

去甲肾上腺素联合多巴胺在感染中毒性休克液体复苏中的作用

姬利华

榆林市星元医院 重症医学科, 陕西 榆林 719000

摘要: 目的 探讨去甲肾上腺素联合多巴胺在感染中毒性休克液体复苏中的作用。方法 采用回顾性研究方法, 选择2015年2月—2018年1月在榆林市星元医院ICU诊治的144例感染中毒性休克患者作为研究对象, 根据治疗方法的不同分为观察组74例与对照组70例。两组都给予充分液体复苏, 对照组给予多巴胺辅助治疗, 观察组给予去甲肾上腺素联合多巴胺辅助治疗, 记录两组6 h复苏率与28 d死亡率, 记录两组治疗前与治疗3 d后的心率(HR)、混合静脉血氧饱和度(SvO₂)、尿量、内生肌酐清除率及白介素-4(IL-4)、白介素-10(IL-10)。结果 观察组的6 h复苏率与28 d死亡率分别为70.3%和24.3%, 对照组分别为47.1%和47.1%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的SvO₂都显著高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后的HR低于治疗前, 也低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的尿量与内生肌酐清除率都显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IL-4和IL-10水平都显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 去甲肾上腺素联合多巴胺在感染中毒性休克液体复苏中的应用能抑制炎症因子的释放, 改善患者的肾功能与血气指标, 从而提高复苏率与降低死亡率。

关键词: 去甲肾上腺素; 多巴胺; 感染中毒性休克; 液体复苏

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)10-2045-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.025

Effects of norepinephrine combined with dopamine on fluid resuscitation in septic shock

Ji Lihua

Intensive Care Unit, Xingyuan Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of norepinephrine combined with dopamine on fluid resuscitation in septic shock. **Methods** Retrospective study method was adopted, patients (144 cases) with septic shock in Xingyuan Hospital of Yulin from February 2015 to January 2018 were selected and were divided into observation group (74 cases) and control group (70 cases) according to the different treatment methods. The two groups were given full fluid resuscitation, the control group received dopamine-assisted therapy, and the observation group received norepinephrine combined with dopamine-assisted therapy. Resuscitation rate at 6 h and mortality rate at 28 d were recorded in the two groups, as well as HR, SvO₂, urine volume, endogenous creatinine scavenging rate, IL-4 and IL-10 before and after treatment were recorded in the two groups. **Results** The 6 h recovery rate and 28 d mortality rate in the observation group were 70.3% and 24.3%, respectively, and the control group were 47.1% and 47.1%, respectively, and compared the difference were statistically significantly ($P < 0.05$). After treatment, the SvO₂ in two groups were significantly higher than that before the treatment, and the observation group were higher than control group ($P < 0.05$), the HR in the observation group were lower than that before the treatment, and were lower than the control group, compared the difference were statistically significantly ($P < 0.05$). After treatment, the urine volume and the endogenous creatinine clearance rate were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were higher than the control group, and compared the difference was statistically significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-4 and IL-10 in two groups were significantly lower than that before the treatment ($P < 0.05$), and the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of norepinephrine combined with dopamine in the fluid resuscitation of toxic shock can inhibit

收稿日期: 2019-04-03

第一作者: 姬利华(1976—), 女, 陕西米脂人, 在职研究生, 副主任医师, 研究方向为重症医学科方面。E-mail: jilihua_197605@163.com

the release of inflammatory factors, improve the renal function and blood gas index of patients, so as to improve the resuscitation rate and reduce the mortality.

Key words: norepinephrine; dopamine; septic shock; fluid resuscitation

休克为一种以细胞功能障碍、微循环衰竭为特征的复杂的病理过程,其中感染中毒性休克是由于病原微生物、毒素引起以微循环障碍为主的临床综合症,具有较高的致残率与死亡率^[1]。液体复苏是感染中毒性休克的主要抢救措施,快速补液可迅速恢复血压及器官的有效灌注,有利于休克患者的救治,促进预后的改善^[2]。但是也有研究认为大量快速补液可能会恶化机体内环境,干扰休克机体对感染的自身代偿机制,可引起凝血功能障碍与代谢性酸中毒^[3]。为此,需要在液体复苏的基础上,应用血管活性药物进行治疗。多巴胺(DA)是治疗休克的首选药物,而去甲肾上腺素(NE)可迅速提升血压、纠正组织缺氧、改善心脑血管灌注等防止疾病的恶化^[4]。不过去甲肾上腺素可兴奋 α -受体,可影响肾脏缺血而限制了其在临床的应用^[5]。也有研究认为去甲肾上腺素在提高平均动脉压和增加外周血管阻力方面表现了较强的作用,可促进机体血流动力

学稳定^[6]。本研究通过探讨去甲肾上腺素联合多巴胺在感染中毒性休克液体复苏中的作用,以促进改善患者预后,希望为临床抗休克治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法,选择2015年2月—2018年1月在榆林市星元医院ICU诊治的144例感染中毒性休克患者作为研究对象。纳入标准:符合感染中毒性休克的诊断标准(有明确的感染灶或血培养阳性;临床有显著中毒症状;体温大于38.5℃或小于35℃);临床与随访资料完整;年龄20~70岁;患者均签订知情同意书;医院伦理委员会批准了此次研究。排除标准:临床资料缺项者;合并脑出血或者心肌梗死患者;伴有心肌病患者。根据治疗方法的不同将患者分为观察组74例与对照组70例,两组患者的感染部位、APACHEII评分等资料对比差异无统计学意义,见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	体质量指数/(kg·m ⁻²)	感染部位/例			APACHEII评分
		男	女			腹腔	肺部	软组织	
对照	70	42	28	53.00±1.98	22.10±2.74	20	26	24	24.09±1.42
观察	74	44	30	53.20±2.18	22.42±1.94	22	28	24	24.59±2.10

1.2 治疗方法

两组都给予充分液体复苏,力求达到复苏目标:中心静脉压(CVP)8~12 cm H₂O(1 cm H₂O=98.07 Pa),平均动脉压(MAP)≥65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),尿量≥0.5 mL/(kg·h),中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)≥70%。

对照组从中心静脉泵入盐酸多巴胺注射液(上海禾丰制药有限公司,国药准字H31021174,规格2 mL:20 mg,生产批号:150507、33160104、33180113),初始剂量为2 μg/(kg·min),每2 min增加1次剂量,最高剂量为15 μg/(kg·min)。观察组在对照组治疗的基础上给予重酒石酸去甲肾上腺素注射液治疗(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020621,规格1 mL:2 mg,生产批号:07160801、07170701、1704091),初始剂量为0.05 μg/(kg·min),每2 min增加1次剂量,最高剂量至0.50 μg/(kg·

min)。待患者MAP>65 mmHg后,两组都逐渐减少用药剂量直至停药。

1.3 观察指标

记录两组6 h复苏率与28 d死亡率。记录两组治疗前与治疗3 d后的心率(HR)与混合静脉血氧饱和度(SvO₂)。记录两组治疗前与治疗3 d后尿量与内生肌酐清除率。在治疗前与治疗3 d后抽取患者外周血2~5 mL,3 000 r/min离心20 min,取上层血清测定白介素-4(IL-4)和白介素-10(IL-10)。

1.4 统计方法

采用SPSS 19.00软件对数据进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 、构成比表示计量数据与计数数据,对比为 t 检验与 χ^2 分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组复苏成功率与死亡率对比

观察组6 h复苏率与28 d死亡率分别为70.3%

和24.3%，对照组分别为47.1%和47.1%，两组比较差异显著($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组复苏成功率与死亡率对比
Table 2 Comparison on resuscitation success rate and mortality rate between two groups

组别	n/例	6 h复苏率/%	28 d病死率/%
对照	70	47.1	47.1
观察	74	70.3*	24.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组HR与SvO₂变化对比

两组治疗前HR与SvO₂无统计学差异。两组治疗后的SvO₂均显著升高($P < 0.05$)，且观察组SvO₂显著高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；

表3 两组HR与SvO₂对比
Table 3 Comparison on HR and SvO₂ between two groups

组别	n/例	HR/(次·min ⁻¹)		SvO ₂ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	122.98±10.02	118.94±9.28	50.00±4.10	70.10±6.19*
观察	74	121.04±9.28	90.44±16.20**	49.20±4.20	77.20±7.53**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组治疗前后尿量与内生肌酐清除率变化对比
Table 4 Comparison on urine volume and creatinine clearance between two groups

组别	n/例	尿量/(mL·h ⁻¹)		内生肌酐清除率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	26.20±7.00	78.20±10.11*	20.11±6.98	46.20±15.09*
观察	74	26.33±7.14	94.59±22.19**	20.28±7.10	54.20±10.58**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组血清IL-4和IL-10水平对比
Table 5 Comparison on serum levels of IL-4 and IL-10 between two groups

组别	n/例	IL-4/(pg·mL ⁻¹)		IL-10/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	69.10±7.14	45.20±3.19*	87.20±4.11	41.39±6.75*
观察	74	69.22±6.30	15.20±2.85**	86.56±5.56	22.10±5.50**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

感染中毒性休克当前在临床上比较多见，是导致危重病患者死亡的主要原因，病死率随病情严重程度而增加^[7]。液体复苏能通过获得最小灌注压起到减少血液丢失的作用，可有效利用机体的代偿机制，从而增加患者的存活率。同时在液体复苏中也

治疗后，观察组的HR显著降低，且低于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.3 两组尿量与内生肌酐清除率对比

治疗前，两组尿量与内生肌酐清除率无统计学差异。治疗后，两组尿量与内生肌酐清除率均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且观察组显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表4。

2.4 两组血清炎症因子变化对比

治疗前，两组血清IL-4和IL-10水平无统计学差异。治疗后，两组血清IL-4和IL-10显著低于治疗前，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且观察组炎症因子水平显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表5。

需要配合积极的药物治疗，药物治疗的目的是通过增加患者微循环功能，从而改善临床症状^[8]。去甲肾上腺素和多巴胺具有相似的药动学和药效学，不过单独使用去甲肾上腺素能兴奋 α 受体，可使外周血管阻力增加，不利于患者康复^[9]。多巴胺作用于肾上腺素 β 受体，能有效改善内脏灌注，提高患者的

氧运输效率。SvO₂可以反应全身氧供需平衡状态,可以作为感染性休克早期液体复苏的评价指标^[10]。本研究显示,观察组的6 h复苏率与28 d死亡率分别为70.3%和24.3%,对照组分别为47.1%和47.1%($P < 0.05$)。两组治疗后的SvO₂都显著高于治疗前,观察组高于对照组;观察组治疗后的HR低于治疗前,也低于对照组($P < 0.05$),表明两者的联合使用能提高6 h复苏率,降低28 d死亡率,改善患者的血流动力学状况。当前有研究表明两者联合使用能改善患者氧输送与血管舒缩情况,增加患者的冠状动脉血流,促进患者康复^[11]。还有研究表明在感染性休克的治疗中去甲肾上腺素并不引起内脏组织的缺氧,满足了微循环对氧的需求,而使局部氧代谢改善^[12]。

感染中毒性休克可使患者肾功能引起障碍,引起内生肌酐清除率发生降低,同时还易导致患者肾小球滤过功能衰退^[13]。内生肌酐清除率是反映肾功能的常见指标,不过单独使用内生肌酐清除率有一定的误差,误差的来源主要取决于尿量的收集^[14]。本研究显示观察组与对照组治疗后的尿量与内生肌酐清除率都显著高于治疗前,观察组高于对照组($P < 0.05$)。从机制上分析,两种药物联合应用能增加肾小球滤过率和肾血流量,可迅速纠正缺氧状态,改善组织器官的灌注,改善肾功能状态,从而防止多器官功能障碍综合征的发生。

感染中毒性休克时伴随着氧自由基、炎症因子的大量产生。IL-4主要是由II型辅助T细胞产生的一种细胞因子,其能增强B细胞提呈抗原能力。IL-10主要由II型辅助T细胞和调节性T细胞产生,可促进B细胞产生抗体^[16]。本研究显示观察组与对照组治疗后血清IL-4和IL-10含量都显著低于治疗前,观察组低于对照组($P < 0.05$),表明两种药物的联合使用可抑制炎症因子的释放。

综上所述,去甲肾上腺素联合多巴胺在感染中毒性休克液体复苏中的应用能抑制炎症因子的释放,改善患者的肾功能与血气指标,从而提高复苏率与降低死亡率。

参考文献

- [1] Kampmeier T G, Arnemann P H, Hessler M, et al. Comparison of first-line and second-line terlipressin versus sole norepinephrine in fulminant ovine septic shock [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7105.
- [2] 胡婀娜, 胡伟明, 万月芬, 等. 低剂量琥珀酸氢化可的松与去甲肾上腺素和多巴胺联合早期集束化方案对感染性休克患者治疗效果分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(10): 1485-1488.
- [3] Chen J, Yu T, Longhini F, et al. Midazolam increases preload dependency during endotoxic shock in rabbits by affecting venous vascular tone [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 59.
- [4] Chang W, Xie J F, Xu J Y, et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3): e019338.
- [5] Nassoiy S P, Byron K L, Majetschak M. Kv7 voltage-activated potassium channel inhibitors reduce fluid resuscitation requirements after hemorrhagic shock in rats [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 8-14.
- [6] 刘海, 赵剑秋, 彭晓静, 等. 内毒素亲和吸附剂对感染中毒性休克大鼠NO、SOD及MDA水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(7): 1563-1565.
- [7] Wunsch H, Hua M, Walkey A J, et al. Evaluation of practice changes in the care of patients with septic shock during the U. S. norepinephrine shortage [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(4): 509-511.
- [8] 宋晓阳, 黎笔熙, 陶军, 等. 胆碱能抗炎通路对感染中毒性休克/容量复苏大鼠急性肺损伤的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(11): 12-17.
- [9] Lamichhane S, Manandhar N, Dhakal S, et al. Management and outcome of severe sepsis and septic shock patients [J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2018, 16(2): 165-171.
- [10] 张斌, 李俊杰, 冯筑生, 等. 低温对感染中毒性休克炎症小体活化的影响研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(3): 325-329.
- [11] 袁伟峰, 刘月娥, 张梅, 等. 去甲肾上腺素联合多巴酚丁胺治疗感染性休克对患者血流动力学、血乳酸及CCr, FEH₂O, FENa的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(25): 4852-4855, 4923.
- [12] Ravi P R, Puri B. Fluid resuscitation in haemorrhagic shock in combat casualties [J]. *Disaster Mil Med*, 2017, 17(3): 2-9.
- [13] 何南云, 黄祖华, 沈晓林. 小剂量血管加压素与去甲肾上腺素对感染性休克的治疗效果 [J]. *临床医学*, 2017, 37(6): 1-2.
- [14] 吕向鹏, 丛竹凯, 李丹, 等. α -肾上腺素能受体在脓毒症致ARDS中的作用机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(1): 83-87.
- [15] 武强彬, 张晓磊, 高万朋. 不同血管活性药对感染性休克血流动力学、血管弹性和心泵功能的影响 [J]. *河南医学研究*, 2018, 27(2): 339-340.