论著

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201410195

动静脉二氧化碳分压差/氧含量差值在重症脓毒症及休克患者复苏中的意义

田洪居[1],姜 燕[1],李建英[1],陈仲清[2] (361026 福建 厦门,厦门市海沧医院 ICU[1];510515 广州,南方医科大学附属南方医院 ICU[2])

[摘要] **目的** 探讨动静脉二氧化碳分压差/氧含量差[P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2]值在重症脓毒症和脓毒性休克患者复苏中的指导意义。**方法** 入选厦门市海沧医院收治的重症脓毒症或脓毒性休克患者40例,根据脓毒症指南要求进行复苏,患者均分别于复苏前(0 h)、复苏后6 h和24 h测定动脉和上腔静脉血气及血浆乳酸浓度,计算各时间点的P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值,与相应时间点的血浆乳酸浓度做相关性统计学分析;分别比较复苏前后的P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值及乳酸浓度,分析P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值对患者预后的影响。**结果** 0、6 h和24 h的P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值与血浆乳酸浓度均有较好的相关性($r=0.737$, $P<0.01$; $r=0.841$, $P<0.01$; $r=0.785$, $P<0.01$),6、24 h的血浆乳酸浓度及P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值较0 h均有显著性下降,差异有统计学意义($P<0.01$);ICU存活患者的P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值在0、6 h及24 h均较死亡患者低,差异有统计学意义($P<0.01$),复苏前后该比值下降趋势也较之明显。**结论** P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值与血浆乳酸浓度具有较好的相关性,可提示组织缺氧情况及患者预后,对重症脓毒症和脓毒性休克患者的复苏具有指导意义。

[关键词] 血浆乳酸浓度;动静脉二氧化碳分压差/氧含量差;早期目标导向治疗;重症脓毒症;脓毒性休克

[中图法分类号] R441.9;R446.112;R631.2 [文献标志码] A

Significance of venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio in guiding fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock

Tian Hongju[1], Jiang Yan[1], Li Jianying[1], Chen Zhongqing[2] ([1]ICU, Xiamen Haicang Hospital, Xiamen, Fujian Province, 361026; [2]ICU, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510515, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the significance of venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio in guiding the fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. **Methods** A retrospective study of 40 patients with severe sepsis and septic shock was enrolled in this study. The patients underwent resuscitation through early goal directed therapy (EDGT). The blood lactate and P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio before resuscitation (0 h), and at 6 h and 24 h after resuscitation were measured and calculated, and their correlation was statistically analyzed. Blood lactate and P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio before and after resuscitation were compared, and the effect of P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio on the prognosis was analyzed. **Results** There was significant correlation between blood lactate and P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio at 0, 6 and 24 h ($r=0.737$, $P<0.01$; $r=0.841$, $P<0.01$; $r=0.785$, $P<0.01$). Compared with those at 0 h, the blood lactate and P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio at 6 and 24 h were significantly decreased, blood lactate: (5.2 ± 1.9 *vs* 6.9 ± 1.6 mmol/L, $P<0.01$) and (5.3 ± 2.0 *vs* 6.9 ± 1.6 mmol/L, $P<0.01$); P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio: (1.8 ± 0.6 *vs* 2.5 ± 0.6, $P<0.01$) and (1.9 ± 0.7 *vs* 2.5 ± 0.6, $P<0.01$). The P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio of ICU survivors was lower than that of nonsurvivors at

[通信作者] 田洪居,E-mail: tianhongju1976@gmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150505.1358.003.html(2015-05-05)

0, 6 and 24 h ($P<0.01$). **Conclusion** There is significant correlation between blood lactate and P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio, and P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 ratio can reflect the tissue hypoxia and patients' prognosis, and guide the fluid resuscitation in the patients with severe sepsis and septic shock.

[**Key words**] blood lactate; venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio; early direct goal therapy ;severe sepsis; septic shock

Corresponding author: Tian Hongju, E-mail: tianhongju1976@gmail.com

在重症脓毒症和脓毒性休克患者中,主要的病理生理学改变是微循环障碍所致的全身组织缺氧,引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),最后导致患者死亡[1-2]。大量研究证实血浆乳酸浓度是机体组织无氧代谢的生物指标,组织缺氧时浓度升高,缺氧改善后下降,在休克患者液体复苏的指导意义优于中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)[3-4]。但血浆乳酸浓度受多种因素影响,如影响乳酸清除代谢的肝脏疾病、血液稀释等。近年国外有研究表明由呼吸商演绎而来的动静脉二氧化碳分压差/动静脉氧含量差[P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2]值能反映组织的缺氧情况,在休克患者复苏中具有指导作用[5-6]。本研究在重症脓毒症和脓毒性休克患者早期目标导向治疗(early direct goal therapy,EDGT)前后,分别对P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值与血浆乳酸浓度的相关性进行分析,以血浆乳酸浓度为参照,探讨P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值在严重脓毒症及脓毒症休克患者复苏中的指导意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象及入选条件

选取2012年3月至2014年3月入住厦门市海沧医院重症医学科的重症脓毒症或脓毒性休克患者。纳入标准:①在6 h内达到EGDT目标,即中心静脉压(CVP)8~12 mmHg,平均动脉压(MAP)≥65 mmHg;尿量≥0.5 mL/(kg·h);$ScvO_2$≥70%;②有感染原因,存在全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)、重症脓毒症和脓毒性休克的临床表现,符合2001年危重病医学会、欧洲危重病医学会、美国胸科医师协会、外科感染学会对脓毒症和脓毒性休克的诊断标准。排除标准:①不可逆的临终状态;②存在中心静脉或动脉置管术禁忌;③原发严重中枢神经系统病变,严重肝肾功能不全;④存在心肌梗死、急性冠脉综合征或急性心功能不全;⑤药物引起的酸中毒。本研究通过厦门市海沧医院伦理委员会审批,患者或其家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 一般治疗 患者入住ICU后,均行经口气管插管、有创机械通气及适度镇静、镇痛,Ramsay评分为2~3分;体温>38.3 ℃时给予降温,控制在36~38.3 ℃,呼吸模式均采用同步间歇指令通气(synchronized intermittent mandatory ventilation,SIMV),潮气量(VT)为(6.2±1.8)mL/kg,通气频率(RR)为(17.4±3.2)/min,呼气末正压通气(positive end expiratory pressure,PEEP)为(9.5±3.1)cmH_2O,吸入氧浓度(FIO_2)为(50.2±12.6)%。呼吸末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)控制在35~45 mmHg。放置上腔深静脉置管、动脉置管,进行6 h内EDGT集束化治疗;连续测定有创动脉压、中心静脉压;导尿管持续监测尿量;液体复苏前(0 h)和EDGT后6、24 h时测定动脉和上腔静脉血气和血浆乳酸浓度。

1.2.2 液体复苏实施步骤 ①若液体复苏过程中CVP达到8~12 mmHg,而$ScvO_2$仍未达到70%,可以输注浓缩红细胞,使血细胞比容≥0.30,也可以输注多巴酚丁胺,提高心排血量;②如果充分液体复苏后仍不能维持有效动脉血压和组织灌注,应考虑使用升压药物,首选去甲肾上腺素;③如果充分液体复苏和应用升压药后血压仍不稳定,可以静脉输注氢化可的松200~300 mg/d;④其他综合治疗包括第一时间留取培养标本、早期应用合理抗生素、控制血糖、呼吸支持、器官保护、营养支持,以及深静脉血栓和应激性溃疡等并发症的防治。整个输液过程均用加温输液器进行。

1.3 观察指标及检测方法

记录入选患者的基本资料,包括年龄、性别、诊断、感染部位和APACHAⅡ评分等。分别在EDGT治疗前0 h及治疗后6、24 h 3个时间点,同时进行中心静脉、动脉血气分析及血浆乳酸浓度测定,记录血红蛋白(Hb)、动脉血氧饱和度(SaO_2)、$ScvO_2$、动脉血氧分压(PaO_2)、中心静脉血氧分压($PcvO_2$)以及血浆乳酸浓度,进行相应时间段的SOFA评分。根据P(v-a)CO_2为动脉与中心静脉二氧化碳的分压差及动静脉氧含量差[C(a-v)O_2]=1.34×Hb×(SaO_2-$ScvO_2$)+0.03×(PaO_2-$PcvO_2$),算出P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值。记录各时点的心率(HR)、MAP、CVP、$ScvO_2$、C(a-v)O_2、P(v-a)CO_2。同时在入选患者临床资料分析中进行ICU存活和死亡分组,对2组患者在相应研究时间点的P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2值及该比值的变化趋势进行比较分析。

表1 复苏前后重症脓毒症和脓毒性休克患者血流动力学及组织氧合变化（$n=40, \bar{x}\pm s$）

时相点	CVP(mmHg)	MAP(mmHg)	HR(/min)	pH值	$ScvO_2$(%)	$C(a\text{-}v)O_2$(mL)	$P(v\text{-}a)CO_2$(mmHg)
0 h	5.1±1.8	60.5±15.2	110.3±20.2	7.2±0.16	67.0±15.1	3.2±1.1	8.2±1.0
6 h	9.7±1.4[a]	80.3±10.5[a]	95.1±14.7[a]	7.3±0.09[a]	76.7±8.4	3.4±1.3[a]	6.0±1.4[a]
24 h	9.2±2.0[a]	75.4±9.1[a]	90.4±16.8[a]	7.3±0.12[a]	77.1±9.3	3.3±1.5[a]	5.9±1.6[a]

a：$P<0.05$，与0 h比较

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件，连续变量以$\bar{x}\pm s$表示，变量相关性分析采用Bivariate分析（Pearson相关系数）；变量比较采用配对t检验和独立样本t检验。

2 结果

2.1 患者一般资料

重症脓毒症和脓毒性休克患者共74例，其中19例入ICU时休克已超过24 h，8例24 h内死亡，均予排除；液体复苏后有7例患者$ScvO_2<70\%$未达标，予排除。最终入选患者40例，包括男性24例，女性16例，年龄25～80（58.8±13.8）岁；其中重症脓毒症33例，脓毒性休克7例；呼吸道感染25例，腹腔内感染10例，泌尿系感染4例，其他部位感染5例，APACHA Ⅱ评分为（20±4）分。

2.2 EDGT复苏前后患者主要血流动力学及组织氧合变化

患者EDGT复苏后，CVP、HR、MAP、pH值均得到改善，差异有统计学意义（$P<0.05$），$ScvO_2$差异无统计学意义（$P>0.05$），$C(a\text{-}v)O_2$升高及$P(v\text{-}a)CO_2$下降差异均有统计学意义（$P<0.05$，表1）。

2.3 EDGT复苏前后$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值与血浆乳酸浓度的相关性

EDGT复苏前（0 h）及复苏后6、24 h的$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值与血浆乳酸浓度均有较好的相关性（$P<0.01$，表2）。

表2 重症脓毒症和脓毒性休克患者$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值与血浆乳酸浓度的相关性（$n=40, \bar{x}\pm s$）

时相点	血浆乳酸浓度(mmol/L)	$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$	r值	P值
0 h	6.9±1.6	2.5±0.5	0.737	<0.01
6 h	5.2±1.9	1.8±0.6	0.841	<0.01
24 h	5.3±2.0	1.9±0.7	0.785	<0.01

2.4 EDGT复苏前后$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值及血浆乳酸浓度比较

与EDGT复苏前比较，EDGT复苏后6、24 h，血浆乳酸浓度及$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值均显著下降，SOFA评分也相应降低（分别为8.8±2.1、8.0±3.4、7.9±2.5），差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。

2.5 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值在ICU存活患者和死亡患者中的比较分析

40例患者中ICU存活31例，9例死亡，存活组患者$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值在复苏前后均较死亡组低[(2.25±0.23) *vs* (3.00±0.22)，(1.53±0.19) *vs* (2.80±0.17)，(1.59±0.39) *vs* (2.90±0.18)，$P<0.01$]，存活组患者复苏后$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$值下降明显，死亡组患者中该比值下降趋势相对缓和。

3 讨论

重症脓毒症和脓毒性休克的病理生理学是以微循环障碍为主的全身炎症反应。微循环障碍持续存在将最终使组织缺血、缺氧，实质细胞呼吸窘迫和器官功能障碍的发生，致使机体的心、肝、肾、脑、胰腺等器官发生功能衰竭[2,6]。组织缺氧为供氧不足和组织细胞氧摄取利用障碍两方面原因[7]，故重症脓毒症和脓毒性休克患者的复苏应以尽早改善微循环和提高组织氧摄取、纠正组织缺氧为最终目标。因此，早期识别和评价重症脓毒症和脓毒性休克患者的严重程度，并通过积极液体复苏治疗，改善组织循环灌注，纠正机体代谢紊乱是改善预后的关键，故寻找简单敏感指标评价脓毒症和脓毒性休克患者的严重程度是至关重要的。EDGT中以$ScvO_2\geqslant70\%$为治疗目标之一，并以它为反映微循环氧供充足的指标。但是从EDGT概念提出后，时至今日仍有专家学者提出质疑，即使$ScvO_2\geqslant70\%$，也未必就不存在组织缺氧[6,8]。血乳酸升高是组织缺氧的早期敏感指标[9]，但乳酸受多种因素影响，如影响乳酸清除代谢的肝脏疾病、液体复苏导致的血液稀释等，且相对滞后。

机体单位时间内产的CO_2（VCO_2）与耗氧量（VO_2）的比值，即VCO_2/VO_2[10]，在机体组织缺氧时VO_2下降，有氧代谢产生的CO_2相应减少，无氧代谢所产生的酸性代谢物在碱性缓冲对（如$HCO3^-$）缓冲生产CO_2增加，因此，总CO_2产物几乎没减少，总体上导致VCO_2/VO_2升高[11]。在通气及代谢恒定时，VCO_2取

决于组织灌注,组织低灌注时 VCO_2 升高[12],因此,VCO_2/ VO_2同时体现机体组织氧供和氧摄取情况。根据 Fick 公式:$VO_2 = C(a\text{-}v)O_2$,$VCO_2 = C(v\text{-}a)CO_2$,$VCO_2/VO_2 = C(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$,在生理学上 PCO_2 与 VCO_2 呈直线正相关关系[13]。本研究所考核的指标 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值能准确反映 VCO_2/VO_2,因而 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值作为反映机体组织缺氧及缺氧改善情况的指标具有理论基础。

$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值从理论上作为组织缺氧指标比血浆乳酸浓度反应更早、更快、更纯粹[6]。血乳酸浓度作为组织缺氧的早期敏感代谢指标已经被多项研究证实,在重症脓毒症和脓毒性休克患者中,EDGT 复苏能使此类患者组织缺氧得到相应的改善,血浆乳酸浓度能相应地下降[8]。我们以血浆乳酸浓度为标准参照,研究 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值与血浆乳酸浓度的相关性,探讨 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值在组织缺氧、缺氧改善中是否与血浆乳酸浓度一样敏感。能否作为一个反映组织灌注水平的指标,在休克患者复苏中起到指导意义。

本研究中所有患者均行有创机械通气,复苏前后 $P_{ET}CO_2$ 均维持在正常水平(35 ~ 45 mmHg),维持适度体温和镇痛、镇静水平,严格控制了 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值的潜在影响因素。本研究发现重症脓毒症和脓毒性休克患者经过 EDGT 复苏后,血液动力学稳定,$C(a\text{-}v)O_2$ 升高及 $P(v\text{-}a)CO_2$ 下降差异均有统计学意义;$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值不管在复苏前还是在复苏后,均与血浆乳酸浓度具有很好的相关性。复苏前后 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值随血浆乳酸浓度相应下降,差异具有统计学意义;在对 ICU 存活和死亡分组分析中发现 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值对患者预后有一定的提示作用。说明了 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值能反映机体组织缺氧和氧债情况,在重症脓毒症和脓毒性休克患者复苏中是否改善或纠正组织缺氧和氧债具有指示作用。近来国外学者 Monnet 等[6]证实了 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值和血浆乳酸浓度同样在休克患者液体复苏中具有指导意义,且具有对缺氧反应快、影响因素少的优点;Mekontso-Dessap 等[5]研究发现 $P(v\text{-}a)Co_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值能反映患者的无氧代谢情况。因此,$P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值作为一个机体组织缺血缺氧的代谢指标在重症脓毒症和脓毒性休克患者的治疗中具有指导意义。

本研究样本量较小,且未能论证各种可能潜在影响因素对 $P(v\text{-}a)CO_2/C(a\text{-}v)O_2$ 值的影响。下一步可行多中心合作研究,根据大量的临床资料进行分析,量化及优化该比值,探讨相关影响因素的干扰,分析其在休克患者治疗转归中的指导意义。

参考文献:

[1] 马晓春. 应加深对脓毒症微循环功能障碍的认识[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 66 - 67.

[2] 周红, 刘鑫, 郑江. 脓毒症治疗——挑战与机遇并存[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(2): 91 - 94.

[3] Jansen T C, van-Bommel J, Schoonderbeek F J, *et al*. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(6): 752 - 761.

[4] Jones A E, Shapiro N I, Trzeciak S, *et al*. Lactate clearance *vs* central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2010, 303(8): 739 - 746.

[5] Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, *et al*. Combination of venoarterial PCO_2 difference with arteriovenous O_2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(3): 272 - 277.

[6] Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, *et al*. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders[J]. Crit Care Med, 2013, 41(6): 1412 - 1420.

[7] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010: 383 - 384.

[8] van-Beest P A, Hofstra J J, Sehuhz M J, *et al*. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in the Netherlands[J]. Crit Care, 2008, 12(2): R33.

[9] Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2011, 19: 74.

[10] 姚泰. 生理学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 307 - 308.

[11] Randall H M Jr, Cohen J J. Aneaerobic CO2 production by dog kidney *in vitro*[J]. Am J Physiol, 1966, 211(2): 493 - 505.

[12] 赵红杰, 黄英姿, 刘艾然, 等. 动静脉血二氧化碳分压差评价感染性休克患者疾病严重程度与预后的意义[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(6): 437 - 440.

[13] West J B. Gas transport to the periphery: how gases are moved to the peripheral tissues?[M]. West J B. Respiratory physiology, the essentials. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990, 69 - 85.

(**收稿**:2014-10-31;**修回**:2014-12-14)

(编辑 龙 亮)