

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001788

## 血管外肺水联合中心静脉-动脉二氧化碳分压差在脓毒性休克早期目标导向性治疗中的应用研究

黄燕<sup>1</sup>, 刘祺<sup>1</sup>, 李世琪<sup>1</sup>, 但伶<sup>1</sup>, 田泽丹<sup>1</sup>, 罗真春<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400001; 2. 重庆市中医院急诊-重症医学科, 重庆 400021)

**【摘要】目的:**探讨动态监测血管外肺水(extravascular lung water, EVLW)联合中心静脉-动脉二氧化碳分压差(central venous-arterial difference of CO<sub>2</sub> partial pressure, P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>) 在脓毒性休克早期目标导向性治疗中的意义。**方法:**选择 2015 至 2018 年重庆医科大学附属二院和重庆市中医院 ICU 入住的脓毒性休克患者 80 例, 采用随机分组的原则将患者分为早期目标导向治疗组(EGDT 组)和 EVLW 联合 P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub> 目标导向组(EP 组)。EGDT 组按照常规方案进行液体复苏, EP 组在脉搏指数连续心排量监测技术(pulse-induced contour cardiac output, PiCCO)监测下行液体复苏。比较 2 组复苏 6 h 达标率、复苏液体量、去甲肾上腺素用量、每小时公斤体质量尿量、乳酸清除率、P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>、EVLW 及 28 d 病死率。**结果:**EP 组每小时公斤体质量尿量和乳酸清除率均明显高于 EGDT 组( $P<0.05$ ); 复苏 6 h 液体量、CVP、血管活性药物用量、P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>、EVLW 和 28 d 病死率均明显低于 EGDT 组( $P<0.05$ ); 2 组间复苏 6 h 达标率、MAP、ScvO<sub>2</sub> 无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论:**EVLW 联合 P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub> 指导脓毒性休克早期目标导向性治疗, 能尽早且更准确地判断脓毒性休克患者的组织灌注状态和容量负荷状态, 指导合理的液体复苏治疗, 降低患者病死率。

**【关键词】**血管外肺水; 中心静脉-动脉二氧化碳分压差; 脓毒性休克; 早期目标导向性治疗

**【中图分类号】**R459.7

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2017-12-28

## Application of extravascular lung water combined with central venous-arterial carbon dioxide difference in early goal-directed therapy for septic shock

Huang Yan<sup>1</sup>, Liu Qi<sup>1</sup>, Li Shiqi<sup>1</sup>, Dan Ling<sup>1</sup>, Tian Zedan<sup>1</sup>, Luo Zhenchun<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Emergency &amp; Critical Care Medicine, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】Objective:** To investigate the value of dynamic monitoring of extravascular lung water (EVLW) combined with central venous-arterial difference of CO<sub>2</sub> partial pressure (P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>) in early goal-directed therapy (EGDT) for septic shock. **Methods:** Eighty patients with septic shock, who were admitted to the Intensive Care Unit of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2015 to 2018, were enrolled and randomly divided into EGDT group and EVLW + P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub> (EP) group. The patients in the EGDT group underwent conventional fluid resuscitation, and those in the EP group underwent fluid resuscitation under monitoring with pulse-induced contour cardiac output. The two groups were compared in terms of the rate of achieving EGDT target after 6-h resuscitation, resuscitation fluid volume, the dose of noradrenaline, urine volume/kg body weight/hour, lactic acid clearance rate, P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>, EVLW, and 28-day mortality. **Results:** Compared with the EGDT group, the EP group had significantly higher urine volume/kg body weight/hour and lactic acid clearance rate ( $P<0.05$ ) and significantly lower 6-h resuscitation fluid volume, central venous pressure, dose of vasoactive agent, P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>, EVLW, and 28-day mortality ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the rate of achieving EGDT target after 6-h resuscitation, mean arterial pressure, and central venous oxygen saturation between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** In EGDT for septic shock, EVLW combined with P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>

can help assess the tissue perfusion and volume loading of patients early and accurately, thus guiding fluid resuscitation and reducing the mortality of patients.

**【Key words】**extravascular lung water; central venous-arterial difference of CO<sub>2</sub> partial pressure; septic shock; early goal-directed therapy

作者介绍: 黄燕, Email: huangyancum@163.com,

研究方向: 围术期管理及疼痛治疗。

通信作者: 罗真春, Email: 1219600320@qq.com。

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科面上资助项目(编号: 2015MSXM 021)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180614.1816.004.html>  
(2018-06-15)

脓毒性休克是常见的临床危重症,是重症监护病房的首要致死原因<sup>[1]</sup>。以全身大循环指标为复苏终点的早期目标导向治疗(early goal-directed target therapy,EGDT)是脓毒性休克治疗的基础性环节<sup>[2]</sup>,但是 EGDT 达标并不意味着组织灌注的彻底改善,组织灌注不良及进行性器官功能不全的现象仍有存在<sup>[3-4]</sup>。现有的研究提出,改善组织灌注是脓毒性休克循环复苏的终极目标,也是血流动力学治疗这一理念的根本位点所在<sup>[5]</sup>。因此,在脓毒性休克早期治疗中达到与组织灌注改善相匹配的全身血流动力学最佳化是目前临床治疗的迫切需要<sup>[6]</sup>。本研究旨在通过将血管外肺水(extravascular lung water,EVLW)与中心静脉-动脉二氧化碳分压差(central venous-arterial difference of CO<sub>2</sub> partial pressure,P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>)联合引入 EGDT 中,探索从容量负荷管理及组织灌注评估两个方面更加精确指导 EGDT 的复苏,为临床治疗提供指导。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择在 2015 年 1 月至 2018 年 2 月重庆医科大学附属二院和重庆市中医院 ICU 入住的脓毒性休克患者 80 例,所有患者均符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》的标准。排除标准:①妊娠、年龄<18 岁、不可逆的临终状态;②严重的无法控制的疾病,如活动性出血而无法止血、明确内脏严重损伤而未行手术处理等;③基础心脏病或者急性心梗、心源性休克;④患者或家属拒绝有创操作;⑤既往有肾功能不全病史和血液透析史。

### 1.2 病例分组

采用随机分组的原则将患者分为早期目标导向性治疗组(EGDT 组)和 EVLW 联合 P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub> 组(EP 组)。

### 1.3 监测指标

所有患者均于颈内静脉或锁骨下静脉常规放置中心静脉导管(7F,Arrow,美国);抽取股动脉和中心静脉血行血气分析(GEM Premier3000),测定动脉血和中心静脉血的氧分压、氧饱和度、血红蛋白水平、二氧化碳分压和动脉血乳酸值。根据血气分析结果计算 P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub>、6 h 乳酸清除率。股动脉放置 PiCCO 监测导管(4F,PV2014L16,德国)与 PiCCO 仪

器连接(Pulsion,德国),采用经肺热稀释法测定患者 EVLW。

### 1.4 目标导向性治疗方案

所有患者均按照指南要求予以相应治疗,包括去除感染灶、入室 1 h 内广谱抗生素使用、早期液体复苏、血管活性药物使用、机械通气、输注血制品、控制血糖、必要时使用小剂量糖皮质激素等。根据不同分组制订不同的早期目标导向性治疗的治疗目标:EGDT 组:①CVP 8~12 mmHg(机械通气时 12~15 mmHg);②MAP≥65 mmHg;③尿量≥0.5 mL/(kg·h);④ScvO<sub>2</sub>>70%。EP 组:①CVP 8~12 mmHg(机械通气时 12~15 mmHg);②MAP≥65 mmHg;③尿量≥0.5 mL/(kg·h);④ScvO<sub>2</sub>>70%;⑤EVLWI<10 mL/kg;⑥P<sub>(cv-a)</sub>CO<sub>2</sub><6 mmHg。

### 1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 18.0 进行分析,计量资料数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共 80 例患者纳入本研究,其中男性 46 例,女性 34 例,年龄 41~75 岁,平均年龄(60.86±8.06)岁。随机分组后,EGDT 组:男 24 例,女 18 例,平均年龄(60.05±7.47)岁;EP 组:男 21 例,女 17 例,平均年龄(61.76±8.67)岁。2 组患者的年龄、病情危重程度的一般情况无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料

| 组别         | 年龄(岁)      | APACHE II  | SOFA      |
|------------|------------|------------|-----------|
| EGDT 组     | 60.05±7.47 | 17.84±3.81 | 9.55±2.43 |
| EP 组       | 61.76±8.67 | 16.90±4.75 | 9.87±2.20 |
| <i>t</i> 值 | 2.309      | 2.692      | 0.448     |
| <i>P</i> 值 | 0.133      | 0.105      | 0.505     |

### 2.2 2 组复苏 6 h 的结果比较

复苏的液体量、去甲肾上腺素使用量(NE)、CVP 3 个指标来看,EP 组明显低于 EGDT 组,两者具有统计学差异( $P<0.05$ ),表明在 EP 组能更有效的进行早期复苏,降低复苏液体量、减少血管活性药物使用。2 组间 MAP、ScvO<sub>2</sub> 无统计学差异( $P>0.05$ )。EP 组每小时公斤体质量尿量及乳酸清除率均高于 EGDT 组( $P<0.05$ ),表明在 EP 组能更好地恢复组织灌注。见表 2。

表 2 2 组患者液体复苏 6 h 后相关参数

| 组别         | 6 h 液体量 (mL)    | NE (mg/kg) | MAP (mmHg)  | CVP (mmHg) | ScvO <sub>2</sub> (%) | 尿量[mL/(kg·h)] | 乳酸清除率 (%)  |
|------------|-----------------|------------|-------------|------------|-----------------------|---------------|------------|
| EGDT 组     | 1 879.86±158.78 | 5.34±1.47  | 76.45±12.13 | 12.33±3.04 | 64.38±6.14            | 2.56±0.57     | 39.21±5.14 |
| EP 组       | 1 249.97±237.76 | 4.08±0.93  | 73.95±9.70  | 10.01±1.53 | 66.13±3.70            | 3.13±0.98     | 57.06±7.82 |
| <i>t</i> 值 | 6.547           | 15.390     | 1.390       | 14.034     | 0.685                 | 6.936         | 7.121      |
| <i>P</i> 值 | 0.012           | 0.001      | 0.242       | 0.000      | 0.532                 | 0.010         | 0.009      |

表 3 2 组患者液体复苏前和复苏 6 h 后 EVLW 和  $P_{(cv-a)}CO_2$ 

| 组别    | 复苏前 EVLWI<br>( mL/kg ) | 复苏 6 h EVLWI<br>( mL/kg ) | 复苏前 ( mmHg )     |                  | 复苏 6 h ( mmHg )  |                  |
|-------|------------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|       |                        |                           | $P_{cv}CO_2$     | $P_{(cv-a)}CO_2$ | $P_{cv}CO_2$     | $P_{(cv-a)}CO_2$ |
| EGDT组 | $6.14 \pm 1.15$        | $8.88 \pm 2.01$           | $41.49 \pm 2.86$ | $6.43 \pm 1.82$  | $44.83 \pm 6.12$ | $5.32 \pm 2.01$  |
| EP组   | $5.49 \pm 1.06$        | $7.26 \pm 1.29$           | $42.51 \pm 3.34$ | $6.75 \pm 1.41$  | $46.71 \pm 3.82$ | $4.25 \pm 0.93$  |
| t 值   | 1.038                  | 9.339                     | 0.988            | 0.074            | 0.395            | 11.331           |
| P 值   | 0.311                  | 0.003                     | 0.323            | 0.935            | 0.643            | 0.001            |

2.3 2 组复苏 6 h 后 EVLW 和  $P_{(cv-a)}CO_2$  的比较

复苏前 2 组间 EVLWI 与  $P_{(cv-a)}CO_2$  无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 复苏 6 h 后 EP 组 EVLWI 明显低于 EGDT 组, 两者具统计学差异 ( $P<0.05$ ), 表明 EP 更有利于实施限制性液体复苏, 降低复苏相关肺水肿的发生; 同时, 复苏 6 h 后 EP 组  $P_{(cv-a)}CO_2$  差值更小, 表明 EP 能有更好的组织灌注, 从而将外周组织产生的  $CO_2$  带走。见表 3。

## 2.4 2 组复苏 6 h 达标率和 28 d 病死率比较

按照 2 组早期复苏的目标要求, EP 组复苏达标率与 EGDT 组相似, 两者不具统计学差异 ( $P>0.05$ ); EP 组 28 d 病死率明显低于 EGDT 组, 两者具统计学差异 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组患者 6 h 达标率及 28 d 病死率

| 组别         | 复苏 6 h 达标率 ( %, n/n ) | 28 d 病死率 ( %, n/n ) |
|------------|-----------------------|---------------------|
| EGDT组      | 54.76 ( 23/19 )       | 52.38 ( 22/20 )     |
| EP组        | 61.36 ( 24/14 )       | 39.47 ( 15/23 )     |
| $\chi^2$ 值 | 2.315                 | 6.124               |
| P 值        | 0.149                 | 0.013               |

## 3 讨 论

脓毒性休克是由感染导致的严重循环功能障碍, 以至于组织灌注不能维持, 最终发展为多器官功能不全。脓毒性休克是一种高排低阻的分布性休克, 存在相对或绝对的有效循环容量不足, 及时有效的液体复苏是整个救治过程的关键环节。2008 年 SSC 会议制定的脓毒症治疗指南对早期集束化治疗<sup>[7]</sup>提出 6 h 复苏目标, 按照指南的要求液体复苏必须强调早期、快速、足量的原则, 尽快达到复苏目标, 这对迅速改善组织灌注、恢复血流动力学稳定、减少多脏器功能衰竭的发生有利。但在这样的目标下, 极容易导致复苏时容量超负荷的发生。因此, 在该治疗策略下临床尤其关注这种复苏方式导致肺水肿的发生。而 CVP 作为压力指标受到许多因素的影响, 其反映心脏前负荷水平的准确性存在质疑, 尤其在心脏功能障碍的情况下, 对肺水肿的预测和判断具有明显的滞后性<sup>[8]</sup>。EVLW 即肺血管外的液

体, 其变化与肺水肿发展密切相关<sup>[9]</sup>, 动态监测 EVLW 可迅速了解肺水肿的发生和病变程度, 为防止 EGDT 时容量超负荷提供直接依据。PiCCO 应用于临床, 为监测 EVLW 提供了一种准确、快速的方法。在本研究中, EP 组的早期复苏目标中增加了将 EVLWI 控制在 10 mL/kg 以内, 以避免因液体复苏导致肺水肿的发生, 从结果来看 EP 组复苏 6 h 后 EVLWI 值明显低于 EGDT 组 ( $P<0.05$ ), 表明 PiCCO 指导下定量监测 EVLW, 能及早地发现肺水肿, 防止在液体复苏中血管外肺水持续增多。这与 Jennifer 等<sup>[10]</sup>研究结果相一致。

Pope 等<sup>[11]</sup>在 2010 年发表了关于 ScvO<sub>2</sub> 预测脓毒性休克患者预后的研究; ScvO<sub>2</sub> 低时提示患者预后不良, 在 ScvO<sub>2</sub> 异于正常的升高, 也提示预后不良, 所以高水平 ScvO<sub>2</sub> 并不一定能够反映高氧供, 单纯利用 ScvO<sub>2</sub> 判断脓毒性休克组织灌注受到挑战。有研究表明组织灌注不足时组织  $CO_2$  清除能力下降, 产生  $CO_2$  淤滞现象, 导致  $P_{(cv-a)}CO_2$  升高<sup>[12]</sup>。目前已有相关研究<sup>[13-14]</sup>发现, 将  $P_{(cv-a)}CO_2$  作为早期液体复苏指标的一种补充, 可以排除高 ScvO<sub>2</sub> 水平但实际仍然存在氧供不足的现象, 避免过早终止复苏而导致组织灌注不足, 影响患者预后。目前的研究表明  $P_{(cv-a)}CO_2$  与心输出量具有更好的相关性, 可以作为组织灌注的指标<sup>[15]</sup>。Perner 等<sup>[16]</sup>提出在脓毒性休克的复苏过程中  $P_{(cv-a)}CO_2$  值作为组织灌注的指标, 对指导复苏是有益的。在本研究中 EP 组复苏 6 h 后  $P_{(cv-a)}CO_2$  明显低于 EGDT 组 ( $P<0.05$ ), 表明 EP 组有足够的静脉血流量带走外周组织产生的  $CO_2$ , 进一步提示 EP 组患者的组织灌注情况优于 EGDT 组。从试验结果看, 2 组间的 ScvO<sub>2</sub> 水平无统计学差异, 更进一步表明单纯以 ScvO<sub>2</sub> 水平判断组织氧供具有局限性。

本研究中 EP 组的乳酸清除率更高, 表明 EP 组更有利于改善脓毒性休克患者的血流动力学状态和组织灌注, 其可能与下列因素有关: ①能及时地

反映容量负荷及组织灌注状态,从而可以避免早期液体复苏时容量负荷过重导致肺水肿的发生,同时可排除高  $ScvO_2$  水平但实际仍然存在氧供不足的现象,避免过早终止复苏而导致治疗不足;②避免在未充分液体复苏的前提下,盲目通过增加血管活性药物的用量增加外周血管阻力以维持患者的血压,从而大大降低过早过量应用活血管药物所带来的不良后果,使患者更好地达到复苏目标。这也表明以血流动力学动态监测为导向、以组织灌注改善为目标的液体复苏策略能够更有利于脓毒性休克患者的液体复苏。这也与目前提倡多手段、动态监测脓毒性休克复苏的理念相一致<sup>[17-18]</sup>。

在本研究中 2 组 6 h 复苏达标率无统计学差异,但 2 组间的 28 d 死亡率具统计学差异,提示早期液体复苏达标并不意味着患者最终结局的改善,在脓毒性休克治疗中应始终注意监测患者的组织灌注及器官功能的改善,在整个脓毒性休克治疗过程中需要全程更个体化、精细化管理,才能有效降低死亡率。同时,目前的研究表明脓毒性休克的全因死亡率仍然高达 34%~56%<sup>[19]</sup>。本研究中 2 组患者死亡率分别高达 39.47% 和 52.38%,虽然与总体情况相吻合,但仍然偏高。这可能与本研究纳入病例数较少、病情危重程度重有关,需要在今后的研究中更进一步完善,对病情危重程度、风险因素等进行分层观察。

综上所述,在脓毒性休克中联合 EVLE 与  $P_{(cv-a)}CO_2$  指导下进行目标导向性治疗,能更准确地判断患者的组织灌注状态和容量负荷状态,进而指导临床医生合理地进行液体复苏和血管活性药物的应用,使患者能更快速、有效地达到复苏目标,在脓毒性休克早期治疗中具有较好的临床应用价值和前景。

## 参 考 文 献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock; 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- [2] Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(23): 2223-2234.
- [3] Edul VS, Enrico C, Laviolle B, et al. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in septic shock patients[J]. Crit Care Med, 2012, 40(5): 1443-1448.

- [4] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trial Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 496-506.
- [5] 刘大为. 血流动力学从监测走向治疗[J]. 中国危重病急救医学杂志, 2012, 24(1): 1-3.
- [6] Teboul JL, Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: a reality but how to go further?[J]. Crit Care Med, 2012, 40(5): 1653-1654.
- [7] Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials[J]. Crit Care Med, 2016, 44(5): 981-991.
- [8] 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.
- [9] Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the arise, process and promise investigators[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9): 1549-1560.
- [10] Jennifer L, Jamie P, Charles R, et al. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk[J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 847-854.
- [11] Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation as predictor of mortality in patients with sepsis[J]. Ann Emerg Med, 2010, 55(1): 40-46.
- [12] Kocsi S, Demeter G, Erces D, et al. Central venous-to-arterial  $CO_2$  gap is a useful parameter in monitoring hypovolemia—caused altered oxygen balance; animal study[J]. Crit Care Res Pract, 2013, 2013: 583598.
- [13] Markota A, Sinkovic A. Central venous to arterial  $pCO_2$  difference in cardiogenic shock[J]. Wien Klin Wochenschr, 2012, 124(15-16): 500-503.
- [14] Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, et al. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3): 404-411.
- [15] Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock?[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(2): 211-221.
- [16] Perner A, Gordon AC, De Backer D, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 1958-1969.
- [17] Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez W, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial  $CO_2$  to arterial-venous  $O_2$  content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 796-805.
- [18] 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.
- [19] Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from independent cohorts[J]. JAMA, 2014, 312(1): 90-92.

(责任编辑:张辉洁)