

Dynamic Arterial Elastance Obtained from Two Independent Signals Can Predict the Blood Pressure Response after Norepinephrine Dosage Reduction in Patients with Septic Shock

Jiakai Fang*, Bo Yao, Liandi Li#

Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: #liliandi75@sina.com

Received: Mar. 5th, 2020; accepted: Mar. 20th, 2020; published: Mar. 27th, 2020

Abstract

Objective: To explore whether dynamic arterial elastance (Eadyn) obtained from two independent signals can predict the blood pressure response after norepinephrine dosage reduction in patients with septic shock. **Methods:** A prospective analysis of 2018.6-2019.8 patients admitted to the ICU of the Affiliated Hospital of Qingdao University was performed in 36 patients. Eadyn-related indicators were obtained by two independent signals, namely SVV by transthoracic color Doppler ultrasound, and PPV by pulse waveform analysis, Eadyn was defined as the ratio of pulse pressure variation (PPV) to stroke volume variation (SVV). According to the MAP changes after norepinephrine dosage reduction, patients were divided into MAP-responsive group (MAP decrease $\geq 10\%$) and MAP non-response group (MAP decrease $< 10\%$) to evaluate the influencing factors of MAP changes after norepinephrine dosage reduction and to prove Eadyn's predictive value of MAP changes after norepinephrine dosage reduction. **Results:** Eadyn was an effective predictor of MAP decrease after norepinephrine dosage reduction in patients with septic shock. The area under the ROC curve was 0.895. The baseline Eadyn value ≤ 0.91 predicted a decrease $\geq 10\%$ in MAP after norepinephrine dosage reduction with a sensitivity of 95% and a specificity of 75%. **Conclusion:** Eadyn obtained from two different signals can predict MAP changes after norepinephrine dosage reduction in patients with septic shock.

Keywords

Dynamic Arterial Elastance, Septic Shock, Noradrenalin

*第一作者。

#通讯作者。

不同仪器测得的动态动脉弹性对感染性休克患者去甲肾上腺素减量后血压反应的预测价值

房嘉恺*, 姚 波, 李连弟#

青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

Email: #liliandi75@sina.com

收稿日期: 2020年3月5日; 录用日期: 2020年3月20日; 发布日期: 2020年3月27日

摘 要

目的: 探讨感染性休克患者, 从两个不同仪器测量所获得的动态动脉弹性(Eadyn)是否可以预测去甲肾上腺素减量后的血压反应。方法: 前瞻性分析2018.6~2019.8入住青岛大学附属医院ICU符合入选条件的患者36例。通过两种不同仪器测得Eadyn相关指标, 分别为经胸彩色多普勒超声测量SVV, 通过脉搏波形分析测得PPV, $Eadyn = PPV/SVV$ 。患者计划行去甲肾上腺素减量。根据去甲肾上腺素减量后平均动脉压(MAP)的变化, 将患者分为MAP有反应组(MAP降低 $\geq 10\%$)和MAP无反应组(MAP降低 $< 10\%$), 评价两组患者去甲肾上腺素减量后MAP变化的影响因素, Eadyn对去甲肾上腺素减量后MAP变化的预测价值。结果: Eadyn可以有效预测感染性休克患者去甲肾上腺素减量后MAP的变化, 预测去甲肾上腺素减量后MAP降低的ROC曲线下面积为0.895, $Eadyn \leq 0.91$ 的预测灵敏度95%, 特异度75%。结论: 从两个不同仪器获得的Eadyn可以预测感染性休克患者去甲肾上腺素减量后引起的MAP变化。

关键词

动态动脉弹性, 感染性休克, 去甲肾上腺素

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在目前感染性休克治疗方案中, 液体复苏与血管活性药物的应用是关键[1]。国际指南推荐去甲肾上腺素为一线血管活性药物, 其通过收缩外周血管进而使血压升高, 并建议及早应用。而经抗感染性休克治疗后, 患者外周血管张力改善, 如果此时仍存在过多的血管收缩, 会导致组织器官低灌注。所以及时的撤退去甲肾上腺素的使用尤为重要, 而目前指南尚无推荐意见。最近有研究指出应用 Eadyn 来动态评估血管张力[2]。Guinot P.G.等人研究[3]指出 $Eadyn < 0.94$ 时预测去甲肾上腺素减量后 MAP 降低的 ROC 曲线下的面积为 0.87, 敏感性为 100%和特异性为 68%。但因为该试验测得的脉压差变异度(PPV)/每搏量变异度(SVV)均为同一设备通过脉搏波形轮廓分析获得, 可能产生数学上的误差[4]。因此我们设计了这项试验, 以证实通过不同仪器测量所获得的 Eadyn 是否可以预测感染性休克患者去甲肾上腺素减量后的血压反应。

2. 对象与方法

1、研究对象：选自 2018.6~2019.8 入住青岛大学附属医院重症医学科符合以下标准：1) 年龄 > 18 岁。2) 符合感染性休克国际指南中感染性休克诊断标准[1]。3.行有创机械通气且充分镇痛、镇静无自主呼吸患者。且排除：1) 存在除窦性心动过缓和窦性心动过速以外的心律失常。2) 存在自主呼吸患者。3) 无法获得理想心脏超声图像患者。本研究经患者家属同意，并经本院伦理委员会通过。

2、分组：根据患者去甲肾上腺素减量后 MAP 变化分为，MAP 有反应组(MAP 降低 $\geq 10\%$)和 MAP 无反应组(MAP 降低 $< 10\%$) [5]。

3、去甲肾上腺素减量方法：去甲肾上腺素减量时机由医师决定，目前暂无统一指征。本研究去甲肾上腺素减量前 MAP 均 ≥ 65 mmHg，根据既往研究决定去甲肾上腺素减量速度为 3.3 ug/min [6]。记录减量前后去甲肾上腺素剂量。减量前记录血流动力学参数心率(HR)、收缩压(SAP)、舒张压(DAP)、MAP、CVP、PPV、SVV，持续减量 10 min 后待患者 MAP 稳定后再次记录上述血流动力学参数。减量后 MAP 会有不同程度降低，如若 MAP < 65 mmHg，则先将去甲肾上腺素调制原来剂量。待 10 min 后血流动力学稳定，行被动抬腿实验监测容量反应性，如有容量反应性则给予输注 500 ml 平衡盐溶液扩容，如无容量反应性，则不行扩容治疗。

4、血流动力学监测：入组患者均留置颈内静脉或者锁骨下静脉双腔导管监测中心静脉压(CVP)，留置桡动脉导管监测有创动脉血压。

SVV 监测步骤具体如下：选择 1~5 MHz 宽频相控阵探头，将探头置于胸骨左缘第四肋间，通过滑摇倾转找到胸骨旁左室长轴清晰切面，测量左室流出道直径，通过公式 $S = r^2/4$ 计算主动脉瓣环面积(S_{Ao})，然后将探头向心尖部滑动并使标记点朝向左侧得到心尖四腔心平面，将探头尾部下压得到心尖五腔心平面，选择 PW 模式，取样容积置于主动脉瓣下方，测量 VTI_{Ao} (主动脉瓣血流速度时间积分)最大值与最小值，根据每搏输出量(SV) = $S_{Ao} \times VTI_{Ao}$ 从而得出 SV_{max} 与 SV_{min} ， $SVV = (SV_{max} - SV_{min}) \div (SV_{max} + SV_{min}) \div 2 \times 100\%$ ，按上述步骤测量三次取其平均值[7]。

心输出量(CO)测量步骤如下：先按上述步骤测得左室流出道直径及主动脉瓣环面积，随后测量一个呼吸周期内 VTI_{Ao} 平均值，此时 $SV = S_{Ao} \times VTI_{Ao}$ 平均值，从而根据公式 $CO = SV \times HR$ 得出 CO [8]。

将中心静脉及桡动脉有创动脉血压导管分别连接压力传感器并将导线连接至监护仪(Mindray N19)，较零后即可从监护仪直接读取患者 HR、SAP、DAP、MAP、CVP、PPV。计算 $Eadyn = PPV/SVV$ [9]。

5、统计学方法：数据分析采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析，正态性计量资料的分析以平均值 \pm 标准偏差表示，两组间的差异性采用独立样本 t 检验，组内的差异性比较采用配对 t 检验；率的比较采用 χ^2 检验。采用多元逐步回归分析分析去甲肾上腺素减量前后 MAP 变化影响因素。本研究的研究设计为诊断试验，假设去甲肾上腺素减量后 MAP 有反应与 MAP 无反应的比例为 1:1，期望的 ROC 曲线下面积最少达到 0.80，假设 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.10$ ，需要至少 17 例 MAP 有反应患者和 17 例 MAP 无反应的病人。共需要 34 例研究对象。绘制 ROC 曲线，通过最大约登指数 ($J = \text{灵敏度} + \text{特异性} - 1$) 来计算最佳诊断值、敏感性、特异性。以 $P < 0.05$ 显示具有统计学差异。

3. 结果

1、去甲肾减量试验患者一般资料统计：36 例患者中，MAP 有反应组 16 例(44.4%)，MAP 无反应组 20 例(55.6%)。两组年龄、性别比例、体重、身高、急性生理慢性健康评分(APACHE II)、感染部位以及呼吸支持条件(潮气量、呼吸频率、呼气末正压)，两组患者去甲肾上腺素剂量差异均无统计学意义(见表 1)。

Table 1. General information of in pressure responders and pressure nonresponders
表 1. MAP 有无反应者一般资料

人口统计	MAP 有反应组	MAP 无反应组
人数(人)	16	20
年龄(岁)	52.2 ± 15.7	60.9 ± 13.1
性别(男/女)	(7/9)	(12/8)
体重(kg)	67.7 ± 16.3	67.2 ± 15.0
身高(cm)	172.4 ± 11.4	168.6 ± 9.0
APACHE II 分数	20.6 ± 7.0	19.6 ± 7
潮气量(ml/kg)	8.1 ± 0.3	8.1 ± 0.2
呼吸频率(次/分)	16.3 ± 1.1	16.3 ± 0.9
呼气末正压(cmH ₂ O)	4.7 ± 0.7	4.9 ± 0.6
感染部位(例)		
腹部	7	11
肺部	4	4
血行	4	1
其他	1	4
去甲肾上腺素剂量($\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$)	0.7 ± 0.4	0.5 ± 0.3

2、去甲肾上腺素减量对 MAP 有无反应者血流动力学指标的影响

去甲肾上腺素减量后有反应组及无反应组 SAP 均较减量前降低, 差异具有统计学意义, 分别 $t = 5.793$, $p < 0.001$; $t = 3.359$, $p = 0.003$ 。去甲肾上腺素减量后有反应组 DAP 较前降低, 差异具有统计学意义, $t = 9.613$, $p < 0.001$ 。去甲肾上腺素减量后有反应组及无反应组 MAP 均较前降低, 差异具有统计学意义, 分别 $t = 10.554$, $p < 0.001$; $t = 3.260$, $p = 0.004$ 。去甲肾上腺素减量后无反应组 DAP 较有反应组高, 差异具有统计学意义, $t = 3.923$, $p < 0.001$ 。去甲肾上腺素减量后无反应组 MAP 较有反应组高, 差异具有统计学意义, $t = 3.975$, $p < 0.001$ (见表 2)。

Table 2. Effects of norepinephrine dosage reduction in hemodynamic parameters on responder patients and nonresponder patients

表 2. 去甲肾上腺素减量对 MAP 有无反应者血流动力学指标的影响

检测指标	减量前	减量后
HR (次/分)		
有反应组	93.3 ± 14.8	92.3 ± 13.5
无反应组	99.0 ± 18.3	99.4 ± 16.6
CO (l/min)		
有反应组	5.8 ± 0.9	6.0 ± 0.8
无反应组	6.0 ± 1.0	6.1 ± 1.0
SAP (mmHg)		
有反应组	125.6 ± 12.6	106.1 ± 9.4 ^b

Continued

无反应组	118.8.3 ± 12.6	111.2 ± 13.0 ^b
DAP (mmHg)		
有反应组	67.1 ± 9.7	52.7 ± 8.8 ^b
无反应组	65.1 ± 8.4	63.9 ± 8.2 ^a
MAP (mmHg)		
有反应组	86.6 ± 9.1	70.5 ± 7.0 ^b
无反应组	83.0 ± 7.4	79.6 ± 6.7 ^{ab}
CVP (mmHg)		
有反应组	8.1 ± 2.9	8.0 ± 2.9
无反应组	8.8 ± 3.8	8.6 ± 3.7
SV (ml)		
有反应组	64.2 ± 15.9	66.4 ± 13.6
无反应组	62.2 ± 13.6	63.2 ± 15.5
SVV (%)		
有反应组	12.3 ± 3.1	11.5 ± 3.0
无反应组	12.2 ± 2.8	11.7 ± 2.4
PPV (%)		
有反应组	10.4 ± 3.4	9.8 ± 3.0
无反应组	12.0 ± 1.8	11.3 ± 1.7

注：有反应组与无反应组比较，aP < 0.05；去甲肾上腺素减量前与减量后比较 bP < 0.05。

3、去甲肾上腺素减量对 MAP 有无反应者 Eadyn 的影响：

去甲肾上腺素减量前后无反应组 Eadyn 均高于有反应组，差异具有统计学意义，分别 $t = 4.265$, $p < 0.001$ ； $t = 3.548$, $p = 0.001$ 。去甲肾上腺素减量前后有反应组及无反应组 Eadyn 较前变化不明显，分别 $t = 1.625$, $p = 0.125$ ； $t = 1.961$, $p = 0.065$ (见表 3)。

Table 3. Effects of norepinephrine dosage reduction on Eadyn on responder patients and nonresponder patients

表 3. 去甲肾上腺素减量对 MAP 有反应组和 MAP 无反应组 Eadyn 的影响

监测指标	减量前	减量后
Eadyn		
有反应组	0.83 ± 0.09	0.85 ± 0.08
无反应组	1.01 ± 0.15 ^a	1.00 ± 0.15 ^a

注：有反应组与无反应组比较，aP < 0.05。

4、去甲肾上腺素减量后 MAP 反应性的影响因素分析：

基线 Eadyn 是影响去甲肾上腺素减量前后 MAP 变化的因素， $t = -2.974$, $P = 0.005$ ；而基线状态的 CO、CVP、MAP、PPV 及 SVV 均不能影响去甲肾上腺素减量后 MAP 的变化(见表 4)。

Table 4. Multiple stepwise regression analysis of influencing factors of MAP changes after norepinephrine dosage reduction
表 4. 去甲肾上腺素减量后 MAP 变化影响因素多元逐步回归分析

项目	非标准化系数		标准化系数		
	B	标准误差	Beta	t	显著性
常数项	31.697	7.739		4.096	P < 0.001
Eadyn	-24.352	8.139	-0.454	-2.974	P = 0.005

因变量：去甲肾上腺素减量前后 MAP 差值。

5、Eadyn 对去甲肾上腺素减量后 MAP 反应性的预测价值：预测去甲肾上腺素减量后 MAP 变化的 ROC 曲线下面积 0.895, $P < 0.001$ 。CI 95% 0.748 to 0.972。Eadyn ≤ 0.91 时预测 MAP 降低的灵敏度 95%，特异度 75% (见图 1)。

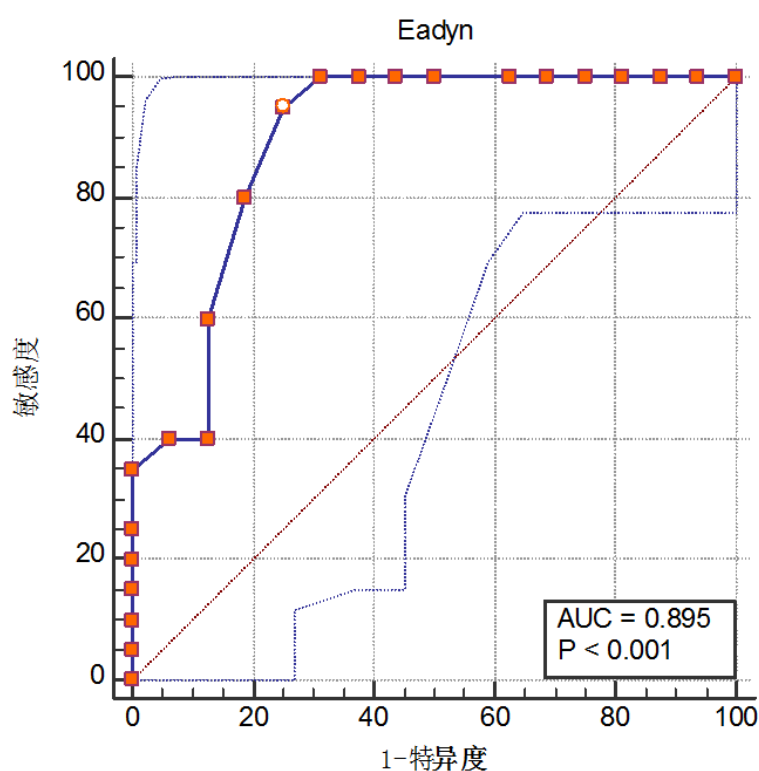


Figure 1. ROC curve of Eadyn predicting MAP response after norepinephrine dosage reduction

图 1. Eadyn 预测去甲肾上腺素减量后 MAP 反应性的 ROC 曲线

4. 讨论

传统上使用全身血管阻力(SVR)来表示总体动脉张力,但该参数主要代表小动脉和小动脉水平的血管平滑肌张力,其受复杂的神经-体液调节来保持毛细血管灌注。由于 SVR 并非沿动脉血管树均匀分布,仅提供了对小动脉血管舒缩活动的量化,因此应用 SVR 来评估动脉张力是不适当且不完整的[10]。在既往的研究中,输液使动脉压发生了变化,但并没有影响 SVR。这表明这些患者的血压变化与小动脉血管舒缩调节无关[11]。Pinsky MR 等人[9]提出的 Eadyn 是近年来被人认可的可在床旁快速获取的评估动脉张力的指标。正常人 Eadyn 介于 0.8 至 1.2 之间[11]。先前的研究已经指出 Eadyn 可以预测感染性休克患者

去甲肾上腺素减量后的血压反应[3], 认为 $E_{\text{adyn}} < 0.94$ 时可以预测去甲肾上腺素减量后的血压降低。我们的研究发现通过两种不同仪器测得的 $E_{\text{adyn}} \leq 0.91$ 时可以预测去甲肾上腺素减量后的血压降低, 与其结果相似。我们发现的最大优势是, SVV 和 PPV 都是同时从两个不同设备中获得的: 经胸超声和桡动脉血压监测到的动脉波形。经胸彩色多普勒超声是一种近年来新兴的无创监测血流动力学的方法。其优势在于非侵入性, 可在床旁进行, 方便快捷, 可重复性高。是重症医学科目前常用的血流动力学监测手段, 大量试验及数据表明操作得当其有相当高的准确性。因此, 可以排除数学耦合。故当 $E_{\text{adyn}} > 0.91$ 时可尝试逐步缓慢减量去甲肾上腺素, 以期减少血管活性药物的应用。

我们的研究有一些局限性。

第一, 超声的准确性受操作者的影响。

第二, 本研究定义血压反应性的阈值为 $\text{MAP} \geq 10\%$, 但如果定义血压反应性的阈值发生变化, E_{adyn} 预测血压反应性的阈值及能力也会受到影响。

第三, 本研究虽为前瞻性观察研究, 但仍需多中心, 大样本的试验证实。

总之, 通过两个不同设备测量所获得的 E_{adyn} 可以预测感染性休克患者去甲肾上腺素减量后的血压变化。

参考文献

- [1] Levy, M.M., Evans, L.E. and Rhodes, A. (2018) The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine*, **46**, 997-1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
- [2] Monge Garcia, M.I., Pinsky, M.R. and Cecconi, M. (2017) Predicting Vasopressor Needs Using Dynamic Parameters. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1841-1843. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4752-x>
- [3] Guinot, P., Bernard, E., Levrard, M., et al. (2015) Dynamic Arterial Elastance Predicts Mean Arterial Pressure Decrease Associated with Decreasing Norepinephrine Dosage in Septic Shock. *Critical Care (London, England)*, **19**, 14. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0732-5>
- [4] Jozwiak, M., Monnet, X., Teboul, J., et al. (2017) The Dynamic Arterial Elastance: A Call for a Cautious Interpretation Discussion on "Predicting Vasopressor Needs Using Dynamic Parameters". *Intensive Care Medicine*, **43**, 1438-1439. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4836-7>
- [5] Garcia, M.I.M., Romero, M.G., Cano, A.G., et al. (2014) Dynamic Arterial Elastance as a Predictor of Arterial Pressure Response to Fluid Administration: A Validation Study. *Critical Care (London, England)*, **18**, 626. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0626-6>
- [6] 梁锋鸣, 杨挺, 董亮, 等. 动态动脉弹性对感染性休克患者去甲肾上腺素减量后血压反应的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(5): 344-348.
- [7] 孙昀, 鹿中华, 余维丽, 等. 不同方法预测脓毒症患者容量反应性的准确性: 超声法、PiCCO 法与传统法的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(8): 979-984.
- [8] 王小亭, 刘大为, 于凯江, 等. 中国重症超声专家共识[J]. 临床荟萃, 2017, 32(5): 369-383.
- [9] Monge, G.M., Saludes, O.P. and Cecconi, M. (2016) Understanding Arterial Load. *Intensive Care Medicine*, **42**, 1625-1627. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4212-z>
- [10] Lang, R.M., Borow, K.M., Neumann, A., et al. (1986) Systemic Vascular Resistance: An Unreliable Index of Left Ventricular after Load. *Circulation*, **74**, 1114-1123. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1114>
- [11] Monge Garcia, M.I., Gil Cano, A. and Gracia Romero, M. (2011) Dynamic Arterial Elastance to Predict Arterial Pressure Response to Volume Loading in Preload-Dependent Patients. *Critical Care (London, England)*, **15**, R15. <https://doi.org/10.1186/cc9420>