·临床研究·

垂体后叶素治疗肠源性脓毒性休克的临床研究

田李均,王芳,黄晓英,张素燕,孙维维,王亚东,任轲,韩旭东*
(南通市第三人民医院重症医学科,南通 226006)

【摘 要】 **目的** 探讨垂体后叶素对肠源性脓毒性休克患者的临床价值。**方法** 入选 2013 年 6 月至 2017 年 3 月期间南通市第三人民医院重症医学科连续收治的肠源性脓毒性休克患者 64 例,随机数字表法分为常规组和垂体后叶素组,其中常规组 30 例,垂体后叶素组 34 例。根据 2012 年国际脓毒症救治指南实施救治,常规组使用去甲肾上腺素 3 mg 以生理盐水配制成 50 ml 溶液,单独经深静脉导管泵入。垂体后叶素组在上述治疗基础上加用垂体后叶素 24 U 以生理盐水配制成 48 ml 溶液,以 0.5 ~ 2.0 U/h 速度经深静脉导管泵入。收集两组患者入科时及治疗 24 h 后的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、腹内压(IAP)、去甲肾上腺素用量、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、乳酸(Lac)、总胆红素(TBIL)、血肌酐(SCr)、空腹血糖(FBG)、氧合指数(OI)、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分和序贯器官衰竭估计评分(SOFA)以及 28 d 病死率。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析。计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。**结果** 两组患者治疗前 HR、MAP、IAP、WBC、PLT、Lac、TBIL、SCr、FBG、OI、去甲肾上腺素用量、APACHE Ⅱ评分及 SOFA 评分等差异无统计学意义($P > 0.05$)。相比治疗前,治疗 24 h 后常规组 HR 及去甲肾上腺素用量增加,WBC、FBG 及 SOFA 评分下降,垂体后叶素组 HR、IAP、WBC、FBG、Lac、去甲肾上腺素用量及 SOFA 评分下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 24 h 后,垂体后叶素组患者的 HR、Lac、IAP 及去甲肾上腺素用量明显低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其 OI 高于常规组,但差异无统计学意义($P = 0.066$)。常规组和垂体后叶素组的 28 d 病死率分别为 46.66% 和 35.29%,差异无统计学意义($P = 0.355$)。**结论** 联合使用垂体后叶素可显著减少肠源性脓毒性休克患者的去甲肾上腺素用量,减慢心率,有助于降低 IAP 及 Lac 水平,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 垂体激素类,后叶;休克,脓毒性;脓毒症
【中图分类号】 R631 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.191

Clinical study of pituitrin in treatment of gut-derived septic shock

TIAN Li-Jun, WANG Fang, HUANG Xiao-Ying, ZHANG Su-Yan, SUN Wei-Wei, WANG Ya-Dong, REN Ke, HAN Xu-Dong*
(Intensive Care Unit, the Third People's Hospital of Nantong City, Nantong 226006, China)

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the clinical value of pituitrin in treatment of the patients with gut-derived septic shock. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted on the patients with gut-derived septic shock admitted to the Intensive Care Unit of our hospital from June 2013 to March 2017. The enrolled 64 patients were randomized into routine treatment group and pituitrin treatment group. According to the International Sepsis Treatment Guideline in 2012, the patients of the routine treatment group were given 50 ml normal saline containing 3 mg norepinephrine, while those from the pituitrin treatment group were given 24 U pituitrin and 48 ml normal saline through deep venous catheter. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), intra-abdominal pressure (IAP), dosage of norepinephrine, white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), lactic acid (Lac), total bilirubin (TBIL), serum creatinine (SCr), fasting blood glucose (FBG), oxygen index (OI), acute physiology and chronic health evaluation system Ⅱ (APACHE Ⅱ) score and sequential organ failure assessment score (SOFA) at admission and 24 h after treatment were measured, and the mortality within 28 d was observed. The quantitative data were expressed as mean ± standard deviation ($\bar{x} \pm s$). The comparison between groups was conducted with Student's t test, and that among groups was analyzed with univariate variance analysis. Enumeration data were expressed as percentage, and inter-group comparison was carried out with Chi-square test or Fisher's exact test. **Results** There were no significant differences in HR, MAP, IAP, WBC, PLT, Lac, TBIL, SCr, FBG, OI, dosage of norepinephrine, APACHE Ⅱ score and SOFA score before the treatment between the 2 groups ($P > 0.05$). Compared with the baseline data, the routine

收稿日期: 2017 - 06 - 05; **修回日期**: 2017 - 06 - 18
基金项目: 南通市临床医学科技专项(HS2014077)
通信作者: 韩旭东, E-mail: hanxudong9610@163.com

treatment group had increased HR and the dosage of norepinephrine, but decreased WBC, FBG and SOFA score, while the pituitrin treatment group had reduced HR, IAP, WBC, FBG, Lac, dosage of norepinephrine and SOFA score in 24 h after treatment ($P<0.05$). The decreases of HR, Lac, IAP and dosage of norepinephrine were more significant in the pituitrin treatment group than the routine treatment group ($P<0.05$), and the former group had higher OI, though without obvious difference ($P=0.066$). The mortality rates within 28 d were 46.66% and 35.29% respectively in the routine treatment group and the pituitrin treatment group ($P=0.355$). **Conclusion** Combined injection of pituitrin can reduce the dosage of norepinephrine, slow HR down, decrease IAP and Lac level in the patients with gut-derived septic shock. The agent shows better clinical value for the patients.

【Key words】 pituitary hormones, posterior; shock, septic; sepsis

This work was supported by the Special Project of Clinical Medical Science and Technology of Nantong City (HS2014077).

Corresponding author: *HAN Xu-Dong*, *E-mail*: *hanxudong9610@163.com*

急性感染性腹泻在临床很常见[1],普通成年患者往往病程短且具有自限性,就诊目的在于缓解不适,预后好。但老年患者特别是既往有长期慢性便秘或肠梗阻病史者,食用不洁食物后,可出现严重内环境紊乱和毒血症,患者头昏、乏力却无腹痛和腹泻等典型感染性腹泻表现,临床往往表现为脓毒性休克。对于这类肠源性脓毒性休克患者,治疗方法并无特异性,多按照脓毒症治疗指南用药,指南中推荐去甲肾上腺素(norepinephrine)可作为血管活性药物的一线选择,同时为提高平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)或减少去甲肾上腺素的用量,可加用血管加压素[2,3]。垂体后叶素(pituitrin)作为血管加压素和催产素的混合制剂,常用于治疗上消化道出血和中枢性尿崩症等。近年研究人员发现垂体后叶素可改善脓毒性休克患者血流动力学指标,甚至降低部分患者 28 d 病死率[4-6]。但不少患者使用垂体后叶素后会出现腹泻[6],肠道蠕动增加使得大量肠内容物短期内排出体外,从而达到"引流感染灶"目的,不仅显著减少肠道毒素的吸收,还可明显降低腹腔压力,增加回心血量,进而改善病情。本研究探讨了垂体后叶素治疗肠源性脓毒性休克患者的临床疗效,并与去甲肾上腺素进行比较,倡导治疗肠源性脓毒性休克患者可优先选择垂体后叶素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2013 年 6 月至 2017 年 3 月期间南通市第三人民医院重症医学科连续收治的肠源性脓毒性休克患者 64 例,随机数字表法分为常规组和垂体后叶素组。常规组 30 例,其中男性 20 例,女性 10 例,年龄(78.3 ± 9.7)岁。垂体后叶素组 34 例,其中男性 26 例,女性 8 例,年龄(75.2 ± 10.2)岁。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)符合 2012 年国际脓毒性休克诊断标准[2];(3)反复腹泻或严重腹胀,但找不到明确的原发感染灶。排除标准:(1)入科 24 h 内死亡者;(2)有不可逆终末期疾病者;(3)有明确的胃肠道外感染灶患者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

根据 2012 年国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南[2]实施救治,给予液体复苏、抗感染、营养支持和对症治疗等。针对肠源性感染给予口服庆大霉素 8 万 ~16 万 U,3 次/d;制霉菌素 50 万 ~100 万 U,3 次/d。常规组使用去甲肾上腺素 3 mg 以生理盐水配制成 50 ml 溶液,单独经深静脉导管泵入。根据患者血压水平调节去甲肾上腺素用量,维持 MAP > 65 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。垂体后叶素组在上述治疗基础上加用垂体后叶素,垂体后叶素 24 U 以生理盐水配制成 48 ml 溶液,以 0.5 ~2.0 U/h 速度经深静脉导管泵入。

1.3 监测指标和评分

记录患者入科时及治疗 24 h 后的心率(heart rate,HR)、MAP、腹内压(intra-abdominal pressure,IAP)以及去甲肾上腺素用量,并记录上述两个时间点的白细胞(white blood cell,WBC)、血小板(platelet,PLT)、乳酸(lactic acid,Lac)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)、血肌酐(serum creatinine,SCr)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、氧合指数(oxigenation index,OI)、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ,APACHE Ⅱ)评分和序贯器官衰竭估计评分(Sequential Organ Failure Assessment,SOFA)。

1.4 终点指标

终点指标为 28 d 病死率,即 28 d 内死亡人数占入组患者人数的比例。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析。计数资料用百分率表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切

概率法。所有检验均为双侧检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后指标比较

两组患者治疗前 HR、MAP、IAP、WBC、PLT、Lac、TBIL、SCr、FBG、OI、去甲肾上腺素用量、APACHE Ⅱ评分及 SOFA 评分等差异无统计学意义（$P>0.05$）。相比治疗前，治疗 24 h 后常规治疗组 HR 及去甲肾上腺素用量增加，WBC、FBG 及 SOFA 评分下降，垂体后叶素组 HR、IAP、WBC、FBG、Lac、去甲肾上腺素用量及 SOFA 评分下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者治疗 24 h 后，垂体后叶素组的 HR、IAP、Lac 及去甲肾上腺素用量低于常规组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；OI 也改善，但差异无统计学意义（$P=0.066$；表 1）。

2.2 终点指标比较

常规组 28 d 病死率为 46.67%（14/30），垂体后叶素组 28 d 病死率为 35.29%（12/34），差异无统计学意义（$P=0.355$）。

3 讨 论

正常情况下，肠道存在大量微生物，其中益生菌的优势丰度可有效屏蔽有害菌及其产物，条件致病菌在营养充足时其毒素基因也不表达，称之为“群体感应”。当某种条件致病菌密度达到一定临界丰度时，或肠道缺血、低氧以及肠黏膜上皮细胞损伤时可刺激条件致病菌表达毒素基因，分泌毒素导致肠道通透性增加，从而形成不依赖于细菌移位的肠源性脓毒症[7]。去除肠道内容物可降低肠道微生物丰度，减轻肠道扩张度，从而降低肠道通透性。

垂体后叶素具有促肠道动力作用，可促进患者排泄肠道内容物，减轻肠道病原菌和内毒素负荷，减少细菌和内毒素移位。本研究发现垂体后叶素组患者加用垂体后叶素后，即排出大量肠内容物，结合无其他部位感染征象，可为临床诊断提供线索。另外，垂体后叶素组患者的 IAP 明显低于常规治疗组，正是由于 IAP 下降，胸腔容积增加，肺顺应性改善，进而可以改善患者 OI。

肠源性脓毒性休克患者联合使用垂体后叶素，不仅可显著减少去甲肾上腺素用量，减慢心率，还可抑制炎症反应。因为垂体后叶素所含的催产素可兴奋迷走神经[8]，迷走神经兴奋后可释放乙酰胆碱，乙酰胆碱与巨噬细胞上的受体结合，抑制促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 -α 和白细胞介素 -6 释放[9]。此外，老年感染性腹泻患者不能仅着眼于止泻，因使用抑制肠道动力药物可导致含有大量致病微生物和毒素的肠道内容物滞留，大量体液丢失在肠腔，致病情急剧恶化，此类患者应慎用止泻药物。

表 1 两组患者治疗前后指标比较

Table 1 Comparison of index before and after treatment between two groups （$\bar{x}\pm s$）

Item	Routine treatment group（$n=30$）		Pituitrin treatment group（$n=34$）	
	Before treatment	24 h after treatment	Before treatment	24 h after treatment
HR（beats/min）	110.37 ± 18.92	118.31 ± 8.69 *	107.76 ± 17.18	88.58 ± 7.66 *#
MAP（mmHg）	67.03 ± 7.75	70.33 ± 8.12	67.29 ± 8.73	71.19 ± 9.22
IAP（cmH_2O）	17.83 ± 4.17	17.93 ± 3.87	17.09 ± 4.27	13.22 ± 3.35 *#
WBC（$\times10^9$/L）	20.92 ± 5.99	17.27 ± 6.22 *	19.68 ± 5.49	15.82 ± 7.31 *
PLT（$\times10^9$/L）	200.93 ± 104.83	188.93 ± 98.23	151.19 ± 102.39	168.33 ± 73.49
Lac（mmol/L）	5.08 ± 3.24	4.87 ± 2.67	5.84 ± 3.11	3.11 ± 1.12 *#
TBIL（μmol/L）	24.49 ± 13.48	22.33 ± 12.76	23.27 ± 16.70	21.66 ± 10.12
SCr（μmol/L）	127.51 ± 110.09	110.23 ± 98.22	173.99 ± 172.81	130.44 ± 89.29
FBG（mmol/L）	17.23 ± 6.38	10.13 ± 4.32 *	16.87 ± 5.97	9.73 ± 6.10 *
OI（mmHg）	207.01 ± 30.85	204.11 ± 24.56	216.62 ± 42.55	216.29 ± 27.14
Usage of norepinephrine（μg/min）	11.40 ± 3.43	14.93 ± 2.09 *	12.74 ± 3.93	8.91 ± 2.95 *#
APACHE Ⅱ	30.27 ± 6.86	–	33.71 ± 8.24	–
SOFA	9.77 ± 2.73	8.12 ± 3.12 *	10.59 ± 2.63	8.71 ± 3.88 *

HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; IAP: intra-abdominal pressure; WBC: white blood cell; PLT: platelet; Lac: lactic acid; TBIL: total bilirubin; SCr: serum creatinine; FBG: fasting blood glucose; OI: oxygenation index; APACHE Ⅱ: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. 1 mmHg = 0.133 kPa. $OI=PaO_2/FiO_2$. (PaO_2: partial pressure of oxygen; FiO_2: fraction of inspired oxygen). Compared with before treatment, $^*P<0.05$; compared with routine treatment group, $^{\#}P<0.05$

垂体后叶素可收缩冠状血管，因此，冠状动脉病变的患者理论上应慎用。本研究患者平均年龄超过 75 岁，但是 3 例在使用 2 U/h 垂体后叶素后感胸闷，查心电图未见明显异常，减量后胸闷症状缓解。方放等[10]研究结果表明，特利加压素（血管加压素的合成类似物）治疗超高龄（≥80 岁）感染性休克患者取得较好疗效的同时亦未出现相关不良并发症。因此，小剂量的垂体后叶素及其类似物治疗老年脓毒性休克患者极少引起临床不良反应及并发症的发生。

本研究亦存在一些不足。目前肠源性脓毒性休克诊断标准尚不明确，临床症状不典型，病原微生物培养阳性率低，因此入组患者会存在一定选择性的偏倚。总之，加用垂体后叶素作为血管活性药物不仅能抗休克，而且可刺激迷走神经，通畅肠道，起充分引流感染灶效应，具有一箭双雕效果。我们期待多中心、大样本的研究来验证垂体后叶素能否降低肠源性脓毒性休克的病死率，并进一步对其机制深入探讨。

【参考文献】

[1] Hou FQ, Wang Y, Li J, *et al*. Management of acute diarrhea in adults in China: a cross-sectional survey[J]. BMC Public Health, 2013, 13: 41. DOI: 10.1186/1471-2458-13-41.

[2] Dellinger RP, Levy MM, 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

[3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304 - 377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

[4] 黄晓英，韩旭东，张素燕，等. 垂体后叶素在感染性休克中对乳酸清除率及预后的影响[J]. 中国急救医学，2012，32(3)：206 - 208. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2012.03.005.
Huang XY, Han XD, Zhang SY, *et al*. Influence of the pituitrin on lactate clearance rate and outcome of septic shock[J]. Chin J Crit Care Med, 2012, 32(3): 206 - 208. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.03.005.

[5] 韩旭东，葛志华，徐建如，等. 垂体后叶素在感染性休克中的临床研究[J]. 中国急救医学，2008，28(8)：763 - 764. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2008.08.031.
Han XD, Ge ZH, Xu JR, *et al*. Clinical research of pituitrin in septic shock[J]. Chin J Crit Care Med, 2008, 28(8): 763 - 764. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2008.08.031.

[6] 韩旭东，孙华，黄晓英，等. 垂体后叶素与去甲肾上腺素治疗感染性休克比较的临床研究[J]. 中国危重病急救医学，2012，24(1)：33 - 37. DOI：10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.008.
Han XD, Sun H, Huang XY, *et al*. A clinical study of pituitrin *versus* norepinephrine in the treatment of patients with septic shock[J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24(1): 33 - 37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2 012.01.008.

[7] Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away[J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(3): 461 - 466. DOI: 10.1189/ilb.0607372.

[8] Llewellyn-Smith IJ, Kellett DO, Jordan D, *et al*. Oxytocin-immunoreactive innervation of identified neurons in the rat dorsal vagal complex[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(3): 136 - 146. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01851.x.

[9] Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis[J]. Gut, 2013, 62(8): 1214 - 1222. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302550.

[10] 方放，黄方，张瑗，等. 特利加压素治疗超高龄患者感染性休克：36 例临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2013，12(10)：752 - 755. DOI：10.3724/SP.J.1264.2013.00191.
Fang F, Huang F, Zhang Y, *et al*. Terlipressin for treatment of very old septic shock patients: 36 cases analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2013, 12(10): 752 - 755. DOI: 10.3724/SP.J.1264. 2013.00191.

（编辑：王彩霞）