

- seeking delay for acute myocardial infarction[J]. *Am J Prev Med*, 1999, 16(4): 325-334. DOI:10.1016/s0749-3797(99)00023-9.
- [43] Blohm M, Hartford M, Karlson BW, et al. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI[J]. *Am J Emerg Med*, 1994, 12(3): 315-318. DOI:10.1016/0735-6757(94)90147-3.
- [44] Dracup K, McKinley S, Riegel B, et al. A nursing intervention to reduce prehospital delay in acute coronary syndrome: a randomized clinical trial[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2006, 21(3): 186-193. DOI: 10.1097/00005082-200605000-00006.
- [45] McKinley S, Dracup K, Moser DK, et al. International comparison of factors associated with delay in presentation for AMI treatment[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2004, 3(3): 225-230. DOI:10.1016/j.ejcnurse.2004.06.004.
- [46] Smith SM, Murchie P, Devereux G, et al. Developing a complex intervention to reduce time to presentation with symptoms of lung cancer[J]. *Br J Gen Pract*, 2012, 62(602): e605-e615. DOI:10.3399/bjgp12x654579.
- [47] Smith S, Fielding S, Murchie P, et al. Reducing the time before consulting with symptoms of lung cancer: a randomised controlled trial in primary care[J]. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(606): e47-e54. DOI:10.3399/bjgp13x660779.
- [48] Farquharson B, Abhyankar P, Smith K, et al. Reducing delay in patients with acute coronary syndrome and other time-critical conditions: a systematic review to identify the behaviour change techniques associated with effective interventions[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e000975. DOI:10.1136/openhrt-2018-000975.
- [49] 汪雪玲. AMI 患者就医延迟及冠脉症状及早应对干预研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2009.
- [50] Li PW, Yu DS. A modeling-based narrative intervention to promote timely care-seeking in patients with acute myocardial infarction: a pilot randomized controlled trial and feasibility analysis[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2019, 18(3): 215-223. DOI:10.1177/1474515118810126.
- [51] 陈国雄, 邬小花, 王红娜, 等. 青岛地区区域协同救治体系对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者救治时间及预后的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(12):1548-1552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.12.019.

(收稿日期: 2020-02-09)

(本文编辑: 郑辛甜)

## 感染性休克液体管理策略: 少即是多

汪华玲<sup>1</sup> 陈齐红<sup>2</sup><sup>1</sup> 苏北人民医院心血管内科, 扬州 225000; <sup>2</sup> 扬州市江都人民医院重症医学科 225200

通信作者: 陈齐红, Email: chenqihong00@163.com

基金项目: 国家自然科学基金 (81670065)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.11.026

液体复苏是感染性休克治疗的重要支持手段<sup>[1]</sup>, 然而液体过负荷会加重组织缺氧, 并且与患者不良预后密切相关。有研究提出感染性休克应采取“Less is more (少即是多)”液体管理策略, 提倡感染性休克患者复苏的液体应尽可能少<sup>[2]</sup>。液体“少即是多”不是无限制的少, 而是需要在一定条件下实施<sup>[3]</sup>。本文分别围绕“少即是多”液体管理策略在感染性休克患者中启动时机、如何实施及阶段性等方面进行综述。

### 1 感染性休克液体管理“少即是多”策略的提出

感染性休克患者存在血容量相对和绝对不足, 所以液体复苏是感染性休克患者早期治疗的基石<sup>[4]</sup>。2001 年

Rivers 等<sup>[5]</sup>的研究表明, 严重感染/感染性休克患者尽早进行液体复苏, 并达到 6 h 早期目标导向治疗 (EGDT) 目标, 28 d 病死率下降 16%。基于 Rivers 等的研究, 2004 年、2008 年及 2012 年拯救脓毒症运动 (SSC) 指南明确提出严重感染/感染性休克患者应进行积极的液体复苏, 并要求达到 6 h EGDT 目标<sup>[6]</sup>。然而, 2014—2015 年间 ProCESS, ARISE, PROMISE 三项高质量随机对照临床试验 (RCT) 却得出不同的结论。这些研究表明, 早期达到 EGDT 目标并不能改善感染性休克患者病死率, 反而会增加患者住院时间及治疗费用<sup>[7-9]</sup>。这三项 RCT 对于后续指南的更新及医疗行为产生了深远的影响。研究者们开始反思感染性休克积极液体复苏对机体造成的不利影响。液体复苏会引起

血液过度稀释, 血红蛋白降低, 不利于氧的携带和运送, 从而导致各组织器官氧供减少。另外, 大量液体输入会造成肺水肿、肺间质水肿及其他组织脏器水肿, 不利于氧弥散, 进一步加重组织缺氧<sup>[10]</sup>。研究显示, 限制性液体复苏策略即减少感染性休克液体输注量, 有降低病死率趋势, 但差异不显著<sup>[11]</sup>。因此有人提出感染性休克液体管理也应该采取“少即是多”策略, 但“少即是多”应该在条件允许的情况下进行, 它在感染性休克中启动时机、如何实施及阶段性仍不明确。

## 2 感染性休克液体管理“少即是多”的启动时机

寻找合适的启动时机是感染性休克患者液体复苏实现“少即是多”的关键。当感染性休克患者不能从液体复苏中获益, 或者液体复苏弊大于利时, 应该启动“少即是多”<sup>[12]</sup>。首先, 应该清楚地认识到液体复苏的目的是改善组织脏器灌注, 减轻组织脏器缺血缺氧程度。2013 年 Vincent 和 de Backer<sup>[13]</sup> 提出休克治疗分为“抢救、优化、稳定和撤离”四个阶段, 其中在最后一个“撤离阶段”, 应该逐渐减停血管活性药物, 并使用利尿剂或血液净化的方法达到液体负平衡, 从而实现液体管理的“少即是多”策略<sup>[14]</sup>。同样, 当感染性休克患者不存在组织脏器缺氧时, 也应立即采取“少即是多”液体复苏策略。另外, 如果感染性休克患者存在组织脏器缺氧时, 应该分析组织缺血缺氧的原因是否因为循环衰竭。因为缺氧除了循环性缺氧, 还包括低张性缺氧、血液性缺氧, 组织性缺氧。如果患者为后三种原因导致的缺氧, 患者不但不能从液体复苏中获益, 还会加重缺氧, 此时也应该采取“少即是多”液体管理策略<sup>[15]</sup>。最后, 如果患者为循环衰竭导致的缺氧, 需要明确液体复苏能否改善血流动力学。维持循环功能的三大要素包括血容量、动脉血管张力、心脏泵血功能。如果患者循环衰竭为后两者原因, 亦不能从液体复苏中获益。因此感染性休克患者应该进行容量反应性评价, 有近一半的感染性休克患者无容量反应性<sup>[16]</sup>。如果无容量反应性, 液体复苏只能给患者带来更多的伤害, 此时更多地考虑改善心功能和增加血管张力的治疗, 并采取“少即是多”的液体复苏策略<sup>[17]</sup>。

## 3 感染性休克液体管理“少即是多”的实施

启动“少即是多”的液体复苏策略后, 选择一个合适的液体治疗剂量是成功实施该策略的保证。液体过负荷跟感染性休克患者不良预后密切相关, 液体不足同样会导致组织低灌注和器官功能衰竭<sup>[18]</sup>。可见, “少”不是无限地少, 它至少应该是维持循环需要的最低液体量。临床上医生需

要动态地评估组织脏器的灌注情况。如果患者组织脏器的低灌注跟容量不足有关, 应该及时降低“少即是多”程度。相反, 如果患者不存在这些情况, 应该逐步增加“少即是多”程度<sup>[19]</sup>。评价感染性休克液体复苏“少即是多”程度包括两个指标, 一是每日液体平衡量; 二是每日液体总入量。每日液体平衡量是每日液体总入量与总出量的差值。“少即是多”期望感染性休克液体复苏时有更少的每日正平衡, 尽量实现更多的液体负平衡。为实现感染性休克液体复苏“少即是多”, 首先可采取限制性液体输注策略, 限制每日液体总量在 2 L 左右; 如果循环有波动, 减慢去甲肾上腺素撤离速度, 减少液体复苏量<sup>[18]</sup>。其次, 间断或持续使用利尿剂以增加尿量, 实现每日液体负平衡。当然, 针对每日液体总入量和每日液体负平衡量限制在多少合适, 目前尚无明确的推荐, 需要根据每个患者具体的组织灌注情况进行滴定<sup>[20]</sup>。

## 4 感染性休克液体管理“少即是多”的阶段性

Malbrain 等<sup>[21]</sup> 指出, 与休克分阶段治疗一样, 感染性休克患者的液体治疗也分为四个阶段, 包括抢救阶段、优化阶段、稳定阶段、撤离阶段。在抢救阶段需要保持一个能维持组织灌注的最低血压, 以抢救患者生命, 该阶段需要进行积极充分的液体复苏, 不宜进行“少即是多”液体复苏策略<sup>[22]</sup>。然而当患者处于撤离阶段, 需要及时撤离相关治疗, 包括呼吸机、抗生素、血管活性药物, 以实现液体负平衡, 积极实施液体的“少即是多”<sup>[23]</sup>。在优化阶段和稳定阶段, 需要充分利用临床监测和支持手段, 优化治疗, 提供合适的氧输送, 降低氧消耗, 减轻组织缺氧, 维持脏器功能稳定。这两个阶段能否实行“少即是多”, 取决于患者组织脏器是否存在低灌注、有无容量反应性<sup>[24]</sup>。然而感染性休克四个阶段没有一个明确时间分界点, 并且四个阶段可以互相转换。可见这两个阶段是否采取“少即是多”的液体管理策略, 需要根据临床的综合判断进行动态滴定。研究表明, 早期采取积极液体复苏, 后期采取限制性液体管理策略可明显改善感染性休克患者预后<sup>[20]</sup>。因此, “少即是多”液体管理策略不是一成不变的, 应该根据感染性休克所处的不同阶段, 选择相应的液体管理策略。

## 5 结语

如果感染性休克患者不能从液体复苏中获益, 或者液体复苏弊大于利时, 应该启动液体管理的“少即是多”策略。实施“少即是多”液体管理策略时, 需要考虑患者所处感染性休克的阶段、组织灌注状态, 以及容量反应性等情况, 而且要根据临床的综合判断, 动态调整“少即是多”液体

治疗剂量。然而“少即是多”液体管理策略对感染性休克患者预后的影响仍缺少高质量循证医学的证据，有待于进一步研究证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 陈振英, 何小军. 2018 中国脓毒症研究发展蓝皮书及未来展望 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(10): 1332-1334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.032
- [2] Hjortrup PB, Group TCT, Haase N, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(11): 1695-1705. DOI:10.1007/s00134-016-4500-7.
- [3] Biswas A, Jantz MA, Mehta HJ. “Less is more” approach for management of intrapleural sepsis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(8): 1355-1356. DOI:10.1513/annalsats.201703-267le.
- [4] 董亮, 李朗, 梁锋鸣, 等. 经皮氧分压监测用于评估感染性休克患者预后的临床研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(3) : 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.03.008.
- [5] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe Sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377. DOI:10.1056/nejmoa010307.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes D, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2):165-228. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [7] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18): 1683-1693. DOI:10.1056/nejmoa1401602.
- [8] Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1496-1506. DOI:10.1056/nejmoa1404380.
- [9] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. N Engl J Med, 2015, 372(14): 1301-1311. DOI:10.1056/nejmoa1500896.
- [10] Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev J, et al. Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4): 390-398. DOI:10.1111/aas.12862.
- [11] Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, et al. The restrictive IV fluid trial in severe Sepsis and septic shock (RIFTS) : A Randomized Pilot Study [J]. Crit Care Med, 2019, 47(7): 951-959. DOI:10.1097/ccm.0000000000003779.
- [12] Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials [J]. Crit Care Med, 2016, 44(5): 981-991. DOI:10.1097/ccm.0000000000001556.
- [13] Vincent JL, de Backer D. Circulatory shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1726-1734. DOI:10.1056/nejmra1208943.
- [14] Inwald D, Canter RR, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus versus current practice in children with septic shock: the FiSh feasibility study and pilot RCT[J]. Health Technol Assess, 2018, 22(51): 101-106. DOI:10.3310/hta22510.
- [15] Groeneveld AJ. Fluids in septic shock: too much of a good thing?[J]. Crit Care, 2009, 14(1): 101. DOI:10.1186/cc8201.
- [16] Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the fluids in shock pilot trial[J]. Arch Dis Child, 2019, 104(5): 426-431. DOI:10.1136/archdischild-2018-314924.
- [17] Kattan E, Ospina-Tascón GA, Teboul JL, et al. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial[J]. Crit Care, 2020, 24: 23. DOI:10.1186/s13054-020-2732-y.
- [18] 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.
- [19] Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more [J]. Chest, 2008, 133(1): 252-263. DOI:10.1378/chest.07-1496.
- [20] Parker MM. Transfusion in pediatric sepsis: Less may not be more, but it is at least as good[J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(5): 592-593. DOI:10.1097/pcc.0b013e3181fe3b1b.
- [21] Malbrain MLNG, van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8: 66. DOI:10.1186/s13613-018-0402-x.
- [22] Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2019, 47(11): 1582-1590. DOI:10.1097/ccm.0000000000003960.
- [23] Vandervelden S, Malbrain MLNG. Initial resuscitation from severe sepsis: one size does not fit all[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47: s44-s55. DOI:10.5603/ait.a2015.0075.
- [24] Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis[J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3): 339-349. DOI:10.1093/bja/aev349.

( 收稿日期 : 2020-03-31 )

( 本文编辑 : 郑辛甜 )