

急危重症医学进展： 2015

主编 李春盛

 人民卫生出版社

急危重症医学进展:

2015

主 编 李春盛

副 主 编 秦 俭 谢苗荣 丁 宁 张国强 朱继红 郑亚安 赵 斌

主 编 助 理 何新华

编委会成员 秦 俭 谢苗荣 杨立沛 李春盛 曾 红 丁 宁 付 研

于东明 聂绍平 米玉红 赵 丽 高恒妙 张进军 张国强

郑亚安 朱继红 赵 斌 李俊红 张 静 马刺芳 何新华

工 作 秘 书 方莹莹 邵 瑞 王苗苗

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

急危重症医学进展. 2015/李春盛主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21208-3

I. ①急… II. ①李… III. ①急性病 - 诊疗②险症 - 诊疗
IV. ①R459.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 181000 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

急危重症医学进展: 2015

主 编: 李春盛

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 18 插页: 5

字 数: 449 千字

版 次: 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21208-3/R · 21209

定 价: 65.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

参 编 人 员

(按姓氏拼音排序)

姓 名

单 位

曹素艳

北京医院急诊科

常志刚

北京医院急诊科

陈云霞

首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

邓彦俊

首都医科大学附属北京友谊医院急诊科

丁 宁

首都医科大学附属北京同仁医院急诊科

窦丽稳

北京大学人民医院急诊科

冯斯婷

首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心

付 研

首都医科大学附属北京同仁医院

高恒妙

首都医科大学附属北京儿童医院急诊科

公 威

首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心

顾 伟

首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

郭 伟

首都医科大学附属北京天坛医院急诊科

贺晓楠

首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心

何新华

首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

花 嵘

中国人民解放军第 97 医院急诊科

李春盛

首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

李 杰

首都医科大学附属北京复兴医院急诊科

李俊红

首都医科大学附属北京佑安医院急诊科

练 睿

中日友好医院急诊科

刘保社

山西省中医院急诊与重症医学科

刘 冰

首都医科大学附属北京友谊医院急诊科

刘 波

首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区急诊科

刘 耕

北京大学积水潭医院急诊科

刘禹赓

首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区急诊科

陆艳辉

首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心

马炳辰

首都医科大学附属北京同仁医院

马剡芳

首都医科大学附属北京地坛医院急诊科

参编人员

米玉红	首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心
聂绍平	首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心
彭丽滢	北京大学积水潭医院急诊科
钱素云	首都医科大学附属北京儿童医院 ICU
秦 俭	首都医科大学宣武医院急诊科
单 凯	首都医科大学附属北京天坛医院急诊科
孙长怡	首都医科大学宣武医院急诊科
王大为	首都医科大学附属北京同仁医院
王国兴	首都医科大学附属北京友谊医院急诊科
王军宇	首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科
王梦琴	北京大学积水潭医院急诊科
王荣欣	首都医科大学宣武医院急诊科
王 晓	首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心
谢苗荣	首都医科大学附属北京友谊医院急诊科
杨立沛	首都医科大学附属北京友谊医院急诊科
姚卫海	首都医科大学附属北京中医医院急诊科
于东明	首都医科大学附属北京天坛医院急诊科
曾 红	首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区急诊科
张爱新	首都医科大学平谷教学医院急诊科
张国强	中日友好医院急诊科
张进军	北京急救中心
张 静	首都医科大学附属北京胸科医院急诊科
张天鹏	首都医科大学附属北京友谊医院急诊科
赵 斌	北京大学积水潭医院急诊科
赵 红	首都医科大学附属北京同仁医院急诊科
赵 丽	首都医科大学附属北京复兴医院急诊科
郑亚安	北京大学第三医院急诊科
朱继红	北京大学人民医院急诊科

主 编 简 介

李春盛 男。1984年12月毕业于第四军医大学心血管内科,获得硕士学位。任心肺脑复苏北京市重点实验室主任、首都医科大学急诊医学系主任、首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科科主任、教授、主任医师、博士生导师;承担包括国家自然科学基金项目和首发基金重大项目在内各项科研课题10项;以第一作者和通讯作者发表科研论文共计450余篇,其中核心期刊300余篇;SCI 83篇,在报刊发表科普文章80余篇;主编专著18部,参编16余部,主译6部。共获科技进步奖10项,其中二等奖2项。培养研究生:硕士43名,博士21名,北京市优博1名,首医优博二等奖2名。



1997年获国务院政府特殊津贴;2004年获北京市“十百千人才工程”“十”层面奖励;2006年获第三届中国医师奖;2008年获首都五一劳动奖章。2013年获首都医科大学优秀导师。是中华医学会急诊医学分会前主任委员;海峡两岸医药交流协会急诊专家委员会主任委员、中国毒理学会中毒救治专业委员会副主任委员;北京医学会急诊医学专业委员会主任委员;北京医师协会急诊医学专业委员会主任委员;美国急诊医学会会员,国际急诊医学联合会理事、全国复苏组组长;卫生部继续医学教育委员会学科组急诊组组长;北京地区住院医师规范化培训基地急诊专科委员会主任委员;在中华急诊医学杂志、中华危重病急救医学杂志任副主编其他10余家杂志任常务编委及编委。

前 言

第八届首都急危重症医学高峰论坛即将开幕,在此盛会来临之际,我们组委会总结了过去一年急危重症的国内外进展,结合本次会议的主题,组织专家共同撰写了“急危重症医学进展:2015”。本专著旨在帮助从事急危重症医学同道及时了解学科进展、与时俱进。由于首都急危重症医学高峰论坛组委会汇聚首都 30 多家医院,虽然均为三级医院,但医院各有特色与专长,因此本书内容不但有常见之心脑血管及脓毒症等危急重症进展和与之相适应的技术,而且还有少见、难治性结核菌耐药问题及对脏器损伤诊治等进展。及时关注这些看似少见的问题,对于丰富我们的知识,减少误诊误治有很大的作用。

由于时间紧促,且执笔者均为临床专家,在繁忙紧张的临床工作之余,收集资料撰写专题很不容易,所耗费的精神和体力常人难以想象,对他们的辛勤付出,我充满了崇敬之意。同时,毋庸置疑的是正因为匆忙,错误之处在所难免,希望读者予以见谅。

主编 李春盛

首都医科大学急诊医学系

首都急危重症高峰论坛组委会

2015 年 8 月

目 录

第一篇 心肺复苏、脓毒症与中毒篇	1
第一章 脓毒症心脏损害研究新进展	邓彦俊、谢苗荣 3
第二章 脓毒症生物标记物的研究进展	刘波、曾红、李春盛 10
第三章 严重脓毒症和脓毒症休克的早期治疗进展	陈云霞、李春盛 15
第四章 促血管生成素与脓毒症	张国强 21
第五章 血液净化在脓毒症及脓毒症相关急性肾损伤治疗中的进展	郑亚安 27
第六章 心肺复苏后的免疫抑制 - 类脓毒症样反应	顾伟、李春盛 31
第七章 重症感染特点及应对策略:2015	何新华、李春盛 37
第八章 亚低温治疗进展	郑亚安 42
第九章 亚低温治疗学并发症	王军宇、李春盛 46
第二篇 心血管与肾急诊篇	53
第一章 心脏性猝死的预警识别与应对策略	马炳辰、付研 55
第二章 急性胸痛的急诊室评估	贺晓楠、王晓、聂绍平 60
第三章 高血压急症与亚急症的血压控制策略	王大为、付研 65
第四章 高血压急症临床诊疗进展	赵丽 71
第五章 急性冠脉综合征抗栓治疗合并出血的急诊处理挑战与对策	王晓、聂绍平 78
第六章 急性冠脉综合征急诊处理的常见误区	公威、聂绍平 83
第七章 妊娠合并心血管急症的处理	冯斯婷、聂绍平 91
第八章 急性心肌梗死后的急性肾损伤研究进展	裴源源、朱继红 101
第九章 心肾综合征的研究进展	彭丽滢、赵斌 107
第三篇 神经系统急症篇	115
第一章 脑源性猝死的研究进展	王梦琴、赵斌 117
第二章 急性缺血性脑血管病再灌注治疗新进展	曾红、刘禹赓 122
第三章 缺血性脑卒中介入治疗进展	赵红、丁宁 127
第四篇 呼吸系统急症篇	135
第一章 社区呼吸道非典型病原体感染及治疗的新进展	郭伟、于东明 137
第二章 卒中相关性肺炎诊断治疗进展	单凯、于东明 143

第三章	中西医结合治疗慢性阻塞性肺病急性加重期进展·····	姚卫海	150
第四章	抗凝治疗及进展·····	陆艳辉、米玉红	157
第五篇	消化系统急症篇·····		167
第一章	上消化道出血的诊断及治疗进展·····	张天鹏、杨立沛	169
第二章	急性肝损害的救治·····	王国兴、刘冰	178
第三章	急性肝衰竭的诊断治疗进展·····	李俊红	183
第四章	抗结核药所致药物性肝损伤的诊疗进展·····	张静	187
第五章	重症患者早期营养的理想途径选择·····	刘保社	193
第六篇	急诊急救技术篇·····		197
第一章	危重患者血流动力学监测进展·····	李杰	199
第二章	PiCCO 的临床运用与展望·····	常志刚、曹素艳	206
第三章	ECMO 在急诊的运用·····	朱继红、窦丽稳	211
第四章	床旁超声在急性呼吸困难鉴别中的应用进展·····	练睿、张国强	218
第五章	急诊床边超声在肺部疾病的应用进展·····	赵斌	226
第七篇	其他·····		233
第一章	高仿真模拟技术在急救培训中的应用·····	秦俭、孙长怡	235
第二章	急诊科信息化管理系统的发展现状与展望·····	王荣欣、秦俭、孙长怡	241
第三章	多发伤急诊早期处理策略·····	张爱新	247
第四章	多发伤与血栓相关性疾病研究进展·····	刘耕、赵斌	250
第五章	创伤后机体免疫机制研究进展·····	花嵘	257
第六章	急诊的职业暴露,暴露后处理及其预防·····	马剌芳	264
第七章	医疗救护员的新进展·····	张进军	271
第八章	糖皮质激素在儿童危重症中的应用·····	钱素云	283

■ ■ ■ ■ 第一篇

心肺复苏、脓毒症与中毒篇

第一章 脓毒症心脏损害研究新进展

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应,脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克、多脏器功能不全为本疾病发展的连续过程。心功能障碍是严重脓毒症的常见并发症。据统计^[1],脓症患者中 40%~50% 可发生心肌抑制,7% 发生心力衰竭;伴有心脏损害者死亡率 70%,不伴有心脏损害者死亡率 20%。近年来,脓毒症心脏损害越来越受到了临床及研究者的重视,其研究也取得了一定的进展。

一、脓毒症心脏损害的机制

(一) 基础研究

1. 细胞因子对心肌的损伤 早在 50 年前,就有人提出脓症患者血中存在着循环心肌抑制因子^[2]。原因是脓毒症心肌损害患者的血清可使大鼠心肌细胞缩短速率降低,且其程度与病情相关,心功能恢复后患者的血清及其他患者的血清无此作用。后来发现所谓的心肌抑制因子其实包括了许多细胞因子(cytokine),主要有^[3]:白介素(IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10)、TNF、NO、类前列腺素、内皮素-1、溶菌酶-c、C3a、C5a、细胞间黏附分子-1及血管细胞黏附分子-1等。细胞因子是指由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性小分子蛋白质或多肽,主要调节免疫应答,参与免疫细胞分化发育,介导炎症反应,刺激造血功能并参与组织修复等。

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是一种具有多种生物学效应的促炎因子,其重要作用是在炎症反应中分泌最早并激活细胞因子级联反应。白细胞介素(IL)也是脓毒症病程发展中起到核心作用的介质,IL-1 β 可由内毒素直接刺激产生,也可由TNF- α 诱导产生,是一种强有力的内源性致热原。IL-1 β 可下调极低密度脂蛋白(VLDL)受体表达,影响脓毒症时心脏脂质和能量代谢,从而影响心功能。IL-1 β 升高后能与TNF- α 协同作用共同刺激IL-6产生。这些细胞因子相互作用,可形成许多正反馈环,导致炎症反应持续加重,不仅可直接抑制心肌收缩功能,还参与心肌组织结构破坏,可增加心脏前负荷,破坏心肌钙稳态。IL-10是主要抗炎细胞因子之一,对炎症免疫应答主要起抑制作用,可能是通过抑制内毒素或脂多糖诱导激活单核细胞、巨噬细胞等释放炎性细胞因子来实现的。补体C5a与脓毒症免疫麻痹、多器官功能衰竭及淋巴细胞凋亡密切相关。近来证实,C5a在脓毒症心肌抑制中也扮演重要角色,应用抗C5a抗体可逆转脓毒症导致的左心室压力减低及心肌收缩力减低。白细胞释放溶酶体,可抑制心肌收缩,被认为是另外一种心肌抑制物。

2. Toll样受体及CD14Toll样受体(Toll like receptors,TLRs)是介导先天免疫的主要受体,可识别大量不同病原体相关分子模式(PAMP)并快速激发机体免疫应答。心脏主要涉及TLR2、TLR4及TLR6。研究发现^[4],实验小鼠在LPS刺激下TNF- α 大量表达,随后TNF- α 及IL-1的mRNA及蛋白表达也显著增加,抑制心肌功能,而在TLR4及其下游信号组分IRAK1(IL-1 receptor associated kinase 1)基因缺陷小鼠心肌细胞TNF- α 及IL-1表达下调

并延迟。TLR4 信号通路在内毒素血症中至少部分参与心肌促炎介质诱导。

3. 线粒体功能障碍 线粒体是心肌能量代谢主要场所。在严重脓毒症病程中降低是细胞氧耗而非组织氧供,大于 90% 氧耗用于线粒体生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。在脓毒症患者和动物模型中,心肌细胞均出现线粒体超微结构异常,出现线粒体减少和自噬现象。脓毒症大鼠静脉注射内毒素(LPS)后 6h 可出现部分心肌细胞线粒体增多肿胀、线粒体嵴结构消失、肌丝溶解;24h 多数线粒体会出现空泡样变性,心肌纤维出现断裂。受损的线粒体致一氧化氮和超氧化物增多,导致氧化磷酸化抑制,“细胞病理性缺氧”,细胞产氧及利用氧的能力降低。细菌毒素也能通过直接损害及免疫损害使线粒体的结构和功能发生改变。此外,线粒体损害还可促进脓毒症心肌细胞凋亡,其机制可能是降低了线粒体抗氧化酶的活性。在脓毒症诱导的心肌抑制中,抑制线粒体功能失调可以改善心功能并减少病死率,改善心肌能量代谢可能是脓毒症心肌抑制治疗新方向。

4. 氧化应激 机体在正常情况下可通过自由基清除系统清除氧自由基。脓毒症时,由于组织缺血缺氧等因素,氧自由基清除系统功能下降甚至丧失,出现氧自由基的急剧堆积,这些氧自由基通过攻击细胞膜磷脂多聚不饱和脂肪酸侧链上的氢原子等。激发自由基连锁增值反应,引起细胞膜流动性降低、钙离子通透性增加,导致心肌细胞收缩功能下降,造成心肌急性或慢性损伤^[5]。正常生理条件下,线粒体电子传递链是细胞内产生 ROS 的主要部位,尤其是线粒体复合体 I 和复合体 III。脓毒症时由于心肌线粒体通透性转换、线粒体膜损伤及细胞色素复合体功能受损均导致线粒体氧化磷酸化功能障碍,使电子由复合体 III 等复合酶直接与氧分子结合形成大量氧自由基(O_2^-)。同时,线粒体内抗氧化酶如过氧化氢酶等活性下降,引起 H_2O_2 在细胞内清除减少而大量堆积。线粒体内过度堆积的 ROS 一方面可直接损伤线粒体,加重氧化磷酸化障碍,产生更多 ROS;另一方面可通过线粒体通透性转换孔进入细胞质,达到一定阈值后可激活线粒体周围的细胞质膜上的氧化酶,产生更多的 ROS,进一步加重线粒体损伤,形成线粒体损伤-ROS-线粒体损伤的恶性循环^[6]。

5. 心肌细胞内 Ca^{2+} 超载 Ca^{2+} 是心肌收缩重要的第二信使,参与心肌兴奋收缩耦联,心肌细胞膜内外 Ca^{2+} 浓度稳定是维持心肌功能的基础。脓毒症时,炎症因子等释放损伤心肌肌质网,导致 Ca^{2+} 渗漏,产生氧自由基损伤线粒体膜上钙转运系统。内毒素心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度早期升高,一定程度上可增强心肌收缩力。但随着病情进展,线粒体内 Ca^{2+} 积聚或摄取过量,超过 Ca^{2+} 的承受范围,形成“钙超载”使线粒体发生不可逆损伤或细胞死亡^[7]。

6. 细胞凋亡 在脓毒症研究中,细胞凋亡是脓毒症免疫功能和器官功能不全的重要进展之一。脓毒症时心肌细胞凋亡的途径主要有两种:Caspase-8 介导的细胞膜死亡受体途径和 Caspase-9 介导线粒体途径。这两种途径均活化 Caspase-3, Caspase-3 是凋亡过程中最后共同途径。内毒素活化 Caspase-3 也可能与肌原纤维 Ca^{2+} 反应性改变、收缩蛋白断裂及肌原纤维结构破坏有关。但近年来部分学者研究发现,细胞凋亡并不是脓毒症时心功能障碍的重要特征,并且对脓毒症心肌抑制的意义并不大。

7. NO 的影响 一氧化氮合成酶(NOS)活化产生 NO,结构型 NOS(cNOS)源性 NO 可以调节冠脉血流,调整血管的紧张性,抑制血小板聚集等正常生理效应。诱生型 NOS(iNOS)源性 NO 可以抑制线粒体呼吸相关酶,促进促炎因子释放,这种双相作用取决于它在细胞内的含量。在脓毒症时,由于炎症因子等的刺激诱生性一氧化氮所产生的 NO 是组织性一氧化氮的 100 倍^[8]。生理性 NO 水平降低,过量产生的 iNOS 源性 NO 就会处于失控状态,进而产生毒性作用,如其产生的亚硝酸盐可抑制心肌能量产生,诱导心肌收缩功能障碍。

(二) 临床研究

早在 1951 年 Waisbren^[9]就报道了脓毒症引起的心血管功能障碍,表现为暖休克(发热,脉搏洪大,皮肤红赤,尿少,低血压)和冷休克(低血压,皮肤湿冷,脉搏细数)。用肺动脉导管的方法研究证实,脓毒症休克时呈高动力循环状态,表现为心输出量增加和体循环血管阻力下降。体循环血管阻力降低是脓毒症血流动力学异常的标志性变化。脓毒症早期,由于循环血量的减少而导致心输出量减低。给予适当的液体复苏后,心输出量增加。

1. 病理研究 1948 年 Moon^[10]就发现创伤引起的休克患者有退行性心肌改变。70 例脓毒症尸检发现,间质性心肌炎 27%,细菌定植 11%,心肌纤维坏死 7%,间质水肿 28%。证实脓毒症时确实存在心脏损害。

2. 左室功能 目前较为公认的脓毒症心脏损害的超声心动图标准为^[11]:LVEF>50%;左室舒张末期内径>60mm,容量>120cm³,节段或全心室壁运动低下;左室面积变化分数(left ventricular fractional area contraction, LVFAC)<0.4。脓毒症休克患者中 60% 存在左室低动力状态。其中 40% 心功能正常(EF>正常值的 80%);40% 中到重度下降(EF 正常值的 60%~80% 之间);20% 严重的泵功能下降(EF≤正常值的 40%);44% 的患者超声心动图表现为舒张功能障碍。部分患者有右室扩张及射血分数降低。

脓症患者超声心动图研究有两个重要的发现:一是存活患者的特点是舒张末期容量指数增高,射血分数降低,而死亡患者则保持正常的心室容量;二是射血分数和舒张末期容量指数的急性改变可以在数日后恢复。有人认为脓毒症时 LVEF 降低可能是心脏的一种保护性变化,是心室功能和负荷状态之间平衡的结果,因而不建议用 LVEF 判断脓毒症患者的预后。从目前研究来看,在脓毒症过程中确实出现左室扩大及 LVEF 下降,但这一现象是否就意味着脓毒症患者的预后不佳,有待于进一步研究证实。

3. 冠状动脉血流 在脓症患者中,冠状动脉血流一般正常或增加,冠状静脉窦血的乳酸正常,而且冠状动脉-冠状静脉氧分压差缩小。说明缺血不是引起脓毒症心脏损害的重要原因。

4. 生物标志物

(1) TnT 和 TNI:31%~85% 的脓症患者 TnT 和 TNI 升高^[12],TnT 和 TNI 升高与以下因素有关:左室收缩功能降低,低血压持续时间,脓毒症病情的严重性(SAPSII, APACHEII)及预后不良。此种 TnT 和 TNI 升高被称为是脓毒症休克相关的肌钙蛋白升高 Septic shock related troponin elevations (SRTE),其原因有:供需失衡理论(demand and supply mismatch theory)、应激介导的 SRTE (stress-mediated SRTE)、细菌性心肌炎及细胞因子和血管加压素引起的 SRTE (direct myocarditis and role of cytokines and vasopressors in SRTE)、小血栓形成理论(microthrombosis theory)、自由基和超氧自由基介导的 SRTE (Free radicals and superoxide radicals mediated SRTE)及心室壁应力介导的 SRTE (ventricular wall stress-mediated SRTE)。也有人认为肌钙蛋白升高并不增加脓毒症患者的死亡率。

(2) BNP:严重脓毒症和脓毒症休克的患者 BNP 明显升高,BNP 升高与心肌抑制和死亡率有关。BNP>390pg/mL,可以将其作为预测死亡的临界点,敏感度为 92.9%,特异性为 80.8%。动态观察 BNP 变化有助于判断预后。

5. 临床指标 入院时心率低于 106 次/分,是预后较好的唯一临床指标。APACHE II 评分大于 28.6 与入院 28 天死亡率有关。入院 24 小时后与预后较好相关的因素有:心率低

于 95 次 / 分,或心率降低超过 18 次 / 分;体循环血管阻力指数高于 1529dyne.s-1.cm-5;心脏指数(CI)降低超过 0.5 升 / 分 / 平方米。

二、脓毒症致急性心脏损害治疗进展

脓毒症心脏损害的防治目前尚无特异性的方法,除了早期适当的抗生素治疗和去除感染灶以防止脓毒症进展外,主要还是支持治疗。

(一) 液体复苏

早期目标液体复苏对脓毒症和脓毒性休克治疗十分关键。入院 6 小时内合理的救治措施可改善脓毒症心脏灌注、心排血量和收缩功能,显著影响预后。

临床最常用的两种晶体液是 0.9% 生理盐水和乳酸钠林格液。目前大量数据显示,生理盐水应用过多易导致高氯酸中毒。此外,晶体液含一定浓度的钠和钾,对于肾衰竭的患者有应用限制。胶体是高分子量物质,有天然胶体(白蛋白)和人工胶体(淀粉类、明胶类)。成分包括淀粉类、羟乙基淀粉、人血白蛋白、明胶和葡聚糖等。胶体能在平衡液或生理盐水中溶解,可提高血浆胶体渗透压,更加快速地达到血流动力学稳态,其相对分子质量较大,滞留在血管间隙的时间远远长于晶体液,例如白蛋白在血管内的半衰期为 16h,而晶体液在血管内的半衰期为 30~60min^[13]。因此要达到相同的肺动脉闭塞压和组织灌注压,晶体液用量是胶体的 2~4 倍。

近年来包括 SSC 指南及 VISEP 等临床试验提示胶体液对肾功能和预后方面可能存在不良影响。最近一次前瞻性多中心临床随机对照实验提示,在严重脓毒症最初 4 天复苏阶段,羟乙基淀粉组和生理盐水组患者的液体总入量、ICU 及院内平均住院时间及 SOFA 评分无明显差异,同时羟乙基淀粉组在肾功能损伤、凝血功能等方面与生理盐水组并无差异^[14]。另一项随机对照实验提示,羟乙基淀粉与乳酸林格液相比,会增加 30 天病死率和使用肾替代治疗的风险^[15]。

目前在严重全身性感染和感染性休克患者的初始液体复苏推荐使用晶体液,严重全身性感染和感染性休克患者的液体复苏不提倡使用羟乙基淀粉,如果严重全身性感染与感染性休克患者需要大量晶体液复苏时,建议使用白蛋白。

(二) 升压药物

对于脓毒症休克患者来说,如果单纯液体复苏不能恢复适当的血压和器官灌注,应尽早使用血管活性药物。一直以来,去甲肾上腺素和多巴胺被推荐为脓毒性休克患者治疗的一线药物。多巴胺可提高心率和射血分数,从而增加心排血量和平均动脉压;去甲肾上腺素则通过收缩血管提高平均动脉压,而对心率和射血分数影响较小。应用多巴胺和去甲肾上腺素治疗感染性休克对患者 28 天病死率没有显著影响^[16,17,18],但接受去甲肾上腺素治疗患者的心律失常事件少于接受多巴胺治疗患者。多巴胺组较去甲肾上腺素组更容易发生心脏不良事件,并且对于那些低心输出量的患者的近期死亡率可能更高。

升压药物初始治疗的目标为平均动脉压(MAP)65mmHg。推荐去甲肾上腺素作为首选升压药物,当需要加用其他药物维持血压时,建议使用肾上腺素(在去甲肾上腺素基础上加用,或替换去甲肾上腺素)。在应用去甲肾上腺素的基础上,可加用血管加压素($\leq 0.03\text{U/min}$),使 MAP 达标或减少去甲肾上腺素用量。不推荐单独使用小剂量血管加压素治疗感染诱发低

血压,较大剂量(超过 $0.03\sim 0.04\text{U/min}$)的血管加压素仅用于抢救治疗。

仅在极少数患者(如心律失常风险极小,且表现为绝对或相对心动过缓)建议使用多巴胺作为去甲肾上腺素的替代药物。不推荐使用去氧肾上腺素治疗感染性休克,以下情况除外:去甲肾上腺素引起严重心律失常;已知心输出量高而血压持续偏低;正性肌力药物/升压药物与小剂量血管加压素联合治疗,MAP 仍不能达标时,可加用去氧肾上腺素作为抢救治疗。推荐不使用小剂量多巴胺保护肾脏功能。

(三) 强心药物

在出现下列情况时,推荐输注多巴酚丁胺($\leq 20\mu\text{g/kg/min}$)或在升压药物(如果已经使用)的基础上加用多巴酚丁胺^[19]:存在心肌功能障碍,表现为心脏充盈压升高且心输出量较低;若血管内容量和 MAP 足够,但仍有持续低灌注表现。反对采用将心指数增加到预先设定的超正常值水平的治疗策略。多巴酚丁胺尽管可明显改善体循环指标,但不能改善舌下微循环、代谢、肝内及外周微循环灌注。

β 受体阻滞药对脓毒症心脏损伤有保护作用。其主要机制是阻止儿茶酚胺介导的心脏毒性,使心肌免于直接损伤;阻止儿茶酚胺介导 β 受体下调,使 β 受体密度上调后对儿茶酚胺的敏感增强;减慢心率,延长舒张期充盈时间,增加冠状动脉充盈及负性肌力作用,减少心肌耗氧量;防止交感神经系统兴奋所致的心律失常。

(四) 新型钙增敏剂

左西孟旦为一种新型钙增敏剂类,作为正性肌力药物用于急性心脏代偿失调的心力衰竭患者的短期治疗^[20]。左西孟旦选择性与心肌肌钙蛋白 C 的 N-末端结合,稳定心肌钙键,增强心脏肌钙蛋白 C(心脏肌原纤维细丝)对离子的敏感性,增强心肌收缩力。该药物具有独特的双重作用模式,改善心肌舒张功能和增加冠脉血流,在改善心脏泵功能的同时也能改善舒张功能。

(五) 他汀类药物

他汀类药物是羟甲基戊二酸辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,主要作用是干扰胆固醇代谢,是目前广泛应用的降脂药物,临床上主要用于高脂血症、冠心病等。脓毒症时他汀类药物通过抑制 iNOS 激活,促进 eNOS 激活,调整二者之间的平衡,保护血管内皮细胞,同时也通过诱导血红素氧合酶系统而发挥保护作用。越来越多研究显示,他汀类药物表现出多效性,具有稳定血管粥样斑块、抗炎、改善血管内皮功能、抗氧化、改善心肌重构等作用,同时还能改善脓毒症预后^[21]。建立脓毒症大鼠模型后 6h 分别给予他汀类药物,除氟伐他汀外,阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀治疗组大鼠生存时间分别比对照组延长了 70%、74% 和 61%^[22]。临床研究显示他汀类药物治疗脓毒症比未用药者病死率明显降低^[23]。

(六) 胰岛素强化治疗

脓毒症时机体出现以应激性高血糖及蛋白质、脂肪代谢紊乱为特征的高分解代谢反应,应激性高血糖最为突出,血糖持续高水平与患者病情严重程度呈正相关。高血糖对感染的机体还有较强的促炎作用,使机体炎症介质增加,从而加重脓毒症的发生发展。脓毒症时対心肌细胞的损害多为细胞亚微结构改变,心肌内肌钙蛋白裂解为较小片段,心肌细胞膜通透

性增加,从而导致血浆肌钙蛋白水平升高,对心肌功能造成严重影响^[24]。早期给予药物干预可明显降低肌钙蛋白水平,从而改善心肌损伤。给予外源性胰岛素能影响感染与创伤后机体炎症反应水平和免疫状态,对脓毒症的治疗具有潜在价值^[25]。胰岛素强化治疗在达到目标血糖控制后可以有效改善患者心肌抑制及促进心功能的恢复,其机制可能与胰岛素的多种非降糖作用有关,包括抗炎、保护血管内皮、扩张血管、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化及心脏保护作用等。

(七) 中药治疗

血必净注射液主要成分为红花、赤芍、川芎、丹参、当归等,具有活血化淤、疏通经络、溃散毒邪的作用^[26]。有研究表明其具有拮抗内毒素、下调促炎介质水平、调节免疫反应、保护内皮细胞、改善微循环及纠正凝血功能紊乱等作用^[27]。

芪参活血颗粒由黄芪、丹参和川芎等6味中药组成,主要功用为活血化瘀、疏风止痛、理气作用。近年研究发现,芪参活血颗粒具有抗氧化,减轻心肌损伤作用。芪参活血颗粒因其良好抗氧化作用,也越来越多地被应用到危重症患者研究中来。芪参活血颗粒可降低TNF- α 、Ang II等心脏损害因子浓度,保护心脏功能^[28]。在脓毒症状态下,TNT明显升高,提示心肌损伤明显,同时伴有LVPP、LVEDP、 $\pm dp/dt$ 等心功能指标的恶化,而应用芪参活血颗粒干预治疗后TNT浓度明显下降,心功能显著改善^[29]。

综上所述,脓毒症心脏损害发生机制错综复杂,无一致定论。临床上也只有支持治疗对脓毒症患者是有益的,迄今没有一种特殊的药物能够逆转脓毒症心脏损害。脓毒症心脏损害的研究虽然经历了五十多年历史,但尚无实质性突破,有许多问题有待于我们进一步深入研究解决。

参 考 文 献

1. Karl Werdan, Hendrik Schmidt, Henning Ebel. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, 87: 266-274.
2. Parrillo, J.E., Burch, C., Shelhamer, J.H., Parker, M.M., Natanson, C. and Schuette, W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J. Clin. Invest.*, 1985, 76: 1539-1553.
3. Chappell D. TNF- α induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Research in Cardiology*, 2009, 104 (1): 78-89.
4. Kaczorowski DJ, Nakao A, McCurry KR, et al. Toll-like receptors and myocardial ischemia/reperfusion, inflammation, and injury. *Curr Cardiol Rev*, 2009, 5 (3): 196-202.
5. Andrads ME, Ritter C, Dal-Pizzol F. The role of free radicals in sepsis development. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2009, 1: 277-287.
6. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*, 2011, 107 (1): 57-64.
7. Azevedo LC. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2010, 10 (3): 214-223.
8. De Cruz SJ, Kenyon NJ, Sandrock CE. Bench-to-bedside review: the role of nitric oxide in sepsis. *Expert Rev Respir Med*, 2009, 3 (5): 1559-1563.
9. Waisbren BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the *Salmonella*: a clinical and therapeutic study.