

脓毒症液体过负荷与急性肾损伤

杨晓玲 原娇娇 袁琪茜 李敏 陈宇 董晨明

兰州大学第二医院重症医学科, 甘肃兰州 730030

通信作者: 董晨明, Email: ery_dongchm@lzu.edu.cn

【摘要】 脓毒症在重症监护病房(ICU)较为常见,早期充足的液体复苏是脓毒症和脓毒性休克血流动力学支持的核心,有助于纠正早期低血容量和最大限度地减少组织低灌注,特别是在血流动力学不稳定的患者中。虽然脓毒性休克患者早期静脉补液至少给予 30 mL/kg 这一观点还缺乏证据支持,但多数观察性研究将此作为早期容量复苏的常规治疗剂量。在容量复苏过程中,部分患者可能接受过多不必要液体,有研究证实这与不良预后有关。在脓毒症患者中积极的液体复苏可能增加急性肾损伤(AKI)的发生率和病死率。本文针对脓毒症液体过负荷对 AKI 的不利影响、可能的伤害机制以及维持良好液体平衡的策略进行重点讨论,以期提高临床医师关于过度液体复苏对脓毒症 AKI 患者不良预后的认识,进而采取一种合理的复苏策略。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 液体过负荷; 利尿剂; 肾脏替代治疗

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2014-32)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030

Fluid overload in sepsis and acute kidney injury Yang Xiaoling, Yuan Jiaojiao, Yuan Qixi, Li Min, Chen Yu, Dong Chenming

Department of Critical Care Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Dong Chenming, Email: ery_dongchm@lzu.edu.cn

【Abstract】 Sepsis is common in intensive care unit (ICU). Early adequate fluid resuscitation is the core of hemodynamic support for sepsis and septic shock, which helps to correct early hypovolemia and minimize tissue hypoperfusion, especially in patients with hemodynamic instability. Although there is no evidence to support early infusion of at least 30 mL/kg in patients with septic shock, most observational studies have used this as a conventional treatment dose for early volume resuscitation. In the process of volume resuscitation, some patients may receive too much unnecessary fluid, which has been confirmed to be related to the poor prognosis. Active fluid resuscitation in sepsis patients may increase the incidence and mortality of acute kidney injury (AKI). This article focuses on the adverse effects of sepsis fluid overload on AKI, the possible injury mechanism and the strategy of maintaining favorable fluid balance, so as to improve the clinicians' understanding of the adverse prognosis of septic AKI patients with excessive fluid resuscitation, and then adopt a reasonable resuscitation strategy.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Liquid overload; Diuretic; Renal replacement therapy

Fund program: Scientific Research Program of Health Industry of Gansu Province of China (GSWSKY-2014-32)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030

早期充分的液体复苏对脓毒症及脓毒性休克患者的心排量、血压和肾脏灌注的恢复至关重要。在脓毒症患者中,早期目标导向治疗(EGDT)有助于纠正早期低血容量和最大限度地减少低灌注。与常规治疗相比,EGDT使脓毒症及脓毒性休克患者的病死率显著降低,但也因此使患者接受了更多的静脉补液^[1]。Kelm等^[2]进行的一项单中心研究表明,77%的脓毒症患者在接受标准化EGDT方案的第3天有持续性液体超载的迹象。因此,接受EGDT治疗的脓毒症患者可能更容易出现液体过负荷。有研究显示,液体过负荷会导致广泛的组织水肿,造成多器官功能障碍,增加住院费用和更多地使用医疗资源;此外,液体过负荷还可能增加急性肾损伤(AKI)的发生率和病死率,影响肾功能恢复^[3-4]。因此,脓毒症患者液体平衡的优化和管理非常重要。在初步液体复苏后需要仔细权衡进一步输液的潜在风险和益处,并且应该限制在没有继续丢失液体的患者中进一步输液。本文通过分析脓毒症患者液体过负荷与AKI不良预后的关系以及可能的伤害机制来探讨如何对脓毒症患者进行合理补液,以减少AKI的发生和进展,为临床救治、预防及改善患者的预后提供依据。

1 脓毒症液体过负荷与AKI

脓毒症目前被认为是危重症人群中诱发AKI的最主要因素。在重症监护病房(ICU)中,50%的AKI与脓毒症相关,并且高达60%的脓毒症患者患有AKI^[5]。长期以来,肾脏灌注不足和随之而来的肾血流量减少一直被认为是导致脓毒症AKI的主要病理生理机制。相对低血容量和显性低血容量是AKI发生的主要危险因素,及时补液纠正血管内低血容量是预防和治疗AKI的关键,但过量输液同样会导致不良预后,包括AKI的发生发展。因此,为了维持肾脏灌注和尿量而给予过量液体往往会产生相反效果。一项大型脓毒症动物模型研究数据显示,连续注射晶体液可持续增加心排血量和每搏量,但对肾灌注压、整体肾血流量和肾皮质灌注没有影响^[6]。此外,胡玉平等^[7]研究发现,液体容量负荷是脓毒症AKI发生的独立危险因素,并且是AKI患者28d死亡的重要危险因素。Perner等^[8]研究显示,在确诊的AKI患者中,液体过负荷可能会阻碍肾功能恢复,甚至使肾功能恶化。Raimundo等^[9]研究表明,液体过负荷也是AKI从1期进展到3期的独立预测因子。然而,是液体过负荷直接导致这些不利后果,还是因脓毒症和AKI疾病本身导致的不良

预后,目前尚无法确定。因此,减少脓毒症患者不必要的输液治疗可能对预防 AKI 具有重要作用。

2 病理生理机制

脓毒症患者液体过负荷导致肾功能减退的病理生理机制目前尚不明确,可能与肾静脉淤血、腹腔间隔室综合征(ACS)、炎症损伤、内皮细胞糖萼(ESL)受损等原因有关。

2.1 肾静脉淤血:肾脏对动静脉液体都很敏感,研究表明,阻断肾静脉使其缺血 30 min,血清肌酐(SCr)升高较同期肾动脉阻断高出数倍^[10]。即使是健康者,肾脏体积也会随晶体液注入而增大,出现肾内液体滞留^[11]。随着血管内容量增加,右心室后负荷增加,静脉压增加。然而肾包膜限制了肾脏适应不断增加的静水间质压力的能力,最终导致肾脏灌注和肾小球滤过率降低。此外,不断增加的肾间质压力导致肾内集合淋巴管塌陷,影响淋巴流量导致少尿、肾功能明显下降^[12]。

2.2 ACS:积极的液体复苏已被证实是继发性腹内高压的主要危险因素,继发性腹内高压又与 AKI 相关^[13]。脓毒症本身是腹内高压和 ACS 的独立预测因子^[14]。当腹内压升高达 12 mmHg (1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa) 以上时,通过压迫下腔静脉减少血液回流到心脏,导致各器官灌注减少;当压力超过 20~25 mmHg 时,可发展成 ACS,压缩肾实质,使肾静脉压升高,降低肾小球滤过率,影响微血管功能和供氧,产生缺血性损伤,从而导致 AKI^[12, 15]。

2.3 炎症损伤:液体过负荷不仅是液体治疗的结果,而且在继发于补体因子、细胞因子和前列腺素产物的释放以及器官微循环改变的严重脓毒症期间也会发生^[16]。脓毒症时炎症损伤损害了细胞的主动水清除能力,参与了液体过负荷引起的多器官功能障碍。此外,液体复苏的方法也可能影响炎症介质的循环,进一步加重器官功能损伤,包括 AKI^[17]。脓毒症患者全身炎症反应也会引起肾小球和肾小管结构性损伤,导致 AKI。因此,控制炎症可能改善脓毒症 AKI 患者预后。

2.4 ESL 受损:液体过负荷会导致 ESL 损伤,而 ESL 是膜通透性的主要决定因素^[18]。因此,糖萼层的完整性对于通过内皮控制液体交换至关重要。Hippensteel 等^[19]研究显示,脓毒症患者复苏期间的液体用量与糖萼降解程度独立相关,大量输液特别是在快速输液会加重对糖萼的损害。ESL 损害会导致肿胀的细胞腔压力、血管内管腔压力、胶体渗透压降低和毛细血管渗漏,促进液体外渗引起间质性水肿,导致器官功能障碍,特别是 AKI,这可能造成进一步的液体滞留^[20]。此外,由于容量扩张和心房扩张而增加的心房钠尿肽(ANP)已被证明可诱导 ESL 脱落,并能有效降解内皮糖原,导致 ESL 损伤和屏障失效^[21]。因此,在脓毒症患者中避免过量输液所致 ESL 的完整性破坏及 ANP 的释放对预防 AKI 非常必要。

3 治疗

预防和治疗脓毒症患者液体过负荷方面可使用两种互补的方法,即限制性液体复苏和主动清除体内多余的液体。

3.1 限制入量

3.1.1 限制性液体治疗:对脓毒症患者是追求更自由还是更严格的液体复苏策略一直在争论中^[1]。脓毒症 1.0 和脓毒症 3.0 指南一致推荐应最大程度地减少脓毒症患者的液

体复苏^[22-23]。Hjortrup 等^[24]研究显示,在 ICU 脓毒症和脓毒性休克患者中实施主动限液是安全可行的;与标准复苏策略相比,限制性液体复苏方案不仅成功减少了容量复苏的液体量,而且可能改善脓毒症和脓毒性休克患者的临床预后及降低 AKI 发生率。王梅^[25]也得出类似结果,并且发现限制性液体复苏能调动机体凝血机制,改善危重患者不良预后。因此,对有 AKI 风险或已确诊 AKI 的脓毒症患者来说,为避免液体过负荷带来的并发症,实施保守的液体复苏策略可能会改善患者预后。

3.1.2 监测液体反应性:液体反应性评估是反映危重症患者容量治疗获益的重要手段。“拯救脓毒症运动”(SSC)指南建议持续监测血流动力学,并使用预测液体反应性的动态变量来指导液体复苏^[22]。液体反应性监测有助于临床医师识别对液体有反应性的患者,并且可以避免对无液体反应性患者的不必要补液,但患者对液体有反应并不意味着一定要进行液体治疗。在临床实践中,根据液体反应性指导液体复苏的有效性仍有争议。Ehrman 等^[26]Mata 分析显示,与标准复苏策略相比,采用容量反应性导向的复苏策略并未显著降低脓毒症患者的病死率。此外,目前尚无能够准确反映肾脏灌注的测量方法,希望未来能更准确地评估血管内容量状态和肾脏灌注,从而实现更加个体化的液体治疗。

3.1.3 及时使用升压药:对接受 30 mL/kg 晶体液复苏后仍持续低血压的患者,应在血流动力学监测的指导下及早就开始应用血管活性药物。据估计,约一半的患者对液体治疗没有反应,不会因液体治疗而增加每搏量^[27]。进一步液体治疗可能会给这类患者带来液体过负荷的不利影响而没有任何的潜在益处。因此,对无液体反应性的患者应避免旨在改善氧气输送的液体治疗,而更多地强调血管活性药物的使用。

3.2 控制出量:即使采用更严格的液体管理,以及在需要时合理使用血管活性药物的复苏策略可能会减少液体的使用,但也不可能完全避免液体过负荷,此时可能需要使用利尿剂或肾脏替代治疗(RRT)来主动清除过多的液体。

3.2.1 利尿剂:在脓毒症患者中出现液体过负荷弊大于利,应积极清除多余液体。欧洲重症监护医学会 AKI 分会预防工作组建议对利尿剂敏感患者使用利尿剂来控制或避免液体过负荷^[28]。一项大型随机对照试验(FACIT 试验)也显示,使用利尿剂会减少对 RRT 的需求^[29]。但不推荐常规使用利尿剂来预防或治疗脓毒症 AKI,因为有研究显示,使用利尿剂并没有明显改善患者肾功能恢复或降低病死率^[30]。

3.2.2 RRT:如果利尿剂效果不佳,应考虑启动超滤,以保持输出量大于或至少等于输入量,逆转液体过负荷。孙治平等^[31]发现,及时进行 RRT 能有效清除脓毒症患者体内多余液体并改善不良预后,RRT 中液体负平衡有利于脓毒症 AKI 患者肾功能恢复及降低病死率,其中连续性肾脏替代治疗(CRRT)是较好的选择,因其耐受性好且易于实现,即使是血流动力学不稳定的患者也能缓慢排出液体。然而 RRT 的最佳去除速度、体积以及开始时间仍不确定。Heung 等^[32]研究发现,开始 RRT 时液体过负荷的程度越重,病死率越高,肾脏恢复的可能性就越低,因此,在发生显著的液体过负

荷之前尽早开始 RRT,可能会改善脓毒症患者的长期预后。此外,液体清除应谨慎进行,并有明确的限度和适当的安全监测,以避免引起低血容量和组织低灌注而加重 AKI。

4 讨论及展望

液体过负荷通过多种机制促进脓毒症患者 AKI 的发生发展,而 AKI 也容易导致液体过负荷。因此,防控液体过负荷应贯穿脓毒症患者的整个治疗过程。对于尚未出现 AKI 的脓毒症患者,防止液体过负荷有助于减少 AKI 的发生,避免液体过负荷的措施应从液体复苏开始,包括限制性液体复苏,在需要时尽早使用血管活性药物,监测液体反应性评估是否继续补液。对于已经出现 AKI 的脓毒症患者,除了积极治疗脓毒症外,适当使用利尿剂和及时启动 RRT 可减少体内液体的蓄积来控制 AKI 的发生及进展。但脓毒症液体过负荷与 AKI 之间的关联尚不能确定是否为因果关系,未来仍需要大型、多中心、高质量随机对照试验进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- [2] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death [J]. *Shock*, 2015, 43 (1): 68–73. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000268.
- [3] Child DL, Cao Z, Seiberlich LE, et al. The costs of fluid overload in the adult intensive care unit: is a small-volume infusion model a proactive solution? [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2015, 7: 1–8. DOI: 10.2147/CEOR.S72776.
- [4] Montomoli J, Donati A, Ince C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? [J]. *Nephron*, 2019, 143 (3): 170–173. DOI: 10.1159/000501748.
- [5] Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (5): 871–881. DOI: 10.1007/s00134-008-1367-2.
- [6] Lankadeva YR, Kosaka J, Iguchi N, et al. Effects of fluid bolus therapy on renal perfusion, oxygenation, and function in early experimental septic kidney injury [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (1): e36–e43. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003507.
- [7] 胡玉平, 苏斌杰, 沈启. 液体容量负荷对脓毒症急性肾损伤患者预后的影响 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31 (5): 595–597, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2019.05.013.
Hu YP, Su BJ, Shen Q. The effect of fluid volume load on the prognosis of patients with sepsis acute kidney injury [J]. *Modern Pract Med*, 2019, 31 (5): 595–597, seal 3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2019.05.013.
- [8] Perner A, Prowle J, Joannidis M, et al. Fluid management in acute kidney injury [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 807–815. DOI: 10.1007/s00134-017-4817-x.
- [9] Raimundo M, Crichton S, Martin JR, et al. Increased fluid administration after early acute kidney injury is associated with less renal recovery [J]. *Shock*, 2015, 44 (5): 431–437. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000453.
- [10] Li X, Liu M, Bedja D, et al. Acute renal venous obstruction is more detrimental to the kidney than arterial occlusion: implication for murine models of acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302 (5): F519–F525. DOI: 10.1152/ajprenal.00011.2011.
- [11] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers [J]. *Ann Surg*, 2012, 256 (1): 18–24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
- [12] Ding X, Cheng Z, Qian Q. Intravenous fluids and acute kidney injury [J]. *Blood Purif*, 2017, 43 (1–3): 163–172. DOI: 10.1159/000452702.
- [13] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (7): 1190–1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z.
- [14] Patel DM, Connor MJ Jr. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: an underappreciated cause of acute kidney injury [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2016, 23 (3): 160–166. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.03.002.
- [15] Thabet FC, Ejike JC. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review [J]. *J Crit Care*, 2017, 41: 275–282. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.06.004.
- [16] Claure-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17 (1): 109. DOI: 10.1186/s12882-016-0323-6.
- [17] Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (9): 2016–2024. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281637.08984.6e.
- [18] 马壮, 修光辉, 熊伟, 等. 血管内皮糖萼的研究进展 [J]. *广东医学*, 2019, 40 (14): 2113–2116. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20183583.
Ma Z, Xiu GH, Xiong W, et al. The research progress of vascular endothelium glycocalyx [J]. *Guangdong Med J*, 2019, 40 (14): 2113–2116. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20183583.
- [19] 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.
- [20] Besen BA, Taniguchi LU. Negative fluid balance in sepsis: when and how? [J]. *Shock*, 2017, 47 (1S Suppl 1): 35–40. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000701.
- [21] Kyoung KH, Hong SK. The duration of intra-abdominal hypertension strongly predicts outcomes for the critically ill surgical patients: a prospective observational study [J]. *World J Emerg Surg*, 2015, 10: 22. DOI: 10.1186/s13017-015-0016-7.
- [22] 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.
- [23] Faust JS, Weingart SD. The past, present, and future of the centers for medicare and medicaid services quality measure SEP-1: the early management bundle for severe sepsis/septic shock [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2017, 35 (1): 219–231. DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.006.
- [24] 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 [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (11): 1695–1705. DOI: 10.1007/s00134-016-4500-7.
- [25] 王梅. 限制性液体复苏在创伤失血性休克中的临床应用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (1): 31–33. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.010.
Wang M. Clinical application of limited fluid resuscitation in treatment of patients with traumatic hemorrhagic shock [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2010, 17 (1): 31–33. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.010.
- [26] Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK, et al. Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: a Meta-analysis [J]. *Crit Care Explor*, 2019, 1 (5): e0015. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000015.
- [27] 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 [J]. *JAMA*, 2019, 321 (7): 654–664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071.
- [28] Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 730–749. DOI: 10.1007/s00134-017-4832-y.
- [29] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (24): 2564–2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.
- [30] Patschan D, Patschan S, Buschmann I, et al. Loop diuretics in acute kidney injury prevention, therapy, and risk stratification [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44 (4): 457–464. DOI: 10.1159/000501315.
- [31] 孙治平, 孙伏喜, 牛常明, 等. 连续性肾脏替代治疗及其液体负平衡可改善脓毒症急性肾损伤患者的肾功能和预后 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (5): 321–326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.001.
Sun ZP, Sun FX, Niu CM, et al. Continuous renal replacement therapy and negative fluid balance improves renal function and prognosis of patients with acute kidney injury in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (5): 321–326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.001.
- [32] Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, et al. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (3): 956–961. DOI: 10.1093/ndt/gfr470.

(收稿日期: 2020-06-15)