

· 综述 ·

多器官功能障碍综合征与微循环障碍

王小亭 刘大为

多器官功能障碍综合征(MODS),一直是影响人类健康和生存的重要医学问题。在各类突发公共卫生事件发生时,影响救治成功率的关键是对那些早期发生 MODS 或由于早期治疗方法和策略的限制而随之发生多器官功能衰竭(MOF)患者的救治^[1-2]。在医院内,MODS 病人是构成住院死亡率患者的重要组成部分^[3]。

一、MODS 定义

MODS 是严重感染、创伤、休克及重症胰腺炎等急性病理损害,导致多个(2 个或 2 个以上)器官同时或序贯性发生功能障碍或衰竭,不能维持其自身生理功能,从而影响全身内环境稳定的临床综合征。受损器官包括肺、肾、肝、胃肠、心、脑、凝血及代谢功能等^[4]。

二、MODS 流行病学情况

在最近一项成人 ICU 患者的研究中,发现在 ICU 停留期间 47% 患者存在器官功能衰竭(定义为 2 个或更多器官系统中序贯器官衰竭评分 3 分),同时发现在 MODS 病人中,器官功能状态发展到器官衰竭者,在日常生活中需要帮助的机率是无器官衰竭患者的 3.9 倍^[5]。另一项在 ICU 患者中进行的长期调查发现大约 54% 患者发展到某种程度的 MODS。最常见的导致 MODS 的危险因素是无低血压的低灌注、无休克的脓毒症和无病因的休克。MODS 是公认的 ICU 最常见的死亡原因,MODS 的严重度直接与死亡率和住院时间相关^[3]。有关损伤和大手术后 MODS 的长期前瞻性研究发现研究期间 MODS 的发生率和严重性在下降,总体死亡率没有变化,而 MODS 特异死亡率稍有下降,预后结果一定程度的改善被归因于早期识别和较好的支持治疗^[6-7]。

三、MODS 的机制与微循环

1. MODS 机制认识的进步:MODS 是常继发于感染和休克等危重病患者的独特现象,MODS 和被称为其前驱表现全身炎症反应综合征(SIRS)或脓毒症(sepsis)业已成为当前重症医学所面临的重大挑战。目前有多种病理生理学学说对其机制进行解释,如缺血-再灌注损伤假说、细菌毒素假说、胃肠道假说、炎症失控假说、两次打击和双相预激假说、基因诱导假说等等。自 20 世纪 80 年代以来,明确提出了休克的本质是组织细胞缺氧,并确立了以纠正细胞缺氧为目标的复苏治疗方向,使血流动力学治疗由单纯循环系统延伸至

细胞代谢,而组织缺氧是 MODS 最主要原因。但在临床工作中,我们经常会面临一些困惑:如一些感染性休克患者,虽然已经采用早期目标指导性治疗方案(EGDT)、甚至放置了肺动脉导管或 PiCCO 监测,进行了充分的血流动力学治疗,使中心静脉压(CVP)、心输出量(CO)、平均动脉压(MAP)、甚至氧输送(DO₂)、上腔静脉氧饱和度(ScvO₂)等治疗目标均已达到预设范围,甚至更进一步监测局部器官血流量、局部组织氧分压可能均已达到正常,为什么患者的代谢性酸中毒、高乳酸血症持续恶化、MODS 仍持续进展^[8-9]? 此时,临床医师往往感觉监测手段匮乏不足、治疗手段难以为继,而掩盖在全身性血流动力学指标“正常化”之下的组织和细胞到底发生了什么改变呢? Trzeciak 和 Rivers 把在感染性休克时 MODS 的上述改变归纳为:(1)全身性组织缺氧;(2)广泛内皮细胞损伤;(3)凝血系统活化;(4)微循环和线粒体窘迫综合征(microcirculation and mitochondrial distress syndrome, MMDS)。其中最受关注的一是联系大循环和组织细胞之间的纽带——微循环功能障碍,二是以线粒体功能异常为核心的组织细胞氧利用障碍,其中微循环障碍近年来越来越从实验室走向临床^[10-11]。

2. 微循环与 MODS 时微循环障碍:微循环是指微动脉与微静脉之间微血管(<100 μm 直径)的血液循环,是循环系统最基本的结构和终端。微循环单位主要受神经体液调节,如交感神经、儿茶酚胺、乳酸等,这些调控机制通过自分泌、旁分泌形式调节微循环血流量,其目的是为满足组织细胞氧代谢需求,当神经或体液因素出现异常均将影响微循环功能。微循环单位中的血管内皮细胞在调节微循环功能方面占有中心作用:如通过感受血流、代谢物质和其他调控物质的变化,控制微动脉平滑肌细胞张力和毛细血管开放与闭合;同时血管内皮细胞通过细胞间信号转导把微循环上游的血流动力学信息传递给微循环下游;再者,内皮细胞也对调控凝血、免疫功能具有重要作用^[12-13]。

对于 MODS 最常见原因休克时的微循环障碍的分期和发生机制,在此不予赘述。此时往往有多种机制参与微循环功能障碍,广受关注的主要包括组织氧代谢障碍、微循环自调节功能障碍、自由基损伤、白细胞与内皮细胞相互作用、和凝血功能紊乱几个方面。近年来的研究进一步阐述了其他机制对微循环功能障碍的促发作用:如阻力血管舒缩调节功能受损;内皮细胞功能障碍/凋亡;中性粒细胞活化增加,粘附、聚集、释放促炎介质,激活凝血系统微血栓形成;毛细血管开放数量减少、密度减低,开放的毛细血管流速增加,通透性增加,血管至细胞器距离增加,使氧弥散障碍;红细胞变形

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.11.019

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院重症医学科

通信作者:刘大为,Email:dwliu98@yahoo.com

能力下降等引起的血液流变学异常等。上述这些因素阻碍了从大循环到微循环的氧输送,使得尽管全身性氧输送数值达到或超过正常,但微循环内和组织细胞仍不能得到充足的氧供给进行能量代谢^[14-16]。在感染性休克时这种现象比其他类型休克表现得更显著,在不同的研究中经正交偏振光谱成像(orthogonal polarization spectral, OPS)均观测到感染性休克时出现了微循环血流灌注的异质性改变,如毛细血管的开放数量显著减少、一些毛细血管处于低灌注状态而另一些血流正常甚至超常^[17-18]。这可以部分解释为什么临床常见到一些患者上腔静脉血氧饱和度(ScvO₂)正常乃至异常升高、全身氧摄取率低于正常,而组织缺氧仍然存在。另一个佐证是以微电极测定到的“氧分压间隙(PO₂ gap)”,即微循环内氧分压低于静脉内氧分压,代表了分流的严重程度^[18]。这也是为什么监测全身氧输送相关指标不能准确反映或者掩盖了微循环功能障碍的部分原因,同时解释了在全身氧输送相关指标基本正常情况下,器官功能仍然恶化明显的原因。

3. MODS 时微循环监测与干预:要想真正了解微循环内发生了什么改变,显然对监测技术和方法提出了更高的要求。并且产生一些微循环监测的新技术,如基础技术舌下 CO₂ 张力计、经皮 PO₂ 和 PCO₂ 监测仪、组织氧电极、近红外光谱仪(near infrared spectroscopy, NIRS)、正交偏振光谱成像(OPS)、旁流暗场成像(sidestream dark-field, SDF)等,但也在继续探索当中^[19]。在研究过程中,毫无疑问需要始终把血流动力学治疗放在第一位,而且始终贯穿在 MODS、休克患者治疗的全部过程当中,因为循环衰竭导致组织缺氧是 MODS 时表现最突出最急剧的问题,不解决好这个问题则其他治疗措施不可能发挥作用^[20-21]。除此之外,改善微循环障碍的研究始终热情不减,进行了大量基础研究和临床观察,例如在微循环领域进行了较多研究的以舌粘膜 OPS 积分作为评价方法,对感染性休克患者采用硝酸甘油改善微循环,观察到显著改善微循环灌注(但研究未涉及病死率)。迄今为止,仍无被普遍接受的药物和被广泛采用的方法^[22]。

综上所述,MODS 的产生和发展固然与微循环障碍密切相关,但是在实际的临床工作中明确的是:不管微循环障碍是 MODS 发生的原因也好,或者是其发展的结果也好,它产生的原因是多方面的,如组织缺氧、代谢性酸中毒、广泛微血栓形成、微循环调节机制障碍等等,所以针对不同病因、不同病程、不同严重程度的 MODS 患者,改善微循环障碍的前提是发现微循环障碍,然而应该指出,尽管目前我们对这一领域的探索可能是不全面的,甚至有错误之处,但是能够提出和探索这些问题的本身就标志我们对 MODS 的治疗已经深入到了组织和细胞水平^[23-25]。

参 考 文 献

- [1] Pope JV. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*, 2010, 55:40-46.
- [2] Bone RC, Balk RA, Dellinger RP, et al. ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest*, 2009, 136 Suppl 5:28.
- [3] Barie PS, Hydo LJ. Influence of multiple organ dysfunction syndrome on duration of critical illness and hospitalization. *Arch*

- Surg* 1996, 131:1318-1324.
- [4] Marshall JC. The multiple organ dysfunction syndrome//Holzheimer RG, Mannick JA, eds. *Surgical Treatment: Evidence-based and problem-oriented*. Munich: Zuckschwerdt Verlag, 2001:780-785.
- [5] Ulvik A, Kvale R, Wentzel-Larsen T, et al. Multiple organ failure after trauma affects even long-term survival and functional status. *Crit Care*, 2007, 11:95.
- [6] Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al. Decreasing magnitude of multiple organ dysfunction syndrome despite increasingly severe critical surgical illness: a 17-year longitudinal study. *J Trauma*, 2008, 65:1227-1235.
- [7] Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, et al. 12-Year prospective study of postinjury multiple organ failure: Has anything changed? *Arch Surg*, 2005, 40:432-440.
- [8] Exline MC, Crouser ED. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Front Biosci*, 2008, 13:5030-5041.
- [9] Marshall JC. Iatrogenesis inflammation and organ injury: insights from a murine model. *Crit Care*, 2006, 10:173-174.
- [10] Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care*, 2005, 9 Suppl 4:20-26.
- [11] Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med*, 2007, 35:441-448.
- [12] Onk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*, 2004, 8:462-468.
- [13] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166:98-104.
- [14] Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293:1065-1071.
- [15] Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*, 2010, 38 Suppl 2:35-42.
- [16] Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, et al. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med*, 2008, 29:643-654.
- [17] Boerma EC, van der Voort PH, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49:1387-1390.
- [18] Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32:1825-1831.
- [19] De Backer D, Ospina-Tascon G, Vincent JL, et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*, 2010, 36:1813-1825.
- [20] Ince C. Sidestream dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Crit Care*, 2005, 9:72.
- [21] Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma*, 2007, 62:44-55.
- [22] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*, 2002, 360:1395-1396.
- [23] Ince C. Microcirculation in distress: a new resuscitation end point? *Crit Care Med*, 2004, 32:1963-1964.
- [24] Barry A, Mizock J. The multiple organ dysfunction syndrome. *Dis Mon*, 2009, 55:476-526.
- [25] Perren CJ. MORE for multiple organ dysfunction syndrome: multiple organ reanimation, regeneration, and reprogramming. *Crit Care Med*, 2010, 38:11.

(收稿日期:2011-11-26)

(本文编辑:秦学军)