

• 标准与指南 •

成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南(草案)

中华医学会重症医学分会

Guidelines of hemodynamic monitor and support in adult patients with severe sepsis and septic shock (draft)
Society of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association

Corresponding authors: YAN Jing (Intensive Care Unit, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China. Email: zjicu@vip.163.com) and LIU Da-wei (Department of Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Medical Science Academy, Beijing 100730, China. Email: dwliu@medmail.com.cn or dwliu@pumch.cn)

【Abstract】 Objective Severe sepsis and septic shock are common causes of morbidity and mortality of intensive care unit (ICU) patients. There are an estimated 751 000 cases of severe sepsis each year in the US, with a mortality of 20%–63% and an annual health care cost of US \$ 16.7 billion. Worldwide, 18 million cases of severe sepsis occur annually, killing approximately 1 400 people each day and a health care cost of US \$ 9.4 billion in Europe alone. Despite advances in medical science, the overall mortality for severe sepsis and septic shock has been slightly improved only with passage of time. Although there are no solid statistics, it is a conjecture that the morbidity and mortality and health care cost of severe sepsis and septic shock are quite high in China. Septic shock is primarily a form of distributional shock and usually characterized by high cardiac output and low systemic vascular resistance. In septic shock, patients can have both hypotension resulting from decreased systemic vascular resistance, and sequestration of blood in the microcirculation resulting in compromised tissue perfusion. It is important to outline a guideline for hemodynamic monitor and support in severe sepsis and septic shock patients to maintain adequate perfusion of organs and cellular oxygen uptake. A group of 9 critical care experts in the diagnosis and management of severe sepsis and septic shock, representing members of the Chinese Society of Critical Care Medicine (Chinese Medical Association), gathered together to develop this hemodynamic monitor and support guidelines to enable the bedside clinician to follow for the sake of improving the outcome in severe sepsis and septic shock patients. The recommendations, totally 21 items, are graded based on a modified Delphi methodology.

严重感染(severe sepsis)及其相关的感染性休克(septic shock)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是当前重症加强治疗病房(ICU)的主要死亡原因,也是当代重症医学面临的主要焦点及难点。在美国,每年有 75 万的严重感染病例发生,超过了充血性心力衰竭或乳腺癌、结肠癌和艾滋病的患病数总和,病死率在 20%~63%左右,与急性心肌梗死的院外病死率相近,而且患病率以每年 1.5% 的比例增长,预计到 2010 年和 2020 年,严重感染的患病人数将达到 93 万和 110 万。美国每年的相关治疗费用大约为 167 亿美元,而欧洲每年的相关治疗费用大约为 94 亿美元。在全球范围内,严重感染的患病率、病死率及相关治疗费用也在逐年增加,全球每年有 1 800 万人发生严重感染,每日大约有 1 400 人死于严重感染。尽管国内尚无完整的流行病学资料,但据估计严重感染的患病率、病死率及治疗费用也相当高。人口老龄化和慢性疾病的增加,人类的医疗活动如肿瘤化疗和器官移植后免疫抑制剂的应用,都是导致严重感染患病率增加的重要原因。

严重感染与感染性休克以高心排血量(CO)和低外周血管阻力并导致组织灌注不足为特征,其血流动力学的复杂性使支持目标的实现更为困难,因此,血流动力学的监测与分析,并根据血流动力学指标的变化给予及时支持就显得尤为重要。显然,治疗效果应该通过监测综合参数来评估,而临床医师应该有明确的目标和治疗终点以评价当前干预的效果。

为使重症医学工作者对成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持的时机、方法与目标有一个全面、系统的认识,以便进行规范化的临床实施,中华医学会重症医学分会组织相关专家,依据近年来国内外研究进展和临床实践,制定《成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南》。本《指南》的推荐意见采用循证医学的方法,推荐级别与研究文献的 Delphi 分级见表 1。

1 严重感染与感染性休克的血流动力学特点

严重感染和感染性休克时,循环系统主要表现为全身血管阻力(SVR)下降的同时伴有 CO 正常或增加,肺血管阻力(PVR)通常略有升高。SVR 下降被认为是感染性休克的首要血流动力学改变,这种状态通常被称为高动力型血流动力学状态。严重感染常导致左、右心室的功能受到明显抑制,可表现为心室射血分数下降,心肌顺应性下降。

严重感染和感染性休克血流动力学改变的基础是外周血管的收缩、舒张功能异常,从而导致血流的分布异常。在感染性休克发生的早期,由于血管的扩张和通透性的改变,可出现循环系统的低容量状态。经过容量补充后,血流动力学则表现为高动力状态,SVR 下降、CO 正常或升高,作为循环高流量和高氧输送(DO₂)的形成基础而成为感染性休克的主要特点。感染性休克的这种 DO₂ 正常或增高状态下的组织缺氧是分布性休克的主要特征,与低血容量性休克、心源性休克和梗阻性休克 DO₂ 减少的特点有明显的不同。

表 1 推荐级别与研究文献的 Delphi 分级

推荐级别	研究文献的分级
A 至少 2 项 I 级研究结果支持	I 大样本、随机研究,结论确定,假阳性或假阴性错误的风险较低
B 仅有 1 项 I 级研究结果支持	II 小样本、随机研究,结论不确定,假阳性和/或假阴性错误的风险较高
C 仅有 II 级研究结果支持	III 非随机,同期对照研究
D 至少有 1 项 III 级研究结果支持	IV 非随机,历史对照研究和专家意见
E 仅有 IV 级或 V 级研究结果支持	V 系列病例报道,非对照研究和专家意见

严重感染时,组织对氧的摄取和利用功能也发生改变。微循环的功能改变及组织代谢功能障碍可以存在于感染过程的始终。炎症反应导致毛细血管内皮系统受损、凝血功能异常、血管通透性增加,使血管内容量减少、组织水肿;组织内毛微血管密度下降,无血流和间断血流的微血管比例增加。这些改变直接导致微循环和组织间的物质交换障碍,在器官功能不全的发展过程中起着关键作用。同时,炎症反应导致的线粒体功能障碍使细胞对氧的利用也受到明确的影响。这些改变的共同作用使组织缺氧及代谢功能障碍进行性加重,加速了休克的发展。

推荐意见 1:感染性休克以血流分布异常为主要血流动力学特点,应注意在整体 DO_2 不减少情况下的组织缺氧。(E 级)

2 严重感染与感染性休克的诊断

严重感染和感染性休克通常表现为一个进行性发展的临床过程,这个过程的不同阶段可以表现出不同的特点。为了能够更早期对严重感染和感染性休克进行识别和诊断,人们做了大量的工作,并不断形成新的共识。

1991 年 8 月美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议对全身炎症反应综合征(SIRS)规定了明确的定义和诊断标准:SIRS 是机体对不同的严重损伤所产生的全身性炎症反应,这些损伤可以是感染性,也可以是非感染性,如严重创伤、烧伤、胰腺炎等。如出现下列 2 种或 2 种以上的表现,即可确诊为 SIRS:①体温 $>38\text{ }^\circ\text{C}$ 或 $<36\text{ }^\circ\text{C}$;②心率 >90 次/min;③呼吸频率 >20 次/min,或动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$) <32 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);④白细胞计数(WBC) $>12 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$,或未成熟粒细胞 >0.10 。会议同时指出,由致病微生物所引起的 SIRS 为全身性感染;严重感染是指全身性感染伴有器官功能不全、组织灌注不良或低血压。感染性休克可以被认为是严重感染的一种特殊类型。

临床上沿用的感染性休克诊断标准包括:①临床上有明确的感染;②有 SIRS 的存在;③收缩压 <90 mm Hg 或较原基础值下降幅度超过 40 mm Hg,至少 1 h 或血压依赖输液或药物维持;④有组织灌注不良的表现,如少尿(尿量 <30 ml/h)超过 1 h,或有急性意识障碍。这些指标在今天看来,尚不能完全体现对感染性休克作为临床过程的认识和早期诊断的要求。2001 年有关方面的专家对相关的概念进行了重新论证后认为,虽然这些定义在临床应用方面存有一定缺陷,但尚无足够的证据改变 1991 年所制定的这些定义。临床上需要更具体的指标(如生物学指标等)对全身性感染的严重程度进行更加明确的区分。会议建议应用 PIRO 系统,希望提供更清晰的、量化的诊断标准。PIRO 系统包括易感性(predisposition)、感染侵袭(insult infection)、机体反应(response)和器官功能不全(organ dysfunction),主要反映:①患者的基础情况、对炎症反应的基因特征;②致病微生物的药物敏感性和分子生物学特征,感染源的部位、严重程度和对治疗的反应;③机体炎症反应的特点和特异性生物学指标(如降钙素前体、C-反应蛋白、人类白细胞相关性抗原、白细胞介素等)的意义;④器官受累的数量、程度及其相应的评分系统。

从对感染过程的认识和对感染性休克的定位可以看出一些基本概念的转变,这种转变正在影响着对感染性休克的诊断和临床治疗的决策。

推荐意见 2:应该重视严重感染和感染性休克是一个进行性发展的临床过程,对这个过程的认识有助于早期诊断。(E 级)

3 严重感染与感染性休克的血流动力学监测

3.1 严重感染与感染性休克血流动力学监测的目的与意义:血流动力学的监测对严重感染与感染性休克的早期诊断、预后的判断以及治疗过程中效果的观察、方案的反馈与

调整至关重要,早期合理地选择监测指标并正确解读有助于指导严重感染与感染性休克患者的治疗。常规血流动力学监测可以用于基础循环状态、容量复苏和药物治疗效果的评价,其核心内容是组织灌注与氧代谢状况,包括全身和局部灌注指标的监测。常规血流动力学监测包括:①体循环监测参数:心率、血压、中心静脉压(CVP)、CO 和 SVR 等;②肺循环监测参数:肺动脉压(PAP)、肺动脉楔压(PAWP)和 PVR 等;③氧动力学与代谢监测参数: DO_2 、氧消耗(VO_2)等;④氧代谢监测参数:血乳酸、脉搏血氧饱和度、混合静脉血氧饱和度(SvO_2)或中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)的监测等。严重感染与感染性休克时组织持续缺氧,传统临床监测指标如心率、血压、尿量、意识、毛细血管充盈状态、皮肤灌注等往往不能对组织氧合的改变具有敏感的反应。此外,经过治疗干预后的心率、血压等临床指标变化也可在组织灌注与氧合未改善前趋于稳定。因此,监测和评估全身灌注指标(DO_2 、 VO_2 、血乳酸、 SvO_2 或 $ScvO_2$ 等)以及局部组织灌注指标[胃黏膜 pH 值(pHi)测定或消化道黏膜二氧化碳分压(PCO_2)测定等]很有必要。

临床上,CVP、PAWP 和心室舒张末容积是常用的反映心脏前负荷的参数,SVR 为监测左心室后负荷的指标,PVR 为监测右心室后负荷的指标,每搏量、心室每搏做功指数、射血分数等指标反映了心肌收缩力的变化情况。

监测 CVP 对右心容量的调整起到了一定的指导作用,但在反映左心前负荷方面仍有较大的局限性。相比之下,PAWP 与左心前负荷的变化更具有相关性。但是,CVP 与 PAWP 都是通过以压力代容积的方法来反映心脏的前负荷,会受到心室顺应性的影响。从理论上讲,直接监测心室舒张末容积是最理想的反映心脏前负荷的指标。肺动脉漂浮导管(Swan-Ganz 导管)是血流动力学监测的有效手段,通过漂浮导管获取的参数资料,可以更好地指导临床治疗。近年来有些研究显示,肺动脉漂浮导管会增加患者的并发症,使病死率升高。但也有随机、多中心、大规模、前瞻性临床研究表明,肺动脉漂浮导管在危重病治疗中对患者的病死率、总住院时间、ICU 住院时间、器官支持治疗时间均无影响。研究者分析认为:医务人员对漂浮导管数据的误解、无效的治疗方案、缺乏更全面的知识培训是肺动脉漂浮导管不能给危重患者带来益处的主要原因。

综合评价 DO_2 、 VO_2 及两者的相关性可以实现组织氧动力学的优化治疗,氧摄取率(O_2ER)作为评价氧供需平衡的指标,其效果比单纯应用 DO_2 和 VO_2 更敏感。正常情况下, DO_2 改变时,因为 O_2ER 的变化, VO_2 保持不变,也就是说 VO_2 不受 DO_2 的影响。但当 DO_2 下降到一临界值时, VO_2 依赖于 DO_2 的变化, O_2ER 的增加也无法满足组织氧合,于是就发生无氧代谢。另外, O_2ER 可以作为判断患者预后的指标。 SvO_2 反映 DO_2 和 VO_2 的平衡,当 DO_2 不能满足组织氧需要时, SvO_2 下降。严重感染与感染性休克时,可因血流分布不均或组织氧利用障碍使 SvO_2 升高,所以 SvO_2 值需要与其他血流动力学指标一起解读。近期研究认为,监测 $ScvO_2$ 对于指导早期复苏有重要价值。血乳酸作为全身灌注与氧代谢的重要指标,它的升高反映了低灌注情况下无氧代谢的增加。血乳酸水平升高在预测严重感染与感染性休克患者的预后方面很有价值,血乳酸清除率比单一血乳酸值更有意义。临床上局部灌注的评估经常靠评价器官功能来实现,如心肌缺血,尿量减少,血尿素氮和肌酐升高,意识异常,血清转氨酶、乳酸脱氢酶、胆红素的升高和凝血酶原时间的延长等。严重感染与感染性休克患者组织灌注减少, CO_2 积蓄与清除障碍,消化道 CO_2 张力测定与 pHi 监测是临床评估消化道灌注的方法之一,也是评价危重病患者预后的良好指标。舌下 CO_2 图法测定组织 PCO_2 ($PtCO_2$),因其无创,应用简单且与胃张力计获得数据具有密切相关性而引起人们关注。最近出现了床旁直视下监测微循环状态的技术,这种技术应用正交

极化光谱(orthogonal polarization spectral, OPS)成像可以观察严重感染与感染性休克患者的微循环变化,包括血管密度下降和未充盈、间断充盈毛细血管比例升高。这种情况的持续存在与器官衰竭的进展和死亡密切相关。

由于技术和理论的进步,近年出现了一些新的无创或微创血流动力学监测方法,其中以食道超声技术、阻抗法心排量监测(ICG)、无创心排量监测(NICO)、脉搏指示连续心排量监测(PiCCO)及锂指示剂稀释法心排量监测(LiDCO)等技术最具代表性。简单、相对无创是这几种方法的优点,但还不能够完全替代肺动脉漂浮导管。

推荐意见 3:严重感染与感染性休克的患者应尽早收入 ICU,并进行严密的血流动力学监测。(E 级)

推荐意见 4:早期合理地选择监测指标并正确解读有助于指导严重感染与感染性休克患者的治疗。(E 级)

3.2 常用监测指标的选择与影响因素

3.2.1 临床表现:严重感染和感染性休克具有一系列反映组织灌注降低的临床表现,如平均动脉压(MAP)和尿量减少、皮肤温度降低或花斑、毛细血管再充盈速度减慢和意识改变,这些征象可以作为感染性休克的诊断依据和观察指标,但是这些指标的缺点是不够敏感,也不能较好地反映组织氧合。

作为治疗目标,一般认为尿量须在 $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 以上。尿量的改变容易受治疗措施影响,利尿剂、补液速度和类型、血管活性药物都可以增加尿量,临床医师在观察尿量变化时应考虑这些因素。相比收缩压或舒张压,MAP 能更好地反映组织灌注水平,故一般以 MAP 低于 $65 \sim 70 \text{ mm Hg}$ 视为组织灌注不足,在感染性休克的血流动力学支持中需要维持 MAP 在 65 mm Hg 以上。血管收缩药的使用可以提高 MAP,但此时组织灌注仍可能不足。

推荐意见 5:对于严重感染与感染性休克患者,应密切观察组织器官低灌注的临床表现。(E 级)

推荐意见 6:严重感染与感染性休克患者应尽早放置动脉导管。(E 级)

3.2.2 CVP 和 PAWP:CVP 反映右心室舒张末压,PAWP 则反映左心室舒张末压,都是反映前负荷的压力指标。一般认为 CVP $8 \sim 12 \text{ mm Hg}$ 、PAWP $12 \sim 15 \text{ mm Hg}$ 可作为严重感染和感染性休克的治疗目标。因此,应在严重感染诊断确立时即早期予以留置中心静脉导管;而肺动脉漂浮导管的应用则需结合临床谨慎考虑。

CVP 和 PAWP 的临床价值也存在争议。如有研究表明 CVP 不能反映全身组织缺氧的情况;而即使是在健康志愿者中,CVP 和 PAWP 也与心室的充盈程度没有必然的关联。此外,除医务人员的技术原因外,还有其他因素影响 CVP 与 PAWP 的测定,如心率、左心室顺应性、肺静脉压、胸腔内压等。正压通气和低于 10 mm Hg 的呼气末正压(PEEP)不会影响 PAWP,而高于 10 mm Hg 的 PEEP 则会使 PAWP 明显升高。动物实验表明,腹腔高压或腹腔室间隔综合征可提高 CVP 和 PAWP,腹内压达到 20 mm Hg 以上时尤其显著。因此,CVP 和 PAWP 的单个测量值价值不大,但在参考基线水平的基础上观察其动态变化则有一定意义。

推荐意见 7:严重感染与感染性休克患者应尽早放置中心静脉导管。(E 级)

推荐意见 8:CVP $8 \sim 12 \text{ mm Hg}$ 、PAWP $12 \sim 15 \text{ mm Hg}$ 可作为严重感染和感染性休克的治疗目标,但应连续、动态观察。(E 级)

3.2.3 SvO₂ 和 ScvO₂:SvO₂ 是严重感染和感染性休克复苏时的重要监测指标之一。SvO₂ 反映组织器官摄取氧的状态。当全身 DO₂ 降低或全身氧需求超过 DO₂ 时,SvO₂ 降低,提示机体无氧代谢增加。当组织器官氧利用障碍或微血管分流增加时,可导致 SvO₂ 升高,尽管此时组织的氧需求量仍可能增加。

在严重感染和感染性休克早期,全身组织灌注已经发生

改变,即使血压、心率、尿量和 CVP 仍处于正常范围,此时可能已出现 SvO₂ 降低,提示 SvO₂ 能较早的反映病情变化。

ScvO₂ 与 SvO₂ 有一定的相关性,在临床上更更具可操作性。虽然测量的 ScvO₂ 值要比 SvO₂ 值高 $5\% \sim 15\%$,但它们所代表的趋势是相同的,可以反映组织灌注状态。一般情况下,SvO₂ 的范围约 $0.60 \sim 0.80$ 。在严重感染和感染性休克患者,SvO₂ < 0.70 提示病死率明显增加。临床上,SvO₂ 降低的常见原因包括 CO 的减少、血红蛋白氧结合力降低、贫血和组织氧耗的增加。

推荐意见 9:SvO₂ 的变化趋势可反映组织灌注状态,对严重感染和感染性休克患者的诊断和治疗具有重要临床意义。(C 级)

3.2.4 血乳酸:严重感染与感染性休克时组织缺氧使乳酸生成增加。在常规血流动力学监测指标改变之前,组织低灌注与缺氧已经存在,血乳酸水平已经升高。有研究表明,血乳酸持续升高和急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分之间密切相关,感染性休克患者血乳酸 $> 4 \text{ mmol/L}$,病死率达 80% ,因此,血乳酸可作为评价疾病严重程度及预后的指标之一。

但仅以血乳酸水平尚不能充分反映组织的氧合状态,如合并肝功能不全的患者血乳酸水平明显升高。进一步研究显示,感染性休克复苏 6 h 内乳酸清除率 $\geq 10\%$ 的患者,血管活性药用量明显低于清除率低患者,且病死率也明显降低 (47.2% 比 72.7% , $P < 0.05$);积极复苏后仍有持续高乳酸血症的患者预后不良,故提出高乳酸时间的概念,即乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$ 所持续的时间。更多的学者认为,连续监测血乳酸水平尤其是乳酸清除率,对于疾病预后的评价更有价值。因此,动态监测血乳酸水平变化或计算乳酸清除率可能是更好的监测指标。

推荐意见 10:严重感染与感染性休克时应该监测动脉血乳酸及乳酸清除率的变化。(C 级)

3.2.5 组织氧代谢:严重感染与感染性休克时局部组织灌注及氧代谢改变往往发生较早,监测局部组织灌注状态与传统的容量、压力、血氧等指标相比,对于早期诊断、判断治疗效果与预后更为重要。胃肠道血流低灌注导致黏膜细胞缺血、缺氧, H⁺ 释放增加与 CO₂ 积聚, pH_i 是反映组织细胞氧合状况的主要指标,而 PtCO₂ 的监测较 pH_i 更为直接、精确。研究显示,严重创伤患者 24 h 连续监测 pH_i, pH_i ≥ 7.30 组存活率明显高于 pH_i < 7.30 组; pH_i < 7.30 持续 $\geq 4 \text{ h}$,病死率可高达 50% 。因此有学者认为,以纠正 pH_i 为治疗目标,有助于改善感染性休克的预后。但最近一项大样本、前瞻性的研究却发现,即使维持 pH_i ≥ 7.30 ,病死率也未获得显著降低 (38.5% 比 39.6%)。因此,尽管测定 pH_i 可以了解组织氧合,但是能否作为感染性休克患者指导治疗的指标尚不确定。有关黏膜内 PCO₂ 测定及黏膜-动脉 PCO₂ 的差值 (mucosal - arterial P_cCO₂ gap, Pr - aCO₂) 监测判断感染性休克预后的临床研究显示,在尚未有效复苏时,该项指标不能评价预后;而经早期复苏血流动力学稳定的重症患者,死亡组黏膜 PCO₂ 及 Pr - aCO₂ 明显高于存活组,说明此时的局部氧代谢状态与感染性休克患者的预后密切相关。近年来随着对休克患者局部氧代谢的研究表明,舌下 PCO₂ 与胃黏膜 PCO₂ 有很好的相关性,并且可以通过 OPS 在床旁直接观察和实时监测,不失为一个实用、直观的方法了解局部组织灌注水平的指标。总之,局部灌注与组织氧代谢监测可能成为今后更有效的休克监测与预后评估指标,但目前的研究有待进一步深入,特别是缺乏用其评价干预性治疗效果的大样本临床研究证据。

3.3 功能性血流动力学监测:严重感染和感染性休克是一种以血流分布异常导致组织灌注不足为特征的综合征。分布性休克的这种特点要求有充足的容量补充以满足组织灌注的需要,但过度补液则将导致肺水肿,降低感染性休克的存活率,这样的特征导致血流动力学支持方案的复杂性。因此

往往不能依据单一的监测指标来判断支持的目标或终点。另外,临床上监测结果与患者真实的血流动力学状态之间存在差异,从而给严重感染和感染性休克患者血流动力学状态的分析判断及治疗反应的评价带来困难。评价单一指标都有其局限性。

功能性血流动力学监测是指应用血流动力学监测的各项指标,结合患者的生理状态,提示机体现有的和储备的血流动力学情况,从而指导治疗。它要求我们根据患者的不同基础状态,不同疾病,不同疾病发展阶段与不同治疗方案的影响,全面统一的评判各种监测指标的价值和局限。对于严重感染和感染性休克而言,功能性血流动力学监测的意义在于强调了需要全面、动态地评价 CO 是否符合机体氧的需要,从而优化治疗方案,最终提高存活率。

对严重感染和感染性休克患者进行液体复苏时,可以应用血流动力学指标变化评价心脏对容量补充的反应性,当反应性良好时,继续补液将带来益处,否则,则增加了肺水肿发生的可能。如自主呼吸的患者,CVP 的动态变化是评价心脏对容量反应的较好指标,当给予一定的容量负荷后 CVP 上升 ≤ 2 mm Hg 时,提示心脏对容量的反应良好,可以继续输液治疗。而对于正压通气的患者,CVP 的动态变化有时不能准确预测心脏对容量的反应,此时应用心搏出量变异率(stroke volume variation, SVV)与脉搏压力变异率(pulse pressure variation, PPV)则可能具有更好的评价作用,需要注意的是,目前关于 PPV 的报道,多局限于外科手术后的患者,对严重感染或感染性休克患者的评估价值则有待进一步证实。亦有文献报道,动脉收缩压变异率(systolic pressure variation, SPV)和动脉压的下降值(delta down, dDown)也是评价正压通气时患者心脏对容量反应性的较好指标。近期有试验表明,CVP 变化率[Cvci(%)]也可以较好的评价心脏对容量的反应性。这些临床实践体现了对严重感染和感染性休克患者进行血流动力学动态监测与恰当支持的全面理解。

推荐意见 11:对于严重感染或感染性休克患者,需动态观察与分析容量与心脏、血管的功能状态是否适应机体氧代谢的需要。(E 级)

4 成人严重感染与感染性休克的血流动力学支持

4.1 早期液体复苏:对于严重感染患者,保持循环稳定的最好治疗是早期复苏,液体复苏的初期目标是保证足够的组织灌注。一旦临床诊断感染或感染性休克,应该尽快积极液体复苏,6 h 内达到复苏目标:①CVP 8~12 mm Hg;②MAP ≥ 65 mm Hg;③尿量 > 0.5 ml \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹;④ScvO₂ 或 SvO₂ ≥ 0.70 。若液体复苏后 CVP 达 8~12 mm Hg,而 ScvO₂ 或 SvO₂ 仍未达到 0.70,需输注浓缩红细胞使血细胞比容达到 0.30 以上,或输注多巴酚丁胺以达到复苏目标。按照上述复苏目标,Rivers 等人对 263 例患者进行了一项前瞻性随机对照研究,其中 130 例接受早期目标指导治疗(EGDT),133 例接受常规治疗,两组患者基本条件无差异,EGDT 组病死率为 30.5%,对照组病死率为 46.5%;在同一时期,EGDT 组平均 APACHE II 评分明显降低[(13.0 \pm 6.3)分 and (15.9 \pm 6.4)分],表明发生器官功能不全的比率低。出院患者中,EGDT 组平均住院时间缩短 3.8 d,EGDT 还使突发心血管事件的比率下降 50.0% (绝对值减少 10.7%)。

全身组织乏氧可以通过 SIRS 的表现、血乳酸的水平来早期识别,而不一定会有血压下降。当患者有 SIRS 的表现,且血乳酸 > 4 mmol/L,提示严重组织乏氧,应接受 EGDT。对严重感染患者,单纯提高 DO₂ 可能难以维持氧供和氧需之间的平衡,应尽量减少患者氧需求。机械通气、镇静、镇痛既可以减少呼吸做功,又能降低呼吸肌耗氧。接受机械通气的患者,因为其胸腔内压较高,允许 CVP 达到 12~15 mm Hg,腹内压高的患者也是如此。

液体复苏并不等同于持续输入液体。液体复苏是指早期容量扩充,并要严密监测患者的反应。在这个时期,要在短

间内输入大量液体,但同时要严密监测患者的反应以防止发生肺水肿。对可疑低血容量的患者可以先快速补液:30 min 内输入晶体液 500~1 000 ml 或胶体液 300~500 ml,并判断患者对液体复苏的反应(血压增高及尿量增多)及耐受性(有无血管内容量过负荷的证据),从而决定是否继续扩容。同样是严重感染的患者,其容量缺乏的程度却大有不同,随着静脉扩张和毛细血管渗漏,大多数患者在最初的 24 h 内都需要持续大量的液体复苏,入量明显多于出量,此时,不能再以入量/出量比例来判断对液体的需求。

严重感染与感染性休克患者液体复苏时晶体液和胶体液的选择仍存在很大争议。目前关于感染性休克液体选择方面的多项研究显示,晶体液和胶体液临床应用对患者预后的影响并没有差异。严重感染和感染性休克患者选用生理盐水或白蛋白同样有效,胶体的渗透压高于晶体,能更好地维持血管内容量。

推荐意见 12:对严重感染与感染性休克患者应积极实施早期液体复苏。(B 级)

推荐意见 13:严重感染与感染性休克患者早期复苏的目标应达到:CVP 8~12 mm Hg,MAP ≥ 65 mm Hg,尿量 ≥ 0.5 ml \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹,ScvO₂ 或 SvO₂ ≥ 0.70 。(B 级)

推荐意见 14:在严重感染与感染性休克早期复苏过程中,当 CVP、MAP 达标,而 ScvO₂ 或 SvO₂ 仍低于 0.70,可考虑输入红细胞悬液使血细胞比容 ≥ 0.30 和(或)多巴酚丁胺。(B 级)

推荐意见 15:复苏液体包括天然胶体、人造胶体和晶体,没有证据支持哪一种液体复苏效果更好。(C 级)

4.2 血管活性药物、正性肌力药物:严重感染和感染性休克的初始治疗应为积极的早期目标指导性液体复苏,即便在容量复苏的同时,亦可考虑合并应用血管活性药物和(或)正性肌力药物以提高和保持组织器官的灌注压。必要时还应辅以应用低剂量糖皮质激素。常用的血管活性药物包括多巴胺、去甲肾上腺素、血管加压素和多巴酚丁胺。

4.2.1 多巴胺(dopamine):作为感染性休克治疗的一线血管活性药物,多巴胺同时具有多巴胺能和肾上腺素能 α 和 β 受体的兴奋效应,在不同剂量下表现出不同的受体效应。

小剂量多巴胺(< 5 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹)主要作用于多巴胺受体(DA),其具有轻度的血管扩张作用;中等剂量多巴胺(5~10 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹)以 β_1 受体兴奋为主,可以增加心肌收缩力及心率,从而增加心脏的做功与氧耗;大剂量多巴胺(10~20 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹)则以 α_1 受体兴奋为主,出现显著的血管收缩。

既往认为,小剂量多巴胺还可以通过兴奋 DA 而扩张肾脏和其他内脏血管,增加肾小球滤过率,起到肾脏保护作用。但近年来的国际合作研究提示,小剂量多巴胺并未显示出肾脏保护作用。

4.2.2 去甲肾上腺素(norepinephrine):去甲肾上腺素具有兴奋 α 和 β 受体的双重效应,其兴奋 α 受体作用较强,通过提升 MAP 而改善组织灌注;对 β 受体兴奋作用为中度,可升高心率和增加心脏做功,但由于其增加静脉回流充盈和对右心压力感受器的作用,可部分抵消心率和心肌收缩力的增加,从而相对减少心肌氧耗。因此,去甲肾上腺素亦被认为是治疗感染性休克的一线血管活性药物,其常用剂量为 0.03~1.50 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹,但剂量超过 1.0 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹,可由于对 β 受体的兴奋加强而增加心肌做功与氧耗。

近年来的一些研究还报告,对于容量复苏效果不理想的感染性休克患者,去甲肾上腺素与多巴酚丁胺合用可以改善组织灌注与 DO₂,增加冠状动脉和肾脏的血流以及肌酐清除率,降低血乳酸水平,而不加重器官的缺血。

4.2.3 肾上腺素(epinephrine):肾上腺素由于具有强烈的 α 和 β 受体的双重兴奋效应,特别是其较强的 β 受体兴奋效应,在增加心脏做功和 DO₂ 的同时,也显著增加 VO₂,其促进

组织代谢的产热效应使得组织乳酸生成增多,血乳酸水平升高。因此,目前不推荐作为感染性休克的一线治疗药物,仅在其他治疗手段无效时才考虑尝试应用。

4.2.4 血管加压素(vasopressin):已发现感染性休克患者血中血管加压素水平较正常显著降低。某些观察显示,在感染性休克患者,血管加压素通过强力收缩扩张的血管,提高SVR而改善血流的分布,起到提升血压、增加尿量的作用;也有人推测其作用可能与抑制交感神经冲动及增益压力反射有关。血管加压素还可以与儿茶酚胺类药物协同作用。由于大剂量血管加压素具有极强的收缩血管作用,使得包括冠状动脉在内的内脏血管强力收缩,甚至加重内脏器官缺血,故目前多主张在去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物无效时才考虑应用,且以小剂量(0.01~0.04 U/min)给予,无须根据血压调整剂量。临床上现有的药物目前主要是精氨酸加压素(arginine vasopressin)及特利加压素(terlipressin)。

4.2.5 多巴酚丁胺(dobutamine):多巴酚丁胺具有强烈的 β_1 、 β_2 受体和中度的 α 受体兴奋作用,其 β_1 受体正性肌力作用可以使心排血量增加25%~50%,同时也相应使得心率升高10%~20%;而 β_2 受体的作用可以降低PAWP,有利于改善右心射血,提高CO。总体而言,多巴酚丁胺既可以增加 DO_2 ,同时也增加(特别是心肌的) VO_2 ,因此在感染性休克治疗中一般用于经过充分液体复苏后心脏功能仍未见改善的患者。对于合并低血压者,宜联合应用血管收缩药物;其常用剂量为2~20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

4.2.6 糖皮质激素:严重感染和感染性休克患者往往存在有相对肾上腺皮质功能不足,血清游离皮质醇正常或升高,机体对促肾上腺皮质激素释放激素(ACTH)反应改变,并失去对血管活性药物的敏感性。曾有学者主张根据机体接受ACTH刺激试验后血清皮质醇的变化区分“有反应组”与“无反应组”,并将“无反应组”视为相对肾上腺皮质功能不足,建议补充糖皮质激素。但近年来也有部分学者主张,即使没有ACTH试验,只要机体对血管活性药物反应不佳,即可考虑应用小剂量糖皮质激素。一般糖皮质激素宜选择氢化可的松,每日补充量不超过300 mg,分为3~4次给予,持续输注。超过300 mg以上的氢化可的松并未显示出更好的疗效。

推荐意见 16:对于感染性休克患者,血管活性药物的应用必须建立在液体复苏治疗的基础上,并通过深静脉通路输注。(E级)

推荐意见 17:去甲肾上腺素及多巴胺均可作为感染性休克治疗首选的血管活性药物。(B级)

推荐意见 18:小剂量多巴胺未被证明具有肾脏保护及改善内脏灌注的作用。(B级)

推荐意见 19:对于儿茶酚胺类药物无效的感染性休克患者,可考虑应用小剂量血管加压素。(C级)

推荐意见 20:对于依赖血管活性药物的感染性休克患者,可应用小剂量糖皮质激素。(C级)

5 成人严重感染与感染性休克的集束化治疗

血流动力学紊乱是严重感染和感染性休克最突出的表现。血流动力学的支持是感染性休克重要的治疗手段,目的是改善血流动力学状态、改善器官灌注,逆转器官功能损害。作为严重感染治疗的主要组成部分,早期目标性血流动力学支持治疗,已经证实能够明显改善感染性休克患者的预后。但是除了血流动力学支持治疗,还有其他一些重要治疗也显示出明显改善预后的效果。

规范严重感染及感染性休克的治疗,落实建立在循证医学基础上的治疗指南,对最后降低其病死率具有重要意义。早期目标性血流动力学支持治疗是《严重感染及感染性休克治疗指南》的关键性内容,但除了积极有效的血流动力学支持治疗外,还需要同时联合其他有效的治疗,也就是形成一个联合治疗的套餐,称之为“严重感染的集束化治疗”(sepsis bundle)。集束化治疗的目的一方面为了促进临床医师落实

《严重感染及感染性休克治疗指南》的各项措施,规范治疗行为,另一方面也是为了提高《严重感染及感染性休克治疗指南》的可行性和依从性,进一步达到落实指南、改善患者预后的目的。

所谓早期集束化治疗,是指根据治疗指南,在严重感染和感染性休克确诊后立即开始并应在短期内(如6或24 h)必须迅速完成的治疗措施。将指南中的重要治疗措施组合在一起,形成集束化治疗措施,从而保证了指南的落实。一般认为,早期集束化治疗应包括早期血清乳酸水平测定;抗生素使用前留取病原学标本;急诊在3 h内,ICU在1 h内开始广谱抗生素治疗;如果有低血压或血乳酸 >4 mmol/L,立即给予液体复苏(20 ml/kg),如低血压不能纠正,则加用血管活性药物,维持MAP ≥ 65 mm Hg;持续低血压或血乳酸 >4 mmol/L,液体复苏使CVP ≥ 8 mm Hg,ScvO₂ ≥ 0.70 。血流动力学监测和治疗是早期集束化治疗中最重要的组成部分,早期集束化治疗强调时间紧迫性,应尽可能在1~2 h内放置中心静脉导管,监测CVP和ScvO₂,开始积极液体复苏,6 h内达到上述目标,并通过监测和调整治疗维持血流动力学的稳定。

在努力实现血流动力学稳定的同时,早期集束化治疗还包括:①积极地控制血糖;②应用糖皮质激素;③机械通气患者平台压 <30 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa);④有条件的医院可以使用活化蛋白C(APC)。

尽早达到集束化治疗的目标,可以明显改善严重感染和感染性休克患者预后。Rivers的研究显示,6 h内实施并完成早期目标性血流动力学支持治疗可以显著降低病死率。德国的一项单中心回顾性研究显示,30例感染性休克患者采用标准化治疗,包括6 h EGD,24 h内完成胰岛素强化治疗积极控制血糖,小剂量糖皮质激素和APC的应用;与常规治疗的对照组比较,采用集束化治疗的感染性休克患者医院病死率显著下降(27%比53%)。而英国的另一项前瞻性、双中心的研究显示,101例严重感染和感染性休克患者被纳入观察,在6 h内达到集束化治疗复苏目标组的病死率为23%,而6 h内未达标组病死率为49%,也就是达标组医院病死率下降了一半;而与24 h内未达标组比较,24 h内达到复苏目标组病死率从50%下降到29%。可见,尽早达到集束化治疗目标可以显著降低严重感染和感染性休克患者病死率,提示在临床上应积极推行集束化治疗将有助于治疗指南的落实。

虽然不少研究显示,采用集束化治疗可以明显降低严重感染和感染性休克患者病死率,但现有研究仍表明临床医师对集束化治疗的依从性很低。最近的一项前瞻性、双中心的观察表明,6 h集束化治疗的依从性仅52%,而24 h集束化治疗的依从性仅30%。最近,德国Sepnet的研究显示,临床医师对指南的认知性不够,而且认知性与依从性之间存在很大的差异。92%的医师接受小潮气量通气,但只有4%医师实施小潮气量通气;而对乳酸监测、血糖控制、ScvO₂监测的认知率在50%左右,但实施率不超过20%。强烈提示急需提高临床医师对指南的认知性和依从性,才有可能最终改善严重感染和感染性休克患者的预后。

通过教育、培训、规范临床治疗可以提高临床医师对集束化治疗的认知性和依从性,从而达到降低严重感染和感染性休克病死率的最终目标。最近研究显示,与回顾性资料比较,通过教育、培训、实施集束化治疗方案,ICU医师对集束化治疗的依从性明显提高,严重感染和感染性休克患者的病死率明显下降。因此,提高ICU医师对集束化治疗的认知性和依从性,有助于治疗指南的落实,对最终改善严重感染和感染性休克的预后具有重要临床意义。

推荐意见 21:在积极血流动力学监测和支持的同时,还应达到严重感染和感染性休克的其他治疗目标。(C级)

工作小组成员(按姓氏笔划排序):于凯江,马晓春,刘大为,许媛,安友仲,汤耀卿,邱海波,严静,管向东