

有效动脉弹性评估感染性休克患者容量反应性的临床研究

杨婷¹ 黄惠斌² 翁利¹ 杜斌¹

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内科 ICU, 北京 100730; ² 北京清华长庚医院重症医学科, 北京 102218

通信作者: 杜斌, Email: dubin98@gmail.com

【摘要】 目的 探讨容量负荷试验(扩容试验)前后有效动脉弹性(Ea)对感染性休克患者容量反应性的判断价值。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2016年10月至2020年10月北京协和医院内科重症监护病房(MICU)收治的116例感染性休克患者作为研究对象。所有患者接受血流动力学监测,给予500 mL琥珀酰明胶或平衡盐溶液进行容量负荷试验。收集扩容前10 min和扩容后即刻心率(HR)、平均动脉压(MAP)、心排血量(CO)等血流动力学指标。扩容后即刻CO升高>10%定义为容量有反应性;同理,MAP升高>10%定义为血压有反应性。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),分析扩容前Ea等动脉负荷指标对容量反应性和血压反应性的判断价值;采用Pearson相关性分析评价基线Ea与CO、MAP变化率的相关性。再将容量有反应组按照血压反应性分为血压有反应组和血压无反应组,探讨Ea和动脉负荷在循环复苏中的临床意义。**结果** 116例患者中63例表现为容量有反应性,53例为无反应性。容量有无反应性两组患者扩容前一般情况及各项生理指标比较差异均无统计学意义。容量有反应组患者扩容前Ea明显高于容量无反应组(mmHg/mL: 2.51 ± 1.08 比 1.87 ± 0.68 , $P < 0.01$)。ROC曲线分析显示,扩容前基线Ea能预测容量反应性,其ROC曲线下面积(AUC) = 0.71, 95%可信区间(95%CI)为0.62~0.81, $P < 0.001$, 当阈值定为1.97 mmHg/mL时,其敏感度为71.4%,特异度为60.4%;但基线Ea无法判断容量负荷试验中血压反应性(AUC = 0.52, 95%CI为0.41~0.63, $P = 0.73$)。Pearson相关性分析显示,基线Ea与扩容后CO变化率有良好的正相关性($r = 0.47$, $P < 0.001$),但与扩容后MAP变化率则呈弱正相关性($r = 0.20$, $P = 0.03$)。在63例容量有反应性患者中,27例(42.9%)血压有反应性,36例(57.1%)血压无反应性。血压有无反应性两组患者扩容前基线Ea及血流动力学指标比较差异均无统计学意义。扩容后血压无反应组和血压有反应组Ea均较扩容前降低(mmHg/mL: 2.13 ± 0.94 比 2.51 ± 1.08 , $P < 0.01$; 2.47 ± 1.18 比 2.69 ± 1.30 , $P < 0.05$);同时,扩容后容量有反应组Ea变化率与CO变化率和MAP变化率均呈强相关性(r 值分别为-0.50和0.58,均 $P < 0.001$)。**结论** 感染性休克患者扩容前Ea > 1.97 mmHg/mL可预测容量反应性,扩容前Ea无法准确判断感染性休克患者容量负荷试验的血压反应性。扩容后Ea显著降低与患者扩容后血压无反应性相关,解释了容量负荷试验中容量反应性与血压反应性非一致性变化的原因。

【关键词】 有效动脉弹性; 动脉负荷; 感染性休克; 容量反应性

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC0841300);北京市科技计划课题(Z201100005520037)

临床试验注册: 美国临床试验数据库, NCT 01941472

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201222-00769

Effective arterial elastance in evaluating the fluid challenge in septic shock patients

Yang Ting¹, Huang Huibin², Weng Li¹, Du Bin¹

¹Department of Medical Intensive Care Unit, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Critical Care Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Du Bin, Email: dubin98@gmail.com

【Abstract】 Objective To explore the validity of the effective arterial elastance (Ea) before and after fluid challenge in evaluating the fluid challenge in septic shock patients. **Methods** A retrospective study was conducted in the medical intensive care unit (MICU) of Peking Union Medical College Hospital from October 2016 to October 2020. 116 septic shock patients were enrolled. All patients received fluid challenge by 500 mL Gelatin or normal saline under invasive hemodynamic monitoring. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), cardiac output (CO) and other hemodynamic variables were collected at 10 minutes before and immediately after fluid challenge. An increase in CO greater than 10% after fluid challenge was defined as the positive preload responsiveness, as well as the definition of positive pressure responsiveness was an increase in MAP greater than 10%. Receiver operating characteristic curves (ROC curves) were established to evaluate the predictive abilities of baseline Ea and other arterial load indices in detecting the preload responders and pressure responders. The correlation of the baseline Ea with CO changes after fluid challenge as well as MAP changes were tested by Pearson correlation analysis. Patients with positive preload responsiveness were divided into two groups according to the pressure responsiveness. The changes in Ea and other arterial load indices were

analyzed. **Results** A total of 116 patients were finally analyzed. Sixty-three patients were preload responders and 53 patients were preload non-responders. There was no significant difference in demographics and baseline physical variables between the two groups. Ea in preload responders was higher than that in preload non-responders (mmHg/mL: 2.51 ± 1.08 vs. 1.87 ± 0.68 , $P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the baseline Ea could predict the preload responsiveness at an area under ROC curve (AUC) = 0.71 [95% confidence interval (95%CI) was 0.62–0.81, $P < 0.001$]. The cut-off value was 1.97 mmHg/mL with a sensitivity of 71.4% and a specificity of 60.4%. The baseline Ea did not present the predictive ability to detect the pressure responders and pressure non-responders (AUC = 0.52, 95%CI was 0.41–0.63, $P = 0.73$). Pearson correlation analysis showed that the changes in CO after fluid challenge was moderately correlated to the baseline Ea ($r = 0.47$, $P < 0.001$), meanwhile a weak positive correlation between the changes in MAP and baseline Ea was found ($r = 0.20$, $P = 0.03$). In preload responders, 27 (42.9%) of 63 patients were pressure responders and 36 (57.1%) patients were pressure non-responders. No statistical difference was found in the baseline Ea or other arterial load indices between the two groups. Fluid challenge decreased Ea both in pressure non-responders and pressure responders (mmHg/mL: 2.13 ± 0.94 vs. 2.51 ± 1.08 , $P < 0.01$; 2.47 ± 1.18 vs. 2.69 ± 1.30 , $P < 0.05$). Moreover, the changes in CO and changes in MAP were strongly correlated with the changes in Ea (r values were -0.50 and 0.58 , respectively, both $P < 0.001$). **Conclusions** The Ea > 1.97 mmHg/mL before fluid challenge could predict fluid responsiveness in septic shock patients. The baseline Ea was not able to predict the subsequent changes in arterial pressure through fluid challenge. A significant decrease in Ea inducing by fluid administration explained why patients increased their CO without improving blood pressure.

【Key words】 Effective arterial elastance; Arterial load; Septic shock; Fluid responsiveness

Fund program: National Key Research and Development Project of China (2020YFC0841300); Beijing Municipal Science and Technology Projects of China (Z201100005520037)

Trial Registration: ClinicalTrials.gov, NCT 01941472

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201222-00769

液体复苏旨在通过增加感染性休克患者的心脏前负荷来提高心排量(cardiac output, CO)和氧输送以改善组织灌注^[1]。然而液体过负荷不仅会导致患者肺水肿及组织水肿,还会增加病死率^[2],准确判断患者的容量反应性是液体复苏治疗的关键环节^[3]。经典的容量负荷试验(扩容试验)是通过输注一定量的液体,判断患者CO改变^[4]。但在临床工作中,大部分患者未接受CO监测,临床医生启动和评估容量负荷试验的指标是动脉血压^[5-6]。尽管液体治疗的本质是增加血流量,而评估容量负荷试验的“金标准”是CO,但保证足够的灌注压同样重要,因此动脉血压仍是评估感染性休克救治是否达标的重要指标。心脏功能和血管功能是相对独立又相互作用的,动脉血压是心脏和动脉系统相互作用的结果。在容量负荷试验中,血压不仅取决于心脏前负荷和心肌收缩功能,心脏后负荷以及动脉系统也起到了重要作用^[7]。动脉负荷代表了影响心室射血的心外因素,包括动脉血管顺应性、外周动脉阻力、主动脉阻抗和心血管系统的动态特性^[8]。

有效动脉弹性(effective arterial elastance, Ea)是一个可以全面代表动脉负荷的指标。Ea将心血管系统里所有稳定性和动态性元素整合到一起,反映了压力和容量之间的相互变化,即在给定体积变化时相对应的压力变化。在临床上Ea可利用压力-容积环进而获得心室收缩末压(end-systolic pressure, Pes)与每搏量(stroke volume, SV),即Pes/SV来近

似得到^[9]。近年来的研究证实, Pes可以用收缩压(systolic arterial pressure, SAP)的90%来估计,进而Ea在数值上可体现为90% SAP与SV的比值^[10-11]。这种更为简单的计算方法使得Ea可在床旁获得且能持续监测,帮助临床医生进一步评估患者血流动力学状态^[12]。Ea诠释了感染性休克患者复苏过程中CO与血压之间的相互变化,深刻理解Ea可以帮助我们更好地明确心血管系统在循环复苏中的表现。本研究旨在探讨容量负荷试验前后Ea预测感染性休克患者容量反应性的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,纳入2016年10月至2020年10月北京协和医院内科重症监护病房(medical intensive care unit, MICU)收治的感染性休克患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①符合感染性休克诊断标准^[13],并经初步液体复苏后患者平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) < 65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或需血管活性药物支持,且出现组织灌注不足表现,包括但不限于高乳酸血症、少尿、皮肤花斑及意识改变;②需再次进行容量负荷试验并放置肺动脉漂浮导管(pulmonary artery catheter, PAC)持续监测CO。

1.1.2 排除标准:①年龄 < 18 岁;②妊娠及围产期女性;③合并或被诊断为其他类型休克,如心源性休克、梗阻性休克或失血性休克;④容量负荷试

验过程中持续改变血管活性药物剂量以维持血压或病情变化需要其他干预治疗。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经北京协和医院伦理审查委员会批准(审批号:ZS-1085),所有治疗及监测均获得过患者家属的知情同意。容量负荷试验部分已在美国临床试验数据库注册(注册号:NCT 01941472)。

1.2 研究分组:扩容后CO较扩容前升高>10%认为有容量反应性,定义为容量有反应组;反之为容量无反应组。根据心血管系统血流和血压的最佳匹配效应,CO增加10%时匹配的血压增加也应为10%,因此MAP较扩容前升高>10%^[14-15]认为有血压反应性,定义为血压有反应组;反之为血压无反应组。

1.3 研究方法

1.3.1 一般资料:包括人口学资料、急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、血管活性药物的使用剂量、既往史(糖尿病、高血压)、感染部位等。

1.3.2 血流动力学监测:入组患者均置入PAC,连接Vigilance监护仪(由美国爱德华生命科学公司生产)持续监测CO。经桡动脉、足背动脉或股动脉置入动脉导管监测动脉血压。

1.3.3 容量负荷试验:所有患者经中心静脉加压滴注4%琥珀酰明胶或平衡盐溶液500 mL。进行多次容量负荷试验的患者仅纳入首次数据。

1.3.4 数据收集:收集容量负荷试验开始前10 min和结束即刻血流动力学及动脉负荷参数,包括心率(heart rate, HR)、SAP、MAP、舒张压(diastolic arterial pressure, DAP)、中心静脉压(central venous pressure,

CVP)、CO、SV、Ea、整体动脉血管顺应性(net arterial compliance, C)、动脉时间常数(arterial time constant, Tau)、外周血管阻力(systemic vascular resistance, SVR)。计算公式: $Ea=0.9 \times SAP/SV^{[10-11]}$; $C=SV/(SAP-DAP)$; $Tau=SVR \times C$; $SVR=(MAP-CVP)/CO$ 。

1.4 统计学处理:使用SPSS 25.0和GraphPad Prism 7软件进行统计分析。定量资料用Shapiro-Wilk法检测正态性。符合正态分布的定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对t检验,组间连续变量比较采用t检验;非正态分布的定量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用Mann-Whitney U检验;分类变量采用例数和百分比表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristics curves, ROC曲线),评估Ea及动脉负荷指标对容量反应性的判断价值。采用Pearson法分析Ea与CO、MAP的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料(表1):共纳入116例感染性休克患者,其中男性69例,女性47例;年龄19~87岁,平均(58.7±16.1)岁;APACHE II评分(26±8)分。感染部位主要以肺部为主(73例,占62.9%),其次为腹腔感染(22例,占19.0%)、血流感染(15例,占12.9%)等。其中63例患者表现为容量有反应性,53例表现为容量无反应性,容量有无反应性两组扩容前一般情况、APACHE II评分、血管活性药物使用情况、既往史和感染部位比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组基线资料均衡,有可比性。

2.2 容量负荷试验前后血流动力学指标的变化比较(表2):与扩容前比较,容量有反应组患者扩容

表1 容量有无反应两组感染性休克患者基本临床资料比较

组别	例数		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$)	NE用量 [$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$]	既往史(例)		感染部位(例)				
	男性	女性						糖尿病	高血压	肺	腹腔	血流	其他	
容量有反应组	63	38	25	58.8±15.5	170±8	22.9±3.4	24±8	0.62(0.35, 1.30)	15	29	41	12	8	1
容量无反应组	53	31	22	58.5±16.8	168±8	23.6±4.3	27±8	0.53(0.32, 0.91)	11	13	32	10	7	5

注: BMI为体重指数, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II, NE为去甲肾上腺素

表2 容量有无反应两组感染性休克患者扩容前后血流动力学指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	CO(L/min)	SV(mL)	HR(次/min)	MAP(mmHg)	SAP(mmHg)	DAP(mmHg)	CVP(mmHg)
容量有反应组	扩容前	63	5.6±2.2	49.9±19.2	119±24	82±8	121±18	65±8	10±4
	扩容后	63	7.1±2.4 ^a	63.8±21.3 ^a	114±23 ^a	90±14 ^a	135±27 ^a	69±11 ^a	12±4 ^a
容量无反应组	扩容前	53	7.2±2.2 ^b	66.0±24.5	113±20	80±11	122±24	60±10	12±4
	扩容后	53	7.2±2.3	67.5±25.0	110±19 ^a	84±11 ^a	132±23 ^a	63±10 ^a	16±4 ^a

注: CO为心排量, SV为每搏量, HR为心率, MAP为平均动脉压, SAP为收缩压, DAP为舒张压, CVP为中心静脉压; 1 mmHg=0.133 kPa; 与本组扩容前比较, ^a $P < 0.01$; 与容量有反应组同期比较, ^b $P < 0.05$

后 CO、SV 和动脉血压均明显升高, HR 明显下降(均 $P < 0.01$)。与扩容前比较,容量无反应组患者扩容后 CO、SV 无明显变化(均 $P > 0.05$),动脉血压均明显升高, HR 明显下降(均 $P < 0.01$)。容量有反应组与容量无反应组除基线 CO 差异有统计学意义外($P < 0.05$),其余血流动力学指标扩容前后差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 Ea 和动脉负荷在容量负荷试验中的变化(表 3):容量有反应组扩容后 Ea、SVR、Tau 均较扩容前明显降低, C 较扩容前明显升高(均 $P < 0.01$);容量无反应组 Ea 和 SVR 均较扩容前升高, C 和 Tau 较扩容前降低。扩容前,容量有反应组患者 Ea 明显高于容量无反应组($P < 0.01$),而扩容后两组 Ea 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。容量有反应组基线 C 明显低于容量无反应组($P < 0.05$),其余动脉负荷指标在两组扩容后比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 容量有无反应两组感染性休克患者扩容前后 Ea 及动脉负荷指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

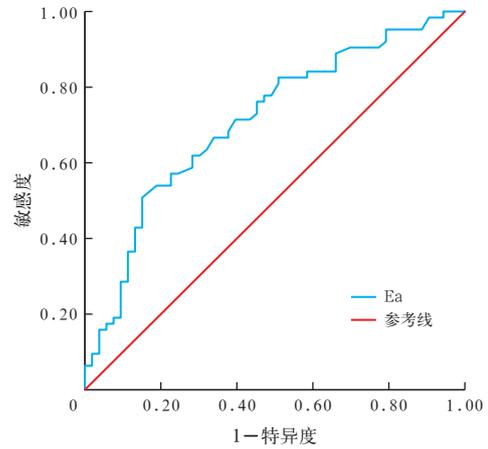
组别	时间	例数(例)	Ea (mmHg/mL)	C (mL/mmHg)
容量有反应组	扩容前	63	2.51 ± 1.08	0.95 ± 0.42
	扩容后	63	2.13 ± 0.94 ^a	1.04 ± 0.46 ^a
容量无反应组	扩容前	53	1.87 ± 0.68 ^b	1.15 ± 0.52 ^c
	扩容后	53	1.96 ± 0.71 ^a	1.04 ± 0.36 ^a

组别	时间	例数(例)	SVR (kPa · s · L ⁻¹)	Tau (s)
容量有反应组	扩容前	63	112.0 ± 48.7	0.71 ± 0.27
	扩容后	63	94.9 ± 41.7 ^a	0.66 ± 0.23 ^a
容量无反应组	扩容前	53	78.7 ± 32.0	0.64 ± 0.32
	扩容后	53	81.6 ± 29.8	0.59 ± 0.20

注: Ea 为有效动脉弹性, C 为整体动脉血管顺应性, SVR 为外周血管阻力, Tau 为动脉时间常数;与本组扩容前比较,^a $P < 0.01$;与容量有反应组同期比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

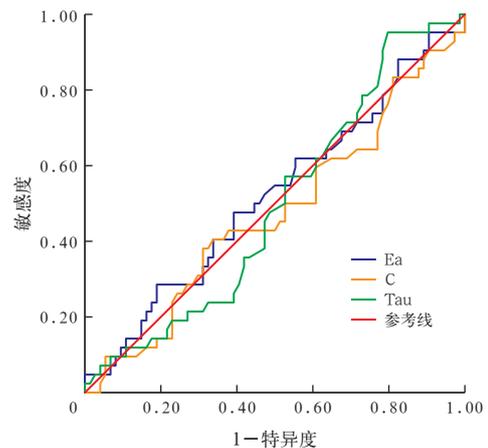
2.4 Ea 对容量反应性的判断价值(图 1):ROC 曲线分析显示,基线 Ea 能预测感染性休克患者的容量反应性[ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC) = 0.71, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.62 ~ 0.81, $P < 0.001$],当阈值为 1.97 mmHg/mL 时,其敏感度为 71.4%,特异度为 60.4%。

2.5 动脉负荷对血压反应性的判断价值(图 2):ROC 曲线分析显示,Ea 无法判断容量负荷试验中的血压反应性(AUC = 0.52, 95%CI 为 0.41 ~ 0.63, $P = 0.73$)。C、Tau 均不能判断感染性休克患者的血压反应性(C: AUC = 0.50, 95%CI 为 0.38 ~ 0.61, $P = 0.95$; Tau: AUC = 0.49, 95%CI 为 0.38 ~ 0.60, $P = 0.86$)。



注: Ea 为有效动脉弹性, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 感染性休克患者扩容前 Ea 判断容量反应性的 ROC 曲线



注: Ea 为有效动脉弹性, C 为整体动脉血管顺应性, Tau 为动脉时间常数, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 感染性休克患者扩容前动脉负荷判断血压反应性的 ROC 曲线

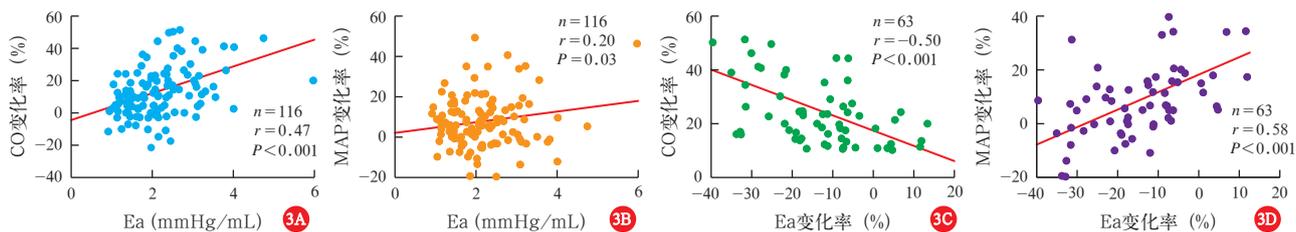
2.6 血压有反应组和血压无反应组患者动脉负荷及血流动力学指标比较(表 4):在 63 例容量有反应患者中, 27 例(42.9%)为血压有反应性。血压有反应组与血压无反应组患者扩容前动脉负荷及血流动力学指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);扩容后两组 Ea 均较扩容前明显降低(均 $P < 0.05$),血压无反应组扩容后 Ea、SAP、DAP 均明显低于血压有反应组, C 明显高于血压有反应组(均 $P < 0.05$)。

2.7 Ea 或 Ea 变化率与 CO 和 MAP 变化率的相关性分析(图 3):基线 Ea 与扩容后 CO 变化率有良好的正相关性($P < 0.001$),与扩容后 MAP 变化率呈弱正相关性($P = 0.03$)。容量有反应组患者扩容后 Ea 变化率与 CO 和 MAP 的变化率均有明显相关性(均 $P < 0.001$)。

表4 有容量反应性的感染性休克患者中血压有无反应两组扩容前后动脉负荷及血流动力学指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	Ea (mmHg/mL)	C (mL/mmHg)	SVR (kPa·s·L ⁻¹)	Tau (s)	CO (L/min)	SV (mL)	HR (次/min)	SAP (mmHg)	DAP (mmHg)	MAP (mmHg)
血压有反应组	扩容前	27	2.69±1.30	0.85±0.29	112.1±46.1	0.66±0.26	5.7±1.9	47.3±15.9	123±24	123±17	65±6	82±7
	扩容后	27	2.47±1.18 ^a	0.87±0.30	106.6±44.8	0.64±0.20	7.1±2.1 ^b	62.8±20.0 ^b	116±21 ^b	152±26 ^a	76±9 ^b	100±10 ^b
血压无反应组	扩容前	36	2.51±1.08	0.95±0.42	111.9±51.2	0.75±0.27	5.9±2.4	51.9±21.3	116±25	120±19	65±9	82±9
	扩容后	36	2.13±0.94 ^{bc}	1.04±0.46 ^{bd}	86.2±36.8 ^b	0.68±0.25 ^b	7.1±2.7 ^b	64.6±22.5 ^b	112±24 ^b	123±21 ^d	63±9 ^{ad}	82±11 ^d

注: Ea 为有效动脉弹性, C 为整体动脉血管顺应性, SVR 为外周血管阻力, Tau 为动脉时间常数, CO 为心排量, SV 为每搏量, HR 为心率, SAP 为收缩压, DAP 为舒张压, MAP 为平均动脉压; 1 mmHg=0.133 kPa; 与本组扩容前比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与血压有反应组同期比较, ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$



注: Ea 为有效动脉弹性, CO 为心排量, MAP 为平均动脉压

图3 全体感染性休克患者扩容前 Ea 基线值与扩容后 CO、MAP 变化率以及有容量反应性的感染性休克患者扩容后 Ea 变化率与 CO、MAP 变化率的相关性

3 讨论

研究表明,临床医生可以通过容量负荷试验识别出从液体治疗中获益的患者^[16]。CO 水平是感染性休克循环复苏过程中血流动力学监测的“金标准”^[4,17]。近年来随着医学技术的不断发展,急危重症医生可以通过有创血流动力学监测,如经典的经右心热稀释法、跨肺热稀释法联合脉搏指示连续心排量监测(the pulse index continuous cardiac output, PiCCO),或无创经胸壁心脏超声、经食道心脏超声床旁获取 CO^[18]。然而,当 CO 监测受到仪器设备和(或)操作者限制时,动脉血压是应用最为广泛的替代指标。但 CO 和动脉血压在液体治疗过程中的改变并非总是一致的,理解 Ea 在循环复苏过程中的生理意义能帮助临床医生更好地评估 CO 与血压的改变以作出临床决策。本研究显示,扩容前 Ea>1.97 mmHg/mL 可预测感染性休克患者的容量反应性,而扩容前 Ea 无法准确判断容量负荷试验后的血压反应性。扩容后 Ea 降低与患者扩容后血压无反应性显著相关,解释了容量负荷试验中有容量反应性的患者血压不一定有反应性,提示临床医生通过动脉血压评估容量反应性也许会漏筛能从液体治疗中获益的患者,与国外其他研究结果一致^[7]。

Ea 整合了血管系统多方面的因素,包括主动脉搏抗、外周血管阻力、动脉血管顺应性,可以用 Pes/SV 的比值表示。先前的研究多集中于探讨 Ea

在液体复苏时评估血压反应性的应用价值。本研究显示,容量负荷试验前基线 Ea 能预测感染性休克患者的容量反应性,可能有以下几个原因:首先,尽管 Ea 源于动脉血管系统的生理研究,整合了动脉血管系统所有机械性因素,且更多体现的是动脉系统的阻力和动脉血管顺应性^[19-20]。但从生理意义上看, Ea 同时反映了心血管系统相互作用的机械效能,这也是近 10 年来 Ea 在临床研究和实践中受到重视、得以开展的重要原因。动脉负荷协同心脏在调节主动脉搏流和动脉血压方面起到了重要作用。因此, Ea 在容量负荷试验中能判断容量反应性的发现提示, Ea 可能有未被发现的潜在应用价值,即 Ea 能够部分反映心脏的储备能力以及心血管调节能力。其次,在动脉负荷研究中 Ea 和动态动脉弹性(dynamic arterial elastance, Eadyn)均是评估动脉负荷的指标。Eadyn 是评价动脉负荷的功能性评价指标^[21],由脉搏变异率(pulse pressure variation, PPV)和每搏输出量变异率(stroke volume variation, SVV)的比值得来。虽然 Eadyn 是评估心血管系统的新指标,但其临床意义不应当被理解为简单的数学比值,并且在 Eadyn 提出之前以及之后已有多项试验证实 PPV 和 SVV 能预测容量反应性^[22-24]。因此, Eadyn 判断容量负荷试验的应用价值毋庸置疑。本研究显示, Ea 能预测容量反应性,提示对 Ea 的理解不应当仅限于动脉系统。另外, Monge García 等^[25]在内毒素

诱导的感染性休克动物模型中发现, Eadyn 可能是评估感染性休克心血管系统机械效能的潜在指标, 当心脏向动脉系统提供动能以维持血流的效率越高, Eadyn 值就越高, 与本研究的结果一致, 即容量有反应组患者 Ea 明显高于容量无反应组。虽然 Ea 和 Eadyn 的定义和计算方法不完全一致, 但回归其生理, Ea 和 Eadyn 均是评估动脉负荷的综合性指标, 本质上体现的均是动脉系统与心脏之间相互作用的动态变化结果。

“高心排血量、低血管阻力”是描述感染性休克经典的血流动力学特征, 尽管“低血管阻力”指的是 SVR, Ea 作为包含 SVR 的指标, 理论上在感染性休克发生时较正常值降低^[26]。但在兔动物研究模型中发现, 感染性休克初期未接受液体复苏和血管活性药物治疗时, 血流动力学呈现为低 CO 和高动脉负荷, 只有在持续液体复苏后由于主动脉血管壁水肿和外周血管舒张的共同作用下动脉负荷才降低^[27]。有研究提示, Ea 的正常参考值为 (2.2 ± 0.8) mmHg/mL^[14, 28]。本研究纳入的 116 例感染性休克患者 Ea 值为 (2.2 ± 1.0) mmHg/mL, 较正常参考值无明显升高或下降, 一方面可能是因为患者在纳入时接受了初步液体复苏及血管活性药物支持治疗, 另一方面患者处于休克初期, 尚未出现液体过负荷进而出现血管功能失代偿。同时, 本研究对于判断容量负荷试验的诊断阈值为 $Ea > 1.97$ mmHg/mL 提示有容量反应性的患者可能尚未处于感染性休克失代偿期, 符合生理学意义。

理论上, 当患者心血管功能健全时, 给予一定量液体引起 CO 升高的同时 MAP 会升高。心室做功与动脉反应性相互匹配, 我们称之为心室-动脉耦联 (ventricular-arterial coupling, VAC)^[29-30], 临床上应用 Ea 与心室收缩末期弹性 (ventricular elastance, Ees) 的比值来表示。在离体和活体研究中证实, $Ea/Ees = 1$ 是 VAC 的最佳比值^[15, 30]。在感染性休克代偿期时, Ea/Ees 变化不显著; 当处于失代偿期时, Ea/Ees 会明显增加^[31-32], 其中主要以 Ea 升高, 伴随不同程度的心肌收缩力下降。Ea 作为心脏后负荷指标, 反映了阻碍心室射血的心外源因素, 无论是感染性休克本身导致 Ea 升高, 或是应用血管活性药物导致 Ea 升高, 都有可能造成心脏与血管的不匹配, 进而加速循环衰竭。本研究显示, 对于有容量反应性的患者, 扩容后 Ea 较扩容前明显下降, 这可能提示容量依赖性患者血管的自身调节功能尚存, Ea

下降以降低心室后负荷, 从而提高心脏作功率。本研究未能实时直接评估心肌收缩功能, 需进一步研究证实该假设。

另外, 尽管有容量反应性患者扩容后 Ea 下降, 但对于有容量反应性并伴有血压反应性的患者, Ea 在扩容后仅轻度下降, 这与先前的研究结果相同^[7]。这一方面解释和验证了容量负荷试验中部分患者 CO 增加但血压并没有同时升高的原因, 但另一方面值得注意的是, 如果扩容后 Ea 下降预示着动脉系统通过降低心室后负荷以匹配心脏功能、增强心室作功率, 在循环复苏过程中一味地以升高血管阻力为目的进而达到目标血压的复苏策略需警惕 VAC 失衡。

本研究也存在一定的局限性。第一, 本研究是回顾性研究, 在评估 Ea 的同时仅通过热稀释法监测到 CO, 没有关于心功能更精确且实时的评估指标, 因此扩容过程中 Ea 的改变与 VAC 是否平行需进一步探究。第二, 近 5 年来, 除本研究外, 国内外关于 Ea 在容量负荷试验中的临床研究仅 1 项。尽管该研究的样本量不小, 且为单中心研究, Ea 能判断容量反应性的发现需进一步证实。第三, 目前关于动脉负荷的研究多集中于 Eadyn, 并且 Eadyn 在评估心脏作功率、指导血管活性药物减量方面的临床价值得以证实。尽管人们认为 Ea 和 Eadyn 都是评估动脉负荷的替代指标, 但本试验应用的是血流动力学监测“金标准” PAC, 没有同时监测到 Eadyn, 因此对于应用 Eadyn 验证到的动脉负荷在循环复苏中的临床价值能否推广到 Ea 需更多临床研究去验证。本研究的优势在于, 尽管近些年来热稀释法联合动脉脉搏轮廓法计算 CO 的监测方法应用更为广泛, 关于 Eadyn 的研究也因此较 Ea 更多, 但液体治疗和血管活性药物的使用会导致动脉弹性、动脉血管顺应性和主动脉阻抗发生改变, 因此应用脉搏轮廓法计算 CO 时需要警惕其准确性^[33]。本研究采用 PAC 进行 CO 监测, 不会受到动脉系统改变产生影响; 同时 Ea 的评估方法及其准确性已反复得到证实, 研究结果的可靠性和可重复性较强, 不会影响研究结论的得出。

综上所述, 通过对感染性休克患者容量负荷试验前后 Ea 的临床研究表明, 感染性休克患者扩容前 Ea 可以判断容量反应性, $Ea > 1.97$ mmHg/mL 可以预测容量反应性; 扩容前 Ea 无法准确判断感染性休克患者容量负荷试验的血压反应性; 扩容后 Ea

显著降低与患者扩容后血压无反应性相关,解释了容量负荷试验中容量反应性与血压反应性非一致性变化的原因。但本研究结果还需要更大规模的前瞻性研究以探寻和证实 Ea 在循环复苏中的临床应用价值,加强感染性休克患者循环复苏的监测和评估,利于临床治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 925-928. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000721.
- [2] Sakr Y, Birri PNR, Koffis K, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 386-394. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.08.037.
- [3] 支琳琳, 冯伟, 郭轶男, 等. 感染性休克患者不同时期液体负荷对机体影响的前瞻性临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (1): 13-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.004.
Zhi LL, Feng W, Guo YN, et al. Influence of fluid loading in patients at different stages of septic shock: a prospective study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (1): 13-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.004.
- [4] Shi R, Monnet X, Teboul JL. Parameters of fluid responsiveness [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26 (3): 319-326. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000723.
- [5] 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. DOI: 10.1007/s00134-015-3850-x.
- [6] Boulain T, Boisrame-Helms J, Ehrmann S, et al. Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (2): 248-256. DOI: 10.1007/s00134-014-3576-1.
- [7] Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (7): 1247-1255. DOI: 10.1007/s00134-015-3898-7.
- [8] Monge García MI, Saludes Orduña P, Cecconi M. Understanding arterial load [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (10): 1625-1627. DOI: 10.1007/s00134-016-4212-z.
- [9] Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle [J]. *Am J Physiol*, 1983, 245 (5 Pt 1): H773-780. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773.
- [10] Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans [J]. *Circulation*, 1992, 86 (2): 513-521. DOI: 10.1161/01.cir.86.2.513.
- [11] Jozwiak M, Millasseau S, Richard C, et al. Validation and critical evaluation of the effective arterial elastance in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (4): e317-e324. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003645.
- [12] 张斌, 刘大为, 王小亭, 等. 左室动脉耦联在脓毒性心肌病中的临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95 (43): 3523-3528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.43.010.
Zhang B, Liu DW, Wang XT, et al. Occurrence and outcome of left ventricular-arterial coupling in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Natl Med J China*, 2015, 95 (43): 3523-3528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.43.010.
- [13] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [14] Guarracino F, Ferro B, Morelli A, et al. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (2): R80. DOI: 10.1186/cc13842.
- [15] Pinsky MR, Guarracino F. How to assess ventriculoarterial coupling in sepsis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26 (3): 313-318. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000721.
- [16] Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: a review of literature and a guide for the clinician [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (11): 2093-2102. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.08.037.
- [17] Vincent JL. Fluid management in the critically ill [J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (1): 52-57. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.047.
- [18] Gorraasi J, Pazos A, Florio L, et al. Cardiac output measured by transthoracic echocardiography and Swan-Ganz catheter. A comparative study in mechanically ventilated patients with high positive end-expiratory pressure [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31 (4): 474-482. DOI: 10.5935/0103-507X.20190073.
- [19] Chirinos JA, Rietzschel ER, Shiva-Kumar P, et al. Effective arterial elastance is insensitive to pulsatile arterial load [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (5): 1022-1031. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03696.
- [20] Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282 (3): H1041-1046. DOI: 10.1152/ajpheart.00764.2001.
- [21] Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R15. DOI: 10.1186/cc9420.
- [22] Mallat J, Meddour M, Durville E, et al. Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115 (3): 449-456. DOI: 10.1093/bja/aeu222.
- [23] Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (1): 134-138. DOI: 10.1164/ajrcem.162.1.9903035.
- [24] 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 等. 脉搏灌注变异指数评价感染性休克患者容量状态的前瞻性临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (1): 17-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.005.
Lu NF, Zheng RQ, Lin H, et al. A prospective clinical study of pleth variability index in prediction of volume responsiveness in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (1): 17-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.005.
- [25] Monge García MI, Guijo González P, Saludes Orduña P, et al. Dynamic arterial elastance during experimental endotoxic septic shock: a potential marker of cardiovascular efficiency [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 562824. DOI: 10.3389/fphys.2020.562824.
- [26] 李素玮, 刘大为, 王小亭, 等. 左心室-主动脉耦联在难治性感染性休克复苏中的意义 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92 (15): 1012-1016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.15.002.
Li SW, Liu DW, Wang XT, et al. Left ventricular-arterial coupling in the resuscitation of refractory septic shock [J]. *Natl Med J China*, 2012, 92 (15): 1012-1016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.15.002.
- [27] Cholley BP, Lang RM, Berger DS, et al. Alterations in systemic arterial mechanical properties during septic shock: role of fluid resuscitation [J]. *Am J Physiol*, 1995, 269 (1 Pt 2): H375-384. DOI: 10.1152/ajpheart.1995.269.1.H375.
- [28] Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2008, 105 (4): 1342-1351. DOI: 10.1152/jappphysiol.00600.2008.
- [29] Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans [J]. *Circ Res*, 1989, 65 (2): 483-493. DOI: 10.1161/01.res.65.2.483.
- [30] Ky B, French B, May Khan A, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (13): 1165-1172. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
- [31] Li S, Wan X, Laudanski K, et al. Left-sided ventricular-arterial coupling and volume responsiveness in septic shock patients [J]. *Shock*, 2019, 52 (6): 577-582. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001327.
- [32] 何磊, 陈建军, 穆根华, 等. 左心室-动脉耦联对严重脓毒症/脓毒性休克患者预后的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12 (7): 831-834. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.07.14.
He L, Chen JJ, Mu GH, et al. Effect of left ventricular-arterial coupling on the prognosis of patients with severe sepsis/septic shock [J]. *Chin J Evid Bases Cardiovasc Med*, 2020, 12 (7): 831-834. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.07.14.
- [33] Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40 (3): 393-409. DOI: 10.1177/0310057X1204000304.

(收稿日期: 2020-12-22)