

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.014

## 不同液体复苏策略对脓毒性休克患者呼吸力学及氧合的影响\*

梁道业, 马春林, 谢娟娟

(广西中医药大学第一附属医院 ICU, 南宁 530023)

**[摘要]** **目的** 观察不同液体复苏策略对脓毒性休克患者呼吸力学及氧合的影响。**方法** 回顾性调查分析该院重症医学科(ICU)125例脓毒性休克患者72h的救治资料,根据液体复苏结果分成限制性液体复苏组( $n=58$ )和开放性液体复苏组( $n=67$ ),比较两组复苏前后的呼吸力学(静态肺顺应性、吸气阻力)及氧合的变化,同时记录两组血流动力学及血管活性药物应用情况。**结果** 两组患者血流动力学指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ),开放性液体复苏组的血管活性药物用量及时长均较限制性液体复苏组少或短( $P<0.01$ );两组的气道阻力复苏前、后无明显变化,复苏后限制性液体复苏组的肺顺应性及氧合均优于开放性液体复苏组( $P<0.01$ )。随着液体复苏量的增加,无论是限制性液体复苏组还是开放性液体复苏组,肺的顺应性均进行性变差,尤其是在开放性液体复苏组患者更为明显( $P<0.01$ );液体复苏的量与肺顺应性及氧合呈负相关( $R=-0.783, -0.860, P<0.01$ )。**结论** 脓毒性休克救治时,开放性复苏策略虽然血管活性药物用量少、时长短,但是肺的顺应性及氧合均受影响,而限制液体复苏策略则相反。

**[关键词]** 休克, 脓毒性; 液体复苏; 呼吸力学; 氧合

**[中图分类号]** R459.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5081-02

## Effect of different fluid resuscitation strategies on respiratory mechanics and oxygenation in patients with septic shock\*

Liang Daoye, Ma Chunlin, Xie Juanjuan

(ICU, First Affiliated Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning, Guangxi 530023, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of different fluid resuscitation strategies on respiratory mechanics and oxygenation in the patients with septic shock. **Methods** The treatment data in 125 patients with septic shock in ICU of this hospital were retrospectively investigated and analyzed. The patients were divided into the restriction fluid resuscitation group ( $n=58$ ) and open fluid resuscitation ( $n=67$ ) according to fluid resuscitation results. The changes of respiratory mechanics (static lung compliance, inspiratory resistance) and oxygenation before and after resuscitation were compared between the two groups. Meanwhile the hemodynamics and vasoactive drugs application were recorded in the two groups. **Results** The hemodynamic indicators had no statistical difference between the two groups. The use amounts and use time of vasoactive drugs in the open fluid resuscitation group were less than those in the restriction fluid resuscitation group ( $P<0.01$ ); the airway resistance in the two groups had no obvious change between before and after resuscitation, the lung compliance and oxygenation in the restriction fluid resuscitation group were superior to those in the open fluid resuscitation group ( $P<0.01$ ). With the fluid resuscitation amount increase, the lung compliance in the restriction fluid resuscitation group and open fluid resuscitation group were progressively poorer, which was especially obvious in the open fluid resuscitation group ( $P<0.01$ ); the amount of fluid resuscitation was negatively correlated with the lung compliance and oxygenation ( $R=-0.783, -0.860, P<0.01$ ). **Conclusion** In treating septic shock, although the open resuscitation strategy has smaller dose and use time of vasoactive drugs, but the lung compliance and oxygenation are affected, while the restriction fluid resuscitation strategy is in contrast.

**[Key words]** shock, septic; respiratory mechanics; respiratory mechanics; Oxygenation

液体复苏是临床救治休克患者的关键环节,脓毒性休克尤其如此。虽然早期液体目标复苏(early goal-directed therapy, EGDT) 6 h 或者 12 h bundle 给医务工作者指明了目标<sup>[1]</sup>,但具体临床液体复苏抢救中,补充的液体量并没有也无法给出明确的答案:只要容量有反应,就一直补充液体吗?毫无疑问,循证医学已经证实限制性液体复苏可以改善失血性休克患者的预后<sup>[2]</sup>,为了解不同补液策略对脓毒性休克患者呼吸力学及氧合的影响,笔者对既往救治的 125 例脓毒性休克患者的 72 h 抢救资料进行了回顾分析,以期指导脓毒性休克患者的液体复苏。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性调查 2012 年 5 月至 2014 年 5 月收住在本院重症医学科(ICU)诊断为脓毒性休克的 125 例患者,其中男 72 例,女 53 例;平均年龄( $52.31 \pm 19.80$ )岁;APACHE

II 评分( $24.9 \pm 8.7$ )分。脓毒性休克诊断标准<sup>[3]</sup>:临床上有明确的感染;有全身炎症反应综合征(SIRS)的存在;收缩压小于 90 mm Hg 或较原基础值下降的幅度大于 40 mm Hg 至少 1 h 或血压依赖输液或药物维持;有组织灌注不良的表现:例如少尿( $<30$  mL/h)超过 1 h 或有急性神志障碍。按液体复苏策略的不同分为限制复苏组(58 例)与开放性液体复苏组(67 例)。

**1.2 方法** 两组患者自入科起均及时留取标本送检病原学检查、强力广谱抗菌药物抗感染、气管插管机械通气、维护器官功能、血管活性药物维持循环等治疗,所有患者在有液体复苏指征时予以 500 mL 复方氯化钠快速静脉输注(30 min 内输完)行液体复苏治疗,对所有患者于液体复苏前、后均行脉搏指示连续心排出量(PiCCO)监测血管外肺水指数(ELWI),并行经肺热稀释测量,记录心排指数(CI),同时(参照 EGDT 6 h bun-

\* 基金项目:广西卫生厅计划立项课题(Z2013193)。 作者简介:梁道业(1972—),副主任医师,硕士,主要从事心血管危重症及多器官功能衰竭的研究。

表 1 两组患者呼吸力学及氧合比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	肺顺应性(mL/cm H <sub>2</sub> O)	气道阻力(cm H <sub>2</sub> O · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)
限制性液体复苏组	58	复苏前	84±16	6.32±2.15	328.46±46.59
		复苏后	73±13	7.51±1.18	256.40±37.22
开放性液体复苏组	67	复苏前	80±19	6.80±1.94	315.28±59.43
		复苏后	57±22	7.23±2.07	198.64±50.87

dle 液体复苏办法)及时给予液体复苏抗休克治疗。限制性液体复苏组患者给予一定量液体补充后,即便容量反应仍存在[容量有反应标准:液体复苏前后容量反应性指标 CI 增加率( $\Delta CI$ ), $\Delta CI \geq 15\%$ ];只要 ELWI $\geq 10$ ,即加用血管活性药物,24 h 平均复苏液体量为(5 850±1 462)mL;开放复苏组,只要容量有反应,不管 ELWI 水平即积极补充液体,直至容量无反应( $\Delta CI < 15\%$ )为止才加用血管活性药物,24 h 平均复苏液体量为(8 725±2 330)mL。

**1.3 观察指标** 记录两组患者复苏前、后(复苏前及复苏后 72 h)的氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、呼吸力学(肌肉松弛状态下的静态肺顺应性及吸气阻力,镇静采用阿斯利康公司的丙泊酚注射液,规格为 200 mg/20 mL,先静脉注射 50 mg 后,静脉泵入 1.5~2.5 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>;肌松采用 N. V. Organon 公司的罗库溴铵注射液,规格为 50 mg/5 mL,静脉泵入 0.6 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>),以及平均动脉压(MAP)和血管活性药物(去甲肾上腺素)应用情况。

**1.4 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)严重度评判标准** (柏林定义<sup>[4]</sup>)主要根据 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 来分为轻、中、重度 ARDS。轻度:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为 >200~300;中度:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为 >100~200;重度:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤100。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 呼吸力学及氧合** 复苏后,两组患者气道阻力无明显变化( $t=0.910, P > 0.05$ ),限制性液体复苏组较开放性液体复苏组拥有更好的肺顺应性( $t=-4.582, P < 0.01$ )及 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $t=7.147, P < 0.01$ ),表现为对应的 ARDS 严重度程度较轻,而开放性液体复苏组的血管活性药物使用剂量较限制性液体复苏组的更少( $t=2.923, P < 0.01$ );用时更短( $t=-9.501, P < 0.01$ ),复苏后两组患者的 MAP 差异无统计学意义( $t=-1.592, P > 0.05$ )。见表 1、2。

表 2 两组患者血流动力学及血管活性药物剂量及时长比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	MAP (mm Hg)	药物剂量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	药物使用 时间(h)
限制性液体复苏组	58	69.42±8.85	1.96±0.79	82±11
开放性液体复苏组	67	71.67±6.93	1.61±0.54	65±9

**2.2 复苏液体量与氧合及肺顺应性相关性研究** Logistic 回归分析,复苏液体量与 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $R=-0.783, P < 0.01$ )及肺顺应性呈负相关( $R=-0.860, P < 0.01$ )。

## 3 讨 论

脓毒性休克是严重感染常见的急危重症,进展迅速,治疗棘手。既往血流动力学监测表明,脓毒性休克属于分布型休克的范畴,由于全身毛细血管床大量开放,导致有效循环血容量不足,所以液体复苏在脓毒性休克救治中至关重要。虽然近些年 EGDT 救治脓毒性休克 bundle 的出现给临床医师指明了复

苏目标,诸如 PiCCO 等新的血流动力学监测技术的涌现,使复苏的液体量无限的接近“合适”容量状态,但临床救治中,个体的差异、临床情况的复杂性等因素,仍难以做到液体复苏刚好好的状态,更多的情况是液体复苏不足或者过多。液体复苏不足,会使休克难以纠正,最终抢救失败;而过多的液体复苏对患者是不利的,Malbrain 等<sup>[5]</sup>的研究表明过多的液体复苏会增加腹腔间隔室综合征的风险,进而增加患者的病死率。因此,液体复苏策略的把握对患者的预后发挥着举足轻重的作用。对于脓毒性休克,目前国际上并无统一的有关限制性和开放性液体复苏的标准,而限制性液体复苏策略更多地应用在失血性休克的患者,其操作策略包括:在未有效止血的前提下,减少非血液制品的输入,维持 MAP 在 50~70 mm Hg,避免输入大量非血液制剂以免加重出血。

限制性液体复苏策略在失血性休克患者的救治中,循证医学已经证实了有效性,明确能够改善患者的预后,减少病死率<sup>[2]</sup>。由于发病机制及病理生理变化的不同,显然严格的限制性液体复苏策略并不适合脓毒性休克患者的救治,那么适当的限制液体复苏是否适用于脓毒性休克患者的抢救乃至会改善这些患者的预后,目前尚无定论<sup>[6]</sup>。结合临床工作中的体会,笔者在这方面进行了初步尝试,比较了不同补液策略对患者呼吸力学及氧合的影响。本研究发现,不管是积极开放复苏组还是适当限制复苏组,液体复苏前后两组患者的气道阻力无明显变化,而随着复苏液体量的增多,两组患者的肺顺应性则逐步降低,积极开放复苏组的患者表现更为明显;相对应的,两组患者氧合也随着复苏液体量的增加而变得更差。本组调查资料表明,在脓毒性休克患者救治时,与积极开放的复苏策略相比,适当的限制复苏策略虽然需要更大剂量的去甲肾上腺素来维持循环,使用血管活性药物的时长会更长,但是会拥有更好的肺顺应性和氧合,与此同时组织灌注压也得以良好维持。组织器官氧合的正常进行是维持器官功能的前提,而正常的氧合又有赖于良好的通气、血流、肺泡上皮功能及肺顺应性等多方面的因素。肺的顺应性是呼吸力学的重要内容,良好的肺顺应性是维持正常呼吸功能的前提,肺间质病变、炎症、水肿等均会导致肺顺应性的减退<sup>[7]</sup>。笔者之前的研究<sup>[8]</sup>及 Karapetsa 等<sup>[9]</sup>的研究均表明,脓毒性休克时,患者体内存在着强烈的全身炎症反应,由于大量致炎/促炎因子的瀑布样释放及相互作用,作为拥有大量毛细微血管的肺脏,极易受到这些致炎/促炎因子的原发或继发攻击,引起毛细微血管通透性增加,导致血管内容物外渗至肺间质乃至肺泡腔内<sup>[10]</sup>,从而引发急性肺损伤(ALI)或 ARDS,而大量液体复苏时,这一过程得以加强,从而使患者肺顺应性明显降低,氧合进一步变差。开放复苏组患者的 ARDS 严重度程度更重也证实了这一点。本组资料进一步分析也发现,复苏液体量与肺顺应性及氧合呈负相关。Caser 等<sup>[11]</sup>的研究发现,肺顺应性减退及氧合差与病死率高明显相关,提示这两者指标的改善应该可以改善患者的预后。

综上所述,适当限制复苏策略有助于维持脓毒性休克患者的肺顺应性和氧合,因而有望改善患者的预后。当然本研究仅为回顾性调查,并非随机对照试验,研究偏倚在所难免,另外研究时限也比较短(仅 72 h),未涉及预后转归(下转第 5085 页)

( $P < 0.05$ )。提示 mTOR 信号通路在腮腺 CPA 组织中表达异常,可能在腮腺 CPA 的发生、发展中起到了重要的作用。

Beclin1 基因是人们在研究致死 Simbis 病毒性脑炎大鼠过程中,在其中分离出的一个与肿瘤抑制相关的基因<sup>[7]</sup>,Beclin1 蛋白由 4 个结构域构成:卷曲螺旋结构域、BH3、进化保守结构域和核输出结构域<sup>[8]</sup>,通过这些结构域形成复合体定位于自噬体膜上从而介导自噬,诱导细胞凋亡。Beclin1 复合体与含有 BH3 结构域的 Bcl-2 结合后可改变细胞自噬进程,并且 Beclin1 与 Bcl-2 的作用受环境影响较大,当环境养分减少时自噬基因 Beclin1 和 Bcl-2 之间的相互作用显著减少。研究发现在子宫颈癌<sup>[9]</sup>、结肠癌、卵巢癌<sup>[10]</sup>等多种肿瘤中都发现表达异常的 Beclin1 蛋白。本试验用 Western blot 法测定 Beclin1 在 35 例 CPA、37 例 PA 和 20 例正常腮腺组织中的表达情况,结果显示在正常腮腺组织 Beclin1 有较高水平表达,在 PA 中表达较低,在 CPA 中表达最低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示 Beclin1 的表达降低可能与 CPA 的形成及病理进程密切相关,可作为判断恶性多形性腺瘤的预后的辅助指标,同时有望成为其生物治疗的新靶点。

自噬调控因子 mTOR 和 Beclin1 是介导调控自噬的重要因子,在细胞自噬中扮演重要角色,其在肿瘤中的表达异常可能在肿瘤的发生、发展中具有重要意义,其分子学机制还有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Huang GM, Jiang QH, Cai C, et al. SCD1 negatively regulates autophagy-induced cell death in human hepatocellular carcinoma through inactivation of the AMPK signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2):180-190.
- [2] Prasad R, Vaid M, Katiyar SK, et al. Grape proanthocyanidin inhibit pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo through induction of apoptosis and by targeting the

PI3K/Akt pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43064.

- [3] 李冉,李磊,刘江,等. Beclin 1 与 LC3 蛋白在腮腺多形性腺瘤及腮腺癌在多形性腺瘤中的表达和意义[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(13):1293-1295.
- [4] Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(4):571-580.
- [5] Johnson SM, Gulhati P, Rampy BA, et al. Novel expression patterns of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway components in colorectal cancer [J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 210(5):767-778.
- [6] Guo Y, Kwiatkowski DJ. Equivalent benefit of rapamycin and a potent m TOR ATP-competitive inhibitor, MLN0128(INK128), in a mouse model of tuberous sclerosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(5):467-473.
- [7] Cao Y, Klionsky DJ. Physiological functions of Atg6/Beclin1: a unique autophagy-related protein [J]. *Cell Res*, 2007, 17(10):839-849.
- [8] Oberstein A, Jeffrey PD, Shi Y. Crystal structure of the Bcl-XL Beclin 1 peptide complex; Beclin-1 is a novel BH3 only protein[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17):13123-13132.
- [9] Cheng HY, Zhang YN, Wu QL, et al. Expression of beclin 1, an autophagy-related protein, in human cervical carcinoma and its clinical significance [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(1):15-20.
- [10] Miracco C, Cosci E, Oliveri G, et al. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin-1 in human brain tumours [J]. *Int J Col*, 2007, 30(2):429-436.

(收稿日期:2017-08-09 修回日期:2017-09-11)

(上接第 5082 页)

的数据,下一步争取多中心、随机研究加以证实。

#### 参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2):165-228.
- [2] Duan C, Li T, Liu L. Efficacy of limited fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):11645-11656.
- [3] 刘大为. 实用重症医学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:405-406.
- [4] Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526.
- [5] Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2014, 46(5):361-380.
- [6] Trof RJ, Beishuizen A, Cornet AD, et al. Volume-limited

versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(4):1177-1185.

- [7] Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury [J]. *Postgrad Med J*, 2011, 87(1031):612-622.
- [8] 梁道业, 马春林. 脓毒性休克患者血管外肺水及炎症因子水平的动态变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(17):3679-3681.
- [9] Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N, et al. Oxidative status in ICU patients with septic shock [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 61(12):106-111.
- [10] O'Mahony DS, Glavan BJ, Holden TD, et al. Inflammation and immune-related candidate gene associations with acute lung injury susceptibility and severity: a validation study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):1104-1112.
- [11] Caser EB, Zandonade E, Pereira E, et al. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3):574-582.

(收稿日期:2017-08-08 修回日期:2017-09-10)