

· 临床研究 ·

## 外周静脉-动脉血乳酸差值对感染性休克患者预后的预测价值

高伟,倪海滨\*,张家留,周丹丹,殷丽萍,张勇\*,陈浩,张蓓蓓,李伟,朱启勇

南京中医药大学附属中西医结合医院重症医学科,江苏 南京 210028

**[摘要]** 目的:探讨外周静脉-动脉血乳酸差值对感染性休克患者预后的预测价值。方法:采用前瞻性研究方法,选择2017年5月—2018年5月南京中医药大学附属中西医结合医院重症医学科收治的感染性休克患者,测定患者入院时及早期复苏6 h后动脉及外周静脉血气分析,记录患者动脉血乳酸(A-lac)及外周静脉血乳酸(V-Lac),计算患者外周静脉-动脉血乳酸差值( $\Delta$ Lac),根据患者28 d预后将患者分为存活组及死亡组,采用多因素 Logistic 回归分析患者死亡的危险因素,并通过受试者工作特征曲线(ROC)评价各项指标变化,预测患者预后。结果:共入选59例感染性休克复苏达标患者,28 d存活34例,死亡25例。与存活组比较,死亡组患者急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分及序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)明显升高( $P < 0.05$ ),患者入院时 A-Lac 和 V-Lac 明显升高( $P < 0.05$ ),早期复苏6 h后 V-Lac 和  $\Delta$ Lac 明显升高( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,复苏后  $\Delta$ Lac 是患者28 d生存率的独立预后因素( $P=0.005$ )。ROC 曲线分析显示,早期复苏6 h后  $\Delta$ Lac 的 ROC 曲线下面积(AUC)最大,为0.838(OR=74.107,  $P < 0.001$ ),最佳临界值为0.65 mmol/L时,预测患者28 d死亡的敏感度为76.0%,特异度为85.3%。结论:外周静脉-动脉血乳酸差值与感染性休克患者预后相关,可作为评估感染性休克患者28 d生存率的独立预后指标。

**[关键词]** 外周静脉-动脉血乳酸差;乳酸;感染性休克;预后**[中图分类号]** R631.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1170-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200815

### Prognostic value of difference between peripheral venous and arterial lactate in patients with septic shock: a prospective pilot study

GAO Wei, NI Haibin\*, ZHANG Jialiu, ZHOU Dandan, YIN Liping, ZHANG Yong\*, CHEN Hao, ZHANG Beibei, LI Wei, ZHU Qiyong

*Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China*

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the value of the difference between peripheral venous and arterial lactate level for the prognosis of patients with septic shock after early resuscitation. **Methods:** Patients with septic shock in the Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine from May 2017 to May 2018 were enrolled in this prospective observational study. Patients were divided into two groups according to the 28-day mortality. Peripheral venous and arterial blood samples were withdrawn simultaneously and analyzed immediately at the bedside on admission and after 6 h-bundles of treatments. Peripheral venous lactate concentration (V-Lac) and arterial lactate concentration (A-Lac) were recorded, while the difference between V-Lac and A-Lac ( $\Delta$ Lac) was calculated. Multivariate logistic regression analysis was performed to select possible risk factors for 28-day mortality, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to assess the prognostic value for 28-day mortality. **Results:** Fifty-nine patients were enrolled. Thirty-four patients survived and twenty-five patients died during the 28-day period. Compared with the survivor group, acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation II score (SOFA) were significantly higher in the non-survivor group ( $P < 0.05$ ). In the non-survivor group, A-Lac and V-Lac were significantly higher at admission ( $P < 0.05$ ), and V-Lac and  $\Delta$ Lac were significantly higher after 6 h-bundles of treatments ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that  $\Delta$ Lac after 6 h-

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81673932);江苏省中医药局科技项目(YB201820)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: ninger\_wei@163.com; zhangyong20153175@126.com

bundles of treatments (OR=74.107,  $P=0.005$ ) was the independent risk factors for 28-day mortality. It was shown by ROC curve analysis that the maximum area under the ROC curve (AUC) of  $\Delta\text{Lac}$  was 0.838 ( $P < 0.001$ ). When the best cut-off value was 0.65 mmol/L as a predictor of 28-day mortality, the sensitivity was 76.0% and the specificity was 85.3%. **Conclusion:** The presence of  $\Delta\text{Lac}$  after the early resuscitation of septic shock is associated with worse outcomes. It can be used to gauge the severity of tissue hypofusion and to estimate poor outcome of patients with septic shock.

[Key words] peripheral venous-to-arterial lactate difference; lactate; septic shock; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1170-1175]

感染性休克是感染引起的全身炎症反应失控导致的循环衰竭,其本质是组织灌注不足引起的组织缺氧及细胞代谢障碍<sup>[1]</sup>,并最终导致多器官功能障碍,是危重患者入院及死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。乳酸是无氧代谢最终产物,既往研究认为休克时组织缺氧导致无氧代谢增加,体内丙酮酸在辅酶参与下转化为乳酸,血乳酸浓度升高,患者出现高乳酸血症<sup>[3]</sup>,临床研究也发现,感染性休克患者入院时动脉高乳酸血症预示着较高的病死率<sup>[4]</sup>。关于乳酸升高机制尚存在争议<sup>[5]</sup>,乳酸升高不仅仅是组织缺氧导致的无氧代谢增加的结果,还与应激致代谢增加及肝肾功能障碍引起的乳酸清除率下降等因素有关<sup>[6]</sup>,所以单纯乳酸升高并不能完全代表组织氧债增加。近年提倡使用乳酸清除率(lactate clearance rate, LCR)评估病情及指导早期液体复苏<sup>[7]</sup>,但关于乳酸清除比例以及观察时间截止点尚存争议。有研究发现感染性休克患者乳酸早期快速下降,但后期下降速度减慢,且晚于中心静脉血氧饱和度( $\text{ScvO}_2$ )、末梢血管再充盈时间等指标<sup>[8]</sup>,所以以乳酸清除为目标的液体复苏很可能导致过度复苏<sup>[9-10]</sup>,从而加重患者病情<sup>[11]</sup>。

休克患者由于交感神经兴奋循环血流分布不均一,外周组织灌注不足最早发生但最晚恢复,当全身的宏观指标正常或恢复正常时,组织灌注不足仍可持续存在,且持续的外周组织灌注不足与患者器官功能障碍及病死率增加等不良预后相关<sup>[12-13]</sup>。而乳酸主要产生于含乳酸脱氢酶丰富的骨骼肌与皮肤等外周组织中,骨骼肌代谢异常可能是乳酸产生的主要原因<sup>[14]</sup>。

综上,推测外周静脉-动脉血乳酸水平差可以提示组织灌注不足及代谢障碍,可以用于对感染性休克患者预后评估。本研究通过观察本院重症医学科感染性休克患者外周静脉-动脉血乳酸水平差异的变化,分析其与预后的相关性,以期寻找能够反映患者预后的指标。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

采用前瞻性研究方法,选择2017年5月—2018年5月本院重症医学科收治的符合感染性休克诊断的患者。入选标准:符合2016年感染性休克诊断国际标准<sup>[1]</sup>;存在感染或可疑感染,且序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)  $\geq 2$ 分,经充分的容量复苏仍持续低血压需缩血管药才能维持平均动脉血压(mean arterial pressure, MAP)  $\geq 65$  mmHg,以及动脉血乳酸  $> 2$  mmol/L。排除标准:年龄  $< 18$  岁或  $> 80$  岁,慢性肝肾不全、长期使用免疫抑制剂、恶性肿瘤晚期、获得性免疫缺陷、妊娠期、糖尿病长期服用二甲双胍、慢性阻塞性肺病、四肢动静脉血栓、外周血管病、放弃治疗的患者。

本研究方案符合医学伦理学标准,经江苏省中西医结合医院伦理委员会批准(No.2015LWKY 003),所有入选患者家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

所有患者按照2016年国际指南给予标准治疗<sup>[15]</sup>:入院后颈内静脉或锁骨下静脉深静脉置管,监测中心静脉压(central venous pressure, CVP),入院后立即监测动脉乳酸,抗生素使用前留取血培养标本,并给予广谱抗感染治疗,3 h内给予30 mL/kg晶体液充分液体复苏;6 h内患者初始复苏后仍存在MAP  $< 65$  mmHg,使用去甲肾上腺素维持MAP  $\geq 65$  mmHg。

患者入院时及最初复苏6 h后使用血气生化仪(型号:Stat profile pHOX Ultra Analyzer,美国Nova公司)检测外周动脉血乳酸水平(A-Lac)与外周静脉血乳酸水平(V-Lac),并计算外周静脉-动脉乳酸差值( $\Delta\text{Lac}$ ): $\Delta\text{Lac}=\text{V-Lac}-\text{A-Lac}$ 。动脉选择桡动脉或肱动脉,外周静脉选择同侧的手背或肘正中静脉。测定并记录患者复苏后6 h MAP、 $\text{ScvO}_2$ 、CVP,记录患者入院当日急性生理与慢性健康(acute physiolo-

gy and chronic health evaluation, APACHE) II 评分及 SOFA 评分,并记录患者 28 d 生存情况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。呈正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。多因素 Logistic 回归分析法对预后进行回归分析,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),以 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分析各指标的最佳诊断临界值及敏感度和特异度。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

最终入选患者 59 例,按 28 d 生存情况分为存活组 34 例,死亡组 25 例;两组年龄、性别比较无明显

差异( $P > 0.05$ )。两组患者标准化治疗 6 h 后 MAP、CVP 和 ScvO<sub>2</sub> 比较无明显差异( $P > 0.05$ )。与存活组比较,死亡组患者 APACHE II 评分及 SOFA 评分明显升高( $P < 0.05$ ,表 1)。

### 2.2 患者入院时及 6 h 复苏后 A-Lac、V-Lac、 $\Delta$ Lac 比较

与存活组比较,死亡组患者入院时 A-Lac 及 V-Lac 明显升高( $P < 0.05$ ), $\Delta$ Lac 无明显差别( $P > 0.05$ ),早期复苏 6 h 后 A-Lac 无明显差别,V-Lac 及  $\Delta$ Lac 明显升高( $P < 0.05$ ,表 2)。

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析患者 28 d 死亡危险因素

将组间比较差异明显的入院时 A-Lac,复苏后 V-Lac 及  $\Delta$ Lac, APACHE I II 评分和 SOFA 评分纳入 Logistic 回归分析,结果显示,复苏后  $\Delta$ Lac 是患者 28 d 生存率的独立预后因素(OR=74.107, $P=0.005$ ,表 3)。

### 2.4 A-Lac、V-Lac、 $\Delta$ Lac 对患者预后判断价值

ROC 曲线分析显示,入院时 A-Lac 与 V-Lac,早

表 1 患者入院时及标准化 6 h 治疗后基本信息

Table 1 Baseline characteristics of patients at admission or after 6h-bundles of treatments

指标	存活组(n=34)	死亡组(n=25)	统计量	P 值
年龄(岁)	64.5 ± 16.4	64.3 ± 16.7	0.041	0.967
性别[男,n(%)]	20(58.8)	14(56.0)	0.047	0.828
既往史[n(%)]			0.137	0.987
高血压	11(32.4)	9(36.0)		
糖尿病	11(32.4)	8(32.0)		
冠心病	7(20.6)	5(20.0)		
脑卒中	5(14.7)	3(12.0)		
感染部位[n(%)]			3.341	0.342
肺部	17(50.0)	9(36.0)		
腹腔	11(32.4)	7(28.0)		
血流	4(11.8)	4(16.0)		
尿路	2(5.9)	5(20.0)		
实验室检查				
白细胞( $\times 10^9/L$ )	15.9 ± 6.6	14.9 ± 5.5	0.645	0.522
C-反应蛋白(mg/L)	73.1 ± 39.6	82.8 ± 36.4	-0.967	0.338
降钙素原(ng/mL)	18.7 ± 15.0	18.6 ± 19.1	0.041	0.967
复苏 6 h 后血流动力学				
MAP(mmHg)	66.4 ± 7.3	65.0 ± 5.9	0.818	0.417
CVP(mmHg)	7.2 ± 2.9	7.0 ± 3.1	0.174	0.862
ScvO <sub>2</sub> (%)	74.4 ± 5.3	73.2 ± 5.3	0.826	0.413
器官功能替代治疗[n(%)]				
机械通气	14(41.2)	14(56.0)	1.270	0.260
持续肾脏替代治疗	8(23.5)	8(32.0)	0.523	0.470
疾病严重程度评分(分)				
APACHE II	20.1 ± 4.5	24.5 ± 6.1	-3.187	0.002
SOFA	12.2 ± 4.6	15.1 ± 4.8	-2.353	0.022

表2 两组患者入院与复苏6 h后A-Lac、V-Lac、ΔLac比较  
Table 2 Levels of A-Lac, V-Lac, ΔLac in survivor and non survivor groups at admission and after 6h-bundles of treatments (mmol/L)

指标	存活组(n=34)	死亡组(n=25)	t值	P值
入院时				
A-Lac	3.2 ± 1.0	4.2 ± 1.2	-3.470	0.001
V-Lac	3.6 ± 1.1	4.6 ± 1.2	-3.495	0.001
ΔLac	0.37 ± 0.21	0.45 ± 0.22	-1.438	0.156
复苏6 h				
A-Lac	2.3 ± 0.6	2.6 ± 0.6	-1.838	0.071
V-Lac	2.8 ± 0.6	3.5 ± 0.9	-3.912	<0.001
ΔLac	0.44 ± 0.25	0.91 ± 0.45	-5.191	<0.001

表3 多因素Logistic回归分析与患者28 d死亡的危险因素  
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of possible risk factors for 28-day mortality

因素	β	P值	OR	95%CI
入院时A-Lac	1.064	0.056	2.898	0.974~8.623
复苏后V-Lac	0.768	0.427	0.464	0.070~3.093
复苏后ΔLac	4.306	0.005	74.107	3.587~1 531.219
APACHE II评分	0.189	0.055	1.209	0.996~1.467
SOFA评分	0.055	0.562	0.946	0.785~1.141

表4 A-Lac、V-Lac、ΔLac判断28 d死亡的预测价值

Table 4 Prognostic values of A-Lac, V-Lac and ΔLac for 28-day mortality

因素	AUC	95%CI	界值点 (mmol/L)	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
入院时A-Lac	0.758	0.635~0.880	3.35	76.0	70.6	0.001
入院时V-Lac	0.761	0.638~0.884	3.55	84.0	61.8	0.001
复苏后V-Lac	0.769	0.644~0.895	2.75	84.0	64.7	<0.001
复苏后ΔLac	0.838	0.724~0.952	0.65	76.0	85.3	<0.001

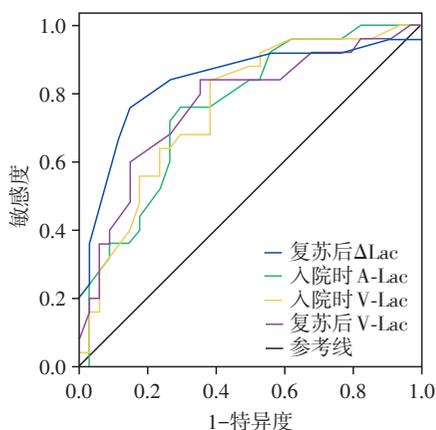


图1 外周静脉乳酸、外周动脉乳酸与静脉-动脉乳酸差值判断28 d死亡的ROC曲线

Figure 1 The receiver operating curves of A-Lac, V-Lac and ΔLac for 28-day mortality

期复苏6 h后V-Lac与ΔLac对患者预后均有预测价值,其中早期复苏6 h后ΔLac的AUC最大,为0.838 ( $P < 0.001$ ),最佳临界值为0.65 mmol/L时,预测患者28 d死亡的敏感度为76.0%,特异度为85.3%;入院时A-Lac的AUC为0.758 ( $P=0.001$ ),最佳临界值为3.35 mmol/L时,敏感度为76.0%,特异度为70.6%;入院时V-Lac的AUC为0.761 ( $P=0.001$ ),最佳临界值为3.55 mmol/L时,敏感度为84.0%,特异度为61.8%;复苏后V-Lac的AUC为0.769 ( $P < 0.001$ ),最佳临界值为2.75 mmol/L时,敏感度为84.0%,特异度为64.7%(表4,图1)。

### 3 讨论

感染性休克本质是微循环障碍导致的组织灌注不足及氧代谢障碍,当全身宏观指标正常或恢复正常时,组织灌注不足仍可持续存在。新近的3个大规模临床试验<sup>[16-18]</sup>表明,以ScvO<sub>2</sub>、CVP等宏观指标为复苏目标并没有改善患者预后,且许多患者入院时及复苏前ScvO<sub>2</sub>已经正常甚至更高,说明组织灌注的异常有可能在宏观循环正常时仍旧存在<sup>[19]</sup>。近年对感染性休克的认知由“血流动力学异常”的现象回归

至“组织低灌注及氧代谢异常”的病理生理本质,新的感染性休克诊断标准加入了乳酸>2 mmol/L。

乳酸是体内糖无氧酵解的中间代谢产物。在正常的生理状态下,机体以有氧代谢为主,正常动脉乳酸<1.5 mmol/L,静脉乳酸<2.0 mmol/L。既往认为感染性休克时,由于组织器官灌注不足,线粒体电子传递链上细胞色素C氧化酶活性下降,三羧酸循环阻断,ATP生成减少,糖酵解增加,丙酮酸产生增多,通过无氧代谢,使乳酸生成增加<sup>[5]</sup>。此外,脓毒性休克患者交感神经兴奋,儿茶酚胺类递质释放增多,与骨骼肌细胞膜上的受体结合,环磷酸腺苷(cAMP)产生增多,线粒体内氧化还原电位向有利于糖酵解的方向进行,使乳酸产生增多<sup>[16]</sup>。乳酸清除率下降也是引起感染性休克高乳酸血症的重要原因。肝肾组织是乳酸最主要清除器官,感染性休克

是肝肾灌注不足,对乳酸的代谢与清除功能受限,使机体乳酸清除率降低。Levrant等<sup>[20]</sup>对宏观循环稳定的感染性休克患者研究发现,脓毒性休克患者乳酸清除率为473 mL/(kg·h),明显低于正常;而未出现休克的患者乳酸清除率为858 mL/(kg·h),位于正常范围内。虽然临床研究发现,感染性休克患者入院时动脉高乳酸血症预示着较高的病死率,由于上述乳酸升高机制尚不明确,所以单纯乳酸升高对患者病情判断尚存争议。近年提倡使用LCR评估病情及指导早期液体复苏<sup>[9]</sup>,但有研究发现感染性休克患者乳酸清除呈现双相改变,早期复苏(0~6 h)患者容量反应性好,乳酸快速下降,但后期(6~24 h)下降速度减慢,且晚于ScvO<sub>2</sub>等指标恢复正常<sup>[10]</sup>,另一方面乳酸清除能力存在明显的个体差异<sup>[21]</sup>,所以以乳酸清除为目标的液体复苏很可能导致过度复苏,从而加重患者病情<sup>[13]</sup>。而乳酸主要产生于含乳酸脱氢酶丰富的骨骼肌与皮肤等外周组织中,骨骼肌代谢异常可能是乳酸产生的主要原因,而外周灌注指标可以反映内脏灌注情况<sup>[22]</sup>。因此,本研究提出外周静脉-动脉血乳酸水平梯度差概念,理论上避免了乳酸清除率下降引起的乳酸升高以及乳酸清除个体差异等混杂因素,可以更加真实地反映组织灌注不足的情况。

本研究结果显示与存活组患者相比,死亡组患者入院时A-Lac及V-Lac都明显升高,这与既往研究相符合<sup>[6]</sup>,提示高乳酸患者可能存在更严重的组织灌注障碍。但早期复苏6 h后虽然死亡组患者A-Lac更高,但组间比较无明显差异,死亡组患者V-Lac明显升高,表明经过积极液体复苏患者全身整体组织灌注改善,但外周灌注可能并未改善。Ryoo等<sup>[23]</sup>回顾性分析符合Sepsis 3.0诊断标准的感染性休克患者LCR并不优于入院时A-Lac的预后判断价值,单纯以LCR为目标的复苏策略可能并未改善患者组织灌注。

本研究结果显示,与存活组患者相比,死亡组患者早期复苏6 h后 $\Delta$ Lac明显升高,进一步Logistic回归分析也显示 $\Delta$ Lac是患者28 d死亡的独立危险因素, $\Delta$ Lac对于预后判断具有更高的AUC,证实了我们的推测。分析其原因,第一,外周与内脏微循环存在异质性<sup>[24]</sup>,内脏器官液体复苏后微循环改善良好,但外周微循环尚未改善;第二,死亡组患者可能多为休克晚期,容量反应性差,而外周微循环不再依赖于液体复苏,单纯补液难以开通瘀滞的微循环,患者可能并不能从积极液体复苏中获益<sup>[25]</sup>。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为单中心研究,大部分患者由其他科室直接转入,很多感染性休克患者入科时已经进入病程晚期或者是恢复期,从而导致选择偏倚。其次,本研究样本量有限,还需扩大样本进一步验证研究结果,所提供的诊断截断点仅供参考。最后,本研究患者都使用了去甲肾上腺素维持血压,而去甲肾上腺素的使用可能导致外周组织乳酸生成增加,引起动静脉乳酸差值异常,作为混杂因素可能导致结果不可信。

综上所述,本研究显示外周静脉与动脉乳酸水平差异和患者预后相关,外周静脉与动脉乳酸差增加可作为感染性休克患者死亡风险的独立预测因素,且临床使用方便快捷,易于普及,对临床实践有一定指导意义。

#### [参考文献]

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810
- [2] 达晓燕, 韩 艺. 乳酸及D-二聚体测定对高龄重症患者预后的评估分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 31(11): 1541-1543
- [3] RONCO J J, FENWICK J C, TWEEDDALE M G, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans [J]. JAMA, 1993, 270(14): 1724-1730
- [4] CHAMBERS K A. Outcomes of severe sepsis and septic shock patients after stratification by initial lactate value [J]. World J Emerg Med, 2018, 9(2): 113-117
- [5] KUSHIMOTO S, AKAISHI S, SATO T, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients [J]. Acute Med Surg, 2016, 3(4): 293-297
- [6] GIBOT S. On the origins of lactate during sepsis [J]. Crit Care, 2012, 16(5): 151-152
- [7] NGUYEN H B, RIVERS E P, KNOBLICH B P, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock [J]. Critical Care Medicine, 2004, 32(8): 1637-1642
- [8] HERNANDEZ G, LUENGO C, BRUHN A, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring [J]. Ann Intensive Care, 2014, 4(1): 30
- [9] MONNET X, DELANEY A. Erratum to: lactate-guided resuscitation saves lives: no [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(11): 1849-1849
- [10] BAKKER J, DE B D, HERNANDEZ G. Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure [J]. Intensive Care

- Med, 2016, 42(3):472-474
- [11] ACHEAMPONG A, VINCENT J L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis[J]. *Critical Care*, 2015, 19(1):1-7
- [12] STURM T, LEIBLEIN J, SCHNEIDER-LINDNER V, et al. Association of microcirculation, macrocirculation, and severity of illness in septic shock: a prospective observational study to identify microcirculatory targets potentially suitable for guidance of hemodynamic therapy[J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 33(4):256-266
- [13] MASSEY M J, HOU P C, FILBIN M, et al. Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the ProCESS trial[J]. *Critical Care*, 2018, 22(1):308
- [14] LEVY B, GIBOT S, FRANCK P, et al. Relation between muscle Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9462):871-875
- [15] DELLINGER R P, CHORR C A, LEVY M M. A users' guide to the 2016 surviving sepsis guidelines[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):299-303
- [16] MOUNCEY P R, OSBORN T M, POWER G S, et al. Trial of early goal-directed resuscitation for septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14):1301-1311
- [17] YEALY D M, KELLUM J A, HUANG D T, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1683-1693
- [18] PEAKE S L, DELANEY A, BAILEY M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16):1496-1506
- [19] PUSKARICH M A, TRZECIAK S, SHAPIRO N I, et al. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(10):1289-1293
- [20] LEVRAUT J, CIEBIERA J P, CHAVE S, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(4Pt 1):1021-1026
- [21] STEGMANN H, KINDERMANN W, SCHNABEL A. Lactate kinetics and individual anaerobic threshold[J]. *Int J Sports Med*, 1981, 2(3):160-165
- [22] BRUNAUER A, KOKÖFER A, BATAAR O, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: a pilot study[J]. *J Crit Care*, 2016, 35:105-109
- [23] RYOO S M, LEE J, LEE Y S, et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by sepsis-3[J]. *Critical Care Medicine*, 2018, 46(6):e489-e495
- [24] EDUL VS, INCE C, NAVARRO N, et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4(4):39
- [25] KELM D J, PERRIN J T, CARTIN-CEBA R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. *Shock*, 2015, 43(1):68-73

[收稿日期] 2019-12-16



欢迎关注本刊微博、微信公众号!