

“限氯性 / 低氯性”液体复苏策略的进展

李云 袁新强 黄伟

以早期目标导向治疗 (EGDT) 为核心的液体复苏策略是危重症患者治疗的最关键步骤。随着研究的深入,近年来对液体复苏实施过程中的液体种类、监测指标与复苏终点的选择等重要问题均产生了新的观点,并取得了新的进展,现就其中液体治疗的“限氯性”复苏策略进行综述。

1 危重症患者的早期目标治疗

国际“拯救脓毒症运动”(SSC) 2004 年《严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》^[1]基于循证医学思想,将 EGDT、强化血糖控制、小剂量激素替代治疗等 16 项方案整合为一体化实施的“集束化治疗策略”(Bundle Strategy),以期最大限度地发挥各方案的综合治疗效应,降低重症患者的病死率并减少不良预后。该指南的核心就是 EGDT 方案,即通过程序化的输液(晶体或胶体液)、输血和输注血管活性药物等步骤,使患者的多项生理指标在进入重症加强治疗病房(ICU)的 6 h 内达到目标水平。2010 年国际多中心注册研究^[2]证实,随着对指南集束化治疗策略依从性的增加,重症患者的病死率确有显著下降。

2013 年指南发布了第 3 版^[3-4],其核心变化是重新制订了 3 h 和 6 h 集束化策略,并根据最新的证据将晶体液作为液体复苏的首选,其次是人血白蛋白;而人工胶体羟乙基淀粉(HES)因存在对肾功能和凝血功能的潜在损害被反对使用。简言之,指南的更新实际是强化了严重脓毒症与脓毒性休克治疗管理的核心,即所有重症患者的治疗核心是尽早恢复组织灌注与清除感染病灶。由此可见,以优化血流动力学及恢复组织灌注为目标的液体复苏方案在整个重症患者,包括各专科高危患者的救治策略中都占据着极其重要的位置。因此,复苏治疗中液体种类的选择也就成为治疗能否成功的关键环节之一。

2 液体复苏中高氯液体的潜在危害

0.9% 的氯化钠(NaCl)被称为“生理盐水”(NS),经常作为临床医生补液治疗的首选。但“生理盐水”并不“生理”,其 Na^+ 和 Cl^- 浓度均为高于正常水平 154 mmol/L,尤其 Cl^- 要比体内细胞外液中 98~106 mmol/L 的水平高出很多,因此,高危或重症患者在液体复苏中大量输注 NS 可导致高氯血症性代谢性酸中毒(HMA)^[5],而高氯血症则可能进一步引发其他并发症。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.019

作者单位: 834700 新疆维吾尔自治区塔城市,伊犁哈萨克自治州塔城地区人民医院肾病免疫科(李云); 834601 新疆维吾尔自治区奎屯市,奎屯市第七师医院内分泌科(袁新强); 116012 辽宁大连,大连医科大学附属第一医院重症医学科(黄伟)

通讯作者: 黄伟, Email: huangwei9898@163.com

Kellum 等^[6]在动物实验中发现,中、重度高氯性酸中毒可显著增加血压正常脓毒症大鼠外周血白细胞介素(IL-6、IL-10)和肿瘤坏死因子(TNF)的水平,从而造成免疫功能损害。Zhou 等^[7]比较了 NS 与平衡盐晶体液对脓毒症大鼠肾功能的影响。结果显示,NS 可造成显著的代谢性酸中毒,基于 RIFLE 标准(危险、损伤、衰竭、丧失、终末期肾病)的急性肾损伤(AKI)的严重程度要更为显著,且该结果与肾脏的组织病理及 AKI 的生物学标志物一致。研究还显示,使用平衡盐晶体液进行液体复苏的 24 h 存活率要显著高于 NS 组。Todd 等^[8]在失血性休克模型中发现,与乳酸林格液(LR)比较,NS 复苏量更大,同时 NS 可以导致纤维蛋白原(FIB)显著降低及血氯和乳酸水平显著增加,进而增加出血倾向。同样是应用失血性休克早期复苏模型,Phillips 等^[9]考察了 NS 与 LR 对肺水肿发生、氧合以及升压效应的不同影响。结果显示,尽管两者均可即刻引起血管外肺水指数(EVLWI)升高,但 NS 组 EVLWI 升高更早且升高幅度更显著, EVLWI 每增加 1 mL/kg 所需的 NS 与 LR 分别为 (68.6 ± 5.2) mL/kg 和 (81.3 ± 8.7) mL/kg ($P=0.027$);补液至 150 mL/kg 时,NS 组的 EVLWI 显著高于 LR 组 ($P=0.035$);但在补液量达到 250 mL/kg 前,两组的氧合指数均未受影响;此外,NS 组的酸血症更为显著。

1999 年 Williams 等^[10]发现,输注 50 mL/kg 的 NS 或 LR 对健康志愿者的生理效应是不同的。与 NS 相比,大剂量输注 LR 可一过性降低血清渗透压,但不影响血清 pH 值;而 NS 却产生了持续的酸中毒且排尿延迟。Chowdhury 等^[11]通过核磁显像发现,与低氯醋酸平衡液 148 (plasma-lyte® 148) 比较,健康志愿者输注 2 L 的 NS 能显著增加血清 Cl^- 浓度,降低强离子差(strong ion gap, Na^+ 和 Cl^- 的差值);同时 NS 可显著增加血管外液体容积并降低肾动脉平均血流速及肾皮质灌注,提示有肾损害的风险。另有报道,大量输注 NS 后,人体需要约 2 d 的时间来恢复至正常钠和水平衡;而健康志愿者的人体试验显示,输注 NS 后组织间隙的液体滞留较平衡盐晶体液更为显著,且液体滞留与尿量减少有关,肾脏体积的相对增大可通过囊内压增加的机制降低肾内小动脉的压力梯度,并进而降低血流速度;此外,大量 NS 灌注后可引起组织间液体超负荷,从而导致内脏水肿和腹压增加,产生腹水甚至腹腔室间隔综合征,肾脏和胃肠道功能会因此进一步受损^[12]。

除动物实验与健康志愿者外,高氯性液体引起 AKI/急性肾衰竭(ARF)以及增加病死率的风险在随后的临床研究中也逐渐显现。Shaw 等^[13]对 10 万余例接受晶体液复苏的全

身炎症反应综合征 (SIRS) 成年患者进行回顾性分析显示, 血清 Cl^- 水平的升高可增加病死率, 其中 Cl^- 升高水平最低 (增加 0 ~ 10 mmol/L) 且累计输注 Cl^- 最少组的病死率最低。在校正晶体液输注量之后, 输注 Cl^- 105 ~ 115 mmol/L 组的病死率最低 (2.6%); 校正病情程度后, 输注 $\text{Cl}^- > 105$ mmol/L 将会增加病死率 [优势比 (OR) = 0.094, 95% 可信区间 ($95\%CI$) = 1.062 ~ 1.127], 提示 SIRS 患者的液体选择应以低氯为佳。Raghunathan 等^[14] 对 6 370 例 ICU 内罹患脓毒症并存在缩血管药物依赖的非手术重症患者的倾向性评分匹配分析 (PSM) 显示, 接受平衡盐晶体液治疗的患者院内病死率显著低于非平衡盐治疗组 [19.6% 比 22.8%, 相对危险度 (RR) = 0.86, $95\%CI$ = 0.78 ~ 0.94], 且输注平衡盐晶体液比例越高者生存收益越明显; 但研究未发现两组间 ARF (无论是否透析)、总住院时间以及 ICU 住院时间有显著差异。同样, 另一项对 22 851 例术前血清 Cl^- 以及肾功能正常的外科患者的大型回顾性调查^[15] 显示, 术后急性高氯血症 (血清 $\text{Cl}^- > 110$ mmol/L) 发生率为 22%; 将 4 955 例术后高氯血症患者与 4 266 例术后血氯正常患者匹配后进行的 PSM 分析显示, 高氯血症患者术后病死率显著增加 (3.0% 比 1.9%, OR = 1.58, $95\%CI$ = 1.25 ~ 1.98), 中位住院时间延长且更易发生术后肾功能不全; 同时 logistic 回归分析显示, 高氯血症是 30 d 死亡的独立危险因素 (OR = 2.05, $95\%CI$ = 1.62 ~ 2.59)。

3 危重患者液体复苏中高氯与低氯液体的临床比较

尽管动物实验、人体研究以及回顾性分析均提示, 输注 NS 与酸中毒、AKI 及病死率增加等不良预后存在相关性, 但临床仍需要直接的对照试验证实, 在此之前 NS 仍然是临床液体复苏的主要选择。

在外科围手术期患者中, 2005 年 O'Malley 等^[16] 通过前瞻性双盲研究比较了肾移植患者应用 NS 与 LR 的效果, 研究在纳入 51 例患者后因安全原因终止。中期分析显示, 尽管两组患者术后 3 d 的肌酐水平未见统计学差异, 但 NS 组术后血 $\text{K}^+ > 6$ mmol/L 并接受治疗者显著多于 LR 组 (19% 比 0); 同样, NS 组因代谢性酸中毒需要治疗者的比例也显著高于 LR 组。Shaw 等^[17] 对急诊或择期开腹手术患者的前瞻性数据库资料的比较研究发现, NS 组未校正的住院病死率 (5.6% 比 2.9%) 和并发症发生率 (33.7% 比 23.0%) 显著高于平衡盐晶体液组 (plasma-lyte[®] A 或 plasma-lyte[®] 148); 在 3 : 1 的 PSM 分析中, NS 组术后感染发生率、需要透析的 ARF 发生率、输血、电解质紊乱、酸中毒以及干预治疗等指标均显著高于平衡盐晶体液组。Lehmann 等^[18] 将 36 例蛛网膜下腔出血患者随机分为高氯液体组 (NS 或以 NS 为溶媒的 HES) 或低氯液体组 (平衡盐晶体液或以平衡盐晶体液为溶媒的 HES), 在输注 48 h 后可以发现, NS 可造成血清 Na^+ 、 Cl^- 以及渗透压的显著增加, 且可造成首日液体正平衡 ($> 1\ 500$ mL); 但研究未发现低氯液体组有低钠和低渗透压情况。在另一项小型的对外科创伤患者的对比研究^[19] 中发现, 与 NS 组比较, 平衡盐晶体液 (plasma-lyte[®] A) 组 24 h 剩

余碱和 pH 值改善更为显著, 且血氯水平更低; 但两组间输血量、24 h 尿量、资源利用以及临床预后未见差异。

Yunos 等^[20] 的单中心、前瞻性、前后对照的开放性研究显示, 通过教育培训限制高氯液体的输注后, ICU 内各种低氯性平衡盐晶体液的输注量显著增多, 严重代谢性酸中毒与酸血症的发生率明显下降, 但严重的代谢性碱中毒与碱血症却显著增加, 可见液体选择显著影响了危重患者的酸碱状态; 该研究还发现, 经过培训后给患者使用液体的成本显著降低。该研究组另一项相同试验设计的研究^[21] 显示, 与限氯前所用液体 (0.9% NaCl、4% 琥珀酰明胶溶液或 4% 白蛋白溶液) 比较, 低氯性输液策略 (Hartmann 液, plasma-lyte[®] 148 或 20% 白蛋白溶液) 可显著减少基于 RIFLE 标准的 AKI 发生率 (OR = 0.52, $95\%CI$ = 0.37 ~ 0.75, $P < 0.001$), 并减少因 ARF 而行肾脏替代治疗 (RRT) 的风险 (OR = 0.52, $95\%CI$ = 0.33 ~ 0.81, P = 0.004)。

基于以上研究, Burdett 等^[22] 于 2012 年发表了一篇关于外科患者围手术期使用缓冲盐与非缓冲盐的荟萃分析, 共计 13 项研究、706 例患者纳入研究。结果显示: 研究异质性明显; 仅 3 项研究报告了病死率, 缓冲盐组 (2.9%) 和非缓冲盐组 (1.5%) 的病死率未见显著差异 (OR = 1.85, $95\%CI$ = 0.37 ~ 9.33, P = 0.45); 需要 RRT 治疗的肾功能不全发生率、术中失血量、术中输血或血浆量以及住院时间等指标也未出现明显差异, 提示两组疗效相当; 但非缓冲盐组代谢紊乱, 诸如过高的剩余碱、高血钠、高血氯较为明显。近期 Krajewski 等^[23] 发表了重症患者围手术期应用高氯与低氯液体的荟萃分析, 共有 21 项研究、6 253 例患者纳入研究。结果显示, 高氯液体未影响病死率, 但可显著增加 AKI (RR = 1.64, $95\%CI$ = 1.27 ~ 2.13, P = 0.001) 和高氯血症 / 代谢性酸中毒 (RR = 2.87, $95\%CI$ = 1.95 ~ 4.21, $P < 0.001$) 的风险; 高氯液体同时可显著增加血氯水平、输血量以及机械通气时间; 但敏感性分析提示, 如果剔除最高权重的研究, AKI 和机械通气时间延长的风险将失去统计学意义。

药物经济学方面, Smith 等^[24] 比较了创伤患者输注 NS 与 plasma-lyte[®] A 的成本。结果显示, 入院 24 h 内尽管输注 plasma-lyte[®] A 的累计成本多于 NS, 但 NS 组需要补镁的患者比例显著高于 plasma-lyte[®] A 组 (17% 比 0), NS 组中位补镁量 4 g; 综合补镁以及试验室成本, 24 h 内 plasma-lyte[®] A 组的总耗费低于 NS 组。

最新的纳入 2 278 例比较 NS 与 plasma-lyte[®] 148 的大型多中心研究结果显示, ICU 内使用此两种晶体液后 AKI 的发生率、RRT 治疗的比例以及院内病死率均无显著差异, 但研究者建议继续进行大型随机研究以确定醋酸缓冲晶体液对高危人群的疗效以及对病死率的影响^[25]。

4 结 语

截至目前, 尽管动物研究、人体试验和大样本的 PSM 分析均强烈提示, 在液体复苏中输注“高氯性”的 NS 与 HMA、AKI 及病死率增加等不良预后具有显著相关性, 但无论是 NS 与平衡盐晶体液之间、不同平衡盐晶体液之间亦或平衡盐晶

体液与平衡盐胶体液之间的疗效及预后的比较仍缺乏最佳的试验证据。因此,建议在临床实践中谨慎实施“限氯性/低氯性”复苏策略以尽可能减少不良并发症的发生。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (3): 858-873.
- [2] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (2): 367-374.
- [3] 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.
- [4] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501-505.
- [5] Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis [J]. Br J Anaesth, 2008, 101 (2): 141-150.
- [6] Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis [J]. Chest, 2006, 130 (4): 962-967.
- [7] Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, et al. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (4): e270-278.
- [8] Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, et al. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock [J]. J Trauma, 2007, 62 (3): 636-639.
- [9] Phillips CR, Vinecore K, Hagg DS, et al. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics [J]. Crit Care, 2009, 13 (2): R30.
- [10] Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, et al. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers [J]. Anesth Analg, 1999, 88 (5): 999-1003.
- [11] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers [J]. Ann Surg, 2012, 256 (1): 18-24.
- [12] Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? : con [J]. Kidney Int, 2014, 86 (6): 1096-1105.
- [13] Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, et al. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS [J]. Intensive Care Med, 2014, 40 (12): 1897-1905.
- [14] Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (7): 1585-1591.
- [15] McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study [J]. Anesth Analg, 2013, 117 (2): 412-421.
- [16] O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation [J]. Anesth Analg, 2005, 100 (5): 1518-1524, table of contents.
- [17] Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte [J]. Ann Surg, 2012, 255 (5): 821-829.
- [18] Lehmann L, Bendel S, Uehlinger DE, et al. Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2013, 18 (1): 5-12.
- [19] Young JB, Utter GH, Schermer CR, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial [J]. Ann Surg, 2014, 259 (2): 255-262.
- [20] Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (11): 2419-2424.
- [21] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults [J]. JAMA, 2012, 308 (15): 1566-1572.
- [22] Burdett E, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, et al. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: CD004089.
- [23] Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkievicz SM, et al. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation [J]. Br J Surg, 2015, 102 (1): 24-36.
- [24] Smith CA, Duby JJ, Utter GH, et al. Cost-minimization analysis of two fluid products for resuscitation of critically injured trauma patients [J]. Am J Health Syst Pharm, 2014, 71 (6): 470-475.
- [25] Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2015, 314 (16): 1701-1710.

(收稿日期: 2015-07-01)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

微小 RNA-711 上调导致创伤性脑损伤后神经细胞死亡

创伤性脑损伤 (TBI) 是致死和致残的主要原因。微小 RNA (miRs) 是在转录后水平负向调控基因表达的一种非编码小 RNA。miRs 可能是神经元凋亡的关键调节因子,但其对 TBI 后继发性损伤的作用仍不明确。有学者进行了一项动物研究,采用 miR 阵列和定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测大鼠皮质控制性损伤 (CCI) 小鼠 72 h 内 miRs 的变化。结果显示,小鼠大脑皮质中 miR-711 水平在 TBI 后早期明显增加;体外模型证实 miR-711 水平的增加是通过上调其转录水平实现的。进一步研究发现,促存活蛋白 Akt 是 miR-711 的靶点之一, miR-711 抑制剂能够抑制 Akt 途径引起的神经元凋亡;相反, miR-711 类似物可以促进神经元的凋亡。TBI 后 miR-711 抑制剂可增加 Akt 的表达并抑制凋亡通路,减小皮质病灶体积,减轻皮质和海马神经细胞的损伤以及长期的神经功能障碍。该研究提示,脑损伤后 miR-711 的升高与神经元的死亡有关,部分机制可能是通过抑制促生存 Akt 通路实现的,因此可作为一个新的治疗靶点。

喻文,罗红敏,编译自《Cell Death Differ》,2015-10-16 (电子版)