

脓毒症患者液体复苏终点指标的研究进展

程 涛 张晓霞 彭 鹏

摘 要 液体复苏作为严重脓毒症及脓毒症休克治疗的重点,其疗效已得到临床证实。然而,积极液体复苏导致容量负荷过重会使不良预后的风险增加。因此,如何选择液体复苏的终点指标,也就成了临床研究的热点和难点。本文将当前正在使用或研究的液体复苏的终点指标做一综述,希望为临床提供一定的参考。

关键词 脓毒症 液体复苏 终点指标

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.044

严重脓毒症及脓毒症休克作为重症监护病房患者的首位死因,治疗上近年来取得了较大进展^[1],特别是液体复苏方面更是取得了长足发展^[2]。早期目标导向性治疗(EGDT)提出并推广实施后,严重脓毒症及脓毒症休克患者的病死率明显下降。但在实际临床工作中,由于积极液体复苏而导致的容量负荷过重同样会使不良预后的风险增加^[3]。因此,如何选择脓毒症患者液体复苏的终点指标也就成了研究者不断探索的热点。现就脓毒症及脓毒症休克患者液体复苏的终点指标综述如下。

1、传统的临床复苏终止指标

临床上常将心率加快、低血压、尿量减少、神志改变、指脉氧血氧饱和度下降、毛细血管充盈时间延长等作为早期发现患者出现低血容量状态的依据。上述指标均能够一定程度上反映血流动力学情况,同时又有无创、费用低的特点,但是其结果受多种因素的影响,其灵敏度、准确性不高,当组织持续缺氧时,上述指标仍可正常。例如,使用尿量变化评估休克患者的组织灌注时,必须考虑利尿剂、补液类型、补液速度、血管活性药物等治疗对尿量产生的影响。也有研究发现,按少尿对容量不足患者进行扩容治疗后,其急性肾损伤(AKI)发生率不仅未下降,其预后反而更差。因此,单纯监测上述一种指标难以准确的判断组织灌注状况,从而也就很难指导严重脓毒症及脓毒症休克患者的液体复苏。但是,近来也有多中心的联合实验证明:联合使用上述指标指导脓毒症休克患者液体复苏的效果与其 EGDT 治疗效果差异无统计学意

义^[4-7]。

二、EGDT 复苏终止指标

River 等于 2001 年进行的一项单中心随机对照研究,即将严重脓毒症及脓毒症休克患者分为标准治疗组和 EGDT 组,发现 EGDT 组严重脓毒症及脓毒症休克患者病死率明显下降。EGDT 治疗方案的有效性,亦在后续大量研究中得到了证实。但是,近来亦有研究发现,与常规治疗相比,EGDT 治疗并未改善脓毒症休克患者的预后^[4-7]。

中心静脉压(CVP)一直被认为能够反映胸腔内上腔静脉或右心房内的压力,是一项反映前负荷的压力性指标,其适用于血流动力学相对稳定患者循环容量的评估。但是,越来越多的研究认为,CVP 并不能直接反映左心室舒张末期容积,且与全心舒张末期容积指数、血管外肺水指数等无明显的线性相关,亦无法预测患者对液体复苏治疗的反应性^[8]。此外,中心静脉置管作为一项有创性的操作,易出现气胸、感染等并发症。因此,目前对于是否应用 CVP 指导脓毒症患者的液体复苏,争议越来越大。

中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)作为指导 EGDT 的指标之一,可以反映机体氧代谢情况,被普遍应用于休克患者液体复苏效果的评估。当全身组织出现低灌注时,即使心率、血压、尿量等传统指标仍处于正常水平时,ScvO₂ 亦会降低,若此时积极行 EGDT,使患者 ScvO₂ ≥ 70%,可明显降低其病死率。大量研究均证实,以 ScvO₂ 作为组织氧合目标来指导脓毒症休克患者液体复苏,可改善其预后^[9,10]。而经液体复苏提高氧输送、改善组织氧合状况后,ScvO₂ 会提高,亦提示 ScvO₂ 可以反映组织氧合状况。但也有研究证实,即使脓毒症休克患者通过积极地液体复苏使 ScvO₂ ≥ 70%,也有部分患者仍存在组织缺氧和高乳酸

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学(程涛);830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院(张晓霞、彭鹏)

通讯作者:彭鹏,电子信箱:pengpeng4949@126.com

血症。此外,部分研究发现在脓毒症传统治疗策略中,增加 ScvO_2 指导其液体复苏,并不能改善患者的预后。因此,是否可以 $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ 作为脓毒症患者液体复苏的终点指标有待于进一步研究。

三、新复苏终止指标的探讨

1. 乳酸清除率:乳酸作为机体无氧酵解过程中的一种产物,可以反映组织灌注及氧合情况。而且又具有检测方法快捷、简便,费用低廉等优点。Arnold 等的一项多中心研究结果显示,来自 3 家医院急诊室的 166 例严重脓毒症患者,在复苏过程中血乳酸未有效清除的发生率为 9%,乳酸未清除组患者的病死率达 60%,而乳酸清除率高于 10% 或以上的乳酸清除组患者病死率仅为 19%,两组病死率差异有统计学意义,多因素分析结果亦显示乳酸未清除是严重脓毒症患者死亡的独立危险因素。Jones 等^[11] 的一项临床随机对照试验亦发现,以乳酸清除率或 ScvO_2 为终点目标对脓毒症休克患者进行液体复苏,其两组患者预后差异无统计学意义。此外,乳酸盐间隔亦可能是一项指导脓毒症患者液体复苏的良好指标^[12]。但上述研究均存在相对不足,例如研究病例数偏少,部分患者家属放弃治疗且液体复苏液体种类的选择、血管活性药的应用以及原发病的治疗等均可能影响脓毒症患者的预后。因此,有待于设计更完善的多中心、前瞻性、大规模的临床研究,进行多因素综合分析。

2. 全心舒张末期容积 (GEDV) 和胸腔内血容量 (ITBV):GEDV 一直被认为是反应心脏前负荷容量参数最好的指标,能够准确及时地反应心脏的前负荷及液体复苏效果。大量研究证实,ITBV 与 GEDV 线性相关,亦与 SVI 显著相关,是反映容量负荷更可靠的指标。两者可以较压力指标更准确及时地反映心脏前负荷及容量状态。Renner 等研究证实 GEDV 可以较好的判断有效循环血容量,且不受呼吸末正压 (PEEP)、导管位置及心肌收缩力等因素的影响。Michard 等研究发现,液体复苏后脓毒症休克患者的 GEDV、CVP、CI 及 SVI 明显升高,GEDV 的改变与 SVI 相关,但与 CVP 无明显相关性,提示 GEDV 可以较 CVP 更好地反映心脏前负荷。国内相关研究亦证实,GEDV 和 ITBV 可以较 CVP 更准确地反映心脏前负荷。同 CVP 一样,两者监测的有创性及对心肺功能有一定的最低要求,可能是限制其推广使用的主要因素^[13]。

3. 血管外肺水指数 (EVLWI):EVLWI 作为反映肺水肿的一项定量指标,与心脏功能、肺血管通透性

及血容量等密切相关,临床上常用其诊断肺水肿、指导补液和评估预后等。研究发现,EVLWI 与严重脓毒症和脓毒症休克患者的机械通气时间、住院时间及病死率等密切相关,是一项预测患者生存率的独立危险因素,EVLWI $< 10\text{ml/kg}$ 患者病死率较 EVLWI $> 10\text{ml/kg}$ 的患者更低^[3]。但是,EVLWI 易受通气血流比例、肺水肿病因等因素的影响。因此,应用 EVLWI 指导脓毒症患者的液体复苏,应加以注意。

4. 每搏输出量变异度 (SVV):SVV 是根据机械通气所引起的心肺相互作用原理来预测容量反应的,其依据是 Frank - Starling 曲线。当脓毒症患者血容量不足时,左心室收缩功能处于 Frank - Starling 曲线上升支,与正常血容量患者相比,SV 变化幅度更大,SVV 越大。即 SVV 越大,表明患者有效血容量越不足。研究已证实,SVV 可以预测脓毒症休克患者的容量反应性,且指导机械通气的脓毒症患者的液体复苏较 CVP 更安全有效^[14,15]。但是,SVV 只能预测在充分镇静、无自主呼吸、无心律失常的机械通气患者的容量反应性,且受潮气量、气道压、胸腔内压及呼吸频率等的影响,限制了其在脓毒症患者液体复苏中的应用^[16]。

5. 组织氧饱和度 (StO_2): StO_2 是指组织内氧合血红蛋白占总血红蛋白的比值,是监测组织灌注和氧合的良好指标。采用近红外光谱监测仪可对 StO_2 进行无创的连续监测,多选择鱼际肌进行监测。严重脓毒症或脓毒症休克患者中死亡患者的 StO_2 斜率明显低于存活患者,脓毒症休克患者的 StO_2 斜率明显低于健康志愿者。Galbois 等^[17] 研究亦发现, StO_2 是预测脓毒症休克病死率比较特异的指标。Vorwerk 等^[18] 研究发现,于急诊科积极治疗患者严重脓毒症或脓毒症休克,使 StO_2 恢复正常,可改善其预后。但 Napoli 等^[19] 研究认为, StO_2 与静脉氧饱和度 (SvO_2) 相关性差, StO_2 并不能很好地代表 SvO_2 。此外, StO_2 也受肌肉活动、组织水肿、监测部位等因素的影响,其准确性有待于进一步的研究。

6. 胃黏膜 pH (pHi) 和消化道黏膜 CO_2 分压 (PCO_2):由于胃肠黏膜在机体缺血、缺氧状态下的易损性,胃肠道也就成了脓毒症患者内脏器官中缺血发生最早,恢复最迟的脏器。 pHi 和 PCO_2 作为反映胃肠血流灌注的指标,较动脉血清乳酸更敏感。监测 pHi 可以发现全身监测指标均已恢复正常,而胃肠道灌注尚不足的“隐性代偿性休克”,阻止其进一步发展为 MODS^[20]。大量研究证实,使用 PCO_2 指导脓毒

症患者的液体复苏,可以降低脓毒症休克患者的 MODS 发生率和病死率。因此,临床可以应用 pH_i 和 PgCO₂ 来指导脓毒症患者的液体复苏^[21]。

四、应用超声指导液体复苏的探讨

1. 下腔静脉超声指导液体复苏:下腔静脉作为顺应性良好的容量大血管,其直径取决于胸腔内压力/腹内压力和右心房压力的压力差,在呼气胸腔内压力升高时,回流到右心的血量减少,直径扩张;相反,吸气时,其直径会减小。当脓毒症休克患者血容量增加时,下腔静脉会扩张,随呼吸运动其变化的幅度亦会减小;反之,下腔静脉会减小,随呼吸运动其变化幅度会增大。对于自主呼吸的患者,下腔静脉内径呼吸变异度(ΔIVC),即 $(IVC_{\max} - IVC_{\min}) / IVC_{\max} \times 100\%$,可以在一定程度上对 CVP 进行评估,评估液体复苏治疗的容量反应性亦有效^[22]。Patel 等^[23]的研究证实,在二维的超声心动图中, $IVC \geq 2\text{cm}$ 且 $\Delta IVC < 40\%$ 是推测右心房压力 $> 10\text{mmHg}$ 精度比较高的组合。Wiwatworapan 等^[24]研究发现,评估容量反应时,IVC 与 CVP 具有良好的相关性,尤其当其内径为 $1 \sim 2\text{cm}$ 时,其特异性及敏感度均较高;但研究也发现,当右心房压 $> 20\text{mmHg}$ 时,IVC 并未进一步增加,提示 IVC 可能仅作为一项容量反应的定性检验,而无法作为定量诊断。但 Prekker 等^[25]的研究仍认为自主呼吸患者的 IVC 较 ΔIVC 与 CVP 的相关性更密切。目前越来越多的研究将 IVC 与 ΔIVC 两者联合预测容量反应性,认为这或许可以作为评估 CVP 的一项简单无创的半定量检查。

对于机械通气的患者,Feissel 等将 $(IVC_{\max} - IVC_{\min}) / (IVC_{\max} + IVC_{\min})$ 定义为下腔静脉呼吸变化率,并发现当下腔静脉呼吸变化率为 12% 时,其预测容量反应性的阳性率和阴性率分别达到 93% 和 92% ,且其测量简单而无创,是评估机械通气的脓毒症休克患者容量反应性的好方法。Brabier 等将 $(IVC_{\max} - IVC_{\min}) / IVC_{\min}$ 定义为下腔静脉扩张指数,其研究发现,当 $CI \geq 15\%$,下腔静脉扩张指数取 18% 时,预测容量反应性的敏感度和特异性均较高,达到 90% 以上。但亦有研究发现下腔静脉扩张指数并不能够确切的反应此类急诊患者容量反应性。

2. 上腔静脉超声指导液体复苏:超声测量上腔静脉内径较 IVC 的测量相对复杂,且多需使用经食管超声心动图(TEE),所以,其应用远没有 IVC 的应用普遍。但这并不意味着测量上腔静脉的应用价值低,尤其是上腔静脉塌陷指数,即 $(IVC_{\max} -$

$IVC_{\min}) / IVC_{\max}$,可以较好的反映患者的血容量。研究亦证实,可应用超声测量上腔静脉峰流速随呼吸变异度评估机械通气患者容量反应性。另外,上腔静脉跨壁压不受腹内压的影响及流速受血流阻力影响小等特点,决定了其测量数据较 IVC 数据稳定性更高,在血流动力学不稳定患者的容量评估中具有重要价值^[26]。亦有动物实验证实,应用超声心动图频谱测量分析上腔静脉流量联合测量上腔静脉内径可以评估肺动脉高压,这或许会成为肺动脉导管的替代方案。

3. 主动脉超声指导液体复苏:主动脉血流超声测量技术要求较高,临床应用相对较少,但已有大量的研究证实可应用超声测量主动脉内径、主动脉血流量、主动脉血流速度等评估血容量及容量反应性,进一步指导脓毒症休克患者的液体复苏。Choi 等研究证实应用 TEE 测量主动脉峰值血流速度呼吸变异度(Δpeak)能够准确地评估 ICU 内机械通气患儿的容量反应性。Muller 等研究发现主动脉速度时间积分呼吸变异度(ΔVTI)可以比较准确地预测血流动力学不稳定的机械通气患者的容量反应性。

4. 肺部超声指导液体复苏:肺部在过去很长的一段时间内都是超声检查的禁区,但随着近年来超声技术的不断发展和对肺部超声研究的深入,这块禁区已被逐渐打破。Lichtenstein 等将超声束和胸膜-肺脏表面垂直时出现的混响伪影,即等距离排列且强度逐渐减弱的多条高回声线,命名为 A 线,并将超声在液体量增加的肺组织表面的气液界面上产生的强烈混响,称之为彗尾征,将垂直于胸膜线的高回声线称之为 B 线。后来的研究发现,肺部超声的检查结果和肺部 CT 检查结果明显相关。当全肺野 A 线较多时,可比较特异性的预测肺动脉嵌压 $< 18\text{mmHg}$,提示肺脏对液体复苏的耐受性较好;当 B 线间距等于 7mm (即 B7 线)时,提示间质性肺水肿;当 B 线间距等于或小于 3mm (即 B3 线)时,提示肺泡性肺水肿;当肺部超声在同一切面内存在大量 B 线(即肺火箭征)或前胸壁肺野大量 B 线合并胸膜线光滑时,提示可能存在静水压升高导致的肺水肿,使用肺部超声技术密切监测,可避免给予过多液体,造成液体负荷过重。Trezzi 等研究亦发现患者血液透析治疗前后,其 B 线数量明显减少,且其减少的数量与患者血液透析治疗后下降的体重显著相关。这均提示肺部超声可应用于肺水肿的评估,进而指导脓毒症休克患者的液体复苏。

五、展 望

对于严重脓毒症或脓毒症休克患者,如何实现改善其组织灌注、氧合的同时,避免液体负荷过重导致器官损伤,从早期足量液体复苏到限制性液体管理,其液体复苏的终点指标一直是临床研究的热点和难点。随着更多相关研究的深入,新技术的应用,尤其是超声技术在急诊和ICU的推广应用,相信越来越多的脓毒症患者将受益。

参考文献

- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, *et al.* Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000 – 2012 [J]. *JAMA*, 2014, 311(13):1308 – 1316
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *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
- Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, *et al.* Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1):114 – 120
- Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, *et al.* A randomized trial of protocol – based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1683 – 1693
- Angus DC, Barnato AE, Bell D, *et al.* A systematic review and meta – analysis of early goal – directed therapy for septic shock: the A-RISE, ProCESS and ProMISe Investigators [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9):1549 – 1560
- 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
- Peake SL, 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
- Bartels K, Thiele RH, Gan TJ. Rational fluid management in today's ICU practice [J]. *Crit Care*, 2013, 17(Suppl 1):S6
- Chamberlain DJ, Willis EM, Bersten AB. The severe sepsis bundles as processes of care: a meta – analysis [J]. *Aust Crit Care*, 2011, 24(4):229 – 243
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, *et al.* The surviving sepsis campaign: results of an international guideline – based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(2):222 – 231
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, *et al.* Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2010, 303(8):739 – 746
- Liu V, Morehouse JW, Soule J, *et al.* Fluid volume, lactate values,

and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values [J].

Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(5):466 – 473

- 张鸿飞, 徐世元, 叶小平, 等. 胸腔内血容积和全心舒张末期容积监测肝移植术患者心脏前负荷的准确性 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(7):1577 – 1579
- 蒋宗明, 吴秀娟, 仲俊峰, 等. 每搏出量变异和脉搏压变异用于感染性休克患者容量治疗反应的评价 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(12):153 – 155
- 王志, 汤卫兵, 刘野. 每搏量变异度在老年脓毒性休克患者中的应用 [J]. *天津医药*, 2015, 2:203 – 206
- 彭松, 张琳, 钟明媚, 等. 每搏量变异度在感染性休克患者容量预测中的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(11):1260 – 1264
- Galbois A, Bige N, Pichereau C, *et al.* Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3):549 – 55
- Vorwerk C, Coats TJ. The prognostic value of tissue oxygen saturation in emergency department patients with severe sepsis or septic shock [J]. *Emerg Med J*, 2012, 29(9):699 – 703
- Napoli AM, Machan JT, Forcada A, *et al.* Tissue oxygenation does not predict central venous oxygenation in emergency department patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Acad Emerg Med*, 2010, 17(4):349 – 352
- 冯洋, 尹文. 创伤失血性休克限制性液体复苏的研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2012, 32(6):542 – 545
- Wang G, Liu S, Liu G. Effects of infusion of different fluids during controlled hypotension on gastric intramucosal pH and postoperative gastroenterological function [J]. *J Biomed Res*, 2011, 25(3):191 – 196
- Zhang Z, Xu X, Ye S, *et al.* Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta – analysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(5):845 – 853
- Patel AR, Alsheikh – Ali AA, Mukherjee J, *et al.* 3D echocardiography to evaluate right atrial pressure in acutely decompensated heart failure correlation with invasive hemodynamics [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(9):938 – 945
- Wiwatworapan W, Ratanajaratroj N, Sookananchai B. Correlation between inferior vena cava diameter and central venous pressure in critically ill patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(3):320 – 324
- Prekker ME, Scott NL, Hart D, *et al.* Point – of – care ultrasound to estimate central venous pressure: a comparison of three techniques [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3):833 – 841
- 郭喆, 何伟, 侯静等. 超声测量上腔静脉血流评估机械通气患者容量反应性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(9):624 – 628

(收稿日期:2015 – 07 – 08)

(修回日期:2015 – 07 – 13)