

· 论著 ·

早期目标乳酸清除率对肺部感染致
脓毒性休克治疗的作用

田焕焕 韩沙沙 吕长俊 王涛 李志 郝东 商全梅 王晓芝

【摘要】 目的 观察以 10%、30% 乳酸清除率与早期目标导向治疗(EGDT)为 6 h 复苏标准,指导肺部感染致脓毒性休克治疗的临床意义。**方法** 采用随机、前瞻性研究,选择严重肺部感染致脓毒性休克患者,按随机数字表法分为对照组及 10% 和 30% 乳酸清除率 2 个试验组。对照组采用脓毒性休克国际指南的 6 h EGDT 方案治疗;试验组除遵照 EGDT 治疗标准外,分别加用 10% 或 30% 乳酸清除率两种目标为 6 h 治疗目标。**结果** 对照组共入选 19 例,试验组共入选 43 例,其中 10% 乳酸清除率组 22 例,30% 乳酸清除率组 21 例,3 组患者基本情况比较无明显差异。治疗后 48 h 患者的急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分(分)无论是 10% 乳酸清除率组(13.76 ± 6.00)或 30% 乳酸清除率组(13.60 ± 6.18)均显著低于对照组(18.15 ± 6.62 , 均 $P < 0.05$)。3 组机械通气时间(h)比较差异无统计学意义(10% 组 136.90 ± 100.02 , 30% 组 97.00 ± 75.20 , 对照组 152.32 ± 96.51 , $P > 0.05$)。10% 和 30% 乳酸清除率组重症监护病房(ICU)住院时间(d)均较对照组明显缩短(10% 组 7.94 ± 6.00 , 30% 组 7.51 ± 3.99 , 对照组 11.31 ± 5.97 , 均 $P < 0.05$)。与对照组相比,10% 和 30% 乳酸清除率组 7 d 病死率(10% 组 18.18%, 30% 组 14.29%, 对照组 21.05%)差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);但 10% 和 30% 乳酸清除率组均可降低患者 28 d 病死率(10% 组 36.36%, 30% 组 28.57%, 对照组 63.16%),尤其是以 30% 乳酸清除率组降低更为明显($P < 0.05$)。**结论** 对于肺部感染所致脓毒性休克的液体复苏治疗,在完成 EGDT 的前提下进一步以早期乳酸清除率目标指导液体复苏更具有临床意义,并且应尽可能将 6 h 乳酸清除率达到 30% 以上。

【关键词】 乳酸清除率; 早期目标导向治疗; 肺部感染; 脓毒性休克

The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia

TIAN Huan-huan*, HAN Sha-sha, LÜ Chang-jun, WANG Tao, LI Zhi, HAO Dong, SHANG Quan-mei, WANG Xiao-zhi. *Binzhou Medical University Clinical Department, Binzhou 256600, Shandong, China

Corresponding author: WANG Xiao-zhi, Email: wangxiaozhi12345@yahoo.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effects of 10%, 30% lactate clearance rate and early goal-directed therapy (EGDT) as 6-hour resuscitation goals directing treatment in septic shock patients with severe pneumonia. **Methods** In this randomized, perspective study, septic shock patients with severe pneumonia were divided into control group and experimental group, which included 10% lactate clearance rate group and 30% lactate clearance rate group, adopting random number method. The control group was treated with 6-hour EGDT strategy, and the experimental groups were treated with 10% lactate clearance rate protocol and 30% lactate clearance rate protocol respectively, beside the EGDT. **Results** There were 19 patients in control group, and 43 patients in experimental group, which included 22 patients in 10% lactate clearance rate group and 21 patients in 30% lactate clearance rate group. Patients were well matched by basic features. After 48 hours, the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score of both 10% lactate clearance rate group (13.76 ± 6.00 , $P < 0.05$) and 30% lactate clearance rate group (13.60 ± 6.18 , $P < 0.05$) were lower than that of control group (18.15 ± 6.62). There were no differences in time of mechanical ventilation (hours) between control group and experimental group (10% group 136.90 ± 100.02 , 30% group 97.00 ± 75.20 , control group 152.32 ± 96.51 , $P > 0.05$). The length in intensive care unit (ICU, days) of 10% and 30% lactate clearance rate groups were significantly shorter than control group (10% group 7.94 ± 6.00 , 30% group 7.51 ± 3.99 , control group 11.31 ± 5.97 , both $P < 0.05$). The three groups had no differences in 7-day mortality rate (10% group 18.18%, 30% group 14.29%, control group 21.05%, all $P > 0.05$), but the 28-day mortality of 10% and 30% lactate clearance rate groups were significantly lower than control group (10% group 36.36%, 30% group 28.57%, control group 63.16%), especially in 30% lactate clearance rate group ($P < 0.05$). **Conclusion** For the septic shock patients with severe pneumonia, prompt archiving EGDT strategy and 6-hour lactate clearance more than 30% were associated with an optimal outcome.

【Key words】 Lactate clearance rate; Early goal-directed therapy; Pneumonia; Septic shock

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.010

基金项目: 山东省自然科学基金(Z2007C10); 山东省医药卫生科研基金(2007HZ040)

作者单位: 256600 山东, 滨州医学院临床学院(田焕焕), 呼吸与重症医学科(韩沙沙、吕长俊、王涛、李志、郝东、商全梅、王晓芝)

通信作者: 王晓芝, Email: wangxiaozhi12345@yahoo.com

脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克是感染病原体与宿主免疫系统、炎症反应、凝血反应之间相互作用造成机体器官功能损害的复杂临床综合征。重症肺炎为导致严重脓毒症乃至脓毒性休克的主要病因之一。脓毒性休克的病情凶险,病死率高,虽然拯救脓毒症运动(SSC)国际指南在 Rivers 等^[1]的研究基础上提出,6 h 早期目标导向治疗(EGDT)、1 h 内有效抗菌药物应用和器官功能支持等集束化治疗对脓毒性休克的预后有所改善,但其病死率仍高达 30%~70%。有研究发现,脓毒性休克早期乳酸清除率不仅能反映严重感染早期的代谢紊乱和患者对治疗的反应,而且可能与预后直接相关^[2]。本研究旨在评价严重肺部感染所致脓毒性休克患者,在 EGDT 的基础上进一步以不同乳酸清除率作为液体复苏目标的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 入选标准和排除标准

1.1.1 入选标准:采用前瞻性随机对照研究方法,收集 2009 年 5 月至 2011 年 2 月入住滨州医学院临床学院重症医学科及呼吸内科确诊为严重肺部感染并脓毒性休克患者。诊断标准包括:①确诊肺部感染;②收缩压 < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或较基础血压下降的幅度 > 40 mm Hg 至少 1 h;③有组织灌注不良表现,如少尿(< 30 ml/h) > 1 h,或有急性意识障碍;④入院时乳酸水平 ≥ 2 mmol/L。

1.1.2 排除标准:存在下列任意一项者予以排除:①不可逆的临终状态;②存在中心静脉或动脉置管术禁忌;③原发严重中枢神经系统病变,肺、肝、肾等器官慢性疾病;④存在心肌梗死、急性冠脉综合征或急性心功能不全;⑤年龄 < 18 周岁或 > 70 周岁。

1.2 分组:对入选患者入住重症监护病房(ICU)后快速进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分;放置上腔深静脉置管、动脉置管,连续测定有创动脉压、有创静脉压、动脉血气分析和上腔静脉血气分析,导尿管持续监测尿量。将符合入选标准的患者按随机数字表法分为 3 组:对照组按照脓毒性休克指南的 EGDT 指导治疗;2 个试验组分别应用 EGDT 及 10% 乳酸清除率指导治疗和应用 EGDT 及 30% 乳酸清除率指导治疗。

整个研究均符合赫尔辛基宣言^[3]及中国临床试验研究法规,并有家属或患者本人签署同意书。

1.3 治疗方案

1.3.1 对照组:遵照脓毒性休克的治疗指南,采用 EGDT 治疗目标:中心静脉压(CVP) 8~12 mm Hg;

平均动脉压(MAP) ≥ 65 mm Hg;中心静脉血氧饱和度(ScvO₂) > 0.70;尿量 ≥ 0.5 ml·kg⁻¹·h⁻¹。处理程序按照 SSC 指南^[4]要求并改良如下:首先进行液体复苏,20~30 ml/kg 的液体(晶体液:胶体液约为 2:1)以 999 ml/h 的速度输入,维持 CVP 在 8~12 mm Hg;如若收缩压仍 ≤ 90 mm Hg,则应用多巴胺或去甲肾上腺素将收缩压维持在 ≥ 90 mm Hg 或 MAP ≥ 65 mm Hg;若 ScvO₂ < 0.70,则应用多巴酚丁胺。上述目标均在入院后 6 h 内达到。

1.3.2 10% 乳酸清除率试验组:EGDT 基本治疗措施同对照组。入院后每 2 h 复查乳酸,计算乳酸清除率〔乳酸清除率 = (入院即刻乳酸含量 - 治疗后乳酸含量) / 入院即刻乳酸含量 $\times 100\%$ 〕。如 2 h 乳酸清除率达到 10% 或以上,则继续按脓毒症集束化治疗进行;如 2 h 乳酸清除率未达到 10%,并且红细胞比容 < 0.30,则给予浓缩红细胞输注以维持红细胞比容 > 0.30;如乳酸清除率仍低于 10%,则加用多巴酚丁胺 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,同时更改为每 1 h 检测 1 次乳酸清除率,如乳酸清除率仍未达到 10%,则重新滴定,直至 6 h 乳酸清除率 > 10%。如心率(HR) > 130 次/min 或 MAP < 65 mm Hg,则减量或停用多巴酚丁胺。如 6 h 乳酸清除率 > 10% 且 < 30% 均归于此组,乳酸清除率 > 30% 归为 30% 乳酸清除率组。

1.3.3 30% 乳酸清除率试验组:治疗原则同 10% 乳酸清除率试验组,直至 6 h 乳酸清除率 > 30%。

1.3.4 一般治疗:遵照脓毒性休克集束化治疗指南^[5],3 组患者入 ICU 后立即取血、痰液或病灶处标本进行培养,据经验在 1 h 内实施广谱、高效的抗菌药物治疗;3~5 d 后根据培养结果调整应用敏感抗菌药物,同时密切监测细菌学变化,及时调整;使用肠道生态制剂防治菌群失调,同时给予机械通气、镇静以减少氧耗、营养支持、小剂量糖皮质激素、强化胰岛素治疗及防治弥散性血管内凝血(DIC)等治疗。

1.4 观察指标及标本留取:动态监测入选患者的 CVP、MAP、ScvO₂ 及尿量;均于治疗前及治疗后 2、4、6 h 采血,观察器官功能参数的变化并计算中心静脉血乳酸清除率。同时观察记录各组患者呼吸机使用小时数、ICU 住院天数以及 7 d、28 d 的病死率,并进行动态 APACHE II 评分。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理。所得检测数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用重复测量的方差分析,3 组间比较应用单因素方差分析,如存在显著差异,则进一步行两组之间的比较;组间病死率比较采用

χ^2 检验。设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况:本试验共纳入严重肺部感染所致脓毒性休克患者 71 例,其中对照组 2 例患者 6 h 未达到 EGD_T 复苏目标被剔除,10%乳酸清除率组 2 例患者 6 h 乳酸清除率未达到 10%被剔除,30%乳酸清除率组 5 例患者 6 h 乳酸清除率未达到 30%被剔除,最终共有 62 例患者纳入资料统计(其中对照组 19 例,10%乳酸清除率组 22 例,30%乳酸清除率组 21 例)。62 例患者中男性 42 例,女性 20 例;平均年龄(50.66 ± 19.77)岁。各组患者治疗前 APACHE II 评分及年龄比较差异无统计学意义(见表 1),有可比性。

表 1 3 组脓毒性休克患者入院时基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)	年龄(岁)
对照组	19	20.93 ± 8.64	46.18 ± 16.28
10%乳酸清除率组	22	17.57 ± 5.71	49.16 ± 18.10
30%乳酸清除率组	21	18.00 ± 6.81	54.69 ± 20.72

注:APACHE II 评分:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分

2.2 不同目标指导治疗患者的预后

2.2.1 APACHE II 评分(表 2):3 组患者治疗后 6 h APACHE II 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗后 48 h,3 组患者 APACHE II 评分均较治疗前下降明显,且 3 组间比较 $P < 0.05$,故做进一步两两之间比较,结果 10%和 30%乳酸清除率组均显著低于对照组,且与各自治疗前比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),以 30%乳酸清除率组下降更显著;但 10%乳酸清除率组与 30%乳酸清除率组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 3 组脓毒性休克患者 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)		
		治疗前	治疗后 6 h	治疗后 48 h
对照组	19	20.93 ± 8.64	20.00 ± 9.74	18.15 ± 6.62
10%乳酸清除率组	22	17.57 ± 5.71	15.73 ± 7.10	13.76 ± 6.00^{ab}
30%乳酸清除率组	21	18.00 ± 6.81	14.25 ± 5.29	13.60 ± 6.18^{ab}
F 值		1.227	1.882	3.375
P 值		0.300	0.169	0.041

注:APACHE II 评分:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2.2 ICU 住院时间、机械通气时间(表 3):3 组患者 ICU 住院时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),故做进一步两两之间比较。结果显示,10%及 30%乳酸清除率组 ICU 住院时间均较对照组明显降低(均 $P < 0.05$)。3 组患者机械通气时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但 10%及 30%乳酸清除率组机

械通气时间均少于对照组,以 30%乳酸清除率组减少更为明显。

表 3 3 组脓毒性休克患者 ICU 住院时间及机械通气时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ICU 住院时间(d)	机械通气时间(h)
对照组	19	11.31 ± 5.97	152.32 ± 96.51
10%乳酸清除率组	22	7.94 ± 6.00^a	136.90 ± 100.02
30%乳酸清除率组	21	7.51 ± 3.99^a	97.00 ± 75.20
F 值		3.002	1.034
P 值		0.048	0.362

注:ICU:重症监护病房;与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.2.3 7 d 和 28 d 病死率(表 4):10%及 30%乳酸清除率组 7 d 病死率与对照组相比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。10%乳酸清除率组可减少 28 d 病死率,但与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而 30%乳酸清除率组患者 28 d 病死率较对照组明显降低($P < 0.05$)。

表 4 3 组脓毒性休克患者 7 d 及 28 d 病死率比较

组别	例数	7 d 病死率(%)	28 d 病死率(%)
对照组	19	21.05	63.16
10%乳酸清除率组	22	18.18	36.36
30%乳酸清除率组	21	14.29	28.57 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

近年来,虽然抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步,但严重脓毒症以及脓毒性休克的病死率仍极高^[5];作为排名前 10 位的死亡因素威胁着人类的健康,并以每年 1.5%发病率的速度不断增加^[6],而且对于脓毒性休克的病情严重程度并没有正确的估计^[7]。

而国内外众多研究者都认为,肺部感染是导致脓毒症及脓毒性休克的主要病因之一。浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组^[8]在对严重脓毒症或脓毒性休克患者的早期规范化治疗的多中心研究中显示,严重脓毒症或脓毒性休克患者中肺部感染占 63.2%。Nguyen 等^[2]也指出,肺部感染是导致感染性休克的主要病因,占总病因的 47.7%。在严重肺部感染导致脓毒症或脓毒性休克时,组织缺氧及氧利用障碍可使乳酸生成^[9],在常规血流动力学监测指标改变之前,组织低灌注与缺氧已经存在,乳酸水平已经升高,而对于存在高乳酸血症的脓毒症患者要早期积极干预。杨从山等^[10]研究发现,存活组 6 h 和 24 h 乳酸清除率明显高于死亡组,而 72 h 乳酸清除率两组间差异无统计学意义,故提出 6 h 乳酸清除

率可作为判断预后的指标之一。其他研究也提出乳酸含量是反映预后的一项较为敏感的指标^[11-13]。近期研究表明,乳酸清除率在脓毒性休克的早期治疗目标中具有不亚于 ScvO₂ 的指导作用^[14]。既往试验多采用乳酸清除率大于或小于 10% 进行比较研究。王昊等^[13]的研究结果显示,乳酸峰值 ≥ 10 mmol/L、12 h 乳酸清除率 $\leq 10\%$ 提示患者预后较差。而本研究中选择 10% 及 30% 不同乳酸清除率作为进一步液体复苏的目标用于反馈并指导治疗,选取对象为严重肺部感染所致的脓毒性休克患者,结果显示,10% 及 30% 乳酸清除率指导严重肺部感染所致脓毒性休克患者的液体复苏治疗均可降低其病死率,改善器官功能状态,并且 30% 乳酸清除率改善患者预后更为明显。说明对于肺部感染所致的脓毒性休克患者,血乳酸水平及其变化趋势可预示潜在局部组织和器官的氧合及灌注情况。

总之,对于肺部感染所致脓毒性休克的液体复苏治疗,在完成 EGDT 的前提下进一步以早期乳酸清除率目标指导液体复苏更具有临床意义,并且应尽可能将 6 h 乳酸清除率达到 30% 以上。

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] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32:1637-1642.
- [3] Anon. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principle for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2000, 284:3043-3045.
- [4] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32:858-873.
- [5] 王鸣,彭炜,蔡敏,等. 外科重症监护室 645 例脓毒症患者临床流行病学调查. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:74-77.
- [6] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003, 348:1546-1554.
- [7] Varpula M, Karlsson S, Parviainen I, et al. Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51:1320-1326.
- [8] 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.
- [9] Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*, 2005, 45:524-528.
- [10] 杨从山,邱海波,黄英姿,等. 动态监测动脉血乳酸水平对感染性休克患者预后评价的前瞻性研究. *中华外科杂志*, 2009, 47:685-688.
- [11] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*, 2009, 37:1670-1677.
- [12] 刘素霞,刘克喜,王言理,等. 动态监测动脉血乳酸浓度预测感染性休克患者的预后研究. *中国全科医学*, 2010, 13:4141-4142.
- [13] 王昊,吴大玮,陈晓梅,等. 血乳酸水平及清除率和升高时间与重症监护病房危重患者预后的关系. *中国危重病急救医学*, 2009, 21:357-360.
- [14] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2010, 303:739-746.

(收稿日期:2011-10-17)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

鼠类肺部激活素-A 过度表达引起类似急性呼吸窘迫综合征的病理变化

激活素-A 对多种呼吸疾病有正向调节作用,然而在病理生理学方面,激活素-A 对肺的确切作用尚未得到充分证明。因此,希腊研究人员研究了激活素-A 在肺内表达失调的结果及其诱导的呼吸系统病理变化过程。方法:使激活素-A 在鼠类模型肺内异常表达,并广泛分析其功能、结构、分子方面的变化。激活素-A 治疗的有效性通过其在动物体内过度表达或气管内滴注内毒素脂多糖(LPS)来证明。与人体病理学的关联性是通过支气管肺泡灌洗(BAL)样本显示出的激活素-A 水平升高来证明,这些样本来自急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者。结果:小鼠气道激活素-A 的过度表达引起了类似急性肺损伤(ALI)或 ARDS 的病理改变。激活素-A 触发了一个持续性炎症反应,这一炎症反应具有如下特征:急性肺泡细胞死亡,玻璃样结构改变的持续性炎症反应,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)持续上调,全身高凝血状态,表面活性蛋白(SpC、SpB 和 SpA)减少,肺顺应性降低,短暂纤维化,最终引起肺气肿。针对激活素-A 水平的平衡治疗作用缓解了其异常表达或 LPS 引起的 ALI/ARDS 样病理改变。与已知的激活素-A 诱导人类 ARDS 的表型相似,ARDS 患者的 BAL 样本出现激活素-A 选择性上调。结论:本实验第一次在体内证明了肺内激活素-A 异常表达引起的病变,并且把激活素-A 与 ALI/ARDS 病理生理改变联系在一起,从而为利用激活素-A 治疗这些疾病提供了依据。

赵莹,编译自《Am J Respir Crit Care Med》,2011-12-08(电子版);胡森,审校