

羟乙基淀粉溶液对感染性休克患者外源性凝血途径及活化蛋白 C 的影响

吕杰 李童 刘方 安友仲

【摘要】 目的 观察羟乙基淀粉溶液复苏对感染性休克患者外源性凝血途径及活化蛋白 C (APC) 的影响。方法 采用单中心前瞻性研究方法,选择 2009 年 11 月至 2014 年 10 月北京大学人民医院重症加强治疗病房 (ICU) 收治的液体复苏治疗的感染性休克患者 84 例,按随机数字表法分为两组,乳酸林格液组 (RL 组, 40 例) 应用乳酸林格液扩容,羟乙基淀粉组 (HES 组, 44 例) 应用羟乙基淀粉 130/0.4 扩容。复苏前及复苏后 6、12、24 h 取血,测定凝血酶原时间 (PT)、组织因子 (TF)、组织因子途径抑制物 (TFPI) 及 APC,同时记录患者住院时间及病死率。结果 RL 组液体复苏前后 PT、TF、TFPI 及 APC 均无明显改变; HES 组复苏后 PT 也无明显改变,且两组间差异无统计学意义。HES 组复苏后 TF 逐渐降低,并于 24 h 时明显低于复苏前 (U/L: 15.80 ± 7.32 比 31.40 ± 2.75 , $P < 0.05$); 但各时间点与 RL 组比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。HES 组复苏后 12 h、24 h 时 TFPI 较复苏前略有升高 ($\mu\text{g/L}$: 1.32 ± 0.22 、 1.14 ± 0.09 比 0.63 ± 0.54), 且高于 RL 组同时时间点 ($\mu\text{g/L}$: 0.84 ± 0.69 、 0.95 ± 0.30), 但组内及组间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。HES 组复苏后 APC 逐渐降低,且复苏后 6、12、24 h 时明显低于 RL 组 (mg/L : 3.38 ± 3.00 比 5.98 ± 4.12 , 3.31 ± 1.94 比 5.33 ± 3.71 , 3.42 ± 2.64 比 7.53 ± 4.67 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。HES 组 ICU 住院时间明显短于 RL 组 (d : 12.50 ± 8.83 比 17.10 ± 16.60 , $t = 9.037$, $P < 0.001$), 但病死率差异无统计学意义 [40.9% ($18/44$) 比 60.0% ($24/40$), $\chi^2 = 2.339$, $P = 0.126$]。结论 应用乳酸林格液或羟乙基淀粉进行液体复苏对患者的 PT 均无明显影响; 但羟乙基淀粉可能会抑制外源性凝血途径的过度激活,同时对蛋白 C 的活化也存在抑制作用。

【关键词】 感染性休克; 乳酸林格液; 羟乙基淀粉; 外源性凝血途径; 活化蛋白 C

The influence of hydroxyethyl starch on exogenous coagulation and active protein C in patients with septic shock Lyu Jie, Li Tong, Liu Fang, An Youzhong. Department of Surgical Intensive Care Unit, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: An Youzhong, Email: bjicu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of hydroxyethyl starch solution on exogenous coagulation and active protein C (APC) in the patients with septic shock. **Methods** A single-center prospective study was conducted. Eighty-four consecutive patients with septic shock admitted to intensive care unit (ICU) of Peking University People's Hospital from November 2009 to October 2014 were enrolled. The patients were randomized into two study groups by random digits table: Ringer lactate solution group (RL group, $n = 40$) and hydroxyethyl starch group (HES group, $n = 44$), and Ringer lactate solution or hydroxyethyl starch 130/0.4 was used for resuscitation respectively. Peripheral blood was collected at four time points: before resuscitation, 6, 12, and 24 hours after resuscitation. The prothrombin time (PT), tissue factor (TF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and APC were determined, and the length of ICU stay and the mortality were recorded. **Results** There were no significant differences in PT, TF, TFPI, and APC before and after resuscitation in RL group. No change in PT was found after resuscitation in HES group, and no significant difference was found as compared with RL group. TF after resuscitation in HES group was decreased gradually, and the level at the 24 hours after resuscitation was significantly lower than that before resuscitation (U/L: 15.80 ± 7.32 vs. 31.40 ± 2.75 , $P < 0.05$); but there was no significant difference at all time points when compared with that of RL group (all $P > 0.05$). TFPI at 12 hours and 24 hours after resuscitation in HES group was increased when compared with before resuscitation ($\mu\text{g/L}$: 1.32 ± 0.22 , 1.14 ± 0.09 vs. 0.63 ± 0.54). TFPI in HES group was significantly higher than that in RL group ($\mu\text{g/L}$: 0.84 ± 0.69 , 0.95 ± 0.30), but there was no significant differences between two groups (both $P > 0.05$). APC after resuscitation in HES group was decreased gradually, which was

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.01.007

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2011-872); 北京大学人民医院研究与发展基金 (RDC2009-01)

作者单位: 100044 北京, 北京大学人民医院 SICU

通讯作者: 安友仲, Email: bjicu@163.com

significantly lower than that in RL group at 6, 12, 24 hours after resuscitation (mg/L: 3.38 ± 3.00 vs. 5.98 ± 4.12 , 3.31 ± 1.94 vs. 5.33 ± 3.71 , 3.42 ± 2.64 vs. 7.53 ± 4.67 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The length of ICU stay in HES group was significantly shorter than that in RL group (days: 12.50 ± 8.83 vs. 17.10 ± 16.60 , $t = 9.037$, $P < 0.001$), but there was no significant difference in mortality between HES group and RL group [40.9% (18/44) vs. 60.0% (24/40), $\chi^2 = 2.339$, $P = 0.126$]. **Conclusions** Both RL and hydroxyethyl starch fluid resuscitation did not affect the PT of the patients. The use of hydroxyethyl starch probably inhibits excessive activation of the exogenous coagulation and hyper-coagulation in the early stage of sepsis, and inhibits activation of protein C as well.

【Key words】 Septic shock; Ringer lactate solution; Hydroxyethyl starch; Exogenous coagulation; Active protein C

全身性感染及感染性休克是患者入住重症加强治疗病房 (ICU) 的重要病因,凝血/纤溶系统功能紊乱在其发生发展中起非常重要的作用^[1-3]。在感染性休克的液体复苏治疗中,人们常常需要大量使用各种液体扩充血容量。目前常用的胶体主要有羟乙基淀粉、琥珀酰明胶、白蛋白等;晶体主要有乳酸林格液、醋酸林格液^[4-5]、生理盐水等。而这些液体的大量输注可能引起凝血/抗凝系统功能的变化。

长期以来,晶体与胶体在临床液体治疗中的优劣一直存在争论,特别是近年来关于严重全身性感染的强化胰岛素及胶体复苏治疗的研究 (VISEP 研究)^[6]、关于严重全身性感染患者应用羟乙基淀粉及乳酸林格液的研究 (6S 研究)^[7]、关于 ICU 应用羟乙基淀粉和盐水进行液体复苏的研究 (CHEST 研究)^[8]等多个大规模多中心前瞻性临床研究的问世,人们发现人工胶体溶液在大量输注时难以被机体迅速清除,从而积聚于细胞或间质导致器官功能损害。尤其是曾被广泛应用的羟乙基淀粉有增加肾脏损伤与干扰凝血的风险。但长期以来,人工胶体溶液如低分子右旋糖酐、羟乙基淀粉等在临床被用于凝血功能障碍的防治,为了解羟乙基淀粉溶液影响凝血的确切机制,趋利避害,故进行了本研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象及入选、排除标准:本研究为单中心前瞻性研究,选择 2009 年 11 月至 2014 年 10 月入住本院 ICU 的感染性休克患者。

1.1.1 入选标准:① 年龄 18~85 岁;② 符合感染性休克的诊断标准;③ 6 h 内复苏时应用晶体液或胶体液 ≥ 30 mL/kg;④ 24 h 内未应用浓缩红细胞、血浆等血制品;⑤ 未应用明显影响凝血及纤溶系统的药物;⑥ 既往无直接影响凝血功能的疾病。

1.1.2 排除标准:① 存在严重心功能衰竭等难以承受液体复苏的情况;② 复苏过程中出现大出血等需要使用血制品;③ 存在严重肾功能不全;④ 患者或其家属要求终止研究等其他需要终止研究的情况。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者家属知情同意。

1.2 分组及治疗:将入选的感染性休克患者按随机数字表法分为两组。乳酸林格液组 (RL 组) 应用乳酸林格液扩容,羟乙基淀粉组 (HES 组) 应用羟乙基淀粉 130/0.4 扩容。

1.3 病例资料搜集:记录患者性别、年龄、身高、体质量、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、ICU 住院时间、预后等一般资料,并检测凝血指标的变化。于复苏前及复苏后 6、12、24 h 分别取血 2~3 mL,离心 5 min 取上清,于低温冰箱保存。统一人员和时间测定凝血酶原时间 (PT);应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测反映外源性凝血途径变化的指标组织因子 (TF)、组织因子途径抑制物 (TFPI),以及反映抗凝途径变化的指标活化蛋白 C (APC) 水平。

1.4 统计学处理:全部数据采用 SPSS 16.0 软件进行处理,连续变量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两样本均数比较采用 t 检验,多个样本均数比较采用 F 检验;分类变量采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 (表 1):共入选 84 例感染性休克患者,男性 30 例,女性 54 例;年龄 30~85 岁;原发病包括腹腔术后感染、消化道穿孔、肠坏死、腹腔感染、多发伤术后肺部感染、白血病化疗及骨髓移植后粒细胞缺乏继发感染、实体器官移植术后感染、脾切除术后爆发性感染等。RL 组 40 例,最初 6 h 内复苏应用乳酸林格液平均 3 060 mL,24 h 入液量平均 5 884 mL;HES 组 44 例,最初 6 h 复苏应用羟乙基淀粉 130/0.4 平均 1 932 mL,24 h 入液量平均 4 770 mL。两组患者性别、年龄、身高、体质量、APACHE II 评分差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),但 HES 组 ICU 住院时间明显短于 RL 组 ($P < 0.01$),而两组患者预后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 不同液体复苏两组感染性休克患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	预后 [例 (%)]	
		男性	女性						死亡	存活
RL 组	40	14	26	64.7 ± 13.7	164.3 ± 7.3	66.6 ± 11.3	25.3 ± 4.5	17.10 ± 16.60	24 (60.0)	16 (40.0)
HES 组	44	16	28	65.7 ± 15.1	167.0 ± 6.7	65.9 ± 12.0	27.9 ± 5.9	12.50 ± 8.83	18 (40.9)	26 (59.1)
检验值		$\chi^2 = 0.927$		$t = 1.737$	$t = 1.247$	$t = 1.293$	$t = 1.602$	$t = 9.037$	$\chi^2 = 2.339$	
P 值		0.591		0.083	0.220	0.196	0.117	< 0.001	0.126	

注: RL 组为乳酸林格液扩容组, HES 组为羟乙淀粉 130/0.4 扩容组; APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, ICU 为重症加强治疗病房

2.2 两组 PT 的变化比较 (表 2): 两组患者复苏后 PT 均稍有延长, 但组内各时间点两两比较差异均无统计学意义, 且两组间比较差异也无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 2 不同液体复苏两组感染性休克患者复苏前后 PT 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PT (s)			
		复苏前	复苏 6 h	复苏 12 h	复苏 24 h
RL 组	40	13.70 ± 3.30	14.30 ± 1.87	15.20 ± 4.43	15.00 ± 4.29
HES 组	44	14.50 ± 2.42	14.40 ± 2.29	14.80 ± 2.91	14.40 ± 4.63
t 值		0.816	0.153	0.280	0.493
P 值		0.420	0.899	0.872	0.625

注: RL 组为乳酸林格液扩容组, HES 组为羟乙淀粉 130/0.4 扩容组; PT 为凝血酶原时间

2.3 两组外源性凝血标志物的变化比较 (表 3): RL 组 TF、TFPI 随时间推移均无明显变化 (均 $P > 0.05$)。HES 组 TF 随时间延长逐渐降低, 复苏 24 h 时明显低于复苏前 ($P < 0.05$), 但各时间点 TF 与 RL 组比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); HES 组复苏 12 h、24 h TFPI 均较复苏前升高, 且高于 RL 组, 但组内及组间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 3 不同液体复苏两组感染性休克患者复苏前后 TF、TFPI 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TF (U/L)			
		复苏前	复苏 6 h	复苏 12 h	复苏 24 h
RL 组	40	23.50 ± 3.30	20.20 ± 8.70	22.10 ± 5.30	22.90 ± 8.40
HES 组	44	31.40 ± 2.75	22.50 ± 6.30	23.90 ± 2.16	15.80 ± 7.32 ^a
t 值		1.171	0.413	0.311	1.263
P 值		0.248	0.682	0.758	0.207

组别	例数 (例)	TFPI (μg/L)			
		复苏前	复苏 6 h	复苏 12 h	复苏 24 h
RL 组	40	0.95 ± 0.54	0.79 ± 0.56	0.84 ± 0.69	0.95 ± 0.30
HES 组	44	0.63 ± 0.54	0.58 ± 0.16	1.32 ± 0.22	1.14 ± 0.09
t 值		1.875	1.176	0.914	0.612
P 值		0.068	0.249	0.366	0.537

注: RL 组为乳酸林格液扩容组, HES 组为羟乙淀粉 130/0.4 扩容组; TF 为组织因子, TFPI 为组织因子途径抑制物; 与本组复苏前比较, ^a $P < 0.05$

2.4 两组 APC 的变化比较 (表 4): RL 组随时间推移 APC 水平略有上升, HES 组略有下降, 但组内比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。HES 组复苏后 6、12、24 h APC 水平均明显低于 RL 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 4 不同液体复苏两组感染性休克患者复苏前后 APC 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	APC (mg/L)			
		复苏前	复苏 6 h	复苏 12 h	复苏 24 h
RL 组	40	6.01 ± 3.61	5.98 ± 4.12	5.33 ± 3.71	7.53 ± 4.67
HES 组	44	4.12 ± 3.70	3.38 ± 3.00	3.31 ± 1.94	3.42 ± 2.64
t 值		1.660	2.319	2.242	3.559
P 值		0.105	0.026	0.031	0.001

注: RL 组为乳酸林格液扩容组, HES 组为羟乙淀粉 130/0.4 扩容组; APC 为活化蛋白 C

3 讨论

脓毒症的病理生理表现是感染所致的全身炎症反应综合征 (SIRS), 是由人体对严重感染不恰当的免疫反应的诸多表现组成, 其实质是毛细血管内皮细胞的损伤及其级联放大^[9-10]。全身血管的内皮细胞表面积高达约 6 000 m²。感染病原体波及局部毛细血管, 使其内皮细胞受损肿胀并释放大量炎症介质, 导致“第一次打击”^[11]; 局部毛细血管的血液成分聚集并被激活, 释放出更多的炎症介质随血流播散至全身, 形成了“第二次打击”, 使全身的毛细血管内皮细胞肿胀, 导致更大量血液成分聚集, 产生并释放更多的炎症介质, 引起恶性循环而放大损伤, 正是基于全身毛细血管内皮这一大平台, 内皮细胞损伤肿胀与血液成分聚集, 所以 SIRS 的发生发展必然伴随着凝血状态变化, 严重者往往出现弥散性血管内凝血 (DIC)^[10-11]。

血管内皮细胞一旦损伤, 其下方基底膜处的 TF 即被活化且释放入血^[12-13]。而活化的 TF 加上聚集的血液细胞成分可以迅速激活凝血通路上的多种凝血因子等, 导致机体凝血 / 抗凝系统功能紊乱; 这种凝血功能的紊乱加上内皮细胞肿胀, 即造成了类

似于毛细血管内微血栓形成而失去对组织器官的灌注,使得细胞代谢物质交换障碍,最终导致多器官功能障碍综合征(MODS)。目前临床上常以肝素^[14-16]、丹参注射液^[17]、血必净注射液^[18]等来试图抑制感染性休克后出现的微血栓形成、微循环障碍等问题。

本研究病例数较少,但也可以看到,应用羟乙基淀粉复苏为主的感染性休克患者 ICU 住院时间相对较短,但两组病死率差异无统计学意义。与国外研究结果相似^[6-8,19]。

羟乙基淀粉溶液是临床最为常用的人工胶体溶液之一,其对患者凝血功能的影响也备受关注^[20]。Treib 等^[21]发现羟乙基淀粉分子质量越大,取代级越高,对凝血的影响就越大,且随着药物的分解、代谢,对凝血的影响逐渐消失。近年来动物实验及临床观察发现,凝血/抗凝系统功能紊乱贯穿于感染性休克发生发展的全过程^[3],是脓毒症发生发展及预后的决定因素之一^[22]。

本研究发现,与常用的晶体溶液乳酸林格液相比^[23],羟乙基淀粉溶液并不能改变凝血功能状态,两组患者 PT 在液体复苏前后并无明显改变;但是 HES 组血清 TF 含量降低,而 TFPI 水平似有升高的趋势。这一现象引起了我们的思考:在感染性休克患者,正是前述的血管内皮细胞损伤使得 TF 暴露于循环血液而被激活,从而触发了一系列的炎症凝血反应,快速大量液体复苏治疗可能因冲刷掉内皮细胞表面的糖萼^[24]而加重损伤;羟乙基淀粉对于 TF 以及 TFPI 的作用可能是由于其胶体大分子能够稳定内皮细胞表面的糖萼,遮蔽 TF 及 TFPI 使之不被血液中的炎症因子激活。因为羟乙基淀粉并不消耗和遮蔽循环中的 VII 因子与 TF,也不影响凝血共同通路中的 X、II 及 I 因子,所以不导致 PT 发生改变。

在抗凝物质中,TFPI^[25]和 APC 起着重要作用。TFPI 主要来自小血管内皮细胞,其分子中还有 3 个抑制功能域(K1、K2 和 K3),K2 能与活化的凝血因子 X(FXa)结合,K1 则与活化 FVIIa 结合。K2 与 FXa 结合时直接抑制 FXa 的催化活性,并使 TFPI 变构;在 Ca²⁺存在时,变构的 TFPI 再与 FVIIa-TF 结合,最终形成 FXa-TFPI-FVIIa-TF 四合体,从而灭活 FVIIa-TF 复合物,发挥抑制外源性凝血途径的作用^[26]。此外,TFPI 还可以与脂多糖结合蛋白共同竞争结合脂多糖,减弱脂多糖的介导作用,从而减少内毒素对内皮细胞的损伤^[27]。而 APC 发挥抗凝作用在于灭活 FVa 和 FVIIIa,阻碍 FXa 和

血小板上的磷脂膜结合,从而削弱 FXa 对凝血酶原的激活,刺激纤溶系统活化等方面^[28]。

本研究中 TFPI 及 APC 水平的降低是否对抗了 TF 表达的减少,抑或 TF、TFPI、APC 以及其他未知因子的共同作用结果尚难推断。且血清 APC 水平由于在两组患者各时间点均呈现一致的差异,其在 HES 组的下降暂难以分析解释。

4 总 结

作为人工胶体溶液,羟乙基淀粉在感染性休液体复苏治疗中快速大量输注可能会因为组织蓄积等造成肾脏等器官功能损伤,但对于凝血功能的影响则可能呈现“双刃剑”效应^[29],其对于外源性凝血途径上游 TF 激活的抑制,有利于早期减轻脓毒症时炎症介质损伤内皮细胞所造成的凝血功能紊乱。但其确切机制仍不明确,尚需进一步研究探索。

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] Park DW, Chun BC, Kim JM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11): 1308-1314.
- [3] Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation [J]. Thromb Res, 2004, 114(5-6): 321-327.
- [4] Yokoyama T, Suwa K, Yamasaki F, et al. Intraoperative infusion of acetated Ringer solution containing glucose and ionized magnesium reduces ketogenesis and maintains serum magnesium [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2008, 17(3): 525-529.
- [5] 朱娟, 徐建国, 郭曲练, 等. 比较不同分子量羟乙基淀粉对术中血液循环及凝血功能的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(11): 925-928.
- [6] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 125-139.
- [7] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(2): 124-134.
- [8] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care [J]. N Engl J Med, 2012, 367(20): 1901-1911.
- [9] 陈德昌. 全身感染: 观察、假设和验证 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(1): 1-2.
- [10] 李亚莉, 李志军, 王东强, 等. 毛细血管渗漏综合征的治疗进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 77-78.
- [11] Shubin NJ, Monaghan SF, Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis [J]. Contrib Microbiol, 2011, 17: 108-124.
- [12] Okajima K. SIRS and the coagulation of normality [J]. Rinsho Byori, 2000, 48(6): 510-515.
- [13] 陈森, 戴李华. 全身炎症反应综合征患者凝血功能的研究 [J]. 中国急救医学, 2005, 25(8): 547-549.
- [14] 刘志永, 朱红, 马晓春. 肝素治疗脓毒症的系统评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 135-141.
- [15] Lu X, Zhao L, Xu YH. Low molecular weight heparin prevents CLP-induced acute lung injury in rats by anti-inflammatory coagulation [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2013, 13(1): 50-56.
- [16] Zhao D, Ding R, Mao Y, et al. Heparin rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality through the suppression of

inflammatory responses [J]. *Inflammation*, 2012, 35 (6): 1825-1832.

[17] 明自强, 俞林明, 吕银祥, 等. 生脉注射液和复方丹参注射液治疗急性脓毒性心肌病疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (6): 364-366.

[18] 胡明, 吴伟, 宫建, 等. 血必净干预下百草枯中毒大鼠肺组织线粒体融合蛋白 2 及超微结构变化的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (6): 388-393.

[19] Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0. 4 vs. 0. 9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis : the CRYSTMAS study [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (3): R94.

[20] Marx G, Pedder S, Smith L, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage : hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation [J]. *Shock*, 2004, 21 (4): 336-341.

[21] Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78 (3): 974-983.

[22] 郭爱华, 姜勇. 从全身炎症反应综合征到脓毒性休克 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14 (8): 500-503.

[23] Mole DJ, Hall A, McKeown D, et al. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis [J]. *HPB (Oxford)*, 2011, 13 (1): 51-58.

[24] Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis [J]. *Immunobiology*, 2012, 217 (6): 616-621.

[25] 郑贵军, 李银平. 组织因子和组织因子途径抑制物与脓毒症 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (2): 126-128.

[26] de Jonge E, Dekkers PE, Creasey AA, et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia [J]. *Blood*, 2000, 95 (4): 1124-1129.

[27] Opal SM, Palardy JE, Parejo NA, et al. The activity of tissue factor pathway inhibitor in experimental models of superantigen-induced shock and polymicrobial intra-abdominal sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (1): 13-17.

[28] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (10): 699-709.

[29] 吕杰, 赵慧颖, 刘方, 等. 乳酸林格液与羟乙基淀粉溶液对感染性休克患者凝血及纤溶系统的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (1): 38-41.

(收稿日期: 2014-11-17)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

感染性休克患者是否需要输血的血红蛋白浓度参照基准

感染性休克患者输血治疗是十分常见的,然而以不同血红蛋白(Hb) 阈值进行输血的益处和危害尚未建立。近期有学者进行了一项多中心平行对照临床研究,研究人员将重症加强治疗病房(ICU) 中存在感染性休克且 Hb ≤ 90 g/L 的患者随机分为两组:低阈值组(Hb ≤ 70 g/L) 和高阈值组(Hb ≤ 90 g/L),当患者 Hb 含量低于所在分组阈值时就给予去白细胞的红细胞 1 U 输注治疗,主要评价指标为患者随机分组后 90 d 死亡情况。共有 1 005 例感染性休克患者纳入该研究,最终收集到 998 例(99.3%) 患者的数据。结果显示:两组患者基线特征相似,低阈值组患者平均输注了 1 (0,3) U 红细胞,高阈值组患者平均输注了 4 (2,7) U 红细胞。低阈值组和高阈值组 90 d 病死率分别为 43% 和 45% (相对危险度为 0.94, 95% 可信区间为 0.78 ~ 1.09, P=0.44)。缺血事件、严重的不良反应发生和生命支持需求在两组之间无明显差异。该研究表明:感染性休克患者以较高的 Hb 阈值分配输血和较低的阈值分配输血在 90 d 病死率、缺血性事件发生和生命支持等方面是相似的;而低 Hb 阈值组患者输注的红细胞更少。

喻文, 罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2014, 371 (15): 1381-1391

血管活性药物使用时机与脓毒性休克患者病死率的关系: 一项多中心队列研究

尽管目前脓毒性休克的治疗已取得了较大进展,但其病死率仍然较高。尽早实施关键性治疗,包括应用敏感抗菌药物和液体复苏可减少其病死率。为证实在难治性脓毒性休克患者液体复苏中早期应用血管活性药物是否与改善存活率相关,近期有学者进行了一项多中心队列研究。研究纳入来自于加拿大、美国和沙特阿拉伯 28 个重症加强治疗病房(ICU) 的 8 670 例脓毒性休克成人患者。主要评价指标是病死率;次要评价指标包括 ICU 住院时间、总住院时间、机械通气时间及血管活性药物依赖情况。共有 8 640 例患者符合脓毒性休克诊断标准,同时记录了血管活性药物 / 正性肌力药物使用时间,其中可进行统计分析的有 6 514 例。结果显示,患者总体住院病死率为 53%,与患者病死率独立相关的危险因素有:肝功能衰竭 [优势比 (OR) = 3.46, 95% 可信区间 (95%CI) = 2.67 ~ 4.48]、恶性肿瘤 (OR = 1.63, 95%CI = 1.32 ~ 2.01)、艾滋病 (OR = 1.91, 95%CI = 1.29 ~ 2.49)、恶性血液病 (OR = 1.88, 95%CI = 1.46 ~ 2.41)、中性粒细胞减少症 (OR = 1.78, 95%CI = 1.27 ~ 2.49)、高血压 (OR = 0.62, 95%CI = 0.52 ~ 0.73)、抗菌药物治疗时间延迟 (OR = 1.07, 95%CI = 1.06 ~ 1.08)、年龄 (OR = 1.03, 95%CI = 1.02 ~ 1.03) 和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 (OR = 1.11, 95%CI = 1.10 ~ 1.12)。调整混杂因素后,血管活性药物延迟使用与住院病死率只存在轻微的相关性 (OR = 1.02, 95%CI = 1.01 ~ 1.03, P < 0.001)。这种轻微的效应主要来源于明显延迟启动使用血管活性药物的患者 (> 14.1 h),而血管活性药物启动延迟与血管活性药物使用持续时间无明显相关性 (P = 0.313)。因此,研究人员得出结论:血管活性药物启动使用时间显著延迟有轻度增加脓毒性休克患者病死率的风险。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care》, 2014, 18 (3): R97