

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00221

羟乙基淀粉与乳酸林格液复苏对脓毒症犬氧代谢及毛细血管通透性的影响

Effect of hydroxyethyl starch and lactated Ringer's solution on oxygen metabolism and capillary permeability in septic dogs

嵇富海^{1*}, 杨建平¹, 蒋豪², 薛张纲²

1. 苏州大学附属第一医院麻醉科, 苏州 215006

2. 复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032

[摘要] **目的** 比较乳酸林格液(LR)和6%羟乙基淀粉200/0.5(HES 200/0.5)对脓毒症犬进行液体复苏时对氧代谢和毛细血管通透性的影响,为液体选择提供依据。**方法** 30只犬随机分为3组($n=10$):对照组行假手术后用乳酸林格液作为输注液体,LR组造脓毒症模型后用乳酸林格液作为复苏液体,HS组造脓毒症模型后用羟乙基淀粉200/0.5作为复苏液体。在脓毒症前、脓毒症后1、4、8 h测白蛋白逃离率(AER)、氧耗(VO_2)、氧供(DO_2)、混合静脉氧饱和度(SvO_2)、心排血量(CO)、心脏指数(CI)、血浆容量(PV)、动脉血压(MAP)、中心静脉压(CVP)和肺毛细血管楔压(PCWP)等。**结果** LR、HS组MAP、CO、 DO_2 、 SvO_2 在脓毒症发生后4、8 h较同组基础值及对照组均有明显下降,但HS组较LR组高($P<0.05$);LR组的 VO_2 在脓毒症发生后8 h较基础值明显下降($P<0.05$),而对照组和HS组 VO_2 无明显变化;在脓毒症发生后4、8 h,对照组血浆容量(PV)明显升高,LR组明显降低($P<0.05$),而HS组无明显变化;在脓毒症发生后4、8 h,LR、HS组AER较基础值及对照组明显升高($P<0.05$),而LR和HS组间无明显差异。**结论** 脓毒症后毛细血管通透性增加,乳酸林格液、6% HES对犬脓毒症后毛细血管通透性的影响没有明显差异,但6% HES更有利于血浆容量的维持和氧合的改善。

[关键词] 乳酸林格液;羟乙基淀粉;脓毒症;毛细血管通透性

[中图分类号] R631.4 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2010)02-0221-03

液体复苏是治疗脓毒症休克的最重要措施之一,但选择何种液体尚无一致意见。脓症患者往往伴有毛细血管渗漏,因此液体的选择至关重要。本研究比较了乳酸林格液(LR)和6%羟乙基淀粉200/0.5(6% HES 200/0.5)对脓毒症犬进行液体复苏时的临床效果及对氧代谢和毛细血管通透性的影响,为脓毒症复苏时液体的选择提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 动物分组及处理 健康杂种犬30只(复旦大学附属中山医院动物中心提供),雌雄不拘,体质量15~23 kg,身长(91.0±13.1) cm。随机分为对照组、乳酸林格液(LR)组和HES 200/0.5(HS)组,每组10只,3组犬的身长、体质量、雌雄相匹配。所有犬实验前不禁饮食,氯胺酮10 mg/kg行基础麻醉,静注咪唑安定0.1 mg/kg后行气管插管控制呼吸。应用呼吸功能监护仪(Novamatrix8100, USA)进行监测,调节呼吸参数使呼气末二氧化碳($P_{ET}CO_2$)维持在35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),以硫喷妥钠5 mg·kg⁻¹·h⁻¹、芬太尼0.01 mg·kg⁻¹·h⁻¹和间断静注咪唑安定0.1 mg/kg维持麻醉。采用Tighe等^[1]报道的注入肠液方法复制脓毒症模型。对照组行假手术后用乳酸林格液作为输注液体,LR组建脓毒症模型后用乳酸林格液作为复苏液体,HS组建脓毒症模型后用6% HES 200/0.5作为复苏液体。液体复

苏以维持中心静脉压(CVP)12~15 mmHg为目标,达到目标停止输注,并记录输入液体的量。

1.2 观测指标 稳定期后即注入肠液前(基础值)及随后的1、4、8 h测定红细胞压积(Hct)、胶体渗透压(COP,毛细管法)、血浆容量(PV)、白蛋白逃离率(AER)及血流动力学和氧代谢指标。

1.3 血流动力学及氧代谢监测 经右股动脉置管连续监测动脉血压(MAP),经右颈外静脉放置5F的Swan-Ganz导管,采用热稀释法测量心排血量(CO)及心脏指数(CI),并连续测定监测MAP、CVP和肺毛细血管楔压(PCWP)。连接(Datex-Ohmeda)代谢间接测热法连续测定 VO_2 (Deltatrac II Metabolic Monitor),并通过计算得出氧供(DO_2)。

1.4 血容量及AER的测定^[2] 术前抽动脉血10 ml,用¹²⁵I标记红细胞,⁹⁹Tc^m标记人血白蛋白。在注入肠液造模的同时,经中心静脉注入标记好的红细胞和白蛋白。在相应时间点抽血3 ml测红细胞和白蛋白放射性,根据公式计算血容量和AER:红细胞容量(RBV)=注射的¹²⁵I放射性×Hct×0.91/血样的¹²⁵I放射性×100, PV=(100-Hct)×0.91×RBV/Hct×0.91, AER=[实验组总⁹⁹Tc^m放射性-实验组PV×实验组血样里的⁹⁹Tc^m放射性]/[对照组PV×控制组血样里的⁹⁹Tc^m放射性]×100。

1.5 统计学处理 所有数据用SPSS 10.0软件包进行统

[收稿日期] 2009-06-04 **[接受日期]** 2009-09-15

[作者简介] 嵇富海,博士,副教授。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:0512-67780055, E-mail:jifuhai@hotmail.com

计,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK 检验;组内比较采用多因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 液体输入量和体质量变化 对照组共输入液体(496 ± 389) ml,体质量增加(1.75 ± 0.29) kg;HS 组液体输入量[(1 530 ± 179) ml]和体质量增加量[(3.11 ± 0.77) kg]高于对照组($P < 0.05$),但低于 LR 组[(4776 ± 532) ml 和 (6.18 ± 1.13) kg]($P < 0.05$)。

2.2 血流动力学的变化 由表 1 可见,3 组各指标的基础值无明显不同。脓毒症发生后 4 h 和 8 h,LR、HS 组 MAP、CO 较同组基础值有明显下降($P < 0.05$),且均低于对照组,但 HS 组 MAP、CO 比 LR 组高($P < 0.05$);HR 呈现与 MAP 和 CO 相反的变化;3 组的 CVP 和 PCWP 在脓毒症发生后 1、4、8 h 均较基础值明显升高($P < 0.05$),但组间无明显

差异。

2.3 氧代谢的变化 由表 1 可见,在脓毒症发生后 4 h 和 8 h,对照组 DO₂ 较基础值明显升高,而 LR、HS 组 DO₂ 较基础值有明显下降,但 HS 组 DO₂ 较 LR 组高($P < 0.05$);LR 组的 VO₂ 在脓毒症发生后 8 h 较基础值明显下降($P < 0.05$),而对照组和 HS 组 VO₂ 无明显变化;对照组 SvO₂ 无明显变化,LR 组和 HS 组在脓毒症发生后 4 h 和 8 h SvO₂ 较基础值及对照组均明显下降($P < 0.05$),且 8 h 时 LR 组明显低于 HS 组($P < 0.05$)。

2.4 Hct、COP、血浆容量的变化 由表 1 可见,LR 组 Hct 在脓毒症发生后 4 h 明显降低,8 h 时又明显升高($P < 0.05$),而对照组和 HS 组无明显变化;在脓毒症发生后 4、8 h,对照组和 LR 组 COP 明显降低,而 HS 组却明显升高($P < 0.05$);在脓毒症发生后 4、8 h,对照组 PV 明显升高,LR 组明显降低($P < 0.05$),而 HS 组无明显变化。

表 1 3 组犬血流动力学、氧代谢指标及 Hct、COP、血浆容量的变化

($n = 10, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	基础值	脓毒症后 1 h	脓毒症后 4 h	脓毒症后 8 h
MAP $p/mmHg$	对照	103 ± 15	118 ± 12	108 ± 13	99 ± 17
	LR	113 ± 11	105 ± 14	93 ± 11*△	67 ± 15*△
	HS	106 ± 20	95 ± 18	89 ± 17*△	78 ± 14*△▲
HR f/min^{-1}	对照	110 ± 21	106 ± 23	115 ± 19	119 ± 14
	LR	108 ± 16	112 ± 21	125 ± 24*△	138 ± 18*△
	HS	104 ± 11	117 ± 13	126 ± 15*△	135 ± 13*△
CO(L · min ⁻¹)	对照	2.3 ± 0.5	3.2 ± 0.4	3.6 ± 0.6*	3.7 ± 0.5*
	LR	2.4 ± 0.7	3.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3*△	1.2 ± 0.4*△
	HS	2.5 ± 0.4	2.9 ± 0.7	2.0 ± 0.7*△	1.9 ± 0.4*△▲
CVP $p/mmHg$	对照	7 ± 2	12 ± 1*	12 ± 2*	12 ± 1*
	LR	8 ± 1	12 ± 2*	13 ± 2*	12 ± 2*
	HS	9 ± 2	12 ± 1*	13 ± 1*	12 ± 1*
PCWP $p/mmHg$	对照	9 ± 1	12 ± 1*	13 ± 2*	13 ± 1*
	LR	10 ± 2	13 ± 1*	14 ± 2*	14 ± 2*
	HS	10 ± 1	13 ± 2*	13 ± 1*	14 ± 2*
DO ₂ (ml · min ⁻¹)	对照	243 ± 11	251 ± 21	279 ± 16*	286 ± 24*
	LR	251 ± 17	238 ± 13	197 ± 21*△	118 ± 13*△
	HS	240 ± 20	235 ± 15	219 ± 13*△	199 ± 17*△▲
VO ₂ (ml · min ⁻¹)	对照	116 ± 11	99 ± 22	98 ± 16	117 ± 20
	LR	119 ± 13	108 ± 11	97 ± 15	85 ± 12*△
	HS	121 ± 22	115 ± 20	115 ± 17	113 ± 21
SvO ₂ (%)	对照	83 ± 3	79 ± 4	81 ± 4	81 ± 3
	LR	84 ± 3	78 ± 5	66 ± 4*△	49 ± 5*△
	HS	79 ± 5	72 ± 4	63 ± 3*△	59 ± 4*△▲
Hct(%)	对照	33.3 ± 3.5	30.8 ± 2.7	34.2 ± 2.8	35.1 ± 2.2
	LR	35.4 ± 3.7	32.1 ± 2.9	27.6 ± 3.9*△	44.2 ± 3.3*△
	HS	34.4 ± 3.1	32.3 ± 2.9	36.8 ± 2.2	34.7 ± 2.1▲
COP $p/mmHg$	对照	15.9 ± 1.2	13.2 ± 1.1	11.1 ± 1.7*	11.3 ± 1.1*
	LR	16.2 ± 2.2	14.7 ± 1.6	9.9 ± 1.5*△	8.9 ± 1.3*△
	HS	16.6 ± 2.1	17.7 ± 2.1	25.6 ± 1.9*△	22.1 ± 1.1*△▲
PV V/L	对照	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.1*	1.5 ± 0.2*
	LR	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.2*△	0.7 ± 0.1*△
	HS	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1▲

1 mmHg=0.133 kPa. * $P < 0.05$ 与基础值比较;△ $P < 0.05$ 与对照组比较;▲ $P < 0.05$ 与 LR 组比较

2.5 AER的变化 由图1可见,脓毒症诱导后4、8 h,LR、HS组AER较基础值及对照组明显升高($P < 0.05$),而LR和HS组间无明显差异。

图1 3组白蛋白逃离率(AER)的比较

* $P < 0.05$ 与对照组比较; $n = 10, \bar{x} \pm s$

3 讨论

选择何种液体进行复苏一直备受争议,各种液体均有其优缺点^[3-4]。晶体溶液在血管内时间短,需要重复输注,会使血浆蛋白稀释,COP下降,增加了水肿发生的可能性;胶体液能够高效扩充血容量,在血管内的滞留时间较长,可使血管内COP增加,水肿的发生较少,但胶体液可导致肾小球滤过率(GFR)降低,干扰凝血机制,而且输入过量可导致长时间的肺水肿。虽然使用晶体或胶体溶液对非脓毒症的手术患者效果无明显影响^[5-6],但理论上认为脓毒症伴有毛细血管渗漏时使用晶体液更为适合,因为胶体也可漏到组织液中去,使组织液里的COP增加,更多的水从血管内转移到组织中,导致更为严重的组织水肿。然而实际上不同分子大小的胶体溶液对毛细血管渗漏的影响是不同的。有作者报道脓毒症患者输注5%白蛋白后组织液体累积明显,血管内容量增加和组织液体增加同样多^[7]。但也有作者在猪脓毒症模型上观察到改良明胶和6% HES可以维持血浆容量,没有漏到组织中去^[8];在临床上也观察到HES即使是在脓毒症患者中也能停留在血管内^[9]。

本研究用肠液造成腹膜炎的方法成功诱导了脓毒症模型,并通过检测AER证实其伴有毛细血管漏。本模型采用6% HES作为复苏液体能较好维持血浆容量,HS组比LR组有较高的CO、MAP,同时它也有较高的 DO_2 、 VO_2 、 SvO_2 ,而在临床研究发现这些参数和脓毒症患者的生存率明显相关,较高的CO、 DO_2 预示有较高的生存率^[10]。因此,我们认为在本研究中应用6% HES进行液体复苏优于LR溶液。

AER是评价毛细血管渗漏综合征(CLS)较准确的指标^[2],本研究发现脓毒症发生后LR、HS组AER明显高于对照组,而LR、HS组间无差别。白蛋白能透过毛细血管渗漏

到组织液中,理论上6% HES里的相当一部分小于白蛋白的分子也能透过,而本研究发现HS组维持了较好的渗透压和PV,说明这些分子没有明显渗漏。国内徐建国教授课题组对HES与毛细血管渗漏的关系进行了深入研究,发现在脓毒症中HES可以减少肺毛细血管渗漏,并且HES的这一有益作用可能是通过下调肺内炎症介质,抑制肺内转录因子激活来实现的^[11]。

综上,乳酸林格液、6% HES对犬脓毒症后毛细血管通透性的影响无明显差异,6% HES更有利于血浆容量的维持和氧合的改善。

[参考文献]

- [1] Tighe D, Moss R, Hynd J, Boghossian S, al-Saady N, Heath M F, et al. Pretreatment with pentoxifylline improves the hemodynamic and histologic changes and decreases neutrophil adhesiveness in a pig fecal peritonitis model[J]. Crit Care Med, 1990, 18: 184-189.
- [2] Filep J G. Endogenous endothelin modulates blood pressure, plasma volume, and albumin escape after systemic nitric oxide blockade[J]. Hypertension, 1997, 30(1 Pt 1): 22-28.
- [3] Vincent J L. Fluid resuscitation: colloids vs crystalloids[J]. Acta Clin Belg Suppl, 2007, (2): 408-411.
- [4] Myburgh J A, Finfer S. Albumin is a blood product too-is it safe for all patients[J]? Crit Care Resusc, 2009, 11: 67-70.
- [5] Choi P T, Yip G, Quinonez L G, Cook D J. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review[J]. Crit Care Med, 1999, 27: 200-210.
- [6] Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin[J]. Ann Intern Med, 2001, 135: 205-208.
- [7] Ernest D, Belzberg A S, Dodek P M. Distribution of normal saline and 5% albumin infusion in septic patients[J]. Crit Care Med, 1999, 27: 46-50.
- [8] Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz K F, Hecker H, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage[J]. Intensive Care Med, 2002, 28: 629-635.
- [9] Friedman G, Jankowski S, Shahla M, Gomez J, Vincent J L. Hemodynamic effects of 6% and 10% hydroxyethyl starch solutions versus 4% albumin solution in septic patients[J]. J Clin Anesth, 2008, 20: 528-533.
- [10] Kreimeier U, Peter K. Strategies of volume therapy in sepsis and systemic inflammatory response syndrome[J]. Kidney Int Suppl, 1998, 64: S75-S79.
- [11] Lü R, Zhou W, Chu C, Xu J. Mechanism of the effect of hydroxyethyl starch on reducing pulmonary capillary permeability in a rat model of sepsis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2005, 35: 174-183.

[本文编辑] 孙岩