

109家医院人工血浆代用品5年临床应用情况分析

都丽萍, 接恒博, 宋钰, 张钰宣, 李大魁, 梅丹*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730

【摘要】目的 分析国内人工血浆代用品的临床使用现状,为临床合理用药提供参考。**方法** 采用分层抽样与整体抽样相结合的二阶抽样方式,对医院处方分析合作项目中全国8个城市的109家医院2015—2019年门诊、急诊和住院患者使用人工血浆代用品的情况进行统计分析。**结果** 共抽取血浆代用品处方/医嘱数据668 083条,含4大类10个通用名52个药品,涉及患者609 911人次。羟乙基淀粉的临床处方量占比最高(54.81%),其次为琥珀酰明胶(21.11%),两者在5年间用量稳定增长;右旋糖酐和聚明胶肽的用量较少且处方量逐年减少。重症监护病房与非重症监护病房相比,羟乙基淀粉处方占比明显偏低(38.31%比56.21%, $P<0.01$),而琥珀酰明胶处方占比明显偏高(41.85%比19.37%, $P<0.01$)。**结论** 羟乙基淀粉仍是国内使用最多的血浆代用品,但在重症领域使用趋势已发生明显变化,琥珀酰明胶成为用量最大的品种。

【关键词】 血浆代用品;羟乙基淀粉;琥珀酰明胶;临床应用

【中图分类号】 R973.5;R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)10-0006-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.002

Analysis of 5-year clinical application of plasma substitutes in 109 hospitals

DU Li-ping, JIE Heng-bo, SONG Yu, ZHANG Yu-xuan, LI Da-kui, MEI Dan*

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】Objective To analyze current situation of clinical use of plasma substitutes and provide reference for the clinical rational drug use. **Methods** Two-stage sampling method combining stratified sampling with overall sampling was used to statistically analyze the use of artificial plasma substitutes by outpatients, emergency patients and inpatients in 109 hospitals in 8 cities nationwide in the Hospital Prescription Analysis Cooperation Project from 2015 to 2019. **Results** A total of 668 083 prescriptions for plasma substitutes were collected, including 52 medications with 10 generic names in 4 categories, involving 609 911 patients. The prescriptions of hydroxyethyl starch accounted for the highest proportion (54.81%), followed by succinylated gelatin (21.11%), and both increased steadily in 5 years. Dextran and polygeline were used less and the number of prescriptions was decreasing year by year. Compared with non-ICU, the proportion of hydroxyethyl starch prescriptions with ICU was significantly lower (38.31% vs 56.21%, $P<0.001$) and the proportion of succinylated gelatin prescriptions with ICU was significantly higher (41.85% vs 19.37%, $P<0.001$). **Conclusion** Hydroxyethyl starch is still the most widely used plasma substitute in China, but the trend of use in ICU has changed significantly, and succinylated gelatin has become the most popular one.

【Key words】 plasma substitutes; hydroxyethyl starch; succinylated gelatin; clinical application

液体治疗是外科患者围手术期治疗的重要组成部分,可通过维持电解质平衡、纠正液体失衡和异常

分布而影响外科患者的预后^[1],也是重症患者液体复苏的重要治疗手段。血浆代用品作为液体治疗的重

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发2018-3-4017);北京药学会临床综合评价研究项目;中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-A-199)

*通信作者:梅丹,硕士,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail: meidanpumch@163.com

要组成部分,在快速补充血容量、烧伤后的体液补充、休克的液体复苏、术前麻醉诱导干预、术中术后的容量补充等方面发挥了不可替代的作用。目前临床常用的人工血浆代用品有羟乙基淀粉、琥珀酰明胶、右旋糖酐和聚明胶肽4类。2013年欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)及美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)因羟乙基淀粉的不良反应限制其在临床中应用、FDA黑框警告其对肾功能不全患者的风险等安全性事件^[2-4],引起了临床医师对血浆代用品安全性的重视,如何合理使用血浆代用品也成为重症、麻醉等领域关注的问题。为了解国内血浆代用品在真实世界中的临床使用情况,本研究对目前国内临床常用的4类人工血浆代用品2015—2019年临床应用数据进行详细分析,以期临床合理使用血浆代用品提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方来源

本次处方分析数据来源于中国药学会医院药学专业委员会药品信息利用与评价学组承办的医院处方分析合作项目。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 采用分层抽样与整群抽样相结合的二阶抽样方式,将所有医院按所在城市分成8个部分(北京、上海、广州、成都、杭州、沈阳、天津和郑州),每个城市随机抽取一定比例的医院。对抽取的样本医院进行整群抽样,抽取所有门诊、急诊和住院患者使用羟乙基淀粉、琥珀酰明胶、右旋糖酐和聚明胶肽4类人工血浆代用品的处方/医嘱数据。数据提取时间范围为2015—2019年,每季度随机抽取10个工作日的数据,共计5年间200个工作日的临床实际数据。

1.2.2 统计分析 对提取出的处方数据进行Excel数据表导出与核对,由2名研究者共同复核患者及药品使用等信息,并进行数据整理。采用描述性分析及卡方分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共抽取了8个城市的109家样本医院,其中三级

医院95家、二级医院13家、社区卫生服务中心1家。抽取的血浆代用品处方/医嘱数据共668 083条,药品总用量合计 4.401×10^6 L(按用药总体积计算,用药体积=药品数量 \times 规格),涉及患者总例数609 911例,总体来说,北京、上海和成都使用血浆代用品较多,处方量分别占总量的21.0%、17.8%和16.0%;杭州和广州居中,处方量分别占总量的13.1%和11.7%;沈阳、天津和郑州处方量则较少,仅占7.4%、7.2%及5.7%。

2.2 使用血浆代用品患者基本情况

在609 911例使用血浆代用品的患者中,男性占52.68%,女性占47.32%,年龄最小者为0岁(新生儿),最大102岁,中位年龄55岁,60~69岁是使用血浆代用品最多的年龄段。绝大部分血浆代用品处方来自于病房(96%),门诊和急诊处方仅各占2%,且三级和二级医院无明显差异(因纳入的社区医院只有1所,故未进行统计)。处方量最多的科室前5位依次为麻醉科/手术室(13.91%)、骨科(11%)、普通外科(8.53%)、重症监护病房(7.76%)和心胸外科(7.45%),均为手术科室或重症病房,诊断也以大手术、创伤、严重感染、出血等为主。

2.3 血浆代用品总体使用变化趋势

本研究抽取了4大类10个通用名52个不同的血浆代用品处方,详见表1。统计数据显示,血浆代用品的总处方量从2015—2018年基本持平,而在2019年有明显增加,达到了14.50万张,较上一年增幅10.02%,其中羟乙基淀粉的处方量及药物用量均为最大,其次是琥珀酰明胶和右旋糖酐,聚明胶肽的应用最少。2015—2019年间,琥珀酰明胶和羟乙基淀粉的处方量逐年上升,而右旋糖酐和聚明胶肽则呈下降趋势,详见表2。52个血浆代用品中,处方量排名前3位的分别是羟乙基淀粉130/0.4氯化钠(商品名:万汶)、琥珀酰明胶(商品名:佳乐施)和羟乙基淀粉200/0.5氯化钠(生产厂家:华润双鹤药业股份有限公司),分别占比26.81%、17.39%和9.20%。

2.4 重症患者中血浆代用品的应用情况

本次数据分析中,重症监护病房(含重症医学科、急诊重症监护室、呼吸重症病房、儿科重症病房)的血浆代用品处方共计51 827张,占总处方量的7.76%。其中琥珀酰明胶的处方量最多,其次为羟乙基淀粉,

表1 109家医院2015—2019年各种血浆代用品的处方情况
[n(%)]

药品	处方
羟乙基淀粉	
羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠	246 823(36.94)
羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠	75 727(11.33)
羟乙基淀粉 130/0.4 电解质	21 555(3.23)
高渗氯化钠羟乙基淀粉 40	17 905(2.68)
羟乙基淀粉(未标注具体)	4226(0.63)
琥珀酰明胶	
琥珀酰明胶	141 033(21.11)
右旋糖酐	
低分子右旋糖酐氨基酸	64 313(9.63)
复方右旋糖酐 40	36 315(5.44)
右旋糖酐 40	20 680(3.10)
聚明胶肽	
聚明胶肽	39 506(5.91)
合计	668 083(100.00)

右旋糖酐和聚明胶肽使用较少,详见表3。统计分析结果表明,与非重症病房相比,重症监护病房的琥珀酰明胶处方占比明显偏高(41.85%比19.37%, $P=0.000$),而羟乙基淀粉的处方占比明显偏低(38.31%比56.21%, $P=0.000$),且从5年变化趋势上看,在重症患者中只有琥珀酰明胶的使用是逐年稳

步增加的,其他3类血浆代用品均呈下降态势。

2.5 血浆代用品的用法用量

本次研究抽取的血浆代用品处方中,给药方式均为注射,最常见的给药频率为立即给药或临时医嘱给药(48.09%),其次为每日1次给药(46.12%)。具体用量方面,95.07%的处方单次用量在1000 mL及以下。多数血浆代用品的药品说明书规定了最大日剂量限制,但本次调研的数据显示,临床实际使用中仍存在超过最大日剂量给药的现象,见表4。

3 讨论

3.1 血浆代用品的临床应用现状

羟乙基淀粉由支链淀粉羟乙基化而制成,由于其渗透压较高,能汲取组织间隙的水分,因此具有明确的扩容效果^[5]。本次调研中羟乙基淀粉的品种、规格繁多、用量最大,2015—2019年间,羟乙基淀粉的处方量占比从52.89%升至56.57%,总体呈现稳定趋势。琥珀酰明胶是由牛胶原经水解和琥珀酰化而成的改良明胶,与早期的明胶制剂聚明胶肽相比,扩容时间延长且严重过敏反应发生率较低^[6],因此其处方量逐年增长,总增幅高达65%。右旋糖酐是蔗糖经发酵后人工处理而制成的葡萄糖聚合物,可吸收血管外水分以补充血容量、维持血压^[7],但过敏反应、肾损害和对凝血功能的影响限制了其临床应用,使其用量逐

表2 109家医院2015—2019年各类血浆代用品处方量及药品用量变化趋势

药品种类	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	总计
羟乙基淀粉						
处方量(张)	69 310	69 386	72 421	73 089	82 030	366 236
药品用量(L)	43 135	42 936	44 741	44 678	50 646	226 136
琥珀酰明胶						
处方量(张)	22 233	24 364	25 638	32 104	36 694	141 033
药品用量(L)	15 235	16 216	16 966	21 564	23 721	93 702
右旋糖酐						
处方量(张)	30 390	30 093	22 172	18 208	20 445	121 308
药品用量(L)	16 061	16 102	12 078	9 231	10 304	63 776
聚明胶肽						
处方量(张)	9113	7808	8394	8354	5837	39 506
药品用量(L)	5790	4951	5446	5859	4425	26 471

表3 109家医院2015—2019重症监护病房各类血浆代用品年处方量变化趋势(张)

药品种类	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	总处方量
羟乙基淀粉	4350	4170	3878	3273	4183	19 854
琥珀酰明胶	3787	4152	4362	4542	4849	21 692
右旋糖酐	1828	2060	1336	720	626	6570
聚明胶肽	905	979	973	632	222	3711

表4 不同血浆代用品超过最大日剂量使用的情况

药品种类	药品说明书 标注最大 日剂量	本次调研中 最大日剂量 (mL)	超出最大 日剂量的 患者例数
羟乙基淀粉	33~50 mL/kg	5000	4
琥珀酰明胶	10 000~15 000 mL	6000	0
右旋糖酐	1500 mL或 20~30 mL/kg	5000	12
聚明胶肽	2500 mL	3500	12

年减少。2019年,右旋糖酐类和聚明胶肽类的处方占比已降至总处方量的14.10%和4.03%。

3.2 羟乙基淀粉安全警示对国内血浆代用品应用的影响

虽然羟乙基淀粉应用广泛,但其导致的凝血功能障碍、重症患者肾脏损害甚至死亡等严重的不良反应^[8-10]仍是临床普遍关心的问题。自2013年以来,国内外药品监管部门针对羟乙基淀粉类血浆代用品导致的肾损伤及死亡率增高风险陆续发布了多项安全警示,并在说明书中增加黑框警告和使用禁忌^[2-4]。2022年2月23日,欧洲批准了暂停羟乙基淀粉在欧盟的上市许可^[11]。

随着上述警示信息的发布,在国外羟乙基淀粉的临床应用理念已发生了明显变化。文献报道,2010年明胶在全球液体复苏治疗药物的使用中占据25%,而到了2013年因EMA对羟乙基淀粉的使用限制,欧洲的羟乙基淀粉用量剧减,明胶的销量一跃增加到羟乙基淀粉的2倍,但印度、中国、韩国、日本等亚洲国家的羟乙基淀粉销量持续增加或保持不变^[12]。本研究结果显示,羟乙基淀粉仍然是我国应用最广泛、用量最大的血浆代用品,但在重症监护病房,羟乙基淀粉的使用在逐渐减少,琥珀酰明胶超过了羟乙基淀粉成为使用最多的血浆代用品。这表明羟乙基淀粉确因其安全性警示而在国内重症患者中的应用受到了

一定限制。

3.3 血浆代用品的临床合理选择

羟乙基淀粉主要的不良反应是引起凝血障碍和肾损害,明胶类对肾功能和凝血的影响相对较小^[8,13-15],过敏发生率与羟乙基淀粉类似,但严重过敏反应(尤其是聚明胶肽)的风险高于羟乙基淀粉和右旋糖酐40^[6]。聚明胶肽和右旋糖酐因不良反应较多现已少用,羟乙基淀粉和琥珀酰明胶成为临床主流品种。因羟乙基淀粉药品说明书中提示禁用于成人危重症患者包括脓毒症患者(特别是重症监护室中的患者),故对危重症、脓毒症患者可考虑首选琥珀酰明胶,不应使用羟乙基淀粉;对担心影响凝血功能或肾功能的患者可优先考虑选择琥珀酰明胶;对有严重药品过敏反应史或过敏体质患者,应谨慎使用明胶类。总之,应结合患者的个体情况合理选用更适宜的品种。

3.4 血浆代用品的临床合理使用

过量使用血浆代用品可能导致液体负荷过重如肺水肿等^[16],尤其是高渗扩容下易发生组织脱水等不良反应,因此血浆代用品的药品说明书规定了最大日剂量限制。本次抽取的处方中,羟乙基淀粉、聚明胶肽和右旋糖酐分别有4例、12例和12例超过了最大日剂量,可能导致不良反应风险增加。而琥珀酰明胶由于与血浆等渗,大剂量使用对人体内环境影响较小,因此最大日剂量几乎不受限制,本次调研未发现琥珀酰明胶超量处方。

综上,羟乙基淀粉仍是国内使用最广泛的血浆代用品,但在重症领域使用趋势已发生明显变化,琥珀酰明胶成为用量最大的品种。因数据来源的局限性,本研究无法获取患者的详细疾病、检验及药品不良反应等信息,故未能深入分析血浆代用品对肾功能、凝血功能的影响及在这些人群中的使用变化趋势。总之,临床应针对患者个体情况选择最适合的血浆代用

品,在重症尤其是严重脓毒症、肾衰等患者中必须严格按照适应证谨慎使用,以避免严重不良事件的发生。

【参考文献】

- [1] 中华医学会外科学分会. 外科病人围手术期液体治疗专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(9): 960-966.
- [2] 国家药品监督管理局药品评价中心国家药品不良反应监测中心. 美国警告羟乙基淀粉重度肾损伤等风险[EB/OL]. (2013-08-19) [2022-02-25]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jjxk/201308/t20130819_46333.html
- [3] European Medicines Agency. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients [EB/OL]. (2013-10-23) [2022-02-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion>
- [4] 国家药品监督管理局药品评价中心国家药品不良反应监测中心. 关注含羟乙基淀粉类药品的肾损伤及死亡率增加风险[EB/OL]. (2014-03-05) [2022-02-25]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/201403/t20140305_36831.html
- [5] 胡霓霓, 陈琳, 王柯静. 某院羟乙基淀粉临床应用合理性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1623-1625.
- [6] Saddler JM, Horsey PJ. The new generation gelatins. A review of their history, manufacture and properties[J]. Anaesth, 1987, 42(9): 998-1004.
- [7] 袁洪雨, 董旭. 血浆代用品的临床应用与研究进展[J]. 齐鲁药事, 2010, 29(1): 30-33.
- [8] 中华医学会麻醉学分会. 麻醉手术期间液体治疗专家共识(2014)[C]. 北京: 2014北京医学会麻醉学分会学术年会, 2014: 42-49.
- [9] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, 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.
- [10] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(2): 124-134.
- [11] 国家药品监督管理局. 欧盟建议暂停羟乙基淀粉注射液上市许可 [EB/OL]. (2022-05-05) [2022-05-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjxk/20220505075858132.html>
- [12] Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al. How safe is gelatin? a systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin[J]. J Crit Care, 2016, 35: 75-83.
- [13] Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies[J]. Ann Surg, 2011, 253(3): 470-483.
- [14] 谭秀华, 黄隽, 卢筱琳, 等. 围术期输注羟乙基淀粉和琥珀酰明胶对老年患者肾功能的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(4): 439-442.
- [15] 张琼, 鄢仁晴, 程翹. 琥珀酰明胶注射液术中容量补充对凝血功能的影响[J]. 遵义医学院学报, 2007, 30(3): 295-296.
- [16] Mandel J, Palevsky PM. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults [DB/OL]. (2022-02-22) [2022-04-08]. <https://www.uptodate.cn/contents/treatment-of-severe-hypovolemia-or-hypovolemic-shock-in-adults>

收稿日期: 2022-03-21 本文编辑: 杨昕