

## • 论著 •

# 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

朱红阳, 徐晓, 倪红英, 章仲恒, 邓鸿胜, 朱莉

(浙江省金华市中心医院重症医学科, 浙江 金华 321000)

**【摘要】** **目的** 探讨小剂量垂体后叶素(Pt)对脓毒性休克患者心肺损伤指标和组织灌注、氧代谢指标及预后的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,将76例去甲肾上腺素(NE)用量 $\geq 0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的脓毒性休克患者按随机数字表法分为两组。两组患者均按“成人脓毒性休克的血流动力学监测和支持指南”给予早期监测及集束化治疗,标准治疗组单用NE,研究组给予NE合用Pt(0.7~2.3 U/h),在维持目标血压[平均动脉压(MAP)65~90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]的前提下逐渐减少NE或Pt用量,MAP<65 mmHg则给予补液和(或)增加NE的用量,MAP $\geq 70$  mmHg持续稳定12 h以上则停用氢化可的松(HC)。检测两组患者入组前和入组6、24、48、96 h MAP、心率(HR)、使用HC例次、NE用量、感染相关器官衰竭评分(SOFA评分)、急性生理学及慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、氧合指数(OI)、呼气末正压(PEEP)、血浆N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)、血乳酸(Lac)、血肌酐(Scr)的变化,并观察两组NE应用时间、24 h补液量、机械通气时间、ICU住院时间、28 d病死率及不良反应发生情况。**结果** 76例患者纳入本研究,两组基线指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );与入组前比较,两组入组后MAP、OI、ScvO<sub>2</sub>均升高,HR、SOFA评分、APACHE II评分、PEEP、Lac、Scr均降低,于入组96 h达峰值或谷值,且以研究组的变化更显著[MAP(mmHg):78.5 $\pm$ 10.3比72.3 $\pm$ 14.0, HR(次/min):95.5 $\pm$ 8.3比103.1 $\pm$ 11.4, SOFA评分(分):7.3 $\pm$ 2.4比8.5 $\pm$ 2.3, APACHE II评分(分):16.4 $\pm$ 2.7比18.0 $\pm$ 2.9, OI(mmHg):314.5 $\pm$ 80.1比241.6 $\pm$ 60.3, PEEP(cmH<sub>2</sub>O, 1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa):8.7 $\pm$ 2.0比8.5 $\pm$ 2.6, ScvO<sub>2</sub>:0.713 $\pm$ 0.072比0.681 $\pm$ 0.084, Lac(mmol/L):2.0 $\pm$ 1.1比2.7 $\pm$ 1.7, Scr( $\mu\text{mol/L}$ ):91.0 $\pm$ 12.5比98.5 $\pm$ 16.9,均 $P<0.05$ ]。两组入组后24 h NT-proBNP、cTnT、CK-MB升高,以后逐渐下降,于入组96 h达谷值,两组比较差异有统计学意义[NT-proBNP(ng/L):1461.4 $\pm$ 216.0比1812.3 $\pm$ 210.2, cTnT( $\mu\text{g/L}$ ):0.15 $\pm$ 0.06比0.19 $\pm$ 0.09, CK-MB(U/L):24.3 $\pm$ 10.2比29.4 $\pm$ 11.9,均 $P<0.05$ ];标准治疗组入组6 h、24 h NE用量增加,以后逐渐下降,研究组入组后6 h起即降低,96 h达谷值,且研究组明显低于标准治疗组( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ :0.11 $\pm$ 0.10比0.27 $\pm$ 0.16,  $P<0.01$ );入组96 h研究组使用HC例次较标准治疗组降低(使用HC例次:14例比25例,  $P<0.05$ )。与标准治疗组比较,研究组NE应用时间(d:4.0 $\pm$ 1.5比6.1 $\pm$ 2.3)、机械通气时间(d:8.5 $\pm$ 2.5比10.9 $\pm$ 3.2)及ICU住院时间(d:14.2 $\pm$ 3.6比16.5 $\pm$ 5.9)均明显缩短(均 $P<0.01$ ),24 h补液量明显减少(mL:2520 $\pm$ 1347比3480 $\pm$ 1659,  $P<0.01$ ),而研究组和标准治疗组28 d总病死率(34.2%比47.4%)和不良反应发生情况比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** 与标准治疗组比较,研究组能更快地稳定血流动力学,更早地纠正组织器官的低灌注和氧代谢障碍,保护和改善心肺肾等器官功能,减少机械通气时间及ICU住院时间。NE联合Pt治疗脓毒性休克是安全有效的。

**【关键词】** 休克,脓毒性; 垂体后叶素; 去甲肾上腺素; 心肌肌钙蛋白T; N末端B型脑钠肽前体; 氧合指数; 血乳酸; 中心静脉血氧饱和度

**Effect of low dose pituitrin on biomarkers of cardiopulmonary injury, tissue perfusion and oxygen metabolism in patients with septic shock** Zhu Hongyang, Xu Xiao, Ni Hongying, Zhang Zhongheng, Deng Hongsheng, Zhu Li. Department of Critical Care Medicine, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang, China  
Corresponding author: Zhu Hongyang, Email: doctor\_2001@msn.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of low dose pituitrin (Pt) on biomarkers of cardiopulmonary injury, tissue perfusion, oxygen metabolism and prognosis in patients with septic shock. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted, and 76 patients with septic shock treated with norepinephrine (NE) dosage  $\geq 0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  were enrolled in the study and randomly divided into two groups. A comprehensive management in accordance with the guidebook of adult septic shock hemodynamic detection and support was arranged early for the patients in the two groups, the standard group used NE alone, while the research group treatment was NE combined with low dose Pt (0.7~2.3 U/h), under the maintenance of target blood pressure [mean arterial pressure (MAP) 65 - 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)], NE or Pt was gradually reduced; if MAP<65 mmHg, fluid infusion and / or increasing the dosage of NE could be carried out, and if MAP $\geq 70$  mmHg maintaining for more than 12 hours, hydrocortisone (HC) could be withdrawn. Before entrance and after entrance into the groups for 6, 24, 48 and 96 hours, the changes of MAP, heart rate (HR), number of cases and frequency of stopping use of HC, doses

of NE usage, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, oxygenation index (OI), positive end-expiratory pressure (PEEP), plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTnT), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), central venous blood oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>), blood lactic acid (Lac) and serum creatinine (SCr) were detected in the two groups; the NE application time, amount of fluid supplement in 24 hours, mechanical ventilation time, length of ICU hospital stay, 28-day total mortality and adverse reaction were observed in the two groups. **Results** Seventy-six patients with septic shock were included in this study. The baseline indicators in the two groups had no statistical significant differences (all  $P > 0.05$ ). Compared with those before entrance into the group, after the entrance in the two groups the MAP, OI, ScvO<sub>2</sub> were all increased, while HR, SOFA, APACHE II score, PEEP, Lac and SCr were decreased, at 96 hours they reached the valley or peak value, and the changes in the research group were more significant than those in standard group [MAP (mmHg):  $78.5 \pm 10.3$  vs.  $72.3 \pm 14.0$ , HR (bpm):  $95.5 \pm 8.3$  vs.  $103.1 \pm 11.4$ , SOFA score:  $7.3 \pm 2.4$  vs.  $8.5 \pm 2.3$ , APACHE II score:  $16.4 \pm 2.7$  vs.  $18.0 \pm 2.9$ , OI (mmHg):  $314.5 \pm 80.1$  vs.  $241.6 \pm 60.3$ , PEEP (cmH<sub>2</sub>O, 1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa):  $8.7 \pm 2.0$  vs.  $8.5 \pm 2.6$ , ScvO<sub>2</sub>:  $0.713 \pm 0.072$  vs.  $0.681 \pm 0.084$ , Lac (mmol/L):  $2.0 \pm 1.1$  vs.  $2.7 \pm 1.7$ , SCr ( $\mu\text{mol/L}$ ):  $91.0 \pm 12.5$  vs.  $98.5 \pm 16.9$ , all  $P < 0.05$ ]. After entrance into the group for 24 hours, in the two groups, the NT-proBNP, cTnT, CK-MB were increased, later they gradually declined, and at 96 hours after entrance into the groups, they reached the valley values, the differences between the two groups were of statistical significance [NT-proBNP (ng/L):  $1461.4 \pm 216.0$  vs.  $1812.3 \pm 210.2$ , cTnT ( $\mu\text{g/L}$ ):  $0.15 \pm 0.06$  vs.  $0.19 \pm 0.09$ , CK-MB (U/L):  $24.3 \pm 10.2$  vs.  $29.4 \pm 11.9$ , all  $P < 0.05$ ]; in the standard group, at 6 hours and 24 hours, the NE dosage was increased, and later gradually declined, while in the research group, NE dosage was decreased at 6 hours, and it reached the valley value at 96 hours, the NE dosage used in research group being lower than that in standard group ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ):  $0.11 \pm 0.10$  vs.  $0.27 \pm 0.16$ ,  $P < 0.01$ ]; at 96 hours after entrance into the research group, the number of cases having with HC was higher than that in standard group (cases with HC: 24 cases vs. 13 cases,  $P < 0.05$ ). Compared with the standard group, in the research group, the time of NE application (day:  $4.0 \pm 1.5$  vs.  $6.1 \pm 2.3$ ), the mechanical ventilation time (day:  $8.5 \pm 2.5$  vs.  $10.9 \pm 3.2$ ) and ICU length of hospital stay (day:  $14.2 \pm 3.6$  vs.  $16.5 \pm 5.9$ ) were all significantly shortened (all  $P < 0.01$ ), amount of fluid supplement in 24 hours was obviously reduced (mL:  $2520 \pm 1347$  vs.  $3480 \pm 1659$ ,  $P < 0.01$ ), but the differences in 28-day total mortality (34.2% vs. 47.4%) and cases occurring adverse reaction between the two groups had no statistical significance (both  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Compared to the standard therapy group, the treatment in research group can stabilize hemodynamics more quickly, correct tissue hypoperfusion and oxygen metabolism disorders earlier, protect and improve heart, lung and kidney functions and reduce the duration of mechanical ventilation and ICU stay. Thus, NE combined with low dose Pt for treatment of septic shock is safe and effective.

**【Key words】** Septic shock; Pituitrin; Norepinephrine; Cardiac troponin T; N-terminal pro-B type natriuretic peptide; Oxygenation index; Blood lactic acid; Central venous blood oxygen saturation

脓毒性休克是经过充分的液体复苏和血管活性药物治疗后仍存在低血压、组织低灌注和器官功能障碍的临床综合征,是引起重症监护病房(ICU)患者多器官功能衰竭和死亡的主要原因,其标准治疗包括病因治疗(控制感染源),早期液体复苏和广谱抗菌药物的应用,去甲肾上腺素(NE)和氢化可的松(HC)的应用,器官功能支持等<sup>[1-2]</sup>;而无限地加大NE的用量可导致重要器官缺血、缺氧,增加器官功能障碍的发生率,此时加用小剂量垂体后叶素(Pt)可以迅速回升血压和减少NE用量,稳定血流动力学,改善组织灌注,增加尿量和改善肾功能<sup>[3-5]</sup>。脓毒性休克时心、肺、肾等器官的功能障碍或损伤较为常见,因此,N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)作为早期心脏损伤的标志物升高<sup>[6-7]</sup>,以及氧合指数(OI)作为早期肺损伤标志物的下降等相关报道并不少见<sup>[8-12]</sup>。本研究旨在探讨NE联合Pt治疗脓毒性休克对上述心肺损伤指标、

组织灌注和氧代谢指标[平均动脉压(MAP)、血乳酸(Lac)、中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)]的影响,为NE联合Pt治疗以改善组织灌注和器官功能状况提供理论依据。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性临床随机对照研究方法,选择2010年8月至2013年6月入住本院ICU,经20 mL/kg以上液体复苏和NE  $\geq 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 治疗1~3 h内的脓毒性休克患者76例,按随机数字表法分为单用NE的标准治疗组和NE合用Pt的研究组。原发疾病包括肺部感染43例,腹腔感染20例,静脉导管相关性血流感染4例,泌尿系统感染4例,血培养阳性但感染部位不明5例。

**排除标准:**年龄 $< 18$ 岁;孕妇;患有高血压、急性冠脉综合征(ACS)、心脏疾病(先天性心脏病、扩张性心脏病、肺源性心脏病)、严重心律失常者;急性肠系膜缺血、急性肢体缺血或坏死者;临终状态或脑死亡者;血清Na<sup>+</sup> $< 130$  mmol/L者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属的知情同意。

**1.2 治疗方法:**所有患者根据中华医学会重症医学分会制定的指南<sup>[13]</sup>给予血流动力学监测及早期集束化治疗等标准的治疗方案,包括吸氧,监测生命体征、脉搏血氧饱和度( $SpO_2$ )、中心静脉压(CVP)及 $ScvO_2$ ,进行感染部位及血液的细菌学培养,血常规、C-反应蛋白(CRP)、血生化、动脉血气分析和Lac等检查;1 h内应用广谱抗菌药物,早期目标导向治疗(EGDT),经中心静脉泵入NE、多巴酚丁胺等血管活性药物,分次静脉滴注(静滴)HC 200 mg/d,机械通气,血液净化治疗。

NE按患者体质量 $\times 3$ 配置成50 mL溶液以 $0.1 \sim 1.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵入;Pt 18 U配置成50 mL溶液,以 $2 \sim 4 \text{ mL/h}$ ( $0.7 \sim 1.4 \text{ U}$ )开始逐渐加量至 $6.5 \text{ mL/h}$ ( $2.3 \text{ U/h}$ )。标准治疗组单用NE,研究组采用NE合用Pt( $0.7 \sim 2.3 \text{ U/h}$ ),均通过中心静脉泵入,维持MAP  $65 \sim 90 \text{ mmHg}$ ( $1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$ )的前提下逐渐减少NE或Pt用量。入组6 h内两组均能达到以下目标:MAP  $\geq 65 \text{ mmHg}$ , CVP  $8 \sim 12 \text{ mmHg}$ ,尿量 $\geq 0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , $ScvO_2 \geq 0.70$ 。若MAP  $< 65 \text{ mmHg}$ 则给予补液或增加NE的用量,MAP  $\geq 70 \text{ mmHg}$ 持续稳定12 h以上则停用HC。

**1.3 观察指标及方法:**所有患者应用抗菌药物前先采集感染部位及血液细菌学标本;检测和记录两组患者入组前和入组6、24、48、96 h的MAP、心率(HR)、使用HC例次、NE用量、OI、呼气末正压(PEEP)水平、NT-proBNP、cTnT、CK-MB、外周动脉血 $ScvO_2$ 、Lac、血肌酐(SCr),每48 h进行1次急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分和序贯器官衰竭评分(SOFA评分)<sup>[14]</sup>,记录两组NE使用时间、24 h补液量、机械通气时间、ICU住院时间、28 d病死率、不良反应,如心电图(ECG)示心肌缺血、心律失常、电解质紊乱、肢体远端皮肤缺血性坏死等。

**1.4 统计学分析:**采用SPSS 16.0统计软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用成组设计两样本的 $t$ 检验;计数资料以率或例次表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法;所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基线资料:**标准治疗组和研究组各为38例。标准治疗组中男性27例,女性11例;平均年龄( $49.5 \pm 18.7$ )岁;肺部感染20例,腹腔感染

11例,静脉导管相关性血流感染2例,泌尿系统感染3例,血培养阳性但感染部位不明2例。研究组中男性29例,女性9例;平均年龄( $51.1 \pm 17.2$ )岁;肺部感染23例,腹腔感染9例,静脉导管相关性血流感染2例,泌尿系统感染1例,血培养阳性但感染部位不明3例。

**2.2 两组治疗前后MAP、HR、使用HC例次、NE用量、SOFA评分、APACHE II评分、OI、NT-proBNP、PEEP、cTnT、CK-MB、 $ScvO_2$ 、Lac、SCr水平比较(表1):**入组前两组患者性别、年龄、感染部位及例数、SOFA评分、OI、APACHE II评分、MAP、HR、使用HC例次、NE用量、NT-proBNP、cTnT、CK-MB、PEEP、 $ScvO_2$ 、Lac、SCr等比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与入组前比较,两组入组后MAP、OI、 $ScvO_2$ 均升高,HR、SOFA评分、APACHE II评分、PEEP、Lac、SCr均降低,于入组96 h达峰值或谷值,且以研究组的变化更显著(均 $P < 0.05$ )。两组入组后24 h NT-proBNP、cTnT、CK-MB较入组前升高,以后逐渐下降,于入组96 h达谷值,两组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ );标准治疗组入组6 h、24 h NE用量增加,以后逐渐下降,研究组入组后6 h起即降低,96 h达谷值,且研究组明显低于标准治疗组( $P < 0.01$ )。入组96 h两组使用HC例次比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 两组NE使用时间、24 h补液量、机械通气时间、ICU住院时间和28 d病死率的比较(表2):**本研究Pt的使用时间为( $3.5 \pm 2.4$ )d。与标准治疗组比较,研究组NE使用时间、机械通气时间及ICU住院时间均缩短( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),入组24 h补液量明显减少( $P < 0.01$ ),28 d总病死率虽有下降,但两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 不良反应(表2):**研究组发生低钠血症(血清钠低于 $135 \text{ mmol/L}$ 或较前降低 $5 \text{ mmol/L}$ 或以上)、心肌缺血(心电图示 $V_{4-6}$ 导联的ST段较前压低 $0.1 \text{ mV}$ 或以上,可合并心绞痛)者增多,但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。标准治疗组、研究组发生肢体远端皮肤缺血性坏死者均为临终患者,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组均未见药物引起的肠系膜缺血坏死、心搏骤停者。

## 3 讨论

脓毒性休克属于分布性休克,因血管异常扩张、血液分布异常引起心脏前负荷降低、心输出量增加或减少,出现低血压、组织器官低灌注,氧输送降低和氧消耗增加,Lac增高、 $ScvO_2$ 降低,组织细胞及器

表 1 两组间不同时间点观察指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	例数 (例)	MAP (mmHg)	HR (次/min)	使用 HC 例次 (例)	NE 用量 ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	SOFA 评分 (分)	APACHE II 评分 (分)	OI (mmHg)
标准治疗组	入组前	38	62.2 ± 5.8	122.5 ± 13.7	30	0.29 ± 0.17	10.2 ± 3.3	22.7 ± 4.9	175.3 ± 30.9
	入组 6 h	38	69.0 ± 12.0 <sup>a</sup>	113.9 ± 10.4 <sup>a</sup>	-	0.30 ± 0.18	-	-	-
	入组 24 h	38	71.0 ± 13.3	112.7 ± 12.6	30	0.31 ± 0.17	-	-	227.1 ± 43.6 <sup>a</sup>
	入组 48 h	38	71.8 ± 14.4	109.9 ± 13.7	28	0.29 ± 0.19	9.1 ± 2.2	19.5 ± 3.7 <sup>a</sup>	239.4 ± 52.7 <sup>a</sup>
	入组 96 h	38	72.3 ± 14.0	103.1 ± 11.4	25	0.27 ± 0.16	8.5 ± 2.3 <sup>b</sup>	18.0 ± 2.9 <sup>a</sup>	241.6 ± 60.3 <sup>a</sup>
研究组	入组前	38	60.5 ± 5.4	119.3 ± 15.1	28	0.31 ± 0.21	10.4 ± 3.5	23.8 ± 5.5	162.7 ± 32.2
	入组 6 h	38	74.5 ± 10.9 <sup>ac</sup>	109.0 ± 8.3 <sup>ac</sup>	-	0.21 ± 0.15 <sup>bc</sup>	-	-	-
	入组 24 h	38	77.1 ± 11.8 <sup>ac</sup>	106.2 ± 7.7 <sup>ad</sup>	28	0.15 ± 0.13 <sup>ad</sup>	-	-	245.2 ± 57.8 <sup>a</sup>
	入组 48 h	38	77.9 ± 11.2 <sup>ac</sup>	100.6 ± 7.8 <sup>ad</sup>	22	0.13 ± 0.12 <sup>ad</sup>	8.0 ± 2.5 <sup>ac</sup>	17.8 ± 3.5 <sup>ac</sup>	289.0 ± 73.8 <sup>ad</sup>
	入组 96 h	38	78.5 ± 10.3 <sup>ac</sup>	95.5 ± 8.3 <sup>ad</sup>	14 <sup>ac</sup>	0.11 ± 0.10 <sup>ad</sup>	7.3 ± 2.4 <sup>ac</sup>	16.4 ± 2.7 <sup>ac</sup>	314.5 ± 80.1 <sup>ad</sup>

  

组别	时间点	例数 (例)	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	NT-proBNP (ng/L)	cTnT ( $\mu\text{g/L}$ )	CK-MB (U/L)	ScvO <sub>2</sub>	Lac (mmol/L)	SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )
标准治疗组	入组前	38	11.2 ± 3.5	3 120.7 ± 251.8	0.20 ± 0.10	32.7 ± 14.1	0.613 ± 0.087	4.7 ± 1.6	111.3 ± 15.6
	入组 6 h	38	-	-	-	-	0.714 ± 0.063 <sup>a</sup>	3.7 ± 1.4 <sup>a</sup>	-
	入组 24 h	38	11.0 ± 3.2	3 753.8 ± 351.9 <sup>a</sup>	0.28 ± 0.14 <sup>a</sup>	41.8 ± 17.9 <sup>a</sup>	0.728 ± 0.061 <sup>a</sup>	3.1 ± 1.9 <sup>a</sup>	106.2 ± 17.8
	入组 48 h	38	10.2 ± 2.8	2 632.3 ± 301.4 <sup>a</sup>	0.26 ± 0.13 <sup>a</sup>	36.0 ± 15.6	0.708 ± 0.056 <sup>a</sup>	2.8 ± 1.6 <sup>a</sup>	101.3 ± 16.4 <sup>a</sup>
	入组 96 h	38	8.5 ± 2.6 <sup>b</sup>	1 812.3 ± 210.2 <sup>a</sup>	0.19 ± 0.09	29.4 ± 11.9	0.681 ± 0.084 <sup>a</sup>	2.7 ± 1.7 <sup>a</sup>	98.5 ± 16.9 <sup>a</sup>
研究组	入组前	38	12.0 ± 3.8	3 231.3 ± 264.4	0.19 ± 0.11	33.8 ± 13.6	0.607 ± 0.092	4.9 ± 2.0	115.4 ± 21.2
	入组 6 h	38	-	-	-	-	0.745 ± 0.076 <sup>a</sup>	3.6 ± 1.2 <sup>a</sup>	-
	入组 24 h	38	10.8 ± 3.5	3 400.5 ± 348.2 <sup>bd</sup>	0.27 ± 0.13 <sup>ab</sup>	42.3 ± 16.0	0.759 ± 0.073 <sup>ac</sup>	2.3 ± 1.1 <sup>a</sup>	105.0 ± 15.9 <sup>b</sup>
	入组 48 h	38	10.0 ± 2.5	2 305.0 ± 321.6 <sup>ad</sup>	0.24 ± 0.10 <sup>b</sup>	34.7 ± 14.9	0.741 ± 0.066 <sup>ac</sup>	2.0 ± 1.3 <sup>ac</sup>	94.0 ± 13.6 <sup>ac</sup>
	入组 96 h	38	8.7 ± 2.0 <sup>b</sup>	1 461.4 ± 216.0 <sup>ad</sup>	0.15 ± 0.06 <sup>ac</sup>	24.3 ± 10.2 <sup>ac</sup>	0.713 ± 0.072 <sup>ac</sup>	2.0 ± 1.1 <sup>ac</sup>	91.0 ± 12.5 <sup>ac</sup>

注:与入组前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与标准治疗组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ; - 代表未检测;1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa

表 2 两组 NE 使用时间、24 h 补液量、机械通气时间、ICU 住院时间、28 d 病死率、不良反应的比较

组别	例数 (例)	NE 使用时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	24 h 补液量 (mL, $\bar{x} \pm s$ )	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	28 d 病死率 [% (例)]	不良反应 (例)		
							低钠血症	心肌缺血	皮肤缺血性坏死
标准治疗组	38	6.1 ± 2.3	3 480 ± 1 659	10.9 ± 3.2 (12)	16.5 ± 5.9	47.4 (18)	2	2	2
研究组	38	4.0 ± 1.5	2 520 ± 1 347	8.5 ± 2.5 (13)	14.2 ± 3.6	34.2 (13)	7	3	1
$t$ 值或 $\chi^2$ 值		4.710	2.770	2.080	2.050	1.360	2.020	0.000	0.000
$P$ 值		0.001	0.008	0.039	0.041	0.260	0.180	0.950	0.950

注:机械通气项中括号内为实际病例数

官功能障碍。早期稳定血流动力学、保证组织器官的充分灌注、纠正组织细胞的代谢异常是脓毒性休克支持治疗的基础,根据中华医学会重症医学分会制定的指南<sup>[13]</sup>给予早期检测及集束化治疗可明显降低脓毒性休克患者的病死率,改善预后<sup>[15-16]</sup>。

循证医学证据表明:与应用多巴胺比较,NE 可以改善脓毒性休克患者的血流动力学,降低病死率和心律失常的发生率,其疗效及安全性均优于多巴胺<sup>[17-18]</sup>。新近严重脓毒症及脓毒性休克指南明确指出:脓毒性休克时升压药物首选 NE,如果效果不明显,可用 NE 联合 0.03 U/min 血管加压素以升高

至目标 MAP 或减少 NE 用量<sup>[2,19]</sup>。伴有急性肾衰竭的脓毒性休克患者,应用小剂量血管加压素较单用 NE 更具优势,可使患者更多受益<sup>[20]</sup>。Torgersen 等<sup>[21]</sup>的研究显示,大剂量血管加压素 (0.067 U/min) 改善进展性休克的疗效优于小剂量的血管加压素 (0.033 U/min)。本研究的标准治疗组单独应用 NE,研究组采用 NE 合用 Pt,符合国际循证医学的研究成果。本研究证实:脓毒性休克患者在标准治疗的基础上早期合用 Pt 能迅速升高血压和改善血流动力学,纠正组织、器官低灌注和氧合障碍,有效保护重要器官,与韩旭东等<sup>[22-23]</sup>报告的结果一致,早期

合用 Pt 的患者血压迅速回升、心率下降, NE 用量和 24 h 补液量减少,并能较早停用 NE 及 HC,血 Lac、NT-proBNP、cTnT、CK-MB、SCr、APACHE II 评分及 SOFA 评分下降, ScvO<sub>2</sub> 和氧合指数升高,机械通气时间及 ICU 住院时间缩短,而 28 d 病死率虽下降了 13.2%,但两组间比较差异无统计学意义。

Pt 或 NE 的剂量过大会加重冠状动脉等器官的缺血、缺氧,本研究合用 Pt 后 NE 的使用剂量及时间均减少,而心肌缺血两组间比较差异无统计学意义;1 例临终患者出现双侧足趾皮肤缺血性坏死、未发现肠系膜缺血坏死,心肌梗死病例;发生低钠血症的例数增多,与 Pt 所含的血管加压素作用于肾集合管及远曲小管,加强水的重吸收、稀释性低钠血症有关<sup>[24]</sup>,宜每日检测电解质,并及时发现和纠正。与标准治疗组比较,研究组未见明显的不良反应,因此 NE 合用 Pt 治疗脓毒性休克是安全有效的治疗方案。

Pt 为 1:1 的催产素和血管加压素,价格低廉,在提升血压方面与血管加压素差异无统计学意义,而对冠状血管的收缩和抗利尿效果较弱,因此从药理学角度而言,血管加压素在脓毒性休克治疗中似乎并无优势<sup>[25-26]</sup>。Pt 半衰期为 6 min,在肝、肾中分解,临床上选择持续性静脉泵入,停用后药理作用消失也快,通过兴奋血管加压素 V1、V2、V3 受体、催产素受体 (OTRs)、嘌呤能 (P2 受体) 产生各种药理作用<sup>[4,27]</sup>。兴奋 V1 受体导致血管平滑肌收缩,其作用甚至强于血管紧张素 II 和 NE;在肾脏出球小动脉上分布着 V1 受体,而入球小动脉则无 V1 受体,因此能增加肾小球滤过率、改善肾功能;兴奋 V2 受体促使肾集合管对水的重吸收,维持渗透压和体液容量的恒定,可出现稀释性低钠血症;兴奋 V3 受体可促使垂体释放促肾上腺皮质激素;兴奋 OTRs 导致扩张颅内 Willis 环、冠状动脉、降低肺动脉压力,保护重要生命器官;兴奋 P2 受体产生正性肌力作用,不伴正性频率作用,避免氧耗的增加。催产素和血管加压素有协同升压作用,即使在严重酸中毒的情况下仍有效;两者均能减慢心率、降低氧消耗;两者均可降低感染诱导的炎症反应,调控免疫细胞,调节机体的应激反应<sup>[28-29]</sup>。

NT-proBNP、cTnT 的升高与脓毒症患者释放大量炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL-1 $\beta$ 、IL-6) 和内毒素<sup>[30]</sup>,心肌局部缺血和微循环障碍,肾衰竭和循环血容量过多有关<sup>[31]</sup>,也是心功能状态和预后判断的指标<sup>[9,31-33]</sup>。早期有效干预后 NT-proBNP 及 cTnT 下降,血压迅速回升、组

织灌注和微循环的迅速改善,避免了休克及缺氧、炎症介质的释放等导致的心脏损伤,避免了补液过多导致的肺水肿,同时随着肾功能的改善,增加了 NT-proBNP 及 cTnT 的排泄<sup>[30]</sup>。

综上所述,脓毒性休克的治疗中,与标准治疗组比较,合用 Pt 能早期更好地稳定血流动力学,逆转休克状态,纠正组织器官的低灌注和代谢紊乱,保护和改善心肺肾等器官功能状态,同时未见明显不良反应,但本研究为单中心非盲法随机对照试验,有待在国内开展多中心大样本双盲随机对照试验以证实小剂量 Pt 对脓毒性休克患者心肺肾等重要器官功能及病死率的影响。

### 参考文献

- [1] Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (11): 2707-2013.
- [2] 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.
- [3] 罗哲, 诸杜明, 吴肇光. 小剂量垂体后叶素治疗难治性休克 [J]. 中国临床医学, 2007, 14 (3): 394-395.
- [4] 赵明明, 邱海波. 小剂量血管加压素在感染性休克中的应用进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2008, 29 (6): 556-559.
- [5] 王忠和, 陈建朋, 胡湘福, 等. 垂体后叶素在脓毒性休克治疗中的应用 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16 (12): 1179-1182.
- [6] 徐杰, 宋樱花, 马明远, 等. 乌司他丁联合大黄治疗对严重脓毒症心肌损伤的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (3): 159-161.
- [7] 马光, 洪广亮, 赵光举, 等. 脓毒症患者血浆 B 型钠尿肽和肌钙蛋白 I 的变化及意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (2): 99-103.
- [8] 李振华, 董磊, 王国兴, 等. 脑利钠肽、肌钙蛋白 T 和 I 监测对重症脓毒症和脓毒症休克预后的意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (9): 1016-1021.
- [9] 张新亮, 秦延军, 卞晓华, 等. 液体复苏对创伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者心肌损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (4): 222-224.
- [10] 刘丹, 尹万红, 康焰, 等. 氨基端 B 型钠尿肽前体评估严重感染和感染性休克预后的研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2011, 42 (3): 369-373.
- [11] 陈炜, 赵磊, 刘平, 等. 血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对脓毒性休克心肌抑制患者严重程度及预后的预测价值 [J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25 (1): 40-44.
- [12] 林荣海, 龚仕金, 徐颖鹤, 等. 血乳酸、乳酸清除率和氧合指数对重症脓毒症患者预后评估的临床价值 [J]. 浙江医学, 2012, 34 (9): 700-701, 704.
- [13] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南 (草案) [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (3): 129-133.
- [14] 杜斌, 陈德昌, 刘大为, 等. 感染相关的器官衰竭评分对多器官功能障碍综合征预后判断的意义 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81 (2): 78-81.
- [15] 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组. 危重病严重脓毒症 / 脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗——多中心、前瞻性、随机、对照研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (6): 331-334.
- [16] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy

- in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19): 1368-1377.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 朱红阳. 严重脓毒症和脓毒性休克治疗新进展[J]. *浙江临床医学*, 2013, 15 (11): 1739-1742.
- [20] 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.
- [21] Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (1): 57-65.
- [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]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (1): 33-37.
- [23] 韩旭东, 葛志华, 徐建如, 等. 垂体后叶素在感染性休克中的临床研究[J]. *中国急救医学*, 2008, 28 (8): 763-764.
- [24] 吴丽华, 彭映新, 陈清荣, 等. 应用垂体后叶素治疗大咯血对患者血清钠离子的影响和护理[J]. *实用医技杂志*, 2007, 14 (33): 4569-4570.
- [25] 周林, 金彪, 龚少峰, 等. 垂体后叶素在脓毒性休克治疗中的疗效观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18 (3): 165-166.
- [26] 梅其炳. 垂体后叶素、缩宫素、加压素作用的比较 // 金有豫. *药理学* [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 270.
- [27] 黄晓英, 韩旭东, 张素燕, 等. 垂体后叶素在感染性休克中对乳酸清除率及预后的影响[J]. *中国急救医学*, 2012, 32 (3): 206-208.
- [28] Russell JA, Walley KR. Vasopressin and its immune effects in septic shock [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2 (5): 446-460.
- [29] Clodi M, Vila G, Geyeregger R, et al. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295 (3): E686-691.
- [30] 赵慧颖, 安友仲, 刘方, 等. 严重感染相关心功能不全的生物标志物研究进展[J]. *中国医药*, 2009, 4 (3): 236-237.
- [31] 张志忠, 周荣斌. 心肌标志物在脓毒症心肌损伤中的临床应用[J]. *医学综述*, 2009, 15 (19): 2929-2931.
- [32] Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 95 (1): 13-17.
- [33] 王锁柱, 李丽娟, 赵磊, 等. 感染性休克患者血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体与血管外肺水指数的相关性研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 58-62.

(收稿日期: 2014-04-06)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

### 本刊对作者署名的一般要求

同时具备以下 3 项条件者方可署名为作者: ① 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; ② 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; ③ 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术上进行答辩, 并最终同意该文发表者。仅参与项目资金的获得或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。对文章中的各主要结论, 均必须至少有 1 位作者负责。作者中如有外籍作者, 应征得本人同意, 并在投稿时向编辑部提供相应证明材料。集体署名的文稿, 在题名下列出署名单位, 并于文末列出整理者姓名, 并须明确该文的主要负责人, 在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位, 由投稿者确定。如需注明协作组成员, 则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。作者排序应在投稿前确定, 在编排过程中不应再改动, 确需改动时须出示单位证明, 并附全部作者签名的作者贡献说明。

### 本刊对计量单位及数字的要求

《中国中西医结合急救杂志》执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用 / 有关量、单位和符号的一般原则 / (所有部分) 量和单位》的有关规定, 具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版 (人民军医出版社 2001 年出版)。量的名称应根据 GB 3102.8-1993《物理化学和分子物理学的量和单位》规定使用, 如分子量应为相对分子质量。计量单位使用正体。注意单位名称与单位符号不可混用, 如:  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$  应改为  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示, 如:  $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  应采用  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式。在叙述中应先列出法定计量单位数值, 括号内写旧制单位数值; 如果同一计量单位反复出现, 可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数, 然后只列法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位, 当参量与其公差的单位相同时, 单位可只写 1 次, 即加圆括号将数值组合, 置共同单位符号于全部数值之后。例如: “75.4 ng/L ± 18.2 ng/L” 可以表示为 “(75.4 ± 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字, 如吸光度 (旧称光密度) 的符号 “A”。根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局函 [1998] 126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》, 凡是涉及人体及动物体内的压力测定, 可以使用 mmHg 或 cmH<sub>2</sub>O 为计量单位, 但首次出现时应注明 mmHg 或 cmH<sub>2</sub>O 与 kPa 的换算系数 (1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)。

对于数字的表示, 本刊执行 GB/T 15835-2001《出版物上数字用法》的规定。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。百分数的范围和偏差, 前一个数字的百分符号不能省略, 例如: 5% ~ 95% 不能写成 5 ~ 95%, (50.2 ± 0.6) % 不能写成 50.2 ± 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘, 按下列方式书写: 4 cm × 3 cm × 5 cm, 不能写成 4 × 3 × 5 cm<sup>3</sup>。