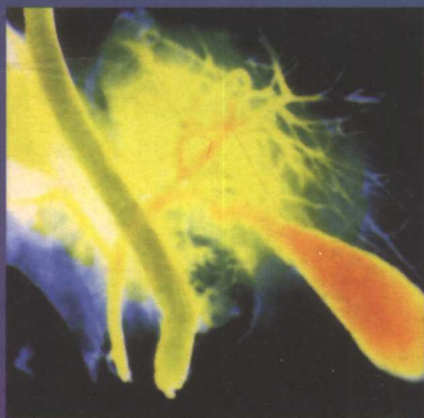
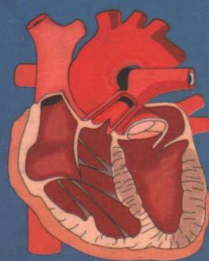


多器官功能障碍综合征

盛志勇 胡 森 主编



科学出版社

多器官功能障碍综合征

盛志勇 胡 森 主编

科 学 出 版 社

1999

内 容 简 介

本书是国内第一部全面、系统地阐述多器官功能障碍综合征(简称MODS)基本理论与临床实践的学术专著。作者均长期从事MODS的基础研究与临床诊治工作,积累了大量临床资料和研究成果。全书共分9章,内容主要包括MODS的概念、认识过程与研究方向;MODS的发病因素、发病机制、临床特征以及病理形态学变化;MODS的临床诊断与预防治疗;MODS的动物模型和临床研究方法等。内容丰富,取材新颖,图文并茂,反映了国内外MODS基础研究和临床实践的最新进展。尤其介绍了中医药防治MODS的理论和经验。本书可供临床医师以及相关专业的研究人员和研究生阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

多器官功能障碍综合征/盛志勇,胡森主编.-北京:科学出版社,1999.4

ISBN 7-03-007106-9

I. 多… II. ①盛… ②胡… III. 功能性疾病-综合征 IV. R442.9

中国版本图书馆CIP数据核字(98)第33004号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1999年4月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1999年4月第一次印刷 印张:14¼ 插页:22

印数:1—2 500 字数:316 000

定价:68.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

主 编 盛志勇 胡 森

编著者 (以姓氏笔画为序)

付小兵 陆江阳 周宝桐

林洪远 姚咏明 胡 森

高 飞 梁延杰 盛志勇

黎沾良

前 言

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是当今创伤外科和危重病领域中的重大课题和研究热点,由于其涉及临床多个学科和许多生理、生化以及分子生物学的基本问题,是多种疾病最严重的并发症和最终结局。因此,全面和系统地认识 MODS 的基本概念、临床特征、发病机制以及诊断和防治方法具有重要的理论意义和实用价值。90 年代以来,随着现代高新技术,特别是细胞生物学和分子生物学技术与方法的发展和进步,人们对 MODS 的认识从整体和器官水平转向细胞、分子乃至基因水平。通过研究 MODS 发病时炎症反应、组织修复、细胞凋亡、信号传导以及基因调控的变化,不仅对 MODS 的发病过程及机制的认识日益深入,而且也为临床治疗提出了新的思路、途径和措施。

迄今为止,国内还没有一部全面、系统地阐述 MODS 理论和实践的大型学术专著,国外 90 年代以来出版的有关 MODS 问题的著作也多为 MODS 研究论文的编著;而不少临床医师和研究人员面对不断更新的 MODS 概念和日新月异的进展颇感困惑,对复杂的 MODS 患者常感到无从下手,因此迫切需要有一本有关 MODS 理论和实践的专著作参考。如果拙著在这些方面对读者有微薄的帮助,我们将感到十分庆幸。

本书作者自 80 年代初开始 MODS 的理论和临床研究,长期主持军队重点科技攻关课题“多器官衰竭机理及防治研究”,积累了大量临床资料和研究成果,已获得国家和军队科技进步奖多项,在国内外发表有关 MODS 的研究论文 200 余篇,研究成果在国内外学术界有一定的影响。作者希望通过出版这部有关 MODS 理论和实践的学术专著,全面和系统地总结国内外有关 MODS 的临床经验和研究成果,为培养医学科技人才,促进我国有关 MODS 的基础与临床研究,提高我国危重疾病的救治水平,降低多器官功能障碍及衰竭的发生率和病死率做出贡献。

作者所在单位中国人民解放军第 304 医院的领导和机关对本书的出版给予了大力支持和帮助,科学出版社的编辑也为本书的出版付出了辛勤劳动,对此作者表示衷心的感谢。

由于编者能力有限,本书中难免有疏漏,我们竭诚希望读者不吝指出,在再版中我们将一一改正。

主 编

1998 年 10 月

目 录

第一章 MODS 的概念和历史	1
第一节 MODS 认识的历史	1
第二节 MODS 的基本概念	3
第二章 MODS 的临床特征	6
一、两次打击或应激过程	6
二、全身炎症反应综合征	6
三、多系统器官功能障碍	9
第三章 MODS 的发病机制	11
第一节 MODS 的发病因素	11
一、诱发 MODS 的危险因素	11
二、低血容量休克和再灌注损伤	12
三、脓毒症和全身炎症反应综合征	12
四、诱发 MODS 的其他因素	17
第二节 MODS 的发病假说	18
一、缺血-再灌注损伤假说	18
二、细菌毒素假说	29
三、胃肠道假说	43
四、炎症失控假说	49
五、两次打击和双相预激假说	58
六、基因诱导假说	59
第四章 MODS 的病理形态变化	64
一、肺	64
二、肾	68
三、肝脏	71
四、胃肠	72
五、心肌	73
六、脑	73
七、免疫器官	74
第五章 MODS 的诊断	76
一、MODS 的诊断依据	76
二、SIRS 的诊断标准	76
三、器官功能障碍评分标准	77
第六章 MODS 监护	81

第一节 监护的常用设备和技术	81
一、监护的常用设备	81
二、监护人员素质	82
三、监护技术	82
第二节 器官功能监测	85
一、血流动力学监测	85
二、呼吸功能监测	88
三、消化系统功能监测	92
四、肾功能的监测	94
五、凝血功能监测	94
六、中枢神经系统监测	95
第七章 MODS 的防治	97
第一节 MODS 的防治原则	97
一、快速和充分复苏	97
二、清除坏死组织和感染灶,控制脓毒症	97
三、循环支持	98
四、呼吸支持	100
五、代谢支持	101
六、免疫调理治疗	102
七、中医药治疗	103
第二节 缺血-再灌注损伤的防治	105
一、缺血-再灌注损伤的病理学基础及影响	105
二、缺血-再灌注损伤的防治	107
第三节 感染的防治	114
一、病原学特点	114
二、诊断特点	115
三、综合防治措施	117
四、合理应用抗菌药物	118
第四节 器官功能的支持	122
一、循环功能支持	122
二、呼吸功能支持	124
三、肾功能支持	127
四、肝功能支持	128
五、应激性溃疡防治	128
六、中枢神经系统支持	129
第五节 MODS 的免疫治疗	129
一、抗介质治疗和免疫调理的可能途径	130
二、抗内毒素及其结合蛋白	133

三、抗 TNF 抗体及可溶性 TNF 受体	140
四、IL-1 抑制剂	146
五、一氧化氮抑制剂	148
第六节 生长因子促进内脏损伤修复	151
一、生长因子促进内脏损伤修复的现代概念	151
二、生长因子促进内脏损伤修复的理论基础	153
三、生长因子促进内脏损伤修复的实验证据	157
四、生长因子促进内脏损伤修复存在的问题及展望	160
第八章 中医学对 MODS 的认识	162
第一节 中医药防治 MODS 的可能性与可行性	162
第二节 中医药防治 MODS 的历史回顾	163
一、由治疗单一脏器衰竭起步	163
二、成立协作组,制订诊疗规范	163
三、研究现状	164
四、展望	169
第三节 中医药防治 MODS 的思路	169
一、中医药防治 MODS 中应注意的几个关系	169
二、MODS 辨证论治的方法和理论原则	171
第四节 MODS 的辨证论治	172
一、MODS 分期、病机和辨治要点	172
二、中医药防治 MODS 的共性原则和关键环节	174
三、脏器衰竭的辨证论治	175
附录:多脏器功能衰竭急症诊疗规范	177
第九章 MODS 的动物模型	185
第一节 MODS 模型的标准化	185
一、实验动物 MODS 的诊断依据	185
二、MODS 动物模型的标准	187
第二节 MODS 模型的致伤因素	189
一、材料与方法	189
二、研究内容	189
三、结论	194
第三节 常用的 MODS 动物模型	196
一、一次打击模型	196
二、两次打击模型	199
附 脓毒症和 MODS 治疗的临床统计学方法	206
一、引言	206
二、随机临床研究的标本量	206
三、多中心临床研究	207

四、统计学分析	207
主要缩写词索引	212
照片	

第一章 MODS 的概念和历史

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),是创伤及感染后最严重的并发症,也是创伤后六大并发症之一。其发病率高,据统计,严重创伤和多发伤后约为 10%,急诊大手术后为 8%~22%,大面积深度烧伤后约 30%,腹腔脓肿伴败血症者,发病率可高达 30%~50%。病死率则与创伤的严重程度、患者的年龄以及受累器官多少关系密切,据美国 1992 年统计,在美国外科加强监护病房(ICU)中,平均每名 MODS 患者花费 15 万美元,但真正能救治成功的为数甚微,死亡人数占整个 ICU 死亡人数的 50%以上,MODS 已成为当今外科 ICU 伤员第一位的死因,而直接影响着严重创伤病人的预后。为了解决这个难题,医学界已经付出了 20 余年的努力。虽然在治疗效果上还没有取得实质性的进展,但对其发病机制、临床特征等已经有了一定深度的了解。由于 MODS 是许多不同疾病的共同归宿,而许多不同疾病在其发展过程中亦可出现并非 MODS 定义中的器官损害,所以对 MODS 的概念的误解和认识上的混淆常会发生。因此,正确的理解 MODS 的概念是十分必要的。

第一节 MODS 认识的历史

在讨论 MODS 的概念之前,有必要回顾一下人们对 MODS 认识和命名的历史过程。MODS 是 70 年代初外科领域提出的新概念,它的出现可视为人们在危重病救治认识上的飞跃。在第二次世界大战以前,失血性休克和感染是严重创伤后的首要致死因素。40 年代以后,随着休克复苏技术的进步和各种抗生素的出现,使许多严重休克和感染伤员得以渡过早期的打击而幸运地存活下来,但这些伤员面临着器官衰竭这一新的并发症的威胁。50 年代朝鲜战争和 60 年代越南战争期间,急性肾功能衰竭(ARF)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以及弥散性血管内凝血(DIC)等单器官衰竭(single organ failure, SOF)成为严重战(创)伤休克复苏后的主要致死原因,从而促进了各种器官支持治疗的研究。血液透析的开展和人工机械通气技术的完善,使许多危重伤员可以从早期的单器官衰竭中存活下来。然而,60 年代末和 70 年代初,一种新的临床综合征在外科领域引起人们注意,即当全身或某一器官遭受严重创伤应激打击后能导致其他器官功能的相继损害。1973 年, Tilney 报道了这样一组病例:18 例患腹主动脉瘤破裂的病人被成功地实施了手术,并希望能得到顺利恢复,虽然病人开始时似乎稳定,不久却相继出现多个器官和系统的衰竭,尽管给予全力的治疗,但终未能挽回大部分病人的生命。该组病例死亡率高达 90%。在此报道中, Tilney 较详细的描述了此综合征,并首次称之为序贯性系统衰竭(sequential system failure)。在此前后,相似的情况也被其他作者所报道。这种形势使学者们相信,在单器官衰竭被征服后,一种新的威胁——多器官损伤正在出现。

1975 年 Baue 在 Arch. Surg. 上发表了一篇著名论文,题为“70 年代综合征——进行

性序贯性多系统器官衰竭”，对 MODS 概念的确立作出了贡献。随后，不同作者在复习了各自的临床资料后，不断地证实了在严重的创伤后可能最终发生类似的情况，而赋以各种不同的命名(表 1-1)，其中 Border(1976)和 Eiseman(1977)分别将其作为一个新的综合征正式命名为多系统器官衰竭(multiple system organ failure, MSOF)和多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)，在此后十几年间，MSOF 或 MOF 的命名被普遍承认和接受。直到 1991 年，美国胸科医师学会(ACCP)和危重病医学会(SCCM)在芝加哥开会，共同倡议将 MOF 更名为多器官功能障碍(multiple organ dysfunction, MOD)或多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)，更加准确地反映了此综合征进行性和可逆性的特点，从而指导早期诊断和防治。1995 年 10 月在庐山全国危重病急救医学会议上，中国中西医结合学会急救医学专业委员会、中华医学会急诊医学会也决定将 MOF 更名为 MODS。目前，国际和国内的学术界正逐步习惯和接受 MODS 这一新的命名。

表 1-1 多器官功能障碍综合征的各种不同的命名

中文命名	西文命名	作者	年代
1. 序贯系统衰竭	sequential system failure	Tilney 等	1973
2. 多发、进行性或序贯性系统或器官衰竭	multiple, progressive, or sequential systems or organ failure	Baue	1975
3. 多器官衰竭	MOF	Eiseman 等	1976~1977
4. 多系统器官衰竭	MODS	Border 等	1976
5. 远隔器官衰竭	remote organ failure	Polk 等	1977
6. 急性器官系统衰竭	acute organ-system failure	Knaus 等	1985
7. 创伤后脓毒综合征	post-traumatic septic syndrome	Cerra 等	1986
8. 多器官系统不全综合征	syndrome de insuficiencia multiple de organos y sistemas (SIMOS)	Schieppati, Bumashny	1986
9. 多器官损害综合征	multiple organ injury syndrome	Hyers	1987
10. 创伤后多系统器官衰竭	post-traumatic multisystem organ failure	Demling 等	1988
11. 创伤后器官系统感染综合征	post-traumatic organ-system-infection syndrome	Baue	1987~1988
12. 介质损伤性器官功能不全	mediator injury organ dysfunction	盛志勇、林洪远	1991
13. 多器官功能不全综合征	multiple organ dysfunction syndrome	ACCP/SCCM	1991
14. 多器官功能障碍综合征	multiple organ dysfunction syndrome	盛志勇、胡 森	1995
15. 多器官功能失常综合征	multiple organ dysfunction syndrome	全国危重病急救医学学术会议	1995

将 MSOF 更名为 MODS，体现了对该综合征更深入的了解和认识，即器官衰竭本身并不是一个独立的事件，只是一连串病理过程中的一个阶段(终末阶段)，此前往往先是出现器官功能不全。另外，自 MSOF 和 MODS 的概念提出以来，已发现其发生率呈不断增长的趋势。目前，MODS 及其前驱——脓毒症的病例数已在非心脏科 ICU 中占半数以上，

而且拥有相似数字的死亡率。多数学者认为,这种情况可能与以下因素有关:

(1) 由于得益于各种生命支持措施的改善,危重病人的存活时间得以延长,因此有更多的机会暴露在更复杂的致病因素的影响之下(如感染)。

(2) 日益增加的侵入性操作,增加了病人感染的风险。

(3) 或许人类抵御感染的能力从来没有像今天这样衰弱。由于抗生素大量和不恰当的使用不但造成了新的耐药菌群出现,而且损害了人类自身的免疫功能。

(4) 老年病人增加,该类病人的器官储备和代偿功能均较差。

(5) 肿瘤病人增加,由于普遍接受放射治疗和化学治疗,使其免疫功能低下。

很明显,MODS 是当代医学发展的产物,它不同于一些旧有的综合征(尽管也涉及到器官衰竭),而具有鲜明的时代特征和背景。因此,MODS 也被称作“70 年代综合征”(70's syndrome)。在过去的近 20 年间,作者曾对 MODS 进行了一系列研究。在一项建立 MODS 标准模型的尝试中发现,如果采用常规的复苏方法,无论如何变换打击力度或手段,也难以制作出真正的 MODS 模型,大部分动物或是过早死亡或是对打击无反应,成功率不足 20%;但如果加强复苏和支持措施,乃至建立所谓的“动物 ICU”,那么在严重打击下,MODS 的发生率可达 60%以上。这个事实也同样说明了当代治疗在孕育 MODS 发生中的重要作用。因此在某种意义上可以说,“没有器官支持治疗就没有 MODS”。

第二节 MODS 的基本概念

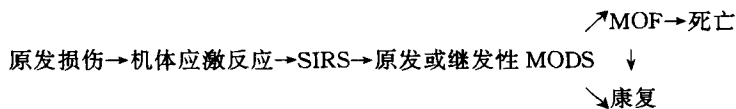
无论采用哪种命名都必须理解其含义。虽然 MODS 可简单地被定义为:“同时或相继发生的两个或两个以上器官或系统功能不全或衰竭”,但在实际运用中,这一定义有以下缺陷:① 不能区别 MODS 与其他种类的器官衰竭。因为仅就器官衰竭而言,许多病理情况下均可发生。早在 MODS 和 MOF 提出以前,即已存在诸如“肝肾综合征”、“肝性脑病”、“肺性脑病”、“心源性肺水肿”等涉及多个器官衰竭的诊断。此外,如多发伤暴力直接作用于多个器官时,病人濒临死亡前或长期慢性疾病器官功能失代偿时,都可以出现多个器官衰竭,但都不属于 MODS 的范畴。② 过于强调器官衰竭这一终点,不能反映 MODS 的发生发展过程。因为如果强调器官衰竭作为诊断标准,那么诊断成立时,患者几乎已无存活希望,这种晚期诊断难以指导早期临床防治,也不利于发病机制的研究。③ 不能全面反映 MODS 的临床特征,因为器官功能障碍仅是 MODS 的临床特征之一。除此之外,在 MODS 发病过程中还表现出失控的全身炎症、高动力循环状态和持续高代谢等全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的特点,这些特点理应在 MODS 概念中有所体现。

那么 MODS 的含义是什么呢? 根据 90 年代的最新认识,MODS 是 SIRS 的常见并发症,其发病机制目前还不十分清楚,但很可能是由创伤、休克、感染和炎症等打击导致全身炎症反应失控造成的急性多系统或器官功能损害。当然这一认识,今后还会不断丰富和更新。

MODS 的功能障碍是指某个器官不能维持其自身功能,从而影响全身内环境的稳定。器官功能障碍可以是绝对的,也可以是相对的。MODS 将随着时间的延伸以及治疗干预的情况而改变,可以加重,也可能逆转。

MODS 可分为原发性与继发性两种:①原发性 MODS 是由某种明确的生理损伤(insult)直接作用的结果。器官功能障碍由损伤本身所造成,故早期即出现。例如创伤的即刻后果可以引起肺挫伤,同时骨骼肌破坏,产生大量肌红蛋白引起急性肾功能衰竭,多次输血引起凝血功能障碍等,结果导致原发性 MODS。然而,原发性 MODS 在发生发展过程中,全身性炎症反应不如继发性 MODS 那么显著。②继发性 MODS 则不同,它并非由原始损伤本身所直接引起,而是机体异常反应的结果。原始损伤引起 SIRS,而过度的全身性炎症反应能造成远距离多个器官功能障碍。所以,继发性 MODS 与原始损伤之间存在着一段间歇期。继发性 MODS 很容易并发感染,此时,SIRS 是基础,全身性感染及免疫功能低下是 SIRS 的后续进程。继发性 MODS 就是这种 SIRS 或脓毒症(sepsis)持续发展造成的一种最严重后果。

因此,可以将各种原发打击引起 SIRS 和 MODS/MOF 的过程简单表示为:



那么,MODS 有哪些区别于其他器官衰竭疾病的临床特点呢?

(1) MODS 患者发病前大多器官功能良好,休克和感染是其主要病因,大都经历了严重的应激反应或伴有全身炎症反应综合征或免疫功能低下。

(2) 衰竭的器官往往不是原发因素直接损伤的器官。

(3) 从最初打击到远隔器官功能障碍,时间上常有几天或数周的间隔。

(4) MODS 的功能障碍与病理损害在程度上往往不相一致,病理变化也缺乏特异性,主要发现为广泛的炎症反应,如炎性细胞浸润、组织水肿等,而慢性器官衰竭失代偿时,以组织细胞的坏死、增生为主,伴器官的萎缩和纤维化。

(5) MODS 病情发展迅速,一般抗休克、抗感染及支持治疗难以奏效,死亡率很高;而慢性器官衰竭则可通过适当治疗而反复缓解。

(6) MODS 除非到终末期,器官功能障碍和病理改变一般是可以逆转的,一旦治愈,临床可不遗留器官损伤的痕迹,不会复发,一般不会转入慢性病程。因此,如能阐明 MODS 的发病机制,找出早期诊断和有效的防治方法,与其他器官衰竭相比,MODS 在治疗上是大有前途的。

(胡 森 盛志勇)

参 考 文 献

林洪远,盛志勇. 关于 MSOF 概念、诊断、命名的初议. 解放军医学杂志,1992,17:443

胡 森,盛志勇. 创伤和感染后多系统器官衰竭的研究进展. 医药卫生科学技术进展. 北京:人民军医出版社,1990,71~85

盛志勇. 多器官功能障碍综合征研究的回顾与展望. 解放军医学杂志,1996,21:3

Baue AE. Multiple, progressive or sequential system failure; a syndrome of the 1970s. Arch Surg,1975,11:779

Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? Arch Surg, 1997,132:703

Baue AE. Multiple organ failure; Patient care and prevention. St Louis: Mosby Year Book, 1990

Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and the systemic inflammatory response

- syndrome-where do we stand. *Shock*,1994,2:385
- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990-systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*, 1994, 271: 226
- Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS)and the multiple organ dysfunction syndrome(MODS). *Ann Int Med*, 1996, 125:680
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*,1992, 101:1644
- Carrico CJ, Meakins JL, Fry D, Maier RV. Multiple organ failure syndrome. *Arch Surg*, 1986, 121:196
- Deitch EA. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg*,1992, 216:117
- Demling R, Lalonde C, Saldinger P et al. Multiple organ dysfunction in the surgical patients: pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Probl Surg*, 1993, 30: 345
- Deitch EA. Multiple organ failure: pathophysiology and basic concepts of therapy. Thieme New York,1990
- Fry DE. Multiple system organ failure. St Louis: Mosby Year Book. 1992
- Goris JA,de Boekhorst TP,Nuytinck JK et al. Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg*, 1985, 102:1109
- Henao FR, Daes JE, Dennis FJ. Risk factors for multiple organ failure: a case control study. *J Trauma*,1991, 31:74
- Rangel-Fausto MS, Pittet D, Contig M et al; The mature history of the sysytemic inflammatory response syndrome. *JAMA*, 1995, 273: 117
- Sheng ZY, Yan HM. The concept and diagnosis of multiple system organ failure. *Chin Med J*, 1994, 107: 563

第二章 MODS 的临床特征

多器官功能障碍综合征(MODS)和它的前驱——脓毒症(sepsis)或全身炎症反应综合征(SIRS),已经成为当前危重病医学所面临的最大的挑战,并将作为一个难题而不得不得被带入下一个世纪。

为了解决 MODS 这个难题,医学界已经付出了 20 余年的努力。虽然在治疗效果上还没有取得实质性的进展,但对其发病机制、临床特征等已经有了一定深度的了解。因此,本章将从不同的侧面强调 MODS 的特征。

对于 MODS 的临床特征,Deitch 曾经作过很好的描述:① 衰竭的器官通常并不直接来自原发伤;② 从原发伤到发生器官衰竭在时间上有一大的间隔;③ 并非所有病人都有细菌学证据;④ 30%以上病人临床及尸检中无病灶发现;⑤ 明确并治疗感染未必能改善病人的存活率。这些描述很好地概括了由全身炎症反应所造成的器官损伤的特点。根据这些特点,许多非 MODS 概念中的器官衰竭或损伤不难被鉴别。

除了表现出各受累器官相应的临床症状外,MODS 具有以下较普遍的临床特征,这些临床特征是实施正确诊断的重要依据。

一、两次打击或应激过程

大多数创伤后 MODS 患者在发病过程中经历了创伤休克和失控炎症两次打击或应激过程,而从首次打击到再次打击导致器官功能障碍时间上常有几天至数周的间隔,表现出所谓“双相迟发的”临床特征。典型的 MODS 患者病史上往往在原发打击过程中(如大面积烧伤),经历了较长时间的低血容量休克和血容量恢复所致的再灌注损伤,也常有复苏不完全或延迟的情况。经救治从第一次打击中存活的患者,病情可出现一个相对稳定期,此期体循环血液动力学指标相对平稳,但可存在着胃肠道缺血(隐性代偿性休克)、代谢障碍及轻中度的炎症反应。数天或数周后,患者又经受了再次打击(常见于创面、腹腔或肺部感染、肠源性脓毒症、导管菌血症或治疗失误等)而出现以高代谢、高动力循环为表现的 SIRS 的症状,最终发生器官功能障碍,以至衰竭。此类患者的发病过程中,一般还程度不同地伴有蛋白-热卡缺乏和支持治疗中产生的医源性因素。

二、全身炎症反应综合征

作为 SIRS 或脓毒症的一个阶段,MODS 必然拥有 SIRS 和脓毒症的临床表现。SIRS 的症状是 MODS 的主要临床特征,表现为继发于各种打击后全身持续高代谢、高动力循环状态及过度的炎症反应,其中高代谢和高动力循环是机体代谢和心血管系统对过度炎症的反应。

1. 过度的炎症反应

机体受到各种致伤因子作用后,都可表现出炎症反应和免疫应答过程。正常情况下这种反应应该是适度的,因此,对机体具有保护作用。但在 SIRS 和 MODS,这种反应超常地剧烈和持久。临床表现除体温、呼吸频率、心率以及白细胞计数和分类比值的变化外,还表现有多种细胞因子及炎性介质的失控性释放,这种超常剧烈的炎症反应将造成正常组织器官的损伤。

2. 循环不稳定

由于多种炎性介质对心血管系统均有作用,故循环系统是最易受影响的系统。几乎所有病例至少在病程的早、中期会表现出“高排低阻”的高动力型的循环状态。高动力循环状态,实质上是心血管系统对全身感染和过度炎症的一种反应。此类患者的心排指数可高于正常,常可达 $10\text{L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ 以上,外周阻力很低,并可因此造成休克而需要用升压药维持血压。此外,常伴有高乳酸血症和混合静脉血氧张力增高、动-静脉氧梯度降低等,反映外周组织摄氧障碍,常有内脏器官(尤其是胃肠道)的缺血、缺氧。Siegel 曾对此进行过详尽的描述,即病情早期为“高排低阻”,而后期则因心衰而转化为“低排高阻”以至循环衰竭。这种类型的循环和休克在其它病症中是不多见的。虽然存在高动力型循环,但该类病人通常仍普遍存在心功能损害,高心排主要是通过增加心率取得的,而每搏指数却常低于正常。高动力型循环的持续时间视病情发展和心功能状态而不同,若病情改善则趋向正常;年轻病人可以贯穿整个病程直至死亡,其循环衰竭为外周性而非心源性;老年病人则可能因心功能衰竭而较早地陷入低动力型循环。MODS 的血流动力学模式在动物研究中也得到验证。

对“高排低阻”的一般看法是,“低阻”可能是原发的;“高排”则为心脏的代偿反应。产生低阻的确切原因还不十分清楚,至少与下列因素有关:①感染过程中,炎性扩血管物质,如缓激肽、腺苷、前列环素(PGI_2)、一氧化氮(NO)等释放。②肝功能受损导致对内源性扩血管物质灭活能力减弱。③芳香族氨基酸滞留,由此形成大量伪神经递质干扰血管的神经调节活动。④由于血管栓塞或内皮细胞水肿,以及细胞线粒体功能受损而导致细胞摄氧能力障碍,从而引起血管代偿性扩张。⑤机体存在氧供和氧需的不匹配,高动力型循环亦是机体对缺氧的代偿。

3. 持续高代谢

脓毒症通常伴有营养障碍,但与饥饿状态有本质的不同,其代谢模式有 3 个突出的特点:

(1) 持续性高代谢:表现为高耗氧量,氧耗与氧输送依赖,通气量增加,基础代谢率可达到正常 2 倍以上,且不能由减少活动而使代谢率下降。虽然创伤合并感染可因创面修复、体温升高等因素需要较高的能量供应,但患者的消耗大于实际需要。

(2) 耗能途径异常:在饥饿状态下,机体主要通过分解脂肪获得能量。但在脓毒症,机体则通过大量分解蛋白质获取能量;糖的利用受到限制;脂肪利用可能是早期增加,后期下降。机体的蛋白库是骨骼肌,因此蛋白质的消耗主要是动用肌蛋白。又由于外周难以

利用芳香族氨基酸,因此被消耗的主要是支链氨基酸,而芳香族氨基酸则被蓄积。后者可参与脓毒症的其他病理学过程。

(3) 对外源性营养底物反应差:补充外源营养并不能有效地阻止自身消耗,提示高代谢对自身具有“强制性”,故有学者称其为“自噬代谢”(auto-cannibalism)。

上述代谢特点可表现在临床生化指标的变化上,如高血糖症、高乳酸血症、负氮平衡、低蛋白血症以及血浆芳香族氨基酸(AAA)增加和支链氨基酸(BCAA)降低等(图 2-1,图 2-2)。对细胞摄取糖的能力是否下降目前还有争议,但内源性生糖氨基酸增加和肝脏糖原异生过程活跃可能是高糖血症的重要原因之一。增加的生糖氨基酸主要是丙氨酸,并来自骨骼肌,即肌肉蛋白的分解和支链氨基酸氧化,氧化所脱掉的氨基与糖原分解产物丙酮酸结合为丙氨酸,并输往肝脏。因此,除非肝脏衰竭,血糖将持续维持于高水平。这样,血中丙氨酸的水平实际上也部分地反映了支链氨基酸的分解代谢情况。此外,高糖血症和糖利用障碍还与所谓的“胰岛素抵抗”现象有关,其确切机制目前还尚不清楚,可能涉及多种激素、细胞受体及细胞内代谢等诸多因素。高乳酸血症是糖酵解产物丙酮酸难以进入三羧酸循环氧化利用,而被大量还原为乳酸的表现。由于肌肉组织可利用的氨基酸是支链氨基酸,而芳香族氨基酸需输往肝脏代谢,因此,无论是肌肉蛋白分解增加,还是肝脏的代谢功

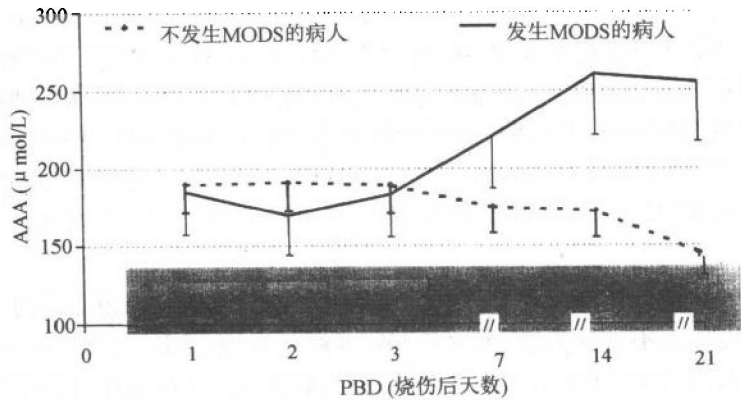


图 2-1 烧伤病人血浆芳香族氨基酸(AAA)量的变化(阴影示正常值范围)

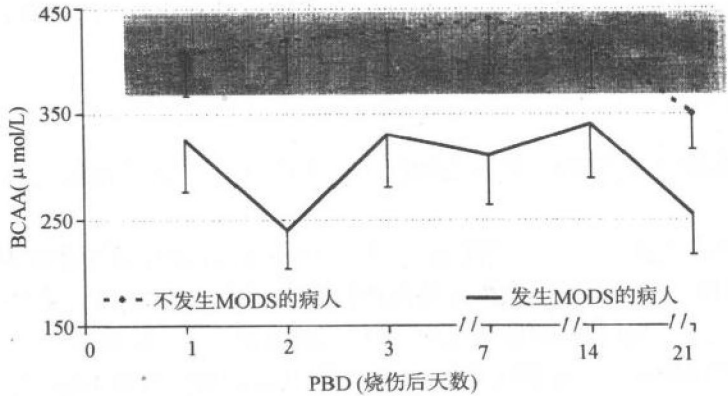


图 2-2 烧伤病人血浆支链氨基酸(BCAA)量的变化(阴影示正常值范围)