

小剂量容量负荷试验联合经胸心脏超声评估感染性休克患者容量反应性的临床价值研究

沈珏 汪沁 刘文生 黄剑 柳开忠

【摘要】 目的 评估小剂量容量负荷试验联合经胸心脏超声预测机械通气的感染性休克患者容量反应性的价值。方法 收集 37 例接受机械通气的感染性休克患者的临床资料。采用经胸心脏超声技术测定患者在基础状态、1min 快速输注 100ml 晶体液及 15min 快速输注 500ml 晶体液后血流动力学变化。以 500ml 晶体液输注后心输出量(CO)增加值(ΔCO_{500}) $\geq 15\%$ 为容量有反应组, 否则为无反应组。分析 100ml 补液试验后 CO 变化(ΔCO_{100})和主动脉速度时间积分(VTI)变化(ΔVTI_{100})的 ROC 曲线, 以此评价小剂量晶体液容量负荷试验效果。结果 容量有反应组 21 例, 无反应组 16 例。所有患者 ΔCO_{100} 与 ΔCO_{500} 、 ΔVTI_{100} 与 ΔCO_{500} 均呈正相关($r=0.954, 0.726$, 均 $P<0.01$)。 ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100} 预测容量反应性的 ROC 曲线下面积分别为 0.961 和 0.929, 以 $\Delta\text{CO}_{100}\geq 8\%$ 评价容量反应性, 灵敏度为 95.2%, 特异度为 87.5%, 以 $\Delta\text{VTI}_{100}\geq 10\%$ 评价容量反应性, 灵敏度为 85.7%, 特异度为 93.8%。结论 应用经胸心脏超声测定由 1min 快速输注 100ml 晶体液所引起的 CO 和 VTI 变化(ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100})能较准确地预测感染性休克患者的容量反应性, 可作为指导容量治疗的指标。

【关键词】 容量负荷试验 主动脉速度时间积分 容量反应性 感染性休克 心输出量

Low-volume fluid challenge with transthoracic echocardiography in predicting volume responsiveness of septic shock patients SHEN Jue, WANG Qin, LIU Wensheng, et al. Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

【Abstract】 Objective To evaluate the predictive value of low-volume fluid challenge with transthoracic echocardiography for volume responsiveness in mechanically ventilated patients with septic shock. Methods Clinical data of 37 mechanically ventilated patients with septic shock were analyzed prospectively. Hemodynamic parameters were determined by transthoracic echocardiography before fluid challenge (FC), after a 100ml infusion of crystalloid solution over 1 min and a further 400 ml infusion over 15 min. Patients were classified as responders if cardiac output (CO) increased by at least 15% following the 500ml FC and non-responders if CO increased by less than 15%. Receiver operating characteristic curves (ROC curves) were generated for variations of CO and aortic velocity time index (VTI) after infusion of 100 ml of fluid over 1min (ΔCO_{100} and ΔVTI_{100}). Results Among 37 patients there were 21 responders and 16 non-responders. In all patients, there were positive correlations between ΔCO_{100} and ΔCO_{500} ($r=0.954, P<0.01$), ΔVTI_{100} and ΔCO_{500} ($r=0.726, P<0.01$), respectively. The area under ROC curve (AUC) for ΔCO_{100} was 0.961 (95% CI: 0.907–1.015). Taking $\Delta\text{CO}_{100}\geq 8\%$ as the cut-off value for predicting fluid responsiveness, the sensitivity and specificity were 95.2% and 87.5%, respectively. The AUC for ΔVTI_{100} was 0.929 (95% CI: 0.848–1.009). Taking $\Delta\text{VTI}_{100}\geq 10\%$ as cut-off value for predicting fluid responsiveness, the sensitivity and specificity were 85.7% and 93.8%, respectively. Conclusion ΔCO_{100} and ΔVTI_{100} measured by transthoracic echocardiography can predict the fluid responsiveness in septic shock patients and it can be used for guiding fluid therapy.

【Key words】 Fluid challenge Aortic velocity time index Fluid responsiveness Septic shock Cardiac output

随着液体复苏技术的推广, 临床上对重症患者容

量反应性评估越来越关注, 但对重症患者容量反应性进行准确评估常常比较困难。研究表明即使是血流动力学不稳定的重症患者也只有 50% 左右对液体复苏有反应^[1]。传统容量负荷试验(fluid challenge, FC)是在 30min 内给予 500~1 000ml 晶体液或 300~500ml 胶体液, 同时观察患者对液体复苏的反应。但鉴于 FC 补液量较大,

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2017-1222
基金项目: 浙江省医药卫生科研项目(2016147603kxxbg)
作者单位: 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院重症医学科
通信作者: 柳开忠, E-mail: liukaizhongicu@163.com

如果患者的心肺功能不能耐受前负荷的明显增加,那么液体负荷很有可能导致或加重肺水肿,对微循环和组织氧供造成不良影响^[2]。2011 年国外学者首先提出并证实了小剂量容量负荷试验(Mini-FC)对容量反应性的预测价值^[3]。笔者对机械通气的感染性休克患者中应用 Mini-FC 联合经胸心脏超声检查(transthoracic echocardiography, TTE),判断容量反应性,评估液体复苏效果并观察左心衰竭、肺水肿的发生率。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2016 年 1 月至 2017 年 3 月我院 ICU 诊断为感染性休克并接受机械通气的肿瘤重症患者 40 例,剔除 1 例治疗期间放弃积极治疗,2 例超声难以测量的患者,最终纳入 37 例患者,其中男 29 例,女 8 例,年龄 35~73(56.4±9.4)岁。疾病情况:罹患胸部恶性肿瘤 19 例,胃肠道恶性肿瘤 11 例,妇科恶性肿瘤 5 例,血液系统恶性肿瘤 2 例。纳入标准:自愿参加本研究,并签署知情同意书,存在感染性休克需要液体治疗,且应用呼吸机行机械通气的患者。感染性休克诊断标准符合 2006 年《中国成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南》^[4]中感染性休克定义。排除标准:年龄 < 18 岁;无法放置中心静脉导管;超声无法看清心脏界面;未控制的大出血;脑死亡患者;存在主动脉瓣膜反流患者;房颤患者;存在补液试验禁忌证(心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心源性休克和容量过负荷的证据);疾病终末期预计 24h 内死亡的患者。

1.2 方法 对所有患者序贯进行 Mini-FC 和传统容量负荷试验(FC),第一阶段(Mini-FC 前)将床头抬高 30°,患者处于半卧位;第二阶段(Mini-FC):在 1min 内快速输注 100ml 晶体液;第三阶段(FC):进一步在 14min 内输注晶体液 400ml。在补液试验期间,血管活性药物用量及呼吸机参数设置均保持不变。

1.3 监测指标 应用床旁监护仪(荷兰 Philips 公司)记

录患者的 Mini-FC 前、Mini-FC 后及 FC 后的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)等参数,利用超声监测仪(MicroMaxx,美国 Sonosite 公司)测量各阶段的主动脉速度时间积分(aortic velocity time index, VTI)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)和左室射血分数(LVEF)(心脏超声探头,2Hz)。为避免测量误差,超声测量均由同 1 位熟练掌握超声技术的医师进行操作。把示标置于左室流出道位置,采用脉冲多普勒测出 VTI。采用经胸心脏超声(transthoracic echocardiography, TTE)测量主动脉内径(D)、左室舒张末期内径、左室收缩末期内径。使用超声仪内置的软件,确定左室舒张末期容积(LEDV)和左室收缩末期容积(LESV)。然后应用以下公式来计算其他参数:SV=LEDV-LESV,左室射血分数(LVEF,%)=[(SV÷LEDV)×100],CO=SV×HR。根据既往研究,选择 500ml 晶体液输注后 CO 上升 ≥ 15%作为扩容有效的标准,将患者分为有反应组和无反应组^[5]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料用中位数、最小值和最大值表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。双变量之间相关性用 Pearson 相关分析;采用 ROC 曲线评价 ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100} 对容量反应性的预测价值, ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100} 阈值来自于最大 Youden 指数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有反应组与无反应组患者一般资料比较 以 500ml 晶体液输注后 CO 上升 ≥ 15%作为扩容有效的标准,容量有反应组 21 例,无反应组 16 例。两组患者在年龄、性别构成、血管活性药物应用、氧合指数及总呼气末正压通气(PEEP)等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),详见表 1。

表 1 所有患者的一般资料及有反应组和无反应组的比较

项目	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i>)	年龄 (岁)	BMI	潮气量 (ml/kg)	总 PEEP (mmHg)	氧合指数 (mmHg)	应用血管 活性药物(<i>n</i>)	去甲肾上腺素 用量[$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]	APACHE II 评分(分)
所有患者	37	29/8	56.4±9.4	22.1±3.8	7.4±0.9	6.8±1.6	230.0±65.9	26	1.0±0.22	15.3±6.0
无反应组	16	17/4	57.2±8.3	22.6±4.1	7.4±0.9	6.9±1.8	234.0±73.4	10	1.0±0.21	15.1±4.3
有反应组	21	12/4	55.8±10.3	21.7±3.6	7.5±0.9	6.7±1.4	226.9±61.3	16	1.0±0.24	15.4±7.0
<i>P</i> 值		0.705	0.258	0.222	0.984	0.367	0.300	0.475	0.741	0.103

2.2 补液试验对血流动力学的影响 FC 前两组患者 HR、MAP、CVP 和 LVEF 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),无反应组 CO 和 VTI 明显高于有反应组,差异有统计学

意义($P < 0.05$)。有反应组在 Mini-FC 后 CO、VTI 较补液前升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),FC 后 CO、VTI 较补液前均明显升高(均 $P < 0.05$);而无反应组在

Mini-FC、FC 后各血流动力学指标比较均无统计学差异 (均 $P > 0.05$), 详见表 2; 两组患者均未发生左心衰竭及肺水肿等心血管不良事件。

表 2 容量负荷试验前后血流动力学参数

组别	时间	HR(次/min)	MAP(mmHg)	CVP(mmHg)	LVEF(%)	VTI(cm)	CO(L/min)
有反应组	FC 前	109 ± 19	68 ± 11	6.4 ± 2.5	57.1 ± 6.0	18.5 ± 4.5	6.2 ± 1.0
	Mini-FC 后	103 ± 16	70 ± 10	7.5 ± 1.9	59.5 ± 5.9	21.4 ± 4.7	7.2 ± 0.9
	FC 后	99 ± 15	71 ± 10	7.8 ± 1.8	61.7 ± 5.6	23.8 ± 4.1*	8.3 ± 1.2*
无反应组	FC 前	107 ± 21	64 ± 9	6.6 ± 2.8	55.7 ± 5.8	23.6 ± 4.6 [△]	8.2 ± 1.7 [△]
	Mini-FC 后	101 ± 16	66 ± 8	8.7 ± 2.4	57.8 ± 6.1	24.4 ± 4.3	8.2 ± 1.5
	FC 后	103 ± 19	68 ± 8	10 ± 2.9	58.9 ± 5.7	25.1 ± 4.2	8.4 ± 1.4

注: 与 FC 前比较, * $P < 0.05$; 与有反应组比较, [△] $P < 0.05$

2.3 相关性分析 所有患者 ΔCO_{100} 与 ΔCO_{500} 、 ΔVTI_{100} 与 ΔVTI_{500} 均呈正相关 ($r=0.95, 0.888$, 均 $P < 0.01$), 而且 ΔVTI_{100} 与 ΔCO_{500} 也呈正相关 ($r=0.762, P < 0.01$)。然而 1min 快速输注 100ml 晶体液所引起的 HR、MAP、CVP 等指标变化与 ΔCO_{500} 均无相关性 ($r=0.130, 0.057, 0.320$, 均 $P > 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析 Mini-FC 引起的 ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100}

预测容量反应性的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.961 (95%CI: 0.907~1.015) 和 0.929 (95%CI: 0.848~1.009)。以 $\Delta CO_{100} \geq 8\%$ 为界值点, 预测容量反应性的灵敏度和特异度分别为 95.2% 和 87.5%; 以 $\Delta VTI_{100} \geq 10\%$ 为界值点, 预测容量反应性的灵敏度和特异度分别为 85.7% 和 93.8%; 以 $\Delta VTI_{500} \geq 14\%$ 为界值点, 预测容量反应性的灵敏度和特异度分别为 90.5% 和 87.5%, 详见表 3 和图 1。

表 3 ΔCO_{100} 、 ΔVTI_{100} 和 ΔVTI_{500} 最佳截断值及对容量反应性的预测能力

统计学指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比	AUC	95%CI
ΔCO_{100}	8%	95.2	87.5	88.4	94.8	7.62	0.05	0.961	0.907~1.015
ΔVTI_{100}	10%	85.7	93.8	92.5	86.8	13.8	0.15	0.929	0.848~1.009
ΔVTI_{500}	14%	90.5	87.5	87.9	90.2	7.24	0.11	0.955	0.896~1.014

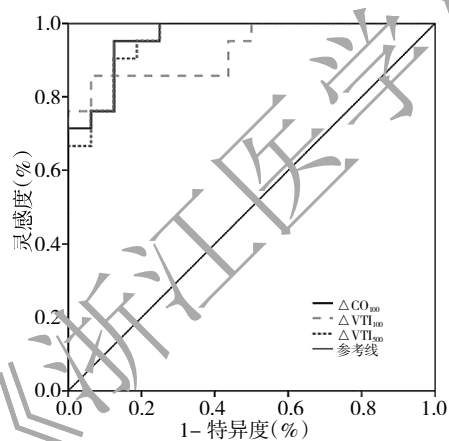


图 1 ΔCO_{100} (%)、 ΔVTI_{100} (%) 和 ΔVTI_{500} (%) 预测感染性休克患者容量反应性的 ROC 曲线

3 讨论

容量复苏是严重感染和感染性休克患者重要的循环支持手段。但当患者心功能处于 Frank-Starling 曲线相对平坦部分时, 快速补液使心脏前负荷增加反而可能导致心功能恶化, 加剧组织、脏器的水肿和缺氧。因此,

准确评估重症患者容量反应性在 ICU 中显得尤为重要。

传统心脏静态前负荷指标以及常规的临床体征变化已被证实并不能准确评估和预测容量反应性^[6-7], 基于心肺之间相互作用的功能性血流动力学监测指标, 如每搏量变异率 (SVV)、脉压变异率 (PPV), 能够更准确的预测容量反应性^[8-9]。但是上述指标对于容量的判断必须要求患者控制通气, 完全没有自主呼吸, 同时不能存在心律失常, 而大大限制了它们在临床中的应用。目前, 动态监测指标, 如上、下腔静脉塌陷程度的变化和被动抬腿试验 (PLR) 所引发的 SV 或 CO 的变化程度, 在评估容量反应性方面得到了越来越多的重视和肯定^[10-12]。此外, 多项研究已证实, TTE 测量 VTI、CO 和 SV 等指标的变化, 可以安全、动态且准确评估急性循环衰竭患者的容量反应性^[10,13-14]。

既往应用较大剂量容量负荷试验来评估容量反应性, 但该方法有增加心功能不全和肺水肿的风险。2011 年 Muller 等^[3]首先提出 Mini-FC 评估容量反应性, 通过对 39 例机械通气的急性循环衰竭的患者进行研究发现, 通过 1min 注射 100ml 羟乙基淀粉前后 VTI 增加

(ΔVTI_{100}) $\geq 10\%$ 可以准确预测 15min 输注 500ml 羟乙基淀粉($\Delta VTI_{500}\geq 15\%$)治疗的容量反应性,其灵敏度和特异度分别为 95%和 78%。随后国内学者提出了更小的容量负荷挑战上述方法,研究纳入了 50 例低潮气量通气的急性循环衰竭患者,采用 TTE 分别测量小剂量和传统容量负荷试验前后 CO、SV、VTI 及 LVEF,以输注 500ml 晶体液后 CO 增加(ΔCO_{500}) $\geq 15\%$ 作为有容量反应性的判断标准。研究结果表明,通过 10s 内注射 50ml 晶体液可以准确评估输注 500ml 晶体液治疗的容量反应性^[14]。最近覃炳军等^[15]也证实了利用 Mini-Fc VTI 变异率评价严重多发伤休克患者的容量反应性能精确指导液体复苏,减少缩短血管活性药物使用时间及机械通气时间。但该类研究在感染性休克患者中鲜有报道。

本研究纳入 37 例机械通气的感染性休克患者为研究对象,基于 2016 年 SSC 指南推荐^[6],选择晶体液作为 FC 的首选液体。以 500ml 晶体液输注后 CO 上升 $\geq 15\%$ 作为扩容有效的标准^[9],仅有 56.8%(21/37)的患者对液体治疗有反应。对于此类患者在容量复苏过程中需要及时评估机体对液体治疗的反应性,避免盲目的液体治疗。

本研究发现, ΔCO_{100} 与 ΔCO_{500} ($r=0.954$)、 ΔVTI_{100} 与 ΔVTI_{500} ($r=0.888$)均呈正相关,这表明 100ml 晶体液输注后 CO 和 VTI 上升幅度越大,其后 500ml 晶体液输注所引起的 CO 和 VTI 的变化程度也将越大,从而提示我们可以给予有较大 ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100} 的患者行进一步较大剂量的容量负荷试验。通过制作 ROC 曲线,结果显示,100ml 晶体液快速输注后 ΔCO_{100} 和 ΔVTI_{100} 对预测容量反应性的 AUC 分别为 0.961 和 0.929。将 $\Delta CO_{100}\geq 8\%$ 作为临界点,预测患者容量反应性的灵敏度和特异度分别为 95.2%和 87.5%;而以 $\Delta VTI_{100}\geq 10\%$ 为界值点,预测容量反应性的灵敏度为 85.7%、特异度为 93.8%,诊断界值点及预测价值与以往研究结果相当。说明通过 TTE 测得 100ml 晶体液快速输注所引起的 CO 和 VTI 变化可以用于预测机械通气的感染性休克患者的容量反应性。

与此同时,本研究中使用的 TTE 技术也存在一些限制。首先,其对检查者和超声设备具有一定要求;其次,肥胖、胸廓畸形、高腹内压及患者体位等因素均可能导致超声无法准确测量,本研究中有 2 例患者存在上述情况从而被剔除。此外,由于本研究样本量较小,仍需扩大样本量和多中心合作行更深入的研究。

综上所述,Mini-Fc 联合 TTE 可能为感染性休克患者容量反应性的评估提供一种更简单、无创且有效的方

法,进而更好的指导液体复苏治疗,改善患者预后。

4 参考文献

- [1] Michard F, Teboul J L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence[J]. Chest, 2002, 121(6): 2000-2008. doi:http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.6.2000.
- [2] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(Suppl 1):S1. doi:10.1136/2110-5820-2-s1-s1.
- [3] Muller L, Toumi M, Bousquet P J, et al. An Increase in Aortic Blood Flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study[J]. Anesthesiology, 2011, 115(3):541-547. doi:10.1097/ain.0b013e318229a500.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南(2006)[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(1):7-13. doi:10.3321/j.issn:1005-2208.2007.01.002.
- [5] Monnet X, Teboul J L. Volume responsiveness [J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13(5):549-553. doi:10.1097/mcc.0b013e318229a500.
- [6] Monnet X, Marik P E, Teboul J L. Prediction of fluid responsiveness: an update[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1):111. doi:10.1186/s13613-016-0216-7.
- [7] Marik P E, 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. doi:10.1097/ccm.0b013e31828a25fd.
- [8] Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2014, 18(6):650. doi:10.1186/s13054-014-0650-6.
- [9] Marik P E, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature[J]. Crit Care Med, 2009, 37 (9):2642-2647. doi:10.1097/ccm.0b013e3181a590da.
- [10] Mandeville J C, Colebourn C L. Can transthoracic echocardiography be used to predict fluid responsiveness in the critically ill patient? A systematic review[J]. Crit Care Res Pract, 2012, 2012: 513480. doi:10.1155/2012/513480.
- [11] Prekker M E, Scott N L, Hart D, et al. Point-of-care ultrasound to estimate central venous pressure: a comparison of three techniques [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (3):833-841. doi:10.1097/ccm.0b013e31827466b7.
- [12] 司向, 黄牧云, 陈娟, 等. 被动抬腿试验对脓毒症合并心功能不全患者液体反应性的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9): 729-734. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.006.
- [13] Levitov A, Marik P E. Echocardiographic assessment of preload responsiveness in critically ill patients[J]. Cardiol Res Pract, 2012, 2012: 819696. doi:10.1155/2012/819696.

(下转第 1296 页)