

中心静脉-动脉血二氧化碳分压差评估感染性休克患者容量反应性的前瞻性临床研究

刘光云 黄惠斌 秦含玉 杜斌

100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内科 ICU

通讯作者: 杜斌, Email: dubin98@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.011

【摘要】 **目的** 探讨快速补液试验(扩容试验)前后中心静脉-动脉血二氧化碳分压差(Pcv-aCO₂)对感染性休克患者容量反应性的判断价值。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,选择2015年10月至2017年6月北京协和医院内科重症加强治疗病房(ICU)收治的感染性休克患者40例。所有患者均接受血流动力学监测及扩容试验,记录扩容前10 min及扩容后即刻心率(HR)、血压、心排血指数(CI)、Pcv-aCO₂等基本生理学指标。扩容后即刻CI较扩容前升高>10%定义为容量反应阳性(有反应组),反之定义为容量反应阴性(无反应组)。采用Pearson相关分析评价Pcv-aCO₂与CI的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析扩容前Pcv-aCO₂等生理学指标及其扩容后变化值对容量反应性的判断价值。按照扩容前Pcv-aCO₂将患者分为>6 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)组和≤6 mmHg组,评估Pcv-aCO₂对容量反应性的判断价值。**结果** 40例患者均纳入最终分析,其中22例患者表现为容量反应阳性,18例表现为容量反应阴性。两组患者扩容前各项生理学指标比较差异均无统计学意义。与扩容前比较,有反应组患者扩容后CI、血压显著升高,HR显著降低,而Pcv-aCO₂无明显变化;无反应组患者扩容后血压显著升高,而CI、HR、Pcv-aCO₂无明显变化;两组间Pcv-aCO₂比较差异无统计学意义。40例患者扩容前Pcv-aCO₂与CI有良好的相关性($r=-0.391, P=0.012$),但扩容后两者的相关性减弱($r=-0.301, P=0.059$),且两者的变化值亦无明显相关性($r=-0.164, P=0.312$)。扩容前Pcv-aCO₂及变化值(Δ Pcv-aCO₂)均无法准确判断容量反应性,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.50[95%可信区间(95%CI)=0.32~0.69]和0.51(95%CI=0.33~0.70);扩容前HR、血压及其变化值对患者容量反应性也均无判断价值。扩容前Pcv-aCO₂>6 mmHg组($n=16$)扩容前CI值显著低于≤6 mmHg组($n=24$; $\text{mL}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$: 48.3 ± 11.7 比 $65.0\pm 18.3, P<0.01$),Pcv-aCO₂显著高于≤6 mmHg组(mmHg: 8.4 ± 1.9 比 $2.9\pm 2.8, P<0.01$)。扩容前Pcv-aCO₂>6 mmHg组患者扩容后Pcv-aCO₂显著降低, Δ Pcv-aCO₂与≤6 mmHg组比较差异有统计学意义(mmHg: -3.8 ± 3.4 比 $0.9\pm 2.9, P<0.01$)。扩容前Pcv-aCO₂>6 mmHg组有68.8%(11/16)的患者容量反应阳性,其扩容前Pcv-aCO₂及 Δ Pcv-aCO₂均可准确判断容量反应性,AUC分别为0.85(95%CI=0.66~1.00)和0.84(95%CI=0.63~1.00);当阈值分别为8.0 mmHg和-4.2 mmHg时,阳性预测值均达1。扩容前Pcv-aCO₂≤6 mmHg组有45.8%(11/24)的患者容量反应阳性,其扩容前Pcv-aCO₂及 Δ Pcv-aCO₂对容量反应性均无判断价值。**结论** 扩容前Pcv-aCO₂≤6 mmHg的感染性休克患者扩容前Pcv-aCO₂及变化值均无法准确判断容量反应性;但当扩容前Pcv-aCO₂>6 mmHg时,其扩容前Pcv-aCO₂及变化值则均能可靠地判断容量反应性。**临床试验注册** 美国临床试验数据库(Clinical Trials),NCT01941472。

【关键词】 感染性休克; 中心静脉-动脉血二氧化碳分压差; 容量反应性

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2012BAI11B05)

Predictive value of central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference for fluid responsiveness in septic shock patients: a prospective clinical study

Liu Guangyun, Huang Huibin, Qin Hanyu, Du Bin

Department of Medical Intensive Care Unit, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Du Bin, Email: dubin98@gmail.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the accuracy of central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference (Pcv-aCO₂) before and after rapid rehydration test (fluid challenge) in predicting the fluid responsiveness in patients with septic shock. **Methods** A prospective observation was conducted. Forty septic shock patients admitted to medical intensive care unit (ICU) of Peking Union Medical College Hospital from October 2015 to June 2017 were enrolled. All of the patients received fluid challenge in the presence of invasive hemodynamic monitoring. Heart rate (HR), blood pressure, cardiac index (CI), Pcv-aCO₂ and other physiological variables were recorded at 10 minutes before and immediately after fluid challenge. Fluid responsiveness was defined as an increase in CI greater than 10% after fluid challenge, whereas fluid non-responsiveness was defined as no increase or increase in CI less than 10%. The correlation between Pcv-aCO₂ and CI was explored by Pearson correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were established to evaluate the discriminatory abilities of baseline and the changes after fluid challenge in Pcv-aCO₂ and other physiological variables to define the fluid responsiveness. The patients were

separated into two groups according to the initial value of Pcv-aCO₂. The cut-off value of 6 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) was chosen according to previous studies. The discriminatory abilities of baseline and the change in Pcv-aCO₂ (Δ Pcv-aCO₂) were assessed in each group. **Results** A total of 40 patients were finally included in this study. Twenty-two patients responded to the fluid challenge (responders). Eighteen patients were fluid non-responders. There was no significant difference in baseline physiological variable between the two groups. Fluid challenge could increase CI and blood pressure significantly, decrease HR notably and had no effect on Pcv-aCO₂ in fluid responders. In non-responders, blood pressure was increased significantly and CI, HR, Pcv-aCO₂ showed no change after fluid challenge. Pcv-aCO₂ was comparable in responders and non-responders. In 40 patients, CI and Pcv-aCO₂ was inversely correlated before fluid challenge ($r = -0.391, P = 0.012$) and the correlation between them weakened after fluid challenge ($r = -0.301, P = 0.059$). There was no significant correlation between the changes in CI and Pcv-aCO₂ after fluid challenge ($r = -0.164, P = 0.312$). The baseline Pcv-aCO₂ and Δ Pcv-aCO₂ could not discriminate between responders and non-responders, with the area under ROC curve (AUC) of 0.50 [95% confidence interval (95%CI) = 0.32–0.69] and 0.51 (95%CI = 0.33–0.70), respectively. HR and blood pressure before fluid challenge and their changes after fluid challenge showed very poor discriminative performances. Before fluid challenge, 16 patients had a Pcv-aCO₂ > 6 mmHg. Their mean CI was significantly lower and Pcv-aCO₂ was significantly higher than that in 24 patients whose Pcv-aCO₂ \leq 6 mmHg [$n = 24$; CI (mL · s⁻¹ · m⁻²): 48.3 ± 11.7 vs. 65.0 ± 18.3, $P < 0.01$; Pcv-aCO₂ (mmHg): 8.4 ± 1.9 vs. 2.9 ± 2.8, $P < 0.01$]. Pcv-aCO₂ was decreased significantly after fluid challenge in patients with an initial Pcv-aCO₂ > 6 mmHg and their Δ Pcv-aCO₂ was notably different as compared with the patients whose baseline Pcv-aCO₂ \leq 6 mmHg (mmHg: -3.8 ± 3.4 vs. 0.9 ± 2.9, $P < 0.01$). 68.8% (11/16) patients responded to the fluid challenge in patients with an initial Pcv-aCO₂ > 6 mmHg. The AUC of the baseline Pcv-aCO₂ and Δ Pcv-aCO₂ to define fluid responsiveness was 0.85 (95%CI = 0.66–1.00) and 0.84 (95%CI = 0.63–1.00), respectively, and the positive predictive value was 1 when the cut-off value was 8.0 mmHg and -4.2 mmHg, respectively. 45.8% (11/24) patients responded to the fluid challenge in patients whose baseline Pcv-aCO₂ \leq 6 mmHg. There was no predictive value of baseline Pcv-aCO₂ and Δ Pcv-aCO₂ on fluid responsiveness. **Conclusion** Pcv-aCO₂ and its change cannot serve as a surrogate of the change in cardiac output to define the response to fluid challenge in septic shock patients whose baseline Pcv-aCO₂ \leq 6 mmHg, while the predictive values of baseline Pcv-aCO₂ and the change in Pcv-aCO₂ are presented in patients with the initial value of Pcv-aCO₂ > 6 mmHg. **Clinical Trial Registration** Clinical Trials, NCT01941472.

【Key words】 Septic shock; Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference; Fluid responsiveness

Fund program: National Science and Technology Infrastructure Program of China (2012BAI11B05)

液体复苏是感染性休克治疗的“基石”^[1],但液体过负荷会导致或加重患者肺水肿及组织水肿。因此,准确判断容量反应性是液体复苏的关键环节。快速补液试验(扩容试验)被认为是判断容量反应性的“金标准”^[2],给予一定量前负荷后引起心排血量(CO)或每搏量(SV)升高大于10%~15%即认为存在容量反应性。但在临床工作中,大部分患者未接受有创血流动力学监测,无法获得CO。研究证实,对于循环功能衰竭患者,包括感染性休克患者,混合静脉-动脉血二氧化碳分压差(P \bar{v} -aCO₂)升高与CO降低直接相关^[3-5]。对于重症患者,包括严重全身性感染及感染性休克患者,中心静脉-动脉血二氧化碳分压差(Pcv-aCO₂)与P \bar{v} -aCO₂存在很强的相关性^[6]。有学者提议将Pcv-aCO₂作为评估组织灌注的指标,指导休克治疗^[7]。中心静脉血气容易获得,若Pcv-aCO₂可替代CO用于判断容量反应性将有助于临床医师快速、准确地进行液体复苏治疗。研究表明,Pcv-aCO₂与心排血指数(CI)存在明显负相关^[8]。扩容试验后CI的变化能否用Pcv-aCO₂替代仍需进一步研究。本研究旨在探讨扩容试验前后Pcv-aCO₂预测感染性休克患者容量反应性的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性研究方法,选择2015年10月至2017年6月北京协和医院内科重症加强治疗病房(ICU)收治的感染性休克患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:符合感染性休克诊断标准^[9],明确或者怀疑感染,至少满足全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准中的2项,经充分液体复苏后收缩压(SBP) < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或较基础血压下降40 mmHg,并出现组织灌注不足,包括但不局限于高乳酸血症、少尿、皮肤花斑及意识改变;需要进行扩容试验;需要置入肺动脉漂浮导管持续监测CO。

1.1.2 排除标准:年龄 < 18岁;妊娠期;合并低容量休克或梗阻性休克;心功能障碍:心源性休克、急性冠脉综合征(ACS)、美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅲ级或Ⅳ级、急性肺水肿;需持续输注大量液体维持血压(输液速度 > 200 mL/h);需要改变血管活性药物剂量维持血压。

1.1.3 退出标准:研究过程中出现病情变化,需要干预治疗,需要调整维持液体、血管活性药物、呼吸

机设置等。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经过医院伦理委员会批准(审批号:ZS1085),所有治疗或检测均获得患者家属的知情同意。本研究已在美国临床试验数据库(Clinical Trials)注册(注册号:NCT01941472)。

1.2 研究方法:收集所有患者的临床资料及扩容前后相关数据。

1.2.1 临床资料:包括人口学资料、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、血管活性药物使用剂量、呼吸机支持条件、是否应用连续性肾脏替代治疗(CRRT)等。

1.2.2 血流动力学监测:给予所有患者置入肺动脉漂浮导管,连接Vigilance监测系统(德国PMS公司)持续监测CO;经桡动脉、足背动脉或股动脉置入动脉导管测量血压。

1.2.3 扩容试验:所有患者于10 min内经中心静脉输注4%琥珀酰明胶注射液500 mL。对需要多次扩容的患者,仅纳入首次扩容数据。

1.2.4 数据收集:记录扩容前10 min及扩容后即刻血流动力学参数,包括CO、CI、平均动脉压(MAP)、SBP、舒张压(DBP)、心率(HR)及中心静脉压(CVP)等;取动脉血及中心静脉血,采用GEM Premier 4000型血气机快速进行血气分析,记录动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)及中心静脉血二氧化碳分压(PcvCO₂),计算Pcv-aCO₂。

1.2.5 容量反应性的定义及分组:扩容后CI较扩容前升高>10%认为存在容量反应性,定义为容量反应阳性(有反应组),反之定义为容量反应阴性(无反应组)。

按照扩容前Pcv-aCO₂将患者分为>6 mmHg和≤6 mmHg两组^[3,10-11]。

1.3 统计学处理:所有数据采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量采用计数和百分比表示。组间连续变量比较采用Student's *t*检验,组内扩容前后比较采用配对*t*检验,分类变量采用 χ^2 检验。相关性分析结果采用Pearson相关系数表示。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估各项生理学指标对容量反应性的判断价值。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料(表1):研究期间共纳入40例感染性休克患者,其中男性28例,女性12例;平均年龄(58±17)岁;APACHE II评分(25±6)分。18例患者(45.0%)于ICU住院期间死亡。22例(55.0%)患者扩容试验表现为容量反应阳性,18例(45.0%)患者表现为容量反应阴性;两组患者性别、年龄、身高、体重、体表面积、APACHE II评分、血管活性药物使用情况、支持治疗情况、氧合、维持液量、ICU病死率等基本临床资料比较差异均无统计学意义(均*P*>0.05)。

2.2 扩容前后生理学指标变化(表2):有反应组与无反应组扩容前各项生理学指标比较差异无统计学意义(均*P*>0.05)。与扩容前比较,有反应组扩容后CI、MAP、SBP、CVP、肺动脉楔压(PAWP)显著升高,HR显著降低(均*P*<0.05),而DBP、Pcv-aCO₂无明显变化;无反应组扩容后MAP、SBP、DBP、CVP、PAWP显著升高(均*P*<0.05),而CI、HR、Pcv-aCO₂无明显变化。组间比较显示,除无反应组扩容后CVP显著高于有反应组,CI变化值明显低于有反应

表1 扩容试验有反应与无反应两组感染性休克患者基本临床资料比较

组别	例数 (例)	男性 [% (例)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	体表面积 (m ² , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	支持治疗(例)		呼吸机支持条件($\bar{x} \pm s$)	
								MV	CRRT	FiO ₂	PEEP(cmH ₂ O)
全体	40	70.0(28)	58±17	169±8	66±13	1.8±0.2	25±6	37	8	0.5±0.2	8±5
有反应组	22	77.3(17)	58±17	169±8	65±11	1.8±0.2	24±6	20	6	0.5±0.2	8±5
无反应组	18	61.1(11)	59±17	169±8	68±15	1.9±0.2	27±5	17	2	0.6±0.2	8±5
χ^2/t 值		1.231	-0.267	-0.100	-0.912	-0.850	-1.695	0.178	1.414	-1.839	0.140
<i>P</i> 值		0.267	0.791	0.921	0.367	0.400	0.098	0.673	0.234	0.074	0.890

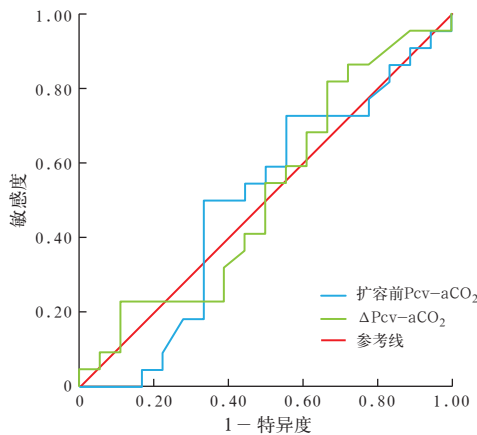
组别	例数 (例)	自主呼吸 (例)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	维持液量 (mL/h, $\bar{x} \pm s$)	体温 (°C, $\bar{x} \pm s$)	pH值 ($\bar{x} \pm s$)	血管活性药物		ICU病死率 [% (例)]
							NE(例)	NE剂量($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	
全体	40	22	198±147	127±67	38.0±1.4	7.37±0.11	39	0.9±0.8	45.0(18)
有反应组	22	13	200±106	123±56	38.0±1.6	7.39±0.08	22	0.9±0.8	54.5(12)
无反应组	18	9	168±114	131±80	38.0±1.1	7.35±0.14	17	0.9±0.8	33.3(6)
χ^2/t 值		0.331	0.906	-0.388	-0.081	1.342	1.254	0.232	0.242
<i>P</i> 值		0.650	0.370	0.700	0.936	0.188	0.263	0.818	0.622

注: APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II, MV为机械通气, CRRT为连续性肾脏替代治疗, FiO₂为吸入氧浓度, PEEP为呼气末正压, PaO₂/FiO₂为氧合指数, NE为去甲肾上腺素, ICU为重症加强治疗病房; 1 cmH₂O=0.098 kPa, 1 mmHg=0.133 kPa

组外(均 $P < 0.05$),其他指标扩容后水平及变化值比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 扩容前后 Pcv-aCO₂ 与 CI 的相关性(图 1): 感染性休克患者扩容前 Pcv-aCO₂ 与 CI 有良好的相关性($r = -0.391, P = 0.012$),但扩容后两者相关性减弱($r = -0.301, P = 0.059$),两个指标的变化值亦无明显相关性($r = -0.164, P = 0.312$)。

2.4 扩容前后各项生理学指标对容量反应性的判断价值(图 2; 表 3): 扩容前各项生理学指标及变化值均无法判断感染性休克患者的容量反应性。



注: Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差, ΔPcv-aCO₂ 为扩容后 Pcv-aCO₂ 的变化值, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 感染性休克患者扩容前 Pcv-aCO₂ 及 ΔPcv-aCO₂ 判断容量反应性的 ROC 曲线

表 3 感染性休克患者扩容前各项生理学指标及变化值对容量反应性的判断价值

扩容前生理学指标	AUC(95%CI)	阈值	敏感度(%)	特异度(%)
HR	0.52(0.29~0.67)	121	45.5	72.2
MAP	0.55(0.35~0.74)	72	95.5	27.8
SBP	0.62(0.44~0.80)	117	40.9	83.3
DBP	0.56(0.44~0.83)	62	72.7	66.7
CVP	0.67(0.50~0.84)	9	50.0	83.3
PAWP	0.56(0.37~0.74)	14	68.2	55.6
Pcv-aCO ₂	0.50(0.32~0.69)	3.5	55.6	27.3
生理学指标变化值	AUC(95%CI)	阈值	敏感度(%)	特异度(%)
ΔHR	0.59(0.40~0.77)	-7	50.0	72.2
ΔMAP	0.53(0.34~0.71)	10	40.9	77.8
ΔSBP	0.56(0.38~0.75)	2	33.3	86.4
ΔDBP	0.51(0.32~0.70)	4	50.0	72.2
ΔCVP	0.65(0.47~0.82)	4	63.4	66.7
ΔPAWP	0.63(0.45~0.81)	2	95.5	33.3
ΔPcv-aCO ₂	0.51(0.33~0.70)	-4.2	81.8	33.3

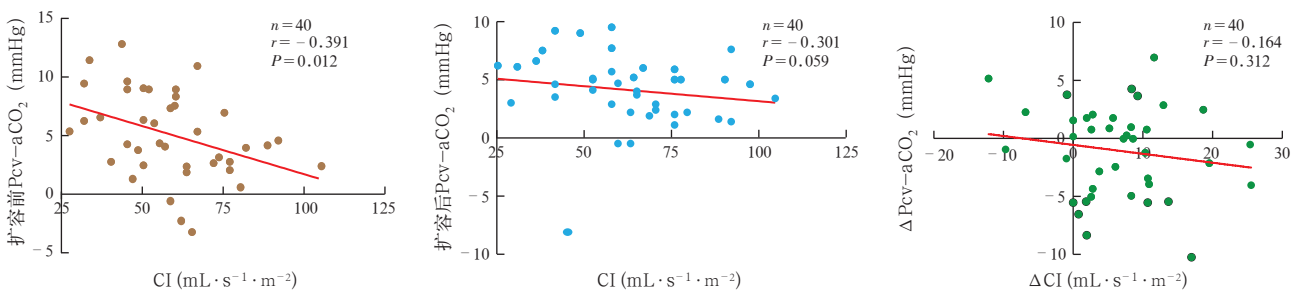
注: HR 为心率, MAP 为平均动脉压, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压, CVP 为中心静脉压, PAWP 为肺动脉楔压, Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

2.5 不同扩容前 Pcv-aCO₂ 患者扩容前后生理学指标变化(表 4): 扩容前 Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 患者 16 例, ≤ 6 mmHg 24 例。扩容前 Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 组扩容前 CI 显著低于 ≤ 6 mmHg 组 ($P < 0.01$)。两组扩容后 CI、MAP、SBP、CVP、PAWP 均较扩容前明

表 2 扩容试验有反应与无反应两组感染性休克患者扩容前后各项生理学指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	CI (mL·s ⁻¹ ·m ⁻²)	HR (次/min)	MAP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	CVP (mmHg)	PAWP (mmHg)	Pcv-aCO ₂ (mmHg)
有反应组	扩容前 10 min	22	56.7 ± 15.0	118 ± 22	82 ± 8	124 ± 19	64 ± 6	9 ± 4	13 ± 5	5.0 ± 3.3
	扩容后即刻	22	68.3 ± 16.7 ^a	113 ± 20 ^a	89 ± 15 ^b	137 ± 30 ^b	67 ± 11	12 ± 4 ^a	18 ± 6 ^a	4.1 ± 3.7
	变化值	22	11.7 ± 6.7	-5 ± 7	7 ± 12	13 ± 21	3 ± 8	3 ± 2	5 ± 3	-0.9 ± 3.9
无反应组	扩容前 10 min	18	61.7 ± 20.0	118 ± 17	83 ± 13	129 ± 16	63 ± 13	12 ± 4	13 ± 3	5.3 ± 4.2
	扩容后即刻	18	61.7 ± 20.0	115 ± 16	88 ± 12 ^b	138 ± 22 ^b	66 ± 11 ^a	16 ± 5 ^{ad}	17 ± 4 ^a	4.2 ± 2.3
	变化值	18	0.0 ± 5.0 ^c	-3 ± 7	5 ± 9	9 ± 15	2 ± 6	4 ± 2	4 ± 3	-1.2 ± 3.9

注: CI 为心排血量指数, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压, CVP 为中心静脉压, PAWP 为肺动脉楔压, Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与本组扩容前 10 min 比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与有反应组同期比较, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.05$



注: Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差, CI 为心排血量指数; 1 mmHg = 0.133 kPa

图 1 感染性休克患者 Pcv-aCO₂ 与 CI 在扩容前 10 min(左)、扩容后即刻(中)及其变化值(右)的相关性

显升高, HR 仅在 Pcv-aCO₂ ≤ 6 mmHg 组明显降低 (均 P < 0.05); 两组 DBP 均无明显变化。Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 组扩容后 Pcv-aCO₂ 明显降低 (P < 0.01), 但 ≤ 6 mmHg 组 Pcv-aCO₂ 变化不大。两组 Pcv-aCO₂ 变化值 (ΔPcv-aCO₂) 差异有统计学意义 (P < 0.01), 而其他生理学指标变化值比较差异均无统计学意义 (均 P > 0.05)。

2.6 不同扩容前 Pcv-aCO₂ 患者扩容前后 Pcv-aCO₂ 对容量反应性的判断价值 (表 5; 图 3): 16 例扩容前 Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 的患者中 11 例 (68.8%) 容量反应阳性, 扩容前 Pcv-aCO₂ 预测容量反应性的 ROC 曲

线下面积 (AUC) 为 0.85 [95% 可信区间 (95%CI) = 0.66 ~ 1.00]; 当扩容前 Pcv-aCO₂ 的阈值为 8.0 mmHg 时, 阳性预测值为 1。ΔPcv-aCO₂ 也能准确预测感染性休克患者的容量反应性, AUC 为 0.84 (95%CI = 0.63 ~ 1.00); 当 ΔPcv-aCO₂ 的阈值为 -4.2 mmHg 时, 阳性预测值为 1。但两者的阴性预测值均较低。

24 例扩容前 Pcv-aCO₂ ≤ 6 mmHg 的感染性休克患者中有 11 例 (45.8%) 容量反应阳性, 其扩容前 Pcv-aCO₂ 和 ΔPcv-aCO₂ 对患者的容量反应性均无判断价值, AUC 分别为 0.60 (95%CI = 0.38 ~ 0.82) 和 0.51 (95%CI = 0.27 ~ 0.76)。

表 4 不同扩容前 Pcv-aCO₂ 感染性休克患者扩容前后各项生理学指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

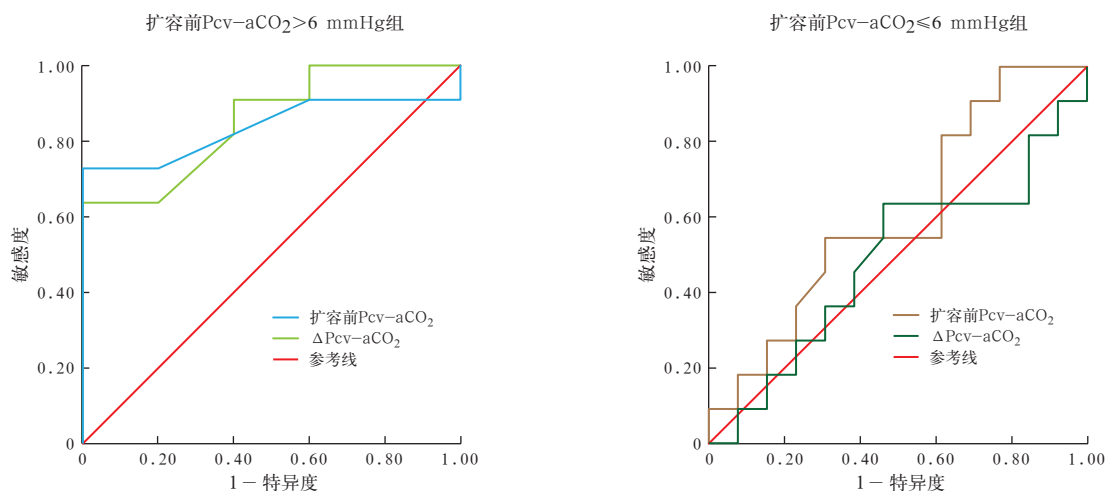
组别	时间	例数 (例)	CI (mL·s ⁻¹ ·m ⁻²)	HR (次/min)	MAP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	CVP (mmHg)	PAWP (mmHg)	Pcv-aCO ₂ (mmHg)
Pcv-aCO ₂ > 6 mmHg 组	扩容前 10 min	16	48.3 ± 11.7	113 ± 19	82 ± 10	126 ± 18	64 ± 9	9 ± 4	13 ± 5	8.4 ± 1.9
	扩容后即刻	16	58.3 ± 15.0 ^a	109 ± 19	89 ± 13 ^b	139 ± 24 ^b	67 ± 10	13 ± 4 ^a	19 ± 6 ^a	4.6 ± 2.7 ^a
	变化值	16	10.0 ± 8.3	-3 ± 9	7 ± 12	13 ± 19	3 ± 8	3 ± 2	4 ± 3	-3.8 ± 3.4
Pcv-aCO ₂ ≤ 6 mmHg 组	扩容前 10 min	24	65.0 ± 18.3 ^c	121 ± 19	83 ± 11	126 ± 18	64 ± 10	11 ± 5	13 ± 4	2.9 ± 2.8 ^c
	扩容后即刻	24	70.0 ± 18.3 ^a	117 ± 18 ^a	88 ± 14 ^b	137 ± 29 ^a	66 ± 11	14 ± 5 ^a	18 ± 5 ^a	3.8 ± 3.4
	变化值	24	5.0 ± 8.3	-5 ± 6	5 ± 10	11 ± 19	2 ± 7	3 ± 2	5 ± 3	0.9 ± 2.9 ^c

注: Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差, CI 为心排血量, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压, CVP 为中心静脉压, PAWP 为肺动脉楔压; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与本组扩容前 10 min 比较, ^aP < 0.01, ^bP < 0.05; 与 Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 组同期比较, ^cP < 0.01

表 5 不同扩容前 Pcv-aCO₂ 感染性休克患者扩容前后 Pcv-aCO₂ 对容量反应性的判断价值

变量	AUC (95%CI)	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值	阴性预测值
Pcv-aCO ₂ > 6 mmHg 组						
扩容前 Pcv-aCO ₂	0.85 (0.66 ~ 1.00)	8.0	63.6	100.0	1.00	0.56
ΔPcv-aCO ₂	0.84 (0.63 ~ 1.00)	-4.2	72.7	100.0	1.00	0.63
Pcv-aCO ₂ ≤ 6 mmHg 组						
扩容前 Pcv-aCO ₂	0.60 (0.38 ~ 0.82) ^a	2.6	54.5	69.2	0.60	0.64
ΔPcv-aCO ₂	0.51 (0.27 ~ 0.76) ^a	1.3	46.2	36.4	0.54	0.64

注: Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差, ΔPcv-aCO₂ 为扩容后 Pcv-aCO₂ 的变化值, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 与 Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 组同一指标比较, ^aP < 0.05



注: Pcv-aCO₂ 为中心静脉-动脉血二氧化碳分压差, ΔPcv-aCO₂ 为扩容前后 Pcv-aCO₂ 的变化值, ROC 曲线为受试者工作特征曲线; 1 mmHg = 0.133 kPa

图 3 扩容前 Pcv-aCO₂ > 6 mmHg 组 (左) 和 ≤ 6 mmHg 组 (右) 感染性休克患者扩容前 Pcv-aCO₂ 及 ΔPcv-aCO₂ 判断容量反应性的 ROC 曲线

3 讨论

扩容试验是临床医师识别感染性休克患者是否能从液体治疗中获益的一种重要方法。在有创血流动力学监测的情况下,根据扩容后 CO 或 SV 的变化能相对准确地判断患者的容量反应性,但大多数患者无法获得准确 CO,因此,寻找可靠的替代指标成为研究的热点。本研究结果显示,感染性休克患者扩容前 Pcv-aCO₂ 与 CI 有良好的相关性,而扩容前后两者的变化无明显相关。当扩容前 Pcv-aCO₂>6 mmHg 时,扩容前 Pcv-aCO₂ 及变化值均可准确地预测容量反应性,且阳性预测值非常高,而其他临床常用的生理学指标如 HR、SBP、DBP、MAP 及 CVP 均无法可靠地预测容量反应性,与国内其他研究结果一致^[12-13]。

理论上,根据 Fick 公式,CO₂ 产生总量=CO×混合静脉-动脉血二氧化碳含量差(C \bar{v} -aCO₂),二氧化碳分压(PCO₂)与 CO₂ 含量(CCO₂)在整体上呈曲线相关,但在生理状态下,大致表现为线性相关,相关系数记为 K^[14-15]。因此,CO₂ 产生总量=CO×P \bar{v} -aCO₂×K, P \bar{v} -aCO₂ 与 CO₂ 产生总量呈正相关,而与 CO 呈负相关。因为 Pcv-aCO₂ 与 P \bar{v} -aCO₂ 有良好的相关性,在氧耗及 CO₂ 产量相对恒定的情况下,Pcv-aCO₂ 升高提示复苏不足,与血流减少明显相关^[16-18]。Pcv-aCO₂ 在感染性休克目标导向治疗中有助于识别中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)>0.70 时仍存在组织灌注不足的患者^[19]。

Vallée 等^[17]纳入 50 例早期感染性休克患者,诊断至入组时间为(8.0±4.5)h,经液体复苏治疗至 ScvO₂≥0.70,根据 Pcv-aCO₂ 将患者分为>6 mmHg 和<6 mmHg 组,Pcv-aCO₂ 分别为(8.9±2.6)mmHg、(3.2±1.3)mmHg,CI 分别为(45.0±13.3)mL·s⁻¹·m⁻²和(71.7±26.7)mL·s⁻¹·m⁻²。两组继续液体复苏 6 h 和 12 h, Pcv-aCO₂>6 mmHg 组 CI 较复苏前明显升高,Pcv-aCO₂ 降低显著;复苏 12 h 内 CI 与 Pcv-aCO₂ 呈显著负相关。说明 Pcv-aCO₂>6 mmHg 时需要更充分的液体复苏。以上变化趋势与本研究结果一致。本研究结果显示,对于 Pcv-aCO₂>6 mmHg 的感染性休克患者,其扩容前 CI 更低,Pcv-aCO₂ 更高,扩容后 CO 的改善显著增加了 CO₂ 清除,使 Pcv-aCO₂ 显著降低。对于 Pcv-aCO₂ 基线水平较高的患者,扩容后 Pcv-aCO₂ 较扩容前降低 4.2 mmHg 时,判断容量反应性的阳性预测值为 1。

其他研究也证实了 Pcv-aCO₂ 与 CI 变化的一致性。Tsaousi 等^[20]研究表明,对于接受神经外科手术的患者,仰卧位至坐位引起的 CI 变化与同时监测的 Pcv-aCO₂ 有良好相关性(R²=0.76)。Yazigi 等^[18]对择期冠状动脉手术患者(CI<41.7 mL·s⁻¹·m⁻²)进行快速补液,20 min 内输注晶体液 500 mL 后,发现 CI 显著升高(mL·s⁻¹·m⁻²:38.3±6.7 比 31.7±3.3, P<0.001),而 Pcv-aCO₂ 显著降低(mmHg:10.1±3.8 比 12.2±3.6, P=0.010),ΔCI 与 ΔPcv-aCO₂ 呈显著负相关(r=-0.53, P=0.001)。

在本研究中,虽然扩容前 CI 与 Pcv-aCO₂ 存在良好的相关性,提示扩容前 CI 与 CO₂ 清除有关,但未发现扩容后 CI 与 Pcv-aCO₂ 的一致性变化,利用 ΔPcv-aCO₂ 无法预测容量反应性。可能有以下几个方面的原因:① Pcv-aCO₂ 与 CO 的关系呈曲线性,当 CO 处于较低水平时,Pcv-aCO₂ 变化更明显^[21]。与 Yazigi 等^[18]纳入患者不同,本研究患者扩容前 CI 偏高,平均 58.3 mL·s⁻¹·m⁻², CI<41.7 mL·s⁻¹·m⁻² 的患者只有 6 例,可能导致整体 Pcv-aCO₂ 变化不大。② CO₂ 产生与氢离子缓冲碳酸氢盐有关,且在无氧条件下,CO₂ 的产生显著降低,若 CO 升高后灌注改善,组织由无氧代谢转为有氧代谢,CO₂ 产生增加,CO 与 Pcv-aCO₂ 曲线右移,导致 Pcv-aCO₂ 升高^[22],所以由血流改善引起的 Pcv-aCO₂ 降低可能会被削弱。③ CCO₂ 与 PCO₂ 的曲线关系受剩余碱(BE)的影响,BE 降低,曲线向右下方移动,相同 CCO₂ 对应的 PCO₂ 更高。BE 降低,可能导致 PcvCO₂ 升高^[23],减弱了血流的清除作用。④ 与 Tsaousi 等^[20]纳入患者相比,本研究中总体患者扩容前 Pcv-aCO₂ 相对较低,为(5.1±3.7)mmHg,≤6 mmHg 患者约占 60%,对于此部分患者来说,CO 已足够清除体内产生的 CO₂,即使扩容后 CO 改善,对 Pcv-aCO₂ 的清除亦影响不大,导致 CI 的变化与 Pcv-aCO₂ 的变化不一致。本研究中扩容前 Pcv-aCO₂≤6 mmHg 的患者扩容后 Pcv-aCO₂ 并无显著变化。⑤ 对于 Pcv-aCO₂≤6 mmHg 的患者,虽然其 CO 较高,但只能说明 CO 足够清除掉体内产生的 CO₂,无法说明其对容量无反应性,只要心室处于心功能曲线的上升支,给予前负荷后 CO 即会增加。不能根据 Pcv-aCO₂≤6 mmHg 对患者作出容量无反应的判断。除此之外,在不同的疾病状态下,组织灌注特点的异质性较大^[24],心脏术后患者与感染性休克患者的微循环特点可能

也是引起 Pcv-aCO₂ 判断容量反应性价值不同的的重要因素。

本研究中其他生理学指标未表现出良好的预测价值,这与既往的研究类似。黄磊等^[12]观察到被动抬腿试验及扩容试验后患者 HR 及血压均无明显变化,ROC 曲线分析显示,CVP 及变化值均无法可靠地判断容量反应性。王助衡等^[13]也发现,CVP 与全心舒张期末容积指数(GEDVI)并无相关性,不能单独作为容量复苏的目标。

综上,感染性休克患者基线 Pcv-aCO₂>6 mmHg 提示复苏不足,对于此部分患者来说,可以根据扩容后 Pcv-aCO₂ 的变化来判断容量反应性;如果基线 Pcv-aCO₂≤6 mmHg,扩容后 Pcv-aCO₂ 的变化则无法提供可靠的判断价值。本研究为单中心研究,存在样本量小带来的偏倚,需要更大规模的前瞻性研究来探讨感染性休克患者经扩容后静脉-动脉血二氧化碳分压差与血流、代谢之间的关系,以期寻找可以准确替代 CO 的容量反应性判断指标,利于临床治疗。

参考文献

- [1] 李峰, Hua S, 韩旭东. 不同液体对感染性休克早期液体复苏的影响研究[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(8): 472-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.08.007.
- [2] Li F, Hua S, Han XD. The effect of different fluids on early fluid resuscitation in septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2008, 20(8): 472-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.08.007.
- [3] Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 207. DOI: 10.1186/s13054-017-1796-9.
- [4] Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock [J]. Chest, 1992, 101(2): 509-515. DOI: 10.1378/chest.101.2.509.
- [5] Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, et al. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion [J]. Crit Care Med, 1990, 18(6): 585-589. DOI: 10.1097/00003246-199006000-00001.
- [6] Kocsi S, Demeter G, Erces D, et al. Central venous-to-arterial CO₂ Gap is a useful parameter in monitoring hypovolemia-caused altered oxygen balance: animal study [J]. Crit Care Res Pract, 2013, 2013: 583598. DOI: 10.1155/2013/583598.
- [7] van Beest PA, Lont MC, Holman ND, et al. Central venous-arterial PCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(6): 1034-1039. DOI: 10.1007/s00134-013-2888-x.
- [8] 张丽娜, 艾宇航, 刘志勇, 等. 静动脉血二氧化碳分压差值在脓毒症早期目标液体复苏中的意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(4): 332-337. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.04.002.
- [9] Zhang LN, Ai YH, Liu ZY, et al. Significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference for early goal-directed therapy in septic patients [J]. J Central South Univ (Medical Science), 2012, 37(4): 332-337. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.04.002.
- [10] Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index [J]. Intensive Care Med, 2005, 31(6): 818-822. DOI: 10.1007/s00134-005-2602-8.
- [11] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.
- [12] 唐雯, 刘艳, 刘琪, 等. 脓毒性休克患者中心静脉-动脉二氧化碳分压差监测的临床价值探讨[J]. 医药前沿, 2017, 7(26): 134-135. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.26.105.
- [13] Tang W, Liu Y, Liu Q, et al. Objective to investigate the clinical value of Pv-aCO₂ monitoring in patients with septic shock [J]. J Front Med, 2017, 7(26): 134-135. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.26.105.
- [14] Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study [J]. Eur J Anaesthesiol, 2014, 31(7): 371-380. DOI: 10.1097/EJA.000000000000064.
- [15] 黄磊, 张卫星, 蔡文训, 等. 被动抬腿试验预测严重感染和感染性休克患者的容量反应性[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(3): 154-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.03.009.
- [16] Huang L, Zhang WX, Cai WX, et al. Passive leg raising predicts volume responsiveness in patients with severe sepsis and septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23(3): 154-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.03.009.
- [17] 王助衡, 张静, 李玉伟, 等. 严重脓毒症液体复苏中全心舒张期末容积指数与中心静脉压的相关性研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(4): 248-249. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.022.
- [18] Wang ZH, Zhang J, Li YW, et al. A study on correlation between global end-diastolic volume index and central venous pressure in fluid resuscitation in patients with severe sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20(4): 248-249. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.022.
- [19] Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, et al. Calculation of venoarterial CO₂ concentration difference [J]. J Appl Physiol (1985), 1993, 74(2): 959-964. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.2.959.
- [20] McHardy GJ. The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood [J]. Clin Sci, 1967, 32(2): 299-309.
- [21] Du W, Liu DW, Wang XT, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock [J]. J Crit Care, 2013, 28(6): 1110. e1-5. DOI: 10.1016/j.jccr.2013.07.049.
- [22] Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(12): 2218-2225. DOI: 10.1007/s00134-008-1199-0.
- [23] Yazigi A, Abou-Zeid H, Haddad F, et al. Correlation between central venous-arterial carbon dioxide tension gradient and cardiac index changes following fluid therapy [J]. Ann Card Anaesth, 2010, 13(3): 269-271. DOI: 10.4103/0971-9784.69079.
- [24] Mallat J, Vallet B. Difference in venous-arterial carbon dioxide in septic shock [J]. Minerva Anesthesiol, 2015, 81(4): 419-425.
- [25] Tsaousi GG, Karakoulas KA, Amaniti EN, et al. Correlation of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient with cardiac output during neurosurgical procedures in the sitting position [J]. Eur J Anaesthesiol, 2010, 27(10): 882-889. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833d126f.
- [26] Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock [J]. Minerva Anesthesiol, 2006, 72(6): 597-604.
- [27] Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, et al. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock [J]. World J Crit Care Med, 2016, 5(1): 47-56. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.47.
- [28] McHardy GJ. The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood [J]. Clin Sci, 1967, 32(2): 299-309.
- [29] Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation [J]. Crit Care, 2004, 8(6): 462-468. DOI: 10.1186/cc2894.

(收稿日期: 2018-04-23)