

血管内皮多糖包被与围术期液体管理研究进展

王珏 王全 刘曼

近年来,随着研究的不断深入及临床监测技术的改进,围术期液体治疗管理逐步实现精准化、个体化,对患者良好的转归产生了极大的推动作用。其中多糖包被参与构成血管内皮屏障、机械传导、调节微循环和血液黏度等^[1],它的发现为液体管理提供了新的思路。数十年来人们在液体管理中一直遵循传统的 Starling 理论,认为血管内与组织间隙的静水压差和胶体渗透压差决定着液体的扩容效果,多糖包被模型的提出使得人们对血管屏障产生了新的认识,并对传统的 Starling 理论进行了修正^[2]。本文就多糖包被模型和围术期液体管理的相关研究进展作一综述。

多糖包被与血管屏障

多糖包被是广泛存在于血管内皮和血流之间不断合成分解的网状分子层,主要由肝素硫酸多糖、氨基葡聚糖(GAGs)、黏蛋白、透明质酸及其他相关膜蛋白组成,在GAGs链中存在有大量的硫酸盐残基,尤其是硫酸乙酰肝素,使得多糖包被带有负电荷,筛网状结构和载负电荷赋予了多糖包被半透膜特性。传统的 Starling 理论认为血管内与组织间隙的静水压差($P_c - P_{is}$)和胶体渗透压差($\pi_c - \pi_{is}$)决定着血管的渗透率(J_v),微循环血管屏障主要由单层内皮细胞及内皮细胞间隙构成。近年来研究发现多糖包被的半透膜特性使得血浆和多糖包被下间隙分开,后者形成了一个几乎不含蛋白的区域。Levick 等^[2]提出多糖包被层(EGL)覆盖内皮细胞间隙形成一个跨血管半透膜性的小孔系统,调节微血管与组织间隙的液体流动,多糖包被下区的胶体渗透压(π_{sg})替代 π_{is} 成为决定跨毛细血管液体(J_v)转移的决定因素,修正 Starling 理论归纳如下:

$$J_v = CH \times [(P_c - P_{is}) - \sigma \times (\pi_c - \pi_{sg})];$$

J_v , 滤过率; CH , 渗透系数; σ , 反应系数; P_c , 血管内的静水压; P_{is} , 组织间隙的静水压; π_c , 血管内的胶体渗透压; π_{is} , 组织间隙的胶体渗透压; π_{sg} , 多糖包被下区的胶体渗透压。

多糖包被模型(图 1)更新了传统血管屏障的概念,修正的 Starling 理论认为筛网状的多糖包被层和内皮细胞层构成了微循环的血管屏障。多糖蛋白层(即多糖包被)形成一层半透膜覆盖在血管内皮上,参与构成血管屏障,阻止血浆蛋白等大分子物质进入组织间液,多糖包被下层为一个裸蛋白区域,该区域的容积为 700~1 700 ml^[3],构成血管内容量的一部分。蛋白质可通过内皮细胞胞饮胞吐的方式

或较大的细胞膜孔径缓慢转运到细胞间隙,在多糖包被下层和组织间隙之间形成一个蛋白浓度梯度。与传统的 Starling 理论比较,修正后的理论使用 π_{sg} 替代 π_{is} , 而多糖包被下区几乎不含有蛋白,因此大大削弱了传统理论机制中 π_{is} 对微循环液体交换的影响。传统 Starling 理论认为在毛细血管网的动脉端,液体主要在静水压差的作用下滤出至组织间隙,而在静脉端,液体主要在胶体渗透压差的作用下重收入血管。现在认为对于无窗口^[4]的连续毛细血管(肌肉、结缔组织、肺等)而言,整段血管内均有液体滤出,同时液体的滤出量也较传统 Starling 理论预测的明显减少,而静脉端组织液的重吸收几乎不存在,组织液的回流主要依赖淋巴循环^[3],这可能解释了为什么在临床实践中提高血浆胶体渗透压减轻组织水肿效果有限的原因。通过建立多糖包被-内皮细胞模型发现,多糖包被破坏后,多糖包被层上的孔隙增大,血浆蛋白滤过率增加了 3~7 倍,电解质滤过率增加了 4~40 倍,同时发现滤过率的增加主要与多糖包被上小孔的直径有关,而与小孔数量关系甚微^[5]。Dogné 等^[6]也发现破坏降解多糖包被的酶后,肾小球对大分子、蛋白和肌酐滤过减少。多糖包被的完整是确保血管内皮屏障功能的重要环节。

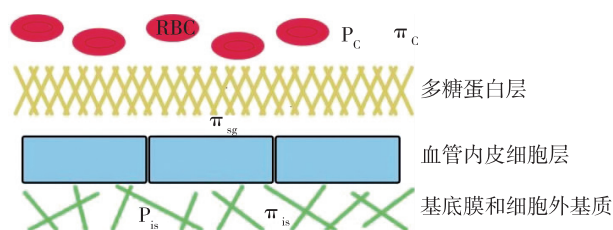


图 1 多糖包被模型图

多糖包被与微循环灌注

多糖包被在微循环中调节局部血液黏度和血液循环,影响血液流变学。它包裹细胞黏附分子,防止其与白细胞和血小板相互作用,同时形成一种由抗凝血酶Ⅲ介导的抗血栓表面,在凝血和纤溶系统中起着重要作用^[1]。内皮释放的一氧化氮(NO)可调节血管张力、血细胞粘附和聚集等,它的产生包括快速产生阶段和持续产生阶段。血液流动产生的剪切应力可以通过多糖包被诱导 NO 的快速产生,从而改善微循环的灌注^[7]。多糖包被中的磷脂酰乙醇蛋白聚糖-1 为剪切应力诱导 NO 产生的核心蛋白,其破坏后极大地降低了内皮对流体剪切应力的反应^[8]。机械扭曲使得多糖包被的骨架变形,

增加了内皮 NO 合酶的表达,因此多糖包被被认为是一个压力传感器,它将流体剪切应力转换成一个细胞信号,介导血管舒张。血液流动引起的剪切力可通过多糖包被介导 NO 产生从而引起血管扩张增加血流,这是机体重要的正反馈效应。在存在足够的剪切应力的情况下,机体可以利用新鲜血浆、白蛋白、肝素衍生物等修复受损的多糖包被^[9]。但剪切力并非完全有益,当血管失去自我调解时,高剪切力和高红细胞流速也会损伤多糖包被^[1]。

红细胞通过多糖包被的压缩塑形可以变得更长,从而更有效地通过毛细血管,失去多糖包被的塑形,红细胞变宽变大,最终导致缓慢低效的灌注。多糖包被与红细胞血流之间存在一个灌注边界区域(PBR),PBR 被看成是多糖包被屏障抵抗红细胞渗透内皮的标志物,线性回归分析显示,PBR 与微血管灌注之间有明显的联系,PBR 越宽,红细胞渗透越多,越表现出低灌注,功能性毛细血管的数量也与 PRB 有关^[10]。多糖包被破坏时 PBR 宽度增加(红细胞向外渗透的增加),红细胞填充率和功能性毛细血管密度减小,反映了不良的微循环灌注。以往有研究表明,带负电荷的多糖包被可能会对微血管血流产生额外的阻力,但近期研究发现多糖包被对血流流速没有显著影响^[11]。

由于炎症、缺血等病理状态导致多糖包被脱落,增加血管渗漏同时暴露内皮黏附分子,血细胞黏附聚集成微血栓,而血管周围组织水肿也会对血管产生挤压,同时在微血管床的小动脉一侧,失去多糖包被对剪切应力传导,NO 合酶无法激活,减弱血管扩张效应,降低局部血液灌注,上述结果导致微循环障碍进一步加重。

液体管理和液体种类的选择

液体管理的最终目的在于恢复有效循环血量,改善微循环灌注,防止组织间隙水肿等可能发生的并发症。正常情况下毛细血管的灌注压大约为 20 mmHg,修正的 Starling 理论及多糖包被模型表明在低毛细血管内压力(<20 mmHg)下,输入胶体液可增加血浆容积,输入晶体液增加整个血管内容积,但在这两种情况下 J_v 都接近于零,这时无论输注晶体液还是胶体液都有助于恢复循环血量而不引起血管外渗漏;而在高毛细血管内压力(>20 mmHg)下,输入胶体液可以提高毛细血管内的胶体渗透压及静水压,引起 J_v 增加,输入晶体液时毛细血管内静水压增加而血浆胶体渗透压降低, J_v 的增加量比相同体积的胶体液要多,因此在这种情况下胶体液的扩容效应更为显著。这种现象被称之为情景敏感性(context sensitivity)^[4],它解释了患者在不同的容量状态下使用胶体液和晶体液扩容效果存在差异的原因。

传统的补液治疗夸大了胶体的扩容效应,认为晶胶比 3:1 才能达到相同的补液目标,然而最近的一篇综述回顾了不同试验中危重患者晶体液和胶体液的扩容效果,发现有的试验显示晶胶比甚至只有 1:1,而白蛋白和含白蛋白的溶液扩容效果更显著。这除了与情景敏感性有关外,还可能与多糖包被层的完整性有关。当多糖包被层被破坏后

可引起血浆蛋白及大分子物质渗漏,导致胶体液的分布容积发生改变^[12]。研究发现脓毒症血症、缺血-再灌注损伤可导致多糖包被脱落物多配体蛋白聚糖-1(SDC-1)增加,血中高水平的 SDC-1 与器官损害和患者预后相关,使用新鲜冰冻血浆(FFP)复苏可抑制 SDC-1 脱落酶的表达并使 SDC-1 重构多糖包被,减少毛细血管渗漏^[13]。输注 FFP 还可保持多糖包被的完整性从而降低颅脑损伤患者的血脑屏障通透性,减少脑水肿发生^[14]。相同浓度下的白蛋白较羟乙基淀粉(HES)可增加多糖包被的柔软度和厚度,白蛋白还可与受损多糖包被的透明质酸链结合,加快其修复,HES 则无此功能^[15]。与白蛋白和 FFP 比较,晶体复苏也不能抑制 SDC-1 脱落和修复多糖包被,导致内皮屏障功能损伤、组织灌注减少、白细胞粘连^[16]。对 SDC-1 脱落后损伤的调节和/或对多糖包被的重构可能成为新的液体治疗靶点^[13]。

最近的一篇综述表明与输入晶体液比较,胶体液可减少血液稀释,增加红细胞的募集,使得功能性毛细血管密度增加,从而改善微循环灌注^[17],但人工胶体的输注对肾功能和凝血功能的影响也是临床不能忽视的^[18]。充分了解这些复苏液体对血管屏障和微循环灌注的影响可为液体复苏提供病理生理基础,同时结合不同的补液目的,才能得出提高患者预后的最佳临床选择。

液体管理和液体输注动力学

传统的补液治疗考虑隐匿丢失、第三间隙的存在和对术中低血压的预防致使围术期大量输注液体,尤其是预防性的补液。研究表明大量输注液体会增加术后并发症和患者住院天数,避免液体超载可以改善患者预后^[19]。一般情况下围术期汗液、呼吸、尿量以及不感性蒸发等失液量并不明显,约 $1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,术前正常的禁食禁饮也不会明显影响患者的有效循环血量。关于第三间隙的假说是基于以往一些研究对细胞外体积的描述,近期使用更可靠的方法证明这种液体丢失并不存在,第三间隙丢失的概念应该被摒弃^[20]。与清醒患者比较,麻醉状态下注入液体从中央室(血管内容量)清除更缓慢,扩容更持久^[21]。而且快速大量预防性补液使血流剪切力增加,破坏多糖包被的完整性,增加渗透系数引发组织间隙水肿^[1]。可以看出预防性补液可能并不可取。

此外,Chappell 等^[22]发现液体超载可诱导心房利钠肽(ANP)释放,导致血中 SDC-1 水平增加,并表明 ANP 介导了多糖包被破坏。这或许解释了为什么预防性输液并不能减少术中低血压的发生率及血管活性药物的使用量。Chappell 等还表示预输注大量胶体后,只有 40% 留在血管内,60% 渗漏进入组织间隙,可能与液体超载导致多糖包被破坏引起的液体渗漏有关。然而,有人反驳 Chappell 等得出的胶体弱扩容效应是因为错误的评估方法,修正错误后胶体扩容效应仍接近 100%,不存在液体渗漏^[23]。但新的评估方法表示多糖包被含 1 700 ml 非循环液体^[4],2/3 的非循环溶液可被快速输注的液体冲刷进入循环^[24],上述扩容效

应计算并没有考虑该结果,可见仍可能有大量液体渗漏进入组织间隙。实验表明术前大量预防性使用晶体液后,血中多糖包被另一脱落物硫酸乙酰肝素(HS)增加,轻微的多糖包被脱落也会明显影响毛细血管渗漏和血液流变学^[25]。目前实验中使用的液体种类和液体量以及方法的异质性使得实验结论难以评估,但大多数试验支持液体超载可损伤多糖包被^[26],至于具体损伤机制仍不明了。

液体输注动力学引起的多糖包被损伤是当下研究的热点,快速注入晶体和胶体液可能损伤多糖包被,缓慢的液体输注可能得到更好的扩容效应^[27]。围术期补液的时机、速度和量都与最终的补液效果息息相关。建议采用不同的血流动力学目标来指导液体治疗。个体化目标导向的液体疗法使用动态参数,如每搏量变异率、脉搏压变异等指导液体个体化精细管理,可以减少外科手术的并发症^[28],基于微循环功能管理的目标导向液体管理可能比传统血流动力学数据测量管理更有效^[17]。

小 结

液体治疗是围术期血流动力学管理的重要组成部分。修正的 Starling 理论和多糖包被模型的提出更好的解释了不同临床情况下晶体液和胶体液的分布行为,传统的液体管理理念夸大了胶体的扩容效应。不同液体种类对多糖包被有不同的生物学效应,FFP 和白蛋白的输注对多糖包被有保护作用,但具体选择还应该准确把握其适应证。临床上应注重补液的时机、速度和多少,快速大量预防性补液并不可取,高容量负荷会损伤多糖包被,因此液体管理应尽量避免液体超载。保护多糖包被可以减少毛细血管渗漏,避免间质水肿形成,改善微循环灌注,提高液体治疗效果。多糖包被与液体治疗相辅相成。

参 考 文 献

- [1] Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(3): 295-307.
- [2] Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular Research*, 2010, 87(2): 198-210.
- [3] Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange; an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*, 2012, 108(3): 384-394.
- [4] Ronald miller. 米勒麻醉学(第 8 版). 邓小明, 曾因明, 黄宇光, 等译. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 1598.
- [5] Facchini L, Bellin A, Toro EF. Modeling loss of microvascular wall homeostasis during glycocalyx deterioration and hypertension that impacts plasma filtration and solute exchange. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13(2): 147-155.
- [6] Dogné S, Rath G, Jouret F, et al. Hyaluronidase 1 deficiency preserves endothelial function and glycocalyx integrity in Early streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes*, 2016, 65(9): 2742-2753.
- [7] Dragovich MA, Chester D, Fu BM, et al. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(6): C846-C853.
- [8] Bartosch AMW, Mathews R, Tarbell JM. Endothelial glycocalyx-mediated nitric oxide production in response to selective AFM pulling. *Biophysical J*, 2017, 113(1): 101-108.
- [9] Koning NJ, Vonk AB, Vink H, et al. Side-by-Side Alterations in glycocalyx thickness and perfused microvascular density during acute microcirculatory alterations in cardiac surgery. *Microcirculation*, 2016, 23(1): 69-74.
- [10] Lee DH, Dane MJ, Van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96477.
- [11] Khosravi A, Shirazi HA, Asnafi A, et al. A fully analytical approach to investigate the electro-viscous effect of the endothelial glycocalyx layer on the microvascular blood flow. *Clin Chim Acta*, 2017, 472: 5-12.
- [12] Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(5): 428-436.
- [13] Kozar R A, Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(6 Suppl 1): S83-S86.
- [14] Genét GF, Bentzer P, Ostrowski SR, et al. Resuscitation with pooled and pathogen-reduced plasma attenuates the increase in brain water content following traumatic brain injury and hemorrhagic shock in rats. *J Neurotrauma*, 2017, 34(5): 1054-1062.
- [15] Job KM, O'Callaghan R, Hlady V, et al. The biomechanical effects of resuscitation colloids on the compromised lung endothelial glycocalyx. *Anesth Analg*, 2016, 123(2): 382-393.
- [16] Torres LN, Chung KK, Salgado CL, et al. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care*, 2017, 21(1): 160.
- [17] He H, Liu D, Ince C. Colloids and the microcirculation. *Anesth Analg*, 2018, 126(5): 1747-1754.
- [18] Hand WR, Whiteley JR, Epperson TI, et al. Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in orthotopic liver transplantation: a single-center retrospective review. *Anesth Analg*, 2015, 120(3): 619-626.
- [19] Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet*, 2007, 369(9578): 1984-1986.
- [20] Winther VA, Birgitte B. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *Journal of Intensive Care*, 2016, 4

- (1): 1-12.
- [21] Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: an educational review. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(7): 475-482.
- [22] Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*, 2014, 18(5): 538.
- [23] Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47 (5): 449-456.
- [24] Rehm M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology*, 2001, 95 (4): 849-856.
- [25] Nemme J, Hahn RG, Krizhanovskii C, et al. Minimal shedding of the glycocalyx layer during abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 107.
- [26] Powell M, Mathru M, Brandon A, et al. Assessment of endothelial glycocalyx disruption in term parturients receiving a fluid bolus before spinal anesthesia: a prospective observational study. *Int J Obstet Anesth*, 2014, 23(4): 330-334.
- [27] Statkevicius S, Bonnevier J, Bark BP, et al. The importance of albumin infusion rate for plasma volume expansion following major abdominal surgery—AIR: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2016, 17(1): 578.
- [28] Ripollés J, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, et al. Intraoperative goal directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and metaanalysis. *Braz J Anesthesiol*, 2016, 66(5): 513-528.

(收稿日期:2017-12-05)

· 继续教育 ·

呼气末正压通气在合并急性呼吸窘迫综合征 颅脑损伤患者中的应用进展

俞美荣 刘晓媛 韩如泉

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是青壮年致死致残的主要原因, ARDS 在 TBI 患者中发生率为 20%~25%, 是不良预后的独立危险因素, 合并 ARDS 使 TBI 患者的死亡率升高 3 倍^[1-2]。ARDS 的诊断主要是根据柏林诊断标准^[3]: 1 周之内急性起病或加重的呼吸系统症状;低氧血症 [$\text{PaCO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, 且 PEEP 或持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$]; 无法用心功能不全或液体过负荷解释的肺水肿; 双侧浸润影的胸部影像学表现。ARDS 患者通常需要保护性肺通气策略, 主要包括应用小潮气量 (6 ml/kg)、最佳 PEEP、肺复张手法、允许性高碳酸血症等。目前已有证据表明, 对于合并 ARDS 的 TBI 患者采取保护性肺通气策略是安全并有效的^[2]。本文主要对合并 ARDS 的 TBI 患者 PEEP 的应用进行综述。

PEEP 的作用机制与特点

PEEP 是指在机械通气呼气末给予正压, 维持肺泡内压力高于大气压, 防止肺泡早期关闭, 并可使关闭的小气道再次开放^[4]。1969 年 Ashbaugh 等^[5]首先提出 ARDS 的概念, 并把 PEEP 作为 ARDS 纠正低氧血症治疗的重要方法。经过多年的临床实践, PEEP 已经广泛应用于 ARDS 患者以及全麻期间呼吸支持治疗^[6]。

PEEP 的主要作用机制是: 增加功能残气量, 改善通

气/血流比值, 从而改善氧合和肺顺应性; 减少肺泡内毛细血管内液体渗出, 减轻肺水肿; 减少肺泡周期性塌陷和复张时产生的剪切力, 降低气压伤的危险; 通过呼气末肺泡内正压的支撑作用, 防止肺泡塌陷, 改善气体交换^[6]。

PEEP 的作用特点主要是: 不能减轻肺损伤患者的肺组织水肿, 但可使水分从肺泡区向间质区重新分布; 改善低氧血症的机制主要是消除陷闭肺区, 而不是单纯增加通气肺区的功能残气量; 最佳 PEEP 可明显保护肺组织, 防止肺损伤的发生; 最佳 PEEP 不影响肺循环, 甚至降低肺循环阻力; 低水平 PEEP 并不是最安全 PEEP, 只有最佳 PEEP 才是安全 PEEP; 最佳 PEEP 时若仍有严重低氧血症, 可根据压力-容积 (P-V) 曲线和循环功能继续增加 PEEP, 但最好改用其他替代疗法; 随着 ARDS 的好转或加重或慢性化, 陷闭肺区明显减少或消失, 此时 PEEP 应该减小^[7]。

最佳 PEEP 的确定

过高的 PEEP 可造成肺气压伤, 增加肺泡破裂和气胸的发生。而低水平的 PEEP 不能使萎陷的肺泡有效复张, 或复张后又再次萎陷。因此, 合适的 PEEP 是肺复张后维持肺泡开放的关键^[2]。目前主要有以下几种方法来确定最佳 PEEP^[8]: (1) P-V 曲线指导 PEEP 的选择: P-V 曲线吸气的低位拐点来设定最佳 PEEP, 即低位拐点上 $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 作为最佳 PEEP, 也可以直接选择 P-V 曲线呼气支的低位拐点作为最佳 PEEP; (2) 氧合法: 即当增加 PEEP 引起 PaO_2 下降时的 PEEP 作为最佳 PEEP; (3) 肺牵张指数法: 在吸气流速恒定情况下, 监测压力-时间 (P-t) 曲线, 应用

DOI: 10.12089/jca.2018.12.023

基金项目: 北京市医院管理局扬帆计划 (ZYLX201708)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

通信作者: 韩如泉, Email: ruquan.han@gmail.com