

脓毒症血流动力学管理的研究进展

叶慧 方向明

浙江大学医学院附属第一医院麻醉科, 杭州 310058

通信作者: 方向明, Email: xmfang@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.01.024

脓毒症多因感染引发机体出现异常反应、并导致严重的器官功能损害。患者病情进展迅速、预后凶险, 已成为外科大手术、烧创伤最常见的急危重症之一^[1]。最新研究报道, 全球每年约有 4 890 万人罹患脓毒症, 死亡人数高达 1 100 万^[2]。2017 年世界卫生组织决策机构倡议各国政府应优先加强脓毒症的预防、诊断和治疗, 并将其列入资助机构的优先研究领域, 脓毒症的救治已经是危及全球健康的严峻挑战^[3]。脓毒症常伴有血流动力学不稳定, 严重者呈现脓毒性休克, 致患者死亡风险显著增加。心脏作为循环系统的泵器官, 在脓毒症时常受累及, 表现为不同程度的心肌损伤、心功能不全, 发生率可高达 10%~70%^[4]。脓毒症合并心功能不全可致机体各组织器官的灌注急剧减少, 组织缺血缺氧和代谢功能障碍, 脓毒症救治的成功率显著受阻。本文综述了脓毒症发病机制, 尤其是心功能在脓毒症发生发展中的作用, 探讨脓毒症的血流动力学管理的策略。

1 概述

尽管原发感染灶的清除, 加之早期抗生素应用和液体复苏治疗等临床综合治疗策略的开展, 脓毒症的预后仍然不尽人意。部分患者病情快速恶化呈现为脓毒症休克, 引起持续的组织低灌注、细胞功能紊乱、机体代谢异常等, 病死率高达 35%~50%^[5]。脓毒症集束治疗是实施“拯救脓毒症运动 (surviving sepsis campaign, SSC)”指南的核心策略, 大量研究证实, 对脓毒症集束治疗的依从性可一定程度上改善脓症患者器官功能损伤和预后^[6]。随着脓毒症概念更新、发病机制深入了解及循证医学证据优化, SSC 于 2018 年对脓毒症集束治疗进行了修正。最新的“1 小时集束治疗 (one-hour bundle)”强调脓毒症的早期诊治, 将抗生素使用与维持器官灌注放在至关重要地位, 乳酸水平的监测及其在指导液体复苏目标中的作用仍被采用^[7]。但众所周知, 脓症患者机体往往处于高分解代谢状态、血流分布异常、动-静脉短路开放, 有效的循环血容量降低, 使外周组织器官仍处于低灌注状态, 致使细胞氧供不足和

代谢障碍进一步加重, 经早期积极液体复苏后, 仍有约 50% 脓症患者发展为脓毒症休克, 加剧器官功能障碍的进展^[8]。尤其是心脏, 它作为循环系统的泵器官, 在脓毒症时常受到累及, 出现心功能不全, 表现为不同形式的可逆性心肌抑制, 将进一步加剧组织缺血缺氧和代谢功能障碍, 降低临床救治的成功率^[4, 9-10]。

2 脓毒症血流动力学改变的病理生理

脓毒症血流动力学改变的病理生理过程异常复杂, 涉及到多个因素、多条信号通路共同参与。脓毒症时, 机体内的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damaged associated molecular patterns, DAMPs) 可诱发生产生大量炎症因子, 损伤血管内皮, 从而引起血管内皮通透性增加, 使得血管内液体漏出到组织间隙, 导致机体有效循环血量显著减少, 组织器官灌注不足, 若机体未能度过这一失代偿阶段, 最终将因多个器官功能障碍而死亡^[8, 11-12]。

脓毒症常合并心功能不全, 目前国内外报道的发病机制主要有以下几方面: (1) 细胞因子风暴学说认为, 病原微生物或其释放的内外毒素活化了炎症细胞, 大量释放炎症因子, 可引起心肌和血管内皮细胞损伤; 同时, 炎症细胞和相应分子浸润至心肌, 引起不同程度的心肌损伤或心功能不全^[13]。(2) 心肌能量代谢障碍学说认为, 心肌细胞出现自噬等现象, 线粒体结构紊乱、生物合成改变、脂肪酸摄取及转运氧化改变、葡萄糖代谢异常; 同时, 大量活性氧的产生、线粒体 Ca^{2+} 超载和糖脂代谢紊乱等一系列改变, 导致心肌能量代谢障碍^[9]。(3) 此外, 神经网络功能的紊乱、补体系统的激活、固有淋巴细胞与心肌细胞间的交互作用异常等也共同参与了脓毒症心功能不全的发生发展^[14-18]。脓毒症心功能不全是加重组织缺血缺氧和休克程度的重要原因, 可呈现为急性、可逆性的心功能障碍, 通常表现为收缩期或舒张期的左/右心损伤、心输出量和供氧不足、原发性心肌细胞损伤等不同形式的心肌抑制, 进

而导致患者对液体复苏或儿茶酚胺类血管活性药物反应性差^[4,9-10]。临床上,脓毒症心功能不全患者可出现左室射血分数下降,伴急性左室扩张,早期阻力血管扩张导致体循环阻力下降,此时左室充盈压正常或降低;随着病情进展,外周血管阻力增加,可出现心肌舒张功能障碍,心排量进一步降低,甚至出现休克^[4]。许多临床研究以左心室射血分数 <50% 作为脓毒症心功能不全的参考标准^[19]。文献报道,约 2/3 脓毒症患者发生右心功能障碍,常与左心功能障碍协同发生或单独发生,表现为右心室扩张或射血分数降低^[4,20]。随着原发病的干预治疗及缓解,脓毒症患者的心功能通常可在 7~10 d 恢复^[10]。

3 脓毒症血流动力学的管理

3.1 容量治疗

容量管理贯穿脓毒症患者血流动力学管理的全过程,其主要目的是维持一定的组织灌注、保持组织器官氧供需平衡。脓毒症炎症反应失控,损伤内皮细胞,毛细血管渗漏增加,全身血流重新分布,导致有效循环血容量降低、组织代谢障碍(低血压、血乳酸升高)。脓毒症患者的容量治疗要兼顾左和(或)右心功能损伤程度、液体的种类和输注速度。心脏泵功能受损或血管内容量不足均可导致组织低灌注,通过超声可快速评估患者心功能和容量状态。确认或高度怀疑循环血容量不足时,可立即启动液体复苏。早期建议快速给予 30 mL/kg 晶体液复苏,初始目标 MAP 为 65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[1]。液体治疗首选晶体液,包括非平衡盐溶液(乳酸钠林格液等)和平衡盐溶液(乳酸、醋酸平衡盐溶液等),平衡盐溶液成分更接近血浆,对肝、肾功能影响更小。对于需要大量晶体液的患者,可适当使用白蛋白扩张血管内容量^[21]。当患者血流动力学得到改善,需进一步评估患者对液体反应性,包括被动抬腿试验、经典容量负荷试验(补液试验)、心功能评估、血乳酸监测等,从而实现目标导向、动态、连续地指导液体治疗等^[1]。研究报道,以 90 g/L 和 70 g/L 作为血红蛋白输注的阈值,对脓毒症休克患者的病死率差异无统计学意义,指南推荐血红蛋白浓度低于 70 g/L 时,可输注浓缩红细胞^[22]。尽管如此,笔者认为,随着老年脓毒症患者日趋增多,常存在高血压、冠心病等慢性基础疾病、免疫功能低下等,是否要提高红细胞输注阈值,但仍需临床多中心大样本随机对照研究进一步证实。

3.2 血管活性药物

充分的液体复苏后,如果循环仍不能维持稳定,应及时使用血管活性药物。去甲肾上腺素具有强大的 α 受体激动作用,可增加冠脉灌注、改善心肌灌注,还具有较弱的

β 1 受体激动作用,可直接增强心肌收缩力,是指南推荐治疗脓毒症休克患者的首选一线升压药物。当单一用药无法维持 MAP \geq 65 mmHg 时,尽早加用血管加压素和其他血管活性药物^[7]。Gordo 等^[23]开展的 VANISH 研究发现,与去甲肾上腺素相比,早期使用血管加压素不增加患者的肾损伤风险和病死率,且可减少肾脏替代治疗的使用时间;Hammond 等^[24]发现,联合使用去甲肾上腺素和血管加压素可更快达到复苏目标。对于心动过缓的患者,可酌情使用多巴胺或多巴酚丁胺。围术期脓毒症患者循环管理的原则重在维持足够的器官灌注,麻醉过程中在心输出量已达到最优化的前提下,为保证足够脏器灌注压,应在充分评估有效循环血容量后,及时使用 α 1 激动剂(表 1)^[25-26]。糖皮质激素能够增加血管对外源性儿茶酚胺反应性,改善微循环等,已被证实在脓毒性休克的早期治疗中具有一定的效果^[27-28]。指南建议,在充分液体复苏及血管活性药物治疗后,仍无法达到血流动力学稳定者,静脉使用小剂量氢化可的松,剂量建议为 200 mg/d^[1]。

脓毒症患者多伴心率过快,心肌耗氧和心脏负担增加,冠脉血流受到影响。米力农为磷酸二酯酶抑制剂,是一类不增加心率和心肌氧耗的正性肌力药物。米力农通过抑制磷酸二酯酶 III,抑制环腺苷酸(cAMP)的裂解,使细胞内 cAMP 浓度升高,促进心肌细胞钙离子内流,增强心肌收缩功能明显,但是米力农具有强烈的扩张外周血管效果^[10-11,29]。在脓毒症心功能不全、心肌抑制患者中,该药是否有助于促进脓毒症合并心功能不全预后的改善仍需要多中心的临床随机对照研究加以证实。

3.3 体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等循环支持策略

ECMO 通过将部分静脉血从体内引流至体外,通过人工心肺旁路氧合后将血液泵入体内,维持组织器官的氧合和灌注,为危重症患者提供临时的心肺功能支持,包括静脉-静脉(V-V)转流的肺替代方式和静脉-动脉(V-A)

表 1 血管活性药物及其作用靶点^[26]

| 药物 / 作用靶点 | α 1 | α 2 | β 1 | β 2 | 多巴胺能 | PDE III |
|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------|---------|
| 肾上腺素 | +++++ | | ++++ | +++ | | |
| 去甲肾上腺素 | +++++ | | +++ | ++ | | |
| 苯丙肾上腺素 | | +++++ | | | | |
| 多巴胺 | +++ | | ++++ | ++ | ++++ | |
| 多巴酚丁胺 | + | | ++++ | +++ | | |
| 米力农 | | | | | | --- |

注: α 1 肾上腺素能受体主要位于血管壁、心脏; α 2 肾上腺素能受体主要位于神经系统; β 1 肾上腺素能受体主要位于心脏; β 2 肾上腺素能受体主要位于肺支气管、血管壁;多巴胺能受体主要位于肾脏、大网膜、冠状动脉和脑血管;PDE 为磷酸二酯酶。“+”表示激动;“-”表示抑制

转流的心肺联合替代方式^[30]。目前 ECMO 用于脓毒症还存在争议,最新的指南中并未推荐该项技术常规用于脓毒症的救治。有研究报道,ECMO 用于小儿难治性脓毒症休克的治疗,可成功挽救患儿,生存率提高至 50%~75%,2017 年的小儿脓毒性休克的指南和共识推荐 ECMO 可作为儿童脓毒症休克的最后一道防线^[31]。而成人脓毒症休克应用 ECMO 进行抢救的临床经验较少,许多研究报道了脓毒症休克患者接受 ECMO 治疗效果不佳,生存率仅为 7%~25%^[4,32-33]。近期由法国的一项回顾性、多中心、国际性队列研究,发现接受 VA-ECMO 治疗的脓毒症休克患者,存在更为严重的心功能障碍和血流动力学障碍,但其乳酸清除率、90 d 病死率得到显著改善^[34]。上述临床研究提示,ECMO 的使用可能改善脓毒症合并心源性休克患者的组织器官灌注和恢复细胞代谢功能。

主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)是一种经皮机械循环支持装置,在心脏电信号或压力信号的触发下,球囊在舒张期迅速充气,提高舒张压,在收缩期迅速放气,降低左心室后负荷,有效改善心肌氧供、增加心输出量和改善心功能,常用于血流动力学不稳定患者等的临床救治^[35]。在心脏外科术后,IABP 联合 ECMO 的循环支持治疗,可能增加心肌灌注,减少耗氧量,减轻左心后负荷,降低肺动脉压,减少肺水肿的发生等^[36],其在脓毒症心功能不全患者中的应用仍需临床研究进一步证实。

在脓毒症合并严重急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)可以保护肾功能,并对容量管理和内环境的稳定有一定的作用,但是早期研究提出的 CRRT 对炎症反应的调控和毒素的清除的理论并不被接纳。有研究报道,接受 ECMO 的危重症患者发生 AKI 的风险高达 70%~85%^[37-38],是否应联合使用连续肾脏替代治疗,临床医生应根据脓毒症患者病情严重程度、病理生理特点等进行评估,结合适应证范围,谨慎选择循环支持策略,使患者度过危险期。

4 展望

脓毒症合并心功能不全患者血流动力学复苏的主要目的是恢复微循环灌注和保障组织氧合,保护心脏功能并促进其早期修复,最终改善患者预后。在此,笔者建议在大数据、人工智能时代,积极探索精准、个体化的血流动力学评估指标,指导容量治疗、血管活性药应用、ECMO 等心肺功能的综合救治技术。“谁无暴风劲雨时,守得云开见月明”,医工信多学科交叉融合加速了急危重

症医学的发展,脓毒症血流动力学管理这一科学问题将不再是难以跨越的挑战。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority - A WHO Resolution[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):414-417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170.
- [4] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic Cardiomyopathy[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(4):625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
- [5] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014[J]. *JAMA*, 2017, 318(13):1241-1249. DOI:10.1001/jama.2017.13836.
- [6] Leisman DE, Doerfler ME, Ward MF, et al. Survival benefit and cost savings from compliance with a simplified 3-hour sepsis bundle in a series of prospective, multisite, observational cohorts[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 395-406. DOI:10.1097/ccm.0000000000002184.
- [7] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6): 925-928. DOI:10.1007/s00134-018-5085-0.
- [8] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1): 330-353. DOI:10.1111/immr.12499.
- [9] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 22. DOI:10.1186/s40560-016-0148-1.
- [10] L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(5): 35. DOI:10.1007/s11886-020-01277-2.
- [11] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016: i1585. DOI:10.1136/bmj.i1585.
- [12] Chen QX, Yang Y, Hou JC, et al. Increased gene copy number of DEFA1/DEFA3 worsens sepsis by inducing endothelial pyroptosis[J]. *PNAS*, 2019, 116(8): 3161-3170. DOI:10.1073/pnas.1812947116.
- [13] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Chest*, 2019, 155(2):427-437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.

- [14] Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(4): 292-299. DOI:10.1097/mcc.0000000000000507.
- [15] Sweeney TE, Khatri P. Septic cardiomyopathy[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 556-557. DOI:10.1097/ccm.0000000000002239.
- [16] Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level[J]. *Nature* 2019, 575(7783):512-518. DOI:10.1038/s41586-019-1631-3.
- [17] Wang L, Yu P, Zhou BY, et al. Single-cell reconstruction of the adult human heart during heart failure and recovery reveals the cellular landscape underlying cardiac function[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(1): 108-119. DOI:10.1038/s41556-019-0446-7.
- [18] Colliva A, Braga L, Giacca M, et al. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease[J]. *J Physiol*, 2020, 598(14): 2923-2939. DOI:10.1113/jp276758.
- [19] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 100(4):483-490. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-483.
- [20] Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in Sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7: 94. DOI:10.1186/s13613-017-0319-9.
- [21] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe Sepsis or septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1412-1421. DOI:10.1056/nejmoa1305727.
- [22] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1381-1391. DOI:10.1056/nejmoa1406617.
- [23] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.10485.
- [24] Hammond DA, Ficek OA, Painter JT, et al. Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(5): 531-538. DOI:10.1002/phar.2105.
- [25] 中华医学会麻醉学分会 α 激动剂围术期应用专家组. α 1 肾上腺素能受体激动剂围术期应用专家共识 (2017 版) [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(2): 186-192. DOI:10.3969/j.issn.1004-5805.2017.02.022.
- [26] Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(11):1503-1517. DOI: 10.1007/s00134-019-05801-z.
- [27] Cohen J, Venkatesh B. Adjunctive corticosteroid treatment in septic shock[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(2): 410-419. DOI:10.1097/aln.0000000000002604.
- [28] Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(7): 1003-1016. DOI:10.1007/s00134-018-5197-6.
- [29] Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 342. DOI:10.3389/fped.2020.00342.
- [30] 刘长智, 左六二, 朱瑞秋, 等. 危重患者应用体外膜肺氧合的初步探讨 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(10):1311-1313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.10.020.
- [31] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(6):1061-1093. DOI:10.1097/CCM.0000000000002425.
- [32] Cheng A, Sun HY, Tsai MS, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 152(6): 1526-1536.e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2016.08.038.
- [33] Ro SK, Kim WK, Lim JY, et al. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(3): 1104-1109.e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.03.123.
- [34] Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10250): 545-552. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30733-9.
- [35] Khera R, Cram P, Lu X, et al. Trends in the use of percutaneous ventricular assist devices: analysis of national inpatient sample data, 2007 through 2012[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(6): 941-950. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.7856.
- [36] Combes A, Price S, Slutsky AS, et al. Temporary circulatory support for cardiogenic shock[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 199-212. DOI:10.1016/s0140-6736(20)31047-3.
- [37] Austin D, McCanny P, Aneman A. Post-operative renal failure management in mechanical circulatory support patients[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(13): 833. DOI:10.21037/atm-20-1172.
- [38] Vinclair C, de Montmollin E, Sonnevill R, et al. Factors associated with major adverse kidney events in patients who underwent venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10: 44. DOI:10.1186/s13613-020-00656-w.

(收稿日期 : 2020-09-22)

(本文编辑 : 郑辛甜)