

不同目标血压复苏对创伤失血性休克患者外周血炎性因子和血流动力学的影响

邵志林¹ 杜召辉¹ 王如意¹ 王振杰¹ 何先弟² 汪华学²

李言³ 邱兆磊¹ 李磊¹ 郑传明¹ 程峰¹

¹蚌埠医学院第一附属医院急诊外科,安徽蚌埠 233000;²蚌埠医学院第一附属医院重症医学科,安徽蚌埠 233000;³蚌埠医学院病理生理学教研室,安徽蚌埠 233000

通信作者:王振杰, Email: ahbyfwzj@163.com

【摘要】 目的 探讨创伤失血性休克患者限制性液体复苏的目标血压水平。方法 选择2016年1月至2018年12月蚌埠医学院第一附属医院收治的60例创伤失血性休克患者。按入院顺序编号,根据随机数字表法选择符合标准的研究对象依次入组,所有患者入院后均接受醋酸钠林格液复苏,根据复苏不同目标平均动脉压(MAP)分为低MAP(60 mmHg ≤ MAP < 65 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)、中MAP(65 mmHg ≤ MAP < 70 mmHg)和高MAP(70 mmHg ≤ MAP < 75 mmHg)3组,每组20例。复苏30 min未达目标MAP者予以排除,并顺延补充病例。检测各组患者限制性液体复苏前及复苏30 min和60 min血清炎性因子表达并实时监测血流动力学变化,推测最合适的复苏血压水平。变量的相关性采用Pearson相关分析。**结果** 液体复苏前,3组患者血流动力学和血清炎性因子表达量差异均无统计学意义;复苏30 min分别达到目标血压水平并维持30 min。随液体复苏时间延长,3组患者中心静脉压(CVP)、心排血量(CO)和心排血指数(CI)均缓慢升高,在复苏30 min前后基本达到平稳状态,以高MAP组和中MAP组升高更为显著。3组患者血清炎性因子表达量均随液体复苏时间延长呈持续升高趋势。复苏30 min时,中MAP组在抑制促炎因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)表达和促进抑炎因子IL-10表达方面均优于低MAP组和高MAP组[TNF-α mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.21 ± 0.13 比 0.69 ± 0.34、0.57 ± 0.35, IL-6 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.35 ± 0.31 比 0.72 ± 0.39、0.59 ± 0.42, IL-10 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.25 ± 0.81 比 0.61 ± 0.46、0.82 ± 0.53, 均 $P < 0.05$],但在促进IL-4表达方面3组间比较差异无统计学意义。复苏60 min时,中MAP组在抑制TNF-α、IL-6表达和促进IL-10表达方面亦均优于低MAP组和高MAP组[TNF-α mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.72 ± 0.35 比 1.05 ± 0.54、1.03 ± 0.49, IL-6 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.57 ± 0.50 比 1.27 ± 0.72、1.01 ± 0.64, IL-10 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.41 ± 0.90 比 0.81 ± 0.48、0.94 ± 0.61, 均 $P < 0.05$];中MAP组在促进IL-4表达方面优于高MAP组($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.32 ± 0.62 比 0.91 ± 0.60, $P < 0.05$)。低MAP组与高MAP组液体复苏后各时间点血清炎性因子表达量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。相关性分析显示,中MAP组MAP与TNF-α、IL-6、IL-10的mRNA表达存在较强的线性相关关系(r 值分别为0.766、0.719、0.692, 均 $P < 0.01$),但与IL-4无相关性($r = 0.361$, $P = 0.059$);拟合线性回归分析结果显示,MAP每增加1 mmHg, TNF-α的mRNA表达量增加0.027 [95%可信区间(95%CI) = 0.023 ~ 0.031, $P < 0.001$], IL-6 mRNA表达量增加0.021 (95%CI = 0.017 ~ 0.024, $P < 0.001$), IL-10 mRNA表达量增加0.049 (95%CI = 0.041 ~ 0.058, $P < 0.001$)。**结论** 创伤失血性休克患者接受限制性液体复苏目标MAP维持在65 ~ 70 mmHg时,其减缓全身炎症反应和改善血流动力学的效果优于目标MAP在60 ~ 65 mmHg或70 ~ 75 mmHg,提示65 ~ 70 mmHg可能是限制性液体复苏比较理想的目标MAP水平。

【关键词】 限制性液体复苏; 失血性休克; 创伤; 平均动脉压; 中心静脉压

基金项目:安徽省科技计划攻关项目(1604a0802089)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.011

Effects of different target blood pressure resuscitation on peripheral blood inflammatory factors and hemodynamics in patients with traumatic hemorrhagic shock

Shao Zhilin¹, Du Zhaohui¹, Wang Ruyi¹, Wang Zhenjie¹, He Xiandi², Wang Huaxue², Li Yan³, Qiu Zhaolei¹, Li Lei¹, Zheng Chuanming¹, Cheng Feng¹

¹Department of Emergency Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China; ²Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China; ³Department of Pathophysiology, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China

Corresponding author: Wang Zhenjie, Email: ahbyfwzj@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the target blood pressure level of restrictive fluid resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock. **Methods** Sixty patients with traumatic hemorrhagic shock admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2016 to December 2018 were enrolled. All patients were resuscitated with sodium acetate ringer solution after admission. According to the difference of mean arterial pressure (MAP) target, the patients were divided into low MAP (60 mmHg ≤ MAP < 65 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa), middle

MAP (65 mmHg \leq MAP < 70 mmHg) and high MAP (70 mmHg \leq MAP < 75 mmHg) groups by random number table using the admission order with 20 patients in each group. Those who failed to reach the target MAP after 30-minute resuscitation were excluded and supplementary cases were deferred. The restrictive fluid resuscitation phase was divided into three phases: before fluid resuscitation, liquid resuscitation for 30 minutes and 60 minutes. The most suitable resuscitation blood pressure level was further speculated by monitoring the inflammatory markers and hemodynamics in different periods in each group of patients. Pearson correlation analysis was used to detect the correlation of variables. **Results** Before fluid resuscitation, there was no significant difference in hemodynamics or expressions of serum cytokines among the three groups. Three groups of patients were resuscitated for 30 minutes to achieve the target blood pressure level and maintain 30 minutes. With the prolongation of fluid resuscitation time, the central venous pressure (CVP), cardiac output (CO) and cardiac index (CI) were increased slowly in the three groups, and reached a steady state at about 30 minutes after resuscitation, especially in the high MAP group and the middle MAP group. The expressions of serum inflammatory factors in the three groups were gradually increased with the prolongation of fluid resuscitation time. Compared with the low MAP group and the high MAP group, after 30 minutes of resuscitation the middle MAP group was superior to the other two groups in inhibiting the expressions of pro-inflammatory factors tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and promoting anti-inflammatory factors IL-10 [TNF- α mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.21 ± 0.13 vs. 0.69 ± 0.34 , 0.57 ± 0.35 ; IL-6 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.35 ± 0.31 vs. 0.72 ± 0.39 , 0.59 ± 0.42 ; IL-10 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.25 ± 0.81 vs. 0.61 ± 0.46 , 0.82 ± 0.53 ; all $P < 0.05$], but there was no significant difference in promoting the expression of IL-4 mRNA among three groups. At 60 minutes of resuscitation, compared with the low MAP group and the high MAP group, the middle MAP group could significantly inhibit the expressions of TNF- α , IL-6 and promote IL-10 [TNF- α mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.72 ± 0.35 vs. 1.05 ± 0.54 , 1.03 ± 0.49 ; IL-6 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.57 ± 0.50 vs. 1.27 ± 0.72 , 1.01 ± 0.64 ; IL-10 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.41 ± 0.90 vs. 0.81 ± 0.48 , 0.94 ± 0.61 ; all $P < 0.05$]. Compared with the high MAP group, the middle MAP group had significant differences in promoting the expression of IL-4 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$: 1.32 ± 0.62 vs. 0.91 ± 0.60 , $P < 0.05$). There was no significant difference in serum cytokine expressions at different time points of resuscitation between the low MAP group and the high MAP group (all $P > 0.05$). Correlation analysis showed that there was a strong linear correlation between MAP and mRNA expressions of TNF- α , IL-6, IL-10 in the middle MAP group (r value was 0.766, 0.719, 0.692, respectively, all $P < 0.01$), but had no correlation with IL-4 ($r = 0.361$, $P = 0.059$). Fitting linear regression analysis showed an increase in 1 mmHg per MAP, the expression of TNF- α mRNA increased by 0.027 [95% confidence interval (95%CI) = 0.023–0.031, $P < 0.001$], IL-6 mRNA increased by 0.021 (95%CI = 0.017–0.024, $P < 0.001$), and IL-10 mRNA increased by 0.049 (95%CI = 0.041–0.058, $P < 0.001$). **Conclusions** When patients with traumatic hemorrhagic shock received restrict fluid resuscitation at MAP of 65–70 mmHg, the effect of reducing systemic inflammatory response and improving hemodynamics is better than the target MAP at 60–65 mmHg or 70–75 mmHg. It is suggested that 65–70 mmHg may be an ideal target MAP level for restrictive fluid resuscitation.

【Key words】 Restrictive fluid resuscitation; Hemorrhagic shock; Trauma; Mean arterial pressure; Central venous pressure

Fund program: Key Project of Science and Technology Planning of Anhui Province (1604a0802089)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.04.011

世界卫生组织(WHO)统计结果表明,每年有超过 580 万人死于外伤,占全世界死亡人数的 9%^[1]。失血性休克是创伤患者死亡的主要原因,约占创伤后最初 24 h 内死亡的 30%~40%^[2]。限制性液体复苏能提高创伤失血性休克的救治成功率,降低病死率^[3]。目前对于失血性休克,特别是有活动性出血的失血性休克,限制性液体复苏的观点和疗效已得到肯定^[4]。相对于传统手段测量的袖带血压来说,有创平均动脉压(MAP)可以更快速、准确地反映患者的真实情况,常作为评估液体复苏的指标^[5]。但在限制性液体复苏时血压维持水平方面尚无统一标准。本研究通过监测不同目标血压患者不同时期血清炎症因子和血流动力学指标,旨在探讨针对未控制性失血性休克的限制性液体复苏的目标血压水平,以在最大程度改善患者组织灌注的同时降低后期氧化应激和炎症反应,从而避免全身

炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 60 例成人创伤失血性休克患者。为确保研究对象的可比性,要求患者受伤时间在 6 h 之内,入院时 MAP < 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);另外,还比较了性别、年龄、体重、基础 MAP、体温、心率(HR)、呼吸频率(RR)、损伤严重程度评分(ISS)等资料。本研究已通过医院医学伦理委员会批准(审批号:BYFY-2015KY07),且患者家属已被告知研究相关情况并自愿参与。

1.1.1 纳入标准:①符合欧洲危重病医学会(ESICM)发布的《循环休克与血流动力学监测最新共识》中失血性休克的诊断标准^[6];②年龄 ≥ 18 周岁;③受伤时间在 6 h 之内。

1.1.2 排除标准:①入院后1 h内死亡者;②复苏30 min内低于或高于目标MAP的患者;③高血压患者;④脑外伤患者;⑤入院后1 h内进行输血、介入或手术治疗的患者。

1.2 治疗方法:所有患者入院后均予以B超引导下左锁骨深静脉穿刺置管术,监测中心静脉压(CVP),为确保MAP检测的准确性及治疗需要,所有患者均接受左侧或右侧桡动脉穿刺置管并连接微创血流动力学监护仪监测有创血流动力学,同时予以保持呼吸道通畅、心电监护、留置导尿管等其他常规处理。

1.3 研究方法

1.3.1 研究分组:患者按入院顺序编号,根据随机数字表法选取符合标准的研究对象依次入组。所有患者入院后在休克期间均接受醋酸钠林格液复苏治疗^[7],根据不同MAP目标分为低MAP(60 mmHg≤MAP<65 mmHg)、中MAP(65 mmHg≤MAP<70 mmHg)、高MAP(70 mmHg≤MAP<75 mmHg)3组,每组20例(复苏30 min达不到目标血压者排除在研究之外,顺延补充病例;如果复苏过程不到30 min即达到目标血压,也以复苏后30 min为节点)。

1.3.2 研究分期:限制性液体复苏阶段分3期,分别于液体复苏前及液体复苏30 min和60 min观察并记录HR、RR、MAP、体温。同时抽取患者外周静脉血5 mL,离心15 min取上层血清,置-80℃超低温冰箱备检。

1.4 观察指标及方法:采用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测外周血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-4、IL-6、IL-10)的mRNA表达,采用2^{-ΔΔCt}法计算表达量。通过微创血流动力学监护仪实时监测患者心排量(CO)、心排血指数(CI)、MAP。

1.5 统计学分析:用SPSS 23.0软件分析数据。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,组内不同时间点比较用重复

测量资料方差分析,两组间比较用LSD-t检验;非正态分布计量资料通过对数转化成正态分布进行统计。变量间相关性用Pearson相关分析。P值取双侧,检验水准α=0.05,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料(表1):3组患者的性别、年龄、体重以及基础生命体征等比较差异均无统计学意义(均P>0.05),说明3组基线资料均衡,具有可比性。

2.2 血清炎症因子表达(表2):液体复苏前3组患者血清TNF-α、IL-6、IL-4、IL-10表达量比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。随液体复苏时间延长,3组患者血清炎症因子表达量均呈持续升高趋势。液体复苏30 min,中MAP组在抑制促炎因子TNF-α、IL-6表达和促进抑炎因子IL-10表达方面均优于低MAP组和高MAP组(均P<0.05),但在促进抑炎因子IL-4表达方面与其他两组比较差异无统计学意义(均P>0.05);低MAP组与高MAP组血清炎症因子表达量比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。液体复苏60 min,中MAP组在抑制TNF-α、IL-6表达和促进IL-10表达方面亦优于低MAP组和高MAP组(均P<0.05);中MAP组在促进IL-4表达方面优于高MAP组(P<0.05)。

表2 不同MAP目标3组创伤失血性休克患者液体复苏各时间点血清TNF-α、IL-4、IL-6、IL-10的mRNA表达变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	mRNA (2 ^{-ΔΔCt})			
			TNF-α	IL-4	IL-6	IL-10
低MAP组	复苏前	20	0.37±0.15	0.58±0.43	0.21±0.16	0.43±0.38
	复苏30 min	20	0.69±0.34	0.87±0.39 ^a	0.72±0.39 ^a	0.61±0.46
	复苏60 min	20	1.05±0.54 ^{ab}	1.07±0.68 ^a	1.27±0.72 ^{ab}	0.81±0.48 ^a
中MAP组	复苏前	20	0.18±0.12	0.70±0.33	0.23±0.11	0.39±0.32
	复苏30 min	20	0.21±0.13 ^c	1.10±0.67	0.35±0.31 ^c	1.25±0.81 ^{ac}
	复苏60 min	20	0.72±0.35 ^{abc}	1.32±0.62 ^a	0.57±0.50 ^{ac}	1.41±0.90 ^{ac}
高MAP组	复苏前	20	0.29±0.17	0.69±0.41	0.20±0.13	0.42±0.25
	复苏30 min	20	0.57±0.35 ^{ad}	0.86±0.44	0.59±0.42 ^{ad}	0.82±0.53 ^{ad}
	复苏60 min	20	1.03±0.49 ^{abd}	0.91±0.60 ^d	1.01±0.64 ^{abd}	0.94±0.61 ^{ad}

注:低MAP组目标为60 mmHg≤MAP<65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),中MAP组目标为65 mmHg≤MAP<70 mmHg,高MAP组目标为70 mmHg≤MAP<75 mmHg;MAP为平均动脉压,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,IL-4为白细胞介素-4,IL-6为白细胞介素-6,IL-10为白细胞介素-10;与本组复苏前比较,^aP<0.05;与本组复苏30 min比较,^bP<0.05;与低MAP组同期比较,^cP<0.05;与中MAP组同期比较,^dP<0.05

表1 不同MAP目标3组创伤失血性休克患者基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)	HR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	RR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	ISS (分, $\bar{x} \pm s$)
低MAP组	20	12(60.0)	36.7±14.9	63.8±12.2	35.83±0.52	129.5±13.2	24.3±2.2	68.90±6.77	44.37±3.43	49.70±4.48	28.23±2.94
中MAP组	20	13(65.0)	34.3±16.5	66.6±8.7	35.66±0.49	131.2±9.4	25.4±2.9	72.33±6.76	42.90±3.12	48.19±3.17	27.97±2.61
高MAP组	20	14(70.0)	35.6±13.4	64.3±10.6	35.75±0.48	125.9±10.8	25.4±2.1	72.13±8.83	44.03±3.68	49.01±3.48	28.73±3.24

注:低MAP组目标为60 mmHg≤MAP<65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),中MAP组目标为65 mmHg≤MAP<70 mmHg,高MAP组目标为70 mmHg≤MAP<75 mmHg;MAP为平均动脉压,HR为心率,RR为呼吸频率,SBP为收缩压,DBP为舒张压,ISS为损伤严重程度评分

2.3 血流动力学指标(图1):创伤失血性休克患者血流动力学指标均有不同程度降低。液体复苏30 min, 3组MAP分别达到目标血压水平并维持30 min。由于临床试验及试验对象本身的复杂性,无法准确统计患者在不同血压水平的具体失血量。

3组CVP于早期液体复苏后均缓慢增高,在复苏30 min前后基本达到平稳状态。高MAP组和中MAP组复苏后各时间点CVP较低MAP组显著升高(均 $P<0.05$);高MAP组CVP在复苏30 min后略高于中MAP组。无论哪种复苏目标血压水平,即使复苏后CVP达到正常水平,也仍然处在正常低值,而且不确定液体复苏是否不足或者过剩。

各组CO和CI在早期液体复苏后明显改善,且高MAP组和中MAP组CO、CI明显高于低MAP组(均 $P<0.05$)。虽然可能由于试验对象存在个体差异,但是CI总体变化趋势还是与CO保持一致。

综合以上指标,虽然总体上各组在不同时期有着显著变化,但是高MAP组与中MAP组在CVP、CO、CI的变化上差异并不明显。

2.4 不同复苏目标MAP与血清炎性因子表达相关性:表3显示,3组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-10与MAP均呈正相关(均 $P<0.01$),说明对患者进行不同目标血压复苏均可显著影响血清炎性因子的表达;但血清IL-4与MAP均无相关性(均 $P>0.05$)。

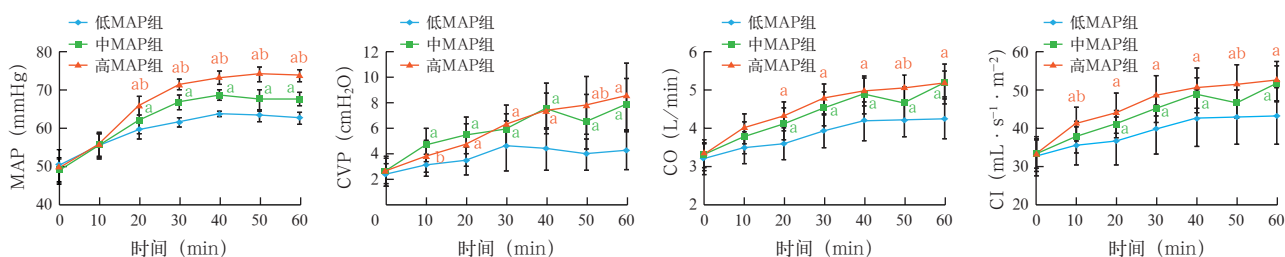
图2显示,中MAP组复苏前后MAP变化与TNF- α 、IL-6和IL-10的mRNA表达均存在较强的线性相关关系,拟合TNF- α 、IL-6、IL-10的mRNA表达量与MAP之间的线性回归方程,分别为: $Y=0.03X+1.04$, $Y=0.02X+0.85$, $Y=0.05X+1.65$,提示复苏后的MAP每增加1 mmHg, TNF- α mRNA表达量即增加0.027 (95%CI=0.023~0.031, $P<0.001$), IL-6 mRNA表达量即增加0.021 [95%可信区间(95%CI)=0.017~0.024, $P<0.001$], IL-10 mRNA表达量即增加0.049 (95%CI=0.041~0.058, $P<0.001$)。

表3 不同MAP目标3组创伤失血性休克患者MAP与血清炎性因子表达的相关性

组别	例数(例)	MAP与TNF- α mRNA		MAP与IL-4 mRNA	
		r值	P值	r值	P值
低MAP组	20	0.501	0.000	0.159	0.225
中MAP组	20	0.766	0.000	0.361	0.059
高MAP组	20	0.697	0.000	0.226	0.082

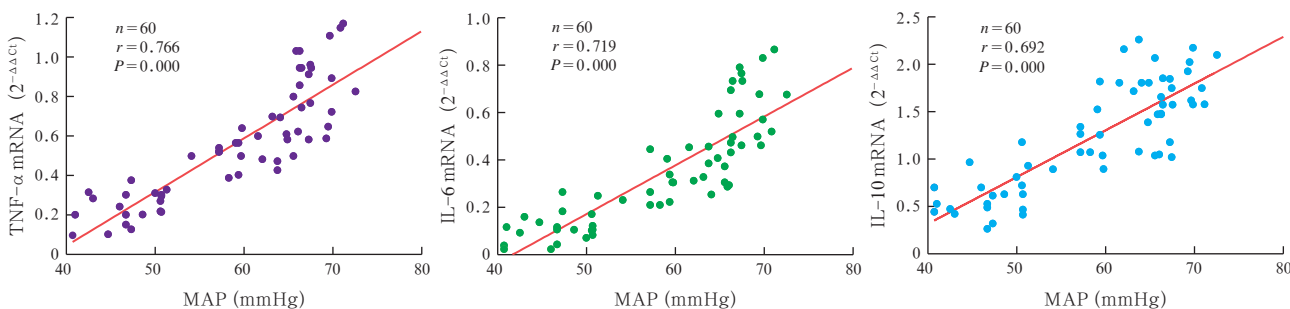
组别	例数(例)	MAP与IL-6 mRNA		MAP与IL-10 mRNA	
		r值	P值	r值	P值
低MAP组	20	0.556	0.000	0.526	0.000
中MAP组	20	0.719	0.000	0.692	0.000
高MAP组	20	0.584	0.000	0.707	0.000

注:低MAP组目标为 $60\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<65\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$),中MAP组目标为 $65\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<70\text{ mmHg}$,高MAP组目标为 $70\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<75\text{ mmHg}$;MAP为平均动脉压, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-4为白细胞介素-4, IL-6为白细胞介素-6, IL-10为白细胞介素-10



注:低MAP组目标为 $60\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<65\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$),中MAP组目标为 $65\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<70\text{ mmHg}$,高MAP组目标为 $70\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<75\text{ mmHg}$;MAP为平均动脉压,CVP为中心静脉压,CO为心排量,CI为心排指数, $1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$;与低MAP组比较,^a $P<0.05$;与中MAP组比较,^b $P<0.05$

图1 不同MAP目标3组创伤失血性休克患者液体复苏各时间点血流动力学指标变化比较



注:MAP为平均动脉压, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-6为白细胞介素-6, IL-10为白细胞介素-10; $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$

图2 液体复苏目标 $65\text{ mmHg}\leq\text{MAP}<70\text{ mmHg}$ 的创伤失血性休克患者复苏各时间点MAP与血清TNF- α 、IL-6、IL-10 mRNA表达的相关性

3 讨论

创伤失血性休克患者 CO 减少,引起周围血管收缩,血压下降,组织灌注减少,促使无氧代谢的发生,导致血乳酸含量增高和代谢性酸中毒,因此,本研究选用醋酸钠林格液复苏。有证据显示,醋酸钠林格液有利于维持内环境稳定、机体酸碱平衡,减轻组织损伤和机体炎症反应^[8-10]。如果未及时恢复组织灌注会引起组织细胞损害和自身调节能力下降,导致机体炎症系统被激活,从而产生大量炎症介质,甚至引起 SIRS^[11]。另外,血管内皮细胞损害致使体液和蛋白丢失,加重低血容量,最终会引起 MODS。有学者指出,血流动力学的稳定往往是成功治疗失血性休克患者的重要措施之一,可纠正组织灌注不足导致的氧代谢紊乱^[12]。因此,我们希望找到一个复苏的平衡点,通过液体复苏适当地恢复组织器官的血流灌注和减少全身炎症反应,又不致于过多地扰乱机体的代偿机制和内环境。

创伤失血性休克患者血清炎症因子水平在一定程度上反映了组织灌注是否充足和受伤组织的严重程度,而组织是否得到有效的血流灌注又受复苏血压水平的影响,所以,对休克患者进行不同目标血压水平的液体复苏,在一定程度上可影响炎症因子的表达,本实验也证实了这一说法,目标 MAP 水平与细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-10 有明显的相关性,同时结果还提示 MAP 与 IL-4 无明显线性相关,但这不代表 MAP 的变化对 IL-4 的表达无影响,可能是病例数较少或者入院后监测时间较短造成的。

一直以来, CVP 作为评估休克患者循环容量是否充足的重要指标,同时也是评估病情的重要依据。但有研究者指出, CVP 并不能准确地反映有效血容量的变化^[13],因为 CVP 很容易受到自身及外界的影响,例如机械通气、剧烈咳嗽、心功能等的影响。所以本研究以 CO、CI 等作为评估患者循环血量的有效补充,同时结合 CVP 反映患者心功能变化,从而对失血性休克患者心脏舒缩功能及血流动力学情况进行整体评估。多因素监测可最大程度地避免对失血性休克患者容量复苏效果的误判。研究表明,在监测患者多个循环指标后,早期限制性液体复苏目标 MAP 维持在 65 ~ 70 mmHg 可能是更好的选择。

失血性休克导致的炎症反应往往伴随促炎和抗炎两个方面^[14-15], TNF- α 和 IL-6 处于炎症“瀑布”反应的中心位置,被认为是促炎细胞因子。TNF- α

能作用于内皮细胞增加毛细血管通透性,并导致局部缺血和血栓形成^[14, 16]。IL-6 主要由单核细胞在 TNF- α 和 IL-1 等诱导下产生,能够刺激 B 细胞分泌免疫球蛋白,激活 T 细胞增殖,增加自然杀伤细胞(NK 细胞)的杀伤能力。通过降低 TNF- α 的表达,可以阻断相关通路细胞信号的转导,进而减轻患者的炎症反应和氧化应激^[17]。所以,本研究中通过 RT-PCR 检测患者不同时期血清 TNF- α 、IL-6、IL-4、IL-10 的 mRNA 表达,来反映失血性休克液体复苏后炎症介质的表达情况。结果显示,在液体复苏前,3 组间 TNF- α 、IL-6、IL-4、IL-10 差异均无统计学意义,这也保证了本研究的可比性。在液体复苏 30 min 和 60 min 时,3 组炎症因子表达存在显著差异。无论在复苏 30 min 还是 60 min,中 MAP 组在抑制 TNF- α 、IL-6 表达方面均比低 MAP 组和高 MAP 组具有更好的临床效果。另外有研究显示,严重创伤伴休克患者血清炎症因子水平明显升高^[18]。通常 IL-4、IL-10 被认为是常见的抑炎因子,抑制促炎介质的产生和释放。IL-4 能够抑制 IL-6 和 TNF- α 的分泌^[19],促进 IL-4 分泌是休克机体抗炎反应的重要表现。IL-10 主要由辅助性 T 细胞 2(Th2)产生,也可来源于 Th0 细胞、单核/巨噬细胞等,能够抑制 IL-6、TNF 等细胞因子的产生,也是休克机体抗炎反应的表现。本研究显示,液体复苏 60 min 时,中 MAP 组在促进 IL-4、IL-10 表达方面比低 MAP 组和高 MAP 组,具有更好的临床效果。

本研究结果与之前报道的基础研究结果基本一致。Li 等^[20]在未控制性失血性休克大鼠模型中,比较不同复苏 MAP 的疗效后得出结论,最佳目标 MAP 是 70 mmHg,而不是 50 mmHg 和 90 mmHg。另外有研究表明,过高的复苏血压会增加出血、稀释血液,过低的血压又不利于维持内环境的稳定^[21]。相关证据显示,同等条件下,高 MAP 有更多的机会可能导致组织水肿和增加出血的风险^[22-23]。此外,相关指南给出了对于未控制性失血性休克患者限制性液体复苏的目标血压应维持低压水平或者是允许性低血压(PH)^[24]。所以结合本研究结果,我们认为最合适的复苏 MAP 区间应维持在 65 ~ 70 mmHg。

本研究的局限性:①研究对象的总数相对较少,能否代表所有失血性休克患者和其他类型的休克(如感染性休克)尚需要扩大样本量进一步研究;②只观察了复苏后 60 min 内不同 MAP 目标复苏对

炎性因子的影响,由于病情不同而采取的治疗方案差异较大,例如需要输血、手术等,为了研究的可比性,后期没有进一步研究;③由于无法进行组织病理学检查,早期液体复苏控制在不同目标血压水平无法保证休克患者的组织灌注是否充足;④目前尚不清楚如果通过输注胶体液、血管加压剂和血液制品联合治疗获得MAP目标,其结果是否相似。因此,需要大样本的长期临床研究来验证本研究的结论。

综上所述,对创伤失血性休克患者进行限制性液体复苏,目标MAP维持在65~70 mmHg基本可以满足组织灌注和最大程度地减少出血风险,能更好地减缓休克机体促炎介质IL-6和TNF- α 释放,并促进抑炎介质IL-4和IL-10释放,可能有利于减轻失血性休克患者的炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Injuries and violence: the facts 2014 [EB/OL]. (2015-07-31) [2018-12-10]. http://www.who.int/violence_injury_prevention/media/news/2015/Injury_violence_facts_2014/en/.
- [2] Curry N, Hopewell S, Dorée C, et al. The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): R92. DOI: 10.1186/cc10096.
- [3] Lou X, Lu G, Zhao M, et al. Preoperative fluid management in traumatic shock: a retrospective study for identifying optimal therapy of fluid resuscitation for aged patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (8): e9966. DOI: 10.1097/MD.0000000000009966.
- [4] Duan C, Li T, Liu L. Efficacy of limited fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (7): 11645-11656.
- [5] Öveges N, László I, Táneczos K, et al. Mean arterial pressure targeted fluid resuscitation may lead to fluid overload: a bleeding-resuscitation animal experiment [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (6): e0196188. DOI: 10.1371/journal.pone.0196188.
- [6] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the european society of intensive care medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (12): 1795-1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z.
- [7] 邓小明,郭曲练,郭向阳,等. 醋酸钠林格液临床应用专家共识 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.02.001.
Deng XM, Guo QL, Guo XY, et al. Expert consensus on clinical application of sodium acetate ringer solution [J]. *Int J Anesthesiol Resus*, 2016, 37 (2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.02.001.
- [8] Ergin B, Kapucu A, Guerci P, et al. The role of bicarbonate precursors in balanced fluids during haemorrhagic shock with and without compromised liver function [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117 (4): 521-528. DOI: 10.1093/bja/aew277.
- [9] 蔡腾,王振杰,王林,等. 乳酸钠林格液和醋酸钠林格液复苏对失血性休克大鼠TNF- α 、IL-6和IL-10的影响 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36 (2): 166-170. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.015.
Cai T, Wang ZJ, Wang L, et al. The effects of lactated Ringer's solution and acetated ringer's solution resuscitation on TNF- α , IL-6 and IL-10 in hemorrhagic shock rats [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2016, 36 (2): 166-170. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.015.
- [10] 王小明,袁周,陈齐红,等. 不同晶体液早期复苏对感染性休克患者内环境的影响:一项前瞻性随机对照研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (9): 824-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.002.
Wang XM, Yuan Z, Chen QH, et al. Effect of different crystalloids on internal environment in patients with septic shock receiving early fluid resuscitation: a prospective randomized controlled trial [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (9): 824-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.002.
- [11] Caserta S, Mengozzi M, Kern F, et al. Severity of systemic inflammatory response syndrome affects the blood levels of circulating inflammatory-relevant microRNAs [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1977. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01977.
- [12] 富维军,滕青山,黎檀实,等. 创伤性休克液体复苏的探讨 [J]. *中华危重病急救医学*, 2003, 15 (12): 739-741. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2003.12.009.
Fu WJ, Teng QS, Li TS, et al. Fluid resuscitation in traumatic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2003, 15 (12): 739-741. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2003.12.009.
- [13] Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (3): 691-699. DOI: 10.1097/01.ccm.0000114996.68110.e9.
- [14] Ferguson KL, Taheri P, Rodriguez J, et al. Tumor necrosis factor activity increases in the early response to trauma [J]. *Acad Emerg Med*, 1997, 4 (11): 1035-1040. DOI: 10.1111/j.1553-2712.1997.tb03676.x.
- [15] Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries [J]. *J Trauma*, 1997, 42 (3): 446-454; discussion 454-455. DOI: 10.1097/00005373-199703000-00012.
- [16] Yang Z, Zhang XR, Zhao Q, et al. Knockdown of TNF- α alleviates acute lung injury in rats with intestinal ischemia and reperfusion injury by upregulating IL-10 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (2): 926-934. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3674.
- [17] Weifeng Y, Li L, Yujie H, et al. Inhibition of acute lung injury by TNFR-Fc through regulation of an inflammation-oxidative stress pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0151672. DOI: 10.1371/journal.pone.0151672.
- [18] Al-Amran FG, Hadi NR, Hashim AM. Leukotriene biosynthesis inhibition ameliorates acute lung injury following hemorrhagic shock in rats [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 6: 81. DOI: 10.1186/1749-8090-6-81.
- [19] Hemmerle T, Zraggen S, Matasci M, et al. Antibody-mediated delivery of interleukin 4 to the neo-vasculature reduces chronic skin inflammation [J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 76 (2): 96-103. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.07.012.
- [20] Li T, Zhu Y, Fang Y, et al. Determination of the optimal mean arterial pressure for postbleeding resuscitation after hemorrhagic shock in rats [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116 (1): 103-112. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823de24f.
- [21] 陈晓雄,丁宁,帅学军,等. 三种液体复苏方法救治创伤性失血性休克的应用研究 [J]. *中国急救医学*, 2008, 28 (9): 769-772. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2008.09.001.
Chen XX, Ding N, Shuai XJ, et al. Application of three fluid resuscitation methods to the treatment of hemorrhagic traumatic shock patients [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2008, 28 (9): 769-772. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2008.09.001.
- [22] Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, et al. The glycocalyx and trauma: a review [J]. *Shock*, 2016, 45 (4): 338-348. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000513.
- [23] Bai X, Yu W, Ji W, et al. Resuscitation strategies with different arterial pressure targets after surgical management of traumatic shock [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 170. DOI: 10.1186/s13054-015-0897-6.
- [24] Albreiki M, Voegeli D. Permissive hypotensive resuscitation in adult patients with traumatic haemorrhagic shock: a systematic review [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2018, 44 (2): 191-202. DOI: 10.1007/s00068-017-0862-y.

(收稿日期:2018-12-27)