

烧伤休克液体复苏研究进展

卮京宁

Advances in the research of fluid resuscitation for burn shock HUAN Jing-ning. Department of Burns and Plastic Surgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 The aim of fluid resuscitation is to restore tissue perfusion, ameliorate cellular injury, increase tissue perfusion and oxygenation, and improve end-organ functions. Many researches in the field of fluid resuscitation strategy have been made in the last decade, but vigorous debate on optimal method of resuscitation still exists. The hypotensive resuscitation strategy is particularly applicable in patients with uncontrollable hemorrhage, whereas, it is uncertain whether the theory could be used in burn shock management. Resuscitation using both colloid and crystalloid has a better outcome in treating extensive burns and septic shock. Caution should be exercised when using higher concentrations of artificial colloid and lactated Ringer's solution, of which some adverse effects have been observed. Along with the increasing use of novel hemodynamics monitoring in intensive care, parameters including stroke volume variation (SVV), intrathoracic blood volume index (ITBVI), and cardiac index (CI) have been examined as indexes of resuscitation endpoint. However, further studies should be made when applying SVV, ITBVI, and CI in guiding fluid resuscitation in burns.

【Key words】 Burns; Shock; Fluid resuscitation

【关键词】 烧伤; 休克; 液体复苏

休克期液体复苏的目的不是单纯提升血压,而在于改善全身组织血流灌注量,恢复并维护细胞正常代谢和脏器功能。近年来,国内外在液体复苏方式、液体选择以及血流动力学监测等方面研究取得了较多进展,但也存在不少争议。同时,如何将新的液体复苏理念应用于烧伤治疗过程中,也值得进一步深入探讨。

1 低压性液体复苏策略

出血性休克液体复苏,在出血未得到控制前不宜大量输液,应缓慢少量输入电解质溶液,将动脉收缩压控制在 80~90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),或将平均动脉压 (MAP) 控制在 40~60 mm Hg,此为低压性液体复苏策略,也称限制性或控制性液体

复苏。该理论强调开放血管口的出血量与主动脉根部的压力差明显相关。当血压恢复后,小血管内已形成的栓塞被冲掉,使已停止的出血重新开始;随着血压回升,保护性血管痉挛解除,血管扩张;输入液体稀释凝血因子和红细胞,损害凝血功能而增加出血量,不利于氧的输送。大量研究证实,应用控制性液体复苏策略能够减少出血性休克患者的脏器并发症和病死率^[1]。Bickell 等^[2]对 598 例创伤和失血性休克患者采用随机对照研究,在紧急救治过程中分别给予大剂量液体立即复苏,保持血压高于 90 mm Hg,对照组采用小剂量液体延迟复苏,维持血压在 80~90 mm Hg。结果显示,大剂量液体立即复苏组患者病死率明显升高,且住院时间延长。但是对“低压性复苏”的应用也存在一些困惑,包括是否适用于出血性休克以外其他原因导致的低血容量性休克。用该策略治疗闭合性创伤患者也获得较好的效果,作者认为对于其他创伤诸如颅内创伤等该策略并不适用^[3]。烧伤与低压性液体复苏的关系尚鲜见报道,因此目前低压复苏的理论和策略不适用于烧伤早期复苏。

烧伤早期血管通透性明显增加,其病理生理过程与出血性休克有相似之处。大量输液导致血压明显升高、血管内静水压增加,促使液体大量外渗,造成组织水肿加剧,进而引起细胞缺氧。近 20 年来,许多研究已证实烧伤早期过量输液是造成急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、感染、腹腔或肢体间隙综合征等并发症的重要因素。究其原因可能与使用阿片类药物造成血管扩张有关^[4],也可能与过分追求恢复血流动力学指标达正常值有关。早期大量液体输入导致的后续并发症增加,已引起烧伤学术界同仁的深刻反思。如何借鉴低压性复苏理论,达到既能基本满足组织灌流量以保证细胞氧供,又能最大限度地减少组织水肿以及后续并发症的理想状态,尚有待于一系列基础和临床研究证实。

2 复苏液体的选择

大量电解质液体(乳酸林格液等)复苏的危害性,不仅在于因液体渗出肺毛细血管引起肠道、心



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.03.014

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形科

脏、肺组织水肿,造成腹腔和肢体间隙综合征以及 ARDS 并发症,还包括损害细胞代谢、抑制免疫功能等^[5]。不仅如此,过量输入乳酸林格液会激活外周血中性粒细胞,增加炎症介质表达,引起严重的炎症反应,促使多种细胞凋亡^[6]。大面积烧伤后肺毛细血管通透性明显增加,大量乳酸林格液渗出进入肺组织间隙造成水肿,影响肺组织换气功能。由此推测,烧伤早期大量乳酸林格液输入可能与继发性肺损伤、ARDS、感染的发生有着或多或少的关系。此外,乳酸林格液引起的炎症反应是否参与烧伤后肺部并发症的发生和发展目前尚不清楚,值得研究。乳酸林格液诱导过度炎症反应的因素主要是其含有右旋乳酸,而左旋乳酸则无此不良反应^[6],但目前临床所用的乳酸林格液依然混有右旋乳酸。近年来有开发醋酸或丙酮酸代替乳酸的复苏溶液,但其在烧伤复苏中的作用还需进一步临床验证。

为减少大量输入乳酸林格液的不良后果,选择高张盐溶液复苏可通过内输液的形式迅速扩容,减轻组织水肿,减少 ARDS 和腹腔间隙综合征的发生^[7]。其不良反应主要是出血、高钠和高氯血症,尤其是在过多过快输入液体时更为明显,甚至可增加病死率。将高张盐和高渗胶体溶液结合使用能部分弥补单纯高张盐溶液的不足。使用 75 g/L 的生理盐水和 60 g/L 的右旋糖酐混合液 (HTS-D),通常能迅速有效地扩容,改善微循环灌注,减少过度炎症反应。然而 2008 年一项大型临床研究指出,HTS-D 并不如标准的复苏方案优越,会造成患者死亡更早出现。因此,HTS-D 目前还不能被推荐用于创伤患者的液体复苏^[6]。

鉴于大剂量电解质溶液复苏存在诸多不良反应,国外烧伤液体复苏趋于回归到电解质溶液和胶体溶液共同使用的方案。一直以来国外都推荐使用 Parkland 公式指导烧伤液体复苏,且烧伤后第 1 个 24 h 内禁止输入胶体溶液,原因在于胶体易漏出毛细血管,加重组织水肿。但是,目前观点已有所改变。Lawrence 等^[8]的回顾性研究提示,烧伤早期给予白蛋白组患者液体输入量明显少于单纯使用电解质溶液组,且肢体焦痂切开比例下降。与胶体溶液渗漏至组织间隙的不良后果相比,单纯大量电解质溶液复苏所带来的不良反应和并发症更多且更严重。目前国外使用胶体的时间提前至伤后第 3 个 8 h,而国内普遍认为尽量在伤后 6~8 h 开始给予胶体,实际工作中根据患者具体情况提前或推迟使用。

胶体溶液包括天然胶体(如血浆、人体白蛋白)

和人工合成胶体[如右旋糖酐、羟乙基淀粉(HES)、明胶]等。常用人工合成胶体主要是 HES 氯化钠。根据平均相对分子质量大小、葡萄糖被羟乙基取代程度(称为取代级)可分为第 1、2 和 3 代 HES 溶液,代表产品分别为 706 代血浆(HES 480/0.7)、贺斯(HES 200/0.5)和万汶(HES 130/0.4)。相对分子质量和取代级越大,其在血管内驻留时间越长且扩容效果越好,但不良反应也相对较多。主要表现为在组织中滞留沉积造成组织水肿,封闭单核巨噬细胞系统,损害白细胞趋化性,干扰凝血系统,影响免疫功能以及造成肾脏损害等。贺斯和万汶相对分子质量和取代级较 706 代血浆有所降低,在保证扩容效果的同时,不良反应显著减少,因而较为广泛应用于各种休克的液体复苏。即便如此,使用 HES 时仍应充分认识到其不足和不良反应,诸如肾功能损害^[9-10]等。2012 年《N Engl J Med》杂志发表的一项针对脓毒症休克的大规模随机对照试验(RCT)研究显示,万汶组有 22% 的患者行肾替代治疗,90 d 时病死率为 51%;而乳酸林格液复苏组则只有 16% 患者行肾替代治疗,90 d 时病死率为 43%^[11]。Elinoff 和 Danner^[12]报道的另一项关于 804 例严重脓毒症病例的 RCT 研究结果显示,与乳酸林格液复苏相比,使用万汶复苏患者的肾替代治疗发生率和病死率也明显增加。关于烧伤使用 HES 的临床研究不多,且结果各有不同。Vlachou 等^[13]的研究显示,与电解质溶液相比,贺斯能减少烧伤后 12 h 内液体输入量,减轻肠道水肿,缓解炎症反应。另一组 30 例烧伤患者应用 100 g/L 贺斯复苏的研究结果显示,使用贺斯复苏组肾功能衰竭的发生率为 25.0%,病死率为 43.8%,而电解质溶液组上述指标则分别为 7.0% 和 14.3%。虽然组间比较无统计学差异,但仍需要引起足够的重视^[14]。

HES 组织残留相关的不良反应是另一个需要引起重视的问题。既往认为 HES 能够封堵毛细血管渗漏,目前此观点已受到质疑。1989 年 Zikria 等^[15]在烧伤大鼠研究中观察到,给予相对分子质量 $(100 \sim 300) \times 10^3$ 的 HES 能减少空肠白蛋白的漏出,认为 HES 能够封堵毛细血管渗漏。2007 年 Hitosugi 等^[16]使用活体显微镜技术直接观察到给予各种相对分子质量的 HES 后数秒钟,HES 便渗透到周围肌肉组织中并长时间残留。目前认为,任何一种 HES 都存在不同程度的组织残留,包括肝、肾、肺、脾和淋巴结^[17]。动物实验证实注射 HES 后 52 d,其在体内组织残留比例为 0.65%~2.50%^[18]。有

研究表明,给予患者 HES 后 52 个月,仍可以在皮肤中检测到 HES^[19]。目前 HES 组织残留的研究资料来源于毛细血管通透性基本正常的志愿者、非烧伤患者或者动物,而关于烧伤患者应用 HES 后的组织残留情况,未见相关报道。根据大面积严重烧伤伴有全身微血管和毛细血管通透性明显增加的病理生理特点,有理由推测 HES 易漏出血管进入组织间隙并残留,引起组织和细胞水肿等损害。因此笔者认为,鉴于不论是在扩容效果还是减少血管外肺水含量等方面,天然胶体都比 HES 作用强^[20-21],大面积烧伤患者应尽量使用天然胶体复苏。然而在天然胶体供给日益困难的情况下,HES 溶液也不失为一种选择。尽量选择较小相对分子质量和取代级的 HES 溶液如万汶,因为这类 HES 组织残留较少,肾脏不良反应也少,但不建议大量使用。目前第 1 代 HES 液如 706 代血浆已很少使用,而贺斯和万汶的成人使用剂量应分别控制在 $30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $50 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。同时需及时实施手术并在休克期后使用利尿剂,尽快消除组织水肿。

3 复苏目标和监测指标

烧伤液体复苏的目的在于维持组织灌流和细胞氧供,早期恰当的复苏是降低病死率的关键,因此选择理想的监测指标作为判断复苏效果的终点(end-point)十分重要。然而迄今为止,休克容量复苏的程度、早期复苏监测指标及目标值的优化等问题尚无定论。对于严重全身感染以及感染性休克,6 h 内的液体复苏目标包括以下几项指标:中心静脉压维持在 $8 \sim 12 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$),收缩压大于 90 mm Hg 及 $\text{MAP} > 65 \text{ mm Hg}$,尿量大于 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,中心静脉氧饱和度(ScvO_2)大于 0.70 ,心率为 $80 \sim 110 \text{ 次/min}$,红细胞比容大于 $0.25 \sim 0.30$ 。但对于烧伤早期休克而言,血压和尿量依然是最为方便和常用的监测指标,目前仍以维持正常血压和保持尿量 $0.5 \sim 1.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 作为主要的液体复苏目标。但是血压和尿量并不是最为理想的复苏指标。许多研究提示可以监测血乳酸水平、剩余碱、组织 pH 值、氧供和氧耗,用以指导液体复苏。Jeng 等^[22]测定血流、胃黏膜和深 II 度创面的 pH 值、 CO_2 、 PaO_2 等指标,同时与激光多普勒血流探测仪测定创面组织灌注情况相比较。结果组织 pH 值、 CO_2 和胃黏膜 CO_2 指标最接近外周组织灌注状况,而尿量、MAP 和血乳酸水平变化滞后。尽管如此,有报道烧伤患者前 48 h 血乳酸升高组病

死率较高^[23]。

氧供和氧耗也是重要的液体复苏指标。氧供主要与心排血量、动脉血氧饱和度和 Hb 含量有关。临床通过液体复苏和正性肌力药物提高心排血量;氧疗和机械通气改善动脉血氧饱和度;补充红细胞悬液提高 Hb 水平。同时可以通过减少发热、镇静止痛、机械呼吸等措施降低组织氧耗,目的在于提高氧供使之始终大于氧耗,保证组织细胞的氧供。通过监测氧供和氧耗变化值可以指导液体复苏,但由于对技术条件和设备要求较高,限制了其在烧伤临床的广泛使用。选择混合静脉血氧饱和度(SvO_2)监测可以部分代替氧供和氧耗的作用。临床上动脉血氧饱和度检测反映肺泡-毛细血管氧合状况,不能反映组织利用氧的状况。 SvO_2 检测可以反映氧供和氧耗之间的平衡,近年来备受关注,其正常值为 $0.65 \sim 0.75$ 。当氧供降低或全身氧需求超过氧供给时, SvO_2 降低,预示全身组织低氧血症和高乳酸血症,且变化早于 MAP 和心率改变。 SvO_2 的测定需要借助肺动脉导管,临床使用同样不方便。因为 ScvO_2 与 SvO_2 具有良好的相关性,临床常用 ScvO_2 代替 SvO_2 监测。通过液体复苏将 ScvO_2 保持在 0.70 以上。

每搏量变异度(stroke volume variation, SVV)是另一个值得注意的液体复苏监测指标。该指标反映机械通气下,胸腔内压力周期性升高或降低,引起左心室每搏量发生相应的周期性变化。正压通气过程中或机械通气过程中吸气相时,胸膜腔压力增加造成静脉回流减少,进而右心室每搏量减少。受此效应影响,左心室每搏量在吸气相也降至最低,而在呼气相达到峰值。最高与最低每搏量之差所占平均每搏量百分比即 SVV,正常值为 $10\% \sim 13\%$ 。当血容量不足(左心室前负荷低)时, $\text{SVV} > 13\%$ 。而血容量充足时 SVV 变化则不明显。因此,可以根据 SVV 判断心脏功能,指导液体复苏的管理。SVV 在预测液体反应性方面具有一定的准确性和敏感性,但也存在局限性。诸如机械通气必须是容量控制,潮气量、气道压力、血管活性药物等均对 SVV 准确性有影响。

利用 SVV 指导烧伤休克液体复苏的研究相对较少。2012 年 Lavrentieva 等^[24]进行了这方面的观察,他们选择了 29 例平均烧伤面积 $39\% \text{ TBSA}$ 的患者,其中 8 例烧伤面积大于 $50\% \text{ TBSA}$ 。以心指数大于 $3.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 和胸腔血容量指数(ITBVI)达 $800 \sim 850 \text{ mL/m}^2$ 为复苏目标。结果显示伤后第

1 个 8 h, 心指数和 ITBVI 均明显降低, 而 SVV 高达 22.2%。伤后 24 h, 经过大量输液, 心指数和 ITBVI 恢复正常, SVV 也降至 13.6%, 但是液体输入剂量高达 $5.9 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$ 。研究证实 SVV 能较好地反映血容量变化, 且与心指数有显著的线性相关性。作者认为以血流动力学指标指导输液的患者脏器功能恢复良好, 且未出现肺水肿现象。然而最终却有 10 例患者死亡, 作者未说明原因。若根据 SVV、心指数、ITBVI 等指标的正常值指导液体复苏, 液体输入量将远超过目前国内外常用烧伤补液计算公式的预判量。究竟是以补液公式为基础并根据临床实际调整液体输注, 还是按血流动力学指标复苏, 目前存有争议。

笔者认为国内烧伤通用输液公式是一种预判计算公式, 是在烧伤病理生理研究基础上通过长期临床实践经验获得的, 且被证明对大多数烧伤患者的液体复苏行之有效。但是选择何种监测指标作为指导液体复苏的目标值得深入研究。随着血流动力学监测技术的广泛应用, 更精准的监测指标, 如 SVV、ITBVI、心指数等指导液体复苏的研究逐渐增多。上述指标应用于烧伤早期液体复苏时, 尤其需要进一步研究将血流动力学指标恢复到何种程度最为合适, 使之既能保证组织灌注、维护细胞功能, 又能尽量减轻组织水肿, 以避免由此引发并发症。因此, 寻求适合烧伤休克液体复苏的血流动力学指标依然任重而道远。

参考文献

- [1] Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*, 2011, 70(3):652-663.
- [2] Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*, 1994, 331(17):1105-1109.
- [3] Stahel PF, Smith WR, Moore EE. current trends in resuscitation strategy for the multiply injured patient. *Injury*, 2009, 40 Suppl 4:S27-35.
- [4] Wibbenmeyer L, Sevier A, Liao J, et al. The impact of opioid administration on resuscitation volumes in thermally injured patients. *J Burn Care Res*, 2010, 31(1):48-56.
- [5] Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, et al. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*, 2006, 26(2):115-121.
- [6] Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock*, 2010, 33(3):229-241.
- [7] Oda J, Ueyama M, Yamashita K, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma*, 2006, 60(1):64-71.
- [8] Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep". *J Burn Care Res*, 2010, 31(1):40-47.
- [9] Chen H, Alam HB, Querol RI, et al. Identification of expression patterns associated with hemorrhage and resuscitation: integrated approach to data analysis. *J Trauma*, 2006, 60(4):701-723; discussion 723-724.
- [10] Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*, 2011, 112(3):635-645.
- [11] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2012, 367(2):124-134.
- [12] Elinoff JM, Danner RL. ACP Journal Club. Hydroxyethyl starch 130/0.42 increased death at 90 days compared with Ringer's acetate in severe sepsis. *Ann Intern Med*, 2012, 157(8):JC4-6.
- [13] Vlachou E, Gosling P, Moiemens NS. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation—a prospective randomised controlled trial. *Burns*, 2010, 36(7):984-991.
- [14] Béchir M, Puhon MA, Neff SB, et al. Early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 (10%) in severe burn injury. *Crit Care*, 2010, 14(3):R123.
- [15] Zikria BA, King TC, Stanford J, et al. A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery*, 1989, 105(5):625-631.
- [16] Hitosugi T, Saito T, Suzuki S, et al. Hydroxyethyl starch: the effect of molecular weight and degree of substitution on intravascular retention in vivo. *Anesth Analg*, 2007, 105(3):724-728.
- [17] Eisenbach C, Schönfeld AH, Vogt N, et al. Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: influence of molecular weight and degree of substitution. *Intensive Care Med*, 2007, 33(9):1637-1644.
- [18] Leuschner J, Opitz J, Winkler A, et al. Tissue storage of ¹⁴C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D*, 2003, 4(6):331-338.
- [19] Ständer S, Szépfalusi Z, Bohle B, et al. Differential storage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: an immunoelectron-microscopical long-term study. *Cell Tissue Res*, 2001, 304(2):261-269.
- [20] Dubniks M, Persson J, Grände PO. Comparison of the plasma volume-expanding effects of 6% dextran 70, 5% albumin, and 6% HES 130/0.4 after hemorrhage in the guinea pig. *J Trauma*, 2009, 67(6):1200-1204.
- [21] Dolecek M, Svoboda P, Kantorová I, et al. Therapeutic influence of 20% albumin versus 6% hydroxyethylstarch on extravascular lung water in septic patients: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 2009, 56(96):1622-1628.
- [22] Jeng JC, Jaskille AD, Lunsford PM, et al. Improved markers for burn wound perfusion in the severely burned patient: the role for tissue and gastric Pco₂. *J Burn Care Res*, 2008, 29(1):49-55.
- [23] Cochran A, Edelman LS, Saffle JR, et al. The relationship of serum lactate and base deficit in burn patients to mortality. *J Burn Care Res*, 2007, 28(2):231-240.
- [24] Lavrentieva A, Kontakiotis T, Kaimakamis E, et al. Evaluation of arterial waveform derived variables for an assessment of volume resuscitation in mechanically ventilated burn patients. *Burns*, 2013, 39(2):249-254.

(收稿日期:2012-11-05)

(本文编辑:梁光萍)