

# 容积动力学与ICU患者容量管理

秦英智 贺玉凝 冯全胜 李智伯 王志勇 吴雅轩 赵静 高心晶

天津市第三中心医院重症医学科,天津 300170

通信作者:高心晶,Email:xjgao309@163.com

**【摘要】** 容积动力学是在输液过程中连续多次测量血液中血红蛋白(Hb)水平,以Hb衍生的血浆稀释度作为输入数据、尿量作为输入变量的两室组成动力学模型,适用于麻醉、手术、脱水和低血容量患者补充晶体液。容积动力学还可以量化应力、低血容量、麻醉和手术引起的液体分布与清除的变化。影响容量复苏的伴随因素很复杂,包括性别、年龄、血流动力学状态[如平均动脉压(MAP)]、健康与应激状态、肾功能、意识及手术麻醉状态等,可影响液体的半衰期、分布和容量。本文对晶体液在体内的病理生理变化进行总结分析,以期对危重患者的容量管理提供参考。

**【关键词】** 容积动力学; 两室模型; 血浆容量; 间质液间隙; 晶体液

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220511-00471

## Volume dynamics and volume management in intensive care unit patients

Qin Yingzhi, He Yuning, Feng Quansheng, Li Zhibo, Wang Zhiyong, Wu Yaxuan, Zhao Jing, Gao Xinjing

Department of Critical Care Medicine, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Gao Xinjing, Email: xjgao309@163.com

**【Abstract】** Volume dynamics is a two-compartment dynamical model using hemoglobin (Hb) derived plasma diluted level as input data and urine output as input variable through consecutive repeated measurements of Hb concentration in the blood during infusion. It could be applied to evaluate and guide crystalloid fluid rehydration for patients with dehydration or hypovolemia and during anesthesia or surgery. Volume dynamics could be also used to quantificate of strains, hypovolemia, and the change of fluid distribution and elimination caused by anesthesia or surgery. The factors which influence the volume resuscitation are complex, including gender, age, hemodynamic state [mean arterial pressure (MAP)], health and stress state, renal function, consciousness, surgical or anesthesia state and so on, which may affect the half-life, distribution, and volume of the fluid. This article summarizes and analyzes the pathophysiological changes of crystalloids fluid *in vivo*, in order to provide reference for volume management in critically ill patients.

**【Key words】** Volume dynamics; Two-compartment model; Plasma volume; Interstitial fluid space; Crystalloid fluid

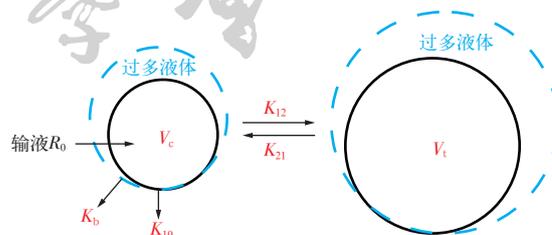
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220511-00471

容积动力学是一种分析输入液体容量的方法。与同位素示踪方法不同,动力学方法可提供两室之间(即血浆容量与间质液)液体分布时间过程的信息。研究容积动力学能够使研究者深入了解晶体液在体内的病理生理学变化。

### 1 动力学模型<sup>[1-3]</sup>

容积动力学模型是将输注部位(静脉血)快速平衡水量与发生平衡较慢水量以一个假设“隔离墙”分开。为此,通常是利用连续精确地测量血液中的血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平[基线样本变异系数(variation coefficient, CV) ≤ 1%]和尿量作为输入变量组成两室动力学模型,常应用清除模型和微常数模型(图1)。在模型中,输入液体首先扩充中心容量(central volume,  $V_c$ ),然后分布和再分布到外周容量(peripheral volume,  $V_t$ ),  $V_c$ 通过肾脏排出。容积动力学与传统药代动力学的主要区别是  $V_c$  和  $V_t$  可以

扩容(扩容后分别表示为  $v_c$  和  $v_t$ ),而扩容可发挥重要的临床疗效。



注:  $V_c$  为中心容量;  $V_t$  为外周容量; 速率常数  $K_{21}$  表示离开间质液; 分布速率常数  $K_{12}$  表示水的毛细血管渗漏情况;  $K_{10}$  为清除速率常数; 在实验期间过滤后的液体不返回循环,用  $K_b$  表示

图1 目前最常用于容积动力学研究的微常数模型

血液中含有 80% 的水,其余几乎全是 Hb。无论是在健康人和肾衰竭患者血液中<sup>[4]</sup>,还是在两次不同输液量(1.0 L、1.5 L)实验过程中<sup>[5]</sup>,水与基线 Hb 水平均存在很强的负相关。Hb 分子代谢缓

慢,没有毛细血管渗漏,这使得它成为了一种合适的容积动力学指标。在使用容积动力学分析中,将Hb的稀释度作为输入变量,可得到输入晶体液的动力学信息<sup>[6]</sup>。

**1.1 两室模型<sup>[3,5]</sup>:**容积动力学的两室模型适用于麻醉、手术、脱水及低血容量患者补充晶体液。 $V_c$ 与 $V_t$ 分别对应血浆容量和间质容量,容积扩容通过改变这些液体空间的静水压和胶渗压来分布液体。分布清除(distribution clearance, Cld)反映了机体不同部位灌注与毛细血管通透性的差异。由于液体是经肾脏排出的,通过曲线拟合估计清除(elimination clearance, Cl)以对应肾脏清除率(renal clearance, Clr)。 $V_c$ 大约为3~4 L,这接近预期或测量到的血浆容量。

**1.2 输入液体分布与清除:**以 $R_0$ 速率输入液体会使 $V_c$ 的容积增大到 $v_c$ 。清除速率由扩容部分 $(v_c - V_c)/v_c$ 与Cl乘积得出。因此,Cl是单位时间内被完全清除扩容液量 $(v_c - V_c)$ 的一部分。所有基线丢失液体,包括不显性失水和基线尿量,都可以用基础液体丢失(baseline fluid loss,  $Cl_0$ )来计算,根据受试者的体型,通常预设0.3~0.5 mL/min。总体清除量是 $Cl + Cl_0$ ,当 $v_c$ 接近 $V_c$ 时,总体清除量接近于 $Cl_0$ 。如果测量了尿量,就可估算出 $Cl_0$ ,包括所有不显性液体丢失与基线尿量。 $V_t$ 扩容为 $v_t$ 。 $V_c$ 与 $V_t$ 间的稀释度之差乘以Cld决定了交换率。由于液体可双向流动且不与组织结合,因此Cld被赋予相同的值。容积动力学不同于药代动力学,应关注输注容量与分布容量 $v_c$ 和 $v_t$ 的变化,在实验过程中分布容量的大小不断变化(表1)<sup>[2]</sup>。实际上患者输注容量的变化反映了临床疗效。

表1 药物药代动力学模型与液体容积动力学模型参数<sup>[2]</sup>

相关参数	药代动力学模型	容积动力学模型
实体建模	质量(X, mg)	容积扩张( $v_t - V$ , mL)
输入数据	浓度(g/L)	稀释度 $[(Hb/Hb_t - 1)/(1 - Hct)]$
容量分布	$V = \text{剂量} / C_0$	$v_t$
关键参数	$V, Cl$	$V, Cl$
体内的量	$X = V \times C_t$	$v - V = \text{稀释度} \times V$
数量变化	$dX/dt = R_0 - Cl \times C_t$	$d(v - V)/dt = R_0 - Cl \times (v_t - V)/V$
清除速率	$Cl \times C_t$	$Cl \times (v_t - V)/V$
肾脏清除率 (Clr)	经尿排泄的药物 / 血浆中药物的AUC	尿量 / 血浆稀释度的AUC
总体清除量	Cl	$Cl + Cl_0$

注:基础液体丢失( $Cl_0$ )已被省略; $V$ 为容量, $C_0$ 和 $C_t$ 为基线时与任何时间的浓度,Cl为估计清除, $R_0$ 为液体输入速率,AUC为受试者工作特征曲线下面积, $v_t$ 和 $v$ 为任何时间与基线时的容量,Hb和Hb<sub>t</sub>为基线时与任何时间的血红蛋白水平,Hct为基线血细胞比容

## 2 容积动力学研究现状

容积动力学是研究输液过程中水容积的分布和清除。容积动力学通过重复测量患者Hb和尿量作为输入变量组成两室模型<sup>[5]</sup>。

**2.1 前臂动静脉血Hb稀释度对容积变化的影响:**传统观念认为,输入的晶体液首先是分布在血浆中,由于毛细血管对液体的渗透性非常高,几乎立即与细胞外液平衡。这种观点是否正确,与容积动力学分析结果是否一致? Svensen等<sup>[7]</sup>在经过健康志愿者知情同意的情况下,给予15例健康志愿者在10 min内静脉注射15 mL/kg乳酸林格液,同时连续采集前臂动脉血和静脉血样本测定Hb水平,分析前臂动静脉Hb稀释度的差异,通过连续测定动脉血和静脉血Hb水平建立容积动力学模型。结果显示,动静脉血浆稀释度差异仅在输液结束后2.5 min观察到,此后液体从血浆向间质流动;动态分析表明,输液结束后动脉血在 $V_t$ 扩容14 min开始减少,静脉血在20 min开始减少;乳酸林格液分布显示,在前臂的分布比在全身分布要快得多。因此,前臂稀释度的动静脉差异并不能准确反映林格液的分布或全身血浆容量变化。该研究表明,乳酸林格液在全身分布相对缓慢,在输注期间及输注后30 min内提高血浆容量,可能受毛细血管通透性和身体各区域组织灌注差异共同作用的影响。

**2.2 动静脉血参数对容积动力学分析的影响<sup>[7]</sup>:**以往对人体容积动力学的研究大多基于静脉血样本。在药代动力学中动脉血样本能更好地反映全身药物分布,特别是药物早期分布情况。容积动力学研究采用前臂静脉和动脉血样本液体输注,将套管插入一条桡动脉和两上臂肘前静脉,使用前臂动静脉通路同时进行血液连续采样测定Hb,另一侧肘前静脉用来输液。结果表明,各采样点的Hb水平曲线非常相似。动脉血与静脉血Hb水平的个体差异较小。应用动脉血和静脉血获得数据均可用于晶体液动力学分析,而早期研究容积动力学数据是基于静脉血样本不需要重新评估。

**2.3 不同晶体液分布的影响因素:**研究表明,晶体液有一个分布相<sup>[8-9]</sup>,分布的半衰期大约是8 min,分布完成需要30 min。只要持续输入液体,其血浆扩容可达输注容积的50%~60%,输注结束后30 min扩容比例降低到15%~20%。在获得健康志愿者知情同意的情况下,国外研究者对有意识的健康志愿

者小剂量输入晶体液(2~5 mL/kg),在输液结束后15~30 min液体迅速排出体外,只有小部分液体分布到间质腔;输入晶体液10~25 mL/kg后30 min,有1/3液体扩容血浆容量,2/3在间质腔,间质腔扩容是血浆容量的2倍;快速输注晶体液(40~50 mL/min)可引起组织水肿,与再分布较慢、淋巴回流不足以完全补偿毛细血管过滤液体等原因相关<sup>[3]</sup>。在全身麻醉期间,由于血管舒张引起动脉压降低,液体排出非常缓慢,液体排出少受出血的影响<sup>[10-12]</sup>。生理盐水半衰期是林格液的2倍<sup>[13]</sup>。清醒的男性健康志愿者液体排出速度比女性慢,红细胞与血小板计数高将延迟分布和再分布<sup>[14-15]</sup>。儿童输注晶体液后分布及清除速度比成人更快<sup>[16]</sup>。葡萄糖溶液血浆扩容与林格液相似<sup>[15, 17-18]</sup>,但葡萄糖溶液扩容持续时间更短。在输注前和输注过程中,浓缩尿液会减缓晶体液排出。胶体液没有分布相,清除半衰期为2~3 h,还能降低随后输入晶体液的分布(对于羟乙基淀粉而言)。综上所述,输注晶体液的分布受性别、年龄、意识、患者应激状态(病情严重程度、血流动力学)、输液的量与速度、不同晶体液半衰期等诸多因素影响。

### 3 用容积动力学理念指导危重脓毒症患者容量管理的临床意义

脓毒症患者血流动力学不稳定及脓毒性休克十分常见。准确的容量复苏是重症医师面临的难题,容量不足与过负荷均会影响抢救成功率。尽管血流动力学监测指导的容量复苏可提高复苏抢救成功率;但容量输入期间,晶体液与胶体液的分布、半衰期等诸多生理问题尚未引起临床医生的关注。①从容积动力学角度了解晶体液、胶体液输注后在患者体内的生理学分布;②容量复苏时输入液体的类型、速率、容量、Hb变化等均可影响对扩容效果的评估;③容积动力学还可量化应力、低血容量、麻醉和手术引起的液体分布及清除的变化;④影响容量复苏的伴随因素很复杂,包括性别、年龄、血流动力学状态[如平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]、健康与应激状态、肾功能、意识及手术麻醉状态等,可影响晶体液的半衰期、分布和容量。

### 4 结论

容积动力学可以分析输液动力学。液体在体内分布也可通过曲线模拟来预测和比较。容积动力学是通过输液过程中连续多次测量血液中Hb水平,以

Hb衍生的血浆稀释度和尿量作为输入变量,通常由两室组成动力学模型,从而研究晶体液分布与容量变化。它是一种量化复苏效果工具,对临床医生评估危重症患者的容量状态很有价值,也是对血流动力学管理容量状态的补充。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Hahn RG. Understanding volume kinetics [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64 (5): 570-578. DOI: 10.1111/aas.13533.
- [2] Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113 (2): 470-481. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181dcd88f.
- [3] Hahn RG, Drobin D, Zdosek J. Distribution of crystalloid fluid changes with the rate of infusion: a population-based study [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, 60 (5): 569-578. DOI: 10.1111/aas.12686.
- [4] Hahn RG, Norberg A, Gabrielsson J, et al. Eating a meal increases the clearance of ethanol given by intravenous infusion [J]. *Alcohol Alcohol*, 1994, 29 (6): 673-677. DOI: 10.1016/0741-8329(94)90088-4.
- [5] Jones AW, Hahn RG. Pharmacokinetics of ethanol in patients with renal failure before and after hemodialysis [J]. *Forensic Sci Int*, 1997, 90 (3): 175-183. DOI: 10.1016/s0379-0738(97)00159-x.
- [6] Hahn RG. A haemoglobin dilution method (HDM) for estimation of blood volume variations during transurethral prostatic surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987, 31 (7): 572-578. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02623.x.
- [7] Svensen CH, Rodhe PM, Olsson J, et al. Arteriovenous differences in plasma dilution and the distribution kinetics of lactated ringer's solution [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (1): 128-133. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818c95e1.
- [8] Hahn RG. Arterial pressure and the rate of elimination of crystalloid fluid [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124 (6): 1824-1833. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002075.
- [9] Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90 (1): 81-91. DOI: 10.1097/0000542-199901000-00013.
- [10] Holte K, Hahn RG, Ravn L, et al. Influence of "liberal" versus "restrictive" intraoperative fluid administration on elimination of a postoperative fluid load [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106 (1): 75-79. DOI: 10.1097/0000542-200701000-00014.
- [11] Hahn RG. Volume effect of Ringer's solution in the blood during general anaesthesia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1998, 15 (4): 427-432. DOI: 10.1046/j.1365-2346.1998.00313.x.
- [12] Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: an educational review [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33 (7): 475-482. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000436.
- [13] Ewaldsson CA, Hahn RG. Kinetics and extravascular retention of acetated ringer's solution during isoflurane or propofol anesthesia for thyroid surgery [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103 (3): 460-469. DOI: 10.1097/0000542-200509000-00006.
- [14] Hahn RG. Influences of red blood cell and platelet counts on the distribution and elimination of crystalloid fluid [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2017, 53 (4): 233-241. DOI: 10.1016/j.medic.2017.07.005.
- [15] Sjöstrand F, Hahn RG. Volume kinetics of glucose 2.5% solution during laparoscopic cholecystectomy [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92 (4): 485-492. DOI: 10.1093/bja/ae095.
- [16] Li YH, Hahn RG, Hu YQ, et al. Plasma and renal clearances of lactated Ringer's solution in pediatric and adult patients just before anesthesia is induced [J]. *Paediatr Anaesth*, 2009, 19 (7): 682-687. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2009.03047.x.
- [17] Strandberg P, Hahn RG. Volume kinetics of glucose 2.5% solution and insulin resistance after abdominal hysterectomy [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94 (1): 30-38. DOI: 10.1093/bja/ae285.
- [18] Hahn RG, Edsberg L, Sjöstrand F. Volume kinetic analysis of fluid shifts accompanying intravenous infusions of glucose solution [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2003, 39 (3): 211-222. DOI: 10.1385/CBB:39:3:211.

(收稿日期: 2022-05-11)