

## 去甲肾上腺素单独或联合特利加压素治疗对脓毒症休克患者微循环及肠道功能的影响

黄巍,张庆祥,胡小文,罗丹,李小玲

桂林市人民医院 重症医学科,广西 桂林 541002

**【摘要】目的** 探讨去甲肾上腺素单独或联合特利加压素在脓毒症休克治疗中的效果。**方法** 以随机数字表法将2018年8月至2021年6月桂林市人民医院重症医学科收治的80例脓毒症休克患者予以分组,对照组40例,采用去甲肾上腺素治疗;观察组40例,采用去甲肾上腺素联合特利加压素治疗,记录两组患者维持治疗前、输注12、24和36 h时去甲肾上腺素剂量,观察两组维持治疗前、输注12、24和36 h时微循环及肠道功能变化。**结果** 观察组维持治疗前、输注12、24和36 h时去甲肾上腺素剂量分别与同时点对照组对比,明显较低( $P < 0.05$ );观察组输注12、24、36 h时氧输送( $DO_2$ ),氧耗( $VO_2$ ),中心静脉氧饱和度( $SvO_2$ )与同时点对照组对比,明显较高( $P < 0.05$ );观察组输注12、24、36 h时D-乳酸(D-Lac)、二胺氧化酶(DAO)、肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)与同时点对照组对比,明显较低( $P < 0.05$ )。**结论** 去甲肾上腺素联合特利加压素治疗脓毒症休克,可减少去甲肾上腺素用药剂量,有效促进微循环及肠道功能恢复,效果优于NE单独治疗。

**【关键词】** 特利加压素;去甲肾上腺素;脓毒症休克;微循环;肠道功能

**【中图分类号】** R972.5;R631.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)04-0022-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.005

## Effect of Norepinephrine alone or combined with Terlipressin on microcirculation and intestinal function in patients with septic shock

HUANG Wei, ZHANG Qing-xiang, HU Xiao-wen, LUO Dan, LI Xiao-ling

Department of Intensive Care Unit, Guilin People's Hospital, Guangxi Guilin 541002, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of Norepinephrine (NE) alone or combined with Terlipressin (TP) in the treatment of septic shock. **Methods** A total of 80 patients with septic shock in Department of Intensive Care Unit, Guilin People's Hospital from August 2018 to June 2021 were divided into groups by random number table method. Forty cases in the control group were treated with NE, and 40 cases in the observation group were treated with NE+TP. The NE doses and of the two groups before maintenance treatment, and 12 h, 24 h and 36 h after infusion were recorded respectively. The changes of microcirculation and intestinal function of the two groups before maintenance treatment, and 12 h, 24 h and 36 h after infusion were observed respectively. **Results** The NE dose of the observation group before maintenance therapy, 12 h, 24 h, and 36 h after infusion were significantly lower compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The oxygen delivery ( $DO_2$ ), oxygen consumption ( $VO_2$ ) and mixed venous oxygen saturation ( $SvO_2$ ) in the observation group at 12 h, 24 h, and 36 h after infusion were significantly higher compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The D-lactic acid (D-Lac), diamine oxidase (DAO), and intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) in the observation group 12 h, 24 h, and 36 h after infusion were significantly lower compared with the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** NE combined with TP in the treatment of septic shock can reduce the dose of NE medication, effectively promote microcirculation and intestinal function recovery. The effect is better than that of NE alone.

基金项目:桂林市科学与技术开发计划项目(桂林市科学技术局)

第一作者:黄巍,硕士研究生,副主任医师,研究方向:脓毒症休克临床治疗。E-mail:xiaoyisheng268@163.com

**[Key words]** Terlipressin; Norepinephrine; septic shock; microcirculation; intestinal function

脓毒症休克是常见危重症之一,患者存在循环、细胞、代谢功能异常,死亡率较高。短时间内尽快识别,予以有效治疗至关重要。积极液体复苏,并使用血管活性药物维持患者血流动力学稳定、恢复组织微循环灌注、改善细胞氧代谢是治疗脓毒症休克的关键<sup>[1]</sup>。国际脓毒症和脓毒性休克管理指南将去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)作为首选血管活性药<sup>[2]</sup>,但大剂量使用NE可能一定程度造成器官组织血流减少,产生多种不良反应。特利加压素(Terlipressin, TP)是一种人工合成的长效血管升压素,可通过提升血压反射性控制心率,提高平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),加快乳酸清除。为进一步探寻脓毒症休克最佳治疗方案,本研究观察了TP联合NE的临床效果,分析了其对患者肠道功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2018年8月至2021年6月桂林市人民医院重症医学科收治的脓毒症休克患者80例。纳入标准:①符合脓毒症休克诊断标准<sup>[3]</sup>;②充分液体复苏后,平均动脉压 $<65$  mm Hg( $1$  mm Hg= $0.133$  kPa),需用NE维持血流动力学稳定;③年龄 $>18$ 岁;④预计存活时间 $>2$  d;⑤患者或家属对本研究知情同意。排除标准:①充分液体复苏后,平均动脉压 $\geq 65$  mm Hg;②严重凝血功能障碍者;③合并恶性肿瘤;④妊娠女性;⑤存在雷诺现象,全身性硬化者。本研究获院伦理委员会批准(审批号:GLRY2018002)。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样与分组方法** 采用成组设计最小样本含量评估,并考虑10%脱落率,计算得出样本量为80例。采用前瞻性随机对照研究方法,将符合纳入标准患者按随机数字表法分为对照组、观察组。

**1.2.2 治疗方法** 所有患者均予以抗感染、支持等基础治疗。对照组静脉泵入NE(生产厂家:远大医药中国制药有限公司;批准文号:H42021301),初始剂量 $0.2$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,之后根据平均动脉压水平逐渐剂量调整为 $0.05\sim 1.00$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,溶剂为5%葡

萄糖注射液50 mL,维持平均动脉压 $\geq 65$  mm Hg。观察组静脉输注NE+TP,NE剂量为 $0.02\sim 0.5$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,TP(生产厂家:Ferring GmbH;进口药品批准文号:H20140690)剂量为 $0.01\sim 0.03$  u/min,药物溶剂均为5%葡萄糖注射液50 mL,维持平均动脉压 $\geq 65$  mm Hg。

**1.2.3 观察指标** ①NE剂量:记录两组患者维持治疗前所用NE剂量(初剂量)及输注12、24、36 h时NE维持剂量;②微循环指标:测定维持治疗前、输注12、24、36 h时两组患者氧输送(oxygen delivery,  $\text{DO}_2$ ),氧耗(oxygen consumption,  $\text{VO}_2$ ),中心静脉氧饱和度(mixed venous saturation,  $\text{SvO}_2$ );③肠道功能:分别采集患者维持治疗前、输注12、24、36 h时肘静脉血3 mL,采用分光光度法对D-乳酸(D-lactic acid, D-Lac)予以测定,采用酶联免疫吸附法测定二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal-fatty acid binding protein, I-FABP)。

**1.2.4 统计分析** 数据采用SPSS 24.0软件处理,所有计量资料均采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检查,符合正态分布的计量资料用“均数 $\pm$ 标准差”( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,以Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入患者80例,观察组和对照组各40例。其中观察组男26例,女14例;年龄25~73岁,平均年龄( $45.18\pm 3.82$ )岁;体质量46~82 kg,平均( $64.28\pm 4.09$ )kg;感染部位:肺部15例,血流9例,腹部13例,其他3例。对照组40例,男23例,女17例;年龄23~77岁,平均年龄( $45.86\pm 4.11$ )岁;体质量44~83 kg,平均( $64.01\pm 4.26$ )kg;感染部位:肺部13例,血流10例,腹部12例,其他5例。两组患者一般资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。

## 2.2 不同时间两组患者去甲肾上腺素使用剂量对比

观察组维持治疗前、输注12、24、36 h时NE使用剂量低于同时点的对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );输注12、24、36 h时上述指标与本组维持治疗前相比,明显较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 不同时间两组患者去甲肾上腺素使用剂量比较 [ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ],  $\bar{x}\pm s$

时间点	观察组 ( $n=40$ )	对照组 ( $n=40$ )	$t$ 值	$P$ 值
维持治疗前	0.45±0.13	0.67±0.21	5.634	0.000
输注12 h	0.24±0.07 <sup>a</sup>	0.32±0.09 <sup>a</sup>	4.438	0.000
输注24 h	0.13±0.03 <sup>a</sup>	0.18±0.05 <sup>a</sup>	5.423	0.000
输注36 h	0.06±0.02 <sup>a</sup>	0.11±0.04 <sup>a</sup>	7.071	0.000

注:与本组维持治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

## 2.3 不同时间两组患者微循环指标比较

两组患者维持治疗前 $\text{DO}_2$ 、 $\text{VO}_2$ 、 $\text{SvO}_2$ 水平,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );输注12、24、36 h时上述指标高于本组维持治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组输注12、24、36 h时上述指标高于同时点对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

## 2.4 不同时间两组患者肠道功能对比

两组患者维持治疗前D-Lac、DAO、I-FABP水平相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );输注12、24、36 h

时上述指标与本组维持治疗前相比,明显较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组输注12、24、36 h时上述指标与同时点对照组对比,明显较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

## 3 讨论

### 3.1 去甲肾上腺素对脓毒症休克的治疗作用及问题

研究表明,稳定血流动力学是确保人体器官灌注的基础,也是脓毒症休克最基本生命支持手段。在适当液体复苏后若仍不能恢复足够血压及器官灌注,可考虑使用血管活性物<sup>[4]</sup>。NE作为各相关指南推荐的常用血管活性药物,可激动 $\alpha$ 受体,引起血管收缩,使血压上升,增加冠状动脉血流;通过激动 $\beta$ 受体,增强心肌收缩力,增加心排出量。但NE单独使用存在一定问题,李喜梅<sup>[5]</sup>研究表明,NE虽能维持脓毒症休克患者血压平稳,改善血液动力学,但对器官微循环灌注改善不明显。另一方面,大剂量使用NE会引起较多不良反应,如心肌耗氧量增加、肠道微血管灌注压降低等。有研究表明,TP能提高脓毒症休克患者平均动脉压,降低休克指数,保护患者肾功能<sup>[6]</sup>。本研究发现,观察组各时间点NE使用剂量均小于同时点对照组,表明TP可有效减少NE剂量,可避免大剂量使用NE所引起的诸多不良反应。

表2 不同时间两组患者各微循环指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

微循环指标	观察组( $n=40$ )	对照组( $n=40$ )	$t$ 值	$P$ 值
$\text{DO}_2$ (mL/(min·m <sup>2</sup> ))				
维持治疗前	408.46±28.82	405.27±28.73	0.496	0.621
输注12 h	498.58±53.49 <sup>a</sup>	461.49±55.07 <sup>a</sup>	3.056	0.003
输注24 h	585.99±73.94 <sup>a</sup>	527.18±69.85 <sup>a</sup>	3.657	0.001
输注36 h	684.85±86.18 <sup>a</sup>	603.16±80.43 <sup>a</sup>	4.383	0.000
$\text{VO}_2$ (mL/(min·m <sup>2</sup> ))				
维持治疗前	102.24±20.41	101.27±20.52	0.212	0.833
输注12 h	139.61±22.54 <sup>a</sup>	125.52±22.17 <sup>a</sup>	2.819	0.006
输注24 h	165.94±26.58 <sup>a</sup>	142.67±24.87 <sup>a</sup>	4.043	0.000
输注36 h	193.46±28.97 <sup>a</sup>	165.54±27.85 <sup>a</sup>	4.394	0.000
$\text{SvO}_2$ (%)				
维持治疗前	49.56±5.72	49.84±5.88	0.216	0.830
输注12 h	67.19±6.82 <sup>a</sup>	58.73±6.51 <sup>a</sup>	5.675	0.000
输注24 h	74.85±7.18 <sup>a</sup>	69.82±6.97 <sup>a</sup>	3.179	0.002
输注36 h	80.65±7.76 <sup>a</sup>	73.18±7.41 <sup>a</sup>	4.403	0.000

注:与本组维持治疗前对比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;  $\text{DO}_2$ 表示氧输送;  $\text{VO}_2$ 表示氧耗;  $\text{SvO}_2$ 表示中心静脉氧饱和度

表3 不同时间两组患者肠道功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

微循环指标	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	t值	P值
D-Lac(mmol/L)				
维持治疗前	6.73±1.18	6.86±1.22	0.484	0.629
输注12 h	4.43±0.75 <sup>a</sup>	5.61±0.87 <sup>a</sup>	6.497	0.000
输注24 h	2.81±0.49 <sup>a</sup>	4.03±0.64 <sup>a</sup>	9.960	0.000
输注36 h	1.69±0.25 <sup>a</sup>	2.46±0.37 <sup>a</sup>	10.906	0.000
DAO(mU/mL)				
维持治疗前	10.25±2.82	10.82±2.67	0.928	0.356
输注12 h	6.51±1.09 <sup>a</sup>	8.43±1.85 <sup>a</sup>	5.655	0.000
输注24 h	4.03±0.71 <sup>a</sup>	5.32±0.97 <sup>a</sup>	6.787	0.000
输注36 h	2.56±0.47 <sup>a</sup>	3.34±0.62 <sup>a</sup>	6.341	0.000
I-FABP(ng/mL)				
维持治疗前	69.45±7.81	69.53±7.93	0.046	0.964
输注12 h	41.05±5.15 <sup>a</sup>	49.04±5.26 <sup>a</sup>	6.864	0.000
输注24 h	24.51±3.85 <sup>a</sup>	31.81±3.98 <sup>a</sup>	8.338	0.000
输注36 h	18.34±2.72 <sup>a</sup>	22.97±3.15 <sup>a</sup>	7.036	0.000

注:与本组维持治疗前对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;D-Lac表示D-乳酸;DAO表示二胺氧化酶;I-FABP表示肠型脂肪酸结合蛋白

### 3.2 去甲肾上腺素联合特利加压素对脓毒症休克患者微循环的影响

脓毒症休克患者以高心排出量及低全身血管阻力为主要特征,由于全身血管阻力下降及微循环血流分布异常,引起组织灌注不足,造成氧代谢障碍<sup>[7]</sup>。当休克发生后,机体组织灌注减少,细胞功能降低,氧的需求、消耗均随之降低,表现为 $DO_2$ 、 $VO_2$ 下降<sup>[8]</sup>。 $SvO_2$ 可反映氧输送、氧消耗平衡,正常情况下 $SvO_2$ 为69%~80%,当氧输送难以满足组织氧需求时, $SvO_2$ 水平下降<sup>[9]</sup>。因此在脓毒症休克治疗中,改善患者微循环至关重要,本研究结果显示,观察组输注12、24和36 h时 $DO_2$ 、 $VO_2$ 、 $SvO_2$ 均明显高于同时点对照组,提示NE联合TP可更有效的改善脓毒症休克患者微循环,对提高患者救治成功率有积极作用。

### 3.3 去甲肾上腺素联合特利加压素对脓毒症休克患者肠功能恢复

脏器功能损害是脓毒症休克患者主要表现,其中以胃肠道受损较常见,而大剂量使用NE也可能引起胃肠道功能障碍,因此对肠道功能相关指标予以监测具有重要意义。D-Lac是由肠道固有细菌代谢产生,通过监测D-乳酸,可直接反映肠黏膜通透性变化情况。有报道显示<sup>[10]</sup>,脓毒症休克患者I-FABP水平显

著高于脓毒症患者和健康者,表明组织灌注会加重患者上皮细胞损伤,且脓毒症休克患者I-FABP水平越高,患者病情越严重;当肠黏膜受损后,DAO大量释放入血,通过监测DAO可反映肠黏膜屏障功能损伤情况<sup>[11]</sup>。国内尚缺乏TP对脓毒症休克患者肠功能影响的报道,本研究显示,观察组输注12、24和36 h时D-Lac、DAO、I-FABP水平均明显低于同时点对照组,提示TP与NE结合,可促进脓毒症休克患者肠道功能恢复,原因可能是两种药物协同,能更有效改善器官微循环灌注,减少脏器功能损伤,同时NE剂量减少,降低了对肠道的不良影响。

综上所述,相较于NE单独治疗,NE联合TP治疗脓毒症休克,可减少NE用药剂量,促进患者微循环及肠功能恢复,具有更高临床价值。

### 【参考文献】

- [1] Menezes IAC, Cunha CLPD, Carraro Júnior H, et al. Perfusion index for assessing microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation[J]. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2018, 30(2):135-143.
- [2] 张铁凝,刘春峰.2016国际脓毒症和脓毒性休克管理指南解读[J].中国小儿急救医学,2017,24(3):186-194.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].中国急救医学,2018,38(9):741-756.
- [4] 梁群,付嘉明.黄连解毒汤加味对脓毒症热毒炽盛证患者血流动力学和微循环灌注的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(10):1263-1266.
- [5] 李喜梅,苏庆丰.特利加压素在难治性脓毒症休克中的应用[J].中国药物与临床,2018,18(7):1218-1220.
- [6] 刘韶华,李亚辉,张曙光,等.特利加压素治疗脓毒性休克的研究:单中心随机对照双盲临床试验[J].中华急诊医学杂志,2018,27(3):289-294.
- [7] Arango-Granados MC, Umaa M, Li Sánchez, et al. Impact of red blood cell transfusion on oxygen transport and metabolism in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2021, 33(1):154-166.
- [8] 张静,刘晓姝,解郑良,等.P(cv-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub>在内科ICU感染性休克患者液体复苏对组织氧耗量变化的预测价值[J].实用医学杂志,2018,34(20):3418-3421.
- [9] 冯开俊,宋秋鸣,武道荣,等.中心静脉血与动脉血二氧化碳分压差、中心静脉血氧饱和度、乳酸清除率对感染性休克预后不良的预测[J].实用医学杂志,2021,37(2):210-214.
- [10] 张小彬,刘丹,王妍柏,等.血清肠型脂肪酸结合蛋白和D-乳酸水平在脓毒症早期肠道损伤中的临床意义[J].中华危重病急救医学,2019,31(5):545-550.
- [11] 韩晓红,田静,邢学勇.生长抑素对老年脓毒症休克患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J].新乡医学院学报,2019,36(8):789-791.

收稿日期:2021-09-12 本文编辑:杨昕