

·综述·

多糖包被与脓毒症患者的液体管理

武新慧 于斌 胡振杰

液体复苏在脓毒症患者的治疗中是一项基本干预措施,然而,到目前为止没有明确的证据来指导临床选择合适的液体类型、输注时间、液体量和速度,而且在不同的情况下如何监测液体的安全性和有效性也不明确^[1]。近年来研究发现,血管内皮表面覆盖的多糖包被在血管屏障功能、通透性及液体再分布的过程等方面发挥着重要作用,现将脓毒症与多糖包被的关系综述如下。

1 脓毒症的大循环和微循环

脓毒症是导致死亡的第三大原因,每年有数百万严重脓毒症和脓毒性休克患者,其中 1/4 的患者可能最终死亡,类似创伤和急性心肌梗死(AMI)的治疗,在脓毒症患者初期如果采取适当的治疗可能改善预后^[2-3]。脓毒症和脓毒性休克的主要问题是氧弥散改变及微血管功能障碍导致的组织水肿,在这些患者中血管的渗漏非常典型,早期目标导向治疗(EGDT)给大循环带来了明显的益处,但是微循环在整个发病机制中也扮演着重要角色。换句话说,充足的大循环不能保证重症患者充足的组织氧合,也就是说在严重炎症状态下,组织(微循环)低氧持续存在,因此重点是要改善微循环的血流动力学。脓症患者早期的液体复苏可增加微循环灌注,而晚期阶段即使大循环指标改善,也不能改善微循环^[4]。De Backer 等^[5]认为,在脓毒症早期的多个变量中,小血管的充盈比例及乳酸是判断预后的独立预测指标,微循环变量对于预后的判断要优于大循环变量。因此,内皮细胞功能紊乱扮演了重要角色,主要涉及血管收缩、舒张及血管渗漏失调。内皮细胞系统受损与高病死率相关,由于组织水肿导致氧弥散距离扩大而影响器官功能,并引发微血栓的形成。目前有学者认为,在稳定大循环的同时如果患者病情没有好转,更要关注微循环并尽力使其恢复^[6]。

2 多糖包被与微循环

血管内皮细胞表面广泛存在的多糖包被在血管屏障方面发挥了重要作用。多糖包被存在于血管内皮细胞表面,通过很多骨架分子与内皮细胞相连,主要包括富含碳水化合物的蛋白聚糖和糖蛋白^[7]。尽管第一次对多糖包被的描述距今已 70 多年,但由于其在光镜下是透明的,固定染色又很容易使其遭到破坏,因此对它的功能研究停滞不前,直到最近新的染色固定技术的出现。电镜技术可以提供多糖包被的结构功能等信息,但是由于固定和染色技术的不同,其结果存在很大差异^[8]。10 多年前国内柏宏伟等^[9]通过研究推测,多糖包

对被对缺血/缺氧性损害极其敏感,其破坏可能是内皮细胞功能受损的启动因素及血管通透性增高的主要决定因素。研究证实,多糖包被的厚度与血管内径直接相关,在小的动脉系统至少是 2~3 μm,在颈总动脉约为 4.5 μm。多糖包被的体积存在合成与分解的动态平衡,过去认为多糖包被仅有几纳米的厚度,现在认为远远超过这个尺寸,并且由于它扮演了血管通透性的栅栏作用,可调节一氧化氮(NO)的释放,抑制凝血、白细胞和血小板的黏附等,研究者开始关注它在粥样硬化中的作用^[10]。

近年研究显示,血管内容量由多糖包被容量、血浆容量及红细胞分布容积共同组成^[11]。随着对多糖包被的研究发现,在微循环中液体的流动并不遵循经典的 Starling 方程^[12]。

3 多糖包被与液体分布

脓毒症时微循环发生了很大变化,包括微血栓形成、毛细血管渗漏、白细胞钱串样改变等,但是内皮细胞功能紊乱和多糖包被断裂是主要原因^[6]。多糖包被在血管内容量中占有非常重要的地位,应加强研究,同时对保护和恢复多糖包被功能的研究可能也较为重要^[11]。Hofmann-Kiefer 等^[13]研究发现,多糖包被可影响跨血管的液体交换,参与炎症反应、免疫调节及间接调节血管因子释放的过程;其另外一个重要的作用是可以使循环中的血细胞与内皮细胞保持距离,防止黏附。多糖包被作为重要的血管屏障,通过对其结构、功能及在脓毒症或缺血/再灌注(IR)损伤时变化的研究发现,对于多糖包被及其降解产物浓度的测定和形态的观察,可用于指导脓毒性休克患者的液体复苏^[14]。van den Berg 等^[15]研究显示,心肌毛细血管内多糖包被的下降可导致心肌水肿。肺血管内皮细胞的功能紊乱在肺损伤中扮演着重要角色,与之相邻的多糖包被作为内皮细胞的主要结构,在调节血管完整性及液体平衡方面作用突出^[12]。

多糖包被是血流与组织间的界面,它参与血管调节、机械力传导及红细胞流速的变化。多糖包被不仅具有血管壁的选择性通透屏障作用,而且在调节微循环流变、信号传递、血管保护方面也发挥作用。同时研究表明,当多糖包被完整无损时,施加在外表面的流动剪切力会在这一水合凝胶层中完全消散,最终使得内皮细胞膜直接感受到的剪切力几乎为 0,即在正常状态下,多糖包被对流动剪切力起到了缓冲的作用;病理状态下,多糖包被降解破坏后,使得内皮细胞表面变薄,通透性增加,大部分的流动剪切力将直接作用在细胞膜上^[16],因此多糖包被的破坏将带来一系列的反应。

4 多糖包被的标志物

有学者发现,多糖包被变薄及血浆中乙酰肝素、透明质酸或软骨素升高是多糖包被受损的标志^[1]。在健康志愿者中,

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.021

基金项目:河北省医学科学研究重点计划(20120368)

作者单位:050011 石家庄,河北医科大学第四医院重症医学科

通信作者:胡振杰,Email:syicu@vip.sina.com

快速输注晶体可导致血浆中透明质酸增加,表明多糖包被可能受损;在脓毒性休克患者中可以发现,血浆中葡糖氨基聚糖类(GAG)多配体聚糖-1(Syndecan-1,多糖包被破坏的标志物)的水平升高,且GAG水平与病死率相关,其浓度越高,预后越差^[17]。在创伤患者,循环中Syndecan-1明显增加,且与炎症、凝血病及病死率增加有关^[18]。还有研究证实,在严重创伤患者循环中存在高水平的血管生成素-2(Ang-2)、Syndecan-1及可溶性血栓调节蛋白(sTM),分别代表内皮细胞活化、多糖包被降解及内皮细胞损伤,因此,上述3种物质浓度明显升高预示创伤患者预后不佳^[19-22]。

之所以脓毒症患者需要大量的液体复苏,有学者研究发现,在脓毒症和腹部大手术后患者中,血浆多糖包被的标志物浓度明显升高,表明多糖包被大量脱落,屏障功能缺失导致液体向第三间隙流动^[23]。

5 针对多糖包被的治疗

随着研究的深入,发现脓毒症患者血管内皮的多糖包被在血管生理、血管屏障及炎症方面起着重要的作用,其中参与的炎症因子包括C-反应蛋白、A3腺苷受体兴奋剂、肿瘤坏死因子、缓激肽、大量的细胞纤溶酶^[11]。在失血性休克动物模型中被证明,失血性休克可导致动物肺内皮细胞的多糖包被受损,相比应用乳酸林格液进行液体复苏,新鲜血浆可以恢复多糖包被的功能,从而减轻肺损伤^[24]。有学者观察了抗凝血酶对继发于I/R肺损伤多糖包被的影响,发现抗凝血酶保护了多糖包被,维持了血管内皮的屏障功能,从而减少了肺间质的水肿^[25]。是否多糖包被完整性被破坏就可以导致内皮细胞功能紊乱,并致使组织或器官水平发生病变还不能够明确,但是保护它显然是有积极意义的。由于多糖包被损伤导致内皮细胞的多种功能受损,如凝血途径的活化,白细胞及血小板对内皮细胞表面的黏附,液体及血浆向间质的渗漏从而导致的组织水肿,但目前导致多糖包被损伤的病理生理机制还不明了,仍在研究中,因此,保护或恢复已受损的多糖包被是非常有希望的治疗靶点。氢化可的松可抑制肥大细胞脱颗粒,抗凝血酶Ⅲ可降低对酶的易感性,通过输注血浆蛋白对维护多糖包被物理及化学的稳定性也是有益的^[26]。

6 展望

多糖包被损伤不但发生在缺血、手术中,而且在急性容量过负荷中也扮演着重要角色,所以,不恰当的液体管理可能会增加液体向细胞间隙的移动,而在合适的时间应用正确的种类和合适剂量的液体可能改善患者的预后^[27]。在炎症和脓毒症的早期阶段,保护多糖包被对减轻白细胞和血小板的黏附有潜在的益处,从而可能减轻炎症和组织水肿。临床研究需要评价针对微循环的目标导向治疗是否优于以大循环为目标导向的治疗,但这也也许仅是早期阶段,其具体的病理生理机制以及受损的多糖包被如何修复等问题需要进一步研究^[28]。进一步研究对于多糖包被的合成与更新的调节问题可以指导我们发现新的治疗靶点,减少病理性通透性增加,但目前对此了解太少,争论仍然很大,从基因敲除鼠可能会找到有希望的研究方法^[29]。

对于重症患者尤其是脓毒症患者,多糖包被在早期是如何发挥作用,从而调节血管通透性,改变液体再分布的;它对重症患者的容量调节起到了怎样的作用;以及多糖包被与内皮细胞是如何相互作用的,目前还需要更多的针对多糖包被生理作用的基础与临床研究加以证实^[30],并以此指导重症患者的液体管理,避免液体过负荷带来的副损伤。随着更高的可视技术及图像处理技术的应用,未来研究中将对不同的血管类型及不同的生理和病理状态下多糖包被的微结构与内皮细胞的机械传导及相互作用的细节进行描述,通过诸如原子力显微镜、光学镊子等技术,多糖包被的机械性质将在体内外被进一步研究。为了彻底阐明多糖包被的结构、成分及功能,多学科的合作是非常必要的^[31]。

参考文献

- [1] Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness—time to reappraise the basics[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2543–2544.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165–228.
- [3] 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组. 危重病严重脓毒症/脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗——多中心、前瞻性、随机、对照研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(6): 331–334.
- [4] Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(6):949–955.
- [5] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3):791–799.
- [6] Donati A, Domizi R, Damiani E, et al. From macrohemodynamic to the microcirculation[J]. *Crit Care Res Pract*, 2013, 2013:892710.
- [7] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization [J]. *Pflugers Arch*, 2007, 454(3):345–359.
- [8] Savery MD, Jiang JX, Park PW, et al. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice[J]. *Microvasc Res*, 2013, 87:83–91.
- [9] 柏宏伟, 李向红, 侯宁, 等. 脑缺血再灌注损伤时微血管内皮细胞糖复合物的变化及其与通透性改变的关系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(8):718–721.
- [10] Nieuwdrorp M, Meuwese MC, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(5):507–511.
- [11] Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 108(3):384–394.
- [12] Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, et al. Special article: the endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(3):664–674.
- [13] Hofmann-Kiefer KF, Kemming GI, Chappell D, et al. Serum heparan sulfate levels are elevated in endotoxemia [J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14:526–531.
- [14] 马晓春, 孙旖旎. 应深化对多糖包被的认识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(45):3172–3174.
- [15] van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema[J]. *Circ Res*, 2003, 92(6):592–594.
- [16] 邓小燕, 康红艳. 血管内皮细胞糖萼与力传导[J]. *力学与实践*, 2010, 32(1):1–9.

- [17] Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma[J]. Shock, 2008, 30(6):623-627.
- [18] Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients[J]. Ann Surg, 2011, 254(2):194-200.
- [19] Ganter MT, Cohen MJ, Brohi K, et al. Angiopoietin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma?[J]. Ann Surg, 2008, 247(2):320-326.
- [20] Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients [J]. Ann Surg, 2011, 254(2):194-200.
- [21] Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation[J]. PLoS One, 2011, 6(8):e23530.
- [22] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway?[J]. Ann Surg, 2007, 245(5):812-818.
- [23] Steppan J, Hofer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx [J]. J Surg Res, 2011, 165(1):136-141.
- [24] Kozar RA, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock [J]. Anesth Analg, 2011, 112(6):1289-1295.
- [25] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion[J]. Cardiovasc Res, 2009, 83(2):388-396.
- [26] Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(2):300-310.
- [27] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management [J]. Anesthesiology, 2008, 109(4):723-740.
- [28] Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2009, 22(2):155-162.
- [29] Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(2):198-210.
- [30] 李旭, 马晓春. 脓毒症内皮细胞损伤和凝血功能障碍相关的生物标记物[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2):117-121.
- [31] Fu BM, Tarbell JM. Mechano-sensing and transduction by endothelial surface glycocalyx: composition, structure, and function [J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2013, 5(3):381-390.

(收稿日期:2014-04-24)

(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(二)

血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)

肺血管通透性指数

(pulmonary vascular permeability index, PVPI)

气道峰压(peak inspiratory pressure, PIP)

气道平台压(platform of the airway pressure, Pplat)

高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)

呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)

同步间歇指令通气

(synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV)

体外膜肺氧合(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)

氧合指数(oxygenation index, PaO₂ / FiO₂, OI)

丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)

天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)

二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)

羟丁酸脱氢酶(hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)

诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)

活化部分凝血活酶时间

(activated partial thromboplastin time, APTT)

凝血酶原时间(prothrombin time, PT)

凝血酶时间(thrombin time, TT)

国际标准化比值(international normalized ratio, INR)

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶

(cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase)

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)

乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)

Dulbecco 改良的 Eagle 培养基

(Dulbecco minimum essential medium, DMEM)

3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-two amino benzidine, DAB)

异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)

藻红蛋白(phycoerythrin, PE)

多甲藻叶绿素蛋白

(many dinoflagellates percp chlorophyll protein, PerCP)

支气管肺泡灌洗液

(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)

磷酸盐缓冲液(phosphate buffer, PBS)

含吐温 20 的磷酸盐缓冲液

(phosphate buffered saline Tween-20, TBST)

β-肌动蛋白(β-actin)

三磷酸甘油醛脱氢酶

(glyceraldehyde three phosphate dehydrogenase, GAPDH)

四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

(twelve sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel

electrophoresis, SDS-PAGE)

逆转录-聚合酶链反应

(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)

蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)

酶联免疫吸附试验

(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)

原位末端缺刻标记法

(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)