

紧急情况下经外周静脉输注去甲肾上腺素 安全注射方案的范围综述

曾倩 张蔚青 顾艳婷 葛晓莹 顾秋莹

上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科, 上海 200025

通信作者: 顾秋莹, Email: gqy20769@rjh.com.cn

【摘要】 目的 对经外周静脉输注去甲肾上腺素(pNE)的安全注射方案进行范围综述,明确制定安全注射方案的主要内容和临床执行情况,为护士安全用药提供参考依据。**方法** 系统检索美国国立医学图书馆PubMed数据库、荷兰医学文摘Embase数据库、科学网(Web of science)、Cochrane图书馆数据库、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库中有关pNE安全注射方案的相关研究,检索时限为建库至2024年4月30日。由2名研究者对纳入文献进行数据提取及汇总分析。**结果** 共纳入10篇文献,包括2篇指南,4篇观察性回顾性队列研究,2篇观察性前瞻性队列研究,2篇双向性队列研究。所有文献均提供了完整的pNE安全注射方案,主要内容包括药物浓度,要求稀释至8~64 mg/L不等;注射剂量均要求用小剂量,最大剂量不超过 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 $25 \mu\text{g}/\text{min}$;输注时长以短时为宜,其中4项方案要求 $\leq 24 \text{ h}$;留置针均要求使用大口径型号置管,以16、18、20 G为主;置管部位要求选择上肢大静脉为佳;监测方面要求每1 h或2 h监测1次置管部位情况、静脉通路有无回血等以及外渗的应急处理预案。部分原始研究提供了方案依从性分析,其中依从性最高的项目是使用方案规定的药物浓度,最高执行率为100.0%,依从性较低的项目有:使用超声置管或评估,最低为26.6%;按规定的频率进行监测,最低为36.0%;置管部位的选择,最低为65.0%。**结论** 紧急情况下pNE安全可行,但有诸多风险与限制,去甲肾上腺素(NE)以低浓度、小剂量注射为宜,应使用大口径静脉留置针,选择条件适宜的注射部位,有条件可使用超声评估定位,输注时长以短时输注为佳,输注期间需定时有效地监测,需制定药物外渗的应急预案。制定安全注射方案可降低外渗等不良事件的发生率。

【关键词】 外周静脉; 去甲肾上腺素; 血管活性药物; 安全注射方案; 范围综述

基金项目: 上海交通大学医学院护理科研重中之重项目(Jyhz2402)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.01.011

A scoping review of safe injection protocols for peripheral norepinephrine in emergency

Zeng Qian, Zhang Weiqing, Gu Yanting, Ge Xiaoying, Gu Qiuying

Department of Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Affiliated to School of Medicine of Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Gu Qiuying, Email: gqy20769@rjh.com.cn

【Abstract】 Objective To review the research of safe injection protocols for peripheral norepinephrine (pNE), to make clear the main contents of safe injection protocols and the compliance of clinical implementation protocols, and to provide reference for clinical nurses to use drugs safely. **Methods** Systematic searches were conducted in the PubMed database, the Embase database from the Netherlands, the Web of Science, the Cochrane library, CNKI, Wanfang database, VIP, and the China biomedical literature database for studies related to safe injection protocols for pNE. The search period extended from the establishment of the databases to April 30, 2024. Two researchers conducted data extraction and summary analysis of the included literature. **Results** A total of 10 articles were incorporated, including 2 guidelines, 4 observational retrospective cohort studies, 2 observational prospective cohort studies, 2 ambispective cohort study. All documents provide a complete safe injection scheme of pNE, and its main contents were as follows: the drug concentration should be diluted to 8 ~ 64 mg/L; the injection dose should be small, and the maximum dose should not exceed $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ or $25 \mu\text{g}/\text{min}$; a short infusion time was appropriate, among which 4 schemes require $\leq 24 \text{ hours}$; intravenous catheters should be large-bore models, mainly 16, 18 and 20 G; selection of infusion sites with favorable venous conditions of upper limb should be selected for injection; during infusion, regular and effective monitoring was required, and the frequency of monitoring should be once an hour, not exceeding a maximum of 2 hours; observation of the puncture site, and must assess whether there was blood return to the venous pathway, develop an emergency plan for drug extravasation. Several studies provided the compliance analysis of the protocol. The items with the highest compliance were using the drug concentration specified in the protocol, with the highest implementation rate of 100.0%. The items with low compliance were: using ultrasonic catheterization or evaluation, with minimum 26.6%; monitor according to the specified time frequency, with a minimum of 36.0%; selection of infusion sites, with a minimum of 65.0%. **Conclusion** The pNE is safe and feasible in emergency situations, but it comes with numerous risks and limitations. Norepinephrine (NE) should be administered at low concentrations and small doses, using large-caliber

venous indwelling needles, and choosing optimal injection sites. Ultrasound assessment and localization can be used if conditions permit. Short-term infusion is preferred, and effective monitoring should be conducted at regular intervals during the infusion. Emergency plans for drug extravasation should be established. Developing safe injection protocols can reduce the incidence of adverse events such as extravasation.

【Key words】 Peripheral intravenous; Norepinephrine; Vasoactive medication; Safe injection protocol; Scoping review

Fund program: The Top Project of Nursing Scientific Research in Shanghai Jiaotong University School of Medicine (Jyhz2402)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.01.011

去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)是临床常用的血管活性药物之一,是抢救危重症患者,尤其是脓毒性休克患者的一线药物^[1]。因 NE 是一种强烈的血管收缩剂,呈酸性, pH 值<4,经外周静脉给药时,局部药物浓度过高容易刺激血管壁,导致血管收缩、痉挛,出现血管内膜损伤、血管壁通透性增加,从而引起静脉炎、外渗、局部组织缺血、坏死等不良事件^[2-3],是静脉输注的高危药物,因此传统上多经由中心静脉导管(central venous catheter, CVC)给药。然而,在紧急抢救情况下,建立 CVC 可能导致用药延迟,延误抢救时机,增加病死率^[4]。经外周静脉输注 NE(peripheral NE, pNE)是目前临床抢救用药的新方向,可避免因 CVC 置入带来的用药延迟,加快血流动力学稳定的时间,使患者尽快达到复苏目标,挽救患者生命,亦可减少因留置 CVC 可能导致的气胸、导管相关性血流感染、深静脉血栓等并发症,同时可在一定程度上减少患者费用。但临床上 pNE 的使用风险因素过多,如何安全注射尚无最佳方案及统一标准,尽管相关研究逐渐增多,但方案间存在较大的差异性。因此,本研究采用范围综述的研究方法,遵循系统综述和荟萃分析优先报告的条目(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA)^[5-6]的框架,对目前已有的 pNE 安全输注方案进行汇总并梳理分析,以期临床护士风险识别、减少相关并发症、安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略:检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库、科学网(Web of science)、Cochrane 图书馆数据库、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库,以主题词和自由词相结合的方式进行检索,检索时限为建库至 2024 年 4 月 30 日,采用滚雪球法对纳入文献的参考文献进行补充检索。英文数据库以科学网为例,其检索式为:#1:[主题(topic, TS)=(noradrenaline)]or TS=(norepinephrine);

#2:(((TS=(peripheral infusion) or TS=(peripheral cannula)) or TS=(peripheral administration)) or TS=(peripheral catheterization));#3:(TS=(protocol)) or TS=(guideline);#4:#1 and #2 and #3(TS=主题)。中文数据库以中国知网为例,其检索式为:[主题(subject, SU)=去甲肾+去甲肾上腺素+去甲肾上腺素注射液]and(SU=外周静脉+外周静脉置入+外周静脉留置针+外周静脉注射+外周静脉输注+外周静脉留置)and[全文(full text, FT)=指南+方案+策略]。

1.2 文献纳入和排除标准:纳入标准:①研究对象为使用 pNE 的成人(≥ 18 岁)患者;②研究设计包括随机对照试验、横断面研究、队列研究、病例对照试验、指南、系统评价等;③研究中提供完整的 pNE 安全注射方案;④中文或英文文献。排除标准:①无法获取全文;②会议文献、学位论文;③研究结果不完整;④重复发表的文献。

1.3 数据提取与分析:将检索题录导入 EndNote 21.0 软件去除重复文献。由 2 名研究者根据文献纳入与排除标准,通过阅读标题和摘要独立筛选文献,之后阅读全文进行复筛。筛选文献过程中如产生分歧则与第 3 名研究者讨论决定。采用标准化表格提取数据,包括作者、发表时间、研究类型、科室、适应证、例数、外渗率、不良事件结局、安全注射方案、方案执行情况等。先由 2 名研究者对资料进行独立提取,再由两者协商讨论决定,达成一致后更新为最终结果。

2 结果

2.1 文献检索结果:初步获得 276 篇文献,排除重复文献后剩余 209 篇。通过阅读标题、摘要及全文后剔除会议文献、未提供安全注射方案、无研究结果、非中英文文献后剩余文献 10 篇^[7-16],包括观察性回顾性队列研究 4 篇^[7-10],观察性前瞻性队列研究 2 篇^[11-12],双向性队列研究 2 篇^[13-14],指南 2 篇^[15-16]。文献筛选流程见图 1。

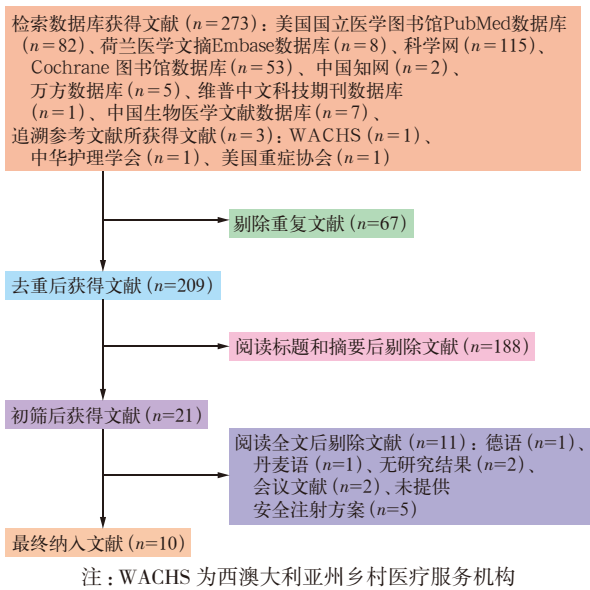


图 1 紧急情况下 pNE 安全注射方案的范围综述文献筛选流程图

2.2 使用安全注射方案 pNE 的临床应用情况: 8 篇文献^[7-14]均报告了 pNE 使用安全注射方案的临床应用情况(表 1)。pNE 主要应用于急诊、重症监护病房(intensive care unit, ICU)等科室,适用于各类休克、脓毒症早期、围手术期、围插管期、脑卒中的危重症患者。其主要静脉不良事件为外渗,外渗率为 2.08%~5.51%, 3 篇文献^[9, 11, 13]报告了不良事件的外渗分级,均为 1~2 级, 6 篇文献^[7-12]中外渗事件经酚妥拉明或硝酸甘油软膏治疗,均未发生需要手术干预、严重组织损伤、永久性损伤、肢体畸形等不良结局。

2.3 pNE 安全注射方案(表 2): 所有纳入文献^[7-16]均提供了完整的关于 pNE 安全注射方案,主要内容包括:NE 的浓度、推荐使用剂量、注射时长、留置针型号、置管部位、超声检查、静脉通路要求、监测

表 1 紧急情况下经外周静脉输注 NE 安全注射方案范围综述纳入文献的基本特征

作者	发表时间 (年)	研究 类型	科室	适应证	例数(例)		外渗率 [% (例)]	不良事件结局 ^{ab}
					使用 NE	总计		
Powell 等 ^[7]	2023	观察性回顾性 队列研究	ICU	休克	98	124		未发生需要治疗或干预的不良 输注事件或组织损伤
Nguyen 等 ^[8]	2021	观察性回顾性 队列研究	急诊	禁用于心搏骤停、休克、 围手术期/围插管期	177	177	4.52 (8)	1 例使用酚妥拉明治疗,其余 保守治疗,无不良后果
Lewis 等 ^[9]	2019	观察性回顾性 队列研究	ICU	感染性休克、心源性 休克、脑卒中	146	202	2.74 (4)	外渗分级 1 级或 2 级, 均采取保守治疗
Allison 等 ^[10]	2023	观察性回顾性 队列研究	ICU	休克	816	1 898	2.08 (17)	5 例使用酚妥拉明; 1 例使用 硝酸甘油软膏,均未发生 导致永久性肢体畸形或 需要整形手术的损伤
Yerk 等 ^[11]	2024	观察性前瞻性 队列研究	ICU		635	635	5.51 (35)	5 例外渗分级 0 级、16 例外渗 1 级、13 例外渗 2 级,均为 轻微组织损伤,无须手术 干预; 1 例外渗 4 级, 后转出科室,未跟踪
Cape 等 ^[12]	2022	观察性前瞻性 队列研究	ICU		92	92	3.26 (3)	酚妥拉明治疗后 无永久性损伤
Groetzing 等 ^[13]	2022	观察性双向性 队列研究	ICU	低等级脓毒性休克、消化道 出血稳定期、用药过量患者、 药物性低血压、拔管后低血 压、围手术期低血压	87	87	3.44 (3)	1 例静脉炎分级 2 级,外渗分级 2 级,无处理; 1 例静脉炎分级 1 级,外渗未评,无处理; 1 例 未评估等级,热敷及抬高患肢
Cardenas-Garcia 等 ^[14]	2015	观察性双向性 队列研究	内科 ICU		506	783	3.16 (16)	使用酚妥拉明或硝酸甘油 软膏治疗后无组织损伤
WACHS ^[15]	2018	指南		脓毒症早期、感染性休克、 无法置入 CVC 的患者				
Intensive Care Society ^[16]	2020	指南	ICU	病情稳定的危重患者,等待 转入 ICU、术后短期使用、 主动选择外周静脉的患者、 CVC 置管困难者				

注: a 外渗临床分级标准: 0 级为无症状; 1 级为皮肤发白或皮温低, 出现 <2.5 cm 的水肿, 有或没有疼痛; 2 级为皮肤发白或皮温低, 出现 2.5~25 cm 的水肿, 有或无疼痛; 3 级为皮肤发白, 呈半透明状态, 水肿范围 >15 cm, 轻度至中度疼痛, 可能出现麻木感; 4 级为皮肤发白, 紧绷状, 有渗水现象, 水肿范围 >15 cm, 深度凹陷性水肿, 中度至重度疼痛; b 静脉炎分级标准: 0 级为无症状; 1 级为置管部位部分发红伴或不伴疼痛; 2 级为置管部位疼痛伴发红和(或)水肿; 3 级为置管部位疼痛伴发红和(或)水肿, 形成条索状, 可触及硬结; 4 级为置管部位疼痛伴发红, 形成条索状, 可触及硬结, 长度 >2.54 cm, 有脓液渗出; 空白代表无此项

频率、监测内容、不良事件应急预案,各医疗机构的方案不尽相同。

2.4 pNE 方案执行情况(表 3): 依从性最高的项目是药物浓度,有 3 项研究^[11, 13-14]均严格执行方案所规定的 NE 浓度。4 项研究^[8, 10-12]报告了研究方案

中各项目执行的依从性情况,依从性较低的项目有使用超声引导下置管或评估 26.6%^[10]、49.8%^[11]、44.0%^[13];按规定时间频率进行监测 36.0%^[12]、51.0%^[12]、89.9%^[10];置管部位 65.0%^[12]、66.5%^[11]、77.4%^[8]、89.7%^[10]。

表 2 紧急情况下 pNE 的安全注射方案

作者	参数要求			置管要求			静脉通路要求	监测要求		不良事件应急预案
	浓度 (mg/L)	推荐使用 剂量(μg/min)	注射 时长	留置针 型号(G)	置管 部位	超声 检查		监测 频率	监测 内容	
Powell 等 ^[7]	16	0.25× 患者 体质量	≤24 h	16、18、 20	前臂、上臂(非 手、脚、腕)	不要求	NE 专用;有醒目 标记;有备用 静脉通路	q2 h/ q2 h 检查外渗情况; q4 h 检查回血、 冲管通畅情况	①②③④ ⑤⑥⑦	
Nguyen 等 ^[8]	64	20	≤4 h	≥18	肘部以上静脉、 颈外静脉	可选		qh 回血;冲管畅; 外渗、静脉炎	①②③④ ⑤⑥	
Lewis 等 ^[9]	16	25	≤24 h	≥20	前臂、上臂		NE 专用;有醒目 标记;有备用 静脉通路	qh 回血;冲管畅; 外渗	①②③④⑤⑥ ⑦⑧⑨⑩⑪	
Allison 等 ^[10]	16	10	≤24 h	≥20	前臂中部	必须	有备用静脉通路	q2 h 外渗	①②③④⑤⑥⑪	
Yerk 等 ^[11]	64	15	初始要求<48 h,后 取消时间限制	18、20、 22	前臂(非腕、 肘部)	必须	有备用静脉通路	q2 h 冲管畅;回血	④⑥	
Cape 等 ^[12]	16	0.2× 患者 体质量	≤24 h	18、20	手腕上方≥5 cm (避屈曲)		NE 专用;有备用 静脉通路	q2 h 回血;置管部位		
Groetzinger 等 ^[13]	32	0.5× 患者 体质量	≤48 h	18、20	肘部以上,血压 计对侧	必须,超声测量直 径>4 mm 的静脉	NE 专用;有备用 静脉通路	q2 h 外渗、静脉炎	①②③④	
Cardenas-Garci 等 ^[14]	32 或 64		≤72 h	18、20	上肢(非手、腕、 肘),血压计对侧	必须,超声测量直 径>4 mm 的静脉	NE 专用	q2 h 回血;外渗	①②③④ ⑥⑧⑩	
WACHS ^[15]	8		≤12 h	≥18	肱静脉、头静脉, 血压计对侧			q2 h 回血;冲管畅;主诉; 外渗;注射泵情况	①②③⑥ ⑧⑩	
Intensive Care Society ^[16]	16	0.2× 患者 体质量	由所在机构决策 者自行决定	≥20	前臂(避开 屈曲)	可选	NE 专用;要求有 备用静脉通路	冲管畅	①②③④⑥ ⑧⑨⑩⑫	

注:WACHS 为西澳大利亚州乡村医疗服务机构;不良事件应急预案:① 停止注射,② 抽取残余药液、拔除导管,③ 通知医生或临床护理专家,④ 酚妥拉明封闭治疗,⑤ 特布他林稀释注射,⑥ 2% 硝酸甘油软膏外涂,⑦ 热敷,⑧ 标记外渗区域,评估外渗分级,⑨ 抬高患肢,⑩ 手术,⑪ 上报、记录,⑫ 镇痛;空白代表无此项

表 3 紧急情况下 pNE 安全注射方案范围综述纳入研究的方案执行情况

作者	推荐浓度		使用剂量		注射时长		留置针		置管部位		其他	
	实际使用 浓度(mg/L)	方案依从 性(%)	实际最大使用剂量 (μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	方案依从 性(%)	实际最长 使用时长(h)	方案依从 性(%)	实际使用 型号(G)	方案依从 性(%)	实际置管 部位	方案依从 性(%)	项目	方案依从 性(%)
Powell 等 ^[7]			>0.15		38.5		18、20、 其他	35.0	肘前区、前臂、上臂 贵要静脉	45.0		
Nguyen 等 ^[8]				93.8	>3.17	89.3	14、16、18、 20、22	67.8	肘前区、锁骨下、 前臂、手	77.4		
Lewis 等 ^[9]	16、32、64	54.0	>0.30		>24		18、20、 22	75.0	前臂、肘前区、手、 其他部位	72.0		
Allison 等 ^[10]		99.2		76.5	>31.4		14、16、18、 20、22	97.4	肘前区、前臂、手、上臂、 手腕、肱静脉、颈外静 脉、贵要静脉、头静脉、 脚骨髓腔注射	89.7	使用超声 q2 h 监测	26.6 89.8
Yerke 等 ^[11]	64	100.0		84.3	>24			83.3		66.5	使用超声	49.8
Cape 等 ^[12]		99.0	>1.00	73.0	31	97.0	16、18、 20、22	91.0	肘前区、前臂、上臂、 锁骨下、手	65.0	q2 h 监测回血/ 置管部位	36.0 51.0
Groetzinger 等 ^[13]	32	100.0	>0.21		68		16、18、 20	90.0	上臂、肘前区、前臂、 其他部位	61.0	使用超声	44.0
Cardenas-Garcia 等 ^[14]	32、64	100.0	0.70				18、20、 22					

注:空白代表无此项

3 结 论

3.1 pNE 的可行性: pNE 主要的静脉不良事件为静脉炎与外渗,以外渗最为常见。本研究结果显示,其外渗发生率为 2.08%~5.51%,且未发生外渗分级 ≥ 3 级的不良结局。一项 Meta 分析显示,16 055 例经外周静脉导管(peripheral venous catheter, PVC)使用血管加压药治疗的患者静脉不良事件的发生率仅为 1.8%^[17]。在 Pancaro 等^[18] 研究中 14 385 例接受连续 pNE 的围手术期患者中,仅 5 例发生了外渗,且需要医疗干预的相关并发症为 0。江莹等^[19] 的范围综述统计了在 ICU、手术室、急诊、心内科等科室,包括 pNE 在内的使用血管活性药物患者,外渗率为 0.035%~5.000%,均与本研究结果基本一致。可见, pNE 是安全可行的。

3.2 pNE 的使用时机: 本研究纳入 2 篇指南^[13-14] 均推荐在紧急情况下,尤其是无法置入 CVC 的患者,可短期或优先使用 pNE,避免长时间低血压和灌注不足。同样,《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》^[20] 中建议对低血压患者优先使用 pNE,而非等待放置 CVC,中华护理学会最新发布《血管活性药物输注护理》^[21] 团体标准同样指出,紧急情况下可选择外周大静脉输注血管活性药物,但两者均未给出具体的执行和护理方案。Groetzinger 等^[13] 的研究指出,低等级的脓毒性休克、稳定的胃肠道出血、药物性低血压、拔管后低血压、围手术期低血压患者均可使用 pNE。Nguyen 等^[8] 的研究指出,在优先考虑存在早期器官低灌注的前提下可使用 pNE,但不可用于心搏骤停等心源性休克患者。由此可见,尽管 pNE 是安全可行的,却是一种非常规性的操作,使用前需衡量患者风险和获益,考虑患者本身的意愿,在紧急情况下短期使用,若休克无法纠正或使用时长超过预期,须尽快置入 CVC。

3.3 pNE 安全注射方案可降低不良事件的发生率: 英国重症协会的指南建议,每个 ICU 都应制订相应的经外周静脉输注血管活性药物的安全输注方案^[16]。pNE 是一项非常规性的操作,临床风险因素众多,包括患者的基础疾病、高血压、水肿、静脉血管条件、使用留置针规格、输注时间、药物浓度、输注速度、观察评估频率等均是影响其安全性的独立风险因素^[22-23]。而在遵循药物使用说明书的前提下,制定安全注射方案可对使用条件进行限定与规范,可有效规避相关风险因素。Allison 等^[10] 对实施血管活性药物安全注射方案前后患者外渗率进行比

较,结果显示,实施安全注射方案后患者外渗率显著降低。无独有偶,Tran 等^[24] 的研究同样表明,在安全注射方案的指导下,患者外周静脉输注不良事件的发生率显著降低。

3.4 pNE 安全注射方案的具体内容

3.4.1 NE 以低浓度、小剂量输注为宜: 目前的用药方案都有一个基本共识,NE 需经稀释后方可经 PVC 输注,且为低浓度、小剂量为宜^[9, 19, 25],并限定最高剂量。WACHS 指南^[15] 参照了澳大利亚皇家空中医疗的药物输注指南,提出药物标准化浓度:NE 需稀释至 8 mg/L,即 4 mg 需加入到 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中稀释,未给出推荐剂量,是目前给药浓度最低的方案。而在 Lewis 等^[9] 方案中,将 4 mg NE 加入 250 mL 的溶液中(16 mg/L)稀释即可,限制的最大剂量则选择了与体质量无关的剂量单位为 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。在 Cape 等^[12]、英国重症协会指南^[16]、Powell 等^[7] 以及 Allison 等^[10] 的方案中,NE 稀释浓度与之相同,均为 16 mg/L,推荐剂量为 $\leq 0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、210 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、0.01~0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $\leq 10 \mu\text{g}/\text{min}$ 。而一项范围综述的研究结果表明,NE 的浓度 $<22 \text{ mg/L}$ 更安全,未发生并发症的研究中 NE 输注剂量从 0.02~0.13 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[26]。Charbel 等^[27] 在危重症患儿中进行的一项研究中,NE 的平均浓度高达 154 mg/L,但其不良事件发生率很低,可能与其给药时间短(平均持续时间 230 min),样本量较少有关。一项最新的前瞻性研究结果显示,大剂量 pNE(41~60 $\mu\text{g}/\text{min}$)时,与不良事件的增加显著相关^[28]。而在目前研究中 NE 使用的最大平均输注剂量为 0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[14],但 Lennon^[29] 发文警示,这是一个远超于标准输液剂量的危险数值,可能导致患者严重的不良事件,需引起重视。

3.4.2 应选择大口径静脉留置针及静脉条件适宜的输注部位: 大口径的留置针管腔更大、长度更长,可减少留置针脱出和液体渗漏情况,同时,在保证药物流速的情况下,管径越小对血管壁产生的压强越大,刺激性及痛感越强。因此,应尽量选择 $\geq 18 \text{ G}$ 规格的大口径静脉留置针。Tran 等^[24] 的研究表明,使用 $\geq 20 \text{ G}$ 规格留置针的不良事件发生率更低, Powell 等^[7] 方案甚至强调,必须 20~16 G 型号。Nguyen 等^[8] 的研究显示,大多数外渗事件患者使用了较短小的手部静脉或较小规格($<20 \text{ G}$)的留置针,推荐使用肘窝及以上静脉或颈外静脉并选择型号 $\geq 18 \text{ G}$ 为佳。在注射部位方面,应选择上肢粗直、弹性良

好、直径 >4 mm 的静脉进行注射,有条件可选择在超声引导下进行穿刺,避开屈曲部位,避免在手背或下肢进行穿刺,该部位血管内静水压较高,流量低,皮下组织较少,渗出和损伤的风险极高^[26]。Tian 等^[30]的研究显示,选择于肘前窝及上臂置管时外渗发生率较低。在 Powell 等^[7]的方案中明确禁止护士使用手、脚、手腕处的静脉进行 pNE 输注。英国重症护理协会要求避开需要进行 1 次以上穿刺的部位,并且在为清醒患者置管时应避免屈曲部位^[16]。随着重症护理超声在临床的开展,血管超声也应用其中,有 6 项研究^[8, 10-11, 13-14, 16]要求使用超声引导置管或评估血管情况,以保证 pNE 输注安全,但对操作者的要求较高。

3.4.3 输注时长以短期输注为佳:本研究结果显示,短期 pNE 是安全可行的,其安全时长应尽量 ≤ 24 h,若超过该时限,应尽快改用 CVC。行业标准《WS/T 433—2023 静脉治疗护理技术操作标准》^[31]规定外周静脉留置针可放置 72~96 h,不宜持续静脉输注有刺激性或发疱性的药物,但未对具体药物及时限进行规范。何露等^[22]与冯芳等^[23]的研究均显示,静脉输注时长 >24 h 是感染性休克患者使用 pNE 的独立危险因素。Haimovich 等^[32]研究认为,24 h 是经外周静脉给药的保守安全时限。Yerke 等^[11]研究的第 1 版方案限定了 NE 的输注时长需 <48 h,实施 18 个月后,由于外渗率较低取消了时长的限制,事后分析结果显示,输注时长 >24 h 患者的外渗率更高。

3.4.4 输注期间应定时有效地监测:pNE 需在监测中进行,频率以每小时 1 次为宜,最多不得超过 2 h,监测内容应包括:患者主诉;穿刺部位有无静脉炎、外渗等表现;静脉通路是否通畅、有无回血;输液装置有无异常报警、余液量的变化等。Tran 等^[24]的研究表明,外周静脉输注血管活性药物时监测频率与其外渗损伤显著相关,频繁监测将降低外渗发生率。大部分研究及指南推荐或选择每小时进行 1 次监测,评估内容包括穿刺部位有无外渗、静脉炎的表现,置管部位有无发红、苍白、肿胀、水疱、疼痛,生理盐水冲管是否通畅、回抽是否有回血等^[8-9, 15, 18]。英国重症护理协会的方案中并没有提出具体监测频率,而是推荐决策者根据所在机构的具体情况自行决定^[16]。而在 Yerke 等^[11]的方案中要求每次由护士评估,需在超声下定位 PVC 并使用 0.9% 氯化钠溶液冲管,超声显示高亮度水流显影,确定 PVC 在

静脉内。

3.4.5 应制定药物外渗的应急预案:外渗是 pNE 最常见的静脉输注不良事件,若未能及时发现或处理不当可导致组织缺血、溃疡、坏死等严重并发症,外渗管理应是标准化方案的重要内容,也是保障注射安全的基础环节。几乎所有研究方案^[7-10, 13-16]都制定了外渗的应急预案,或详或略,步骤趋同,现归纳如下:① 立即停止输注,将升压药切换至另一条静脉通路,或立即置入 CVC;② 将留置针留在原处,使用注射器从导管中抽取尽可能多的药物;③ 立即通知医师或 ICU、静脉治疗专科的临床护理专家;④ 评估损伤范围及程度,并做好标记;⑤ 拔出发生外渗的静脉导管,确保止血且勿对该区域施加压力;⑥ 药物治疗,首选酚妥拉明沿外渗区域边缘皮下注射局部封闭治疗,在酚妥拉明无效的情况下,可使用特布他林稀释后皮下注射或使用 0.2% 的硝酸甘油软膏外涂;⑦ 抬高患肢;⑧ 热敷;⑨ 必要时行手术治疗;⑩ 必要时给予镇痛;⑪ 定时监测和评估外渗区域情况并记录;⑫ 上报不良事件。

3.5 pNE 安全注射方案临床依从性欠佳:在临床实际工作中,pNE 安全注射方案的执行情况并不理想。Yerke 等^[11]研究显示,其方案整体依从性仅为 44.9%。在 Cape 等^[12]研究中,pNE 最大剂量的依从性为 73.0%,置管部位的选择为 65.0%,按规定时间频率检查导管有无回血为 36.0%。从方案各条目具体执行情况来看,仍有执行了方案规避的手部、脚部置管、使用了 <20 G 口径的留置针情况。Allison 等^[10]的研究结果表明,外渗的发生通常与违反方案规定有关。导致 pNE 安全注射方案依从性差的原因可能包括:方案的要求较为严格,实际临床操作中无法完全遵守;医护人员对方案的理解认知有所欠缺,在执行过程中容易产生偏差;方案中的操作对执行者要求较高,如超声的使用,对于非静疗专科、非重症专科的普通临床护士可能无法胜任;缺少资源和设备,如超声设备、静疗专家/药剂师的咨询与帮助等。Nguyen 等^[8]提出方案的执行缺乏依从性,要提升 pNE 给药的安全性,必须提升医护对方案的执行度。如何提高方案执行依从性,笔者浅见,可加强医护相关培训,通过讲座、模拟、个案讨论等加深对 pNE 实践操作步骤的理解与执行;设置开发提醒工具,如智能化计算机提示、评估单提醒等;建立奖励机制,鼓励医护人员遵守方案;提供相关设备和信息资源,以帮助护士解决实际问

题;建立反馈机制,定期收集医护人员执行情况的反馈,并根据反馈意见来改进方案、加强培训。

4 总结与展望

pNE 在紧急情况下短期使用是安全可行的,但必须在遵循药物使用说明书的前提下制定安全注射方案。然而目前仅有不到一半的医疗机构制定且发布了相应安全输注策略,且各方案不尽相同,项目内容均有所或缺,未能达成统一的标准化方案^[33]。同时,国内研究暂无完整的关于 pNE 的安全方案或指南,如何订立符合我国临床情况的 pNE 标准化安全方案,并进一步提高医护执行方案的依从性,指导临床安全用药,仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Messina A, Milani A, Morenghi E, et al. Norepinephrine infusion in the emergency department in septic shock patients: a retrospective 2-years safety report and outcome analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18 (2): 824. DOI: 10.3390/ijerph18020824.
- [2] Vitharana HS, Amarasena R. Study on ward-based practice of vasopressor administration for patients with sepsis, in National Hospital of Sri Lanka (NHSL) [J]. *Sri Lankan J Anaesthesiology*, 2023, 31 (2): 130–135. DOI: <http://doi.org/10.4038/slja.v31i2.9144>.
- [3] Nickel B. Peripheral intravenous administration of high-risk infusions in critical care: a risk-benefit analysis [J]. *Crit Care Nurse*, 2019, 39 (6): 16–28. DOI: 10.4037/ccn2019443.
- [4] Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 52. DOI: 10.1186/s13054-020-2756-3.
- [5] Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169 (7): 467–473. DOI: 10.7326/M18-0850.
- [6] 仇如霞, 顾艳茹. 范围综述报告规范 (PRISMA-ScR) 的解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22 (6): 722–730. DOI: 10.7507/1672-2531.202203042.
- [7] Powell SM, Faust AC, George S, et al. Effect of peripherally infused norepinephrine on reducing central venous catheter utilization [J]. *J Infus Nurs*, 2023, 46 (4): 210–216. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000508.
- [8] Nguyen TT, Surrey A, Barmaan B, et al. Utilization and extravasation of peripheral norepinephrine in the emergency department [J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 39: 55–59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.01.014.
- [9] Lewis T, Merchan C, Altshuler D, et al. Safety of the peripheral administration of vasopressor agents [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34 (1): 26–33. DOI: 10.1177/0885066616686035.
- [10] Allison C, Jaclyn M, Katharine W, et al. Comparison of extravasation events related to the peripheral administration of vasopressors prior to and following implementation of an institutional protocol [J]. *J Am Coll Clin Pharm*, 2023, 6: 709–717. DOI: 10.1002/jac.5.1844.
- [11] Yerke JR, Mireles-Cabodevila E, Chen AY, et al. Peripheral administration of norepinephrine: a prospective observational study [J]. *Chest*, 2024, 165 (2): 348–355. DOI: 10.1016/j.chest.2023.08.019.
- [12] Cape KM, Jones LG, Weber ML, et al. Implementation of a protocol for peripheral intravenous norepinephrine: does it save central line insertion, is it safe? [J]. *J Pharm Pract*, 2022, 35 (3): 347–351. DOI: 10.1177/0897190020977712.
- [13] Groetzinger LM, Williams J, Svec S, et al. Peripherally infused norepinephrine to avoid central venous catheter placement in a medical intensive care unit: a pilot study [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56 (7): 773–781. DOI: 10.1177/10600280211053318.
- [14] Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication [J]. *J Hosp Med*, 2015, 10 (9): 581–585. DOI: 10.1002/jhm.2394.
- [15] WA Country Health Service (WACHS). Peripheral vasopressor infusion guideline—adults [EB/OL]. (2018–11–06) [2024–03–10]. <https://www.wacountry.health.wa.gov.au/~/media/WACHS/Documents/About-us/Policies/Peripheral-Vasopressor-Infusion-Guideline---Adults.pdf?thn==0>.
- [16] Intensive Care Society. Guidance for: the use of vasopressor agents by peripheral intravenous infusion in adult critical care patients [EB/OL]. (2020–11–01) [2024–03–10]. <https://ics.ac.uk/resource/peripheral-vasopressor-guide.html>.
- [17] Owen VS, Rosgen BK, Cherak SJ, et al. Adverse events associated with administration of vasopressor medications through a peripheral intravenous catheter: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 146. DOI: 10.1186/s13054-021-03553-1.
- [18] Pancaro C, Shah N, Pasma W, et al. Risk of major complications after perioperative norepinephrine infusion through peripheral intravenous lines in a multicenter study [J]. *Anesth Analg*, 2020, 131 (4): 1060–1065. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004445.
- [19] 江莹, 黎万汇, 陈莹莹, 等. 经外周静脉输注血管活性药物风险管理范围的综述 [J]. *中华护理杂志*, 2021, 56 (7): 1105–1110. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2021.07.025.
- [20] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [21] 中华护理学会. 血管活性药物输注护理 [EB/OL]. (2021–12–31) [2024–05–10]. http://hlth.kxj.org.cn/index/tuanti/standard.html?team_standard_id=48.
- [22] 何露, 王丹熙, 殷玲. 感染性休克病人经外周静脉输注去甲肾上腺素安全性的危险因素分析及预警管理 [J]. *全科护理*, 2022, 20 (10): 1418–1421. DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2022.10.035.
- [23] 冯芳, 杨伟伟, 张正馨, 等. 影响感染性休克患者经外周静脉输注去甲肾上腺素安全性的危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (3): 276–280. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200716-00528.
- [24] Tran QK, Mester G, Bzhilyanskaya V, et al. Complication of vasopressor infusion through peripheral venous catheter: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38 (11): 2434–2443. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.047.
- [25] Ballieu P, Besharatian Y, Ansari S. Safety and feasibility of phenylephrine administration through a peripheral intravenous catheter in a neurocritical care unit [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36 (1): 101–106. DOI: 10.1177/0885066619887111.
- [26] García-Urbe J, Lopera-Jaramillo D, Gutiérrez-Vargas J, et al. Adverse effects related with norepinephrine through short peripheral venous access: scoping review [J]. *Enferm Intensiva (Engl Ed)*, 2023, 34 (4): 218–226. DOI: 10.1016/j.enfie.2022.09.001.
- [27] Charbel RC, Ollier V, Julliard S, et al. Safety of early norepinephrine infusion through peripheral vascular access during transport of critically ill children [J]. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 2021, 2 (2): e12395. DOI: 10.1002/emp.2.12395.
- [28] Asher E, Karameh H, Nassar H, et al. Safety and outcomes of peripherally administered vasopressor infusion in patients admitted with shock to an intensive cardiac care unit—a single-center prospective study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (17): 5734. DOI: 10.3390/jcm12175734.
- [29] Lennon P. Typical dose of intravenous norepinephrine administered peripherally [J]. *Anesth Analg*, 2022, 134 (1): e5. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005786.
- [30] Tian DH, Smyth C, Keijzers G, et al. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review [J]. *Emerg Med Australas*, 2020, 32 (2): 220–227. DOI: 10.1111/1742-6723.13406.
- [31] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 433—2023 静脉治疗护理技术操作标准 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2023.
- [32] Haimovich AD, Jiang RY, Taylor RA, et al. Risk factor identification and predictive models for central line requirements for patients on vasopressors [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2021, 49 (4): 275–283. DOI: 10.1177/0310057X211024258.
- [33] Abu Sardaneh A, Penm J, Oliver M, et al. International pharmacy survey of peripheral vasopressor infusions in critical care (INFUSE) [J]. *J Crit Care*, 2023, 78: 154376. DOI: 10.1016/j.jccr.2023.154376.

(收稿日期: 2024–10–14)

(责任编辑: 邸美仙)