性休克治疗指南”^[2]。但是,围绕 EGDT 的讨论从未休止,甚至有学者对其提出了质疑^[3]。检索近 30 年国内外关于采用有效的液体治疗策略治疗严重脓毒症和感染性休克患者的 RCT 并进行荟萃分析(Meta 分析),旨在系统评价优化的液体治疗策略对严重脓毒症或感染性休克患者病死率及多器官功能障碍综合征(MODS)发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:国内外发表的 RCT。

1.1.2 研究对象:确诊为严重脓毒症或感染性休克患者,诊断标准符合 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCD/SCCM)制订的诊断标准^[4]。年龄 > 18 岁,性别不限。留置中心静脉导管,监测平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、心排血指数(CI)、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)等。

1.1.3 干预措施:试验组按血流动力学监测完成最佳血流动力学复苏终点目标;对照组予常规治疗。

1.1.4 测量指标:住院病死率及 MODS 发生率。

1.1.5 排除标准:排除数据报告不全、重复发表及非人类研究的文献。

1.2 文献检索策略:计算机检索美国《医学索引》(MEDLINE, 1950 年至 2011 年 5 月)、Cochrane 临床试验数据库(1960 年至 2011 年 5 月)、生物医学与药理学文摘数据库(Embase, 1980 年至 2011 年 5 月)、荷兰《医学文摘》(1950 年至 2011 年 5 月)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978 年至 2011 年 5 月)、中国期刊网全文数据库(CNKI, 1994 年至 2011 年 5 月)、维普、万方等中文数据库,并辅以文献追溯、手工检索等方法收集国内外公开发表的研究文献。英文检索式:sepsis OR septic shock OR severe sepsis OR critical care, AND hemodynamics OR resuscitation OR resuscitation end point OR oxygen

delivery OR goal-oriented therapy OR goal-directed resuscitation OR early goal-directed therapy, AND clinical trial; 中文检索式:脓毒症 OR 感染性休克 OR 严重脓毒症 OR 危重症, AND 血流动力学 OR 复苏终点指标 OR 氧输送 OR 目标性治疗 OR 目标指导性复苏 OR 早期目标指导性治疗, AND 临床试验。

1.3 文献的质量评价:用统一的质量评价表,由 2 位研究者独立对每篇符合纳入标准的文献进行评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧则通过讨论或第 3 位研究者协助解决。方法学质量评价包括 4 个方面:①随机分配方法是否正确;②是否采用分配隐藏,隐藏方案是否充分;③是否采用盲法;④有无退出或失访,如有是否采用意向治疗分析。

1.4 亚组分析:依干预的时间不同进行亚组分析,早期组为 6 ~ 24 h 完成目标性液体治疗;晚期组为不清楚开始时间或 > 24 h 完成目标性液体治疗。

1.5 统计学分析:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验进行异质性检验;若有异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50%$)则选用随机效应模型;若无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$)则选用固定效应模型。计数资料计算 Peto 比值比(OR)及其 95% 可信区间(95% CI),将处理后的 Meta 分析结果进行比较,观察差异是否有统计学意义。采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果:通过检索获得相关文献 1125 篇,按照纳入、排除标准排除不合格文献 1108 篇,其中可能符合纳入标准的文献 17 篇,仔细阅读全文后,最终纳入 11 篇 RCT 文献^[1,5-14],其中英文 9 篇,中文 2 篇,研究对象 2066 例。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价(表 1):纳入 11 个研究均为随机分组,其中 5 个研究^[1,5-6,11,14]具体表述了随机序列产生的方法,并对随机分配方案进行了隐藏;7 个研究^[1,5-6,11-14]采用了盲法;10 个研究^[5-14]开展场所在重症监护病房(ICU),1 个研究^[1]在急诊室;8 个研究^[1,5-7,11-14]报告了受试者退出失访的情况,并对具体原因进行了说明。所纳入的 11 个文献均有明确的诊断标准和排除标准,对于干预前患者的年龄、性别、病情程度等因素进行了基线一致性分析,使试验组和对照组具有可比性,纳入文献质量较高。

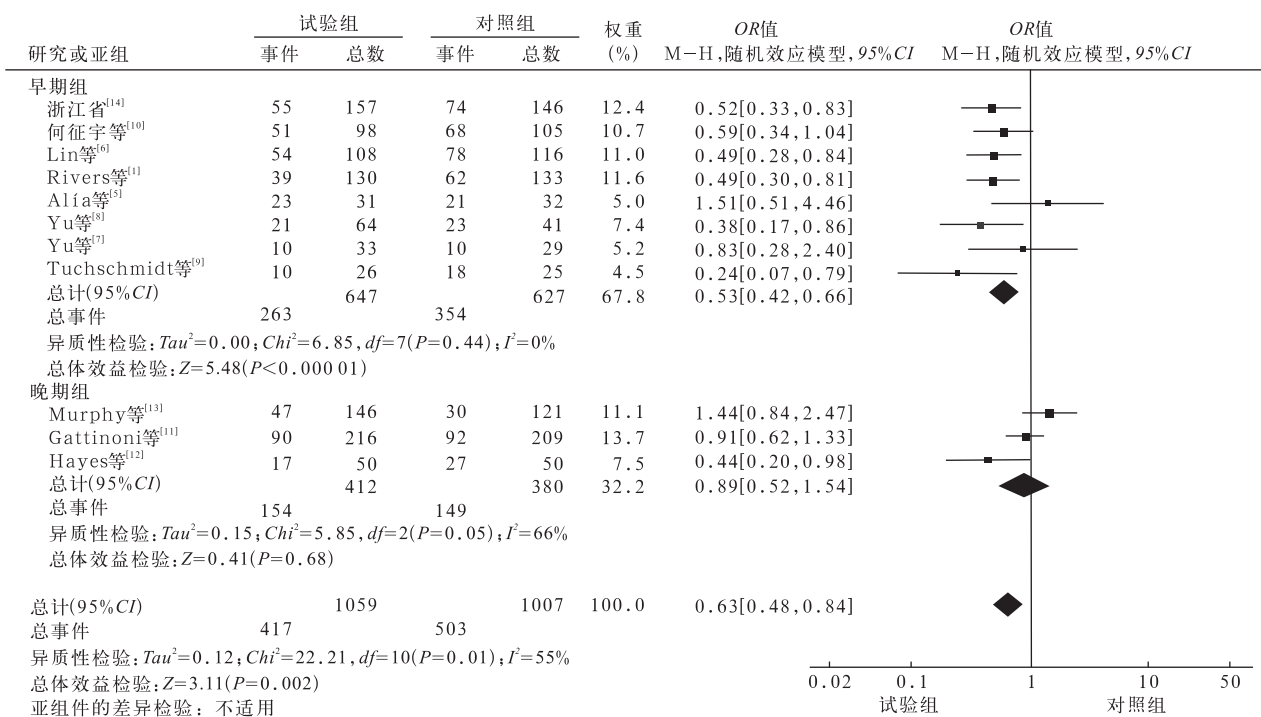
2.3 统计分析结果

2.3.1 对患者病死率的影响(图 1):在纳入的 11 个 RCT 文献^[1,5-14]中,试验组与对照组间治疗感染性

表 1 Meta 分析中纳入的 11 个随机对照临床试验的特征及方法学质量评价

纳入研究	患者例数	优化液体治疗的复苏终点	总病死率(%)	死亡时间	患者来源	干预时间	随机方法	盲法	分配隐藏	有无失访
浙江省 ^[14]	303	CVP、MAP、UO、ScvO ₂	43	ICU	ICU	早期	随机数字表	是	充分	有
Murphy 等 ^[13]	267	CVP、ScvO ₂	36	医院	ICU	晚期	不清楚	是	不清楚	有
何征宇等 ^[10]	203	MAP、CVP、ScvO ₂	59	医院	ICU	早期	不清楚	不清楚	不充分	不清楚
Lin 等 ^[6]	224	CVP、MAP、UO	59	医院	ICU	早期	计算机	是	充分	有
Rivers 等 ^[11]	263	CVP、MAP、UO、ScvO ₂	38	医院	ED	早期	计算机	是	充分	有
Alia 等 ^[5]	63	DO ₂ I	70	ICU	ICU	早期	计算机	是	充分	有
Yu 等 ^[8]	105	DO ₂	42	ICU	ICU	早期	不清楚	不清楚	不充分	不清楚
Gattinoni 等 ^[11]	425	CI、SvO ₂	43	ICU	ICU	晚期	随机数字表	是	充分	有
Hayes 等 ^[12]	100	CI、DO ₂ 、VO ₂	44	医院	ICU	不清楚	不清楚	是	不清楚	有
Yu 等 ^[7]	62	DO ₂	32	30 d	ICU	早期	不清楚	不清楚	不清楚	有
Tuchschiidt 等 ^[9]	51	CI	55	14 d	ICU	早期	不清楚	不清楚	不充分	不清楚

注: CVP: 中心静脉压, MAP: 平均动脉压, UO: 尿量, ScvO₂: 中心静脉血氧饱和度, DO₂I: 氧输送指数, DO₂: 氧输送, CI: 心排血指数, SvO₂: 混合静脉血氧饱和度, VO₂: 氧耗, ICU: 重症监护病房, ED: 急诊室



注: OR: 比值比, 95% CI: 95%可信区间

图 1 早期优化的液体治疗策略对感染性休克患者病死率影响的 Meta 分析

休克患者病死率存在异质性($P=0.01$, $I^2=55\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组患者总病死率为 39.38%, 对照组患者总病死率为 49.95%, 两组间病死率比较差异有统计学意义($OR=0.63$, $95\%CI 0.48\sim 0.84$, $P=0.002$)。提示按照血流动力学监测完成最佳血流动力学复苏终点目标的液体治疗策略较常规液体复苏策略能够降低感染性休克患者的病死率。

2.3.1.1 亚组的分析(图 1):早期优化液体治疗研究^[1,5-10,14]具有较小的异质性($P=0.44$, $I^2=0\%$),与对照组比较, 试验组能更显著地降低患者病死率

($OR=0.53$, $95\%CI 0.42\sim 0.66$, $P<0.00001$); 晚期液体治疗研究^[11-13]存在异质性($P=0.05$, $I^2=66\%$), 试验组与对照组病死率比较差异无统计学意义($OR=0.89$, $95\%CI 0.52\sim 1.54$, $P=0.68$)。提示对感染性休克患者病死率的影响, 与晚期液体治疗比较, 应用早期优化液体治疗患者更能从中获益。

2.3.1.2 敏感性分析:将较低质量的研究^[7-10,12-13]剔除后再次进行 Meta 分析, 结果无变化($OR=0.69$, $95\%CI 0.53\sim 0.89$)。说明本研究稳定性好, 结果可信。

2.3.1.3 发表偏倚(图 2):早期优化的液体治疗策略对感染性休克患者病死率影响的漏斗图分析显示,

不存在发表偏倚。

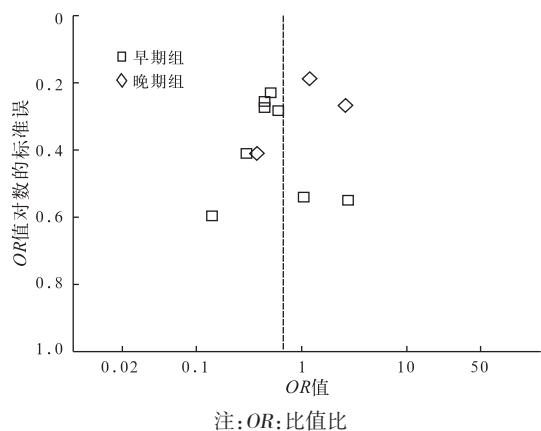


图 2 早期优化的液体治疗策略对感染性休克患者病死率影响的漏斗图分析

2.3.2 对患者 MODS 发生率的影响(图 3): 6 个 RCT 中^[1,5-7,10,12](包括 796 例患者)提供了感染性休克患者 MODS 发生率的资料,各研究间无异质性 ($P=0.68, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,MODS 总发生率试验组患者为 28.98%,对照组为 39.71%,两组间比较差异有统计学意义 ($OR=0.58, 95\%CI 0.42\sim 0.80, P=0.0009$)。提示采用血流动力学最优的液体治疗策略较常规液体复苏策略能够减少 MODS 的发生。

亚组分析显示(图 3),在早期优化液体治疗研究^[1,5-7,10]中试验组 MODS 发生率为 30.63%,对照组为 40.50%,试验组较对照组能更显著降低 MODS 发生率 ($OR=0.61, 95\%CI 0.43\sim 0.85, P=0.004$),两组比较差异有统计学意义;晚期液体治疗研究^[12]中试

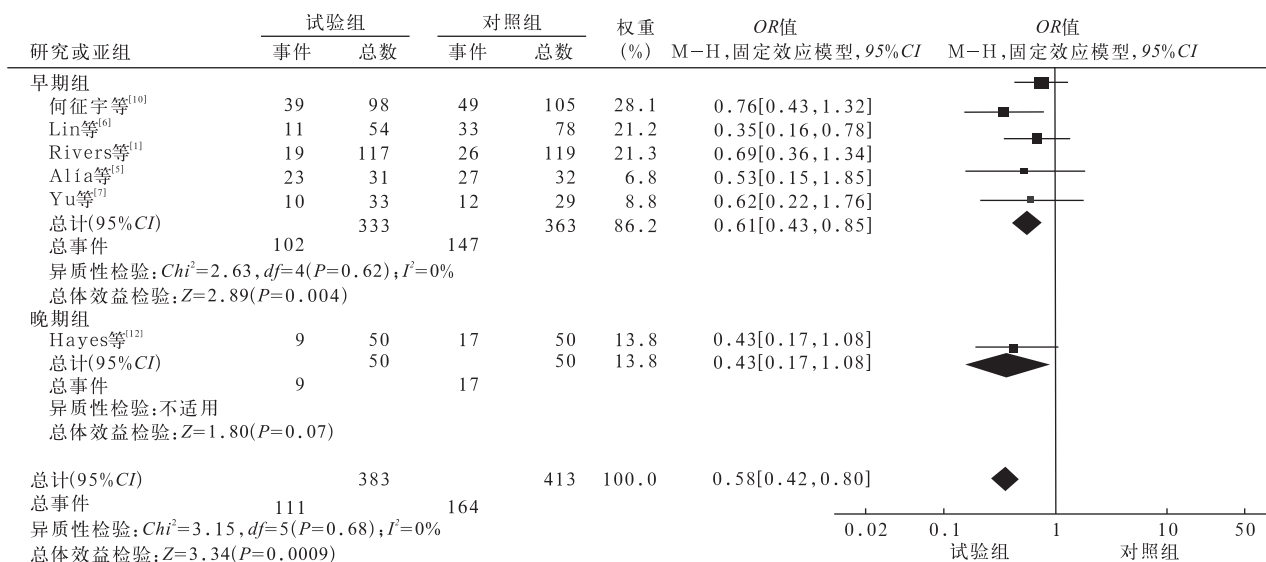
验组 MODS 发生率与对照组比较差异无统计学意义 ($OR=0.43, 95\%CI 0.17\sim 1.08, P=0.07$)。

3 讨论

脓毒症与感染性休克发病率、病死率、治疗费用均高,目前仍然是 ICU 患者的首要致死病因。早期诊断、合理应用血流动力学监测以及 EGDT 对改善患者的预后至关重要。液体复苏是感染性休克重要的循环支持手段,可以改善血流动力学状态,维持重要器官血液灌注,从而防止 MODS 的发生^[15]。

本研究中应用 Meta 分析方法系统评价了优化的液体治疗策略对感染性休克患者病死率及 MODS 发生率的影响。从在全世界范围内发表的文献中收集到 11 个符合入选条件的已完成的 RCT (包括 2066 例患者);其应用方法学质量评价均为高质量研究。结果发现,采用早期优化的液体治疗策略,注重血流动力学复苏终点达标,尽早地完成 EGDT 可以显著降低感染性休克患者的病死率及 MODS 发生率,而较晚应用这种液体治疗策略则没有明显的优势。因此,早期积极有效的血流动力学支持治疗就显得尤为重要。Kern 和 Shoemaker^[16]通过 Meta 分析得出结论:干预的时机决定脓毒症患者的预后,从而逐渐形成了“6 h”的概念,即越早越好。

早期有关脓毒症的研究多侧重监测血流动力学指标如 MAP、CVP、氧输送(DO_2)等;随着研究的不断深入,提出了监测 $ScvO_2$ 这一指标,它能更好地反映组织细胞氧代谢情况^[17]。当然,血流动力学的维护并非是脓毒症与感染性休克患者治疗的全部,积极的抗感染、严格的血糖控制、合理的机械通气治疗与



注: OR: 比值比, 95% CI: 95% 可信区间

图 3 早期优化的液体治疗策略对感染性休克患者多器官功能障碍综合征发生率影响的 Meta 分析

必要的小剂量糖皮质激素的应用措施, 同样影响着患者的最终预后。

感染性休克患者的高病死率是此次 Meta 分析的意义所在。最近发表的 3 篇随机对照药物治疗试验表明, 脓毒症与感染性休克患者 28 d 病死率在 30% ~ 60%^[18-20]。而且据估计, 每年在急诊科的脓毒症患者多于 50 万人, 这些患者至少在急诊科 5 h 以上^[21]。本研究提示, 尽早应用优化的液体治疗策略, 在急诊科早期识别感染性休克患者并及时转入 ICU 治疗, 可能提高这些患者的生存率。根据 2008 年国际严重脓毒症与感染性休克治疗指南的要求, 在严重脓毒症与感染性休克确诊后应立即开始并在短期内(如 6 ~ 24 h)迅速完成治疗措施^[22]。有研究表明, 感染性休克早期达到 24 h EGD^T 且 24 h 后实行保守性液体管理策略可降低患者的病死率^[23]。推广早期“集束化”治疗的目的是为了促进临床医师落实各项措施, 规范治疗行为; 同时也为了提高指南的可行性和依从性, 进一步达到落实指南、改善患者预后。

综上所述, 本研究从 11 个 RCT 资料综合得出结论: 早期采用优化的液体复苏策略治疗有益于感染性休克患者的生存率提高, 如果这种干预措施较晚实施则将丧失其益处。

本研究存在的问题: 由于缺少早期达标和晚期达标的前瞻性 RCT, 因此本系统评价缺乏早期和晚期头对头比较的研究, 故只能通过亚组分析得到间接结论。血流动力学的监测和治疗的方法层出不穷, 人们的认识也在逐步深化, 今后的研究方向应寻找最佳的液体复苏治疗终点指标, 设计高质量、大样本的 RCT, 帮助临床医师作出最佳的临床决策。

参考文献

- [1] 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: 1368-1377.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36: 296-327.
- [3] Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, et al. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*, 2006, 32: 1336-1343.
- [4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, 101: 1644-1655.
- [5] Alía I, Esteban A, Gordo F, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest*, 1999, 115: 453-461.
- [6] Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock*, 2006, 26: 551-557.
- [7] Yu M, Levy MM, Smith P, et al. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med*, 1993, 21: 830-838.
- [8] Yu M, Burchell S, Hasaniya NW, et al. Relationship of mortality to increasing oxygen delivery in patients > or = 50 years of age: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*, 1998, 26: 1011-1019.
- [9] Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, et al. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest*, 1992, 102: 216-220.
- [10] 何征宇, 皋源, 王祥瑞, 等. 早期目标导向治疗在感染性休克中应用的临床探讨. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 14-16.
- [11] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *SvO₂ Collaborative Group. N Engl J Med*, 1995, 333: 1025-1032.
- [12] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1717-1722.
- [13] Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*, 2009, 136: 102-109.
- [14] 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组. 危重病严重脓毒症/脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗——多中心、前瞻性、随机、对照研究. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 331-334.
- [15] Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, et al. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*, 1995, 23: 265-271.
- [16] Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*, 2002, 30: 1686-1692.
- [17] 丁仁□, 章志丹, 马晓春. 早期目标导向治疗带给我们的启示. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 382-384.
- [18] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 699-709.
- [19] Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002, 288: 862-871.
- [20] Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 2007, 370: 676-684.
- [21] Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1928-1936.
- [22] 姚咏明, 黄立锋, 林洪远. 《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 135-138.
- [23] 陈齐红, 郑瑞强, 林华, 等. 不同液体管理策略对感染性休克患者病死率的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 142-145.

(收稿日期: 2011-10-17)

(本文编辑: 李银平)