

## 复苏理念的更新值得关注

林洪远

当前所采用的失血性休克复苏方法始于 20 世纪 60 年代,并被美国外科医师学院(American college of surgeons)规范在创伤生命支持高级训练课程(advanced trauma life support, ATLS)中,其主要内容是:一旦确认发生失血性休克,便立即和迅速地给予大容量输液,要求维持血压在正常范围内,直至出血被制止,这个过程被描述为“stay and treat”(停下来抢救)。但近 10 余年来,这个经典的复苏方法正在经历重大挑战,一个新的复苏策略正在形成。

### 1 新复苏策略的形成

最早对经典复苏方法提出有力挑战的应是来自 Bickell 等<sup>[1]</sup>于 1994 年提出的研究报告,该报告分析了分别给予 598 例躯干刺通伤患者立即复苏和延迟复苏对预后的影响,结果显示延迟复苏者的生存率明显高于立即复苏者(70%比 62%, $P=0.04$ );另外,在术中失血量、住院时间、各种并发症发生率等方面也表现出前者优于后者。2000 年 Turner 等<sup>[2]</sup>也提供了相似的临床报告,在 1 309 例创伤伤员中,早期复苏伤员的生存率为 89.6%,而延迟复苏为 90.2%。在此前后,多个实验研究均提供了“早期不进行复苏比进行复苏的预后要好”的证据。为什么一项原本以为是天经地义,几乎没有悬念的治疗方法(对失血性休克给予立即和大容量液体复苏)竟然得到与预料相悖的结果呢?分析认为,复苏除了可能延误决定性治疗(如外科手术)外,最重要的原因是,在出血未被有效控制的情况下,大容量液体复苏和提升血压可以导致持续出血、血液稀释和体温下降,进而造成氧输送不足、凝血功能障碍和低体温,正是这 3 个因素构成了对休克伤员生存最大威胁的所谓“死亡三角”——酸中毒、凝血病(coagulopathy)和低体温。所以,对出血未被有效控制前用经典复苏方法增加死亡风险的结果不应感到意外。

基于上述情况,一些学者提出,在出血未被有效制止(如进行决定性的外科手术)前,应该尽快将伤员转送到有手术条件的医院,复苏只在即将手术前才开始进行,这个策略被称作“scoop and run”(卷起就跑)。2002 年由世界卫生组织(WHO)资助的 Cochrane 创伤组所完成的研究报告称:“我们从随机对照的研究中,未发现支持在未被控制出血前进行早期和大容量输液的证据,因此不能肯定液体复苏对出血伤员治疗是有效的。”<sup>[3]</sup>表达了对“scoop and run”的支持。但多数学者对完全颠覆传统复苏方法则持审慎态度,并认为“scoop and run”是有条件的,受到出血速度和伤员可耐受时间的制约。深入的研究证实这种看法是正确的,即早期液体复苏对预后的影响具有高度的模型依赖性。Roberts 等<sup>[4]</sup>对既往 16 项实验研究所做的荟萃分析(2001 年)显示,采用大鼠断尾制作的失血模型,在断尾 $<50%$ (少量失血)者中,不复苏比复苏预后好,液体复苏组的总死亡率为 34.7%,不复苏组的总死亡率为 15.2%,相对比值比( $OR$ )=2.88;但在断尾 $>50%$ (大量失血)者中,则复苏比不复苏预后好,液体复苏组的总死亡率为 52.1%,不复苏组的总死亡率为 79.8%, $OR=0.25$ 。另一份对 44 项实验研究所做的荟萃分析也显示,在用主动脉损伤、器官切除和断尾 $>50%$ 制作的大失血模型中,复苏的预后较不复苏好,相对危险度( $RR$ )=0.48~0.76,其中主动脉损伤的  $RR=0.48$ , $P<0.001$ <sup>[5]</sup>。

由此看来,对失血性休克是否需要早期复苏取决于失血的情况和伤员状态,为避免伤员在短期内死亡,对大出血和严重休克患者给予液体复苏是必要的,但同时也应该避免因快速和大量液体复苏所引发的问题。这样,一个主张低度干预的复苏策略——“treat and run”(边治边走)便理所当然地被提出。在这种复苏模式中,要求用尽可能少的液体(有限复苏)将血压维持在能够勉强保持组织灌注的较低水平,即“可允许性低血压”(permissive hypotension),这个策略得到了多项研究的支持。对 Burris 等 9 项研究(1992—2000 年)的荟

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院(原解放军第三〇四医院)

作者简介:林洪远(1949-),男(汉族),广东新会人,主任医师,全军重症医学专业委员会主任委员,中国病理生理学会危重病医学专业委员会副主任委员,中华医学会重症医学分会常委,北京危重病学会副主任委员,全军普外专业委员会危重病组组长,中华外科学会外科危重病及感染学组副组长。

分析显示,以低血压为目标进行复苏的死亡率为 20.3%(31/153),以正常血压为目标进行复苏的死亡率为 60.9%(109/179), $RR=0.33$ 。

上述新的复苏策略已经开始向临床推荐。2003 年,美国和加拿大创伤学会在总结了美军近 10 余年来海外战争中的救治经验后,提出了战场条件下休克的复苏方案<sup>[6]</sup>:①评估是否需要复苏主要依据伤员意识和脉搏状态;②如果意识清楚、桡动脉有力,便不须给予任何输液;③对脉搏微弱和意识水平降低者应给予输液;④复苏应使收缩压维持在 80~85 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);⑤复苏应给予小剂量的高渗晶体或人工胶体液。虽然这个方案来自于战伤研讨会,是为战场而制定,但与“treat and run”的理念和核心思想是完全一致的,即“在维持生命体征于基线的基础上,减轻因复苏而造成的出血”,因此,应该适用于平时创伤的院前抢救。

## 2 新复苏策略的有限性和有待回答的问题

低血压可允许维持的时间是多久?不难理解,低血压维持的时间越长,随后复苏的难度就越大,后期病程的并发症就越多。不能排除这种可能性,有限复苏在早期取得的好处可能会被后期高发和严重的并发症所抵消,甚至更糟。所以,救治现场决定是否需要复苏及复苏中维持血压的目标不仅要考虑出血的严重程度,还要考虑完全复苏被延迟可能的时间。但目前还没有就血压水平与机体可耐受时间的关系进行过深入的研究。

在死于创伤的伤员中,约 60%与创伤性脑损伤(TBI)有关,其中因脑缺血造成的继发性脑损伤是重要原因之一。为避免脑缺血,要求维持平均动脉压(MAP)至少 $>90\sim 110$  mm Hg。所以,对伴有 TBI 的休克伤员不推荐使用“可允许性低血压”。

新复苏策略是否适用于创伤导致的其他类型的低容量性休克,如广泛的软组织挫裂伤、烧伤等也尚未进行研究,故目前暂不宜将其推广到这些类型的创伤。

## 3 对复苏液体的评价及选择

包括晶体液或胶体液在内的多种复苏液体可供选择,但选择哪一类或哪一种液体更有益于复苏的争论已经由来已久,相信还会继续下去。从扩容角度看,胶体液显然优于晶体液。从历史看,用大容量晶体液复苏始于越战时期,这也恰是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)开始出现的时期,因此,从逻辑上讲,ARDS 的发生被认为与输入大量晶体液有关。但深入的研究证实,ARDS 的发生与大量使用晶体液并无直接联系,使用胶体液复苏并不能阻止或减少 ARDS 的发生。相反,多数研究发现,使用晶体液复苏能够获得比胶体液更好的预后。新近 John(2005 年)报告的 1 186 例创伤性休克复苏结果显示,白蛋白复苏患者的病死率为 13.6%,生理盐水复苏患者的病死率为 10%( $P=0.06$ )。值得注意的是,在未合并脑损伤患者,使用晶体液和胶体液复苏对预后并无影响(病死率均为 6.2%);但在合并脑损伤患者,预后的差异相当惊人,胶体液复苏患者的病死率为 24.5%,晶体液复苏患者的病死率为 15.1%( $P<0.01$ )<sup>[7]</sup>。

为什么理论上占据优势的胶体液在实际应用中不尽人意,目前还难有十分令人信服的解释,学者们一般归咎于胶体液可以渗漏到血管外,因而加重水肿并延缓水肿消退,但这个理由充分吗?要完全排斥胶体液在休克复苏中的地位至少在目前难以被多数医师所接受。在 2003 年美、加创伤学会联合制定的复苏方案会议上,55%的参会者仍然主张使用胶体液复苏,近 70%的参会者主张晶体与胶体联用<sup>[6]</sup>。确实,胶体液至少在理论上具有强大的复苏优势,如用量少、组织水肿轻、扩容时间持久、改善循环更迅速有效等。此外,白蛋白所含的硫醇还具有拮抗氧自由基,从而抑制炎症反应的能力。人工合成的中分子羟乙基淀粉(HES)也具有“堵漏”从而减轻渗漏综合征的作用。这种优势很难使医师舍弃胶体液在复苏中的使用。合理的液体选择方式应该是:晶体液为开始复苏的首选及主要选择(Ⅱ类证据);胶体液可在对晶体液复苏反应满意时加用(Ⅲ类证据);从经济方面考虑,应优先使用非蛋白类胶体液(Ⅱ类证据)。

目前,复苏中最普遍使用的晶体液是乳酸林格液,其优点是来源方便、价格低廉、电解质浓度与血液完全一致,大容量输入不会导致电解质紊乱;但弊病是能够引发较严重的炎症反应<sup>[8]</sup>。近年较推崇的是质量分数为 7.5%的高渗盐水(HS),尤其是添加了质量分数为 6%的右旋糖酐混合液体(HSD),该液体用量少、扩容指数高、组织水肿轻、血流动力学改善好,很有临床推广使用价值<sup>[9]</sup>,尤其对合并 TBI 的伤员更是如此<sup>[10]</sup>。

在胶体液选择方面,虽然白蛋白为天然胶体,且具有许多扩容以外的益处,但来源困难、价格昂贵,且有病毒感染的风险,因此不宜作为首选。目前对白蛋白最好的替代物是 HES 类的产品“万汶”,万汶作为 HES

家族的最新成员,在合成工艺上作了显著的改良:分子质量适中且均匀,保持了大分子物质维持有效血容量的基本作用;降低羟基的摩尔取代级别至 0.4,有利于分子降解而减少蓄积;增加 C2/C6 取代的比例至 9/1,有助于分子的稳定。这些变化明显地减少了 HES 的不良反应,使万汶成为目前所有人工胶体液中最安全的药物。

#### 4 关于输血和使用止血药物的问题

对失血性休克进行输血治疗理论上是符合逻辑的。问题在于新鲜血液难以获得,而库存血液由于存在如免疫抑制、红细胞刚性指数增加、残留的白细胞分泌促炎和细胞毒性介质等一系列弊病而使输血治疗受到限制。有资料显示,在同样伤情下,输血量多少可以独立地影响伤员预后,所以临床不得不对输血采取谨慎态度<sup>[11]</sup>。目前临床一般制定的输血标准为血红蛋白低于 70 g/L。

促凝血药物用于失血性休克的辅助治疗同样是合乎逻辑的,但应当避免使用具有全身作用的促凝血药物。当前,重组活化 VII 因子是个非常有吸引力的候选者,它仅与血管损伤所暴露的内皮下组织因子结合,然后在局部活化外源性凝血系统,因此没有全身的促凝作用。目前该药主要被推荐在脑出血患者中使用,但并不意味着对暂时无法止血的创伤患者不能使用,影响该药使用的最大障碍是极其昂贵的价格。

#### 5 新复苏药物的研制

新的复苏策略是力争用尽可能低的血压维持组织灌注和氧合,而当前的复苏液体主要是通过提升容量和血压来保障组织灌注和氧合,因此难以在新复苏理念中有所作为,并使新复苏理念的发挥受限。研制在容量和血压不变的情况下,能够更好地改善组织灌注和氧合的药物,对于实施新复苏策略显然是十分需要的。目前,几种有希望的药物正在研究中。①具有携氧能力的血红蛋白制品:这种制品不但使血源更充足,输血更方便和安全,而且能够增加组织氧输送。研制有携氧能力的血红蛋白制品的工作已经有数十年的历史,迄今尚未获得成功。目前,人多聚血红蛋白(human polymerized hemoglobin)已经通过 I 期和 II 期临床研究,初步证明是安全和有效的,正在进行 III 期临床研究。②减阻聚合物(drag-reducing polymers, DRPs):DRPs 属于一类分子质量  $>10^6$  u、线性结构、可溶于血液的高分子物质。研究显示,DRPs 能够降低血液湍流阻力,因此,可以在不改变血压的情况下增加血流量。芦荟(aloe vera)即为这种物质,以其为基础的小量输液治疗在失血性休克实验模型中显示了良好的改善氧耗和预后的效果,目前尚未进入临床研究。③乙酰丙酮酸:休克和复苏主要有缺血性损伤和再灌注损伤两个风险。再灌注损伤不仅发生在复苏阶段,也存在于低灌注状态,因此伤后早期的“有限复苏”、“可控制性低血压”或者最后的“完全复苏”伤员都存在较突出的氧自由基损伤问题。在上述过程中,使用具有抗氧化损伤作用的复苏液体无疑能够改善该类伤员的预后。乙酰丙酮酸具有清除氧自由基的能力,使  $\text{CH}_3\text{COCOO}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ 。实验研究显示,在失血性休克、缺血/再灌注、脓毒症模型中,用含有乙酰丙酮酸的林格液复苏能够有效减轻氧应激状态,保护黏膜屏障,提高动物存活率。目前该制剂也尚未进入临床使用。

#### 参考文献:

- Bickell W H, Wall M J, Pepe P E, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1105 - 1109.
- Turner J, Nicholl J, Webber L, et al. A randomised controlled trial of prehospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma [J]. *Health Technol Assess*, 2000, 4: 1 - 57.
- Kwan I, Bunn F, Roberts I. On behalf of the WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding following trauma (Cochrane Review) [CP/OL]. The Cochrane Library, Issue 1. Oxford; Update Software, 2002.
- Roberts I, Evans P, Bunn F, et al. Is the normalising of blood pressure in bleeding trauma patients harmful [J]? *Lancet*, 2001, 357: 385 - 387.
- Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials [J]. *J Trauma*, 2003, 55: 571 - 589.
- Champion H R. Combat fluid resuscitation: introduction and overview of conferences [J]. *J Trauma*, 2003, 54 (5 Suppl): S7 - 12.
- Devlin J W, Barletta J F. Albumin for fluid resuscitation: implications of the saline versus albumin fluid evaluation [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62: 637 - 642.
- Rhee P, Wang D, Ruff P, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28: 74 - 78.
- Wade C E, Kramer G C, Grady J J, et al. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran - 70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies [J]. *Surgery*, 1997, 122: 609 - 616.
- Suarez J I, Qureshi A I, Bhardwaj A, et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26: 1118 - 1122.
- Malone D L, Dunne J, Tracy J K, et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma [J]. *J Trauma*, 2003, 54: 898 - 905.