

脓毒性休克治疗过程中容量评估的方法进展

巩皓, 张晓霞 (通信作者*)

(新疆医科大学第一附属医院急救重症监护室, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 液体治疗始终都是脓毒症休克治疗的重要基石, 而如何精准治疗也是近年来的研究热点。因为液体治疗是一把双刃剑, 合理液体输注量会明显改善患者预后, 降低死亡率, 而液体量过少或过多都会增加患者死亡率, 与不良预后相关。所以, 对于脓毒性休克患者, 纠正休克的不同阶段都应积极评估患者容量状态及容量反应性, 精准调控容量, 从而降低死亡率。至今为止, 容量评估方法有很多, 该综述主要目的是对容量评估方法及其研究新进展进行总结, 望有助于提高临床医师对脓毒性休克患者液体评估的准确性, 降低死亡率。

关键词: 脓毒性休克; 液体复苏; 容量评估; 液体超负荷

中图分类号: R364.1+4

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.015.004

本文引用格式: 巩皓, 张晓霞. 脓毒性休克治疗过程中容量评估的方法进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(015): 18-23.

0 引言

2016年, 危重病医学会 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) 及欧洲重症学会 (European Society Intensive Care Medicine, ESICM) 联合发布脓毒症3.0, 将定义更新为: 机体对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍。脓毒性休克定义为: 脓毒症合并出现严重循环障碍和细胞代谢紊乱, 尽管进行充分的液体复苏仍存在低血压, 需血管活性药物才能维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg, 且血乳酸 > 2 mmol/L, 其死亡风险较单纯脓毒血症显著升高^[1]。其发病机制是当病原体侵入机体后, 模式识别受体通过识别病原体相关分子模式 (病原体的表面分子结构) 和识别损伤相关分子模式 (受损细胞释放的内源性分子) 与病原体结合, 触发机体连续细胞内事件^[2-3], 促进炎症介质基因转录表达、激活免疫细胞过度分泌细胞因子形成“细胞因子风暴”等, 引发炎症反应; 而当调节受体激活的正负调节因子失衡出现受体异常激活时, 会发生过度炎症反应 (此为脓毒性休克发生的关键), 使血管内皮细胞受损, 导致凝血系统激活、毛细血管

渗漏, 发生大循环紊乱及微循环障碍, 使组织灌注不足, 机体出现缺氧。

所以液体治疗的目的是通过增加心输出量进一步改善氧气输送纠正组织缺氧。2001年, 有研究人员提出使用早期目标导向治疗 (Early Goal-directed Therapy, EGDT) 方案, 并证实EGDT对脓毒性休克患者的预后具有显著作用^[4], 尽管后续多项试验结果均向该结论提出质疑^[5-6], 但就脓毒性休克的发病机制来看, 早期给予液体复苏仍为关键。但出现液体超负荷时会致急性肺水肿、急性肾衰等严重并发症, 增加死亡率。后续也有一些研究发现^[7-9], 液体超负荷与机械通气患者谵妄/昏迷增加有关, 而且液体超负荷持续时间越长, 多器官衰竭持续时间越长。因此对患者进行实时准确容量评估为液体治疗期间的关键环节。

1 什么是容量评估?

容量评估包括对患者的容量状态及容量反应性的评估, 两者密切相关。容量状态是指患者心脏前负荷状态, 重点是容量负荷; 容量反应性指给予患者液体后, 搏出量增加 $\geq 15\%$, 反

映心脏处于Frank-Starling心功能曲线的上升支^[10]。在脓毒症休克早期由于血管通透性的增加往往需要强化补液，随着抗感染抗炎等综合治疗起效，患者血管通透性的改善，补液量就会有所下降，随着进一步的好转，补液量过多反而会带来超负荷的风险，及血管内皮细胞的进一步损伤，所以我们需要在疾病的每一个阶段都进行综合精准的评估以优化补液。

2 容量评估方法

2.1 根据临床表现评估容量

脓毒性休克患者多数会有脏器灌注不足的表现，较典型的临床表现有皮肤黏膜苍白，口唇轻度发绀，血压尚正常或偏低，尿量减少。随着休克发展，出现意识不清，皮肤湿冷、发绀，血压明显下降，少尿甚至无尿。休克晚期常有顽固性低血压和广泛出血（皮肤、黏膜、内脏），最终形成多脏器功能衰竭（Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS）。作为一名临床医师，对脓毒性休克患者意识、外周灌注、尿量变化的实时关注是极其重要的，尤其是在技术不完善时，可以大致评估患者容量。但其缺陷在于易受多种主客观因素影响，尤其对于缺乏经验以及临床知识匮乏的医师。所以，对于脓毒性休克患者，容量评估需更精确综合的方法。

2.2 使用重症超声

重症超声可集定性诊断和定量分析于一体，不局限于测定某一特定器官，通过上下腔静脉超声、心脏超声、肺水超声、视神经鞘超声、肾脏血流超声等进一步评估患者容量。在中国重症超声专家共识中^[11]建议评估血流动力学时优先评估下腔静脉呼吸变异度，可较准确反映心脏前负荷。早在2004年，有学者研究证明：当下腔静脉呼吸变异度 $>18\%$ 时允许以90%敏感性和90%特异性预测患者容量反应性^[12]，发展至今下腔静脉超声也已广泛应用于

临床；对于容量的评估在于给予液体复苏后心搏出量是否增加，当脓毒性休克患者合并有心脏基础疾病时会明显影响全身容量变化，专家共识中也提出当心脏功能在Frank-Starling曲线上上升支时，心脏前负荷增加，引起心输出量（Cardiac Output, CO）增加，所以患者心功能是否良好与容量反应性密切相关。但对于脓毒性休克患者，我们容易低估左室流出道梗阻发生率，脓毒性休克导致血管麻痹出现低血压与左室流出道梗阻（Left Ventricular Outflow Tract Obstruction, LVOTO）密切相关^[11]，很多研究证实，LVOTO与低血容量间密切相关，脓毒性休克早期就可发生，会明显影响主动脉流速时间积分（Velocity Time Integral, VTI）测量结果并且与高死亡率相关^[13-15]。VTI作为心输出量起源地的测量值已广泛应用于临床，很多研究已确定其为精确评估容量的方法^[16-17]。故使用重症超声评估患者心功能、前后负荷及是否存在LVOTO就显得尤为重要；运用超声查看肺部是否存在血管外肺水以及测量视神经鞘宽度变化，同时进行脑血流动力学监测也是床旁器官灌注评估的重要方法；近几年超声技术不断发展，超声造影成像通过评估肾脏血管阻力指数，动态评估肾脏血流灌注特征达到微循环水平准确评估容量，也可以通过超声弹性成像评价局部心肌功能，了解心功能状况。超声检查简便，实用性高，可反复操作，无侵入性，但对于临床医师超声知识及技能要求高，故易有主观性错误出现，且不具备连续监测CO的问题，有时也会受到腹内压，胸腔内压，机械通气的影响。

2.3 心肺相互作用评估容量

心肺相互作用指，呼吸时胸腔内压力变化，CO相应变化。主要参数包括静态参数（中心静脉压）和动态参数（脉压变异度，每搏输出量变异度，收缩压变异度等）。许多研究证实，中心静脉压（Central Venous Pressure, CVP）不能准确评估休克患者容量状况，动态

参数比静态参数更精确^[17-18]。动态参数可确定心功能在Frank-Starling曲线上的位置，只有双心室均处于上升支，液体治疗才能增加CO，否则会有容量超负荷。对三种动态参数预测性高低的比较，早在2002年，就有学者证明脉压变异度（Pulse Pressure Variation, PPV）是更准确的预测因子^[19]。在后续研究中^[20]，这一结论也得以证实。但PPV低潮气量时预测性低，2021拯救脓毒症指南建议治疗使用低潮气量（6mL/kg）^[21]，有研究人员相应提出“潮气量挑战”（潮气量从6 mL/kg瞬时增加到8mL/kg），研究发现“潮气量挑战”后PPV预测患者反应性方面优于低潮气量，这也是第一项研究表明“潮气量挑战”记录的PPV变化可靠的评估使用低潮气量患者的容量^[22]。PPV另一局限性是当患者有自主呼吸、心律失常时预测性降低。

2.4 使用脉搏指数连续心输出量监测评估容量

脉搏指数连续心输出量监测（Pulse Index Continuous Cardiac Output, PICCO）结合肺热稀释法和动脉脉搏轮廓技术，可连续监测心输出量、胸腔内血容积、全新舒张末期容积、血管外肺水、每搏输出量、外周血管阻力等参数，对患者心肺功能、血流动力学、组织灌注及氧合进行全面监测，具备操作简单、可连续监测多种参数的优点。很多研究证明PICCO对于指导脓毒性休克患者液体复苏治疗有明显优势，可以连续监测评估患者容量改变，改善患者预后、减少ICU停留时间^[23-24]。目前在临床中PICCO已经替代肺动脉导管（Pulmonary Artery Catheter, PAC）。PICCO的局限性在于当患者合并心内分流、主动脉狭窄、严重心律失常时会明显影响测量数据的精确性^[25]，而且与锁骨下静脉导管相比，股静脉导管会导致监测参数值的高估，所以静脉导管位置不同会影响监测的数据。

2.5 呼气末阻塞试验（End Expiratory Obstruction, EEO）

机械通气患者正压机械通气时，胸腔内压力升高，致右心前负荷降低，经2~4个周期后，左心前负荷也出现降低。EEO基于上述原理使患者中断通气 $\geq 15s$ ，停止回流循环障碍，如果EEO试验后，患者CO提高 $\geq 15\%$ ，表明患者两心室前负荷反应性存在。2009年，学者们进行了一项前瞻性研究，证明EEO试验后血流动力学反应可以预测机械通气患者的容量反应性^[26]。后续学者们对EEO先后进行总结及荟萃分析^[27]，发现EEO试验可靠预测到前负荷反应性，并且比被动抬腿试验更易执行，比脉压变化的限制更少，当然前提就是患者可以保持15s的呼吸暂停，而且无论通气设置和呼气持续时间如何，EEO在预测患者容量状态和容量反应性方面都是准确的，而且使用临床上任何CO监测技术检测到EEO引起的CO变化，准确性没有差异，该结论与另一项EEO试验的荟萃分析^[28]结论相互证明。EEO试验也有其局限性，不能用于未气管插管或插管后有强烈自主呼吸的患者，也禁用于难以发生15s呼吸暂停的患者。

2.6 容量负荷试验

容量负荷试验是临床判断有无液体反应性的重要方法。液体反应性是否存在还有一个重要前提，两心室是否均处于Frank-Starling心功能曲线上升支。但凡一个心室处于平台期，补液将难以增加心输出量。容量负荷试验被看作液体反应性的金标准，可直接反映患者的预负荷储备，是不基于心肺相互作用的动态预测液体反应性因子，大多与PICCO联合使用可直观连续地观察CO变化情况。但目前对于如何评估容量负荷试验的有效性、给药速率等方面尚未制定统一标准。根据FENICE研究发现^[29]，至少在2015年之前，世界各地ICU临床

医师对进行容量负荷试验的实践和评估存在很大差异；2017年，一项荟萃分析发现^[30]，容量负荷试验技术不同，结果也不同，当快速输注液体时会增加阳性反应的患者比例。针对上述问题，今年有研究将20年来所进行的补液试验研究进行系统评价发现：补液试验通常在20分钟内静脉输注500mL晶体液，监测CO是否增加 $\geq 15\%$ 作为反应评价指标准确性最高^[31]。容量负荷试验的局限性在于有致液体超负荷的可能。

2.7 被动抬腿试验 (Passivity Leg Raising, PLR)

该试验可以克服PPV局限性，可避免试验后患者出现液体超负荷。通过抬高患者双下肢，使自体血液回流至心脏，增加心脏前负荷，在不往体内输注液体前提下使回心血量增加300~400mL，对血流动力学的影响在1分钟内达最大值，具有可逆性，可反复操作^[32]，该试验也是目前床旁明确患者对液体反应性的最简单有效的方法。2016年，一项包含21项研究的荟萃分析表明PLR测试期间CO的变化可精准预测患者对液体负荷的反应^[33]，2021脓毒症拯救指南^[21]仍然建议使用PLR来指导脓毒性休克患者的液体治疗。PLR试验操作简单，但有实施原则。有学者们提出PLR五项原则^[34]：

(1) 初始位置为半卧位；(2) 直接测量CO的变化；(3) PLR引起的血流动力学改变1min后消失，要对CO行实时监测；(4) 连续监测PLR实施前、中、后以及恢复半卧位状态CO的变化；(5) 调节病床角度进行试验操作。

2.8 利用外周组织灌注参数评估

脓毒性休克患者治疗关键在于改善微循环。当机体容量缺少时，不足以改善组织灌注及缺氧，容量过多时，组织水肿导致氧气扩散距离增加；故容量的精准评估，可明显改善微循环，使大循环与微循环尽快建立血流动力学一致性，降低死亡率。总结上文所述，评估患者容量方法主要分两类：一是心肺相互作用，

二是挑战前负荷储备的试验，均有其局限性。所以近几年，床旁、无创的各种外周灌注指数越来越得以重视，包括：皮肤温度梯度，灌注指数，测量中心静脉血氧饱和度，监测舌下微循环，毛细血管再灌注时间，近红外光谱，观察功能性毛细血管密度，经皮氧分压监测，舌下二氧化碳测定等，也都被证明可用于检测液体反应性。但上述方法大多需要抽血或使用特殊探针、显微镜，需重复多次等，不能做到真正床旁普遍、无创、简便，但外周灌注指数 (Peripheral Perfusion Index, PPI) 是例外，通过脉搏血氧饱和度信号呈现，有研究表明其对预测液体反应性有中等准确性，发现以1.4为界值，阳性可预测，阴性不能排除^[35]。当前，还需对组织灌注做更进一步的详细研究。

2.9 多种方法联合使用

如上所述，每种方法都有其局限性，而目前临床医师都通过联合使用多种方法来克服局限，扩大优势，精确评估患者容量，降低死亡率。比如进行EEO试验、补液试验、PLR试验等时，都必须同时联合可实时、动态监测患者血流动力学变化的方法，这样可以更精确判断患者液体反应性是否存在，补液疗法是否有效，CO是否随前负荷增加而增加，机体容量有无超负荷。2019年，胡翔宇等人^[36]进行一项研究，发现PLR联合超声心动图对于血流动力学的监测可精准评估脓毒性休克患者的容量，指导液体复苏治疗。今年，卢燕等人^[37]通过对比单独使用PICCO和PICCO联合重症超声测下腔静脉塌陷率指导下的容量管理，得出当联合评估时可缩短机械通气时间、重症监护室住院时间，减少脏器损伤程度。

3 小结与展望

没有任何指标和方法是毫无缺陷的，即使在其使用的最佳条件下，对于容量评估的敏感性和特异性也都不完美。在上述评估方法中，

每项方法都有其自身的灰色地带，在这个地带中，敏感性和特异性都不绝对。液体治疗是脓毒性休克患者治疗的基石，而液体治疗的关键在于连续精准评估患者容量状态，所以对于脓毒性休克患者，根据患者特定的临床情况制定精准的容量评估方案是每位临床医师面临和需要掌握的内容。当然，发现完美的评估容量的指标或者方法仍是我们未来努力研究的方向。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- [2] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell,2010,140(6):805-820.
- [3] Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department[J]. Intern Emerg Med,2021,16(6):1649-1661.
- [4] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med,2001,345(19):1368-1377.
- [5] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. N Engl J Med,2014,370(18):1683-1693.
- [6] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med,2014,371(16):1496-1506.
- [7] Tigabu BM, Davari M, Kebriaeezadeh A, et al. Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review[J]. J Crit Care,2018,48:153-159.
- [8] Ouchi A, Sakuramoto H, Hoshino H, et al. Association between fluid overload and delirium/coma in mechanically ventilated patients[J]. Acute Med Surg,2020,7(1):e508.
- [9] Chapalain X, Vermeersch V, Egretou PY, et al. Association between fluid overload and SOFA score kinetics in septic shock patients: a retrospective multicenter study.[J]. J Intensive Care,2019,7:42.
- [10] 刘玲,刘云,邱海波.容量状态和容量反应性研究进展[J].中华医学信息导报,2010,25(7):19-20.
- [11] 王小亭,刘大为,于凯江,等.中国重症超声专家共识[J].临床荟萃,2017,32(5):369-383.
- [12] Barbier C, Loubières Y, Schmit C, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients[J]. Intensive Care Med,2004,30(9):1740-1746.
- [13] Balik M, Novotny A, Suk D, et al. Vasopressin in Patients with Septic Shock and Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2020,34(5):685-688.
- [14] Evans JS, Huang SJ, McLean AS, et al. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction—be Prepared![J]. Anaesthesia and Intensive Care,2017,45(1):12-20.
- [15] Chauvet JL, El-Dash S, Delastre O, et al. Early dynamic left intraventricular obstruction is associated with hypovolemia and high mortality in septic shock patients[J]. Crit Care,2015,19(1):262.
- [16] Wang J, Zhou D, Gao Y, et al. Effect of VTILVOT variation rate on the assessment of fluid responsiveness in septic shock patients[J]. Medicine (Baltimore),2020,99(47):e22702.
- [17] Chaudhuri D, Herritt B, Lewis K, et al. Dosing Fluids in Early Septic Shock[J]. Chest,2021,159(4):1493-1502.
- [18] Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense[J]. Crit Care Med,2013,41(7):1774-1781.
- [19] Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence[J]. Chest,2002,121(6):2000-2008.
- [20] Wacharasint P, Lertamornpong A, Wattanathum A, et al. Predicting fluid responsiveness in septic shock patients by using 3 dynamic indices: is it all

- equally effective?[J]. *J Med Assoc Thai*,2012,95 (Suppl 5):S149–S156.
- [21] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021[J]. *Crit Care Med*,2021,49(11):e1063–e1143.
- [22] Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, et al. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation[J]. *Crit Care Med*,2017,45(3):415–421.
- [23] 黄海平,刘勇,何晓燕,等.脉搏指示连续心输出量监测仪在脓毒性休克早期液体复苏中的应用效果[J]. *中国医药科学*,2021,11(9):221–223,232.
- [24] Wang B, Cai L, Lin B, et al. Effect of Pulse Indicator Continuous Cardiac Output Monitoring on Septic Shock Patients: A Meta-Analysis[J]. *Comput Math Methods Med*,2022:8604322.
- [25] 李颖,通耀威,郭驹,等.心功能监测方法在临床中的应用[J]. *中国现代医生*,2021,59(16):188–192.
- [26] Monnet X, Osman D, Ridel C, et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients[J]. *Crit Care Med*,2009,37(3):951–956.
- [27] Gavelli F, Shi R, Teboul JL, et al. The end-expiratory occlusion test for detecting preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*,2020,10(1):65.
- [28] Messina A, Dell’ Anna A, Baggiani M, et al. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness[J]. *Crit Care*,2019,23(1):264.
- [29] Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study[J]. *Intensive Care Med*,2015,41(9):1529–1537.
- [30] 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.
- [31] Messina A, Calabrò L, Pugliese L, et al. Fluid challenge in critically ill patients receiving haemodynamic monitoring: a systematic review and comparison of two decades.[J]. *Crit Care*, 2022,26(1):186.
- [32] Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update[J]. *Ann Intensive Care*,2016,6(1):111.
- [33] Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*,2016,42(12):1935–1947.
- [34] Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid![J]. *Crit Care*,2015,19(1):18.
- [35] Hasanin A, Karam N, Mukhtar AM, et al. The ability of pulse oximetry-derived peripheral perfusion index to detect fluid responsiveness in patients with septic shock[J]. *J Anesth*,2021,35(2):254–261.
- [36] 胡翔宇,李力,郝晓晔,等.被动抬腿试验联合超声心动图评价感染性休克患者的容量反应性[J]. *中华危重病急救医学*,2019,31(5):619–622.
- [37] 卢燕,李学莉,张悦,等.重症超声联合PICCO技术容量管理对ARDS预后的影响[J]. *宁夏医学杂志*,2022,44(3):223–226.