

文章编号: 1004-7220(2023)06-1219-07

# 血流动力学参数与脓毒症休克患者容量反应性的预测及相关性分析

董倩倩, 杨燕, 刘德智

(新乡市中心医院/新乡医学院第四临床学院 重症医学科, 河南 新乡 453099)

**摘要:**目的 探讨容量负荷试验前后脓毒症休克患者血流动力学参数的变化及对患者发生容量反应的预测价值。方法 选取脓毒症休克患者98例进行临床研究,根据补液治疗前后患者的每搏输出量变化值( $\Delta SV$ )分为容量负荷阳性组( $\Delta SV \geq 15\%$ )53例、容量负荷阴性组( $\Delta SV < 15\%$ )45例,对比两组患者容量负荷试验前后脉搏指数连续心输出量(pulse-indicated continuous cardiac output, PICCO)、超声心动图相关指标,并采用受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)分析具有统计学意义的指标对于脓毒症休克患者发生容量负荷试验反应性的价值,采用Logistics回归模型分析各项参数与容量负荷试验反应的关系。**结果** 在容量负荷试验前,两组患者心排量(cardiac output, CO)、心脏指数(cardiac index, CI)、每搏输出量变异量(stroke volume variation, SVV)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、心率(heart rate, HR)测定值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );试验后,容量负荷阳性组CO、CI、CVP测定值均高于容量负荷阴性组( $P < 0.05$ ),HR、SVV均低于容量负荷阴性组( $P < 0.05$ )。容量负荷试验前,两组患者左室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)内径时间积分(VTI)峰值流速呼吸变异度、VEpeak测定值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );试验后,容量负荷阳性组LVOT VTI测定值高于容量负荷阴性组( $P < 0.05$ ),LVOT峰值流速呼吸变异度低于容量负荷阴性组( $P < 0.05$ );ROC曲线结果显示,HR、CO、CI、CVP、SVV、LVOT峰值流速呼吸变异度、LVOT VTI各项指标预测容量负荷反应阳性的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.515、0.560、0.556、0.499、0.898、0.912、0.922;Logistic回归模型结果显示,APACHE II评分越高、SOFA评分越高、CO越低、CI越低、CVP越低、SVV越高、LVOT VTI越低、LVOT峰值流速呼吸变异度越大,是脓毒症休克患者容量负荷试验阴性的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 密切监测脓毒症休克患者的相关血流动力学参数,对于预测患者容量负荷反应性具有临床价值,可以指导患者临床液体复苏。

**关键词:** 脓毒症; 休克; 血流动力学; 容量反应; 预测

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.06.025

## Prediction and Correlation Analysis of Hemodynamic Parameters and Volume Responsiveness in Patients with Septic Shock

DONG Qianqian, YANG Yan, LIU Dezhi

(Department of Critical Care Medicine, Xinxiang Central Hospital/Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453099, Henan, China)

**Abstract: Objective** To explore the changes of hemodynamic parameters in septic shock patients before and after volume stress test, and their predictive value to the volume response of patients. **Methods** A total

收稿日期: 2023-03-23; 修回日期: 2023-05-05

基金项目: 中华国际医学交流基金项目(Z2018-35-2102)

通信作者: 刘德智, 主任医师, E-mail: doctorldz@163.com

of 98 septic shock patients were selected for clinical research. According to the stroke volume change ( $\Delta SV$ ) of patients before and after rehydration treatment, the patients were divided into 53 cases of volume load positive group ( $\Delta SV \geq 15\%$ ) and 45 cases of volume load negative group ( $\Delta SV < 15\%$ ). The pulse-indicated continuous cardiac output (PICCO) and echocardiogram related indexes for two groups of patients before and after the volume load test were compared, and the receiver operating curve (ROC) was used to analyze the value of statistically significant indexes for septic shock to the patient's response to the volume load test. A logistics regression model was used to analyze the relationship between various parameters and the volume load test response. **Results** Before the volume load test, the measured cardiac output (CO), cardiac index (CI), stroke volume variation (SVV), central venous pressure (CVP), heart rate (HR) values of patients in two groups were compared, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). After the test, the CO, CI, and CVP values of volume load positive group were all higher than those of volume load negative group ( $P < 0.05$ ), and the HR and SVV values were lower than those of volume load negative group ( $P < 0.05$ ). Before the volume load test, there was no significant difference in measured left ventricular outflow tract inner diameter velocity-time integral (LVOT VTI), LVOT peak flow velocity respiratory variability, and VE<sub>peak</sub> values of patients between two groups ( $P > 0.05$ ). After the test, the LVOT VTI measurement value of the positive volume load group was higher than that of the negative volume load group ( $P < 0.05$ ), LVOT peak flow velocity respiratory variability was lower than volume load negative group ( $P < 0.05$ ). ROC curve results showed that for HR, CO, CI, CVP, SVV, LVOT peak flow velocity respiratory variability, LVOT VTI index prediction, the positive area under the curve (AUC) values of the volume load response were 0.515, 0.560, 0.556, 0.499, 0.898, 0.912, 0.922, respectively. Logistic regression model results showed that the higher the APACHE II score, the higher the SOFA score, the lower the CO, the lower the CI, and the lower the CVP, the higher the SVV, the lower the LVOT VTI, and the greater LVOT peak flow velocity respiratory variability, these were independent risk factors for the negative volume load test in septic shock patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions**

Closely monitoring the relevant hemodynamic parameters of patients with septic shock has a clinical value for predicting the patient's volume load response, and it can guide patients in clinical fluid resuscitation.

**Key words:** sepsis; shock; hemodynamics; volume response; prediction

脓毒症属于临床常见的疾病,一般是感染导致人体发生多器官功能障碍,最终引发生命安全,同时也是造成患者死亡的重要原因。脓毒症休克则是常见亚型之一,由脓毒症引发患者持续血压降低,且经过液体复苏后仍需应用升压药进行动脉压平衡的维持,患者体内发生严重的循环、细胞和代谢异常<sup>[1]</sup>。大量研究证实,给予过于充分的液体复苏患者临床预后则更差,可引起多器官衰竭和组织水肿,因此,对患者开展容量反应性监测具有重要的意义,临床通过准确、客观对脓毒性休克患者容量状态和容量反应性评价能够指导液体复苏治疗<sup>[2]</sup>。本文重点考察容量负荷试验前后脓毒症休克患者血流动力学参数的变化,以期临床提供指导和依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料

选取新乡市中心医院收治的脓毒症休克患者98例进行临床研究,根据补液治疗前后患者的每搏输出量变化值( $\Delta SV$ ),分为容量负荷阳性组( $\Delta SV \geq 15\%$ )和容量负荷阴性组( $\Delta SV < 15\%$ ),患者纳入时间2020年1月~2022年7月。纳入标准:①脓毒症休克患者的诊断标准参考2016年国际脓毒症与脓毒症休克治疗国际指南中的相关标准;②患者年龄18~69岁;③患者需要接受机械辅助通气治疗;④脓毒症休克患者主要临床特征为持续性低血压,临床上采取持续性液体复苏,患者依然需要采取特殊药物对患者进行动脉血压的维持

(65.0 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa); ⑤ 本研究不涉及泄露患者隐私, 与患者家属签署知情同意书。排除标准: ① 发生心律失常、纽约心脏病功能分级(NYHA)  $\geq$  II级; ② 具有静脉置管禁忌证(股动脉或锁骨下静脉); ③ HIV感染者或免疫功能缺陷患者。

容量负荷阳性组(阳性组) 53例, 患者年龄32~69岁, 平均年龄(51.5 $\pm$ 8.5)岁, 其中男、女性患者分别为30、23例。容量负荷阴性组(阴性组) 45例, 患者年龄28~69岁, 平均年龄(50.3 $\pm$ 8.0)岁, 其中男、女性患者分别为22、23例。两组患者年龄、性别比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 容量负荷试验

容量负荷试验: 所有入组患者在30 min内经中心静脉生理盐水500 mL, 出现肺水肿患者停止输液, 计算输液前后每搏输出量(stroke volume, SV), 输液后 $SV_2$ 较输液前 $SV_1$ ( $\Delta SV$ )增加15%及以上判定为容量负荷试验阳性, 定义为有容量反应性。 $\Delta SV$ 计算公式为:

$$\Delta SV = [(SV_2 - SV_1) / SV_1] \times 100\%$$

## 1.3 PICCO监测及相关指标

监测两组患者容量负荷试验前后的心排量(cardiac output, CO)、心脏指数(cardiac index, CI)、每搏输出量变异量(stroke volume variation, SVV)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、心率(heart rate, HR)。

对患者颈内静脉或锁骨下静脉置将双腔Arrow导管置入, 通过股动脉插入PICCO导管, 仪器连接后, 在脉搏指数连续心输出量(pulse-indicated continuous cardiac output, PICCO)经脉搏轮廓温度稀释读取CVP、HR, 经肺热稀释测量CO、CI、SVV, 由Mindray监护仪读取CVP数值。

## 1.4 观察指标及评价方法

左室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)内径时间积分(VTI)、LVOT峰值流速呼吸变异度、二尖瓣E峰流速呼吸变异率(VEpeak)。

仪器使用Mindray彩色多普勒超声诊断仪器, 探头频率为3.5 MHz, 心脏探头置于心尖, 标记点朝向左肩, 显示心尖四腔心切面, 探头稍向上倾斜显示心尖五腔心切面, 脉冲多普勒取样点置于主动脉瓣下的位置, 取样容积宽度5 mm, 获取LVOT血流

频谱, 连续显示多个呼吸周期, 选取呼吸周期内血流速度变化规律波形, 测量LVOT峰值流速最大及最小值。

## 1.5 统计学处理

数据处理软件使用SPSS 21.0, 本研究中CO、CI、SVV、CVP、HR测定值等计量指标采用平均数 $\pm$ 标准差表示; 数据比较采用 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验; 绘制工作曲线(receiver operating curve, ROC)并求取最大曲线下面积(area under the curve, AUC), 建立Logistic回归模型进行多因素分析;  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料对比

两组患者的年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、性别、基础病因比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 容量负荷阳性组的基线APACHE II评分、SOFA评分低于容量负荷阴性组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表1。

表1 一般资料对比

Tab. 1 General information comparison

参数	阳性组 (n=53)	阴性组 (n=45)	$t/\chi^2$	P
年龄/岁	51.5 $\pm$ 8.5	50.3 $\pm$ 8.0	0.715	0.476
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	24.29 $\pm$ 2.81	24.01 $\pm$ 2.70	0.500	0.618
APACHE II评分	23.74 $\pm$ 3.10	26.10 $\pm$ 3.44	-3.571	0.001
SOFA评分	10.38 $\pm$ 2.43	11.78 $\pm$ 2.57	-2.768	0.007
性别			0.582	0.446
男	30(56.6)	22(48.89)		
女	23(43.4)	23(51.11)		
基础病因			3.978	0.264
肺部感染	24(45.28)	23(51.11)		
腹部感染	12(22.64)	15(33.33)		
血流感染	11(20.75)	5(11.11)		
其他	6(11.32)	2(4.44)		

注: 性别和基础病因数据的括号为占比(%)。

### 2.2 两组PICCO指标比较

在容量负荷试验前, 两组患者CO、CI、SVV、CVP、HR测定值比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 试验后, 容量负荷阳性组CO、CI、CVP测定值均高于容量负荷阴性组( $P<0.05$ ), HR、SVV均低于容量负荷阴性组( $P<0.05$ ), 见表2。

表2 两组 PICCO 指标比较

Tab. 2 Comparison between two sets of PICCO indicators

组别	HR/(次·min <sup>-1</sup> )		CO/(L·min <sup>-1</sup> )		CI/[L·(min·m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]		CVP/mmHg		SVV	
	试验前	试验后	试验前	试验后	试验前	试验后	试验前	试验后	试验前	试验后
阳性组 (n=53)	128.5±10.7	103.2±9.6	5.04±1.33	5.78±1.24	3.06±0.85	3.77±0.89	8.95±1.75	11.03±2.26	14.28±2.74	10.39±2.20
阴性组 (n=45)	126.1±11.3	117.5±10.3	4.92±1.10	5.17±1.26	3.18±0.77	3.31±0.85	9.24±2.03	9.61±1.95	13.95±2.81	13.56±2.74
<i>t</i>	1.078	-7.106	0.481	2.409	-0.727	2.603	-0.760	3.299	0.587	-6.351
<i>P</i>	0.284	0.000	0.631	0.018	0.469	0.011	0.449	0.001	0.558	0.000

注:1 mmHg=0.133 kPa,下同。

### 2.3 两组超声心动图指标比较

在容量负荷试验前,两组患者 LVOT VTI、LVOT 峰值流速呼吸变异度、VEpeak 测定值比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 试验后,

容量负荷阳性组患者 LVOT VTI 测定值高于容量负荷阴性组 ( $P<0.05$ ), LVOT 峰值流速呼吸变异度低于容量负荷阴性组 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

表3 两组超声心动图指标比较

Tab. 3 Comparison of two sets of echocardiography indicators

组别	LVOT VTI/cm		LVOT 峰值流速呼吸变异度		VEpeak	
	试验前	试验后	试验前	试验后	试验前	试验后
阳性组 (n=53)	17.44±2.51	19.54±2.70	0.14±0.04	0.11±0.05	0.19±0.06	0.17±0.07
阴性组 (n=45)	17.16±2.63	17.60±3.14	0.15±0.04	0.14±0.06	0.20±0.07	0.19±0.08
<i>t</i>	0.538	3.289	-1.233	-2.700	-0.762	-1.320
<i>P</i>	0.592	0.001	0.220	0.008	0.448	0.190

### 2.4 各项血流动力学指标预测脓毒症休克患者发生容量负荷反应阳性的价值

以具有统计学差异的 CO、CI、SVV、CVP、HR、LVOT VTI、LVOT 峰值流速呼吸变异度分别绘制 ROC 曲线。结果显示, HR、CO、CI、CVP、SVV、LVOT 峰值流速呼吸变异度、LVOT VTI 各

项指标预测容量负荷反应阳性的 AUC 分别为 0.515、0.560、0.556、0.499、0.898、0.912、0.922, 说明 3 项指标 SVV、LVOT 峰值流速呼吸变异度、LVOT VTI 在预测脓毒症休克患者发生容量负荷阳性反应方面具有较高的价值 (见表 4、图 1)。

表4 各项血流动力学指标预测脓毒症休克患者发生容量负荷反应阳性的价值

Tab. 4 Values of various hemodynamic indicators in predicting positive volume load response in septic shock patients

指标	灵敏度	特异度灵敏度	漏诊率灵敏度	误诊率灵敏度	AUC
HR	61.04	40.82	38.96	59.18	0.515
CO	74.2	43.18	25.8	56.82	0.560
CI	72.85	35.09	27.15	64.91	0.556
CVP	57.94	55.83	42.06	44.17	0.499
SVV	89.66	74.41	10.34	25.59	0.898
LVOT 峰值流速呼吸变异度	95.84	79.08	4.16	20.92	0.912
LVOT VTI	92.04	73.86	7.96	26.14	0.922

### 2.5 影响脓毒症休克患者发生容量负荷反应结局的多因素分析

以患者是否发生容量负荷反应作为因变量, 以 APACHE II 评分、SOFA 评分、CO、CI、SVV、CVP、HR、LVOT VTI、LVOT 峰值流速呼吸变异度作为自

变量建立 Logistic 回归模型结果显示: APACHE II 评分越高、SOFA 评分越高、CO 越低、CI 越低、CVP 越低、SVV 越高、LVOT VTI 越低、LVOT 峰值流速呼吸变异度越大, 是脓毒症休克患者容量负荷试验阴性的独立危险因素 ( $P<0.05$ ), 见表 5。

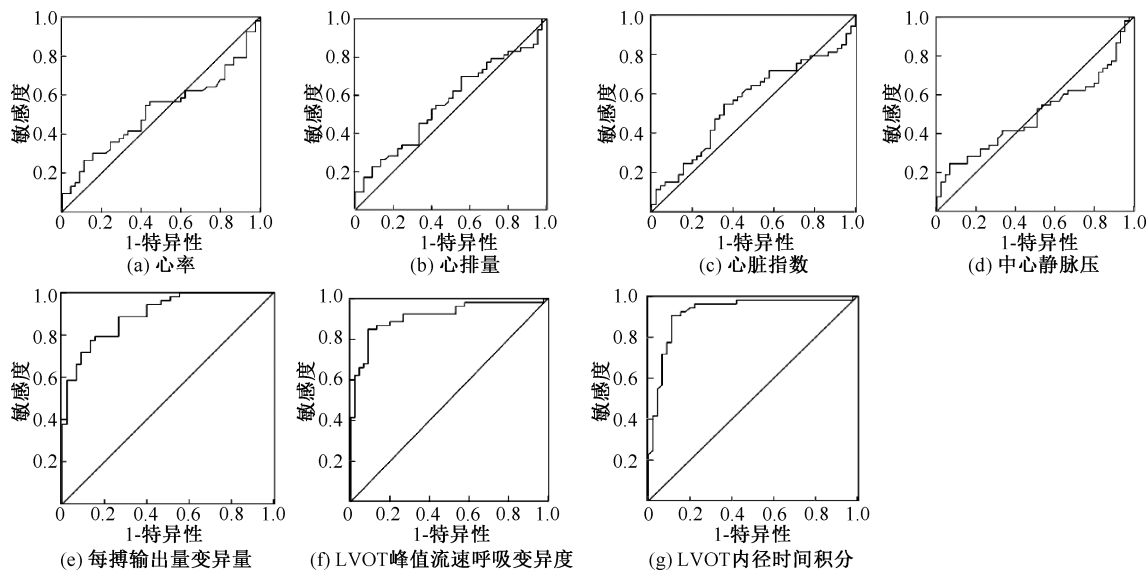


图1 各项指标预测患者发生容量负荷反应阳性的 ROC 曲线

Fig. 1 Various indicators predict a positive ROC curve for volume load response in patients (a) Hear rate, (b) Cardiac output, (c) Cardiac index, (d) Central venous pressure, (e) Stroke volume variation, (f) LVOT peak flow velocity respiratory variability, (g) Left ventricular outflow tract VTI

表5 Logistic 回归模型结果

Tab. 5 Results of logistic regression model

因素	$\beta$	SE	Walds	P	OR	95% CI	
APACHE II 评分	0.492	0.225	4.782	0.044	1.636	1.052	2.542
SOFA 评分	0.577	0.248	5.413	0.031	1.781	1.095	2.895
HR	0.184	0.155	1.409	0.298	1.202	0.887	1.629
CO	-0.408	0.165	6.114	0.012	0.665	0.481	0.919
CI	-0.474	0.180	6.934	0.003	0.623	0.437	0.886
CVP	-0.395	0.172	5.274	0.033	0.674	0.481	0.944
SVV	0.388	0.147	6.967	0.002	1.474	1.105	1.966
LVOT 峰值流速呼吸变异度	0.701	0.296	5.609	0.021	0.496	0.278	0.886
LVOT VTI	-0.460	0.210	4.798	0.044	1.584	1.050	2.391

注: $\beta$ —回归系数;SE—样本均数的标准差;Walds—变量筛选;OR—比值比;95% CI—95%置信区间。

### 3 讨论

脓毒症休克属于临床常见的危重症,脓毒症发生后人体出现全身炎症反应综合征,形成多器官功能障碍和脏器衰竭,由于炎症因子释放显著增加导致内皮细胞受损,体内内毒素等物质过度表达,体内的凝血系统激活导致凝血因子大量消耗,最终引发人体处于高凝状态,预后较差<sup>[4-5]</sup>。临床针对脓毒症休克主要治疗方法为液体复苏,一般认为对患者补充足量液体可以减少循环血量,但是容易导致组织水肿发生,增加肺部感染概率<sup>[6-7]</sup>。也有研究认为,补液过多会导致细菌菌群移位,引发肠黏膜

功能障碍,引体提倡液体复苏治疗应个体化、合理补液治疗,重点是患者前负荷状态开展评价<sup>[8]</sup>。研究发现,脓毒症休克患者心脏输出量较高,外周血管阻力低,心脏处于代偿阶段,为了满足机体代谢与循环需要,早期患者心脏输出量会代偿性增大,但是随着病情进展循环血管阻力逐渐变小,血管内压力逐渐降低,形成了恶性循环细胞外液渗漏出来,引起机体有效循环血容量大大降低,组织器官的灌注严重不良,此为脓毒症休克患者所形成的在血流动力学方面的变化<sup>[9]</sup>。

容量复苏给予患者液体量的多少临床难以把握,传统的静态监测指标如动脉血气分析、CVP、

OC、CI 等指标无法精确反映患者血管容量状况,也无法及时预测患者对于液体治疗容量的反应程度<sup>[10]</sup>。SVV 在评估容量状态方面意义重大,SVV 预测容量反应性能够将循环容量、血液流动速度、血管压力等动态反映<sup>[11]</sup>。心脏超声在重症医学科患者中的应用也具有代表性,随着血流动力学评估手段的丰富,对重症患者循环功能的改变有了更深入的认识,超声在给出解剖图像结果的同时可以直接给出功能方面的参数,LVOT 峰值流速呼吸变异度是最常用指标,患者前负荷状态处在心功能曲线上分支,机械通气过程中胸腔内压增大会引发回心血量降低,右心容量负荷下降,右心输出量降低;胸腔内压增加会造成右心后负荷加重进而右心输出量减少,继发左心前负荷降低,左心输出量减少。因此,患者心脏前后负荷变化会引发容量反应性的变化<sup>[12-13]</sup>。研究发现,正压吸气过程左心前负荷降低,LVOT 峰值流速降低,正压吸气导致左心后负荷降低,有利于心脏射血,LVOT 峰值流速降低幅度减小,总体呼吸变异度减小<sup>[14]</sup>,该结果同本研究结果相似。因此,本文认为,在脓毒症休克患者开展液体复苏治疗中对容量状态与心脏功能是否相互匹配的判断是血流动力学治疗的基础,通过容量负荷试验容量反应性评估能够开展合理的液体复苏,同时应对患者呼吸及肺氧合情况进行密切关注,避免肺水肿发生<sup>[15]</sup>。

本文发现,容量负荷试验后,容量负荷阳性组 CO、CI、CVP 测定值均高于容量负荷阴性组,HR、SVV 均低于容量负荷阴性组,提示在脓毒症休克患者进行液体复苏过度会导致体内血流动力学变化。容量负荷试验后,容量负荷阳性组 LVOT VTI 测定值高于容量负荷阴性组,LVOT 峰值流速呼吸变异度低于容量负荷阴性组,提示在脓毒症休克患者液体复苏过度会出现 LVOT 峰值流速呼吸变异度降低。绘制 ROC 曲线显示 CO、CI、SVV、CVP、HR、LVOT 峰值流速呼吸变异度、LVOT VTI 对于容量负荷反应阳性具有一定的预测价值。Logistic 回归分析发现,APACHE II 评分越高、SOFA 评分越高、CO 越低、CI 越低、CVP 越低、SVV 越高、LVOT VTI 越低、LVOT 峰值流速呼吸变异度越大,是脓毒症休克患者容量负荷试验阴性的独立危险因素。本研究利用容量负荷阳性试验并借助超声等检查手段可

以更容易获取相关血流动力学指标,在预测患者容量反应性时具有较高的灵敏性和特异度,在指导液体复苏治疗时有较高的临床应用价值。但是上述指标在应用时也存在一定的局限,受到机械通气、患者躁动等因素的影响较多,对预测容量反应性的准确性产生一定的影响,还需要综合患者临床情况合理选择评价指标综合判断以便更好地提升疗效,改善脓毒症休克患者预后。

但是容量反应的判断受到多种因素影响,特别是在脓毒症休克患者这类病情复杂、病情严重的患者中,容量反应的判断更为困难,因为液体复苏以外的药物干预可能会影响血液动力学参数。例如,利尿剂可以降低心脏前负荷,引起血容量减少,减轻心脏负担,从而改善心脏功能;血管活性药物则可以降低外周阻力,增加心脏前负荷,导致容量反应性下降。这些干预会引起血流动力学参数的变化,从而影响其判断结果。因此,在进行容量反应判断时,需要综合考虑患者的病情和治疗情况,并采用多种方法协同诊断,如动脉压力波形分析、袖带压力变化等,提高诊断的准确性和精度。最终的治疗方案需要根据综合考虑患者病情、治疗方案和患者反应等多方面因素才能确定。

## 4 结论

综上所述,密切监测脓毒症休克患者的相关血流动力学参数,对于预测患者容量负荷反应性具有临床价值,能够指导患者临床液体复苏。

## 参考文献:

- [1] JONES AE, SHAPIRO NI, STEPHEN T, *et al.* Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 303(8): 739-746.
- [2] O'CONNELL RL, WAKAM GK, SIDDIQUI A, *et al.* Development of a large animal model of lethal polytrauma and intra-abdominal sepsis with bacteremia [J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2021, 6(1): e000636.
- [3] BULATOVA YY, MALTABAROVA NA, ZHUMABAYEV MB, *et al.* Modern diagnostics of sepsis and septic shock in children [J]. Electron J Gen Med, 2020, 17(5): em216.
- [4] THOMPSON K, VENKATESH B, FINFER S. Sepsis and septic shock: current approaches to management; Sepsis

- and septic shock [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(2): 160-170.
- [ 5 ] GUIRGIS FW, BLACK LP, ROSENTHAL MD, *et al.* LIPid intensive drug therapy for sepsis pilot (LIPIDS-P): Phase I/II clinical trial protocol of lipid emulsion therapy for stabilising cholesterol levels in sepsis and septic shock [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e029348.
- [ 6 ] LEE SG, SONG J, PARK DW, *et al.* Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions [J]. *Medicine*, 2021, 100(7): e24835.
- [ 7 ] LUNA-REYES I, PEREZ-HERNANDEZ EG, DELGADO-COELLO B, *et al.* Peptides as therapeutic molecules to neutralize gram-negative bacterial lipopolysaccharides in sepsis and septic shock [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(8): 798-807.
- [ 8 ] REILLY G, ROGERS J, LU L, *et al.* 1204: In-hospital mortality and cardiovascular outcomes in sepsis and subsequent septic shock patients [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(1): 605-605.
- [ 9 ] FENG F, YANG H, YANG W, *et al.* Effect of vitamin C in critically ill patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis [J]. *Sci Prog*, 2021, 104(1): 36850421998175.
- [10] BASNET S, SHRESTHA D, AMATYA P, *et al.* Nepal paediatric society clinical guidance for management of sepsis and septic shock in the paediatric intensive care units in Nepal [J]. *J Nepal Paediatr Soc*, 2021, 41(1): 1-10.
- [11] GUINOT PG, MARTIN A, BERTHOUD V, *et al.* Clinical medicine vasopressor-sparing strategies in patients with shock: A scoping-review and an evidence-based strategy proposition [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(1): 3164.
- [12] KABIL G, HATCHER D, MACDONALD S, *et al.* Association between intravenous fluid resuscitation and outcome among patients with suspected infection and sepsis: A retrospective cohort study [J]. *Emerg Med Australas*, 2022, 34(3): 361-369.
- [13] GUPTA P, VISHALASHI SG, VERMA PK. Serum Procalcitonin as a biomarker to determine the duration of antibiotic therapy in adult patients with sepsis and septic shock in intensive care units: A prospective study [J]. *Ind J Crit Care Med*, 2021, 25(5): 507-511.
- [14] LEONE M, MOKART D. Septic shock; what we should know... or almost! [J]. *Curr Opin Anesthesiol*, 2021, 34(2): 69-70.
- [15] VITTOROS V, KYRIAZOPOULOU E, LADA M, *et al.* Soluble frms-like tyrosine kinase 1, placental growth factor and procalcitonin as biomarkers of gram-negative sepsis: Analysis through a derivation and a validation cohort [J]. *Medicine*, 2021, 100(44): e27662.
- [16] VILLARBA J, LEWIS K, WALUS A, *et al.* Second dose antimicrobial delays in sepsis and septic shock [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2021, 74(2): 174-174.
- [17] SEREBRYANAYA NB, YAKUTSENI PP. Blood platelets in the development of sepsis, septic shock and multiple organ failure syndrome [J]. *Med Immunol*, 2021, 22(6): 1085-1096.
- [18] GRIFFIN G, SMALLEY CM, FERTEL BS, *et al.* Reduced mortality and faster treatment in sepsis seen at freestanding vs. hospital-based emergency departments [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 54(1): 249-252.
- [19] SONG J, CHO H, PARK DW, *et al.* Vasoactive - inotropic score as an early predictor of mortality in adult patients with sepsis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 495.
- [20] BANERJEE A, STEAD T, BARBERA A, *et al.* 6 evaluation of the shock index for out-of-hospital sepsis recognition [J]. *Ann Emerg Med*, 2021, 78(4): S3-S4.