

去甲肾上腺素与特利加压素对 ARDS 合并感染性休克患者影响的比较： 一项前瞻性单盲随机对照研究

陈志 周萍 卢院华 杨春丽

330006 江西南昌,江西省人民医院重症医学科(陈志、卢院华、杨春丽),肾病科(周萍)

通讯作者:杨春丽, Email: jxcz120@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.004

【摘要】 **目的** 探讨不同血管活性药物对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)合并感染性休克患者血流动力学、容量反应性、液体平衡、肾功能及预后的影响。**方法** 采用前瞻性单盲随机对照研究方法,选择 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 5 月 1 日江西省人民医院重症医学科收治的 ARDS 合并感染性休克患者,纳入符合 ARDS 柏林定义诊断标准、年龄>15 岁、经液体复苏后仍需血管活性药物治疗者。按计算机产生的随机数字表将患者分为去甲肾上腺素组(NE 组)和特利加压素组(TP 组)。TP 组静脉微量泵入特利加压素 0.01~0.04 U/min, NE 组泵入去甲肾上腺素>1 $\mu\text{g}/\text{min}$,维持目标平均动脉压(MAP)在 65~75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。脉搏指示连续心排量(PiCCO)监测血流动力学及血管外肺水指数(EVLWI);每日进行被动抬腿试验(PLR)评估患者容量反应性,以心排量指数(CI)变化值(ΔCI) $\geq 10\%$ 定义为容量反应阳性。比较两组患者各时间点血流动力学、EVLWI、氧合指数(OI)、乳酸清除率(LCR)、容量反应阳性率、尿量、液体平衡量、肾功能及预后指标的差异。**结果** 共入选 57 例 ARDS 合并感染性休克患者,NE 组 26 例、TP 组 31 例,两组患者基线资料均衡可比。与 NE 组比较,TP 组患者 48 h、72 h 心率(HR)明显减慢(次/min: 82.1 ± 6.8 比 87.6 ± 7.4 , 81.3 ± 6.1 比 85.6 ± 8.3 , 均 $P < 0.05$), 72 h 中心静脉压(CVP)明显降低(mmHg: 9.4 ± 2.6 比 10.9 ± 3.0 , $P < 0.05$),其他各时间点两组间 HR、MAP、CVP、CI、EVLWI、OI、LCR 比较差异均无统计学意义。TP 组 48 h、72 h 容量反应阳性率明显高于 NE 组(74.2% 比 46.2%, 64.5% 比 38.5%, 均 $P < 0.05$),入组第 2 天尿量($\text{mL}/24\text{ h}$: $2\ 342.8 \pm 704.1$ 比 $1\ 944.6 \pm 684.3$)及液体负平衡量(mL : -319.7 ± 54.8 比 -169.6 ± 27.2)均明显多于 NE 组(均 $P < 0.05$);两组患者其他时间点容量反应阳性率、尿量、液体平衡量及血肌酐水平差异均无统计学意义。TP 组和 NE 组患者机械通气时间(d : 8.41 ± 2.97 比 9.67 ± 3.56)、重症加强治疗病房(ICU)住院时间(d : 12.84 ± 4.47 比 14.77 ± 5.01)、总住院时间(d : 19.34 ± 7.37 比 21.07 ± 8.41)及 28 d 病死率(29.0% 比 30.8%)比较差异也均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 对于 ARDS 合并感染性休克患者,给予特利加压素较去甲肾上腺素更有利于实施限制性输液的容量管理策略,从而改善患者肾脏灌注,增加尿量;在稳定血流动力学、缩短机械通气时间、减少 ICU 及总住院时间、降低病死率等方面,两种血管活性药物作用相当。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 感染性休克; 特利加压素; 去甲肾上腺素; 容量反应性

基金项目: 江西省社会发展基金科技计划项目(20151BBG70120)

Comparison of effect of norepinephrine and terlipressin on patients with ARDS combined with septic shock: a prospective single-blind randomized controlled trial

Chen Zhi, Zhou Ping, Lu Yuanhua, Yang Chunli
Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi, China (Chen Z, Lu YH, Yang CL); Department of Nephrology, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi, China (Zhou P)

Corresponding author: Yang Chunli, Email: jxcz120@qq.com

【Abstract】 **Objective** To approach the effect of different vasopressor on hemodynamics, volume responsiveness, fluid volume balance, renal function and prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicated with septic shock. **Methods** A prospective single-blind randomized controlled trial was conducted. ARDS patients with septic shock admitted to the Department of Critical Care Medicine of Jiangxi Provincial People's Hospital from January 1st, 2015 to May 1st, 2016 were enrolled. The patients satisfied ARDS Berlin diagnostic criteria, over 15 years old, needing vasopressor after fluid resuscitation were enrolled. The patients were divided into norepinephrine group (NE group) and terlipressin group (TP group) by randomise number table derived by computer. Patients in TP group were given terlipressin (0.01-0.04 U/min) with an intravenous pump, while those of NE group were given norepinephrine (> 1 $\mu\text{g}/\text{min}$) with an intravenous pump, and the target mean arterial pressure (MAP) was maintained at 65-75 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). Hemodynamics and extravascular lung water index (EVLWI) were monitored by pulse indicator continuous cardiac output (PiCCO). The volume responsiveness of patient was evaluated by passive leg raising (PLR) test, and cardiac index (CI) change ($\Delta\text{CI} \geq 10\%$) served as positive volume responsiveness.

The differences in hemodynamics, EVLWI, oxygenation index (OI), lactate clearance rate (LCR), rate of positive volume responsiveness, urinary output, fluid volume balance, renal function, and prognostic indicators were compared between the two groups. **Results** Fifty-seven patients with ARDS complicated with septic shock were enrolled, with 26 patients in NE group, and 31 patients in TP group, the baseline data in both groups was balanced with comparability. Compare with NE group, 48-hour and 72-hour heart rate (HR) in TP group was significantly slowed (bpm: 82.1 ± 6.8 vs. 87.6 ± 7.4 , 81.3 ± 6.1 vs. 85.6 ± 8.3 , both $P < 0.05$), 72-hour central venous pressure (CVP) was significantly decreased (mmHg: 9.4 ± 2.6 vs. 10.9 ± 3.0 , $P < 0.05$), but no significant difference was found in HR, MAP, CVP, CI, EVLWI, OI and LCR at other time points between the two groups. 48-hour and 72-hour positive volume responsiveness rate in TP group were significantly increased as compared with those of NE group (74.2% vs. 46.2%, 64.5% vs. 38.5%, both $P < 0.05$), urinary output on the 2nd day (mL/24 h: $2\ 342.8 \pm 704.1$ vs. $1\ 944.6 \pm 684.3$) and fluid volume balance (mL: -319.7 ± 54.8 vs. -169.6 ± 27.2) were significantly decreased (both $P < 0.05$). There was no significant difference in positive volume responsiveness rate, urine output, fluid volume balance, and the level of serum creatinine at other time points between the two groups. There was no statistically significant difference in the following features between TP group and NE group: duration of mechanical ventilation (days: 8.41 ± 2.97 vs. 9.67 ± 3.56), length of intensive care unit (ICU) stay (days: 12.84 ± 4.47 vs. 14.77 ± 5.01), total length of hospital stay (days: 19.34 ± 7.37 vs. 21.07 ± 8.41), and 28-day mortality (29.0% vs. 30.8%, all $P > 0.05$). **Conclusions** Compared with norepinephrine, terlipressin for ARDS patients with septic shock is more conducive to restrict fluid load, improve the renal perfusion and increase urine output. However, in both groups there was no significant difference in the efficiency of stabilizing hemodynamics, shortening the duration of mechanical ventilation, reducing ICU or hospital days and decreasing 28-day mortality.

[Key words] Acute respiratory distress syndrome; Septic shock; Terlipressin; Norepinephrine; Volume responsiveness

Fund program: Social Development Fund of Jiangxi Province (20151BBG70120)

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是重症加强治疗病房 (ICU) 内威胁患者生命的常见疾病, 高通透性肺水肿是其最主要的病理生理特征, 肺水肿程度与 ARDS 的预后呈正相关^[1]。但 ARDS 患者由于感染、创伤、手术等造成的有效循环血量绝对或相对不足常可导致组织器官低灌注, 若经适当液体复苏后患者循环仍不稳定, 则外源性补充缩血管药物对维持血压和器官灌注具有重要意义。

去甲肾上腺素为目前重症患者最常用的血管活性药物, 是治疗脓毒性休克的一线用药^[2]。血管加压素 (AVP) 是脓毒症救治指南推荐治疗感染性休克时去甲肾上腺素的辅助用药^[3]。但有荟萃分析显示, 与去甲肾上腺素相比, AVP 类似物用于脓毒症时短期病死率的相对风险更低^[4]。而目前国内关于这两种药物对合并休克的 ARDS 患者血流动力学及预后影响的比较研究鲜有报道。本研究旨在比较去甲肾上腺素和特利加压素对 ARDS 合并感染性休克患者血流动力学、容量反应性、液体平衡、肾功能及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 采用前瞻性单盲随机对照研究方法, 选择 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 5 月 1 日本院重症医学科收治的 ARDS 合并感染性休克患者。

1.1.1 入选标准: ① ARDS 诊断符合柏林会议定义标准; ② 经液体复苏后仍存在收缩压 < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或较基础值下降超过 40 mmHg

或平均动脉压 (MAP) ≤ 65 mmHg, 需持续静脉泵入血管活性药物; ③ 伴有组织器官低灌注表现。

1.1.2 排除及剔除标准: ① 年龄 < 15 岁; ② 妊娠期; ③ 存在糖尿病、终末期肾功能衰竭、雷诺病、系统性硬化或其他血管痉挛疾病; ④ 拒绝接受常规治疗; ⑤ 预计住院时间 < 48 h 者。剔除中途放弃或退出研究以及失访者。

1.1.3 伦理学: 本研究方案符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准 (审批号: 2015010001), 所有入选患者家属均签署知情同意书。

1.2 分组及治疗方法: 按计算机产生的随机数字表将患者分为去甲肾上腺素组 (NE 组) 和特利加压素组 (TP 组)。所有患者在 ICU 接受 ARDS 常规治疗、液体复苏和充分镇静镇痛治疗后, TP 组静脉微量泵入特利加压素 $0.01 \sim 0.04$ U/min, NE 组静脉微量泵入去甲肾上腺素 > 1 μ g/min, 维持目标 MAP 在 $65 \sim 75$ mmHg; 若患者有高血压史或仍有组织器官低灌注表现, 可以改变目标 MAP 水平。TP 组患者若使用特利加压素达到 0.04 U/min 时 MAP 仍未达标, 则加用去甲肾上腺素静脉微量泵入。

1.3 监测指标及方法

1.3.1 血流动力学监测: 股动脉置管, 应用脉搏指示连续心排血量 (PiCCO) 监测技术, 采用热稀释法计算心排血量 (CO) 和每搏量 (SV), 记录患者入组时 (基线值) 及治疗 12、24、48、72 h 的心率 (HR)、MAP、中心静脉压 (CVP)。

1.3.2 容量反应性评估: 每日进行被动抬腿试验 (PLR) 评估患者容量反应性^[5]。PLR 期间不调整血管活性药物及正性肌力药物剂量, 不调整呼吸机参数, 其他治疗液体保持输注速率不变。以心排血指数 (CI) 变化值 (ΔCI) $\geq 10\%$ 为容量反应阳性, 统计每日容量反应阳性的患者比例。

1.3.3 氧合、液体平衡及肾功能测定: 股动脉置管, PiCCO 监测血管外肺水指数 (EVLWI); 进行动脉血气分析, 计算氧合指数 (OI) 及 12、24、48、72 h 乳酸清除率 (LCR), 记录首日 12 h 和每日 24 h 尿量、液体平衡量; 取静脉血检测血肌酐 (SCr) 水平。

1.3.4 机械通气时间及预后指标: 记录两组机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间及 28 d 病死率。

1.4 统计学分析: 使用 SPSS 15.0 软件进行数据处理, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用 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): 研究期间共入选 65 例患者, 其中 6 例在治疗过程中测量中断而退出研究, 2 例失访。最终 57 例 ARDS 合并感染性休克患者纳入研究, 其中男性 29 例, 女性 28 例; 年龄 19 ~ 73 岁, 平均 (56.9 ± 17.1) 岁; ARDS 病因: 肺部感染 27 例, 创伤 15 例, 急性胰腺炎 9 例, 其他疾病 6 例; 中重

度 ARDS 35 例。NE 组 26 例、TP 组 31 例, 两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、MAP、中重度 ARDS 患者比例、SCr 等基线资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 说明两组基线资料均衡, 具有可比性。

2.2 血流动力学、EVLWI、OI 及 LCR (表 2): TP 组有 6 例患者联用了去甲肾上腺素。与 NE 组比较, TP 组除 48 h 和 72 h HR 明显减慢, 72 h CVP 明显降低 (均 $P < 0.05$) 外, 其他各时间点 HR、MAP、CVP、CI、EVLWI、OI 及 LCR 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 容量反应性 (表 3): 57 例患者入组时有 33 例容量反应阳性 (57.89%)。两组入组时和 24 h 容量反应阳性率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); TP 组 48 h、72 h 容量反应阳性率均明显高于 NE 组 (均 $P < 0.05$)。

2.4 尿量、液体平衡量和肾功能 (表 3): TP 组第 2 天 24 h 尿量和液体负平衡量均较 NE 组明显增多 (均 $P < 0.05$), 而其他时间点两组间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。两组各时间点 SCr 水平比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.5 机械通气时间及预后指标 (表 4): 两组患者机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间、28 d 病死率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 不同血管活性药物治疗两组 ARDS 合并感染性休克患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	中重度 ARDS [例 (%)]	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性					
NE 组	26	15	11	55.7 ± 16.1	20.8 ± 5.7	53.8 ± 3.6	18 (69.2)	108.4 ± 22.7
TP 组	31	14	17	58.5 ± 17.8	23.1 ± 5.2	55.1 ± 4.1	17 (54.8)	121.3 ± 31.5

注: NE 为去甲肾上腺素, TP 为特利加压素, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, MAP 为平均动脉压, SCr 为血肌酐; 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 不同血管活性药物治疗两组 ARDS 合并感染性休克患者不同时间点血流动力学参数、EVLWI、OI、LCR 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	HR (次/min)	MAP (mmHg)	CVP (mmHg)	CI ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	EVLWI (mL/kg)	OI (mmHg)	LCR (%)
NE 组	入组时	26	108.5 ± 12.6	53.8 ± 3.6	9.3 ± 2.1	55.18 ± 11.84	11.23 ± 2.91	148.9 ± 44.5	
	12 h	26	101.3 ± 10.1	65.4 ± 4.7	11.3 ± 2.9	54.18 ± 11.17	10.56 ± 2.66	167.9 ± 57.3	22.59 ± 2.71
	24 h	26	94.1 ± 9.1	70.1 ± 4.9	9.1 ± 2.3	51.34 ± 10.67	11.08 ± 2.84	183.2 ± 68.7	33.18 ± 3.67
	48 h	26	87.6 ± 7.4	69.3 ± 5.0	10.5 ± 2.9	52.18 ± 12.84	9.11 ± 2.37	195.1 ± 70.6	42.58 ± 4.25
	72 h	26	85.6 ± 8.3	71.3 ± 5.1	10.9 ± 3.0	49.34 ± 4.50	7.73 ± 2.17	237.5 ± 76.4	45.62 ± 5.03
TP 组	入组时	31	103.5 ± 11.5	55.1 ± 4.1	8.5 ± 1.7	57.01 ± 12.50	11.17 ± 2.87	154.9 ± 59.6	
	12 h	31	98.2 ± 9.8	67.3 ± 4.4	10.7 ± 2.2	53.18 ± 3.83	10.17 ± 2.49	175.5 ± 59.6	24.02 ± 2.97
	24 h	31	89.8 ± 8.4	68.1 ± 4.8	8.3 ± 2.0	48.51 ± 2.50	11.36 ± 2.97	196.1 ± 71.3	34.85 ± 3.84
	48 h	31	82.1 ± 6.8^a	66.9 ± 4.8	9.3 ± 2.5	47.84 ± 3.17	8.92 ± 2.23	182.5 ± 66.3	41.85 ± 4.11
	72 h	31	81.3 ± 6.1^b	69.1 ± 4.9	9.4 ± 2.6^b	51.84 ± 6.83	7.14 ± 1.98	243.7 ± 85.6	47.63 ± 5.31

注: NE 为去甲肾上腺素, TP 为特利加压素, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, EVLWI 为血管外肺水指数, OI 为氧合指数, LCR 为乳酸清除率, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, CVP 为中心静脉压, CI 为心排血指数; 1 mmHg=0.133 kPa; 与 NE 组同期比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 空白代表无此项

表3 不同血管活性药物治疗两组 ARDS 合并感染性休克患者不同时间点容量反应性、尿量、液体平衡量及 SCr 水平比较

组别	例数(例)	容量反应阳性率 [% (例)]				尿量 (mL, $\bar{x} \pm s$)			
		入组时	24 h	48 h	72 h	12 h	第 1 天	第 2 天	第 3 天
NE 组	26	53.8(14)	42.3(11)	46.2(12)	38.5(10)	1 057.5 ± 418.0	1 895.6 ± 653.9	1 944.6 ± 684.3	1 998.6 ± 685.1
TP 组	31	61.3(19)	51.6(16)	74.2(23) ^a	64.5(20) ^a	1 139.4 ± 485.3	1 968.6 ± 687.6	2 342.8 ± 704.1 ^a	2 319.2 ± 698.4

组别	例数(例)	液体平衡量 (mL, $\bar{x} \pm s$)				SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)			
		12 h	第 1 天	第 2 天	第 3 天	入组时	24 h	48 h	72 h
NE 组	26	417.5 ± 117.9	587.8 ± 135.6	-169.6 ± 27.2	-187.2 ± 29.5	108.4 ± 22.7	115.3 ± 23.7	117.3 ± 24.5	112.6 ± 22.9
TP 组	31	397.4 ± 106.5	529.4 ± 123.3	-319.7 ± 54.8 ^b	-203.7 ± 35.6	121.3 ± 31.5	124.7 ± 33.4	120.9 ± 30.4	106.5 ± 19.7

注: NE 为去甲肾上腺素, TP 为特利加压素, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, SCr 为血肌酐; 与 NE 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 第 1~3 天为 24 h 尿量和液体平衡量

表4 不同血管活性药物治疗两组 ARDS 合并感染性休克患者机械通气时间及预后指标比较

组别	例数(例)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例)]
NE 组	26	9.67 ± 3.56	14.77 ± 5.01	21.07 ± 8.41	30.8 (8)
TP 组	31	8.41 ± 2.97	12.84 ± 4.47	19.34 ± 7.37	29.0 (9)

注: NE 为去甲肾上腺素, TP 为特利加压素, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ICU 为重症加强治疗病房

3 讨论

ARDS 是由多种肺内外非心源性病因引起的, 近年来全球严重急性呼吸综合征 (SARS)、H1N1、H7N9、H5N6 流行中, ARDS 更是导致患者死亡的重要原因^[6-9]。ARDS 的主要病理生理特点是高通透性肺水肿引起的低氧血症, 肺水肿程度与预后显著相关^[10]。基于对这一病理生理特点的认识, ARDS 协作网 (ARDSnet) 指出, 采用限制性输液策略可以改善 ARDS 患者肺功能、缩短机械通气时间和 ICU 住院时间^[11]。但 ARDS 患者常合并其他器官功能损害, 液体治疗应保证足够的 CO 和器官灌注。对于继发感染性休克的 ARDS 患者, 在早期血流动力学不稳定时往往需要液体复苏, 但良好的容量反应性是液体复苏的基本前提, 对于无容量反应性的患者, 过度液体复苏可增加静水压, 从而进一步加重肺水肿。已有研究证实 EVLWI 增加的 ARDS 患者病死率更高^[12]。李宙等^[13]研究表明, 使用 PiCCO 指导液体复苏对合并感染性休克的 ARDS 患者有积极意义。PLR 通过抬高下肢可快速增加自体静脉回流和心脏前负荷, 是预测患者容量反应性简单、实用的方法, 对指导液体复苏具有临床价值^[14-16]。本研究通过 PLR 评估患者的容量反应性, 结果显示入组时 57.89% 的患者有容量反应性, 可以认为, 对于合并感染性休克的 ARDS 患者, 恰当地评估其容量反应性, 对个体化选择不同容量管理策略具有重要临床意义。

对于合并感染性休克的 ARDS 患者, 血管活性药物是维持其血压稳定、保证主要器官灌注的重要手段, 去甲肾上腺素是目前重症患者最为常用的血管活性药物, 为感染性休克的一线用药^[2]。但是, 去甲肾上腺素主要作用于外周阻力血管的 α -肾上腺素能受体 (α 受体), 可增加心脏后负荷, 从而降低患者的容量反应性。另外, 去甲肾上腺素还可作用于静脉壁的 α 受体, 收缩静脉血管, 增加静脉回流, 从而提高 CO, 进一步降低患者的容量反应性^[17]。临床研究结果也显示, 对有容量反应性的危重症患者, 加大去甲肾上腺素用量可增加静脉回流和心脏前负荷, 容量反应性明显受到影响, 部分患者甚至会从有容量反应变为无容量反应^[18]。本研究显示, 使用去甲肾上腺素的患者入组后 72 h 具有容量反应性的比例虽与入组时的基线水平无统计学差异, 但确实呈下降趋势, 因此, 对于合并感染性休克的 ARDS 患者, 可能有必要重新审视去甲肾上腺素的地位和价值。

AVP 又称抗利尿激素, 是在下丘脑视上核和室旁核合成的一种肽类激素^[19]。机体发生感染性休克时, 内源性 AVP 会相对缺乏。在休克状态下, AVP 直接作用于血管平滑肌表面的受体, 产生强烈的血管收缩作用以及轻微的渗透效应, 导致血压升高^[20]。2012 年版脓毒症救治指南推荐 AVP 可作为感染性休克治疗中去甲肾上腺素的辅助用药^[3]。但有研究显示, 对于休克严重程度相对较轻的患者, AVP 组的死亡风险较 NE 组更低^[21]。韩旭东等^[22]研究显示, 垂体后叶素可显著减少感染性休克患者去甲肾上腺素的用量, 降低 APACHE II 评分 < 25 分患者的病死率。朱红阳等^[23]研究显示, 在去甲肾上腺素基础上给予小剂量垂体后叶素可更快地稳定感染性休克患者血流动力学, 更早地纠正组织器官低灌注, 保护心、肺、肾等器官功能。O'Callaghan 和

Gordon^[24]研究表明, AVP可用于休克程度相对较轻的感染性休克患者的起始治疗, 而不是将其用于难治性休克的补救治疗。特利加压素是一种人工合成的长效 AVP, 其药效特点与 AVP 相似, 但药代动力学特征略有不同^[25-26], 感染性休克患者使用特利加压素较为安全、有效^[27]。这是因为 AVP 在增加 MAP 和外周血管阻力的同时, 并不会增加 CO 和 HR, 甚至可降低 HR, 这对降低患者心肌耗氧有一定好处^[28]。本研究也显示, 两组患者 MAP、CI、LCR 均无差异, 但使用特利加压素后 48 h 和 72 h HR 明显减慢, 72 h CVP 明显下降, 与 Gordon 等^[29]的研究结论相似。另外, TP 组患者 48 h 和 72 h 容量反应阳性率高于 NE 组, 是否提示 AVP 对患者容量反应性的影响在作用机制上不同于去甲肾上腺素等儿茶酚胺类血管活性药物, 尚有待进一步研究, 这也是本研究的局限之处。

罗俊华等^[30]研究显示, 小剂量 AVP 能改善高龄感染性休克患者的肾脏灌注, 降低血乳酸水平。Gordon 等^[31]研究亦显示, 符合急性肾损伤 RIFLE 标准〔危险(R)、损伤(I)、衰竭(F)、肾功能丧失(L)、终末期肾病(E)〕的 R 级患者, 应用 AVP 能抑制其进展到 F 级、L 级, 甚至降低使用肾脏替代治疗的可能性。另外, 特利加压素还可增加肾皮质血流量和肾小球滤过率; 促进心钠素(ANP)释放, 发挥利尿作用^[32]。本研究中虽然两组患者各时间点 SCr 水平无差异, 但 TP 组患者第 2 天 24 h 尿量和液体负平衡量均较 NE 组明显增多。提示特利加压素对合并感染性休克的 ARDS 患者可能比去甲肾上腺素更具有肾脏保护作用。

综上, 对于合并感染性休克的 ARDS 患者, 与去甲肾上腺素相比, 特利加压素有利于限制性输液的容量管理策略, 改善肾脏灌注, 增加尿量; 但在稳定血流动力学、缩短机械通气及 ICU 和总住院时间、降低病死率等方面未能显示出优势, 可能与样本量少有关, 更需大型临床随机双盲研究进一步证实。

参考文献

- [1] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [2] Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0129305. DOI: 10.1371/journal.pone.0129305.
- [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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [4] Serpa NA, Nassar AP, 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. DOI: 10.1186/cc11469.
- [5] 司向, 黄牧云, 陈娟, 等. 被动抬腿试验对脓毒症合并心功能不全患者液体反应性的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (9): 729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.006.
- Si X, Huang MY, Chen J, et al. The value of passive leg raising test in predicting fluid responsiveness in patients with sepsis-induced cardiac dysfunction [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (9): 729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.006.
- [6] Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Lessons from SARS: a new potential therapy for acute respiratory distress syndrome (ARDS) with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) [J]. *Masui*, 2008, 57 (3): 302-310.
- [7] Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, de Leon S P, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (7): 680-689. DOI: 10.1056/NEJMoa0904252.
- [8] Jaber S, Conseil M, Coisel Y, et al. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29 (2): 117-125. DOI: 10.1016/j.annfar.2009.12.026.
- [9] Dai J, Zhou X, Dong D, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus: serial chest radiographic and CT findings [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (12): 2206-2211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132951.
- [10] 葛庆岗, 姚智渊, 王铁华, 等. 急性呼吸窘迫综合征发生及预后危险因素的多中心前瞻性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (11): 773-779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.002.
- Ge QG, Yao ZY, Wang TH, et al. Risk factors of the occurrence and death of acute respiratory distress syndrome: a prospective multicenter cohort study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (11): 773-779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.002.
- [11] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (24): 2564-2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.
- [12] Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (7): 582-588. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
- [13] 李宙, 覃铁和, 王首红, 等. PiCCO 在 ARDS 合并感染性休克的老年患者早期目标导向治疗中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28 (14): 2373-2375. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.14.028.
- Li Z, Qin TH, Wang SH, et al. Picco in the early goal directed therapy of elderly patients in ARDS with shock [J]. *J Pract Med*, 2012, 28 (14): 2373-2375. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.14.028.
- [14] Appleton C, Olajos M, Morkin E, et al. Alpha-1 adrenergic control of the venous circulation in intact dogs [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985, 233 (3): 729-734.
- [15] Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, et al. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33 (7): 1125-1132. DOI: 10.1007/s00134-007-0646-7.
- [16] Biais M, Vidil L, Sarabay P, et al. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (6): R195. DOI: 10.1186/cc8195.
- [17] Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, et al. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (3): 819-825. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e8fe7a.
- [18] Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (4): 689-694. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206d2a3.
- [19] Kouin G, Bashir Q. Mechanism and role of antidiuretic hormone [J]. *Surg Neurol*, 2000, 53 (5): 508-510.

- [20] Habib S, Boyer TD. Vasopressin V2-receptor antagonists in patients with cirrhosis, ascites and hyponatremia [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5 (3): 189-197. DOI: 10.1177/1756283X12437357.
- [21] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (9): 877-887. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
- [22] 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]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (1): 33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.008.
Han XD, Sun H, Huang XY, et al. A clinical study of pituitrin versus norepinephrine in the treatment of patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (1): 33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.008.
- [23] 朱红阳, 徐晓, 倪红英, 等. 小剂量垂体后叶素对脓毒性休克患者心肺损伤指标及组织灌注和氧代谢指标的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (5): 376-381. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.05.27.
Zhu HY, Xu X, Ni HY, et al. Effect of low dose pituitrin on biomarkers of cardiopulmonary injury, tissue perfusion and oxygen metabolism in patients with septic shock [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (5): 376-381. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.05.27.
- [24] O'Callaghan DJ, Gordon AC. What's new in vasopressin? [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (12): 2177-2179. DOI: 10.1007/s00134-015-3849-3.
- [25] Scharte M, Meyer J, Van Aken H, et al. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (9): 1756-1760. DOI: 10.1097/00003246-200109000-00017.
- [26] Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, et al. Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29 (2): 301-308. DOI: 10.1007/s00134-002-1546-5.
- [27] 王蔚, 王迪芬, 刘怀清, 等. 特利加压素在感染性休克治疗中的应用 [J]. *中国医刊*, 2012, 47 (9): 40-41. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2012.09.012.
Wang W, Wang DF, Liu HQ, et al. Clinical application of terlipressin for septic shock [J]. *Chin J Med*, 2012, 47 (9): 40-41. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2012.09.012.
- [28] 莫小丽, 刘大为. 血管加压素在感染性休克病人中的应用 [J]. *中国急救医学*, 2003, 23 (2): 95-96. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2003.02.014.
Mo XL, Liu DW. Clinical application of vasopressin for septic shock [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2003, 23 (2): 95-96. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2003.02.014.
- [29] 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. DOI: 10.1378/chest.11-2604.
- [30] 罗俊华, 李曙平, 姜辉, 等. 特利加压素联合去甲肾上腺素对高龄感染性休克患者血乳酸清除率及肾灌注的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 12 (4): 276-278. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2013.04.010.
Luo JH, Li SP, Jiang H, et al. The effects of the terlipressin combined with norepinephrine on clearance rate of blood lactate and renal perfusion in the elderly patients with septic shock [J]. *Chin J Difficult Complicated Cases*, 2013, 12 (4): 276-278. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2013.04.010.
- [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. DOI: 10.1007/s00134-009-1687-x.
- [32] Boerma EC, van der Voort PH, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49 (9): 1387-1390. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00752.x.

(收稿日期: 2016-06-08)

• 科研新闻速递 •

氢化可的松治疗对严重脓毒症患者休克进展的影响:

HYPRESS 随机临床试验

“拯救脓毒症运动”指南推荐辅助氢化可的松仅用于治疗难治性脓毒性休克,而氢化可的松用于无休克的严重脓毒症患者仍存争议。为评估氢化可的松是否可阻止严重脓毒症患者发展为脓毒性休克,德国学者进行了一项随机双盲临床试验。研究纳入 2009 年 1 月 13 日至 2013 年 8 月 27 日在德国大学和社区医院的 34 个加强医疗病区或重症加强治疗病房 (ICU) 380 例未发生休克的严重脓毒症患者。随访时间为 180 d 或到 2014 年 2 月 23 日。患者以 1:1 比例被随机分配为氢化可的松治疗组 ($n=190$, 持续 5 d 输注氢化可的松 200 mg, 然后逐渐减少剂量到 11 d) 和安慰剂组 ($n=190$)。研究主要结局指标是 14 d 内感染性休克的发生情况。次要终点指标有发生感染性休克的时间、ICU 或院内病死率、180 d 生存率,并评估继发感染、呼吸衰竭、肌肉无力、高血糖 [血糖 >8.3 mmol/L (150 mg/dL)] 发生情况。结果显示,该研究意向治疗人群包括 353 例, 64.9% 为男性, 平均年龄 (65 ± 14) 岁。氢化可的松治疗组发生感染性休克的患者为 36 例 (21.2%), 安慰剂组为 39 例 (22.9%) [两组差异 1.8%, 95% 可信区间 (95%CI) = 10.7% ~ 7.2%, $P=0.70$]。氢化可的松治疗组和安慰剂组进展为脓毒性休克的时间、ICU 或院内病死率、28 d 病死率 (8.8% 和 8.2%, 差异 0.5%, 95%CI = 5.6% ~ 6.7%, $P=0.86$)、90 d 病死率 (19.9% 和 16.7%, 差异 3.2%, 95%CI = 5.1% ~ 11.4%, $P=0.44$) 和 180 d 病死率 (26.8% 和 22.2%, 差异 4.6%, 95%CI = 4.6% ~ 13.7%, $P=0.32$) 差异均无统计学意义。氢化可的松治疗组和安慰剂组继发感染发生率分别为 21.5% 和 16.9%, 撤机失败率分别为 8.6% 和 8.5%, 肌无力发生率分别为 30.7% 和 23.8%, 高血糖发生率分别为 90.9% 和 81.5%。研究者据此得出结论,在严重脓毒症无休克成人患者,与安慰剂相比,用氢化可的松治疗并不能减少 14 d 内发生感染性休克的危险,该研究结果并不支持对此类患者使用氢化可的松治疗。

喻文, 罗红敏, 编译自《JAMA》, 2016, 316(17): 1775-1785