

· 综述 ·

围术期液体管理与应激性高血糖的预防

胡亚楠 韩非

应激性高血糖(stress hyperglycemia)是指由于急性创伤、手术等引起血糖的短暂性升高,它随着疾病的消退而消失^[1]。根据美国糖尿病协会和美国临床内分泌学家协会的共识,应激性高血糖是指先前没有糖尿病的住院患者任意空腹血糖浓度高于 7.8 mmol/L^[2]。围术期患者由于对手术、麻醉的未知和恐惧感产生巨大压力,尤其老年、癌症患者等往往伴随生理机能退化,代谢储备能力下降,并存肥胖、高血压、高胆固醇血症、缺血性心脏病等使手术损伤的应激代谢反应更强烈,导致严重的应激性高血糖,影响术后康复。越来越多的证据表明围术期合适的液体管理对该疾病的预防和治理扮演着重要角色^[3]。

应激性高血糖的流行病学

由手术激发的应激反馈引起机体代谢异常,引起胰岛素抵抗,进而导致围术期应激性高血糖。其发生率在 20%~38%,与预后不良和死亡风险增加有关^[4]。据统计,65%的患者术后平均血糖浓度大于 7.8 mmol/L,32.7%大于 10 mmol/L^[5]。术前血糖浓度每升高 0.6 mmol/L,围术期不良心血管事件增加 11%^[6]。非糖尿病患者发生应激性高血糖的死亡率更高,住院时间更长,预后更差。应激性高血糖与术后并发症密切相关,如中风、心肌梗死、心律失常、神经系统并发症(癫痫)、术后感染(手术部位感染、泌尿道感染、静脉炎症、肺炎),以及住院时间延长、ICU 恢复不良等^[7]。有研究表明术后高血糖(大于 10 mmol/L)是不良愈后的独立预测因素^[8]。

应激性高血糖的病理生理机制

应激性高血糖的发病机制与手术因素息息相关,如禁食、组织损伤、出血、低温、液体转移、疼痛等改变了患者的新陈代谢和生理平衡,进而导致血液学、免疫学和内分泌反应,其程度与组织损伤的程度相似,通过术后并发症的发生进一步被放大。目前的研究表明,应激性高血糖的发生主要与神经内分泌调节、细胞因子的释放及外周组织胰岛素抵抗等密切相关^[9]。

1. 外源性类固醇、儿茶酚胺、升压药的应用、肠外与肠内营养治疗等促进应激状态下交感神经-肾上腺髓质轴、下

丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的兴奋性增强,引起反向调节激素增加,胰腺 β 细胞分泌受抑。最新研究发现,肠内分泌轴失控是另一种潜在机制,葡萄糖调节激素 GLP-1 可以刺激肠胰岛素分泌和特异性降低胰高血糖素水平,观察发现需要血管活性药物的 ICU 患者中分泌减少,并与皮质醇呈中度相关^[10]。

2. 急性应激使炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 等大量释放,破坏胰岛素受体信号 GLUT2、GLUT4,引起胰岛素抵抗。同时,TNF- α 激活磷酸化胰岛素受体底物-1(IRS-1)的信号蛋白分子 JNK,阻止胰岛素介导磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)激活组织中葡萄糖摄取。Toll 样受体 4 (TLR-4)反应于应激下免疫系统作用,激活炎症性 NF- κ B 途径,增加脂肪酸(FFA)浓度,导致胰岛素敏感性下降^[11]。

3. 在应激早期,因缺血缺氧及高儿茶酚胺水平的影响,外周组织如骨骼肌、脂肪组织等对胰岛素利用率下降,血糖/胰岛素比率升高,并出现高血糖与高胰岛素并存现象,出现胰岛素抵抗^[12]。

正常的新陈代谢由合成代谢和分解代谢激素相互作用决定,在手术损伤开始后,分解代谢激素和炎症介质的释放促进了盐、水潴留和血管收缩,进而保持血管内容量,维持血压稳定,并为代谢和细胞功能提供糖异生底物。开腹、开胸及冲洗液等使热量丧失,体温的降低减少了氧气利用,血液从“非生命”器官(如肠道、皮肤和肌肉)分流,维持心脏、大脑和肾脏等重要器官的灌注,同时随着高凝状态的发生,血液流变学也随之改变。证据显示,围术期液体过量和组织灌注不足都会加重胰岛素抵抗程度,盐和水超负荷破坏吻合口完整性。流体和电解质平衡及组织灌注的维持通过整体调节激素和炎症反应间接改变老年患者的应激反应结局,英国加速康复组织和国家健康与护理研究所(NICE)建议所有医院都应有围术期静脉流体方案^[13]。因此围术期液体管理在减少应激性高血糖发生及术后并发症中至关重要。

术前、术中液体管理

术前液体选择与管理 术前碳水化合物负荷量与术前禁食的依从性 老年、癌症、危重患者具有改变的代谢和炎症状态,术前长时间禁食水引起碳水化合物储备不良,身体进入受损的分解代谢状态,导致患者承受手术应激的能力下降,增加术后心血管不良事件发生率^[14]。针对需要麻醉的手术之前如何禁食水,ASA 提供了明确的指导方针,即 nil per os(NPO)指南,旨在降低手术应激同时给予适当的时间

DOI:10.12089/jca.2020.01.021

基金项目:国家自然科学基金(81871515);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 Nn10 计划培育基金项目(Nn10py2017-05)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院麻醉科

通信作者:韩非,Email:intoassay@163.com

保证胃排空。虽然手术前至少 8 h 患者需要避免吃固体食物,特别是脂肪膳食,但指南鼓励患者直到手术前 2 h 继续用碳水化合物通过非口服途径补水。有研究表明,在手术前 2 h 非口服补充清澈的液体不会增加胃容积,甚至可能降低胃液的酸度^[15]。

术前水合的优点超越了简单的优化术前患者的容量状态,同时优化了机体整体代谢状态。手术前 2 h 摄入复合碳水化合物有助于将代谢改善成合成代谢状态,减少胰岛素抵抗、焦虑、恶心和呕吐,而不会增加风险^[16]。术前碳水化合物治疗的想法来自动物实验,研究显示动物在喂食而非禁食状态下遭受创伤,应对压力的能力会大大提高。实验表明,手术前夜静脉输注葡萄糖减弱了肌肉胰岛素敏感性下降程度^[17]。类似的,术前口服碳水化合物使术中、术后胰岛素敏感性提高了 50%^[18]。另一方案显示术前输注氨基酸刺激组织蛋白合成,逆转术中负氮平衡,术后内源性糖的产生小幅减少,维持血糖稳定^[19]。鉴于复合碳水化合物如麦芽糖糊精等在减少胰岛素抵抗方面优于简单的碳水化合物的证据,因此建议术前尽可能使用复合碳水化合物溶液^[20]。

术中液体选择与管理 麻醉期间的生理干预,例如间歇性正压通气、血管活性药物和区域麻醉技术都可以影响血管舒缩紧张度和血管内容量,这种情况下选择合适的液体治疗方案协同麻醉技术和药物对减少手术带来的并发症和创伤应激至关重要,术中液体管理为术后患者的状态和功能恢复奠定了基础^[21-22]。

1. 补液方式的选择。在手术麻醉发展历史上,血流动力学变量如心率、血压、中心静脉压(CVP)和尿量在很长一段时间甚至现今被用于引导术中液体输注,但由于灵敏度和特异性都较低,仍不可避免液体超量或不足。手术期间静脉内流体超负荷导致全身浮肿,明显减少肌肉氧张力和胃肠功能延迟恢复,阻碍组织愈合和心肺功能,增加了术后应激的程度^[23]。目标导向液体治疗(GDFT)已被证明是高风险手术患者输液的最佳方法。GDFT 使麻醉医师借助额外的监测设备,如脉压变异(PPV)、每搏输出量变化(SVV)、食管多普勒和脉搏轮廓波分析获取精确信息来辅助输液,更好预测液体反应性并评估患者的情况来应对术中的变数挑战。最近的几项调查强调了使用 GDFT 指导液体管理的积极效果,这一战略已在欧洲国家专业协会被推荐^[24]。最新人工智能已经成功地开发应用于临床,通过提供准确、纵向、可用性强的真实数据建立预测模型,支持医师的决策过程。如 Euclid 临床系统就是一个国际电子健康记录库,详细地记录了患者的身体成分和治疗数据,包括液体体积状态,连续监测的血流动力学参数,身体和流体温度,液体流量和血流量等^[25-26]。更为重要的是,麻醉医师往往认为术中液体是携带药物发挥作用的载体,而正确的观点是液体本身就是一种药物,正如任何围术期给药一样,液体应滴定至所需的效果。

2. 补液方案。很多小规模流体管理试验已经比较了限制性与开放补液策略之间的优缺点,但由于受到限制性

和开放性补液策略的不同定义以及手术人群异质性的影响,造成目前相互矛盾的结果^[27]。最近的两项大型观察研究重复了 2006 年 Bellamy 提出的 U 型曲线理论,并表明开放液体管理与更多并发症相关^[28]。对于腹部大手术,无论是在随机临床试验还是观察研究,目前的证据支持开放性补液方案对手术患者产生更多的伤害,包括肺充血、降低组织氧合、增加水肿等。在回顾性分析时,术中限制性流体方案的液体量从 998 ml 到 2 740 ml 是安全的,而术中开放性流体方案的范围为 2 750~5 388 ml,显著引起术后伤口感染,肺功能受损,胃肠功能恢复、早期进食延迟及死亡率增加^[29]。另一方面,过多的液体限制也会造成伤害,尤其在高风险手术期间急性肾损伤的风险增加。

3. 补液类型。除了输送液体的方式和数量之外,输液的类型也可以起作用。术中补充适量的葡萄糖或葡萄糖-胰岛素能够减轻术前禁食、麻醉、手术带来的应激反应和胰岛素的抵抗程度^[30]。麻醉后以 4.1 g/h 的速度输注含 1% 葡萄糖复方乳酸钠,术中及术后血糖维持 8.3 mmol/L 以下,且抑制蛋白分解^[31]。与小剂量相比,高剂量输注如含 2.5%、5%、10% 葡萄糖注射液往往需结合胰岛素配合治疗,具体配方尚未达成一致。果糖主要在肝肾以及小肠中代谢,分解速度快于葡萄糖,且代谢无需胰岛素调节,对血糖影响甚微。最近研究表明^[32],果糖注射液通过改变氧化和炎症信号分子在胰岛素抵抗中发挥作用。有研究尝试在麻醉前以 3 ml/kg 快速输注复方氯化钠扩容,避免麻醉早期低血压,降低由手术开皮、过渡期造成的循环波动及内源性应激激素分泌。此外,单纯输注生理盐水避免了高血糖发生,但会造成高钠、高氯血症,减少胃血流和肾皮质组织灌注。体积疗法通常用于代替血液流失或流体/蛋白质从循环中转移。当有血容量不足的证据时,建议在 5~10 min 内迅速给予冲击量的液体来测试机体的反应性。虽然对所给予的液体类型没有达成共识,但大多数试验显示在手术中具有改善效果的是胶体。一项研究中两组患者分别以复方乳酸钠和 6% 羟乙基淀粉溶液维持术中血流动力学稳定,虽然合成胶体羟乙基淀粉减少了总输液量,且对于低血容量的患者更有益,但术后肾损伤的几率增大^[33]。另外有研究发现自术前开始连续 72 h 的蛋白质营养输注结合硬膜外镇痛比单独输注右旋糖酐显著降低了术中内源性葡萄糖、应激激素的产生,利用同位素标记示踪方法发现术后高血糖发生率降低^[34]。实际临床补液与人为控制的随机试验更为复杂,术中液体出入与血糖变化往往是临床医师的盲点。

术后液体监测及血糖控制

手术期间及术后患者发生液体转移,静脉输液可恢复血管内容量,但手术后持续数天的静脉输液可导致相对血容量增多和肠道水肿,引起大量激素释放和胰岛素抵抗。此外,术后患者静息能量消耗增加,Thorell 等研究发现在全身麻醉下进行选择性开腹胆囊切除手术的患者,术后第 1 天胰岛素抵抗最为明显,持续 5 d 后缓慢恢复正常。涉及胸部、腹部

的开放手术比腹腔镜手术引起更深刻的和延长的胰岛素抵抗作用,术后第 7 天的 REE 值仍不能恢复到原始状态。胰岛素强化治疗是控制术后高血糖的有效方法,大多数临床试验研究表明强化和常规胰岛素治疗相比减少了严重创伤或手术患者的并发症和死亡率^[35]。随着人工智能在医学领域的应用,自动化胰岛素闭环输送系统迅速从 2006 年的概念验证实验发展到 2017 年单一激素混合系统,并在临床中证实使用自动闭环胰岛素输送系统使住院患者获得了更好的血糖控制,而且没有明显的低血糖风险^[36]。

小 结

术前预防性输注含糖液体可平衡禁食水引起的碳水消耗,进行能量储备,结合术中严密监测血糖及补液量是有效的预防措施。围术期由于各种因素引起严重的应激性高血糖,增加了术后并发症和死亡率,围术期液体管理作为加速康复治疗的重要措施之一,在降低手术应激、平衡代谢异常、预防高血糖的发生具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, et al. Stress hyperglycemia during surgery and anesthesia: pathogenesis and clinical implications. *Curr Diab Rep*, 2016, 16 (3): 33.
- [2] Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(5): 813-824.
- [3] Makaryus R, Miller TE, Gan TJ. Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways. *Br J Anaesth*, 2018, 120(2): 376-383.
- [4] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1798-1807.
- [5] Sharma J, Chittawar S, Maniram RS, et al. Clinical and epidemiological study of stress hyperglycemia among medical intensive care unit patients in Central India. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(1): 137-141.
- [6] Biteker M, Dayan A, Can MM, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased perioperative cardiovascular event rates in patients undergoing major non-cardiothoracic surgery. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10:63.
- [7] Jeon CY, Furuya EY, Berman MF, et al. The role of pre-operative and post-operative glucose control in surgical-site infections and mortality. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45616.
- [8] Hofferberth SC, Newcomb AE, Ryan MC, et al. High incidence of insulin resistance and dysglycemia amongst nondiabetic cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1): 117-122.
- [9] Dai C, Kayton NS, Shostak A, et al. Stress-impaired transcription factor expression and insulin secretion in transplanted human islets. *J Clin Invest*, 2016, 126 (5): 1857-1870.
- [10] Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High glycemic index metabolic damage-a pivotal role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(5): 289-299.
- [11] Yu J, Da J, Dong R, et al. IGF-1R inhibitor ameliorates diabetic nephropathy with suppressed HMG1/TLR4 pathway. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18: 241-250.
- [12] Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1): 31-44.
- [13] Scales K. NICE CG. 174: intravenous fluid therapy in adults in hospital. *Br J Nurs*, 2014, 23: S6, S8.
- [14] Ingels C, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose homeostasis, nutrition and infections during critical illness. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(1): 10-15.
- [15] American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*, 2011, 114 (3): 495-511.
- [16] Yilmaz N, Cekmen N, Bilgin F, et al. Preoperative carbohydrate nutrition reduces postoperative nausea and vomiting compared to preoperative fasting. *J Res Med Sci*, 2013, 18(10): 827-832.
- [17] Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2009, 23(4): 401-409.
- [18] Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, et al. Effect of "preoperative" oral carbohydrate treatment on insulin action--a randomised cross-over unblinded study in healthy subjects. *Clin Nutr*, 2005, 24 (5): 815-821.
- [19] Schricker T, Wykes L, Meterissian S, et al. The anabolic effect of perioperative nutrition depends on the patient's catabolic state before surgery. *Ann Surg*, 2013, 257(1): 155-159.
- [20] Luttikhoud J, Oosting A, van den Braak CC, et al. Preservation of the gut by preoperative carbohydrate loading improves postoperative food intake. *Clin Nutr*, 2013, 32(4): 556-561.
- [21] Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1056-1067.
- [22] Meng L, Heerdt PM. Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution. *Br J Anaesth*, 2016, 117(suppl 3): iii3-3iii17.
- [23] Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 359 (9320): 1812-1818.
- [24] Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2014, 112(4): 648-659.
- [25] Barbieri C, Cattinelli I, Neri L, et al. Development of an artificial intelligence model to guide the management of blood

- pressure, fluid volume, and dialysis dose in end-stage kidney disease patients: proof of concept and first clinical assessment. *Kidney Dis (Basel)*, 2019, 5(1): 28-33.
- [26] Mathis MR, Kheterpal S, Najarian K. Artificial intelligence for anesthesia: what the practicing clinician needs to know: more than black magic for the art of the dark. *Anesthesiology*, 2018, 129(4): 619-622.
- [27] Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(7): 843-851.
- [28] Thacker JK, Mountford WK, Ernst FR, et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample us surgical populations. *Ann Surg*, 2016, 263(3): 502-510.
- [29] Quinn TD, Brovman EY, Urman RD. Analysis of variability in intraoperative fluid administration for colorectal surgery: an argument for goal-directed fluid therapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2017, 27(3): 892-897.
- [30] Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1208-1219.
- [31] Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, et al. Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. *J Anesth*, 2010, 24(3): 426-431.
- [32] Daveri E, Cremonini E, Mastaloudis A, et al. Cyanidin and delphinidin modulate inflammation and altered redox signaling improving insulin resistance in high fat-fed mice. *Redox Biol*, 2018, 18: 16-24.
- [33] Yates DR, Davies SJ, Milner HE, et al. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*, 2014, 112(2): 281-289.
- [34] Lugli AK, Schrickler T, Wykes L, et al. Glucose and protein kinetics in patients undergoing colorectal surgery: perioperative amino acid versus hypocaloric dextrose infusion. *Metabolism*, 2010, 59(11): 1649-1655.
- [35] de Bock M, McAuley SA, Abraham MB, et al. Effect of 6 months hybrid closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*, 2018, 8(8): e020275.
- [36] Bally L, Thabit H, Hartnell S, et al. Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med*, 2018, 379(6): 547-556.

(收稿日期:2019-03-02)

· 综述 ·

光电容积脉搏波在监测心血管系统功能中的应用进展

赵秀秀 徐磊

光电容积描记术 (photoplethysmography, PPG) 通过光电技术记录由心脏舒缩活动引起皮肤下微血管组织中血容量的变化,它是一种非侵入性光学生物监测技术,具有使用简单、无创、便携、准确、实时、可重复等特点。随着光电技术的不断发展,PPG 在医学领域的应用也愈加广泛。PPG 波形不仅可以收集 HR、BP、呼吸、脉搏血氧饱和度等相关生理病理参数,而且可用于评估心输出量、血容量、动脉有无硬化或狭窄、高血压、糖尿病微血管病变和心血管危险因素等,PPG 已被用于研究心血管功能,在远程医疗、疾病监测等方面具有广泛的应用前景。本文对 PPG 在监测心血管系统功能的应用新进展作一综述。

PPG 与心血管系统概述

心脏收缩射血后,外周微血管中血容量增多,对光的吸收量增大,光电接收器检测到的光强度变小,心脏舒张时反

之。心脏舒缩引起大动脉中血容量变化的同时在升主动脉处产生振动波,该波沿着动脉壁向全身动脉传播引起有节律的动脉搏动称为脉搏。波动的脉搏通过光电容积描记技术记录下来,所得的曲线称为光电容积脉搏波。由此可知,PPG 脉搏波中包含有心脏搏动功能、血流动力学、血管状况等心血管相关生理病理信息^[1-2]。Trumpf 等^[3]的一项前瞻性研究提出了基于摄像头的光电容积脉搏波描记术 (camera-based photoplethysmography, cbPPG) 的方法,此方法可以全自动地选择适当区域,而不依赖于特定的空间或时间特征,能获得大多数未失真的光电容积描记图,因此 cbPPG 可进行远程生命体征监测,如应用于术中环境时对皮肤微循环的血流量评估,可能有助于麻醉科医师更好地应对心血管事件并调整相应的药物。随着生活水平的提高和生活方式的改变,心血管疾病发病率呈上升趋势,因此,准确无创的监测技术受到广泛关注。由于 PPG 自身的特点,其在心血管功能监测、远程医疗及家庭健康监测方面具有很大潜力。

PPG 与 BP 监测

BP 是人体重要生命体征之一,异常 BP 的早期发现和

DOI:10.12089/jca.2020.01.022

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院麻醉科

通信作者:徐磊,Email:xuleimd@163.com