

异丙酚在感染性休克中的应用进展

来源(综述) 张锦 韩宁(审校)

【关键词】 感染性休克; 异丙酚; 肺循环

感染性休克是以全身性感染导致器官功能损害为特征的复杂临床综合征^[1],在其过程中,由于感染后体内炎症介质如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、前列腺素和一氧化氮(NO)大量释放, α 受体兴奋性下降以及大量三磷酸腺苷敏感性钾离子(K^+ ATP)通道被激活等因素,体循环始终处于扩张状态,实质为血管扩张性休克^[2],表现特点为体循环阻力明显下降,有效循环血量减少,心排血量(CO)增高^[3]。肺循环和体循环的血管在结构和对炎症介质的反应上有所不同,甚至表现为相反的特性。在感染性休克时,由于多种机制的作用,如体循环低压扩张的间接作用和炎症因子的直接作用,使得肺循环高压、高阻所致的多器官供血不足和肺循环淤滞成为多器官功能衰竭和高病死率的关键性因素。肺循环血管收缩导致组织耗氧增加、毛细血管通透性增强、肺循环阻力增加、肺氧合功能受损^[3]等,使病情陷入恶性循环。因此,临床上亟需一种更有效纠正血管舒缩状态、改善组织灌注的药物。

异丙酚(PF)是一种起效快、作用时间短的静脉麻醉药。近年来的研究已从不同途径证实PF对感染性休克肺组织、肺动脉和毛细血管具有保护作用。但是,由于大剂量应用该药(>2 mg/kg)可出现心率减慢、血压下降等抑制心血管系统的现象,因此对于感染性休克中是否可以应用PF的问题一直存在争议。现就PF对感染性休克肺循环作用机制综述如下。

1 PF对感染性休克肺循环的有利之处

感染性休克时机体由于微循环淤滞
DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.
2009.05.023

基金项目:辽宁省沈阳市重点应用基础课题(071021)

作者单位:110014 辽宁沈阳,中国医科大学盛京医院麻醉科

通信作者:张锦,Email:jinzhang_cmu2h@yahoo.com.cn

滞、缺氧性肺动脉收缩和血管张力增加引起肺动脉高压,PF通过多种途径减弱这三方面的作用,从而降低内毒素血症肺血管阻力,保护肺循环。

1.1 PF对感染性休克肺微循环的保护作用:由感染性休克引起的急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是多器官功能障碍综合征在肺部的表现,ALI是急性呼吸衰竭最常见的原因和表现,ARDS是ALI病情进展的结果^[4],其本质是一种由内毒素直接或间接损伤肺毛细血管内皮细胞,导致内皮细胞功能障碍、肺毛细血管通透性增高的血管渗漏综合征。当局部NO浓度升高至微摩尔每升级水平时,NO即可与超氧阴离子迅速反应,生成具有极强的氧化性和细胞毒性的ONOO⁻,主要介导NO的细胞毒效应,并可导致肺微血管通透性明显增高,在感染性休克肺损伤发病机制中起关键性作用。

高巨等^[5]研究发现,内毒素诱导的内皮细胞诱生型一氧化氮合酶(iNOS)-NO-ONOO⁻高表达是内毒素致ALI时肺血管通透性增高的重要原因。早期给予PF能显著抑制肺组织iNOS的表达,减少肺内ONOO⁻的过量生成,减轻肺血管通透性的增高。提示PF早期给药能通过抑制iNOS-NO-ONOO⁻通路来减弱微循环障碍,对内毒素作用下的肺循环起保护作用。

1.2 PF对缺氧性肺血管收缩(HPV)的抑制作用:感染性休克引起肺动脉高压最主要的途径是,肺动脉在致病因素作用下通过内钙释放(主要从肌浆内质网释放)和外钙内流(主要通过细胞膜上的各种钙离子通道产生)而引起细胞内游离钙离子($[Ca^{2+}]_i$)浓度升高,导致肺动脉收缩。当致病因素为动脉血氧分压(PaO_2)降低时, K^+ ATP通道的外向 K^+ 电流受抑,细胞膜去极化,L型电压依赖性钙通道被激活,细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内;同时,低氧也能引起细胞胞质内质网中钙的释放,从而进一步激活钙通道,使

细胞外钙进一步内流,最终导致细胞内钙升高,血管收缩而产生HPV。洪方晓等^[6]通过离体肺动脉环发现小剂量PF对HPV反应并无影响($P>0.05$);但随着剂量的增加,PF对HPV的影响加大($P<0.05$)。姜雨鸽等^[7]也证实,10、30、100 μ mol/L的PF能舒张高压状态下的肺动脉环。因此,可以认为在临床剂量范围(10~30 μ mol/L)内的PF对HPV有明显抑制作用,能舒张肺动脉高压患者的肺动脉,并可安全应用于肺动脉高压患者的麻醉。

PF呈剂量依赖性抑制肺动脉环HPV的反应机制可能是由于PF对肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)内钙的敏感性、内钙释放以及多种受体依赖性钙离子通道具有抑制作用。具体如下:①PF使PASMCs的 K^+ ATP通道开放,增强肺动脉高压时PASMCs外向 K^+ 电流,从而阻断PASMCs的L型电压依赖性钙离子通道,降低细胞对钙的敏感性,进而影响PASMCs在缺氧时的钙动员,使其呈剂量依赖性抑制肺动脉对KCl的收缩效应,以致抑制HPV^[6]。②PF能抑制肺动脉对苯肾上腺素(PE)的收缩反应和敏感性,且与剂量有关。PE引起血管收缩的机制主要有3个部分:内钙释放、兴奋 α 受体、受体依赖性钙离子通道激动引起的 Ca^{2+} 内流。PF降低肺动脉对PE反应性可能与其抑制肺内动脉收缩能力有关,而敏感性的降低则提示PF可能阻断内钙释放和受体依赖性钙离子通道。③但是,Nakayama等^[8]认为,PF也能通过抑制 K^+ ATP通道介导的肺血管舒张来增强HPV。

尽管众多学者已论证了PF能降低感染性休克中肺动脉的压力,但容俊芳等^[9]发现,PF只对张力增高的肺动脉有明显的舒张作用,且有明显的剂量依赖性和内皮依赖性,而对正常肺动脉则无此作用。另外,Galley等^[10]报道,应用PF诱导时肺静脉阻力(PVR)增高36%;在麻醉维持阶段,PVR可恢复到诱导前水

平,这种差异可能是 PF 对肺血管及 CO 复杂作用的结果,也可能与 PF 的注药速度有关。

1.3 PF 抑制内毒素致 ALI 后肺内血管重构:血管重构是指血管内皮损伤引起血管中膜平滑肌细胞(VSMC)向内皮下迁移与增殖,细胞外基质异常积聚,导致内膜、中膜增厚,血管腔狭窄。感染性休克时,脂多糖(LPS)致 ALI 肺内血管构型发生重建,其分子生物学机制与骨形态构建蛋白-2(BMP-2)有关。BMP-2 对肺血管细胞增殖/凋亡的平衡具有重要作用,它可诱导 PSMCs 凋亡,抑制 PSMCs 增殖,防止肺血管构型重建及肺高压的发生。LPS 致 ALI 后 BMP-2 表达异常,PSMCs 增殖/凋亡平衡关系改变,肺内血管重构,产生肺动脉高压。裴凌等^[11]研究表明,PF 可使 LPS 致大鼠 ALI 后 BMP-2 表达上调,从而抑制 ALI 后肺血管重构,保护肺循环,并提示不同剂量的 PF 对此产生的影响是等效的。他们认为,PF 的这种作用机制可能与 BMP-2、Bax 基因表达上调以及 Bcl-2 基因表达下调有关。因为 Bcl-2 对凋亡起抑制作用,其主要机制为:①抑制细胞色素 C 及凋亡蛋白酶的释放;②阻断 K⁺ 通道;③减少肌浆网及内质网释放 Ca²⁺;④调节线粒体质子流动机制。Bax 是促凋亡基因,能促进细胞因子缺失而诱导细胞凋亡,Bcl-2 与 Bax 所形成的异源二聚体中,两者的比值决定细胞是向存活还是向凋亡的方面发展。在感染性休克中,LPS 致 ALI 后 Bcl-2 随着 BMP-2 表达的下降而升高,给予 PF 后 Bcl-2 随着 BMP-2 表达升高而下降,而 Bax 表达与 BMP-2 正相关。提示 BMP-2 对 PSMCs 增殖/凋亡的调控可能是通过影响 Bcl-2、Bax 表达来实现的。

另外,VSMC 异常增殖与凋亡是肺血管构型重建的基本特点。研究结果显示,LPS 致 ALI 后肺小动脉中膜厚度明显增加,肺小动脉内膜缺如,出现局灶性凸向管腔的新生内膜,中膜平滑肌细胞排列明显紊乱,血管管腔狭窄。PF 可减轻上述这些形态学改变,随着 BMP-2 表达的增加,肺小动脉中膜厚度下降,使得大部分平滑肌细胞在肺血管重构过程中分化成了收缩表型细胞^[10],以减轻肺血管的重构。

1.4 PF 抑制内皮素(ET)的分泌:感染性休克时,肺缺血、缺氧致使 ET、儿茶

酚胺、血管紧张素 I 等分泌增加,产生肺动脉高压。有研究表明,内毒素休克形成的肺动脉高压和肺水肿与 ET-1 依赖性机制有关^[12],且血浆 ET 含量增加的水平与肺动脉高压的程度及维持时间平行^[13]。同时,ET A 受体机制介导内毒素休克肺循环的改变^[14]。在感染性休克中使用 PF 能有效抑制应激反应,使肾上腺髓质和交感神经末梢释放的儿茶酚胺减少,抑制血管内皮分泌 ET,减弱 ET A 受体的功能,保护肺循环。另外,在感染性休克时,体内 ET 增加,机体通过自身调节功能提高内源性 ET 的拮抗物降钙素基因相关肽(CGRP)水平^[15],拮抗 ET 的损害。PF 能使这种自身调节作用明显增强,减轻各种刺激引发的机体应激反应^[16]。

2 PF 对感染性休克的不利之处

由于 PF 能减少机体对细菌的防御能力、对体循环具有抑制作用和偶有过敏反应发生等特性,所以有人认为 PF 不适合应用于感染性休克中。

2.1 PF 减少机体对细菌的防御能力:PF 对 LPS 刺激腹腔巨噬细胞促炎性细胞因子的表达有直接抑制作用,对全身炎症反应综合征(SIRS)中炎性因子的过度释放有不同调节作用,这可能有利于避免炎症反应的过度放大。同时我们注意到 PF 能抑制白细胞功能及 TNF-α 介导的呼吸爆发效应,降低肺泡巨噬细胞的吞噬能力,这意味着在麻醉或重症治疗中使用 PF 能减少机体对细菌的防御能力,这对机体是不利的^[17]。

2.2 PF 对体循环的抑制机制:在临床应用,PF 具有引起血压下降、心率减慢等循环抑制作用,但其作用机制尚不清楚。Claeys 等^[18]提示 PF 降低动脉血压及减慢心率的作用与抑制交感神经反射有关,其中降血压作用还与其直接扩张外周血管使循环阻力下降和对心肌的直接抑制作用有关^[19]。实验证明,PF 能显著抑制但不能完全消除去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)升高平均动脉压、心率及平均肺动脉压的作用,说明 PF 作用机制可能与其降低血管对血管活性物质的反应性及松弛血管平滑肌相关^[19]。还有报道认为是一种血管压力反射的改变与上述 3 种作用的协同^[9]。我们的研究发现,在 LPS 作用下,小剂量 PF 通过抑制体循环血管 iNOS 的过表达,以增加 LPS 孵育下主动脉张力

(待发表)。

2.3 PF 的过敏反应:临床上运用的 PF 多以甘油、卵磷脂、大豆油等脂质成分作为赋形剂,其主要成分 ω26 长链多不饱和脂肪酸分子质量大,在人体内会产生过敏反应,严重者会产生过敏性休克。

3 对两种不同意见的分析

长期以来对 PF 在感染性休克中的应用存在争议,其焦点在于如何权衡 PF 对感染性休克的利弊。PF 对感染性休克最为不利的作用应该是其抑制体循环的性质。分析各种报道后发现,虽然 PF 表现出来的抑制体循环作用与扭转感染性休克低血压现象相矛盾,但是,PF 产生这种作用时所用的剂量较大(一般大于 2 mg/kg),而小于这个剂量的 PF 对体循环的抑制作用显著降低,且对肺循环的保护作用尚存。我们的研究发现,在 2 mg/kg 剂量范围内研究 PF 对感染性休克的保护作用更有意义,并且还发现在 LPS 孵育下,2 mg/kg 的 PF 不但增加主动脉张力,还能降低肺动脉压力,更能有效纠正血管舒缩状态,改善组织灌注,对感染性休克时的体、肺循环血管均具有保护作用(待发表)。

4 展望和有待解决的问题

4.1 目前,有关 PF 对感染性休克肺循环保护作用的报道大多是关于肺动脉方面的,而关于 PF 对感染性休克肺静脉保护作用的报道则相对较少。在受到各种刺激时,肺静脉能表现出显著的血管收缩作用并在总体肺血管阻力中起主要作用。在各种物种中,肺静脉受大量血管收缩剂的刺激,如 LPS、ET 等,会表现出比动脉更强的敏感性。在存在缺氧和(或)伴随血管活性物质合成增加的肺部疾病中,如感染性休克等,肺静脉的收缩能使促进肺水肿形成的情况加重^[20]。因此,研究 PF 是否对感染性休克肺静脉有保护作用及其作用机制具有广阔的前景,这对于预防感染性休克肺水肿的发生和保持肺微循环平衡有重要的意义。

4.2 目前尚未检索到关于 PF 的注药速度与感染性休克肺循环间联系的确切报道。然而,临床上 PF 常被用于静脉快速诱导。因此,确切了解安全而有效的注药速度对临床具有重要的指导意义。

4.3 相信通过不断丰富对 PF 药理与生理功能的认识,以及加深对感染性休克病理生理的研究,PF 在感染性休克患者麻醉诱导与临床镇静方面的应用前景

是广阔的,并且小剂量(小于 2 mg/kg) PF 对感染性休克、肺循环的保护作用正日益显露,其在内毒素血症中的应用更具研究价值。

参考文献

- [1] 刘玲,刘文革,邱海波.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(8) 儿科严重感染的治疗.中国危重病急救医学,2005,17(2):67-70.
- [2] Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2001, 345(8):588-595.
- [3] 文亮,刘明华,尹昌林.感染性休克患者血流动力学和氧合功能的变化.中国危重病急救医学,1999,11(12):739-741.
- [4] 郭风梅,邱海波.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(6) 严重感染和感染性休克所致急性呼吸窘迫综合征的机械通气治疗.中国危重病急救医学,2004,16(12):708-711.
- [5] 高巨,曾邦雄.异丙酚早期给药对内毒素休克大鼠急性肺损伤的保护作用.中华麻醉学杂志,2004,24(6):435-438.
- [6] 洪方晓,李树人.异丙酚对大鼠缺氧性肺血管收缩反应的影响.中华麻醉学杂志,2004,24(12):909-912.
- [7] 姜雨鸽,徐龙河,张宏.丙泊酚对肺动脉高压大鼠肺动脉的作用及机制.临床麻醉学杂志,2007,23(2):134-136.
- [8] Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1999, 91(3):760-771.
- [9] 容俊芳,陈伯奎,赵士珍,等.静脉麻醉药对去甲肾上腺素预收缩兔肺动脉的作用.中华麻醉学杂志,2000,20(11):694.
- [10] Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg*, 1998, 86(6):1289-1293.
- [11] 裴凌,单世民,王俊科.异丙酚或氟胺酮对内毒素急性肺损伤大鼠肺小动脉 BMP-2 表达的影响.中华麻醉学杂志,2006,26(12):1093-1097.
- [12] Schmeck J, Heller A, Gröschler A, et al. Impact of endothelin-1 in endotoxin-induced pulmonary vascular reactions. *Crit Care Med*, 2000, 28(8):2851-2857.
- [13] Bowen OT, Erf GF, Anthony NB, et al. Pulmonary hypertension triggered by lipopolysaccharide in ascites-susceptible and -resistant broilers is not amplified by aminoguanidine, a specific inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Poult Sci*, 2006, 85(3):528-536.
- [14] Wanecek M, Oldner A. Endothelin A-receptor antagonism attenuates pulmonary hypertension in porcine endotoxin shock. *Eur Respir J*, 1999, 13(1):145-151.
- [15] 徐侃,康福新,王瑞兰,等.降钙素原对抗凝治疗危重病患者细菌感染严重程度的评价.中国危重病急救医学,2008,20(1):52-53.
- [16] 蓝胜文,高晓枫,易仁合,等.异丙酚全麻对患者血浆内皮素、降钙素基因相关肽含量的影响.山西医科大学学报,2004,35(1):48-49.
- [17] 金玄玉,戚其学,王昆鹏.异丙酚对内毒素血症大鼠肺中 TNF- α 作用影响的研究.中国血液流变学杂志,2004,14(2):169-172.
- [18] Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*, 1988, 60(1):3-9.
- [19] 魏敏杰,盛卓人.异丙酚对大鼠体循环和肺循环的影响.中国医科大学学报,1998,27(5):445-447.
- [20] Gao Y, Raj JU. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(2):L213-226.

(收稿日期:2008-09-17)

修回日期:2009-02-25)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

及时足量液体复苏稳定脓毒性休克患儿血流动力学

美国学者的一项回顾性研究发现,在脓毒性休克患儿治疗后的 1 h 内给予 20 ml/kg 以下剂量的液体复苏,其病死率为 73%;而给予 40 ml/kg 以上液体复苏者的病死率为 33% ($P < 0.05$)。诊断为严重脓毒症或脓毒性休克后 30 min 以内开始治疗者的病死率明显低于 60 min 以后开始治疗者;说明早期液体复苏可显著降低病死率。影响疗效的主要原因是缺乏足够的血管通路、未能早期识别休克、缺乏卫生护理人员、没有目标和治疗方案。超过 2 岁的儿童、1 h 内少于 40 mg/kg 液体复苏者、诊断为脓毒性休克后没有在 30 min 内开始治疗者的病死率均较高。研究者认为,及时液体复苏、建立治疗目标、明确复苏方案都有助于提高脓毒性休克液体复苏的效果,并能降低脓毒症儿童的病死率。

王瑞晨,编译自《Pediatr Emerg Care》,2008-11-21(电子版);胡森,审校

反映脓毒症生物学标记的蛋白组学分析

研究通过蛋白组学分析脓毒症患者血清蛋白表达的变化,证实 YKL-40 为脓毒症新的生物学标记。研究选取 45 例严重脓毒症或脓毒性休克的患者(脓毒症组),22 例健康志愿者和 23 例通过旁路移植术冠状动脉注入的患者(对照组),用反相高效液相色谱法和电泳检测每组 8 例患者血清样本中可移动的 12 个主要蛋白。结果显示脓毒症组 41 段强度增加,42 段降低。通过酶联免疫吸附法(ELISA)和蛋白质免疫印迹法(Western blotting)进行蛋白组学分析表明,脓毒症组 3 个蛋白(YKL-40、Lipocalin-2、S100A9)增加,2 个蛋白(视黄醇结合蛋白、维生素 D 结合蛋白)减少。ELISA 测定两组患者入重症监护病房(ICU)后血清 YKL-40 水平,结果显示脓毒症组血清 YKL-40 水平显著升高 ($P < 0.001$),入 ICU 后血液培养阳性、脓毒性休克、连续血液透析或激素替代疗法的患者血清 YKL-40 水平都显著升高 (P 均 < 0.005)。脓毒症组入 ICU 患者血清 YKL-40 与白细胞介素-6(IL-6)呈正相关 ($r = 0.465, P < 0.01$)。研究者认为通过蛋白组学分析证实的 YKL-40 为脓毒症新的生物标记,需进一步研究证明其作用和作为生物标记的临床价值。

曲冰杰,编译自《Shock》,2009-02-02(电子版);胡森,审校