



多器官功能障碍综合征

Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

复旦大学附属华山医院重症监护病房

倪洁

2016.11.7





MODS的定义

多器官功能障碍综合征（**multiple organ dysfunction syndrome, MODS**）

是指机体在**严重创伤、休克、感染**等急性损伤因素打击下**24小时后**同时或序贯出现**2个或2个以上**与原发病损有或无直接关系的系统或器官的**可逆性**功能障碍。





MODS的病因

- ◆ **严重感染**：MODS的最主要原因（70%），而MODS则是未能控制的感染的最致命表现；
- ◆ 常见：肺部感染、腹腔感染、泌尿系感染、败血症等-- 感染导致的**脓毒症**已成为诱发MODS的重要原因
- ◆ **严重创伤**：大面积烧伤、大手术、严重外伤
- ◆ **休克**：特别是创伤后出血性休克和感染性休克



MODS的病因 (续)

- ◆ 心跳呼吸骤停
- ◆ 中毒: 急性中毒时毒物常可直接或间接损伤机体组织器官
- ◆ 诊疗措施失当: 长时间高浓度吸氧造成氧中毒, 抗休克时过多使用血管收缩药, 输液输血过多使心肺负荷过大
- ◆ 高危因素: 高龄、慢性疾病、营养不良、大量输血等因素



MODS的发病机理

- ◆ 全身炎症反应失控假说（**SIRS**）
- ◆ 细菌和内毒素移位假说
- ◆ 组织缺血-再灌注损伤假说
- ◆ “两次打击”或“双相预激”假说（瀑布样反应）
- ◆ 基因诱导假说
- ◆ 肠源性损伤假说



MODS的发病机理 炎症失控假说

- ◆ **正常炎症反应**：机体防御系统的一部分，机体修复和生存所必需
- ◆ **严重创伤、感染**⇒初期的炎症反应
- ◆ **细菌内毒素、外毒素、病毒等**⇒诱导细胞因子产生
- ◆ **细胞因子和炎症介质**⇒瀑布效应⇒炎症反应扩大甚至失控⇒以**细胞自身破坏为特征**的**全身**炎症反应（即**SIRS**）



MODS的发病机理 炎症失控假说(续)

炎症反应过程(略)

刺激物：严重缺氧、内毒素、补体碎片等

- ◆ **炎症细胞：**中性粒细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞、血小板、内皮细胞等
- ◆ **炎症介质：**氧自由基、花生四烯酸代谢物、溶酶体酶、细胞因子、生长因子，胺类和肽类物质等
- ◆ **靶细胞：**器官实质细胞、内皮细胞、炎症细胞等
- ◆ **效应：**生理生化、代谢功能等



MODS的发病机理 炎症失控假说(续)

可能有关的介质(略)

- ◆ 细胞因子 (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, PAF, IL-4, IL-10, IL-11, TGF β 等)
- ◆ 补体碎片 (C3 $_a$, C5 $_a$)
- ◆ 中性粒细胞、蛋白质酵素酶
- ◆ 氧自由基、脂质过氧化物
- ◆ 磷脂酶
- ◆ 内毒素、外毒素、烧伤毒素
- ◆ 环氧化物酶产物
- ◆ 脂氧化物酶产物
- ◆ 游离脂肪酶
- ◆ 组胺、5-羟色胺
- ◆ 一氧化氮/内皮素
- ◆ 粘附因子
- ◆ 激肽、内啡肽
- ◆ 生长因子



MODS的发病机理 炎症失控假说(续)

促炎介质过度表达和分泌

TNF- α (肿瘤坏死因子- α)
IL-1(白介素-1)、IL-6、IL-8
MIP-1、2(巨噬细胞炎症
蛋白-1、2)



PAF(血小板活化因子)
花生四烯酸代谢产物 NO
(一氧化氮)



细胞损伤

• 抗炎因子产生不足

IL-4, IL-10

TGF- β (转化生长因子)

G-CSF(粒细胞集落刺激因子)

SIRS



MODS的发病机理 炎症失控假说(续)

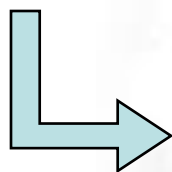
+其他：补体、缓激肽-激肽、凝血、促肾上腺皮质激素/内啡肽等系统调控失常



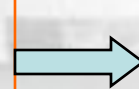
促炎-抗炎反应失衡



全身炎症反应失控



低血压与氧利用障碍
心肌抑制
内皮细胞炎症和血管通透性增加
血液高凝及血栓形成
持续高代谢和蛋白营养不良



MODS



MODS的发病机理 炎症失控假说(续)

◆ 代偿性抗炎反应综合症 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, **CARS**)

抗炎因子释放过多 ⇒ **免疫抑制**

内源性抗炎物质: 前列腺素 E_2 (PGE_2)、IL-4、IL-10、NO

抗炎性内分泌激素: 糖皮质激素和儿茶酚胺



MODS的发病机理 缺血再灌注损伤假说

证据

◆ 组织氧代谢障碍

包括组织氧输送减少和组织氧利用障碍

高代谢+循环功能紊乱 \Rightarrow 氧供和氧需不匹配 \Rightarrow 组织细胞缺氧

◆ 氧自由基损伤

持续缺血后的再灌注过程，对诱发器官损伤和MODS较缺血本身更重要。

对多数器官而言，大部分组织和细胞损伤，不是发生在缺血期，而是发生在微循环恢复灌流后。



MODS的发病机理 缺血再灌注损伤假说(续)

组织恢复灌流 \Rightarrow 氧自由基大量产生和释放 \Rightarrow 与各种细胞成分反应 \Rightarrow 细胞结构和功能全面紊乱。

氧自由基反应具有连锁性，能使损伤不断扩大和加重。

- **白细胞和内皮细胞相互作用**

缺血再灌注损伤、细胞因子和炎症介质引起的炎症失控 \Rightarrow 血管内皮细胞损伤、通透性增高

中性粒细胞与内皮细胞+多种粘附分子和炎症介质 \Rightarrow 粘附反应 \Rightarrow 细胞损伤



MODS的发病机理

“两次打击”或“双相预激”假说

◆ 第一次打击

最初的致伤因子（创伤、休克）⇒炎症细胞激活（预激发状态）

◆ 第二次打击

致伤因素（感染）⇒炎症细胞剧烈反应 ⇒超量释放细胞和体液介质 ⇒靶细胞 ⇒二级、三级反应（瀑布样反应或级联反应）
⇒细胞损伤

— 两次打击所致的失控的炎症反应可能是MODS最重要的病理学基础和根本成因



MODS的发病机理 SIRS和MODS

- ◆ **(定义)** 全身性炎症反应综合征 (**systemic inflammatory response syndrome, SIRS**) 是指任何致病因素作用于机体所引起的全身性炎症反应。
- ◆ 是**MODS**发生的基础、器官灌注不足、再灌注损伤、细胞代谢障碍和肠道细菌移位等多种因素作用，最终导致多器官功能障碍综合征出现。

1991年美国ACCP/SCCM (美国胸内科医生学会和危重病医学会) 会议以下**4项**临床指标中**出现2项或2项以上者**称为**SIRS**:

- ① 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$
- ② 心率 >90 次/分
- ③ 呼吸 >20 次/分 或 $\text{PaCO}_2 < 4.3\text{kPa}$
- ④ $\text{WBC} > 12.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ 或未成熟的 $\text{WBC} > 10\%$



MODS的发病机理 SIRS和MODS

典型的SIRS分期（5期）

- ◆ 第一期：局部反应期
— 炎症因子的释放仅限于局部
- ◆ 第二期：全身炎症反应始动期
— 少量炎症因子开始在血中出现
- ◆ 第三期：**SIRS**期（全身炎症反应失控期）
— 大量促炎因子在血中出现，全身炎症反应达到高峰
- ◆ 第四期：**CARS**期（过度免疫抑制期）
— 抗炎因子释放过多，免疫功能广泛抑制
- ◆ 第五期：免疫功能紊乱期
— MODS发展到晚期阶段



MODS的发病机理 SIRS和MODS

- ◆ 脓毒症 (Sepsis) 是指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS), 证实有细菌存在或有高度可疑感染灶
- ◆ 2001年由欧美五个学术组织共同发起的“国际脓毒症定义会议”, 对相关指标进行了重新修订
 - (1) 一般指标: 体温升高、寒战、心率快、呼吸急促、白细胞数改变
 - (2) 炎症指标: 血清C反应蛋白或前降钙素水平增高 (PCT)
 - (3) 血液动力学指标: 高排、低阻、氧摄取率降低
 - (4) 代谢指标: 胰岛素需要量增加
 - (5) 组织灌注变化: 皮肤灌注改变、尿量减少
 - (6) 器官功能障碍: 如尿素氮和肌酐增高、血小板数降低或其他凝血异常、高胆红素血症等



MODS的发病机理

SIRS和MODS

- ◆ **SIRS期:** 促炎 > 抗炎
- ◆ **CARS期:** 抗炎 > 促炎
- ◆ **MARS (mixed antagonistic response syndrome)** -- balance between SIRS and CARS response

炎症反应失控

SIRS

MODS

SIRS→MODS: 尚无明确的早期分界线

SIRS、MODS: 进行性、可逆性



MODS的发病机理 **病理学**

◆ 缺乏特异性，主要为广泛炎症反应

◆ 组织学

水肿

中性粒细胞浸润

微血管栓塞

凋亡调控异常

纤维化和组织修复



MODS的临床表现

- ◆ **诱因：** 严重创伤、感染和中毒等的应激状态
- ◆ **起病：** 大多较**隐匿**；有的在原发病后**2-3**天就出现，大部分在1周左右发生，也有的到**3**周后才出现
- ◆ **进展：** **迅速**
- ◆ **发病顺序：** 因病因不同而各异；多数从一个器官开始，再累及其它器官；**序贯性**，肺和消化器官经常较早受累
- ◆ **病程：** 30天左右
- ◆ 器官功能障碍和病理损害是**可逆的**



*MODS*的诊断 诊断标准

- ◆ 国内外尚无一致公认诊断标准
- ◆ 1995年全国危重病急救医学学术会议讨论通过的诊断和评分标准



MODS的诊断

诊断标准

◆ 脏器功能障碍评分

功能受损期: 1分

衰竭早期: 2分

衰竭期: 3分

◆ 受累脏器

外周循环、心、肺、肾、肝脏、胃肠道、凝血机能、脑、代谢



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
外周循环	无血容量不足； MAP \approx 7.98kPa(\approx 60mmHg)；尿量 \approx 40ml/h； 低血压时间持续4h以下。	1
	无血容量不足； MAP $<$ 7.98kPa($<$ 60mmHg)， $>$ 6.65kPa($>$ 50mmHg)；尿量 $<$ 40ml/h， $>$ 20ml/h；肢端冷或暖；无意识障碍。	2
	无血容量不足； MAP $<$ 6.65kPa($<$ 50mmHg)；尿量 $<$ 20ml/h； 肢端湿冷或暖；多有意识恍惚。	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
心	心动过速；体温升高 1°C ；心率升高 $15\sim 20$ 次/min；心肌酶正常。	1
	心动过速；心肌酶（CPK,GOT,LDH）异常。	2
	室性心动过速；室颤； $\text{II}^{\circ}\sim\text{III}^{\circ}$ A-V传导阻滞；心跳骤停。	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
肺	呼吸频率20-25次/min; 吸空气 $\text{PaO}_2 \leq 9.31\text{kPa} (\leq 70\text{mmHg})$, $> 7.98\text{kPa} (> 60\text{mmHg})$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 39.9\text{kPa} (\geq 300\text{mmHg})$; $\text{P(A-a)DO}_2(\text{FiO}_2 1.0) 3.33 \sim 6.65\text{kPa} (25 \sim 50\text{mmHg})$; X线胸片正常。(具备5项中的3项既可确诊)	1
	呼吸频率 > 28 次/min; 吸空气 $\text{PaO}_2 \leq 7.98\text{kPa} (\leq 60\text{mmHg})$, $> 6.6\text{kPa} (> 50\text{mmHg})$; $\text{PaCO}_2 < 4.65\text{kPa} (< 35\text{mmHg})$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 39.9\text{kPa} (\leq 300\text{mmHg})$, $> 26.6\text{kPa} (> 200\text{mmHg})$; $\text{P(A-a)DO}_2(\text{FiO}_2 1.0) > 13.3\text{kPa} (> 100\text{mmHg})$, $< 26.6\text{kPa} (< 200\text{mmHg})$; X线胸片示肺泡无实变或实变 $\leq 1/2$ 肺野。(具备6项中的3项即可确诊)	2
	呼吸窘迫 , 呼吸频率 > 28 次/min; 吸空气 $\text{PaO}_2 \leq 6.6\text{kPa} (\leq 50\text{mmHg})$; $\text{PaCO}_2 > 5.98\text{kPa} (> 45\text{mmHg})$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 26.6\text{kPa} (\leq 200\text{mmHg})$; $\text{P(A-a)DO}_2(\text{FiO}_2 1.0) > 26.6\text{kPa} (> 200\text{mmHg})$; X线胸片示肺泡实变 $\geq 1/2$ 肺野。(具备6项中的3项即可确诊)	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
肾	无血容量不足；尿量 $\approx 40\text{ml/h}$ ；尿 Na^+ 、血肌酐正常。	1
	无血容量不足；尿量 $< 40\text{ml/h}$ ， $> 20\text{ml/h}$ ；利尿剂冲击后尿量可增多；尿 $\text{Na}^+ 20\sim 30\text{mmol/L}$ ($20\sim 30\text{mEq/L}$)；血肌酐 $\approx 176.8\mu\text{mol/L}$ (2.0mg/dl)。	2
	无血容量不足；无尿或少尿 ($< 20\text{ml/h}$ 持续6h以上)；利尿剂冲击后尿量不增多；尿 $\text{Na}^+ > 40\text{mmol/L}$ ($> 40\text{mEq/L}$)；血肌酐 $> 176.8\mu\text{mol/L}$ ($> 2.0\text{mg/dl}$)。非少尿肾衰者：尿量 $> 600\text{ml/24h}$ ，但血肌酐 $> 176.8\mu\text{mol/L}$ ($> 2.0\text{mg/dl}$)，尿比重 ≤ 1.012	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
肝脏	ALT>正常值2倍以上；血清总胆红素 >17.1 μ mol/L(>1.0mg/dl), <34.2 μ mol/L(<2.0mg/dl)	1
	ALT>正常值2倍以上；血清总胆红素 >34.2 μ mol/L(>2.0mg/dl)。	2
	肝性脑病（精神症状、血氨！）	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
胃肠道	腹部胀气；肠鸣音减弱。	1
	高度腹部胀气；肠鸣音近于消失。	2
	麻痹性肠梗阻；应激性溃疡出血。 (具备2项中1项者即可确诊)	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
凝血机能	血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ；纤维蛋白原正常；PT及TT正常。	1
	血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ；纤维蛋白原 $\geq 2.0 \sim 4.0g/L$ ；PT及TT比正常值延长 $\approx 3s$ ；优球蛋白溶解试验 $>2h$ ；全身性出血不明显。	2
	血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ ；纤维蛋白原 $<2.0g/L$ ；PT及TT比正常值延长 $>3s$ ；优球蛋白溶解试验 $<2h$ ；全身性出血表现明显。	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
脑（修改 Glasgow昏迷评分）	兴奋及嗜睡；语言呼唤能睁眼；能交谈；有定向障碍；能听从指令。	1
	疼痛刺激能睁眼；不能交谈、语无伦次；疼痛刺激有屈曲或伸展反应。	2
	对语言无反应；对疼痛刺激无反应。	3



MODS的诊断 诊断标准

受累脏器	诊断依据	评分
代谢 (均需持续12h以上)	血糖 $<3.9\text{mmol/L}$ 或 $>5.6\text{mmol/L}$; 血 $\text{Na}^+<135\text{mmol/L}$ 或 $>145\text{mmol/L}$; $\text{pH}<7.35$ 或 >7.45 。	1
	血糖 $<3.5\text{mmol/L}$ 或 $>6.5\text{mmol/L}$; 血 $\text{Na}^+<130\text{mmol/L}$ 或 $>150\text{mmol/L}$; $\text{pH}<7.20$ 或 >7.50 。	2
	血糖 $<2.5\text{mmol/L}$ 或 $>7.5\text{mmol/L}$; 血 $\text{Na}^+<125\text{mmol/L}$ 或 $>155\text{mmol/L}$; $\text{pH}<7.10$ 或 >7.55 。	3



MODS的诊断标准 (简化、书)

器官或系统	诊断标准
循环系统	收缩压 $<90\text{mmHg}$ ，持续1小时以上，或循环需要药物支持维持稳定
呼吸系统	急性起病， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ （已用或未用PEEP），X线胸片见双肺浸润， $\text{PCWP} \leq 18\text{mmHg}$ ，或无左房压升高的证据
肾脏	血肌酐浓度 $>177\mu\text{mol/L}$ 伴有少尿或多尿，或需要血液透析
肝脏	血清总胆红素 $>34.2\mu\text{mol/L}$ ，血清转氨酶在正常值上限的2倍以上，或有肝性脑病
胃肠道	上消化道出血，24小时出血量 $>400\text{ml}$ ，或不能耐受食物，或消化道坏死或穿孔
血液系统	血小板计数 $<50 \times 10^9/\text{L}$ 或减少25%，或出现DIC
代谢	不能为机体提供所需能量，糖耐量降低，需用胰岛素；或出现骨骼肌萎缩、无力

动态变化过程，早期诊断，早期干预



MODS的诊断分型

◆ 原发型MODS

由某些**明确的损伤**作用于机体，直接引起器官功能障碍。MODS出现很快，但SIRS的表现不如继发型MODS的显著，预后比较好。

◆ 继发型MODS

并非由原始损伤本身直接引起，而是机体异常反应的结果。在原始损伤引起的SIRS/CARS基础上，“二次打击”（如感染）可以迅速造成远处多个脏器功能障碍，故继发型MODS与原始损伤之间存在着一段间歇期。



MODS的防治原则

- ◆ 预防是最好的治疗
- ◆ 救治病人必须有整体观点
- ◆ 重视病因治疗
- ◆ 防止过度的免疫-炎症反应
- ◆ 改善氧供和氧耗的关系
- ◆ 临床监测
- ◆ 及早进行脏器功能支持



MODS的预后

◆ 发病率和死亡率仍较高

总死亡率>50%

◆ 衰竭器官的数目越多，病死率越高

衰竭器官数	病死率 (%)
2	50-60
3	75-80
4或以上	100

◆ 存在肺衰和肾衰、老年、原有慢性病基础者病死率更高