

• 论著 •

基于估测血浆容量状态评估脓毒症患者早期液体复苏期间容量状态的可行性及预后分析

刘晓东 王飞 许汪斌 杨曼 杨潇 代冬梅 肖李乐云 关星绘

苏晓杨 崔月萌 蔡雷

昆明医科大学第一附属医院重症医学科, 昆明 650032

通信作者: 许汪斌, Email: xwbym@126.com

【摘要】 目的 探讨基于估测血浆容量状态(ePVS)评估脓毒症患者早期液体复苏期间容量状态的可行性及对预后的影响。**方法** 采用前瞻性研究方法,纳入2023年3月至12月昆明医科大学第一附属医院重症医学科收治的脓毒症患者。记录患者一般资料及入重症监护病房(ICU)时实验室指标,计算ePVS、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)。于入ICU液体复苏前(T0h)、液体复苏3h(T3h)、液体复苏6h(T6h)记录患者生命体征、动脉血气分析及容量状态相关指标,应用超声测量下腔静脉内径(IVCD)及下腔静脉(IVC)变异度,计算ePVS、估测血浆容量状态百分比变化值(Δ ePVS%)、中心静脉-动脉血二氧化碳分压差(Pcv-aCO₂)及乳酸清除率(LCR)。根据入ICU诊断将患者分为脓毒症组和脓毒性休克组,脓毒症患者再根据28d生存状况分为存活组和死亡组,比较组间临床资料的差异。采用Spearman秩和相关检验分析早期液体复苏期间ePVS及 Δ ePVS%与容量状态相关指标的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析各项变量对脓毒症患者28d生存的预测价值;采用Logistic回归分析筛选28d死亡危险因素。**结果** 最终纳入54例脓毒症患者,其中脓毒症17例,脓毒性休克37例;28d存活34例,死亡20例,28d存活率为63.0%。与脓毒症组比较,脓毒性休克组患者入ICU时静脉ePVS更低[dL/g:4.96(3.67,7.15)比7.55(4.36,10.07), $P<0.05$]。与死亡组比较,存活组患者T6h动脉和静脉 Δ ePVS%、白蛋白(Alb)更高[T6h动脉 Δ ePVS%:11.57%(-1.82%,31.35%)比0.48%(-5.67%,6.02%),T6h静脉 Δ ePVS%:9.62%(3.59%,25.75%)比1.52%(-9.65%,7.72%),Alb(g/L):27.57 $\pm$ 4.15比23.77 $\pm$ 6.97,均 $P<0.05$]。SOFA评分、APACHE II评分、AST、T0h Lac、T3h和T6h去甲肾上腺素用量更低[SOFA(分):9.00(8.00,10.00)比11.50(9.25,14.50),APACHE II(分):18.00(14.75,21.25)比25.50(21.00,30.00),AST(U/L):34.09(23.20,56.64)比79.24(25.34,196.59),T0h Lac(mmol/L):1.75(1.40,2.93)比3.25(2.33,5.30),去甲肾上腺素用量(mg):T3h为0.98(<0.01,3.10)比4.60(1.05,8.55),T6h为1.82(0.38,5.30)比8.20(2.80,17.73),均 $P<0.05$]。两组其他基本资料及复苏前后各时间点ePVS差异均无统计学意义。相关性分析显示,脓毒症患者T6h静脉ePVS与T6hIVC变异度呈显著正相关($r=0.360$, $P<0.05$),T0h动脉ePVS与T3h和T6h补液量呈显著负相关($r_1=-0.367$, $r_2=-0.280$,均 $P<0.05$),入ICU时静脉ePVS与入ICU时N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)呈显著正相关($r=0.409$, $P<0.05$);T6h静脉 Δ ePVS%与T3h补液量、T6hLCR呈显著正相关($r_1=0.286$, $r_2=0.286$,均 $P<0.05$),与T6h尿量、T6hPcv-aCO₂变化值(Δ Pcv-aCO₂)呈显著负相关($r_1=-0.321$, $r_2=-0.371$,均 $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,T6h静脉 Δ ePVS%预测脓毒症患者28d生存的ROC曲线下面积(AUC)为0.726[95%置信区间(95%CI)为0.578~0.875, $P=0.006$],敏感度为82.4%,特异度为60.0%,最佳截断值为3.09%。二元多因素Logistic回归分析显示,T6h静脉 Δ ePVS%增加是早期液体复苏脓毒症患者28d死亡的保护因素[优势比(OR)=0.900,95%CI为0.834~0.972, $P=0.007$]。**结论** ePVS可能具备评估早期液体复苏期间脓毒症患者容量状态的潜力;液体复苏期间 Δ ePVS%有助于早期识别预后不良的脓毒症患者。

【关键词】 血浆容量状态; 估测血浆容量状态百分比变化值; 脓毒症; 预后**基金项目:** 国家自然科学基金(82060343)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240729-00641

Feasibility and prognostic value of estimated plasma volume status in assessing volume status during early fluid resuscitation in patients with sepsis

Liu Xiaodong, Wang Fei, Xu Wangbin, Yang Man, Yang Xiao, Dai Dongmei, Xiao-Li Leyun, Guan Xinghui, Su Xiaoyang, Cui Yuemeng, Cai Lei

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Xu Wangbin, Email: xwbym@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and prognostic implications of assessing volume status during early fluid resuscitation in septic patients based on estimated plasma volume status (ePVS). **Methods** A prospective study was conducted. Patients with sepsis admitted to intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from March to December in 2023 were enrolled. The general information and

laboratory indicators at ICU admission were recorded, and ePVS, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health status evaluation II (APACHE II) score were calculated. The vital signs, arterial blood gas analysis and volume status related indicators before liquid resuscitation (T0h) and 3 hours (T3h) and 6 hours (T6h) of fluid resuscitation were recorded. The diameter and variability of the inferior vena cava (IVC) were measured by ultrasound, and ePVS, percentage change value of estimated plasma volume status (Δ ePVS%), difference in central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide (Pcv-aCO₂), and lactate clearance rate (LCR) were calculated. Patients were divided into sepsis group and septic shock group based on the diagnosis at ICU admission, and septic patients were subdivided into survival group and death group based on their 28-day survival status. The differences in clinical data between the groups were compared. The correlation between ePVS or Δ ePVS% and volume status related indicators during early liquid resuscitation was analyzed by Spearman rank sum correlation test. The predictive value of each variable for 28-day survival in patients with sepsis was analyzed by receiver operator characteristic curve (ROC curve), and 28-day death risk factors were analyzed by Logistic regression method. **Results** Fifty-four septic patients were enrolled in the final analysis, including 17 with sepsis and 37 with septic shock; 34 survived at 28 days and 20 died, with a 28-day survival rate of 63.0%. Compared with the sepsis group, the septic shock group had a lower venous ePVS at ICU admission [dL/g: 4.96 (3.67, 7.15) vs. 7.55 (4.36, 10.07), $P < 0.05$]. Compared with the death group, the survival group had higher T6h arterial and venous Δ ePVS%, and albumin [Alb; T6h arterial Δ ePVS% (%): 11.57% (-1.82%, 31.35%) vs. 0.48% (-5.67%, 6.02%), T6h venous Δ ePVS%: 9.62% (3.59%, 25.75%) vs. 1.52% (-9.65%, 7.72%), Alb (g/L): 27.57 $\pm$ 4.15 vs. 23.77 $\pm$ 6.97, all $P < 0.05$], lower SOFA score, APACHE II score, AST, T0h Lac, and T3h and T6h norepinephrine dosage [SOFA score: 9.00 (8.00, 10.00) vs. 11.50 (9.25, 14.50), APACHE II score: 18.00 (14.75, 21.25) vs. 25.50 (21.00, 30.00), AST (U/L): 34.09 (23.20, 56.64) vs. 79.24 (25.34, 196.59), T0h Lac (mmol/L): 1.75 (1.40, 2.93) vs. 3.25 (2.33, 5.30), norepinephrine dosage (mg): 0.98 (< 0.01, 3.10) vs. 4.60 (1.05, 8.55) at T3h, 1.82 (0.38, 5.30) vs. 8.20 (2.80, 17.73) at T6h, all $P < 0.05$]. While there were no significantly differences in other basic data and ePVS at all of the time points before and after resuscitation between the two groups. Correlation analysis showed that T6h venous ePVS was significantly positively correlated with T6h IVC variability in septic patients ($r = 0.360$, $P < 0.05$), T0h arterial ePVS was significantly negatively correlated with T3h and T6h liquid intake volume ($r_1 = -0.367$, $r_2 = -0.280$, both $P < 0.05$), and venous ePVS at ICU admission was significantly positively correlated with NT-proBNP at ICU admission ($r = 0.409$, $P < 0.05$). T6h venous Δ ePVS% was significantly positively correlated with T3h liquid intake volume and T6h LCR ($r_1 = 0.286$, $r_2 = 0.286$, both $P < 0.05$), and significantly negatively correlated with T6h urine volume and T6h change value of Pcv-aCO₂ (Δ Pcv-aCO₂; $r_1 = -0.321$, $r_2 = -0.371$, both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of T6h venous Δ ePVS% for predicting 28-day survival in septic patients was 0.726 [95% confidence interval (95%CI) was 0.578–0.875, $P = 0.006$]; with a sensitivity of 82.4%, a specificity of 60.0%, and an optimal cut-off value of 3.09%. Binary multifactorial Logistic regression analysis showed that an increase in T6h venous Δ ePVS% was a protective factor for 28-day death in patients with sepsis on early fluid resuscitation [odds ratio (OR) = 0.900, 95%CI was 0.834–0.972, $P = 0.007$]. **Conclusions** ePVS may have potential for assessing the volume status of septic patients during early fluid resuscitation. The Δ ePVS% during early fluid resuscitation may help to identify septic patients with a poor prognosis.

[Key words] Plasma volume status; Percentage change value of estimated plasma volume status; Sepsis; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82060343)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240729-00641

脓毒症定义为宿主对各种感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症是重症患者的常见死亡原因之一,病死率约 10%~30%,病情发展至脓毒性休克时,病死率增加至 40%~50%^[2-3]。脓毒症的病理生理学变化:感染引起机体大量炎症介质释放、内毒素吸收、内皮细胞损伤、血管通透性增加、血管内皮细胞接受代谢及生物信号释放的扩血管物质(主要为一氧化氮)使血管张力下降、血管容量调节紊乱,导致有效循环血容量减少,组织器官灌注不足,从而引起细胞氧摄取和利用障碍,最终导致多器官功能障碍^[4-8]。在脓毒症和脓毒性休克患者中,有效循环血容量减少的原因包括毛细血管渗漏和外周阻力血管扩张,血管阻力下降导致有效循环血容量相对不足。目前临床大多采用容量反应性

评估脓毒症患者是否需要液体复苏,评估容量反应性的方法包括被动抬腿试验、呼气末阻断试验、测量下腔静脉变异度、每搏量变异度等^[9-13],但只能间接反映容量状态,且有局限性。因此需要找到一个更能精准评估血浆容量状态的方法指导容量治疗。

估测血浆容量状态(estimated plasma volume status, ePVS)是近年来新兴的一个预测血容量状态的临床指标,大量研究证实其可用于评估行体外循环和血液净化患者的血浆容量状态,该指标与容量负荷指标和心力衰竭(心衰)患者预后等明显相关,是评估相关疾病容量负荷严重程度的重要指标^[14-20]。ePVS 可由血常规、血红蛋白(hemoglobin, Hb)及红细胞比容(hematocrit, HCT)计算得出,具有廉价、方便的优势,在临床推广比较容易(在没有出血或纠正

贫血的干预措施下可以假设红细胞体积相对稳定,平均分子量大,不至于渗漏至血管外)。脓毒症患者本身存在毛细血管渗漏导致的血液浓缩和液体复苏治疗后的容量过负荷状态等矛盾复杂的病理生理状态,血浆容量状态变化大^[21]。因此,ePVS对脓毒症患者早期液体复苏期间容量状态及预后的评估存在一定争议,目前国内关于ePVS在脓毒症患者中的应用研究鲜见报道。本研究旨在通过分析重症监护病房(intensive care unit,ICU)脓毒症患者的临床资料,探讨基于ePVS评估脓毒症患者早期液体复苏期间容量状态的可行性及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法,纳入2023年3月至12月本院重症医学科收治的脓毒症患者。

1.1.1 纳入标准:符合2016年欧洲急危重症医学会定义的Sepsis-3诊断标准^[1]。

1.1.2 排除标准:①年龄<18岁;②妊娠期;③有溶血性贫血、再生障碍性贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、遗传性球形红细胞增多症、血红蛋白病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、真性红细胞增多症、心衰、肾病综合征、慢性肾功能不全、肝硬化、慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停综合征、自身免疫性疾病等病史;④入ICU时已存在不可逆转的病情;⑤拒绝签署知情同意书。满足上述任意一项即被排除在本次研究之外。

1.1.3 脱落标准:①液体复苏过程中肺部超声出现双侧肺叶表现均匀、弥漫B线分布;X线胸片提示肺门增大、肺血管纹理增粗,模糊不清,双肺弥漫性透光度降低,出现Kerley A线、Kerley B线、Kerley C线;②入ICU液体复苏6h期间发生再出血;③复苏期间需输注红细胞;④治疗过程资料缺失。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准(审批号:2024伦审L第142号),所有数据采集均获得患者家属的知情同意。

1.3 数据收集:以入ICU后开始接受液体复苏为起点记录数据。①基本资料:性别、年龄、基础疾病、生命体征、血常规、肝肾功能及N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)等,计算ePVS、急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)。②于入ICU复苏前(T0h)、液体复苏3h(T3h)、液体复苏6h(T6h)记录资料:

生命体征;动脉血乳酸(lactic acid, Lac)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、Hb、HCT;外周静脉血常规;中心静脉血二氧化碳分压(central venous partial pressure of carbon dioxide, PcvCO₂)、中心静脉血氧饱和度(central venous blood oxygen saturation, ScvO₂);液体出入量、去甲肾上腺素用量;超声测量下腔静脉内径(inferior vena cava diameter, IVCD)及下腔静脉(inferior vena cava, IVC)变异度;计算ePVS、估测血浆容量状态百分比变化值[percentage change value of estimate plasma volume status, ΔePVS%]; $\Delta ePVS\% = (ePVS2 - ePVS1) / ePVS1 \times 100\%$ (ePVS1为液体复苏前数值,ePVS2为液体复苏3h或6h数值)、中心静脉-动脉血二氧化碳分压差(difference in central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide, Pcv-aCO₂)及乳酸清除率(lactate clearance, LCR)。③随访资料:入ICU第二天(T24h)动脉血气分析、血常规、肝肾功能、NT-proBNP;计算ePVS;28d转归。

1.4 分组:根据患者入ICU诊断分为脓毒症组和脓毒性休克组,脓毒症患者再根据液体复苏后28d预后分为死亡组和存活组。

1.5 统计学分析:应用SPSS 26.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料符合正态分布时以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布时以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman秩和相关检验分析早期液体复苏期间ePVS及ΔePVS%与容量状态相关指标的相关性。利用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)分析各变量对28d存活的预测价值。利用二元Logistic回归分析筛选患者28d死亡危险因素。检验水准 α 值取双侧0.05。

2 结果

2.1 患者基本特征:最终纳入54例患者,入ICU诊断脓毒症17例,脓毒性休克37例;28d存活34例,死亡20例,28d存活率为63.0%。表1显示,与脓毒症组比较,脓毒性休克组入ICU时静脉ePVS更低($P<0.05$);两组复苏前后各时间点ePVS及ΔePVS%差异均无统计学意义。表2~3显示,与死亡组比较,存活组T6h动脉和静脉ΔePVS%、白蛋白(albumin, Alb)更高,SOFA评分、APACHE II评分、AST、T0h

Lac、T3h 和 T6h 去甲肾上腺素用量更低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而两组患者其他基本资料及复苏前后各时间点 ePVS 差异均无统计学意义。

表 1 不同入 ICU 诊断两组脓毒症患者复苏前后各时间点 ePVS 及 Δ ePVS% 变化比较 [$M(Q_1, Q_3)$]				
变量	脓毒症组 ($n=17$)	脓毒性休克组 ($n=37$)	U 值	P 值
ePVS (dL/g)				
入 ICU 时 (V)	7.55 (4.36, 10.07)	4.96 (3.67, 7.15)	-2.039	0.041
T0h (V)	6.48 (5.01, 8.69)	5.98 (4.46, 7.49)	-0.149	0.882
T0h (A)	7.63 (4.83, 9.11)	5.77 (4.74, 7.27)	-0.643	0.521
Δ ePVS% (%)				
T3h (V)	4.55 (-5.00, 19.10)	2.17 (-4.70, 16.35)	-0.149	0.882
T3h (A)	5.04 (-7.53, 20.22)	2.04 (-3.09, 19.11)	0.047	0.963
T6h (V)	7.18 (-0.20, 24.76)	4.99 (-0.73, 19.85)	-0.643	0.521
T6h (A)	5.04 (-7.56, 17.79)	6.12 (-2.37, 19.32)	0.456	0.648

注:ICU 为重症监护病房,ePVS 为估测血浆容量状态, Δ ePVS% 为估测血浆容量状态百分比变化值,V 为静脉,A 为动脉;T0h 为液体复苏前,T3h 为液体复苏 3 h,T6h 为液体复苏 6 h

2.2 ePVS 及 Δ ePVS% 与早期液体复苏期间容量状态相关指标的相关性(图 1):脓毒症患者 T6h 静脉 ePVS 与 T6h IVC 变异度呈显著正相关($P<0.05$),T0h 动脉 ePVS 与 T3h、T6h 补液量呈显著负相关(均 $P<0.05$),入 ICU 时静脉 ePVS 与入 ICU 时 NT-proBNP

呈显著正相关($P<0.05$);T6h 静脉 Δ ePVS% 与 T3h 补液量、T6h LCR 呈显著正相关,而与 T6h 尿量、T6h Pcv-aCO₂ 变化值 (Δ Pcv-aCO₂) 则均呈显著负相关(均 $P<0.05$)。

2.3 Δ ePVS% 对脓毒症患者液体复苏后 28 d 存活的预测价值(图 2;表 4):T6h 静脉 Δ ePVS% 预测脓毒症患者液体复苏后 28 d 存活的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)为 0.726 [95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.578 ~ 0.875, $P<0.05$],敏感度为 82.4%,特异度为 60.0%,最佳截断值为 3.09%,AUC>0.7,说明对存活事件具有良好的预测能力。

2.4 早期液体复苏脓毒症患者 28 d 死亡危险因素的 Logistic 回归分析(表 5):以 28 d 死亡为应变量,所有基线资料为自变量,进行二元单因素 Logistic 回归分析,结果显示,T0h Lac、SOFA 评分、APACHE II 评分升高是脓毒症患者 28 d 死亡危险因素,T6h 静脉 Δ ePVS%、Alb 增加是保护因素(均 $P<0.05$);将单因素分析中的影响因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,T0h Lac 升高是 28 d 死亡危险因素,T6h 静脉 Δ ePVS% 增加仍是保护因素(均 $P<0.05$)。

表 2 不同 28 d 预后两组脓毒症患者一般资料及入 ICU 时实验室指标比较								
变量	存活组 (n=34)	死亡组 (n=20)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值	变量	存活组 (n=34)	死亡组 (n=20)	Z/t 值 P 值
性别〔例(%)〕			1.342	0.247	血常规〔 $M(Q_1, Q_3)$ 〕			
男性	24 (70.6)	11 (55.0)			WBC ($\times 10^9/L$)	8.65 (5.91, 14.18)	7.84 (4.40, 12.31)	-0.797 0.425
女性	10 (29.4)	9 (45.0)			PLT ($\times 10^9/L$)	235.50 (179.50, 326.00)	270.00 (152.75, 384.25)	0.887 0.375
年龄〔岁, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	67.00 (53.75, 73.25)	71.00 (56.25, 74.00)	0.744	0.457	肝功能			
体质量〔kg, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	57.50 (50.00, 65.25)	52.00 (48.50, 62.75)	-1.113	0.266	ALT〔U/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	19.21 (11.72, 34.25)	22.60 (10.30, 99.00)	0.887 0.375
体温〔℃, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	36.7 (36.4, 37.0)	36.6 (36.1, 37.0)	-0.485	0.627	AST〔U/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	34.09 (23.20, 56.64)	79.24 (25.34, 196.59)	2.132 0.033
心率〔次/min, $\bar{x} \pm s$ 〕	99.38 $\pm$ 17.75	105.50 $\pm$ 20.97	1.143	0.846	Alb〔g/L, $\bar{x} \pm s$ 〕	27.57 $\pm$ 4.15	23.77 $\pm$ 6.97	-2.519 0.018
MAP〔mmHg, $\bar{x} \pm s$ 〕	74.66 $\pm$ 15.12	68.90 $\pm$ 12.39	-1.441	0.201	TBil〔 μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	16.10 (8.75, 20.73)	12.35 (6.45, 25.50)	-0.761 0.446
入 ICU 诊断〔例(%)〕			6.795	0.009	DBil〔 μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	9.05 (5.50, 17.70)	6.50 (4.03, 17.15)	-0.681 0.496
脓毒性休克	19 (55.9)	18 (90.0)			肾功能〔 $M(Q_1, Q_3)$ 〕			
脓毒症	15 (44.1)	2 (10.0)			SCr (μ mol/L)	104.39 (78.63, 149.78)	113.20 (67.14, 188.02)	0.260 0.795
SOFA〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	9.00 (8.00, 10.00)	11.50 (9.25, 14.50)	3.401	0.001	BUN (mmol/L)	9.66 (7.48, 12.47)	9.64 (4.02, 15.10)	-0.645 0.519
APACHE II〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	18.00 (14.75, 21.25)	25.50 (21.00, 30.00)	3.428	<0.001	NT-proBNP (ng/L)	97.50 (36.69, 144.50)	132.11 (30.70, 360.59)	1.473 0.141
心血管疾病〔例(%)〕	12 (35.3)	10 (50.0)	1.128	0.288				
恶性肿瘤〔例(%)〕	13 (38.2)	7 (35.0)	0.057	0.812				
呼吸、肝肾疾病〔例(%)〕	7 (20.6)	7 (35.0)	1.362	0.243				
糖尿病、神经、血液 疾病〔例(%)〕	7 (20.6)	6 (30.0)	0.610	0.435				

注:ICU 为重症监护病房,MAP 为平均动脉压,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,WBC 为白细胞计数,PLT 为血小板计数,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,Alb 为白蛋白,TBil 为总胆红素,DBil 为直接胆红素,SCr 为血肌酐,BUN 为血尿素氮,NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体;1 mmHg=0.133 kPa

表 3 不同 28 d 预后两组脓毒症患者液体复苏前后各时间点容量状态相关指标比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

变量	存活组 (n=34)	死亡组 (n=20)	Z 值	P 值	变量	存活组 (n=34)	死亡组 (n=20)	Z 值	P 值
ePVS (dL/g)					LCR (%)				
入 ICU 时 (V)	5.43 (3.69, 7.58)	5.90 (4.62, 7.84)	0.717	0.474	T3h	-19.72 (-48.22, 22.32)	-5.92 (-31.54, 20.84)	0.976	0.329
T0h (V)	6.06 (4.67, 7.75)	6.24 (4.87, 7.99)	0.520	0.603	T6h	5.72 (-51.18, 33.82)	7.29 (-46.29, 33.82)	-0.540	0.957
T0h (A)	6.12 (4.72, 8.11)	6.10 (4.86, 7.98)	0.206	0.837	去甲肾上腺素用量 (mg)				
T3h (V)	6.22 (4.69, 8.03)	6.09 (5.24, 8.05)	0.394	0.694	T3h	0.98 (<0.01, 3.10)	4.60 (1.05, 8.55)	2.828	0.005
T3h (A)	6.59 (5.24, 8.70)	6.39 (5.28, 7.91)	-0.134	0.893	T6h	1.82 (0.38, 5.30)	8.20 (2.80, 17.73)	2.856	0.004
T6h (V)	6.49 (5.35, 9.01)	6.37 (4.98, 8.11)	-0.367	0.713	T6h 液体入量 (mL)	2 616.50 (2 396.75, 3 157.75)	2 763.00 (2 417.00, 3 415.50)	0.331	0.740
T6h (A)	6.57 (5.53, 9.03)	6.81 (5.20, 8.13)	-0.421	0.674	T6h 尿量 (mL)	910 (600, 1 725)	1 000 (440, 1 400)	-0.117	0.907
Δ ePVS% (%)									
T3h (V)	5.59 (-3.80, 19.56)	1.33 (-5.12, 12.39)	-1.057	0.291					
T3h (A)	8.56 (-5.82, 21.83)	1.26 (-6.68, 13.64)	-1.003	0.316					
T6h (V)	9.62 (3.59, 25.75)	1.52 (-9.65, 7.72)	-2.759	0.006					
T6h (A)	11.57 (-1.82, 31.35)	0.48 (-5.67, 6.02)	-2.069	0.039					
T0h Lac (mmol/L)	1.75 (1.40, 2.93)	3.25 (2.33, 5.30)	2.895	0.004					

注: ePVS 为估测血浆容量状态, ICU 为重症监护病房, Δ ePVS% 为估测血浆容量状态百分比变化值, Lac 为血乳酸, LCR 为乳酸清除率, V 为静脉, A 为动脉; T0h 为液体复苏前, T3h 为液体复苏 3 h, T6h 为液体复苏 6 h

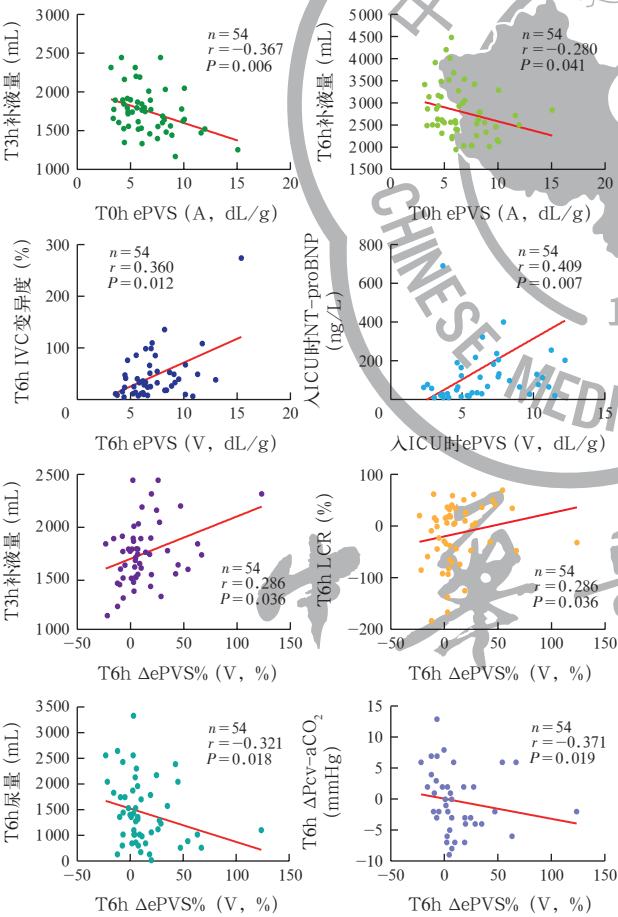


图 1 脓毒症患者液体复苏前后各时间点 ePVS 和 Δ ePVS% 与容量状态相关指标的相关性

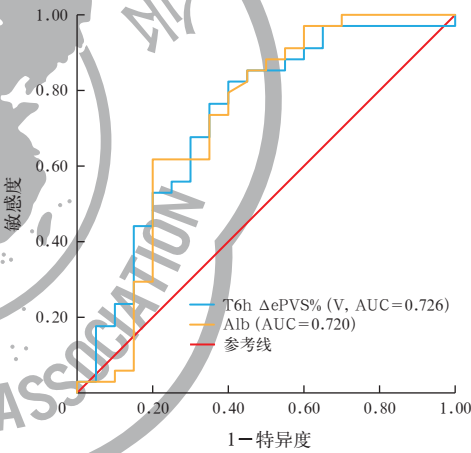


图 2 T6h Δ ePVS% (V) 和 Alb 预测脓毒症患者早期液体复苏后 28 d 存活的 ROC 曲线

表 4 各项指标对脓毒症患者早期液体复苏后 28 d 存活的预测价值

指标	AUC	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值
T6h Δ ePVS% (V)	0.726	0.578 ~ 0.875	0.006	82.4	60.0	3.09
Alb	0.720	0.561 ~ 0.879	0.007	61.8	80.0	27.15
AST	0.325	0.165 ~ 0.485	0.033			
T0h Lac	0.263	0.119 ~ 0.406	0.004			
SOFA	0.224	0.090 ~ 0.359	0.001			
APACHE II	0.219	0.078 ~ 0.361	0.001			

注: T6h Δ ePVS% (V) 为液体复苏 6 h 静脉估测血浆容量状态百分比变化值, Alb 为白蛋白, AST 为天冬氨酸转氨酶, T0h Lac 为液体复苏前血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项

表 5 脓毒症患者早期液体复苏后 28 d 死亡危险因素的
二元单因素及多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
单因素分析						
T0h Lac	0.464	0.185	6.289	0.012	1.590	1.107 ~ 2.286
T0h SOFA	0.433	0.148	8.618	0.003	1.543	1.155 ~ 2.060
T0h APACHE II	0.171	0.055	9.609	0.002	1.186	1.065 ~ 1.321
T6h Δ ePVS% (V)	-0.034	0.018	3.743	0.046	0.966	0.933 ~ 1.000
Alb	-0.140	0.061	5.261	0.022	0.869	0.771 ~ 0.980
多因素分析						
T0h Lac	0.854	0.378	5.099	0.024	2.349	1.119 ~ 4.930
T6h Δ ePVS% (V)	-0.105	0.039	7.216	0.007	0.900	0.834 ~ 0.972

注: Lac 为血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, Δ ePVS% (V) 为静脉估测血浆容量状态百分比变化值, Alb 为白蛋白, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; T0h 为液体复苏前, T6h 为液体复苏 6 h

3 讨论

脓毒症是急危重症医学领域的常见疾病, 如果未得到及时有效干预, 病情很快进展为脓毒性休克、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 甚至死亡。近 20 年, 人们对脓毒症的认识从器官系统、组织循环、细胞功能, 深入到细胞器线粒体功能障碍、细胞凋亡等方面, 脓毒症临床治疗方案得到进一步探索与实践, 如 Sepsis-3、“拯救脓毒症运动”, 早期目标导向治疗, 6 h、3 h、1 h 集束化方案, 复苏、优化、稳定、撤除 (resuscitation, optimization, stabilization, evacuation, ROSE) 液体复苏策略^[22]等, 但几项大型脓毒症患者液体复苏方案随机对照研究并没有得到明确的结论, 脓毒症和脓毒性休克的高病死率仍是医疗卫生系统面临的巨大挑战。2023 年, 我国医疗系统把提高脓毒性休克集束化治疗完成率作为国家医疗质量安全改进十大目标, 目的是降低脓毒症病死率。早期进行抗感染的同时积极进行液体复苏, 仍是治疗脓毒症的主要措施。准确评估血浆容量状态、找到一个基于病理生理学个体化的液体复苏方案, 是脓毒症治疗的重要措施。目前关于 ePVS 在脓毒症早期液体复苏期间应用的研究很少, 更鲜见采用 ePVS 评估脓毒症患者的血浆容量状态、动态观察脓毒症早期液体复苏期间 ePVS 的变化及探讨 ePVS 与容量状态相关指标的相关性。本课题组基于此设计了本试验, 旨在探讨脓毒症患者早期液体复苏期间 ePVS 能否为临床提供一定的指导。

推衍 ePVS 评估血浆容量只涉及 Hb 与 HCT, 均为血液成分分析重要组成部分。2015 年, Duarte 等^[16]在一项评估心衰患者容量负荷与预后的研究中基于

Strauss 公式^[23]计算推导出瞬时 ePVS, $ePVS(dL/g) = [100 - HCT(\%)] / Hb(g/dL)$ 。结果显示, 用瞬时 ePVS 预测心衰患者预后的价值优于 ePVS 变化值 (change value of ePVS, Δ ePVS), 瞬时 ePVS 与反映全身容量负荷的脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 相关, ePVS 可以作为急性心肌梗死后心衰患者意外住院或死亡的独立危险因素。2018 年, Fudim 和 Miller^[17]发现, 用 Strauss 公式估算的血浆容量比用碘-131 放射性元素标记白蛋白技术测量的实际血浆容量高, 但二者呈线性关系, 且可作为心衰患者过度充血状态的标志物。研究显示, 用 HCT 与 Hb 计算的 ePVS 是预测急性心衰患者出院后死亡的独立危险因素, 与心衰患者死亡和再住院相关^[18]。本研究显示, 脓毒症患者 ePVS 与补液量呈显著负相关, 与 IVC 变异度、NT-proBNP 呈显著正相关; Δ ePVS% 与补液量、LCR 呈显著正相关, 与尿量、 Δ Pcv-aCO₂ 呈显著负相关。LCR 和 Δ Pcv-aCO₂ 是目前已经被广泛运用的复苏指标, 但 Lac 影响因素较多, 如组织缺血缺氧、药物、肾上腺素激活、肝功能障碍等^[24]。多个临床研究中心已证实较高的 LCR 与脓毒症相关高乳酸血症患者院内病死率降低有关^[25]。脓毒性休克患者组织灌注不足, 静脉清除 CO₂ 的能力下降, 出现动脉与中心静脉 CO₂ 分离^[26]。Vallée 等^[27]的前瞻性研究证实, Pcv-aCO₂ 可以作为液体复苏终点。本研究中随着液体复苏的进行, 脓毒症患者 Δ ePVS% 增高, 并伴随 LCR 增高、 Δ Pcv-aCO₂ 降低, 这在一定程度上反映了全身灌注改善。因此, 在复苏阶段, 如果患者很难获取 LCR 及动静脉血二氧化碳分压, 临床快速获取 ePVS、监测 ePVS 变化可以在一定程度上辅助判断患者的组织灌注情况。

本研究还比较了脓毒性休克与脓毒症患者液体复苏治疗期间的 ePVS, 结果显示, 脓毒性休克患者入 ICU 时 ePVS 更低。而在 2020 年, Turcato 等^[28]的观察性队列研究显示, 高 ePVS 与发热患者脓毒症发生率及住院病死率升高显著相关。经过分析原因发现, 这些死亡患者本身存在心衰、肾衰竭等基础疾病, 可能存在容量过负荷, 因此 ePVS 偏高。本研究中没有比较脓毒症与非脓毒症患者 ePVS 的差异, 而是比较了脓毒性休克与脓毒症患者 ePVS 的差异。分析脓毒性休克患者 ePVS 更低的原因, 可能与其血管渗漏更严重, 更容易发生有效循环血容量减少有关。

鉴于容量状态与脓毒症患者预后之间存在联

系,并且容量过负荷及容量不足在脓毒症患者病情的恶化及进展中起着重要作用,本研究探讨了 ePVS 与早期液体复苏期间脓毒症患者 28 d 预后的关联。结果显示,存活组与死亡组脓毒症患者 ePVS 差异无统计学意义,同其他关于 ePVS 与脓毒症预后关联的研究结果并不一致。2020 年, Turcato 等^[28]研究发现,较高的 ePVS 是诊断脓毒症和判断脓毒症患者 30 d 死亡的独立危险因素,且对脓毒症的不良预后具有预测价值。2022 年, Kim 等^[29]也发现,死亡组脓毒症或脓毒性休克患者平均 ePVS 高于存活组,且较高的 ePVS 与较高的院内病死率显著相关〔优势比(odds ratio, OR)=1.39, 95%CI 为 1.040~1.185), $P=0.028$ 〕, ePVS>7.09 dL/g 的患者院内死亡风险增加。分析本研究与其他两项研究结果相反的原因:复苏过程中过高或过低的液体容量状态都会对脓毒症患者的预后产生不良影响。一方面,过度的静脉液体复苏可诱发医源性内皮损伤、过多晶体液破坏多糖包被引起的内皮通透性增加导致组织水肿和缺氧、大量晶体液导致的高钠血症和高氯性代谢性酸中毒相关性肾功能损伤、高容量负荷造成的间质性肺水肿、短时间容量负荷突然增加引起的心肌损伤,最终导致全身器官损伤^[30-35]。还有研究表明,液体正平衡与脓毒症患者的不良预后相关^[36]。回顾 Kim 等^[29]的研究发现,其纳入的脓毒症患者入 ICU 前 24 h 已予以激进的液体复苏,大部分患者处于 ROSE 液体复苏策略的优化阶段、稳定阶段或去复苏阶段,高 ePVS 代表高血浆容量状态,液体过负荷带来的不良风险更多。另一方面,低血浆容量状态必然导致机体器官灌注不足、氧输送障碍、组织缺血缺氧、代谢产物无法得到有效清除,从而导致威胁生命的器官功能障碍。本研究纳入的患者入 ICU 时才开始进行 3 h 内 30 mL/kg 液体复苏,大部分患者入 ICU 前处在低血容量状态,且脓毒性休克患者 ePVS 较脓毒症患者更低,大部分患者已经长时间或处在极度低血容量状态,低血容量带来的直接损害对患者院内死亡风险贡献更大。本研究也试图寻找一个能够使脓毒症患者液体复苏期间死亡风险更低的 ePVS 范围,为救治脓毒症患者、改善预后提供一个较为快速、快捷、简便的指标,结果显示,患者复苏前后 ePVS 差异无统计学意义,提示液体复苏策略可能较平缓。此外,体内液体分布不同也可能是解释本研究中 ePVS 与患者 28 d 死亡结局无关的原因之一。

为了减少患者 ePVS 基线水平存在的差异对结果的干扰,本研究评估了 Δ ePVS% 对脓毒症患者预后的影响。结果显示,液体复苏后 28 d 存活组患者 T6h 静脉 Δ ePVS%、Alb 均显著高于死亡组,SOFA 评分、APACHE II 评分、AST、T0h Lac、入 ICU 诊断为脓毒性休克的比例、T3h 和 T6h 去甲肾上腺素用量显著低于死亡组,提示 T6h 静脉 Δ ePVS% 降低可能与早期液体复苏脓毒症患者 28 d 死亡有关; Logistic 回归分析显示,在校正了 SOFA 评分、APACHE II 评分、T0h Lac、Alb 等混杂因素后, T6h 静脉 Δ ePVS% 增加是早期液体复苏脓毒症患者 28 d 死亡的保护因素,而 T0h Lac 增加是独立危险因素,说明对于高 SOFA 评分、APACHE II 评分、Lac 水平和液体复苏后低 Δ ePVS% 的脓毒症患者,需要更加警惕死亡的发生。相比传统方法采用 SOFA 评分、APACHE II 评分、Lac、LCR、超声检查指标等指导液体管理^[37-39], Δ ePVS% 的测量更为快速、经济,可作为评估脓毒症患者预后和风险分层的有价值的补充。 Δ ePVS% 也有可能成为反映患者液体复苏过程中血浆容量状态反应性及评估血管内液体渗漏、血液浓缩的一个补充指标。

本研究不足之处:第一,本研究为观察性研究,样本量小,部分病例因临床数据缺失而排除,在分析 ePVS 与预后关系时未充分考虑其他潜在混杂因素,如感染类型、溶血、出血、心衰、肾衰竭、肿瘤等基础疾病,以及治疗反应等,虽然通过统计学方法校正了部分混杂因素,但仍可能存在一定偏倚。第二, ePVS 及 Δ ePVS% 是全局变量,可能无法反映局部的容量状态;而且本研究未直接测量患者血浆容量,无法确定 ePVS 与实际血浆容量状态之间的相关性。尽管以往研究报道 ePVS 反映了血浆容量状态,但如能通过其他方法测量血浆容量状态,则可以提供更准确的信息。

综上所述,脓毒症患者 ePVS 与 NT-proBNP、补液量、IVC 变异度相关, Δ ePVS% 与补液量、尿量、 Δ Pcv-aCO₂、LCR 相关, ePVS 作为入院常规检测指标,具有简便、廉价、易获取等其他指标无法替代的优点,具备评估脓毒症患者容量状态的潜力。早期液体复苏期间 Δ ePVS% 增加是脓毒症患者 28 d 死亡的保护因素,对脓毒症患者 28 d 存活具有一定预测价值。脓毒症早期液体复苏期间 ePVS 的动态变化有助于识别预后不良的患者。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘晓东: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 王飞: 酝酿和设计实验、采集数据、分析/解释数据、统计分析、获取研究经费; 许汪斌: 酝酿和设计实验、实施研究、分析/解释数据、起草文章, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 统计分析, 获取研究经费, 行政、技术或材料支持, 指导, 支持性贡献; 杨曼: 实施研究、采集数据、统计分析、支持性贡献; 杨潇: 酝酿和设计实验、实施研究、分析/解释数据、起草文章, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 统计分析, 获取研究经费, 行政、技术或材料支持, 指导, 支持性贡献; 代冬梅: 酝酿和设计实验、分析/解释数据, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 行政、技术或材料支持, 指导, 支持性贡献; 肖李乐云: 对文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献; 关星绘、苏晓杨、崔月萌、蔡雷: 指导、支持性贡献

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] Martin-Loeches I, Timsit JF, Leone M, et al. Clinical controversies in abdominal sepsis. Insights for critical care settings [J]. *J Crit Care*, 2019, 53: 53–58. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.05.023.
- [3] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (7): 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [4] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis [J]. *Shock*, 2016, 45 (3): 259–270. DOI: 10.1097/shk.0000000000000473.
- [5] Sánchez M, Jiménez-Lendínez M, Cidoncha M, et al. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39 (6): 1022–1029. DOI: 10.1177/0310057X1103900607.
- [6] 潘传鹏, 余应喜, 徐昉. 消化道穿孔所致复杂腹腔感染的 ICU 诊治研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41 (2): 176–181. DOI: 10.3969/j.issn.1002–1949.2021.02.017.
- [7] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation [J]. *Crit Care*, 2015, 19 Suppl 3 (Suppl 3): S8. DOI: 10.1186/cc14726.
- [8] 栾樱译, 祝筱梅, 姚咏明. 关于脓毒症的发生机制与识别和干预 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (5): 513–516. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20210326–00441.
- [9] 刘艳, 唐雯, 肖东. 呼气末二氧化碳分压评估被动抬腿试验预测脓毒性休克患者容量反应性的价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (2): 133–137. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20211130–01810.
- [10] Khwannimit B, Bhurayanontachai R. Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29 (2): 64–69. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834b7d82.
- [11] De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31 (4): 517–523. DOI: 10.1007/s00134–005–2586–4.
- [12] Barbier C, Loubières Y, Schmit C, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30 (9): 1740–1746. DOI: 10.1007/s00134–004–2259–8.
- [13] Monnet X, Shi R, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness. What's new? [J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12 (1): 46. DOI: 10.1186/s13613–022–01022–8.
- [14] Kobayashi M, Huttin O, Donal E, et al. Association of estimated plasma volume status with hemodynamic and echocardiographic parameters [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109 (8): 1060–1069. DOI: 10.1007/s00392–020–01599–9.
- [15] Balderston JR, Shah KB, Paciulli SC, et al. Usefulness of estimated plasma volume at postdischarge follow-up to predict recurrent events in patients with heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122 (7): 1191–1194. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.06.057.
- [16] Duarte K, Monnez JM, Albuissin E, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3 (11): 886–893. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.06.014.
- [17] Fudim M, Miller WL. Calculated estimates of plasma volume in patients with chronic heart failure—comparison with measured volumes [J]. *J Card Fail*, 2018, 24 (9): 553–560. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.07.462.
- [18] Kobayashi M, Rossignol P, Ferreira JP, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in acute heart failure in three cohort studies [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108 (5): 549–561. DOI: 10.1007/s00392–018–1385–1.
- [19] Chouihed T, Rossignol P, Bassand A, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma volume status at emergency department admission in dyspneic patients: results from the PARADISE cohort [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108 (5): 563–573. DOI: 10.1007/s00392–018–1388–y.
- [20] Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration [J]. *J Appl Physiol*, 1974, 37 (2): 247–248. DOI: 10.1152/jappl.1974.37.2.247.
- [21] 代冬梅, 胡锐, 许汪斌, 等. 血细胞比容与白蛋白差值用于鉴别失血性休克和感染性休克的可行性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (12): 1137–1140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2018.12.007.
- [22] Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, et al. Resuscitation 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.
- [23] Strauss MB, Davis RK, Rosenbaum JD, et al. Water diuresis produced during recumbency by the intravenous infusion of isotonic saline solution [J]. *J Clin Invest*, 1951, 30 (8): 862–868. DOI: 10.1172/JCI102501.
- [24] Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, et al. Cutaneous ear lobe Pco₂ at 37 °C to evaluate microperfusion in patients with septic shock [J]. *Chest*, 2010, 138 (5): 1062–1070. DOI: 10.1378/chest.09–2690.
- [25] Zhou X, Liu DW, Su LX, et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 33. DOI: 10.1186/s13054–017–1617–1.
- [26] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis [J]. *Crit Care*, 2005, 9 Suppl 4 (Suppl 4): S13–S19. DOI: 10.1186/cc3753.
- [27] Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (12): 2218–2225. DOI: 10.1007/s00134–008–1199–0.
- [28] Turcato G, Zaboli A, Cicciariello L, et al. Estimated plasma volume status (ePVS) could be an easy-to-use clinical tool to determine the risk of sepsis or death in patients with fever [J]. *J Crit Care*, 2020, 58: 106–112. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.05.001.
- [29] Kim KH, Cho HJ, Kim SC, et al. Prognostic value of estimated plasma volume status in patients with sepsis [J]. *J Korean Med Sci*, 2022, 37 (18): e145. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e145.
- [30] Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. Sepsis impairs microvascular autoregulation and delays capillary response within hypoxic capillaries [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 389. DOI: 10.1186/s13054–015–1102–7.
- [31] Torres LN, Chung KK, Salgado CL, et al. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 160. DOI: 10.1186/s13054–017–1745–7.
- [32] Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride [J]. *J Clin Invest*, 1983, 71 (3): 726–735. DOI: 10.1172/jci110820.
- [33] Acute Kidney Injury in Critical Illness Study Group. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (9): 1938–1944. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001161.
- [34] Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (2): 138–145. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.01.007.
- [35] 钱际银, 张晶. 基于液体复苏完成时间及液体负平衡量建立脓毒性休克患者预后预测模型 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (3): 244–248. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20240102–00001.
- [36] Self WH, Semler MW, Bellomo R, et al. Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: rationale for a randomized trial [J]. *Ann Emerg Med*, 2018, 72 (4): 457–466. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.03.039.
- [37] 余琨, 陈森, 陈涛, 等. 重症超声在成人脓毒性休克患者液体复苏中的临床应用价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (2): 185–190. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2023.02.012.
- [38] 乔志飞, 张丽莺, 刘春艳, 等. 床旁超声在感染性休克患者容量反应性评估中的应用 [J]. *中国医师杂志*, 2023, 25 (2): 220–225. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274–20220407–00290.
- [39] 刘晓雪, 李美菊, 夏婧. 下肢静脉变异度在脓毒性休克患者容量反应性评估中的价值 [J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44 (8): 95–99. DOI: 10.12259/j.issn.2095–610X.S20230816.