

## · 专家论坛 ·

## 抗感染性休克治疗的认识还在争议中

尹明 沈洪

**编者按:**美国 Medscape 医学网站重症医学专栏对阅读量最大的网络文章进行排名,前 10 名依次如下:①感染性休克的液体复苏:液体正平衡和中心静脉压升高与病死率增加相关;② Dress 综合征的临床研究;③全球范围内召回抗脓毒症药物 Xigris:根据美国食品与药物监督管理局(FDA)的报告,Xigris 在新的疗效试验中宣告失败;④糖皮质激素治疗感染性休克:可以提高对脓毒症病程中肾上腺皮质功能不全机制的深入理解;⑤采用血流动力学参数指导液体疗法;⑥在重症监护室中高剂量的右旋美托咪啶的镇静作用;⑦对革兰阴性杆菌脓毒症不适当的抗生素治疗增加了医院住院时间;⑧新的儿童脑死亡指南发布:25 年来首次更新了儿童脑死亡指南;⑨什么是感染性休克最佳治疗策略? ⑩高流量给氧可以减少急性呼吸衰竭患者气管插管的需求。本刊将组织专家对这些热点文章进行点评,敬请关注。

虽然有些老生常谈,但脓毒症、感染性休克的液体复苏治疗和监测仍然是 2011 年危重症医学的热点话题,本文中总结了 2011 年 12 月美国 Medscape 医学网站重症医学专栏中列出的相关热点网络文章,其中包括:“感染性休克的液体复苏——液体正平衡和中心静脉压(CVP)升高与病死率增加相关”;“采用血流动力学参数指导液体治疗”;“什么是感染性休克的\*\*最佳治疗策略?”。现就其主要问题进行评述。

### 1 不恰当累积液体复苏可增加病死率

一项多中心、随机对照研究观察了 CVP 与感染性休克液体复苏患者 28 d 病死率的相关性,并回顾性分析了 4 d 内静脉补液情况,入选的 778 例感染性休克患者均接受去甲肾上腺素最少 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  的治疗。经矫正年龄和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分后,感染性休克患者液体复苏第一个 12 h (液体出入平衡 4.2 L) 与 4 d 时的累积液体正平衡(+11 L) 及病死率呈显著相关。在抗休克治疗期间,第一个 12 h 的 CVP > 12 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 与液体平衡有关,但随后的 1~4 d 治疗期间内,CVP 与液体平衡却无明显相关性。第一个 12 h CVP > 12 mm Hg 的患者有较高的病死率。与预期大相径庭的是,CVP < 8 mm Hg 的患者由于得到液体正平衡治疗,生存率显著提高。其结论为:无论是早期还是 4 d 累计,积极的液体复苏(正平衡)与感染性休克患者病死率增加有相关性;CVP 仅在治疗的第一个 12 h 内对液体复苏平衡有指导意义。第一个 12 h 内液体正平衡 3 L 是较佳的治疗策略,可显著提高患者的生存率<sup>[1]</sup>。

最近多项研究表明,危重患者过多累积的液体

复苏与较差的临床预后相关。急性呼吸窘迫综合征协作网(ARDSNet)研究小组的结果表明,4 d 时的累积液体复苏高度预示住院病死率、带呼吸机时间和重症监护病房(ICU)住院天数增加<sup>[2]</sup>。而一项急性肺损伤患者继发感染性休克的队列研究却证明,包括第一个 6 h 给予积极足够的液体复苏以及相继较为保守的后期液体管理策略,如果在 7 d 的治疗期间至少有 2 d 是液体负平衡,则可以改善患者的临床预后<sup>[3]</sup>。

在其他类型的休克中(例如失血性休克)也有相似的发现。Bickell 和 Stern<sup>[4]</sup>发现,快速、大量地补液可能会严重扰乱机体对失血的代偿机制,并加速机体内环境的恶化。于是就提出早期限制性液体复苏的概念,即在活动性出血控制前应限制液体复苏。在非洲的一项 3141 例严重感染儿童液体复苏多中心研究发现,无论是生理盐水还是 5% 的白蛋白,快速液体输注都显著增加了 48 h 和 4 周的病死率,治疗 48 h 病死率在白蛋白、生理盐水与对照组分别为 10.6%、10.5% 和 7.3%,任何快速输液与对照组比较差异有统计学意义 ( $P=0.003$ );第 4 周 3 组的病死率分别为 12.2%、12.0% 和 8.7%,快速补液组与对照组比较  $P=0.004$ <sup>[5]</sup>。

### 2 保持液体平衡期待更准确的监测手段

2006 年至 2007 年在欧洲开展了一项多中心、随机对照研究,目的是评估 ICU 治疗开始的第一个 6 h 无创或微创血流动力学监测(入选 45 例患者)与传统有创监测(入选 52 例患者)治疗的优劣,以 6 h 内达到血流动力学稳态为研究终点。结果发现,与对照组比较,对血流动力学不稳定的重症监护患者早期实施无创或微创的心排量监测,既不能增加监测血流动力学的便捷性,也不能降低 ICU 的停留时间(2.0 d 比 2.5 d,  $P=0.38$ ) 或病死率(26% 比 21%,  $P=0.34$ )<sup>[6]</sup>。

新近,一些新手段用于监测液体复苏。血管外肺水(EVLW)已被证明是一项检测肺损伤严重程度和患者预后的可靠指标,但 EVLW 应该采用理想体重而不是实际体重。通过测量 EVLW 指导液体疗法,可以减少累积的液体负荷、机械通气时间,改善患者的预后。此外,通过动态监测患者的容量负荷和对容量的反应,也可以使临床医生判断患者的最佳容量状态<sup>[7]</sup>。

腹内压(IAP)是危重症患者重要的病理生理学参数之一。国际腹腔间隔室综合征学会新近发表的共识概述了 IAP 的测量标准以及腹腔高压(IAH)的诊断标准。根据共识,IAP $\geq$ 12 mm Hg 定义为 IAH, IAP $\geq$ 20 mm Hg 作为腹腔间隔室综合征与器官功能障碍或衰竭的证据。腹腔灌注压作为内脏灌注更准确的预测指标,如果值超过 60 mm Hg 则是改善生存的目标。IAH 的主要危险因素包括腹部手术或创伤、超容量液体复苏(>3500 ml/24 h)、大量输血(>10 U/24 h)、大面积烧伤、肠梗阻、损伤控制剖腹探查术、肝腹水、重症胰腺炎、肝移植的失败,故认为所有“高危患者”应重复检测,出现 IAH 则预示临床病情恶化。IAP 增加的液体复苏患者应限制液体入量,尽可能实现液体负平衡<sup>[8]</sup>。

### 3 血管活性药物的使用还需酌情

新近发表的有关指南和专家共识均建议将升压药物作为治疗感染性休克的一线血管活性药物;肾上腺素、垂体后叶素和去甲肾上腺素也可作为二线药物使用;如果存在心肌功能障碍,可使用正性肌力药物多巴酚丁胺。

低血压状态可威胁生命,升压药物能帮助保持足够的动脉血流和组织灌注。多巴胺可提高心率和射血分数,从而增加心排血量和平均动脉压。相反,去甲肾上腺素通过收缩血管提高平均动脉压,对心率和射血分数影响较小。因此,对以提升血压为主的感染性休克患者,去甲肾上腺素可能更具有治疗优势;而多巴胺对于收缩压降低的患者可能更为有效,但要注意其增加心率和致心律失常的副作用。另一方面,也有文献报道,去甲肾上腺素有潜在的减少心排血量、氧输送的作用,而且即使在有充分灌注压的情况下,也可能因其血液重新分布作用,而降低某些器官的血流量<sup>[9]</sup>。

垂体后叶素是一种内源性多肽激素,在严重感染性休克患者中可以调节儿茶酚胺类激素的分泌。垂体后叶素分泌相对缺乏的患者如果出现感染性休克或低血压状态,给予外源性垂体后叶素可以恢复血管张力并维持血压,从而减少外源性儿茶酚胺类药物的使用。有研究显示,在血管舒张性休克中,持

续以 0.1 U/min 给予垂体后叶素,可短暂改善血管对药物的反应。但是,垂体后叶素可减少心肌、肾脏和肠道血流<sup>[10]</sup>。令人遗憾,虽然垂体后叶素在临床广泛使用,但目前只有 2 个小规模的关于感染性休克治疗的随机对照研究的报道。研究显示,与对照组药物相比,垂体后叶素可提高血压,减少儿茶酚胺类药物用量并改善肾脏功能<sup>[10-11]</sup>。如果未来能有以病死率、器官功能或患者安全性等作为评估指标的研究,将会更加增强证据的说服力。

回顾现有文献,并未发现某种升压药物在治疗感染性休克患者时具有更好的疗效。从 2006 年一项关于多巴胺是否改善休克患者预后的观察性研究(SOAP 研究)的资料分析中可见,应用多巴胺的患者有更高的进入 ICU 的概率和住院期间病死率;同时多巴胺组发生心律失常的概率更高<sup>[12-13]</sup>。2010 年开展的 SOAP II 是一项随机、盲法多中心研究,共有 821 例患者分别被纳入多巴胺和去甲肾上腺素组。初步结果显示:多巴胺和去甲肾上腺素的疗效在一级研究终点没有区别,两组患者的 28 d 病死率差异没有统计学意义(52.5% 比 48.5%,  $P=0.10$ );但多巴胺组患者发生心律失常的比例更高(24.1% 比 12.4%,  $P<0.001$ ),最常见的心律失常是心房颤动;多巴胺组因严重心律失常而终止研究的病例显著高于去甲肾上腺素组(6.1% 比 1.6%);两组其他的严重副作用发生率相似<sup>[14]</sup>。

评述:

尹明副主任医师:多个研究已经表明:液体正平衡与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的生存率下降有关。液体正平衡可能阻碍了患者脱机。在一个有 87 例接受机械通气患者的研究中,累积和短期液体正平衡都与自主呼吸试验失败有关。

输入血管内的液体最终是为了保持与其他液体腔隙的平衡,多余的液体可能会导致或加重肺水肿、心力衰竭、脑水肿或其他组织水肿,从而发生器官衰竭,如呼吸衰竭、腹腔间隔室综合征等。

非常有趣的是,对早期目标导向治疗(EGDT)试验的数据分析发现,试验组在最初的 0~6 h 接受了更多的液体治疗,而在 6~72 h 中接受的液体量却较少。

沈洪教授:往往共同关注的问题就是最困惑而不得其解的问题。

(1) 感染性休克患者的主要问题是使血流动力学趋于稳定、组织得以有效的灌注。实际临床对危重患者的液体复苏被认为是针对血流动力学不稳定的首要一步。EGDT 给了一个预设目标,时间窗设定为 6 h。然而,感染性休克的治疗是一个复杂的过

程,累积的液体复苏效应必须引起重视,不可能以初级目标完全一统终极目标,适当的液体复苏应作为改善病死率的重要策略。

(2) 多项研究已证明,实际只有约 50% 的血流动力学不稳定患者得到有效的处理。过去 30 年的资料表明,人们无法通过监测心脏充盈压的改变有效预测容量的变化,而且如果同时进行机械通气,心肺功能相互影响使之更难以评价容量负荷的变化。已有越来越多的证据不再支持 CVP 和肺动脉阻塞压 (PAOP) 作为现代血流动力学的监测指标。近年来,有一些方法表现出较好的应用前景,有望成为动态评估心室功能,观察补液疗效的新手段,其中监测 EVLW 和 IAP 可能有助于预防治疗中发生液体负荷过多。但同时,一些传统的方法,如观察患者的临床表现,以及判读包括胸片、氧合指数、尿量、肾功能等指标,亦不失为临床医生的看家之技。

(3) 血管活性药使用顺序的先后常是临床医生需要面临的抉择。对首选多巴胺还是去甲肾上腺素,国内传统习惯于使用多巴胺。新近的研究显示,两者对患者的整体预后无统计学意义,但更多的人为多巴胺致心律失常的副作用而担忧。现有诸多研究的研究终点不同,入选患者标准不同,很难评判所得结果的一致性,故选择血管活性药需要根据患者的心血管病情以及药效来酌情使用。

#### 参考文献

- [1] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 2011, 39: 259-265.
- [2] Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, et al. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*, 2009, 24: 35-46.
- [3] Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*, 2009, 136: 102-109.
- [4] Bickell WH, Stern S. Fluid replacement for hypotensive injury victims: how, when and what risks? *Curr Opin Anaesthesiol*, 1998, 11: 177-180.
- [5] James MF, Michell WL, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*, 2011, 107: 693-702.
- [6] Takala J, Ruokonen E, Tenhunen JJ, et al. Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: a multi-center randomized controlled trial. *Crit Care*, 2011, 15: R148.
- [7] Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291: L1118-1131.
- [8] Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*, 2011, 1: 1.
- [9] Glatter R. What is the best treatment for septic shock [EB/OL]? (2011-03-10) [2011-12-20].
- [10] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*, 2001, 120: 989-1002.
- [11] Bomzon L, Rosendorff C. Renovascular resistance and noradrenaline. *Am J Physiol*, 1975, 229: 1649-1653.
- [12] Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. *Crit Care Med*, 2006, 34: 589-597.
- [13] Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock*, 2010, 33: 375-380.
- [14] De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*, 2010, 362: 779-789.

(收稿日期: 2011-12-26)

(本文编辑: 李银平)

## · 科研新闻速递 ·

### 对急性肺损伤后抑郁症状和躯体功能的 2 年纵向调查

急性肺损伤 (ALI) 存活患者经常存在严重的抑郁症状和躯体功能受损,但是这些症状的长期流行病学特征并不清楚。美国研究人员进行这项实验的目的是观察 ALI 后 2 年内的抑郁症状和躯体功能受损的发生率、持续时间、危险因素。研究对象: 这项前瞻性的长期队列研究收集了 4 所医院 13 个重症监护病房 (ICU) 内的患者,在 ALI 后 3、6、12、24 个月进行随访。筛选标准: 将 ALI 之前没有抑郁病史但医院焦虑抑郁量表评分  $\geq 8$  分 (抑郁症状) 的患者、以及医院焦虑抑郁量表评分  $\geq 2$  分但需依赖器械完成日常活动 (躯体功能受损) 而且没有基线损伤的患者列入研究。结果显示: 在对 186 例 ALI 存活患者 2 年的随访中发现,抑郁症状和躯体功能受损的累计发病率分别为 40%、60%,发病率最高出现在第 3 个月的随访,每一项症状的状态持续时间均  $> 21$  个月。发生抑郁症的高危因素是低于 12 年的教育程度、既往有残疾或失业、既往多病、或 ICU 内低血糖状态;而发生躯体功能受损的高危因素则是在 ICU 过长的住院时间及入选前的抑郁程度。结论: ALI 后的抑郁症状和躯体功能受损是常见和长期存在的。因此,对可能的危险因素进行早期评估调节可以提高 ALI 患者的长期生存质量。

刘维维, 编译自《Am J Respir Crit Care Med》, 2011-12-08 (电子版); 胡森, 审校