

基于 PiCCO 指导不同晶体液复苏对脓毒性休克兔肾功能的影响

王海霞¹ 牟洪宾² 方时书¹ 严凤娣¹ 郑瑞强¹

¹苏北人民医院重症医学科, 江苏扬州 225001; ²苏北人民医院血液净化中心, 江苏扬州 225001
通信作者: 郑瑞强, Email: icu18051060411@163.com

【摘要】目的 研究不同晶体液复苏对脓毒性休克兔肾功能的影响, 为临床晶体液选择提供理论依据。**方法** 取健康清洁级雄性新西兰兔 36 只, 按随机数字表法分成对照组、模型组、生理盐水(NS)组、乳酸钠林格液(LR)组、醋酸钠林格液(AR)组和钠钾镁钙葡萄糖注射液(SPMCG)组, 每组 6 只。经兔耳缘静脉 20 min 内匀速泵入大肠杆菌脂多糖(LPS) 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 然后以每 10 min 增加 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续泵入, 最大剂量为 2 mg/kg, 直到平均动脉压(MAP)降至基础值的 60% 即认为脓毒性休克模型制备成功; 对照组不注射 LPS, 其他操作同模型组。不同晶体液组于制模后即刻给予相应晶体液进行液体复苏(预定液体量 60 mL/kg, 3 h 内输完), 每小时行容量负荷试验指导补液量, 以每搏量指数增加率(ΔSVI) < 15% 为复苏终点; 对照组和模型组给予 NS 4 mL \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 维持生理需要量。各组均给予气管切开机械通气、脉搏指示连续心排量(PiCCO)监测血流动力学变化; 分别于制模前、制模后即刻及复苏 3、6、12 h 监测血流动力学指标、动脉血气分析、电解质、血糖和肾功能生物学标志物的动态变化。**结果** ①血流动力学指标: 制模后模型组及液体复苏各组 MAP 均明显下降, 心排血量指数(CI)均上升, 外周血管阻力指数(SVRI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)均下降; 给予不同晶体液复苏后各时间点 MAP、SVRI、GEDVI 均回升。②动脉血气分析、电解质、血糖: 制模后模型组及液体复苏各组血乳酸(Lac)均上升; 液体复苏后, 不同晶体液各组 Lac 持续下降, 12 h 降至最低。液体复苏 6 h 和 12 h NS 组 pH 值较 LR 组、AR 组和 SPMCG 组明显下降(6 h: 7.29 \pm 0.00 比 7.40 \pm 0.02、7.35 \pm 0.02、7.37 \pm 0.02, 12 h: 7.27 \pm 0.02 比 7.38 \pm 0.02、7.39 \pm 0.02、7.35 \pm 0.01, 均 $P < 0.05$); 液体复苏 3、6、12 h NS 组血 Cl⁻ 水平均明显高于 LR 组、AR 组和 SPMCG 组(mmol/L: 3 h 为 113.4 \pm 0.6 比 101.4 \pm 3.6、108.0 \pm 1.1、106.0 \pm 0.8, 6 h 为 115.1 \pm 2.0 比 101.1 \pm 2.7、109.0 \pm 2.2、105.3 \pm 0.6, 12 h 为 116.9 \pm 0.1 比 104.2 \pm 4.4、107.6 \pm 1.7、108.7 \pm 0.6, 均 $P < 0.05$)。不同液体复苏组间各时间点血糖差异无统计学意义。③肾功能生物学标志物: 制模后模型组及液体复苏各组血、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和胱抑素 C(Cys C)均明显上升; 给予液体复苏后, 血、尿 NGAL 和 Cys C 水平均呈下降趋势。不同液体复苏组各时间点血、尿 NGAL 和 Cys C 比较差异均无统计学意义。**结论** 在大肠杆菌 LPS 诱导的脓毒性休克兔模型中, 仅在给予 NS 复苏时出现了高氯血症及酸中毒, 而 LR、AR、SPMCG 复苏时则未出现上述情况; 不同晶体液复苏对脓毒性休克兔肾功能的影响无差异。

【关键词】 脓毒性休克; 晶体液复苏; 急性肾损伤

基金项目: 江苏省重点研发计划项目(BE2017691); 江苏省扬州市第五期“333 工程”科研项目(BRA2020183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201124-00726

Effects of different crystalloid resuscitation on renal function in septic shock rabbits under the guidance of pulse indicator continuous cardiac output

Wang Haixia¹, Mou Hongbin², Fang Shishu¹, Yan Fengdi¹, Zheng Ruiqiang¹

¹Department of Intensive Care Medicine, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; ²Department of Nephrology, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: icu18051060411@163.com

【Abstract】Objective To study the effect of different crystalloid resuscitation on renal function in septic shock rabbits, and to provide a theoretical basis for the choice of crystalloid for clinical fluid resuscitation. **Methods** Thirty-six healthy male New Zealand white rabbits were divided into six groups by random number table: control group, model group, and four crystalloid groups including normal saline (NS) group, lactate Ringer solution (LR) group, acetate Ringer solution (AR) group, and sodium potassium magnesium calcium glucose injection (SPMCG) group, with 6 rabbits in each group. Rabbits were infused with *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS) 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ via the marginal ear vein (infused at a constant speed within 20 minutes), and then continued to infuse in an increase of 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ every 10 minutes, the maximum dose was 2 mg/kg, until the mean arterial pressure (MAP) dropped to 60% of the basal value, the septic shock model was considered to be successfully reproduced. The rabbits in the control group were not injected with LPS, and other operations were the same as in the model group. Different crystalloid groups were given crystal solution immediately after modeling for resuscitation (predetermined fluid volume 60 mL/kg, transfusion within 3 hours). The volume stress test was performed every hour to guide the fluid volume, and the stroke volume index increase rate (ΔSVI) < 15% was the end point of resuscitation. The control group and the model group were given NS 4 mL \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ to maintain the

physiological requirement. All groups were given tracheotomy and mechanical ventilation, and the hemodynamic changes were monitored by pulse-indicated continuous cardiac output (PiCCO). The dynamic changes of hemodynamic indexes, arterial blood gas analysis, electrolytes, blood glucose and renal function biomarkers were monitored before modeling, immediately after modeling and 3, 6, and 12 hours after resuscitation. **Results** ① Hemodynamic indicators: after modeling, the MAP in the model group and the four fluid resuscitation groups decreased significantly, the cardiac index (CI) increased, and the systemic vascular resistance index (SVRI), global end-diastolic volume index (GEDVI) decreased. After different crystalloid resuscitation at different time points, MAP, SVRI, and GEDVI increased in the four crystalloid groups. ② Arterial blood gas analysis, electrolytes, blood glucose: blood lactic acid (Lac) in the model group and the four fluid resuscitation groups increased after model success. After fluid resuscitation, the Lac of each crystalloid group began to decrease and reached to the lowest at 12 hours. Compared with the LR, AR and SPMCG groups, the pH value decreased in the NS group at 6 hours and 12 hours of fluid resuscitation (6 hours: 7.29 ± 0.00 vs. 7.40 ± 0.02 , 7.35 ± 0.02 , 7.37 ± 0.02 ; 12 hours: 7.27 ± 0.02 vs. 7.38 ± 0.02 , 7.39 ± 0.02 , 7.35 ± 0.01 ; all $P < 0.05$). After fluid resuscitation, blood Cl^- levels at 3, 6, and 12 hours in the NS group were significantly higher than those in the LR, AR and SPMCG groups (mmol/L: 113.4 ± 0.6 vs. 101.4 ± 3.6 , 108.0 ± 1.1 , 106.0 ± 0.8 at 3 hours; 115.1 ± 2.0 vs. 101.1 ± 2.7 , 109.0 ± 2.2 , 105.3 ± 0.6 at 6 hours; 116.9 ± 0.1 vs. 104.2 ± 4.4 , 107.6 ± 1.7 , 108.7 ± 0.6 at 12 hours; all $P < 0.05$). There was no significant difference in blood glucose at each time point among the four crystalloid groups. ③ Biomarkers of renal function: blood and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys C) were significantly increased in the model group and four fluid resuscitation groups. After fluid resuscitation, blood, urine NGAL and Cys C decreased. There was no significant difference in blood, urine NGAL and Cys C at all the time points among the different fluid resuscitation groups. **Conclusions** In the rabbit model of septic shock induced by *Escherichia coli* LPS, hyperchloremia and acidosis occurred after NS resuscitation, but did not occur during the recovery of LR, AR and SPMCG. There was no difference in the effects of different crystalloid resuscitation on renal function in septic shock rabbits.

【Key words】 Septic shock; Crystalloid resuscitation; Acute kidney injury

Fund program: Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2017691); Yangzhou Fifth Phase of "333 Project" Scientific Research Project of Jiangsu Province (BRA2020183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201124-00726

脓毒症是指由宿主对感染反应失调导致器官功能障碍的一种危及生命的情况。脓毒性休克是指脓毒症患者循环、细胞及代谢异常,表现为液体难治性低血压需血管升压药治疗,并伴有组织低灌注^[1]。脓毒症发生率、病死率高,尤其进展为脓毒性休克时病死率可高达50%^[2]。脓毒症的迅速识别和液体复苏至关重要,早期积极的液体复苏有利于恢复脓毒性休克患者血管内容量,增加组织氧输送,并逆转器官功能障碍。2016年拯救脓毒症运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)指南推荐晶体液作为初始复苏的液体;然而晶体液种类繁多,不同晶体液对患者预后及肾功能的影响仍存在争议^[3]。本研究拟从动物实验角度出发,观察不同晶体液在脓毒性休克早期液体复苏中对肾功能的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物:健康清洁级雄性新西兰兔36只,平均体质量2.5 kg,由南京安立默实验动物中心提供。江苏省实验动物从业人员岗位证书号:2122266;实验动物许可证号:SCXK(苏)2010-0002。本实验方案符合动物伦理学标准,得到了扬州大学医学院伦理委员会的批准(审批号:2016067)。

1.2 实验分组及处置:将36只新西兰兔按随机数字表法分为对照组、模型组、生理盐水(normal saline,

NS)组、乳酸钠林格液(lactated Ringer, LR)组、醋酸钠林格液(acetate Ringer, AR)组及钠钾镁钙葡萄糖注射液(sodium potassium magnesium calcium glucose, SPMCG)组,每组6只。各组气管切开,经右侧颈外静脉放置4F双腔深静脉管,经右股动脉置入3F脉搏指示连续心排血量(pulse-indicator continuous cardiac output, PiCCO)监测导管,稳定0.5 h,此时各项监测指标为基础值。经兔耳缘静脉20 min内匀速泵入大肠杆菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)500 $\mu\text{g}/\text{kg}$,然后以每10 min增加300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续泵入,最大剂量为2 mg/kg,直到平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)降至基础值的60%即认为脓毒性休克模型制备成功;对照组不注射LPS,其他操作同模型组。不同晶体液组均于制模后即刻给予相应晶体液进行液体复苏;对照组和模型组均予NS 4 mL \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹维持生理需要量。

液体复苏方案:①于脓毒性休克模型建立后根据分组情况分别经中心静脉导管给予不同晶体液进行液体复苏。预定液体量为60 mL/kg,3 h内输完;每小时行容量负荷试验指导补液量:5 min内输液10 mL,每搏量指数(stroke volume index, SVI)增加率(Δ SVI) $\geq 15\%$ 定义为有容量反应性; Δ SVI $< 15\%$ 为复苏终点。如患者的MAP仍不能恢复到基础水

平的 90% 左右,则给予血管活性药物去甲肾上腺素 0.02 ~ 3.00 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,从而将 MAP 维持在基础值。②从输注 LPS 开始,对照组、模型组匀速泵入 NS 4 mL $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,直至实验结束以维持生理需要量;各液体复苏组以 4 mL $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 给予不同晶体液以维持生理需要量。

1.3 监测指标及方法

1.3.1 肾功能指标: 分别于制模前、制模后即刻及复苏 3、6、12 h 留取血标本,离心后保存,采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) 和血清胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 水平;收集尿标本 4 mL,离心后保存并送检尿 NGAL 和 Cys C 水平。

1.3.2 血气分析: 分别于制模前、制模后即刻及复苏 3、6、12 h 留取动脉血 0.5 mL,送检血气分析,监测 pH 值、血乳酸 (blood lactic acid, Lac)、血糖 (blood glucose, Glu) 和血 Cl^- 水平。

1.3.3 基本生理指标及血流动力学指标: 从制模成功至实验结束期间每小时监测血流动力学参数,包括 MAP、心排血指数 (cardiac index, CI)、外周血管阻力指数 (systemic vascular resistance index, SVRI)、全心舒张期末容积指数 (global end-diastolic volume index, GEDVI); 分别于制模前、制模后即刻及复苏 3、6、12 h 对 PiCCO 进行校正,记录 CI、SVRI、GEDVI。

1.4 统计学方法: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Sminrnov 检验评估计量资料的正态性,提示符合正态分布,以均数 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 *t* 检验;多组间及组内样本均数采用 Levene 法进行方差齐性检验,方差齐时组内不同时间点及组间不同时间点比较采用单因素方差分析,进一步两两比较时则采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学变化 (表 1): 各组血流动力学参数基础值差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。模型组制模后即刻 MAP、SVRI、GEDVI 均较基础值明显下降,CI 较基础值明显升高 (均 *P* < 0.05)。随液体复苏时间延长,不同晶体液组血流动力学参数逐渐改善,组间各时间点比较差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。

2.2 动脉血气、电解质和 Glu 水平变化 (表 2): 各组动脉血气、电解质和 Glu 基础值差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。模型组制模后即刻 Lac 较基础值显著升高,且明显高于对照组 (均 *P* < 0.05)。随液体复苏时间延长,不同晶体液组动脉血气、电解质和 Glu 均持续改善;其中 NS 组复苏 6 h 和 12 h pH 值较其他晶体液组明显下降,3、6、12 h 血 Cl^- 水平较其他晶体液组明显升高 (均 *P* < 0.05)。不同晶体液组各时间点 Glu 差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。

2.3 肾功能指标变化 (表 3): 各组血、尿 NGAL 和 Cys C 基础值差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。模型组制模后即刻血、尿 NGAL 和 Cys C 水平快速上升,且明显高于对照组 (均 *P* < 0.05)。给予不同晶体液复苏后,各组血、尿 NGAL 和 Cys C 水平均随复苏时间延长呈下降趋势,组间各时间点比较差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。

表 1 各组免复苏前后不同时间点血流动力学参数变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	MAP (mmHg)					SVRI (kPa $\cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)				
		基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h	基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h
对照组	6	97.7 \pm 3.5	95.0 \pm 1.5	94.6 \pm 2.1	93.2 \pm 1.2	93.4 \pm 2.9	233.3 \pm 24.5	221.4 \pm 19.9	208.9 \pm 17.9	206.6 \pm 10.8	218.8 \pm 27.7
模型组	6	98.5 \pm 6.5	50.0 \pm 1.4 ^{ac}	52.0 \pm 3.0 ^{ac}	44.0 \pm 1.0 ^{ac}	45.0 \pm 1.2 ^{ac}	272.2 \pm 31.2	132.5 \pm 15.7 ^{ac}	102.6 \pm 12.7 ^{ac}	79.9 \pm 9.2 ^{ac}	60.4 \pm 3.4 ^{ac}
NS 组	6	98.0 \pm 0.0	59.5 \pm 0.5 ^{ac}	82.0 \pm 3.0 ^{abcd}	89.0 \pm 1.0 ^{bd}	87.5 \pm 4.5 ^{bd}	216.5 \pm 21.1	103.7 \pm 11.5 ^{ac}	187.6 \pm 18.1 ^a	247.0 \pm 20.9 ^b	196.0 \pm 18.7 ^b
LR 组	6	101.0 \pm 10.0	61.0 \pm 4.0 ^{ac}	78.5 \pm 2.5 ^{abcd}	83.0 \pm 0.0 ^{bd}	85.0 \pm 5.0 ^{bd}	276.2 \pm 34.6	117.8 \pm 12.1 ^{ac}	172.9 \pm 8.7 ^a	225.9 \pm 15.1 ^b	189.0 \pm 16.9 ^b
AR 组	6	108.0 \pm 2.9	65.5 \pm 1.0 ^{ac}	82.8 \pm 3.9 ^{abcd}	87.3 \pm 3.9 ^{bd}	86.5 \pm 3.1 ^{bd}	268.3 \pm 22.9	150.0 \pm 13.4 ^{ac}	182.4 \pm 18.2 ^a	248.7 \pm 21.3 ^b	190.6 \pm 23.9 ^b
SPMCG 组	6	95.7 \pm 2.3	58.3 \pm 1.8 ^{ac}	73.3 \pm 1.5 ^{abcd}	86.3 \pm 1.5 ^{bd}	83.7 \pm 3.3 ^{bd}	233.1 \pm 69.0	125.3 \pm 10.9 ^{ac}	163.7 \pm 13.5 ^a	251.8 \pm 17.3 ^b	198.9 \pm 17.3 ^b

组别	动物数 (只)	CI (mL $\cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)					GEDVI (mL/m ²)				
		基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h	基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h
对照组	6	55.0 \pm 3.8	54.5 \pm 5.8	54.2 \pm 2.7	53.3 \pm 5.2	53.3 \pm 5.8	181.1 \pm 12.7	177.1 \pm 10.1	178.4 \pm 11.5	172.1 \pm 18.2	175.9 \pm 22.1
模型组	6	51.8 \pm 4.2	65.8 \pm 3.3 ^{ac}	52.5 \pm 3.8 ^b	51.2 \pm 2.2 ^b	51.8 \pm 2.8 ^b	179.4 \pm 15.2	144.2 \pm 11.5 ^{ac}	100.4 \pm 13.2 ^{ac}	85.1 \pm 9.5 ^{ac}	72.1 \pm 7.2 ^{ac}
NS 组	6	58.5 \pm 3.5	70.7 \pm 3.8 ^{ac}	82.2 \pm 5.0 ^{acd}	88.9 \pm 5.5 ^{acd}	58.5 \pm 4.2 ^b	165.1 \pm 12.6	144.5 \pm 11.6 ^{ac}	165.6 \pm 13.3 ^{bd}	234.5 \pm 11.6 ^{bd}	222.7 \pm 18.7 ^{bd}
LR 组	6	51.7 \pm 5.5	71.3 \pm 4.2 ^{ac}	91.9 \pm 5.3 ^{acd}	85.5 \pm 5.8 ^{acd}	53.7 \pm 4.7 ^b	193.1 \pm 23.7	152.3 \pm 21.6 ^{ac}	222.7 \pm 12.6 ^{bd}	206.9 \pm 22.4 ^{bd}	225.6 \pm 20.5 ^{bd}
AR 组	6	50.2 \pm 7.0	70.0 \pm 2.5 ^{ac}	78.2 \pm 4.0 ^{acd}	77.8 \pm 4.8 ^{acd}	56.5 \pm 3.5 ^b	173.1 \pm 13.9	141.1 \pm 16.6 ^{ac}	158.5 \pm 12.4 ^{bd}	195.0 \pm 14.5 ^{bd}	233.7 \pm 14.8 ^{bd}
SPMCG 组	6	56.7 \pm 17.7	63.3 \pm 16.5 ^{ac}	74.5 \pm 8.2 ^{acd}	78.5 \pm 4.5 ^{acd}	54.7 \pm 7.8 ^b	192.0 \pm 19.2	143.2 \pm 19.6 ^{ac}	226.2 \pm 19.6 ^{bd}	210.4 \pm 23.6 ^{bd}	252.4 \pm 31.8 ^{bd}

注: NS 为生理盐水, LR 为乳酸钠林格液, AR 为醋酸钠林格液, SPMCG 为钠钾镁钙葡萄糖注射液, MAP 为平均动脉压, SVRI 为外周血管阻力指数, CI 为心排血指数, GEDVI 为全心舒张期末容积指数; 1 mmHg \approx 0.133 kPa; 与本组基础值比较, ^a*P* < 0.05; 与本组制模后即刻比较, ^b*P* < 0.05; 与对照组比较, ^c*P* < 0.05; 与脓毒性休克模型组比较, ^d*P* < 0.05

表2 各组兔复苏前后不同时间点动脉血气、电解质及 Glu 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	pH 值					Lac (mmol/L)				
		基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h	基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h
对照组	6	7.40±0.05	7.38±0.02	7.36±0.06	7.38±0.05	7.37±0.02	1.4±0.1	1.4±0.3	1.2±0.3	0.7±0.1	1.0±0.2
模型组	6	7.37±0.03	7.31±0.02	7.25±0.03 ^{ac}	7.13±0.04 ^{ac}	6.90±0.05 ^{ac}	1.4±0.2	5.5±0.5 ^{ac}	6.5±0.7 ^{ac}	9.6±1.0 ^{abc}	11.4±0.3 ^{ac}
NS 组	6	7.38±0.04	7.37±0.02	7.37±0.02 ^d	7.29±0.00 ^{abd}	7.27±0.02 ^{abd}	1.3±0.4	5.1±1.1 ^{ac}	3.1±0.7 ^{ac}	2.2±0.6 ^{abc}	1.7±0.3 ^b
LR 组	6	7.37±0.03	7.31±0.06	7.34±0.05 ^d	7.40±0.02 ^{de}	7.38±0.02 ^{de}	1.8±0.1	6.2±0.4 ^{ac}	5.3±1.0 ^{ac}	4.0±0.2 ^{abc}	2.3±0.3 ^b
AR 组	6	7.36±0.01	7.32±0.53	7.45±0.04 ^d	7.35±0.02 ^{de}	7.39±0.02 ^{de}	1.1±0.1	5.0±0.3 ^{ac}	4.8±1.2 ^{ac}	3.4±0.4 ^{abc}	2.1±0.3 ^b
SPMCG 组	6	7.36±0.02	7.33±0.02	7.35±0.02 ^d	7.37±0.02 ^{de}	7.35±0.01 ^{de}	1.4±0.1	5.0±0.2 ^{ac}	4.8±0.1 ^{ac}	3.7±0.4 ^{abc}	2.6±0.4 ^b

组别	动物数 (只)	Cl ⁻ (mmol/L)					Glu (mmol/L)				
		基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h	基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h
对照组	6	102.0±1.3	102.0±1.3	102.0±1.3	102.0±1.3	102.0±1.3	8.0±0.3	7.9±0.5	7.8±0.7	7.2±0.2	7.2±0.4
模型组	6	100.1±2.1	100.1±2.1	100.1±2.1	100.1±2.1	100.1±2.1	8.2±0.5	8.6±0.4	7.2±0.3	7.1±0.4	5.3±0.2
NS 组	6	103.9±0.1	105.8±2.4	113.4±0.6 ^{abcd}	115.1±2.0 ^{abcd}	116.9±0.1 ^{abcd}	8.7±0.2	9.4±1.4	7.4±1.2	6.2±1.3	4.7±1.0
LR 组	6	100.1±1.9	100.4±1.9	101.4±3.6 ^e	101.1±2.7 ^e	104.2±4.4 ^e	7.3±0.6	12.6±2.8	6.6±0.1	7.3±0.1	5.3±0.8
AR 组	6	102.0±1.2	106.6±1.6	108.0±1.1 ^e	109.0±2.2 ^e	107.6±1.7 ^e	7.5±0.6	10.6±0.8	8.0±0.9	7.3±0.9	5.3±0.8
SPMCG 组	6	100.8±1.1	104.0±1.9	106.0±0.8 ^e	105.3±0.6 ^e	108.7±0.6 ^e	7.8±0.3	10.8±0.7	8.8±0.8	8.3±0.3	5.9±0.7

注: NS 为生理盐水, LR 为乳酸钠林格液, AR 为醋酸钠林格液, SPMCG 为钠钾镁钙葡萄糖注射液, Lac 为血乳酸, Glu 为血糖; 与本组基础值比较, ^a $P < 0.05$; 与本组制模后即刻比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$; 与脓毒性休克模型组比较, ^d $P < 0.05$; 与 NS 组比较, ^e $P < 0.05$

表3 各组兔复苏前后不同时间点血、尿 NGAL 和 Cys C 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血 NGAL (μg/L)					血 Cys C (μg/L)				
		基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h	基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h
对照组	6	2.2±0.5	2.5±0.6	2.5±0.6	2.7±0.5	2.3±0.5	430.5±89.7	448.8±79.7	403.5±54.6	433.2±64.6	422.6±53.3
模型组	6	1.7±2.5	3.4±0.3 ^{ac}	5.5±0.4 ^{ac}	5.7±0.2 ^{ac}	5.9±0.3 ^{ac}	348.9±47.0	610.3±17.3 ^{ac}	781.8±41.8 ^{ac}	883.9±12.9 ^{ac}	900.3±23.9 ^{ac}
NS 组	6	2.3±0.8	3.9±0.9 ^{ac}	5.6±0.1 ^{ac}	3.9±0.3 ^{acd}	2.3±0.1 ^{bd}	479.1±96.1	745.6±133.3 ^a	869.2±121.4 ^a	664.3±78.6 ^{ad}	374.4±33.9 ^{bd}
LR 组	6	1.4±1.0	2.9±0.3 ^{ac}	4.2±0.1 ^{ac}	3.5±0.7 ^{acd}	2.3±0.1 ^{bd}	294.0±16.4	537.3±46.5 ^a	691.9±74.1 ^{ac}	493.9±82.0 ^{ad}	424.3±64.1 ^{bd}
AR 组	6	1.8±0.4	3.9±0.4 ^{ac}	5.1±0.9 ^{ac}	3.0±0.1 ^{acd}	2.8±0.2 ^{bd}	375.5±72.4	644.5±75.7 ^a	784.5±56.2 ^{ac}	543.7±32.0 ^{ad}	436.9±18.9 ^{bd}
SPMCG 组	6	2.3±0.5	3.9±0.5 ^{ac}	5.2±0.5 ^{ac}	3.4±0.2 ^{acd}	2.6±0.5 ^{bd}	459.0±78.2	714.5±113.1 ^a	805.5±108.1 ^{ac}	565.0±94.2 ^{ad}	363.9±61.4 ^{bd}

组别	动物数 (只)	尿 NGAL (μg/L)					尿 Cys C (μg/L)				
		基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h	基础值	制模后即刻	复苏 3 h	复苏 6 h	复苏 12 h
对照组	6	2.1±0.1	2.5±0.2	2.7±0.3	2.7±0.3	2.6±0.3	329.4±30.2	350.2±32.3	350.0±32.6	358.9±36.7	349.8±25.9
模型组	6	1.9±0.1	3.2±0.1 ^{ac}	4.4±0.4 ^{ac}	5.3±0.1 ^{ac}	6.0±0.1 ^{ac}	354.2±38.4	629.3±16.7 ^{ac}	696.6±25.6 ^{ac}	535.1±111.3 ^{ac}	600.3±34.3 ^a
NS 组	6	3.3±0.4	5.4±0.2 ^{ac}	7.2±0.5 ^{ac}	4.6±0.2 ^{ac}	2.7±0.4 ^{bd}	490.2±24.0	738.4±49.2 ^{ac}	864.0±38.3 ^{ac}	689.4±13.4 ^{ac}	414.1±62.6 ^{bd}
LR 组	6	2.9±0.5	4.4±0.6 ^{ac}	6.0±0.7 ^{ac}	4.8±0.0 ^{ac}	2.7±0.2 ^{bd}	489.8±71.8	775.3±117.5 ^{ac}	934.1±34.3 ^{ac}	709.0±26.8 ^{ac}	463.9±34.5 ^{bd}
AR 组	6	2.6±0.2	4.7±0.1 ^{ac}	7.0±0.5 ^{ac}	4.6±0.5 ^{ac}	3.0±0.3 ^{bd}	371.9±26.6	637.5±27.5 ^{ac}	778.1±7.2 ^{ac}	551.5±53.3 ^{ac}	447.6±41.2 ^{bd}
SPMCG 组	6	2.5±0.3	4.5±0.6 ^{ac}	5.5±0.5 ^{ac}	3.9±0.3 ^{ac}	3.2±0.4 ^{bd}	382.7±36.9	643.3±58.3 ^{ac}	766.9±33.1 ^{ac}	568.5±20.8 ^{ac}	474.7±34.0 ^{bd}

注: NS 为生理盐水, LR 为乳酸钠林格液, AR 为醋酸钠林格液, SPMCG 为钠钾镁钙葡萄糖注射液, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, Cys C 为胱抑素 C; 与本组基础值比较, ^a $P < 0.05$; 与本组制模后即刻比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$; 与脓毒性休克模型组比较, ^d $P < 0.05$

3 讨论

本研究通过经耳缘静脉持续泵入 LPS 构建脓毒性休克动物模型,并以 SVI 的变化指导液体复苏。早期液体复苏是脓毒性休克患者治疗过程中的关键环节。Kelm 等^[4]研究发现,容量复苏第 1 天发生液体超负荷患者达 67%,液体超负荷会导致急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI); 而 PiCCO 能较好地指导液体复苏^[5-6]。本研究通过放置 PiCCO 导管监测血流动力学指标变化,以 $\Delta SVI < 15\%$ 为复苏终点,避免了液体过负荷本身引起的肾功能损害。

临床上用血肌酐、尿量变化评估肾功能情况,但二者在反映肾脏损伤方面存在滞后性。近些年,临床研究结果显示生物标志物在早期发现肾损伤方

面具有优势。NGAL 属于脂质运载蛋白家族,主要来源于中性粒细胞,经肾脏清除,各种原因导致肾小管损伤时,可造成 NGAL 重吸收障碍及肾小管上皮表达增加,尿、血 NGAL 均升高。荟萃分析结果显示,血或尿 NGAL 诊断 AKI 的敏感度及特异度分别为 68% 和 79%^[7]。Cys C 是内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂。Cys C 产生后正常情况下可以在近曲小管完全重吸收。研究显示,AKI 早期血、尿中 Cys C 水平升高,且具有较好的敏感度及特异度^[8-10]。本研究中以血、尿 NGAL 和 Cys C 作为脓毒性休克模型早期肾功能变化指标,以反映不同晶体液复苏对肾功能的影响。结果显示,液体复苏后,观察终点不同晶体液组间血、尿 NGAL 和 Cys C 水平比较差异均无

统计学意义,说明不同晶体液对脓毒性休克兔肾功能的影响无明显差异,与 Olivier 等^[11]在脓毒症大鼠中的研究结果相符。Olivier 等^[11]使用 NS 与平衡盐溶液复苏对比,发现 NS 复苏过程中出现了高氯性酸中毒,但肾功能无明显差异。但本研究结果与 Zhou 等^[12]的动物实验研究结果不相符,他们得出的结论是:与勃脉力复方电解质溶液复苏相比,使用 NS 加重了 AKI,病理提示有更明显的肾小管肿胀、上皮细胞空泡化、刷状缘的损伤。在临床研究中,对于不同晶体液的应用也存在争议:一项针对危重病患者的前瞻性开放性研究显示,与输注低氯性晶体液相比,输注 NS 等富含氯的液体会显著增加 AKI 发生率和肾脏替代治疗使用率^[13];而一项针对重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者的多中心回顾性研究结果显示,NS 组与平衡盐溶液组患者 AKI 发生率、行肾脏替代治疗的比例及 ICU 住院时间比较差异均无统计学意义,但 NS 组患者住院病死率相对增加^[14]。

本研究结果显示,NS 组血 Cl⁻ 水平较其他晶体液组明显升高,同时出现了 pH 值下降,但不同晶体液对肾功能的影响则未见差异。NS 是脓毒性休克患者常用的非平衡盐溶液,Cl⁻ 浓度为 154 mmol/L,明显高于血液中的浓度,可导致高氯性酸中毒^[15-16]。高氯性代谢性酸中毒可能通过引起肾血管的收缩,减少肾脏血流,降低肾小球滤过率,进而促进肾损伤的发生^[17]。但两项大型随机对照研究(一项研究比较了 3% NaCl 与 0.9% NaCl 对脓毒性休克患者的影响,另一项研究比较了 0.9% NaCl 与平衡盐溶液对心脏手术后患者的影响)结果显示,接受较高氯化物负荷的患者发生了高氯性酸中毒,但均未对肾脏产生不利影响^[18-19]。高氯性酸中毒引起 AKI 的机制可能与总补液量密切相关。有研究显示,24 h 内给予 60 mL/kg 大量含氯液体,随着氯化物负荷增加,AKI 的发生风险增加,且病死率升高^[20]。本研究设计了一个脓毒性休克液体复苏模型,由于模型的严重性,观察时间短,不可能评估氯化物肾毒性的长期影响;另外,本研究在血流动力学指导下,避免了过量补液,因此结果显示复苏剂量的 NS 较其他晶体液对肾功能并无明显影响。

综上所述,针对脓毒性休克兔应用不同晶体液进行液体复苏时,尽管 NS 复苏过程中出现了高氯性酸中毒,但不同晶体液对肾功能的影响相似。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [3] Chawla S, DeMuro JP. Current controversies in the support of sepsis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20 (6): 681-684. DOI: 10.1097/MCC.000000000000154.
- [4] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death [J]. *Shock*, 2015, 43 (1): 68-73. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000268.
- [5] Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94 (6): 748-755. DOI: 10.1093/bja/aei123.
- [6] 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.
- [7] Zhou FF, Luo Q, Wang LL, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49 (3): 746-755. DOI: 10.1093/ejcts/evz199.
- [8] Zhang ZH, Lu BL, Sheng XY, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58 (3): 356-365. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.389.
- [9] Chen S, Shi JS, Yibulayin X, et al. Cystatin C is a moderate predictor of acute kidney injury in the early stage of traumatic hemorrhagic shock [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10 (1): 237-240. DOI: 10.3892/etm.2015.2446.
- [10] 尚跃丰,李家瑞,张继翱,等.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症患者发生急性肾损伤的诊断研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (5): 538-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.05.011.
- [11] Olivier PY, Beloncle F, Seegers V, et al. Assessment of renal hemodynamic toxicity of fluid challenge with 0.9% NaCl compared to balanced crystalloid (PlasmaLyte[®]) in a rat model with severe sepsis [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7 (1): 66. DOI: 10.1186/s13613-017-0286-1.
- [12] Zhou FH, Peng ZY, Bishop JV, et al. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (4): e270-278. DOI: 10.1097/CCM.000000000000145.
- [13] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults [J]. *JAMA*, 2012, 308 (15): 1566-1572. DOI: 10.1001/jama.2012.13356.
- [14] Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (7): 1585-1591. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000305.
- [15] Scheingraber S, Rehm M, Schmiech C, et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90 (5): 1265-1270. DOI: 10.1097/0000542-199905000-00007.
- [16] 王小明,袁周,陈齐红,等.不同晶体液早期复苏对脓毒性休克患者内环境的影响:一项前瞻性随机对照研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (9): 824-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.002.
- [17] Filis C, Vasileiadis I, Koutsoukou A. Hyperchloremia in sepsis [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1): 43. DOI: 10.1186/s13613-018-0388-4.
- [18] Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (3): 180-190. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30046-2.
- [19] McIlroy D, Murphy D, Kasza J, et al. Effects of restricting perioperative use of intravenous chloride on kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: the LICRA pragmatic controlled clinical trial [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 795-806. DOI: 10.1007/s00134-017-4772-6.
- [20] Sen A, Keener CM, Sileanu FE, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (2): e146-e153. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002063.

(收稿日期: 2020-11-24)