

液体复苏时机对急性肾损伤患者外周血管阻力变化及预后的影响

毛燕芳 谢戎

自贡市第一人民医院急诊科, 四川自贡 643000

摘要 目的:探究不同时机进行液体复苏对急性肾损伤(AKI)患者疗效的影响,及外周血管阻力(SVR)变化对预后的影响。方法:收集116例因脓毒症所致AKI患者的临床资料,根据液体复苏时机,将患者分为早期组55例和延迟组61例。比较2组患者复苏前、后不同时间血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血流动力学指标的变化;比较2组复苏后肾脏替代治疗情况、住院时间、机械通气时间、肾功能恢复率及并发症发生情况;Kaplan-Meier法绘制生存曲线,分析2组28d生存情况;以受试者工作特征(ROC)曲线分析复苏后24h的SVR对患者28d生存情况的预测价值。结果:与复苏前比较,2组患者复苏后24、48、72h及出ICU时的Scr、BUN、SVR均明显降低,心排量(CO)、每搏输出量(SV)明显升高,且早期组的Scr、BUN、SVR明显低于延迟组,CO、SV明显高于延迟组(P 均 <0.05);早期组的ICU住院时间、机械通气时间明显短于延迟组,肾功能恢复率明显高于延迟组(P 均 <0.05);2组并发症总发生率差异无统计学意义(7.27% vs 11.48%, $P>0.05$);早期组28d死亡率明显低于延迟组(30.91% vs 52.46%, $P<0.05$);复苏后24h的SVR预测患者28d死亡的ROC曲线下面积为0.863(95% CI:0.817~0.924, $P<0.001$)。结论:早期液体复苏能够快速改善AKI患者的肾功能及SVR,降低患者死亡率。

关键词 急性肾损伤;液体复苏时机;外周血管阻力;预后

中图分类号 R691.6

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240408

Effect of timing of fluid resuscitation on changes in peripheral vascular resistance and prognosis of patients with acute kidney injury MAO Yan-fang, XIE Yu. Emergency Department, Zigong First People's Hospital, Sichuan Zigong 643000, China

Corresponding author: MAO Yan-fang, E-mail: emu5465069@163.com

Abstract Objective: To investigate the impact of fluid resuscitation at different time points on the therapeutic efficacy of patients with acute kidney injury (AKI) and the influence of changes in systemic vascular resistance (SVR) on prognosis. Methods: Clinical data from 116 patients with AKI caused by sepsis were collected. Patients were divided into an early resuscitation group (55 cases) and a delayed resuscitation group (61 cases) based on the timing of fluid resuscitation. Changes in serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and hemodynamic parameters were compared between the two groups before and after resuscitation at different time points. The need for renal replacement therapy, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation, renal function recovery rate, and occurrence of complications were also compared between the two groups. The Kaplan-Meier method was used to draw survival curves and analyze 28-day survival in both groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of SVR at 24 h after resuscitation for 28-day survival. Results: Compared with before resuscitation, Scr, BUN, and SVR were significantly reduced, and cardiac output (CO) and stroke volume (SV) were significantly increased at 24, 48, and 72 h after resuscitation and at ICU discharge in both groups. The early resuscitation group had significantly lower Scr, BUN, and SVR levels and significantly higher CO and SV than the delayed resuscitation group (all $P<0.05$). The early resuscitation group had significantly shorter ICU stay and duration of mechanical ventilation and a significantly higher renal function recovery rate than the delayed resuscitation group (all $P<0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of complications between the two groups (7.27% vs. 11.48%, $P>0.05$). The 28-day mortality rate was significantly lower in the early resuscitation group than the delayed resuscitation group (30.91% vs. 52.46%, $P<0.05$). The area under the ROC curve for predicting 28-day mortality based on SVR at 24 h after resuscitation was 0.863 (95% CI: 0.817-0.924, $P<0.001$). Conclusion: Early fluid resuscitation can rapidly improve renal function and SVR in patients with AKI and reduce mortality.

Key words Acute kidney injury; Fluid resuscitation timing; Systemic vascular resistance; Prognosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种器官功能障碍,脓毒症是导致其发生的重要原因^[1~3]。目前治疗 AKI 仍以液体复苏为主。早期积极液体复苏是成功挽救 AKI 患者并改善其预后的重要措施^[4]。但复苏时若液体过量可能加重 AKI 患者的肾损伤,降低复苏成功率^[5]。外周血管阻力(systemic vascular resistance, SVR)能够有效反映机体的血容量状态和心功能^[6]。本研究探讨不同时机进行液体复苏对 AKI 患者疗效的影响及 SVR 变化对预后的影响。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2020 年 5 月 1 日-2022 年 5 月 1 日自贡市第一人民医院收治的因脓毒症所致 AKI 患者 116 例的临床资料,根据液体复苏时机,分为早期组 55 例和延迟组 61 例。其中早期组男性 26 例,女性 29 例,年龄 44~75 岁,平均(61.9 ± 5.3)岁;延迟组男性 34 例,女性 27 例,年龄 45~73 岁,平均(63.0 ± 5.4)岁。

纳入标准:①符合《改善全球肾脏病预后组织临床实践指南》^[7]中关于 AKI 的诊断标准;②ICU 住院时间 ≥ 24 h;③AKI 分期为 II~III 期。排除标准:①未接受液体复苏治疗;②年龄 < 18 岁;③存在肾后性、肾动脉闭塞、间质肾病等肾脏疾病;④合并恶性肿瘤及免疫系统疾病;⑤长期透析患者;⑥有液体复苏禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会审批(批号:KYL001642)。

2. 液体复苏方法:以乳酸钠林格液为主要复苏液体,适时使用低分子右旋糖酐,二者应用比例为 2:1~3:1。早期组在患者脓毒性休克或重症感染早期进行液体复苏,前 6 h 内以 30 mL/kg 输注升压药,维持平均动脉压 > 60 mmHg;延迟组患者入院后诊断为脓毒性休克或重症感染后 1 周内,机体处于液体负平衡状态的时间至少为连续 2 d,随后进行液体复苏治疗,30 mL/kg 的液体输注时间超过 6 h。2 组患者复苏后维持红细胞压积 $\geq 30\%$,平均动脉压为 80~85 mmHg。

3. 观察指标:记录患者的一般资料,包括性别、年龄、身高、体重,计算体质指数(body mass index, BMI),记录患者合并高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死情况、感染部位(肺内、肺外)、AKI 分期、脓毒血症。患者入院后 24 h 内,采用急性生理与慢性健康评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[8]评估 ICU 患者的病情严重程度,

总分越高提示患者的病情越严重;采用序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)^[9]评估患者各脏器功能受损程度,评估内容包括肾脏、肝脏、呼吸、血液、神经、循环 6 项,每项 0~4 分,总分 0~24 分,总分越高提示患者的脏器受损越严重。APACHE II 评分和 SOFA 评分均选取入院后 24 h 内评估的最差值。分别于患者液体复苏前、复苏后 24、48、72 h 及出 ICU 时,抽取患者外周静脉血 5 mL,3 000 转/min 离心 10 min 获得血清,采用 AU5421 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)及配套试剂检测血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平。采用 AU5421 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测液体复苏前血清白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平;采用 e-411 电化学发光仪(瑞士罗氏公司)测定液体复苏前血清降钙素原(PCT)水平。分别于患者液体复苏前、复苏后 24、48、72 h 及出 ICU 时将超声探头置于胸骨上窝采集主动脉血流频谱,获得 SVR^[10]、心排量(cardiac output, CO)、每搏输出量(stroke volume, SV)。记录患者液体复苏后是否采用肾脏替代治疗、ICU 住院时间、总住院时间、机械通气时间、肾功能恢复情况;记录患者并发症发生情况,包括肺水肿、感染加重、呼吸窘迫综合征、稀释性凝血障碍。记录患者 28 d 的生存情况。

4. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,组内差异比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,分析不同液体复苏时机的 AKI 患者 28 d 生存情况;采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析液体复苏后 24 h 的 SVR 对患者 28 d 生存情况的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及炎症因子水平:2 组患者的一般资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

2. 肾功能:液体复苏前 2 组患者血清 Scr、BUN 水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05),复苏后 24、48、72 h 及出 ICU 时,2 组血清 Scr、BUN 水平均明显低于复苏前,且早期组明显低于延迟组(P 均 < 0.05),见表 2、图 1。

3. 血流动力学参数:2 组患者液体复苏前的 SVR、CO、SV 差异无统计学意义(P 均 > 0.05),复

苏后 24、48、72 h 及出 ICU 时的 SVR 均明显降低, CO、SV 明显升高,且早期组 SVR 低于延迟组,CO、SV 高于延迟组(P 均 <0.05),见表 3、图 2。

4. 肾脏替代治疗情况、住院时间、机械通气时间、肾功能恢复率情况:早期组患者 ICU 住院时间、

机械通气时间明显短于延迟组,肾功能恢复率明显高于延迟组(P 均 <0.05),2 组患者肾替代治疗比例及总住院时间比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 4。

5. 并发症及预后:早期组并发肺水肿、感染加

表 1 2 组患者一般资料及炎症因子水平的比较

组别	早期组(n=55)	延迟组(n=61)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	26(47.27)	34(55.74)	0.830	0.362
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	61.85 $\pm$ 5.28	63.04 $\pm$ 5.36	1.202	0.232
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.85 $\pm$ 2.13	23.42 $\pm$ 1.96	1.132	0.260
糖尿病[例(%)]	12(21.82)	8(13.11)	1.535	0.215
高血压[例(%)]	23(41.82)	29(47.54)	0.383	0.536
冠心病[例(%)]	18(32.73)	27(44.26)	1.621	0.203
脑梗死[例(%)]	10(18.18)	17(27.87)	1.520	0.218
肺内感染[例(%)]	10(18.18)	12(19.67)	0.042	0.838
AKI II 期[例(%)]	18(32.73)	23(37.70)	0.314	0.575
脓毒血症[例(%)]	34(61.82)	40(65.57)	0.177	0.674
APACHE II 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	19.28 $\pm$ 5.02	19.83 $\pm$ 5.49	0.561	0.576
SOFA 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	11.31 $\pm$ 3.85	11.64 $\pm$ 4.02	0.450	0.653
IL-6(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	28.06 $\pm$ 7.28	27.39 $\pm$ 7.52	0.486	0.628
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	118.24 $\pm$ 26.45	115.62 $\pm$ 25.39	0.544	0.587
PCT(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	2.93 $\pm$ 1.21	2.85 $\pm$ 1.26	0.348	0.729

表 2 2 组患者液体复苏后不同时间肾功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	早期组(n=55)	延迟组(n=61)	t 值	P 值
Scr(μ mol/L)	复苏前	462.76 $\pm$ 172.48	445.89 $\pm$ 134.82	0.538	0.591
	复苏后 24 h	341.92 $\pm$ 128.47*	395.83 $\pm$ 142.06*	2.135	0.035
	复苏后 48 h	295.58 $\pm$ 117.32*	372.14 $\pm$ 132.45*	3.280	0.001
	复苏后 72 h	248.76 $\pm$ 108.86*	321.63 $\pm$ 122.43*	3.373	0.001
	出 ICU 时	216.49 $\pm$ 112.73*	305.24 $\pm$ 128.72*	3.931	<0.001
BUN(mmol/L)	复苏前	25.22 $\pm$ 3.46	25.05 $\pm$ 3.37	0.268	0.789
	复苏后 24 h	19.12 $\pm$ 2.43*	21.47 $\pm$ 2.85*	4.752	<0.001
	复苏后 48 h	16.65 $\pm$ 2.28*	18.76 $\pm$ 2.39*	4.852	<0.001
	复苏后 72 h	14.02 $\pm$ 1.94*	16.48 $\pm$ 2.03*	6.655	<0.001
	出 ICU 时	11.32 $\pm$ 1.85*	13.46 $\pm$ 1.92*	6.098	<0.001

注:与复苏前比较,* $P<0.05$

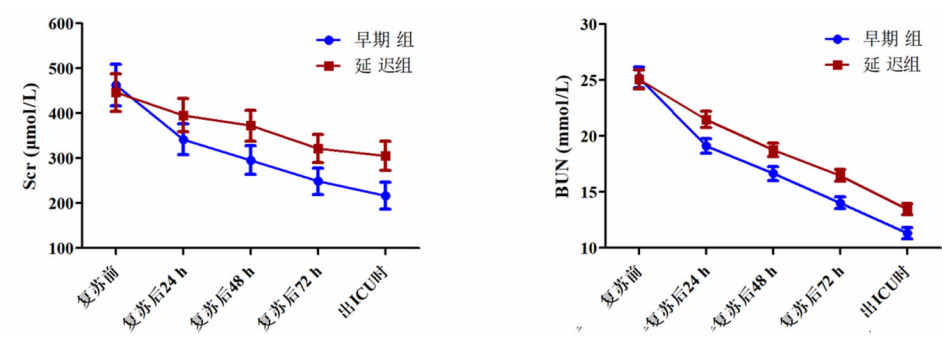


图 1 2 组患者液体复苏前、后肾功能指标的比较

表 3 2 组患者液体复苏后不同时间血流动力学参数的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	早期组(n=55)	延迟组(n=61)	t 值	P 值
SVR($d \cdot s/cm^5$)	复苏前	2524.37 $\pm$ 565.42	2497.85 $\pm$ 553.46	0.255	0.799
	复苏后 24 h	2125.76 $\pm$ 442.21 [*]	2302.38 $\pm$ 504.59 [*]	1.995	0.048
	复苏后 48 h	1975.82 $\pm$ 428.95 [*]	2146.69 $\pm$ 435.29 [*]	2.126	0.036
	复苏后 72 h	1835.89 $\pm$ 421.37 [*]	2015.74 $\pm$ 413.95 [*]	2.317	0.022
	出 ICU 时	1716.45 $\pm$ 396.84 [*]	1909.28 $\pm$ 387.67 [*]	2.645	0.009
CO(L/min)	复苏前	5.14 $\pm$ 1.32	5.21 $\pm$ 1.25	0.293	0.770
	复苏后 24 h	6.07 $\pm$ 1.06 [*]	5.65 $\pm$ 1.18 [*]	2.008	0.047
	复苏后 48 h	6.25 $\pm$ 1.12 [*]	5.79 $\pm$ 1.15 [*]	2.178	0.031
	复苏后 72 h	6.47 $\pm$ 1.20 [*]	5.92 $\pm$ 1.24 [*]	2.422	0.017
	出 ICU 时	6.95 $\pm$ 1.26 [*]	6.31 $\pm$ 1.37 [*]	2.609	0.010
SV(mL)	复苏前	52.76 $\pm$ 7.28	54.39 $\pm$ 7.64	1.173	0.243
	复苏后 24 h	64.85 $\pm$ 8.12 [*]	59.47 $\pm$ 8.01 [*]	3.589	<0.001
	复苏后 48 h	72.41 $\pm$ 8.45 [*]	64.31 $\pm$ 8.52 [*]	5.133	<0.001
	复苏后 72 h	78.26 $\pm$ 8.24 [*]	72.06 $\pm$ 8.35 [*]	4.018	<0.001
	出 ICU 时	86.03 $\pm$ 9.72 [*]	78.26 $\pm$ 9.28 [*]	4.403	<0.001

注:与复苏前比较,* $P<0.05$

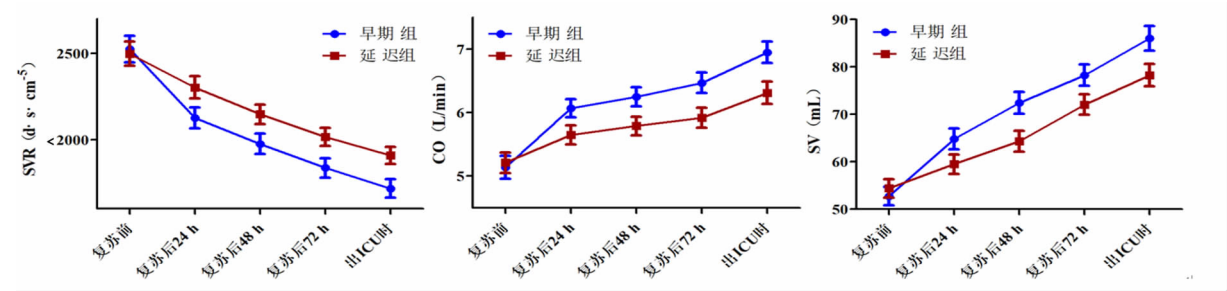


图 2 2 组患者液体复苏前、后血流动力学参数的比较

表 4 2 组液体复苏后治疗及肾功能情况比较

指标	早期组(n=55)	延迟组(n=61)	t/χ^2 值	P 值
肾脏替代治疗[例(%)]	25(45.45)	37(60.66)	2.686	0.101
ICU 住院时间($d, \bar{x} \pm s$)	11.23 $\pm$ 3.42	14.85 $\pm$ 4.05	5.171	<0.001
总住院时间($d, \bar{x} \pm s$)	29.51 $\pm$ 4.85	30.24 $\pm$ 5.13	0.785	0.434
机械通气时间($d, \bar{x} \pm s$)	8.46 $\pm$ 2.97	9.83 $\pm$ 2.42	2.734	0.007
肾功能恢复[例(%)]	50(90.91)	46(75.41)	4.869	0.27

重、酸中毒、稀释性凝血障碍分别为 2、0、0、2、4 例,延迟组分别为 1、2、3、1 例,2 组患者并发症总发生率分别为 7.27%(4/55)和 11.48%(7/61),差异无统计学意义($\chi^2=0.595, P=0.206$)。早期组 28 d 死亡率明显低于延迟组(30.91% vs 52.46%, $\chi^2=5.505, P=0.019$)。

6. ROC 曲线分析:复苏后 24 h 的 SVR 最佳临界值为 2276.31 $d \cdot s/cm^5$,曲线下面积为 0.863 (95% CI:0.817~0.924, $P<0.05$),灵敏度和特异

性分别为 89.72% 和 84.36%,具有较高的预测价值,见图 3。

讨论

脓毒症是由于免疫系统失衡、过度的炎症反应导致大量细胞因子、炎症介质释放引发的临床综合征,是 ICU 内诱发 AKI 的常见原因。脓毒症诱发 AKI 发病的机制十分复杂。有学者认为,肾脏血流灌注减少是脓毒症诱发 AKI 发生的主要机制,其原

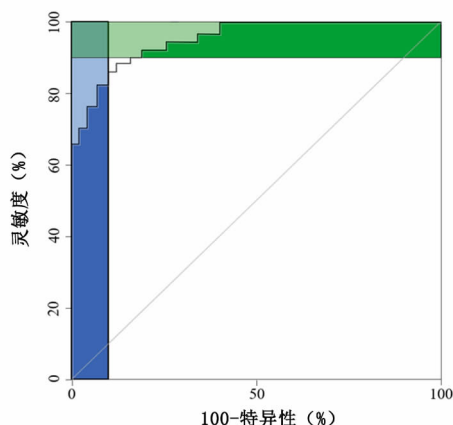


图3 ROC 曲线分析 SVR 对患者 28 d 生存情况的预测价值

因可能与心脏输出量减少及肾脏血管收缩有关^[11]。还有研究发现,脓毒症患者微循环改变影响肾内血流重新分布也是导致 AKI 发生的重要原因^[12]。关于脓毒症诱发 AKI 发病的机制,还有凝血纤溶功能紊乱、细胞凋亡、炎症风暴等学说,但目前尚未完全阐明。

脓毒症所致 AKI 患者多存在静脉床血管扩张和 SVR 下降的病理表现^[13],炎症介质可通过一系列反应导致有效循环血容量和微循环灌注减少。刘明宗等^[14]研究发现,早期连续肾替代治疗能够明显提高 ICU 脓毒症致 AKI 患者的肾功能恢复率。在本研究早期液体复苏治疗患者复苏后的 Scr、BUN 水平明显低于延迟液体复苏患者,肾功能恢复率明显高于延迟液体复苏患者,可能是延迟液体复苏患者开始治疗时可能已经发生不可逆性肾损伤,肾功能障碍严重,恢复难度增加,而早期液体复苏可能在患者发生不可逆性肾损伤之前恢复其肾脏血流灌注,有利于肾功能的恢复。有研究发现,较高的液体输注率与 AKI 患者中心静脉压的显著升高有关,能够快速恢复患者血流动力学的稳定状态^[15]。随着血流动力学监测技术的发展,通过监测 SVR、CO、SV 等血流动力学参数有助于判断 AKI 患者液体复苏后的容量反应性,对于准确和及时进行液体复苏具有指导意义,避免过度液体复苏和降低潜在并发症的发生风险。本研究 2 组患者复苏后的 SVR 明显下降,CO、SV 明显升高,表明不同时间的液体复苏均能够有效提高心输出量,增加循环血容量,改善组织灌注,此外,早期液体复苏患者复苏后的上述血流动力学参数的改善效果更显著,在患者内环境稳态的恢复中起到积极的作用,究其原因可能是,延迟治

疗可能导致患者病情及感染情况的加重,增加器官和血管的损伤程度,不利于血流动力学指标的恢复。

参考文献

- Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 279-301.
- Alexander MP, Mangalaparthi KK, Madugundu AK, et al. Acute kidney injury in severe COVID-19 has similarities to sepsis-associated kidney injury: a multi-omics study[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(10): 2561-2575.
- Hu H, Li L, Zhang Y, et al. A prediction model for assessing prognosis in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury[J]. Shock, 2021, 56(4): 564-572.
- Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(7): 738-742.
- Gameiro J, Fonseca JA, Outerelo C, et al. Acute kidney injury: from diagnosis to prevention and treatment strategies[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1704-1724.
- Kulkarni AV, Kumar P, Sharma M, et al. Midodrine improves the tolerability of diuretics in patients with acute-on-chronic liver failure-a pilot study[J]. J Clin Exp Hepatol, 2021, 11(5): 573-578.
- 金仁华, 沈晓, 孙加奎, 等. 脓毒症急性肾损伤的肾脏替代治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(5): 404-408.
- Huang W, Wang X, Zhang H, et al. The value of serum uncoupling protein-2 level for the patients with sepsis[J]. Shock, 2020, 54(3): 301-307.
- Wang H, Kang X, Shi Y, et al. SOFA score is superior to APACHE-II score in predicting the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 638-645.
- Ghionzoli N, Sciacaluga C, Mandoli GE, et al. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(3): 487-496.
- Arshad A, Ayaz A, Rehman S, et al. Progression of acute kidney injury to chronic kidney disease in sepsis survivors: 1-year follow-up study[J]. J Intensive Care Med, 2021, 36(11): 1366-1370.
- Huen SC. Metabolism as disease tolerance: implications for sepsis-associated acute kidney injury[J]. Nephron, 2022, 146(3): 291-294.
- Molema G, Zijlstra JG, van Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(2): 95-112.
- 刘明宗, 曹小瑶, 李秀华, 等. 肾脏替代治疗时机对 ICU 脓毒症致肾损伤患者预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(23): 3553-3557.
- Johnston LE, Thiele RH, Hawkins RB, et al. Virginia interdisciplinary cardiothoracic outcomes research center. Goal-directed resuscitation following cardiac surgery reduces acute kidney injury: A quality initiative pre-post analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 159(5): 1868-1877.