

课题编号

科研课题报告书

课题名称 唇下微循环监测在脓毒症患者病情
评估可行性研究

部（院、系） 长征医院急救科

专 业 急诊医学

姓 名 瞿金龙、周秋香

年 月 日

填 表 说 明

一、简表

研究课题	名称	唇下微循环监测在脓毒症患者病情评估可行性研究						
	所属学科	急诊医学	性质	1、基础研究 <input checked="" type="checkbox"/> 2、应用研究 <input type="checkbox"/> 3、开发研究 <input type="checkbox"/>				
	起止年月	2017.1.1-2018.6.30	预计经费	5w				
研究生	姓名	瞿金龙	性别	男	出生年月	1984.07	民族	汉
	攻读学位	<input checked="" type="checkbox"/> 1、博士 <input type="checkbox"/> 2、硕士	专业	急诊医学				
指导者	导师	林兆奋	职务	科主任				
	导师组成员	林兆奋, 李文放, 管军, 马林浩						
研究项目主要内容 和研究意义摘要	<p>脓毒症在 ICU 发生率高, 脓毒症早期处理不当进展为 MODS, 死亡率高, 是 ICU 患者死亡主要的原因之一。感染性休克患者早期病理生理改变一般都包括全身炎症因子释放, 血管内皮细胞损伤, 局部微血栓形成, 微循环障碍, 无氧代谢增加, 组织代谢异常, 代谢产物堆积, 进而出现局部毛细血管扩张, 有效循环血容量减少, 导致组织器官灌注下降, 严重者发生 MODS, 微循环障碍, 微循环改变是感染性休克患者病情变化的重要标志, 可能成为评估病情的重要指标。舌下微循环与肠道的微循环状况都在微循环障碍早期就发生改变, 尤其感染性休克患者, 而且二者具有很好的相关性。与包括乳酸在内的传统反映微循环的指标相比, 本课题通过旁流暗视野技术监测舌下微循环的各项指标, 可以客观反应微循环的变化, 从而观察感染性休克患者病情的变化, 并且给下一步的治疗提供依据, 在本课题中, 通过旁流暗视野技术实时获取及监测舌下微循环数据, 将其解读并应用于临床决策, 以期对感染性休克患者进行病情严重程度的早期预警; 在临床治疗过程中对于感染性休克常见的治疗手段包括液体复苏的目标、CVP 的目标值、抗生素的效果、血管活性药物的使用、碳酸氢钠纠正酸中毒, 改善凝血类药物效果, 可以进行疗效评估, 最终提高感染性休克的救治成功率。</p>							

预期目标：

1、以舌下微循环监测对 ICU 感染性休克患者病情严重程度进行评估，筛出能预测感染性休克预后的指标，并计算出其最佳截断值；

2、通过微循环的监测实现感染性休克治疗方法如液体复苏、CVP 的目标值、血管活性药物使用、调节凝血类药物等精准救治方法的微循环改善的效果，减少并发症，降低死亡率。

成果表达形式：

1、发表较高水平论文 1-2 篇；

2、申报临床诊疗新技术 1 项；

3、制定临床舌下微循环监测诊疗规范，写入床旁监测的诊疗常规中。

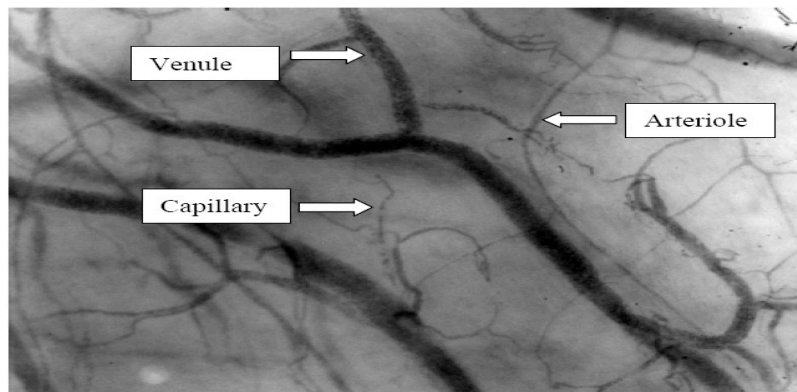
--	--

二、课题的来源、选题的依据及研究意义（包括科学意义、应用前景、国内外研究现状分析和发展趋势，主要参考文献目录等）

脓毒症在 ICU 发生率高，是目前重症医学的热点和难点，伴随较高的死亡率，占用较大的医疗资源，创伤是 1-40 岁患者死亡的主要原因，部分创伤患者因失血性休克而死亡，后期死亡的主要原因为脓毒症和感染性休克[1-2]，美国每年约有 700,000 例严重脓毒症患者，相关治疗费用高达一百六十七亿美元，尽管耗费了大量的医疗资源，严重脓毒症的死亡率依然徘徊在 20%-50%，而感染性休克的死亡率甚至高达 30%-87%[3-4]。

感染性休克的发生、发展有多种机制参与，本质是微循环障碍，机体对病微生物的刺激激活全身炎症细胞，炎症因子释放，这种反应在一定程度上是对低血压和病原菌等一种防护机制，但同时也会放大这种炎症反应，对机体产生副作用，所以在 Sepsis3.0 中将脓毒症归纳为是由于宿主对感染的不适当的反应而产生的危及生命的脏器功能障碍，而全身炎症反应则是罪魁祸首，这种全身性的炎症反应损伤血管内皮细胞，激活包括凝血在内的一系列反应，这种过度的炎症反应，凝血激活，局部形成微小血栓，导致机体对组织营养物质和氧气的输送发生障碍，所以 Spronk 和 Ince 在 2004 年提出了休克微循环和线粒体窘迫综合征的概念[5]，把全身氧输送不足和局部组织细胞层面的氧摄取和利用分开，主要表现为氧合营养的输送异常，在这种情况下使得组织细胞缺氧，组织缺氧时间过久而会出现细胞坏死，从而产生了许多血管扩张性物质，使得静脉和毛细血管床更加扩张，大量血液瘀滞在器官内，血流迟缓，各器官的微循环内微血栓加重，静脉回流减少，有效循环血流量进一步减少。组织细胞因缺氧时间过长，使得毛细血管的通透性增高，血浆和有形成分大量渗出到血管外，又进一步降低有效循环血流量，产生恶性循环，使得休克代偿期进展为休克的失代偿期，而且休克越来越难以纠正。休克发展到严重阶段，最后由于肠毒素的吸收及肝脏解毒功能低下等因素影响，合并微循环衰竭，乳酸大量产生无法清除，严重的发展到弥散性血管内凝血的发生，使得微循环衰竭更加严重，最终导致无法救治而死亡[6]。因此在脓毒症患者病情发展过程中的监测，尤其微循环的监测就显得尤为重要。

当休克处于代偿期时,为了保证心和脑等重要器官的灌注,肠系膜血管和皮肤血管收缩,肠道血流相对减少,因此肠道和皮肤的微循环在休克时最早发生变化[7]。前人的实验已经证实,当感染性休克发生时,舌下微循环与肠道的微循环的变化也是一致的,两者具有良好的相关性[8]。并且感染性休克患者病情改善,微循环也明显改善[9],因此,在舌下这个容易测试的部位,如果拥有可以直接观测微循环的设备,所获得的微循环的数据也就能够评估肠道的微循环状态,从而反映全身微循环的变化和对休克进行病情评估。微循环的管径为 5-100um,对检测的技术要求极高。近年来,正交偏振光谱成像及暗视野旁流检测技术是临床上常用的微循环无创检测技术[10-11]。使用该项设备与技术,我们将观测到舌下的微循环影像如下图所示[12]:



MicroScan 公司已经研发出四代的微循环监测系统,目前所采用的是最新一代 SDF 成像技术,用于舌下微循环的监测。它具有广泛认可的旁流暗视野显像技术,可以最大深度和广度地观察到组织的微循环血流,同时排除表层的折射与干扰,暗区成像可以大大的提高微循环中红细胞和白细胞的光学分辨率,从而呈现真实的动态微循环状态。我们的观察对象是直径在 100um 以下的微循环毛细血管,其中,直径小于 20um 的小血管是重点观察血管,其在休克时变化的意义最大[12]。使用该设备获取图像时,仪器会自动测试动态影像的对焦、亮

度、稳定度，确保了原始图像获取的质量，并且配备有全自动图像分析软件，可以在 3 分钟内完成图像分析，获得关键性参数，为临床决策提供可靠的参考依据[13-16]。在休克微循环障碍的观察中，微循环会呈现停滞、空虚/停滞、停滞/连续、停滞/高动、高动，五种不同类型的表现，每一种都会伴随着红细胞异常聚集或者堵塞、白细胞黏附等会导致微循环血液流变学障碍的结果，引起包括流速、微血管密度以及有灌注的血管比率等监测数据的变化。这些结果会通过数据分析软件进行分析，尤其是直径在 20um 以下小血管的相应变化最值得重视。

已有实验证实，危重病患者的微循环变化与病情的严重程度及预后有关[17-20]。但目前临床数据较少。而且，有必要通过监测正常人群以及不同类型休克患者的微循环数据，从而建立一套以微循环变化为导向的休克患者病情预警系统，尽早的提示休克的严重程度及进行相应救治，因为已经证实，微循环的改变会比乳酸的升高早出现至少 6 小时[21]。休克急救化的治疗包括容量的复苏、血管活性药物的使用、是否需要纠正酸中毒、感染性休克还包括抗生素的使用等等，如果进行早期评估效果，如液体复苏的量、血管活性药物的使用，平均动脉压的目标值都是需要个体化的，能否将微循环的指标作为感染性休克个体化治疗的有效常规评估指标是本课题的研究重点。

参考文献：

1. Malbrain ML , Marik PE , Witters I , et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiology intensive therapy* 2014 Nov-Dec 46 (5):361-80.

2. Holcomb JB, Caruso J, McMulin NR, et al. Causes of death in special operations forces on the modern battle field:2001-2006. [J] .*Ann surg*,2005,245(6):986-991

3. Angus DC, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–1310.
4. Woodward B, et al. Safety of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis: Data from adult clinical trials and observational studies. *J Crit Care* 2009;24:595–602
5. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):462-8
6. Kam C, Lai Ch, Lam S, et al. What are the ten new commandments in severe polytrauma management. *World J Emerg Med* 2014, 5(4):85-92.]
7. Alsaigh T, Chang M, Richter M, et al. In vivo analysis of intestinal permeability following hemorrhagic shock. *World J Crit Care Med* 2015,4(4):287-295.
8. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 2009,37(11):2875-2881.
9. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004. 32(9): 1825-31.
10. De Backer D, Ospinal-Tascon G, Salgado D, et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current method and future approaches. *Intensive Care Med* 2010,36:1813-1825.
11. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation* 2012,19(1):47-64.
12. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2016,22(5):444-452.

13. Naumann DN, Mellis C, Husheer SL, et al. Real-time point of care microcirculatory assessment of shock: design, rationale and application of the point of care microcirculation (POEM) tool. *Crit Care* 2016,20(1):310.
14. Tanaka S, Escudier E, Hamada S, et al. Effect of RBC Transfusion on Sublingual Microcirculation in Hemorrhagic Shock Patients: A Pilot Study. *Crit Care Med* 2016 Sep 15[Epub ahead of print].
15. Naumann DN, Beaven A, Dretzke J, et al. Searching for the Optimal Fluid to Restore Microcirculation Flow Dynamics After Haemorrhagic Shock: A systematic review of Preclinical studies. *Shock* 2016 Jul 25[Epub ahead of print].
16. Observational study of the traumatic injury, haemorrhagic shock and resuscitation on the microcirculation: a protocol for the MICROSHOCK study. *BMC Open* 2016, 6(3):e010893.
17. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acute ill patients. *Crit Care Med* 2015, 43(1):48-56.
18. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016, 311(1):H24-H35.
19. 赵梦雅, 李昂, 庄海舟, 等. 监测严重脓毒症患者舌下微循环对病情严重程度及预后判定的临床意义. *中国危重病急救医学* 2012,24 (3): 158-161.
20. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, et al. Early microcirculation changes in sepsis and severe sepsis. *Shock* 2010, 33(4):387-391.
21. Yeh YC, Wang MJ, Chao A, et al. Correlation between early sublingual small vessel density

and late blood lactate level in critically ill surgical patients. *J Surg Res* 2013, 180(2): 317-321.

三、课题设计方案（包括拟采取的技术路线、实验方法、资料收集方法、统计处理等方法等）

1. 研究内容和技术路线：

1.) 比较正常人群与不同类型休克患者的舌下微循环差异，制定休克的微循环的诊断标准；

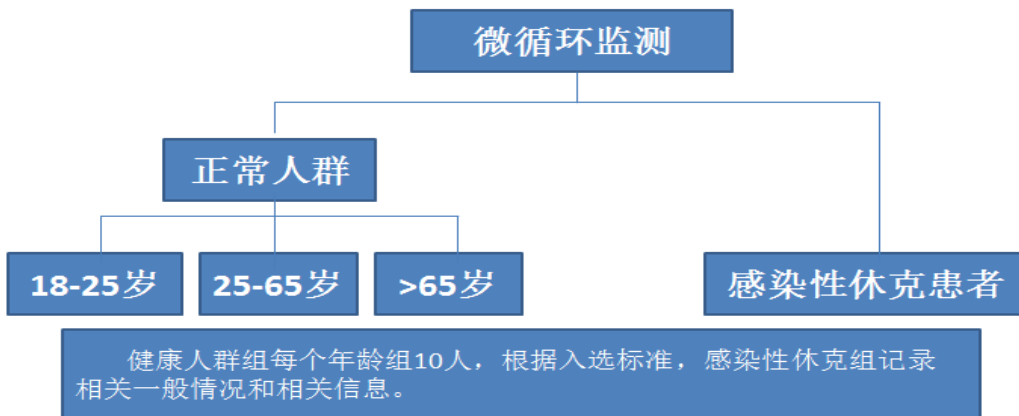
a. 选取不同年龄段 18-25 岁、25-65 岁、>65 岁健康人群作为对照组，每个年龄组各 10 人，男女各半，排除吸烟、有慢性疾病、贫血等疾病人群，记录舌下微循环的数据；

b. 选取科室内诊断为感染性休克的患者若干名，诊断当天和 24h 的舌下微循环数据，并记录患者一般资料信息，包括年龄、性别、体重、血色素、乳酸、pH 值、APACHE 评分、SOFA 评分、28 天存活率等一般临床资料；

c. 采用 Microscan SDF 成像技术无创监测舌下微循环。进入界面后，记录姓名、年龄、住院号，将探头置于舌下，获取 3-5 秒钟稳定图像，生成检测报告并保留图像。如果无法完成监测，记录原因（如无法获得知情同意，患者无法配合等），微循环需要记录的关键性指标包括：

1. Total Vascular Density 总血管密度
2. Small Vessel Density 小血管密度
3. Proportion of perfused vessels (all) 总血管灌注率
4. Proportion of perfused small vessels (PPV) 小血管灌注率
5. Perfused vessel density (all) 总灌注血管密度
6. Perfused small vessel density (PVD) 小灌注血管密度
7. the De Backer score

d. 比较感染性休克和正常人群微循环的变化，摸索出休克微循环诊断的标准。



2.) 随访感染性休克患者（10例）的舌下微循环变化

分别记录：第0、24h、48h、72h，7天微循环数据，以及各个时间点血色素、乳酸、pH值、APACHE评分、SOFA评分的变化、以及28天存活率等，是否存在某个或者几个指标可以预测预后，并且算出最佳截断值。

3.) 常见改善微循环类药物治疗效果：

对于不同类型休克患者，改善大循环类药物对微循环的影响（多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素等）：

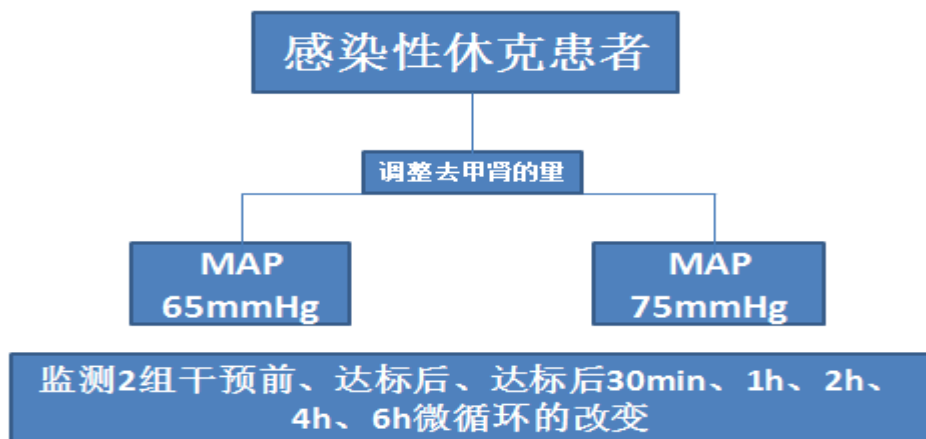
a. 容量复苏：比较容量复苏前后微循环的变化。

比较两种液体复苏后，舌下微循环的变化（每组10例）



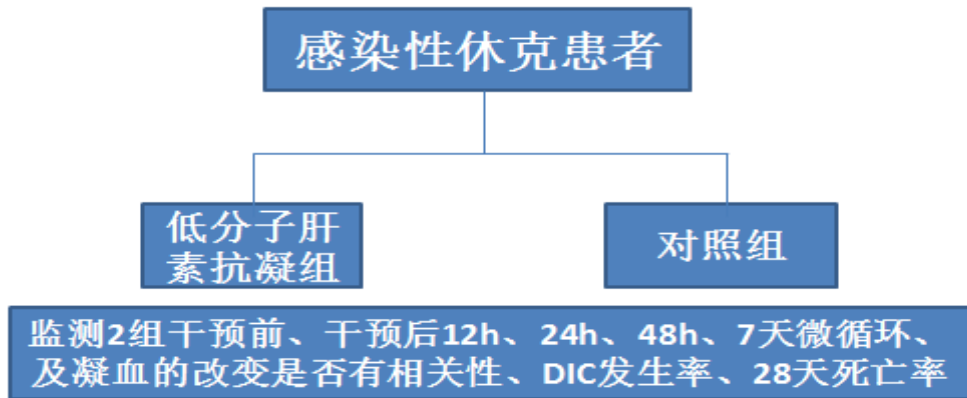
b. 观察不同平均动脉压对微循环的影响：

通过去甲肾上腺素将平均动脉压升至65mmHg、75mmHg时候，微循环的变化，并同时记录乳酸、pH值，氧分压等指标；



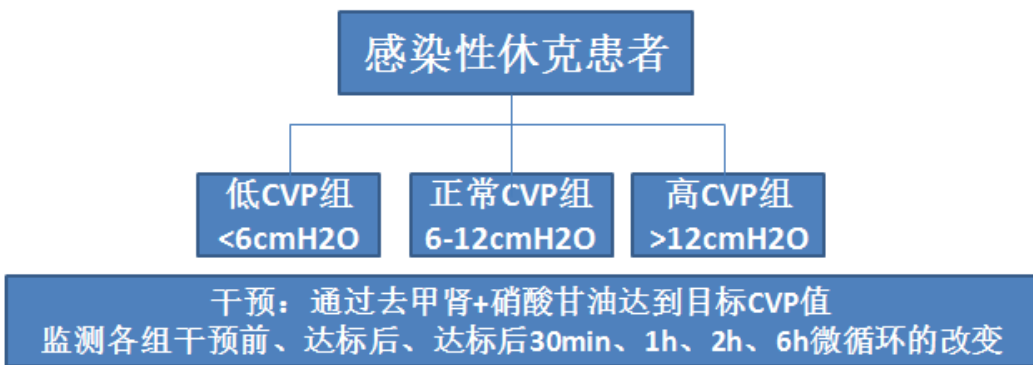
c. 观察调节凝血类药对感染性休克患者的微循环凝血功能的影响：

治疗组使用低分子肝素或者肝素对感染性休克患者凝血和微循环的影响，记录使用第 0 天、24h、48h、72h 微循环的变化及凝血等指标的变化，比较两组有无差异。



4.) 微循环评价以中心静脉压为导向的大循环复苏策略：

通过去甲肾和扩静脉类药物（硝酸甘油），维持恒定的平均动脉压（65mmHg），通过比较不同中心静脉压力的目标值，比对微循环的变化，收集第 0、24、72、7 天的器官功能损伤情况，评价指标 SOFA 评分，其他指标同上。



2. 资料的收集：

主要包括年龄、性别、体重、血色素、乳酸、pH 值、APACHE 评分、SOFA 评分、28 天存活率等一般临床资料，还有微循环需要记录的关键性指标包括：

1. Total Vascular Density 总血管密度

2. Small Vessel Density 小血管密度
3. Proportion of perfused vessels (all) 总血管灌注率
4. Proportion of perfused small vessels (PPV) 小血管灌注率
5. Perfused vessel density (all) 总灌注血管密度
6. Perfused small vessel density (PVD) 小灌注血管密度
7. the De Backer score

3. 统计学分析:

本次研究采用 SPSS 19.0 软件进行统计，计量数据采用均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计数资料比较采用 t 检验。组间的比较采用单因素方差分析。相关性比较采用 Spearman 相关分析，绘制 ROC 曲线比较相关指标对休克患者预后的评估。P<0.05 为差异有统计学意义。

四、课题总体安排、计划进度、预期进展和结果

2017年1月1日-2017年3月31日

完成第一部分内容，并且收集一些第二部分的数据。

2017年4月1日-2017年12月31日

第二、三、四部分一起收集，因有交叉可用的数据。

2018年1月1日-2016年3月31日

整理数据及资料，撰写论文。

五、课题的创新点以及关键性技术，可能遇到的难点和解决方法

微循环是循环系统实现输送氧气和营养物质、带走代谢产物的在场所，微循环障碍是感染性休克发展过程中重要的病理生理变化，在休克早期，微循环已经出现障碍，即使还没有发展为休克，即血流动力学参数稳定时，出现组织器官的微循环恶化，是器官功能损伤的主要原因，因此临床上需要实时、直观、动态监测的方法来进行微循环的评估。本课题采用的是最新一代床边微循环无创监测系统，它具有广泛认可的旁流暗视野显像技术，可以最大深度和广度地观察到组织的微循环血流，同时排除表层的折射与干扰，暗区成像可以大大的提高微循环中红细胞和白细胞的光学分辨率，从而呈现真实的动态微循环状态。获取图像时，自动测试动态影像的对焦、亮度、稳定度，确保了原始图像获取的质量，并且配备有全自动图像分析软件，可以在3分钟内完成图像分析，获得关键性参数，为临床决策提供可靠的参考依据。

该项技术的最新版本刚在全球范围内推出，中国是首批推广应用的 国家。本科室有幸成为了上海目前第一家试用该项技术的临床单位，前期的临床试用表明，该项技术无论是稳定性还是数据分析的便捷性，均较前有明显提升，有信心顺利完成临床研究。

临床课题可能会碰到干预措施没办法控制，在操作的时候，还是应尽量控制干扰因素水平分组，尽量减少除干预措施以外的影响因素。

六、完成本项研究课题已具备的条件（包括本单位过去的研究工作基础，现有的主要仪器设备，校内外可能提供的帮助，经费预算计划和落实情况等）

A. 长征医院急救科是中国人民解放军急救医学中心、上海市创伤急救中心，本单位每年收治近 300-500 例各种原因的休克患者，有足够观察的样本。

B. 本课题采用的是最新一代床边微循环无创监测系统，它具有广泛认可的旁流暗视野显像技术，可以最大深度和广度地观察到组织的微循环血流，同时排除表层的折射与干扰，暗区成像可以大大的提高微循环中红细胞和白细胞的光学分辨率，从而呈现真实的动态微循环状态。

C. 该项技术的最新版本刚在全球范围内推出，中国是首批推广应用的 国家。本科室有幸成为了上海第一家试用该项技术的临床单位，前期的临床试用表明，该项技术无论是稳定性还是数据分析的便捷性，均较前有明显提升，有信心顺利完成临床研究。

D. 该技术耗材少，所需经费少。

七、预实验情况

前期已经收集了部分数据，但样本量还不够大，暂无分析和结论。

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-1971>