

特利加压素治疗成人脓毒性休克疗效的 Meta 分析

李文哲 潘鹏飞 王毅 杜欣欣 于湘友

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 目的 系统评价特利加压素对成人脓毒性休克患者的治疗价值。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方医学数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘(Embase)、德国施普林格全文数据库(Springer Link)、Cochrane 图书馆、Google 学术搜索等关于特利加压素治疗成人脓毒性休克患者的随机对照试验(RCT)。检索时限为 1980 年 1 月至 2019 年 12 月;中文或英文文献。试验组应用特利加压素治疗,对照组采用去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗。主要结局指标为病死率;次要观察指标为严重不良事件发生率、肢体末梢缺血事件发生率、肾脏相关并发症发生率。由 2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取和质量评价。应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,并绘制漏斗图分析各研究间的发表偏倚。**结果** 共检索出相关文献 507 篇,根据纳入和排除标准,最终纳入 8 项 RCT 研究,共计 811 例患者;1 项研究低偏倚风险,6 项研究偏倚风险不确定,1 项研究高偏倚风险。Meta 分析显示:与对照组相比,试验组不能显著改善脓毒性休克患者的病死率[优势比(*OR*)=0.89, 95% 可信区间(95%*CI*)为 0.67~1.19, *P*=0.45],但会增加患者严重不良事件的发生率(*OR*=2.98, 95%*CI* 为 1.99~4.45, *P*<0.000 01),且有增加患者肢体末梢缺血事件发生率的趋势,但差异无统计学意义(*OR*=10.81, 95%*CI* 为 0.88~133.19, *P*=0.06);此外,试验组能降低患者肾脏相关并发症的发生率(*OR*=0.30, 95%*CI* 为 0.09~0.96, *P*=0.04)。漏斗图分析显示,纳入文献中有关病死率、严重不良事件发生率的研究中有 1 项可能存在发表偏倚;有关肢体末梢缺血事件发生率和肾脏相关并发症发生率的研究未发现明显发表偏倚。**结论** 现有证据表明,与去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物相比,特利加压素不能显著改善成人脓毒性休克患者的病死率,但可能会降低其肾脏相关并发症的发生率。此外,应用特利加压素治疗可能会增加严重不良事件及肢体末梢缺血事件的发生。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 特利加压素; 去甲肾上腺素

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2011-368);新疆维吾尔自治区高校科研计划项目(XJEDU20181011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200210-00025

Effect of terlipressin on prognosis of adult septic shock patients: a Meta-analysis

Li Wenzhe, Pan Pengfei, Wang Yi, Du Xinxin, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of terlipressin on prognosis of adult septic shock patients. **Methods** All randomized controlled clinical trials (RCT) of terlipressin in the treatment of adult septic shock patients from January 1980 to December 2019 were retrieved from CNKI, Wanfang, SinoMed, PubMed, Embase, Springer Link, Cochrane Library, Google Scholar, and etc. Patients in the treatment group received terlipressin while patients in the control group received norepinephrine or other vasopressors. Main outcome indicator was mortality. Secondary outcome indicators included the incidence of severe adverse events, limb peripheral ischemic events and renal complications. Literature screening, data extraction and quality evaluation were conducted by two researchers respectively. Meta-analysis was performed with RevMan 5.3 software. Funnel plot was used to analyze the publication bias. **Results** A total of 507 related literatures were retrieved. According to the inclusion and exclusion criteria, 8 RCT studies were finally included, with a total of 811 patients. One study was considered to have a lower risk of bias, 6 studies had uncertain risk of bias, and 1 study had a higher risk of bias. The Meta-analysis showed that terlipressin did not significantly improve the mortality of septic shock patients compared with the control group [odds ratio (*OR*) = 0.89, 95% confidence interval (95%*CI*) was 0.67-1.19, *P* = 0.45]; increased the incidence of severe adverse events (*OR* = 2.98, 95%*CI* was 1.99-4.45, *P* < 0.000 01); there was a tendency to increase the incidence of limb peripheral ischemic events, but without statistical difference (*OR* = 10.81, 95%*CI* was 0.88-133.19, *P* = 0.06); and reduced the incidence of renal complications (*OR* = 0.30, 95%*CI* was 0.09-0.96, *P* = 0.04). Funnel plot analysis indicated that there might be publication bias in a study on case fatality and incidence of serious adverse events in the included literature. No significant publication bias was found in studies on the incidence of limb peripheral ischemic events and the incidence of kidney-related complications. **Conclusions** The available evidence suggests that terlipressin could not significantly

improve mortality in adult's septic shock patients, but it may reduce the incidence of renal complications. A tendency to increase the incidence of limb peripheral ischemic events in the terlipressin-treated group needs to be emphasized.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Terlipressin; Norepinephrine

Fund program: National Key Specialist Construction Projects of China (2011-368); Scientific Research Projects of University in Xinjiang Uygur Autonomous Region of China (XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200210-00025

一直以来,脓毒症是全球医疗卫生领域的主要负担之一,全球估计有 3 200 万脓毒症患者,每年约有 530 万人死于脓毒症^[1]。2018 年统计结果显示,中国标准化脓毒症相关病死率为 66.7/10 万^[2]。在脓毒性休克治疗中,现有指南推荐首选去甲肾上腺素作为早期集束化治疗的组成部分^[3]。但临床中常需要高剂量去甲肾上腺素才能维持目标平均动脉压(MAP),而高剂量去甲肾上腺素治疗可能会增加患者发生严重心律失常及免疫抑制的风险,进而可能导致病死率升高^[4-5],因此有学者提出应用血管升压素类药物进行治疗^[3]。特利加压素是合成的血管升压素类似物,具有与血管升压素类似的药效学特征,但药代动力学属性不同^[6]。近年来诸多临床中心尝试应用特利加压素治疗脓毒性休克患者,但由于缺乏大规模有影响力的研究,临床上应用特利加压素作为常规血管活性药物(如去甲肾上腺素)替代(补充)治疗的效果仍未完全明确。本研究旨在通过 Meta 分析方法,评价特利加压素治疗成人脓毒性休克患者的疗效,以期为该药物的临床应用提供依据。

1 资料及方法

1.1 文献纳入标准:① 研究对象:符合脓毒性休克表现或存在其发生风险的脓毒症患者,年龄 ≥ 18 岁;② 研究设计类型:随机对照试验(RCT);③ 干预措施:试验组采用特利加压素治疗,对照组采用去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗;④ 主要观察指标为病死率[包括重症监护病房(ICU)病死率、住院病死率、30 d 或 60 d 病死率等];次要观察指标为严重不良事件发生率(包括心肌缺血、心律失常等)、肢体末梢缺血事件发生率、肾脏相关并发症(包括急性肾衰竭、急性肾损伤、肾脏替代治疗)发生率;⑤ 中文或英文文献。

1.2 文献排除标准:① 动物实验;② 无法获取试验数据或重复发表的文献;③ 研究对象为急性冠脉综合征、雷诺综合征或妊娠、哺乳期患者。

1.3 检索策略:根据 PICOS 原则,以特利加压素、脓毒症、脓毒性休克、感染性休克、低血压等为检索词,检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方医学数据库;以 terlipressin、

sepsis、septic shock、vasodilatory shock、hypotension 等为检索词,检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘(Embase)、德国施普林格全文数据库(Springer Link)、Cochrane 图书馆、Google 学术搜索等。检索时限为 1980 年 1 月至 2019 年 12 月。

1.4 资料提取及方法学质量评价:由 2 名研究员独立进行文献筛选,首先阅读标题及摘要,对可能符合纳入标准的文献通读全文以确定是否纳入。如遇分歧则与第 3 名研究员共同讨论解决。纳入研究方法学质量评价内容包括:随机方案的产生、是否分配隐藏、是否采用盲法、是否进行随访、是否有选择性结果发表嫌疑、其他偏倚。提取资料:① 一般资料:文献标题、作者、发表年限、研究对象基线特征等;② 研究资料:研究设计类型、研究目的、研究结果等;③ 主要结局指标:病死率;④ 次要观察指标:严重不良事件发生率、肢体末梢缺血事件发生率、肾脏相关并发症发生率;⑤ 语种。

1.5 统计学处理:采用 RevMan 5.3 软件对文献数据进行 Meta 分析。对二分类变量采用 Mantel-Haenszel 法获取优势比(OR)及 95% 可信区间(95%CI);对连续性变量采用逆方差法获取均数差(MD)及 95%CI;检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。纳入研究间的临床异质性采用 I^2 检验,当 $I^2 < 50\%$ 时,表示研究资料具有同质性,采用固定效应模型分析;当 $I^2 \geq 50\%$ 时,表示研究资料具有异质性,采用随机效应模型分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献及特征:初步检索获得文献 507 篇,根据纳入和排除标准,最终纳入 8 项 RCT 研究^[7-14],筛选流程见图 1。共计 811 例患者,其中试验组 402 例,对照组 409 例,纳入研究基本信息见表 1。

2.2 纳入文献质量评价结果(图 2):8 项 RCT 研究中,仅 1 项^[14]为多中心研究;纳入研究均进行了随机方案的产生;4 项研究^[9, 11, 13-14]明确进行分配隐藏;仅 1 项研究^[14]实施盲法,为在进行数据分析时对分析人员采用了盲法;所有文献结果数据报告完整;1 项研究^[11]可能存在发表偏倚;所有研究的其他偏倚来源不清楚。

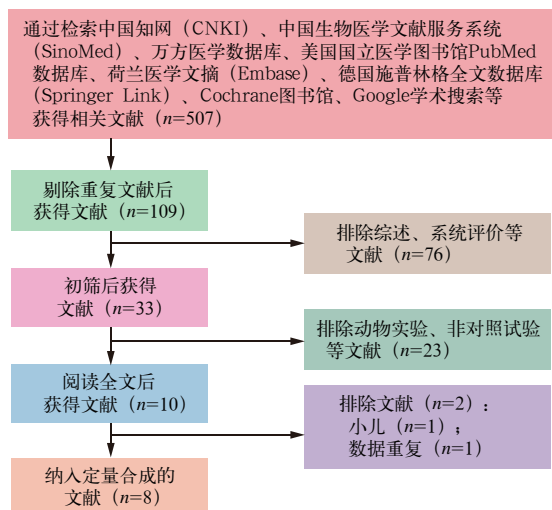
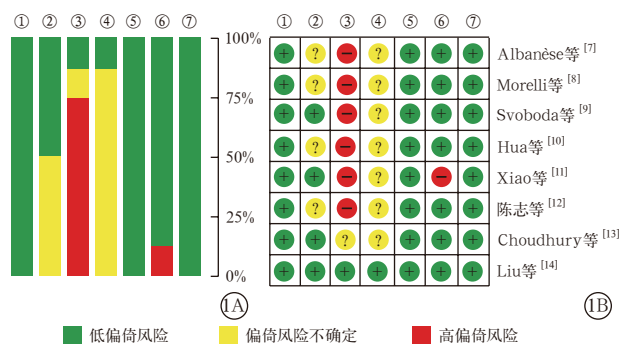


图1 特利加压素治疗成人脓毒性休克患者疗效 Meta 分析纳入文献的筛选流程

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 病死率(图3): 8项研究^[7-14]均报道了病死率,各研究间具有同质性($P=0.27$, $I^2=20\%$),采用固定效应模型计算合并 $OR=0.89$, 95%CI 为 0.67 ~ 1.19, $P=0.45$, 提示与对照组比较,特利加压素不能显著改善成人脓毒性休克患者的病死率。

2.3.2 严重不良事件发生率: 4项研究^[9, 11, 13-14]报道了严重不良事件发生率,各研究间存在异质性



注: A 为偏倚风险构成比, B 为各纳入研究的偏倚风险; ① 为随机分配方案的产生(选择性偏倚), ② 为分配隐藏(选择性偏倚), ③ 为对患者和医生实施盲法(实施偏倚), ④ 为对结果的评价实施盲法(检出偏倚), ⑤ 为不完整的结果数据(失访偏倚), ⑥ 为选择性的结果数据(报告偏倚), ⑦ 为其他偏倚

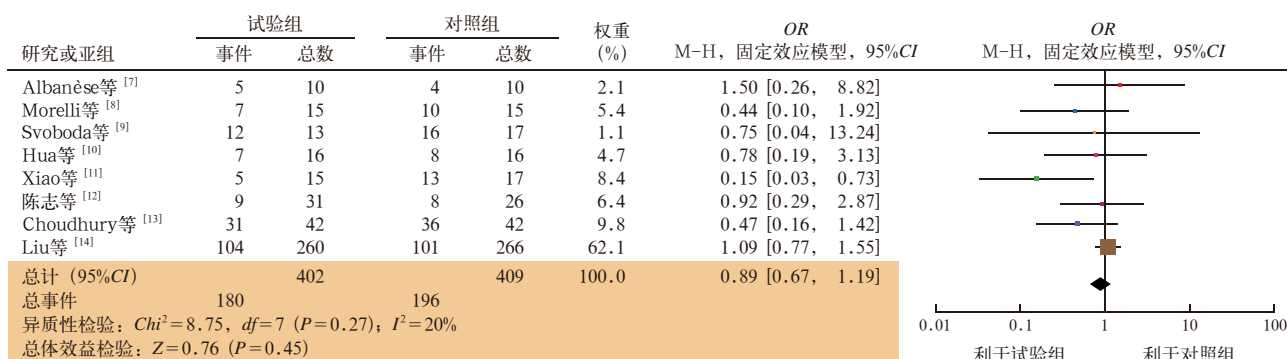
图2 特利加压素治疗成人脓毒性休克患者疗效 Meta 分析纳入文献的偏倚风险

($P=0.009$, $I^2=74\%$), 采用随机效应模型计算合并 $OR=1.48$, 95%CI 为 0.51 ~ 4.24, $P=0.47$, 提示与对照组比较,特利加压素不增加成人脓毒性休克患者的严重不良事件发生率(图4)。排除1项可能存在发表偏倚的研究^[11]后,各研究间不存在异质性($P=0.62$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型计算合并 $OR=2.98$, 95%CI 为 1.99 ~ 4.45, $P<0.00001$, 表明与对照组相比,特利加压素会增加成人脓毒性休克患者的严重不良事件发生率(图5)。

表1 特利加压素治疗成人脓毒性休克患者疗效 Meta 分析纳入文献的基本信息

纳入研究	发表年份(年)	是否盲法	是否多中心	研究设计类型	患者背景	例数(例)		药物应用	
						试验组	对照组	试验组	对照组
Albanèse 等 ^[7]	2005	否	否	RCT	脓毒性休克	10	10	特利加压素 1 mg, qd/bid	去甲肾上腺素 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
Morelli 等 ^[8]	2009	否	否	RCT	脓毒性休克	15	15	特利加压素 1.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	去甲肾上腺素 15 $\mu\text{g}/\text{min}$
Svoboda 等 ^[9]	2012	否	否	RCT	脓毒性休克	13	17	特利加压素 (4 mg/d)	去甲肾上腺素(滴定式给药)
Hua 等 ^[10]	2013	否	否	RCT	ARDS 合并脓毒性休克	16	16	特利加压素 1.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	多巴胺 0 ~ 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
Xiao 等 ^[11]	2016	否	否	RCT	脓毒性休克	15	17	特利加压素 1.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	去甲肾上腺素(滴定式给药)
陈志等 ^[12]	2017	否	否	RCT	ARDS 合并脓毒性休克	31	26	特利加压素 0.01 ~ 0.04 U/min	去甲肾上腺素(滴定式给药)
Choudhury 等 ^[13]	2017	否	否	RCT	脓毒性休克合并肝硬化	42	42	特利加压素(滴定式给药)	去甲肾上腺素(滴定式给药)
Liu 等 ^[14]	2018	双盲	是	RCT	脓毒性休克	260	266	特利加压素(滴定式给药)	去甲肾上腺素(滴定式给药)

注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗组; RCT 为随机对照试验, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, qd 为每日 1 次, bid 为每日 2 次



注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗组; OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

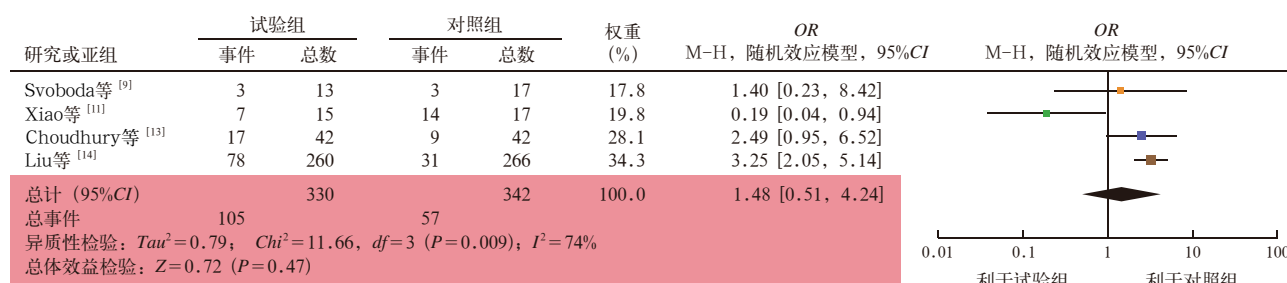
图3 特利加压素对成人脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析

2.3.3 肢体末梢缺血事件发生率(图6):2项研究^[13-14]报道了肢体末梢缺血事件发生率,两研究间存在异质性($P=0.03$, $I^2=78\%$),采用随机效应模型计算合并 $OR=10.81$, 95% CI 为0.88~133.19, $P=0.06$,提示与对照组相比,特利加压素有增加成人脓毒性休克患者肢体末梢缺血事件发生率的趋势。

2.3.4 肾脏相关并发症发生率(图7):2项研究^[8,11]报道了肾脏相关并发症发生率,两研究间具有同质性($P=0.92$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型计算合并

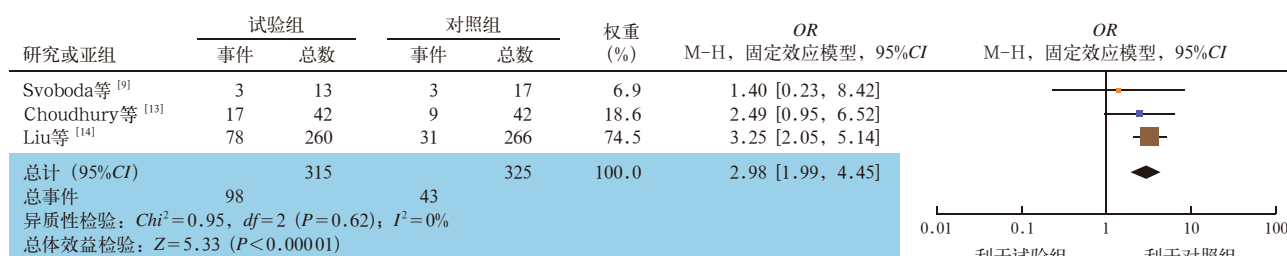
$OR=0.30$, 95% CI 为0.09~0.96, $P=0.04$,提示与对照组相比,特利加压素能够降低成人脓毒性休克患者肾脏相关并发症发生率。

2.3.5 敏感性分析(图8):对7项低偏倚风险研究^[7-10, 12-14]进行敏感性分析,各研究间同质性好($P=0.74$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型计算合并 $OR=0.96$, 95% CI 为0.71~1.29, $P=0.80$,提示与对照组相比,特利加压素不能显著改善成人脓毒性休克患者的病死率。



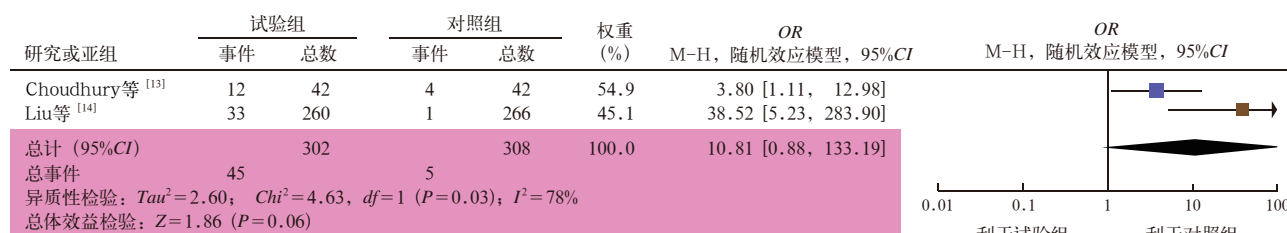
注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗组; OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间

图4 特利加压素对成人脓毒性休克患者严重不良事件发生率影响的 Meta 分析



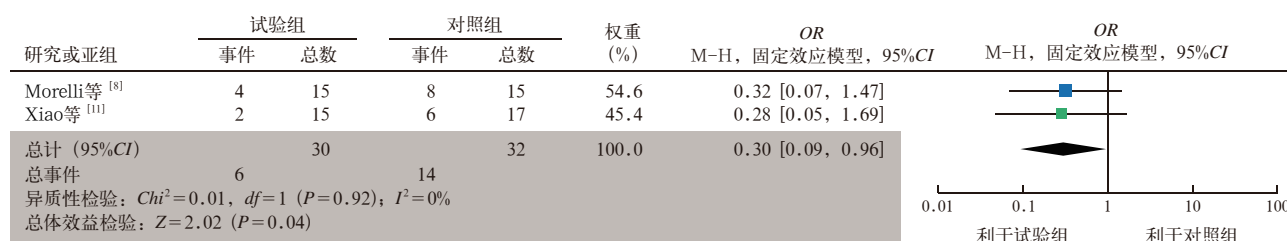
注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗组; OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间

图5 排除偏倚文献后特利加压素对成人脓毒性休克患者严重不良事件发生率影响的 Meta 分析



注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗组; OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间

图6 特利加压素对成人脓毒性休克患者肢体末梢缺血事件发生率影响的 Meta 分析



注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物治疗组; OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间

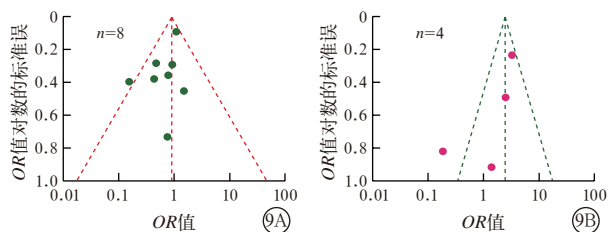
图7 特利加压素对成人脓毒性休克患者肾脏相关并发症发生率影响的 Meta 分析

研究或亚组	试验组		对照组		权重 (%)	OR		M-H, 固定效应模型, 95%CI
	事件	总数	事件	总数		M-H, 固定效应模型, 95%CI	M-H, 固定效应模型, 95%CI	
Albanese等 ^[7]	5	10	4	10	2.3	1.50 [0.26, 8.82]		
Morelli等 ^[8]	7	15	10	15	6.0	0.44 [0.10, 1.92]		
Svoboda等 ^[9]	12	13	16	17	1.2	0.75 [0.04, 13.24]		
Hua等 ^[10]	7	16	8	16	5.1	0.78 [0.19, 3.13]		
陈志等 ^[12]	9	31	8	26	7.0	0.92 [0.29, 2.87]		
Choudhury等 ^[13]	31	42	36	42	10.7	0.47 [0.16, 1.42]		
Liu等 ^[14]	104	260	101	266	67.8	1.09 [0.77, 1.55]		
总计 (95%CI)		387		392	100.0	0.96 [0.71, 1.29]		
总事件	175		183					
异质性检验: $Chi^2 = 3.56$, $df = 6$ ($P = 0.74$); $I^2 = 0\%$								
总体效应检验: $Z = 0.26$ ($P = 0.80$)								

注: 试验组为特利加压素治疗组, 对照组为去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物组; OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图8 特利加压素对成人脓毒性休克患者病死率影响的敏感性分析

2.3.6 发表偏倚: 漏斗图分析显示, 有关病死率、严重不良事件发生率的研究中有 1 项^[11]可能存在发表偏倚 (图 9); 有关肢体末梢缺血事件发生率和肾脏相关并发症发生率的研究未发现明显发表偏倚。



注: A 为病死率, B 为严重不良事件发生率; OR 为优势比

图9 特利加压素治疗成人脓毒性休克患者疗效 Meta 分析的纳入文献发表偏倚漏斗图

3 讨论

约有 1/3 重症患者会出现循环衰竭, 其中 62% 起因为脓毒性休克^[15-16]。脓毒性休克首要治疗是保证患者全身、局部或微循环血流灌注量。脓毒性休克患者通常具有高心排和全身血管阻力降低的特点, 当患者出现低血压时, 可用血管活性药物增加 MAP 以改善器官血流灌注压力。而血管舒张和血管低反应性常会导致此类患者对去甲肾上腺素等血管活性药物治疗不敏感。除选择一线药物去甲肾上腺素外, 目前对脓毒性休克中使用血管升压素及其类似物尚无高级别的证据支持^[3]。本研究中主要针对脓毒性休克患者应用特利加压素的治疗价值进行 Meta 分析, 以期为该药物的临床实践提供有效证据。

血管升压素是一种肽类激素, 在下丘脑视上核和室旁核合成后运输到垂体后叶储存。在出血或脓毒性休克等病理情况初期, 血管升压素的血浆水平会显著升高, 通过其血管活性和抗利尿作用在维持机体稳态中发挥重要作用。有研究报道, 脓毒性休克患者在休克状态下的血管升压素水平低于正常,

可能与其生理性耗竭相关^[17]。血管升压素与 V1 受体结合可产生血管收缩作用, 有研究显示, 刺激血管平滑肌中的 V1 受体相比血管紧张素 II 或去甲肾上腺素可以产生更强的血管收缩效应^[6]。因此, 低剂量的血管升压素可能可以治疗其他血管活性药物难以纠正的低血压, 并可能具有其他潜在的生理学益处。但血管升压素与去甲肾上腺素对脓毒性休克患者预后比较研究 (VANISH 研究) 结果显示, 二者对病死率的影响差异无统计学意义, 但血管升压素能减少去甲肾上腺素的用量^[18]。近年来应用特利加压素治疗脓毒性休克的价值一直存在争议。

本次 Meta 分析显示, 特利加压素对脓毒性休克患者病死率的影响与去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物相比差异无统计学意义, 去除可能存在发表偏倚的 1 项研究后, 结果仍是如此。原因可能为: 首先, 截至目前, 特利加压素治疗脓毒性休克患者尚无统一的剂量及用法推荐。本次 Meta 分析纳入的 8 项研究中, 特利加压素的使用剂量和用法存在较大差异。未来研究中亟需对药物的初始剂量及用法给予规范。其次, 血管活性药物的应用时机一直存在争议, 若在休克已经形成或进展为严重器官功能障碍后才使用特利加压素可能会错过最佳的复苏时机, 仍需严谨的前瞻性研究进一步明确。再者, 脓毒性休克患者存在较大的异质性, 其预后受多种因素影响, 各中心对于诸如感染源控制、抗菌药物合理应用等临床诊治水平的差异也可能会导致病死率不同。

本次 Meta 分析显示, 两组严重不良事件发生率差异无统计学意义, 但各研究异质性较大, 去除 1 项可能存在发表偏倚的研究后, 与对照组相比, 特利加压素会增加成人脓毒性休克患者严重不良事件发生率。此外, 特利加压素有增加成人脓毒性休克患者肢体末梢缺血事件发生率的趋势, 但差异无

统计学意义。可能因为:与去甲肾上腺素相比,纳入的研究中应用特利加压素的剂量及用法存在差异,大剂量间断应用特利加压素可能会显著降低患者心排量指数^[7,19]。需要特别强调的是,以心排量指数降低为代价的全身血管阻力增加可能会损害器官灌注而导致缺血事件的发生,而心血管系统功能障碍是导致脓毒性休克患者病死率升高的重要因素^[20]。对于全身血管阻力升高的患者不应使用强效血管活性药物,如去甲肾上腺素或特利加压素等,升高的心脏后负荷在严重心功能障碍的情况下可能对患者造成致命性的损害。如果需要应用特利加压素,应明确患者处于休克状态时的全身血管阻力等相关指标。

本次 Meta 分析还显示,特利加压素能够降低脓毒性休克患者肾脏相关并发症发生率。推测原因可能为:脓毒性休克患者发生肾脏相关并发症可能主要由于肾小球灌注压下降所致,特利加压素可能对肾脏出球小动脉的影响大于入球小动脉,从而增加肾脏过滤分数利于肾功能的恢复与保持^[21];特利加压素还可通过提升 MAP 进而增加肾小球灌注压和血流量,亦可以增加肾小球滤过率。

本研究的局限性:纳入 8 项研究中除 1 项多中心研究外,其他均为单中心研究,且样本量较小。各研究的异质性可能由于各临床中心医疗资源、脓毒性休克病因以及特利加压素的给药方法、剂量、疗程等存在差异所致。将其中 1 项可能存在发表偏倚的研究去除后进行相关分析,解读如前。此外,7 项研究过程中未实施盲法,可能导致结果偏倚,期待更多 RCT 研究进一步验证补充。

4 结 论

现有证据表明,与去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物相比,特利加压素不能显著改善成人脓毒性休克患者的病死率,但可能会降低其肾脏相关并发症发生率。此外,应用特利加压素治疗有更多的严重不良事件及肢体末梢缺血事件发生。故对于成人脓毒性休克患者应继续使用去甲肾上腺素作为一线治疗药物,在考虑给予特利加压素治疗时,应尽可能避免大剂量使用且需注意监测患者心脏功能及肢体末梢缺血等并发症的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China:

- a descriptive analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (7): 1071–1080. DOI: 10.1007/s00134-018-5203-z.
- [3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
- [4] Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, et al. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (5): 550–558. DOI: 10.1164/rccm.201604-0862CP.
- [5] Martin C, Medam S, Antonini F, et al. Norepinephrine: not too much, too long [J]. *Shock*, 2015, 44 (4): 305–309. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000426.
- [6] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9313): 1209–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9.
- [7] Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (9): 1897–1902. DOI: 10.1097/01.ccm.0000178182.37639.d6.
- [8] Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (4): R130. DOI: 10.1186/cc7990.
- [9] Svoboda P, Scheer P, Kantorová I, et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59 (116): 1043–1047. DOI: 10.5754/hge10550.
- [10] Hua F, Wang X, Zhu L. Terlipressin decreases vascular endothelial growth factor expression and improves oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome and shock [J]. *J Emerg Med*, 2013, 44 (2): 434–439. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.02.073.
- [11] Xiao X, Zhang J, Wang Y, et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow [J]. *J Surg Res*, 2016, 200 (1): 274–282. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.016.
- [12] 陈志, 周萍, 卢院华, 等. 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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (2): 111–116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.004.
- Chen Z, Zhou P, Lu YH, et al. Comparison of effect of norepinephrine and terlipressin on patients with ARDS combined with septic shock: a prospective single-blind randomized controlled trial [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (2): 111–116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.004.
- [13] Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, et al. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (4): 552–561. DOI: 10.1111/liv.13252.
- [14] Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (11): 1816–1825. DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9.
- [15] De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (9): 779–789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118.
- [16] Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (18): 1726–1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943.
- [17] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock [J]. *Circulation*, 1997, 95 (5): 1122–1125. DOI: 10.1161/01.cir.95.5.1122.
- [18] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316 (5): 509–518. DOI: 10.1001/jama.2016.10485.
- [19] 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. DOI: 10.1093/bja/aen017.
- [20] Tuschmidt J, Fried J, Swinney R, et al. Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock [J]. *Crit Care Med*, 1989, 17 (8): 719–723. DOI: 10.1097/00003246-198908000-00001.
- [21] Leone M, Albanèse J, Delmas A, et al. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients [J]. *Shock*, 2004, 22 (4): 314–319. DOI: 10.1097/01.shk.0000136097.42048.bd.

(收稿日期: 2020-02-10)