

基于中心静脉-动脉血二氧化碳分压差及乳酸清除率的早期个体化液体复苏策略在脓毒性休克患者中的疗效研究*

顾晓蕾¹ 庾胜¹ 龚菊¹ 李斌¹ 单巍¹

[摘要] 目的:研究基于中心静脉-动脉血二氧化碳分压差 $[P(cv-a)CO_2]$ 及乳酸清除率的 24 h 内个体化液体复苏策略对脓毒性休克患者的疗效。方法:对 2021 年 7 月—2023 年 6 月入住南通大学附属常熟医院 ICU 治疗的 83 例脓毒性休克患者进行前瞻性研究。根据初始液体复苏 3 h 后不同液体复苏治疗方案分为个体化液体复苏组及常规治疗组。比较两组心率、平均动脉压、乳酸、 $P(cv-a)CO_2$ 、SOFA 评分、APACHE II 评分、去甲肾上腺素用量、住 ICU 天数、住院天数等参数的差异,通过 Kaplan-Meier 生存曲线描述两组患者 28 d 生存率,使用 log-rank 检验比较组间生存率的差异。结果:两组患者入组时心率、平均动脉压、初始乳酸值差异无统计学意义,24 h 的补液量个体化液体复苏组稍低于常规治疗组,个体化液体复苏组 APACHE II 评分的改善值高于常规治疗组,两组 28 d 生存率无显著差异。结论:在脓毒性休克患者液体复苏早期使用基于 $P(cv-a)CO_2$ 及乳酸清除率的个体化液体复苏策略可减少不必要的液体输注,更好地改善脓毒性休克患者的器官功能障碍,在复苏早期对两者的监测可用于指导脓毒性休克的治疗。

[关键词] 脓毒性休克;中心静脉-动脉血二氧化碳分压差;乳酸清除率;液体复苏

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.07.004

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

A study on the efficacy of early individualized liquid resuscitation strategy based on $P(cv-a)CO_2$ and lactate clearance rate in patients with septic shock

GU Xiaolei YU Sheng GONG Ju LI Bin SHAN Wei

(Department of Emergency, Affiliated Changshu Hospital of Nantong University, Changshu, Jiangsu, 215500, China)

Corresponding author: YU Sheng, E-mail: yushengys605@sina.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy of individualized liquid resuscitation strategy based on central venous-arterial carbon dioxide difference ($P[*cv-a*]CO_2$) and lactate clearance rate in patients with septic shock. **Methods:** A prospective study was conducted on 83 patients with septic shock admitted to our ICU for treatment from July 2021 to June 2023. Patients were divided into individualized liquid resuscitation group and conventional treatment group according to different liquid resuscitation treatment plans after 3 hours of initial liquid resuscitation. The differences in parameters such as heart rate, mean arterial pressure, lactate, $P(cv-a)CO_2$, SOFA score, APACHE II score, norepinephrine dosage, ICU stay, and hospital stay were compared between two groups. Kaplan-Meier survival curves were used to describe the 28-day survival rate of the two groups of patients, and the log-rank tests were used to compare the differences in survival rates between groups. **Results:** There was no statistical differences in heart rate, mean arterial pressure, and initial lactate levels between the two groups of patients upon admission. The individualized fluid resuscitation group had slightly lower 24-hour infusion volume than the conventional treatment group. The reduction in APACHE II score in the individualized fluid resuscitation group was higher than that in the conventional treatment group, and there was no significant statistical difference in the 28-day survival rate of the two groups. **Conclusion:** Early use of individualized fluid resuscitation strategies based on $P(cv-a)CO_2$ and lactate clearance rate in septic shock patients can lead to less fluid and lower incidence of organ dysfunction. Monitoring both in the early stages of resuscitation can be used to guide

*基金项目:常熟市科技计划(社会发展)项目(No:CS202240);常熟市第二人民医院院级科技计划项目(No:CSEY2021061);常熟市科技发展计划(社会发展)项目(No:CS202028)

¹南通大学附属常熟医院急诊医学科(江苏常熟,215500)
通信作者:庾胜, E-mail: yushengys605@sina.com

引用本文:顾晓蕾,庾胜,龚菊,等.基于中心静脉-动脉血二氧化碳分压差及乳酸清除率的早期个体化液体复苏策略在脓毒性休克患者中的疗效研究[J].临床急诊杂志,2024,25(7):343-347. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.07.004.

the treatment of septic shock.

Key words septic shock; central venous arterial carbon dioxide partial pressure difference; lactate clearance rate; liquid resuscitation

脓毒症的发病率及病死率均较高,脓毒性休克作为脓毒症的严重阶段,存在有效循环血量不足,早期快速积极的液体复苏,可以提高患者的心输出量,恢复有效循环血量,改善组织灌注^[1-2]。但脓毒性休克患者一旦完成早期容量复苏,继续过量输液有害无益,患者发生肺水肿、呼吸衰竭甚至多脏器功能衰竭的概率将明显增加^[3-5]。较多关于脓毒症的指南及研究均建议在起始 3 h 内给予至少 30 mL/kg 晶体液作为早期液体复苏阶段的常规治疗^[6-9],但对 3 h 后使用高容量还是低容量的液体复苏存在较大的争议^[10-11]。研究发现脓毒性休克患者中心静脉-动脉血二氧化碳分压差 $[P(cv-a)CO_2] > 6$ mmHg 时(1 mmHg=0.133 kPa),病死率显著增加^[12-13]。血乳酸是反映全身灌注与氧代谢的重要指标,有研究认为复苏 6 h 内乳酸清除率 $\geq 10\%$ 的脓毒性休克患者,病死率明显降低^[14-15]。本研究探讨使用 $P(cv-a)CO_2$ 联合乳酸清除率的个体化液体复苏策略指导脓毒性休克患者早期液体复苏的疗效,以期为该液体复苏策略的临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2021 年 7 月—2023 年 6 月在南通大学附属常熟医院 ICU 治疗的脓毒性休克患者 83 例,记录患者的一般情况、生命体征、感染原因、实验室及影像学检查结果、血流动力学指标,以及 24 h 内补液量、血管活性药物使用情况、住 ICU 时间、住院时间、SOFA 评分、APACHE II 评分、28 d 病死率等。本研究符合医学伦理学标准(No: 2021-KY-CSEY061),患者所有的有创治疗和检查均取得患者或家属的知情同意。

纳入标准:①符合 sepsis 3.0 中脓毒性休克的诊断标准:由于宿主对感染的反应失调引起的威胁生命的器官功能障碍,存在感染且 SOFA 较基础值增加 ≥ 2 分可诊断为脓毒症。脓毒性休克指存在特别严重的循环、细胞、代谢异常的脓毒症,需用血管活性药物来维持平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg,在不存在血容量不足情况下血乳酸水平 > 2 mmol/L^[16];②住 ICU 时间 ≥ 24 h;③无有创操作禁忌证。

排除标准:①年龄 < 18 岁;②不可复苏的临终状态或预测 24 h 内死亡;③恶性肿瘤终末期;④妊娠期患者;⑤有创操作未得到家属同意。

1.2 方法

所有患者在诊断脓毒性休克后立即开始液体

复苏,在开始液体复苏 3 h 内输注不低于 30 mL/kg 的晶体液,同时进行相应的抗感染及对症支持治疗。液体复苏 3 h 后将患者随机分入个体化液体复苏组及常规治疗组。个体化液体复苏组记录开始复苏 3 h、6 h、24 h 的 $P(cv-a)CO_2$ 及乳酸清除率, $P(cv-a)CO_2 < 6$ mmHg 及乳酸清除率 $\geq 10\%$ 两项均满足为达标,可以减少减缓液体输注,任一项不满足为不达标。不达标的患者使用下腔静脉变异度评估患者容量反应性,根据评估结果调整患者补液量及血管活性药物的应用,直至达标。常规治疗组通过诊疗组医生对患者血流动力学状态评估后进行经验性治疗。24 h 后两组均进行常规治疗。

1.3 统计学方法

采用统计软件 SPSS 19.0 分析数据。计量资料进行正态分布检验,采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,样本率比较采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行两组间的比较。28 d 存活率采用 Kaplan-Meier 生存曲线表示,存活率组间差异采用 log-rank 检验比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

符合纳入标准的脓毒性休克患者 83 例,随机分为个体化液体复苏治疗组 42 例,男 20 例,女 22 例,共 10 例 28 d 内死亡;常规治疗组 41 例,男 27 例,女 14 例,共 12 例 28 d 内死亡。入组时两组患者的性别、年龄、感染部位、体温、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、乳酸差异均无统计学意义。见表 1。

2.2 两组患者治疗 24 h 内情况

两组患者治疗 6 h 及 24 h 的心率及 MAP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);6 h 及 24 h 的乳酸清除率个体化液体复苏组更高,6 h 的 $P(cv-a)CO_2$ 个体化液体复苏组低于常规治疗组($P = 0.003$)。两组 6 h 补液量比较,差异无统计学意义($P = 0.458$);24 h 补液量常规治疗组稍多于个体化液体复苏组,差异无统计学意义($P = 0.065$)。见表 2。

2.3 两组疾病评分、升压药用量、住 ICU 时间、住院时间比较

两组患者第 1 天及第 2 天的 SOFA 评分及 APACHE II 评分比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),但计算两组第 1 天及第 2 天各评分的差值

显示,APACHE II 评分的改善值个体化液体复苏治疗组高于常规治疗组($P=0.048$),SOFA 评分的改善值两组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表1 两组患者一般资料比较

项目	个体化液体复苏组(42例)	常规治疗组(41例)	$t/Z/\chi^2$	P
男/女/例	20/22	27/14	2.809	0.094
年龄/岁	72.02±11.876	72.93±10.687	-0.364	0.717
感染部位/例			0.250	0.969
呼吸道	18	17		
消化道	15	15		
泌尿道	4	3		
其他	5	6		
体温/°C	37.72±1.600	37.28±1.534	1.302	0.197
WBC/($\times 10^9/L$)	14.81±7.77	14.60±10.44	0.078	0.938
PCT/(ng/mL)	19.55(2.93,53.05)	9.80(2.15,33.25)	-1.404	0.160
CRP/(mg/L)	112.73±73.13	111.28±87.10	1.129	0.223
T0 Lac/(mmol/L)	4.32(3.15,6.66)	3.90(1.81,6.95)	-1.039	0.299

注:T0,入组时。

表2 两组患者治疗24h内情况比较

项目	个体化液体复苏组(42例)	常规治疗组(41例)	t/Z	P
T0 心率/(次/min)	118.02±23.70	119.02±25.49	-0.185	0.853
T6 心率/(次/min)	95.86±18.01	97.27±19.62	-0.341	0.734
T24 心率/(次/min)	90.40±18.92	92.46±19.63	-0.487	0.628
T0 MAP/mmHg	63.83±15.32	64.73±9.87	-0.317	0.752
T6 MAP/mmHg	81.63±15.74	81.67±11.88	-0.013	0.990
T24 MAP/mmHg	84.08±13.88	84.78±10.50	-0.259	0.796
T6 LC/%	34.00(6.81,63.02)	10.64(-12.35,37.73)	-2.650	0.008 ¹⁾
T24 LC/%	53.40(33.72,72.02)	35.67(9.23,64.68)	-2.341	0.019 ¹⁾
T0 gap/mmHg	8.34±3.62	8.81±2.55	-0.688	0.494
T6 gap/mmHg	4.00±3.46	5.86±1.68	-3.129	0.003 ¹⁾
T24 gap/mmHg	4.38±3.82	5.30±2.68	-1.269	0.208
T6 补液量/mL	2 416.67±1 005.17	2 247.56±1 062.06	0.745	0.458
T24 补液量/mL	4 916.67±1 504.05	5 537.32±1 515.33	-0.873	0.065

注:两组比较,¹⁾ $P<0.05$;T0:入院时;T6:入组6h;T24:入组24h;LC:乳酸清除率;gap:中心静脉-动脉血二氧化碳分压差。

表3 两组患者治疗后疾病严重程度及住院时间的比较

项目	个体化液体复苏组(42例)	常规治疗组(41例)	t/Z	P
D1 SOFA/分	9.14±3.91	9.12±3.89	0.024	0.981
D2 SOFA/分	7.67±4.53	8.32±5.05	-0.618	0.538
Δ SOFA/分	1.5(0.00,3.00)	1.0(-1.00,2.50)	-1.000	0.317
D1 APACHE II/分	20.98±7.30	20.49±7.63	0.298	0.766
D2 APACHE II/分	12.33±5.90	14.39±7.59	-1.380	0.171
Δ APACHE II/分	8.64±4.45	6.10±6.86	2.011	0.048 ¹⁾
去甲肾最大剂量/($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0.22(0.09,0.43)	0.22(0.00,0.59)	-0.418	0.676
住ICU天数/d	8.36±5.89	6.97±6.13	1.050	0.297
住院天数/d	14.02±8.87	16.15±13.60	-0.843	0.402

两组比较,¹⁾ $P<0.05$; Δ SOFA:第1天SOFA评分与第2天SOFA评分差值; Δ APACHE II:第1天APACHE II评分与第2天APACHE II评分差值。

2.4 两组患者生存曲线

两组的生存曲线显示,个体化液体复苏组 28 d 内死亡患者 10 例,常规治疗组 28 d 内死亡患者 12 例,使用 log-rank 检验比较两组生存率, χ^2 为 0.659, $P=0.417$, 两组 28 d 生存率比较差异无统计学。见图 1。

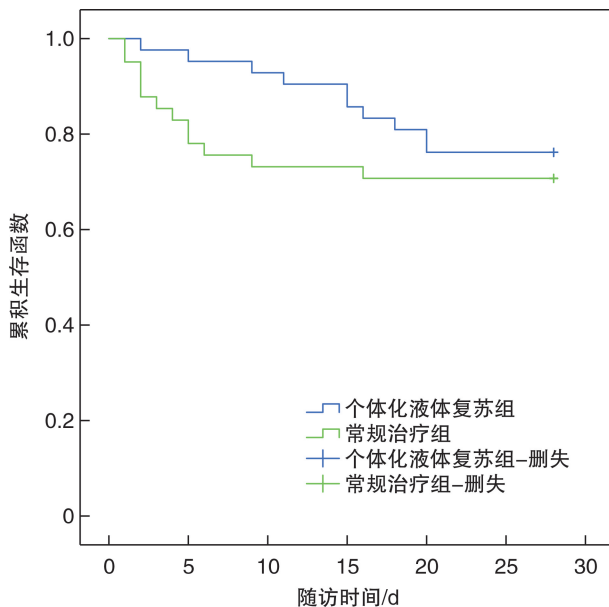


图 1 两组患者 28 d 生存曲线图

3 讨论

在脓毒症治疗中,除了抗生素和感染源控制外,液体复苏也是一种基本治疗方法。准确评价脓毒症患者的容量状态,合理调整输液量,能有效避免不良事件发生,提高复苏成功率。研究者们对 3 h 后的液体复苏策略存在争议,2016 年的脓毒症指南推荐对脓毒性休克患者在 24 h 内采取积极的液体复苏策略^[17],2021 年的脓毒症指南指出,对于初始复苏后仍有低灌注和容量不足征象的脓毒症和脓毒性休克患者,在复苏的前 24 h 内使用限制性还是开放性液体复苏策略尚无足够的证据推荐^[6]。有研究认为,在脓毒性休克患者中,比起遵循常规治疗,在评估患者容量反应性后进行个体化液体复苏对于防止液体过负荷更合理^[18-20]。我们前期的研究发现,在脓毒性休克液体复苏过程中,6 h 的 P(cv-a)CO₂ 及乳酸清除率可以帮助评估患者组织灌注、氧代谢状态,对脓毒性休克患者的病情严重程度和预后有很好的判断作用^[21]。故我们认为在脓毒性休克患者治疗早期尽可能维持 P(cv-a)CO₂ 处于 2~5 mmHg 的正常范围、提高乳酸清除率,有利于改善患者的预后。

本研究显示,对于初始 3 h 后不同液体复苏策略的脓毒性休克患者,以 P(cv-a)CO₂ 及乳酸清除率指导液体复苏的个体化液体复苏组与常规治疗

组比较,在入组时,两组患者的年龄、性别、感染部位、体温、心率、MAP、白细胞计数、C-反应蛋白、降钙素原、乳酸等一般资料比较差异无统计学意义。经早期不同液体复苏策略治疗后,两组 6 h、24 h 的心率及 MAP 差异无统计学意义,6 h ($P=0.008$) 及 24 h ($P=0.019$) 的乳酸清除率个体化液体复苏策略组显著高于常规治疗组,个体化液体复苏组 6 h P(cv-a)CO₂ 显著低于常规治疗组 ($P=0.003$),两组 24 h 的 P(cv-a)CO₂ 差异无统计学意义。由此我们认为,对于 P(cv-a)CO₂ 来说,维持其 6 h 的值在正常范围对液体复苏更具指导意义,与文献报道的研究结果一致^[22]。对于乳酸清除率,6 h 及 24 h 的乳酸清除率对液体复苏均有指导意义。两组患者 6 h 的补液量差异无统计学意义,24 h 的补液量个体化液体复苏组稍低于常规治疗组 ($P=0.065$),个体化液体复苏策略可能可以更精准地调控补液量,减少不必要的液体输注,从而减少容量过多导致的心肌功能障碍、肺水肿、心输出量下降等情况的发生。

两组患者第 1 天及第 2 天的 SOFA 评分、A-PACHE II 评分比较差异无统计学意义,第 1 天与第 2 天的 APACHE II 评分差值个体化液体复苏治疗组高于常规治疗组 ($P=0.048$),故我们认为个体化液体复苏组的器官功能改善情况优于常规治疗组。两组的去甲肾上腺素用量、住 ICU 天数及住院天数差异无统计学意义,其中个体化液体复苏组住 ICU 天数的均数稍高于常规治疗组,分析其原因可能为常规治疗组入院后短时间内死亡例数多于个体化液体复苏组所致。个体化液体复苏组共 10 例患者 28 d 内死亡,常规治疗组共 12 例患者 28 d 内死亡,使用 log-rank 检验比较两组 28 d 生存率 ($\chi^2=0.659, P=0.417$),差异无统计学意义。

同时,本研究也存在一定的局限性。我们是一个单中心研究,在一个三甲医院的 ICU 进行研究,由于符合入组条件的脓毒性休克患者数量不多,故样本量不大,研究结果是否适用于其他医疗机构的 ICU 还有待更大样本的多中心研究证实。

综上所述,在初始复苏后,每个患者进一步的液体治疗需仔细评估获益/风险比后进行,基于 P(cv-a)CO₂ 及乳酸清除率的个体化液体复苏策略可更精准地调控脓毒性休克患者早期补液量,防止液体过负荷。对于 P(cv-a)CO₂ 来说,维持其复苏 6 h 的值在正常范围对液体复苏更具指导意义,对于乳酸清除率,6 h 及 24 h 的乳酸清除率对液体复苏均有指导意义。个体化液体复苏治疗策略能减少不必要的液体输注,更好地改善脓毒性休克患者的器官功能障碍。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hu B, Chen JCY, Dong Y, et al. Effect of initial infusion rates of fluid resuscitation on outcomes in patients with septic shock: a historical cohort study[J]. Crit Care, 2020, 24(1):137.
- [2] Jackson KE, Wang L, Casey JD, et al. Effect of early balanced crystalloids before ICU admission on sepsis outcomes[J]. Chest, 2021, 159(2):585-595.
- [3] Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al. Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(12):1374-1382.
- [4] Kashani K, Kennedy CC, Gajic O. Fluid balance in different phases of resuscitation[J]. J Crit Care, 2020, 60:350.
- [5] Mohamed MFH, Malewicz NM, Zehry HI, et al. Fluid administration in emergency room limited by lung ultrasound in patients with sepsis: protocol for a prospective phase II multicenter randomized controlled trial[J]. JMIR Res Protoc, 2020, 9(8):e15997.
- [6] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11):1181-1247.
- [7] Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020) [J]. J Intensive Care, 2021, 9(1):53.
- [8] Jagan N, Morrow LE, Walters RW, et al. Sepsis, the administration of IV fluids, and respiratory failure A retrospective analysis—SAIFR study[J]. Chest, 2021, 159(4):1437-1444.
- [9] Khan RA, Khan NA, Bauer SR, et al. Association between volume of fluid resuscitation and intubation in high-risk patients with sepsis, heart failure, end-stage renal disease, and cirrhosis[J]. Chest, 2020, 157(2):286-292.
- [10] Meyhoff TS, Møller MH, Hjortrup PB, et al. Lower vs Higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Chest, 2020, 157(6):1478-1496.
- [11] Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Dimopoulou A, et al. New insights into the fluid management in patients with septic shock[J]. Medicina, 2023, 59(6):1047.
- [12] Janotka M, Ostadal P. Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(3):1313-1326.
- [13] 王雪婷,高雪花,曹雯,等. 血乳酸联合 Pcv-aCO₂/CavO₂ 及下腔静脉直径扩张指数指导脓毒症休克早期液体复苏治疗的价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(8):703-708.
- [14] Ryoo SM, Lee J, Lee YS, et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by sepsis-3 [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6):e489-e495.
- [15] Sneha K, Mhaske VR, Saha KK, et al. Correlation of the changing trends of ScvO₂, serum lactate, standard base excess and anion gap in patients with severe sepsis and septic shock managed by early goal directed therapy (EGDT): a prospective observational study [J]. Anesth Essays Res, 2022, 16(2):272-277.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Malbrain ML, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about deresuscitation[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(12):1781-1786.
- [19] Lat I, Coopersmith CM, de Backer D, et al. The surviving sepsis campaign: fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients[J]. Intensive Care Med Exp, 2021, 9(1):10.
- [20] de Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, et al. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(10):1482-1494.
- [21] 顾晓蕾,张碧波,邵杰,等. 中心静脉-动脉血二氧化碳分压差联合乳酸清除率对感染性休克复苏指导意义的研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(2):145-148.
- [22] Kriswidyatomo P, Pradnyan Klopang Y, Guntur Jaya M, et al. Prognostic value of PCO₂ gap in adult septic shock patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2022, 50(5):324-331.

(收稿日期:2024-04-11)