· 临床研究 ·

不同目标导向治疗对脓毒症低灌注患者脑氧代谢和 S100β 蛋白的影响

黄义洲[1],吴卞梁[1],刘月[1],袁林芳[1],耿晓娟[2],赵文静[2*]

([1] 徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室,徐州 221004;[2] 徐州医科大学附属医院重症医学科,徐州 221000)

【摘 要】 目的 比较两种不同目标导向治疗方法对脓毒症低灌注患者脑氧代谢和 S100β 蛋白的影响。**方法** 选取 2017 年 5 月至 2018 年 8 月徐州医科大学附属医院重症监护室收治需要机械通气治疗的脓毒症低灌注患者 60 例,采用随机数表法将其分成 2 组(n=30):改良早期目标导向治疗组(M 组)和标准治疗组(S 组),M 组根据 2016 年拯救脓毒症国际治疗指南结合 FloTrac/Vigileo 系统监测 SVV 指导液体复苏,治疗的前 6 h 时内达到以下目标:每博变异度(SVV)≤13%、平均动脉压(MAP)≥65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、乳酸清除率≥10%或者乳酸值(Lac)<2.0 mmol/L。S 组以收缩压(SBP)和休克指数(SI)为导向进行液体复苏,治疗的前 6 h 时内使 SBP≥100 mmHg 和 SI<0.8。比较 2 组患者复苏前(T1)、复苏后 6 h(T2)、24 h(T3)、48 h(T4)的局部脑氧饱和度(rSO_2)、血清 S100β 蛋白的浓度、颈内静脉血氧饱和度($SjvO_2$)、动脉和颈内静脉血氧含量差($Da\text{-}jvO_2$)、脑氧摄取率($CERO_2$)、血流动力学指标、Lac 值、急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分。同时,记录并比较 2 组患者 48 h 内静脉补液量、血管活性药物使用比例、心脑血管不良事件发生率、重症监护室(ICU)的停留时间、住院时间、住院期间死亡率。**结果** 与 T1 时比较,2 组患者 T2-T4 时 rSO_2、$SjvO_2$ 均升高,$Da\text{-}jvO_2$、$CERO_2$、S100β 均降低(P<0.05);与 S 组比较,M 组 T2 时 rSO_2[(66.7±2.6)% *vs* (63.4±1.8)%]升高、S100β[(0.29±0.04) *vs* (0.34±0.04) μg/L]降低(P<0.05),T3-T4 时 $SjvO_2$[(68.5±2.5)% *vs* (65.7±1.2)%]、[(71.3±2.3)% *vs* (68.0±2.6)%]均升高,$Da\text{-}jvO_2$[(51.8±3.8)% *vs* (54.3±2.6)%]、[(44.5±2.6)% *vs* (48.3±3.9)%]、$CERO_2$[(31.7±2.2)% *vs* (33.2±1.4)%]、[(27.6±1.6)% *vs* (33.0±2.5)%]均降低(P<0.05);与 T1 时比较,2 组患者 T2-T4 时 MAP、CVP 均升高,HR、Lac、APACHEⅡ评分均降低(P<0.05);M 组 T2 时 CVP 低于 S 组[(8.5±1.0) *vs* (10.0±1.3) cmH_2O],M 组在 T2 时补液量少于 S 组[(2 783±307) *vs* (3 087±382) ml,P<0.05];2 组患者 ICU 停留时间、心脑血管不良事件发生率、住院时间、住院期间死亡率的比较,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 与标准治疗相比,基于 SSV 和乳酸清除率的改良早期目标导向治疗更能优化脓毒症低灌注患者脑氧代谢平衡,并且在复苏早期改善脑灌注和减轻脑损伤方面更具有优势,具有一定临床价值。

【关键词】 目标导向;脓毒症;低灌注;脑氧代谢;S100β 蛋白

【中图分类号】 R5;R64 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.034

Effects of different goal-directed therapies on cerebral oxygen metabolism and S100β level in patients with sepsis-induced hypoperfusion

HUANG Yi-Zhou[1], WU Bian-Liang[1], LIU Yue[1], YUAN Lin-Fang[1], GENG Xiao-Juan[2], ZHAO Wen-Jing[1*]

([1]Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; [2]Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

【Abstract】 Objective To compare the effects of 2 different goal-directed therapies on cerebral oxygen metabolism and S100β level in patients with sepsis-induced hypoperfusion. **Methods** From May 2017 to August 2018, a total of 60 patients with sepsis-induced hypoperfusion, who required mechanical ventilation and were admitted to the Intensive Care Unit of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were randomly divided into modified early goal-directed therapy group (group M) and standard therapy group (group S), with 30 patients in each group. In group M, fluid resuscitation was guided by 2016 Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock combined with stroke volume variation (SVV) monitored by FloTrac/Vigileo system, and then the following goals were required to reach during the first 6 h of therapy: SVV ≤13%, mean arterial pressure

收稿日期: 2018-11-10; **接受日期**: 2018-11-27

基金项目: 吴阶平基金会恒睿基金重点课题(HRJJ2018753);江苏省"六大人才高峰"D 类资助项目(2009059)

通信作者: 赵文静, E-mail: zhaowj886@163.com

(MAP) ≥65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), and lactate clearance rate ≥10% or lactic acid (Lac) <2.0 mmol/L. In group S, the first 6 h of fluid resuscitation was directed by the goals of systolic blood pressure (SBP) ≥100 mmHg and shock index (SI) <0.8. The regional oxygen saturation (rSO_2), serum S100β level, jugular venous oxygen saturation ($SjvO_2$), arteriovenous blood oxygen content difference (Da-jvO_2), cerebral extraction rate of oxygen ($CERO_2$), hemodynamic parameters, serum Lac level, acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score were compared between the 2 groups at pre-resuscitation (T1), first 6 h of resuscitation (T2), 24 h of resuscitation (T3), and 48 h of resuscitation (T4). Meanwhile, the volume of intravenous fluid infusion within 48 h, proportion of the patients receiving vasopressor, incidence rate of adverse cardiac and cerebral vascular events, length of intensive care unit (ICU) and hospital stay, and hospital mortality were recorded and compared between the 2 groups. **Results** The levels of rSO_2 and $SjvO_2$ were significantly increased, and those of Da-jvO_2, $CERO_2$ and S100β were obviously decreased at T2-T4 than at T1 in both groups ($P<0.05$). In the group M, the rSO_2 level was significantly higher [(66.7±2.6) % *vs* (63.4±1.8)%] and S100β level was notably lower [(0.29±0.04) *vs* (0.34±0.04) μg/L)] at T2, the level of $SjvO_2$ [(68.5±2.5) % *vs* (65.7±1.2)%, (71.3±2.3)% *vs* (68.0±2.6)%] was remarkably increased and those of Da-jvO_2 [(51.8±3.8)% *vs* (54.3±2.6)%, (44.5±2.6)% *vs* (48.3±3.9)%] and $CERO_2$ [(31.7±2.2)% *vs* (33.2±1.4)%, (27.6±1.6)% *vs* (33.0±2.5)%] were significantly lower at T3-T4 when compared with the group S (all $P<0.05$). Compared with the values at T1, those of MAP and central venous pressure (CVP) were significantly increased and those of heart rate (HR), Lac level and APACHE Ⅱ score decreased at T2-T4 in both groups ($P<0.05$). At T2, the group M had significantly lower CVP [(8.5±1.0) *vs* (10.0±1.3) cmH_2O] and less amount of intravenous fluid infusion [(2 783±307) *vs* (3 087±382) ml] than the other group ($P<0.05$). There were no statistical differences in the length of ICU and hospital stay, incidence rate of adverse cardiac and cerebral vascular events, and hospital mortality between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** The modified early goal-directed therapy based on SVV and lactate clearance rate is superior to the standard therapy not only in optimization of cerebral oxygen metabolism balance, but also in improvement of cerebral perfusion and attenuation of brain injury during the early resuscitation.

【Key words】 goal-directed therapy; sepsis; hypoperfusion; cerebral oxygen metabolism; S100β

This work was supported by the Key Project of Hengrui Fund of WU Jie-Ping Foundation (HRJJ2018753) *and the Project of "Six-Major-Talent Summit" of Jiangsu Province, Level D* (2009059).

Corresponding author: ZHAO Wen-Jing, E-mail: zhaowj886@163.com

脓毒症(sepsis)是机体对感染反应失调而导致威胁生命的器官功能障碍,其发病率和病死率都很高[1]。脓毒症患者发生低灌注大脑微循环障碍所致脑氧供需失衡是脓毒症脑损伤的主要原因之一,脓毒症低灌注不仅导致脑氧代谢失衡,还会增加脓毒症患者的致残率和长期认知功能障碍的发生率[2]。早期目标导向液体治疗(early goal-directed fluid therapy,EGDT)是治疗脓毒症的重要方法,其通过预设的生理目标值来指导静脉补液和血管活性药物使用,以尽快恢复器官组织的有效灌注和氧供需平衡[3,4]。目前临床上关于不同目标导向液体复苏治疗对脓毒症低灌注患者脑氧代谢和S100β蛋白的影响尚未见报道。本研究拟通过监测脓毒症低灌注患者在两种不同的目标导向治疗前后的脑氧代谢和S100β蛋白浓度等指标的变化,以探讨不同目标导向治疗对脓毒症患者发生低灌注时脑氧代谢和S100β蛋白的影响,为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取徐州医科大学附属医院2017年5月至2018年8月重症监护室(intensive care unit,ICU)收治的需要机械通气治疗的脓毒症所致低灌注患者60例作为研究对象,其中男性37例,女性23例。纳入标准:(1)年龄≥18岁,性别不限;(2)参照2016年脓毒症3.0的定义和2016年拯救脓毒症运动指南诊断脓毒症;(3)低灌注定义:虽经初始液体冲击治疗但仍存在持续性低血压[平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)<65 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa],或者血乳酸值≥4 mmol/L。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)脑血管意外、颅脑损伤、肝性昏迷等其他原因导致的神志不清;(3)合并其他类型的休克;(4)急性心肌梗死、妊娠、疾病终末期、大面积烧伤、张口极度困难、心律失常、心功能Ⅲ级以上;(5)脓毒症低灌注发生时间>24 h;(6)未签署知情同意书。入选患者采用随机数表法1∶1随机分为改良早期目标导向治疗组(modified early goal-directed therapy group,M组)和标准治疗组(standard therapy group,S组),每组各30例。本研究已通过医院伦理委员会批准(XYFY2018-KL020-01),所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

所有纳入研究的60例患者均行桡动脉穿刺置

管和颈内静脉穿刺置管术，床旁监护仪持续动态监测患者的心率、MAP、脉搏氧饱和度（pulse oxygen saturation，SpO_2）、中心静脉压（central venous pressure，CVP），机械通气参数设置：通气方式为容量控制模式，潮气量 8～10 ml/kg，呼吸频率 12～15 次/min，吸呼比 1∶2；予以相同的镇静、镇痛药物，使 RASS 评分在 -1 ～ -2 分之间，局部脑氧饱和度监测仪（EGOS-600A，中国苏州）持续监测患者的局部脑氧饱和度（regional oxygen saturation，rSO_2），M 组患者桡动脉置管接 FloTrac/Vigileo 心输出量系统（MHM1E，中国上海），动态监测患者的每博变异度（stroke volume variation，SVV）。

改良早期目标导向治疗组补液方法：入组后按 2016 年拯救脓毒症国际治疗指南早期液体复苏结合 FloTrac/Vigileo 系统监测 SVV 来治疗。在复苏治疗的前 6 h 内达到以下目标：SVV ≤13%、MAP ≥65 mmHg、乳酸清除率>10%或者乳酸值<2.0 mmol/L。具体措施如下。在复苏的第 1 个 3 h 输注晶体液≥30 ml/kg，并不断反复评估血流动力学状态，随后根据 SVV 来评估患者对容量负荷试验的反应性和耐受性。补液复苏治疗过程中，若 SVV>13%，则考虑容量耐受性良好，继续快速输注晶体液；若出现 SVV≤13%，则控制液体复苏输注速度，然后根据维持 SVV≤13%所需生理需要量调整输液速度。评估 MAP：若 MAP<65 mmHg，则静脉泵入去甲肾上腺素，并联合调整输液速度，维持 SVV≤13%及调整药物剂量，维持 MAP≥65 mmHg。评估乳酸清除率和乳酸值：乳酸清除率<10%或者乳酸值≥2.0 mmol/L，则给予多巴酚丁胺泵入，每隔 1 h 复查乳酸值，计算乳酸清除率。若乳酸清除率≥10%或者乳酸值<2.0 mmol/L，则复苏达标。

标准治疗组液体治疗方法：参考文献[15]，复苏的前 6 h，以收缩压（systolic blood pressure，SBP）≥100 mmHg 和休克指数（shock index，SI）<0.8 为导向输液治疗。具体措施如下。复苏第 1 个小时的前 20 min 内给予 500～1 000 ml 首量晶体液，1 h 内的首次液体总量为 2 L，然后评估 SBP 和 SI。若 SBP≥100 mmHg，则之后维持静脉输注晶体液 250～500 ml/h；若 SBP≤100 mmHg 或者 SI≥0.8，评估液体是否足量：如果足量，则给予去甲肾上腺素，使 SBP≥100 mmHg；如果液体量不足，则重复第 1 个小时的液体治疗，使 SBP≥100 mmHg，然后维持静脉输注晶体液 250～500 ml/h。评估患者循环系统是否出现低灌注，若患者仍是低灌注，则重复上述步骤，直到不再出现低灌注。之后每 1 h 评估 1 次患者灌注情况，监测液体是否过量，复查血乳酸值。

2 组患者若血红蛋白（hemoglobin，Hb）<70 g/L，则输注红细胞悬液，维持 Hb≥70 g/L。根据脓毒症和脓毒性休克诊疗指南和本科室常规的诊疗规范，对患者进行抗感染治疗和相应器官功能支持。

1.3 指标检测

分别于复苏前（T1）、复苏后 6 h（T2）、24 h（T3）、48 h（T4）采集动脉血和颈内静脉血样标本，行血气分析，记录急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分、pH 值、动脉血氧分压（arterial partial pressure of oxygen，PaO_2）、rSO_2、动脉血氧饱和度（arterial pressure saturation，SaO_2）、乳酸值，颈内静脉血氧分压（jugular venous oxygen pressure、$PjvO_2$）、颈内静脉血氧饱和度（jugular venous oxygen saturation，$SjvO_2$），并根据 Fick 公式计算出动脉和颈内静脉血氧含量差（arteriovenous blood oxygen content difference，Da-jvO_2）、脑氧摄取率（cerebral extraction rate of oxygen，$CERO_2$）。Fick 公式：$CaO_2 = Hb \times 1.36 \times SaO_2 + 0.003l \times PaO_2$；$CjvO_2 = Hbx\ 1.36 \times SjvO_2 + 0.0031 \times PjVO_2$；$Da\text{-}jvO_2 = CaO_2 - CjvO_2$；$CERO_2 = (CaO_2 - CjvO_2) \div CaO_2 \times 100\%$。

同时，记录患者 48 h 内复苏液体量、血管活性药物使用情况、ICU 停留的时间、住院时间、心脑血管不良事件发生率、住院期间死亡率。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。正态计量资料采用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，偏态分布的计量资料以中位数（M）和四分位数间距（Q_1，Q_3）表示，计数资料用例数（百分率）表示；组间正态计量资料比较采用独立样本 t 检验，偏态计量资料比较用 Mann-Whitney U 检验；计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；组内不同时间点比较采用重复测量方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者基线资料比较

2 组患者性别、年龄、体质量指数、纳入研究时补液量，APACHE Ⅱ 评分、查尔森合并症指数、原发感染部位等差异均无统计学意义（$P>0.05$；表 1）。

2.2 脑氧代谢指标和 S100β 蛋白浓度比较

与 T1 时比较，2 组患者 T2-T4 时 rSO_2、$SjvO_2$ 均升高，Da-jvO_2、$CERO_2$、S100β 均降低（$P<0.05$）；与 S 组比较，M 组 T2 时 rSO_2 升高、S100β 降低（$P<0.05$），T3-T4 时 $SjvO_2$ 升高，Da-jvO_2、$CERO_2$ 降低（$P<0.05$；表 2）。

2.3 血流动力学指标、乳酸值和APACHEⅡ评分比较

与T1时比较，2组患者T2-T4时MAP、CVP均升高，HR、乳酸、APACHEⅡ均降低（$P<0.05$）；M组T2时CVP值低于S组（$P<0.05$），其余指标与S组同时间点比较，差异无统计学意义（$P>0.05$；表3）。

2.4 补液量和血管活性药物使用比较

与S组比较，M组在T2时补液量减少，差异有统计学意义（$P<0.05$）；2组患者各时间点血管活性药物使用的比例比较，差异无统计学意义（$P>0.05$；图1）。

2.5 ICU停留时间、心脑血管不良事件发生率、住院时间、住院期间死亡率比较

2组患者ICU停留时间、心脑血管不良事件发生率、住院时间、住院期间死亡率的比较，差异无统计学意义（$P>0.05$；表4）。

3 讨 论

2016年拯救脓毒症运动国际治疗指南中不再把CVP和$SjvO_2$作为液体复苏的靶目标，建议用动态指标预测容量反应性、用乳酸水平作为评估脓毒症患者组织低灌注的指标来指导复苏[5]。FloTrac/Vigileo监测系统通过传感器FloTrac收集患者外周动脉血压的波形，结合患者身高、体质量、体表面积等信息，即可计算出心输出量、心指数、SVV等指标，是一种动态监测血流动力学的技术[6]。Angappan等[7]的研究表明，在接受机械通气的脓毒症患者中预测容量反应性，SVV相比于传统的容量反应性指标CVP更有优势，而且与CI增加的相关性更好。因此本研究M组采用FloTrac/Vigileo系统监测SSV作为治疗的靶目标之一，SVV可以动态评估患者容量反应性，准确地指导补液治疗。结果显示M组在

表1 2组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=30$)

Item	Group M	Group S	P value
Gender (male/female, n)	17/13	16/14	0.795
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	59.0±8.9	59.4±9.2	0.975
BMI (kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	21.9±0.9	22.3±1.0	0.634
Intravenous fluid (ml, $\bar{x}\pm s$)	1 845±337	1 875±306	0.446
APACHEⅡ (score, $\bar{x}\pm s$)	24.1±2.4	23.3±3.3	0.595
Charlson comorbidity index [score, $M(Q_1, Q_3)$]	3.0(2.0,3.0)	3.0(2.0,4.0)	0.882
Source of sepsis [n(%)]			0.910
Intraabdominal infection	14(46.7)	14(46.7)	
Pneumonia	12(40.0)	11(36.7)	
Urinary tract infection	2(6.7)	3(10.0)	
Hematogenous infection	1(3.3)	1(3.3)	
Others	1(3.3)	1(3.3)	

M: modified early goal-directed therapy; S: standard therapy; BMI: body mass index; APACHEⅡ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ.

表2 2组患者不同时间点脑氧代谢指标和S100β蛋白浓度的比较

Table 2 Comparison of cerebral oxygen metabolism indices and S100β protein levels at different time points between two groups ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

Item	Group	T1	T2	T3	T4
rSO_2(%)	M	56.4±2.1	66.7±2.6*#	65.8±2.8*	66.4±2.1*
	S	56.1±3.0	63.4±1.8*	64.4±2.2*	66.0±2.9*
$SjvO_2$(%)	M	54.7±2.2	65.0±2.9*	68.5±2.5*#	71.3±2.3*#
	S	54.6±2.2	63.7±2.2*	65.7±1.2*	68.0±2.6*
Da-jvO_2(ml/L)	M	64.5±4.3	54.1±4.4*	51.8±3.8*#	44.5±2.6*#
	S	65.0±4.1	55.2±3.4*	54.3±2.6*	48.3±3.9*
$CERO_2$(%)	M	41.6±2.6	34.6±2.8*	31.7±2.2*#	27.6±1.6*#
	S	41.9±2.4	35.3±2.2*	33.2±1.4*	33.0±2.5*
S100β(μg/L)	M	0.52±0.07	0.29±0.04*#	0.22±0.03*	0.11±0.02*
	S	0.53±0.06	0.34±0.04*	0.23±0.03*	0.12±0.02*

M: modified early goal-directed therapy; S: standard therapy; rSO_2: regional oxygen saturation; $SjvO_2$: jugular venous oxygen saturation; Da-jvO_2: arteriovenous blood oxygen content difference; $CERO_2$: cerebral extraction rate of oxygen; T1: pre-resuscitation; T2: the first 6 hours of resuscitation; T3: 24 h of resuscitation; T4: 48 h of resuscitation. Compared with T1, *$P<0.05$; compared with group S, #$P<0.05$.

表 3 2 组患者不同时间点血流动力学指标、乳酸值和 APACHE Ⅱ 评分的比较

Table 3 Comparison of hemodynamic parameters, serum lactate levels, APACHE Ⅱ scores at different time points between two groups ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

Item	Group	T1	T2	T3	T4
MAP(mmHg)	M	54.9±4.2	69.1±5.9*	76.4±7.7*	78.6±7.5*
	S	53.3±5.4	67.9±6.0*	76.1±5.3*	79.3±9.4*
CVP(cmH_2O)	M	5.6±1.1	8.5±1.0*#	8.9±0.7*	8.9±1.0*
	S	5.8±1.2	10.0±1.3*	9.7±1.2*	9.5±1.5*
HR(beats/min)	M	120±14	100±11*	94±10*	88±10*
	S	118±15	99±11*	91±10*	87±11*
Lactate(mmol/L)	M	6.2±1.9	4.4±1.4*	3.0±1.1*	2.4±0.4*
	S	6.7±2.0	4.5±2.0*	2.8±1.0*	2.4±1.4*
APACHE Ⅱ(score)	M	24.1±2.4	18.8±3.0*	18.1±2.9*	17.1±2.0*
	S	23.3±3.3	18.5±3.3*	18.6±4.7*	17.5±3.4*

M: modified early goal-directed therapy; S: standard therapy; MAP: mean arterial pressure; CVP: central venous pressure; HR: heart rate; APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; T1: pre-resuscitation; T2: the first 6 hours of resuscitation; T3: 24 h of resuscitation; T4: 48 h of resuscitation. Compared with T1, *$P<0.05$; compared with group S, #$P<0.05$, 1 mmHg=0.133 kPa.

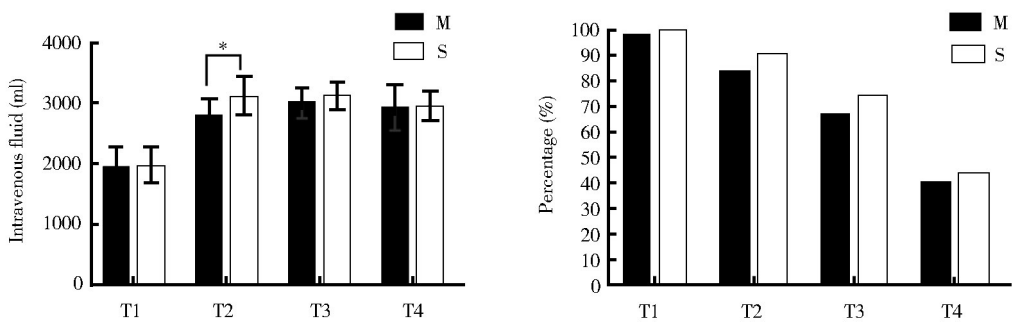


图 1 2 组患者不同时间点补液量和血管活性药物使用的比较

Figure 1 Comprison of volume of intravenous fluid and rate of received vasopressor at different time points between two groups ($n=30$)

Compared with group S, *$P<0.05$.

表 4 2 组患者 ICU 停留时间、心脑血管不良事件发生率、住院时间、住院期间死亡率的比较

Table 4 Comparison of length of ICU stay and hospital stay, incidence rate of adverse cardiac and cerebral vascular events, hospital mortality at different time points between two groups

Item	Group M	Group S	P value
Length of ICU stay[d, $M(Q_1,Q_3)$]	7.0(6.0,9.0)	8.0(7.0,9.0)	0.065
Rate of adverse events[n(%)]	8(26.7)	10(30.3)	0.779
Length of hospital stay(d, $\bar{x}\pm s$)	14.2±4.0	15.0±4.7	0.205
Hospital mortality[n(%)]	4(13.3)	7(25.9)	0.318

M: modified early goal-directed therapy; S: standard therapy; ICU: intensive care unit; rate of adverse event: incidence rate of adverse cardiac and cerebral vascular events.

在复苏 6 h(T2)时 CVP 低于 S 组、补液量少于 S 组，提示 SVV 可更有效预测患者容量反应性，优化脓毒症低灌注患者的补液，有效避免液体过负荷。

脓毒症低灌注引起脑功能障碍的原因之一是脑微循环障碍所致脑缺血缺氧，微循环障碍打破脑氧供需的平衡，出现脑氧代谢紊乱，从而导致脑损伤[8]。rSO_2 是利用近红外光谱技术连续无创监测脑组织的氧饱和度，是监测脑缺血缺氧的敏感性指标[9,10]。在液体复苏治疗脓毒症低灌注患者过程中，连续监测 rSO_2 可以快速间接了解脑组织灌注的状况，及时作出相应的处理。本研究结果显示，相比于 S 组，M 组 T2 时 rSO_2 升高，说明改良早期目标导向治疗策略在液体复苏早期改善脑组织有效灌注的作用优于标准治疗。$SjvO_2$ 是大脑氧供需平衡的重要指标，Da-jvO_2 和 $CERO_2$ 则是反映脑血流和氧代谢匹配关系的指标，$SjvO_2$ 下降，Da-jvO_2 和 $CERO_2$ 增加，表明脑氧代谢增加，脑处于相对缺血缺氧的状态[11]。本研究结果显示，2 组患者在治疗前 $SjvO_2$ 处于较低水平，而 Da-jvO_2 和 $CERO_2$ 则处于较高水平，提示 2 组患者治疗前存在脑氧代谢失衡，经过液

体复苏后,与S组相比,M组在T3-T4时$SjvO_2$升高,Da-jvO_2和$CERO_2$降低,说明M组患者在T3-T4时处于更好的脑氧代谢平衡状态。

血清S100β蛋白是颅脑损伤的生物标志物,主要用于脑外伤、脑卒中和缺氧缺血性脑病的诊断[12,13]。Yao等[14]的研究表明,血清S100β蛋白是一种比神经元特异性烯醇化酶更好地用于脓毒症相关性脑功能障碍的诊断、并确定其预后的生物标志物。本研究结果显示2组患者治疗前血清S100β蛋白浓度均超过病理诊断的临界值0.5 μg/L,提示2组脓毒症低灌注患者在液体复苏治疗前存在一定的脑组织损伤,在T2时,M组S100β蛋白浓度显著低于S组,而在T3-T4时,2组患者血清S100β蛋白浓度比较均无统计学差异,提示改良早期目标导向治疗以SVV和乳酸清除率为导向,可以敏感地预测容量反应性和更有效地指导静脉补液治疗,纠正器官组织低灌注,在复苏早期更能起到脑保护的作用。

本研究上述结果均提示改良EGDT在优化患者脑氧代谢平衡和改善脑灌注上更具有优势,但是在ICU停留的时间、心脑血管不良事件发生率、住院时间、住院期间死亡率与标准治疗组比较均无统计学差异,这与Yealy等[15]的部分研究结果是一致的。

本研究有一定局限性:(1)2组患者在ICU停留时间、心脑血管不良事件发生率、住院时间、住院期间死亡率比较上差异无统计学意义,可能与本研究的样本量少及观察时间较短有关系;(2)本试验没有进行出院后更长时间的随访以比较两种目标导向液体治疗方法对脓毒症患者远期预后的影响;(3)由于M组采用FloTrac/Vigileo系统监测SSV,故本研究仅局限于行机械通气的脓毒症患者。

综上所述,基于SVV和乳酸清除率的改良EGDT可更加敏感地预测液体治疗过程中的容量反应性,优化脓毒症低灌注患者的静脉补液,有效避免不合理的液体负荷导致的组织水肿,因此能更好地维持脓毒症低灌注患者的脑氧代谢平衡,并在液体复苏早期改善脑灌注和减轻脑损伤方面更具有优势,具有一定的临床价值。

【参考文献】

[1] 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.

[2] Adam N, Kandelman S, Mantz J, *et al*. Sepsis-induced brain dysfunction[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(2): 211-221. DOI: 10.1586/eri.12.159.

[3] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, *et al*. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. N Engl J Med, 2015, 372(14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.

[4] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, *et al*. Goal directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.

[5] 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.

[6] Khwannimit B. Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation[J]. Eur J Anaesthesiol, 2012, 29(2): 64-69. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834b7d82.

[7] Angappan S, Parida S, Vasudevan A. The comparison of stroke volume variation with central venous pressure in predicting fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure[J]. Indian J Crit Care Med, 2015, 19(7): 394-400. DOI: 10.4103/0972-5229.160278.

[8] Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, *et al*. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium[J]. Crit Care, 2008, 12(3): R63. DOI: 10.1186/cc6891.

[9] Al Tayar A, Abouelela A. Can the cerebral regional oxygen saturation be a perfusion parameter in shock? [J]. Crit Care, 2017, 38: 164-167. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.006.

[10] Wood M, Song A, Maslove D, *et al*. Brain tissue oxygenation in patients with septic shock: a feasibility study[J]. Can J Neurol Sci, 2016, 43(1): 65-73. DOI: 10.1017/cjn.2015.280.

[11] Senapathi TGA, Wiryana M, Sinardja K, *et al*. Jugular bulb oxygen saturation correlates with full outline of responsiveness score in severe traumatic brain injury patients[J]. Open Access Emerg Med, 2017, 9: 69-72. DOI: 10.2147/OAEM.S144722.

[12] Thelin EP, Nelson DW. A review of the clinical utility of serum S100β protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. Acta Neurochirurgica, 2017, 159(2): 209-225. DOI: 10.1007/s00701-016-3046-3.

[13] Zhou S, Bao J, Wang Y. S100β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2016, 38(4): 327-332. DOI: 10.1080/01616412.2016.

[14] Yao B, Zhang LN, Ai YH, *et al*. Serum S100β is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study[J]. Neurochem Res, 2014, 39(7): 1263-1269. DOI: 10.1007/s11064-014-1308-0.

[15] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, *et al*. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.

(编辑:门可)