

步加剧该效应,导致大量的钠、氯和水滞留在组织间隙。因此需要一个平衡的液体替代方案,以确保没有过量的使用液体和电解质。晶体溶液足以进行液体复苏,但缺乏其他液体比如白蛋白所具有的其他有益特性(如抗氧化和抗炎作用)^[14]。

3.2 潜在的呼吸系统不良反应

过量使用葡萄糖可能导致二氧化碳和乳酸生成过多,特别是对于危重患者和呼吸机依赖患者来说。另外,由于葡萄糖只能提供游离水,不能提供电解质,因此不能单独用于治疗低血容量患者。使用大容积的高氯溶液,特别是0.9%氯化钠来恢复循环容量,有发生低氯性酸中毒的风险。

3.3 缺乏其他的生化特性

晶体液不具有任何额外的生化特性,只能补充液体,以及根据给予的溶液类型补充相关电解质。白蛋白另具有抗氧化和抗炎作用,还可作为载体^[14]协助转运。

综上,晶体溶液是价格低廉,容易获得的,可用于液体补给和维持的静脉用溶液。然而,应考虑患者的液体需求和临床表现为其量身定制治疗方案,适量应用晶体溶液,避免液体和电解质的过量使用,继而避免增加发病率和死亡率。如果适用的话,一个平衡的液体方案应联合使用不同的晶体溶液和胶体溶液。个体化溶液治疗方案应基于当前的循证证据。在平衡液体疗法中,为确保临床实践的规范性及遵循指南,对整个多学科团队进行液体和电解质管理合理使用的教育至关重要。

[译者:孟文爽、朱孔彩(首都医科大学附属北京佑安医院);审校:张长平、朱晓虹、王曙照(首都医科大学附属北京佑安医院);审稿:崔一民、马凌悦(北京大学第一医院)。

原文献著录: Nicola W. Crystalloids: pros and cons [J]. Hospital Pharmacy Europe, 2013, 110539 (Suppl.): S3-S5.]

【参考文献】

- [1] Awad S, Allison S P, Lobo D N. The history of 0.9% saline [J]. Clin Nutr, 2008, 27(2):179-188.
- [2] Lobo D N, Dube M G, Neal K R, et al. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base [J]. Clin Nutr, 2001, 20(2):125-130.
- [3] Callum K G. Extremes of age: the 1999 report of the national confidential enquiry into perioperative deaths [R]. London: NCE-POD, 1999.
- [4] Powell-Tuck J. British Consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP) [J]. BMJ, 2009, 338:b2418.
- [5] Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 28(2):CD000567.
- [6] Bionni R S, Holtgrave D R, Lawler F, et al. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials [J]. J Fam Pract, 1991, 32(4):387-390.
- [7] Skellert S, Mayer A, Durward A, et al. Chasing the base deficit: hyperchloaemic acidosis following 0.9% saline [J]. Arch Dis Child, 2000, 83(6):514-516.
- [8] Haase N, Perner A, Hennings L I, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. BMJ, 2013, 346:f839.
- [9] McClelland D B L. Handbook for transfusion medicine [M]. 4th ed. London: TSO, 2007.
- [10] Dellinger R P, Levy M M, 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.
- [11] Reinhart K, Perner A, Sprung C L, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients [J]. Intens Care Med, 2012, 38(3):368-383.
- [12] Halijame H. Use of fluids in trauma [J]. Int J Intens Care, 1999, 6(1):20-30.
- [13] Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans [J]. Crit Care, 2012, 16(3):R86.
- [14] Quinlan G L, Martin G S, Evans T W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential [J]. Hepatology, 2005, 41(6):1211-1219.

人工胶体的近期更新

【中图分类号】R977.8

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0068-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.018

多个高质量的临床试验及 meta 分析表明,危重患者应用低取代羟乙基淀粉治疗能够引起肾功能

和凝血功能的损害,甚至增加死亡率。所有患者均应限量使用人工胶体。

胶体液是含有大分子的静脉溶液,大分子可延长胶体液在血液循环中的滞留时间。维持血浆渗透性的较大分子是人血白蛋白(一种血浆蛋白)或人工修饰的糖或胶原蛋白,最常用的人工胶体液是羟乙基淀粉(HES)和明胶。

胶体液被广泛用于血容量减少或有血容量减少风险的患者扩充血容量^[1]。近年来,关于危重患者的大型试验评估了胶体液使用的有效性和安全性^[2-4],这些试验结果质疑了胶体的总体疗效,详细说明了胶体液的不良反应及其造成的危害。本章将描述这些人工胶体(HES 和明胶溶液)的生理特点、作用、不良反应以及它们作为血容量扩容剂在重症医学中可能的作用。

1 羟乙基淀粉

根据近期一个全球流行病学的调查显示^[1],羟乙基淀粉是世界上最常用的胶体溶液。它们来源于土豆或玉米,其分子量大小、羟乙基化程度(取代级)、羟乙基化的 C_2/C_6 比率决定了羟乙基淀粉的特点。羟乙基淀粉被淀粉酶降解后在尿液中排泄,但是,即使在健康人体内,也有相当大的一部分会留在血液循环中,其中输入量的 50% 不能在 24 h 内排泄^[5]。这 50% 的入量去向不明,其中的一部分可能在组织中被吸收。在大多数组织中,由于淀粉酶不表达,羟乙基淀粉进一步分解的可能性不大。在组织中,HES 将作为一种外来物存在。

多年前,当第一代 HES 被批准用于临床治疗时,由于没有硬性要求,HES 没有进行充分的临床试验。经过一段时间后,HES 安全性的问题被提出,包括 HES 治疗后出现的肾脏和凝血功能受损、组织水肿及持续瘙痒的问题。后来,人们研发出了新一代的低分子量、低取代级的 HES,使它们能更快地从血液循环中消除。近几十年来,分子量为 130 kDa、取代级为 0.38 ~ 0.45 的低取代级的羟乙基淀粉(tetrasarches),已经成为治疗的首选。与之前的第一代 HES 产品一样,低取代级的 HES 在上市之前没有进行过大型的临床试验。考虑到 HES 相关的不良反应,特别是对于危重病人,因此不推荐 HES 在重症监护病房常规使用^[6]。纳入了近期高质量试验的高质量系统评价为我们提供了证据,使得我们对 HES 在重症监护病房中的应用掌握的

更多。

1.1 危重症患者使用 HES 的系统评价证据

一些系统评价比较了 HES 和其他液体对病人重要结局的影响(表 1)^[1-10]。尽管在 HES 溶液、对照药物和患者类别等试验资料方面存在差异,但研究结果相当一致,表明 HES 会导致肾功能损害,增加肾脏替代治疗的比率和增加死亡率。没有一篇系统评价提供证据支持低取代级的羟乙基淀粉比其他 HES 溶液有更好的安全性的观点。事实上,2 项最大的试验(CHEST 和 6S 试验)比较了低取代级的羟乙基淀粉与晶体溶液,在一个试验中(6S 试验)发现低取代级的羟乙基淀粉组肾脏替代治疗增加,且死亡率增加^[3-4]。一项危重患者采用胶体液或晶体液进行液体复苏的随机、开放标签试验(CRYSTAL, NCT00318942)即将发表。对 ICU 休克患者进行随机、开放分组,试验组患者使用 HES 130、白蛋白或明胶液复苏,对照组使用晶体溶液。虽然比较结果能增加整体的证据,但开放标签的设计以及在胶体和晶体组均使用不同液体可能妨碍对结果的解读。

1.2 HES 在围手术期和术后的应用

总体来说,低取代级的 HES 在手术中应用的临床研究相对规模较小,只有短期随访,且存在较高的偏倚^[9,11]。因此,这些试验只能提供 HES 最初几天的有效性和不良反应的信息。在 Boldt 试验被撤回后,只剩下很少的试验比较低取代级的 HES 和晶体在手术中的作用。因此,二者的有效性差异在很大程度上仍不明确。

由于 HES 的不良反应可能出现的较晚(至少在脓毒症患者中如此^[3,12]),缺乏在手术中使用低取代级的羟乙基淀粉的长期安全性数据使得在这些患者中继续使用 HES 对临床医生来说成为两难的抉择。虽然急性肾损伤在低风险的患者中不太可能发生,但择期手术的患者应用羟乙基淀粉后,皮肤瘙痒的发生率和严重程度仍不清楚。虽然,近期出现了关于外科患者中使用低取代级的 HES 的几篇最新系统评价^[13-14],但这些研究纳入了健康人和使用其他 HES 溶液的人群做为对照,影响了对结果的解释。另外,这些系统评价并未遵循 Cochrane 协作网的推荐建议,且这些评价研究是由企业赞助的,两者都增加了偏倚的风险。

表 1 最新高质量 meta 分析中羟乙基淀粉在危重患者应用的特点和结果

内容	Perel 等 ^[7]	Zarychanski 等 ^[8]	Gattas 等 ^[9]	Haase 等 ^[10]
HES 溶液	任何 HES 溶液	任何 HES 溶液	130/0.38 ~ 0.42	130/0.38 ~ 0.42
对照药物	任何晶体溶液	除 HES 外的液体	除 HES130 外的液体	晶体溶液或白蛋白
患者	危重患者	危重患者	成人急症	脓毒症
结局[RR(95% CI)]				
死亡率	1.1(1.02 ~ 1.19)	1.09(1.02 ~ 1.17) *	1.08(1.00 ~ 1.17)	1.11(1.00 ~ 1.23) *
肾脏替代治疗	-	1.32(1.15 ~ 1.50)	1.25(1.08 ~ 1.44)	1.36(1.08 ~ 1.72)
急性肾损伤	-	1.27(1.09 ~ 1.47)	-	1.18(0.99 ~ 1.40)

注: * 不包括 Boldt 的试验, 因为涉嫌试验低风险偏倚造假

2 明胶

根据全球流行病学研究^[1], 与 HES 相比, 明胶的使用相对较少。在有些国家和地区, 如英国和香港, 明胶是最常用的胶体。

明胶是由胶原蛋白水解产生的多肽, 通常来自牛骨。现在使用的明胶是经尿素交联或琥珀酰化修饰后形成的, 在液体治疗中使用的明胶分子量大约为 20 kDa, 其分子量范围广泛, 经肾脏以原型排出。明胶的分子量比 HES 和白蛋白都要低, 但还没有明胶作为血浆扩容剂与晶体比较的高质量的试验数据。

总的来说, 临床应用明胶的证据不足, 没有做过大型随机试验评价这类胶体的有效性和安全性。

最近的一项系统评价表明, 明胶与晶体或白蛋白溶液的比较试验规模较小, 主要在择期手术中进行, 随访时间不到 24 h。明胶的不良反应与 HES 相似, 包括肾功能和凝血功能损伤。因此, 危重患者使用明胶总体获益的可能性不大, 这一观点得到了来自 meta 分析数据^[15]和一个关于 ICU 患者自身前后对照研究^[16]的支持。在后一项研究中, 明胶与严重脓毒症患者的急性肾损伤有关。因此, 欧洲重症监护医学学会 (ESICM) 胶体专家组推荐明胶的应用仅来源于随机临床试验^[6]。

综上, 支持用胶体液进行复苏会减少晶体液的使用, 并且可以改善血流动力学观点的证据十分稀少。与此相反, 在危重病人中的几项高质量的临床研究和 meta 分析表明, 低取代羟乙基淀粉的治疗会导致肾功能和凝血功能受损, 甚至可能增加死亡率。因此, HES 不应该在这些病人中使用。有关明胶的研究非常少, 但人工胶体的总体效果与晶体比较相对较差, 并且有与淀粉类似程度的不良反应。因此, 所有类型的患者均应限量使用人工胶体。

[译者: 杨秀岭 (河北医科大学第二医院); 审校: 李慧博 (北京大学第三医院); 审稿: 崔一民、张晓丹 (北京大学第一医院)。

原文献著录: Anders P. Synthetic colloids [J]. Hospital Pharmacy Europe, 2013, 110539 (Suppl.): S6-S7.]

【参考文献】

- [1] Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units [J]. Crit Care, 2010, 14(5):R185.
- [2] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [J]. N Engl J Med, 2004, 350(22):2247-2256.
- [3] Perner A, Haase N, Guttormsen A B, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012(367):124-134.
- [4] Myburgh J A, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care [J]. N Engl J Med, 2012, 367(20):1901-1911.
- [5] Bellmann R, Feistritz C, Wiedermann C J. Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(4):225-236.
- [6] Reinhart K, Perner A, Sprung C L, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3):368-383.
- [7] Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 28(2):CD000567.
- [8] Zarychanski R, Abou-Setta A M, Turgeon A F, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2013, 309(7):678-688.
- [9] Gattas D J, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy [J]. Intens Care Med, 2013, 39 (4): 558-568.
- [10] Haase N, Perner A, Hennings L I, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.

- 38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346:f839.
- [11] Hartog C S, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(3):635-645.
- [12] Brunkhorst F M, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):125-139.
- [13] Van Der Linden P, James M, Mythen M, et al. Safety of modern starches used during surgery [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(1):35-48.
- [14] Martin C, Jacob M, Vicaut E, et al. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(2):387-394.
- [15] Thomas-Rueddel D O, Vlasakov V, Reinhart K, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(7):1134-1142.
- [16] Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(9):2543-2551.

人血白蛋白的适应证及临床获益

【中图分类号】R977.8

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2018)12-0071-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.019

白蛋白是血浆中含量最高的蛋白质,约占血浆蛋白含量的 55%,是由 585 个氨基酸残基组成的单肽链蛋白质,分子量约为 66.5 kDa,完全由肝脏合成。70 kg 健康成年人,白蛋白的含量约为 250 ~ 350 g,大约 42% 位于血管内,其半衰期为 20 d^[1]。

白蛋白是一种多功能蛋白,同时具有胶体溶液特性和药理学特性。液体在血管内、外的交换主要由液静水压、胶体渗透压高低和毛细血管膜通透性大小来决定。白蛋白的胶体特性在于能够维持血管内及血管外组织间隙的液体平衡。因为白蛋白是主要的血浆蛋白,约 75% ~ 80% 的血浆胶体渗透压(COP)由白蛋白维持。白蛋白有若干组氨酸残基,能够解离氢离子,且其酸解离常数与血浆 pH 接近,因此,白蛋白成为血浆中最佳的缓冲介质,同时由于白蛋白在酸中毒及碱中毒情况下能够提供正电荷和负电荷,白蛋白也成为血管外的主要缓冲介质。白蛋白的主要生理功能有:①调节血浆胶体渗透压;②调节酸碱平衡;③有机物质、代谢降解产物及药物的结合、转运及代谢,抵御外源性毒素;④抗凝作用;⑤微血管循环完整性和毛细血管通透性;⑥抗氧化储备及胞外疏基。另外,白蛋白还拥有多种不同的生理学特性,例如,与配体结合,抗氧化,清除自由基、抗炎活性、抑制细胞凋亡及信号转导^[1]。

白蛋白能够特异性的与体内若干内源性配体结合,包括代谢产物、脂类、激素、金属离子及具有高亲和力的内皮细胞白蛋白受体^[2]。白蛋白与配体结合能够启动运输、螯合及转胞吞作用。另外,白蛋白还能与所给的药物结合,多数情况下能够改

变这些药物的生物利用度及药物代谢动力学特性^[3]。例如,给予白蛋白能够增强袢利尿剂的作用,因为白蛋白能够协助药物到达肾小管^[4]。关于白蛋白的非渗透药理学研究证据越来越多,且增长很快。白蛋白在凝血中起到调控作用,白蛋白通过其巯基与一氧化氮(NO)结合,减慢了 NO 的失活,显著增强抗血小板聚集作用及血管扩张活性^[5]。

白蛋白在维持大分子及溶质在毛细血管的渗透性方面功不可没,而且它还能抑制炎症反应。这源于存在于毛细血管屏障内的白蛋白的直接作用和间接作用^[6]。直接作用是白蛋白带有高能负电荷,能够排斥同样带有负电荷的分子,且具有空间占据效应,因此能够保持电荷稳态。白蛋白对微循环系统的间接作用是通过结合花生四烯酸(花生四烯酸具有增加毛细血管渗透性的作用)来实现的。另外,白蛋白能够抑制人体中性粒细胞对内皮细胞的黏附^[7]。

1 补液疗法

补液疗法一般用于液体丢失后的补充,重新恢复有效血液循环,纠正酸碱及电解质紊乱。常用的液体溶液包括两大类,即晶体溶液和胶体溶液。

晶体溶液易于分布细胞外基质中,常用于维持和替代血容量,也是药物运输的载体。晶体溶液的成分与细胞外液体的成分相似。晶体溶液的缺点是作用时间短。胶体溶液含有大分子胶体,能够增