

2018年ESICM《重症患者舌下微循环评估第二次专家共识》解读

郑瑶 吴佳天 华天凤 杨旻

安徽医科大学第二附属医院重症医学科,心肺复苏与危重病实验室,安徽合肥 230601

通信作者:杨旻,Email:512130761@qq.com

【摘要】 通过解读欧洲重症医学会(ESICM)发布的《重症患者舌下微循环评估第二次专家共识》,阐述微循环的定义、监测手段以及正确获得舌下微循环图像和分析数据的方法,并指出不同类型的微循环异常与各类休克之间的关系,对微循环监测技术在临床应用中的现状和发展前景作出评价。

【关键词】 舌下; 微循环; 手持活体显微镜; 直角偏振光谱成像; 旁流暗视野成像; 事件暗视野成像; 休克

基金项目: 国家自然科学基金青年研究基金(81601661);安徽省自然科学基金(1608085MH195);安徽省博士后研究人员科研活动经费资助项目(2016B140)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.003

An interpretation of the Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients issued by the European Society of Intensive Care Medicine in 2018

Zheng Yao, Wu Jiatian, Hua Tianfeng, Yang Min

Department of Intensive Care Unit, the Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China

Corresponding author: Yang Min, Email: 512130761@qq.com

【Abstract】 The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) issued the second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients. This paper interprets the consensus for clinicians about: what is microcirculation, how to observe microcirculation, and the details of microcirculation images collection and parameters analysis. Besides, this paper illustrates the relationship between microcirculation alternation and shock, it also evaluates the present situation and future development of microcirculation monitoring.

【Key words】 Sublingual; Microcirculation; Hand-held vital microscopes; Orthogonally polarized spectral imaging; Side stream dark-field imaging; Incident dark-field imaging; Shock

Fund program: National Natural Science Foundation for Youth Research of China (81601661); Natural Science Foundation of Anhui Province (1608085MH195); Research Project of Postdoctoral Researchers in Anhui Province (2016B140)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.003

微循环是血液和组织进行物质交换的基本单位,休克的病理学基础是微循环功能障碍,因此,休克治疗的终点应该是微循环功能恢复。然而部分休克患者在体循环水平达到复苏目标时,其微循环功能并未恢复正常^[1-2],即出现了体循环与微循环变化不一致的情况。已有研究证实体循环与微循环改变不一致预示着器官功能障碍和不良预后^[3-4]。因此,将微循环列入休克诊治的评估中是十分必要的。

手持活体显微镜(HVM)的发明实现了微循环的可视化,其基本成像原理即散射到组织中的绿光被血管中红细胞的血红蛋白吸收,从而显示出血管。HVM成像技术的发展经历了3次变革,第一代HVM设备使用的是由Groner等^[5]于1999年提出的直角偏振光谱(OPS)成像技术,其使用线性的偏振光经过光线分流器进入组织内部,反射光再经过

一个呈直角的偏振片,最后由摄像机进行成像。第二代成像技术即旁流暗视野(SDF)成像技术,它通过环绕的发光二极管制造出暗区实现成像^[6]。第三代事件暗视野(IDF)成像技术则通过交互模式产生的暗视野实现成像,具有更高的偏振分辨率^[7],与前两代设备相比, IDF成像技术能提供更好的成像质量和更多可视化的毛细血管^[8-9]。但由于第三代设备问世较晚,目前微循环相关文献中大多使用的是第二代设备。

2006年11月世界各国专家在阿姆斯特丹共同组织了一次圆桌会议,阐述了关于微循环的监测、生理以及临床相关的各类问题,即微循环评估的第一次共识^[10]。此后10年间,发表了600余篇使用HVM监测微循环的临床和科研文献。由于HVM设备不断发展,更新2007年制定的微循环图像采集

和数据分析方法十分必要。因此,欧洲重症医学会(ESICM)执行委员会提出了5个与微循环监测相关的问题,召集制定《循环衰竭以及血流动力学监测共识》的作者^[11],于2015年11月20日在阿姆斯特丹,2016年3月16日和2017年3月22日两次在布鲁塞尔使用 Delphi 调查法组织了3次国际会议讨论提出的问题,将80%以上作者的统一意见列为共识,制定出《重症患者舌下微循环评估第二次专家共识》,ESICM指定该共识为2007年第一次共识的更新。现结合此次共识和相关参考文献对微循环图像的获取以及数据分析总结如下。

1 如何获得高质量的舌下微循环图像

微循环监测所涉及的小血管是直径小于20 μm的血管,包括小动脉、毛细血管和小静脉,其中毛细血管直径小于10 μm,在图像中显示为单一红细胞能够通过的血管;小静脉则是由多根血管汇聚而成,其腔内具有更多的红细胞。随着监测技术的进步,HVM可获得更大的视野和清晰的图像,新共识推荐至少选择3个舌下区域作为观测点,并将同时具备毛细血管、小静脉甚至小动脉的位置作为舌下微循环监测中代表性的测量点,避免选择存在过多静脉环或小静脉的位置。调整焦距至能观测清楚毛细血管中单个红细胞的水平,避免唾液或者气泡产生的伪影(图1)。监测时长至少4 s,能记录至20 s最佳。采集图像时要杜绝探头压力产生的伪差,过大的压力会阻断大血管的血流,因此,将直径大于20 μm的小静脉的血流灌注作为反映图像质量的指标,轻微释放探头压力后,如能观测到原阻断血管的血流再通,则提示观测中使用了过多的压力,操作者应注意并予以调整。此外,不同设备获得的图像也会有差

异,第三代成像设备较第二代成像设备可以多观测到30%的血管,也会影响总血管密度的评估。

2 分析和解读舌下微循环图像

微循环监测的主要目的是评估红细胞向组织细胞输送氧的能力,这一生理功能是通过毛细血管内红细胞的流动(氧对流)和灌注毛细血管的浓度(氧弥散,功能毛细血管密度)来实现的。这些微循环参数是由图像分析计算得出的,2007年第一次共识中使用网格分析法(图2)对微循环图像进行分析^[10],这种方法可以半定量测量红细胞的流速,并获得反映灌注质量和血管密度的参数。如今,可以使用自动血管分析软件(AVA)来分析血流,这种方法不需要网格分割图像^[12]。随着技术的发展,还出现了肉眼实时分析、离线软件辅助分析以及在线自动分析法,其中时间空间图(STDs)能够定量描述红细胞的流速^[13-15]。

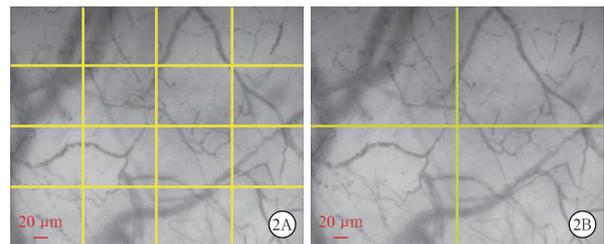


图2 两种网格分析法分析微循环图像 A为由等距的3横3纵线分割图像,血管密度由与横纵线交叉的血管数除以6条线段的总长度得出;依据血流状态将血管进行分类:灌注血管为可以监测到持续血流达到20 s以上的血管,无灌注血管为20 s以上均无血流的血管,间断灌注血管则是在50%以上的监测时长中无血流灌注的血管;以此计算出灌注血管的密度即 De Backer 评分,同时可以计算出灌注血管的比例;所监测血管为直径在20 μm以内的小血管。B为将图像均分为4个象限,对每个象限中主要的血流状态进行计数(无血液流动=0,间断血流=1,血流淤滞=2,正常血流=3),4个象限计数的平均值即为微血管血流指数(MFI);监测血管为直径小于20 μm的血管

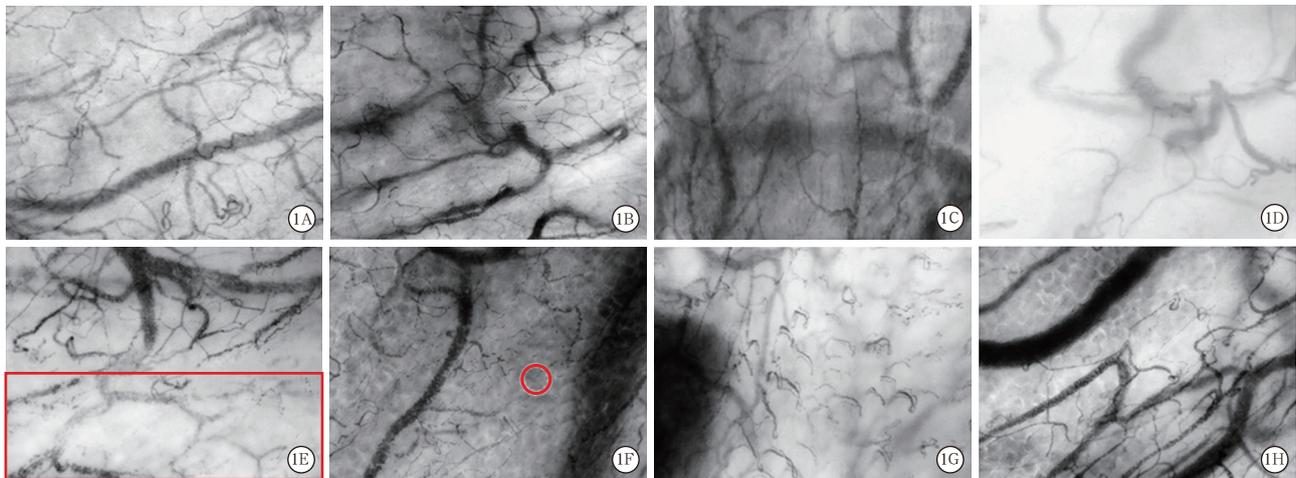


图1 由于设备探头接触采集部位角度以及唾液或气泡等影响,手持活体显微镜(HVM)下评估舌下微循环的不同情况 A为亮度均匀, B为亮度不均, C为过暗, D为过亮, E为因唾液造成显示不清(方框区域), F为气泡影(圆圈区域), G为血管环过多, H为大血管过多

表1 手持活体显微镜(HVM)下监测舌下微循环状态参数

微循环参数	临床意义	代号/计算公式	单位	测量方法
微血管血流指数	灌注质量 (含小、中、大血管)	MFI	0~3分	将图像划分为4个象限,对每个象限的主要血流状态计数(无血液流动=0,间断血流=1,血流淤滞=2,正常血流=3),取4个象限的平均值
De Backer 评分	血管密度	$VD_{De\ Backer} = N_x/L_g$	1/mm	将图像用3条横线和3条纵线分割为9个区域,血管穿过各区域的数量(N_x)除以总的线段长度(L_g)
总血管密度	血管密度 (含小、中、大血管)	$TVD = L_v/A_{FOV}$	mm/mm^2	总的血管长度(L_v)除以总的分析面积(A_{FOV})
灌流血管比例 (以长度计)	灌注质量 (含小、中、大血管)	$PPV = L_p/L_v$	百分比	灌流血管总长度(L_p)除以所有血管的长度之和(L_v)。灌流血管指血流状态为淤滞或正常
血流不均一指数	血流灌注的不均一性	$FHI = (MFI_{max} - MFI_{min}) / MFI_{avg}$	无单位	最大 MFI (MFI_{max}) 与最小 MFI (MFI_{min}) 之差除以平均 MFI (MFI_{avg})。此处 MFI 为各采样点的平均值
灌流血管密度	功能血管的密度 (含小、中、大血管)	$PVD = L_p/A_{FOV}$	mm/mm^2	灌流血管总长度(L_p)除以总的分析面积(A_{FOV})。灌流血管指血流状态为淤滞或正常

HVM 监测舌下微循环所得参数见表 1^[16]。这些参数能够反映微循环的状态,第二次共识结合临床,将最常见的微循环异常状态分成四类:种类一,完全淤滞的毛细血管(循环停止、过度使用血管活性药物);种类二,灌注毛细血管数量减少(血液稀释);种类三,无灌注和灌注血管共存(脓毒症、失血、血液稀释);种类四,毛细血管内高动力血流状态(血液稀释、运动后状态、脓毒症)。每类微循环异常状态可单独存在,也可能共同存在于复杂状态中,如脓毒症等。各类异常状态依赖不同的微循环参数进行评价,种类一可由反映灌注质量的参数[微血管血流指数(MFI)、灌流血管比例(PPV)]评价,种类二则通过反映血管密度的参数[De Backer 评分、总血管密度(TVD)]评价,种类三由反映灌注质量和血管密度的参数共同评估,种类四则需要通过测量红细胞的流速来评估。

目前认为舌下微循环 MFI 大于 2.9 分属于正常状态,而小于 2.6 分则提示微循环异常^[10]。人工或是统计软件 AVA 都可以实现微循环的精细分析,AVA 的引入使分析过程变得简单快捷^[15]。

3 结 语

ESICM 发布的《重症患者舌下微循环评估第二次专家共识》阐明了微循环监测中需要观测的血管种类和减少干扰、获得高质量微循环图像的方法,并解释了各参数的意义及其计算方法,规范了微循环监测的实施。然而,将微循环监测推广到临床应用仍存在以下问题:①明确不同生理状态和慢性病理状态下的微循环水平;②特定部位的微循环状态能否反映整个机体的微循环水平;③简化操作流程及分析过程,硬件和软件的进一步发展。

解决上述问题,首先要对研究者进行专业的微

循环监测培训,以确保获取数据的准确性。然后采集不同生理状态和慢性病理状态下微循环的数值,建立数据库。如今已经实现了舌下、脑、肝脏、小肠和腹膜等部位的微循环监测^[12, 17-19],明确特定部位和内脏微循环之间的关系指日可待。现有的微循环监测设备因为依赖人工实现无压力伪差、选取最佳焦距和亮度,并要求在静态下获取充分的采集时长,都给监测造成了操作难度^[20];此外,微循环参数的分析过程枯燥而复杂。相信在未来,这些都可以通过软件、硬件的进一步发展而解决。很多学者在现有条件下已经监测到了休克患者诊治过程中微循环的变化,例如:Hutchings 等^[21]发现,创伤失血性休克患者及其复苏后出现的微循环低灌注与多器官功能衰竭的发生相关,提示微循环灌注可能是创伤性失血性休克复苏的潜在终点;Puskarich 等^[22]研究表明,脓毒性休克患者的乳酸清除率和微循环 MFI 值的改变均与序贯器官衰竭评分(SOFA)的变化相关;Pan 等^[23]发现,脓毒性休克患者舌下微循环灌注血管的变化率与 6 h 内乳酸清除率相关;Uz 等^[24]发现,利尿治疗可以使转出重症加强治疗病房(ICU)的心脏手术患者的微循环水平逐步恢复。因此,微循环监测不仅对休克患者的诊治具有重要意义,还可以辅助评估重症患者的后期治疗是否需要以及何时开始“去液体化”治疗。临床医务人员已经能够获益于现有的微循环监测,相信未来微循环监测能够为休克甚至更广阔的临床诊疗提供更多的价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study [J]. Crit Care, 2009, 13 (3): R92. DOI: 10.1186/cc7922.
- [2] Arnold RC, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Discordance between

microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (5): 531. e1-7. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.02.007.

[3] Edul VS, Enrico C, Laviolle B, et al. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (5): 1443-1448. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823dae59.

[4] Top AP, Ince C, de Meij N, et al. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (1): 8-13. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7994.

[5] Groner W, Winkelman JW, Harris AG, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation [J]. *Nat Med*, 1999, 5 (10): 1209-1212. DOI: 10.1038/13529.

[6] Goedhart PT, Khalilzade M, Bezemer R, et al. Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation [J]. *Opt Express*, 2007, 15 (23): 15101-15114. DOI: 10.1364/OE.15.015101.

[7] Sherman H, Klausner S, Cook WA. Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study [J]. *Angiology*, 1971, 22 (5): 295-303. DOI: 10.1177/000331977102200507.

[8] Aykut G, Veenstra G, Scorcea C, et al. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, 3 (1): 40. DOI: 10.1186/s40635-015-0040-7.

[9] Gilbert-Kawai E, Coppel J, Bountziouka V, et al. A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes [J]. *BMC Med Imaging*, 2016, 16: 10. DOI: 10.1186/s12880-015-0078-8.

[10] De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (5): R101. DOI: 10.1186/cc6118.

[11] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. task force of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (12): 1795-1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z.

[12] de Bruin AF, Tavy A, van der Sloot K, et al. Use of an image acquisition stabilizer improves sidestream dark field imaging of the serosa during open gastrointestinal surgery [J]. *J Vasc Res*, 2016, 53 (3-4): 121-127. DOI: 10.1159/000448735.

[13] Yeh YC, Lee CT, Wang CH, et al. Investigation of microcirculation in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation life support [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 200. DOI: 10.1186/s13054-018-2081-2.

[14] Japee SA, Pittman RN, Ellis CG. Automated method for tracking individual red blood cells within capillaries to compute velocity and oxygen saturation [J]. *Microcirculation*, 2005, 12 (6): 507-515. DOI: 10.1080/10739680591003341.

[15] Dobbe JG, Streekstra GJ, Atasever B, et al. Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2008, 46 (7): 659-670. DOI: 10.1007/s11517-008-0349-4.

[16] Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human *in vivo* microcirculatory flow image analysis [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 35. DOI: 10.1186/s13054-016-1213-9.

[17] Haeren RHL, Rijkers K, Schijns OEMG, et al. *In vivo* assessment of the human cerebral microcirculation and its glycocalyx: a technical report [J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 303: 114-125. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.03.009.

[18] Nilsson J, Eriksson S, Blind PJ, et al. Microcirculation changes during liver resection: a clinical study [J]. *Microvasc Res*, 2014, 94: 47-51. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.05.002.

[19] Uz Z, Kastelein AW, Milstein DMJ, et al. Intraoperative incident dark field imaging of the human peritoneal microcirculation [J]. *J Vasc Res*, 2018, 55 (3): 136-143. DOI: 10.1159/000488392.

[20] Massey MJ, Larochelle E, Najarro G, et al. The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy [J]. *J Crit Care*, 2013, 28 (6): 913-917. DOI: 10.1016/j.jccr.2013.06.015.

[21] Hutchings SD, Naumann DN, Hopkins P, et al. Microcirculatory impairment is associated with multiple organ dysfunction following traumatic hemorrhagic shock: the MICROSHOCK study [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): e889-896. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003275.

[22] Puskarich MA, Shapiro NI, Massey MJ, et al. Lactate clearance in septic shock is not a surrogate for improved microcirculatory flow [J]. *Acad Emerg Med*, 2016, 23 (6): 690-693. DOI: 10.1111/acem.12928.

[23] Pan P, Liu DW, Su LX, et al. Role of combining peripheral with sublingual perfusion on evaluating microcirculation and predicting prognosis in patients with septic shock [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (10): 1158-1166. DOI: 10.4103/0366-6999.231524.

[24] Uz Z, Ince C, Guerci P, et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase: a pilot study in post ICU cardiac surgery patients [J]. *Perioper Med (Lond)*, 2018, 7: 18. DOI: 10.1186/s13741-018-0091-x.

(收稿日期: 2019-01-04)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

- | | |
|--|---|
| 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) | 呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) |
| 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) | 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) |
| 心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) | 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) |
| 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) | 全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) |
| 心排血量 (cardiac output, CO) | 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) |
| 心排血指数 (cardiac index, CI) | ICU 获得性肌无力 (intensive care unit acquired weakness, ICU-AW) |
| 每搏量 (stroke volume, SV) | 院外心搏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) |
| 每搏量变异度 (stroke volume variation, SVV) | 静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) |
| 平均动脉压 (mean artery pressure, MAP) | 急性生理学及慢性健康状况评分 |
| 中心静脉压 (central venous pressure, CVP) | (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) |
| 氧合指数 (oxygenation index, PaO ₂ / FiO ₂ , OI) | 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) |
| 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) | 细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) |
| 白细胞介素 (interleukin, IL) | p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) |
| C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) | 磷酸肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B |
| γ-干扰素 (γ-interferon, IFN-γ) | (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) |
| 核转录因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) | 欧洲重症医学会 (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) |
| 水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) | 重症加强治疗病房 / 重症医学科 (intensive care unit, ICU) |