

重症超声导向休克不同时期液体入量对结局的影响*

秦瑶¹, 尹万红², 曾学英¹, 邹同娟², 李易², 周然², 康焰^{2△}, 王小亭³

1. 四川大学公共卫生学院 华西第四医院 急危重症医学科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 重症医学科(成都 610041);
3. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 重症医学科(北京 100032)

【摘要】目的 探讨重症超声可视化病理生理导向的休克患者液体管理与预后的关系。**方法** 对一项重症超声导向的ICU患者休克治疗的前瞻随机对照研究的数据进行分析。试验组(77例)患者采用重症超声导向休克治疗(critical care ultrasound oriented shock treatment, CCUSOST)方案对休克患者不同时期的液体入量进行管理, 并与传统的标准临床液体管理诊疗方法(对照组70例)进行比较, 评估液体管理与预后的关系, 以单因素和多因素logistic回归分析影响ICU病死的危险因素。**结果** 试验组患者和对照组患者基线指标一致($P>0.05$), 分组治疗后试验组患者ICU病死率较对照组低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 试验组在休克稳定期和降阶梯入量和ICU病死率较对照组更少, 且差异有统计学意义($P<0.05$); 将纳入研究的ICU休克患者按是否死亡分为生存组(92例)和死亡组(55例), 进行ICU病死的单因素分析, 结果显示, 急性生理和慢性健康(APACHE II)评分、血乳酸(Lac)水平、每小时尿量、液体总入量、抢救期和优化期液体入量、降阶梯期和稳定期的液体入量两组差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示, 抢救期和优化期液体入量、稳定期和降阶梯期液体入量与乳酸、APACHE II评分均是ICU病死结局的独立危险因素。**结论** 重症超声指导休克的液体管理, 可以减少稳定期和降阶梯期的液体入量, 并改善不良结局; 无论是休克抢救期和优化期的液体入量, 还是稳定期和降阶梯期的液体入量均与患者预后相关。

【关键词】 休克 液体入量 休克病理生理分期 预后

Influence of Critical Care Ultrasound Oriented Fluid Management in Different Stages of Shock to the Outcome QIN Yao¹, YIN Wan-hong², ZENG Xue-ying¹, ZOU Tong-juan², LI Yi², ZHOU Ran², KANG Yan^{2△}, WANG Xiao-ting³. 1. Emergency Department and Intensive Care Unit, West China School of Public Health, West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Intensive Care Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100032, China

△ Corresponding author, E-mail: kangyan.scu.edu

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between fluid management oriented by critical care ultrasound and prognosis in patients with shock. **Methods** We analyzed the data of a randomized controlled trial called Critical Care Ultrasound Oriented Shock Treatment (CCUSOST) in the Department of Critical Care Medicine, West China Hospital retrospectively. 77 patients in the critical care ultrasound oriented treatment group (experimental group) and 70 patients in the conventionally treated group as control were included in the statistics, to evaluate the relationship between fluid intake and prognosis. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to analyze risk factors for ICU mortality. **Results** The baseline indexes of the patients in the experimental group and the control group were consistent. The ICU mortality of the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The fluid intake in the stabilization and de-escalation phases was less than the the control group ($P<0.05$). We divided these shock patients into survival group (92 cases) and non-survival (55 cases) according to whether they died in ICU, and the univariate analysis for ICU mortality showed that acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, SOFA score, Lac, hourly urine output, total fluid intake, fluid intake in the salvage and optimization stages, fluid intake in the stabilization and de-escalation stages were significantly different ($P<0.05$) between survivors and non-survivors. Multivariate analysis showed that the fluid intake during the salvage and optimization phases, fluid intake in the stabilization and de-escalation phases were independent risk factors for ICU mortality. **Conclusion** Critical care

* 四川省科技厅重点研发项目(No. 2019YFS0449)资助

△ 通信作者, E-mail: kangyan.scu.edu

ultrasound oriented shock fluid management could reduce fluid intake of stabilization and de-escalation phases, and improved adverse outcome; whether the fluid intake during stabilization and de-escalation phases, or the fluid intake during the salvage and optimization phases, both were associated with patient prognosis.

【Key words】 Shock Fluid intake Shock pathophysiological phase Prognosis

休克患者预后与液体负荷息息相关,液体蓄积会增加脏器功能损害和不良结局^[1],过多的液体负荷会增加休克患者的死亡率^[2-8]。既往临床医师大多关注患者整体的液体平衡量与结局的关系,对休克不同时期液体出入量的管理并未引起重视。根据休克患者的病理生理特点,休克可分为抢救期、优化期、稳定期及降阶梯期^[9]。抢救期患者处于心肺复苏阶段或者严重低氧/低血压状态,此期主要治疗目标为升血压,提供基础生命支持措施,迅速窄化休克病因。优化期,患者的病理生理变化为脏器氧供不足,此期治疗过程是对循环状态进行精细化评估,需提供足够的氧供,满足机体氧耗。稳定期在循环逐渐趋于稳定后,以改善脏器灌注为主要治疗目标。降阶梯期评估各个脏器功能,逐步清除液体负荷、减量或停用升压药,减轻脏器过多负荷。因此对休克患者的液体管理,不应只关注总的液体平衡量,应根据不同分期的病理生理特点进行管理,特别是对稳定期和降阶梯期的休克患者,随着病情的好转,监测手段的撤除,放松对液体的管理,可能对患者的预后造成不良影响。为此,本研究尝试使用重症超声可视化病理生理导向的监测技术,指导休克患者液体管理,探讨重症超声监测对休克患者的液体管理的价值。

重症超声检查是一种无创、及时、床旁监测技术,有可能替代有创监测措施对患者的容量状态进行综合评估^[10]。因此,重症超声的临床应用可实现可视化、量化休克患者的液体管理。基于此,本研究对华西医院重症医学科(ICU)休克患者采用重症超声导向休克治疗(critical care ultrasound oriented shock treatment, CCUSOST)方案,对休克患者不同时期的液体入量管理进行对照研究,评估液体管理与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源和收集

对一项重症超声导向的 ICU 患者休克治疗的前瞻随机对照研究的数据进行分析。研究纳入 2018 年 3~10 月四川大学华西医院重症医学科收治的休克患者为研究对象。纳入标准:①收缩压

(SBP) < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或平均动脉压(MAP) < 65 mmHg 或 SBP 较基础下降 > 40 mmHg; ②血乳酸(Lac) > 2 mmol/L; ③毛细血管再充盈时间 > 4.5 s; ④每小时尿量 < 0.5 mL/kg; ⑤皮肤湿冷、肢端冰凉、意识改变; ⑥休克发生时间 < 6 h; 排除标准:①年龄 < 18 岁; ②孕妇; ③患者或者家属拒绝接受检查; ④休克发生 > 6 h; 剔除标准:①要求退出试验者; ②纳入后 24 h 内死亡。遵照纳入及排除标准,最终纳入 147 例患者(试验组 77 例,对照组 70 例)。该研究经四川大学华西医院生物医学伦理分委会审批[2017 年审(35)号],获得所有患者或家属知情同意。

本次分析提取原始研究中各组患者的人口学特点指标,休克各期心率、血压、平均动脉压、中心静脉压、每小时尿量、血管活性药(去甲肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素)和正性肌力药物的使用情况、Lac 水平、呼吸频率、呼吸机参数、氧合指数、休克各期的液体出入量及液体平衡、ICU 内死亡数等。试验组提取各期超声检查方案相应结果,对照组根据实际情况提取循环监测方式。

1.2 试验组液体入量管理方案

试验组采用 CCUSOST 方案对患者循环系统进行方案化管理,主要内容之一为容量评估及管理。具体为:在休克抢救期应用重症超声检查(critical care ultrasound examination, CCUE)方案^[11]快速评估,休克优化期应用六步法^[12]精细化评估患者的心功能、容量及肺水情况。液体输注以大循环指标、血管活性药物剂量、Lac 水平和 Lac 清除率、小时尿量等临床指标为导向,获取容量反应性相关指标,如主动脉峰流速变异(V Δ peak)、每搏量变异(Δ SV),下腔静脉直径,下腔静脉变异率等,容量有反应的患者采取液体输注。稳定期及降阶梯期休克患者用 CCUE 方案监测下腔静脉、双肺肺水,在下腔静脉 > 2 cm 且充盈固定,肺水评分 > 13 分时,予以利尿,并根据临床指标及乳酸变化趋势动态调整治疗方案。

1.3 对照组液体入量管理

对照组的液体管理按照传统的标准临床诊疗方法,在抢救期、优化期主治医师结合 Lac 水平和 Lac 清除率选择不同的监测方式检测容量反应性,在稳

定期和降阶梯期主治医生根据水肿程度、累计液体平衡及临床经验等,选择脱水治疗。

1.4 统计学方法

符合正态分布计量资料者用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。非正态分布计量资料用中位数(四分位间距)表示,采用秩和检验。计数资料的比较采用卡方检验。用单因素分析筛选出与 ICU 病死有关的因素。采用多因素 logistic 回归分析筛选出 ICU 病死的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组患者一般临床资料比较

纳入研究的试验组患者(77 例)和对照组患者(70 例)基线指标一致,具有可比性。试验组 ICU 病死率较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 试验组与对照组患者液体入量比较

表 1 患者一般资料及结局指标
Table 1 Baseline characteristics and outcomes

Variable	Experimental group (<i>n</i> =77)	Control group (<i>n</i> =70)	<i>P</i>
Male/case (%)	47 (61.0)	40 (57.1)	0.631
Age/yr., $\bar{x}\pm s$	56.4 $\pm$ 18.4	57.1 $\pm$ 18.1	0.811
Height/cm, $\bar{x}\pm s$	163.8 $\pm$ 9.1	162.1 $\pm$ 7.5	0.272
Body mass/kg, $\bar{x}\pm s$	60.3 $\pm$ 14.2	58.2 $\pm$ 13.7	0.426
APACHE II/score, $\bar{x}\pm s$	21.2 $\pm$ 7.1	22.2 $\pm$ 7.9	0.409
SOFA/score, $\bar{x}\pm s$	11.0 $\pm$ 3.6	10.4 $\pm$ 3.7	0.317
Mean blood pressure/mmHg, $\bar{x}\pm s$	73.8 $\pm$ 17.3	72.7 $\pm$ 16.8	0.704
Norepinephrine/(μ g/kg·min), median (P ₂₅ -P ₇₅)	0.39 (0.09-0.80)	0.39 (0.12-0.82)	0.644
Urine output per hour/(mL/h), median (P ₂₅ -P ₇₅)	50.0 (30.0-100.0)	40.0 (20.0-100.0)	0.434
Lactate/(mmol/L), median (P ₂₅ -P ₇₅)	2.9 (2.0-5.4)	3.5 (2.7-6.3)	0.059
Respiratory rates/min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	21.2 $\pm$ 4.9	22.4 $\pm$ 4.7	0.138
PEEP/cmH ₂ O, $\bar{x}\pm s$	6.9 $\pm$ 2.4	6.6 $\pm$ 2.1	0.370
PaO ₂ /FiO ₂ , median (P ₂₅ -P ₇₅)	221.2 (122.0-357.7)	222.7 (152.5-368.3)	0.718
Type of shock/case (%)			
Distributive	36 (46.8)	39 (55.7)	NA
Hypovolemic	30 (39.0)	22 (31.4)	NA
Cardiogenic	3 (3.9)	0 (0)	NA
Obstructive	0 (0)	1 (1.4)	NA
Concurrent	8 (10.4)	8 (11.4)	NA
ICU mortality/case (%)	23 (29.9)	32 (45.7)	0.047
Hospital length of stay/d, median (P ₂₅ -P ₇₅)	24.0 (11.5-34.5)	24.5 (15.8-38.5)	0.647
ICU length of stay/d, median (P ₂₅ -P ₇₅)	13.0 (5.0-21.0)	9.0 (4.0-27.5)	0.284
Length of mechanical ventilation/h, median (P ₂₅ -P ₇₅)	137.6 (50.9-243.3)	128.0 (35.5-354.4)	0.854

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: Sequential organ failure assessment; PEEP: Positive end-expiratory preasure; 1 mmHg=0.133 kPa; 1 cmH₂O=0.098 kPa

试验组和对照组患者休克期液体总入量〔分别为 11 581.5 (7 923.9~16 571.0) mL、12 397.0 (8 716.3~20 974.7) mL〕、抢救期和优化期液体入量〔5 392.5 (3 546.0~9 242.0) mL 和 7 093.50 (4 295.25~10 940.00) mL〕差异无统计学意义,各期均为试验组液体入量较对照组少,且稳定期和降阶梯期液体入量试验组〔7 475.0 (4 704.0~10 465.7) mL〕与对照组〔10 000.0 (5 864.0~14 916.4) mL〕比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 影响 ICU 病死的单因素分析

将纳入研究的 ICU 休克患者按是否死亡分为

生存组(92 例)和死亡组(55 例),对两组患者的基线资料进行比较(表 2),结果显示,APACHE II 评分、SOFA 评分、Lac 水平、每小时尿量、液体总入量、抢救期和优化期液体入量、降阶梯期和稳定期的液体入量两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 ICU 病死相关的多因素分析

以单因素方差分析中 $P<0.05$ (包括 APACHE II 评分、年龄、Lac 水平、抢救期和优化期液体入量、降阶梯期和稳定期的液体入量因素)进入多因素 logistic 回归模型分析,结果显示,抢救期和优化期液体入量、稳定期和降阶梯期液体入量与 Lac 水平、

APACHE II 评分均是 ICU 病死(1=病死,0=存活)的独立危险因素(表 3)。

表 2 影响 ICU 病死的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of ICU mortality

Variable	Survival group (n=92)	Non-survival group (n=55)	P
Male/case (%)	56 (60.9)	31 (56.4)	0.591
Age/yr., $\bar{x}\pm s$	54.75 $\pm$ 18.30	60.02 $\pm$ 17.75	0.090
APACHE II /score, $\bar{x}\pm s$	20.10 $\pm$ 6.45	24.32 $\pm$ 8.41	0.001
SOFA/score, $\bar{x}\pm s$	9.85 $\pm$ 3.38	12.20 $\pm$ 3.54	0.000
Mean blood pressure/mmHg, $\bar{x}\pm s$	72.15 $\pm$ 15.27	75.13 $\pm$ 19.51	0.305
Lactate/(mmol/L), median (P ₂₅ -P ₇₅)	2.90 (2.00-4.75)	3.80 (2.60-6.60)	0.028
Urine output per hour/(mL/h), median (P ₂₅ -P ₇₅)	50 (30-120)	30 (15-70)	0.001
PaO ₂ /FiO ₂ , median (P ₂₅ -P ₇₅)	229.63 (152.22-377.40)	200.00 (122.60-289.40)	0.135
Total fluid intake/mL, median (P ₂₅ -P ₇₅)	10 937.00 (7 756.00-15 457.00)	15 220.00 (9 568.75-22 068.50)	0.004
Salvage and optimization stage fluid intake/mL, median (P ₂₅ -P ₇₅)	5 309.50 (3 368.25-7 732.25)	8 558.00 (5 196.00-14 513.50)	0.001
Stabilization and de-escalation stage fluid intake/mL, median (P ₂₅ -P ₇₅)	7 739.50 (4 325.00-11 481.75)	9 950.00 (7 174.00-14 995.00)	0.004

表 3 ICU 病死相关的多因素 logistic 回归

Table 3 Multivariate logistic regression model of ICU mortality					
Variable	B	SE	OR	95%CI	P
Age	0.030	0.015	1.030	1.000-1.062	0.053
APACHE II	0.073	0.037	1.076	1.000-1.157	0.049
Lac	0.283	0.113	1.328	1.065-1.656	0.012
Salvage and optimization stage fluid intake	0.117	0.057	1.124	1.005-1.257	0.041
Stabilization and de-escalation stage fluid intake	0.084	0.038	1.088	1.009-1.172	0.028

B: Partial regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

多项研究^[7,13-15]证实,液体负荷是 ICU 患者预后的独立危险因素,过多的液体负荷会增加 ICU 患者的病死率,延长住院时间和带机时间。本研究发现:抢救期和优化期的液体入量、稳定期和降阶梯期的液体入量是 ICU 病死率的独立危险因素。重症超声管理的休克患者,休克各期入量均明显低于常规治疗组,且两组相比,稳定期和降阶梯期液体入量差异有统计学意义。

液体是休克患者预后讨论当中永恒的话题,合理的液体管理可以改善休克患者的预后^[16]。既往的研究证实液体正平衡与患者不良预后密切相关^[1-2],而鲜有研究证实单纯液体入量与预后相关。近期有研究^[17]证实,液体入量本身与患者的预后相关,这是因为液体平衡是一个总体的结果,而液体输注本身伴随着大量的渗漏,所以液体输注本身可能更影响患者的组织水肿以及脏器功能。现有的研究证实输注本身对临床诊疗有很大的价值,强调了液体的管理并非以最终的平衡这种表面现象为目标,而是减少输注本身带来的伤害^[18]。但是因为休克

不同时期的不同病理生理特点,液体的输注需求存在不同的差异,笼统的对休克全程液体输注进行管理显得不够精确,所以,本研究根据休克不同的病理生理特点、结合业界的主流理念,将休克划分为抢救期和优化期、稳定期和降阶梯期两个阶段来研究液体输注对预后的影响,这更符合休克的特点和临床实际,具有很强的临床指导意义,结果发现,试验组各期液体入量均较对照组少,并且单因素和多因素 logistic 回归模型分析均发现抢救期和优化期液体入量、降阶梯期和稳定期的液体入量是影响休克患者预后的危险因素。这说明无论是在传统理念上认为应该大量液体输注的抢救期和优化期,还是在应该限制液体输注的稳定期和降阶梯期,均应减少液体输注。

重症超声在 ICU 应用广泛,可以全面及时的对循环状态进行评估^[18]。本研究在休克的各个阶段应用不同重症超声检查方案,根据心脏功能、容量状态、容量反应性、肺水分评分,制定滴定液体输注方案,最终减少休克患者在不同时期的液体入量,并改善预后。

本研究主要的局限性在于,它是一个回顾性研究,但是数据来源于一个大型教学医院内历时 8 个月的单中心随机对照研究,数据完整,并具有代表性,以此弥补了其回顾性研究的不足。虽然研究中试验组患者休克期液体总入量和抢救期和优化期液体入量与对照组比较差异无统计学意义,但液体入量均呈低于对照组趋势,或许是因为样本量不足,因此可能需要更大的样本量或者多中心研究来进一步证实。

总之,重症超声指导休克的液体管理,可以减少稳定期和降阶梯期的液体入量,并改善不良结局;无论是休克抢救期和优化期的液体入量,还是稳定期和降阶梯期的液体入量均与患者预后相关。

参 考 文 献

- [1] MITCHELL J P, SCHULLER D, CALANDRINO F S, *et al.* Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145(5): 990-998.
- [2] BOYD J H, FORBES J, NAKADA T A, *et al.* Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 2011, 39(2): 259-265.
- [3] DELLINGER R P, LEVY M M, CARLET J M, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 296-327.
- [4] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, WIEDEMANN H P, WHEELER A P, *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2564-2575.
- [5] MURPHY C V, SCHRAMM G E, DOHERTY J A, *et al.* The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*, 2009, 136(1): 102-109.
- [6] SAKR Y, VINCENT J L, REINHART K, *et al.* High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*, 2005, 128(5): 3098-3108.
- [7] PAYEN D, DE PONT A C, SAKR Y, *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care*, 2008, 12(3): R74[2019-09-02]. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6916>. doi:10.1186/cc6916.
- [8] 曾学英, 廖雪莲, 康焰, 等. 脓毒症休克患者早期舌下微循环改变对器官功能衰竭的预测价值. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(4): 574-579.
- [9] VINCENT J L, DE BACKER D. Circulatory shock. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1726-1734.
- [10] 尹万红, 李易, 秦瑶, 等. 二尖瓣舒张早期血流峰速度与瓣环运动速度比值在评价严重脓毒症肺水肿中的价值. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(4): 580-583.
- [11] WANG X, LIU D, HE H, *et al.* Using critical care chest ultrasonic examination in emergency consultation: a pilot study. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(2): 401-406.
- [12] 段军, 李晨, 王小亭, 等. 重症超声指导循环衰竭处理临床思维. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(8): 682-685.
- [13] SAKR Y, VINCENT J L, REINHART K, *et al.* High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*, 2005, 128(5): 3098-3108.
- [14] D'ORIO V, MENDES P, CARLIER P, *et al.* Lung fluid dynamics and supply dependency of oxygen uptake during experimental endotoxic shock and volume resuscitation. *Crit Care Med*, 1991, 19(7): 955-962.
- [15] D'ORIO V, WAHLEN C, RODRIGUEZ L M, *et al.* Effects of intravascular volume expansion on lung fluid balance in a canine model of septic shock. *Crit Care Med*, 1987, 15(9): 863-868.
- [16] 尹万红, 陈瑶, 金晓东, 等. 床旁超声监测颈总动脉流速变异用于评估外科ICU患者容量状态的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(4): 624-628.
- [17] CORL K A, PRODROMOU M, MERCHANT R C, *et al.* The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med*, 2019, 47(7): 951-959.
- [18] UPADYA A, TILLUCKDHARRY L, MURALIDHARAN V, *et al.* Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med*, 2005, 31(12): 1643-1647.
- [19] YIN W, LI Y, ZENG X, *et al.* The utilization of critical care ultrasound to assess hemodynamics and lung pathology on ICU admission and the potential for predicting outcome. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182881[2019-09-02]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182881>.
- (2019-09-21 收稿, 2019-10-26 修回)
- 编辑 沈 进