

· 标准与指南 ·

欧洲危重病协会关于危重患者中胶体应用的共识

潘爱军 刘宝

虽然新近的证据表明液体复苏中胶体液可能有害,但临床上胶体比晶体更多地应用于患者的治疗。欧洲危重病协会因此根据目前常用胶体(如羟乙基淀粉(HES)、明胶和人血白蛋白)的安全性和有效性的最新证据,达成了共识性意见,于 2012 年 2 月在线刊登在 *Intensive Care Med* 杂志上,并于最近正式发表^[1]。以下就该指南的要点进行简单介绍。

1 胶体在综合性重症监护病房(ICU)患者中的应用

1.1 白蛋白:1998 年,一项循证医学研究报道,在低血容量烧伤或者低蛋白血症患者中应用白蛋白及血浆蛋白组分比非蛋白类液体或晶体可明显增加死亡风险^[2]。随后一项包括 7000 例 ICU 危重患者的随机对照研究[生理盐水与白蛋白复苏研究(SAFE)]^[3]表明,应用 4% 白蛋白液体和 0.9% 生理盐水的死亡风险是一致的。其后的一项荟萃分析(Meta 分析)^[4]也提示,白蛋白比无蛋白液体或者小剂量白蛋白液体可总体上降低并发症包括死亡的发生率。在安全性方面,虽然人血白蛋白可能有潜在的导致病毒性疾病和朊病毒传播的风险,但基于大规模药品安全性监控之上的研究结果提示,其副作用和严重不良事件的发生率在低水平^[5]。最新的胶体应用安全性综述发现白蛋白是最安全的胶体^[6]。

1.2 人工胶体:一项在 2007 年和 2009 年更新的 Meta 分析^[7]发现,对于综合性 ICU 内包括创伤、烧伤、脓毒症和接受外科手术的患者,应用 HES 与晶体,或改良明胶与晶体,或右旋糖酐与晶体,二者之间在病死率方面均无统计学差异。在安全性方面,有 3 篇综述^[5-6,8]提示,在所有的人工胶体(包括 HES、明胶和右旋糖酐)中均存在肾脏方面的副作用。如果以白蛋白作为参考胶体,人工胶体过敏反应的发生率分别为:HES 4.51%、右旋糖酐 2.32%、明胶 12.4%,HES 使用后皮肤瘙痒的发生率明显增加。

2 胶体在特殊患者中的使用

2.1 白蛋白

2.1.1 脓毒症和严重感染:新近一项包括 17 项研究的 Meta 分析^[9]结果提示,使用白蛋白比使用非蛋白液体伴随的病死率下降,尤其对于疟疾患儿,白蛋白比明胶能够降低死亡风险。对于 SAFE 研究^[3]中的 1218 例严重脓毒症患者的亚组分析显示,白蛋白使用后 28 d 病死率下降。接受 4% 白蛋白组和 0.9% 生理盐水组需要肾脏替代治疗以及替代治疗的时间相当^[10]。另外,最近一项多中心的随机对照试验证实,液体冲击治疗可明显增加严重感染危重患儿的 48 h 病死率^[11]。

2.1.2 心脏手术:一项对接近 2 万例冠状动脉旁路移植术

(CABG)患者的回顾性分析^[12]显示,使用白蛋白比使用 HES 或者右旋糖酐有降低死亡风险的作用。另一项包括了 1346 例成人和儿科患者的 Meta 分析^[13]显示,白蛋白和晶体液在离心泵预充阶段的血液丢失量相近。

2.1.3 颅脑外伤:同样来自于 SAFE 研究创伤亚组的分析显示,接受 4% 白蛋白组比 0.9% 生理盐水组有较高的死亡风险。这些患者 2 年后具有较高的远期病死率和更多的神经系统后遗症^[3,14]。

2.2 人工胶体

2.2.1 脓毒症:一项随机对照试验^[15]比较了 10% HES 200/0.5 和乳酸林格液的复苏效果,发现前者有着更高的病死率,尤其对于接受大剂量 HES 200/0.5 的患者(21 d 内累积剂量达到 136 ml/kg)比稍低剂量者(21 d 内累积剂量 48 ml/kg)病死率明显增加,而在晶体液组未显示出累积剂量和病死率之间的相关性。随后的一项 Meta 分析^[16]比较了在严重脓毒症和脓毒性休克患者中使用 HES 和其他复苏液体的效果也提示,使用前者的病死率增加。接受 HES 治疗的严重脓毒症患者比接受乳酸林格液治疗的患者需要输注更多的红细胞;在急性肾损害(AKI)方面,研究发现对于严重脓毒症患者使用 6% HES 200/0.6 比 3% 明胶可增加 AKI 的发生^[17]。另外一项多中心研究^[15]比较了 10% HES 200/0.5 和乳酸林格液在严重脓毒症患者中的应用,发现存在剂量依赖性肾衰竭发生的副作用。多变量回顾性分析^[18]显示,累积剂量 > 33 ml/kg 无论是 HES 还是明胶均伴随有较高的 AKI 发生风险。AKI 定义为在脓毒症患者中需要接受肾脏替代治疗或者肌酐较基线值增高 2 倍。一项前瞻性的对照研究^[19]提示,在严重脓毒症患者中 4% 明胶和 6% HES 130/0.4 是发生 AKI 的高危因素。

2.2.2 心脏外科:对接近 2 万例 CABG 患者的回顾性研究^[12]发现,应用白蛋白比应用 HES 或右旋糖酐的死亡风险减低。对于心脏手术患者,应用中分子质量和高分子质量 HES 制剂,在累积剂量低于 20 ml/kg 时比应用白蛋白组术后出血量增加^[20]。在一项纳入了 563 例心脏手术患者的回顾性评价^[21]中发现,应用 10% HES 200/0.45 是 AKI 发生的独立危险因素(AKI 定义为术后 4 d 内血清肌酐升高 50%)。

2.2.3 颅脑外伤或颅内出血:在 2225 例成人外伤患者中使用 HES 比未使用者脑损害的发生风险增加^[22]。在 160 例蛛网膜下腔出血的患者中,初始复苏时每日较高的人工胶体使用将伴随着更多的输血需求^[3]。一项针对动脉瘤性脑出血的队列研究提示,明胶或者 HES 存在剂量依赖性增加的输血需求,且 6 个月时的神经系统结局更差^[23]。

2.2.4 器官捐献者的液体复苏:在 1996 年的一项随机对照研究^[24]发现,肾移植患者在起始的 8 d 内接受 6% HES 复苏者

较只接受 3%明胶者肾脏替代治疗的需求增加。随后的非随机队列研究^[25-26]证实, HES 是这些患者中移植功能延迟恢复的一项危险因素。

3 人工胶体的副作用取决于胶体的张力和剂量

3.1 高张性与非高张性胶体:最近一项 Meta 分析^[27]比较了高张性白蛋白和 HES 液体之间的疗效, 发现高张性白蛋白可减少 AKI 发生风险, 提高生存率; 而高张性 HES 却增加了 AKI 的发生风险。在一项国际性的前瞻性队列研究^[28]中, 针对休克患者的复苏治疗, 相对于使用晶体或者低张性胶体如明胶或者 4%白蛋白, 使用高张性的胶体如 6%或 10%的右旋糖酐或 HES 以及 20%~25%白蛋白伴随着肾脏不良事件的增加; 此外, 输注大于 2 L 的人工合成的高张性胶体是发生肾脏不良事件的高危因素之一。一项关于 ICU 患者急性肾衰竭的预防和处理问题的共识会议^[29]指出, 由于高张性液体(淀粉类、右旋糖酐和 20%~25%白蛋白)可能导致肾衰竭发生而不推荐应用于 ICU 危重患者。

3.2 人工胶体的剂量依赖性不良反应:在多数国家均没有人工胶体的累积剂量限值。在法国, 对颅内出血用药过程中并发严重出血事件的药品不良反应监测结果显示, 针对 6% HES200/0.6 确定的累积剂量限值为 80 ml/kg, 而针对明胶则没有每日或累积剂量限值, 直到最近出现了人工胶体剂量相关性不良反应事件, 胶体剂量问题才逐渐成为人们关注的焦点。大量的系统性回顾性研究和临床研究^[5, 15, 21, 23, 28, 30-31]提示, 人工胶体的不良反应如凝血病、肾损害以及 HES 相关的皮肤瘙痒等可能与剂量有关。在 2 个月内使用 10% HES 200/0.45 达到 140 ml/kg 或者 4 d 内使用 6% HES 130/0.4 达 80 ml/kg 即可导致永久性肾衰竭的发生; 在使用 HES 达到 100 ml/kg 或者右旋糖酐达 90 ml/kg 的患者可以见到广泛的泡沫样组织细胞浸润、器官肿大、腹水和骨髓纤维化改变; 血小板减少、肝衰竭可见于 HES 130/0.4 或者 HES 200/0.5 用量达到 170 ml/kg 以后^[32]。一项针对脓毒症患者的随机对照研究^[17]显示, 即使使用较低累积剂量的 HES, 当 6% HES 200/0.6 用量达到 31 ml/kg 时比使用 3%明胶时 AKI 的发生风险升高 1 倍以上; 使用 10% HES 200/0.5 达到 70.4 ml/kg 后急性肾衰竭的发生率有所增加。心脏外科患者围手术期及术后 1 d 使用 10% HES 预测 AKI 发生的合适的容量截点是 14 ml/kg^[21]。对于 HES, 根据分子质量和取代基的程度推荐的每日剂量为 20~50 ml/kg^[33], 目前还没有证据支持 6% HES 130/0.4 可以用到每日 50 ml/kg 以上。

4 新的淀粉类制剂的安全性

一项 Meta 分析^[34]支持新一代淀粉类胶体(HES 130/0.4)没有凝血系统副作用的说法。现有大量的资料证明, 对于外科患者使用 HES 130/0.4 比使用老一代的 HES 200/0.5 所估计的失血量减少^[35]。然而, 另外 2 篇 Meta 分析^[6, 16]和 1 篇综述^[36]发现, 在证明老一代 HES 和新一代 HES 对肾功能和失血量的影响方面, 临床资料还不够充分。

5 推荐意见

5.1 对严重脓毒症患者不推荐使用相对分子质量 $\geq 200\ 000$

和/或取代基 >0.4 的 HES 制剂; 不推荐在 ICU 其他具有发生 AKI 风险的患者中使用 HES。

5.2 建议 HES130/0.4 应用于严重脓毒症和其他有 AKI 或出血风险的 ICU 患者, 仅出于临床试验性治疗而不是常规性的治疗。

5.3 推荐白蛋白可用于严重脓毒症患者的液体复苏治疗。

5.4 推荐颅脑外伤患者的液体治疗应除外白蛋白; 建议在颅脑外伤或颅内出血的患者中不要使用人工胶体。

5.5 建议除非出于临床试验性治疗目的, 不要对 ICU 存在急性肾衰竭或出血高风险的患者使用明胶。

5.6 建议除非出于临床试验性治疗目的, 不要对器官捐献者使用 HES 或者明胶。

5.7 建议一些新的胶体应用于临床只能在以患者自身为安全参数得以确立之后, 而不是建立在根据那些血流动力学参数基础之上的一些小规模的关键性研究。

5.8 建议除非出于临床试验性治疗的目的, 不要采用高张盐水用于液体复苏。

5.9 建议对现存的 HES 剂量限值重新评估; 建议评估剂量限值是否同样适用于明胶类液体。

参考文献

- [1] Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2012, 38:368-383.
- [2] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 1998, 317:235-240.
- [3] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004, 350:2247-2256.
- [4] Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*, 2004, 32:2029-2038.
- [5] Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*, 2004, 139:552-563.
- [6] Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*, 2011, 253:470-483.
- [7] Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD000567.
- [8] Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23:721-738.
- [9] Akech S, Gwer S, Idro R, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials*, 2006, 1:e21.
- [10] Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 2011, 37:86-96.
- [11] Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*, 2011, 364:2483-2495.
- [12] Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, et al. Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest*, 2003, 123:1853-1857.
- [13] Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18:429-437.
- [14] Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid

- resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 2007, 357:874-884.
- [15] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008, 358:125-139.
- [16] Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA, et al. Renal outcomes and mortality following hydroxyethyl starch resuscitation of critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Med*, 2009, 3:e196-209.
- [17] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*, 2001, 357:911-916.
- [18] Schabinski F, Oishi J, Tuche F, et al. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*, 2009, 35:1539-1547.
- [19] Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med*, 2011, 39:1335-1342.
- [20] Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72:527-533.
- [21] Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B, et al. Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit Care Med*, 2009, 37:1293-1298.
- [22] Lissauer ME, Chi A, Kramer ME, et al. Association of 6% hetastarch resuscitation with adverse outcomes in critically ill trauma patients. *Am J Surg*, 2011, 202:53-58.
- [23] Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg*, 2008, 22:257-268.
- [24] Citanova ML, Leblanc I, Legendre C, et al. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet*, 1996, 348:1620-1622.
- [25] Robert R, Guillhot J, Pinsard M, et al. A pair analysis of the delayed graft function in kidney recipient: the critical role of the donor. *J Crit Care*, 2010, 25:582-590.
- [26] Giral M, Bertola JP, Foucher Y, et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation*, 2007, 83:1174-1181.
- [27] Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*, 2010, 14:R191.
- [28] Schortgen F, Girou E, Deye N, et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med*, 2008, 34:2157-2168.
- [29] Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181:1128-1155.
- [30] Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol*, 2005, 152:3-12.
- [31] Arellano R, Gan BS, Salpeter MJ, et al. A triple-blinded randomized trial comparing the hemostatic effects of large-dose 10% hydroxyethyl starch 264/0.45 versus 5% albumin during major reconstructive surgery. *Anesth Analg*, 2005, 100:1846-1853.
- [32] Schmidt-Hieber M, Lodenkemper C, Schwartz S, et al. Hydrops lysosomal generalisatus—an underestimated side effect of hydroxyethyl starch therapy? *Eur J Haematol*, 2006, 77:83-85.
- [33] Kasper SM, Meinert P, Kampe S, et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology*, 2003, 99:42-47.
- [34] Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, et al. Hydroxyethyl starches: different products—different effects. *Anesthesiology*, 2009, 111:187-202.
- [35] Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, et al. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg*, 2008, 107:382-390.
- [36] Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; CD007594.

(收稿日期:2012-12-17)

(本文编辑:李银平)

·学术活动预告·

《中华危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文通知

《中华危重病急救医学》杂志编辑委员会与天津生物化学制药有限公司拟于 2012 年共同举办《中华危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

- 1 征文内容:有关注射用氯化可的松琥珀酸钠在急诊、危重症领域的临床应用经验总结和基础研究。可为论著或病例报告形式,具体书写要求和格式请参考本刊稿约(刊登于每年第 1 期第 63~64 页和第 7 期第 447~448 页),以及在本刊刊出的论著和病例报告类论文。
- 2 首次征文时间:2012 年 4 月开始,2013 年 3 月 31 日截止。
- 3 征集方式:稿件请以“第一作者姓名+论文题目”命名,发送至 cccm@em120.com 或 tjbp-xueshuzu@163.com,邮件主题请注明“琥珀氢可征文”。本活动只接受电子邮件投稿。
- 4 注意事项:①尚未公开发表的论文;②内容须具有科学性、先进性和实用性,数据须准确无误;③为方便联系,稿件上请注明:单位、地址、邮编、电话、邮箱以及所有作者姓名。
- 5 评审办法:征文结束后由本活动专家委员会对征文进行评审,论文第一作者视为获奖者,获奖名单刊登于《中国危重病急救医学》杂志上。
- 6 奖项设置:一等奖 2 名,赞助参加国际重要学术会议 1 次;二等奖 3 名,赞助参加国内重要学术会议 1 次;三等奖 5 名,赞助参加省内学术会议 1 次;凡参与者均可获得精美纪念礼品 1 份。
- 7 联系人:徐津鹏;电话:022-24891391,13820882016。