

• 论著 •

参附注射液对感染性休克患者液体复苏入量的影响

毛咏旻¹ 胡正祥¹ 丁汀¹ 林乐清¹ 徐永青²

(1. 杭州师范大学附属医院, 浙江 杭州 310015; 2. 绍兴县中心医院, 浙江 绍兴 312000)

【摘要】 目的 观察参附注射液对感染性休克患者液体复苏入量的影响。**方法** 回顾性分析 2010 年 6 月至 2013 年 6 月杭州师范大学附属医院重症医学科收治的 36 例感染性休克患者的临床资料。所有患者入重症加强治疗病房(ICU)后均给予西医常规治疗,在西医常规治疗的基础上联合参附注射液(每次 100 mL,每日 1 次静脉滴注,半个月为 1 个疗程)的 20 例患者为参附组;16 例单纯使用西医常规治疗的患者为对照组。比较两组治疗后 6、24、72 h 内液体入量、尿量、外周血管阻力指数(SVRI)、平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)水平及 28 d 病死率。**结果** 参附组和对照组患者治疗后 6 h 液体入量(mL : $3\,101 \pm 219$ 比 $3\,329 \pm 295$, $P > 0.05$),治疗后 6、24、72 h 尿量(mL , 6 h: 701 ± 229 比 651 ± 292 , 24 h: $1\,870 \pm 566$ 比 $1\,697 \pm 618$, 72 h: $7\,396 \pm 2\,546$ 比 $5\,987 \pm 2\,497$)及治疗后 24 h SVRI($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 802 ± 158 比 741 ± 106)比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后 24 h、72 h 参附组液体入量(mL)明显少于对照组(24 h: $4\,544 \pm 425$ 比 $4\,996 \pm 396$, 72 h: $10\,985 \pm 891$ 比 $11\,612 \pm 807$, 均 $P < 0.05$)。治疗后 72 h 参附组 SVRI、MAP、CI 均显著高于对照组[SVRI($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): $1\,361 \pm 182$ 比 $1\,163 \pm 183$; MAP(mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 76.2 ± 6.1 比 71.8 ± 6.3 ; CI($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 76.2 ± 7.5 比 70.8 ± 7.2 , 均 $P < 0.05$], 28 d 病死率明显低于对照组[25.0%(5/20)比 62.5%(10/16), $P < 0.05$]。**结论** 使用参附注射液可减少 72 h 内液体入量,可能有利于感染性休克治疗过程中液体的限制管理。

【关键词】 感染性休克; 液体复苏; 参附注射液; 中西医结合疗法

The influence of Shenfu injection on liquid intake volume of resuscitation therapy in patients with septic shock
Mao Yongmin*, Hu Zhengxiang, Ding Ting, Lin Leqing, Xu Yongqing. *The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang, China

Corresponding author: Hu Zhengxiang, Email: hu_zhengxiang@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of Shenfu injection on fluid intake volume of resuscitation therapy for patients with septic shock. **Methods** The clinic data of 36 patients with septic shock admitted to Department of Critical Care Medicine of the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University from June 2010 to June 2013 were retrospectively analyzed. All the patients were treated with western conventional medicine. Twenty cases treated with western medicine combined with Shenfu injection (intravenous drip 100 mL once daily, half of a month was a therapeutic course) were defined as Shenfu group; the rest 16 cases treated with western medicine only were assigned as control group. The following data after treatment for 6, 24, and 72 hours in the two groups were compared: liquid intake and urine volumes, system vascular resistance index (SVRI), mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), and case fatality rate in 28 days. **Results** There were no significant differences in the liquid intake volume in 6 hours after treatment (mL : $3\,101 \pm 219$ vs. $3\,329 \pm 295$, $P > 0.05$), the urine volumes in 6, 24 and 72 hours after treatment (mL , 6 hours: 701 ± 229 vs. 651 ± 292 , 24 hours: $1\,870 \pm 566$ vs. $1\,697 \pm 618$, 72 hours: $7\,396 \pm 2\,546$ vs. $5\,987 \pm 2\,497$), and the levels of SVRI in 24 hours after treatment between Shenfu group and control group ($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 802 ± 158 vs. 741 ± 106 , all $P > 0.05$). The total liquid intake volumes (mL) in 24 hours and 72 hours after treatment in Shenfu group were significantly less than those in the control group (24 hours: $4\,544 \pm 425$ vs. $4\,996 \pm 396$, 72 hours: $10\,985 \pm 891$ vs. $11\,612 \pm 807$, both $P < 0.05$). The SVRI, MAP, and CI in 72 hours of Shenfu group were significantly higher than those of control group [SVRI ($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): $1\,361 \pm 182$ vs. $1\,163 \pm 183$, MAP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 76.2 ± 6.1 vs. 71.8 ± 6.3 , CI ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 76.2 ± 7.5 vs. 70.8 ± 7.2 , all $P < 0.05$], and the 28-day mortality rate in Shenfu group was significantly lower than that of control group [25.0% (5/20) vs. 62.5% (10/16), $P < 0.05$]. **Conclusion** The application of Shenfu injection was favorable to the reduction of liquid intake volume in 72 hours after treatment that may be beneficial to the fluid limitation management in the course of treatment for septic shock.

【Key words】 Septic shock; Fluid resuscitation; Shenfu injection; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

感染性休克是重症医学领域需经常面对的复杂临床综合征,常继发于重症肺炎、重症胰腺炎及外科

大手术后。多数感染性休克患者进入重症加强治疗病房(ICU)时,病情已发展至休克中晚期,呈现持续低血压表现。液体复苏被认为是治疗感染性休克的重要手段之一。最优化的液体治疗方案可以显著减

少感染性休克的病死率^[1-2]。感染性休克属中医学厥脱证的范畴。参附注射液具有回阳救逆、益气固脱的作用,适用于阳气暴脱的厥脱证。目前有多个研究证实,参附注射液可改善心脏泵血功能,升高血压,治疗厥脱证有明显的临床疗效^[3-7]。本院 ICU 从 2010 年 6 月开始对收治的感染性休克患者使用参附注射液治疗,现就参附注射液对感染性休克治疗时液体复苏入量的影响进行分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择及纳入和排除标准: 回顾性分析 2010 年 6 月至 2013 年 6 月本院 ICU 收治的感染性休克患者 36 例,均符合感染性休克的诊断标准: ① 有明显感染灶; ② 存在全身炎症反应综合征(SIRS); ③ 经充分液体复苏仍存在不能用其他原因解释的收缩压<90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或较基础血压下降幅度超过 40 mmHg 或平均动脉压(MAP)<60 mmHg; ④ 伴少尿(尿量<30 mL/h)超过 1 h、酸中毒、急性意识障碍等组织灌注不足的表现^[8]。

排除标准: ① 诊断为感染性休克后 72 h 内死亡; ② 有心功能不全病史者。

1.2 一般资料: 36 例患者中男性 19 例,女性 17 例; 年龄(67.8±10.9)岁; 患者入科时尿量<30 mL/h, MAP(60.2±4.1) mmHg; 24 h 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分(22.2±3.1)分,感染相关器官衰竭(SOFA)评分(13.5±2.8)分。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者家属知情同意。

1.3 分组及治疗方法: 36 例患者入 ICU 后均按成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南(草案)^[9]行常规西医治疗,均采取集束化治疗保持 MAP>65 mmHg; 其中 20 例同时使用了参附注射液〔雅安三九药业有限公司,批准文号: 国药准字 Z20043117,每日 100 mL 静脉滴注(静滴),半个月为 1 个疗程〕,设为参附组; 其余 16 例治疗过程中未使用参附注射液,设为对照组。

1.4 观察指标: 记录两组患者治疗后 6、24、72 h 液体入量、尿量; 治疗后 24 h、72 h 外周血管

阻力指数(SVRI); 治疗后 72 h MAP 和心排血指数(CI); 28 d 病死率。

1.5 统计学分析: 使用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入 ICU 时临床资料比较(表 1): 两组患者性别、年龄、入 ICU 时 MAP、APACHE II 及 SOFA 评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

2.2 两组患者治疗后不同时间点液体入量、尿量、SVRI、MAP 及 CI 比较(表 2): 两组治疗后 6 h 液体入量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),参附组治疗后 24 h、72 h 液体入量明显少于对照组(均 $P < 0.05$)。参附组治疗后 6、24、72 h 尿量均多于对照组,但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 24 h SVRI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),参附组治疗后 72 h SVRI 明显高于对照组($P < 0.05$)。参附组治疗后 72 h MAP 明显高于对照组($P < 0.05$)。

2.3 28 d 病死率比较: 参附组 28 d 病死率明显低于对照组〔25%(5/20)比 62.5%(10/16), $P < 0.05$ 〕。

3 讨论

感染性休克病情极其危重,其典型的病理生理变化表现为分布性休克,外周血管阻力下降(即 SVRI 降低),积极的液体复苏在感染性休克的治疗中占有重要的地位。但是,持续盲目的液体复苏会引发机体液体过负荷,增加毛细血管内静水压,使液

表 1 两组患者入 ICU 时临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性				
对照组	16 例	7	9	70.7±11.7	65.6±8.7	21.6±2.5	13.1±2.89
参附组	20 例	12	8	65.5±9.9	64.7±6.1	22.6±3.5	13.8±2.78

表 2 两组治疗后液体入量、尿量、SVRI、MAP 及 CI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	液体入量 (mL)	尿量 (mL)	SVRI (kPa·s·L ⁻¹ ·m ⁻²)	MAP (mmHg)	CI (mL·s ⁻¹ ·m ⁻²)
对照组	6 h	16	3 329±295	651±292		
	24 h	16	4 996±396	1 697±618	741±106	
	72 h	16	11 612±807	5 987±2 497	1 163±183	71.8±6.3
参附组	6 h	20	3 101±219	701±229		
	24 h	20	4 544±425 ^a	1 870±566	802±158	
	72 h	20	10 985±891 ^a	7 396±2 546	1 361±182 ^a	76.2±6.1 ^a

注: 与对照组同期比较, ^a $P < 0.05$; 空白代表未测

体外渗增加,加重组织间隙水肿,使颅脑、胸腔及腹腔内压力升高,反而导致病情加重^[10-11]。因此,液体复苏过程中的液体管理越来越受到关注。本研究通过对比分析在西医常规治疗基础上加用参附注射液治疗组患者和西医常规治疗对照组患者的液体入量和尿量,发现保持 MAP 在 65 mmHg 以上时,参附组治疗后 24 h 及 72 h 总液体入量显著少于对照组,治疗后 24 h 及 72 h 总尿量多于对照组,但差异无统计学意义。72 h 后两组患者 SVRI 均升高,但参附组显著高于对照组,并达到正常范围,72 h 后参附组 MAP 高于对照组。

参附注射液成分为人参皂苷和乌头类生物碱,用于休克证属心肾阳虚、阳气欲脱者效果确切^[12]。现代药理学研究表明,人参具有抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,促进 Ca^{2+} 内流,增强心肌收缩力,抑制炎症介质的释放,防止 SIRS 发生发展的作用^[13-14]。

本研究中的参附组和对照组患者年龄及进入 ICU 时 APACHE II 评分和 SOFA 评分差异均无统计学意义,提示两组患者在入 ICU 时病情无显著差异。通过对入 ICU 后 72 h 液体入量的数据分析发现,在确保 MAP 的条件下,20 例使用参附注射液的患者的液体入量明显少于对照组患者;而治疗后 72 h 脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测发现,参附组 SVRI 显著高于对照组,提示参附注射液可能通过抑制炎症介质的释放,促进外周血管张力恢复,改善外周血管阻力从而改善血压。杜婷等^[15]在对休克大鼠的研究中发现,参附注射液可明显减少花生四烯酸、溶血磷脂质的含量,从而减轻炎症反应。李树学等^[16]在对心搏骤停家兔模型的研究中发现,参附注射液具有降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及提高一氧化氮(NO)含量的作用,从而减轻炎症反应。但不能排除参附注射液可能通过增强心肌收缩力来改善血压。李桂琼等^[17]通过对休克犬的动物研究中发现,参附注射液可显著增加心源性休克犬的心排血量(CO)和 CI 水平,明显改善休克症状。何建宇和林超明^[18]通过对家猫左心衰动物模型的研究也发现,参附注射液有改善心脏泵血功能的作用。唐子人和李春盛^[19]通过食道放置 Hemosonic 100TM 多普勒超声仪观察休克患者静脉推注参附注射液前后的血流动力学变化发现,参附注射液能够明显增加心肌收缩力。

本研究结果表明,治疗后 72 h 参附组 CI 显著高于对照组,提示参附注射液具有改善心肌收缩功能的作用。参附组患者治疗后 24 h 及 72 h 总尿量

多于对照组,提示参附注射液具有改善肾脏微循环、增加肾小球血流量的功能。但两组患者治疗后 6 h 液体入量和尿量差异并无统计学意义,吕国焰等^[20]的研究也发现,参附注射液只有在静脉用药 12 h 后才会对血流动力学产生影响,考虑参附注射液起效速度相对较慢,因此感染性休克治疗早期,在液体复苏基础上可适量使用血管活性药(如去甲肾上腺素、多巴胺)。但鉴于血管活性药对外周血管的收缩作用会加重微循环缺血、缺氧,在参附注射液起效后应及时减少或停用血管活性药物。SIRS 及并发的多器官功能障碍综合征(MODS)是影响感染性休克患者病死率的重要因素。本研究发现,参附组患者 28 d 病死率显著低于对照组。参附组使用参附注射液后病死率降低,考虑与人参具有防止 SIRS 发生发展的作用有关。

目前已有多个研究显示,重症患者液体过负荷将会使病情恶化、预后不良,甚至增加病死率^[21-23]。侯雅竹等^[24]通过荟萃分析发现,参附注射液联合西药常规治疗心力衰竭较单纯西药具有更好的临床疗效。本研究提示,参附注射液可减少感染性休克患者液体复苏的入量,有利于对液体治疗的限制管理,以免液体过负荷。参附注射液通过减少复苏液体量避免液体过负荷,从而降低感染性休克患者的病死率。参附注射液改善了患者 28 d 生存率,但具体机制并不十分明确,尚需更大样本量的病例对照研究及相应基础研究加以验证。

参考文献

- [1] 张艳芳,李琼芬,陈磊,等.早期目标导向治疗的液体管理策略对休克患者预后的影响[J].中国危重病急救医学,2012,24(8):478-481.
- [2] 王爱田,刘芳,朱曦,等.优化的液体治疗策略对感染性休克患者预后影响的系统评价[J].中国危重病急救医学,2012,24(1):13-17.
- [3] 刘静.参附针治疗休克 66 例临床观察[J].中外医学研究,2010,8(8):94.
- [4] 莫成荣,赵永华.参附注射液治疗急性心肌梗塞并心衰 30 例观察[J].中国中医急症,2001,10(4):213.
- [5] 彭建新.参附注射液治疗急性左心衰伴心源性休克 28 例总结[J].湖南中医杂志,2009,25(2):5-6.
- [6] 严凯云,任惠锋.参附注射液治疗急性左心衰 36 例[J].陕西中医,2011,32(10):1280-1281.
- [7] 郭楠,刘清泉,江其敏,等.生脉、参附注射液治疗休克的临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(17):218-220.
- [8] Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock[J]. Crit Care Med, 1993,21(12):1876-1889.
- [9] 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.
- [10] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung

- water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance [J]. Ann Intensive Care, 2012, 2 (Suppl 1): S1.
- [11] 尹明, 沈洪. 抗感染性休克治疗的认识还在争议中[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (1): 10-12.
- [12] 胡俊生, 李艳梅, 陈翠云. 参附注射液救治急性有机磷农药中毒性休克疗效观察[J]. 中国中医急症, 2005, 14 (12): 1183.
- [13] 董泉珍, 陈可冀. 生脉散治疗急性心肌梗塞的研究述评[J]. 中西医结合杂志, 1983, 3 (1): 52-55.
- [14] 郭昌星, 杨兴易, 林兆奋, 等. 生脉注射液对全身炎症反应综合征患者血浆血管活性介质影响的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (4): 239-241.
- [15] 杜婷, 李冰涛, 张启云, 等. 参附注射液对心源性休克大鼠血浆内源性物质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (22): 254-257.
- [16] 李树学, 仲维娜, 周波, 等. 参附注射液与肾上腺素联用对家兔心脏骤停模型抢救研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2012, 33 (1): 36-38.
- [17] 李桂琼, 陈庆伟, 柯大智. 参附注射液对实验心源性休克犬血浆 NO、iNOS 及心肌 iNOS mRNA 的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34 (7): 673-675.
- [18] 何建宇, 林超明. 参附注射液对急性左心衰动物模型血流动力学改变的影响[J]. 中国中医急症, 2005, 14 (7): 667-669.
- [19] 唐子人, 李春盛. 参附注射液对低血容量休克血流动力学及氧输送的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21 (10): 1954-1957.
- [20] 吕国焰, 卓道勤, 闵磊, 等. 参附注射液对休克患者血流动力学和多巴胺剂量的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21 (2): 185-186.
- [21] Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study [J]. Crit Care, 2012, 16 (5): R197.
- [22] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2009, 76 (4): 422-427.
- [23] Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock [J]. Chest, 2009, 136 (1): 102-109.
- [24] 侯雅竹, 毛静远, 王贤良, 等. 参附注射液治疗心力衰竭的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (3): 292-299.

(收稿日期: 2014-10-23)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(二)

盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP)

弥散性血管内凝血

(disseminated intravascular coagulation, DIC)

免疫复合物 (immune complex, IC)

内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)

尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)

平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)

气道峰压 (peak inspiratory pressure, PIP)

全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)

三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)

三酰甘油 (triglyceride, TG)

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP)

医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP)

用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC)

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

体质量指数 (body mass index, BMI)

天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)

外周血管阻力指数 (systemic vascular resistance index, SVRI)

细胞外基质 (extraacellular matrix, ECM)

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)

心肌肌钙蛋白 T (cardiac Troponin T, cTnT)

心排量 (cardiac output, CO)

心排血指数 (cardiac index, CI)

中心静脉压 (central venous pressure, CVP)

序贯器官衰竭评分

(sequential organ failure assessment, SOFA)

血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)

血管紧张素转换酶抑制剂

(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)

血红蛋白 (hemoglobin, Hb)

血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW)

血小板平均容积 (mean platelet volume, MPV)

血小板压积 (plateletcrit, PCT)

血液灌流 (hemoperfusion, HP)

压力支持通气 (pressure support ventilation, PSV)

同步间歇指令通气

(synchronized intermittent mechanical ventilation, SIMV)

氧合指数 (oxygenation index, OI, PaO₂/FiO₂)吸入氧浓度 (fractional inspired oxygen concentration, FiO₂)

一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)

早期目标导向治疗 (early goal-directed therapy, EGD^T)

支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)

肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF)

终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)

体外冲击波碎石 (extracorporeal shockwave lithotripsy, ESWL)

肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis SAP)

转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)

总胆红素 (total bilirubin, TBil)

组织型纤溶酶原激活物

(tissue-type plasminogen activator, t-PA)

左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)