

• 临床论著 •

舌色联合舌下微循环对感染性休克患者预后的预测价值

高 伟 朱启勇 倪海滨 张家留 周丹丹 殷丽萍 张 丰 陈 浩 张蓓蓓 李 伟

摘要 **目的** 探讨舌色联合舌下微循环对感染性休克患者预后的预测价值。**方法** 选择 2016 年 5 月—2017 年 5 月南京中医药大学附属中西医结合医院重症医学科收治的感染性休克患者 65 例,根据患者 28 天预后情况将患者分为存活组(35 例)及死亡组(30 例)。观察患者早期复苏 6 h 后舌色、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度($ScvO_2$)、中心静脉压(CVP)、去甲肾上腺素用量(NE)及动脉乳酸(Lac)变化;应用旁流暗视野技术(SDF)测定患者舌下微循环的总血管密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)、微血管流动指数(MFI);记录患者入院当日急性生理与慢性健康Ⅱ(APACHEⅡ)评分;采用多因素 Logistic 回归分析筛选患者死亡的危险因素,并通过受试者工作特征曲线(ROC)评价各项指标变化预测患者预后的价值。结果两组复苏后 MAP、 $ScvO_2$ 、CVP 及 NE 用量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与死亡组比较,存活组 Lac 及 APACHE Ⅱ评分明显降低($P < 0.05$),TVD、PVD、PPV 和 MFI 明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$);存活组红舌出现几率较高,死亡组白舌及紫舌出现频率明显增多($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE Ⅱ评分、舌色及 PPV 是感染性休克患者 28 天生存率的独立预后因素($P < 0.05$)。以舌色及 PPV 作为联合预测因子,ROC 曲线分析显示,动脉血 Lac、APACHE Ⅱ评分及舌色联合 PPV 对感染性休克患者预后均有预测价值,其中舌色联合 PPV 的 ROC 曲线下面积(AUC)最大为 0.795;当截断值为紫舌及 PPV $< 67\%$ 时预测感染性休克患者 28 天死亡的敏感度为 76.67%,特异度为 71.43%。**结论** 舌色联合舌下微循环与感染性休克患者预后相关性较好,可作为评估感染性休克患者 28 天生存的预后指标。

关键词 感染性休克; 舌色; 舌下微循环; 旁流暗视野技术; 预后

Prognostic Value of Combining Tongue Color with Sublingual Microcirculation in Patients with Septic Shock GAO Wei, ZHU Qi-yong, NI Hai-bin, ZHANG Jia-liu, ZHOU Dan-dan, YIN Li-ping, ZHANG Feng, CHEN Hao, ZHANG Bei-bei, and LI Wei Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing (210028)

ABSTRACT **Objective** To explore the prognostic value of the tongue color combined sublingual microcirculation in critical patients with septic shock. **Methods** Sixty-five patients with septic shock in the department of critical care medicine, affiliated hospital of integrated traditional Chinese and Western medicine, Nanjing University of Chinese medicine from May 2016 to May 2017 were enrolled in this observational study. According to the 28-day mortality, the patients were assigned to survivor group (35 cases) and non-survivor group (30 cases). After the early 6 hours resuscitation, the tongue color, mean arterial pressure(MAP), central venous blood oxygen saturation($ScvO_2$), central venous pressure(CVP), the dosage of nor-epinephrine (NE) and peripheral arterial lactate(Lac) were observed, sublingual microcirculation was measured simultane-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81673932); 江苏省中医药局科技项目(No. YB2015040); 中国中医科学院江苏分院青年课题(No. JSBY1307)

作者单位: 江苏省中西医结合医院 南京中医药大学附属中西医结合医院重症医学科(南京 210028)

通讯作者: 朱启勇, Tel: 025-52362055, E-mail: ninger_wei@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180727.216

ously by sidestream dark field (SDF) imaging device, including total vascular density (TVD), perfused vascular density (PVD), proportion of perfused vessels (PPV), and microvascular flow index (MFI). Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were obtained on the day of enrollment. Multiple Logistic regression was conducted to identify the risk factors, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to assess the value of tongue color combined sublingual microcirculation in predicting the outcome. Results There was no significant difference in MAP, ScvO₂, CVP and the dosage of NE between the two groups after resuscitation ($P > 0.05$). Compared with the non-survivor group, Lac and APACHE II scores in the survivor group were significantly lower ($P < 0.05$), TVD, PVD, PPV and MFI were significantly higher ($P < 0.01, P < 0.05$). The frequency of red tongue were significantly higher in survivor group, meanwhile the frequency of white tongue and purple tongue was significantly more in non-survivor group ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that APACHE II score, tongue color and PPV were the independent risk factors for the 28-day mortality ($P < 0.05$). ROC analysis showed that Lac, APACHE II score and tongue color combined with PPV had predictive value for prognosis in patients with septic shock, while the maximum area under the ROC curve (AUC) of tongue color combined PPV was 0.795, When the best cut-off value was purple and PPV $< 67.0\%$ as a predictor of 28-day mortality, the sensitivity was 76.67%, and specificity was 71.43%. Conclusions Tongue color combined PPV had a good correlation with the prognosis of septic shock. It could be used to estimate poor outcome of patients with septic shock.

KEYWORDS septic shock; tongue color; sublingual microcirculation; sidestream dark-field imaging; prognosis

感染性休克是重症医学科常见危重症^[1]。在过去的 20 年中,尽管医疗技术水平取得了长足进步,但脓毒症和脓毒性休克的病死率居高不下^[2]。寻求有效的病情评估和预后判断的评价指标在感染性休克治疗过程中具有重要意义。近年研究认识到感染性休克的本质为组织灌注及氧供不足,当全身的宏观指标正常或恢复正常时,外周灌注不足仍可持续存在,且持续的外周灌注不足与患者器官功能障碍及死亡率增加等不良预后明显相关^[3,4]。早期 6 h 目标导向治疗 (early goal directed therapy, EGDT) 的复苏目标反映了全身的血流动力学变化,但无法反映微循环的功能变化。已有研究表明,按照 EGDT 进行复苏后,即使达到血流动力学目标,全身的组织灌注及氧代谢变化却与局部不一致,局部微循环功能仍存在明显障碍^[5]。近年来随着侧流暗视野显微镜 (sidestream dark field imaging, SDF) 监测技术的发展,使床旁微循环监测成为可能。而中医学素有“热病重舌,杂病重脉”传统^[6],舌诊在急症患者中具有重要作用。本研究通过观察本院重症医学科感染性休克患者舌色和舌下微循环结果的变化,分析并评价其与预后的相关性,以期寻找能够反映患者预后的指标。

资料与方法

1 诊断标准 符合 2016 年感染性休克诊断国际

标准^[7]:存在感染或可疑感染,且序贯器官衰竭评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) ≥ 2 分,经充分的容量复苏仍持续低血压需缩血管药才能维持平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg,以及血乳酸 > 2 mmol/L。

2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合 2016 年感染性休克诊断国际标准; (2) 年龄 18 ~ 80 岁; (3) 患者家属均签署知情同意书。排除标准:慢性肝肾功能不全、长期使用免疫抑制剂、恶性肿瘤晚期、获得性免疫缺陷、妊娠期、口腔内严重病变、严重贫血、放弃治疗患者。

3 一般资料 选择 2016 年 5 月—2017 年 5 月本院重症医学科收治的符合感染性休克诊断的患者 65 例,按患者预后分为存活组 (35 例) 和死亡组 (30 例)。存活组男性 21 例,女性 14 例,年龄 32 ~ 80 岁,平均 (64.54 $\pm$ 16.17) 岁;死亡组男性 17 例,女性 13 例,年龄 29 ~ 80 岁,平均 (63.70 $\pm$ 16.83) 岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究方案经南京中医药大学附属中西医结合医院伦理委员会批准 (No. 2015LWKY003)。

4 治疗方法 所有患者按照集束化治疗方案^[8]进行治疗,入院后颈内静脉或锁骨下静脉深静脉置管,监测中心静脉压 (central venous pressure, CVP),给予晶体液充分液体复苏;充分液体复苏后如患者 MAP ≤ 65 mmHg,使用去甲肾上腺素 (norep-

inephrine, NE) 维持血压。最初 6 h 复苏目标: MAP ≥ 65 mmHg; 尿量 ≥ 0.5 mL/kg 体重; 中心静脉血氧饱和度(central venous blood oxygen saturation, ScvO₂) $\geq 70\%$; CVP 8 ~ 12 mmHg。

5 观察指标及检测方法

5.1 血流动力学监测及相关实验室检查 测定并记录患者复苏后 6 h 舌色、MAP、ScvO₂、CVP、NE 用量及动脉乳酸(arterial lactate, Lac), 并记录患者入院当日急性生理与慢性健康 II 评分(acute physiology and chronic health evaluation II scores, APACHE II)。

5.2 舌色观察 应以白天充足而柔和的自然光线为佳,如在夜间或暗处,用日光灯为好,光线直接照射到舌面,避免面对有色门窗;参照《温病舌诊图谱》^[8],采用比色卡法;两名以上主治医师共同确定。

5.3 舌下微循环测定方法 患者取仰卧位,用等渗盐水清除口腔内分泌物后,应用 SDF(LH-SDF-I, 徐州利华电子科技有限公司)观察舌下微循环的总血管密度(total vascular density, TVD)、灌注血管密度(perfused vascular density, PVD)、灌注血管比例(proportion of perfused vessels, PPV)和微血管流动指数(microvascular flow index, MFI),于左、中、右 3 个不同部位分别采集稳定、清晰的微血管图像至少 20 S,取其平均值。采集图像后采用 ANA 3.0 软件进行图像分析。所有操作由熟练培训者完成。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,呈正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。将独立样本 t 检验中具有统计学意义的指标纳入 Logistic 回归分析,对 28 天预后进行多因素回归分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC),以 ROC 曲线下面积(AUC)分析各指标的最佳诊断临界值及敏感度和特异度; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者 MAP、CVP、ScvO₂、NE 用量、Lac 及 APACHE II 评分比较(表 1) 两组早期 6 h 复苏治疗后 MAP、CVP、ScvO₂ 及 NE 用量比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$);与死亡组比较,存活组 Lac 及 APACHE II 评分明显降低($P < 0.05$)。

2 两组患者舌色分布情况比较(表 2) 存活组患者红舌出现几率较高,死亡组患者白舌及紫舌出现几率增高,两组舌色分布的频率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者舌色分布情况比较 [例(%)]

组别	例数	白舌	红舌	紫舌	χ^2 值	P 值
存活	35	10(28.6)*	19(54.3)*	6(17.1)*	8.608	0.014
死亡	30	12(40.0)	6(20.0)	12(40.0)		

注:与死亡组比较,* $P < 0.05$

3 两组患者舌下微循环比较(表 3) 与死亡组比较,存活组患者 TVD、PVD、PPV 和 MFI 均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 3 两组患者舌下微循环比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TVD (mm/mm ²)	PVD (mm/mm ²)	PPV (%)	MFI
存活	35	12.26 $\pm$ 2.22	10.37 $\pm$ 2.08	67.57 $\pm$ 8.36	2.61 $\pm$ 0.48
死亡	30	10.89 $\pm$ 1.79	9.23 $\pm$ 1.92	59.95 $\pm$ 9.96	2.33 $\pm$ 0.42
t 值		2.734	2.293	3.353	2.519
P 值		0.008	0.025	0.001	0.014

4 Logistic 回归分析感染性休克患者死亡危险因素(表 4) Logistic 回归分析结果显示: APACHE II 评分、舌色和 PPV 是感染性休克患者 28 天预后的独立预测因素($P < 0.05$)。

表 4 感染性休克患者死亡危险因素的 Logistic 回归分析

参数	β 值	χ^2 值	P 值	OR	95% CI
Lac	0.266	2.104	0.147	1.304	0.911 ~ 1.868
APACHE II 评分	0.125	3.982	0.046	1.133	1.002 ~ 1.280
TVD	0.212	0.576	0.713	0.809	0.262 ~ 2.501
PVD	0.060	0.010	0.920	1.061	0.332 ~ 3.392
PPV	0.090	4.920	0.027	0.914	0.844 ~ 0.990
MFI	0.729	0.680	0.139	0.271	0.048 ~ 1.525
舌色	2.058	4.318	0.038	0.128	0.018 ~ 0.890

注:OR 为优势比; 95% CI 为 95% 可信区间

5 舌色联合 PPV 对患者预后预测价值(表 5, 图 1) 舌色联合 PPV 的 AUC 大于 APACHE II 评分及乳酸,当截断值为紫舌及 PPV $< 67\%$ 时预测感染性

表 1 两组患者 MAP、CVP、ScvO₂、NE 用量、Lac 及 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MAP(mmHg)	CVP(mmHg)	ScvO ₂ (%)	NE [μ g/(kg·min)]	Lac(mmol/L)	APACHE II 评分(分)
存活	35	66.6 $\pm$ 7.27	7.14 $\pm$ 2.82	74.29 $\pm$ 5.23	0.29 $\pm$ 0.15	3.64 $\pm$ 1.74	20.94 $\pm$ 5.42
死亡	30	65.6 $\pm$ 5.78	7.13 $\pm$ 3.07	73.23 $\pm$ 5.16	0.30 $\pm$ 0.14	4.80 $\pm$ 2.31	24.20 $\pm$ 6.14
t 值		0.607	0.013	0.814	-0.239	-2.303	-2.270
P 值		0.546	0.990	0.419	0.812	0.025	0.028

休克患者 28 天死亡的敏感度为 76.67%，特异度为 71.43%。显示舌色联合 PPV 的工作性能优于 APACHE II 评分及 Lac。

表 5 舌色联合 PPV 对患者预后预测价值

参数	AUC	P 值	95% CI	最佳 临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
Lac	0.713	0.003	0.585 ~ 0.841	2.75	96.67	45.71
APACHE II 评分	0.650	0.038	0.515 ~ 0.785	22.00	56.67	74.29
舌色联合 PPV	0.795	0.000	0.683 ~ 0.906		76.67	71.43

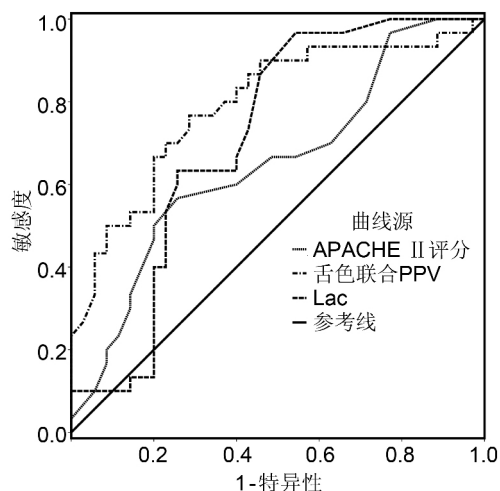


图 1 舌色联合 PPV 对患者预后 ROC 曲线

讨 论

感染性休克的本质为微循环障碍导致的组织灌注不足。当宏观指标正常或恢复正常时，微循环障碍仍可持续存在，且持续的微循环障碍与患者器官功能障碍及死亡率增加相关^[3,4]。休克时，外周血管受交感神经支配收缩，最先受影响，却最晚恢复正常，因此监测外周微循环情况可更早鉴别组织灌注不足及指导休克复苏^[10]。近年来出现的 SDF 技术具有无创、连续、实时的优势^[11]。由于舌下黏膜的组织胚胎起源与内脏器官相同，实验证实舌下微循环与内脏微循环变化一致^[12,13]。这与中医学舌诊不谋而合，中医学理论认为舌与脏腑、经络、气血、津液有着密切关系。中医学素有“热病重舌，杂病重脉”认识，温病大师叶天士非常重视辨舌。其《外感温热篇》共 37 条，舌诊达到 16 条。在辨舌色上，在 16 条里述说舌诊的条文中，有 4 条论及“绛舌”。如第 14 条云“其热传营，舌色必绛”。关于紫舌，亦有论述，第 16 条云“再有热传营血，其舌色必紫而暗”。说明感染性疾病中舌诊重要性。

本研究结果显示在感染性休克经早期复苏后虽然宏观指标 MAP、CVP、ScvO₂ 及 NE 用量无明显差异，但死亡组较存活组患者舌下微循环差异明显，提示舌下微循环在患者预后中的重要性。Logistic 回归分析发现 PPV 是感染性休克死亡患者独立危险因素，这与既往研究^[14,15] 结果相似。死亡组患者更多出现紫舌，回归分析也发现紫舌为患者 28 天死亡的独立危险因素，这与《外感温热篇》所述“紫而干者，肾肝色泛也，难治”符合，提示紫舌患者存在严重微循环障碍可能。中医学认为温病由于热邪劫烁肝肾之真阴，肾色黑，肝色青，青黑相合见于舌，变为紫晦之色，为肝肾之脏色外露的表现，故预后多不良。分析舌色差异原因可能与患者微循环障碍类型相关。Ince C^[16] 总结微循环障碍特点将其分为 4 个类型：1 型-异质型，特点为高速毛细血管血流与血流瘀滞同时存在；2 型-血液稀释型，特点为微循环中毛细血管红细胞减少；3 型-血液淤积，特定为微循环血流瘀滞、缓慢，血管阻力升高；4 型-组织水肿型，特点为微循环灌注血流减少。依据本研究结果推测红舌患者可能主要为 1 型，而白舌主要为 2 型或 4 型，而紫舌可能为 3 型。确切原因需进一步研究。

关于感染性休克患者预后西方医学多使用 Lac，既往研究证实血乳酸水平与患者的疾病严重程度及预后相关^[17]。但本研究回归分析发现 Lac 并不是感染性休克患者死亡独立危险因素，分析其原因乳酸除了与患者微循环障碍有关，也与患者初始乳酸值及肝肾代谢功能相关，可能应计算患者乳酸清除率^[18]。

综上，本研究显示，舌色及舌下微循环可反应感染性休克病情危重程度及预后，可作为感染性休克患者死亡风险的独立预测因素，舌色联合 PPV 对患者预后的判断具有可行性，对临床有一定指导意义。

利益冲突：本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

参 考 文 献

- [1] Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management [J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(11): 1572-1578.
- [2] 罗红敏. 全球脓毒症发生率及病死率的估计 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(8): 722-722.
- [3] Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study [J]. J Crit Care, 2016, 35: 105-109.
- [4] VanGenderen ME, Engels N, van der Valk RJ, et al. Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with

- septic shock [1]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(4): 477–480.
- [5] DeBacker D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock [1]. Virulence, 2014, 5(1): 73–79.
- [6] 吴越人. 谈“热病重舌、杂病重脉” [1]. 上海中医药杂志, 1981, (10): 45.
- [7] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [1]. JAMA, 2016, 315(8): 801–810.
- [8] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [1]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580–637.
- [9] 张之文, 刘碧清, 何廷华, 等主编. 温病舌诊图谱 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 53–55.
- [10] Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock [1]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 2070–2072.
- [11] Ince C. Sidestream darkfield imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation [1]. Critical Care, 2005, 9(suppl 1): 72.
- [12] Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, et al. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis [1]. Crit Care Med, 2007, 35(4): 1055–1060.
- [13] Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis [1]. Crit Care Med, 2009, 37(11): 2875–2881.
- [14] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome [1]. Crit Care Med, 2013, 41(3): 791–799.
- [15] 曾学英, 廖雪莲, 康焰, 等. 脓毒症休克患者早期舌下微循环改变对器官功能衰竭的预测价值 [1]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(4): 574–579.
- [16] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation [1]. Critical Care, 2015, 19: S8.
- [17] Jansen TC, vanBommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment [1]. Crit Care Med, 2009, 37(10): 2827–2839.
- [18] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial [1]. JAMA, 2010, 303(8): 739–746.

(收稿: 2017-09-11 在线: 2019-01-29)

责任编辑: 白 霞

中国中西医结合杂志社获第四届中国出版政府奖先进出版单位奖

我国新闻出版领域的最高奖——第四届中国出版政府奖 2018 年 1 月 17 日正式公布! 中国中西医结合杂志社获先进出版单位奖!

中西医结合医学,是我国经历了半个多世纪的自主创新研究,在世界上首创的一门新兴交叉学科,是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。中西医结合医学已赢得国内及国际公认,促进越来越多的国家重视开展传统医药与现代医药结合研究,涌现出如日本的结合医学、韩国结合医学、美国结合医学研究等不同特点的结合医学,表明全球性结合医学研究正在兴起。这些不同特点的结合医学均源于中国的中西医结合医学研究,体现了我国中西医结合医学在世界范围的示范和带动作用。

中国中西医结合杂志社创办于 1981 年,现出版《中国中西医结合杂志》和 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 两本期刊。在三十多年里,中国中西医结合杂志社在主编陈可冀院士的带领下以及编辑部努力下,不断发展壮大并获得无数荣誉。同时为中西医结合以及中医的发展做出了重要贡献。

杂志社的发展也离不开广大作者、读者以及专家的关心与厚爱,离不开主办单位和主管单位的大力支持。杂志社愿与诸位同道继续前行,齐心协力共同发展中西医结合与中医事业!