

## • 知识更新 •

## 多系统器官衰竭综合征

上海市金山县中心医院内科 骆勤正

上海医科大学华山医院内科学教研室 丁训杰

70年代,随心肺复苏技术和监护病房的发展,使许多原先没有希望的严重创伤和烧伤等患者复苏成功。但往往在复苏48小时后出现一种高动力高代谢的类似败血症样的并发症,并相继发生多个脏器系统功能衰竭<sup>[1]</sup>。据此, Tilney (1973)首先提出多系统器官衰竭(Multiple System Organ Failure, 简称MSOF)的概念,引起医学界广泛注意。

MSOF 是指在某些致病因子作用下,体内两个或两个以上脏器及/或系统相继或同时发生功能衰竭的综合征。其在高危人群中的发生率约6~7%,病死率高达70%左右,随衰竭器官的数目而异。单一器官衰竭的病死率30~40%,累及两个器官60%,三个以上器官衰竭的病死率则为85~100%<sup>[2]</sup>。虽然MSOF的原发疾患不同,但发生器官衰竭的顺序有较大相似性。肺常是最先受累的脏器,其后为肾、肝、消化道、中枢神经系统及心脏<sup>[3]</sup>。

高危因素<sup>[3,4]</sup>

计有以下几种: (1) 低血容量性休克,即收缩压低于10.67kPa(80mmHg)或术中收缩压低于8kPa(60mmHg); (2) 大量输液或输血引起的超负荷,指6小时内补充晶体液6000ml或输血1800ml以上,24小时内补充晶体液14000ml以上; (3) 严重创伤和大手术; (4) 感染,尤指腹腔感染; (5) 原先存在的慢性疾病,如慢性阻塞性肺病、肝硬化、高血压、冠心病、糖尿病及癌症等; (6) 临床处理或技术操作失误,如未能及时发现的内脏穿孔、吻合口瘘及手术操作污染等; (7) 急性药物或毒物中毒。其中严重感染是引起MSOF最常见和最重要的启动因素。

## 临床特征及发病机理

MSOF 的临床表现不一,但仍具有下述较普遍的特征。

(一) 肺脏最先受累 表现为成人呼吸窘迫综合征(ARDS)。近年认为中性分叶核粒细胞(PMN)是ARDS最重要的效应细胞<sup>[5]</sup>。PMN含有多种蛋白溶

解酶,释放后可直接破坏肺的胶原、弹力蛋白和纤维连结素(Fibronectin,简称Fn);还产生具有活性的超氧离子和过氧化氢等氧的代谢产物,造成肺泡毛细血管膜的损伤。单核细胞和淋巴细胞受到刺激后释放细胞素(Cytokines),也可以直接损伤血管内皮。前列腺素和其他生物活性物质以及补体C<sub>3a</sub>等也起一定作用<sup>[5,6]</sup>。

(二) 与感染密切相关 感染作为MSOF的启动因子已被大多数学者接受。原发疾患不是感染的MSOF 高危患者,常因其粘膜屏障作用削弱,使空腔器官内的寄生菌侵入血流而造成内源性感染。肠道含菌量最大,因而成为最重要的内源性感染源。Meakins 称肠道为MSOF的“始动部位”<sup>[7]</sup>。肠源性感染时,肝清除功能受损,来自肠道细菌、毒素和微聚物等则可经左心流入体循环到达全身,造成全身器官感染和微栓子,以致发展成为MSOF<sup>[8]</sup>。Fry 认为MSOF 实际上是严重感染的终末表现<sup>[3]</sup>;体液介质参与发病,而未被控制的感染是体液介质激活的扳机<sup>[9]</sup>。

(三) 高动力循环状态 MSOF 心输出量为正常2~3倍,而外周阻力较低。循环衰竭的主要原因是外周血管阻力过低,而此时仍可维持较高的心输出量<sup>[10]</sup>。高排低阻状态的“低阻”是MSOF的原发表现,造成低血压状态和组织氧摄取障碍;“高排”则是代偿的结果。产生低阻的机理可能是体液介质对血管作用的结果<sup>[12]</sup>。

(四) 高代谢状态和糖利用障碍<sup>[13]</sup> MSOF 高代谢的特点是持续性,安静时代谢率也不降低,且能量的实际消耗超过了疾病自身的能量需求,可能有一种强制性高代谢机制存在。因糖利用障碍,能量释放依赖大量蛋白质分解。因而出现高血糖症、高乳酸血症、低蛋白血症,血浆支链氨基酸降低和芳香族氨基酸增加。

近年研究发现MSOF病程中有体液介质的变化。

推测与发病机制有关。兹简略介绍如下。

(一) 白细胞介素 (Interleukine 1, 简称 IL-1) <sup>(1, 10)</sup> 一种单核因子。炎症和感染时大量释放, 有非常强烈的促蛋白分解作用。MSOF 病人血中有一种促进肌肉蛋白质分解的小分子物质, 可能是 IL-1 的降解产物。

(二) 前列腺素 <sup>(9, 10)</sup> 最重要的是前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 和血栓烷 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)。用 TXA<sub>2</sub> 抑制剂 (imidazol) 能改善内毒素血症动物的血液动力学和生存率; 用外源性 PGI<sub>2</sub> 治疗内毒素血症, 可改善实验狗的生存率。提高 PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> 比值较 PGI<sub>2</sub> 及 TXA<sub>2</sub> 各自绝对浓度变化对内毒素血症的防治更有意义。前列腺素异常释放是 MSOF 低阻状态的原因之一。

(三) 激素 <sup>(1, 9, 10)</sup> 机体应激释放多种激素, 主要有皮质类固醇激素、胰高血糖素、去甲肾上腺素、生长激素和甲状腺素。脓毒症和其他严重疾患早期, 反应性激素水平的增高对机体有益, 但长时间增高造成机体持续高代谢状态, 可致器官衰竭。

(四) 补体 <sup>(9, 10)</sup> C<sub>3a</sub> 和 C<sub>5a</sub> 使中性粒细胞在局部产生贴壁现象和聚集; 还具有过敏毒素活性, 引起血管通透性改变和组胺释放。补体系统局部激活对机体有保护作用, 但全身补体系统的激活则是有害的。补体激活具有自我催化特点, 引起连锁反应, 加剧组织损伤。腹膜炎实验资料表明全身补体激活影响脏器微循环, 使肝、肾灌注减少, 易致器官功能衰竭。

(五) 氧自由基 <sup>(9, 10)</sup> 正常时, 中性粒细胞产生的氧自由基在细胞吞噬和消灭微生物过程中起一定作用。但继发于全身补体激活过程的中性粒细胞脱颗粒释放氧自由基则是器官损伤的重要介质。再灌注时, 氧自由基造成细胞 (尤其是内脏器官和内皮细胞) 脂质过氧化作用, 致细胞损伤。氧自由基是休克和缺血所致组织损伤的重要体液介质。

(六) 鸦片样物质 <sup>(9, 10)</sup> 休克时中枢神经系统释放神经肽类物质增多 (如脑啡肽,  $\beta$ -脑啡肽等)。给菌血症和低血容量性休克动物模型注射脑啡肽拮抗剂纳络酮后, 血液动力学改善, 心功能进步和血压升高, 证明鸦片样物质在休克演变中起一定作用。

(七) 纤维连结素 <sup>(9, 10)</sup> 一种糖蛋白, 非特异性调理素。具有使细菌、组织碎片以及微血栓等颗粒性物质发生粘附、集聚作用, 最后经肝网状内皮系统而清除。Fn 还可使纤维蛋白单体保持可溶状态和清除尚未稳定的纤维蛋白凝块, 以防止血栓形成。创伤

休克及脓毒症时 Fn 减少; 临床使用 Fn 则能改善血液动力学参数。

(八) 肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, 简称 TNF) <sup>(1)</sup> 是另一种单核因子, 生物效应较 IL-1 强。TNF 能致发热、乳酸性酸中毒及血管内凝血, 增加血管及肺毛细血管通透性。有人报告死于脓毒症者的血中存在 TNF, 而生还者则无 TNF。TNF 除直接攻击细胞外, 还诱发炎症介质释放, 造成更大损害。

### 诊断标准和临床分期 <sup>(10, 14)</sup>

目前 MSOF 的诊断标准尚未统一。Fry (1988) 提出一个简明实用的 MSOF 脏器功能衰竭的标准。

一、肺: 低氧血症需机械辅助呼吸  $\geq 5$  天, 第一秒吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>)  $\geq 0.4$ , 表现 ARDS。必须排除暂时低氧血症, 经一般处理能纠正者。

二、肝: 胆红素  $> 34 \mu\text{mol/L}$  (2mg/dl), SGOT、LDH  $>$  正常值 2 倍, 表现胆汁瘀滞性黄疸或肝细胞衰竭, 不包括一过性高胆红素血症者。

三、肾: 血肌酐  $> 177 \mu\text{mol/L}$  (2mg/dl), 表现急性少尿或非少尿性肾功能衰竭。

四、胃肠道: 应激性胃出血 (胃镜证实或失血性休克需输血  $> 800\text{ml}$  纠正者)。

凡具有 MSOF 高危因素、临床特征和两个或以上脏器衰竭的实验室依据者, 即可明确诊断。但此时开始治疗为时已晚。Carrico 提出临床四期法, 争取先兆期治疗, 提高生存率。

第一期 (先兆期) 始于原发疾病 2~7 天后。临床表现以原发疾病为主, 但已有易被忽视的发热、白细胞增多, 外周血管阻力降低, 心输出量和组织需氧量增加。仔细观察检查仍可发现这些细微的变化。及时识别此期很重要, 经积极治疗可阻止 MSOF 的发生。

第二期 (早期) 原发疾病 7~14 天后。虽仍表现原发疾病临床特点, 但已有早期呼吸衰竭, 氧摄取障碍, 高代谢状态, 黄疸、白细胞增多或减少, 血小板减少及轻度精神改变等表现。略加检查已能发现各器官异常。

第三期 (症状期) 原发疾病 2 周后。此时原发疾病表现常被掩盖, 出现 ARDS, 血液动力学不稳定, 高代谢和乳酸性酸中毒, 黄疸及氮质血症 (少尿或多尿), 应激性溃疡和播散性血管内凝血。各器官功能明显异常。大多数病人仅在此期确诊和治疗。

第四期 (终末期) 表现难治性低血液动力学状态, 严重氧摄取障碍和乳酸性酸中毒。此期病人已濒

临死亡。

### 预防和治疗 (13, 13, 15, 16)

MSOF 一旦起病, 目前临床应用的治疗方法很难使其逆转, 病死率极高。重点应强调预防。

一、对高危病人应在重症监护室中观察和治疗。尽可能采取先进手段多方面监测, 尤以循环、呼吸、肝、肾功能及内环境稳定的监测最为重要。力争在先兆期确诊, 积极治疗, 以求病情逆转。

二、积极治疗原发疾病, 避免和消除诱发因素, 是预防 MSOF 的关键。例如创伤病人应彻底清除坏死组织, 腹腔感染的早期引流和腹腔冲洗, 合理使用抗生素控制外科感染。对创伤和手术, 事先应对病人各器官功能有充分估计, 对某些器官的异常功能状态进行预防性治疗, 提高病人对手术的耐受性, 防止MSOF诱发因素的产生。术中注意保证各器官供血和供氧, 手术操作的规范。重视全麻病人术中中和术后的呼吸管理, 防止肺不张, 维持呼吸功能。休克的扩容十分重要, 因所有器官衰竭往往先有循环不良。早期改善微循环功能是防止器官衰竭的关键。

三、保证高危病人的营养需要, 提供充足糖类、氨基酸和维生素等。

一旦发生 MSOF 应着重进行以下处理。

一、继续处理原发疾病, 清除和阻断各种有害介质和毒物。近年一些处于实验阶段的 MSOF 治疗方法已有进展, 并用于临床, 超氧化物歧化酶 (SOD) 用于清除体内过多的氧自由基。非甾体类消炎药 (布洛芬) 可减轻内毒素败血症对机体的损害。纳络酮改善实验败血症低血液动力学状态。TNF 抗体阻断机体对致命剂量内毒素和菌血症的反应。单克隆和多克隆抗体阻断内毒素活性成份脂质 A (Lipid A) 的毒性作用。Fn 加强网状内皮系统对微栓子和细菌清除。但这些方法有待更多实践证实。

二、加强对衰竭器官的支持, 按病人具体器官衰竭情况, 采用机械辅助呼吸、血液或腹膜透析、血液吸附 (人工肝) 和血浆交换等措施。

三、代谢支持。MSOF 患者呈高代谢, 而糖利用障碍、能量摄取依赖蛋白质分解, 体内蛋白质消耗甚多。其营养治疗与普通饥饿病员不同, 不适宜使用标准的高营养液。应当降低非蛋白热卡, 使每天 < (35~40cal/kg, 其中糖的输入不应超过 5mg/kg·min。同时提高氨基酸用量, 使热/氮比例<100。为此, 每天应给予 2~3g/kg 氨基酸, 并尽量提高支链氨基酸而减少芳香族氨基酸含量。脂肪制剂应占每天总热量的30~40%, 以减少非蛋白热卡中糖的用

量, 并注意尽早恢复经口饮食。

### 参考文献

1. Decawp MM, Deming RH. Posttraumatic multisystem organ failure. JAMA 1988; 260 (4): 530~534.
2. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Prognosis in acute organ system failure. Ann Surg 1985; 202(6):685~693.
3. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al. Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection. Arch Surg 1980; 115(2): 136~140.
4. Bane AE, Chaudry IH. Prevention of multiple systems failure. Surg Clin North Am 1980; 60(5):1167~1178.
5. Maier RV. Multisystem organ failure. Arch Surg 1986; 121(2):204~208.
6. 罗慰慈, 对呼吸窘迫综合症的认识有待进一步深化, 中华内科杂志 1989;28(10): 587.
7. Meakins JL, Marshall JC. The gastrointestinal tract: The 'motor' of MOF. Arch Surg 1986; 121(2):197~201.
8. 朱元珩, 赵鸣武 (整理). 成人型呼吸窘迫综合症临床诊治和科研取得新进展 (座谈纪要). 中华内科杂志 1989;28(10):588~591.
9. Fry DE. Humoral mediators of MOF. Arch Surg 1986; 121(2):201~203.
10. Fry DE. Multiple system organ failure. Surg Clin North Am 1988; 68 (1): 107~122.
11. Siegel JH, Giovannini I, Coleman B, et al. Pathologic synergy in cardiovascular and respiratory compensation with cirrhosis and sepsis. Arch Surg 1982; 117(2):225~238.
12. 林洪远, 盛志勇. 创伤感染后的多系统脏器衰竭. 国内外医学科学进展 1989;112~116.
13. Cerra F. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. Surgery 1987; 101 (1): 1~14.
14. Carrico CJ. Incidence and problems of multiple-organ failure syndromes. Arch Surg 1986; 121(2): 196~197.
15. Borzotta AP, Polk HC. Multiple system organ failure. Surg Clin North Am 1983; 63 (2): 315~336.
16. Hotchkiss RS, Wilson RS. Mechanical ventilatory support. Surg Clin North Am 1983; 63(2): 417~438.