· 论著 ·

不同液体对感染性休克早期液体复苏的影响研究

李峰　孙华　韩旭东

【摘要】 目的　观察用不同复苏液体进行早期液体复苏后对感染性休克患者血压、血乳酸清除率和病死率的影响。方法　将 60 例感染性休克成人患者随机分为生理盐水复苏组(NS 组)、羟乙基淀粉复苏组(HES 组)、4%高渗盐水复苏组(4%NaCl 组)、高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液组(霍姆液组),每组 15 例。分别经中心静脉通路输入相应复苏液体进行包括液体复苏在内的抗休克治疗。观察各组患者治疗后血流动力学指标、血乳酸清除率和病死率的变化。结果　4%NaCl 组、霍姆液组研究液体量及复苏液体总量均显著少于 NS 组和 HES 组(P 均<0.01)。复苏 1 h,霍姆液组平均动脉压较其他 3 组明显提升(P 均<0.01);24 h 血乳酸清除率也较其他 3 组为高(P 均<0.01);而 4 组间严重感染相关器官功能衰竭评分(SOFA 评分)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 Ⅰ (APACHE Ⅰ)评分及 28 d 病死率差异均无统计学意义(P 均>0.05),但可观察到霍姆液组 28 d 病死率有下降趋势。结论　在感染性休克的早期液体复苏中,尽快提升血压有改善血乳酸清除率的作用,使用霍姆液可在迅速提升血压的同时,保持较少的复苏液体总用量。

【关键词】 休克;　感染性休克;　液体复苏;　血乳酸清除率

The effect of different fluids on early fluid resuscitation in septic shock

LI Feng, SUN Hua, HAN Xu-dong. *Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiang su, China*

Corresponding author: SUN Hua (Email: isntsh@163.com)

【Abstract】 Objective To study the effects of different fluids on blood pressure (BP), blood lactate clearance and mortality in patients with septic shock after early fluid resuscitation. **Methods** Sixty patients were enrolled and randomly divided into four groups according to the fluids used in resuscitation: normal saline (NS) group (15 cases), hydroxyethyl starch (HES) group (15 cases), 4% hypertonic saline solution (4%NaCl) group (15 cases), hypertonic sodium chloride hydroxyethyl starch 40 solution (HSH40) group, (15 cases). Patients of different groups received fluid resuscitation via central vein, at the same time, received the anti-shock treatment. Hemodynamic parameters, blood lactate clearance and mortality in patients were monitored after resuscitation. **Results** The study fluid volume and the total fluid volume in the 4%NaCl group and HSH40 group was lower than that in NS group and HES group significantly (all $P<0.01$). The mean arterial pressure (MAP) in HSH40 group was significantly higher than in the other three groups 1 hour after the fluid resuscitation (all $P<0.01$). The 24-hour blood lactate clearance in HSH40 group was also higher than in the other three groups (all $P<0.01$). The scores of sepsis-related organ failure assessment (SOFA) scores, acute physiology and chronic health evaluation Ⅰ (APACHE Ⅰ) scores, and 28-day mortality showed no significant differences among these groups (all $P>0.05$), but a lowering trend on 28-day mortality could be observed in HSH40 group. **Conclusion** The rapid elevation of BP can improve blood lactate clearance in patients with septic shock receiving early fluid resuscitation. Compared with other fluids, HSH40 raises BP more quickly and needs lower total resuscitation volume to achieve the same goal.

【Key words】 shock;　septic shock;　fluid resuscitation;　blood lactate clearance

感染性休克是危重病患者中常见的病症,发病率和病死率均非常高[1-3]。恰当及时的液体复苏作为感染性休克的首要治疗措施得到公认[4]。但是在严重感染和感染性休克的治疗中,复苏液体种类的选择仍有很大争议。本研究中针对感染性休克患者采用不同复苏液体进行早期液体复苏,观察其对血压、血乳酸、病死率等方面的影响,报告如下。

基金项目:江苏省南通市科技计划发展基金资助项目(S5022)

作者单位:226001 江苏南通,南通大学第二附属医院 ICU(李峰,孙华);南通市第三人民医院 ICU(韩旭东)

通讯作者:孙华,副教授,硕士生导师,主任医师

作者简介:李峰(1974 -),男(汉族),江苏省人,主治医师,Email:nticu@medmail.com.cn。

1　对象和方法

1.1　研究对象:选择 2005 年 1 月—2007 年 6 月本院临床诊断为感染性休克成年患者 60 例,男 41 例,女 19 例;年龄 18～65 岁,平均(44.2±22.2)岁。

1.2　感染性休克的诊断标准[5]:符合 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症的修订诊断;动脉收缩压(SBP)$<$90 mm Hg (1 mm Hg$=$0.133 kPa),平均动脉压(MAP)$<$60 mm Hg,或SBP较基础值下

万方数据

表 1 各组患者基础指标比较

组别	例数	性别(例)		年龄	SBP	DBP	MAP	CVP	HR	血乳酸
		男	女	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	($\bar{x}\pm s$,次/min)	($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
NS 组	15	11	4	38.6±19.5	80.93± 4.35	40.93±6.22	54.27±4.84	5.27±2.58	118.20±15.65	5.99±3.82
HES 组	15	10	5	44.8±23.7	78.33±10.03	44.87±8.84	56.02±8.15	3.93±3.58	117.07±23.05	6.54±3.41
4%NaCl 组	15	10	5	50.2±28.4	79.60± 5.41	42.00±4.42	54.53±3.87	5.00±1.81	114.00±21.59	6.42±6.38
霍姆液组	15	10	5	46.0±22.2	78.80± 8.94	43.53±6.35	55.29±6.16	4.67±1.72	123.60±18.73	6.27±2.21

降>40 mm Hg,经过恰当的液体复苏后,仍有不能用其他原因解释的低血压。

1.3 排除标准:出现以下任意一种情况的受试者均不纳入本研究:①有原发的血液系统疾病及出血性疾病病史者;②有原发的肝、肾功能衰竭需要替代治疗者;③妊娠(宫外孕破裂者除外)及月经期的妇女;④对羟乙基淀粉(HES)过敏者;⑤有原发的心力衰竭(心衰)、高血压、神经系统疾病者;⑥曾有心搏骤停复苏病史者;⑦入院治疗在 72 h 内死亡者。

1.4 复苏方法:按随机原则将患者分为 4 组:生理盐水复苏组(NS 组)、HES 复苏组(HES 组)、4%高渗盐水复苏组(4%NaCl 组)、高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液组(霍姆液组)。给受试者常规放置中心静脉导管,监测中心静脉压(CVP),分别经中心静脉通路输入相应的复苏液体,配合林格液对患者进行包括6 h早期液体复苏在内的早期目标指导性治疗(early goal directed treatment, EGDT)方案,以期达到CVP≥8~12 mm Hg,MAP≥65 mm Hg,尿量≥0.5 ml·kg^{-1}·h^{-1},中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)≥0.70 的治疗目标,方案中建议输液速度为晶体液 500~1 000 ml/30 min或是胶体液 300~500 ml/30 min[4],观察患者病情变化。

1.5 观察指标:分别记录各组患者在液体复苏前及复苏 0、1、3 和 6 h 的心率(HR)、MAP、CVP。记录受试者进入试验后 24 h 血乳酸值,并计算 24 h 血乳酸清除率〔24 h 血乳酸清除率(%)=(复苏前乳酸值-复苏后乳酸值)/复苏前乳酸值×100%〕;EGDT 达标情况(在 6 h 早期复苏结束时如 EGDT 治疗目标有任何一项未达到,均不认为达标);升压药物如多巴胺和(或)去甲肾上腺素的使用情况;复苏前及复苏 72 h 的急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分和严重感染相关器官功能衰竭评分(SOFA 评分)变化以及 28 d 病死率。

1.6 统计学处理:使用 SPSS 11.0 统计软件。正态分布数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析;偏态分布数据以四分位法表示数值范围,采用秩和检验;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组基础指标比较(表 1,表 2):各组患者的性别、年龄、SBP、舒张压(DBP)、MAP、CVP、HR、SOFA评分、APACHE Ⅱ 评分、血乳酸值差异无统计学意义。

表 2 各组患者 SOFA 评分和 APACHE Ⅱ 评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	SOFA 评分	APACHE Ⅱ 评分
NS 组	15	9.67±4.12	18.33±6.85
HES 组	15	10.67±3.27	19.07±5.91
4%NaCl 组	15	9.60±4.32	18.20±7.08
霍姆液组	15	10.00±2.39	17.93±6.14

2.2 各组复苏液体用量(表 3):4%NaCl 组、霍姆液组研究液体量及复苏液体总量均较 NS 组及 HES 组显著减少(P 均<0.01);NS 组与 HES 组间比较差异无统计学意义;各组林格液量比较差异无统计学意义($P=0.062$)。

表 3 各组患者复苏液体用量比较($\bar{x}\pm s$) ml

组别	例数	研究液体量	林格液量	复苏液体总量
NS 组	15	1 466.7±129.1	1 450.0±568.5	2 916.7± 579.9
HES 组	15	1 100.0±338.1	1 700.0±921.9	2 800.0±1 014.2
4%NaCl 组	15	450.0±169.0^{ac}	1 433.3±495.2	1 883.3± 596.6^{ac}
霍姆液组	15	400.0±158.1^{ac}	1 066.7±394.9	1 466.7± 471.2^{ac}

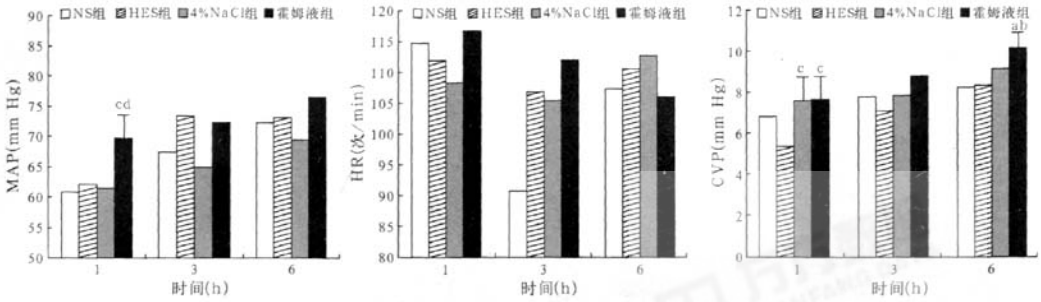
注:与 NS 组比较,$^{a}P<0.01$;与 HES 组比较,$^{c}P<0.01$

2.3 复苏后 MAP、HR 和 CVP 的变化(图 1):复苏 1 h 时霍母液组 MAP 显著高于其他 3 组,差异有统计学意义(P 均<0.01);在复苏 3 h 和 6 h,4 组间 MAP 差异无统计学意义。4 个组间 HR 比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。霍姆液组复苏 1 h 时 CVP 显著高于 HES 组,随复苏时间延长,CVP 逐渐升高,于 6 h 时显著高于 NS 组和 HES 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 APACHE Ⅱ 和 SOFA 评分(表 4):各组患者复苏后 72 h 的 APACHE Ⅱ 评分和 SOFA 评分差异均无统计学意义。

2.5 使用升压药物及达到EGDT情况(表4):各组

万方数据



注：与 NS 组比较，$^{a}P<0.01$；与 HES 组比较，$^{b}P<0.05$，$^{c}P<0.01$；与 4%NaCl 组比较，$^{d}P<0.01$

图 1　各组患者液体复苏 1、3 和 6 h 的 MAP、HR 和 CVP 变化比较

表 4　各组患者液体复苏后 APACHE Ⅱ 评分、SOFA 评分、血乳酸清除率、升压药使用情况及病死率比较

组别	例数	72 h SOFA 评分（$\bar{x}\pm s$，分）	72 h APACHE Ⅱ 评分（$\bar{x}\pm s$，分）	24 h 血乳酸值（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	24 h 血乳酸清除率（Q_L～Q_U）	使用升压药例数	使用升压药 >3 d 例数	EGDT 达标例数	28 d 病死率（%）
NS 组	15	10.07±5.96	18.67±10.27	6.06±5.26	−0.118～0.191	14	8	9	66.70
HES 组	15	9.13±4.96	15.20± 7.00	5.20±2.95	−0.220～0.454	14	6	8	60.00
4%NaCl 组	15	10.80±4.99	14.60± 7.53	5.70±3.84	−0.211～0.200	14	8	11	66.70
霍姆液组	15	6.93±4.17	11.80± 5.96	3.14±1.40	0.363～0.630^{acd}	12	5	8	33.33

注：与 NS 组比较，$^{a}P<0.01$；与 HES 组比较，$^{c}P<0.01$；与 4%NaCl 组比较，$^{d}P<0.01$

患者使用升压药例数、使用升压药 >3 d 例数及 EGDT 达标例数比较差异均无统计学意义。

2.6　血乳酸及 24 h 血乳酸清除率（表 4）：各组患者复苏24 h血乳酸值差异无统计学意义，但霍姆液组 24 h 血乳酸清除率较其他 3 组显著升高，差异有统计学意义（P 均<0.01）。

2.7　28 d 病死率（表 4）：感染性休克患者的整体病死率为 56.67%，各组间 28 d 病死率比较差异无统计学意义，但霍姆液组病死率有下降的趋势。

3　讨　论

严重感染和感染性休克是常见的入院病因（2.9%）以及入重症加强治疗病房（ICU）的病因（10%）。这两者带来的病死率超过了 30%[6]。在危重病患者中，改善严重感染和感染性休克的生存率仍然是当今危重病专业的研究热点。在众多临床研究基础上，提出了感染性休克治疗中的“黄金小时”（golden hour）和“白银日”（silver day）概念[7]，强调早期复苏的重要性。Rivers 等[8]研究发现，在感染性休克 6 h 内进行包括液体复苏在内的 EGDT 患者病死率明显下降，提示感染性休克中进行早期液体复苏的重要性。收入 ICU 进行治疗的脓毒症患者通常是来自普通内、外科病房以及手术室、急诊室或其他医院。在入 ICU 的最初 6 h 内，对该类患者的鉴别、转送和治疗上的延误都会导致患者病死率增高以及增加医院资源的耗费[9-11]。因此，在临床抢救中强调对感染性休克患者的早期诊断、早期治疗，尽快开始液体复苏并达到治疗目标就显得尤为重要。

对危重患者抢救中的液体选择一直是临床争论的问题[12-13]。一个随机对照试验（SAFE study）对比了 4%的白蛋白和 NS 在 6 997 例不同类型危重病患者中的容量复苏效果，发现两组间病死率无显著差异[14]。但是这个试验的研究人群是收入 ICU 中所有存在低血容量潜在风险的危重病患者，而不是感染性休克这个特定患者人群。

高乳酸血症（>2 mmol/L）通常出现在感染性休克的患者人群中，提示由于低灌注导致无氧代谢[15]。在感染性休克患者中血乳酸水平增高的预警价值是明确的[16]，血乳酸的水平显示比氧合衍生出来的参数更有预警价值[17]。Nguyen 等[18]研究发现，血乳酸清除率更能反映严重感染和感染性休克患者的预后。因此在本研究中，我们采用 24 h 血乳酸清除率作为一个反映感染性休克患者预后的指标。

在本研究中，结合 6 h 复苏结束时 MAP、CVP、HR 等休克复苏中常用观察指标，升压药物使用情况及 EGDT 达标情况来评估复苏液体的作用，并通过 SOFA 评分、APACHE Ⅱ 评分以及 28 d 病死率等指标来评价患者预后情况。我们发现 4 组间以上指标均未出现统计学差异，使用任何一种复苏液体

万方数据

均可达到 EGDT 的治疗目标来救治感染性休克患者，复苏效果类似，而且大部分患者仍需使用升压药物来改善血管阻力，提示单纯的液体复苏并不能完全保证组织灌注。各组间早期复苏后血乳酸水平差异也无统计学意义，霍姆液组的 24 h 血乳酸清除率较其他 3 组为高，差异有统计学意义。28 d 病死率各组无统计学意义，但霍姆液组 28 d 病死率有下降的趋势。我们观察到在复苏 1 h，霍姆液组的 MAP 较其他 3 组明显提高，差异显著。因此我们认为霍姆液组的复苏液体在迅速提升感染性休克复苏早期血压方面有积极作用，24 h 血乳酸清除率的改善可能与感染性休克复苏早期迅速提升血压、从而改善组织灌注相关，此外也有不排除血乳酸清除率的降低与复苏液体种类相关的可能，因为有研究表明高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液有利于降低感染性休克动物模型的血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平，降低血管通透性，减少毛细血管渗漏[19]，这可以改善感染性休克时全身组织细胞的氧供/氧耗平衡，也是使血乳酸清除率增高的可能因素之一。

我们还观察到在感染性休克早期 6 h 内 4 种复苏液体用量间有差异，在达到同样治疗目标的情况下，霍姆液组液体用量和 6 h 内总复苏液体量显著减少。以感染性休克为主的重症感染是导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的主要因素[20]。临床研究显示，限制复苏液体用量有利于改善 ARDS 患者的氧合、减少住院时间[21]。说明休克复苏时液体用量减少有利于改善休克合并 ARDS 患者的氧合。

综上所述，我们认为在感染性休克的液体复苏中，各种复苏液体均可以达到治疗目标，对病死率无明显影响；对某些需限制复苏液体总量的患者(如合并 ARDS 的感染性休克患者)，可考虑使用高渗盐水或是高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液来减少补液总量；单纯液体复苏不能完全替代升压药物使用，但是通过液体复苏等措施尽早提升血压到目标值，能改善 24 h 血乳酸清除率。但早期提升血压对病死率的影响仍有待进一步的大样本研究来确定。

参考文献

[1] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 344-353.

[2] 林洪远. 脓毒症——挑战与对策[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 325-327.

[3] 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[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 74-77.

[4] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.

[5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

[6] 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.

[7] Bledsoe BE. The Golden hour: fact or fiction[J]? Emerg Med Serv, 2002, 31(6): 105.

[8] 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.

[9] Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units[J]. Crit Care Med, 1998, 26(6): 1020-1024.

[10] Lefrant JY, Muller L, Bruelle P, et al. Insertion time of the pulmonary artery catheter in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2000, 28(2): 355-359.

[11] Engoren M. The effect of prompt physician visits on intensive care unit mortality and cost[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4): 727-732.

[12] Cook D. Is albumin safe[J]? N Engl J Med, 2004, 350(22): 2294-2296.

[13] Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review [J]. Crit Care Med, 2004, 32(11 Suppl): S451-454.

[14] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit[J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2247-2256.

[15] Vincent JL, Dufaye P, Berré J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock[J]. Crit Care Med, 1983, 11(6): 449-451.

[16] Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, et al. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis[J]. Crit Care Med, 1995, 23(7): 1184-1193.

[17] Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock[J]. Chest, 1991, 99(4): 956-962.

[18] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8): 1637-1642.

[19] 邱一真, 孙华, 李峰. 人工胶体液对感染性休克犬血管通透性及血管内皮细胞生长因子的影响[J]. 中国危重病急救医学 2007, 19(5): 270-273.

[20] 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.

[21] Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(2 Pt 1): 293-301.

(收稿日期：2008-03-24 修回日期：2008-07-25)
(本文编辑：李银平)

万方数据