

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.016

液体复苏对于严重脓毒症患者生存率的预后分析

林忠捷¹ 林兆奋^{2△} 刘腾飞³ 李晓亮³ 肖燎原⁴

(1 解放军第425医院肾内科 海南 三亚 572000;

第二军医大学上海市长征医院 2 急救科; 3 胸外科; 4 肾内科 上海 200003)

摘要 目的: 严重脓毒症中液体复苏的生理病理学理论支持及动物实验证据不足,有必要进行相关临床试验来确定液体复苏对于严重脓毒症患者预后的影响。**方法:** 将26名严重脓毒症和脓毒症休克患者分为液体复苏组和非液体复苏组。比较两组的28天生存率,ICU住院天数的差别,对两组在院生存天数进行生存函数分析。**结果:** 液体复苏组的28天生存率为41.7%,未液体复苏组的28天生存率为50.0%,之间没有统计学差异($P=0.713$)。液体复苏组的平均住院天数为 24.7 ± 6.0 天,未液体复苏组的平均住院天数为 17.7 ± 3.4 天,两组之间没有统计学差异($P=0.308$)。液体复苏组的中位在院生存天数为 $38.0[28.0, 48.0]$,液体复苏组的中位在院生存天数为 $25.0[22.8, 27.2]$ 。两组之间有显著统计学差异, (Log Rank $P=0.044$, Breslow $P=0.025$)。**结论:** 在严重脓毒症及脓毒症休克患者中,采取液体复苏能够延长患者的中位在院生存天数,可见液体复苏在严重脓毒症的治疗中有重要意义。尚未发现液体复苏能提高严重脓毒症患者28天生存率的相关证据。采取液体复苏究竟能否改善严重脓毒症患者预后,还需要大样本随机临床对照试验来证明。

关键词: 严重脓毒症; 脓毒症休克; 液体复苏; 预后

中图分类号: R-332, R322.61 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2014)23-4463-04

The Impact of Fluid Resuscitation on the Prognosis of Severe Sepsis

LIN Zhong-jie¹, LIN Zhao-fen^{2△}, LIU Teng-fei³, LI Xiao-liang³, XIAO Liao-yuan⁴

(1 The 425th Hospital of PLA, Sanya of Hainan province, Sanya, Hainan, 572000, China;

2 Department of Critical Care and Emergency Medicine; 3 Department of cardiothoracic surgery;

4 Nephrology Department, The Second Military Medical University, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT Objective: Since that fluid resuscitation in severe sepsis has weak physiology support and limited experimental support, this clinical trial is performed to verify the hypothesis that fluid resuscitation may not necessarily increase 28-day rate of survival for severe sepsis patients. **Methods:** A prospective 12-month cohort study in intensive care units was conducted in the second hospital affiliated to the second military university to assess the prognosis of severe sepsis patients. According to whether fluid resuscitation was taken, included patients were divided into fluid-resuscitation group and non-fluid-resuscitation group. 28-day survival rate and length of intensive care unit stay were major measure standards to examine the survival difference between two groups. And continuous survival function was also analyzed between two groups. **Results:** In the year 2012, among the 26 included cases of severe sepsis, there were 12 cases of fluid resuscitation and 14 cases without fluid resuscitation. The 28-day survival rate of fluid-resuscitation group is near that of non-fluid-resuscitation group (41.7% vs 50.0%, $P=0.713$). There were no statistical differences in the length of intensive care unit stay between the two groups (24.7 ± 6.0 vs 17.7 ± 3.4 , $P=0.308$). The median days of survival of fluid-resuscitation group were $38.0[28.0, 48.0]$ (median, [95%CI]) versus that of non-fluid-resuscitation group $25.0[22.8, 27.2]$, with statistical differences (Log Rank $P=0.044$, Breslow $P=0.025$). **Conclusion:** For severe sepsis and septic shock patients, fluid resuscitation prolongs the length of survival in hospital with statistical significance, which supports the therapeutic role of fluid resuscitation in severe sepsis. However, evidence that fluid resuscitation improve the 28-day survival rate has not been found. Therefore, large-sample randomized clinical trials are needed to verify the influence of fluid resuscitation on the prognosis of severe sepsis and septic shock patients.

Key words: Severe sepsis; Septic shock; Volume resuscitation; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R-332, R322.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4463-04

前言

严重脓毒症在美国的人群发病率为0.3%,其中51.1%进入

ICU治疗,17.3%需要呼吸机辅助通气,死亡率高达28.6%^[1]。严重脓毒症常常进展至脓毒症休克阶段。2008年国际脓毒症协会制定的指南^[2]里详细描述了关于液体复苏的各种证据,如补液速度最好不要超过30分钟内输注1000 mL晶体溶液或者300-500 胶体溶液,除非是脓毒症引起组织低灌注状态;使用4%的白蛋白胶体溶液和0.9%的生理盐水没有明显差异等等。

作者简介:林忠捷(1988-),男,博士,主要研究方向:脓毒症治疗及预后
△ 通讯作者:林兆奋,电话:021-81885841, E-mail:linzhaofen@sina.com
(收稿日期:2013-11-11 接受日期:2013-12-12)

绝大部分研究纳入的是由内科医生判断需要液体复苏的脓毒症患者。^[3]而液体复苏究竟对于严重脓毒症是否有绝对的益处,所有的严重脓毒症患者都要按照指南进行体液挑战吗?JL Vincent 等人^[4]根据临床证据等级搜集了 2003 年以前的液体复苏和脓毒症的相关研究,根据其研究结果建议根据患者对液体复苏的耐受性及敏感性来进行补液。^[5]如果不是每个严重脓毒症患者都需要进行液体复苏,那么内科医生根据什么来判断是否需要液体复苏^[6],是临床经验还是临床循证依据?Hilton AK 等人^[7]回顾了相关文献,发现在严重脓毒症中液体复苏生理学基础支持及动物实验证据不足,在脓毒症儿童的一项研究中发现过量体液负荷的害处,从而引发液体复苏在严重脓毒症中作用的再探讨。为了明确液体复苏在严重脓毒症中的作用,设计了该前瞻性队列观察研究。

1 材料与方法

1.1 人群的纳入排除标准

纳入标准:1. 从 2012 年 1 月 1 日到 2012 年 12 月 30 日在长征医院 ICU 救治的脓毒症患者。2. 严重脓毒症或者脓毒症休克患者。排除标准:1. 轻中度脓毒症患者。2. 在外院已经有液体复苏史的患者。3. 急性肾衰发生在严重脓毒症之前的患者。4. 发生急性肾衰后脓毒症恢复患者。

液体复苏定义参照 2008 年脓毒症指南^[8]。

严重脓毒症及脓毒症休克的标准参照现行国际标准^[9]。急性肾衰的标准:1. 突发肾功能降低,在 48 小时之内的肾功能改变。2. 肾功能降低可以由尿量或者肌酐水平异常改变的改变来

确定。尿量 $<0.5 \text{ ml/kg/h}$, 超过 6 小时或者肌酐水平超过正常值范围,增加 $26.4 \mu\text{mol/L}$ 以上或者比原有水平增加 50%以上^{[9][10]}。

1.2 方法

将符合纳入标准的根据是否采取液体复苏分为两个队列,液体复苏组和非液体复苏组。该研究是一项前瞻性队列观察研究。比较两个队列的 28 天生存率,ICU 住院天数的差别。对两个队列的预后进行生存函数分析。

1.3 结局指标

主要观察指标为 28 天生存率,次要观察指标为机械通气率,MODS 发生率,ARF 发生率。

1.4 统计学分析

计量数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,用 SPSS18.0 软件处理数据,两组间均数比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。对两组的预后进行生存函数分析。

2 结果

2012 年纳入了 26 例严重脓毒症和脓毒症休克病历,其中液体复苏组为 12 例(46.2%),未液体复苏组为 14 例(53.8%)。其中液体复苏组的平均年龄为 58.1 ± 5.3 , 未液体复苏组的平均年龄为 54.2 ± 4.9 ($P=0.601$),两组之间没有统计学差异。其中,液体复苏组男性 8 例(66.7%),女性 4 例(33.3%),未液体复苏组的男性 11 例(78.6%),女性 3 例(21.4%),两组之间没有统计学差异。

表 1 液体复苏组和非液体复苏组的基线资料

Table 1 Baseline characteristics of fluid-resuscitation group and non-fluid-resuscitation group

	Fluid-resuscitation	Group	Non-fluid-resuscitation	Group	P value
Number	12		14		
Age	$58.1 \pm 5.3^*$		54.2 ± 4.9		
Sex_male	8	66.7%	11	78.6%	0.665
Blood culture positive	4	33.3%	2	14.3%	0.365
Combined with ARF	4	33.3%	4	28.6%	1
Days of hospitalization	$24.7 \pm 6.0^*$		17.7 ± 3.4		0.308

Note: *Age and days of hospitalization are in the form of average $\pm$ standard deviation.

液体复苏组的 MODS 发生率为 66.7%,与未液体复苏组的 MODS 发生率(42.9%)相比没有统计学差异。($P=0.267$)。液体复苏组中进行呼吸机辅助通气的有 11 例(91.7%),未液体复苏组中进行呼吸机辅助通气的有 8 例(57.1%),两组间的差异无统计学意义($P=0.081$)。液体复苏组的 28 天生存率为 41.7%,未

液体复苏组的 28 天生存率为 50.0%, 之间没有统计学差异($P=0.713$)。液体复苏组的平均住院天数为 24.7 ± 6.0 天,未液体复苏组的平均住院天数为 17.7 ± 3.4 天, 两组之间没有统计学差异($P=0.308$)。

表 2 液体复苏组和非液体复苏组的生存率及 MODS 发生率

Table 2 Survival rate and incidence of MODS of two groups

	Fluid-resuscitation	Group	Non-fluid-resuscitation	Group	P value
28-day-survival	5	41.7%	7	50.0%	0.713
Combined with MODS	8	66.7%	6	42.9%	0.267
Mechanical ventilation	11	91.7%	8	57.1%	0.081
Median of survival days in hospital	$38.0[28.0,48.0]^*$		$25.0[22.8,27.2]$		0.044(Log Rank) 0.025(Breslow)

Note: *recorded in form of median[95% credibility interval].

液体复苏组的中位在院生存天数为 38.0 [28.0,48.0](中位数 [95%可信区间]),未液体复苏组的中位在院生存天数为 25.0 [22.8,27.2],两组的中位在院生存天数为 29.0[21.9,36.1],液体复苏组与液体复苏组的在院生存天数有显著差异 (Log Rank $P=0.044$, Breslow $P=0.025$)。

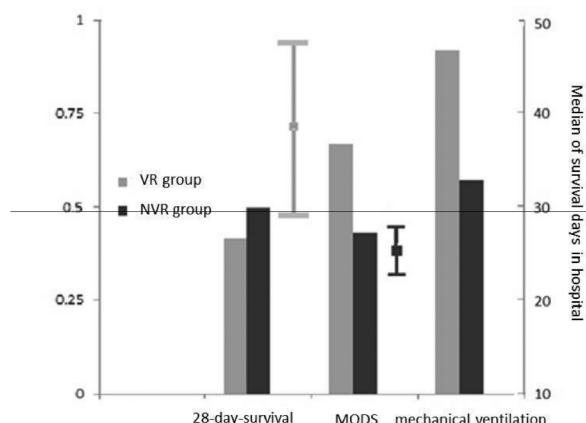


图 1 液体复苏组和非液体复苏组的预后比较

Fig. 1 Differences of prognosis between two groups

Note: VR means fluid-resuscitation group, NVR means non-fluid-resuscitation group.

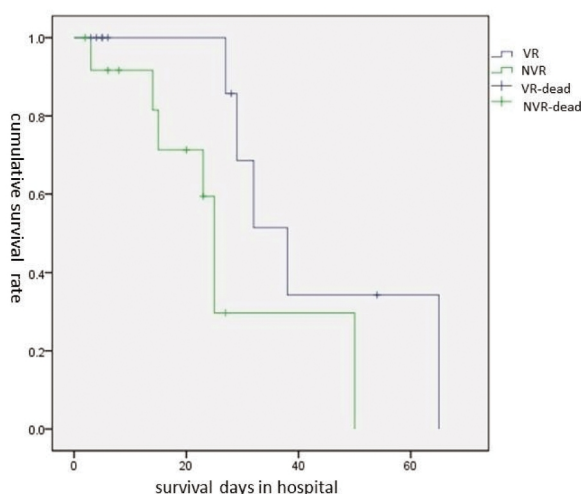


图 2 液体复苏组和非液体复苏组的累积生存率的比较

Fig. 2 Differences of cumulative survival rate between two groups

3 讨论

根据本研究的结果,采取液体复苏降低患者 28 天生存率,增加 MODS 发生率及机械通气需要,没有统计学意义。这并不能代表本研究验证了“液体复苏并没有影响严重脓毒症患者的死亡率”的假设。为什么呢?首先,本研究周期为一年,纳入符合标准的病例数仅有 26 例,而且局限于一家医院的数据,而非多中心队列观察研究,病例数不够是本研究重要的弊病之一,或许本研究能够作为预试验为将来大样本的前瞻队列临床试验提供一定的数据参考价值。其次,采取液体复苏患者基本上都用到万汶等胶体溶液,众所周知的是^[11,12],使用万汶对严重脓毒

血症患者进行液体复苏增加肾脏替代治疗[相对危险度(RR)为 1.36]、急性肾功能衰竭(RR=1.18)和红细胞输注风险(RR=1.29),且出现严重不良事件患者更多(RR=1.30)。而且也用到白蛋白等胶体溶液^[13],有研究显示胶体溶液对于急性低血压的严重脓毒症患者的治疗效果并没有显著优于晶体溶液,4%的白蛋白溶液和 0.9%的盐溶液对脓毒症患者死亡率没有显著影响^[14],但是也有荟萃分析指出和生理盐水相比白蛋白对于严重脓毒症的治疗有潜在的优势^[15]。假设液体复苏在严重脓毒症中有着举足轻重的作用,也有可能因为万汶等具有肾功能损伤及其他方面不良效果的大分子胶体溶液影响,导致液体复苏的有益作用不明显。假设液体复苏对严重脓毒症患者的预后没有显著影响,那么有可能因为万汶等具有肾功能损伤及其他方面不良效果的大分子胶体溶液影响,导致类似“液体复苏增加严重脓毒症患者死亡率”的结果。2012 年七月份新英格兰杂志发表了羟乙基淀粉在严重脓毒症中降低生存率、有肾脏损害的文章,本研究恰恰是在 2012 年进行的,因此,希望能够在临床上不用羟乙基淀粉以后再去做该研究,这样得出的结论较有说服力。

本研究将住院天数作为基线资料来描述,而不是像外科手术类研究作为预后指标来描述,是有具体的原因。住院天数可能反映了脓毒血症的严重及诊治难度程度,重症监护室住院天数短可能是由于治愈的快,也有可能是救治无效死亡或者自动出院导致。因此,住院天数长不代表脓毒症的预后佳,必须对这一指标进行优化后才能确实反映脓毒症预后。具体的初步设想为:如果在院期间患者死亡或者自动出院在院外随访 28 天内死亡则将其剔除,单独统计,也就是说,只统计在院治疗有效并生存的患者的住院天数,而剔除的患者个数单独列在一旁。28 天生存率这项指标应该是同行常用的评价脓毒症的预后指标,有的学者用的是 28 天死亡率,相差不大,该指标作为脓毒症的预后指标无可争议。

采取液体复苏能够延长患者在院生存天数,有统计学意义。这是本研究唯一一个支持目前液体复苏的证据,在 Neveu 等人的研究中也使用过这个指标作为分析预后的指标^[16]。在患者 28 天生存率没有显著降低的情况下该指标的意义也打了折扣。或许能够将终点事件定位因为脓毒症死亡,进行长期随访,这样的预后指标或许能提供更加有效的临床信息。

下面针对该研究得出的“采取液体复苏降低患者 28 天生存率,增加 MODS 发生率及机械通气需要”作一详细分析。脓毒症患者体内液体量并没有因为脓毒症而减少,只是在脓毒症相关细胞因子、趋化因子及黏附分子及肿瘤坏死因子等多因素作用下,使得心脏中毒心输出量减少,组织灌注降低。本应增加效率工作的肾脏此时也受到毒素的影响而减少血流。因此,作一设想,身体最大的血流动力器官心脏及最大的血液净化器官已经被脓毒症影响,这样必然导致全身血流速度降低、血液淤滞于组织间隙。此时大量补充体液可能加重心脏及肾脏的负荷,还有可能在毛细血管扩张的情况下加剧体液向组织间隙的流动,加重血液在组织间隙的淤滞。流速减慢而且净化不全的血液淤滞在肺就容易造成 ARDS,引起呼吸功能障碍,这增加了患者机械通气的需要。这解释了该研究的部分结论。基于此设想,优先解决心脏中毒时心输出量降低及肾脏中毒时血流降低这两大器官的问题才是治疗脓毒症的关键。该想法可能不够

成熟,目的是希望能给同行提供一个思路。

补充一点,关于液体复苏的入组标准,一直在研究设计及研究进行过程中困扰着作者。一方面,作者不能逾越上级医师的命令,对需要进行液体复苏的患者制定一套固定的补液方案(包括补液种类及补液量及补液速度)。那么只能根据实际上医嘱中有大量补充胶体溶液或者 30 分钟内补充超过 1000 mL 晶体溶液^[2]或者 300-500 mL 胶体溶液 20 或者 4-6 小时内补液超过 30 mL/kg 或者根据住院医师记录的遗嘱“扩容补液”之类的字眼来综合判断是否入组液体复苏组。这种标准不够规范化,目前尚无统一的标准,希望在以后的相关临床试验中能在这方面加以改进。

Sadaka F 等人^[17]根据 350 位脓毒症休克患者的入 ICU 后 24 小时的体液负载情况进行分层,根据出入量在 6-12L、12-18L、18-24L、24L 以上分为 4 层,进行了 COX 风险比例模型多因素分析,发现 12L、18L、及 24L 组的危险比分别为 1.519、1.740 和 1.620,认为在脓毒症休克患者入 ICU 后 24 小时体液负荷量在 6L-12L 最佳,超过范围可能增加死亡率。由此可见,虽然脓毒症休克患者采取液体复苏对于急救科医生而言是共识,但是由于没有统一的规范,其利弊在学术界尚存争议,因此本研究着眼于液体复苏对于严重脓毒症患者预后是有临床意义的,如今随着补液剂副作用的相继报道,临床医生已经开始反思液体复苏对于严重脓毒症的作用。还有一个研究得出了类似的观点:JH Boyd 等人^[18]针对脓毒症休克患者进行了回顾性多中心临床试验发现,过量体液负荷和中心静脉压升高及临床死亡率升高有关。或许 Sadaka F 及本研究的背后是这样一事实:过量的体液负荷对于脓毒症患者康复并没有好处。在 Robert W 的相关综述中^[19],提及过量的补液量可能增加组织间液量,进一步加重组织低灌注及肺水肿,肺水肿引起相关急性呼吸窘迫综合征,多器官功能障碍综合征产生后,进一步降低患者死亡率。此观点系动物实验得出的病理生理机制,在本研究中得到了验证。液体复苏和高通量的血液滤过能够降低 MODS 死亡率^[20],或许液体复苏和高通量血液净化技术的结合是未来严重脓毒症治疗的研究方向。

总之,本研究未发现液体复苏对于严重脓毒症患者的 28 天生存率及 MODS 发生率有影响,但是,液体复苏延长了严重脓毒症患者的中位在院生存天数。可见,液体复苏在临床严重脓毒症的救治中的作用很关键,但是由于目前相关证据不足,临床医师在进行液体复苏时应当注意根据患者对该治疗的敏感性及其有效性进行调整,动态监测患者的体液负荷量,维持在 6L-12L 为宜^[17]。严重脓毒症的液体复苏治疗仍然有很多问题亟待解决,但是其治疗效果有待于多中心大规模临床试验来进一步证明。

参考文献(References)

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327
- [3] Myburgh J, McIntyre L. New insights into fluid resuscitation [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(6): 998-1001
- [4] JL Vincent, H Gerlach. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review[J]. Crit Care Med, 2004, 32(11): S4 51-454
- [5] Sandrock CE, Albertson TE. Controversies in the treatment of sepsis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2010, 31(1): 66-78
- [6] Westphal GA. How to guide volume expansion in severe sepsis and septic shock patients? Possibilities in the real world [J]. Shock, 2013, 39(1): 38-41
- [7] Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(1): 302
- [8] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256
- [9] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204-212
- [10] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31
- [11] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(2): 124-134
- [12] Patel A, Brett SJ. Is 6% tetra starch 130kDa (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 130/0.42) suitable for severe sepsis? [J] Br J Hosp Med, 2013, 74(3): 178
- [13] Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloidal resuscitation in the critically ill[J]. Anesth Analg, 2011, 112(1): 156-164
- [14] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2247-2256
- [15] Finfer S. Reappraising the role of albumin for resuscitation [J]. Curr Opin Crit Care, 2013, [Epub ahead of print]
- [16] Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis: results of a prospective multicentre study [J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11: 293-299
- [17] Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, et al. Fluid Resuscitation in Septic Shock: The Effect of Increasing Fluid Balance on Mortality[J]. J Intensive Care Med, 2013, [Epub ahead of print]
- [18] JH Boyd, J Forbes, T Nakada, et al. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality [J]. Chinese critical Care Medicine, 2011, 39(2): 259-265
- [19] Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis[J]. N Engl J Med, 2004, 351(2): 159-169
- [20] Wang CT, Ren HS, Jiang JJ, et al. Study the effects of high-volume hemofiltration and fluid resuscitation on removing blood lactic acid and pro-inflammatory cytokines in patients with refractory septic shock[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2009, 21(7): 421-424