

脉搏指示连续心排量监测 (PiCCO) 在脓毒症休克合并心肌损害患者治疗中的临床价值

左小淑 朱睿瑶 周晨亮 周青山

摘要 **目的** 观察脉搏指示连续心排量监测 (pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO) 对脓毒症休克合并心肌损害患者临床治疗的价值。**方法** 将 37 例脓毒症休克合并心肌损害患者随机分为常规对照组 (C 组) 18 例和 PiCCO 组 (P 组) 19 例。C 组放置中心静脉导管, P 组放置中心静脉导管和股动脉 PiCCO 导管, 根据血流动力学监测指标指导患者的液体复苏、血管收缩药物 (多巴胺) 和正性肌力药物 (多巴酚丁胺) 的应用。记录两组患者复苏 6h 后相关参数 (CVP、MAP、ScvO₂、尿量、血乳酸水平)、心功能指标 (NT-proBNP, cTnI) 的变化, 同时记录两组患者 6、24、48h 的液体正平衡量、血管收缩药物 (多巴胺) 和正性肌力药物 (多巴酚丁胺) 的用量。**结果** 与常规对照组 (C 组) 相比, P 组治疗 6h 后 ScvO₂ 升高、血乳酸水平降低, 心功能指标 cTnI 降低, 液体正平衡量增加 (P 均 <0.05); P 组治疗 6、24、48h 多巴酚丁胺用量增加、多巴胺用量减少 (P 均 <0.05); 治疗 24、48h 两组液体正平衡量相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组 CVP、MAP、尿量相比, 差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。**结论** PiCCO 监测可以指导脓毒症休克患者的液体复苏, 在指导正性肌力药物应用的同时还可以减少血管收缩药物的应用、减轻心肌损害。

关键词 脓毒症休克 脉搏指示连续心排量监测 心肌损害

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.019

Clinical Value of the Pulse Indicator Continuous Cardiac Output Monitoring in Patients with Septic Shock and Myocardial Injury. Zuo Xiaoshu, Zhu Ruiyao, Zhou Chenliang, et al. Department of Intensive Care Unit, Renmin Hospital, Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To explore the clinical value of the application of PiCCO system in the treatment of patients with septic shock and myocardial injury. **Methods** Thirty-seven patients with septic shock and myocardial injury were randomly divided into two groups: routing monitoring group (group C) and PiCCO monitoring group (group P), with 18 patients in group C and 19 patients in group P respectively. Patients in group C were given central venous catheterization to monitor hemodynamics, Patients in group P were given central venous catheterization and femoral artery catheterization with PiCCO catheters to monitor hemodynamics. Indexes based on hemodynamic monitoring were used to guide fluid resuscitation and application of vasoconstrictor (dopamine) and positive inotropic drug (dobutamine). Recovery relevant parameters such as central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), central venous oxygen saturation (ScvO₂), urine volume, blood lactic acid and cardiac function parameters such as N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) were observed after treatment for 6 hours. In addition, positive fluid balance, dosages of vasoconstrictor drug (dopamine) and inotropic drug (dobutamine) were measured after treatment for 6, 24 and 48 hours. **Results** After treatment for 6 hours, PiCCO monitoring significantly increased ScvO₂ and positive fluid balance, but obviously decreased blood lactic acid level and cardiac function cTnI, as compared with group C ($P < 0.05$). After treatment for 6, 24 and 48 hours, PiCCO monitoring significantly increased the dosage of dobutamine, but obviously decreased the dosage of dopamine, as compared with group C ($P < 0.05$). Treatment of 24 and 48 hours, there were no significant differences in positive fluid balance between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in CVP, MAP and urine output between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** PiCCO monitoring can guide fluid resuscitation in patients with septic shock, meanwhile, it can also guide the application of inotropic drugs, decrease the dosage of vasoconstriction drugs, and reduce myocardial injury.

Key words Septic shock; Pulse indicator continuous cardiac output; Myocardial injury

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2013CFB238)

作者单位:430060 武汉大学人民医院重症医学科

通讯作者:周晨亮,副主任医师,电子信箱:bigmousezuoxiaoshu@

126.com

脓毒症休克是 ICU 常见的危重疾病,是以全身感染导致多器官功能损害为特征的一组复杂的临床综合征,病情危重,病死率较高。脓毒症休克可以导致多器官功能损害,尤其是合并心肌损害、急性肝肾功能损害、急性肺损伤 (ARDS) 等。有研究表明,临

床上近 40% 脓毒症患者可出现不同程度的心肌损害^[1]。这类患者通常需要接受大量的液体治疗,以保证早期充分的液体复苏和组织器官充分的灌注压,Rivers 等^[2]提出的早期目标导向性方案(early goal-directed therapy, EGDT),对于指导脓毒症休克患者早期液体复苏的集束化治疗具有非常重要的临床价值。然而,广大研究者对于“合适的液体治疗”的界定仍然存有一定的争议^[3,4]。如何保证这类患者具有合适的容量状态,并且在各个特定的容量状态下,如何正确合理选择、使用血管活性药物、正性肌力药物等,要解决这些问题就需要有准确的血流动力学监测手段的介入。

通过使用血流动力学的监测手段来指导这类危重患者的液体复苏,具有非常重要的意义。早在 50 多年以前,肺动脉漂浮导管(pulmonary artery catheters, PAC)就已经得到了临床医生的广泛使用,但令人失望的是,很多研究者已经证实该项监测技术对于改善患者的最终临床结局并不理想^[5]。近来兴起的脉搏指示的连续心排出量监测(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)技术,整合了一种跨肺动脉的热稀释技术(transpulmonary thermodilution technique, TPTD)和持续的进行脉搏波形的分析技术,是一种微创的侵入性操作,能持续动态的监测心排出量、前后负荷、心脏功能等综合指标,全面反映血流动力学和心脏舒缩功能的变化,从而能够准确的帮助临床医生评估患者的容量状态,指导脓毒症休克患者的液体复苏治疗^[6]。

资料与方法

1. 研究对象:本研究选取了 2015 年 1 月~2016 年 1 月期间入住笔者医院 ICU 并确诊为脓毒症休克、同时合并心肌损害的患者 37 例,其中,男性 20 例,女性 17 例,患者年龄 21~75 岁。脓毒症休克诊断标准:按照 2012 年美国危重症协会/欧洲危重症协会国际指南规定^[7],将脓毒症休克定义为存在全身严重感染的患者,经过充分液体复苏后仍不能纠正的低血压状态(即收缩压 < 90 mmHg,或平均动脉压 MAP < 70 mmHg,或收缩压较基础血压下降幅度 > 40 mmHg)。心肌损害的诊断标准为:心排血指数 < 2.0 L/(min · m²), 1 mmHg = 0.133 kPa), cTnI ≥ 0.10 μg/L, 伴左心室射血分数(LVEF) < 50%。将这 37 例患者分为 PiCCO 组(P 组)19 例和常规对照组(C 组)18 例。两组患者在性别、年龄、病情等方面具有可比性。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合脓毒症休克和心肌损害的诊断标准;③进行了血流动力学监测(CVP 或 PiCCO);④同时应用了血管收缩药物和正性肌力药物。排除标准:①年龄 < 18 岁;②孕产妇;③临床上没有发现感染灶的休克患者;④除外各种原发性心脏疾病(如急性心肌梗死、慢性心力衰竭、缺血性心肌病、心脏瓣膜病等)、肺栓塞等。本研究经笔者医院医学伦理委员会批准,并与家属签署知情同意书。

3. 研究方法:PiCCO 组:放置中心静脉导管,并经股动脉放置 PiCCO 导管监测血流动力学变化,参照 EGDT 方案,根据 PiCCO 监测的血流动力学指标进行治疗。治疗方案:若全心舒张末容积(GEDI)、胸腔内血容积(ITBV)、血管外肺水(EVLW)低于正常值范围,可进行液体复苏;若同时伴有体循环阻力指数(SVRI)低于正常值范围,可给予血管收缩药物(多巴胺、去甲肾上腺素、脑垂体后叶素等药物);若伴有心脏指数(CI)降低,可给予正性肌力药物(多巴酚丁胺)治疗。常规对照组:放置中心静脉导管监测血流动力学变化,按照脓毒症早期复苏的 EGDT 方案,根据常规监测的各项复苏指标进行治疗。治疗方案:对怀疑有容量不足的患者进行液体复苏,使中心静脉压达标(8~12 mmHg);同时给予血管收缩药物,维持患者平均动脉压(MAP)在 65 mmHg 以上;对于伴有中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)低于 70% 的患者,可使用正性肌力药物。

4. 监测指标:记录两组患者复苏 6h 后相关参数(CVP、MAP、ScvO₂、尿量、血乳酸水平)的变化,同时记录两组患者 6、24、48h 的液体正平衡量、心功能指标(NT-proBNP, cTnI),并记录两组血管收缩药物(多巴胺)和正性肌力药物(多巴酚丁胺)的用量。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学分析软件进行分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:将两组患者在性别、年龄、疾病类型、病情严重程度、既往基础疾病等方面进行比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	原发病类型(n)				APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男性	女性		消化道穿孔	肠坏死	重症胰腺炎	泌尿系结石	
C 组	18	11	7	48.0 $\pm$ 14.3	5	3	7	3	18.9 $\pm$ 4.5
P 组	19	10	9	44.1 $\pm$ 9.6	6	4	5	4	21.7 $\pm$ 3.7

2. 两组患者复苏 6h 后相关参数(CVP、MAP、ScvO₂、尿量、血乳酸水平)和心功能指标(NT-proBNP、cTnI)比较:与常规对照组(C 组)相比,PiCCO 组治疗 6h 后 ScvO₂ 升高、血乳酸水平降低,心功能指标 cTnI

降低(P 均 < 0.05);两组 CVP、MAP、尿量、心功能指标 NT-proBNP 相比,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 2。

表 2 两组患者治疗 6h 后的 CVP、MAP、ScvO₂、尿量、血乳酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间(h)	CVP(mmHg)	MAP(mmHg)	ScvO ₂ (%)	血乳酸	尿量	NT-proBNP	cTnI(ng/ml)
						(mmol/L)	ml/(kg·h)	(ng/ml)	
C 组	18	0	3.06 $\pm$ 0.94	56.56 $\pm$ 5.08	62 $\pm$ 4	6.8 $\pm$ 3.1	0.39 $\pm$ 0.12	3207 $\pm$ 2058	5.43 $\pm$ 4.62
		6	8.17 $\pm$ 1.95	67.39 $\pm$ 5.24	69 $\pm$ 4	4.7 $\pm$ 2.6	0.71 $\pm$ 0.23	4200 $\pm$ 2684	4.16 $\pm$ 3.34
P 组	19	0	3.47 $\pm$ 1.26	53.63 $\pm$ 5.57	65 $\pm$ 9	7.6 $\pm$ 2.2	0.41 $\pm$ 0.09	3574 $\pm$ 1946	3.98 $\pm$ 2.55
		6	7.74 $\pm$ 1.59	68.58 $\pm$ 5.91	74 $\pm$ 7*	3.3 $\pm$ 0.5*	0.71 $\pm$ 0.14	4497 $\pm$ 1816	1.98 $\pm$ 0.75*

与 C 组治疗 6h 相比,* $P < 0.05$

3. 两组患者 6、24、48h 的液体正平衡量、血管收缩药物(多巴胺)和正性肌力药物(多巴酚丁胺)用量比较:与常规对照组相比,PiCCO 组治疗 6h 后液体正平衡量增加($P < 0.05$),治疗 24、48h 两组液体正平衡量相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);PiCCO 组 6、24、48h 正性肌力药物用量增加、血管收缩药物用量减少(P 均 < 0.05),详见表 3。

表 3 两组患者 6、24、48h 液体正平衡量、多巴胺、多巴酚丁胺用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗时间 (h)	液体正平衡量 (ml)	多巴胺 (mg)	多巴酚丁胺 (mg)
C 组	18	6	3363 $\pm$ 748	263 $\pm$ 92	126 $\pm$ 33
		24	6124 $\pm$ 1020	873 $\pm$ 265	399 $\pm$ 170
		48	8501 $\pm$ 1362	1405 $\pm$ 619	758 $\pm$ 249
P 组	19	6	4314 $\pm$ 1140*	197 $\pm$ 46*	249 $\pm$ 111*
		24	6123 $\pm$ 1617	634 $\pm$ 203*	712 $\pm$ 220*
		48	7519 $\pm$ 1712	927 $\pm$ 258*	1184 $\pm$ 309*

与 C 组同治疗时间相比,* $P < 0.05$

讨 论

脓毒症休克作为重症医学科常见的危重病,其治疗方案的选择、血流动力学的监测、治疗结局和预后的评估等等,给重症医学科的医生带来了极大的挑战。血流动力学的监测结果表明,这类患者通常处于一种全身血管阻力降低、心排出量增加或正常的状态,血流动力学状态极其复杂。近些年来,对这类患

者容量状态的评估、液体复苏方案的选择已经成为研究热点和难点。总之,这类患者的液体复苏很难权衡和把握,对这类患者复杂的血流动力学病理生理机制的正确理解,将会对临床医生液体治疗策略的选择具有很好的指导意义。

为了指导治疗和改善脓毒症患者的临床结局,研究者们研发能够监测这类患者相关生理学参数的技术,这些参数能够加深对脓毒症休克合并多脏器功能损害患者复杂的血流动力学状态的理解。肺动脉导管监测技术(PAC)是近几十年来被广泛应用于临床的有创血流动力学监测技术,毋庸置疑,这项技术提供了很多信息可以帮助临床医生判断脓毒症休克患者的血流动力学状态,但令人失望的是,随机对照试验的研究结果发现使用该监测技术的患者,相对于常规对照组患者而言,并没有显示出更好的临床结局,相反,却大大增加了患者的医疗费用^[8-10]。

肺动脉导管监测技术的失败引发了研究者对脓毒症休克患者复杂血流动力学状态更加深入的研究和思考,随之而来的,是新的血流动力学监测技术的兴起。PiCCO 监测系统,整合了一种跨肺动脉的热稀释技术(TPTD)和持续的进行脉搏波形的分析技术,能对一系列的血流动力学参数进行静态和动态监测。相对于 PAC 技术而言,PiCCO 监测系统具有以下优势:(1)PiCCO 监测是一种微创技术,所以,诸如肺栓塞、严重的心律失常等严重的并发症发生较 PAC 监

测技术显著减少。(2)该系统在监测全心舒张末容积(GEDI)、胸腔内血容积(ITBV)、血管外肺水(EVLW)等参数方面具有独特优势,相对于中心静脉压(CVP)这样的监测参数而言,GEDI、ITBV、EVLW等监测参数对于监测心脏前负荷方面具有更好的优势^[11-13]。(3)PiCCO系统能够对心排出量的相关参数进行持续的血流动力学监测,这对于血流动力学状态千变万化的脓毒症患者的临床治疗具有很好的指导意义。(4)PiCCO系统能够对众多参数进行实时监测,能够对心排出量、心脏前后负荷、心脏功能等综合指标进行监测和整合,相对于单一的参数监测具有更好的指导意义^[6]。

鉴于该系统的优越性,笔者的研究采用了该项监测技术,同时和传统的监测技术进行比较,旨在调查研究使用PiCCO监测系统在脓毒症休克患者复苏参数和相关器官功能指标上的优越性。笔者的研究发现,与常规对照组(C组)相比,PiCCO组治疗6h后ScvO₂升高、血乳酸水平较低、心功能指标cTnI降低(P 均 <0.05)。两组CVP、MAP、尿量、心功能指标NT-proBNP相比,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。提示了利用血流动力学监测手段来指导脓毒症休克患者早期液体复苏有很好的疗效,对该类患者的治疗和预后至关重要,能够有效改善该类患者血流动力学不稳定的状态,提高组织灌注和氧利用,改善微循环,同时能够改善心肌灌注、减少心肌损害。

已有研究表明,脓毒症休克患者容易合并心肌损害,发生的概率约为45.6%~89.4%,但发生心肌损害的机制尚不明确,目前认为可能与细菌毒素直接作用、免疫调节、基因调控、心肌能量代谢障碍、心肌细胞凋亡、心肌肾素-血管紧张素(RAS)系统等因素有关,这些因素的共同作用引起心肌结构和功能异常,导致心肌受损或衰竭等^[14,15]。既往研究表明,可以通过监测肌钙蛋白I(cTnI)和前脑利钠肽(NT-proBNP)来间接反应病情的严重程度,程火星等^[16]研究表明,联合检测cTnI和NT-proBNP对判断和预测感染性休克相关心肌损伤病情和预后有较大的应用价值。

按照Rivers等^[2]提出的EGDT标准,要求早期复苏6h内CVP达标治疗至少应为8~12mmHg,但涉及到临床具体患者,可能合并多种心肺疾病,如胸腹腔压力过高、机械通气等,均会影响CVP的监测,在这些情况下,CVP就不能准确的反映心脏的前负荷状态。对于脓毒症休克患者而言,容量状态的正确评估是治疗的关键,而PiCCO监测系统对危重症患者血

流动力学状态的准确监测,能够指导临床医生做出正确的有效的治疗选择。临床医生能够通过该系统获得一系列参数的详细信息,例如ITBV、EVLW、CFI等参数能够持续的对患者的血流动力学状态进行监测,对于患者最终获得复苏成功、保持足够的组织灌注压、获得最优化的氧运输和利用,都具有极大的帮助。本研究结果表明,与常规对照组(C组)相比,PiCCO组6h液体正平衡量增加($P<0.05$),而治疗24、48h两组液体正平衡量相比差异无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗6、24、48h正性肌力药物用量增加、血管收缩药物用量减少(P 均 <0.05)。提示PiCCO监测系统更注重脓毒症休克患者的早期液体复苏;同时提示在复苏过程中不应仅利用血管收缩药物来维持循环稳定,应同时应用正性肌力药来维持血流动力学的稳定,这样,不仅能减少血管收缩药物的用量,而且能获得更好的复苏效果。

脓毒症休克是一种高动力、低循环阻力的休克,体循环阻力降低是该类患者首要的血流动力学改变,脓毒症休克指南推荐在有效复苏仍不能维持有效灌注情况下,可以使用血管收缩药物,以维持一定的循环阻力,但过高的循环阻力反而可以加重左心负荷,从而导致心功能不全^[2]。本研究结果表明,PiCCO组通过对循环阻力(SVRI)、心排出量(CO)、心脏指数(CI)等参数的监测,在指导正性肌力药和血管收缩药物的合理应用方面,取得了很好的治疗效果。

综上所述,应用PiCCO监测技术对脓毒症休克合并心肌损害患者进行血流动力学监测,不仅可以指导脓毒症休克患者的液体复苏,而且,在指导正性肌力药物应用的同时还可以减少血管收缩药物的应用、减轻心肌损害。由于本研究仅为单中心的回顾性临床研究、研究的样本量偏小,所得出的结果尚有待于开展大样本量、多中心RCT研究来进一步验证。

参考文献

- 1 庄海舟,沈璐华. 脓毒症时心肌损伤发生机制研究进展[J]. 实用医学杂志,2008,24(24):4313-4315
- 2 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19):1368-1377
- 3 O'Neill R, Morales J, Jule M. Early goal-directed therapy (EGDT) for severe sepsis/septic shock: which components of treatment are more difficult to implement in a community-based emergency department? [J]. J Emerg Med, 2012, 42(5):503-510
- 4 Peake S, Webb S, Delaney A. Early goal-directed therapy of septic shock: we honestly remain skeptical [J]. Crit Care Med, 2007, 35(3):994-995

(下转第86页)

应用方面的价值正日益受到重视,如果将基因的甲基化状态与临床肿瘤分期相结合,可用于判断患者的预后。采用特异性去甲基化药物可以恢复已发生甲基化的抑癌基因的活性,达到肿瘤预防和治疗的目的。

参考文献

- 徐若冰, 薛恒川, 王建平, 等. 食管鳞状细胞癌差异 DNA 甲基化位点初筛及异常甲基化谱的构建[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 41(1):28-31
- Brooks J, Cairns P, Zeleniuch - Jacquotte A. Promoter methylation and the detection of breast cancer[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(9):1539-1550
- 李许锋. 食管鳞癌甲基化谱和表达谱的联合分析及早期诊断标志物的筛选[D]. 广州:南方医科大学, 2014
- Baldwin RL, Nemeth E, Tran H, *et al.* BRCA1 promoter region hypermethylation in ovarian carcinoma: a population - based study[J]. Cancer Res, 2000, 60(19):5329-5333
- Vallian S, Sedaghat M, Nassiri I, *et al.* Methylation status of p16 INK4A tumor suppressor gene in Iranian patients with sporadic breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(8):991-996
- Pongtheerat T, Pakdeethai S, Purisa W, *et al.* Promoter methylation and genetic polymorphism of glutathione S - transferase P1 gene (GSTP1) in Thai breast - cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(10):2731-2734
- Ye C, Shrubsole MJ, Cai Q, *et al.* Promoter methylation status of the MGMT, hMLH1, and CDKN2A/p16 genes in non - neoplastic mucosa of patients with and without colorectal adenomas[J]. Oncol Rep, 2006, 16(2):429-435
- Muñoz J, Inda MM, Lázcoz P, *et al.* Promoter methylation of rassf1a associates to adult secondary glioblastomas and pediatric glioblastomas[J]. ISRN Neurol, 2012, 2012(8):576578
- Matsubayashi H, Sato N, Fukushima N, *et al.* Methylation of cyclin D2 is observed frequently in pancreatic cancer but is also an age - related phenomenon in gastrointestinal tissues[J]. Clin Cancer Res,

2003, 9(4):1446-1452

- Karray - Chouayekh S, Trifa F, Khabir A, *et al.* Aberrant methylation of RASSF1A is associated with poor survival in Tunisian breast cancer patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(2):203-210
- Bai X, Fu Y, Xue H, *et al.* promoter hypermethylation in sporadic epithelial ovarian carcinoma: Association with low expression of BRCA1, improved survival and co - expression of DNA methyltransferases[J]. Oncol Lett, 2014, 7(4):1088-1096
- Stefansson OA, Villanueva A, Vidal A, *et al.* BRCA1 epigenetic inactivation predicts sensitivity to platinum - based chemotherapy in breast and ovarian cancer[J]. Epigenetics, 2012, 7(11):1225-1229
- Sharma G, Mirza S, Parshad R, *et al.* Clinical significance of promoter hypermethylation of DNA repair genes in tumor and serum DNA in invasive ductal breast carcinoma patients[J]. Life Sci, 2010, 87(3-4):83-91
- Lee JJ, Ko E, Cho J, *et al.* Methylation and immunoexpression of p16(INK4a) tumor suppressor gene in primary breast cancer tissue and their quantitative p16(INK4a) hypermethylation in plasma by real - time PCR[J]. Korean J Pathol, 2012, 46(6):554-561
- Zhang HY, Liang F, Jia ZL, *et al.* mutation, methylation and expression in breast cancer patients[J]. Oncol Lett, 2013, 6(1):161-168
- Tao MH, Shields PG, Nie J, *et al.* DNA hypermethylation and clinicopathological features in breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 114(3):559-568
- Amara K, Trimeche M, Ziadi S, *et al.* Presence of simian virus 40 DNA sequences in diffuse large B - cell lymphomas in Tunisia correlates with aberrant promoter hypermethylation of multiple tumor suppressor genes[J]. Int J Cancer, 2007, 121(12):2693-2702
(收稿日期:2016-03-17)
(修回日期:2016-04-11)

(上接第 77 页)

- Harvey S, Young D, Brampton W, *et al.* Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care[R]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 19(3):CD003408
- Oren - Grinberg A. The PiCCO monitor[J]. Int Anesthesiol Clin, 2010, 48(1):57-85
- Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, *et al.* The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2007;35: 2016-2024
- Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, *et al.* A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(3):256-264
- Harvey S, Harrison DA, Singer M, *et al.* Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC - Man): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9484):472-477
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, *et al.* A randomized, controlled trial of the use of pulmonary - artery catheters in high - risk surgical patients[J]. N Engl J Med, 2003, 348(1):5-14

- Michard F, Alaya S, Zarka V, *et al.* Global end - diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock[J]. Chest, 2003, 124(5):1900-1908
- Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, *et al.* Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermomodulation[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(2):180-187
- Trof RJ, Danad I, Reilingh MW, *et al.* Cardiac filling volumes versus pressures for predicting fluid responsiveness after cardiovascular surgery: the role of systolic cardiac function[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R73
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):580-637
- 吴丹, 金国强. 脓毒症心肌损害发病机制研究进展[R]. 实南昌大学学报:医学版, 2010, 50(12): 119-122
- 程火星, 谢庆. 肌钙蛋白 I 和脑利钠肽联合检测在感染性休克相关心肌损伤诊治中的应用[J]. 河北医药, 2016, 38(7): 1013-1015
(收稿日期:2016-04-29)
(修回日期:2016-05-10)