

脓毒性休克液体过负荷患者反向液体复苏的临床疗效分析*

罗松平¹ 李拥军² 董玉任² 谢杰² 孙鑫² 段宝民² 鄢文海¹

[摘要] 目的:分析可能影响脓毒性休克液体过负荷患者反向液体复苏临床疗效的相关因素,指导临床医师判断合适的反向液体复苏的时机。方法:按时间顺序选取2019年1月—2022年1月在开封市中心医院住院并诊断为脓毒性休克的85例患者为研究对象,按照2018年中国脓毒性休克指南进行规范化治疗,早期积极液体复苏治疗,若出现心衰、组织水肿等容量过负荷时,综合判断后进行反向液体复苏(利尿剂应用或血液净化超滤治疗)。统计可能影响患者反向液体复苏临床疗效的11项相关因素:性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、冠心病史;记录反向液体复苏前患者的中心静脉压(CVP)、下腔静脉宽度、呼气末正压(PEEP)(机械通气患者)、平均肺动脉压、左室射血分数(LVEF)、右心/左心比例。根据反向液体复苏前后患者心排量(CO)的变化来判断是否复苏成功并分成2个组:复苏成功组(CO增加组)、复苏失败组(CO未增加组),比较2组以上观察指标的差异,对有差异的指标与反向液体复苏成功的结局进行二分类 logistic 回归分析判断其相关性。结果:2组患者的性别、年龄、糖尿病史、冠心病史、平均肺动脉压比较差异无统计学意义($P > 0.05$);高血压病史、CVP、下腔静脉宽度、PEEP、LVEF、右心/左心比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。将以上差异有统计学意义的5项指标按照临床共识或者中位数等标准进行二分类[高血压病(有/无)、CVP($< 20 \text{ cmH}_2\text{O}/\geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$)、下腔静脉宽度($< 2.0 \text{ cm}/\geq 2.0 \text{ cm}$)、右心/左心比例($< 0.6=0/\geq 0.6$)、LVEF($< 45\%/\geq 45\%$)],与反向液体复苏成功结局之间进行 logistic 条件向后逐步回归分析显示:X1(有高血压病)($R = 3.638$)、X2(CVP $\geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$)($R = 3.204$)、X4(右心/左心比例 ≥ 0.6)($R = 0.125$)($P < 0.05$)与反向液体复苏成功的结局独立相关。建立反向液体复苏成功预测模型方程: $\text{logit } P = \ln(P/1-P) = -1.530 + 1.291X1 + 1.164X2 + 1.996X4$ 。对模型的拟合优度检验,得出 $\chi^2 = 16.183$, $P = 0.023$,具有较好的拟合优度。预测反向液体复苏成功概率与实际液体反向复苏成功概率差异无统计学意义。结论:患者既往有高血压病史、反向液体复苏前 CVP $\geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、右心/左心比例 ≥ 0.6 是判断脓毒性休克容量过负荷患者反向液体复苏是否能成功的独立影响因素;当脓毒性休克患者出现容量过负荷表现,并符合以上3项条件时进行反向液体复苏会有效提高复苏成功率。

[关键词] 脓毒性休克;反向液体复苏

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.05.006

[中图分类号] R631 [文献标志码] A

Analysis of clinical efficacy of reverse fluid resuscitation in patients with septic shock fluid overload

LUO Songping¹ LI Yongjun² DONG Yuren² XIE Jie² SUN Xin²
DUAN Baomin² YAN Wenhai¹

(¹School of Fundamentals, School of Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450001, China; ²Department of Critical Care Medicine, Kaifeng Central Hospital)

Corresponding author: YAN Wenhai, E-mail: 1848064076@qq.com

Abstract Objective: To analyze the related factors that may affect the clinical efficacy of reverse fluid resuscitation in patients with septic shock fluid overload, and to guide clinicians to judge the appropriate time of reverse fluid resuscitation. **Methods:** Eighty-five patients with septic shock hospitalized in EICU of Kaifeng Central Hospital from January 2019 to January 2022 were selected in chronological order. Standardized treatment and early active fluid resuscitation were carried out according to the 2108 Chinese guidelines for septic shock. In case of volume overload such as heart failure and tissue edema, reverse fluid resuscitation(diuretic application or blood purification ultrafiltration treatment) was comprehensively judged. Eleven factors that may affect the clinical efficacy of the reverse fluid resuscitation were statistically analyzed: gender, age, history of hypertension, diabetes mellitus, and coronary heart disease. Central venous pressure(CVP), inferior vena cava width, positive end expiratory pres-

*基金项目:河南省联合共建项目(No:LHGJ20200844)

¹郑州大学医学院基础学院(郑州,450001)

²开封市中心医院重症医学科

通信作者:鄢文海,E-mail:1848064076@qq.com

sure(PEEP)(patients with mechanical ventilation), mean pulmonary artery pressure, left ventricular ejection fraction(LVEF), and right/left heart ratio were recorded before reverse fluid resuscitation. According to the changes of cardiac output(CO) before and after reverse fluid resuscitation, judge whether it is successful resuscitation, and divide it into two groups: successful resuscitation group(co increased group) and failed resuscitation group(co not increased group). Compare the differences of more than two observation indexes between the two groups, and conduct binary logistic regression analysis to judge the correlation between the different indexes and the outcome of successful reverse fluid resuscitation. **Results:** There were no significant differences in gender, age, diabetes history, coronary heart disease and pulmonary artery pressure between the two groups($P>0.05$). There were significant differences in hypertension history, CVP, inferior vena cava width, peep, LVEF and right/left heart ratio($P<0.05$); the above five indicators with statistical differences were classified into two categories according to clinical consensus or median[hypertension](yes/no), CVP($<20\text{ cmH}_2\text{O}/\geq 20\text{ cmH}_2\text{O}$), inferior vena cava width($<2.0\text{ cm}/\geq 2.0\text{ cm}$), right heart/left heart ratio($<0.6/\geq 0.6$), LVEF($<45\%/ \geq 45\%$), logistic conditional backward stepwise regression analysis showed that there was hypertension($R=3.638$), CVP $\geq 20\text{ cmH}_2\text{O}$ ($R=3.204$) right/left heart ratio ≥ 0.6 ($R=0.125$)($P<0.05$) was independently associated with the outcome of successful reverse fluid resuscitation. Establish the prediction model equation of reverse fluid resuscitation success: $\text{logit } P = \ln(P/1-P) = -1.530 + 1.291X_1 + 1.164X_2 + 1.996X_4$. Where p is the success probability of NIV. The goodness of fit test of the model shows that $\chi^2=16.183$, $P=0.023$, which has a good goodness of fit. There was no significant difference between the predicted success probability of reverse fluid resuscitation and the actual success probability of reverse fluid resuscitation. **Conclusion:** The patient has a history of hypertension in the past; CVP $\geq 20\text{ cmH}_2\text{O}$ and right/left heart ratio ≥ 0.6 , before reverse fluid resuscitation are independent factors to judge the success of reverse fluid resuscitation in patients with septic shock volume overload. When the above three conditions are met, reverse fluid resuscitation will effectively improve the success rate of reverse fluid resuscitation.

Key words septic shock; reverse fluid resuscitation

对于 ICU 中的危重患者,尤其是血流动力学不稳定的患者,都面临容量治疗是否恰当的问题,因为患者的容量不足或者容量过负荷都会产生严重后果,这个问题解决的好坏关系到重症患者治疗的成败,因此,评估患者的容量状态极其重要^[1]。

脓毒性休克是临床常见危重症,病死率超过 25%,目前其治疗原则已经有明确的指南及专家共识,通过补液扩容、增加心排量、收缩外周血管、改善微循环等治疗达到改善组织灌注及氧输送的目的。液体的复苏及管理贯穿整个治疗过程,脓毒性休克患者不同状态、不同时期对容量的要求不同^[2],早期积极液体复苏临床医师往往能够理解和掌握,但当患者合并心衰、组织水肿等容量超负荷时,处理时显得相对困难。休克患者能不能脱水,什么时机脱水是判断的难点。2017 年《重症右心功能管理专家共识》提出“反向液体复苏”这个概念,指出反向液体复苏不是简单脱水、降低液体负荷的过程,而是通过减少心脏和血管内的容量增加心输出量或者改变微循环的状态,改善组织和器官灌注^[3]。本研究分析可能影响脓毒性休克液体过负荷患者反向液体复苏临床疗效的相关因素,以期找到相对明确的指标来指导临床医师判断合适的反向液体复苏的时机。

1 资料与方法

1.1 研究对象

按时间顺序选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月在

开封市中心医院 EICU 住院并诊断为脓毒性休克的 85 例患者为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 选择标准

1.2.1 入选标准 对于感染或疑似感染的患者,当脓毒症相关序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分较基线上升 ≥ 2 分可诊断为脓毒症。由于 SOFA 评分操作起来比较复杂,临床上也可以使用床旁快速 SOFA(qSOFA)标准识别重症患者,如果符合 qSOFA 标准中的至少 2 项时,应进一步评估患者是否存在脏器功能障碍。脓毒性休克为在脓毒症的基础上出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压 $\geq 65\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)以及血乳酸浓度 $>2\text{ mmol/L}$ ^[4]。

1.2.2 排除标准 ①有活动性出血;②合并急性冠脉综合征或结构性心脏病;③自发性气胸;④肺动脉栓塞;⑤既往有慢性脏器(心、肺、肾等)功能衰竭。

1.2.3 剔除标准 患者在脓毒性休克治疗中未出现液体过负荷表现则予以剔除:①脓毒症早期未完成集束化治疗即死亡的患者;②未出现以下任何一项情况:双肺啰音增加或超声提示肺水增加;组织水肿;补液试验失败(被动抬腿试验);中心静脉压(CVP)过高 $\geq 12\text{ cmH}_2\text{O}$ ($1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$);右心室扩张(右心室与左心室的舒张末期容

积比 ≥ 0.6)。

1.3 治疗原则

脓毒症的治疗依照《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[4] 规范化进行, 包括 10 个方面内容: ①液体复苏; ②抗感染治疗; ③血管活性药物; ④糖皮质激素; ⑤抗凝治疗; ⑥肾脏替代治疗; ⑦机械通气; ⑧镇痛镇静治疗; ⑨血糖管理; ⑩应激性溃疡。

反向液体复苏方法: ①利尿剂应用(呋塞米或托拉塞米); ②连续肾脏替代治疗(CRRT); ③2 h 内脱水 500~1000 mL。

1.4 观察指标

患者的性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、冠心病史; 记录进行反向液体复苏前患者的 CVP、下腔静脉宽度、机械通气患者呼气末正压(PEEP)、平均肺动脉压、左室射血分数(LVEF)、右心/左心比例; 反向液体复苏前后心排量(CO)。

1.5 研究方法

入选患者经过积极液体复苏后, 休克未有效改善, 若出现以下情况之一: ①双肺啰音增加或超声提示肺水增加; ②组织水肿; ③补液试验失败(被动抬腿试验); ④CVP 过高 ≥ 12 cmH₂O; ⑤右心室扩张; 则进行反向液体复苏^[5]。通过床旁超声评估复

苏前后 CO 变化来判断复苏是否成功, 将所有患者分成 2 个组: 复苏成功组(CO 增加组)和复苏失败组(CO 未增加组)。比较 2 组之间各项指标(性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、冠心病、CVP、下腔静脉宽度、PEEP、平均肺动脉压、LVEF、右心/左心比例)的差异, 对差异有统计学意义的指标, 评估其与反向液体复苏的相关性。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 处理数据。组间对比计数资料运用 χ^2 检验, 计量资料运用 *T* 检验, 组内一般资料及检验指标先进行单因素分析, 将差异有统计学意义的指标进行二分类 logistic 回归分析, 并建立预测模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效的比较

2 组患者(共 85 例)通过反向液体复苏治疗后, 其中复苏成功 47 例(55.29%), 复苏失败 38 例(44.71%)。比较可能影响反向液体复苏临床疗效的相关因素: 2 组患者的性别、年龄、糖尿病史、冠心病史, 平均肺动脉压比较, 均差异无统计学意义($P > 0.05$); 高血压病史、CVP、下腔静脉宽度、PEEP、LVEF、右心/左心比例比较, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料及疗效的比较

例, $\bar{X} \pm S$

	复苏成功组(<i>n</i> =47)	复苏失败组(<i>n</i> =38)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别				
男	29	28	1.360	0.24
女	18	10		
年龄/岁	68.14+13.25	68.86+11.14	0.063	0.803
高血压病史				
有	27	10	8.284	0.003
无	20	28		
糖尿病史				
有	21	19	0.233	0.620
无	26	19		
冠心病				
有	22	18	0.070	0.780
无	25	20		
CVP	17.89±3.80	12.07±2.58	4.246	0.042
下腔静脉宽度	1.94±0.51	1.82±0.39	3.790	0.049
PEEP	7.97±2.84	7.52±3.35	2.261	0.136
肺动脉压	27.21±5.84	27.81±5.12	0.952	0.332
LVEF	45.21±11.95	44.31±7.82	5.912	0.017
右心/左心比例	0.66±0.07	0.32±0.06	4.316	0.041

2.2 反向液体复苏成功的相关因素分析

将反向液体复苏成功设为因变量, 以上差异有统计学意义的指标设为自变量, 根据临床共识或者

中位数等标准进行二分类赋值(表 2)并进行 logistic 向后逐步回归分析显示: X1(有高血压病)($R = 3.638$)、X2(CVP ≥ 20 cmH₂O)($R = 3.204$)、X4

(右心/左心比例 ≥ 0.6)($R=0.125$)($P<0.05$)与反向液体复苏成功的结局独立相关,建立反向液体复苏成功预测模型方程: $\text{logit } P = \ln(P/1-P) = -1.530 + 1.291X1 + 1.164X2 + 1.996X4$ 。其中 P 为患者反向液体复苏的成功概率。对模型的拟合优度检验,得出 $\chi^2 = 16.183, P = 0.023$, 具有较好的拟合优度。预测反向复苏成功概率与实际反向复苏成功概率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、图 1。

表 2 反向液体复苏成功相关因素赋值

自变量	赋值说明
高血压病(X1)	有=0,无=1,
CVP(X2)	$<20 \text{ cmH}_2\text{O}=0, \geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}=1$
下腔静脉宽度(X3)	$<2.0 \text{ cm}=0, \geq 2.0 \text{ cm}=1$
右心/左心比例(X4)	$<0.6=0, \geq 0.6=1$
LVEF(X5)	$<45\%=0, \geq 45\%=1$

表 3 反向液体复苏成功相关因素 logistic 条件向后回归分析结果

	B	S. E	Wals	df	Sig.	Exp(B)
高血压病	1.291	0.499	6.712	1	0.010	3.638
CVP	1.164	0.467	6.226	1	0.013	3.204
下腔静脉宽度	0.668	0.473	1.997	1	0.158	1.951
右心/左心比例	1.966	0.483	7.602	1	0.012	0.140
LVEF	-0.651	0.493	1.744	1	0.187	0.522
常量	-1.530	0.494	9.614	1	0.002	0.216

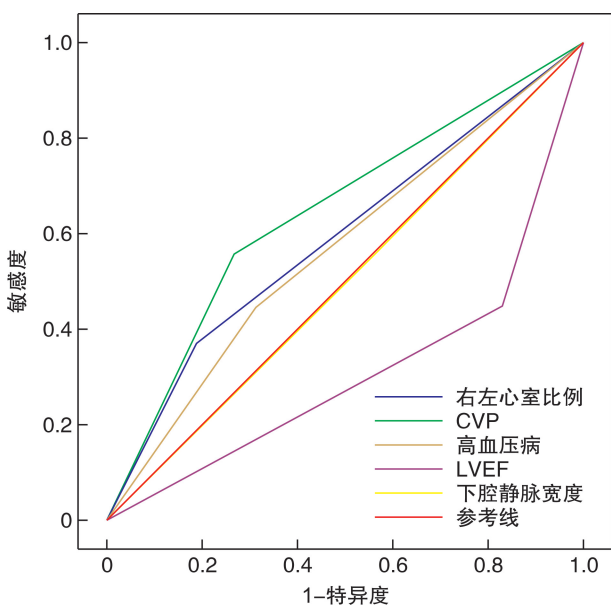


图 1 ROC 曲线

3 讨论

目前临床治疗休克过程中,改善组织灌注是根本目标,液体复苏成功是否能达到改善组织灌注的目的,需要结合血管张力、微循环改变等多方面来综合评价^[6-7]。但目前液体复苏和微循环改变之间还缺乏有效可靠的评价手段,所以临床上对心输出量的关注是血流动力学监测的重点,如果通过补液能有效增加心输出量,我们认为该患者具有容量反应性^[8-9],亦可认为患者液体复苏有效,但当患者出现容量过负荷的时候,脱水也可能在减轻心脏前负荷的同时,起到增加心输出量的作用,称之为反向液体复苏有效;其中的相关影响机制及临床判断时

机引起了临床医师的关注。传统观念认为,只有通过增加心脏和血管内的容量才能增加心输出量,但在增加容量的过程中,不同心功能耐受的容量是不同的^[10-11]。以往我们常常会把心脏当作一个整体,简单地用 LVEF 来评估心功能,但实际的治疗过程则会相对复杂^[12-13]。

本研究表明:患者既往有高血压病史、反向液体复苏前 $\text{CVP} \geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、右心/左心比例 ≥ 0.6 是判断脓毒性休克反向液体复苏是否能成功的独立影响因素。当脓毒性休克患者出现容量过负荷表现,并符合以上 3 项条件时进行反向液体复苏会有效提高复苏成功率。

高血压病的本质是神经体液的调节紊乱,肾素-血管紧张素过度分泌以及液体潴留^[14-15],长期的慢性刺激会导致心肌代偿性肥厚、顺应性下降,对容量的反应更为敏感,安全容量范围变窄,更容易出现容量过负荷,需要采取更为严格的限制性补液的策略^[16-17]。

$\text{CVP} \geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、右心/左心比例 ≥ 0.6 则提示右心负荷过重,出现了右心压迫左心的状态,血液从回流到右心到变化成为左室 CO,需要受到各方面容量和压力的影响,其中包括 CVP(代表右心房的压力)、右心功能(和左心的生理结构存在差异)、PEEP(会增加胸腔内压,从而影响静脉回流)、肺动脉压(受原发或继发因素影响)、左心功能,以上因素会互相作用^[18]。在同样的容量负荷下,PEEP 和肺动脉压的增加会导致 CVP 的上升,我们很难确定一个 CVP 的绝对值来判断患者是否有容量反应性。而且在一定心包容量的前提下,左右心会相互共存并竞争^[19-20],临床上也难以区分左右

心之间的协同和竞争孰轻孰重。在左心功能较好的情况下,适当增加容量有利于增加心输出量^[21],但持续的容量增加,右心负担过重情况下,可能导致右心扩张,而心包容量是一定的,过度扩张的右心会压迫左心,导致左心舒张受限而引起心排量下降^[22-23],此时如果保持液体负平衡,右心负荷适当卸载可能会有利于左心的舒张,从而增加 CO 以达到改善组织灌注的目的。

然而,不同原因的休克及不同生理状态下可能出现不同的结果^[24],还需要开展进一步相关研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 何怀武,隆云.容量状态与容量反应性[J].中国医刊,2016,51(7):13-16.
- [2] 陈齐红,郑瑞强,林华,等.脓毒性休克液体管理对预后的影响[J].中华临床感染病杂志,2010,3(6):369-371.
- [3] 重症血流动力学治疗协作组(CHTC Group).重症右心功能管理专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(12):962-973.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.
- [5] 龚仕金,宋佳.重症超声:评估容量反应性的有力武器[J].现代实用医学,2018,30(4):421-424.
- [6] 黄薇,张宏民,王小亭,等.容量管理认识面面观[J].协和医学杂志,2019,10(5):450-455.
- [7] Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock[J]. Crit Care Med, 2019,47(11):1582-1590.
- [8] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018,18(2):134-147.
- [9] Wessels I, Pupke JT, von Trotha KT, et al. Zinc supplementation ameliorates lung injury by reducing neutrophil recruitment and activity[J]. Thorax, 2020,75(3):253-261.
- [10] 关红,杜俊凯. NICaS 监测脓毒症休克患者液体复苏的应用及对微循环、血流动力学的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(11):1262-1265.
- [11] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in Sepsis[J]. Front Immunol, 2019,10:2536.
- [12] 朱然,王小亭,马晓春.从右心认知到右心管理:《重症右心功能管理专家共识》要点解读[J].协和医学杂志,2018,9(5):407-410.
- [13] Cheng L, Yan J, Han S, et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2019,23(1):168.
- [14] Lindberg O, De Geer L, Chew MS. Nonadherence to antibiotic guidelines in patients admitted to ICU with sepsis is associated with increased mortality: A registry-based, retrospective cohort study[J]. Eur J Anaesthesiol, 2020,37(2):113-120.
- [15] Ben-Nun-Shaul O, Srivastava R, Elgavish S, et al. Empty SV40 capsids increase survival of septic rats by eliciting numerous host signaling networks that participate in a number of systemic functions[J]. Oncotarget, 2020,11(6):574-588.
- [16] 朱晓雯,侯金珍,张奇,等.不同目标平均动脉压治疗对合并高血压的脓毒性休克患者胃肠功能的影响[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):517-522.
- [17] 原娇娇,杨晓玲,袁琪茜,等.基于脓毒性休克患者超声引导下液体复苏与早期目标导向治疗复苏效果的系统评价[J].中华危重病急救医学,2020,32(1):56-61.
- [18] 郝翠平,胡庆河,朱丽娜,等.血乳酸和降钙素原与病情严重程度评分对脓毒性休克患者短期预后的联合预测价值[J].中华危重病急救医学,2021,33(3):281-285.
- [19] Bouchery T, Moyat M, Sotillo J, et al. Hookworms Evade Host Immunity by Secreting a Deoxyribonuclease to Degrade Neutrophil Extracellular Traps[J]. Cell Host Microbe 2020,27(2):277-289.
- [20] Powell D, Tauzin S, Hind LE, et al. Chemokine Signaling and the Regulation of Bidirectional Leukocyte Migration in Interstitial Tissues[J]. Cell Rep, 2017,19(8):1572-1585.
- [21] 任娜,刘名胜,周森.液体复苏前后外周灌注指数水平对脓毒性休克患者 28 d 死亡风险预测价值的研究[J].临床急诊杂志,2021,22(6):377-382.
- [22] 中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救专业委员会.脓毒症液体治疗急诊专家共识[J].中华急诊医学杂志,2018,27(1):30-38.
- [23] Wang J, Hossain M, Thanabalasuriar A, et al. Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair[J]. Science, 2017,358(6359):111-116.
- [24] Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair[J]. Cell Tissue Res, 2018,371(3):531-539.

(收稿日期:2022-02-17)