

## 液体治疗降阶梯策略在腹腔脓毒性休克中的应用进展

姜志钊<sup>1</sup> 刘玉琪<sup>1</sup> 任建安<sup>2</sup>

<sup>1</sup>福建医科大学附属第二医院重症医学科,福建泉州 362000; <sup>2</sup>南京大学附属金陵医院普通外科研究所,江苏南京 210002

通信作者:任建安, Email: jiananr@gmail.com

**【摘要】** 脓毒性休克经早期充分的液体复苏后,过多的液体积聚在体内,可导致患者器官功能障碍和住院时间、机械通气时间、肾脏替代治疗时间延长,与患者不良预后相关。液体治疗降阶梯策略是脓毒性休克晚期阶段重要的液体管理措施,指通过限制液体输入、使用利尿剂和肾脏替代治疗等方法去除体内多余的液体,实现液体负平衡,以期改善患者的临床结局和降低病死率。本文围绕液体治疗降阶梯策略的提出、实施时机和终点、实施手段、与腹腔感染源控制的关系及其对器官功能和临床结局的影响等方面,就液体治疗降阶梯策略在腹腔脓毒性休克的研究现状及应用进展进行综述,旨在为腹腔脓毒性休克晚期阶段的治疗提供指导,并探索新的治疗方向。

**【关键词】** 液体治疗降阶梯策略; 液体治疗; 腹腔感染; 脓毒性休克; 液体过负荷

**基金项目:** 福建省泉州市科技计划项目(2018Z105)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200714-00519

### The application progress of fluid de-escalation therapy in abdominal infection-induced septic shock

Jiang Zhizhao<sup>1</sup>, Liu Yuqi<sup>1</sup>, Ren Jian'an<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China; <sup>2</sup>Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu, China

Corresponding author: Ren Jian'an, Email: jiananr@gmail.com

**【Abstract】** After adequate fluid resuscitation in the early stage of septic shock, excessive accumulation of fluid in the body leads to organ dysfunction, which prolongs hospitalization, mechanical ventilation time, and renal replacement therapy time, and is associated with poor prognosis. The fluid de-escalation therapy is an important fluid management strategy performed in the late stage of septic shock. It aims to clear excess fluid by restricting fluid infusion, using diuretics and renal replacement therapy to achieve a negative fluid balance. The fluid de-escalation therapy contributes to improve clinical outcome of septic shock patients and reduce the mortality. This review mainly discusses the current researches and application progress of the fluid de-escalation therapy of abdominal infection-induced septic shock through clarifying its origin, time and endpoint, method of the therapy, the relationship with the control of the source of abdominal infection and its impact on organ function and clinical outcome. Our study intends to provide guidance for the treatment of abdominal infection-induced septic shock in the late stage, and explore the novel research directions.

**【Key words】** Fluid de-escalation therapy; Fluid therapy; Abdominal infection; Septic shock; Fluid overload

**Fund program:** Quanzhou City Science and Technology Project of Fujian Province of China (2018Z105)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200714-00519

脓毒性休克是脓毒症最严重的形式,以低血压、组织灌注改变和血乳酸(Lac)水平升高为主要特征<sup>[1]</sup>,其中循环和细胞代谢异常可导致病死率大幅增加,高达38%<sup>[2]</sup>。腹腔脓毒性休克指在脓毒症基础上,尽管给予充分的液体复苏,仍需升压药维持平均动脉压(MAP)≥65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且Lac≥2.0 mmol/L<sup>[3]</sup>。随着对腹腔感染和脓毒性休克病理生理学研究的不断深入,患者的管理方式也发生了很大的变化。过去几十年来,临床医生对于脓毒性休克患者最关注的问题是“如何补液?”,因此,过度使用液体较常见<sup>[4]</sup>;但是,“如何去除液体?”应被置于同等重要的位置。脓毒性休克患者接连经受“炎性细胞因子风暴”、缺血/再灌注(IR)损伤、肠道菌群移位、毛细血管渗漏等一系列打击后,大量早期复苏的液体蓄积在体内,发生液体再分布,使部分液体进入第三间隙<sup>[5]</sup>,导致新发生的器官功能

障碍,尤其是急性肾损伤(AKI)<sup>[6]</sup>,即全身性渗透增加综合征<sup>[7]</sup>,被称为“休克的第三次打击”,与多种临床不良结局相关<sup>[8]</sup>;同时,尿量减少可进一步导致液体蓄积,加重心肺负荷。因此,对于未能自发地将多余的液体排出体外(自发去复苏)的患者,应主动对其实施液体治疗降阶梯策略。

相比肺炎所致脓毒性休克患者来说,腹腔脓毒性休克患者需要更多的液体进行复苏;过度的液体复苏可引起肠管及其系膜水肿、急性胃肠损伤、腹腔内高压或腹腔间隔室综合征,它们之间存在交互作用,严重时发展至多器官功能障碍<sup>[9]</sup>。腹腔脓毒症患者水肿风险高,需加强对这类患者合理的液体管理<sup>[10]</sup>。一旦患者病情稳定下来,补液的目的就限于纠正缺乏或持续丢失的液体。

液体治疗是一把“双刃剑”,目前主张对脓毒性休克患者采取“阶梯性”液体管理策略,根据脓毒性休克不同时间

进程对液体需求量的差异而定。Murphy等<sup>[11]</sup>发现,采用早期充分和晚期保守相结合的液体管理方案治疗,患者预后最佳,晚期保守可能比早期充分的液体治疗更为重要<sup>[12]</sup>。而在液体治疗原则方面<sup>[13]</sup>,提倡“4D”,即将液体视为药物(Drug),液体过负荷类似于药物过量;同时需考虑其剂量(Dosing)、使用持续时间(Duration),并及时进行降阶梯(De-escalation)。这些策略和原则似乎是直观的,但很少有人针对腹腔脓毒性休克患者复苏后期的液体管理进行研究。事实上,在某种程度上可以预见的是,围绕这种液体去除的问题似乎与液体复苏有关的问题是相反的。液体平衡被认为是危重疾病的一种“生命体征”或“生物标记”,针对临床具体情况设置的液体平衡是最常采用的管理策略。在腹腔脓毒性休克患者的早期液体复苏后,如何主动管理液体平衡,以维持最佳组织灌注的同时,尽量减少液体过负荷,值得我们深入地研究。现就液体治疗降阶梯策略在腹腔脓毒性休克中的应用进行综述。

### 1 “液体治疗降阶梯”策略的提出

脓毒性休克患者常发生毛细血管渗漏和血管麻痹等病理生理改变,导致低血压,即使在体内绝对血容量不低的情况下,这也是对脓毒性休克患者行早期积极液体复苏的基本原理。早期有效的液体复苏对于改善脓毒症引起的组织低灌注至关重要,但是液体输入过多或者不足均可导致组织和器官损害。一般来说,高血容量多为医源性,在危重患者中很常见<sup>[14]</sup>,或继发于液体输入增加(如连续多日的静脉输液或血液制品输注),或继发于尿量减少,或两者兼有。所以,一旦低血容量得到纠正,就需要重视每日液体平衡。不幸的是,机体对高血容量状态缺乏应激反应,因为所有的应激状态通常都与低血容量有关,高血容量却未能获得机体优先处理的“特权”,这就是临床医生经常需要使用利尿剂或血液超滤对高血容量进行干预的原因。

避免过度的液体复苏与提供足够的液体复苏一样重要<sup>[15]</sup>。“液体治疗降阶梯”概念最早于2012年出现在Cordemans等<sup>[16]</sup>对急性肺损伤(ALI)和腹腔内高压患者进行液体负平衡的研究中;2013年,Vincent等<sup>[17]</sup>提出,对于脓毒性休克患者,应结合不同的时间点采取“阶梯性”液体管理策略,即抢救、优化、稳定和降阶梯4个阶段。抢救阶段应保证血压达正常最低值和实施保命的操作;优化阶段需合理提供氧气,并在多种形式监测手段指导下仔细进行液体滴定(如反复进行液体负荷评估),特别是心排血量、混合静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)与Lac的监测<sup>[18]</sup>;随着器官功能支持和最大程度减少并发症等综合治疗措施的进行,特别是感染源控制措施的实施与广谱抗菌药物的有效覆盖,一旦患者的液体状态稳定(稳定阶段),如果未能发生自发性利尿或者不足,就必须通过限制液体输入、使用利尿剂或肾脏替代治疗来去除体内过多的液体,使液体平衡最小化,甚至呈现负平衡,称之为降阶梯阶段。尽管在这种情况下,利尿剂效果有限,通常需要使用肾脏替代治疗以去除体内过多的液体;当然,限制液体应是首选的措施。2014年,Malbrain等<sup>[19]</sup>

强调对脓毒性休克患者进行“液体治疗降阶梯”治疗的重要性,之后此方面的研究逐渐得到开展。

液体治疗降阶梯策略是脓毒性休克晚期阶段重要的液体管理措施,简而言之即将休克早期快速大量液体复苏后体内多余的液体去除所采取的策略,英文名为“Deresuscitation”,目前国内文献有多种提法,王小亭等<sup>[20]</sup>将其称为“反向液体复苏”,是指通过快速减少心脏和血管内的容量改善组织灌注的液体治疗过程,其他提法还包括晚期保守性或限制性液体管理、目标性液体去除、去复苏等。我们认为,使用液体治疗降阶梯策略一词,更能突出脓毒性休克液体管理的阶段性特点及其所涵盖干预措施的全局性。

### 2 “液体治疗降阶梯”策略的实施时机和终点

目前的临床实践认为,体重增加、显著的液体正平衡、存在容量过负荷的放射学特征是液体治疗降阶梯的时机。Malbrain等<sup>[13]</sup>认为最佳液体治疗降阶梯时机为:血流动力学稳定(如中心血流动力学恢复、血管活性药物用量稳定或减少),个体化复苏终点(如乳酸清除率、中心静脉血氧饱和度)正常,通过液体反应性评估的最佳容量状态。但是,机体对液体治疗降阶梯的耐受性存在差异,目前仍存在一些需要我们深入探索,如液体治疗降阶梯策略是应尽早实施,还是应该等到血流动力学和临床各项指标均稳定时实施?血流动力学和临床稳定指标的度应该如何把握?液体去除速度应快或慢?

对于液体治疗降阶梯的终点,临床医生习惯于根据以下情况来设置:血管活性药物需求量增加,Lac水平升高,有组织灌注不良的临床表现,心排血指数下降,肾功能恶化。Uchino等<sup>[21]</sup>研究表明,尿量是撤离肾脏替代治疗的最强预测因子。然而,血管活性药物需求量增加是常见的停止液体治疗降阶梯策略的指征,尽管液体去除目标尚未达到;临床上仍可结合患者病情具体分析,若液体治疗降阶梯策略的利大于弊,则可在增加血管活性药物用量的基础上,适当输注人血白蛋白等胶体液,继续去除体内多余的液体。

液体复苏及其后续液体管理阶段是一个连续的整体,其中观察到患者液体平衡变化是一个动态的过程,不一定遵循一个固定的时间模式或尺度<sup>[22]</sup>;因此,如何把握液体治疗降阶梯实施的时机和终点,对临床医生来说是一个挑战<sup>[23]</sup>。目前,对于理想的液体治疗降阶梯策略评价指标(静态或动态,微循环、局部循环或外周循环)同样存在较大的知识缺口,并可能在脓毒性休克液体治疗降阶梯策略实施的不同阶段存在差异。

“拯救脓毒症运动”指南对于液体复苏的时间和措施仍在不断更新<sup>[24]</sup>,从休克发生后6h内到3h内完成集束化治疗,直至最新的2018版指南建议液体复苏的量不一定在1h内完成,但必须在1h内启动并完成集束化治疗<sup>[25]</sup>。同样,对于脓毒性休克患者的液体治疗降阶梯管理,我们认为也应该尽早识别容量过负荷状态,把握液体治疗降阶梯策略实施的最佳时机,并尽快达到液体治疗降阶梯策略实施的目标,尽管这一阶段可能长达数天或数周。

### 3 液体反应性动态评估指导下的“降阶梯”管理

虽然高容量血症经常与不同程度的水肿相关,但水肿并不总是与高血容量有关,患者可因低蛋白血症、血管内炎症反应性疾病(脓毒症、胰腺炎或烧伤等)、急性心力衰竭或肾上腺素急剧释放等因素导致水肿。因此,不能仅凭经验判断机体的容量状态,即不能将水肿等同于“容量过负荷”<sup>[26]</sup>。

研究证据表明,在重症监护病房(ICU)治疗期间持续液体正平衡是有害的,在早期的液体复苏后,需反复评估患者对液体的反应性<sup>[25]</sup>。令人担忧的是,大多数液体治疗仍在没有适当监测或充分评估液体反应性的情况下进行<sup>[27]</sup>。随着对其血流动力学方面研究的深入,多种方法可用于评估血管内容量状态,超声和心排量监测技术越来越受到重症医生的重视并在临床上广泛开展<sup>[28-29]</sup>,使用动态变量(如被动抬腿试验)比静态变量(如中心静脉压)更能预测患者对液体的血流动力学反应<sup>[30]</sup>。

临床医生需了解各种监测工具和参数的优点及局限性。被动抬腿试验可克服动态评估中的一些局限性,但应严格操作,同时应结合心排量监测结果进行分析<sup>[9]</sup>。一般来说,液体反应性消失并不是液体治疗降阶梯策略实施的(绝对)指征,有关液体治疗降阶梯策略管理的决策不仅应基于动态参数,还应基于与液体治疗降阶梯策略相关的可能风险。总之,液体排出量应该基于患者的整体液体平衡和生理变量,进行个体化及反复评估。

### 4 “液体治疗降阶梯”策略的实施

**4.1 主动限制液体输入:**液体输注可用于血流动力学和非血流动力学目的,临床医生应仅在明确指征的情况下才给患者输液。目前大部分研究集中于脓毒性休克复苏以维持血流动力学稳定所使用的液体,但同时也不应忽视非血流动力学目的的液体,如营养液、药物溶媒和血制品。腹腔脓毒性休克患者血流动力学稳定后,只有患者存在液体丢失(如尿量、胃肠液、粪便和非显性丢失)以及存在未解决的病理状况(如感染源未控制或控制失败)而持续丢失液体时,才需要液体治疗<sup>[19]</sup>。因此,当腹腔感染患者已经通过其他途径(肠内或肠外营养、药物溶媒等)获得每日所需的水、葡萄糖和电解质时,应停止输入特定的静脉维持液,因维持液应该只用于满足日常所需。对于腹腔脓毒性休克,特别是肠瘘所致者,肠外营养是常用的营养支持方式,同时也是导致容量过负荷的另一种静脉输液来源。Silversides等<sup>[31]</sup>的研究表明,限制维持液和药物溶媒的输入,可显著减少危重患者的病死率,是一种潜在有益的治疗策略。

液体输入为预防液体过负荷中最容易修正的因素,对于所有存在液体过度积聚风险或遭受液体过度积聚之苦的患者,明智的液体管理策略将从尽量减少所有非必要的液体治疗开始(限液);另外,可合理使用不同类型的液体组合,以减少液体输入量。

**4.2 给予利尿剂:**髓祥利尿剂是目前对脓毒性休克患者进行液体治疗降阶梯的首选药物。长时间使用利尿剂可降低其疗效,并使机体发生代偿性改变,如血浆肾素和血管紧张

素活性增加,交感神经系统兴奋,血管加压素增加,远端肾单位结构和功能改变;联合使用作用于远曲小管和髓祥的利尿剂可阻止这些改变<sup>[32]</sup>。多项研究表明,积极主动地使用利尿剂进行液体管理可减轻液体过度积聚,降低氧耗,改善AKI及患者的预后<sup>[33-34]</sup>。但另有研究显示,使用利尿剂未能降低病死率,对肾功能恢复未显示益处<sup>[35]</sup>。

目前对于使用利尿剂对脓毒性休克患者进行液体治疗降阶梯管理仍存在诸多未解决的问题或争论:①利尿剂应连续输注还是间歇性负荷量冲击;②何时开始和停止使用利尿剂,文献观点认为液体平衡变化的速率可能有助于预示药物治疗的继续、中断或失败;③髓祥利尿剂联合噻嗪类药物是否有益;④血管活性药物使用期间同时给予利尿剂是否会增加病死率。

但是,通过利尿剂进行液体降阶梯治疗只是一种临时性措施,当患者对利尿剂不敏感或者反应较差,未能达到去除多余液体的目的时,则应尽早使用肾脏替代治疗。

**4.3 肾脏替代治疗:**当需要紧急和快速清除液体或利尿剂无效时,应考虑用肾脏替代治疗来优化液体平衡。结合腹腔脓毒症患者特点,其适应证包括:威胁生命的液体过负荷、难治性少尿或无尿、肾功能障碍、腹腔内高压和腹腔间隔室综合征。特别是当患者出现少尿或无尿时,大多数临床医生会首选肾脏替代治疗,首要目标为限制液体进一步积聚,直到临床症状稳定后,允许缓慢解决过度累积的液体。

研究表明,早期连续性肾脏替代治疗有利于严重AKI患者肾功能恢复和降低长期肾脏替代治疗依赖的风险<sup>[36]</sup>。匹兹堡大学一项纳入8个ICU 18000例危重患者的关于液体治疗降阶梯重要性的回顾性研究显示,经过1年的随访发现,液体正平衡与较高的病死率相关,但接受肾脏替代治疗患者的病死率有所降低,提示肾脏替代治疗有助于防止某些患者出现长时间液体过负荷及其产生的不利影响<sup>[37]</sup>。此外,尚不清楚肾脏替代治疗措施是否会影响到患者出院后的短期和长期结局,仍需在这方面进行更多的研究。

### 5 “液体治疗降阶梯”管理与腹腔感染源的控制

腹腔脓毒性休克危重患者因早期生理状态不稳定,需要积极的液体复苏和使用血管活性药物以维持血流动力学稳定,待情况允许后再尽早实施感染源控制措施。结合脓毒性休克液体复苏时间,其干预时机多处于优化和稳定阶段之间,但目前鲜见这方面的研究资料。然而,此类患者常为感染源控制失败的高危人群,感染灶未获得有效的处理,患者仍可反复发生炎症反应和器官功能障碍,液体输入无法减少甚至停止,影响到后续液体治疗降阶梯策略的实施,因此,成功的感染源控制是有效液体治疗降阶梯策略实施的前提。同样,液体治疗降阶梯策略不充分或时机把握不当,可能影响胃肠道吻合口或腹部切口愈合,肠瘘形成或腹部筋膜裂开,加重腹腔感染,最终感染源控制失败或者产生新的感染源,形成恶性循环。

因此,如何将腹腔脓毒性休克患者的感染源控制时机和措施与液体的复苏及液体治疗降阶梯策略更好地结合起来,

针对此方面问题进行深入研究,可能有助于改善这些危重患者的预后。

## 6 “液体治疗降阶梯”管理与腹腔内高压和腹腔间隔室综合征

脓毒症是腹腔内高压和腹腔间隔室综合征的独立预测因素,腹腔在全身性渗透增加综合征和多筋膜室综合征中起着核心作用,脓毒性休克患者因体内液体重新分布,在腹腔感染致肠管、肠系膜水肿和腹腔积液等因素叠加基础上,当给予大量液体复苏或液体正平衡时,容易导致腹腔内压力升高,血流受阻,发生器官功能障碍<sup>[38]</sup>,常累及肾脏和肺脏。据最新数据统计,腹腔内高压在危重患者中的发生率为30%~49%<sup>[39]</sup>,但其经常被低估,如果没被发现或未进行治疗,往往是致命的。因此,学会识别腹腔内高压和腹腔间隔室综合征是优化腹腔脓毒性休克患者治疗的关键。

2013版世界腹腔间隙学会腹腔内高压和腹腔间隔室综合征专家共识与诊疗指南关于如何优化腹腔内高压和腹腔间隔室综合征液体管理方面的建议指出<sup>[40]</sup>,在紧急复苏完成后应实施阶梯性方案以避免出现液体正平衡,包括避免过度液体复苏(限液),在第3天达到零到负的液体平衡目标,使用高渗液体或胶体复苏,患者一旦稳定下来则使用利尿剂去除液体,必要时行血液透析或超滤等。时至今日,我们可以将上述措施理解为对腹腔内高压和腹腔间隔室综合征的液体降阶梯治疗。

Malbrain等<sup>[41]</sup>的荟萃分析表明,入住ICU 1周后,腹腔内高压患者更多地呈现为液体正平衡,比无腹腔内高压患者多累积约3.4 L液体,减少液体平衡可显著降低腹内压,平均去除4.9 L液体可使腹内压从(19.3±9.1) mmHg显著降至(11.5±3.9) mmHg;累积液体正平衡与腹腔内高压和不良预后相关,针对减少累积液体正平衡的干预措施能改善患者预后。

## 7 “液体治疗降阶梯”管理与机械通气的撤离

脓毒症是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)最常见的病因,约40%的脓症患者可并发ARDS<sup>[42]</sup>,其中绝大多数ARDS患者需要有创机械通气。ARDS患者对液体过负荷的耐受能力不及肺功能正常者<sup>[43]</sup>,应尽量避免并及时纠正。因此,对这类患者进行液体管理是一个复杂而微妙的问题。多种因素与脓毒性休克患者呼吸机撤离相关<sup>[44]</sup>,如原发病处理、呼吸道管理、心功能改善、营养支持、早期康复锻炼等;液体管理同样占据着重要地位,特别是休克晚期阶段的液体治疗降阶梯管理。

脓毒症可致微循环灌注不均一和血管通透性改变<sup>[45]</sup>。液体过负荷可增加左心房和肺静脉压力,导致肺水肿和胸腔积液,一定量的液体对肺功能的影响主要取决于肺血管通透性<sup>[46]</sup>,它是肺水肿形成机制中的关键因素;同时,腹腔脓症患者存在腹腔内水肿,甚至腹腔内高压,亦可降低胸廓的顺应性,导致氧弥散距离增大,氧摄取改变,氧合指数下降。越来越多的证据表明,ICU期间的液体过负荷与机械通气时间延长相关<sup>[4, 47]</sup>。通过采取限制液体入量、利尿脱水等实

现液体负平衡的方法,可显著降低肺毛细血管楔压,促进肺间质液体回吸收,减轻肺水肿<sup>[48]</sup>。这表明在腹腔脓症患者中维持恰当的容量状态至关重要,最佳的血管内容量在维持充足组织灌注的同时,可使肺泡充盈最小化。理论上,如果机械通气患者的肺部保持干燥,包括气体交换在内的肺部状态的优化可能会改善预后。在机械通气患者的液体治疗降阶梯管理过程中,必须密切监测患者的血流动力学、气体交换和呼吸力学变化,以评估获得的益处和副作用。但是,准确测定血管内容量状态和心功能受损导致氧合障碍的程度,临床上往往是很难获得的。

Alsous等<sup>[49]</sup>研究表明,对于脓毒性休克患者,在校正年龄、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、第1天和第3天的序贯器官衰竭评分(SOFA)以及机械通气需要等因素后,前3 d中至少有1 d的液体负平衡与更好的患者生存相关。对于ARDS患者,在液体正平衡和血流动力学稳定的情况下,相对于开放型的液体管理,保守型液体管理可显著缩短机械通气时间<sup>[50]</sup>。

## 8 “液体治疗降阶梯”的管理与AKI

脓毒性休克导致肾功能障碍的发生率高达63%<sup>[51]</sup>,需要肾脏替代治疗的脓毒症相关AKI患者的病死率高达60%~80%<sup>[52-53]</sup>。脓毒性休克患者因早期存在肾脏低灌注,导致少尿、血尿素氮和肌酐升高等表现,积极的液体治疗可增加肾脏灌注量,预防AKI。但是,肾脏是有包膜的器官,对升高的腹腔内压力非常敏感。

腹腔脓毒性休克患者因医源性液体输入过多,可通过以下途径引起AKI:升高的腹腔内压力压迫肾实质和肾静脉,受压的下腔静脉使心排血量和MAP下降,肾小球滤过率、肾血流梯度和肾灌注压下降,淋巴回流减少,影响微血管功能和氧供,产生缺血性损伤<sup>[54-56]</sup>。研究证实,过多的液体会增加AKI的发生率、病死率,并与其不良事件独立相关<sup>[57]</sup>,提示腹腔脓毒性休克的液体治疗降阶梯管理对预防AKI具有潜在益处,但缺乏相关的前瞻性研究数据支持。

对脓毒症相关AKI患者使用利尿剂进行液体治疗降阶梯管理一直存在争议<sup>[58]</sup>。Khwaja等<sup>[59]</sup>研究表明,AKI患者不能从利尿剂的使用中获益,且不能阻止肾功能的恶化和降低病死率,因此并不建议使用,除非患者存在明显的液体过负荷。液体治疗降阶梯管理也可能增加AKI的发生率,可适当补充人血白蛋白,用于维持血管壁完整性,且有助于在低白蛋白血症中实现液体负平衡,并可能减少AKI的机会<sup>[60]</sup>。

## 9 “液体治疗降阶梯”的管理与临床结局

比利时一项纳入173例ICU脓毒症患者的单中心临床研究显示,液体正平衡与更高的病死率呈独立正相关,每kg体重增加1 mL液体,其死亡风险增加1.014倍<sup>[61]</sup>。脓毒性休克晚期液体正平衡是死亡的独立危险因素<sup>[62]</sup>,同时,脓毒性休克患者ICU住院期间累积液体正平衡也是院内死亡的独立预测因子。另一项纳入1808例脓毒症和(或)ARDS危重患者的大型国际多中心研究数据表明,入院后3 d内较高的累积液体平衡与死亡风险增加独立相关<sup>[63]</sup>;显然,液

体失衡会影响脓毒症患者的长期预后。近期两项大型的前瞻性随机对照研究显示,相较于脓毒性休克早期复苏后晚期开放性液体管理,保守性或限制性液体管理可从中获益,但均未能显著降低患者病死率<sup>[12, 64]</sup>。当然,过度的液体治疗降阶梯可能导致脑缺血性损害,影响神经认知功能<sup>[65]</sup>。

脓毒症相关器官功能障碍大多数是可逆的<sup>[66]</sup>,前提是在早期、合理有效的临床处理情况下,这些事实强调了找到有效干预措施的可能性;液体治疗降阶梯策略对临床结局的影响还与导致脓毒性休克的病因相关,尤其是腹腔感染。未来需要大型随机对照试验来确定腹腔脓毒症危重患者的最佳液体管理策略。

## 10 总结与展望

由于最佳的液体需求量和平衡可能随着脓毒性休克病程不同而变化,对腹腔脓毒性休克患者进行液体治疗降阶梯策略管理,应结合腹腔感染的病理生理学特点和治疗原则、重症超声评估、血流动力学参数及放射学特征来动态评估,根据不同的时间点确定液体平衡目标并灵活应变,恰当选择液体治疗降阶梯策略类型和方式,进行个体化分析,以期达到组织器官功能支持最佳化的目标。液体过负荷是一个很容易预防和被逆转的因素,通过遵循可靠的循证实践,合理应用液体治疗降阶梯策略,临床医生可以改善腹腔脓毒症患者的预后,从而降低病死率。

未来,需要对容量过负荷的定义、容量状态的监测方法及液体治疗降阶梯方式的有效性和安全性进行深入研究。当然,腹腔脓毒性休克患者的液体治疗降阶梯管理仍然是一个很大的不确定的领域,在管理和实践中存在一些可变性,包括如何推广和标准化,如何将理论知识转化为更好的临床结果。因此,临床医生应直面腹腔感染导致的脓毒症和脓毒性休克,早期发现并开展合理的液体治疗,包括液体复苏和实施液体治疗降阶梯策略,对液体治疗降阶梯的实际管理和实施进行深入的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Vincent JL, Jones G, David S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6.
- [2] 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.
- [3] Hecker A, Reichert M, Reuβ CJ, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404 (3): 257-271. DOI: 10.1007/s00423-019-01752-7.
- [4] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (2): 259-265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f1eeb15.
- [5] Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures [J]. *Ann Surg*, 1961, 154 (5): 803-810. DOI: 10.1097/0000658-196111000-00005.
- [6] Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (3): R74. DOI: 10.1186/cc6916.
- [7] Duchesne JC, Kaplan LJ, Balogh ZJ, et al. Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra-abdominal hypertension [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47 (2): 143-155. DOI: 10.5603/AIT.a2014.0052.
- [8] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2009, 76 (4): 422-427. DOI: 10.1038/ki.2009.159.
- [9] Vincent JL, Pelosi P, Pearse R, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12 [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 224. DOI: 10.1186/s13054-015-0932-7.
- [10] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10 (1): 37-47. DOI: 10.1038/nrneph.2013.232.
- [11] Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock [J]. *Chest*, 2009, 136 (1): 102-109. DOI: 10.1378/chest.08-2706.
- [12] 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.
- [13] Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1): 66. DOI: 10.1186/s13613-018-0402-x.
- [14] O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload [J]. *Crit Care Clin*, 2015, 31 (4): 803-821. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.06.013.
- [15] Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (5): 625-632. DOI: 10.1007/s00134-016-4675-y.
- [16] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment [J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2 Suppl 1 (Suppl 1): S15. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15.
- [17] Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (18): 1726-1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943.
- [18] Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (5): 1333-1337. DOI: 10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5.
- [19] Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2014, 46 (5): 361-380. DOI: 10.5603/AIT.2014.0060.
- [20] 王小亭, 刘大为, 张宏民, 等. 重症右心功能管理专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (12): 962-973. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.12.019.
- [20] Wang XT, Liu DW, Zhang HM, et al. Experts consensus on the management of the right heart function in critically ill patients [J]. *Chin J Intern Med*, 2017, 56 (12): 962-973. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.12.019.
- [21] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (9): 2576-2582. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a38241.
- [22] Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw SM. Fluids are drugs: type, dose and toxicity [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19 (4): 290-298. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283632d77.
- [23] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [24] 黄惠斌, 刘光云, 许彪, 等. 感染性休克患者容量负荷试验后反应性评估时间的选择 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 30 (4): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.007.
- [24] Huang HB, Liu GY, Xu B, et al. Choice of assessment time after fluid challenge in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (4): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.007.
- [25] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign bundle: 2018 update [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 997-1000. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003119.
- [26] Vincent JL, Pinsky MR. We should avoid the term "fluid overload" [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 214. DOI: 10.1186/s13054-018-2141-7.
- [27] Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (9): 1529-1537. DOI: 10.1007/s00134-015-3850-x.
- [28] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191114-00010.

- Yuan JJ, Yang XL, Yuan QX, et al. Systematic review of ultrasound-guided fluid resuscitation vs. early goal-directed therapy in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (1): 56–61. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191114-00010.
- [29] 余琨, 陈妮, 张伟, 等. 重症超声在脓毒性休克血流动力学监测中的应用价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (2): 248–251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.027.
- Yu K, Chen N, Zhang W, et al. Application of critical care ultrasound in hemodynamic monitoring of septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (2): 248–251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.027.
- [30] 胡翔宇, 李力, 郝晓晔, 等. 被动抬腿试验联合超声心动图评价感染性休克患者的容量反应性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (5): 619–622. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.019.
- Hu XY, Li L, Hao XY, et al. Passive leg raising combined with echocardiography could evaluate volume responsiveness in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (5): 619–622. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.019.
- [31] Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, et al. Deresuscitation of patients with iatrogenic fluid overload is associated with reduced mortality in critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (10): 1600–1607. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003276.
- [32] Ng TM, Konopka E, Hyderi AF, et al. Comparison of bumetanide- and metolazone-based diuretic regimens to furosemide in acute heart failure [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18 (4): 345–353. DOI: 10.1177/1074248413482755.
- [33] Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (5): 966–973. DOI: 10.2215/CJN.08781010.
- [34] Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA, et al. The SPARK study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury [J]. *Trials*, 2010, 11: 50. DOI: 10.1186/1745-6215-11-50.
- [35] van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (2): 533–538. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318195424d.
- [36] Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (4): 868–877. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000042.
- [37] Balakumar V, Murugan R, Sileanu FE, et al. Both positive and negative fluid balance may be associated with reduced long-term survival in the critically ill [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (8): e749–e757. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002372.
- [38] Patel DM, Connor MJ. 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.
- [39] Khot Z, Murphy PB, Sela N, et al. Incidence of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review [J]. *J Intensive Care Med*, 2019: 885066619892225. DOI: 10.1177/0885066619892225.
- [40] 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.
- [41] Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2014, 46 (5): 361–380. DOI: 10.5603/AIT.2014.0060.
- [42] 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. DOI: 10.1164/ajrcm.151.2.7842182.
- [43] Staub NC. Pulmonary edema: physiologic approaches to management [J]. *Chest*, 1978, 74 (5): 559–564. DOI: 10.1378/chest.74.5.559.
- [44] Ambrosino N, Vitacca M. The patient needing prolonged mechanical ventilation: a narrative review [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13: 6. DOI: 10.1186/s40248-018-0118-7.
- [45] Bellingan G, Brealey D, Mancebo J, et al. Comparison of the efficacy and safety of FP-1201-lyo (intravenously administered recombinant human interferon beta-1a) and placebo in the treatment of patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18 (1): 536. DOI: 10.1186/s13063-017-2234-7.
- [46] Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications [J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5 (1): 38. DOI: 10.1186/s13613-015-0081-9.
- [47] Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, et al. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24 (1): 35–46. DOI: 10.1177/0885066608329850.
- [48] Tsang R, Hilvers P, Lupo PJ, et al. Maternal obesity and excessive maternal weight gain during pregnancy: effect on outcomes after neonatal cardiac surgical procedures [J]. *Cardiol young*, 2018, 28 (3): 391–396. DOI: 10.1017/S1047951117001597.
- [49] Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, et al. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study [J]. *Chest*, 2000, 117 (6): 1749–1754. DOI: 10.1378/chest.117.6.1749.
- [50] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (24): 2564–2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.
- [51] Guirgis FW, Khadpe JD, Kuntz GM, et al. Persistent organ dysfunction after severe sepsis: a systematic review [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (3): 320–326. DOI: 10.1016/j.jccr.2013.10.020.
- [52] Doi K. Role of kidney injury in sepsis [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 17. DOI: 10.1186/s40560-016-0146-3.
- [53] 张琪, 费雅楠, 姜利. ICU脓毒症合并急性肾损伤患者CRRT后死亡危险因素: 一项多中心观察研究数据的二次分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (2): 155–159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.007.
- Zhang Q, Fei YN, Jiang L. Risk factors for mortality in intensive care unit patients with sepsis combined with acute kidney injury after continuous renal replacement therapy: secondary analysis of the data from a multicenter observational study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (2): 155–159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.007.
- [54] Lee JE. Increased intra-abdominal pressure in acute kidney injury: a cause or an effect? [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2015, 34 (2): 67–68. DOI: 10.1016/j.krep.2015.05.001.
- [55] 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.
- [56] Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (5): R249. DOI: 10.1186/cc13075.
- [57] Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (5): R197. DOI: 10.1186/cc11682.
- [58] Nadeau-Fredette AC, Bouchard J. Fluid management and use of diuretics in acute kidney injury [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20 (1): 45–55. DOI: 10.1053/j.ackd.2012.09.005.
- [59] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179–184. DOI: 10.1159/000339789.
- [60] Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin [J]. *J Crit Care*, 2016, 35: 161–167. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.04.019.
- [61] Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 251. DOI: 10.1186/s13054-015-0970-1.
- [62] de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (1): 97–101. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.09.002.
- [63] Sakr Y, Rubatto BPN, Kotfis K, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 386–394. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002189.
- [64] Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (2): 155–170. DOI: 10.1007/s00134-016-4573-3.
- [65] Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (12): 1307–1315. DOI: 10.1164/ajrcm.201111-2025OC.
- [66] Gunst J. Recovery from critical illness-induced organ failure: the role of autophagy [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 209. DOI: 10.1186/s13054-017-1786-y.