

· 论著 ·

机械通气对全身炎症反应综合征患者血管内皮功能的影响

王烁 李毅贤 李春盛

【摘要】 目的 探讨机械通气对全身炎症反应综合征(SIRS)患者血管内皮功能的影响。**方法** 所有入选的 SIRS 患者按是否进行机械通气治疗分为机械通气组(35 例)和非机械通气组(43 例)。分别于入院 1 d 和 7 d 抽取静脉血,测定一氧化氮(NO)、血管紧张素转换酶(ACE)、内皮素-1(ET-1)水平及外周血内皮细胞(CEC)数量。**结果** 入院后机械通气组不同时间点急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分均显著高于非机械通气组(P 均 <0.01)。两组各项检测指标在不同时间点与 APACHE I 评分均显著相关且回归系数近似。协方差分析显示,除 NO 与 APACHE I 评分呈显著负相关,其余指标均为显著正相关。入院 1 d 两组各检测指标差异均无显著性(P 均 >0.05);而入院 7 d 机械通气组与非机械通气组比较,除 NO 显著降低外,ET-1、ACE 及 CEC 均显著升高(P 均 <0.05)。NO 及 APACHE I 评分对预后的预测有显著意义,可建立 Logistic 回归方程。**结论** SIRS 患者血管内皮功能的损害程度与疾病严重程度呈高度相关性,说明机械通气对血管内皮功能的损伤非常明显。

【关键词】 全身炎症反应综合征; 机械通气; 血管内皮

Effects of mechanical ventilation on vascular endothelial function in patients with systemic inflammatory response syndrome WANG Shuo, LI Yi-xian, LI Chun-sheng. Department of Emergency, Chaoyang Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective To study the effect of mechanical ventilation on vascular endothelial function in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** All patients showing SIRS were divided into two groups: mechanical ventilation (MV) group ($n=35$) and non-MV group ($n=43$). Nitric oxide (NO), angiotensin-converting enzyme (ACE), endothelin-1 (ET-1), and circulating endothelial cells (CEC) of each patient were measured on the 1st and 7th day after admission. **Results** Acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) scores of MV group were significantly higher than those of non-MV group at different time points after admission (all $P<0.01$). There was significant correlation of APACHE I with each inflammatory mediator at each time point and the coefficients were similar. By analysis of covariance, NO and APACHE I score were negatively correlated, other indexes were positively correlated with APACHE I score. There were not significant variances in two groups on the 1st hospital day (all $P>0.05$); but on the 7th hospital day, the levels of ET-1, ACE and CEC were all increased, but NO decreased (all $P<0.05$). NO content and APACHE I score could forecast the prognosis with the conclusion of Logistic analysis. **Conclusion** There are very high correlations between the degree of vascular endothelial dysfunction and the seriousness of diseases in patients with SIRS. MV exerts significant damage to the vascular endothelial function in patients.

【Key words】 systemic inflammatory response syndrome; mechanical ventilation; vascular endothelium

全身炎症反应综合征(SIRS)发生时可引发机体产生各种炎症介质过量释放和炎性细胞过度激活,血管内皮细胞(VEC)在机体内既是细胞因子的产生者,也是细胞因子作用的靶细胞,它们与细胞因子相互作用促成了 SIRS 的发生发展和演变,造成了器官功能损伤,导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[1,2]。颗粒膜蛋白-140、血管紧张素转换酶(ACE)、内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)均可在 VEC 中合成,是 VEC 损伤的主要标记物^[3]。机械通气作为一种重要的生命支持手段,对肺脏的影响

是多方面的。本研究着重探讨机械通气对 SIRS 患者血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 所有病例来自本院急诊重症加强治疗病房(EICU)及普通病房,原发病包括重症肺炎、急性坏死性胰腺炎、急性有机磷农药中毒、急性心肌梗死、心肺复苏后、脑干出血、胸腹联合伤等。入选标准参照 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的 SIRS 诊断标准^[1]和 2001 年世界脓毒症大会修订的标准^[4]:①体温 >38 °C 或 <36 °C;②心率 >90 次/min;③呼吸频率 >20 次/min 或动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) <32 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);④外周血白细胞计数

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

作者简介:王烁(1974-),男(汉族),北京市人,医学硕士,主治医师。

(WBC) $>12 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$, 或未成熟中性粒细胞 >0.10 。符合上述 2 项或 2 项以上者即诊断为 SIRS。78 例患者中男 42 例, 女 36 例; 平均年龄 (60.25 \pm 12.87) 岁; 将所有入选患者按是否进行机械通气治疗分为两组。机械通气组 35 例, 平均年龄 (63.48 \pm 10.19) 岁; 病死率 40.2%; 在机械通气治疗过程中实行“保护性通气策略”, 参数设定: 潮气量为 6~8 ml/kg, 呼气末正压 (PEEP) <4 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa)。非机械通气组 43 例, 平均年龄 (62.25 \pm 15.51) 岁; 病死率 8.3%。

1.2 检测方法及项目: 所有患者分别于入院后 1 d 和 7 d 抽取静脉血 15 ml, 其中 5 ml 用枸橼酸钠抗凝, 待测外周血内皮细胞 (CEC) 数量; 10 ml 低温 3 000 r/min (离心半径 20 cm) 离心 10 min, 分离血清, 置于 -20 °C 冰箱保存, 待测 NO、ET-1、ACE 水平; 并进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分^[1]。

1.2.1 CEC 数量测定: 三色标记 100 μ l 全血细胞 CD31、CD41a、CD45 (所有试剂均为美国 Hmigen 公司产品), 加入溶血素 2 ml, 用流式细胞仪 (FACS Calibur, 美国 BD 公司) 每管收集 50 000 个细胞。在 FSC-SSC 点图上可清楚分出淋巴细胞群、多形核细胞群、单核细胞群及细胞碎片, 统计出淋巴细胞的数量。在 CD45-CD31 点图中显示 CD41a 阴性细胞, 并统计 CD45 阴性、CD31 阳性细胞的数量即为内皮细胞数, 用下列公式可计算出 CEC 数量。

$$CEC = \text{外周血淋巴细胞数} \times \frac{\text{测得的内皮细胞数}}{\text{测得的淋巴细胞数}}$$

1.2.2 NO、ACE 及 ET-1 测定: NO 和 ACE 测定采用比色法, ET-1 测定采用放射免疫分析法。所需试剂盒均购于上海太阳生物技术公司。

1.3 统计学处理: 采用 SPSS10.0 统计软件对数据进行分析。数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 经 Kolmogorov-Smirnov 检验均符合正态性分布, 两组间比较用 *t* 检验。采用一元线性回归及 Logistic 回归建立回归方程, 显著性检验采用协方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间的可比性分析: 由于机械通气组患者病情较重, 其 APACHE II 评分与非机械通气组间比较差异有显著性, 且病情的轻重对检测指标很可能有较大的影响, 故在以下分析中需要对 APACHE II 评分与相应检测值进行回归分析。对于符合条件者进行协方差分析, 即按两组 APACHE II 评分对数据进行校正, 使其在相对一致的病情基础上进行比较。

2.2 是否机械通气两组 APACHE II 评分的变化 (表 1): 入院后机械通气组不同时间点 APACHE II 评分均显著高于非机械通气组, 差异具有显著性 (P 均 < 0.01)。

表 1 是否机械通气两组 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of APACHE II scores between MV and non-MV groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	1 d	7 d
机械通气组	35	20.58 \pm 7.29	28.79 \pm 5.86
非机械通气组	43	14.88 \pm 6.62	15.33 \pm 8.59
<i>t</i> 值		2.863	6.343
<i>P</i> 值		0.006	0.000

2.3 是否机械通气两组 APACHE II 评分在不同时间点与各项检测指标的回归分析 (表 2): 对两组 APACHE II 评分在不同时间点与各检测指标进行一元线性回归分析, 分别建立相应的回归方程。两组各检测指标在不同时间点的回归系数 *b* 近似, 故可

表 2 是否机械通气两组 APACHE II 评分在不同时间点与各项检测指标的回归分析值

Table 2 Regression analysis of APACHE II scores and each index at different time points in MV and non-MV groups

组别	时间	NO		ET-1			ACE			CEC		
		<i>F</i> 值	<i>P</i> 值									
机械通气组	1 d	9.525	0.005	12.460	0.002	184.979	0.000	45.229	0.000			
	7 d	21.143	0.000	8.473	0.009	388.511	0.000	244.876	0.000			
非机械通气组	1 d	10.200	0.004	12.319	0.002	141.102	0.000	55.273	0.000			
	7 d	23.189	0.000	20.978	0.000	42.659	0.000	64.400	0.000			

组别	时间	NO			ET-1			ACE			CEC		
		β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
机械通气组	1 d	-1.396	-3.086	0.005	0.662	3.530	0.002	1.256	13.601	0.000	1.341	6.725	0.000
	7 d	-1.605	-4.598	0.000	1.248	2.911	0.009	1.351	19.711	0.000	1.447	15.649	0.000
非机械通气组	1 d	-1.329	-3.194	0.004	0.671	3.510	0.002	1.428	11.879	0.000	1.457	7.435	0.000
	7 d	-1.818	-4.815	0.000	1.346	4.580	0.000	1.287	6.531	0.000	1.592	8.025	0.000

注: 在评分软件界面上, β 值标记为 *b*

表 3 是否机械通气两组各项检测指标在不同时间点的变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Change of each index at different time points in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NO($\mu\text{mol/L}$)		ET-1(ng/L)		ACE(U/L)		CEC(个/L)	
		1 d	7 d	1 d	7 d	1 d	7 d	1 d	7 d
机械通气组	35	44.82 \pm 13.22	27.75 \pm 8.41	22.78 \pm 8.03	32.22 \pm 12.40	28.21 \pm 6.94	38.59 \pm 13.57	25.94 \pm 15.34	86.73 \pm 35.82
非机械通气组	43	51.22 \pm 15.86	59.57 \pm 21.79	20.25 \pm 7.51	16.67 \pm 4.26	23.36 \pm 9.29	20.95 \pm 11.05	18.42 \pm 11.59	20.73 \pm 15.47
协变量的显著性检验	F 值	19.617	41.835	25.368	12.806	8.987	7.065	38.051	38.648
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.004	0.011	0.000	0.000
两组均值的显著性检验	F 值	0.002	5.198	0.423	5.862	8.817	4.087	1.017	8.997
	P 值	0.968	0.027	0.519	0.022	0.371	0.049	0.381	0.004

以 APACHE II 评分为协变量对入院 1 d 和 7 d 的各项检测值进行协方差分析。除 NO 与 APACHE II 评分呈显著负相关外,其余指标均为显著正相关。

2.4 是否机械通气两组各项检测指标在不同时间点的变化(表 3):两组 NO、ET-1、ACE 和 CEC 在 1 d 时差异均无显著性,而 7 d 时差异均有显著性。除 NO 在机械通气组较非机械通气组有显著下降外,其余指标均有显著升高。

2.5 检测指标对预后的预测(表 4):对入院后 7 d 各检测指标与预后的关系进行 Logistic 回归分析,发现 APACHE II 评分与 NO 对预后的预测差异有显著性,可建立 Logistic 回归方程($P=0.000$)。方程对生存预测正确率为 84.4%,死亡预测正确率为 75.0%,总正确率为 81.3%。

表 4 Logistic 回归分析结果

Table 4 Outcome of Logistic regression analysis

指标	β 值	OR 值	χ^2 值	P 值
APACHE II 评分	-0.171	0.843	9.786	0.002
NO	0.143	1.154	10.356	0.001

注:在评分软件界面上, β 值标记为 b ,OR 值标记为 $\text{Exp}(B)$, χ^2 值标记为 Wald

3 讨论

ET-1 和 NO 是 VEC 产生的主要血管收缩和舒张物质,正常情况下它们之间存在着负反馈调节,二者合成和释放的动态平衡保持着血管正常收缩和舒张^[5]。与 NO 合成密切相关的 NO 合成酶存在于肺组织各级支气管上皮、肺血管内皮和非肾上腺能非胆碱能(NANC)神经元中;同时,被肺组织摄取破坏也是血液中 ET 清除的主要途径之一。肾素-血管紧张素系统(RAS)主要以旁分泌和自分泌方式为局部提供高浓度的血管紧张素 II(Ang II),调节血管紧张度和血流量,维持心血管系统及水、电解质平衡的稳定。ET 与 Ang II 存在着正反馈调节机制,两者协同,在微循环障碍、MODS 的发生发展中起重要作用。VEC 合成和分泌调节凝血-纤溶系统的物质、调节血管张力的因子以及细胞因子,它们在血管

形成、创伤愈合及炎症反应中起重要作用,而 CEC 可特异而直接反映 VEC 的损伤^[6]。以上各种体现血管内皮功能因子的合成、代谢均与肺脏有着密切的关系^[7]。

正压通气作为一种临床对呼吸衰竭抢救最有效的手段之一,其对肺组织的损伤也是不可避免的。长期以来,对呼吸机相关性肺损伤(VILI)的研究主要集中于高气道压和高容量引起的机械损伤。但部分患者进行机械通气时常死于 MODS,提示除机械损伤外,细胞因子和炎症介质介导的肺局部炎症反应也参与了 VILI 以致 SIRS 的发生。因此,Slutsky^[8]提出了 VILI 的生物学损伤机制,即发生损伤性机械通气时,不但肺内炎性细胞和炎症介质通过受损的肺泡毛细血管屏障进入体循环,同时肺内细菌和毒素也可进入血循环,介导 SIRS 并引发 MODS。

本研究结果表明,NO、ET-1、ACE 以及 CEC 等反映血管内皮功能的介质与反映疾病严重程度的 APACHE II 评分呈高度相关,随着病情的恶化,除 NO 呈进行性降低外,其余指标均呈进行性升高。同时,本研究结果还进一步证实了 VILI 的生物学损伤机制,机械通气患者尽管实行了“保护性通气策略”,但 NO 的降低与 ET-1、ACE 和 CEC 的升高均表明机械通气对血管内皮功能的损伤是明显的。Logistic 回归分析结果表明,NO 降低对疾病的预后造成了不良影响,这就需要在进行机械通气前对患者的病情进行仔细评估,认真衡量机械通气的利弊得失。对于可以不用有创机械通气治疗的患者应尽量采取无创机械通气治疗,可能会有助于对血管内皮功能的保护。另外,已有研究表明,地塞米松通过阻断核转录因子- κB (NF- κB)的活化而抑制许多炎症因子的产生,从而避免肺生物学损伤的发生^[9],可能为 VILI 的治疗带来新的前景。

参考文献:

- 1 Dinarello C A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock[J]. Chest, 1997, 112(6 Suppl): 321S-329S.

- 2 Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 beta converting enzyme[J]. Science, 1997, 275(5297): 206-209.
- 3 李琦, 钱桂生, 陈正堂, 等. 急性肺损伤免血浆颗粒膜蛋白 140 的改变[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(11): 649-652.
- 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(4): 1250-1256.
- 5 陈红芳, 胡轶, 黄鉴政, 等. 脑卒中患者血一氧化氮和内皮素测定及其临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(12): 720-722.
- 6 Bradley J R, Wilks D, Rubenstein D. The vascular endothelium in septic shock[J]. J Infect, 1994, 28(1): 1-10.
- 7 张青, 李琦, 毛宝龄, 等. 内毒素致伤大鼠肺组织促炎与抗炎细胞因子 mRNA 表达的时相性研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10): 585-588.
- 8 Slutsky A S. Lung injury caused by mechanical ventilation[J]. Chest, 1999, 116(1 Suppl): 9S-15S.
- 9 Held H D, Bettcher S, Hamann L, et al. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor- κ B and is blocked by steroids[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(3Pt1): 711-716.

(收稿日期: 2006-10-06 修回日期: 2007-02-16)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

输液导致全身炎症反应综合征患者的临床分析

叶兴蓉 孙海清 王炜 彭华生 刘芳

【关键词】 输液; 全身炎症反应综合征; 多器官功能障碍综合征

有研究表明, 全身炎症反应综合征(SIRS) 可导致心源性休克、内环境失衡、细胞凋亡、免疫抑制等级联反应, 可能发生序贯性多器官功能障碍综合征(MODS)^[1]。对 6 例由输液引起的 SIRS 患者资料进行回顾性分析, 报告如下。

1 病例与方法

1.1 病例: 6 例患者均为男性; 年龄 33~89 岁, 平均(54.3±19.6)岁; 原发病: 冠心病 1 例, 脑出血 1 例, 糖尿病 1 例, 肝炎 2 例, 肺癌 1 例。发病前均无严重损伤或感染性疾病。

1.2 诊断方法: 按 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM) 制定的 SIRS 诊断标准^[1]及有关 MODS 的诊断标准^[2]。6 例患者均在常规液体治疗原发病时出现严重的不良反应, 均符合 SIRS 的诊断标准: ①体温 >38℃ 或 <36℃; ②心率 >90 次/min; ③呼吸频率 >20 次/min, 或动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) <32 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); ④外周血白细胞计数(WBC) >12×10⁹/L 或 <4×10⁹/L, 或未成熟中性粒细胞 >0.10。必须符合机体遭受严重损伤、重度感染或休克等损害 24 h 后序贯出现 2 个或 2 个以上器

表 1 6 例患者输液后 SIRS 发生情况

体温 (C)	例数 (例)	心率 (次/min)	例数 (例)	呼吸频率 (次/min)	例数 (例)	WBC (×10 ⁹ /L)	例数 (例)	血培养 阳性	例数 (例)
≤35	1	102~110	2	24~30	2	12.0~20.0	2	鲍曼不动杆菌	2
38~39	2	111~130	3	31~34	4	20.1~30.0	3	霉菌	1
≥39.1	3	135	1			≥30.1	1		

官功能不全, 并达到 MODS 诊断标准。

2 结果

6 例患者输液后 SIRS 发生情况及患者死亡情况见表 1 和表 2。

表 2 6 例患者中各系统或器官 MODS 的发生率及不同器官衰竭数

衰竭器官	发生率	器官衰竭数(个)	发生率
肾脏	2(33.3)	1	0(0)
呼吸系统	3(50.0)	2	1(16.7)
心脏	2(33.3)	3	2(33.3)
代谢	3(50.0)	≥5	1(16.7)
肝脏	2(33.3)		
中枢神经系统	1(16.7)		

注: ≥5 个器官衰竭的患者因霉菌感染已死亡

3 讨论

研究表明, 感染及非感染因素均可刺激宿主免疫系统, 产生某些细胞介质, 如激肽、血小板活化因子、一氧化氮、活化氧自由基和其他介质^[3]。启动或活化细胞因子网络、补体系统、凝血和纤溶系统, 产生过量的促炎介质, 同时还有中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞和宿主防御系统及其他细菌的活化, 产生大量的细胞介质损伤内皮细胞, 导致内皮细胞功能紊乱, 刺激血管活性物质的合成, 引发休克或脓毒症。由于毛细血管渗漏和供

氧损伤, 导致持续性低血压, 出现循环障碍, 引起组织低灌注和低氧血症, 甚至导致急性肾功能衰竭和心、肺功能不全, 最终发生 MODS。

本组 6 例患者均在住院进行常规输液治疗的过程中发生严重不良反应, 进而序贯出现 MODS, 经抗感染、对症、支持、血液透析治疗后数日方恢复正常, 故 SIRS 的诊断成立。在静脉输液过程中任何环节, 如液体、配药、输液器、穿刺部位等污染, 都有可能造成严重感染而引发 SIRS 及 MODS, 甚至死亡, 应引起重视。

参考文献:

- 1 Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.
- 2 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(6): 346-347.
- 3 王质刚. 重视全身炎症反应综合征的研究[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(3): 151-152.

(收稿日期: 2006-12-10)

修回日期: 2007-01-30

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 610083 四川, 成都军区总医院干部病房

作者简介: 叶兴蓉(1955-), 女(汉族), 江苏省人, 副主任医师, 主要从事老年性疾病临床研究。