

脓毒症患者早期测量中心静脉压与病死率的关系 ——基于 MIMIC-Ⅲ 数据库的资料分析

陈晗 龚书榕 尚秀玲 于荣国

福建医科大学省立临床医学院,福建省立医院重症医学科,福州 350001

通信作者:于荣国,Email:garyyrg@126.com

【摘要】 目的 探讨早期测量中心静脉压(CVP)与脓毒症患者病死率的关系。**方法** 基于重症监护医学信息数据库-Ⅲ v1.4(MIMIC-Ⅲ v1.4)中的健康数据,收集所有重症监护病房(ICU)成人脓毒症患者的资料,包括性别、年龄、合并症、生存时间、总住院时间、ICU 住院时间、序贯器官衰竭评分(SOFA)、生命体征、入 ICU 首日实验室检查结果、血管活性药物使用情况、首日输液量和液体平衡、尿量、对肾脏替代治疗和机械通气的需求、脓毒症诊断以及在 ICU 中进行首次 CVP 测量的时间和数值。根据入 ICU 6 h 内是否测量 CVP 将患者分为早期测量和对照两组;根据获得首次 CVP 的时间将患者进一步分为 ≤ 3 h、4~6 h、7~12 h 和 12 h 内未测量 4 个亚组。主要研究终点为 28 d 病死率。使用局部加权平滑(Lowess 平滑)分析来探讨初始 CVP 值与病死率的关系;使用 Kaplan-Meier 生存分析及 Log-Rank 检验对 28 d 生存情况进行单变量分析;使用 Cox 回归模型进行多因素分析,评估 CVP 测量及时性与病死率的关系。**结果** 共纳入 4 733 例成人脓毒症患者,其中 1 673 例在入 ICU 6 h 内测量了 CVP,另外 3 060 例未测量者作为对照组。CVP 早期测量组除基础肾衰竭患者较对照组更少外,两组人口学特征和基础疾病比较差异均无统计学意义。CVP 早期测量组入 ICU 24 h 内病情较对照组更重,表现为更高的血乳酸(Lac)水平和 SOFA 评分。CVP 早期测量组 28 d 病死率显著低于对照组(34.2% 比 40.7%, $P<0.01$)。CVP 早期测量组患者总住院时间更短,ICU 住院时间更长,需要机械通气和血管活性药物的比例更高,24 h 内液体入量和平衡量也更多。Lowess 平滑分析显示,初始 CVP 与病死率之间呈“U”形关系,提示过高或过低的初始 CVP 均与不良预后相关。Kaplan-Meier 生存分析显示,与 12 h 内未测量 CVP 患者相比,3 h 内测量者 28 d 累积生存率明显升高(66.7% 比 59.1%;Log-Rank 检验: $\chi^2=15.810$,校正 $P<0.001$);而 4~6 h 和 7~12 h 测量者 28 d 累积生存率与 12 h 内未测量者比较差异均无统计学意义(64.4%、60.3% 比 59.1%;Log-Rank 检验: χ^2 值分别为 5.630、0.100,校正 P 值分别为 0.053、 >0.999)。Cox 多因素分析显示,以 12 h 内未测量 CVP 患者作为参照建立 Cox 比例风险模型,在校正混杂变量(性别、年龄、SOFA 评分、初始 Lac、肾衰竭以及 24 h 内最高血糖、最低血小板计数和最高白细胞计数)后发现,入 ICU 后及时测量 CVP 可降低脓毒症患者 28 d 病死率[≤ 3 h: 风险比(HR)=0.65,95% 可信区间(95%CI)为 0.55~0.77, $P<0.001$;4~6 h: HR=0.72,95%CI 为 0.60~0.87, $P=0.001$;7~12 h: HR=0.80,95%CI 为 0.66~0.98, $P=0.032$]。**结论** 早期测量 CVP 与脓毒症患者 28 d 病死率下降相关。在休克早期进行液体复苏时,CVP 是一种易获取且可以指导液体治疗的安全性指标。

【关键词】 中心静脉压; 脓毒症; 液体复苏; MIMIC-Ⅲ 数据库; 病死率

基金项目: 国家自然科学基金(81701942)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00722

Association between early central venous pressure measurement and mortality in patients with sepsis: a data analysis of MIMIC-Ⅲ database

Chen Han, Gong Shurong, Shang Xiuling, Yu Rongguo

Department of Critical Care Medicine, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

Corresponding author: Yu Rongguo, Email: garyyrg@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between early central venous pressure (CVP) measurement and mortality in patients with sepsis. **Methods** The adult patients with sepsis were identified from the health data of Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅲ v1.4 (MIMIC-Ⅲ v1.4). Data of all adult patients with sepsis were collected, including gender, age, comorbidities, length of survival, total length of hospital stay and intensive care unit (ICU) stay, sequential organ failure assessment (SOFA) score, vital signs, laboratory test results on the first day, vasoactive agents usage, fluid input, urine output and fluid balance on the first day, need for renal replacement therapy and mechanical ventilation, diagnosis of sepsis, and the time and value of the first CVP measurement in the ICU. Patients were divided into early measurement and control groups based on whether or not they had a CVP measurement within the first 6 hours of ICU stay. According to the time of the first CVP measurement, the patients were subdivided into four subgroups: ≤ 3 hours, 4~6 hours, 7~12 hours and no measurement within 12 hours. The primary endpoint was 28-day mortality. The relationship between initial CVP and mortality was analyzed by Lowess smoothing

method. Kaplan-Meier survival analysis and Log-Rank test were performed for univariate analysis. Cox regression analysis was performed for multivariate analysis to estimate the relationship between timeliness of CVP measurement and mortality. **Results** A total of 4 733 sepsis patients were enrolled, 1 673 of whom had CVP measured within 6 hours of admission to the ICU, and the other 3 060 patients served as the control group. There were no differences in demographic characteristics and underlying diseases between the two groups, except that the early CVP measurement group had less underlying renal failure compared with control group. The early CVP measurement group had higher lactic acid (Lac) levels and SOFA scores, indicating worse severity of disease as compared with control group. The 28-day mortality in the early CVP measurement group was significantly lower than that in the control group (34.2% vs. 40.7%, $P < 0.01$). The early CVP measurement group had shorter length of total hospitalization and longer length of ICU stay, higher rate of mechanical ventilation and vasoactive agents dependent, and more fluid input and fluid balanced in the first day of ICU stay compared with control group. Lowess smoothing analysis showed that a "U"-shaped relationship between initial CVP and mortality was identified, suggesting that too high or too low initial CVP was associated with worse survival. Kaplan-Meier survival analysis showed that compared with the patients without early CVP measurement within 12 hours, the cumulative survival rate of patients with CVP measured within 3 hours was significantly higher (66.7% vs. 59.1%; Log-Rank test: $\chi^2 = 15.810$, adjusted $P < 0.001$); while no significant difference was found in patients with CVP measured between 4 hours and 6 hours and between 7 hours and 12 hours compared with the patients without early CVP measurement within 12 hours (64.4%, 60.3% vs. 59.1%; Log-Rank test: χ^2 values were 5.630 and 0.100, and adjusted P values were 0.053 and > 0.999 , respectively). Cox multivariate analysis showed that the Cox proportional risk model was established by taking patients without CVP measurement within 12 hours as reference, timely CVP measurement after ICU admission was associated with reduced 28-day mortality of patients with sepsis [≤ 3 hours: hazard ratio (HR) = 0.65, 95% confidence interval (95%CI) was 0.55–0.77, $P < 0.001$; 4–6 hours: HR = 0.72, 95%CI was 0.60–0.87, $P = 0.001$; 7–12 hours: HR = 0.80, 95%CI was 0.66–0.98, $P = 0.032$] after the confounding variables (gender, age, SOFA score, initial Lac, renal failure, maximal blood glucose and white blood cell count, and minimal platelet count within 24 hours) were adjusted. **Conclusions** Early CVP measurement is associated with decreased 28-day mortality in patients with sepsis. CVP should be considered as a valuable and easily accessible safety parameter during early fluid resuscitation.

[Key words] Central venous pressure; Sepsis; Fluid resuscitation; MIMIC- III; Mortality

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701942)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00722

脓毒症和脓毒性休克是患者入重症监护病房(intensive care unit, ICU)及重症患者死亡的主要原因^[1]。在脓毒症治疗的初始阶段(“挽救期”^[2]),仍以输液恢复血压和心排血量为主要治疗手段。旧版“拯救脓毒症运动”(Surviving Sepsis Campaign, SSC)指南建议以中心静脉压(central venous pressure, CVP)为目标来指导输液^[3];但最新版的SSC指南不再建议使用CVP为目标^[4]。脓毒症患者液体复苏监测中是否应放弃CVP仍存在争议^[5-6],其原因为CVP常被误认为是反映血管内容量状态的指标。正如Guyton^[7]所提出的,CVP实际上是由心脏功能与静脉回流功能相互作用(而非单纯的容量多少)决定的。因此,CVP的监测可能仍对脓毒症患者的治疗具有指导意义。我们假设:入ICU早期监测CVP与重症脓毒症患者的病死率降低相关,故本研究通过收集脓毒症患者的数据,旨在探讨早期测量CVP与病死率之间的关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源及伦理学:本研究中脓毒症患者数据均来自美国麻省理工学院与贝斯以色列女执事医疗中心联合研发的重症监护医学信息数据库-III v1.4 (Medical Information Mart for Intensive Care- III v1.4,

MIMIC- III v1.4)^[8]。该数据库包含2001至2012年4万多例患者的健康数据,并对全球的医学研究者免费开放^[9]。本研究通过了医院伦理委员会的审核批准(审批号:202124)。

1.2 数据提取:负责研究数据提取的2名研究人员均完成了美国国立卫生研究院的在线培训课程,同时获得了相关的研究权限(证书编号:35606844, 36014736)。使用PostgreSQL 10.0软件提取数据。使用结构化查询语言(structured query language, SQL)提取数据:性别、年龄、基础疾病、生存时间、总住院时间、ICU住院时间、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、生命体征、入ICU首日实验室检查结果、血管活性药物使用情况、首日输液量和液体平衡、尿量、对肾脏替代治疗和机械通气的需求、脓毒症诊断以及在ICU进行首次CVP测量的时间和数值。

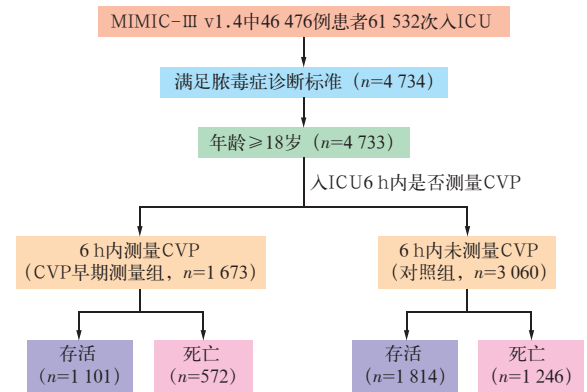
1.3 研究人群与研究终点:本研究纳入所有在ICU住院的成人脓毒症患者,排除年龄 < 18 岁者。对于因脓毒症二次入ICU的患者,视为2例独立病例。根据入ICU 6 h内是否测量CVP将患者分为CVP早期测量组和对照组;并根据获得首次CVP的时间将患者进一步分为 ≤ 3 h、4~6 h、7~12 h及12 h内未

测量 4 个亚组。主要研究终点为 28 d 病死率。

1.4 统计学分析: 使用 STATA 15.1 SE 软件对研究数据进行统计学分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 法对连续变量进行正态性检验, 正态资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示; 根据分布情况采用 t 检验 (正态资料) 或 Wilcoxon 秩和检验 (非正态资料)。分类变量以频数和百分比表示, 并使用 χ^2 检验进行比较。使用局部加权平滑 (Lowess 平滑) 分析探讨初始 CVP 值与病死率之间的关系。使用 Kaplan-Meier 生存分析以及 Log-Rank 检验对患者 28 d 生存情况进行单变量分析。使用 Cox 回归模型进行多因素分析, 以评估 CVP 测量的及时性与病死率的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料: 共纳入 4 733 例成人脓毒症患者, 其中 1 673 例在入 ICU 最初 6 h 内测量了 CVP, 另外 3 060 例未测量者作为对照组 (图 1)。表 1 显示, 两组患者性别、年龄等人口学特征比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); CVP 早期测量组除基础肾衰竭患者较对照组更少外 ($P < 0.01$), 两组慢性心力衰竭、心律失常、心脏瓣膜病、高血压、瘫痪、慢性肺部疾病、糖尿病、肝脏疾病和恶性肿瘤等基础疾病差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。CVP 早期测量组患者入 ICU 24 h 内病情较对照组更重, 表现为初始血乳酸 (lactic acid, Lac)、SOFA 评分、最高白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 和最高血糖水平更高, 而最低白蛋白 (albumin, Alb) 水平和最低血小板计数 (platelet count, PLT) 更低 (均 $P < 0.05$)。



注: MIMIC-III v1.4 为重症监护医学信息数据库-III v1.4, CVP 为中心静脉压, ICU 为重症监护病房

图 1 基于 MIMIC-III 数据库的脓毒症患者早期测量 CVP 与病死率的关系研究对象筛选流程

2.2 转归及治疗情况 (表 2): CVP 早期测量组患者 28 d 病死率显著低于对照组 ($P < 0.01$)。与对照组相比, CVP 早期测量组患者总住院时间更短, 但 ICU 住院时间更长 (均 $P < 0.05$); CVP 早期测量组机械通气患者的比例较对照组更高 ($P < 0.01$), 但两组机械通气时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CVP 早期测量组需要使用血管活性药物的患者比例较对照组更高 ($P < 0.01$), 但两组血管活性药物使用时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生率及需要肾脏替代治疗的比例差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 CVP 与病死率的关系: Lowess 平滑分析显示 (图 2), 初始 CVP 与病死率之间呈 “U” 形关系, 提示过高或过低的初始 CVP 均与不良预后相关。生存曲线亚组分析显示 (图 3), ≤ 3 h、4 ~ 6 h 和 7 ~ 12 h 测量 CVP 患者及 12 h 内未测量者 28 d 累积生存率分

表 1 入 ICU 6 h 内是否测量 CVP 两组脓毒症患者基线资料及 24 h 内实验室检查指标极值比较

组别	例数 (例)	男性 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肥胖 (例)	基础疾病 (例)									
					CHF	心律失常	心脏瓣膜病	高血压	瘫痪	慢性肺部疾病	糖尿病	肾衰竭	肝脏疾病	恶性肿瘤
对照组	3 060	1 372	66.9 $\pm$ 15.9	190	1 080	1 065	302	575	134	664	1 031	787	401	397
CVP 早期测量组	1 673	714	67.6 $\pm$ 15.5	111	594	563	160	278	63	348	570	350	203	231
χ^2/t 值		2.045	-1.544	0.329	0.021	0.636	0.115	3.460	1.020	0.519	0.068	13.645	0.915	0.653
P 值		0.153	0.123	0.566	0.885	0.425	0.735	0.063	0.312	0.471	0.793	<0.001	0.339	0.419
组别	例数 (例)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	初始 Lac	最高 WBC	最低 Hb	最低 PLT	最低 Alb	最高 Cr	最高血糖					
			[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]					
对照组	3 060	6.8 $\pm$ 3.8	1.9 (1.3, 3.3)	14.4 (9.5, 20.9)	93 (81, 107)	178 (104, 275)	27 (23, 31)	194.5 $\pm$ 168.0	8.4 (6.7, 11.4)					
CVP 早期测量组	1 673	8.2 $\pm$ 3.8	2.3 (1.4, 3.7)	15.9 (10.7, 23.4)	93 (82, 105)	171 (104, 250)	26 (22, 30)	194.5 $\pm$ 159.1	9.3 (7.3, 12.2)					
t/Z 值		-11.563	-4.342	-6.069	0.140	2.170	4.661	-0.607	-7.057					
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.889	0.030	<0.001	0.544	<0.001					

注: ICU 为重症监护病房, CVP 为中心静脉压, CHF 为慢性心力衰竭, SOFA 为序贯器官衰竭评分, Lac 为血乳酸, WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, Alb 为白蛋白, Cr 为肌酐

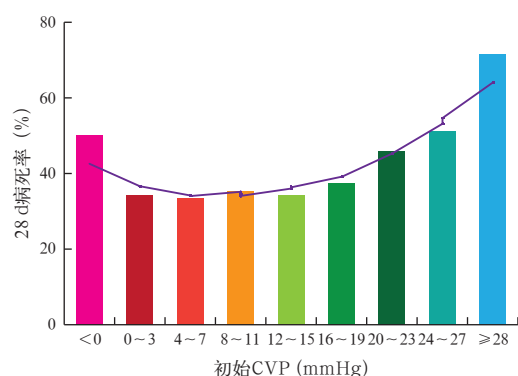
表 2 入 ICU 6 h 内是否测量 CVP 两组脓毒症患者转归及治疗情况比较

组别	例数 (例)	28 d 病死率 [% (例)]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	AKI [例 (%)]	机械通气 [例 (%)]	肾脏替代治疗 [例 (%)]	使用血管活性药物 [例 (%)]
对照组	3 060	40.7 (1 246)	4.0 (1.9, 9.5)	12.4 (6.0, 24.6)	2 469 (80.7)	1 671 (54.6)	292 (9.5)	1 810 (59.2)
CVP 早期测量组	1 673	34.2 (572)	4.6 (2.2, 10.4)	11.5 (6.0, 22.4)	1 384 (82.7)	1 119 (66.9)	180 (10.8)	1 403 (83.9)
χ^2/Z 值		19.489	-4.415	2.340	2.972	67.380	1.783	302.957
P 值		<0.001	<0.001	0.019	0.085	<0.001	0.182	<0.001

组别	例数 (例)	机械通气时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$]	血管活性药物使用时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$]	首日液体入量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	首日液体出量 (mL, $M(Q_L, Q_U)$)	首日液体平衡 (mL, $\bar{x} \pm s$)	首日尿量 (mL, $M(Q_L, Q_U)$)
对照组	3 060	118 (37, 260)	31 (12, 68)	2 959 $\pm$ 2 290	793 (420, 1 360)	2 021 $\pm$ 2 512	1 188 (590, 2 010)
CVP 早期测量组	1 673	110 (38, 250)	31 (13, 63)	4 302 $\pm$ 3 057	862 (462, 1 496)	3 256 $\pm$ 2 977	1 168 (560, 2 110)
Z/t 值		0.862	0.654	-16.502	-3.558	-14.317	0.110
P 值		0.389	0.513	<0.001	<0.001	<0.001	0.912

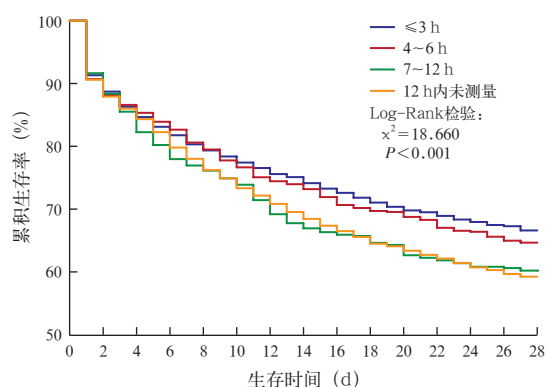
注: ICU 为重症监护病房, CVP 为中心静脉压, AKI 为急性肾损伤

别为 66.7%, 64.4%、60.3% 和 59.1%, 各组间差异有统计学意义(Log-Rank 检验: $\chi^2=18.660, P<0.001$)。与 12 h 内未测量 CVP 患者相比, 3 h 内测量者 28 d 累积生存率更高(Log-Rank 检验: $\chi^2=15.810$, 校正 $P<0.001$), 4~6 h 测量者 28 d 累积生存率有升高趋势(Log-Rank 检验: $\chi^2=5.630$, 校正 $P=0.053$), 而 7~12 h 测量者 28 d 累积生存率差异无统计学意义(Log-Rank 检验: $\chi^2=0.100$, 校正 $P>0.999$)。



注: ICU 为重症监护病房, CVP 为中心静脉压;
1 mmHg=0.133 kPa

图 2 ICU 脓毒症患者初始 CVP 与 28 d 病死率的关系



注: ICU 为重症监护病房, CVP 为中心静脉压

图 3 入 ICU 不同时间点测量 CVP 脓毒症患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 Cox 多因素分析(表 3): 以 12 h 内未测量 CVP 的患者作为参照建立 Cox 比例风险模型, 在校正混杂变量前, 入 ICU 后及时测量 CVP 与 28 d 病死率降低相关; 在校正了性别、年龄、SOFA 评分、初始 Lac、肾衰竭以及 24 h 内实验室检查结果(包括最高血糖、最低 PLT 和最高 WBC)后, 入 ICU 后及时测量 CVP 与 28 d 病死率降低仍存在相关关系(均 $P<0.05$)。

表 3 入 ICU 不同时间点测量 CVP 脓毒症患者死亡风险的 Cox 多因素分析

变量	原始模型		
	HR 值	95%CI	P 值
≤3 h 测量 CVP	0.79	0.70 ~ 0.89	<0.001
4~6 h 测量 CVP	0.84	0.73 ~ 0.97	0.021
7~12 h 测量 CVP	0.98	0.84 ~ 1.14	0.757
变量	校正了混杂因素模型		
	HR 值	95%CI	P 值
≤3 h 测量 CVP	0.65	0.55 ~ 0.77	<0.001
4~6 h 测量 CVP	0.72	0.60 ~ 0.87	0.001
7~12 h 内测量 CVP	0.80	0.66 ~ 0.98	0.032
性别	1.02	0.89 ~ 1.16	0.820
年龄	1.02	1.01 ~ 1.02	<0.001
SOFA 评分	1.13	1.10 ~ 1.15	<0.001
初始 Lac	1.12	1.10 ~ 1.14	<0.001
最高血糖	1.00	1.00 ~ 1.00	0.139
最低 PLT	1.00	1.00 ~ 1.00	0.770
最高 WBC	1.00	1.00 ~ 1.00	0.900
肾衰竭	0.94	0.81 ~ 1.09	0.419

注: ICU 为重症监护病房, CVP 为中心静脉压, SOFA 为序贯器官衰竭评分, Lac 为血乳酸, PLT 为血小板计数, WBC 为白细胞计数, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间; 2 个 Cox 比例风险模型均以 12 h 内未测量 CVP 作为参考

3 讨论

本研究主要发现: ① 入 ICU 6 h 内测量 CVP 的脓毒症患者 28 d 病死率显著低于 6 h 内未测量者; ② 初始 CVP 与 28 d 病死率之间呈“U”形关系; ③ 早期测量 CVP 是 28 d 病死率降低的独立保护性因素。

近年来发表的 3 项多中心随机对照研究均获得了阴性结果,导致人们对早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)策略产生怀疑^[10-12],也使最新版 SSC 指南不再推荐使用 CVP 来指导液体复苏^[4],取而代之的是建议采用动态指标来评估患者容量反应性^[13]。但人们对容量反应性的概念提出了新的担忧,“有容量反应性,但患者需要容量吗”^[14]。我们不禁要问,测量 CVP 的意义是什么? CVP 是由右心室的前负荷、后负荷、顺应性、收缩力、静脉张力、容量状态、腹腔和胸腔内压以及许多其他因素之间复杂的相互作用决定的^[15];也可以简单理解为:CVP 是由心脏泵功能与静脉回流功能相互作用决定的^[16]。因此,单个 CVP 的静态测量不能反映血容量或容量反应性。但是异常的 CVP 值必然归因于血管内容量(静脉回流量)或心功能异常,或两者兼而有之。作为一个易于获取的指标,通过测量 CVP 有助于指导是否选择进一步的(高级)评估手段,如热稀释法测量心排血量、超声心动图等,并联合其他评估手段,决定是继续还是停止输液,甚至开始液体负平衡(即反向液体复苏)。

本研究中数据表明,脓毒症患者初始 CVP 值与 28 d 病死率之间呈“U”形关系。在脓毒症时,极低的 CVP 值可能是由于血容量不足或心脏动力过强所致。如果血容量不足且不能及时纠正,则患者的死亡风险较高^[4]。这已经被众多的研究所证实,最有代表性的就是 EGDT 策略^[17-18]。在复苏早期,监测 CVP 能够及时发现低 CVP 的状态,并根据评估结果决定是否开始液体治疗。有许多研究表明,CVP 升高与病死率增加之间存在关联^[19-24]。CVP 作为静脉回流的 backward 压力,在升高的情况下其上游的毛细血管压必须更高才能维持静脉回流,带来的结果是组织水肿、渗出增加和功能障碍。因此,在保持组织灌注充足的前提下,CVP 应当越低越好。目前 SSC 指南建议在开始复苏 3 h 内静脉输注至少 30 mL/kg 的晶液体,招致了广泛的批评^[5]。不加区分地给所有患者输注固定量的大量液体可能导致液体过负荷。如前所述,高 CVP 反映了液体负荷过多和(或)当前的心脏功能无法匹配增加的静脉回流,无论哪种情况都应停止输液。早期进行 CVP 监测有助于减少液体过负荷的风险,此时 CVP 可看作输液的安全限值,而非液体复苏的目标^[25-27]。本研究中数据表明,早期测量 CVP 与脓毒症患者 28 d 病死率降低相关,原因可由以上的讨论来解释。

本研究数据提示,在 6 h 内接受 CVP 测量的患者较 6 h 内未测量者具有更高的基线 SOFA 评分和初始 Lac 水平,表明患者的病情更为严重;有趣的是,这些病情较重的患者却具有更高的生存率。在多变量分析中,校正混杂变量后,早期测量 CVP 仍是病死率降低的独立保护性因素。这些都表明早期监测 CVP 可能会改善患者的病死率。应当强调的是,是医师根据监测结果进行的干预调整,而非监测本身,改善了患者的预后。尽管在本次回顾性研究中无法确立早期测量 CVP 与病死率改善间的因果关系,但鉴于其廉价、易获取和可重复的特性,在正确理解其意义的前提下,早期测量 CVP 对于管理血流动力学和指导液体复苏仍具有宝贵的意义。

本研究的局限性包括:首先,如前所述,基于回顾性研究的设计,无法反映监测结果与治疗调整及病死率间的因果关系。其次,同样由于回顾性研究设计,对影响 CVP 测量准确性的因素,如体位、机械通气和呼吸力学等,无法进行充分评估。最后,尽管我们已经进行多变量分析对混杂因素进行了校正,但结果仍可能受到其他未纳入分析的混杂变量影响,需要进行前瞻性研究,以明确 CVP 监测与治疗调整之间,以及治疗调整与结局指标之间的关系。

4 结 论

早期测量 CVP 与脓毒症患者 28 d 病死率降低相关。在休克早期进行液体复苏时,CVP 是一种易获取且可以指导液体治疗的安全性指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (18): 1726-1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [4] 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. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [5] Jozwiak M, Hamzaoui O, Monnet X, et al. Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization [J]. Minerva Anestesiol, 2018, 84 (8): 987-992. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12422-9.
- [6] Mallat J, Reddi BJ. Do not abandon monitoring the central venous pressure during fluid resuscitation of septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (11): 2012-2013. DOI: 10.1007/s00134-018-5387-2.
- [7] Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves [J]. Physiol Rev, 1955, 35 (1): 123-129. DOI: 10.1152/physrev.1955.35.1.123.
- [8] 李惠萍, 胡安民. 基于 KNN 和 RF 算法构建危重患者全因死亡预测模型的研究 [J]. 中国卫生统计, 2020, 37 (2): 224-227.

- DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2020.02.017.
- Li HP, Hu AM. Study on the prediction model of all-cause death in critically ill patients based on KNN and RF algorithm [J]. Chin J Health Statistics, 2020, 37 (2): 224-227. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2020.02.017.
- [9] 黄菩臣, 练作为, 陶敏, 等. 基于 MIMIC-III 数据库对 ICU 患者结局预测的研究 [J]. 中国医疗设备, 2019, 34 (12): 92-96. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2019.12.023.
- Huang PC, Lian ZW, Tao M, et al. Study on prediction of ICU patient's outcome by exploring public MIMIC-III database [J]. China Med Dev, 2019, 34 (12): 92-96. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2019.12.023.
- [10] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.
- [11] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.
- [12] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.
- [13] 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, 31 (4): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.007.
- 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.
- [14] Takala J. Volume responsive, but does the patient need volume? [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (9): 1461-1463. DOI: 10.1007/s00134-015-4172-8.
- [15] Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story [J]. Anesthesiology, 2008, 108 (4): 735-748. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181672607.
- [16] Magder S. Right atrial pressure in the critically ill: how to measure, what is the value, what are the limitations? [J]. Chest, 2017, 151 (4): 908-916. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.026.
- [17] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- [18] 王伟, 冯庆国, 杨万杰, 等. 不同液体复苏策略对脓毒性休克 AKI 患者肾功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (9): 1080-1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200717-00529.
- Wang W, Feng QC, Yang WJ, et al. Effect of different fluid resuscitation strategies on renal function in patients with septic shock induced acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (9): 1080-1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200717-00529.
- [19] Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients [J]. Anesth Analg, 2011, 112 (4): 877-883. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181e2bf8e.
- [20] Chung KP, Chang HT, Huang YT, et al. Central venous oxygen saturation under non-protocolized resuscitation is not related to survival in severe sepsis or septic shock [J]. Shock, 2012, 38 (6): 584-591. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318274c674.
- [21] Li DK, Wang XT, Liu DW. Association between elevated central venous pressure and outcomes in critically ill patients [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7 (1): 83. DOI: 10.1186/s13613-017-0306-1.
- [22] Long Y, Su LX, Zhang Q, et al. Elevated mean airway pressure and central venous pressure in the first day of mechanical ventilation indicated poor outcome [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (5): e485-e492. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002290.
- [23] Chen CY, Zhou Y, Wang P, et al. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality and acute kidney injury in critically ill patients: a meta-analysis [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 80. DOI: 10.1186/s13054-020-2770-5.
- [24] 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.0b013e3181feeb15.
- [25] Pinsky MR, Kellum JA, Bellomo R. Central venous pressure is a stopping rule, not a target of fluid resuscitation [J]. Crit Care Resusc, 2014, 16 (4): 245-246.
- [26] 付优, 何聪, 白银箱, 等. 肾阻力指数联合中心静脉压预测脓毒性休克患者发生急性肾损伤的价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (4): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191014-00062.
- Fu Y, He C, Bai YX, et al. Value of the combination of renal resistive index and central venous pressure to predict septic shock induced acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (4): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191014-00062.
- [27] 杨晓玲, 原娇娇, 袁琪茜, 等. 脓毒症液体过负荷与急性肾损伤 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (1): 119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030.
- Yang XL, Yuan JJ, Yuan QQ, et al. Fluid overload in sepsis and acute kidney injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2021, 28 (1): 119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030.

(收稿日期: 2020-11-20)

• 科研新闻速递 •

脓毒性休克患者肾上腺皮质候选基因表达与氢化可的松临床反应的关系

临床工作中往往会遇到不同脓毒性休克患者对糖皮质激素治疗反应不同的情况, 目前导致这种现象的机制不明, 有学者认为这可能与患者的肾上腺调控失衡有关。为此, 澳大利亚学者进行了一项比较氢化可的松与安慰剂对脓毒性休克患者应用效果的前瞻性巢式病例对照研究, 旨在明确肾上腺皮质基因表达是否与脓毒性休克患者的临床预后及其对皮质类固醇治疗的反应相关。研究人员在氢化可的松或安慰剂治疗之前收集患者的血液标本并进行 RNA 测序分析, 以检测与垂体释放激素、盐皮质激素和糖皮质激素受体、细胞内糖皮质激素代谢和转运蛋白相关的肾上腺皮质候选基因的表达情况。结果显示: 2014 年 5 月至 2017 年 4 月, 共有 671 例患者参加了该队列研究, 其中 494 份样本可供分析。研究人员并没有发现候选基因表达水平与患者 90 d 病死率、28 d 病死率或休克逆转时间之间存在关联的证据。但他们观察到有两个基因的表达与患者对激素的反应存在相关性, 分别为糖皮质激素诱导转录因子 1 (glucocorticoid-induced transcript 1, GLCCI1) 和 11 β -羟类固醇脱氢酶 1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, BHSD1)。其中, GLCCI1 在氢化可的松组风险比 (hazard ratio, HR) 为 3.81, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.57 ~ 25.47; 在安慰剂组 HR 为 0.64, 95%CI 为 0.13 ~ 3.07; 交互作用的 P 值为 0.008。BHSD1 在氢化可的松组 HR 为 0.55, 95%CI 为 0.28 ~ 1.09; 在安慰剂组 HR 为 1.32, 95%CI 为 0.67 ~ 2.60; 交互作用的 P 值为 0.01。研究人员据此得出结论: 在脓毒性休克患者中, 肾上腺皮质候选基因的表达与病死率之间没有关联。但是, 对于 GLCCI1 表达较高的患者, 氢化可的松治疗可以促进病情恢复; 相反, 对于 BHSD1 表达较高的患者, 氢化可的松治疗会延缓病情恢复。基因表达的差异可能是脓毒性休克患者对皮质类固醇治疗反应存在异质性的机制之一。

罗红敏, 编译自《Intensive Care Med》, 2021-06-29 (电子版)