

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.019

限制性补液复合去甲肾上腺素对脓毒性休克患者血流动力学及氧代谢的影响*

陶伟民¹ 薛珉^{2Δ} 沈国锋² 江帆³ 邹赛男³

(1 同济大学附属第一妇婴保健院 ICU 上海 201204; 2 复旦大学附属闵行医院呼吸与危重症医学科 上海 201199;

3 上海交通大学医学院附属同仁医院 ICU 上海 200090)

摘要 目的:探讨限制性补液复合去甲肾上腺素对脓毒性休克患者血流动力学及氧代谢的影响。**方法:**将 62 例脓毒性休克患者按照液体复苏策略随机分为限制性液体复苏(治疗组)和常规液体复苏(对照组),每组各 31 例。观察和比较复苏前后血流动力学指标、氧代谢指标的变化,记录两组低血压、弥散性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生率及 2 周病死率。**结果:**治疗后 1 h、3 h、6 h,两组患者 CVP、MAP 明显升高,HR 明显下降($P<0.05$);治疗后 3 h、6 h,治疗组 MAP 明显低于对照组($P<0.05$),而两组 HR、CVP 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 1 h、3 h、6 h,两组患者 PaCO_2 、 PaO_2 、 SaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均不同程度改善,治疗组治疗后 3 h、6 h PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后 3 d,治疗组 MODS 的发生率较对照组显著降低($P<0.05$),而两组低血压、ARDS、DIC 及 2 周病死率均无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**限制性液体复合小剂量去甲肾上腺素对脓毒性休克患者有助于维持血流动力学稳定,改善全身氧代谢,减少并发症的发生,改善预后。

关键词:限制性补液;脓毒性休克;血流动力学;氧代谢

中图分类号:R631.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)12-2291-04

Effect of Limited fluid Resuscitation Combined with Norepinephrine on Hemodynamics and Oxygen Metabolism in Septic Shock*

TAO Wei-min¹, XUE Min^{2Δ}, SHEN Guo-feng², JIANG Fan³, ZOU Sai-nan³

(1 ICU Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, 201204, China;

2 Department of Respiratory Medicine, Shanghai Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai, 201199, China;

3 ICU Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200090, China)

ABSTRACT Objective: To explore the impact of limited fluid resuscitation combined with norepinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in septic shock. **Methods:** 62 patients of septic shock were divided randomly two groups according to resuscitation methods. Treatment group ($n=31$) was given limited fluid resuscitation, control group ($n=31$) was given conventional fluid resuscitation. Changes of indicators of hemodynamics and oxygen metabolism were observed, and incidence of DIC, MODS, ARDS and mortality within 2 weeks were recorded. **Results:** At 1 h, 3 h and 6 h after treatment, levels of CVP and MAP were increased significantly, and HR was decreased significantly in the two groups ($P<0.05$). At 3 h, 6 h after treatment, MAP level of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in HR and CVP between the two groups ($P>0.05$). At 1 h, 3 h and 6 h after treatment, the PaCO_2 , PaO_2 , SaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were all improved in different degrees in the two groups, and at 3 h, 6 h after treatment, PaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were significantly higher in the treatment group than those in the control group ($P<0.05$). After 3 d treatment, the incidence of MODS in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), while there was no significant difference between the two groups in hypotension, ARDS, DIC and mortality within 2 weeks ($P>0.05$). **Conclusions:** Limited fluid resuscitation combined with small dose of norepinephrine for septic shock can contribute to maintain hemodynamic stability, improve oxygen metabolism, reduce the occurrence of complications and improve the prognosis.

Key words: Limited fluid resuscitation; Septic shock; Hemodynamics; Oxygen metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R631.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2291-04

前言

脓毒性休克是临床急危重症,其死亡率始终居高不下,高达 25%~50%^[1]。纠正组织器官血液灌注、改善细胞功能代谢

* 基金项目:上海复旦大学附属闵行医院基金项目(2018MHLC01)

作者简介:陶伟民,男,医学硕士,主治医师,主要研究方向:循环衰竭,脓毒血症的诊治,E-mail: kyada@sina.com

Δ 通讯作者:薛珉,男,医学硕士,副主任医师,主要研究方向:呼吸危重症,肺部肿瘤的诊治

(收稿日期:2018-11-18 接受日期:2018-12-11)

是脓毒性休克的治疗目标,《中国急诊感染性休克临床实践指南》^[2]推荐进行早期液体复苏,但过度补液可能加重心脏负荷,导致心功能衰竭。越来越多的研究倾向于采用限制性补液,但也有观点认为其可能因容量不足导致低组织灌注损伤^[3,4]。因此,如何进一步优化限制性输液策略,平衡限制液体输入与机体氧代谢、组织器官灌注的矛盾,已成为该领域亟待解决的一个问题^[5-7]。

近年来,研究表明血管活性物质对围手术期低血压患者具有较好的升压效果,但其对脓毒性休克患者液体反应性影响仍鲜有报道^[8]。因此,本研究主要探讨了采用限制性补液复合小剂量去甲肾上腺素对脓毒性休克患者氧代谢及血流动力学的影响,以期对脓毒性休克患者的临床治疗提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月~2018 年 6 月我院 ICU 收治的脓毒性休克患者 62 例。入选标准:①符合 2012 年《国际严重脓毒症和脓毒症休克指南》中的相关诊断标准^[9];②年龄≤80 岁,接受机械通气治疗;③排除既往严重高血压、入院 24h 内死亡者及严重心肝肾功能障碍者。其中,男 35 例,女 27 例;年龄 51~78 岁,平均(61.6±5.3)岁;体质指数(BMI)18.5-23.7 kg/m²,平均(21.7±3.7)kg/m²;急性生理与慢性健康评分(APACHE II)平均(22.60±5.27)分;原发病:重症肺炎 33 例,重症胰腺炎 19 例,腹腔感染 10 例。按照随机数字法,将 62 例患者分为治疗组与对照组,各 31 例。两组患者性别构成比、年龄、APACHE II 评分、BMI、原发病等基本资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究设计均告知患者或家属,并获得研究对象知情同意。

1.2 治疗方法

所有患者均给予脓毒性休克的常规对症治疗,主要包括抗感染、控制血糖、重要脏器保护等,同时连接心电监护仪监测生命体征,行右侧颈内静脉穿刺术,置双腔静脉导管监测中心静脉压(CVP),建立静脉通道。所有患者入院 6 h 内给予液体复

苏,根据 CVP 和平均动脉压(MAP)控制补液量。对照组:采用常规补液策略,即早期、快速、足量输入晶体液与胶体液,短时间内达到 CVP 8~12 mmHg,MAP 65~80 mmHg 水平,并维持在该水平。晶体液为 0.9%生理盐水注射液或醋酸林格氏液,胶体液为 20%人体白蛋白。治疗组:采用限制性液体复苏,少量多次,先快后慢,控制在 CVP 8~12 mmHg,MAP≥65 mmHg。当 MAP<65 mmHg 时,则静脉泵注小剂量去甲肾上腺素 0.01~0.03 μg·kg⁻¹·min⁻¹;若泵注过程中 MAP≥105 mmHg,则暂停泵注。

1.3 观察项目

①血流动力学指标:采用多功能心电监护仪监测患者入院治疗前、治疗后 1 h、3 h 及 6 h CVP、MAP、心率(HR)。以 3 次结果的平均值作为最终值。②氧代谢指标:分别于治疗前、治疗后 1 h、3 h 及 6 h 进行血气分析,检测动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、血乳酸(Lac);③预后:记录两组治疗后 3 d 内低血压、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、弥散性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率及 2 周病死率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 18.0 统计软件包进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时刻血流动力学指标的比较

治疗前,两组各血流动力学指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1、3、6 h,两组患者 CVP、MAP 均较治疗前明显升高,HR 明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后 1 h,两组各血流动力学指标均有显著性差异($P<0.05$),治疗后 3、6 h,治疗组 MAP 明显低于对照组($P<0.05$),而两组 HR、CVP 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组不同时刻血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the hemodynamic indexes between two groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

Index		Before treatment	At 1h after treatment	At 3h after treatment	At 6h after treatment
CVP(mmHg)	Treatment group(n=31)	6.5±1.5	9.5±1.6	11.8±3.5	11.2±2.7
	Control group(n=31)	6.5±1.2	9.0±1.8*	11.2±3.7	12.7±3.6
MAP(mmHg)	Treatment group(n=31)	57.2±9.6	73.9±11.2	75.8±10.3	77.2±7.2
	Control group(n=31)	58.5±11.7	80.9±15.3*	82.2±9.4*	85.2±7.6*
HR(time·min ⁻¹)	Treatment group(n=31)	113.5±14.3	110.6±12.9	95.9±9.4	93.6±8.7
	Control group(n=31)	115.7±16.4	108.6±11.3*	95.1±7.5	90.2±6.6

Note: Compared with treatment group, * $P<0.05$.

2.2 两组不同时刻血气分析指标比较

治疗前,两组各血气分析指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1、3、6 h,两组患者 PaCO₂、PaO₂、SaO₂、PaO₂/FiO₂ 均有不同程度改善,治疗组治疗后 3 h、6 h PaO₂、PaO₂/FiO₂ 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两

组不同时刻 Lac 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组并发症及病死率比较

治疗后 3 d,治疗组 MODS 的发生率较对照组显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组低血压、ARDS、DIC 发生率及 2 周病死率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组治疗前后氧代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the oxygen metabolism index between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Index		Before treatment	At 1h after treatment	At 3h after treatment	At 6h after treatment
PaCO ₂ (mmHg)	Treatment group(n=31)	42.5± 1.3	40.8± 5.5	46.1± 5.2	39.2± 5.6
	Control group(n=31)	42.7± 1.4	41.2± 5.1	47.9± 5.3	40.7± 5.9
PaO ₂ (mmHg)	Treatment group(n=31)	80.2± 9.6	95.8± 12.6	98.4± 8.6	107.5± 10.0
	Control group(n=31)	81.5± 11.1	90.4± 11.3	93.4± 12.4*	98.4± 10.6*
SaO ₂ (%)	Treatment group(n=31)	95.5± 1.5	96.7± 1.5	98.9± 0.6	99.5± 0.7
	Control group(n=31)	95.9± 1.8	96.3± 1.3	98.6± 0.7	99.4± 0.9
PaO ₂ /FiO ₂	Treatment group(n=31)	115.7± 14.6	128.6± 15.3	193.7± 16.5	235.5± 23.8
	Control group(n=31)	114.3± 13.7	121.6± 14.1	154.6± 18.7*	184.6± 23.7*
Lac(mmol/L)	Treatment group(n=31)	0.94± 0.16	0.93± 0.14	0.94± 0.18	0.95± 0.15
	Control group(n=31)	0.92± 0.17	0.91± 0.16	0.93± 0.17	0.94± 0.14

Note: Compared with treatment group, * $P < 0.05$.

表 3 两组并发症及病死率比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of complications and mortality between two groups[n(%)]

Groups	n	Hypotension	ARDS	DIC	MODS	Mortality
Treatment group	31	3(9.7)	7(22.6)	6(19.4)	2(6.5)	4(12.9)
Control group	31	1(3.2)	11(35.5)	9(29.0)	8(25.8)	9(29.0)
χ^2		1.07	1.25	0.78	1.88	2.43
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

脓毒性休克患者血流动力学严重紊乱,主要表现为高心排低外周阻力,机体有效血容量明显不足,组织器官灌注不足,组织缺氧与代谢功能异常且呈进行性加重^[10,11]。早期液体复苏是首选的干预手段,但临床实践证实早期目标指导治疗对于改善患者的预后至关重要,尤其是强调 6 h 内达标^[12,13]。脓毒性休克患者由于毛细血管的通透性增加,肺水肿、组织水肿普遍存在,部分患者不仅未能达到理想的效果,反而因液体管理不当加重氧代谢障碍,导致全身各器官功能进一步恶化。迄今为止,液体复苏治疗的“干湿之争”,如何优化液体复苏策略,确保氧供需平衡、组织器官灌注的影响一直是脓毒性休克救治中液体管理的热点^[14-16]。

限制性输液本质上属于一种容量控制,其核心原则是寻找液体治疗的稳定平衡点,但脓毒性休克患者存在血压下降,液体输入不足可能因亚临床低血压导致低灌注损伤^[17]。目前,利用小剂量血管活性药物纠正限制性输液可能带来的低血压临床上持谨慎态度,对微循环、氧代谢是否存在潜在的不利影响尚缺乏足够的循证学依据。根据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[18]的要求,本研究以 MAP 65 mmHg 作为初始复苏目标,并以此为临界值,给予小剂量去甲肾上腺素。研究结果显示治疗后 1 h、3 h、6 h, 两组患者 CVP、MAP 明显升高, HR 明显下降,说明早期补液可有效改善脓毒性休克患者的血流动力学,而限制性输液复苏第 1h 先快后慢,迅速补液 500~1000 mL,故各血流动力学指标与常规输液均无明显差异,

但治疗后 3 h、6 h, 限制性输液患者 MAP 明显低于对照组,而两组 HR、CVP 比较差异均无统计学意义,说明血流动力学仍维持相对的稳定。刘艳萍等^[19]研究证实限制性液体复苏复合去甲肾上腺素可通过其缩血管作用而升高 MAP,对心率和每搏输出量的影响小,可有效改善脓毒性休克患者的低血压状态。

进一步分析发现复苏后两组患者 PaCO₂、PaO₂、SaO₂、PaO₂/FiO₂ 均不同程度改善,且治疗组治疗后从复苏 3h 起 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 明显优于对照组,提示给予小剂量去甲肾上腺素在维持血流动力学稳定的同时,还有助于可增加全身氧输送,且不影响组织微循环与脏器血流灌注,与相关研究结果一致^[20,23]。李蒙蒙等^[24]研究认为小剂量去甲肾上腺素持续输注对老年手术患者脑组织氧代谢以及肝肾功能的血流灌注均无明显不利影响。在预后转归方面,治疗后 3 d,治疗组 MODS 的发生率较对照组显著降低,且不增加低血压的发生率,但 ARDS、DIC 发生率及 2 周病死率均无显著性差异,考虑与样本量较少有关。一项 Meta 析显示去甲肾上腺素可改善脓毒性休克患者的血流动力学,减少 ARDS、DIC 的发生,降低患者的病死率^[25]。

综上所述,限制性液体复合小剂量去甲肾上腺素对脓毒性休克患者是适合、可行的,有助于维持血流动力学稳定,改善全身氧代谢,减少并发症的发生,改善预后。但本研究样本量有限,其对预后的影响有待积累样本进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Sharawy N, Lehmann C. New directions for sepsis and septic shock research[J]. J Surg Res, 2015, 194(2): 520-527
- [2] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南

- [J].中国急救医学, 2016, 11(3): 193-206
- [3] 赵昕,徐凯智,张咏晖. 限制性输液与充分液体复苏在感染性休克患者中的应用比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 411-412
- [4] Lipcsey M, Castegren M, Bellomo R. Hemodynamic management of septic shock[J]. *Minerva Anestesiol*, 2015, 81(11): 1262-1272
- [5] Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, et al. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(23): 410-417
- [6] Inwald DP, Butt W, Tasker RC. Fluid resuscitation of shock in children: what, whence and whither? [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(32): 1457-1459
- [7] O'Hara CB, Canter RR, Mouncey PR, et al. A qualitative feasibility study to inform a randomised controlled trial of fluid bolus therapy in septic shock[J]. *Arch Dis Child*, 2018, 103(7): 28-32
- [8] 丁显飞,万有栋,孙谋,等. 脓毒性休克中血管活性药物的应用进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(19): 13-15
- [9] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505
- [10] Gelbart B, Glassford NJ, Bellomo R. Fluid bolus therapy-based resuscitation for severe sepsis in hospitalized children: a systematic review [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(8): 297-307
- [11] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(5): 509-518
- [12] Simpson N, Lamontagne F, Shankar-Hari M. Septic shock resuscitation in the first hour[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(6): 561-566
- [13] Nunes TS, Ladeira RT, Bafi AT, et al. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4(12): 25-29
- [14] Bihari S, Prakash S, Bersten AD. Post resuscitation fluid boluses in severe sepsis or septic shock: prevalence and efficacy (price study)[J]. *Shock*, 2013, 40(1): 28-34
- [15] Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial[J]. *Arch Dis Child*, 2018, 7(23): 314-324
- [16] Bjerregaard MR, Hjortrup PB, Perner A. Indications for fluid resuscitation in patients with septic shock: Post-hoc analyses of the CLASSIC trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 14(12): 114-119
- [17] Gelbart B, Glassford NJ, Bellomo R. Fluid bolus therapy-based resuscitation for severe sepsis in hospitalized children: a systematic review [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(4): e297-307
- [18] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (9): 423-443
- [19] 刘艳萍,李红军,吴亚辉. 限制性输液在中毒性休克患者手术中应用的疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19): 4856-4858
- [20] Liu YP, Li HJ, Wu YH. Evaluation on effect of restrictive infusion in surgery for toxic shock [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2014, 24(19): 4856-4858
- [20] Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0129305
- [21] Simpson N, Lamontagne F, Shankar-Hari M. Septic shock resuscitation in the first hour[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(6): 561-566
- [22] Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(22): 302-308
- [23] Myburgh J, Finfer S. Causes of death after fluid bolus resuscitation: new insights from FEAST[J]. *BMC Med*, 2013, 11(14): 67-71
- [24] 李蒙蒙,张庆. 去氧肾上腺素与去甲肾上腺素对限制性输液老年患者组织氧代谢的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 13(11): 1068-1072
- [25] 周飞虎, 宋青. 去甲肾上腺素与多巴胺对脓毒性休克应用疗效的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 449-454

(上接第 2266 页)

- [25] Rodic S, Vincent M D. Reactive Oxygen Species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype[J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 142(3): 440-448
- [26] Wang C, Li P, Xuan J, et al. Cholesterol Enhances Colorectal Cancer Progression via ROS Elevation and MAPK Signaling Pathway Activation[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 42(2): 729-742
- [27] Suo Xiao-dong, Peng Hai, Dang Ying-nan, et al. HIV-1 Tat Protein induces DNA Damage in Human Peripheral Blood B Lymphocytes by Producing Mitochondrial ROS [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2018, 18(20): 3845-3848
- [28] Xiao Ga, Yang Rui, Wu Tao, et al. Bakuchiol Enhanced TRAIL Induced HepG2 Cell Apoptosis through Activating Oxidative Stress[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2018, 18(20): 3835-3839
- [29] Kawagishi H, Finkel T. Unraveling the Truth About Antioxidants: ROS and disease: finding the right balance[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(7): 711-713
- [30] Jensen M K, Skriver K. NAC transcription factor gene regulatory and protein-protein interaction networks in plant stress responses and senescence[J]. *Iubmb Life*, 2014, 66(3): 156-166