

# 初始 30 mL/kg 液体复苏完成时间对脓毒性休克患者预后的影响

吴飞<sup>1</sup> 陈含冰<sup>2</sup> 陈齐红<sup>3</sup> 郑瑞强<sup>2</sup> 刘微丽<sup>4</sup>

<sup>1</sup>扬州大学医学院,江苏扬州 225000; <sup>2</sup>苏北人民医院重症医学科,江苏扬州 225000; <sup>3</sup>扬州市江都人民医院重症医学科,江苏扬州 225000; <sup>4</sup>扬州大学附属医院重症医学科,江苏扬州 225000  
通信作者:陈齐红,Email:chenqihong00@163.com

**【摘要】目的** 探讨初始 30 mL/kg 液体复苏完成时间对脓毒性休克患者预后的影响。**方法** 采用观察性研究方法,纳入 2018 年 10 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日江苏省苏北人民医院、扬州大学附属医院及扬州市江都人民医院重症医学科收治的脓毒性休克住院患者。收集患者的一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、患者来源、感染部位,入重症监护病房(ICU)时的急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、动脉血乳酸(Lac),液体复苏量、初始 30 mL/kg 液体复苏完成时间,以及机械通气情况、急性肾损伤(AKI)发生率、连续性肾脏替代治疗(CRRT)情况、ICU 住院时间和 28 d 病死率。分析初始 30 mL/kg 液体复苏完成时间与  $\Delta$ SOFA 评分(即液体复苏 3 h SOFA 评分与初始 SOFA 评分的差值)之间的关系。根据初始 30 mL/kg 液体复苏完成时间(T)将患者分为  $T \leq 1$  h 组、 $1 \text{ h} < T \leq 2$  h 组、 $2 \text{ h} < T \leq 3$  h 组和  $T > 3$  h 组,比较各组之间观察指标的差异。**结果** ① 共纳入 131 例患者,其中男性 94 例,女性 37 例;平均年龄( $68.3 \pm 15.0$ )岁;初始 APACHE Ⅱ 评分为 27(21, 34)分,初始 SOFA 评分为 12(10, 14)分,初始 Lac 为 5.0(3.4, 7.1)mmol/L;感染来源以肺部感染为主(87 例,占 66.41%)。初始 30 mL/kg 液体复苏完成时间与  $\Delta$ SOFA 评分之间存在拟合曲线关系( $Y = -1.062 6X^2 + 4.407 9X + 0.961 8$ ),提示过早或过晚完成初始液体复苏均会对脓毒性休克患者的预后产生不良影响。② 不同时间完成初始 30 mL/kg 液体复苏各组患者的感染部位、初始 APACHE Ⅱ 评分、初始 Lac 及初始 SOFA 评分差异均无统计学意义。进一步分析显示, $T \leq 1$  h 组患者呼吸支持率、AKI 发生率和 CRRT 比例均明显高于  $1 \text{ h} < T \leq 2$  h 组、 $2 \text{ h} < T \leq 3$  h 组及  $T > 3$  h 组(呼吸支持率:78.57% 比 75.51%、42.86%、75.00%, AKI 发生率:57.14% 比 20.41%、21.43%、50.00%, CRRT 比例:35.71% 比 0%、7.14%、16.67%),各组间比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。在 28 d 病死率方面, $T \leq 1$  h 组最高(64.29%), $1 \text{ h} < T \leq 2$  h 组最低(22.45%), $2 \text{ h} < T \leq 3$  h 组为 35.71%, $T > 3$  h 组为 33.33%,各组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** 脓毒性休克发生后 1~2 h 完成初始 30 mL/kg 液体复苏可能会降低患者的 28 d 病死率,改善器官功能障碍;过早或过晚完成液体复苏有可能增加患者的 28 d 病死率,但需进一步临床研究验证。

**【关键词】** 脓毒性休克; 初始液体复苏; 序贯器官衰竭评分

**基金项目:**江苏省社会发展重点专项(BE2017691)

**临床试验注册:**中国临床试验注册中心,ChiCTR-OOC-17013223

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201228-00777

## Effect of the completion time of initial 30 mL/kg fluid resuscitation on the prognosis of patients with septic shock

Wu Fei<sup>1</sup>, Chen Hanbing<sup>2</sup>, Chen Qihong<sup>3</sup>, Zheng Ruiqiang<sup>2</sup>, Liu Weili<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; <sup>2</sup>Department of Intensive Care Unit, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; <sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Jiangdu People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; <sup>4</sup>Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China

Corresponding author: Chen Qihong, Email: chenqihong00@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of the completion time of initial 30 mL/kg fluid resuscitation on the prognosis of patients with septic shock. **Methods** An observational study was conducted. The inpatients with septic shock admitted to intensive care unit (ICU) of Northern Jiangsu People's Hospital, Affiliated Hospital of Yangzhou University and Jiangdu People's Hospital from October 1st, 2018 to September 30th, 2020 were enrolled. The general data including gender, age, body mass index (BMI), patient source, site of infection, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score and arterial blood lactic acid (Lac) at ICU admission, fluid resuscitation dose, completion time of initial 30 mL/kg fluid resuscitation, mechanical ventilation, incidence of acute kidney injury (AKI), continuous renal replacement therapy (CRRT), length of ICU stay and 28-day mortality. The relationship between the completion time of initial 30 mL/kg fluid resuscitation and  $\Delta$ SOFA score (the difference between SOFA score 3 hours of fluid resuscitation and initial SOFA score) was analyzed. In addition,

according to the completion time (T) of initial 30 mL/kg fluid resuscitation, the patients were divided into  $T \leq 1$  hour group,  $1 \text{ hour} < T \leq 2$  hours group,  $2 \text{ hours} < T \leq 3$  hours group and  $T > 3$  hours group, and the observation parameters among the groups were compared. **Results** ① A total of 131 patients were enrolled, including 94 males and 37 females with an average age of  $(68.3 \pm 15.0)$  years old. The median APACHE II score was 27 (21, 34), the median of initial SOFA score was 12 (10, 14), the median of initial Lac was 5.0 (3.4, 7.1) mmol/L, and the most common source of infection was lung, with a total of 87 patients (66.41%). The completion time of initial 30 mL/kg fluid resuscitation and  $\Delta$ SOFA score fitted the Logistic curve ( $Y = -1.062 6X^2 + 4.407 9X + 0.961 8$ ), which suggested that the early or late completion time of initial fluid resuscitation had adverse effects on the prognosis of patients with septic shock. ② There was no significant difference in infection site, initial APACHE II score, initial Lac, and initial SOFA score among different completion time of initial 30 mL/kg fluid resuscitation groups. The respiratory support rate, the incidence of AKI and the ratio of CRRT in the  $T \leq 1$  hour group were significantly higher than those in the  $1 \text{ hour} < T \leq 2$  hours group,  $2 \text{ hours} < T \leq 3$  hours group and  $T > 3$  hours group (respiratory support rate: 78.57% vs. 75.51%, 42.86%, 75.00%; incidence of AKI: 57.14% vs. 20.41%, 21.43%, 50.00%; ratio of CRRT: 35.71% vs. 0%, 7.14%, 16.67%), the differences among the groups were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The 28-day mortality was the highest in the  $T \leq 1$  hour group (64.29%), and the lowest in the  $1 \text{ hour} < T \leq 2$  hours group (22.45%), 35.71% in the  $2 \text{ hours} < T \leq 3$  hours group, 33.33% in the  $T > 3$  hours, and the difference among the groups was statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Completion of initial 30 mL/kg fluid resuscitation in 1–2 hours after septic shock may reduce the 28-day mortality and improve organ dysfunction, and initial fluid resuscitation prematurely or too late may increase 28-day mortality. But further research and verification are needed.

**【Key words】** Septic shock; Initial fluid resuscitation; Sequential organ failure assessment

**Fund program:** Social Development Funds of Jiangsu Province of China (BE2017691)

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-OOC-17013223

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201228-00777

脓毒性休克是导致重症医学科患者死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。虽然近年来对脓毒性休克的认识不断深入,治疗方法不断进步,但目前脓毒性休克的病死率仍高达40%左右<sup>[3]</sup>。根据2016年欧洲危重病医学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)和美国重症医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)发布的新的脓毒症诊断标准,即脓毒症3.0(Sepsis-3)定义,脓毒性休克是脓毒症的特殊及严重状态,是指经积极液体复苏后仍需使用升压药维持且血乳酸(lactic acid, Lac)  $> 2$  mmol/L,并且出现细胞代谢功能异常<sup>[3]</sup>。液体复苏已经成为了治疗脓毒性休克的基石<sup>[4]</sup>。针对脓毒性休克的集束化治疗,2016年“拯救脓毒症运动”(Surviving Sepsis Campaign, SSC)指南建议3 h内给予30 mL/kg初始液体复苏<sup>[5]</sup>;2018年更新指南建议在1 h内开始启动30 mL/kg初始液体复苏<sup>[4]</sup>。然而,多长时间内完成30 mL/kg初始液体复苏仍存在争议,2018年更新指南也未给出明确的推荐。本研究旨在分析脓毒性休克患者初始30 mL/kg液体复苏完成时间对预后的影响,以期为脓毒性休克的初始液体治疗方案提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用观察性研究方法,选择江苏省苏北人民医院、扬州大学附属医院及扬州市江都人民医院重症医学科2018年10月1日至2020年9月

30日收治的脓毒性休克患者作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:**符合Sepsis-3脓毒性休克的诊断标准<sup>[3]</sup>,即脓毒症为对于感染或疑似感染的患者,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)较基线值上升 $\geq 2$ 分;脓毒性休克为在脓毒症的基础上,经初步液体复苏后仍需升压药来维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)  $\geq 65$  mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ )且Lac  $> 2$  mmol/L。

**1.1.2 排除标准:**①年龄 $\leq 18$ 岁;②既往存在慢性肾功能不全病史;③入重症监护病房(intensive care unit, ICU)24 h内死亡;④放弃治疗。

**1.2 伦理学:**本研究符合伦理学标准,经苏北人民医院医学伦理委员会批准(审批号:2017KY-021),并在中国临床试验注册中心进行了临床注册(注册号:ChiCTR-OOC-17013223),所有监测及治疗均获得患者或家属的知情同意。

**1.3 治疗方案及复苏策略:**所有脓毒性休克患者均按照SSC指南推荐,在诊断明确后立即给予30 mL/kg液体复苏,并在1 h内启动抗感染治疗;具体的液体复苏方式及复苏时间由主治医师根据患者具体情况决定。经液体复苏后,若患者MAP仍 $< 65$  mmHg,可加用升压药。由主治医师根据患者的氧合情况决定是否进行机械通气并制定机械通气方案;根据患者的尿量和肌酐水平来决定是否需要连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。

**1.4 观察指标:**记录纳入患者的性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、患者来源、感染部位以及入ICU时的急性生理学与慢性健康状况评分II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、SOFA评分、Lac,同时记录患者液体复苏剂量及完成时间、机械通气情况、急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)发生率、CRRT情况、ICU住院时间和28 d病死率。根据初始30 mL/kg液体复苏完成时间(T)将患者分为 $T \leq 1$  h组、 $1 h < T \leq 2$  h组、 $2 h < T \leq 3$  h组和 $T > 3$  h组,比较各组患者间观察指标的差异。

**1.5 统计学方法:**应用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。正态分布的连续变量以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析;偏态分布的连续变量以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,多个样本间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量以例数或百分比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。通过拟合曲线方程分析初始30 mL/kg液体复苏完成时间与SOFA评分的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

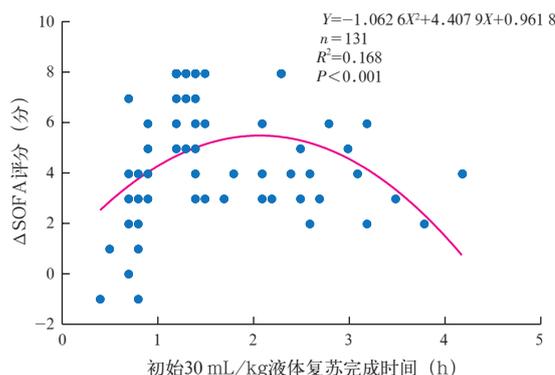
**2.1 患者基线资料(表1):**最终纳入131例患者,其中男性94例,女性37例;平均年龄( $68.3 \pm 15.0$ )岁;平均BMI( $22.5 \pm 2.1$ ) $\text{kg/m}^2$ ;初始APACHE II评分27(21, 34)分,初始SOFA评分12(10, 14)分;初始Lac为5.0(3.4, 7.1)mmol/L;纳入患者感染来源以肺部感染为主(66.41%);患者来源最常见的为其他科室转入(53.44%)。

表1 131例脓毒性休克患者基线资料、治疗及预后			
指标	数值	指标	数值
男性[例(%)]	94(71.76)	初始Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	5.0(3.4, 7.1)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	68.3 $\pm$ 15.0	初始APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	27(21, 34)
BMI ( $\text{kg/m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	22.5 $\pm$ 2.1	初始SOFA评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	12(10, 14)
感染来源[例(%)]		呼吸支持[例(%)]	
肺部感染	87(66.41)	有创	61(46.56)
腹腔感染	29(22.14)	无创	13(9.92)
血源性感染	7(5.34)	HFNC	17(12.98)
胆系感染	1(0.76)	CRRT [例(%)]	19(14.50)
泌尿系感染	3(2.29)	ICU住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ ]	7(5, 8)
纵膈感染	2(1.53)	28 d病死率 [% (例)]	39.69(52)
其他	5(3.82)		
患者来源[例(%)]			
急诊	48(36.64)		
其他科室转入	70(53.44)		
ICU	13(9.92)		

注: BMI为体质指数, ICU为重症监护病房, Lac为血乳酸, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II, SOFA为序贯器官衰竭评分, HFNC为经鼻高流量氧疗, CRRT为连续性肾脏替代治疗

**2.2 患者治疗及总体预后情况(表1):**131例患者中,共有91例患者接受了呼吸支持,其中61例患者接受了有创机械通气,13例患者接受了无创呼吸机治疗,17例患者则接受了经鼻高流量氧疗(high-flow oxygen therapy, HFNC)。19例患者接受了CRRT治疗。患者ICU住院时间为7(5, 8)d;28 d病死率为39.69%。

**2.3 初始30 mL/kg液体复苏完成时间对SOFA评分的影响(图1):**以初始30 mL/kg液体复苏完成时间为因变量(X),以液体复苏3 h SOFA评分与初始SOFA评分的差值( $\Delta$ SOFA)为自变量(Y),建立拟合曲线方程,结果显示,两者之间存在曲线拟合关系,提示过早或过晚完成初始液体复苏均会对脓毒性休克患者的预后产生不良影响。



注:  $\Delta$ SOFA为液体复苏3 h序贯器官衰竭评分(SOFA)与初始SOFA评分的差值

**图1 脓毒性休克患者不同时间完成初始30 mL/kg液体复苏与 $\Delta$ SOFA评分的关系**

**2.4 不同时间完成初始液体复苏各组患者基线资料分析(表2):**在不同时间完成液体复苏各组患者中, $T \leq 1$  h组初始APACHE II评分最高, $1 h < T \leq 2$  h组初始Lac和 $\Delta$ SOFA评分最高;各组患者感染部位及初始APACHE II评分、Lac和SOFA评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

**2.5 不同时间完成初始液体复苏各组患者治疗及预后情况分析(表3~4):**在治疗方面,各组患者1 h初始液体复苏量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );液体复苏3 h, $T \leq 1$  h组液体复苏量最多, $T > 3$  h组液体复苏最少,各组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。 $T \leq 1$  h组呼吸支持率、AKI发生率及CRRT比例明显高于其他3组,各组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。在预后方面, $T \leq 1$  h组28 d病死率最高, $1 h < T \leq 2$  h组28 d病死率最低,各组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表2 不同时间完成初始30 mL/kg液体复苏各组脓毒性休克患者的基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	感染部位[例(%)]						
					肺部感染	腹腔感染	血源性感染	胆系感染	泌尿系感染	纵隔感染	其他
T≤1 h组	42	25 (59.52)	69.14 ± 13.15	21.31 ± 1.64	29 (69.05)	9 (21.43)	2 (4.76)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.76)
1 h < T ≤ 2 h组	49	37 (75.51)	68.18 ± 15.03	22.91 ± 2.19	28 (57.14)	12 (24.49)	5 (10.21)	0 (0)	2 (4.08)	2 (4.08)	0 (0)
2 h < T ≤ 3 h组	28	20 (71.43)	66.75 ± 16.95	22.98 ± 2.13	18 (64.29)	8 (28.57)	0 (0)	1 (3.57)	1 (3.57)	0 (0)	0 (0)
T > 3 h组	12	12 (100.00)	69.42 ± 14.82	23.64 ± 1.63	12 (100.00)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
$\chi^2/F$ 值		14.667	0.164	7.543					0.541		
P值		0.006	0.911	0.001					0.659		

组别	例数 (例)	患者来源[例(%)]			初始 Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	初始 APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	SOFA 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$ ]		
		急诊	其他科室转入	ICU			初始 SOFA	3 h SOFA	ΔSOFA
T≤1 h组	42	8 (19.05)	30 (71.43)	4 (9.52)	5.30 (3.95, 7.36)	28.5 (21.0, 36.2)	12 (9, 11)	9 (6, 11)	4 (2, 4)
1 h < T ≤ 2 h组	49	19 (38.77)	22 (44.90)	8 (16.33)	5.90 (3.45, 8.20)	28.0 (22.5, 34.1)	13 (10, 14)	6 (5, 8)	6 (5, 8)
2 h < T ≤ 3 h组	28	14 (50.00)	14 (50.00)	0 (0)	3.71 (2.53, 4.93)	26.5 (21.2, 31.0)	12 (10, 13)	7 (4, 10)	4 (3, 6)
T > 3 h组	12	7 (58.33)	4 (33.33)	1 (8.33)	5.70 (2.11, 8.15)	26.0 (22.8, 29.5)	11 (9, 13)	9 (4, 10)	3 (2, 4)
$\chi^2/U$ 值			5.248		2.482	0.713	1.231	5.204	21.040
P值			0.048		0.064	0.607	0.301	0.007	0.000

注: T为初始30 mL/kg液体复苏完成时间, BMI为体质指数, ICU为重症监护病房, Lac为血乳酸, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II, ΔSOFA为液体复苏3 h序贯器官衰竭评分(SOFA)与初始SOFA评分的差值

表4 不同时间完成初始30 mL/kg液体复苏各组脓毒性休克患者治疗及预后情况比较

组别	例数 (例)	呼吸支持[例(%)]				机械通气时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$ ]	AKI [例(%)]	CRRT [例(%)]	ICU住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ ]	28 d病死率 [% (例)]
		有创	无创	HFNC	合计					
T≤1 h组	42	29 (69.05)	0 (0)	4 (9.52)	33 (78.57)	101 (75, 180)	24 (57.14)	15 (35.71)	5.0 (4.0, 8.0)	64.29 (27)
1 h < T ≤ 2 h组	49	19 (38.78)	7 (14.29)	11 (22.45)	37 (75.51)	0 (0, 95)	10 (20.41)	0 (0)	7.0 (6.0, 8.0)	22.45 (11)
2 h < T ≤ 3 h组	28	7 (25.00)	3 (10.71)	2 (7.14)	12 (42.86)	0 (0, 84)	6 (21.43)	2 (7.14)	6.5 (5.0, 9.0)	35.71 (10)
T > 3 h组	12	6 (50.00)	3 (25.00)	0 (0)	9 (75.00)	82 (8, 110)	6 (50.00)	2 (16.67)	7.0 (7.0, 8.0)	33.33 (4)
$\chi^2/U$ 值		15.020	8.741	7.228	10.770	7.617	8.510	18.720	3.633	17.730
P值		0.002	0.033	0.065	0.035	<0.001	0.043	0.003	0.015	0.006

注: T为初始30 mL/kg液体复苏完成时间, HFNC为经鼻高流量氧疗, AKI为急性肾损伤, CRRT为连续性肾脏替代治疗, ICU为重症监护病房

表3 不同时间完成初始30 mL/kg液体复苏各组脓毒性休克患者不同时间点液体复苏量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	液体复苏量(mL)	
		1 h	3 h
T≤1 h组	42	2 058.76 ± 264.61	3 046.90 ± 487.59
1 h < T ≤ 2 h组	49	1 696.94 ± 194.35	2 617.10 ± 301.17
2 h < T ≤ 3 h组	28	1 301.43 ± 249.40	2 250.71 ± 186.30
T > 3 h组	12	1 171.67 ± 151.26	1 926.67 ± 336.73
F值		2.166	43.530
P值		0.091	<0.001

注: T为初始30 mL/kg液体复苏完成时间

### 3 讨论

液体复苏是治疗脓毒性休克的基石<sup>[4]</sup>。2018年更新版的SSC指南推荐在1 h内启动初始30 mL/kg液体复苏,但在多长时间内完成初始30 mL/kg液体复苏,该指南并未给出明确的推荐,也缺乏循证医学证据。本研究结果表明,初始30 mL/kg液体复苏完成时间与ΔSOFA评分存在曲线拟合关系,提示过早或过晚完成初始30 mL/kg液体复苏都可能导致患者预后不良。本研究在进一步分析中,根据初始

30 mL/kg液体复苏完成时间将患者分为T≤1 h组、1 h < T ≤ 2 h组、2 h < T ≤ 3 h组和T > 3 h组,结果显示,1 h内完成初始液体复苏患者的28 d病死率最高,1~2 h完成者的28 d病死率最低;同时,1 h内完成初始30 mL/kg液体复苏患者的呼吸支持率、AKI发生率和CRRT比例均明显高于其他3个时间完成者。

脓毒性休克时,内皮细胞及毛细血管系统受损,组织间隙液体集聚,组织水肿,血容量减少,组织灌注不足,液体复苏是常规治疗的主要手段之一<sup>[6]</sup>。脓毒性休克的患者应尽早启动液体复苏。2001年,Rivers等<sup>[7]</sup>研究结果显示,在6 h内通过液体复苏完成早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)的目标,可使严重感染或脓毒性休克患者的28 d病死率降低16%。基于此研究,2012年SSC指南推荐脓毒症诱导组织低灌注的患者在6 h内完成EGDT目标<sup>[8]</sup>。2016年的SSC指南建议在3 h内给予初始30 mL/kg液体复苏。研究显示,更早完成初

始液体复苏有可能进一步改善脓毒性休克患者的预后<sup>[9-11]</sup>。在2018年SSC更新的指南中,推荐在1 h内启动初始30 mL/kg液体复苏,但没有推荐完成时间,而且缺少循证依据。到目前为止,仍然不知道合适的初始复苏液体量到底是多少。当初始液体复苏量过少时,患者的血容量减少,从而使心排量不足,组织灌注减少,最终出现多器官功能衰竭甚至死亡<sup>[12]</sup>。已经有研究显示,给予脓毒性休克患者过少的液体复苏量,其病死率明显升高<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,超过3 h完成初始30 mL/kg液体复苏患者的 $\Delta$ SOFA评分较其他3个时间完成者降低,器官功能恢复不佳,病死率相对升高。可见,早期启动液体复苏是脓毒性休克的基本治疗措施。

针对脓毒性休克患者,需要快速启动液体复苏,但短时间内进行大量的液体复苏会对机体的多器官系统产生不良的影响,越来越多的研究也证实了这一点。分析原因:一方面,脓毒性休克时内皮糖萼降解<sup>[14]</sup>,短时间内大量的液体复苏会使糖萼进一步脱落,血管通透性进一步增加,组织水肿,加剧炎症器官损伤和微循环功能障碍,从而严重影响患者的预后<sup>[15-16]</sup>。研究表明,在脓毒症液体复苏期间,液体复苏量与内皮细胞糖萼降解程度相关,并且该研究显示糖萼的损伤程度与病死率相关<sup>[17]</sup>。另一方面,液体复苏量如果超过机体的Frank-Starling曲线平台期,增加的心房压力会使得全身静脉系统增加,从而对各器官的微循环及器官功能产生不良影响<sup>[18]</sup>。在呼吸系统,内皮糖萼损伤、肺静脉压升高均可损伤肺泡-毛细血管屏障,导致严重的肺水肿,阻碍肺气体交换,从而出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>[19]</sup>。近期一项系统评价及荟萃分析显示,液体过负荷将显著延长重症患者的机械通气时间<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,在不同时间完成初始30 mL/kg液体复苏各组中,1 h内完成初始液体复苏患者的呼吸支持率最高,机械通气时间也最长。因此,如果脓毒性休克患者过早完成初始30 mL/kg液体复苏,应注意液体超负荷带来的不良后果。

此外,短时间内大量的液体复苏往往可能导致液体复苏过量,肾静脉回流受阻、腹腔内压力升高,反而造成肾脏血流灌注减少,肾功能进一步受损,病死率增加<sup>[21]</sup>。研究显示,容量过负荷是危重症患者发生AKI的独立危险因素<sup>[22]</sup>。另一项研究也显示,AKI发生率随中心静脉压(central venous pressure,

CVP)的增加而增加,特别是当CVP超过10 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)时,AKI发生率更高<sup>[23]</sup>。近期王伟等<sup>[24]</sup>的研究显示,与应用脉搏指示连续心排量监测(pulse-indicated continuous cardiac output, PiCCO)指导液体复苏相比,EGDT组脓毒性休克合并AKI患者的液体复苏量更多,CRRT比例也更高。在本研究中也发现,1 h内完成初始30 mL/kg液体复苏患者的AKI发生率较其他3个时间完成者更高,CRRT比例也更高。可见,治疗脓毒性休克启动初始液体复苏时需进行精确的液体管理,防止器官损伤的出现或进一步加重。

目前针对初始液体复苏完成时间仍有很大的争议。本研究显示, $\Delta$ SOFA评分与初始液体复苏完成时间存在拟合曲线关系。当过早或过晚完成初始30 mL/kg液体复苏时,患者的 $\Delta$ SOFA评分均下降,预后可能均不良。SOFA评分可用来评价患者的器官功能障碍,具有客观、简便、易收集以及能动态评估等特点。然而,由于危重症患者之间的个体差异较大,SOFA评分在个体间也可能存在较大的差异。 $\Delta$ SOFA评分是治疗一段时间后评分值与初始值之间的差值,它可以反映这段时间内的治疗效果。如果结果为正值,说明患者的病情有所改善;如果结果为负值,则说明患者的病情在加重,需要及时评估患者的病情,从而及时调整治疗方案。 $\Delta$ SOFA评分对评估脓症患者预后的价值更大<sup>[25]</sup>。在本研究中发现,当初始30 mL/kg液体复苏完成时间为2 h左右时,患者 $\Delta$ SOFA评分最大,说明器官功能恢复可能是最好的。越早完成初始30 mL/kg液体复苏或延迟完成,患者的 $\Delta$ SOFA评分均下降,器官功能恢复及预后可能不佳。因此,过早或过晚完成初始30 mL/kg液体复苏可能均不能改善患者的器官功能及预后。

本研究仍有局限性:首先,本研究为观察性研究,样本量少,未将患者是否存在基础疾病纳入自变量,可能会影响分析结果。其次,在治疗过程中,具体治疗策略由临床医生制定,个体间存在差异。最后,在液体复苏过程中,我们未进行严格的容量反应性评估。近年来,对液体复苏患者进行容量反应性评估越来越受到重视,尤其是初始液体复苏后,应根据患者的个人因素和液体反应性评估结果来决定下一步的复苏方案<sup>[26]</sup>。我国学者的研究结果显示,静脉-动脉血二氧化碳分压差(venous-to-arterial carbon dioxide difference, Pv-aCO<sub>2</sub>)与动脉-静脉血氧含量差

(arterial-to-venous oxygen content difference,  $Ca-vO_2$ ) 比值联合重症超声在指导重症脓毒性休克患者容量管理方面有优势,可以减少血管活性药物用量和肺水肿的发生,同时缩短机械通气时间和ICU住院时间<sup>[27]</sup>。试图采用规程化措施治疗以异质性为代表的重症患者,无论是在理论层面还是在实践层面都面临越来越大的争议和挑战<sup>[28]</sup>。

综上所述,本研究结果显示,脓毒性休克发生后1~2h完成初始30 mL/kg液体复苏可能会降低患者的28 d病死率,改善器官功能障碍,但需进一步临床研究验证。对于脓毒性休克患者,初始液体复苏完成时间影响着 $\Delta$ SOFA评分,过早或延迟完成初始30 mL/kg液体复苏均会导致 $\Delta$ SOFA评分下降,器官功能恢复延迟。最佳的初始液体复苏完成时间仍需要进一步研究。短时间内大量的液体复苏将导致患者机械通气时间延长、AKI发生率增加,液体过负荷的问题需要进一步重视。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (16): 1546-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [4] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign bundle: 2018 update [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 925-928. DOI: 10.1007/s00134-018-5085-0.
- [5] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [6] Chang R, Holcomb JB. Choice of fluid therapy in the initial management of sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. *Shock*, 2016, 46 (1): 17-26. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000577.
- [7] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19): 1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- [8] Dellinger RP, Levy MM, 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. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [9] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.
- [10] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.
- [11] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.
- [12] Vincent JL. Fluid management in the critically ill [J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (1): 52-57. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.047.
- [13] Waechter J, Kumar A, Lapinsky SE, et al. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (10): 2158-2168. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000520.
- [14] Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx [J]. *Sci World J*, 2010, 10: 917-923. DOI: 10.1100/tsw.2010.88.
- [15] Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, et al. Unintended consequences: fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (8): 1043-1054. DOI: 10.1164/rccm.201801-0064OC.
- [16] Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
- [17] Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 259. DOI: 10.1186/s13054-019-2534-2.
- [18] Marik PE, Byrne L, van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12 (Suppl 1): S37-S47. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.84.
- [19] Mendes RS, Pelosi P, Schultz MJ, et al. Fluids in ARDS: more pros than cons [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2020, 8 (Suppl 1): 32. DOI: 10.1186/s40635-020-00319-x.
- [20] Messmer AS, Zingg C, Müller M, et al. Fluid overload and mortality in adult critical care patients: a systematic review and Meta-analysis of observational studies [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (12): 1862-1870. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004617.
- [21] Wang N, Jiang L, Zhu B, et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 371. DOI: 10.1186/s13054-015-1085-4.
- [22] Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1): 45. DOI: 10.1186/s12882-017-0460-6.
- [23] Yang YL, Ma J, Zhao LY. High central venous pressure is associated with acute kidney injury and mortality in patients underwent cardiopulmonary bypass surgery [J]. *J Crit Care*, 2018, 48: 211-215. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.08.034.
- [24] 王伟, 冯庆国, 杨万杰, 等. 不同液体复苏策略对脓毒性休克AKI患者肾功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1080-1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200717-00529. Wang W, Feng QG, Yang WJ, et al. Effect of different fluid resuscitation strategies on renal function in patients with septic shock induced acute kidney injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (9): 1080-1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200717-00529.
- [25] de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, et al. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs  $\Delta$  sequential organ failure assessment [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (1): 219. e9-12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.08.018.
- [26] Jozwiak M, Hamzaoui O, Monnet X, et al. Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84 (8): 987-992. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12422-9.
- [27] 马年斌, 梁雷雨, 万珍, 等. 静-动脉二氧化碳分压差和动-静脉氧含量差比值联合超声对重症感染性休克患者液体复苏的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (5): 524-528. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.004. Ma NB, Liang LY, Wan Z, et al. Effect of venous-to-arterial carbon dioxide difference to arterial-to-venous oxygen content difference ratio combined with ultrasound on fluid resuscitation in critical patients with septic shock [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (5): 524-528. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.004.
- [28] 黄伟, 秦永新. 2018国际重症医学回顾与展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (1): 16-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.005. Huang W, Qin YX. Review and forecast of critical care medicine in 2018 [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (1): 16-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.005.

(收稿日期: 2020-12-28)