

体温对脓毒性休克患者预后的影响

吴丁烨^{1,2} 董亮² 高嵩² 衡军锋² 严洁² 严正² 陆士奇¹

¹苏州大学附属第一医院急诊科 215006; ²南京医科大学附属无锡人民医院重症医学科 214023

通信作者: 陆士奇, Email: lushiqi2004@126.com

【摘要】 目的 探讨异常体温及体温-时间曲线下面积对脓毒性休克患者预后的影响。方法 采用回顾性队列研究,选择2013年9月至2019年6月南京医科大学附属无锡人民医院因脓毒性休克入住重症医学科(ICU)的患者。在医院病例资料数据库中获取相关数据,如患者的性别、年龄、感染来源、ICU住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)、21 d预后, ICU住院期间的最高体温(T_{\max})、最低体温(T_{\min})、体温极差($T_{\max-\min}$)以及入ICU 24 h内的最高体温(24 h T_{\max})、最低体温(24 h T_{\min})、体温极差(24 h $T_{\max-\min}$)。设置不同体温线T,计算体温高于T或低于T的体温-时间曲线下面积($A_{>T}$ 、 $A_{<T}$),以及不同温度段内所覆盖的面积(A_{T1-T2})。根据21 d预后将患者分为好转组和死亡组,采用二元Logistic回归方法分析各体温指标对脓毒性休克患者21 d预后的影响。结果 共纳入635例脓毒性休克患者,21 d内好转476例,死亡159例。死亡组年龄、SOFA评分高于好转组,ICU住院时间短于好转组,而两组间性别、感染来源比较差异均无统计学意义。对性别、年龄、ICU住院时间、SOFA评分进行校正后,二元Logistic回归分析显示, T_{\max} 的升高、 T_{\min} 的下降及 $T_{\max-\min}$ 的增加是脓毒性休克患者21 d死亡的危险因素[T_{\max} : 优势比(OR)=2.959, 95%可信区间(95%CI)为1.620~5.398, $P<0.001$; T_{\min} : OR=0.329, 95%CI为0.140~0.790, $P=0.012$; $T_{\max-\min}$: OR=3.258, 95%CI为1.840~5.471, $P<0.001$],而24 h T_{\max} 、24 h T_{\min} 、24 h $T_{\max-\min}$ 与预后无关。 $A_{<36.0^{\circ}\text{C}}$ (OR=1.335, 95%CI为1.102~1.745, $P=0.014$)、 $A_{>38.0^{\circ}\text{C}}$ (OR=1.041, 95%CI为1.019~1.077, $P=0.001$)可使患者21 d相对死亡风险增加。设置体温线T在38.0~40.0℃时, $A_{>T}$ 每增加1℃×h,患者21 d相对死亡风险相应增加4.1%~83.2%。结论 脓毒性休克患者住院期间体温低于36.0℃或高于38.0℃时,随着体温异常程度的增加和时间的延长,其21 d相对死亡风险增加。

【关键词】 体温; 发热; 低体温; 预后; 脓毒性休克

基金项目: 江苏省无锡市科技成果与适宜技术推广项目(T201617)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.008

Effects of body temperature on the prognosis of patients with septic shock

Wu Dingye^{1,2}, Dong Liang², Gao Song², Heng Junfeng², Yan Jie², Yan Zheng², Lu Shiqi¹

¹Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China;

²Department of Intensive Care, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China

Corresponding author: Lu Shiqi, Email: lushiqi2004@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of abnormal body temperature and the area under temperature curve on the prognosis of patients with septic shock. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Patients with septic shock admitted to intensive care unit (ICU) of Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from September 2013 to June 2019 were enrolled. Data were obtained from the hospital case database, including the gender, age, infection source, the length of ICU stay, sequential organ failure assessment (SOFA) score, 21-day prognosis; within the first 24 hours and throughout the period in ICU, the maximum temperature (24 h T_{\max} , T_{\max}), lowest temperature (24 h T_{\min} , T_{\min}), and the temperature range (24 h $T_{\max-\min}$, $T_{\max-\min}$) were aggregated. The area under temperature curve when body temperature was higher than T ($A_{>T}$), or lower than T ($A_{<T}$), and area section between T1 and T2 (A_{T1-T2}) was calculated respectively. Patients were divided into survival group and death group according to 21-day prognosis. Binary Logistic regression was used to analyze the effect of the above temperature indices on the prognosis. **Results** 635 septic shock patients were enrolled in the study. 476 patients were survived and 159 died within 21 days. Compared with the survival group, the age, SOFA score were higher in the death group, while the length of ICU stay was shorter. There was no significant difference in gender or infection source between two groups. After adjusting for gender, age, the length of ICU stay and SOFA score, binary Logistic regression analysis showed that the increase of T_{\max} , decrease of T_{\min} , and increase of $T_{\max-\min}$ were risk factors for 21-day mortality [T_{\max} : odds ratio (OR) = 2.959, 95% confidence interval (95%CI) was 1.620-5.398, $P < 0.001$; T_{\min} : OR = 0.329, 95%CI was 0.140-0.790, $P = 0.012$; $T_{\max-\min}$: OR = 3.258, 95%CI was 1.840-5.471, $P < 0.001$], while 24 h T_{\max} , 24 h T_{\min} and 24 h $T_{\max-\min}$ were not related to prognosis. $A_{<36.0^{\circ}\text{C}}$ (OR = 1.335, 95%CI was 1.102-1.745, $P = 0.014$), and $A_{>38.0^{\circ}\text{C}}$ (OR = 1.041, 95%CI was 1.019-1.077, $P = 0.001$) showed positive correlation with 21-day mortality. When

the T level was set at 38.0–40.0 °C, for every 1 °C ×hour increase in $A_{>T}$, the 21-day relative risk of death increased by 4.1%–83.2%. **Conclusion** When the body temperature of patients with septic shock is lower than 36.0 °C, or higher than 38.0 °C, the 21-day relative risk of death rose with the increase of the magnitude and duration of abnormal body temperature.

【Key words】 Body temperature; Fever; Hypothermia; Prognosis; Septic shock

Fund program: Wuxi Science and Technology Achievement and Appropriate Technology Promotion Project of Jiangsu Province of China (T201617)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.008

发热是人类遭遇病原体侵袭时的防御机制之一,有利于增强免疫力并清除病原体^[1]。脓毒症患者发热较为常见,部分患者还会出现低体温^[2-4]。脓毒症 3.0 定义脓毒症为机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[5],那么患者的体温也会“反应失调”么?体温的高低会对患者预后产生不良影响么?目前的临床研究结论并不一致。Schortgen 等^[6]研究表明,脓毒性休克患者体温低于 38.4 °C 的时间越长,14 d 病死率越低。可见,不仅体温异常的数值可能影响患者预后,体温异常的持续时间也可能影响预后。异常体温-时间曲线下面积可以结合体温的异常数值和持续时间,更能反映体温异常的严重程度。本研究旨在探讨异常体温以及体温-时间曲线下面积对脓毒性休克患者预后的影响,以期为脓毒性休克体温管理提供一种新的研究方法和理论依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象:选择 2013 年 9 月至 2019 年 6 月南京医科大学附属无锡市人民医院收治的诊断为脓毒性休克并入住重症医学科(ICU)的患者。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 > 16 岁;② 符合脓毒性休克诊断标准^[7]。

1.1.2 排除标准:① 急性心肌梗死、心肺复苏后、急性创伤、脑外伤、脑血管意外、甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进患者;② ICU 住院时间 > 21 d 者;③ 21 d 内离开 ICU,但预后不明确的患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,已通过

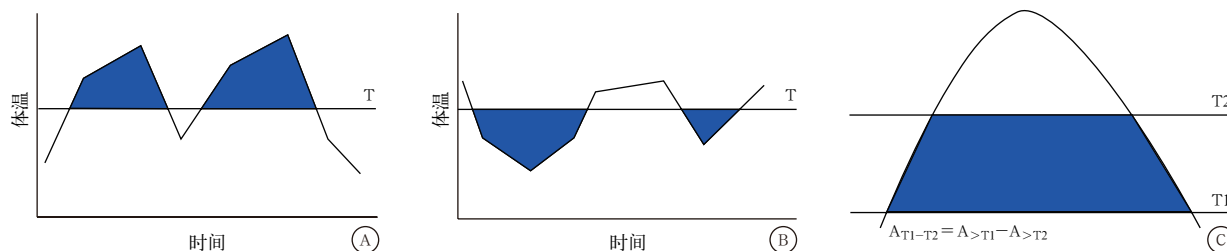
南京医科大学附属无锡人民医院临床新技术与科研伦理委员会伦理审查机构审批(审批号:RYSX0020)。

1.3 研究方法:本研究为回顾性病例队列研究。确定研究对象后在医院病例资料数据库中获取相关数据,如患者性别、年龄、ICU 住院时间、感染来源、首次序贯器官衰竭评分(SOFA)、21 d 预后情况(好转或死亡)。提取患者的核心体温(肛温)数据,根据体温值和测量时间点记录为 T_{1t1} 、 T_{2t2} …… T_{ntn} 。计算患者住 ICU 24 h 内的最高体温(24 h T_{max})、最低体温(24 h T_{min})、体温极差(24 h $T_{max-min}$)、以及 ICU 住院期间的最高体温(T_{max})、最低体温(T_{min})、体温极差($T_{max-min}$)。

设置不同的体温线 T,计算患者体温高于 T 的体温-时间曲线下面积($A_{>T}$;图 1A)、体温低于 T 的体温-时间曲线下面积($A_{<T}$;图 1B)以及体温曲线在不同温度段内所覆盖的面积(各温度段内的面积采用两曲线下面积相减, $A_{>T_1} - A_{>T_2}$, 即 $A_{T_1-T_2}$;图 1C)。

1.4 患者分组及观察指标:根据 21 d 预后将患者分为好转组和死亡组。比较两组间性别、年龄、感染来源、ICU 住院时间、SOFA 评分等一般情况的差异。分析 T_{max} 、 T_{min} 、 $T_{max-min}$ 以及 24 h T_{max} 、24 h T_{min} 、24 h $T_{max-min}$ 对脓毒性休克患者 21 d 预后的影响。设置不同体温线 T 值,分析 $A_{>T}$ 、 $A_{<T}$ 与预后的关系,以及体温曲线在不同温度段内所覆盖的面积对预后的影响。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 18.0 软件进行统计分



注:设置不同的体温线 T,阴影部分分别代表体温大于 T 时的体温-时间曲线下面积($A_{>T}$); A、体温小于 T 时的体温-时间曲线下面积($A_{<T}$); B) 以及不同温度段内所覆盖的面积($A_{T_1-T_2}$); C)

图 1 脓毒性休克患者体温-时间曲线下面积计算示意图

析。采用 Shapiro-Wilk 法对数据进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。体温指标对预后的影响采用二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本资料(表 1):研究期间共入选脓毒性休克患者 635 例;住 ICU 21 d 内好转 476 例,死亡 159 例,21 d 病死率为 25.0%。与好转组比较,死亡组患者年龄大,SOFA 评分高,ICU 住院时间短(均 $P < 0.05$);而两组间性别、感染来源相比差异均无统计学意义。

2.2 体温指标与预后的关系(表 2):用二元 Logistic 回归分析 T_{max} 、 T_{min} 、 $T_{max-min}$ 以及 24 h T_{max} 、24 h T_{min} 、24 h $T_{max-min}$ 与脓毒性休克患者 21 d 预后的关系,并以性别、年龄、ICU 住院时间、SOFA 评分进行校正,结果显示, T_{max} 的升高、 T_{min} 的下降和 $T_{max-min}$ 的增加是脓毒性休克患者 21 d 死亡的危险因素(均 $P < 0.05$),而 24 h T_{max} 、24 h T_{min} 、24 h $T_{max-min}$ 则不是脓毒性休克患者 21 d 死亡的危险因素(均 $P > 0.05$)。

2.3 $A_{<T}$ 与预后的关系(表 3):二元 Logistic 回归分析显示,经性别、年龄、ICU 住院时间、SOFA 评分校正后, $A_{<35.8\text{℃}}$ 、 $A_{<35.9\text{℃}}$ 和 $A_{<36.0\text{℃}}$ 可使脓毒性休克患者 21 d 相对死亡风险增加(均 $P < 0.05$)。

表 3 $A_{<T}$ 对脓毒性休克患者 21 d 预后影响的二元 Logistic 回归分析

T(℃)	校正 OR(95%CI)	校正 OR 值	95%CI	P 值
35.6		2.922	0.992 ~ 7.309	0.074
35.7		2.034	0.998 ~ 3.765	0.065
35.8		1.927	1.098 ~ 2.975	0.047
35.9		1.624	1.183 ~ 2.017	0.025
36.0		1.335	1.102 ~ 1.745	0.014

注: $A_{<T}$ 为体温低于设置体温线 T 的体温-时间曲线下面积,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间;本次分析已对性别、年龄、重症医学科(ICU)住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)进行校正

2.4 $A_{>T}$ 与预后的关系(表 4):二元 Logistic 回归分析显示,经性别、年龄、ICU 住院时间、SOFA 评分校正后,设置体温线 T 在 38.0 ~ 40.0 ℃ 时, $A_{>T}$ 可使脓毒性休克患者 21 d 相对死亡风险增加(均 $P < 0.05$),其每增加 1 ℃ × h,患者 21 d 相对死亡风险相应增加 4.1% ~ 83.2%。

2.5 体温曲线在各温度段内所覆盖面积对预后的影响(表 5):考虑到 $A_{>T}$ 对预后有明显的影响,我们使用二元 Logistic 回归方法分析了体温曲线在各温度段内所覆盖面积对脓毒性休克患者 21 d 预后的影响,结果显示, $A_{>T}$ 覆盖 37.0 ~ 37.5 ℃ 或 37.5 ~ 38.0 ℃ 体温段内的面积对患者 21 d 预后无显著影响(均 $P > 0.05$);而 $A_{>T}$ 覆盖 38.0 ~ 38.5 ℃、38.5 ~ 39.0 ℃、39.0 ~ 39.5 ℃ 或 39.5 ~ 40.0 ℃ 体温段内的面积对预后有明显影响(均 $P < 0.05$),其面积每增加 1 ℃ × h,患者 21 d 相对死亡风险分别增加 3.6%、7.6%、19.5%、35.0%。

表 1 好转组与死亡组脓毒性休克患者一般情况及感染来源分析

组别	例数(例)	性别(例)		年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	SOFA 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 住院时间[d, $M(Q_L, Q_U)$]	感染来源[例(%)]			
		男性	女性				肺部	腹部	泌尿系统	其他
好转组	476	256	220	70.7(55.3, 75.9)	7(5, 9)	9.0(6.1, 12.1)	244(51.3)	142(29.8)	40(8.4)	50(10.5)
死亡组	159	89	70	74.6(64.7, 81.8)	12(10, 14)	5.6(3.7, 10.6)	81(50.9)	42(26.4)	16(10.1)	20(12.6)
χ^2/U 值		0.231		-1.668	-4.361	-2.411	1.320			
P 值		0.631		0.048	<0.001	0.008	0.724			

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,ICU 为重症医学科

表 2 体温指标与脓毒性休克患者 21 d 预后关系的二元 Logistic 回归分析

组别	例数(例)	体温[℃, $M(Q_L, Q_U)$]					
		T_{max}	T_{min}	$T_{max-min}$	24 h T_{max}	24 h T_{min}	24 h $T_{max-min}$
好转组	476	39.0(38.5, 39.5)	36.8(36.5, 37.0)	2.3(1.7, 3.0)	38.5(38.0, 39.1)	37.2(36.8, 37.6)	1.2(0.8, 2.0)
死亡组	159	39.4(38.9, 40.2)	36.4(36.0, 36.9)	3.1(2.4, 4.0)	38.7(38.1, 39.6)	37.2(36.7, 37.7)	1.4(0.8, 2.6)
校正 OR 值		2.959	0.329	3.258	1.477	1.022	1.398
95%CI		1.620 ~ 5.398	0.140 ~ 0.790	1.840 ~ 5.471	0.925 ~ 2.334	0.475 ~ 2.233	0.920 ~ 2.256
P 值		<0.001	0.012	<0.001	0.090	0.831	0.126

注: T_{max} 、 T_{min} 、 $T_{max-min}$ 为重症医学科(ICU)住院期间的最高体温、最低体温及体温极差,24 h T_{max} 、24 h T_{min} 、24 h $T_{max-min}$ 为入 ICU 24 h 内的最高体温、最低体温及体温极差,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间;本次分析已对性别、年龄、ICU 住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)进行校正

表4 A_{>T}对脓毒性休克患者21 d预后影响的二元 Logistic 回归分析

T(℃) 矫正	OR(95%CI)	矫正 OR 值	95%CI	P 值
36.5		1.002	0.995 ~ 1.011	0.448
36.6		1.002	0.996 ~ 1.011	0.450
36.7		1.003	0.996 ~ 1.011	0.428
36.8		1.003	0.996 ~ 1.012	0.412
36.9		1.003	0.997 ~ 1.012	0.406
37.0		1.004	0.997 ~ 1.012	0.343
37.1		1.006	0.996 ~ 1.015	0.238
37.2		1.009	0.997 ~ 1.017	0.251
37.3		1.013	0.996 ~ 1.031	0.236
37.4		1.018	0.996 ~ 1.041	0.184
37.5		1.022	0.996 ~ 1.065	0.112
37.6		1.024	0.998 ~ 1.067	0.106
37.7		1.028	1.001 ~ 1.070	0.100
37.8		1.032	1.007 ~ 1.071	0.087
37.9		1.035	1.011 ~ 1.075	0.055
38.0		1.041	1.019 ~ 1.077	0.001
38.1		1.052	1.024 ~ 1.089	<0.001
38.2		1.066	1.031 ~ 1.102	<0.001
38.3		1.080	1.037 ~ 1.128	<0.001
38.4		1.093	1.044 ~ 1.152	<0.001
38.5		1.105	1.055 ~ 1.172	<0.001
38.6		1.124	1.062 ~ 1.209	<0.001
38.7		1.148	1.069 ~ 1.241	<0.001
38.8		1.170	1.078 ~ 1.298	<0.001
38.9		1.195	1.090 ~ 1.375	0.001
39.0		1.224	1.102 ~ 1.468	0.001
39.1		1.247	1.109 ~ 1.512	0.001
39.2		1.273	1.113 ~ 1.567	0.001
39.3		1.308	1.115 ~ 1.643	0.001
39.4		1.346	1.119 ~ 1.693	0.001
39.5		1.387	1.125 ~ 1.787	0.001
39.6		1.445	1.136 ~ 1.897	0.004
39.7		1.510	1.147 ~ 2.108	0.007
39.8		1.601	1.132 ~ 2.355	0.010
39.9		1.714	1.123 ~ 2.604	0.017
40.0		1.832	1.121 ~ 2.906	0.029

注：A_{>T}为体温高于设置体温线T的体温-时间曲线下面积，OR为优势比，95%CI为95%可信区间，本次分析已对性别、年龄、重症医学科(ICU)住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)进行校正

表5 A_{T1-T2}对脓毒性休克患者21 d预后影响的二元 Logistic 回归分析

T1-T2(℃) 矫正	OR(95%CI)	矫正 OR 值	95%CI	P 值
39.5 ~ 40.0		1.350	1.110 ~ 1.634	0.001
39.0 ~ 39.5		1.195	1.088 ~ 1.357	0.001
38.5 ~ 39.0		1.076	1.050 ~ 1.149	<0.001
38.0 ~ 38.5		1.036	1.017 ~ 1.062	0.016
37.5 ~ 38.0		1.007	0.989 ~ 1.029	0.342
37.0 ~ 37.5		0.994	0.970 ~ 1.010	0.231

注：A_{T1-T2}为不同温度段内所覆盖的体温-时间曲线下面积，T为设置体温线，OR为优势比，95%CI为95%可信区间；本次分析已对性别、年龄、重症医学科(ICU)住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)进行校正

3 讨论

目前大部分临床研究表明,低体温脓毒症患者预后恶化^[2-4, 8];也有研究显示,随着发热体温升高,有的患者预后恶化^[9],有的患者预后好转^[2, 10-11]。然而我们注意到,上述研究采取了入组时^[3]、诊断脓毒症24 h内^[2, 10]、入ICU 24 h内^[4, 8]、ICU住院期间^[9, 12]等不同时间段的体温进行分析,研究结果不同引人深思。本研究显示,在ICU住院期间,脓毒性休克患者的T_{min}越低、T_{max}越高、T_{max}-min越大,预后越差;而在入ICU 24 h内,体温异常对患者预后无影响。当设置体温线T在38.0~40.0℃时,患者21 d相对死亡风险逐渐增高,A_{>T}每增加1℃×h,相对死亡风险增高4.1%~83.2%。进一步分析发现,A_{>T}覆盖38.0~38.5℃、38.5~39.0℃、39.0~39.5℃或39.5~40.0℃体温段的面积对21 d预后有影响,其面积每增加1℃×h,患者相对死亡风险分别增加3.6%、7.6%、19.5%、35.0%。

既往有部分研究结果与本研究类似。汪洋等^[13]的一项严重脓毒症/脓毒性休克预后评估模型研究显示,存活组与死亡组第1天最高体温差异无统计学意义,但在第5天时,死亡组体温明显高于存活组。Zhang等^[9]认为,ICU住院期间最高体温增加(体温>37.2℃),死亡风险增加。Lee等^[12]根据ICU住院期间最高体温将脓毒症患者分为<36.5℃组、36.5~37.4℃组、37.5~38.4℃组、38.5~39.4℃组和≥39.5℃组,其28 d病死率分别为50.0%、24.5%、16.9%、23.8%、30.5%。在本研究中未对最高体温进行分组比较,但在分析体温曲线在各温度段内所覆盖面积对预后的影响时我们观察到,体温<37.5℃时的优势比(OR)<1,表明相对死亡风险未增加;体温>37.5℃时的OR值>1,表明相对死亡风险增加,与上述结果相符。Schortgen等^[6, 14]在一项多中心随机对照研究(RCT)中发现,对发热患者体外降温能改善14 d病死率,且病死率的下降并不是由心率下降导致,而是缘于体温的下降,温度低于38.4℃的时间越长,14 d病死率越低。这提示我们体温异常的时间对预后也有影响。本研究中除了使用体温值相关指标作为观察指标,还采取了A_{>T}、A_{<T}等作为体温异常严重程度的指标,这可能更为合适,结果显示,体温低于36.0℃或高于38.0℃时,随着体温异常程度的增加和时间的延长,脓毒性休克患者21 d相对死亡风险增加。

发热和低体温对机体的影响较为复杂,且结论

不一。Romanovsky 和 Székely^[15]认为,发热和低体温是机体对全身炎症反应的两种适应形式,发生何种形式取决于机体的能量储备。而 Gogos 等^[16]认为,严重脓毒症患者高热度和低体温都是多器官功能障碍的征象。低体温时机体耗氧量减少,可改善患者氧合^[17],但是,体温下降也可能导致氧解离曲线左移,加重组织缺氧,出现代谢紊乱。而且低体温时也会影响凝血功能^[18]、心脏功能等多个器官功能紊乱,还会导致液体复苏无效^[19]。发热时炎症因子刺激机体先天免疫和适应性免疫^[1],改善部分抗菌药物的活性^[20],有利于机体清除病原微生物;然而发热时机体代谢需求增加,器官氧耗增加,也容易发生心动过速、心肌损伤^[21]和肺损伤^[17]。脓毒性休克是脓毒症更为严重的一种状态。本研究表明,体温异常可对脓毒性休克患者预后产生不良影响。在临床工作中,我们无法计算 $A_{>T}$ 、 $A_{<T}$ 等指标值,但是通过本研究我们认为,为改善脓毒性休克患者的预后,低体温和高体温是需要处理的,而且脓毒性休克发热患者降温的目标需要设在 38.0 °C 以下。

本研究也存在一定的局限性。我们使用二元 Logistic 回归法对脓毒性休克患者 21 d 预后进行分析时,用性别、年龄、ICU 住院时间、SOFA 评分进行校正,仍不能完全排除疾病本身对体温影响的同时还影响了预后;而且可能有其他混杂因素对预后和体温指标同时产生影响,如血液净化治疗的时间、糖皮质激素的应用、培养的病原体特征、补液量、抗菌药物使用等。本研究的数据量相对有限,如能进行前瞻性研究,增加样本量,采用同质性的体温指标,观察尽可能多的混杂因素,也许可以获得更准确的结果。

综上,本研究显示,住院期间 T_{max} 的升高、 T_{min} 的下降和 $T_{max-min}$ 的增加是脓毒性休克患者 21 d 死亡的危险因素;体温低于 36.0 °C 或高于 38.0 °C 时,随着体温异常程度的增加和时间的延长,患者 21 d 相对死亡风险增加。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (6): 335–349. DOI: 10.1038/nri3843.

[2] Drewry AM, Fuller BM, Skrupky LP, et al. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis predicts persistent lymphopenia [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (6): 1165–1169. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000940.

[3] Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, et al. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter,

prospective survey of severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (6): R271. DOI: 10.1186/cc13106.

[4] Wiewel MA, Harmon MB, van Vught LA, et al. Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 328. DOI: 10.1186/s13054-016-1510-3.

[5] 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.

[6] Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (10): 1088–1095. DOI: 10.1164/rccm.201110-1820OC.

[7] 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]. *中国急救医学*, 2018, 38 (9): 741–756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001. Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Association, Specialized Committee on Shock and Sepsis of the Institute of Chinese Research Hospitals. Guide to emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018) [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2018, 38 (9): 741–756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.

[8] Tiruvoipati R, Ong K, Gangopadhyay H, et al. Hypothermia predicts mortality in critically ill elderly patients with sepsis [J]. *BMC Geriatr*, 2010, 10: 70. DOI: 10.1186/1471-2318-10-70.

[9] Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0121919. DOI: 10.1371/journal.pone.0121919.

[10] Drewry AM, Ablordepey EA, Murray ET, et al. Monocyte function and clinical outcomes in febrile and afebrile patients with severe sepsis [J]. *Shock*, 2018, 50 (4): 381–387. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001083.

[11] Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0170152. DOI: 10.1371/journal.pone.0170152.

[12] Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (1): R33. DOI: 10.1186/cc11211.

[13] 汪洋, 陈上仲, 胡才宝, 等. 基于随机森林法的严重脓毒症/脓毒性休克预后评估模型对患者 28 d 死亡的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (12): 1071–1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004.

[14] Wang Y, Chen SZ, Hu CB, et al. A model based on random forests in prediction of 28-day prognosis in patients with severe sepsis/septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (12): 1071–1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004.

[15] Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, et al. Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (10): 1800–1808. DOI: 10.1007/s00134-015-3987-7.

[16] Romanovsky AA, Székely M. Fever and hypothermia: two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation [J]. *Med Hypotheses*, 1998, 50 (3): 219–226. DOI: 10.1016/s0306-9877(98)90022-6.

[17] Gogos CA, Lekkou A, Papageorgiou O, et al. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 139 consecutive cases [J]. *J Infect*, 2003, 47 (4): 300–306. DOI: 10.1016/s0163-4453(03)00101-4.

[18] Pernerstorfer T, Kraft P, Fitzgerald R, et al. Optimal values for oxygen transport during hypothermia in sepsis and ARDS [J]. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1995, 107: 223–227.

[19] Martini WZ. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (2): 214–221. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.09.015.

[20] Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, et al. Predictors, prevalence, and outcomes of early crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (2): 189–198. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002834.

[21] Mackowiak PA, Marling-Cason M. Hyperthermic enhancement of serum antimicrobial activity: mechanism by which fever might exert a beneficial effect on the outcome of gram-negative sepsis [J]. *Infect Immun*, 1983, 39 (1): 38–42.

[22] Haupt MT, Rackow EC. Adverse effects of febrile state on cardiac performance [J]. *Am Heart J*, 1983, 105 (5): 763–768. DOI: 10.1016/0002-8703(83)90238-7.