

舒张压(DAP)与脓毒症休克的相关生理机制研究

Study on the physiological mechanism of diastolic blood pressure (DAP) and septic shock

张润石 王聪博 程爱斌^{通讯作者}

Zhang Runshi, Wang Congbo Cheng Aibin corresponding author

(华北理工大学 河北唐山 063000)

(North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000)

摘要: 脓毒症休克 (Sepsis shock) 是指各种严重的组织器官损伤引起的急性循环功能障碍, 是重症医学中最严重的疾病之一。其临床特征包括高乳酸、高碳酸血症、低血压和广泛器官功能障碍。最近的研究表明, 脓毒症患者的预后受到舒张压水平的影响。因此, 在脓毒症休克患者中, 识别舒张压对脓毒症休克患者预后的机制并确定合适的舒张压范围以改善脓毒症患者的预后具有重要意义。

Abstract: Sepsis shock refers to acute circulatory dysfunction caused by various serious tissue and organ injuries, and is one of the most serious diseases in Intensive care medicine. Its clinical features include high lactic acid, Hypercapnia, Hypotension and extensive organ dysfunction. Recent studies have shown that the prognosis of sepsis patients is influenced by diastolic blood pressure levels. Therefore, it is of great significance to identify the mechanism of diastolic blood pressure on the prognosis of septic shock patients and determine the appropriate range of diastolic blood pressure to improve the prognosis of septic shock patients.

关键词: 舒张动脉压(DAP)、脓毒症休克 (Sepsis shock)、平均动脉压 (MAP)、SOFA 评分

Key words: Diastolic arterial pressure (DAP), Sepsis shock, Mean arterial pressure (MAP), SOFA score

脓毒症休克 (sepsis shock) 是指脓毒症引起的全身性炎症反应综合征, 以全身器官功能障碍为特征, 出现难以纠正的休克、脏器低灌注状态, 从而进展为脓毒症休克, 此病病死率高达 40%^[1]。其表现为高碳酸血症、低灌注、组织低灌注和代谢紊乱等。第一届和第二届脓毒症共识会议将“严重脓毒症”定义为感染引起的器官功能障碍、低血压或低灌注异常(乳酸升高、精神状态改变或少尿)^[2]。第三届脓毒症共识会议提出的新定义将“脓毒症”定义为由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 器官功能障碍的总 SOFA 评分增加 ≥ 2 ^[3]。脓毒症休克是临床常见的危重症, 病死率高, 目前仍无理想的治疗方案。尽管脓毒症休克复苏指南建议初始目标为平均动脉压 ≥ 65 mmHg, 但重症医生已知舒张动脉压对组织灌注的重要性, 但遗憾的是尚未提供关于舒张压的指南^[4]。可能是由于收缩压和或平均动脉压(MAP), 通常被认为是休克状态的定义, 而不是舒张压, 舒张压是目前争论的热点, 也是一些重症医师会经常忽视的一个变量, 它也是管理危重病人重要性的证据之一^[5]。随着对脓毒症休克发病机制的深入研究, 以及对脓毒症休克发病机制的逐步认识, 舒张压作为脓毒症休克早期预测预后的指标之一逐渐受到临床重视。舒张压可以有效地预测脓毒症休克患者的预后, 并且可以通过有效降低收缩压而显著改善其预后。因此, 本文就脓毒症休克发病机制及舒张压与脓毒症休克患者的一些相关机制及其预后影响进行综述。

1. 脓毒症休克的发病机制

研究表明, 脓毒症休克患者由于心肌缺血、缺氧、损伤或机体对感染或损伤产生的免疫应答, 通常伴有细胞因子和炎症介质的释放。脓毒症休克是由于脓毒症引起的全身性炎症反应综合征, 其发病机制主要包括以下几个方面:

1. 细胞因子及趋化因子的释放: 细胞因子及趋化因子是一组能激活免疫反应的物质, 具有多种生物学活性。其中, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白-1 (iTTRAQ) 等属于细胞因子家族, 它们通过激活补体级联反应参与炎症反应, 其中 TNF- α 、IL-1 β 与脓毒症休克的发生密切相关^[6]。另外, 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 是一种多功能趋化蛋白, 它可以与其他多种细胞表面分子相互作用, 使其在肿瘤发生、发展中起重要作用。同时, MCP-1 也可促进中性粒细胞募集, 通过激活补体级联反应发挥其促炎作用。在脓毒症休克中, TNF- α 可促进中性粒细胞进入炎症部位, 增强中性粒细胞的吞噬功能。

2. 炎症介质的释放: 炎症介质主要包括前列腺素、白三烯、组胺、5-羟色胺等。研究表明, 在脓毒症休克中, 由内毒素引起的炎症介质释放与脓毒症休克患者的预后密切相关。内毒素是一种由细

菌产生的、具有高度免疫原性的脂多糖分子, 在体内主要通过激活补体级联反应、诱导基质金属蛋白酶活性和激活 NF- κ B 信号通路等方式发挥其促炎作用。另外, 内毒素还可通过其脂解作用进入血液循环。

3. 心肌收缩力下降是脓毒症休克患者常炎症等原因造成心肌收缩力下降。有研究表明, 脓毒症休克患者心肌收缩力下降可能与心肌细胞能量代谢障碍有关。

4. 氧化应激损伤: 氧化应激是指机体在各种损伤因素刺激下产生的大量自由基及其氧化产物对机体造成的损伤作用。有研究表明, 脓毒症休克患者体内存在较高水平的活性氧 (ROS), 可促进内皮细胞损伤及凋亡。

2. 脓毒症休克与舒张压

(1) 脓毒症休克时舒张压降低的病理生理机制

在脓毒症休克的早期, 由于全身炎症反应导致心输出量和血压急剧下降, 通常表现为低血压。低血压是脓毒症休克的重要特征, 降低的心输出量和血压是脓毒症休克发生发展的关键环节。

血管张力降低时舒张压降低幅度更加明显。心血管系统内足够的血液充盈、有效的心室收缩射血、完整的外周阻力等是形成和维持动脉血压的重要因素。在败血症性休克中, 舒张压下降的重要原因是周围动脉紧张度下降。在败血症中, 平滑肌细胞 ATP 受体 (ATP) 敏感性钾离子通道被激活, 一氧化氮合酶 (NOS) 激活, 再加上缺乏有效的利尿剂, 可引起平滑肌舒张。炎症因子 (TNF- α 、白介素等) 和花生四烯酸等物质的分泌可使血液中的血液循环更趋缓慢, 从而使血液中的血液循环更趋缓慢^[7]。在败血症性休克中, 病人的心跳和心跳都会增加, 血管中的收缩活性物质也会增加, 但是, 因为血管的通透性比收缩活性物质更强, 血管中的血液渗透性也会降低, 所以, 即使是增加的心跳和心跳, 也无法弥补败血症性休克中的血液, 从而出现“高排低阻”循环中的血液。因此脓毒症性休克主要病理生理改变为血管张力明显降低, 导致动脉血压下降, 以舒张压降低更加明显。众多研究显示 脓毒症性休克患者入院时或发生休克时舒张压仅为 40 mmHg 左右^[8]。舒张压降低是脓毒症性休克较为突出的生命体征改变。

(2) 舒张压可作为脓毒症患者预后的监测指标

舒张压是动脉张力的重要标志物, 其降低反映了小动脉血管舒张的严重程度。此外, 低 DAP 可损害左心室心肌灌注, 尤其是心动过速。因此, 当 DAP 低时, 例如在早期脓毒症性休克中, 心肌缺血的风险增加, 特别是在既往患有冠状动脉疾病的患者中。心肌缺血可导致每搏输出量和体循环血流减少, 进而影响组织和微循环灌注。

DAP 的另一个基本生理特性是代表为左心室灌注输送上游压力。的确,左心室只在舒张期灌注,而不是像右心室那样在整个心脏周期灌注。事实上,有研究展示了无冠心病病史的脓毒症患者冠状窦置管后冠状动脉血流动力学变化。如在 Dhainaut 等的研究中,MAP 平均为 66 mmHg^[9]时,推测 DAP 并不像复苏初期观察到的那么低。而冠状动脉血流量的最低值是在 MAP 值为 50 mmHg 的患者中测量的。在一项包括 70 例保留左心室射血分数的脓毒性休克患者的研究中,使用经食管多普勒超声心动图评估腺苷灌注后左前降支冠状动脉血流动力学研究^[10],超过一半的患者有冠状动脉血流减少的迹象。据推测,内皮功能障碍是冠状动脉微循环对腺苷反应扩张能力降低的原因。因此可以预期,即使在大冠状血管血流正常的情况下,左冠状动脉低灌注压也会导致心肌缺血的发展或恶化。

据研究表明,一部分患者对复苏的效果差,甚至无效果,如果液体复苏不足,会导致患者病情继续恶化,最后严重影响脓毒症患者预后;如果复苏超过限度,可能会诱发心衰以及组织器官水肿等^[11],也会严重影响患者预后。低血容量与组织灌注不足和器官衰竭有关^[12]。对血流动力学受损患者进行液体治疗的基本原理是通过增加每搏输出量(从而增加一氧化碳)来增加氧输送。这是基于心脏前负荷和每搏输出量的生理关系,如 Frank-Starling 心动曲线^[13],由于液体负荷会暂时增加应激血容量和静脉回流(通过增加平均体循环充盈压和右心房压之间的梯度),因此补液可导致 Frank-Starling 曲线升序部分患者的每搏输出量增加^[14]。

早期循环稳定能够有效维持器官功能及改善临床预后^[15]。舒张压降低可能增加脓毒症心肌病发生风险。理论上脓毒性休克时舒张压降低,可能导致冠脉灌注压减少,从而增加脓毒症心肌病发生。脓毒性休克时舒张压降低可能增加心血管不良事件发生。研究显示慢性高血压患者控制舒张压 < 70 mmHg 时,心血管事件和心源性猝死显著增加,(HR=3.26, 95%CI: 2.48-4.27, P < 0.001)^[16],提示对于既往有慢性高血压基础疾病的患者,舒张压降低与心血管不良事件密切相关。我国脓毒症横断面研究显示 39.6% 的 ICU 脓毒症患者伴有高血压基础疾病^[17],因此当脓毒症进展为脓毒性休克时,舒张压明显降低,心血管事件发生风险可能明显增加。

3. 总结:

脓毒症休克是一种高发病率的危急重症,随病情进展可发生多器官功能衰竭引发死亡。也是重症医学领域的一个棘手问题,脓毒性休克患者早期充分进行液体复苏、抗感染等集束化治疗措施后,救治效果不理想,病死率仍然较高。虽然临床上已逐渐开始重视早期预测脓毒症休克患者预后,但仅依靠临床指标对脓毒症休克患者预后进行预测并不准确。因此如何提高脓毒症休克救治率,降低病死率是临床研究重点。综上所述,在抢救脓毒性休克患者过程中,关注舒张压将有助于为重症医师提供更多的决策信息和指导,但目前对于舒张压对脓毒症休克预后影响的研究尚不充分,因此对其临床意义还有待进一步研究。此外,在不同人群中对舒张压值的评价标准及范围也需要进一步明确。总之,随着人们对脓毒症休克发病机制和病理生理改变的不断深入认识,舒张压可能成为预测脓毒症休克患者预后的重要指标之一,但其具体机制仍需要进一步研究。

参考文献:

[1]Font Michael D,Thyagarajan Braghadheeswar,Khanna Ashish K,Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making.[J] .Med Clin North Am, 2020, 104: 573-585.

[2]Bone R C,Balk R A,Cerra F B et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College

of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.[J] .Chest, 1992, 101: 1644-55.

[3]Singer Mervyn,Deutschman Clifford S,Seymour Christopher Warren et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).[J] JAMA, 2016, 315: 801-10.

[4]Rhodes Andrew,Evans Laura E,Alhazzani Waleed et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.[J] .Intensive Care Med, 2017, 43: 304-377.

[5]Dellinger R Phillip,Levy Mitchell M,Rhodes Andrew et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.[J] .Crit Care Med, 2013, 41: 580-637.

[6]Hatib Feras,Jansen Jos R C,Pinsky Michael R,Peripheral vascular decoupling in porcine endotoxic shock.[J] J Appl Physiol (1985), 2011, 111: 853-60.

[7]Landry D W,Oliver J A,The pathogenesis of vasodilatory shock.[J] .N Engl J Med, 2001, 345: 588-95.

[8]Siegel J H,GreenSPAN M,Del Guercio L R,Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock.[J] .Ann Surg, 1967, 165: 504-17.

[9]Ospina-Tascón Gustavo A,Teboul Jean-Louis,Hernandez Glenn et al. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock.[J] .Ann Intensive Care, 2020, 10: 41.

[10]Dhainaut J F,Huyghebaert M F,Monsallier J F et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock.[J] .Circulation, 1987, 75: 533-41.

[11]Ikonomidis Ignatios,Makavos George,Nikitas Nikitas et al. Coronary flow reserve is associated with tissue ischemia and is an additive predictor of intensive care unit mortality to traditional risk scores in septic shock.[J] .Int J Cardiol, 2014, 172: 103-8.

[12]谭利辉,唐春仕.早期充分复苏治疗对感染性休克患者预后影响的探讨[J].右江医学,2007(06):626-628.

[13]Perner Anders,De Backer Daniel,Understanding hypovolaemia.[J] .Intensive Care Med, 2014, 40: 613-5.

[14]Marik Paul E,Monnet Xavier,Teboul Jean-Louis,Hemodynamic parameters to guide fluid therapy.[J] .Ann Intensive Care, 2011, 1: 1.

[15]Malbrain Manu L N G,Marik Paul E,Witters Ine et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice.[J] .Anaesthesiol Intensive Ther, 2014, 46: 361-80.

[16]Lesur Olivier,Delile Eugénie,Asfar Pierre et al. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions.[J] .Ann Intensive Care, 2018, 8: 102.

[17]Vidal-Petiot Emmanuelle,Greenlaw Nicola,Ford Ian et al. Relationships Between Components of Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Hypertension.[J] .Hypertension, 2018, 71: 168-176.

[18]Xie Jianfeng,Wang Hongliang,Kang Yan et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey.[J] .Crit Care Med, 2020, 48: e209-e218.

作者简介:

第一作者: 姓名: 张润石; 性别: 男; 民族: 汉族; 出生年月: 1997年9月; 籍贯: 河北保定; 学历: 研究生, 专业: 麻醉学