

复苏后多器官功能障碍综合征的研究进展

马宇洁, 杨兴易*

(第二军医大学长征医院急救科, 解放军急救医学中心, 上海 200003)

[摘要] 复苏后多器官功能障碍综合征(post-resuscitation multiple organ dysfunction syndrome, PR-MODS)是导致心跳骤停患者低出院率的重要原因,加强对PR-MODS的整体认识将有利于准确判断复苏后患者病情并及时调整治疗方案,提高心跳骤停患者出院率。本文综述了PR-MODS提出的历史过程以及与其他原因引起的MODS的异同点、病因、病理、发病机制、诊断和治疗,并展望了未来的研究方向。

[关键词] 心肺复苏;心跳骤停;多器官功能障碍综合征;复苏后综合征;缺血再灌注损伤;免疫因子

[中图分类号] R 605.974 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)11-1186-04

Post-resuscitation multiple organ dysfunction syndrome: an update

MA Yu-Jie, YANG Xing-Yi* (Department of Emergency, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Critical Care Medicine Center of PLA, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] Post-resuscitation multiple organ dysfunction syndrome (PR-MODS) is a major cause of low survival rate in patients with cardiac arrest. To fully understand the concept of PR-MODS is beneficial for estimating the state of illness, adjusting the therapy and eventually increasing the survival rate. This article reviews the development of PR-MODS concept and compares it with MODS of other causes, including their pathogeny, pathology, mechanism, diagnosis and therapy.

[KEY WORDS] cardiopulmonary resuscitation; cardiac arrest; multiple organ dysfunction syndrome; post-resuscitation syndrome; ischemia-reperfusion injury; immunocytokine

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(11): 1186-1189]

* 随着心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)技术的不断提高,大约25%~50%心跳骤停(CA)患者能够恢复自主循环(restoration of spontaneous circulation, ROSC),但之后出现的复苏后多器官功能障碍综合征(post-resuscitation multiple organ dysfunction syndrome, PR-MODS)使患者出院率仍然徘徊在2%~22%的低水平^[1-4]。加强对PR-MODS的整体认识将有利于准确判断复苏后患者病情并及时调整治疗方案,提高CA患者出院率。

1 PR-MODS 提出的历史过程

1943年, Negovsky提出CA患者的救治分为4个阶段: (1)心跳停止或临床死亡阶段; (2)开始CPR至ROSC阶段; (3)ROSC后阶段; (4)恢复阶段, 强调应重视复苏后阶段重要器官功能的恢复。1948年, Opitz提出“manifestationszeit(多种临床表现期)”这一术语, 意指CA存活患者在去除心跳停止、低血压、缺氧等病因后机体又迅速出现了新的病理改变, 推测是缺血和恢复循环联合作用的结果。1962年, 前苏联国家复苏研究所首次提出复苏后疾病(post resuscitation disease)这一名词, 即是复苏后各种并发症的统称。1972年, Negovsky等认为复苏后患者病理改变的严重程度主要取决于最初缺血缺氧的程度, 复氧是ROSC后机体功能障碍的必要条件之一, 并首次阐述复苏后疾病的概念, 意指复苏后机体出现的一系列病理生理改变是同一致病因素造成的, 即CA后机体缺血缺氧继之复氧。1983年, Negovsky提出ROSC后机体仍会发生器官功能不可逆病理改变并具体阐述了“复苏后

疾病”这一概念, 认为它是机体经过CA打击后出现的一种特殊病理生理状态, 是独立的一种疾病类型。这一观点得到复苏界的认同, 并对其发病机制及治疗开展了大量的临床和实验研究。以Safar为核心的美国及西欧学者建议称其为复苏后综合征(post resuscitation syndrome, PRS), 并从以下4个方面着手: (1)灌注失败; (2)继发再氧化损伤; (3)自身毒性作用; (4)血液动力学紊乱。而Negovsky领导的前苏联国家复苏中心则坚持称其为复苏后疾病, 认为它是一种独立的疾病类型而不是综合征, 是CA后出现的新的病理状态, 有自己独特的病因、发病机制、不同的临床表现和系统的治疗方法^[5]。在2000年,《国际心肺复苏和心血管急救指南》中沿用了PRS这个概念, 指出ROSC后, 常会发生心血管功能和血流动力学的紊乱, 表现为低血容量性休克、心源性休克和与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)相关的血管扩张性休克。多种致病因素均可导致PRS的发生, 如灌注失败、再灌注损伤、缺血后代谢产物引起的脑中毒及凝血功能障碍等^[6]。国内杜捷夫等^[7]称这种综合征为PR-MODS, 王佩燕^[8]则称其为PRS。笔者认为PR-MODS更为合理, 因为它能具体体现该病的惟一发病诱因即CA, 又有与MODS共同的发病基础。

* [基金项目] 上海市科技发展基金攻关计划(1001119019)。

[作者简介] 马宇洁(1976-), 女(汉族), 博士生, 住院医师

Email: yujma@126.com

* Corresponding author. Email: yxyprofessor@126.com

2 PR-MODS 与 MODS 的异同点

PR-MODS 包含在 MODS 的范畴之内, 但又有别于其他原因诸如休克、脓毒症、大手术、病理科等引起的 MODS, 两者之间有共性也有不同。

2.1 相同点 SRS 是共同的发病基础, 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 是最终转归。在发病环节上 CPR 患者早期经历了 3 个阶段^[9]: 心跳骤停期间灌注失败的无血流阶段; 心肺复苏期间全身处于低灌注状态; 自主循环恢复后, 由于氧自由基、内皮细胞功能障碍、钙超载等基本损伤机制发挥作用出现再灌注损伤, 多种细胞因子及炎性介质失控性释放, 缺氧代谢产物引起的细胞损伤, 即 SRS, 最终导致 MODS。其他原因引起的 MODS 由于感染和非感染因素亦导致机体 SRS 的发生, 如果两者发病环节没有被有效遏制, 最终转归均为 MOF。

2.2 不同点 (1) 心、脑功能损害出现时间及程度不同。PR-MODS 患者由于全身缺血再灌注直接引起心血管和脑功能损害, 出现早, 持续时间长, 而在其他原因所致 MODS 中心脑血管损害往往出现较晚且轻微; (2) SRS 出现时间及表现程度不同。在 PR-MODS 中出现较晚而且轻微, 而在其他原因所致 MODS 中出现早, 甚至一开始就表现为 SRS, 发生率高, 损害程度更严重; (3) 对病情预后的评估标准不同。由于 CA 属急症范围, 而且 CPR 预后评价关键是神经功能是否恢复, 所以病情及预后评价系统也多着重关注脑功能, 而不能充分考虑到脑外器官损害, 目前主要的评分系统是 SAPS II (the simplified acute physiology score)、LOD (the logistic organ dysfunction)、GCS (Glasgow coma score)。而现在所用严重性评分系统 APACHE II 和 MODS 评分主要是针对其他原因所致的 MODS, 不适用于复苏原因引起的 MODS; (4) 病死率及预后不同。总的说来 PR-MODS 病死率高, 预后更差。根据 1991~1996 年对 12 180 例芬兰 ICU 患者的统计调查, PR-MODS 病死率为 61%~73%^[10], 国内李雄文^[11]统计 47 例 PR-MODS 患者病死率为 70.22%。美国 1988~1990 年对 42 家医院 17 440 例 ICU 患者的统计调查, MODS 病死率 52%~65%^[12]。国内邱海波等^[13]回顾性调查 1991~1996 年的 1 056 例 ICU 患者, MODS 病死率 49.3%。

3 病因和病理改变

PR-MODS 是 CA 后全身缺血和再灌注损伤联合作用的结果^[14], 依据组织器官的缺血程度和缺血时间, 病理变化分为 4 期^[6]: (1) 近 50% 患者在发病后 24 h 内死亡。这主要是因为自主循环恢复后的几个小时内心血管功能处于不稳定状态, 直至 12~24 h 后才趋向稳定。另外, 多灶性缺氧造成的微循环功能障碍, 使有害的酶和自由基迅速释放至脑脊液和血液中, 随着代谢紊乱的进一步发展, 大脑和微血管异常状态将持续存在; (2) 1~3 d 后, 尽管心功能和全身状况有所改善, 但由于肠道渗透性的增加而易于发生脓毒症。如同时多个器官特别是肝脏、胰脏和肾脏出现严重的功能障碍, 将导致

MODS 的发生; (3) 心搏骤停数日后出现严重的感染, 患者全身情况迅速恶化, 发展为 MOF; (4) 发生死亡。

4 发病机制

PR-MODS 确切发病机制尚不清楚, 可能是多个因素共同参与但又互为因果。目前公认复苏后整个机体出现缺血和再灌注损伤, 其特征是循环中细胞因子和黏附分子水平升高, 白细胞产生细胞因子的功能紊乱, 触发了 SRS 最后导致 MODS, 其中最重要的靶器官是心脏和大脑。目前研究已从组织器官水平深入到细胞分子水平, 焦点集中于炎症反应、氧摄取利用障碍、细胞凋亡几个方面。

4.1 炎症反应与 PR-MODS 目前研究^[15, 16]认为 CPR 成功后机体的反应类似炎症反应过程。CA 后 3 h, 血液中细胞因子 L-6、L-8、L-10 和可溶性肿瘤坏死因子受体 (sTNFR II) 水平迅速升高, 但复苏后 7 d 内存活者 L-6 水平明显低于死亡者。L-6 与乳酸浓度密切相关, 而乳酸是组织缺氧的标志, 这表明缺血再灌注损伤与炎症反应关系密切。CPR 成功后 2 d 内血浆内毒素水平显著升高, 这是由于肠壁缺血和再灌注损伤导致内毒素移位, 但是血浆内毒素水平和病死率没有相关性。可溶性的组织细胞黏附分子 1 (ICAM-1)、可溶性的血管细胞分子 1 (VCAM-1)、P 选择素和 E 选择素在 CPR 后早期升高, 它们与白细胞配体结合, 介导其滚动并将其锚定于内皮细胞上, 同时血小板活化因子 (PAF) 与细胞表面受体结合, 使白细胞活化, 活化的中性粒细胞释放花生四烯酸产物和蛋白水解酶, 特别是弹力蛋白酶直接损伤内皮细胞, 这是炎症进展的标志。此外, 白细胞本身的功能可能受到影响, 因为在体实验用健康志愿者的血浆置换 CPR 后患者的血浆后, 对内毒素的反应仍然低下。因此 ROSC 后患者血浆中细胞因子调节紊乱, 最后刺激产生代偿炎症反应 (CARS), 复苏后患者表现为 SRS 过程与 CARS 力量平衡的过程, 若平衡被打破引起免疫抑制, 则最终导致 MODS 的发生。

CA 后凝血功能发生显著的改变在动物和人类的研究中均有报道^[15, 17]。凝血/抗凝和纤维蛋白溶解/抗纤维蛋白溶解过程在复苏后患者体内均被激活, 尤其是 ROSC 患者。前列环素 (PGI₂) 由内皮细胞产生, 具有扩血管和抑制血小板聚集的作用, 血栓素 A₂ (TXA₂) 主要由血小板生成, 具有缩血管和促进血小板聚集的作用。缺血缺氧时血管内皮细胞受损而致 PGI₂ 生成减少, TXA₂ 增多, 从而促使血栓形成和血管堵塞, 进而出现微循环障碍, 加重了组织细胞的缺血损伤, 这可能是引发器官功能障碍的始发环节。

4.2 氧摄取利用障碍与 PR-MODS PR-MODS 的过程可描述为^[7]: 原发病过程 心跳骤停 心肺复苏术后 组织缺氧 潜在的氧供 (DO₂) 与氧耗 (VO₂) 失衡 组织相对低灌注 SRS MODS, 主要强调 DO₂ 的重要性。

CA 后机体处于严重的应激状态, 交感神经高度兴奋, 肾上腺髓质分泌增多, 分解代谢加强, 播散性的免疫因子活化, 活化的多形核白细胞 (PMNS) 呼吸爆发也增加了氧耗量, 加之微循环障碍, 从毛细血管到血管周围的细胞之间的距离加大, 导致弥散障碍, 组织摄取氧的能力降低。DO₂ 和

VO₂之间的失衡使组织缺氧,线粒体的氧分压降低又引起氧化磷酸化功能降低,氧的利用能力降低,当线粒体内氧分压降低到一定程度(0.1~0.2 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)时,氧化磷酸化停止,细胞内ATP进行性减少,出现DO₂依赖性VO₂,反映组织对氧的摄取能力已达极限,DO₂越少组织的氧分压也就越低,缺氧越严重,而DO₂依赖性VO₂的出现是PR-MODS发生的预警。

4.3 细胞凋亡与PR-MODS 近年来研究认为复苏后免疫炎症性细胞凋亡紊乱及靶器官实质细胞大量凋亡与PR-MODS关系密切并成为研究热点。SIRS/MODS时至少有4种调节物作为引起细胞凋亡的连续性刺激信号:细胞因子、热休克蛋白、内毒素、活性氧。在复苏后,多种过量的炎症信号同时作用可导致瀑布样的凋亡发生。内皮细胞损伤是SIRS的早期特征,内皮细胞凋亡可以直接导致SIRS早期血管内皮的损伤,这一异常引起了器官微血管损伤和中性粒细胞在实质器官微血管床中的积聚,从而导致多器官灌注不全。SIRS的过程中免疫受到抑制,淋巴细胞凋亡可能是调控致炎和代偿性抗炎因素之间平衡的重要因素,广泛的淋巴细胞凋亡可能削弱宿主的防御机制,导致免疫力的下降,最终将导致全身炎症反应和代偿性抗炎反应之间的失衡,引起MODS。

Papathanassogbu等^[18]研究显示,SIRS/MODS患者T淋巴细胞数目显著降低,外周血单核细胞Fas和FasL表达均显著增加,并与MODS的严重程度和病死率呈显著正相关,表明Fas和FasL基因的调节紊乱所引起的免疫和炎症细胞凋亡信号改变可能是SIRS和MODS发生的一个重要机制。Fas在全身传递凋亡信号并诱导多种细胞凋亡,由于Fas基因表达障碍,将不能有效清除活化的炎症细胞,导致过度炎症和自身免疫紊乱,而Fas基因的超量表达也将引起淋巴细胞凋亡增加,淋巴细胞减少,导致免疫抑制而诱发脓毒症和MODS。SIRS可诱导中性粒细胞的凋亡从而诱导MODS发生。在动物实验中,CA后心、脑等器官实质细胞均有凋亡现象^[19,20],但具体机制不明,推测器官实质细胞Fas基因表达也可能增加,进而引起器官实质细胞凋亡,最终发生MODS。

5 诊断和治疗

5.1 诊断标准 强调CA是诊断PR-MODS惟一并且必备病因。PR-MODS是由于全身性的缺血再灌注损伤所致,而全身主要器官对缺氧的耐受性是不同的,正常体温时,心肌和肾小管细胞不可逆缺氧损害时限为30 min,肝细胞为1~2 h,肺组织耐受缺氧时间更长。脑组织的耗氧量很大,对缺氧的耐受性很差,血液循环停止10 s时大脑内可利用氧耗尽,神志不清,有氧代谢的三羧酸循环停止,2~4 min后大脑储备的葡萄糖和糖原将被耗尽,4~5 min后ATP耗竭,所有需能反应停止。尽管PR-MODS的诊断标准可参照MODS的诊断标准,但PR-MODS的诊断标准必须包括对神经功能的评价。由于目前国内外尚无MODS统一的诊断标准,所以确定PR-MODS的诊断标准需要更多大样本的临床和实验研究。现有MODS诊断标准中多数缺乏前瞻性、多

中心、大样本的临床验证。比较得到公认的是Marshall等^[21]提出的MODS诊断标准,为前瞻性、多中心大样本的研究后总结得出,但未能包括MODS中占重要位置的胃肠功能障碍的内容。现在国内多采用1991年美国胸科医师学会(ACCP)与危重病急救医学学会(SCCM)制定的MODS诊断标准^[22]。因此探讨PR-MODS的早期、动态诊断标准是本综合征诊治研究的重要内容。

5.2 治疗目标 提供心肺功能的支持,以满足组织灌注,特别是对大脑的灌注;及时将院前心跳骤停患者转运至医院急诊科,再转运至设备完善的ICU病房;及时明确诊断心脏停搏可能的原因;完善治疗措施,如给予抗心律失常药物治疗以免心律失常再发。

5.3 治疗原则 在处理复苏后患者时需有整体概念,强调全身综合治疗,重要的是神经功能的恢复。

5.3.1 积极寻找CA原因,加强对原发病的治疗 导致CA的原因主要有心血管系统疾病、非心脏血管系统疾病、手术及其他诊疗技术操作中的CA、迷走神经反射致CA、麻醉意外等,在进行复苏的过程中及复苏之后应针对原发病采取紧急处理措施,减少MODS发生的诱因。

5.3.2 保护神经细胞功能 PR-MODS与其他原因引起的MODS的治疗不同之处在于必须在第一时间就采取脑保护措施。除常规进行脑外器官的支持治疗保证脑组织灌注外,还有采取针对脑部的局部治疗包括低温和退热疗法、降低颅内压、及时处理癫痫的发作、促进脑细胞代谢等。

5.3.3 加强临床观察和监测 CA后出现的酸血症通过给予足够的通气和组织灌注后可以自行纠正,但重要器官血流低灌注的情况只有通过密切的监测才可知其损伤情况并制定恰当的治疗方案。需始终保持对PR-MODS的警惕性,对所有患者都需要仔细、反复地评估其一般状况,包括心血管功能、呼吸功能和神经系统功能、组织氧供和氧耗,以最大程度地提高复苏后早期阶段器官组织的灌注,避免向MODS的进一步发展。

5.3.4 及时发现复苏并发症,并给予相应的治疗 这对提高复苏的存活率,减少MODS的发生是至关重要的。常见的并发症有肋骨骨折、血胸、心脏压塞、腹腔内脏损伤和气管内导管位置不当、误吸、上消化道出血、心肌损伤等。

5.3.5 重视重要器官的灌注及全身营养支持的同时,兼顾维持机体内环境的稳定性 CA及复苏期间,由于通气不足和无氧代谢组织缺血、缺氧,出现潜在的DO₂与VO₂失衡,产生严重的内环境紊乱。积极处理酸碱失衡、电解质紊乱及近年来越来越受重视的血糖等问题,与器官功能的支持可起到相辅相成的作用。

5.3.6 利用中药如大黄早期清热解毒、活血化瘀、疏通微循环是控制、阻断和逆转SIRS、MODS的有效途径 我科利用大黄治疗MODS已取得了显著的效果^[23],伴有胃肠功能障碍者接受大黄治疗后存活率明显高于非大黄治疗组。

5.3.7 激素治疗尚存争议 糖皮质激素具有抑制炎症反应的作用,但必须与受体结合才能发挥作用,MODS发生时受体亲和力和下降。H&Imian等^[24]最近对CA后恢复自主循环的

患者血浆皮质醇的水平变化进行研究,发现早期死于难治性休克的患者皮质醇水平明显低于后期死于神经系统等并发症的患者,说明肾上腺存在相对的功能不全,但确定缺血复苏后患者存在肾上腺功能障碍还需要大样本的临床研究。

目前只对并发脓毒症和感染性休克的患者应用激素有明确的原则^[25]: (1) 对于经足够的液体复苏仍需要升压药来维持血压的感染性休克患者,推荐静脉使用 GC,氢化可的松 200~300 mg/d,分 3~4 次或持续给药,持续 7 d; (2) 每日氢化可的松剂量不超过 300 mg; (3) 无休克的全身性感染患者,不推荐应用 GC,但对于长期服用激素或有内分泌疾患的患者,可继续给予维持量,或给予冲击量。

6 展望

随着 CPR 技术的成熟, PR-MODS 越来越引起人们的重视,并探索出应用对抗应激激素如血管紧张素阻滞剂、亚低温减轻氧供不足、血液净化技术减少细胞介质和内毒素的新方法,可深入研究并争取广泛应用于临床。尽管已证明 SIRS 是 MODS 的发病关键环节,但临床以抑制炎症反应为主的免疫调控治疗却遭失败。随着分子生物学的发展,基因治疗应引起足够的重视。研究证实 TNF 和 IL-1 等炎症介质具有多态性的特点,抗炎介质也具有多态性的特点,细胞因子的基因型不同,免疫炎症反应不同。遵循循证医学模式进行多中心、大样本的前瞻性研究,提出明确的 PR-MODS 诊断标准,深入研究其发病机制,将为提出更好的治疗方法提供新思路。

【参考文献】

- [1] Ong MEH, Chan YH, Anantharaman V, et al Cardiac arrest and resuscitation epidemiology in Singapore (CARE I study) [J]. *Prehosp Emerg Care*, 2003, 7(4): 427-433
- [2] Rudner R, Jalo wiecki P, Karpel E, et al Survival after out-of-hospital cardiac arrests in Katowice (Poland): outcome report according to the "Utstein style" [J]. *Resuscitation*, 2004, 61(3): 315-325
- [3] Fredriksson M, Herlitz J, Engdahl J. Nineteen years' experience of out-of-hospital cardiac arrest in Gothenburg—reported in Utstein style [J]. *Resuscitation*, 2003, 58(1): 37-47.
- [4] Persse DE, Zachariah BS, Wigginton JG. Managing the post-resuscitation patient in the field [J]. *Prehosp Emerg Care*, 2002, 6(1): 114-122
- [5] Negovsky VA, Gurvitch AM. Post-resuscitation disease—a new nosological entity. Its reality and significance [J]. *Resuscitation*, 1995, 30(1): 23-27.
- [6] American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 6: advanced cardiovascular life support Section 8: postresuscitation care [J]. *Circulation*, 2000, 102(Suppl 1): I166-I171.
- [7] 杜捷夫, 沈洪. 第 44 例——心肺复苏后多器官功能障碍综合征 (Internet 网上专题讨论) [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(6): 383-385.
- [8] 王佩燕. 急诊医学的一个重要领域——复苏学的现状和未来 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(12): 710-712
- [9] Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model [J]. *JAMA*, 2002, 288(23): 3035-3038
- [10] Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care—comparison of 12 180 patients with the general population [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(12): 1962-1967.
- [11] 李雄文. 复苏后综合征 47 例临床分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(4): 235-236
- [12] Zimmernan JE, Knaus WA, Sun X, et al Severity stratification and outcome prediction for multisystem organ failure and dysfunction [J]. *World J Surg*, 1996, 20(4): 401-405
- [13] 邱海波, 周韶霞, 杨毅, 等. 多器官功能障碍综合征的死亡危险因素分析及临床对策 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10(1): 13-16
Qiu HB, Zhou SX, Yang Y, et al Multiple organ dysfunction syndrome: predictors of mortality and clinical therapeutic strategies [J]. *Zhonghua Jizhen Yixue Zazhi (Chin J Emerg Med)*, 2001, 10(1): 13-16
- [14] Safar P, Behringer W, Bottiger BW, et al Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(4 Suppl): S140-S144
- [15] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "Sepsis-like" syndrome [J]. *Circulation*, 2002, 106(5): 562-568
- [16] Geppert A, Zorn G, Karth GD, et al Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(7): 2360-2365
- [17] Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, et al Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis [J]. *Circulation*, 1995, 92(9): 2572-2578
- [18] Papanthanasoglou EDE, Moynihan JA, McDermott MP, et al Expression of Fas (CD95) and Fas ligand on peripheral blood mononuclear cells in critical illness and association with multi-organ dysfunction severity and survival [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(4): 709-718
- [19] Padosch SA, Popp E, Vogel P, et al Altered protein expression levels of Fas/CD95 and Fas ligand in differentially vulnerable brain areas in rats after global cerebral ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 338(3): 247-251.
- [20] Kyto V, Saraste A, Saukko P, et al Apoptotic cardiomyocyte death in fatal myocarditis [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(6): 746-750
- [21] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(10): 1638-1652
- [22] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. *Chest*, 1992, 101(6): 1644-1655
- [23] 陈德昌, 杨兴易, 景炳文, 等. 大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(1): 6-8
- [24] Harkinian G, Baugnon T, Thuong M, et al Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation [J]. *Shock*, 2004, 22(2): 116-119.
- [25] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(4): 536-555.

【收稿日期】 2004-06-14

【修回日期】 2004-09-22

【本文编辑】 尹茶