

# 感染性休克后期患者血管加压素水平对渗透压反应异常的规律探讨

周庆明 李栋梁 张征 王春玲 杨秀芬

**【摘要】** 目的 探讨感染性休克后期患者血管加压素(VP)对渗透压升高的反应规律。方法 以 2012 年 1 月至 2013 年 9 月河北医科大学第一医院重症监护病房(ICU)37 例感染性休克患者为研究对象,测定其输注 3%高渗氯化钠溶液前后血清 VP 及血钠水平。以输液前后 VP 和血钠差值的比值( $\Delta VP/\Delta Na$ ) $\leq 0.5$  pg/mmol 为无反应组, $>0.5$  pg/mmol 为有反应组,比较两组患者年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、血压、血浆白蛋白水平,及血管活性药物使用情况。结果 无反应组 20 例(占 54.05%),有反应组 17 例(占 45.95%)。无反应组基础 VP 水平显著低于有反应组 (ng/L:  $10.41 \pm 1.70$  比  $18.25 \pm 5.90$ ,  $t=5.29$ ,  $P<0.01$ ), 输注 3%高渗氯化钠溶液后无反应组 VP 水平仍显著低于有反应组 (ng/L:  $11.36 \pm 1.90$  比  $24.33 \pm 5.46$ ,  $t=9.33$ ,  $P<0.01$ )。两组患者均应用多巴胺(DA)或去甲肾上腺素(NE),无反应组应用 DA 或 NE 的剂量均明显高于有反应组 [DA ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $14.91 \pm 3.78$  比  $8.64 \pm 1.69$ ,  $t=-5.02$ ,  $P<0.01$ ; NE ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $1.03 \pm 0.48$  比  $0.38 \pm 0.12$ ,  $t=-3.12$ ,  $P<0.01$ ]。无反应组有 3 例联合应用血管活性药物(DA + NE),而有反应组无联合用药者。两组患者年龄、APACHE II 评分、血压、血浆白蛋白水平、输注高渗氯化钠溶液前后血钠水平差异均无统计学意义。结论 感染性休克后期患者 VP 对渗透压改变的调节能力受损,分泌功能下降,VP 合成障碍。

**【关键词】** 血管加压素; 感染性休克; 渗透压; 高渗

**Investigation of vasopressin response to increasing osmotic pressure in the late-phase of septic shock patients** Zhou Qingming, Li Dongliang, Zhang Zheng, Wang Chunling, Yang Xiufen. Department of Intensive Care Unit, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China  
Corresponding author: Wang Chunling, Email: mrdzqm@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the vasopressin (VP) response to increasing osmotic pressure in the late-phase of septic shock patients. **Methods** Thirty-seven septic shock patients hospitalized in intensive care unit (ICU) of the First Hospital of Hebei Medical University from January 2012 to September 2013 were enrolled. All patients received 3% hypertonic saline solution infusion. Serum concentrations of VP and sodium were measured before and after hypertonic saline solution infusion. Patients with ratio of difference in VP and sodium before and after infusion of 3% hypertonic saline ( $\Delta VP/\Delta Na$ )  $\leq 0.5$  pg/mmol were defined as nonresponders, and who  $>0.5$  pg/mmol defined as responders. The age, acute physiological and chronic health evaluation II (APACHE II) score, blood pressure, albumin level, vasoactive drug between the two groups were also analyzed. **Results** VP level in the nonresponsive group ( $n=20$ , 54.05%) was markedly lowered before (ng/L:  $10.41 \pm 1.70$  vs.  $18.25 \pm 5.90$ ,  $t=5.29$ ,  $P<0.01$ ) and after (ng/L:  $11.36 \pm 1.90$  vs.  $24.33 \pm 5.46$ ,  $t=9.33$ ,  $P<0.01$ ) 3% hypertonic saline solution infusion, compared with that in the responsive group ( $n=17$ , 45.95%). All patients in the two groups were given dopamine (DA) or norepinephrine (NE) for maintaining blood pressure, and the dose in the nonresponsive group were higher than those in the responsive group [DA ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $14.91 \pm 3.78$  vs.  $8.64 \pm 1.69$ ,  $t=-5.02$ ,  $P<0.01$ ; NE ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ):  $1.03 \pm 0.48$  vs.  $0.38 \pm 0.12$ ,  $t=-3.12$ ,  $P<0.01$ ]. Three patients were given DA plus NE in the nonresponsive group while patients in the responsive group received only single drug therapy. The age, APACHE II score, blood pressure, albumin level, sodium level before and after hypertonic saline solution infusion between the two groups were not statistically different. **Conclusion** VP secretion to osmotic challenge was impaired and decreased in the late-phase of septic shock, prompting dysfunction in VP synthesis.

**【Key words】** Vasopressin; Septic shock; Osmolarity; Hypertonic

感染性休克是重症监护病房(ICU)中常见而严重的并发症,常存在血管过度扩张、循环衰竭、器官功能障碍或衰竭,增加了患者的病死率和住院时间。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.007

基金项目:河北省医药科研重点课题计划(20110319)

作者单位:050031 石家庄,河北医科大学第一医院 ICU (周庆明、李栋梁、杨秀芬),检验科(张征、王春玲)

通信作者:王春玲,Email:mrdzqm@sina.com

早期研究发现,感染性休克患者存在血管加压素(VP)水平异常下降,加重了血管异常舒张,补充 VP 可以纠正<sup>[1]</sup>。对于 VP 降低的机制,早期认为主要与压力反射受损有关<sup>[1-2]</sup>。但近期的研究发现,在感染性休克早期与后期,VP 水平差异极大<sup>[2-4]</sup>;并且有研究发现,休克后期患者 VP 分泌的渗透压调节机制严重异常<sup>[4]</sup>。本研究以感染性休克后期患者为研究

对象,探讨血清 VP 对体内渗透压改变的反应规律。

### 1 资料与方法

**1.1 病例选择:**采用前瞻性研究方法,选取 2012 年 1 月至 2013 年 9 月入住本院 ICU 的感染性休克患者。①入选标准:年龄 ≥ 18 岁;参照 2008 国际脓毒症指南,患者有明确的感染性休克,且休克持续时间 ≥ 24 h 者。②排除标准:年龄 < 18 岁;非感染性休克;感染性休克持续时间 < 24 h 者。

本研究符合医学伦理学标准,得到医院伦理委员会批准,所有治疗和检测得到患者家属知情同意。

**1.2 病例一般情况:**37 例患者中男性 21 例,女性 16 例;年龄 59 ~ 86 岁,平均(67.41 ± 6.51)岁;肺部感染 19 例,腹腔感染 10 例,其他部位或多部位感染 8 例;所有患者均存在 2 个或以上器官功能衰竭。

**1.3 研究方法:**所有入选患者进入 ICU 后测定其基础状态的血清 VP 和血钠水平,然后给予 3% 高渗氯化钠溶液(高渗盐水)600 mL,通过中心静脉滴注 2 h 以提高血浆渗透压,再次测定血清 VP 和血钠水平;根据渗透压改变前后 VP 及血钠水平的差值,计算 ΔVP/ΔNa 比值,以数值 ≤ 0.5 pg/mmol 时作为无反应组,数值 > 0.5 pg/mmol 时作为有反应组。同时记录分析两组患者年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、血压、血浆白蛋白、血管活性药物使用情况。VP 检测采用酶联免疫吸附试验,使用奥地利 TECAN 公司的 SUNRISE 酶标仪,试剂盒由上海逸峰生物工程公司提供。

**1.4 统计学处理:**应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理,计量资料数据采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用成组设计的 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组间一般资料比较(表 1):**有反应组 17 例(占 45.95%),无反应组 20 例(占 54.05%)。两组间年龄、APACHE II 评分、血压、血浆白蛋白水平等指标比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),有可比性。

**表 1** 对血浆渗透压升高有无反应两组感染性休克患者基本参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	APACHE II(分)	收缩压(mmHg)	白蛋白(g/L)
有反应组	17	68.06 ± 7.68	38.35 ± 6.17	104.0 ± 7.5	24.47 ± 2.90
无反应组	20	66.85 ± 5.46	37.65 ± 5.64	102.0 ± 5.8	23.98 ± 3.01
<i>t</i> 值		0.56	0.36	0.69	0.50
<i>P</i> 值		0.58	0.72	0.49	0.62

注:APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

**2.2 两组间血钠及 VP 水平变化比较(表 2):**两组

输注高渗盐水前后血钠水平差异均无统计学意义;无反应组输注高渗盐水前后 VP 水平均显著低于有反应组(均  $P < 0.01$ )。说明该组病例 VP 不能随血浆渗透压升高而分泌增加,提示该组病例 VP 对渗透压刺激的分泌调节机制发生显著异常。

**表 2** 对血浆渗透压升高有无反应两组感染性休克患者给予 3% 高渗氯化钠溶液前后血钠及 VP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血钠(mmol/L)		VP(ng/L)	
		输液前	输液后	输液前	输液后
有反应组	17	141.34 ± 5.96	144.96 ± 5.15	18.25 ± 5.90	24.33 ± 5.46
无反应组	20	141.00 ± 5.40	144.58 ± 4.84	10.41 ± 1.70	11.36 ± 1.90
<i>t</i> 值		9.18	0.23	5.29	9.33
<i>P</i> 值		0.86	0.82	< 0.01	< 0.01

注:VP 为血管加压素

**2.3 两组间血管活性药物应用情况比较(表 3):**两组患者均应用多巴胺(DA)或去甲肾上腺素(NE),有反应组应用 DA 或 NE 的剂量明显低于无反应组(均  $P < 0.01$ )。无反应组有 3 例联合应用血管活性药物(DA + NE),而有反应组无联合用药者。

**表 3** 对血浆渗透压升高有无反应两组感染性休克患者血管活性药物应用情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	DA( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	NE( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )
有反应组	17	8.64 ± 1.69	0.38 ± 0.12
无反应组	20	14.91 ± 3.78	1.03 ± 0.48
<i>t</i> 值		-5.02	-3.12
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

注:DA 为多巴胺,NE 为去甲肾上腺素

### 3 讨论

VP 是由 9 个氨基酸组成的小肽,在下丘脑的视上核和室旁核的神经元细胞体中合成,在神经垂体储存。VP 的释放受各种因素影响,血浆渗透压升高、血容量减少、血压降低、疼痛、低氧、高碳酸血症等均可刺激其释放进入血液循环<sup>[5-7]</sup>。生理情况下,血中 VP 浓度一般 < 4 ng/L,但血浆晶体渗透压的微升即会引起 VP 快速释放,增加肾脏对水的重吸收,减少水分的排出,维持血浆渗透压稳定<sup>[5]</sup>。生理条件下,体内 VP 维持渗透压作用的浓度一般在 1 ~ 7 ng/L,发生血管收缩作用时需要达到 9 ~ 187 ng/L。VP 主要通过结合 V1 和 V2 受体而发挥作用,V1 受体分布在血管平滑肌,其兴奋可导致血管收缩;V2 受体主要分布在肾集合小管,其通过影响集合管主细胞水通道蛋白及基因转录,促进水的重吸收,维持渗透压和体液容量稳定,上述作用呈剂量依赖性<sup>[5-7]</sup>。

研究发现,感染性休克患者 VP 水平异常下降,加重了低血压,补充 VP 可纠正低血压;在感染性休

克的不同阶段,VP 的反应性及水平差异很大<sup>[1,8]</sup>。Sharshar 等<sup>[9]</sup>观察了休克时间 <8 h 和 <7 d 的两组患者,发现感染性休克早期 VP 水平明显升高,随休克时间延长 VP 水平进行性下降,休克后期约 1/3 的病例缺乏 VP。其他研究亦有类似发现<sup>[3-4,10]</sup>。本研究中的两组病例 VP 水平均较生理水平明显升高,但 54.05% 的患者对渗透压刺激无反应,提示 VP 相对缺乏。很多研究提示,补充 VP 或类似物治疗不同阶段的感染性休克患者都取得了良好效果<sup>[11-15]</sup>,减轻了传统儿茶酚胺的副作用,甚至可能改善生存率<sup>[16-20]</sup>。

对于 VP 降低的机制,曾经认为主要与压力反射受损有关<sup>[1-2,6]</sup>。但最近的研究发现,在感染性休克的进展期甚至是恢复期,VP 分泌的渗透压调节机制也存在显著异常,表现为患者对血浆渗透压的升高刺激无反应,其发生率高达 52% ~ 60%<sup>[4,21]</sup>,本研究结果与其接近。进一步的动物基础研究证实,休克早期的 VP 升高为神经垂体释放增加所致,而在视上核、室旁核神经元却出现了 VP 合成障碍,其机制为一氧化氮(NO)合成增加<sup>[22]</sup>。而另一项动物和人体基础研究发现,感染性休克时,视上核神经元 VP 减少,而室旁核神经元 VP 合成增加,提示其病理生理机制不同,但确切机制仍不明确<sup>[23]</sup>。

感染性休克的病理生理机制十分复杂,涉及炎症反应、抗炎症因子、免疫、内分泌异常等<sup>[24-26]</sup>,但目前已有的研究多数未将感染性休克后期患者作为特定研究对象,对该类患者所存在的渗透压调节机制异常研究甚少,对其细胞水平、分子水平的研究更少。本研究针对感染性休克后期这一特定阶段,对本阶段发生率较高的渗透压调节机制异常进行了有益的探讨。但由于样本量较小,且需要进一步研究阐明其分子水平机制,也需要临床科研工作者给予更多的关注,以期进一步阐明感染性休克发生发展的病理生理机制,从而指导临床、改善预后。

### 参考文献

- [1] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock [J]. *Circulation*, 1997, 95(5):1122-1125.
- [2] Batista MB, Bravin AC, Lopes LM, et al. Pressor response to fluid resuscitation in endotoxic shock: involvement of vasopressin [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(11):2968-2972.
- [3] Jochberger S, Dörler J, Luckner G, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2):476-482.
- [4] Siami S, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Osmoregulation of vasopressin secretion is altered in the postacute phase of septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(10):1962-1969.
- [5] Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(3):599-612.
- [6] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock [J]. *Chest*, 2001, 120(3):989-1002.
- [7] Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(7):1276-1291.
- [8] 韩旭东, 黄晓英. 血管加压素在血管舒张性休克中的应用 [J]. *上海医药*, 2012, 33(7):4-7.
- [9] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(6):1752-1758.
- [10] 赵贤元, 皋源, 杭燕南, 等. 外科手术术后全身性炎症反应综合征和严重脓毒症患者血浆血管加压素浓度及其相关因素分析 [J]. *中国临床医学*, 2010, 17(4):594-597.
- [11] Daley MJ, Lat I, Mieure KD, et al. A comparison of initial monotherapy with norepinephrine versus vasopressin for resuscitation in septic shock [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(3):301-310.
- [12] Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(2):139-149.
- [13] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4):194-197.
- [14] 张转, 孙建宏, 杨建军, 等. 精氨酸加压素在血管舒张性休克治疗中的进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2009, 30(5):469-472.
- [15] 付志达, 管玉龙. 血管加压素研究进展 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2013, 20(1):87-90.
- [16] Sawa N, Ubara Y, Sumida K, et al. Direct hemoperfusion with a polymyxin B column versus vasopressin for gram negative septic shock: a matched cohort study of the effect on survival [J]. *Clin Nephrol*, 2013, 79(6):463-470.
- [17] Serpa Neto A, Nassar AP Júnior, Cardoso SO, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2012, 16(4):R154.
- [18] Gordon AC, Wang N, Walley KR, et al. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock [J]. *Chest*, 2012, 142(3):593-605.
- [19] 韩旭东, 孙华, 黄晓英, 等. 垂体后叶素与去甲肾上腺素治疗感染性休克比较的临床研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(1):33-37.
- [20] 于浩天, 陈莉萍. 小剂量持续输注特立加压素对感染性休克患者心脏及血流动力学的影响 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2010, 50(1):53-55, 59.
- [21] Siami S, Polito A, Porcher R, et al. Thirst perception and osmoregulation of vasopressin secretion are altered during recovery from septic shock [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80190.
- [22] Oliveira-Pelegrin GR, Ravanelli MI, Branco LG, et al. Thermoregulation and vasopressin secretion during polymicrobial sepsis [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2009, 16(1):45-53.
- [23] Sonnevile R, Guidoux C, Barrett L, et al. Vasopressin synthesis by the magnocellular neurons is different in the supraoptic nucleus and in the paraventricular nucleus in human and experimental septic shock [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(3):613-622.
- [24] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20(4):193-194.
- [25] 李志军, 任新生, 李银平, 等. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(6):321-323.
- [26] Polito A, Sonnevile R, Guidoux C, et al. Changes in CRH and ACTH synthesis during experimental and human septic shock [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e25905.

(收稿日期:2013-11-28)

(本文编辑:李银平)