

脓毒症液体复苏终点评估新进展

程 涛 谷志寒 韩天勇 曹 钰 余海放

摘 要 液体复苏作为脓毒症和脓毒性休克治疗的重要手段,一直是临床研究的重点和热点。目前,已有多种指标被用于指导脓毒症患者液体复苏,但尚未有确定性的液体复苏终点指导指标。本文将对脓毒症液体复苏终点指导指标做一综述,希望能够为临床提供一定的参考和指导。

关键词 脓毒症 液体复苏 评估 进展

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.033

脓毒症是危重症患者的死亡原因之一,它可能造成患者全身有效循环量减少,组织器官微循环灌注障碍,进而造成脏器功能不全,个体化液体复苏可尽早改善上述病理生理过程^[1,2]。然而,液体复苏量过多或者液体复苏量不足都会诱导患者病情加重,甚至增加患者病死率^[2]。因此监测复苏情况是对脓毒症患者实施精准的个体化液体复苏方案的关键点。研究发现,脓毒症患者的一些临床指标可以反馈该患者的液体复苏情况,然而如何评估脓毒症液体复苏终点一直是目前脓毒症研究的热点之一^[3,4]。本文对脓毒症液体复苏终点评估指标和方法做出综述。

一、传统指标和方法

1. 心率、血压和尿量:低血容量状态的脓毒症患者因全身循环量不足会出现心率加快(>120 次/分)、血压下降(收缩压 <90 mmHg, $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)、尿量进行性减少(17ml/h),这些临床指标具备无创性、即时性,获取便捷且费用低廉等优点,但它们的准确性及敏感度也易受到挑战。生理指标的变化可能受到患者基础情况影响,例如患者合并有心房颤动、低血压状态、肾功能不全等,我们也必须考虑利尿剂和血管活性药物等对脓毒症患者生理指标的影响。就平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)而言,研究显示,高MAP目标组($80\sim85\text{mmHg}$)的患者和低MAP目标组($65\sim70\text{mmHg}$)的患者间28天病死率比较,差异无统计学意义。但是,高MAP目标组的患者可能更容易发生心房颤动^[5]。另外,合并慢性高血压的脓毒性休克患者可

能需要更高的MAP^[6,7]。虽然单一指标不足以准确地指导脓毒症患者的液体复苏,但研究显示,综合心率、血压和尿量等指标指导脓毒症液体复苏效果可能不弱于目标导向性治疗(early goal-directed therapy, EGDT)^[3,4]。因此需要进一步探究如何联合上述指标综合指导脓毒症患者的液体复苏,优化脓毒症液体复苏策略。

2. 中心静脉压:中心静脉压(central venous pressure, CVP)是临床上评估心脏前负荷的压力性指标,可反映上、下腔静脉进入右心房处的压力,亦常被用来评估患者的有效循环血容量和心功能。其获取廉价、快捷、简单,即时性强。但是,有研究认为,CVP不能直接反映患者的左心室舒张末期容积,它取决于循环血容量、心功能及血管张力三重因素。相关研究也进一步发现,CVP与全心舒张末期容积指数和血管外肺水指数无明显相关性,而且CVP受胸内压、腹腔压力、呼吸状况、心脏与大血管顺应性和心脏瓣膜反流等因素干扰,且其是否能够准确预测脓毒症患者容量反应性同样存在很大争议^[8-10]。另外,中心静脉穿刺置管作为一项有创性操作,可能导致患者出现气胸、出血、导管相关感染等并发症,进一步影响患者预后。综上所述,CVP在一定程度上可指导脓毒症患者的液体复苏,但是其准确性及可能对患者造成的再次损伤也使其推广受到挑战。

3. 中心静脉血氧饱和度:中心静脉血氧饱和度(central venous oxygen saturation, ScvO₂)是反映全身组织氧代谢情况的重要指标,能够早期预警脓毒症患者组织灌注情况。当脓毒症患者开始出现低灌注而心率、血压和尿量等指标还处于正常时,ScvO₂就可能早期出现降低提示低灌注。但如果单纯将脓毒性休克患者的ScvO₂ $\geq 70\%$ 作为治疗目标,就可能增加

基金项目:四川省科技厅科学基金资助项目(2018SZ0390)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院

通信作者:余海放,电子邮箱:yuhaihang@wehscu.cn

器官功能不全风险,延长重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间,增加医疗成本和费用^[3,4]。因此,单独使用 ScvO₂ 指导脓毒症患者液体复苏存在一定局限。进一步研究显示,脓毒性休克患者积极给予液体治疗,维持患者中心静脉压、平均动脉压和尿量在一定水平的同时,使 ScvO₂ 达到 70%,可降低其病死率,即以 ScvO₂ 联合其他灌注指标来指导脓毒症患者的液体治疗,可改善其预后^[11]。但上述研究均受限于样本量较小且多为单中心研究,因此,需要继续开展大规模的多中心随机对照(randomized control trial, RCT)研究。

4. 乳酸及其清除率:乳酸是机体无氧代谢的一种产物,研究表明,脓毒性休克患者乳酸升高常提示组织缺氧和或继发于低灌注的氧负债,在一定程度上可反映毒症患者组织缺氧情况等,其作为预测脓毒症患者病死率的强力指标被学界承认,而且乳酸检测快速、便捷、成本低^[12]。然而,不仅无氧酵解加强可能引起机体乳酸水平升高,肝肾功能清除乳酸能力减弱、内源性或者外源性儿茶酚胺类药物加强机体有氧糖酵解过程、二甲双胍、 β 受体激动剂的使用也可能引起乳酸水平升高^[13]。因此,在液体复苏时,不能只单纯监测乳酸水平。“乳酸清除率”是基于乳酸动态变化提出来的,研究显示,6h 内乳酸清除率高于 10% 是脓毒性休克患者病死率下降的独立预测因素,但是这些研究未考虑肝肾功能带来的影响,代表性不足。亦有研究认为,以乳酸清除率作为终点指标指导脓毒症患者的液体复苏,与以 ScvO₂ 作为其指标的患者的预后比较,前者预后无明显改善,而且单独考虑乳酸清除率也有过度液体复苏的风险。然而乳酸清除率联合 ScvO₂ 及外周灌注标志(毛细血管充盈时间、皮肤温度、外周血灌注指数)等因素综合评估灌注改善情况可能更有实用价值^[13~15]。但上述研究均存在研究病例数偏少等不足,因此,后期同样需要更大规模的前瞻性、多中心的临床研究。

5. 全心舒张末期容积和胸腔内血容量:全心舒张末期容积指数(global end diastolic volume index, GEDVI)是反映心脏前负荷的容量参数指标,也能反映液体复苏效果。液体复苏后,脓毒症患者 GEDV、CVP、心脏指数(cardiac index, CI)和每搏排出量指数(stroke volume index, SVI)等指标明显增加。同时研究发现,SVI 和 GEDV 与 SVI 密切相关,但与 CVP 无明显相关性。提示 GEDV 可能反映心脏前负荷的效果更佳,用以指导脓毒症休克患者液体容量管

理。此外,它能够准确地预测患者容量反应性的变化,且几乎不受呼吸末正压、中心静脉导管位置和心脏收缩力等因素的影响^[16]。胸腔内血容量(intrathoracic blood volume, ITBV)与 GEDV 呈线性相关关系,与 SVI 亦有明显相关性,可在一定程度上反映容量负荷情况。相较压力指标,上述两者可更准确、及时且动态地反映心脏负荷情况和容量状态^[17,18]。但是,上述两项为有创性监测,对患者的心肺功能均有一定的要求,这也在很大程度上限制其推广普及。

6. 血管外肺水指数:血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)反映了肺毛细血管的损伤程度以及肺血管的渗透性,是用来监测肺水肿的临床指标。根据研究,EVLWI 与脓毒症患者的病死率具有相关性,EVLWI $\leq 10\text{ml/kg}$ 患者的病死率低于 EVLWI $> 10\text{ml/kg}$,而且 EVLWI 对脓毒症患者的机械通气时间、住院时长也有预测价值。但是,EVLWI 易受通气血流比值和肺水肿等因素影响。综上所述,单独将 EVLWI 作为脓毒症患者液体复苏终点指标应慎重,需要综合考虑运用。

7. 组织氧饱和度:组织氧饱和度(tissue blood oxygen saturation, StO₂)是指组织内氧合血红蛋白与总血红蛋白的比值,反映机体组织的灌注和氧合状况。严重脓毒症和脓毒症休克死亡患者 StO₂ 的斜率明显低于存活者,脓毒症休克患者 StO₂ 的斜率亦明显低于健康者。患者通过液体复苏后,其 StO₂ 斜率恢复,亦可获得良好的预后^[19]。但是,也有文献表明,StO₂ 不能反应静脉氧饱和度(venous oxygen saturation, SvO₂)的真实水平。另外,StO₂ 也受到肌肉活动、组织水肿、监测部位等的影响,作为脓毒症患者液体的恢复指导指标的精度在进一步的研究中得到确认。

二、超声相关指标和方法

1. 上下腔静脉超声:腔静脉的血管壁较薄且顺应性好,其直径可在一定程度上反映胸内压力/腹内压力和右心房的压力差,并且不受血容量改变导致代偿性血管收缩的影响。在生理状态下吸气,胸中的压力下降,下腔静脉直径变窄,但机械通气时与生理状态下腔静脉直径变化相反。研究认为,下腔静脉直径的连续变化是一个可靠的液体管理指标。相关 Meta 分析亦证明,与侵入性 EGD 治疗方案比较,脓毒性休克患者入院 7 天内使用超声指导下液体复苏方案可能是有益和实用的,但不能降低 28 天病死率,也不能缩短机械通气时间和 ICU 住院时间^[20]。但不同研究对于下腔静脉直径的具体值存在争论,尚无金标

准^[21,22]。而且下腔静脉直径测量的准确性受到患者和操作人员等各种因素的影响^[23]。Imlai 等^[24]研究指出,超声评分 >10 分可以作为液体恢复终点的标准,但目前相关研究较少,需要进一步研究。与下腔静脉比较,上静脉其直径变化不受腹压的影响,对机体容量评估更具有价值。动物实验表明,联合上静脉内径及静脉内血流量的超声频谱分析可以评估肺动脉高压情况,或许可以替代肺动脉导管。然而,测量上静脉的直径需要经食管超声心动图(trans esophageal echocardiography, TEE),限制其推广应用。

2. 肺部超声:肺部超声在容量评估中起着一定的作用。超声波光束垂直于胸膜-肺脏表面时会产生混响伪影,表现为等距离排列且强度逐渐减弱的多条高回声线,即“A线”,垂直于胸膜线高回声线即为“B线”;液体量增加的肺组织表面的气液界面产生的超声波集束线团称为“彗尾征”。研究显示心功能不全的患者的肺水容量达到峰值时间比较慢,通过肺部超声B线可反映肺水容量的增加和除去,进而快速地反映患者容量状态的动态变化。同一超声切面有大量B线时,提示存在肺水肿可能,应注意限制补液量和速度,避免液体负荷过重。与血液透析前比较,血液透析后B线的数量明显减少,其减少数量与患者的体重下降有着显著的关系。也有研究显示,肺超评估肺部改变与CT评估的肺部改变有一定同质性。A线预测肺动脉嵌压低于18mmHg具有较高的特异性,即肺野A线较多时,认为肺动脉嵌压<18mmHg可能性大,肺对液体复苏耐受性较好;肺部超声波可以早期反映肺水肿的状况,进而指导脓毒症休克患者的液体复苏,但其复苏的终点尚无金标准。

三、容量反应性评估指标和方法

容量反应性的判断基于 Frank-Starling 定律,可反映患者前负荷的储备能力,是前负荷和心功能的综合体现^[25]。常规快速补液后出现每搏排出量(stroke volume, SV)或心排出量(cardiac output, CO)较前增加 $\geq 15\%$ 提示有容量反应性^[26]。目前,常用评估指标及方法主要分为静态前负荷指标、心肺交互动态前负荷指标及广义动态指标与方法三大类。

1. 静态指标:静态指标主要包括压力参数和容积参数,比如CVP和GEDV,但单一压力参数或容量参数受多种因素影响,准确性差,且多无法动态评估,因此,其预测脓毒症休克患者容量反应性意义有限^[25,27]。

2. 心肺交互动态前负荷指标:心肺交互动态前负

荷指标主要包括动脉收缩压变异度(systolic pressure variation, SPV)、收缩压下降值(Δ Down)、每搏排出量变异度(stroke volume variation, SVV)、脉压变异度(pulse pressure variation, PPV)等,最常用的是SVV和PPV,两者均可通过脉波指示剂连续心排出量监测(pluse indicator continuous cardiac output, PiCCO)或唯捷流测得。基于 Frank-Starling 曲线和机械通气时心肺相互作用原理,SVV能够预测脓症患者容量反应性,反映其血容量状况,即患者血容量不足时,其左心室心肌收缩力处于上升期,SV变化幅度增大,即SVV变大,心肌收缩能力越强。在一些研究中,SVV $\geq 10\%$ 是确定容量反应性的良好指标,但也有分歧。研究也证实,相较CVP,SVV指导机械通气状态下老年脓症患者液体复苏可能更安全有效。但是,SVV只能够预测无自主呼吸、心律失常且充分镇静状态下机械通气患者的容量反应性。同时满足这些条件对于脓毒性休克患者往往是苛刻的,此外,SVV亦受潮气量、胸腔内压、气道压和呼吸频率等因素影响,这就限制了其在临床中的应用。研究认为,PPV $\geq 12\%$ 提示脓毒症休克患者具有良好的容量反应性,但亦存在上述问题,其临床应用也因此受到限制。

3. 广义动态指标:广义动态指标主要包括容量负荷试验、被动抬腿试验(passive leg raise, PLR)和下腔静脉及主动脉超声等。容量负荷试验需要补液量较大,可能导致合并心功能不全的脓毒症休克患者的肺水肿或急性心力衰竭,动态评估重复操作风险更大,其临床应用也因此受限。PLR作为一种动态评估方法,不额外增加患者血容量,可重复评估,操作较为简单,且对循环衰竭、机械通气或心律失常患者均比较可靠。但当患者存在下肢血栓或腹高压,其操作或精准度受到限制。应用超声测量下腔静脉预测脓毒症休克患者容量反应性,是当前常用的简单而无创的方法。研究认为,当下腔静脉扩张指数 $\geq 18\%$ 或下腔静脉呼吸变化率阈值为 $\geq 12\%$ 时,提示脓毒症休克患者存在预测容量反应性。但此法同样存在问题,比如患者存在慢性阻塞性肺疾病、肥胖、腹腔高压或包块压迫阻塞下腔静脉情况时,其预测患者容量反应性的准确度大幅下降,超声测量主动脉亦可预测脓毒症休克患者容量反应性,且可避免上述问题^[28,29]。裴颖皓等^[30]进行Meta分析显示,超声测量主动脉峰值血流速度呼吸变异度对评估危重患者容量反应性有较高的价值。有研究显示,主动脉流速时间积分变异度

亦可较好的预测脓毒性休克患者的容量反应性^[31]。然而,主动血流超声技术相关复杂,对医生超声技术要求较高,在很大程度上限制了其推广应用。

四、展 望

目前尚无证据支持单一指标或参数能单独作为指导脓毒症液体复苏的终点指标,在保证患者组织器官灌注的同时,根据患者容量反应性,综合多项指标或方法精准控制患者液体复苏量,仍然是脓毒症临床研究的热点和难点。随着相关研究的深化和新技术的应用,相信脓毒症患者的液体复苏策略也必将会越来越精准化,患者的救治效果也必将进一步得到改善。

参考文献

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intens Care Med*, 2013, 39(2): 165–228
- Virág M, Leiner T, Rottler M, *et al.* Individualized hemodynamic management in sepsis[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 157–167
- 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
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, *et al.* Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1301–1311
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, *et al.* High versus low blood-pressure target in patients with septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(17): 1583–1593
- Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, *et al.* Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial[J]. *Intens Care Med*, 2016, 42(4): 542–550
- 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 9: 567–588
- 张新超, 魏捷, 于学忠, 等. 中心静脉压急诊临床应用中国专家共识(2020) [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 6: 421–428
- Ansari BM, Zochios V, Falter F, Klein AA. Physiological controversies and methods used to determine fluid responsiveness: a qualitative systematic review[J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(1): 94–105
- Lu NF, Xi XM, Li J, *et al.* Exploring the best predictors of fluid responsiveness in patients with septic shock[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(9): 1258–1261
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353(5): i1585–1605
- 吕晓春, 许强宏, 蔡国龙, 等. SeVO₂ 联合乳酸清除率指导脓毒症休克患者的容量复苏[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(7): 496–500
- Ryoo SM, Lee JB, Lee YS, *et al.* Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by sepsis-3[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6): e489–e495
- Alegria L, Vera M, Dreyse J, *et al.* A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 1–6

- Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock[J]. *Intens Care Med*, 2016, 42(12): 1–3
- Broch O, Renner J, Gruenewald M, *et al.* Variation of left ventricular outflow tract velocity and global end-diastolic volume index reliably predict fluid responsiveness in cardiac surgery patients[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(3): 325–e327–325. e313
- Liu X, Ji W, Wang J, *et al.* Application strategy of PiCCO in septic shock patients[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4): 1335–1339
- 朱玉菡, 沈晓旭, 江其敏, 等. 脉搏指示连续心排血量监测指导脓毒性休克患者治疗效果的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(8): 934–940
- 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
- 原娇娇, 杨晓玲, 袁琪茜, 等. 基于脓毒性休克患者超声引导下液体复苏与早期目标导向治疗复苏效果的系统评价[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(1): 56–61
- Sobczyk D, Nycz K, Andruszkiewicz P. Bedside ultrasonographic measurement of the inferior vena cava fails to predict fluid responsiveness in the first 6 hours after cardiac surgery: a prospective case series observational study[J]. *J Cardiothor Vasc An*, 2015, 29(3): 663–669
- 程涛, 张晓霞, 彭鹏, 等. 下腔静脉内径呼吸变异度在感染性休克致急性肾损伤中的作用[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(1): 30–34
- 刘莹, 康健, 李筠璐, 等. 超声测量下腔静脉的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7): 911–914
- Ismail RM, Dahroug AH, Zaytoun TM. Determination of end point of fluid resuscitation using simplified lung ultrasound protocol in patients with septic shock[J]. *Egypt J Chest Dis Tu*, 2019, 68(1): 102–107
- 王永进, 何钢. 感染性休克液体复苏进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(1): 123–128
- 李转运, 杨建中. 脓毒性休克患者容量反应性评估新进展[J]. *新疆医学*, 2018, 48(9): 939–941
- Angappan S, Parida S, Vasudevan A, *et al.* The comparison of stroke volume variation with central venous pressure in predicting fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure[J]. *Indian J Crit Care M*, 2015, 19(7): 394–400
- Preau S, Bortolotti P, Colling D, *et al.* Diagnostic accuracy of the inferior vena cava collapsibility to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with sepsis and acute circulatory failure[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): e290–e297
- Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view[J]. *Intens Care Med*, 2016, 42(7): 1164–1167
- 裴颖皓, 杨洋, 冯颖, 等. 床旁即时超声测量动脉峰流速呼吸变异度评价危重症患者容量反应性的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(1): 99–105
- 周芹, 任兴琼, 张国英, 等. 床旁经胸心脏超声在脓毒性休克患儿容量反应性评估中的应用[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(3): 176–180

(收稿日期: 2021-10-20)

(修回日期: 2021-12-20)