

## 特利加压素联合去甲肾上腺素治疗真菌性肺炎所致感染性休克的疗效

李慧敏, 于法明, 张韧, 王妮妮

濮阳市油田总医院 呼吸科, 河南 濮阳 457000

**【摘要】目的** 探讨特利加压素联合去甲肾上腺素(NE)与去甲肾上腺素治疗真菌性肺炎引起的感染性休克临床疗效差异,为后续治疗方案选择提供参考。**方法** 选取濮阳市油田总医院2017年2月至2019年2月收治的重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者共70例,以随机抽签法分为对照组(35例)和观察组(35例),在卡泊芬净基础上分别给予NE和特利加压素联合NE方案治疗,比较2组患者24 h血乳酸清除率和血乳酸水平,治疗前后血流动力学指标水平、炎症因子水平及48 h内NE用量。**结果** 治疗后观察组24 h血乳酸清除率、血乳酸水平、心率(HR)、有创平均动脉压(MAP)及中心静脉压(CVP)水平分别为69.75%±8.32%, (2.18±0.41) mmol/L, (92.10±4.02)次, (68.77±5.50) mm Hg, (11.47±2.40) mm Hg, 均显著优于对照组的46.10%±6.19%, (3.42±0.70) mmol/L, (104.82±5.38)次, (63.31±4.43) mm Hg, (9.60±1.83) mm Hg ( $P<0.05$ );观察组治疗后CRP、TNF- $\alpha$ 及PCT水平分别为(5.49±1.03) mg/L, (89.62±11.35) mg/L, (0.97±0.15)  $\mu$ g/L, 均显著低于对照组的(8.30±1.45) mg/L, (131.25±19.63) mg/L, (2.05±0.32)  $\mu$ g/L ( $P<0.05$ );同时观察组48 h内NE用量为(0.40±0.07)  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 少于对照组的(0.63±0.10)  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> ( $P<0.05$ )。**结论** 特利加压素联合NE治疗重症真菌性肺炎引起的感染性休克疗效确切,且NE用量降低,未加重心脏负荷。

**【关键词】** 卡泊芬净; NE; 特利加压素; 曲霉菌; 肺炎; 感染性休克

**【中图分类号】** R563.1; R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2020)10-0030-05  
**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.007

### Clinical efficacy comparison of NE with terlipressin in the treatment of septic shock induced by severe aspergillus pneumonia

LI Hui-min, YU Fa-min, ZHANG Ren, WANG Ni-ni

Department of Respiratory, Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy differences of norepinephrine (NE) combined with terlipressin and NE used alone in the treatment of septic shock induced by severe aspergillus pneumonia patients. **Methods** Totally 70 septic shock patients induced by severe aspergillus pneumonia were chosen from February 2017 to February 2019 in Puyang Oilfield General Hospital and randomly divided into control group (35 patients) with NE and observation group (35 patients) with NE combined with terlipressin on the basis of caspofungin; and the 24 h lactate clearance rate and lactate levels, the levels of hemodynamic index, inflammatory factor, and NE dosage within 48 h before and after treatment in the 2 groups were compared. **Results** The 24 h lactate clearance rate, 24 h lactate levels, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and central venous pressure (CVP) of observation group after treatment was 69.75%±8.32%, (2.18±0.41) mmol/L, (92.10±4.02) times, (68.77±5.50) mmHg, (11.47±2.40) mmHg, which was significantly better than control group of 46.10%±6.19%, (3.42±0.70) mmol/L, (104.82±5.38) times, (63.31±4.43) mm Hg, (9.60±1.83) mm Hg, respectively ( $P<0.05$ ). The levels of CRP, TNF- $\alpha$  and PCT of observation group after treatment was (5.49±1.03) mg/L, (89.62±11.35) mg/L, (0.97±0.15)  $\mu$ g/L, which was significantly less than control group of (8.30±1.45) mg/L, (131.25±19.63) mg/L, (2.05±0.32)  $\mu$ g/L, respectively ( $P<0.05$ ). The NE dosage within 48 h of observation group was (0.40±0.07)  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, significantly less than (0.63±0.10)  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** NE combined with terlipressin on the basis of caspofungin in the treatment of septic shock patients with severe aspergillus pneumonia can efficiently increase lactate clearance effect, im-

prove HR and CVP, reduce inflammation level, increase NE dosage, and not increase cardiac load.

【Key words】caspofungin; norepinephrine; terlipressin; aspergillus; pneumonia; infectious shock

真菌性肺炎是一类因真菌感染导致的肺部炎症,多因长期使用广谱抗菌药、激素、细胞毒性药物及免疫抑制剂诱发<sup>[1]</sup>;患者往往病情进展迅速,可在短期内合并感染性休克,引起包括交感神经异常、组织灌注量下降及严重低血压等在内多种表现,严重者甚至出现多脏器功能障碍,病死率最高可达46%<sup>[2]</sup>。临床对于重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者治疗多在有效抗感染基础上通过改善组织器官灌注量以达到控制病情进展的目的,但在具体治疗方案选择方面尚存在一定争议;其中特利加压素和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)均有应用报道,但二者联用方案涉及较少<sup>[3]</sup>。本文通过分析探讨特利加压素联合去甲肾上腺素方案对重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者疗效及实验室指标水平的影响,旨在为寻找更佳药物治疗方案以改善患者临床预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取濮阳市油田总医院(以下简称我院)2017年2月至2019年2月收治重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者共70例。纳入标准:符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》重症肺炎诊断标准<sup>[4]</sup>;②符合《中国急诊感染性休克临床实践指南》感染性休克诊断标准<sup>[5]</sup>;③病原菌培养证实曲霉感染;④年龄18~75岁;⑤APACHEII评分 $\geq 15$ 分;⑥。排除标准:①48 h内死亡;②恶性肿瘤;③重要脏器功能不全;④过敏体质;⑤妊娠或哺乳期女性;⑥临床资料不全。以随机抽签法分为对照组和观察组,每组各35例,2组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表1。本研究经伦理委员会

批准,且患者及家属知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 患者入院后遵循《中国急诊感染性休克临床实践指南》<sup>[5]</sup>行液体复苏、营养支持、氧疗及纠正内环境平衡紊乱,对于液体复苏效果欠佳者给予血管活性药物,保证平均动脉压 $>65$  mm Hg;同时静脉滴注卡泊芬净(生产厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司;批准文号:国药准字H20173019;生产批号:20180126)治疗,首剂量为70 mg/d,维持剂量为50 mg/d。在此基础上,对照组给予NE(生产厂家:广州白云山明兴制药有限公司;批准文号:国药准字H44022396;生产批号:20173310A)泵注治疗,起始剂量为 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,最大剂量为 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ;观察组则给予特利加压素联合NE泵注治疗,特利加压素(生产厂家:Ferring GmbH;批准文号:国药准字H20030669;生产批号:20161233)剂量为 $0.01\sim 0.04$  U/min,若用量达 $0.04$  U/min,但平均动脉压未达标,则加用NE $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵注,根据血流动力学改善情况调整用量,48 h内NE最大剂量为 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

**1.2.2 观察指标** ①血乳酸水平及乳酸清除率:检测采用罗氏Cobas C700型全自动生化分析仪,抽取空腹静脉血2 mL检测治疗前和治疗后24 h血乳酸水平,计算24 h血乳酸清除率;②血流动力学指标:血流动力学指标包括心率(heart rate, HR)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、心排量指数(cardiac output index, CI)、中心静脉血氧饱和度(central venous blood oxygen saturation, SCVO<sub>2</sub>)、全身血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)、全心舒张末期容积指数(global end

表1 2组患者一般情况比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(月)	APACHEII评分(分)
对照组	35	21/14	61.01 $\pm$ 5.86	4.51 $\pm$ 1.05	27.09 $\pm$ 3.50
观察组	35	24/11	62.33 $\pm$ 6.02	4.33 $\pm$ 1.01	26.51 $\pm$ 3.34
$\chi^2/t$ 值		1.02	0.51	0.23	0.58
$P$ 值		0.34	0.62	0.82	0.56

diastolic volume index, GEDI) 及血管外肺水指数 (extravascular lung water index, EVLWI); 其中 CI、SCVO<sub>2</sub>、SVRI、GEDI 及 EVLWI 检测采用 PICCO, 锁骨下或颈内静脉行中心静脉置管, 股动脉穿刺将容量监测仪附件置入并连接 PICCO 检测仪 (瑞典 MAQUET), 取 3 次监测平均值; ③炎症因子: 包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 及降钙素原 (procalcitonin, PCT) 检测采用贝克曼 AU3800 型全自动生化分析仪; ④NE 用量: 记录 48 h 内 NE 用量, 计算平均值。

### 1.3 统计学方法

选择 SPSS24.0 软件进行数据分析; 其中计量资料采用  $t$  检验, 以  $\bar{x} \pm s$  表示; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

表 2 2 组患者治疗前、治疗 48 h 血流动力学指标水平比较

指标	对照组 ( $n=35$ )	观察组 ( $n=35$ )	$t$ 值	$P$ 值
心率 (次)				
治疗前	124.96 $\pm$ 6.20	122.88 $\pm$ 6.44	0.92	0.17
治疗 48 h	104.82 $\pm$ 5.38	92.10 $\pm$ 4.02	3.83	0.00
平均动脉压 (mm Hg)				
治疗前	53.31 $\pm$ 3.97	53.18 $\pm$ 3.85	0.19	0.64
治疗 48 h	63.31 $\pm$ 4.43	68.77 $\pm$ 5.50	4.05	0.00
中心静脉压 (mm Hg)				
治疗前	6.15 $\pm$ 1.31	6.43 $\pm$ 1.40	1.24	0.31
治疗 48 h	9.60 $\pm$ 1.83	11.47 $\pm$ 2.40	3.77	0.00
心排量指数 ( $L \cdot \min^{-1} \cdot m^{-2}$ )				
治疗前	3.76 $\pm$ 0.60	3.73 $\pm$ 0.57	0.24	0.65
治疗 48 h	3.51 $\pm$ 0.45	4.45 $\pm$ 0.37	0.80	0.38
中心静脉血氧饱和度 (%)				
治疗前	73.73 $\pm$ 6.47	73.35 $\pm$ 6.38	0.54	0.48
治疗 48 h	73.19 $\pm$ 6.15	72.10 $\pm$ 6.02	0.69	0.41
全身血管阻力指数 ( $kPa \cdot S/L$ )				
治疗前	184.39 $\pm$ 32.87	186.20 $\pm$ 33.69	0.24	0.65
治疗 48 h	192.00 $\pm$ 36.42	193.56 $\pm$ 35.01	0.38	0.44
全心舒张末期容积指数 ( $mL/m^2$ )				
治疗前	760.26 $\pm$ 137.10	766.31 $\pm$ 140.73	0.17	0.90
治疗 48 h	808.71 $\pm$ 145.82	816.08 $\pm$ 152.67	0.75	0.63
血管外肺水指数 ( $mL/kg$ )				
治疗前	10.68 $\pm$ 2.04	10.82 $\pm$ 2.14	0.33	0.61
治疗 48 h	9.94 $\pm$ 2.20	10.09 $\pm$ 2.01	0.42	0.47

## 2 结果

### 2.1 治疗 24 h, 2 组患者血乳酸清除率和血乳酸水平比较

对照组治疗 24 h 血乳酸清除率和血乳酸水平分别为 46.10% $\pm$ 6.19%, (3.42 $\pm$ 0.70) mmol/L; 观察组治疗后 24 h 血乳酸清除率和血乳酸水平分别为 69.75% $\pm$ 8.32%, (2.18 $\pm$ 0.41) mmol/L; 观察组血乳酸清除率和血乳酸水平均优于对照组 ( $P<0.05$ )。

### 2.2 2 组患者治疗前及治疗 48 h 血流动力学指标水平比较

2 组患者治疗后 HR、MAP 及 CVP 水平均优于治疗前 ( $P<0.05$ ); 观察组治疗后 HR、MAP 及 CVP 水平均优于对照组 ( $P<0.05$ ); 2 组患者治疗前后 CI、SCVO<sub>2</sub>、SVRI、GEDI 及 EVLWI 水平组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.3 2组患者治疗前及治疗48 h炎症因子水平比较

2组患者治疗48 h炎症因子水平均低于治疗前( $P<0.05$ );同时观察组治疗48 h炎症因子水平均低于对照组( $P<0.05$ )。见表3。

表3 2组患者治疗前、治疗48 h炎症因子水平比较

指标	对照组 ( $n=35$ )	观察组 ( $n=35$ )	$t$ 值	$P$ 值
C反应蛋白(mg/L)				
治疗前	15.29±2.74	15.02±2.60	0.31	0.76
治疗48 h	8.30±1.45*	5.49±1.03*	3.43	0.00
肿瘤坏死因子- $\alpha$ (mg/L)				
治疗前	207.38±28.91	219.80±31.34	0.27	0.78
治疗48 h	131.25±19.63*	89.62±11.35*	3.37	0.00
降钙素原( $\mu$ g/L)				
治疗前	4.94±0.77	5.11±0.90	0.17	0.87
治疗48 h	2.05±0.32*	0.97±0.15*	4.17	0.00

注:\*表示组内治疗前后比较, $P<0.05$

### 2.4 2组患者48 h内去甲肾上腺素用量

对照组和观察组48 h内NE用量分别为( $0.63\pm 0.10$ ) $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, ( $0.40\pm 0.07$ ) $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>;观察组少于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

重症真菌性肺炎因内毒素及其他毒性物质入血,导致全身血管舒张并异常激活机体免疫系统功能,而组织器官灌注量下降可在短时间内引起机体血流动力学异常、微循环障碍及脏器功能损伤,威胁患者生命安全<sup>[6]</sup>。合并感染性休克重症真菌性肺炎临床治疗基本手段包括液体复苏和血管活性药物应用两方面,但近年来临床报道提示,NE可能加重感染,诱发多种不良反应,同时剂量应用过大还易增加死亡风险<sup>[7]</sup>。已有研究显示<sup>[8]</sup>,感染性休克患者血浆血管升压素水平显著降低,且患者临床预后与血管升压素水平具有相关性。国外学者报道提示<sup>[10-11]</sup>,特利加压素联合NE可有效降低感染性休克患者心率,提高MAP水平,促进乳酸清除,并有助于改善肝肾血流灌注量;此外其还能够有效逆转感染性休克患者低血

压和低灌注状态,抑制机体炎症反应水平;但对于重症真菌性感染患者是否可获得同样治疗效果并无相关报道。

本次研究观察组24 h血乳酸清除率和血乳酸水平均显著优于对照组( $P<0.05$ ),提示加用特利加压素可提高重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者血乳酸清除效果;其中血乳酸水平是公认反映组织器官灌注和有氧代谢状态的敏感指标,而血乳酸清除率可用于感染性休克患者临床预后预测,即随血乳酸清除率增加死亡风险降低;这一优势形成可能为特利加压素能够进一步刺激动静脉短路血管收缩,快速改善内脏缺血缺氧状态,降低乳酸合成量密切相关<sup>[12]</sup>。同时观察组治疗后HR、MAP及CVP水平均优于对照组、治疗前( $P<0.05$ );观察组治疗后炎症因子水平均显著低于对照组、治疗前( $P<0.05$ ),则证实特利加压素联合NE能够改善重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者生命体征,预防低血压出现,同时还有助于抑制机体炎症反应;其中该方案降低心率作用机制可能与2种药物联合可加强血管收缩、抑制降压反射活动密切相关<sup>[13]</sup>。而2组患者治疗前后CI、SCVO<sub>2</sub>、SVRI、GED<sub>i</sub>及EVLWI水平组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者采用特利加压素联合NE方案与NE方案在稳定血流动力学指标方面效果接近,同时并未加重患者心脏负荷。部分学者报道显示<sup>[14-15]</sup>,脏器功能损害是感染性休克患者重要临床表现和影响预后关键因素,而感染性休克早期使用血管升压素有助于促进平均动脉压复常,减轻脏器功能缺血缺氧损伤,与本次结果存在差异,笔者考虑纳入人群均为真菌性肺炎即基础疾病为肺部感染可能是造成这一现象重要原因。此外观察组48 h内NE用量少于对照组、治疗前( $P<0.05$ ),说明特利加压素使用有助于降低重症真菌性肺炎引起的感染性休克患者NE用量,与既往报道结果相符<sup>[16]</sup>。

综上所述,特利加压素联合NE治疗重症真菌性肺炎引起的感染性休克临床疗效确切,且NE用量降低,未加重心脏负荷。但受纳入样本量少、缺乏远期预后随访及单中心等制约,所得结论仍需后续更深入研究证实。



## 【参考文献】

- [1] Lu C T, Zhang R M, Wang H, et al. A rare case of cavitary lung cancer complicated with mycotic pneumonia and bullous emphysema: a case report and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): 8927.
- [2] Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia: A review of 196 case reports [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(4): 9688.
- [3] Kastrup V, Hvass A M, Mackenhauer J, et al. Site of infection and mortality in patients with severe sepsis or septic shock. A cohort study of patients admitted to a danish general intensive care unit [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(10): 726-731.
- [4] Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García M M, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines [J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 24(1): 885-901.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 241-250.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 36(3): 193-206.
- [7] Young A Y, Leiva Juarez M M, Evans S E. Fungal Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(3): 479-491.
- [8] Ramanathan K, Tan C S, Rycus P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Community-Acquired Pneumonia: Outcomes and Predictors of Mortality [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(5): 814-821.
- [9] Hammond D A, Cullen J, Painter J T, et al. Efficacy and safety of the early addition of vasopressin to norepinephrine in septic shock [J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 48(1): 1885-1894.
- [10] Hammond D A, Ficek O A, Painter J T, et al. Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(5): 531-538.
- [11] Stolk R F, van der Poll T, Angus D C, et al. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(5): 550-558.
- [12] Mårtensson J, Gordon A C. Terlipressin or norepinephrine, or both in septic shock? [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(3): 1964-1966.
- [13] Liu Z M, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial [J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1816-1825.
- [14] Masarwa R, Paret G, Perlman A, et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 1-7.
- [15] Ragot C, Gerbaud E, Boyer A. Terlipressin in refractory shock induced by diltiazem poisoning [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(7): 1032-1040.
- [16] Kao K C, Chiu L C, Hung C Y, et al. Coinfection and mortality in pneumonia-related acute respiratory distress syndrome patients with bronchoalveolar lavage: a prospective observational Study [J]. *Shock*, 2017, 47(5): 615-620.

收稿日期:2019-12-06 本文编辑:杨昕