

·综述·

感染性休克时血管活性药物的选择与应用

李缺缺 张久之

感染性休克是由感染引起的全身灌注异常所导致的、以广泛细胞缺氧及重要器官功能障碍为特征的临床综合征,临床表现以低血压及面色苍白、四肢发凉、皮肤花斑、尿量减少等组织低灌注为主要特征。一般认为,感染性休克患者经液体复苏后,平均动脉压(MAP)仍然 $<65\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)时需要加用血管活性药物。2012 年严重感染与感染性休克指南推荐尽可能早期复苏,即 3 h 内完成晶体液的复苏,对早期液体复苏无反应的低血压,主张 6 h 内完成应用血管活性药物,以维持 $\text{MAP}\geq 65\text{ mmHg}$ ^[1]。但临床上对严重感染与感染性休克患者考虑更早地应用血管活性药物,即在液体复苏的同时联合应用血管活性药物,以尽早恢复和维持 $\text{MAP}\geq 65\text{ mmHg}$,保证重要器官灌注,预防器官损伤。血管活性药物是感染性休克重要的循环支持手段,理想的血管活性药物应能迅速提高血压,改善心脑血管的血流灌注,同时增加肾脏和肠道等内脏器官的血流灌注,纠正组织低氧,防止多器官功能障碍综合征(MODS)的发生,但是事实并非如此。因为血管活性药物的作用机制不同,种类较多,其临床适应证不同,有关感染性休克患者血管活性药物的选择一直是近年来的热门话题,现就常用血管活性药物相关研究进展进行概述。

1 去甲肾上腺素(NE)是感染性休克的一线用药

NE 是肾上腺素能神经末梢释放的递质,属于儿茶酚胺类,具有兴奋 α 和 β -受体的双重效应。NE 兴奋 α -受体的作用较强,通过提升 MAP 而改善组织灌注;对 β -受体的兴奋作用为中度,可以提高心率和增加心脏做功,但由于其增加静脉回流充盈和对右心压力感受器的作用,可以部分抵消心率和心肌收缩力增加而导致的心脏做功增多,从而相对减少心肌氧耗。针对感染性休克,NE 一直以来被推荐作为一线血管活性药物,临床应用中也得到了进一步的验证。

1.1 NE 对肾脏功能具有保护作用: 由于 NE 对 α -受体和 β -受体均有兴奋作用,而前者兴奋有引起血管痉挛、导致器官缺血的可能(特别是肾脏),早期的动物研究也有报道动脉内注射 NE 可引起急性肾功能衰竭(肾衰),但其应用剂量较大,与现阶段临床应用不符^[2-3]。近年来研究证实,在感染性休克中,NE 对肾功能具有保护作用。如 Albanèse 等^[4]的一项关于临床 14 例感染性休克患者的前瞻性研究发现,应用 NE 后 12 例患者 24 h 内尿量和肌酐清除率明显增加,血清肌酐水平明显下降。

1.2 改善内脏器官灌注: 内脏器官血流灌注减少是感染性休克的主要病理生理特点,感染性休克时肠道黏膜对缺血、缺氧十分敏感,肠道黏膜屏障功能破坏是引起多器官功能障碍的重要因素,故感染性休克时保持和改善肠道血流灌注尤为重要。内毒素性休克的动物和临床试验均证实,NE 能够改善内毒素引起的外周血管扩张,增加全身和内脏器官的血流量和氧输送,改善胃肠道血流灌注^[5-6]。

1.3 增加心排量(CO): 由于 NE 能够提高外周血管阻力,有理由相信 NE 可能会导致 CO 下降。但感染性休克本身具有外周血管阻力明显降低的特征,决定了应用 NE 后 CO 不会降低,而且 NE 也能显著增强心肌收缩力,使心率增快、CO 增多。Hamzaoui 等^[7]的一项临床研究显示,应用 NE 后 MAP 从 $(54\pm 8)\text{ mmHg}$ 增至 $(76\pm 9)\text{ mmHg}$,心排血指数(CI)从 $(3.2\pm 1.0)\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 增至 $(3.6\pm 1.1)\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$,每搏量指数(SVI)从 $(34\pm 12)\text{ mL/m}^2$ 增至 $(39\pm 13)\text{ mL/m}^2$,全心舒张期末容积指数(GEDVI)从 $(694\pm 148)\text{ mL/m}^2$ 增至 $(742\pm 168)\text{ mL/m}^2$,心功能指数(CFI)从 $(4.7\pm 1.5)\text{ L/min}$ 增至 $(5.0\pm 1.6)\text{ L/min}$ 。证明 NE 能升高感染性休克患者的血压,增加 CO,增加肾脏、内脏及脑血流。Persichini 等^[8]通过动物实验也证实了随着 NE 剂量减低,MAP 及 CO 均减少,再次证明了 NE 升高 MAP 的同时增加了 CO。

2 多巴胺(DA)在感染性休克中的重新定位

DA 是 NE 的前体,为儿茶酚胺类药物之一,其对多巴胺受体、 α -受体、 β -受体均具有兴奋作用。DA 的药理作用与剂量密切相关: $0.5\sim 5.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的 DA 主要可以激动多巴胺受体,使肾、肠系膜、冠状动脉(冠脉)及脑血管扩张; $5\sim 10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的 DA 主要可以激动 β -受体,表现为心脏的正性肌力作用,增加心肌收缩力及心率。近年来,随着临床上对 DA 的大量研究,其不良反应也越来越受到关注,临床应用受到限制^[9]。2008 年国际严重感染与感染性休克治疗指南推荐 NE、DA 皆作为感染性休克时的首选血管活性药物^[10];但 2012 年该指南将 DA 作为替代 NE 的升压药物而降为第二位,并且 DA 仅用于心率较慢或心动过缓的患者。上述推荐的改变是基于大量研究的结果^[1]。

2.1 小剂量 DA 无肾脏保护作用: Di Giantomaso 等^[11]通过动物实验发现,小剂量 DA 不能增加肌酐清除率;Bellomo 等^[12]的一项大型随机试验以及 Kellum 和 M Decker^[13]的荟萃分析(Meta 分析)也证明,小剂量 DA 既不能恢复尿量、增加肌酐清除率,也不能降低急性肾衰的发生率和 28 d 病死率。故小剂量 DA 无肾脏保护功能,暂不推荐常规使用。

2.2 对内脏功能影响: 关于 DA 能否引起胃肠道黏膜缺血、加重缺氧,一直是讨论的热点。近年来的研究显示,DA 与 NE 对

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.015

基金项目:辽宁省自然科学基金(2011B012)

作者单位:116011 辽宁,大连医科大学重症医学研究所,大连医科大学附属第一医院重症医学科

通信作者:张久之,Email:zhjzh9@aliyun.com

感染性休克患者外周血流量和胃黏膜灌注的影响无明显差异^[14]。但目前的研究更倾向于 NE 能改善内脏灌注和氧合,而小剂量 DA 尽管可增加胃肠道血流量,但由于肠壁内血液分流以及肠道需氧量增加,反而会加重缺氧^[15]。

2.3 增加心律失常发生率及病死率:2011 年一项纳入 1 679 例内科重症监护病房(ICU)患者的随机、对照、开放的临床研究比较了在液体复苏后应用 DA 与 NE 后的疗效。结果发现:DA 组 28 d 的病死率为 52.5%,而 NE 组为 48.5%($P=0.1$);无论是 ICU 6 个月病死率还是 12 个月病死率均无统计学差异。但 DA 组心源性休克的病死率明显增加,且 DA 组心律失常明显增加(24.1%比 12.4%, $P<0.001$)^[16]。2012 年国外一项大样本(2 769 例患者)的 Meta 分析表明,NE 与 DA 相比能显著降低感染性休克患者住院期间的病死率,降低心律失常的发生率^[17]。我国一项纳入 9 个随机对照临床试验(RCT)共 3 179 例休克患者的 Meta 分析结果也显示,DA 与 NE 相比能使感染性休克患者住院期间死亡风险增加 12%,其差异具有统计学意义^[18]。国内另一项纳入 11 个 RCT 共 1 718 例患者的 Meta 分析也同样证明,NE 较 DA 能改善感染性休克患者的病死率^[19]。

2.4 对内分泌功能的影响:研究发现低剂量的 DA 能够使血浆中内源性激素,如促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)的含量增加 100 倍,抑制垂体的功能有可能导致部分垂体功能减退^[20]。低剂量 DA 还能够通过作用于免疫细胞受体而干扰细胞介导的免疫反应和损害甲状腺功能^[21]。

3 肾上腺素(EP)仍然不作为感染性休克的首选药物

EP 具有强烈的 α 和 β -受体的双重兴奋效应,主要表现为心肌收缩力增强,心率加快,心肌耗氧量增加,皮肤、黏膜及内脏小血管收缩,冠脉和骨骼肌血管扩张。小剂量 EP ($0.01 \sim 0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)主要激动 β_1 、 β_2 -受体,增加心肌收缩力和 CO,扩张周围血管,而 α -受体效应不明显;剂量增至 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,除 β -受体效应外, α -受体效应明显;剂量 $>0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,明显激动 α -受体,表现出强烈的周围血管收缩作用。尽管目前国外大样本(540 例)的 RCT 并未发现 EP 较 NE 更容易导致病死率增加〔相对危险度(RR) = 0.96,95%可信区间(95%CI) 0.77 ~ 1.21〕^[22-23],但国外对于 EP 的负面作用报道较多。如一项比较 EP 与 NE 对心肌功能影响的实验室研究发现,EP 和 NE 均能改善感染性休克小鼠的血流动力学状态和 CO,但 EP 组小鼠的心率、心肌耗氧量增加,且心律失常的发生率也增加^[24]。最近国外一项前瞻性的临床研究也从病理学角度证明了 EP 对感染性休克患者的心肌损害:结合临床和尸检,对 20 例感染性休克死亡患者(排除未满 18 岁、妊娠、有过心脏手术或心肺复苏术、急性神经疾病、嗜铬细胞瘤患者)进行了跟踪研究,结果发现全部患者存在不同程度的肌溶解和间质纤维化,95%的患者存在收缩带坏死,90%的患者存在单核细胞浸润和间质水肿,30%的患者存在组织出血等心肌损害表现,且单核细胞的浸润程度和肌溶解与 EP 的最大剂量有关^[25]。因此,一直以来都

不把 EP 作为感染性休克的一线用药。2012 年国际严重感染与感染性休克治疗指南推荐,若需额外药物维持足够血压,EP 可以补充或替代 NE(推荐级别:2B)^[1]。

4 血管加压素(AVP)在感染性休克中的新认识

AVP 是休克时机体释放的具有血管收缩作用的一种重要的内源性应激激素。2012 年国际严重感染与感染性休克治疗指南将 AVP 推荐作为感染性休克治疗的一线血管活性药物,可以在应用 NE 的同时,使用小剂量的 AVP(0.03 U/min),从而使 AVP 在近年受到更广泛的关注^[1]。

目前认为,AVP 是一种无强心作用的长效血管收缩剂,可明显降低 CO 和肝、肠血流量,大剂量 AVP 可能会造成心脏及内脏局部缺血。现有资料显示,AVP 并不增加 CO 和心率,甚至降低心率,从而降低心肌氧耗,减少快速性心律失常等不良事件的发生^[26]。Gordon 等^[27]进行的一项纳入 779 例患者的大样本研究也证明,相对于 NE,AVP 能降低感染性休克患者的心率,但不降低 CO 及其他器官灌注。

多项比较 AVP 和 NE 疗效的多中心研究显示,单独应用 AVP 较应用 NE 的死亡风险及室上性心律失常的风险均增加^[28-30],故不支持常规单独使用 AVP。关于对肾脏灌注的影响,一项国外的多中心双盲随机对照临床试验共纳入 778 例患者,被随机分为应用低剂量 AVP($0.01 \sim 0.03 \text{ U/min}$)或 NE ($5 \sim 15 \text{ g/min}$)两组。在高危肾损伤患者中,应用 AVP 组的肌酐清除率较高,肾衰发生率、28 d 病死率均比 NE 组低,需要肾脏替代治疗(RRT)的患者也较少^[31]。证明 AVP 能减缓肾衰的进程和降低感染性休克急性肾损伤患者的病死率。

一项关于加压素和 NE 升压效果的对比研究共纳入了 130 例感染性休克患者,随机分为两组(每组 65 例),分别单独应用特利加压素和 NE。结果:加压素组达到目标 MAP 的比例为 63%(95%CI 51%~75%),NE 组为 67.7%(95%CI 56%~79%),两组之间差异无统计学意义^[32],从而更加肯定了加压素在感染性休克中的作用。国外最新一项纳入 24 例患者的临床研究比较了应用加压素前后的血流动力学状况,发现加压素能改善低血压患者的血流动力学状态,舒张肺动脉和增加冠脉供血,对心率、CO、每搏量、MAP 无明显影响^[33]。

关于 AVP 对病死率的影响近年也有新的报道。国内一项纳入 139 例患者的 RCT 研究,治疗组 66 例,静脉注射垂体后叶激素 $0.017 \sim 0.042 \text{ U/min}$ ($1.0 \sim 2.5 \text{ U/h}$),如血流动力学不稳定,再加用儿茶酚胺类药物;对照组 73 例,单独应用儿茶酚胺类血管活性药物如 NE。结果发现,治疗组和对照组 28 d 病死率无明显差异(40.9%比 46.6%, $P>0.05$)。但对于急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分低于 25 分的患者,治疗组病死率明显低于对照组^[34]。一项纳入 9 项独立研究、共计 998 例患者的 Meta 分析比较了 AVP 与 NE 对感染性休克患者病死率的影响,结果发现,AVP 和 NE 均能够降低感染性休克患者的病死率(42.5%比 49.2%, $RR=0.87$,95%CI 0.75~1.00, $P=0.05$)^[35]。说明 AVP 对于感染性休克是安全的,还可以加快儿茶酚胺类药物减量或停药,其临床应用值得我们推广。

5 多巴酚丁胺(Dobu)

Dobu 具有强烈的 β_1 、 β_2 -受体和中度的 α -受体兴奋作用,能增加心肌收缩力,提高 CO、每搏量,作用强度与应用剂量呈正相关,心肌收缩力和 CO 增加的同时使外周阻力有所下降,有利于心肌供需平衡和心脏功能恢复。故 Dobu 是心源性休克的常用血管活性药物。最近,国外一项包含 228 例患者的前瞻性研究调查了各种休克(感染性休克、心源性休克、低血容量性休克等)血管活性药物的选择情况,也证实了 Dobu 是心源性休克最常用的血管活性药物,提示其在心源性休克中的地位受到肯定^[36]。当感染性休克患者出现低心排时,也可应用 Dobu,其剂量应从小剂量($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)开始,根据病情变化进行调整,当剂量大于 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时可引起心率增快或心律失常。

5.1 对器官功能的影响:Dobu 通过兴奋 β_1 -受体增加 CO 和氧输送,以改善器官灌注。通过兴奋 β_2 -受体使肠道等器官内的血流重新分布,改善肠道缺氧,降低氧耗,使胃肠黏膜 pH 值升高。Joly 等^[37]通过临床研究也证明,Dobu 增加 CO 的同时可增加肠道血流,改善胃黏膜灌注。Duke 等^[38]选择肾功能轻度受损的危重患者 25 例,分别应用 DA($200 \mu\text{g}/\text{min}$)或 Dobu ($175 \mu\text{g}/\text{min}$)静脉注射 5 h,结果 Dobu 组血肌酐清除率明显增加。提示 Dobu 对危重症患者的肾脏功能具有保护作用。2013 年国外一项对小鼠的实验研究发现,Dobu 能够提高全身性感染大鼠的生存率,改善肝循环及肝功能,提示 Dobu 对肝脏具有保护作用^[39]。

但 Hernandez 等^[40]的一项针对 20 例患者的随机双盲研究认为,Dobu 较安慰剂组并不能改善血流动力学、代谢、微循环灌注,故 Dobu 在感染性休克复苏中的作用仍然有争议。

5.2 小剂量 Dobu 与 NE 的联合用药:研究发现,NE 联合 Dobu 用于感染性休克,可以增加 CI,改善内脏血流灌注,降低乳酸水平,其效果优于单独使用 NE 或 DA^[41-43]。原因可能是感染性休克患者常常伴有心功能不全,Dobu 兴奋 β_1 -受体,增强心肌收缩力,改善心功能,增加 CI,而不明显增加组织氧耗,使组织器官缺血、缺氧减轻,乳酸产生减少;同时,兴奋 β_2 -受体改善内脏血供,内脏血供增加对血乳酸摄取、代谢增加,使动脉血乳酸浓度下降。然而感染性休克患者血压普遍降低,Dobu 升高血压作用弱,与 NE 联用可达到协调作用的效果。

2012 年一项前瞻性随机双盲对照研究比较了联合应用 NE 和 Dobu 或 EP 对感染性休克患者的影响,共纳入 60 例感染性休克患者。结果发现,EP 组较 Dobu 组氧输送明显增高,而 Dobu 组血乳酸清除率、尿量、动脉血 pH 值均较 EP 组显著增高,两组在 28 d 病死率和不良反应上无显著差异^[44]。另一项纳入 330 例患者的多中心随机双盲对照研究比较了 NE 联合 Dobu 和单独使用 EP 对感染性休克患者病死率的影响,结果发现两组 ICU 病死率及 28 d 病死率均无显著差异^[22]。

6 去氧肾上腺素(Ph)不推荐用于感染性休克

Ph 是 α -受体激动剂,其升压作用比 NE 弱而持久,对心肌无兴奋作用,可反射性地兴奋迷走神经使心率减慢。当患

者有明显心动过速时可选用 Ph,但该药有可能会减少内脏血流,降低 CO,还能减少肾血流量,现在已很少用于休克的救治^[45-46]。一项 Dobu 与 Ph 的比较研究发现,Dobu 既能增加 MAP,也能增加 CO;而 Ph 虽然能增加 MAP,但由于其增加了体循环血管阻力而使 CO 降低^[47]。故 2012 年国际严重感染与感染性休克治疗指南建议不推荐 Ph 用于感染性休克的治理,除非存在以下情况:①NE 引起了严重的心律失常;②高心排伴持续性低血压;③联合应用正性肌力药物/升压药物和低剂量的 AVP 不能达到目标 MAP 时,作为挽救治疗(推荐级别:IC)^[1]。

7 多种血管活性药物的联合应用

关于血管活性药物的联合应用,目前研究较多、指南比较肯定的是两种药物的联合应用,如 NE 联合应用 Dobu 和 NE 联合应用 DA。然而,当两种血管活性药物仍无法纠正休克的时候,是否应该考虑多种血管活性药物的联合应用,其应用效果如何,值得我们进一步研究。最近,国外的一项回顾性研究报道了多种血管活性药物联合用于休克(包括感染性休克、心源性休克、低血容量性休克等)患者预后的影响,调查 118 例患者,66 例满足条件,其中 29 例感染性休克患者同时应用 3 种或以上血管活性药物,结果感染性休克患者中只有 1 例生存,存活率为 3%^[48]。提示多种血管活性药物联用也不一定改善感染性休克患者的预后。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [2] Baehler RW, Kotchen TA, Ott CE. Failure of chronic sodium chloride loading to protect against norepinephrine-induced acute renal failure in dogs [J]. Circ Res, 1978, 42(1): 23-27.
- [3] Cronin RE, Erickson AM, de Torrente A, et al. Norepinephrine-induced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure [J]. Kidney Int, 1978, 14(2): 187-190.
- [4] Albanèse J, Leone M, Garnier F, et al. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients [J]. Chest, 2004, 126(2): 534-539.
- [5] Sautner T, Wessely C, Riegler M, et al. Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood flow, and oxygen metabolism in porcine endotoxin shock [J]. Ann Surg, 1998, 228(2): 239-248.
- [6] 吴丽娟,何权瀛,李刚,等.多巴胺及去甲肾上腺素对脓毒性休克患者血流动力学及组织氧合的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(1): 18-22.
- [7] Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension [J]. Crit Care, 2010, 14(4): R142.
- [8] Persichini R, Silva S, Teboul JL, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous pressure in human septic shock [J]. Crit Care Med, 2012, 40(12): 3146-3153.
- [9] 尹明,沈洪.抗感染性休克治疗的认识还在争议中 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(1): 10-12.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Intensive Care Med, 2008, 36(1): 296-327.

- [11] Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, et al. Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine [J]. *Chest*, 2004, 125(6):2260-2267.
- [12] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group [J]. *Lancet*, 2000, 356(9248):2139-2143.
- [13] Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(8):1526-1531.
- [14] De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(6):1659-1667.
- [15] Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely III Patients (SOAP) Study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3):589-597.
- [16] Nathan Coxford R, Lang E, Dowling S. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of shock [J]. *CJEM*, 2011, 13(6):395-397.
- [17] De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(3):725-730.
- [18] 赵阳, 王倩, 臧彬. 多巴胺与去甲肾上腺素治疗感染性休克疗效比较的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(6):679-685.
- [19] 周飞虎, 宋青. 去甲肾上腺素与多巴胺对脓毒性休克应用疗效的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8):449-454.
- [20] Piazza O, Pulcrano G, Fiori PL, et al. Toll-like receptor kinetics in septic shock patients: a preliminary study [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012, 25(2):425-433.
- [21] Piazza O. TLRs genetic expression: a tool to predict and diagnose sepsis before its clinical evidence? [J]. *Shock*, 2010, 33(2):225.
- [22] Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9588):676-684.
- [23] Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(12):2226-2234.
- [24] Ducrocq N, Kimmoun A, Furmaniuk A, et al. Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(5):1083-1091.
- [25] Schmittinger CA, Dünser MW, Torgersen C, et al. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study [J]. *Shock*, 2013, 39(4):329-335.
- [26] Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(3):599-612.
- [27] Gordon AC, Wang N, Walley KR, et al. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock [J]. *Chest*, 2012, 142(3):593-605.
- [28] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009 [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(20):1935-1944.
- [29] Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4 Suppl):e43-51.
- [30] Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(4):494-503.
- [31] Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(1):83-91.
- [32] Zhang Z, Shi HW, Sun JH, et al. Use of hypophysis in hypotensive patients with low systemic vascular resistance following cardiopulmonary bypass [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(8):615-619.
- [33] Daley MJ, Lat I, Mieux KD, et al. A comparison of initial monotherapy with norepinephrine versus vasopressin for resuscitation in septic shock [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(3):301-310.
- [34] 韩旭东, 孙华, 黄晓英, 等. 垂体后叶素与去甲肾上腺素治疗感染性休克比较的临床研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(1):33-37.
- [35] Serpa Neto A, Nassar AP, Júnior, Cardoso SO, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2012, 16(4):R154.
- [36] Bahloul M, Samet M, Chaari A, et al. Use of catecholamine for shocks. A continuous Debate! [J]. *Tunis Med*, 2012, 90(4):291-299.
- [37] Joly LM, Monchi M, Cariou A, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(6):1983-1986.
- [38] Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? [J]. *Crit Care Med*, 1994, 22(12):1919-1925.
- [39] Fink T, Heymann P, Taha-Melitz S, et al. Dobutamine pretreatment improves survival, liver function and hepatic microcirculation after polymicrobial sepsis in rat [J]. *Shock*, 2013, 40(12):129-135.
- [40] Hernandez C, Bruhn A, Luengo C, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(8):1435-1443.
- [41] 伍海斌, 孙小聪, 黄河. 不同血管活性药物对感染性休克患者血流动力学和组织氧代谢的影响 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(21):63-64, 66.
- [42] 杨玉敏, 章华萍, 丁刚, 等. 多巴胺及去甲肾上腺素联合多巴酚丁胺对感染性休克患者早期血乳酸及肾灌注的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(12):2206-2208.
- [43] 杨毅, 邱海波, 谭焰, 等. 多巴酚丁胺联用去甲肾上腺素和多巴胺对感染性休克绵羊内脏器官灌注的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(11):658-661.
- [44] Mahmoud KM, Ammar AS. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2012, 16(2):75-80.
- [45] Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial [J]. *Crit Care*, 2008, 12(6):R143.
- [46] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock [J]. *Circulation*, 1997, 95(5):1122-1125.
- [47] Ohta M, Kurimoto S, Ishikawa Y, et al. Cardiovascular Effects of Dobutamine and Phenylephrine Infusion in Sevoflurane-anesthetized Thoroughbred Horses [J]. *J Vet Med Sci*, 2013, 75(11):1443-1448.
- [48] Prys-Picard CO, Shah SK, Williams BD, et al. Outcomes of patients on multiple vasoactive drugs for shock [J]. *J Intensive Care Med*, 2012, 28(4):237-240.

(收稿日期:2013-12-03)

(本文编辑:李银平)