

脓毒性休克早期液体复苏对血管外肺水的影响及相关因素研究

顾勤 徐颖 刘宁

【摘要】 目的 探讨脓毒性休克早期液体复苏对血管外肺水(EVLW)的影响及相关因素研究。方法 选择 20 例脓毒性休克早期存在血容量不足〔即胸内血容量指数(ITBVI) $<750\text{ ml/m}^2$ 〕的患者,给予血定安快速液体复苏至 ITBVI $>850\text{ ml/m}^2$ 为复苏终点,采用单指示剂热稀释法测定的血管外肺水指数(EVLWI),根据入选时 EVLWI 监测值将患者分为 EVLWI $\leq 7\text{ ml/kg}$ ($n=8$)及 EVLWI $>7\text{ ml/kg}$ ($n=12$)两组,监测液体复苏前(Tb)及复苏结束后即刻(T0)、1 h(T1)、2 h(T2)、4 h(T4)血流动力学、EVLWI、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)等指标的变化。结果 ①两组患者在达到液体复苏终点后 T0、T1、T2 时 ITBVI、全心舒张末期容积指数(GEDVI)、心排血指数(CI)、每搏指数(SI)、中心静脉压(CVP)均明显增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但 T4 与 Tb 相比差异均无显著性(P 均 >0.05);两组同时时间点 ITBVI、GEDVI、CI、SI、CVP 比较差异均无显著性(P 均 >0.05)。②与 Tb 相比,两组在 T0、T1、T2、T4 时 EVLWI、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均无明显改变(P 均 >0.05),但 EVLWI $>7\text{ ml/kg}$ 组在各相同时间点 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均显著低于 EVLWI $\leq 7\text{ ml/kg}$ 组(P 均 <0.05);③在早期复苏过程中 EVLWI 与 ITBVI、GEDVI、CI、SI、CVP 均无明显相关性(P 均 >0.05),与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 具有负相关性($r=-0.765, P<0.01$),与肺毛细血管渗透性指数(PVPI)呈正相关($r=0.678, P<0.01$);④20 例患者中 28 d 内死亡 6 例(占 30%),死亡患者复苏前后 EVLWI 均显著高于存活患者(P 均 <0.05),但复苏前后 EVLWI 变化值(ΔEVLWI)比较差异无显著性($P>0.05$)。结论 脓毒性休克早期进行液体复苏可使 ITBVI、GEDVI、CI、SI、CVP 增加,但不影响 EVLW 及氧合。EVLWI 的升高可能与 PVPI 增加有关,与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈负相关,并与患者预后密切相关。

【关键词】 液体复苏; 休克,脓毒性; 血管外肺水; 氧合

Effect of fluid resuscitation on extravascular lung water in early stage of septic shock GU Qin, XU Ying, LIU Ning. Intensive Care Unit, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To determine the effect of fluid resuscitation on extravascular lung water (EVLW) in early stage of septic shock. **Methods** Twenty septic shock patients with hypovolemia [intrathoracic blood volume index (ITBVI) $<750\text{ ml/m}^2$] were randomly divided into two groups: EVLW index (EVLWI) $\leq 7\text{ ml/kg}$ group ($n=8$) and EVLWI $>7\text{ ml/kg}$ group ($n=12$) according to the EVLWI value determined on admission day. Fluid resuscitation was given at 250 ml in bolus every 15 minutes until the end point of ITBVI $>850\text{ ml/m}^2$ was reached. Repeated haemodynamic measurements were done at baseline (Tb), at the end point (T0) then at 1 hour (T1), 2 hours (T2) and 4 hours (T4) after the end point of resuscitation was reached. EVLWI, pulmonary vascular permeability index (PVPI), ITBVI, global end-diastolic volume index (GEDVI), cardiac index (CI), stroke index (SI), central venous pressure (CVP) and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) were determined at each time point, and the outcomes of these patients after 28 days were recorded. **Results** ①ITBVI, GEDVI, CI, SI, CVP were increased significantly at T0 and remained elevated at T1 and T2 in two groups ($P<0.05$ or $P<0.01$), but declined at T4 with no significant difference compared with those at Tb (all $P>0.05$). There were also no significant differences at the same period of time between the two groups (all $P>0.05$). ②No changes in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and EVLWI were found over time in two groups compared with those at Tb (all $P>0.05$), but the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in EVLWI $>7\text{ ml/kg}$ group were all lower than that of EVLWI $\leq 7\text{ ml/kg}$ group at any time point (all $P<0.05$). ③EVLWI was not significantly correlated with ITBVI, GEDVI, CI, SI, CVP but negatively correlated with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($r=-0.765, P<0.01$), and positively correlated with PVPI ($r=0.678, P<0.01$). ④Six patients died within 28 days. EVLWI of the dead patients were prominently higher at Tb and T4 than those of survived patients (both $P<0.01$), but the EVLWI gap (ΔEVLWI) had no difference before and after resuscitation ($P>0.05$). **Conclusion** Fluid resuscitation in early stage of septic shock can improve ITBVI, GEDVI, CI, SI, CVP, with neither increased EVLWI nor worsened oxygenation. EVLWI has significantly negative correlation with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ but not with haemodynamics. The increase in PVPI is responsible for the elevation of EVLWI. The patient's outcome is significantly correlated with the value of EVLWI.

【Key words】 fluid resuscitation; septic shock; extravascular lung water; oxygenation

液体复苏是脓毒性休克重要的循环支持手段,目的是改善血流动力学状态、维持重要器官血液灌注,防止多器官功能障碍的发生^[1,2]。但是,临床上大多数脓毒性休克患者由于毛细血管通透性增加,均存在不同程度的肺水肿和组织水肿^[3],此时液体复苏有可能加重氧代谢障碍,导致呼吸功能恶化。因此,在液体复苏的同时监测血流动力学及血管外肺水指数(EVLWI)变化已成关注重点^[4]。本研究拟应用胶体液对脓毒性休克患者进行早期液体复苏,观察其对血流动力学、血管外肺水(EVLW)及氧合的影响,为临床进行合理液体复苏提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2005 年 10 月—2006 年 10 月本院重症加强治疗病房(ICU)收治的脓毒性休克早期(病程<72 h)、且存在血容量不足[即胸内血容量指数(ITBVI)<750 ml/m²]患者 20 例,其中男 12 例,女 8 例;年龄 23~76 岁,平均(42.57±17.34)岁;肺感染 8 例,肺癌 1 例,冠状动脉旁路移植术后 2 例,急性胰腺炎 2 例,肠梗阻 1 例,免疫系统疾病 3 例,不明原因的感染 3 例。脓毒性休克的诊断根据 2001 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)标准^[5],并排除:年龄<18 岁或>80 岁;妊娠;存在股动脉置管的禁忌证;慢性心力衰竭;操作未得到患者或家属同意,以及终末期多器官功能衰竭患者。

1.2 分组方法:按照患者入选时所测的 EVLWI 值分为 EVLWI≤7 ml/kg 组($n=8$)和 EVLWI>7 ml/kg 组($n=12$),以 250 ml/min 的速度给予血定安快速液体复苏至患者 ITBVI>850 ml/m² 作为复苏终点,并监测液体复苏前(T_b)、复苏结束后即刻(T₀)、1 h(T₁)、2 h(T₂)、4 h(T₄)血流动力学、EVLWI、氧合指数(PaO₂/FiO₂)等指标的变化。两组患者入院时血流动力学指标及 PaO₂/FiO₂ 等基本资料(表 1)比较差异均无显著性(P 均>0.05),具有可比性。

1.3 监测指标及方法

1.3.1 常规监测:所有入选患者均应用心电监护仪(PHILIPS IntelliVue MP60)持续动态监测血压、心电、呼吸及血氧饱和度。

1.3.2 血流动力学指标及 EVLWI:采用肺热稀释

法,经右颈内静脉置中心静脉导管(7F, Arrow, 美国),连续监测 CVP,并接温度探头后与脉搏轮廓动脉压波形分析法(PiCCO)监测仪(Pulsion 医疗系统,德国)连接。自股动脉置入 PiCCO 导管(4F, PV2014L16, 德国),打开 PiCCO 监测仪,连接压力换能器,调零后持续监测有创动脉压。经中心静脉导管注射 4~10 ℃生理盐水 10 ml,利用单指示剂热稀释法原理测定 EVLWI、ITBVI、GEDVI、CI、SI 以及肺毛细血管渗透性指数(PVPI)。

1.3.3 肺气体交换:经股动脉导管取血进行动脉血气分析(Stat Profile pHox, NOVA biomedical),测定动脉血 pH 值、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)和动脉血氧饱和度(SaO₂),计算 PaO₂/FiO₂。

1.4 统计学方法:采用 SPSS12.0 统计软件包进行数据处理,实验数据以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,组内比较采用成组 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,相关性用 Spearman 等级相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 液体复苏前后血流动力学指标变化(表 2):20 例患者液体复苏后均达到复苏终点,EVLWI≤7 ml/kg 组和>7 ml/kg 组所需要的液体量分别为(1 238±826)ml 和(1 450±619)ml,两组比较差异无显著性($P>0.05$);两组在达到液体复苏终点后 T₀、T₁、T₂ 各时间点 ITBVI、GEDVI、CI、SI、CVP 均明显增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但 T₄ 与 T_b 比较差异均无显著性(P 均>0.05),两组复苏前后同一时间点的 ITBVI、GEDVI、CI、SI、CVP 比较差异均无显著性(P 均>0.05)。

2.2 液体复苏对患者 EVLWI、PaO₂/FiO₂ 的影响(表 3):与 T_b 相比,两组复苏结束后 T₀、T₁、T₂、T₄ 各时间点 EVLWI、PaO₂/FiO₂ 比较差异均无显著性(P 均>0.05);但 EVLWI>7 ml/kg 组在各时间点 EVLWI 均显著高于 EVLWI≤7 ml/kg 组,而 PaO₂/FiO₂ 均显著低于 EVLWI≤7 ml/kg 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 EVLWI 与血流动力学指标、PaO₂/FiO₂ 和 PVPI 的相关性(图 1,图 2):EVLWI 与 ITBVI、GEDVI、CI、SI、CVP 均无相关性,相关系数(r)分别为 -0.062、-0.095、-0.129、-0.062 和 -0.022 (P 均>0.05)。EVLWI 与 PaO₂/FiO₂ 呈显著负相关($r=-0.765, P<0.01$);EVLWI 与 PVPI 呈显著正相关($r=0.678, P<0.01$)。

基金项目:江苏省南京市卫生局科研课题(YKK06091)

作者单位:210008 南京大学医学院附属鼓楼医院 ICU

作者简介:顾勤(1963-),女(汉族),江苏省人,医学硕士,主任医师,主要从事多器官功能障碍的研究。

表 1 20 例患者入院时基线资料比较

Table 1 Baseline parameters of 20 patients at admission

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	APACHE I ($\bar{x} \pm s$, 分)	ITBVI ($\bar{x} \pm s$, ml/m ²)	GEDVI ($\bar{x} \pm s$, ml/m ²)
EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	62.75 ± 16.07	5/3	27.12 ± 6.50	695.00 ± 52.70	571.00 ± 30.10
EVLWI > 7 ml/kg 组	12	57.56 ± 20.35	7/5	28.58 ± 7.36	658.00 ± 75.10	556.43 ± 54.39

组别	例数 (例)	CI($\bar{x} \pm s$, L · min ⁻¹ · m ⁻²)	SI ($\bar{x} \pm s$, ml/m ²)	CVP ($\bar{x} \pm s$, cm H ₂ O)	PaO ₂ /FiO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	EVLWI ($\bar{x} \pm s$, ml/kg)
EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	2.86 ± 0.41	20.08 ± 6.58	12.00 ± 4.16	299.75 ± 82.56	5.48 ± 0.96
EVLWI > 7 ml/kg 组	12	3.46 ± 1.64	16.25 ± 2.38	9.56 ± 6.64	264.87 ± 76.31	17.44 ± 3.56**

注:与 EVLWI ≤ 7 ml/kg 组比较: ** P < 0.01; APACHE I 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 I, GEDVI 为全心舒张末期容积指数, CI 为心排血量指数, SI 为每搏指数, CVP 为中心静脉压; 1 cm H₂O = 0.098 kPa, 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 2 两组患者液体复苏前后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemodynamic indexes of patients before and after fluid resuscitation in two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	Tb	T0	T1	T2	T4
ITBVI(ml/m ²)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	695.00 ± 52.69	863.50 ± 16.68**	929.25 ± 119.21**	778.00 ± 68.06*	703.00 ± 14.17
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	678.67 ± 47.48	901.67 ± 40.50**	865.00 ± 151.70**	858.67 ± 173.83**	688.00 ± 144.63
GEDVI(ml/m ²)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	571.00 ± 36.10	685.00 ± 43.30*	733.67 ± 138.12*	617.00 ± 26.08*	509.04 ± 124.58
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	569.67 ± 83.05	756.00 ± 65.04	705.33 ± 101.65*	689.33 ± 108.67*	636.67 ± 93.25
CI(L · min ⁻¹ · m ⁻²)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	2.32 ± 0.90	4.18 ± 0.85*	3.59 ± 0.91*	2.97 ± 0.77*	2.84 ± 0.74
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	2.22 ± 0.43	4.57 ± 0.99*	3.21 ± 0.14*	2.84 ± 0.40*	2.39 ± 0.91
SI(ml/m ²)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	18.80 ± 3.67	33.57 ± 5.74*	30.73 ± 6.43*	24.57 ± 6.03*	19.00 ± 7.40
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	16.27 ± 1.51	40.70 ± 2.09*	29.43 ± 5.93*	28.50 ± 6.70*	20.10 ± 10.78
CVP(cm H ₂ O)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	12.00 ± 4.16	20.00 ± 0.82**	16.00 ± 1.83*	14.51 ± 2.66*	11.25 ± 2.22
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	10.20 ± 5.57	18.50 ± 6.08**	14.00 ± 4.39*	13.67 ± 4.61*	10.67 ± 1.53

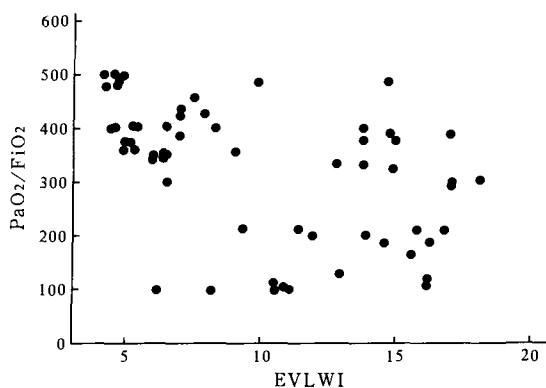
注:与本组 Tb 比较: * P < 0.05, ** P < 0.01

表 3 两组患者液体复苏前后 EVLWI 及 PaO₂/FiO₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of EVLWI and PaO₂/FiO₂ of patients before and after fluid resuscitation in two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	Tb	T0	T1	T2	T4
EVLWI(ml/kg)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	5.48 ± 0.96	5.73 ± 1.21	5.10 ± 0.98	5.58 ± 0.99	5.54 ± 1.10
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	15.60 ± 1.59**	16.20 ± 3.82**	15.23 ± 2.89**	13.47 ± 2.32**	13.27 ± 2.43**
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	EVLWI ≤ 7 ml/kg 组	8	300.08 ± 72.47	310.00 ± 61.73	316.25 ± 44.19	308.85 ± 66.78	312.03 ± 77.95
	EVLWI > 7 ml/kg 组	12	203.15 ± 132.02*	199.50 ± 16.98*	250.70 ± 73.96*	218.20 ± 165.04*	211.45 ± 159.03*

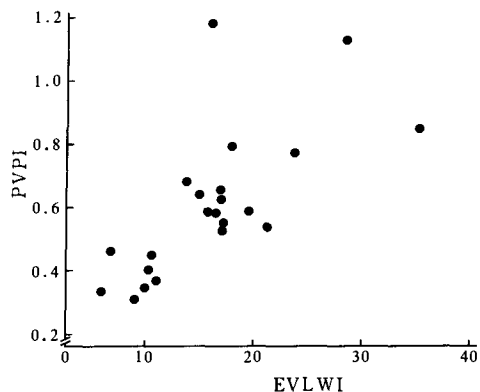
注:与 EVLWI ≤ 7 ml/kg 组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01



注: r = -0.765, P < 0.01

图 1 EVLWI 与 PaO₂/FiO₂ 的相关性

Figure 1 Correlation between EVLWI and PaO₂/FiO₂



注: r = -0.678, P < 0.01

图 2 EVLWI 与 PVPI 的相关性

Figure 2 Correlation between EVLWI and PVPI

2.4 EVLWI 与预后的关系(表 4):20 例患者中,28 d 内死亡 6 例(占 30%),死亡患者 Tb 和 T4 时 EVLWI 均比存活患者显著增高(P 均 <0.05),但死亡患者 Tb 与 T4 的 EVLWI 差值(Δ EVLWI)与存活患者比较差异无显著性($P>0.05$)。

表 4 20 例患者 EVLWI 与预后的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Relationship between EVLWI and outcome of 20 patients($\bar{x}\pm s$)

预后	例数 (例)	EVLWI(ml/kg)		Δ EVLWI(ml/kg) (T4-Tb)
		Tb	T4	
存活组	14	9.04 \pm 5.30	10.13 \pm 2.37	1.96 \pm 1.16
死亡组	6	12.48 \pm 6.55*	14.51 \pm 5.44*	1.25 \pm 1.14

注:与存活组比较;* $P<0.05$

3 讨论

早期充分的液体复苏是治疗脓毒性休克的有效策略之一。然而,液体复苏在改善组织灌注的同时,又有可能增加肺水,导致呼吸功能恶化。EVLWI 是惟一的床边肺水肿定量指标,其准确性和敏感性明显优于 X 线胸片和血气分析^[6,7]。已有研究表明,EVLWI 与严重感染和脓毒性休克患者的机械通气时间、住院时间和病死率都有明显的相关性^[8]。

本研究结果发现,应用胶体液对脓毒性休克患者进行液体复苏可以显著改善 ITBVI、GEDVI、CI、SI,但不影响 EVLW 及氧合。由于脓毒性休克患者毛细血管渗透性明显增加,常导致白蛋白丢失、组织水肿、肺水肿。虽然目前尚无证据表明选用何种液体进行液体复苏效果更优,但有研究发现,液体复苏时晶体液所需总量比胶体液更多^[9],理论上分子质量相对较大的胶体液在增加血管内胶体渗透压、改善血流动力学、减轻组织水肿及肺水肿方面均优于白蛋白及晶体液^[10]。因此,本试验中采用血定安进行适当的液体复苏,研究结果发现,复苏早期患者血容量均明显增加并维持 2 h 以上,在复苏早期,即使是肺水增多的患者,复苏后也并未进一步增加患者的肺水和导致氧合恶化,同时增加胶体渗透压也不能有效减少肺水,这与 Molnar 等^[11]的研究结果相符,提示非高容量液体复苏对于肺水肿患者亦适用。

本研究中的相关性分析结果还显示,在复苏早期 4 h 内,EVLWI 与心脏前负荷指标无明显相关,提示在复苏早期,正常血容量状态下 EVLWI 不依赖于心脏前负荷,同时提示应用 ITBVI 作为液体复苏的指导指标不会导致 EVLWI 增加及氧合恶化。本研究中只探讨了复苏后短时间内对 EVLWI 的影响,液体复苏的长期效应尚有待进一步研究。

PVPI 是能很好反映肺毛细血管渗透性的指标,它不会随血容量增加而增加^[12],是区别静水压增高型和肺毛细血管增高型的有效指标。本研究结果显示,在液体复苏早期,EVLWI 与 PaO₂/FiO₂ 呈显著负相关,与 PCPI 呈正相关,进一步说明脓毒性休克患者肺水增多是由于肺毛细血管渗透性增加引起的,而且肺水越多,氧合越差,并与患者预后密切相关。

综上所述,应用胶体液对脓毒性休克患者进行早期液体复苏是有效的治疗策略,短期内可以使 ITBVI、GEDVI、CI、SI 增加,但不影响 EVLW 及氧合。EVLWI 监测有助于对患者预后的评估。

参考文献:

- 林洪远. 脓毒症——挑战与对策[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 325-327.
- Astiz M E, DeGent G E, Lin R Y, et al. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis[J]. Crit Care Med, 1995, 23(2): 265-271.
- Eisenberg P R, Hansbrough J R, Anderson D, et al. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit [J]. Am Rev Respir Dis, 1987, 136(3): 662-668.
- 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 321-324.
- Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- Fernandez-Mondéjar E, Guerrero-López F, Colmenero M. How important is the measurement of extravascular lung water [J]? Curr Opin Crit Care, 2007, 13(1): 79-83.
- Fernandez-Mondéjar E, Rivera-Fernandez R, García-Delgado M, et al. Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution [J]. J Trauma, 2005, 59(6): 1420-1423.
- 杨从山, 邱海波, 刘松桥, 等. 血管外肺水指数对感染性休克患者预后的评价[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(3): 192-195.
- Verheij J, van Lingen A, Raijmakers P G, et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery [J]. Br J Anaesth, 2006, 96(1): 21-30.
- Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(5): 629-635.
- Molnar Z, Mikor A, Leiner T, et al. Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(7): 1356-1360.
- Groeneveld A B, Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(9): 1315-1321.

(收稿日期: 2007-02-06 修回日期: 2007-04-20)

(本文编辑: 李银平)