

• 论著 •

去甲肾上腺素等效性评分对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值： 一项回顾性队列研究

李文哲 王靖彦 郑启航 王毅 于湘友

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 目的 明确去甲肾上腺素等效性(NEE)评分对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值,为 NEE 评分在脓毒症及脓毒性休克患者诊疗中的应用提供循证医学证据。**方法** 基于美国重症监护医学信息数据库 IV 2.2(MIMIC-IV 2.2)中脓毒症患者数据进行回顾性队列研究,纳入脓毒症或脓毒性休克诊断 6 h 内使用血管活性药物的患者,并根据 28 d 预后分为生存组与死亡组。收集患者的基础信息、生命体征及治疗数据。采用多因素 Cox 回归法分析脓毒症患者 28 d 死亡危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析各项参数对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值;根据 ROC 曲线分析得出的截断值,对使用不同量化参数分层后患者的累积生存率进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析。**结果** 最终纳入符合脓毒症 3.0 诊断标准并在诊断 6 h 内接受血管活性药物治疗的患者 7 744 例,其中 28 d 生存 5 997 例,死亡 1 747 例,28 d 病死率为 22.6%。两组患者年龄、性别、身高、体质量、种族、重症监护病房(ICU)类型、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、查尔森合并症指数(CCI)评分、基础疾病及生命体征差异均有统计学意义;与生存组比较,死亡组患者血常规、肝肾功能、凝血功能、血气分析等指标更差。多因素 Cox 回归分析显示,年龄 >65 岁[风险比(HR)=0.892,95%可信区间(95%CI)为 0.801~0.994, $P=0.039$]和男性(HR=0.735,95%CI 为 0.669~0.808, $P<0.001$)是脓毒症患者 28 d 死亡的保护因素,NEE 评分(HR=1.040,95%CI 为 1.021~1.060, $P<0.001$)、休克指数(HR=1.840,95%CI 为 1.675~2.022, $P<0.001$)、APACHE II 评分(HR=1.076,95%CI 为 1.069~1.083, $P<0.001$)、SOFA 评分(HR=1.035,95%CI 为 1.015~1.056, $P<0.001$)及 CCI 评分(HR=1.135,95%CI 为 1.115~1.155, $P<0.001$)是脓毒症患者 28 d 死亡的危险因素。ROC 曲线分析显示,NEE 评分预测脓毒症患者 28 d 死亡风险的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.743(95%CI 为 0.730~0.756),与 APACHE II 评分(AUC=0.742,95%CI 为 0.729~0.755)和平均动脉压(MAP)/NEE 评分比值(MAP/NEE;AUC=0.738,95%CI 为 0.725~0.751)的预测价值相当(均 $P>0.05$),且显著优于 SOFA 评分(AUC=0.609,95%CI 为 0.594~0.624)、CCI 评分(AUC=0.658,95%CI 为 0.644~0.673)、休克指数(AUC=0.613,95%CI 为 0.597~0.629)及舒张压(DBP)/NEE 评分比值(DBP/NEE;AUC=0.735,95%CI 为 0.721~0.748,均 $P<0.05$)。根据 ROC 曲线分析得出的 APACHE II 评分和 NEE 评分截断值,将患者分层进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析,结果显示,APACHE II 评分 ≤ 22.5 分脓毒症患者 28 d 累积生存率显著高于 APACHE II 评分 >22.5 分者(Log-Rank 检验: $\chi^2=848.600$, $P<0.001$);NEE 评分 ≤ 0.120 分脓毒症患者 28 d 累积生存率显著高于 NEE 评分 >0.120 分者(Log-Rank 检验: $\chi^2=832.449$, $P<0.001$)。结论 NEE 评分是脓毒症诊断 6 h 内使用血管活性药物患者 28 d 死亡独立危险因素,且具有较好的预测价值,可用于疾病严重程度分层。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 血管活性药物; 去甲肾上腺素等效性评分; 病死率

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2500800)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240413-00341

Predictive value of norepinephrine equivalence score on the 28-day death risk in patients with sepsis: a retrospective cohort study

Li Wenzhe, Wang Jingyan, Zheng Qihang, Wang Yi, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Objective To elucidate the predictive value of norepinephrine equivalence (NEE) score on the 28-day death risk in patients with sepsis and provide evidence for its application in the diagnosis and treatment of sepsis and septic shock. **Methods** A retrospective cohort study was conducted based on the data of patients with sepsis from Medical Information Mart for Intensive Care-IV 2.2 (MIMIC-IV 2.2). The patients who received vasoactive agents within 6 hours after the diagnosis of sepsis or septic shock were enrolled, and they were divided into survival and non-survival groups based on their 28-day outcomes. The baseline characteristics, vital signs, and treatment data were collected. Multivariate Cox regression analysis was performed to identify factors influencing the 28-day death risk. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the predictive value of various parameters on the 28-day death

risk of septic patients. Kaplan-Meier survival curve was used to evaluate cumulative survival rate in patients classified by different quantitative parameters based on the cut-off values obtained from ROC curve analysis. **Results** A total of 7 744 patients who met the Sepsis-3 diagnostic criteria and received vasopressor treatment within 6 hours post-diagnosis were enrolled, of which 5 997 cases survived and 1 747 died, with the 28-day mortality of 22.6%. Significant differences were observed between the two groups regarding age, gender, height, body weight, race, type of intensive care unit (ICU), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, Charlson comorbidity index (CCI) score, underlying comorbidities, and vital signs. Compared with the survival group, the non-survival group had poorer blood routine, liver and kidney function, coagulation function, blood gas analysis and other indicators. Multivariate Cox regression analysis revealed that age > 65 years old [hazard ratio (HR) = 0.892, 95% confidence interval (95%CI) was 0.801–0.994, $P = 0.039$] and male (HR = 0.735, 95%CI was 0.669–0.808, $P < 0.001$) were protective factors for 28-day death in patients with sepsis, and NEE score (HR = 1.040, 95%CI was 1.021–1.060, $P < 0.001$), shock index (HR = 1.840, 95%CI was 1.675–2.022, $P < 0.001$), APACHE II score (HR = 1.076, 95%CI was 1.069–1.083, $P < 0.001$), SOFA score (HR = 1.035, 95%CI was 1.015–1.056, $P < 0.001$), and CCI score (HR = 1.135, 95%CI was 1.115–1.155, $P < 0.001$) were independent risk factors for 28-day death in septic patients. ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of NEE score for predicting the 28-day death risk of septic patients was 0.743 (95%CI was 0.730–0.756), which was comparable to the predictive value of APACHE II score (AUC = 0.742, 95%CI was 0.729–0.755) and ratio of mean arterial pressure (MAP)/NEE score (MAP/NEE; AUC = 0.738, 95%CI was 0.725–0.751, both $P > 0.05$), and better than SOFA score (AUC = 0.609, 95%CI was 0.594–0.624), CCI score (AUC = 0.658, 95%CI was 0.644–0.673), shock index (AUC = 0.613, 95%CI was 0.597–0.629) and ratio of diastolic blood pressure (DBP)/NEE score (DBP/NEE; AUC = 0.735, 95%CI was 0.721–0.748, all $P < 0.05$). According to the cut-off values of APACHE II and NEE scores obtained from ROC curve analysis, the patients were stratified for Kaplan-Meier survival curve analysis, and the results showed that the 28-day cumulative survival rate in the septic patients with an APACHE II score ≤ 22.5 was significantly higher than that in those with an APACHE II > 22.5 (Log-Rank test: $\chi^2 = 848.600$, $P < 0.001$), and the 28-day cumulative survival rate in the septic patients with an NEE score ≤ 0.120 was significantly higher than that in those with an NEE score > 0.120 (Log-Rank test: $\chi^2 = 832.449$, $P < 0.001$). **Conclusions** NEE score is an independent risk factor for 28-day death in septic patients who received vasoactive treatment within 6 hours of diagnosis and possesses significant predictive value. It can be used for severity stratification in sepsis management.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; vasoactive agent; Norepinephrine equivalent score; Mortality

Fund program: National Key Research and Development Program Project of China (2021YFC2500800)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240413-00341

脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],病死率达 30%^[2]。脓毒性休克是脓毒症常见亚型,伴有持续性循环衰竭和高死亡风险,及早诊断和有效治疗可改善预后^[1,3]。血管活性药物和液体复苏是治疗脓毒性休克的基石^[4]。研究表明,脓毒性休克诊断 6 h 后开始使用血管活性药物治疗与 30 d 病死率增加显著相关,而 6 h 内开始使用血管活性药物与早期实现复苏目标时间缩短相关^[5]。前期大规模临床试验评估了休克患者应用不同血管活性药物的疗效,发现去甲肾上腺素可能更适合作为脓毒性休克的一线治疗用药^[6]。临床上根据与患者潜在休克病理生理学相匹配的药理学机制选择血管活性药物,可优化血流动力学治疗,降低药物不良反应发生率^[7]。关于血管活性药物使用的调查显示,临床上仍存在药物启动时机、种类选择、剂量调整、疗程及目标等问题^[8]。用于治疗脓毒性休克的血管活性药物包括正性肌力药物和血管加压药,由于药物种类及各地区实践存在差异等,其应用存在巨大异质性,且药物联用时不同药物剂量关系难以进行有效的统一量化^[9]。去甲肾上腺素等效性 (norepinephrine equivalent, NEE) 评分是量化血管活

性药物暴露程度的量表,它将每种血管活性药物剂量转换为以去甲肾上腺素剂量为基准的当量,可能有助于改善上述用药剂量关系异质性,以标准化方式描述血管活性药物支持治疗强度,可增加脓毒症相关研究间指标可比性^[10]。本研究旨在明确 NEE 评分对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值,为脓毒症及脓毒性休克患者诊疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究数据的来源:采用回顾性队列研究方法,基于美国重症监护医学信息数据库 IV 2.2 (Medical Information Mart for Intensive Care-IV 2.2, MIMIC-IV 2.2) 数据进行。MIMIC-IV 是一个公开免费数据库,包含 2008 至 2019 年美国贝斯以色列女执事医疗中心 73 181 例患者住院记录,已获得麻省理工学院机构审查委员会批准。本次研究人员完成美国国立卫生研究院基于网络培训的课程和考试,获得 MIMIC-IV 数据库患者数据提取授权(证书编号:57264471)。

1.2 研究对象选择:根据脓毒症 3.0 对数据库所有患者进行筛选。①纳入标准:确诊或疑似感染且序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分或升高超过 2 分;诊断脓毒症或脓毒

性休克 6 h 内使用血管活性药物。② 排除标准：年龄 < 18 周岁；非首次入院或非首次入重症监护病房 (intensive care unit, ICU)；未使用血管活性药物或在给药前死亡；体质量或临床转归信息缺失。

1.3 数据收集：收集患者的年龄、性别、身高、体质量、种族、ICU 类型、疾病严重程度评分、基础疾病及生命体征信息；同时提取患者的实验室指标及血管活性药物应用等数据,计算 NEE 评分^[10]。完善患者随访结局判定,记录死亡日期等。

1.4 统计学方法：应用 R 软件 4.3.3 版进行统计分析。对定量变量进行正态性检验,符合正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验或方差分析;不符合正态分布以中位数 (四分位间距) [$M(Q_R)$] 表示,采用非参数秩和检验。分类变量以频数 (%) 表示,采用 χ^2 检验。对 $P < 0.05$ 的变量结合临床经验进行选择,采用单因素和多因素 Cox 回归法分析 28 d 死亡危险因素;绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC),比较各参数对脓毒症患者死亡风险的预测价值。对使用不同量化参数分类患者累积生存概率进行 Kaplan-Meier 分析,采用对数秩检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料：从 MIMIC-IV 2.2 数据库 73 181 例患者中进行筛选,最终将符合脓毒症 3.0 诊断标准并在

诊断 6 h 内接受血管活性药物治疗的 7 744 例患者纳入分析;截至随访 28 d,1 747 例 (占 22.6%) 患者死亡,5 997 例 (占 77.4%) 患者生存 (图 1)。

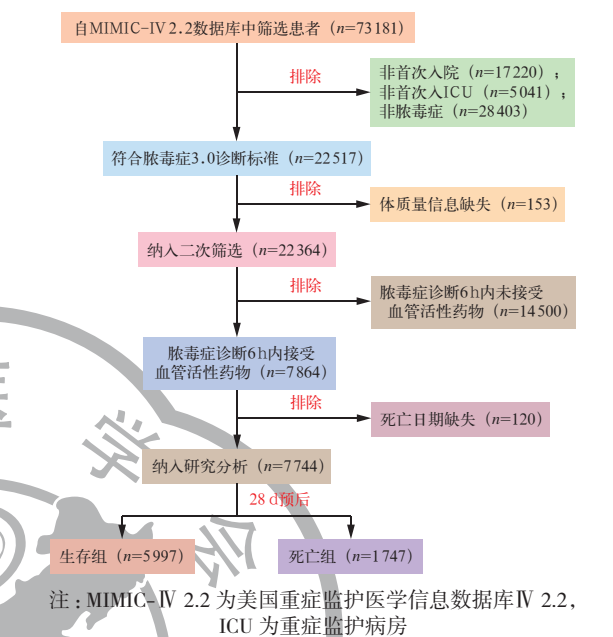


图 1 去甲肾上腺素等效性评分对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值研究对象纳入流程

2.2 两组患者基本资料比较 (表 1 ~ 2)：两组年龄、性别、身高、体质量、种族、ICU 类型、疾病严重程度评分、基础疾病及生命体征差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)；与生存组比较,死亡组血常规、肝肾功能、凝血功能、血气分析等指标更差 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同 28 d 预后两组脓毒症患者基本资料比较									
指标	全体 (n=7 744)	生存组 (n=5 997)	死亡组 (n=1 747)	P 值	指标	全体 (n=7 744)	生存组 (n=5 997)	死亡组 (n=1 747)	P 值
年龄 [岁, $M(Q_R)$]	68.7 (19.4)	68.1 (18.5)	72.3 (22.6)	<0.001	APACHE II [分, $M(Q_R)$]	20.0 (10.0)	19.0 (9.0)	26.0 (11.0)	<0.001
男性 [例 (%)]	4 709 (60.8)	3 762 (62.7)	947 (54.2)	<0.001	基础疾病 [例 (%)]				
身高 [cm, $M(Q_R)$]	170.0 (10.2)	170.0 (10.2)	168.0 (10.3)	<0.001	肝脏疾病	1 151 (14.9)	687 (11.5)	464 (26.6)	<0.001
体质量 [kg, $M(Q_R)$]	82.0 (28.1)	83.1 (27.8)	77.5 (28.4)	<0.001	高血压	5 073 (65.5)	4 008 (66.8)	1 065 (61.0)	<0.001
种族 [例 (%)]				<0.001	脑血管疾病	840 (10.8)	571 (9.5)	269 (15.4)	<0.001
白种人	5 248 (67.8)	4 216 (70.3)	1 032 (59.1)		慢性肺疾病	1 984 (25.6)	1 513 (25.2)	471 (27.0)	0.153
黑种人	457 (5.9)	345 (5.8)	112 (6.4)		充血性心力衰竭	2 348 (30.3)	1 741 (29.0)	607 (34.7)	<0.001
黄种人	220 (2.8)	171 (2.8)	49 (2.8)		外周血管性疾病	1 088 (14.0)	846 (14.1)	242 (13.9)	0.818
其他	528 (6.8)	433 (7.2)	95 (5.4)		肾脏疾病	1 540 (19.9)	1 080 (18.0)	460 (26.3)	<0.001
不详	1 291 (16.7)	832 (13.9)	459 (26.3)		恶性肿瘤	393 (5.1)	191 (3.2)	202 (11.6)	<0.001
ICU 类型 [例 (%)]				<0.001	血液系统疾病	930 (12.0)	587 (9.8)	343 (19.6)	<0.001
内科 ICU	1 494 (19.3)	926 (15.4)	568 (32.5)		糖尿病	2 311 (29.8)	1 805 (30.1)	506 (29.0)	0.378
外科 ICU	699 (9.0)	509 (8.5)	190 (10.9)		生命体征 [$M(Q_R)$]				
综合 ICU	1 109 (14.3)	732 (12.2)	377 (21.6)		HR (次 /min)	91.7 (19.9)	90.0 (18.7)	96.5 (22.3)	<0.001
心脏 ICU	3 620 (46.7)	3 244 (54.1)	376 (21.5)		MAP (mmHg)	67.5 (12.6)	68.0 (12.0)	66.2 (14.1)	<0.001
神经 ICU	66 (0.9)	42 (0.7)	24 (1.4)		RR (次 /min)	21.2 (6.1)	20.4 (5.8)	23.6 (6.4)	<0.001
创伤 ICU	756 (9.8)	544 (9.1)	212 (12.1)		体温 (℃)	36.7 (1.0)	36.8 (1.0)	36.6 (1.3)	0.015
CCI 评分 [分, $M(Q_R)$]	5.0 (4.0)	4.0 (3.0)	6.0 (4.0)	<0.001	SpO ₂	0.97 (0.05)	0.97 (0.04)	0.95 (0.07)	<0.001
SOFA [分, $M(Q_R)$]	4.0 (2.0)	4.0 (2.0)	4.0 (3.0)	<0.001	休克指数	1.02 (0.35)	1.00 (0.31)	1.13 (0.49)	<0.001

注：ICU 为重症监护病房, CCI 为查尔森合并症指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, RR 为呼吸频率, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度; 休克指数 = HR (次 /min) / 收缩压 (mmHg); 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

表 2 不同 28 d 预后两组脓毒症患者实验室指标比较 [$M(Q_R)$]

指标	全体 (n=7 744)	生存组 (n=5 997)	死亡组 (n=1 747)	P 值	指标	全体 (n=7 744)	生存组 (n=5 997)	死亡组 (n=1 747)	P 值
WBC ($\times 10^9/L$)	15.9 (10.8)	15.6 (8.7)	16.8 (16.5)	0.020	pH 值	7.31 (0.10)	7.32 (0.08)	7.26 (0.13)	<0.001
Hb (g/L)	106.0 (18.8)	107.0 (17.9)	103.0 (21.7)	<0.001	PaO ₂ (mmHg)	103.0 (72.0)	110.0 (70.0)	76.0 (65.8)	<0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	173.0 (97.3)	173.0 (90.9)	172.0 (118.0)	0.691	PaCO ₂ (mmHg)	43.0 (11.0)	44.0 (11.0)	42.0 (15.0)	0.430
BUN (mmol/L)	10.1 (7.8)	8.8 (6.7)	14.5 (9.6)	<0.001	BE (mmol/L)	-4.08 (5.28)	-3.24 (4.29)	-7.02 (7.06)	<0.001
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	136.1 (124.6)	121.1 (116.7)	189.2 (137.0)	<0.001	Lac (mmol/L)	3.45 (2.99)	2.85 (1.98)	5.24 (4.43)	<0.001
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	46.0 (83.3)	37.1 (63.6)	60.5 (106.7)	<0.001	血糖 (mmol/L)	7.27 (2.62)	7.10 (2.15)	8.77 (4.90)	<0.001
Na ⁺ (mmol/L)	139.00 (5.36)	139.00 (4.66)	139.00 (7.14)	0.617	INR	1.60 (0.86)	1.49 (0.62)	2.05 (1.39)	<0.001
Cl ⁻ (mmol/L)	107.00 (6.71)	108.00 (5.91)	105.00 (8.69)	<0.001	PT (s)	17.5 (9.4)	16.3 (6.6)	22.3 (15.4)	<0.001
K ⁺ (mmol/L)	4.30 (0.74)	4.25 (0.66)	4.44 (0.93)	<0.001	APTT (s)	41.0 (23.4)	38.2 (19.7)	51.7 (32.2)	<0.001

注: WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, BUN 为血尿素氮, SCr 为血肌酐, TBil 为总胆红素, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, BE 为剩余碱, Lac 为血乳酸, INR 为国际标准化比值, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间; 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

表 3 不同 28 d 预后两组脓毒症患者诊断 6 h 内血管活性药物使用情况比较 [$M(Q_R)$]

指标	全体 (n=7 744)	生存组 (n=5 997)	死亡组 (n=1 747)	P 值	指标	全体 (n=7 744)	生存组 (n=5 997)	死亡组 (n=1 747)	P 值
第 1 小时血管活性药物剂量				0.076	多巴胺 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	8.04 (10.00)	6.45 (5.53)	10.00 (15.00)	0.004
去甲肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.120 (0.180)	0.100 (0.140)	0.195 (0.231)		肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.040 (0.075)	0.030 (0.030)	0.113 (0.140)	<0.001
血管加压素 (U/min)	2.400 (0.005)	2.400 (0.007)	2.400 (0.002)		第 5 小时血管活性药物剂量				0.275
去氧肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.800 (1.000)	0.700 (0.502)	2.000 (3.000)		去甲肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.133 (0.210)	0.100 (0.140)	0.200 (0.285)	
多巴胺 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	8.02 (10.00)	7.50 (7.00)	10.00 (10.00)	0.036	血管加压素 (U/min)	2.400 (0.007)	2.400 (0.015)	2.400 (0.005)	
肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.040 (0.080)	0.030 (0.030)	0.103 (0.151)	<0.001	去氧肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.801 (1.00)	0.750 (0.700)	2.000 (3.010)	
第 2 小时血管活性药物剂量				0.213	多巴胺 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	8.02 (10.0)	6.00 (5.01)	10.00 (15.00)	<0.001
去甲肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.140 (0.209)	0.100 (0.140)	0.200 (0.281)		肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.040 (0.055)	0.030 (0.030)	0.100 (0.157)	<0.001
血管加压素 (U/min)	2.400 (0.007)	2.400 (0.014)	2.400 (0.005)		第 6 小时血管活性药物剂量				0.429
去氧肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.800 (1.000)	0.700 (0.502)	2.000 (3.000)		去甲肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.140 (0.210)	0.100 (0.140)	0.202 (0.298)	
多巴胺 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	8.04 (10.00)	7.51 (5.22)	10.00 (14.20)	0.021	血管加压素 (U/min)	2.400 (0.007)	2.400 (0.008)	2.400 (0.007)	
肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.040 (0.061)	0.030 (0.030)	0.103 (0.151)	<0.001	去氧肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.900 (1.100)	0.799 (0.800)	2.000 (3.010)	
第 3 小时血管活性药物剂量				0.483	多巴胺 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	9.97 (8.80)	7.90 (7.00)	10.00 (11.30)	
去甲肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.138 (0.193)	0.100 (0.140)	0.200 (0.263)		肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.040 (0.060)	0.030 (0.020)	0.120 (0.186)	<0.001
血管加压素 (U/min)	2.400 (0.005)	2.400 (0.007)	2.400 (0.002)		NEE 评分 (分)				<0.001
去氧肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.800 (1.000)	0.701 (0.502)	2.000 (2.990)		第 1 小时	0.080 (0.150)	0.060 (0.102)	0.180 (0.261)	
多巴胺 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	8.00 (10.00)	7.01 (7.00)	10.00 (15.00)	0.014	第 2 小时	0.080 (0.160)	0.060 (0.110)	0.200 (0.311)	
肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.040 (0.072)	0.030 (0.030)	0.100 (0.147)	<0.001	第 3 小时	0.080 (0.160)	0.060 (0.110)	0.187 (0.320)	
第 4 小时血管活性药物剂量				0.431	第 4 小时	0.080 (0.160)	0.060 (0.110)	0.200 (0.321)	
去甲肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.130 (0.216)	0.100 (0.141)	0.202 (0.300)		第 5 小时	0.080 (0.160)	0.060 (0.110)	0.200 (0.313)	
血管加压素 (U/min)	2.400 (0.005)	2.400 (0.007)	2.400 (0.005)		第 6 小时	0.090 (0.161)	0.070 (0.120)	0.200 (0.319)	
去氧肾上腺素 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.801 (1.000)	0.702 (0.504)	2.000 (2.990)	0.077	6 h 内最大值	0.090 (0.152)	0.072 (0.110)	0.201 (0.396)	<0.001

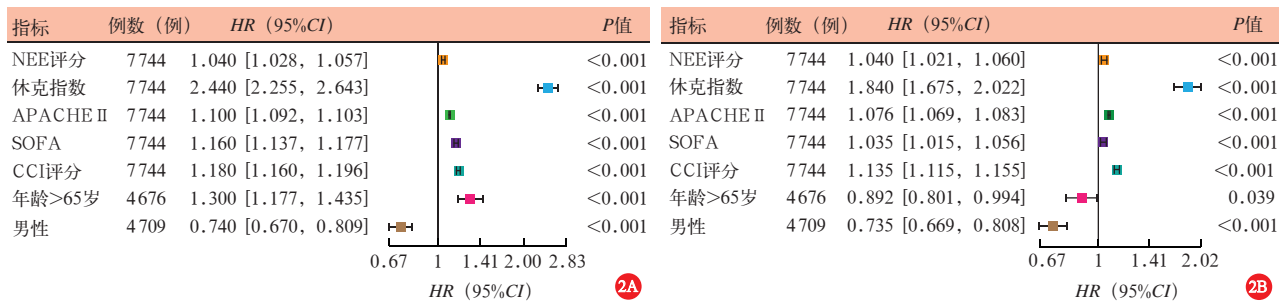
注: NEE 为去甲肾上腺素等效性

2.3 两组患者血管活性药物使用情况比较 (表 3): 两组脓毒症诊断 6 h 内去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、多巴胺、肾上腺素的使用差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 两组每小时 NEE 评分及 6 h 内 NEE 评分最大值差异亦存在统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

2.4 脓毒症患者 28 d 死亡危险因素分析 (图 2): 单因素 Cox 回归分析显示, 年龄、性别、APACHE II 评分、SOFA 评分、休克指数、NEE 评分及 CCI 评分均与脓毒症患者 28 d 死亡相关。多因素 Cox 回归分析显示, 男性是脓毒症患者 28 d 死亡的保护因素, NEE 评分、休克指数、APACHE II 评分、SOFA 评分

及 CCI 评分是 28 d 死亡危险因素; 高龄在单因素分析中为脓症患者 28 d 死亡危险因素, 而在多因素分析中结果相反。

2.5 各项指标对脓症患者 28 d 死亡的预测价值 (图 3; 表 4): NEE 评分的 AUC 为 0.743, 与 APACHE II 评分、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)/NEE 评分比值 (MAP/NEE) 的预测价值相当 (均 $P > 0.05$), 而且显著优于 SOFA 评分、CCI 评分、休克指数、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)/NEE 评分比值 (DBP/NEE; 均 $P < 0.05$); NEE 评分截断值取 0.120 分时, 敏感度和特异度分别为 71.1%、66.3%。



注: NEE 为去甲肾上腺素等效性, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, CCI 为查尔森合并症指数, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 脓毒症诊断 6 h 内使用血管活性药物患者 28 d 死亡危险因素的单因素(A)和多因素(B)Cox 回归分析

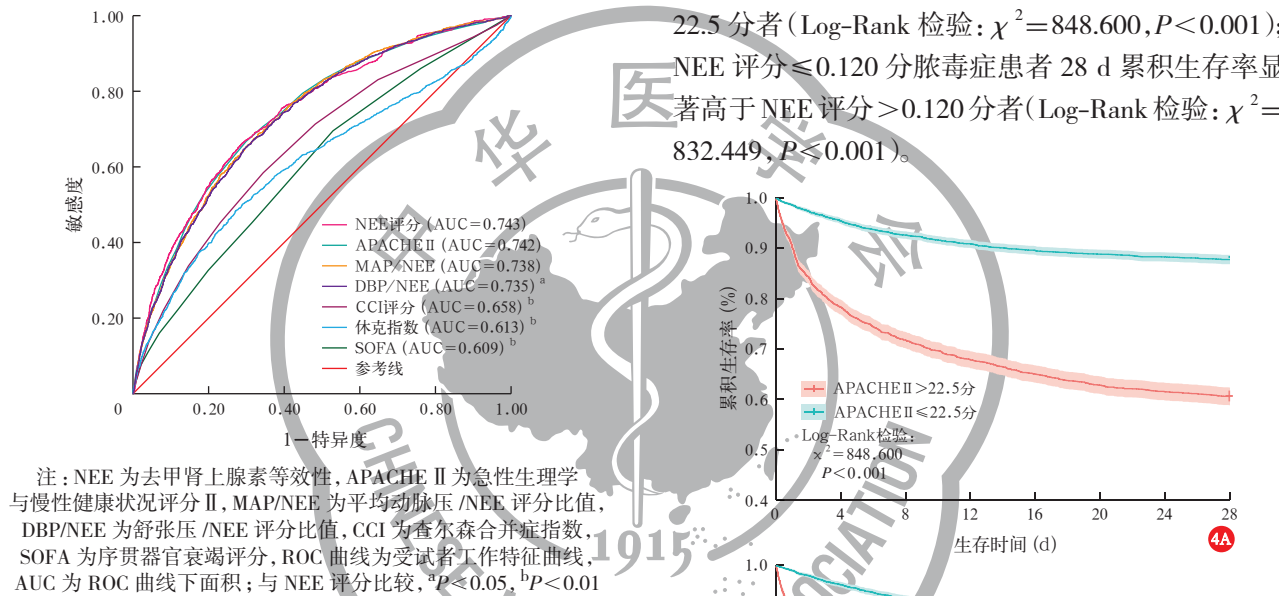


图 3 各项指标预测脓毒症诊断 6 h 内使用血管活性药物患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

表 4 各项指标对脓毒症诊断 6 h 内使用血管活性药物患者 28 d 死亡风险的预测价值				
指标	AUC (95%CI)	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NEE 评分	0.743 (0.730 ~ 0.756)	0.120	71.1	66.3
APACHE II	0.742 (0.729 ~ 0.755)	22.5	70.1	66.7
MAP/NEE	0.738 (0.725 ~ 0.751)	1 016.641	66.7	68.9
DBP/NEE	0.735 (0.721 ~ 0.748) ^a	698.385	70.8	64.6
CCI 评分	0.658 (0.644 ~ 0.673) ^b	5.5	65.5	58.4
休克指数	0.613 (0.597 ~ 0.629) ^b	1.15	72.8	48.5
SOFA	0.609 (0.594 ~ 0.624) ^b	3.5	47.1	69.5

注: NEE 为去甲肾上腺素等效性, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, MAP/NEE 为平均动脉压/NEE 评分比值, DBP/NEE 为舒张压/NEE 评分比值, CCI 为查尔森合并症指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 与 NEE 评分比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

2.6 28 d 生存曲线分析 (图 4): 结合 ROC 曲线分析结果, 根据 APACHE II 评分和 NEE 评分的截断值将患者分组, 结果显示, APACHE II 评分 ≤ 22.5 分脓症患者 28 d 累积生存率显著高于 APACHE II 评分 $>$

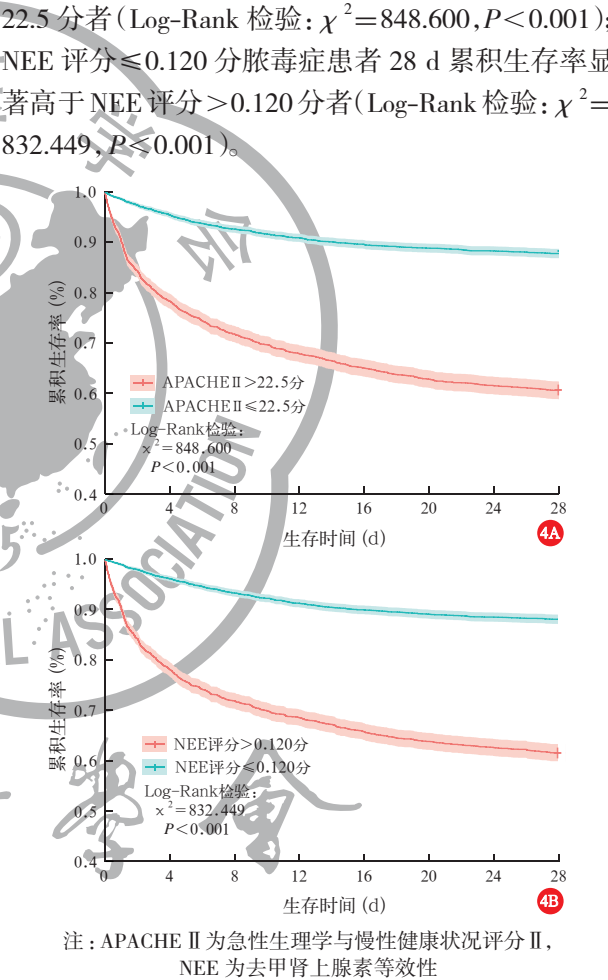


图 4 不同 APACHE II 评分(A)和不同 NEE 评分(B)脓毒症诊断 6 h 内使用血管活性药物患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

脓毒性休克患者约占 ICU 中休克患者的 62%, 此类患者救治的重要策略是通过循环复苏治疗增加全身及微循环血流量^[11-12]。当患者处于持续性低血压状态时, 常需使用血管活性药物增加动脉血压以改善组织器官灌注压^[8]。“拯救脓毒症运动”指南建议以去甲肾上腺素作为首选血管活性药物使用, 同时建议去甲肾上腺素疗效欠佳时可联用血管加压素

或肾上腺素,达到复苏目标时减少去甲肾上腺素的单药剂量^[3,6]。然而,除上述一线药物外,其他血管活性药物在脓毒性休克患者中的应用尚无明确共识。因此,脓毒性休克治疗中仍有诸多不确定问题,如何时开始使用其他血管活性药物^[13]、如何使用新型血管活性药物^[14]、血管活性药物该如何联用^[15],导致全球不同地区血管活性药物治疗存在较大异质性,如何规范治疗是重症医学临床实践中亟待解决的现实问题^[8]。由于不同的血管活性药物具有不同的药理学特性,对血流动力学的影响亦存在差异,因此临床实践中需要相关转换计算方法以反映每种血管活性药物的效力,用标准化方式描述血管活性药物的支持治疗程度。

NEE 评分将每种血管活性药物的剂量转换为与去甲肾上腺素剂量相当的标准化当量,用于临床试验中制定纳入排除标准、定义试验方案、报告基线特征和评估结局等^[16-17]。NEE 评分标准制定过程中比较了不同血管活性药物达到目标血压的等效性,本研究优选改良 NEE 评分进行评价,结果显示,NEE 评分是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素,与其他研究结果一致^[18-19];ROC 曲线分析显示,NEE 评分对 28 d 死亡具有独立预测价值,优于 APACHE II 评分、SOFA 评分、CCI 评分、休克指数、MAP/NEE 及 DBP/NEE,而 NEE 评分的评估较上述评分更简便,有临床实践可行性;28 d 生存分析提示,APACHE II 评分与 NEE 评分均可用于脓毒症患者疾病严重程度分层,与其他研究结果一致^[20-21]。

本研究的局限性:① 本研究为单中心回顾性研究,只纳入了 MIMIC-IV 数据库中在 ICU 治疗的脓毒症患者,限制了研究结论的外推性;② 本研究仅纳入了脓毒症诊断 6 h 内血管活性药物治疗数据,可能会导致 NEE 评分的应用阈值存在偏倚;③ 由于 NEE 评分仅考虑血管活性药物效应,不能量化体现其他血流动力学干预措施的效果,因此 NEE 评分有时可能无法反映血流动力学支持治疗的总体效果;④ 回顾性队列研究的设计可能影响 NEE 评分预测价值的准确性。

综上所述,NEE 评分是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素,且具有独立预测价值,可用于脓毒症患者疾病严重程度分层,有助于提高对高死亡风险脓毒症患者的识别率,协助优化其诊疗方案。NEE 评分通过量化各类血管活性药物的暴露程度,以标准化方式描述血管活性药物支持治疗强度,在脓毒

症患者诊疗过程中存在较强的可实践性,未来仍需开展更多前瞻性研究进一步验证其临床应用价值。

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] 田洪成, 周建芳, 杜斌. 新旧脓毒症诊断标准的流行病学比较: 基于北京市公共卫生信息中心数据库的回顾性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (9): 1072-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.003.
- [3] 孙啸宇, 陆宗庆, 张金, 等. 《拯救脓毒症运动: 脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南 (2021)》摘译与解读 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (6): 645-652. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.001.
- [4] Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, et al. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (12): 794. DOI: 10.21037/atm.2020.04.24.
- [5] Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, et al. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock [J]. J Crit Care, 2020, 55: 145-148. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.11.004.
- [6] 安欣, 马晓春. 2020 国际脓毒症和感染性休克管理指南与日本脓毒症诊疗指南之异同 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (5): 453-457. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221227-01119.
- [7] Gelman S. Norepinephrine produces two different haemodynamic effects depending on the dose used [J]. Eur J Anaesthesiol, 2024, 41 (3): 157-160. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001941.
- [8] Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, et al. Current use of vasopressors in septic shock [J]. Ann Intensive Care, 2019, 9 (1): 20. DOI: 10.1186/s13613-019-0498-7.
- [9] Wieruszewski PM, Khanna AK. Vasopressor choice and timing in vasodilatory shock [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 76. DOI: 10.1186/s13054-022-03911-7.
- [10] Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, et al. An updated "norepinephrine equivalent" score in intensive care as a marker of shock severity [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 29. DOI: 10.1186/s13054-023-04322-y.
- [11] 刘大为. 重症治疗: 群体化、个体化、器官化 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58 (5): 337-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.05.001.
- [12] 刘大为. 个体化治疗: 重症医学发展的基石 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.001.
- [13] Guerci P, Belyve T, Mongardon N, et al. When to start vasopressin in septic shock: the strategy we propose [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 125. DOI: 10.1186/s13054-022-04001-4.
- [14] Ammar MA, Ammar AA, Wieruszewski PM, et al. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock [J]. Ann Intensive Care, 2022, 12 (1): 47. DOI: 10.1186/s13613-022-01021-9.
- [15] Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy [J]. Chest, 2013, 143 (3): 664-671. DOI: 10.1378/chest.12-1106.
- [16] 田夏秋, 王粮山, 李呈龙, 等. 联合血管活性药物—正性肌力药物评分及乳酸预测体外膜肺氧合辅助心脏术后心源性休克患者的预后 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2023, 39 (9): 568-572. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20230311-00056.
- [17] 65 trial investigators. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 323 (10): 938-949. DOI: 10.1001/jama.2020.0930.
- [18] CHinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study Investigators. 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.00000000000004155.
- [19] For China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCTG). Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132 (17): 2039-2045. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000392.
- [20] 汤丽, 张春英, 李君英, 等. 血管活性药物评分在危重症患者中应用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (11): 1213-1217. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211112-01686.
- [21] 蒋子鸣, 王洪亮, 王素梅, 等. 重症监护病房脓毒症患者预后模型构建与评估 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (8): 800-806. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230103-00003.

(收稿日期: 2024-04-13)
(责任编辑: 孙茜 李银平)