

· 临床研究 ·

特利加压素治疗超高龄患者感染性休克：36例临床分析

方 放, 黄 方, 张 瑗, 钱晓明*

(南京军区老年病研究中心, 南京军区南京总医院干部病房二科, 南京 210002)

【摘要】目的 分析特利加压素治疗超高龄(≥ 80 岁)患者感染性休克的疗效及不良反应。**方法** 选择2010年1月至2013年1月在南京军区南京总医院干部病房二科住院的超高龄(≥ 80 岁)感染性休克患者36例, 随机分为两组, A组18例患者使用多巴胺, 其中经多巴胺治疗无效的患者改用特利加压素, B组18例患者直接使用特利加压素, 观察并比较患者治疗前及治疗后24h的心率、平均动脉压、尿量、休克指数和治疗3d后血尿素氮、肌酐等, 观察治疗效果与不良反应。**结果** 经过治疗后, 多巴胺组10例有效, 8例多巴胺无效患者改用特利加压素后平均动脉压较前明显升高、休克指数明显下降, 心率升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 18例直接使用特利加压素组平均动脉压明显升高、休克指数明显下降, 对心率没有影响, 与多巴胺组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。使用多巴胺和特利加压素对患者尿量的增加差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者治疗3d后肾功能变化不明显, 2例直接使用特利加压素患者出现压疮, 其他患者均未见明显不良反应。**结论** 特利加压素治疗超高龄(≥ 80 岁)感染性休克的临床疗效优于多巴胺, 在超高龄感染性休克患者的治疗中具有良好的临床应用前景。

【关键词】 特利加压素; 感染性休克; 老年人, 80以上

【中图分类号】 R631[†].4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00191

Terlipressin for treatment of very old septic shock patients: 36 cases analysis

FANG Fang, HUANG Fang, ZHANG Yuan, QIAN Xiao-Ming*

(Second Department of Geriatrics, Nanjing General Hospital, Research Center for Geriatrics, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficiency and adverse effects of terlipressin on septic shock in very old patients(≥ 80 years old). **Methods** Thirty-six very old septic shock patients hospitalized in our department from January 2010 to January 2013 were randomly divided into 2 groups. Eighteen patients in group A were treated with dopamine first, and then the ineffective patients received alternative terlipressin treatment. The other eighteen patients in group B were treated with terlipressin. Their heart rate, mean arterial pressure(MAP), urine volume, and shock index before and at 24h after treatment, and blood urea nitrogen and creatinine at 3d after treatment were observed and recorded. The efficiency and adverse effects were also compared and analyzed. **Results** After treatment, dopamine was effective for 10 cases in group A, and the left 8 ineffective patients in group A who received alternative terlipressin treatment got significantly elevated MAP, declined shock index, and raised heart rate($P < 0.05$). In group B, the similar change was observed in the changes of MAP and shock index, but not in the heart rate, and all these were significantly different with those in group A($P < 0.05$). There was no significant difference in the raised urine volumes between the 2 groups($P > 0.05$). At 3d after treatment, the renal function of all the patients had no obvious change. Two patients in group B were observed with bedsore. None of adverse effects was observed in the other patients. **Conclusion** Terlipressin is superior to dopamine in treatment of septic shock in very old patients(≥ 80 years old), and has a good prospect of clinical application in septic shock treatment.

【Key words】 terlipressin; septic shock; elderly, over 80 years

This work was supported by the Special Project for Healthcare of PLA (12BJ120).

Corresponding author: QIAN Xiao-Ming, E-mail: qxm1954@163.com

感染性休克是一种病情严重、并发症多、病死率高的临床危重症, 是引起临床危重患者死亡的重要原

因。感染性休克危害严重, 其病死率在30%以上; 由于老年人身体器官老化、免疫功能低下, 感染相关性

疾病高发, 感染性休克在老年人群中更易发、病死率更高, 成为老年患者死亡的重要原因^[1-3]。感染性休克的治疗要早期积极进行液体复苏, 同时合并应用血管活性药物以提高和保持组织器官的灌注压, 保证器官血流灌注, 多巴胺是治疗感染性休克的一线血管活性药物。然而, 临床发现部分感染性休克患者出现对多巴胺治疗无反应的现象; 同时, 多巴胺的 β 受体的兴奋作用使心率增快、心肌氧耗增加、心律失常发生增加; 既往认为小剂量多巴胺可能保护肾脏, 而大样本资料研究发现小剂量多巴胺可增加患者尿量, 但对肾脏没有保护作用^[4]。因此, 非拟交感胺类的血管加压素, 特别是特利加压素日益引起了临床医师的关注。本文旨在探讨特利加压素在超高龄患者感染性休克治疗中的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性研究2010年1月至2013年1月在南京军区南京总医院干部病房二科住院的超高龄感染性休克早期(病程 < 72h)患者36例, 患者均为男性, 均为肺部感染所诱发, 诊断标准为美国胸内科医师学会/重症监护医学协会制订的感染性休克诊断标准^[5]; 随机分为2组, A组使用多巴胺, 年龄81~95(87.4 ± 3.8)岁, B组使用特利加压素, 年龄82~95(87.1 ± 4.1)岁, 两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

按照2008年国际严重感染和感染性休克治疗指南^[6], 除积极抗感染、液体复苏、营养支持和监测血糖等常规治疗外, A组给予多巴胺, 根据血压监测情况调整用量, 最大剂量20 μ g/(kg·min), 若平均动脉压持续 < 50mmHg (1mmHg = 0.133kPa), 改用特利加压素首剂1mg静脉注射, 随后1mg静脉滴注维持4h。B组直接使用特利加压素首剂1mg静脉注射, 随后1mg静脉滴注维持4h。

1.3 数据收集

对患者治疗前及治疗24h的心率、平均动脉压、尿量、休克指数进行记录, 治疗3d后采静脉血检测血尿素氮、肌酐评估患者肾功能变化, 同时密切观察患者各项临床症状和体征变化。

1.4 统计学处理

应用SPSS17.0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, 组间比较采用 t 检验; 计数资料用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者平均动脉压、心率、休克指数、尿量变化

使用多巴胺组(A组)患者与直接使用特利加压素组(B组)患者治疗前平均动脉压、心率、尿量、休克指数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

A组使用多巴胺后, 18例患者的平均动脉压及尿量较前有所增加, 平均心率升高, 休克指数下降($P < 0.05$; 表1); 但仍有8例出现血压不升高[(39.0 ± 2.9) vs (38.8 ± 3.2)mmHg, $P > 0.05$], 心率持续升高[(136.9 ± 7.8) vs (110.6 ± 5.6)次/min, $P < 0.05$], 将此8例改用特利加压素, 结果平均动脉压及尿量增加, 休克指数明显下降($P < 0.05$; 表2), 心率恢复至未用多巴胺前水平[(112.2 ± 6.2) vs (110.6 ± 5.6)次/min, $P > 0.05$]。对比使用多巴胺有效和无效的患者年龄, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

B组直接使用特利加压素的18例患者, 平均动脉压、尿量均出现明显增加, 休克指数明显下降($P < 0.05$); 心率较前未见明显变化。与A组18例使用多巴胺患者比较, 特利加压素组升高平均动脉压、降低休克指数疗效较好($P < 0.05$); 相对于多巴胺组心率增加, 特利加压素组对心率影响较小($P < 0.05$); 在增加尿量方面, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。18例直接使用特利加压素患者与8例使用多巴胺无效改用特利加压素患者比较, 各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$; 表1, 表2)。

2.2 两组患者血尿素氮、肌酐变化

使用多巴胺组(A组)患者与直接使用特利加压素组(B组)患者治疗前血尿素氮、肌酐等指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$; 表3)。

治疗3d后采静脉血检测患者血尿素氮、肌酐, 两组患者与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$; 表3), 提示多巴胺及特利加压素短期对肾功能无影响; 另外, 在B组18例直接使用特利加压素患者中2例出现压疮, 经停用特利加压素并积极对症治疗后痊愈。

3 讨论

感染性休克是感染毒素诱发的全身炎症反应, 临床病理生理过程复杂, 发病率和死亡率很高。高龄老年人免疫功能低下, 肺部感染是老年人群中的常见疾病, 是老年多器官衰竭第一位的诱因, 由肺部感染诱发的脓毒症, 继而发生休克、多器官功能不全以至衰竭^[7-9]。本研究所有对象感染性休克的诱因均为肺部

表1 患者平均动脉压、心率、休克指数、尿量变化
Table 1 Changes in mean artery pressure, heart rate, shock index and urine volumes of the subjects (n = 18, $\bar{x} \pm s$)

Index	Group A		Group B	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
MAP(mmHg)	38.8 ± 3.2	48.8 ± 9.6*	39.0 ± 2.8	58.2 ± 13.0*#
Heart rate(beats/min)	110.6 ± 5.6	138.6 ± 8.5*	109.8 ± 6.0	110.4 ± 7.0#
Shock index	1.84 ± 0.18	1.42 ± 0.21*	1.82 ± 0.12	1.28 ± 0.24*#
Urine volume[ml/(kg · h)]	0.38 ± 0.20	1.12 ± 0.48*	0.42 ± 0.18	1.20 ± 0.60*

Group A: patients were treated with dopamine first, and then the ineffective patients received alternative terlipressin treatment; Group B: patients were treated with terlipressin; MAP: mean artery pressure. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with before treatment in the same group, *P < 0.05; compared with group A(after treatment), #P < 0.05

表2 多巴胺组多巴胺治疗无效后改用特利加压素患者平均动脉压、心率、休克指数、尿量变化
Table 2 Changes in mean artery pressure, heart rate, shock index and urine volumes in ineffective patients received alternative terlipressin treatment (n = 8, $\bar{x} \pm s$)

Time point	MAP(mmHg)	Heart rate(beats/min)	Shock index	Urine volume[ml/(kg · h)]
Before alternative terlipressin treatment	39.0 ± 2.9	136.9 ± 7.8	1.48 ± 0.23	1.10 ± 0.36
After alternative terlipressin treatment	52.2 ± 12.2*	112.2 ± 6.2*	1.32 ± 0.16*	1.14 ± 0.63*

MAP: mean artery pressure. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with before alternative terlipressin treatment, *P < 0.05

表3 患者血尿素氮、肌酐变化
Table 3 Changes in serum urea nitrogen and serum creatinine (n = 18, $\bar{x} \pm s$)

Index	Group A			Group B	
	Before treatment	After treatment		Before treatment	After treatment
		Effective(n = 10)	Ineffective(n = 8)		
Serum urea nitrogen(mmol/L)	15.3 ± 6.8	14.9 ± 7.2	15.1 ± 7.0	14.6 ± 8.6	15.0 ± 7.9
Serum creatinine(μmol/L)	158.0 ± 11.7	160.0 ± 9.8	159.0 ± 12.8	155.0 ± 10.2	157.0 ± 9.8

Group A: patients were treated with dopamine first, and then the ineffective patients received alternative terlipressin treatment; Group B: patients were treated with terlipressin

感染,提示肺部感染的控制应更加引起临床医师的重视。严重感染和感染性休克的治疗常使用多巴胺、多巴酚丁胺等拟交感胺类血管活性药物作为提高和保持组织器官灌注压的一线血管活性药物,并且既往认为小剂量多巴胺可扩张肾和其他内脏血管,增加肾小球滤过率,起到肾脏保护效应;然而,近期研究提示小剂量多巴胺只能增加尿量,没有肾脏保护作用^[4]。近年来,人们也观察到部分感染性休克患者对多巴胺无反应,可能与休克状态时、酸碱紊乱时患者产生儿茶酚胺抵抗和外周血管持续扩张有关;同时,有研究提示血管加压素可改善感染性休克患者的血管紧张度,减少甚至完全停止儿茶酚胺类药物的应用,被推荐用于难治性感染性休克的治疗^[10,11]。

特利加压素是一种人工合成的长效血管加压制剂,注册内用于肝肾综合征及严重消化道出血,其在难治性感染性休克的治疗中的作用越来越引起重视。郑永科等^[12]也发现对多巴胺和去甲肾上腺素无效的难治性休克给予特利加压素后,患者血流动力学得到改善,平均动脉压明显上升,儿茶酚胺类药物使用随之减少或停用,减少了该类药物的潜在不良

反应。本组18例≥80岁超高龄首选使用多巴胺的感染性休克患者,平均动脉压、心率、尿量较使用前增高,休克指数下降;虽然平均动脉压升高,但是18例患者只有10例出现血压升高,另外8例血压持续低水平,同时心率逐渐升高,表现为对多巴胺无效,此无效与年龄因素无关;改用特利加压素后,患者平均动脉压明显升高,同时心率恢复至未用药水平。18例直接使用特利加压素患者在使用24h后,患者平均动脉压、尿量明显升高,休克指数明显下降,且心率变化不明显。特利加压素组与多巴胺组对比,前者在升高血压、降低休克指数方面效果更好,并且对心率影响较低。治疗3d后采静脉血检测血尿素氮、肌酐,所有患者肾功能未见明显变化,提示多巴胺和特利加压素对≥80岁超高龄患者肾脏短期功能无明显影响;有数据显示≥40岁肾小球滤过率每10年约下降10%,由于本研究患者年龄较大,肾功能均有异常,有研究提示特利加压素可降低血浆肾素浓度,减少血管紧张素II的产生,减轻肾脏血管收缩,增加肾脏血流灌注,显著增加肾小球滤过率,改善肾功能^[11,13,14],选择特利加压素治疗肾功能异常的超高龄患者可能对改善远期肾功能有一定作

用, 但此作用仍需进一步观察。

另外, 我们在18例直接使用特利加压素的患者中发现经3d治疗后有2例患者出现压疮, 分别在治疗后第3天和第4天发现, 经停用特利加压素并对症治疗后痊愈; 而在使用多巴胺有效及多巴胺无效改用特利加压素的患者中未发现压疮; 这2例压疮可能是特利加压素收缩血管作用过强导致局部血供不足所引起, 郑永科等^[12]也发现大剂量特利加压素可致末梢循环障碍, 本研究中未大剂量使用特利加压素, 而可能是老年人对此药物较敏感所致, 具体原因及其不良反应仍需进一步观察; 在本研究中未见前期研究报道的腹痛等并发症和一过性心律失常, 可能与老年人对疼痛较普通人更不敏感有关。

总之, 特利加压素用于超高龄 (≥ 80 岁) 患者感染性休克的治疗效果优于多巴胺, 特别是对于多巴胺无效的难治性感染性休克有较好的作用; 同时, 除2例发现压疮外, 未发现其他明显不良反应, 在超高龄感染性休克患者的治疗中具有良好的临床应用前景, 注册外用药有待谨慎使用于有心血管疾病的老年患者。

【参考文献】

- [1] 陆惠娜, 梁爱斌. 感染性休克的诊治进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2010, 33(5): 402-405.
- [2] Kung HC, Hoyert DL, Xu J, *et al.* Deaths: final data for 2005[J]. Natl Vital Stat Rep, 2008, 56(10): 1-120.
- [3] 张兴虎, 黄方, 王文辉, 等. 老年人外周血树突状细胞的体外培养及功能研究[J]. 实用老年医学, 2009, 23(4): 270-272.
- [4] 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.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.
- [7] 方放, 齐玉琴, 王文辉, 等. 80岁以上老年多种致病菌肺部感染合并多器官功能不全综合征的临床分析[J]. 实用老年医学, 2011, 25(2): 131-133.
- [8] 齐玉琴, 伏杭江, 陈雪松, 等. 高龄患者肺部感染致多器官功能不全综合征的临床分析[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(3): 186-188.
- [9] 谭清武, 李庆华, 王春英, 等. 老年慢性疾病对肺部感染并发老年多器官功能不全综合征的早期预测价值[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(3): 222-225.
- [10] Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, *et al.* Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2012, 16(4): R154.
- [11] 戚虎昶, 凌静, 卢芳芳. 特利加压素临床研究进展[J]. 解放军药学报, 2012, 28(2): 169-172.
- [12] 郑永科, 刘长文, 朱克毅, 等. 特利加压素在脓毒血症难治性休克中的应用价值[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(4): 455-456.
- [13] Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, *et al.* Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study[J]. J Hepatol, 2007, 47(4): 499-505.
- [14] 夏坤锟, 张水军, 吴阳, 等. 特利加压素对肝移植受者肾功能的影响[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(8): 488-490.

(编辑: 周宇红)