

液体复苏对重症脓毒症患者黏附分子及血流动力学的作用

方雪玲 方强 蔡国龙 严静

【摘要】 目的 探讨液体复苏对重症脓毒症患者黏附分子及血流动力学的影响。方法 将 38 例重症脓毒症患者随机分为快速液体复苏组和常规补液速度组。记录液体复苏时间、液体用量以及阿拉明用量监测液体复苏前后：①血流动力学指标，包括心率、平均动脉压、中心静脉压；②组织灌注指标，如血乳酸水平；③黏附分子指标，包括血浆 P-选择素及细胞间黏附分子-1 浓度。结果 两组患者性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分差异均无显著性。常规补液速度组复苏时间与快速液体复苏组比较差异无显著性；与常规补液速度组比较，快速液体复苏组液体用量较多，阿拉明用量较少 (P 均 < 0.05)；与常规补液速度组比较，快速液体复苏组复苏后患者的平均动脉压及中心静脉压均增高，心率、血乳酸、血浆 P-选择素及细胞间黏附分子-1 浓度均降低 (P 均 < 0.05)，且较复苏前均有所改善。结论 重症脓毒症患者尽早进行液体复苏可改善其内皮细胞功能，抑制黏附分子的表达，其机制可能与液体复苏改善血流动力学状态、改善组织灌注有关。

【关键词】 脓毒症；液体复苏；黏附分子；血流动力学

Effect of fluid resuscitation on adhesion molecule and hemodynamics in patients with severe sepsis FANG Xue-ling*, FANG Qiang, CAI Guo-long, YAN Jing. * Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital, Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China
Corresponding author: FANG Qiang

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of fluid resuscitation on adhesion molecule and hemodynamics in patients with severe sepsis. **Methods** Thirty-eight patients with severe sepsis were randomly divided into 2 groups: rapid fluid resuscitation group and general treatment group. Before and after fluid resuscitation, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), lactic acid content, plasma P-selection and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) contents were determined. **Results** There were no statistically significant differences in sex, age, resuscitation time and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score between the two groups. Compared with general treatment group, more liquid volume but less aramine dosage were used (both $P < 0.05$), MAP and CVP were increased after fluid resuscitation in rapid fluid resuscitation group (all $P < 0.05$). The expression of P-selection, HR, contents of ICAM-1 and lactic acid were decreased (all $P < 0.05$), and all of those were better than those of before fluid resuscitation. **Conclusion** Early rapid fluid resuscitation can improve hemodynamics and decrease the expression of adhesion molecule to retard the development of sepsis.

【Key words】 sepsis; fluid resuscitation; adhesion molecule; hemodynamics

脓毒症是感染引起的不可控制的全身炎症反应的一种综合征，可导致一个或多个脏器功能不全，甚至死亡。尽管医疗手段在不断发展，广谱抗生素在临床上广泛应用，但脓毒症患者的病死率并没有下降，迄今仍然是世界范围内非心脏病重症监护患者的首位死亡原因。据统计，中国每年患病人数达 400 万例以上^[1]。美国的数据统计显示，近年来脓毒症患者的病死率一直高达 28.6%^[2]。随着对脓毒症发病机制的进一步深入研究表明，血管内皮细胞黏附分子的表达在脓毒症发生、发展中起重要作用^[3]。本研究拟

通过对重症脓毒症患者液体复苏前后细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及血流动力学进行研究，探讨早期液体复苏对重症脓毒症患者黏附分子表达的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象：2005 年 3—11 月入住本院重症监护室 (ICU)、符合“2001 年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议”^[4] 重症脓毒症诊断标准的成年患者 38 例，按照随机原则分为快速液体复苏组和常规补液速度组，每组 19 例。快速液体复苏组中男 13 例，女 6 例；平均年龄 (53 ± 13) 岁；急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 (18.42 ± 6.44) 分。常规补液速度组中男 15 例，女 4 例；平均年龄 (51 ± 15) 岁；APACHE II 评分为 (18.06 ± 5.89) 分。两组患者的

基金项目：浙江省医药卫生重点科技计划项目 (2004DZ002)

作者单位：310003 浙江杭州，浙江大学医学院附属第一医院重症监护室 (方雪玲，方强)，浙江医院 (蔡国龙，严静)

通讯作者：方强，主任医师，硕士研究生导师

作者简介：方雪玲 (1968-)，女 (汉族)，医学硕士，副主任医师。

年龄、性别以及 APACHE II 评分差异均无显著性 (P 均 >0.05), 有可比性。孕妇、急性脑血管意外、急性冠状动脉综合征、急性肺水肿、癫痫发作、留置动静脉导管禁忌者除外。

1.2 研究方法: 在患者明确诊断为重症脓毒症后, 即留置桡动脉和中心静脉导管, 持续监测平均动脉压 (MAP)、中心静脉压 (CVP) 及心率 (HR)。快速液体复苏组参照 2004 年国际脓毒症治疗指南^[5] 进行液体复苏, 快速输入液体, 目标为直至 CVP 达到 10~12 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 机械通气患者或腹内高压患者 CVP 达 12~15 mm Hg, 补充的液体主要有中分子羟乙基淀粉、林格液、白蛋白及小部分质量分数为 5% 的葡萄糖注射液。常规补液速度组补液速度以基本需要量 $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 为标准。两组患者除补液速度外, 其他按常规 (如抗生素、血管活性药物等) 治疗。

1.3 观察指标: 记录两组液体复苏时间、液体用量以及阿拉明用量, 监测液体复苏前后血流动力学指标 (HR、MAP、CVP)、组织灌注指标 (血乳酸水平) 及黏附分子指标 (血浆 P-选择素、ICAM-1 水平)。常规补液速度组在复苏前及复苏后 4 h 进行上述指标测定。

1.4 血浆 P-选择素及 ICAM-1 的测定: 试剂盒购自美国 R&G 公司, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA)。液体复苏前后分别取静脉血 2 ml, 离心、取上清液, 置 Ependorff 管内, -20°C 冰箱保存备测。检测时取出上清液, 置室温下溶解, 将上清液加入到不同浓度的标准品 (每孔 100 μl), 37°C 下孵育 60 min, 洗板 4 次, 先后每孔加入酶结合液 100 μl 、底物显色剂 100 μl 、终止反应液 100 μl , 在 Thermo Labsystems Multiskan MK3 型酶标仪 450 nm 波长处测吸光度 (A) 值。经 Curve Expert 软件分析计算。

1.5 统计学处理: 所有计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析, 组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复苏时间、液体用量及阿拉明用量比较: 快速液体复苏组复苏时间为 $(3.7 \pm 1.4) \text{ h}$, 液体用量为 $(1873.80 \pm 667.42) \text{ ml}$, 阿拉明平均用量为 $(5.79 \pm 6.80) \text{ mg}$; 常规补液速度组复苏时间 $(4.0 \pm 0.2) \text{ h}$, 液体用量为 $(686.92 \pm 87.12) \text{ ml}$, 阿拉明平均用量为 $(12.11 \pm 11.18) \text{ mg}$ 。两组比较液体复苏时间差异无显著性; 液体用量及阿拉明针剂用量间差异均有显著性 (P 均 < 0.05)。

2.2 血流动力学指标 (表 1): 液体复苏后, 快速液体复苏组 HR 较常规补液速度组有所下降, MAP 和 CVP 均较常规补液速度组升高, 差异均有显著性 (P 均 < 0.05)。

2.3 组织灌注指标 (表 1): 液体复苏后快速液体复苏组血乳酸水平明显低于常规补液速度组 ($P < 0.05$), 但未达到正常参考值水平 ($< 2.00 \text{ mmol/L}$)。

表 1 两组患者液体复苏前后血流动力学、血乳酸水平的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 19$)

Table 1 Comparison of changes of hemodynamics and plasma lactic acid in patients before and after fluid resuscitation between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 19$)

指标	组别	复苏前	复苏后
HR(次/min)	快速液体复苏组	119.65 \pm 21.74	99.60 \pm 24.18* [#]
	常规补液速度组	111.54 \pm 25.09	125.44 \pm 28.43
MAP(mm Hg)	快速液体复苏组	62.00 \pm 10.88	77.00 \pm 8.99* [#]
	常规补液速度组	60.57 \pm 9.96	65.34 \pm 6.78
CVP(mm Hg)	快速液体复苏组	10.18 \pm 2.20	14.79 \pm 1.66*
	常规补液速度组	10.36 \pm 2.41	11.58 \pm 2.87
血乳酸(mmol/L)	快速液体复苏组	4.32 \pm 3.19	2.99 \pm 2.35*
	常规补液速度组	5.15 \pm 3.06	6.22 \pm 3.19

注: 与常规补液速度组同时时间点比较: * $P < 0.05$; 与本组复苏前比较: [#] $P < 0.05$

2.4 黏附分子指标 (表 2): 液体复苏后快速液体复苏组血浆 P-选择素和 ICAM-1 水平均低于常规补液速度组 (P 均 < 0.05)。

表 2 两组患者液体复苏前后血浆 P-选择素和 ICAM-1 水平的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 19$)

Table 2 Comparison of changes of serum P-selection and ICAM-1 content in patients before and after fluid resuscitation between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 19$)

指标	组别	复苏前	复苏后
P-选择素	快速液体复苏组	0.62 \pm 0.36	0.30 \pm 0.26* [#]
	常规补液速度组	0.57 \pm 0.40	0.65 \pm 0.38
ICAM-1	快速液体复苏组	2.08 \pm 0.56	1.55 \pm 0.42*
	常规补液速度组	2.23 \pm 0.67	2.15 \pm 0.51

注: 与常规补液速度组比较: * $P < 0.05$; 与本组复苏前比较: [#] $P < 0.05$

3 讨论

脓症患者血流动力学的改变是多方面的, 由于炎症因子的刺激及缺血、缺氧等使内皮细胞损伤, 功能发生改变, 毛细血管通透性增高, 产生毛细血管渗漏, 大量血管内液体进入组织间隙, 有效循环血容量不足, 产生低灌注, 使组织严重缺氧, 组织无氧代谢而产生大量乳酸堆积, 导致严重微循环障碍; 另外, 由于内皮细胞损伤, 其正常的抗凝作用减弱, 白细胞黏附作用增加, 血小板过度激活等均使血液黏

滞度增加,加重微循环障碍。如同本研究结果所示,复苏前 38 例患者的 MAP 虽然在正常参考值范围内,但平均 HR 却达 116 次/min;同时,反映组织灌注的血乳酸浓度也达到 4.74 mmol/L,大于正常参考值水平,说明存在严重的微循环障碍。

Rivers 等^[6]提出了脓毒症患者的早期达标疗法(early goal-directed therapy, EGDT),即在出现血流动力学不稳定状态的最初 6 h,应进行积极的输液复苏,及早稳定循环功能,重建氧输送平衡,可以改善病死率。国内亦有研究发现,早期液体复苏可以改善病死率^[7]。目前尚无证据表明某种液体的复苏效果优于其他液体。等渗晶体盐溶液主要分布于细胞外液(约 75%),脓毒症时机体毛细血管通透性增加,大量白蛋白渗漏到组织间隙^[8]。动物实验显示,使用中分子羟乙基淀粉进行容量复苏能够显著改善严重脓毒症动物模型的组织微循环,认为这与其扩容、降低毛细血管渗漏、抑制炎症介质等因素有关^[9]。故本研究中选用了中分子羟乙基淀粉作为主要容量复苏液体,辅以林格液和白蛋白,血钠过高者辅以质量分数为 5%的葡萄糖注射液。

由于大部分患者在进入 ICU 前就已经处于重症脓毒症状态,无法确定出现重症脓毒症的时间,因此我们只能做到尽早复苏。本研究结果显示,快速液体复苏组患者在进行短时间的液体复苏后,与常规补液速度组相比,HR 明显下降,CVP 及 MAP 明显升高,血流动力学得到明显改善;另外,血乳酸浓度在液体复苏后虽未达到正常参考值水平,但较常规补液速度组明显下降。说明液体复苏可在短时间内改善低血容量状态,提高血压及组织灌注压,增加组织灌注,改善组织氧输送,纠正氧供和氧耗失衡,减少组织及细胞的损伤。

脓毒症时发生的微循环障碍和毛细血管通透性增高,内皮细胞在其中起了关键性的作用。在脓毒症状态下,激活的白细胞如果不与内皮细胞形成黏附,其释放的产物对内皮细胞损伤只是短暂的、可逆的,只有当白细胞牢固黏附到内皮细胞上后,其释放的产物才能引起内皮细胞损伤与脱落,并加重机体炎症反应。内皮细胞大量表达黏附分子在脓毒症的发生、发展中起了促进作用,在白细胞与内皮细胞的黏附和跨内皮转移过程中,选择素家族如 P-选择素等,可促使白细胞沿血管内皮滚动;整合素家族及免疫球蛋白家族如 ICAM-1 等,可以稳定白细胞与内皮细胞的黏附^[10]。同时,黏附分子的大量表达也是内皮细胞损伤的早期标志。

有许多实验证明,脓毒症时抑制白细胞与内皮细胞的黏附对机体有保护作用^[11]。Sessler 等^[3]测量了脓毒症患者及健康志愿者血中 ICAM-1 浓度,并发现 ICAM-1 的升高与脓毒症预后相关。本试验结果显示,经液体复苏后,快速液体复苏组患者血浆 P-选择素及 ICAM-1 水平明显低于常规补液速度组,说明早期液体复苏可以减少内皮细胞表达黏附分子,改善内皮细胞功能。推测这是由于液体复苏后改善低血容量状态,提高组织灌注压,改善组织氧输送,使内皮细胞缺血、缺氧状态得到纠正,从而减轻损伤所致。

综上所述,对重症脓毒症患者尽早进行液体复苏可以改善其内皮细胞功能,抑制黏附分子表达,其机制可能与液体复苏可改善血流动力学状态和组织灌注有关。

参考文献:

- 1 林洪远. 脓毒症——挑战与对策[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16:325-327.
- 2 Marx G, Pedder S, Smith L, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 ku), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation[J]. Shock, 2004, 21:336-341.
- 3 Sessler C N, Windsor A C, Schwartz M, et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151:1420-1427.
- 4 Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31:1250-1256.
- 5 Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32:858-873.
- 6 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345:1368-1377.
- 7 吴祖煌, 刘敏, 夏照帆, 等. 严重延迟复苏烧伤脓毒症的早期综合防治[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16:198-201.
- 8 Ferro T J, Gertzberg N, Selden L, et al. Endothelial barrier dysfunction and p42 oxidation induced by TNF-alpha are mediated by nitric oxide[J]. Am J Physiol, 1997, 272:L979-988.
- 9 Hoffmann J N, Vollmar B, Laschke M W, et al. Hydroxyethyl starch (130 ku), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia [J]. Anesthesiology, 2002, 97:460-470.
- 10 陈朝红, 刘志红, 余晨, 等. 全身炎症反应综合征及脓毒症患者内皮细胞功能研究[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2003, 12:352-356.
- 11 Gardinali M, Borrelli E, Chiara O, et al. Inhibition of CD11-CD18 complex prevents acute lung injury and reduces mortality after peritonitis in rabbits[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161:1022-1029.

(收稿日期:2006-03-18)

(本文编辑:李银平)