

## 小容量复苏对感染性休克犬血流动力学 和血管外肺水的影响

梁 璐, 王 仲, 徐 军, 于学忠, 马 遂

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院急诊科, 北京 100730

通信作者: 王 仲 电话: 010-65295302, 电子邮件: wangzhong523@vip.163.com

**摘要:** **目的** 观察小容量高渗液体对感染性休克动物模型液体复苏的效果。**方法** 健康杂种犬 24 只, 随机分成高渗盐水组 (HS 组)、高渗盐水-羟乙基淀粉溶液组 (HSS 组)、生理盐水组 (NS 组)、羟乙基淀粉溶液组 (HES 组), 每组 6 只。注射内毒素制成感染性休克模型, 分别使用不同液体进行复苏, 使用脉波指示剂连续心排量监测仪监测血流动力学指标和血管外肺水的变化。**结果** 4 组均可以改善感染性休克的血流动力学指标, 与休克时比较差异具有显著性 ( $P < 0.05$ )。其中 HES 组持续效应最长, HS 组和 HSS 组类似, HSS 组略优于 HS 组, NS 组的维持时间最短。NS 组的血管外肺水增加, 其他 3 组与基础值比较差异无显著性。**结论** 无论使用何种液体进行液体复苏, 都可以改善感染性休克的血流动力学状态, 小容量高渗盐水-羟乙基淀粉溶液同生理盐水、羟乙基淀粉溶液效果相似, 且不增加血管外肺水。

**关键词:** 小容量复苏; 感染性休克; 血流动力学; 血管外肺水

**中图分类号:** R059.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2008)02-0144-05

## Effects of Small Volume Resuscitation on the Hemodynamics and Extravascular Lung Water of Septic Shock Dogs

LIANG Lu, WANG Zhong, XU Jun, YU Xue-zhong, MA Sui

Department of Emergency Medicine, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Zhong Tel: 010-65295302, E-mail: wangzhong523@vip.163.com

**ABSTRACT: Objective** To observe the effect of small volume resuscitation by hypertonic-hyperoncotic solution on the hemodynamics and extravascular lung water of septic shock dogs. **Methods** Lipopolysaccharide of *E Coli* was injected to 24 healthy dogs via femoral vein to induce septic shock. These septic shock dogs were resuscitated with hypertonic salt solutions (HS, 6 ml/kg,  $n = 6$ ), 6% hydroxyethyl starch in combination with HS (HSS, 6 ml/kg,  $n = 6$ ), normal saline (NS, 100 ml/kg,  $n = 6$ ), and 6% hydroxyethyl starch solutions (HES, 33 ml/kg,  $n = 6$ ), respectively. The changes of hemodynamics and extravascular lung water were observed. **Results** After resuscitation, all the solutions improved the hemodynamics of septic shock dogs with significant differences ( $P < 0.05$ ). The effects were superior in HS group and HSS group when compared with in NS group. The extravascular lung water increased in NS group, while no obvious changes were found in the other three groups. **Conclusions** All these four solutions can improve the hemodynamics of septic shock dogs. Small volume hypertonic-hyperoncotic solution has a similar effect in hemodynamics as NS, HS, and HES. Meanwhile, it does not increase the extravascular lung water.

**Key words:** small volume resuscitation; septic shock; hemodynamics; extravascular lung water

*Acta Acad Med Sin*, 2008,30(2):144-148

感染性休克时,由于全身血流分布异常,患者不同程度地存在循环容量相对或绝对不足。因此,液体复苏是感染性休克患者的重要循环支持手段之一,目的是改善血流动力学状态、维持重要器官血液灌注、防止多器官功能障碍的发生<sup>[1,2]</sup>。但是,临床上大多数感染性休克患者由于毛细血管通透性增加,均存在不同程度肺水肿和组织水肿,此时液体复苏导致呼吸功能恶化可能加重氧代谢障碍。因此,在液体复苏的同时监测血流动力学及血管外肺水(extravascular lung water, EVLW)的变化已成关注重点<sup>[3,4]</sup>。控制 EVLW 对于降低肺水肿的发生率、感染的控制及预防有重要意义<sup>[4~6]</sup>。长期以来,对使用何种液体为主进行感染性休克的液体复苏一直存在着争论<sup>[2]</sup>。小容量复苏的概念与方法,提出于20世纪80年代初,多用于对失血性休克的早期复苏,并且取得了良好的临床效果<sup>[7]</sup>,但对于在感染性休克液体复苏中的应用,目前研究较少。本研究采用常规液体和小容量高渗液体对感染性休克动物模型进行液体复苏,使用脉波指示剂连续心排量(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)监测技术对试验动物进行血流动力学和血管外肺水的监测,观察不同液体对感染性休克液体复苏的效果和对血管外肺水的影响。

## 材料和方法

**动物及分组** 选用健康杂种犬24只,雌雄不拘,平均体重20 kg,由北京协和医院动物中心提供。试验动物随机分成4组:高渗盐水(hypertonic salt solutions, HS)组,高渗盐水-羟乙基淀粉溶液(6% hydroxyethyl starch in combination with hypertonic salt solutions, HSS)组、生理盐水(normal saline, NS)组、羟乙基淀粉溶液(6% hydroxyethyl starch solutions, HES)组,每组6只,术前禁食水24 h。

**感染性休克模型的建立** 使用3%的戊巴比妥钠肌肉注射麻醉,麻醉满意后将动物固定于手术台,行气管切开,气管插管,接呼吸机容量控制通气。分别行右侧颈内静脉穿刺置入深静脉导管(7.5FR单腔导管, Arrow公司,美国),连接温度感知接头;右侧股动脉置入PiCCO动脉温度压力导管(PV2014L16, Pulsion公司,德国);左侧股静脉置管,放置双腔深静脉导管(7.5FR单腔导管, Arrow公司,美国),用于给药及输注液体。体表放置电极

监测心电图。以上监护均连至P60监护仪(Philips公司,荷兰)。经左侧股静脉以5 mg/kg的剂量持续泵入内毒素(LPS, O111B4, sigma公司,美国),15 min注射完毕,当犬动脉收缩压降至基础值的60%,维持1 h,认为感染性休克模型制备成功<sup>[8]</sup>。

**液体复苏** 于模型建立后1 h经左侧股静脉留置的深静脉导管输液,进行液体复苏。HS组输入7.5% NaCl溶液6 ml/kg, HSS组输入7.5%的NaCl溶液和羟乙基淀粉130/0.4溶液(HES 130/0.4 Fresenius公司,德国)6 ml/kg的混合液, NS组输入生理盐水100 ml/kg, HES组输入33 ml/kg羟乙基淀粉130/0.4溶液。20 min内输完。然后停止输入任何液体。3 h后实验结束,处死动物。各组容量复苏所用的液体总量分别是:HS组( $125 \pm 18$ ) ml, HSS组( $122 \pm 13$ ) ml、NS组( $2\ 038 \pm 167$ ) ml、HES组( $653 \pm 72$ ) ml。

**监测指标** 犬麻醉成功气管切开接呼吸机后,经体表电极由P60心电监护模块监测心率(heart rate, HR),经右侧颈内静脉导管持续监测中心静脉压(central venous pressure, CVP),经右侧股动脉PiCCO导管监测有创平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心排指数(cardiac index, CI)、每搏输出量指数(stroke volume index, SVI)、体循环阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)、全心舒张末期容量指数(global enddiastolic volume index, GEDVI)等血流动力学指标和血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)。分别于模型建立前,液体复苏开始前,复苏后5、30、60、120、180 min测量上述指标(复苏后5 min不测量EVLWI)。

**统计学处理** 应用SPSS10.0统计软件。所有数据用均数 $\pm$ 标准差表示,各组间均数比较采用单因素方差分析,两组间比较用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

## 结 果

**血流动力学改变** 4组动物在感染性休克模型建立成功后,血流动力学指标均发生明显变化,同休克模型建立前相比,MAP、GEDVI、SVRI显著下降( $P < 0.05$ ), CI、SVI差异无显著性( $P > 0.05$ ) (表1),符合感染性休克的血流动力学表现。

液体复苏完成后5 min,各组的血流动力学均得到

了改善，与液体复苏前相比，差异具有显著性 ( $P < 0.05$ )。其中 NS 组在复苏后 5 min MAP、GEDVI、SVRI、CVP 达到模型建立前的基础水平，在复苏后 30 min，HS 组、HSS 组和 HES 组的 MAP 较液体复苏前显著升高 ( $P < 0.05$ )，之后 HES 的 GEDVI 较前继续升高，在液体复苏后 180 min 时同液体复苏前比较仍保持较高水平；而其他 3 组的 GEDVI 开始下降，其中 NS 组在复苏后 60 min 即开始下降，180 min 时显著低于液体复苏开始前水平 ( $P < 0.05$ )，而复苏后 180 min 时 HS 组与液体复苏前相比，差异无显著性，但 HSS 组同液体复苏前比较仍高于复苏前的

GEDVI 水平 ( $P < 0.05$ )。4 组溶液在感染性休克早期的复苏效果类似，但 HES 组对于容量指标的持续效应最长，在复苏后 180 min 时 GEDVI 仍维持较满意水平，HSS 组在复苏后 180 min 时也维持高于复苏前的容量水平，HS 组在 180 min 时同复苏前容量指标相比，差异无显著性，NS 组的维持时间最短，不足 60 min (表 1)。

**血管外肺水改变** 复苏完成后，NS 组的 EVLWI 逐渐升高，复苏后 180 min 时达到高峰，与液体复苏前相比，差异具有显著性 ( $P < 0.05$ )，其他 3 组的 EVLWI 较液体复苏前相比，差异均无显著性 (表 2)。

表 1 4 组溶液复苏前后血流动力学  
Table 1 Hemodynamics changes before and after resuscitation

指标 Indicators	模型建立前 Before shock		液体复苏前 Before resuscitation		液体复苏后（分钟） After resuscitation （minutes）									
					5		30		60		120		180	
MAP（mmHg）														
NS	102 ±	5.7	53 ±	3.2 *	118 ±	9.1 **	113 ±	7.7 **	112 ±	8.7 **	113 ±	5.3 **	101 ±	6.6 **
HES	107 ±	9.5	51 ±	1.8 *	88 ±	4.7 **	109 ±	5.0 **	118 ±	14.7 **	121 ±	11 **	103 ±	7.8 **
HS	111 ±	4.5	51 ±	2.3 *	72 ±	9.5 **	103 ±	10.2 **	101 ±	7.2 **	99 ±	1.6 **	90 ±	4.2 **
HSS	105 ±	1.9	49 ±	3.7 *	73 ±	8.3 **	110 ±	1.5 **	114 ±	2.7 **	104 ±	9.5 **	96 ±	10.7 **
GEDVI（ml/m <sup>2</sup> ）														
NS	653 ±	27	299 ±	24 *	612 ±	57 **	503 ±	71	394 ±	42	220 ±	37	170 ±	17 **
HES	674 ±	49	314 ±	39 *	451 ±	71 **	500 ±	35	521 ±	27	579 ±	41	409 ±	56 **
HS	683 ±	71	293 ±	18 *	419 ±	27 **	381 ±	65	329 ±	78	295 ±	23	272 ±	38
HSS	691 ±	29	305 ±	47 *	534 ±	26 **	437 ±	44	383 ±	29	335 ±	65	403 ±	15 **
SVI（ml/m <sup>2</sup> ）														
NS	31.0 ±	2.7	20.7 ±	1.8	26.4 ±	1.8	28.3 ±	1.4	26.1 ±	3.3	18.9 ±	2.0	17.8 ±	2.1
HES	31.0 ±	3.9	22.4 ±	2.3	27.9 ±	3.1	29.2 ±	3.1	24.7 ±	1.7	23.5 ±	2.9	15.9 ±	1.7
HS	35.2 ±	4.1	27.8 ±	1.4	30.1 ±	3.5	30.2 ±	2.8	19.9 ±	1.8	21.7 ±	1.7	19.7 ±	2.4
HSS	32.9 ±	4.6	22.1 ±	1.5	30.3 ±	2.8	29.9 ±	2.1	22.9 ±	2.0	21.7 ±	0.9	21.6 ±	2.5
CI [ L/（min · m <sup>2</sup> ）]														
NS	5.91 ±	0.73	4.03 ±	0.15	4.76 ±	0.43	4.08 ±	0.47	4.19 ±	0.21	4.01 ±	0.37	3.23 ±	0.21
HES	5.27 ±	0.85	4.78 ±	0.12	4.53 ±	0.78	4.76 ±	0.39	4.56 ±	0.57	4.05 ±	0.63	3.59 ±	0.51
HS	5.18 ±	0.61	4.07 ±	0.34	4.55 ±	0.22	4.86 ±	0.26	4.75 ±	0.49	4.14 ±	0.11	3.46 ±	0.04
HSS	5.43 ±	1.01	4.17 ±	0.56	4.02 ±	0.31	4.97 ±	0.47	3.99 ±	0.39	3.93 ±	0.71	3.27 ±	0.03
SVRI（dyn · sec · cm <sup>-5</sup> · m <sup>2</sup> ）														
NS	1 351 ±	214	775 ±	315 *	1 010 ±	412 **	1 087 ±	237	903 ±	453	854 ±	279	871 ±	731
HES	1 573 ±	157	697 ±	197 *	902 ±	315 **	775 ±	184	840 ±	276	850 ±	259	799 ±	287
HS	1 479 ±	291	728 ±	437 *	981 ±	287 **	1 052 ±	309	905 ±	413	768 ±	599	689 ±	546
HSS	1 515 ±	243	651 ±	406 *	1 092 ±	239 **	999 ±	247	890 ±	291	798 ±	396	712 ±	418
CVP（mmHg）														
NS	9 ±	3	4 ±	2 *	12 ±	1 **	9 ±	2	9 ±	4	9 ±	1	6 ±	5
HES	11 ±	4	5 ±	3 *	10 ±	2 **	10 ±	3	11 ±	5	11 ±	4	9 ±	5
HS	9 ±	5	3 ±	2 *	8 ±	6 **	9 ±	3	11 ±	2	8 ±	2	7 ±	5
HSS	10 ±	4	4 ±	4 *	9 ±	4 **	10 ±	2	8 ±	5	8 ±	4	7 ±	3

1 mmHg=0.133 kPa; NS: 生理盐水组; HES: 羟乙基淀粉溶液组; HS: 高渗盐水组; HSS: 高渗盐水-羟乙基淀粉溶液组; MAP: 平均动脉压; GEDVI: 全心舒张末期容量指数; SVI: 每搏输出量指数; CI: 心排指数; SVRI: 体循环阻力指数; CVP: 中心静脉压; 与模型建立前比较, \* $P < 0.05$ ; 与液体复苏前比较, \*\* $P < 0.05$

NS: normal saline group; HES: 6% hydroxyethyl starch solutions group; HS: hypertonic salt solutions group; HSS: 6% hydroxyethyl starch in combination with hypertonic salt solutions group; MAP: mean arterial pressure; GEDVI: global enddiastolic volume index; SVI: stroke volume index; CI: cardiac index; SVRI: systemic vascular resistance index; CVP: central venous pressure; \* $P < 0.05$  compared with before shock; \*\* $P < 0.05$  compared with before resuscitation

表 2 4 组溶液复苏前后血管外肺水的变化

Table 2 Changes of extravascular lung water before and after resuscitation (ml/kg)

分组 Group	模型建立前 Before shock	液体复苏前 Before resuscitation	容量复苏后（分钟） After resuscitation（minutes）			
			30	60	120	180
NS	13.1 ± 1.9	11.8 ± 3.1	12.6 ± 1.8	13.4 ± 2.7	16.1 ± 1.9	18.1 ± 1.5 *
HES	12.9 ± 1.4	12.0 ± 1.8	6.1 ± 1.3	6.9 ± 1.8	7.4 ± 1.1	7.0 ± 0.5
HS	12.9 ± 2.9	11.8 ± 2.3	9.7 ± 2.1	9.9 ± 1.5	12.7 ± 1.7	15.1 ± 1.4
HSS	11.7 ± 1.5	10.5 ± 2.5	9.9 ± 1.6	10.8 ± 2.0	11.0 ± 1.8	13.7 ± 1.8

与液体复苏前比较，\*  $P < 0.05$   
\*  $P < 0.05$  compared with before resuscitation

讨 论

小容量复苏已广泛应用于对失血性休克患者的早期液体治疗。传统上需要应用 1 ~ 3 倍于失血量的等渗晶体溶液或全血进行液体复苏，如此大量的液体要在短时间内输入，会造成血管内静水压的升高和血浆胶体渗透压的降低，从而导致组织的水肿，如肺水肿及伴有颅内压升高的脑水肿。小容量高晶体-高胶体渗透压混合液，如 7.5% 氯化钠-10% 羟乙基淀粉或 Dextran，因能够迅速恢复循环血容量、改善心脏循环功能、减轻组织的水肿、降低颅内压，并改善组织和器官的氧供以及减少休克后并发症的发生<sup>[9]</sup>，而越来越多地用于临床上创伤及失血性休克患者的早期液体紧急治疗。由于其临床用量较小，仅需 3 ~ 4 ml/kg，故称为“小容量复苏”（small volume resuscitation）<sup>[10]</sup>。

既往对感染性休克液体复苏研究中，主要比较晶体和胶体液的复苏效果，对小容量高晶体-高胶体渗透压混合液用于感染性休克液体复苏治疗的应用研究较少<sup>[11]</sup>。感染性休克患者由于感染、炎症反应导致容量血管扩张，毛细血管渗漏，有效循环血量不足；而相应的液体复苏及感染、炎症反应导致的毛细血管通透性增高，使发生肺水肿及继发感染的几率明显增加<sup>[12]</sup>。传统的容量评价指标—CVP 和肺动脉嵌顿压的测定易受心血管顺应性、胸腔内压、瓣膜反流等影响，不能准确代表心脏前负荷，更不能反映血管外肺水的变化。近年 PiCCO 技术逐渐应用于临床，为临床医师直接提供两个最重要的血流动力学信息—血管外肺水和心脏容量负荷<sup>[13]</sup>。

本研究观察了 4 种液体复苏对感染性休克血流动力学影响，结果显示：4 种液体在早期均可以改善感染性休克犬的血流动力学状态，复苏效果相似，但羟乙基淀粉溶液（HES 组）维持的血流动力学状

态时间最长，能够更好地维持循环容量，可能的机制是其分子质量大、扩容效果好<sup>[14]</sup>，高渗盐水-羟乙基淀粉溶液（HSS 组）对循环容量的维持类似 HES 组，高渗盐水（HS 组）优于生理盐水（NS 组）。其可能的作用机制为血浆晶体渗透压升高，使细胞内液和组织间液进入血管从而补充血容量；而胶体成分可以延长重新分布的液体在血管内的滞留时间，从而更好地改善血流动力学状态。本研究表明在感染性休克早期，无论使用何种液体进行液体复苏，都可以改善血流动力学状态，小容量复苏液体因用量小，更容易快速恢复循环容量。有研究显示高渗溶液能够减少患者败血症、成人呼吸窘迫综合征及多器官功能衰竭等并发症的发生，并提高患者的存活率，其作用可能与高渗溶液对免疫功能的影响有关<sup>[15]</sup>，因此可能更适用于感染性休克患者的早期复苏。

本研究显示应用不同溶液复苏后，NS 组的 EVLWI 明显增加，其他 3 组与基础值相比差异均无显著性。表明高晶体-高胶体渗透压混合液可以改善感染性休克的血流动力学状态，而不增加血管外肺水<sup>[16]</sup>。控制血管外肺水对于降低肺水肿的发生率、感染的控制及预防有重要意义<sup>[5, 6, 12]</sup>。肺水肿和全身水肿是感染性休克液体复苏的主要并发症，使用小容量液体复苏可以减少这些并发症的发生，提高感染性休克液体复苏成功率。

参 考 文 献

[1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1):296-327.  
[2] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and

- septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(4):536-555.
- [3] Martin GS, Eaton S, Mealer M, *et al.* Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2005, 9(2):R74-R82.
- [4] Khan S, Trof RJ, Groeneveld AJ. Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13(3):303-307.
- [5] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, *et al.* Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients [J]. *Chest*, 2002, 122(6):2080-2086.
- [6] 杨丛山, 邱海波, 刘松桥, 等. 血管外肺水指数对感染性休克患者预后的评价 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(3):192-195.
- [7] Meybohm P, Cavus E, Bein B, *et al.* Small volume resuscitation: a randomized controlled trial with either norepinephrine or vasopressin during severe hemorrhage [J]. *J Trauma*, 2007, 62(3):640-646.
- [8] Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock [J]. *J Surg Res*, 1990, 49(2):186-196.
- [9] Pantaleon LG, Furr MO, McKenzie HC 2nd, *et al.* Cardiovascular and pulmonary effects of hetastarch plus hypertonic saline solutions during experimental endotoxemia in anesthetized horses [J]. *J Vet Intern Med*, 2006, 20(6):1422-1428.
- [10] Kreimeier U, Prueckner S. Small-volume resuscitation from hemorrhagic shock by hypertonic saline dextran-conceptional basis and historical background [J]. *Eur Surg Res*, 2002, 34(1-2):138-144.
- [11] Poli-de-Figueiredo LF, Cruz RJ Jr, Sannomiya P, *et al.* Mechanisms of action of hypertonic saline resuscitation in severe sepsis and septic shock [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2006, 6(2):201-206.
- [12] Michard F. Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(4):1186-1192.
- [13] Brock H, Gabriel C, Bibl D, *et al.* Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2002, 19(4):288-294.
- [14] Marx G, Pedder S, Smith L, *et al.* Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation [J]. *Shock*, 2004, 21(4):336-341.
- [15] Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, *et al.* Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2002, 17(6):496-501.
- [16] Molnar Z, Mikor A, Leiner T, *et al.* Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(7):1356-1360.

(2007-10-25 收稿)