

· 临床研究 ·

去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用

王 翔, 袁受涛, 穆心苇, 肖继来, 郑曙云*

(南京市第一医院重症医学科, 南京 210006)

【摘要】目的 探讨脓毒症休克患者早期去甲肾上腺素(NE)降阶梯治疗对早期目标导向治疗(EGDT)执行和预后的影响。**方法** 收集重症监护病房(ICU)需NE治疗的脓毒症休克患者60例,按随机数字表法随机分成两组,每组30例,去除24h内死亡及合并心源性休克患者18例,两组均有21例最终入选。两组均根据EGDT进行目标液体复苏治疗,第一组为常规使用NE组(CNE组),即逐渐加量NE至血流动力学稳定;第二组为降阶梯NE组(DNE组),开始就给予NE 0.5或1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,血流动力学稳定后再逐渐减量。在治疗前对所有休克患者进行急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分,记录应用NE前及应用30min, 2h, 6h, 12h, 24h后心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、血乳酸值、中心静脉血氧饱和度(ScVO_2)。同时比较两组患者24h补液量、急性肾损伤(AKI)、应用连续肾脏替代治疗(CRRT)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、应用镇静药物后出现血压下降和出现应激性溃疡的例数及28d内死亡例数。**结果** 两组患者均可完成EGDT目标,MAP和CVP在用药30min和2h时,DNE组明显高于CNE组[MAP: (72.3 $\pm$ 5.5) vs (61.0 $\pm$ 6.8) mmHg, (71.9 $\pm$ 6.1) vs (66.1 $\pm$ 6.2) mmHg; CVP: (10.3 $\pm$ 1.9) vs (8.5 $\pm$ 2.4) mmHg, (10.5 $\pm$ 1.8) vs (8.7 $\pm$ 2.2) mmHg; 均 $P < 0.05$]。MAP和CVP在其他时间点上,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。HR、血乳酸值、 ScVO_2 在各时间点差异均无统计学意义($P > 0.05$)。24h补液量DNE组较CNE组减少[(5708 $\pm$ 934) vs (6352 $\pm$ 1208) ml, $P < 0.05$]。应用镇静药物后血压下降的患者,DNE组较CNE组减少(6 vs 15, $P < 0.05$)。而两组患者在出现AKI、应用CRRT、ARDS和出现应激性溃疡的患者例数及28d内病死率方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NE的降阶梯使用在脓毒症休克中更便于EGDT的执行,对重要脏器并未增加缺血风险,有利于复苏液体的控制。

【关键词】 脓毒症休克; 去甲肾上腺素; 降阶梯使用

【中图分类号】 R631

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00210

De-escalation application of norepinephrine in treatment of patients with septic shock

WANG Xiang, YUAN Shou-Tao, MU Xin-Wei, XIAO Ji-Lai, ZHENG Shu-Yun*

(Department of Intensive Care Unit, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China)

【Abstract】 Objective To determine the effects of early de-escalation application of norepinephrine (NE) on the performance of early goal-directed therapy (EGDT) and its prognosis in the treatment of septic shock patients. **Methods** A total of 60 patients with identified septic shock who required NE treatment in our intensive care unit from January 2011 to March 2013 were enrolled in this study. They were randomly divided into 2 groups, with 30 patients in each group. Ultimately, there were 21 patients in each group after 18 cases of death or complicated with cardiogenic shock within 24h were excluded. The 2 groups were treated according to the EGDT target fluid resuscitation. The patients in first group underwent of conventional NE therapy (CNE group), with the dose of NE increased gradually till hemodynamics were stable. The patients in second group were given de-escalation application of norepinephrine(DNE group), that was NE at 0.5 or 1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ firstly till hemodynamic stabilization, and then followed by de-escalation therapy. All the shock patients were scored using Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scoring system before treatment. The heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), blood lactate, and central venous oxygen saturation (ScVO_2) were recorded at the beginning and at 30 min, and 2, 6, 12 and 24h after the treatment of NE. At the same time, the amount of 24-hour fluid replacement, the incidences of acute kidney injury(AKI) and acute respiratory distress syndrome(ARDS), continuous renal replacement therapy (CRRT), decrease in blood pressure and stress ulcer after sedative drugs, and death within 28d were compared between the 2 groups. **Results** All patients achieved EGDT targets. MAP [(72.3 $\pm$ 5.5)

and (71.9 ± 6.1) mmHg] and CVP [(10.3 ± 1.9) and (10.5 ± 1.8) mmHg] at 30 min and 2h respectively after treatment in DNE group were significantly higher than those in CNE group [(61.0 ± 6.8) and (66.1 ± 6.2) mmHg, (8.5 ± 2.4) and (8.7 ± 2.2) mmHg, all $P < 0.05$]. There was no significant difference in MAP and CVP at other time points between 2 groups ($P > 0.05$). Neither was the HR, blood lactate, and $ScVO_2$ between the 2 groups at all time points ($P > 0.05$). The amount of 24-hour fluid replacement was lower in DNE group than in CNE group [(5708 ± 934) vs (6352 ± 1208) ml, $P < 0.05$]. There were less patients with lower blood pressure after sedative drugs in DNE group than in CNE group (6 vs 15, $P < 0.05$). The incidences of AKI, ARDS, stress ulcer, CRRT, and the mortality within 28 days had no significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The de-escalation application of NE is more convenient for EGDT in treatment of septic shock, which does not increase the risk of ischemia in the important organs and is helpful to control the fluid resuscitation.

【Key words】 septic shock; norepinephrine; de-escalation application

Corresponding author: ZHENG Shu-Yun, E-mail: syzheng915@163.com

严重脓毒症/脓毒性休克及其相关的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是当前重症监护病房(intensive care unit, ICU)内主要的死亡原因,也是当代重症医学面临的主要焦点及难点^[1]。近年来,尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步,脓毒症的病死率仍高达30%~70%。脓毒症休克是脓毒症早期致死和引起脏器功能不全的主要原因。其引起血液动力学不稳定的主要原因是大量炎性介质引起血管扩张和有效容量不足^[2]。目前对于脓毒症休克我们多采用早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT),在液体复苏不能维持血压正常下加用去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)^[3]。NE一般根据血压情况逐渐加量至需要用量,但因患者液体复苏需要时间,临床上容易出现给予一定剂量NE后血压维持正常,但给予镇静或气管插管等操作后,血压再次下降。本研究探讨了如果早期在容量复苏仍有较大空间时,配合应用较大剂量NE来维持灌注压,再逐渐降阶梯调整NE剂量是否对脓毒症休克目标治疗和预后更有利。

1 对象与方法

1.1 对象

采用前瞻性病例对照研究方法。选取2011年1月至2013年3月南京市第一医院ICU患者60例,年龄30~85岁,符合脓毒症休克诊断标准:明确感染或可疑感染+全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)表现+低血压(收缩压 < 90 mmHg,平均动脉压 < 70 mmHg或成人收缩压下降 > 40 mmHg,或低于年龄正常值之下2个标准差);经液体复苏后仍需要NE治疗,按随机数字表法随机分成2组:常规使用去甲肾上腺素组(conventional norepinephrine, CNE组),即逐渐加量NE至血流动力学稳定;逐渐下调的降阶梯组(de-escalation application of norepinephrine, DNE组),

即开始就给予 0.5 或 $1.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ NE,血流动力学稳定后再逐渐下调NE剂量。每组30例,去除24h内死亡5例,应用超声心动图或脉搏指示连续心输出量测定(pulse index continuous cardiac output, PiCCO)排除合并心源性休克患者[左室射血分数 < 0.40 或心指数 $< 2.0 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$]^[4-6],2组均有21例最终入选。患者病情严重程度采用急性生理学与慢性健康状况评分系统(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II)。记录两组患者的年龄、性别、入ICU时APACHE II评分及原发感染部位。本研究符合医学伦理学要求,经医院伦理委员会批准,所有治疗和处理得到患者和家属知情同意。

1.2 NE应用方法

两组患者诊断脓毒症休克,均放置中心静脉导管和动脉导管。根据EGDT策略给予液体复苏后仍不能维持有效灌注压[中心静脉压(central venous pressure, CVP)达到 $8 \sim 12$ mmHg,而平均动脉压(mean artery pressure, MAP)仍 < 65 mmHg],需应用NE。CNE组不给予负荷剂量NE,初始剂量给予 $0.05 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,可根据需要逐渐上调,每次 $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,MAP ≥ 65 mmHg,不再上调。DNE组NE初始剂量给予 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,若5min内MAP不能 ≥ 65 mmHg,即将NE调至 $1.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,若出现收缩压 > 150 mmHg或MAP > 90 mmHg,立即下调NE,每次 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,每30min可尝试下调 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,必须保证收缩压 > 100 mmHg或MAP > 65 mmHg^[7]。两组患者均给予丙泊酚或右美托咪啶镇静,过程中血压因各种原因出现短暂下降可给予NE 0.1 mg 升压处理^[8]。若血压好转后又再次下降,两组均可根据需要进行上调NE。两组患者均继续给予液体复苏,采用林格液和羟乙基淀粉(万汶),均根据EGDT指南作为复苏终点,但DNE组不能完全参照MAP ≥ 65 mmHg及

CVP达到12mmHg的目标,而要根据乳酸、尿量、中心静脉血氧饱和度(central venous oxygen saturation, ScVO₂)变化及容量反应试验确定补液量。NE应用6h后,两组的NE调整方法和复苏目标将改为相同,即MAP≥65mmHg, CVP8~12mmHg, 尿量≥0.5ml/(kg·h), ScVO₂≥70%。

1.2.1 综合治疗 两组患者均积极纠正内环境和电解质紊乱,密切注意呼吸功能变化,对出现符合2012ARDS柏林定义的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者及早给予呼吸支持,采用个体化通气策略,保证动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)≥60mmHg^[9]。两组患者均给予抗生素治疗,有外科清创引流指征的及时手术治疗。红细胞压积(hematocrit, HCT)≤30%时给予输注红细胞治疗。两组患者均给予氢化可的松100mg, 3次/d, 连用3d。均放置胃管或鼻空肠管,给予质子泵抑制剂,观察胃肠减压液颜色变化及大便颜色变化,均采取尽可能早期肠内营养策略。都给予脏器保护治疗,避免应用肝肾功能损害药物。

1.3 监测指标及参数

分别记录两组患者用NE前及用药后30min和2, 6, 12, 24h的心率(heart rate, HR)、MAP、CVP、血乳酸值、ScVO₂。同时统计两组患者24h补液量,病程中出现符合2012AKI指南诊断标准急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[10]的例数、需要连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的例数、应用镇静药物后出现血压下降例数(应用镇静药物后收缩压下降≥20%用药前收缩压)、出现ARDS例数、出现应激性溃疡例数及28d内死亡例数。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用t检验;两组间频数比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况

入ICU时APACHE II评分及原发感染部位见表1。两组患者性别、年龄、APACHE II评分、原发感染部位等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2.2 应用NE后患者生命体征、血乳酸值及ScVO₂变化

详见表2。应用NE前,两组患者HR、MAP、CVP、血乳酸、ScVO₂间差异无统计学意义($P > 0.05$)。应用NE后,两组患者各时间点血乳酸和ScVO₂间差异无统计学意义($P > 0.05$)。MAP在用药30min和2h时,DNE组明显高于CNE组($P < 0.05$)。CVP在用药30min和2h时,DNE组明显高于CNE组($P < 0.05$)。HR、MAP和CVP在其他时间点上,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组患者补液量、并发症和预后的比较

统计两组患者24h补液量,病程中出现AKI、行CRRT、应用镇静药物后出现血压下降、ARDS、应激性溃疡及28d内死亡例数的比较(表3):24h补液量DNE组较CNE组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。应用镇静药物后血压下降的患者,DNE组较CNE组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组患者在出现AKI、需要CRRT、符合ARDS和发生应激性溃疡的患者例数及28d内病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症休克早期血流动力学能否维持稳定直接影响患者重要脏器功能和预后,也是ICU医师面临较多且较难处理的问题,往往我们要考虑容量、心功能、外周血管阻力、内环境等多方面因素。脓毒症血流动力学变化特点:感染导致机体产生大量炎性介质,引起动静脉扩张和血浆外渗所致低血容量;同时因微循环广泛扩张致使外周血管阻力降低,心排量正常或增加,心率加快,而表现为高动力休克。治疗上关键是改善微循环,包括补充有效循环血量,纠正病理性的血流异质性和微血管分流,增

表1 两组患者一般情况及原发感染部位比较
Table 1 Comparison of general data and primary infection site between two groups (n = 21)

Group	Gender		Age (years, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II score($\bar{x} \pm s$)	Pulmonary infection(n)	Abdominal cavity infection(n)	Wound infection(n)	Other infection(n)
	Male(n)	Female(n)						
CNE	13	8	65.3 ± 8.7	22.4 ± 5.6	11	4	3	3
DNE	11	10	63.8 ± 10.2	21.7 ± 7.1	13	2	4	2

CNE: conventional norepinephrine; DNE: de-escalation application of norepinephrine; APACHE II score: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score

表2 两组患者不同时间点HR, MAP, CVP, 血乳酸和ScVO₂的比较Table 2 Comparison of HR, MAP, CVP, blood lactic acid, and ScVO₂ between two groups at different time points (n = 21, $\bar{x} \pm s$)

Group	Time point	HR(times/min)	MAP(mmHg)	CVP(mmHg)	Blood lactic acid(mmol/L)	ScVO ₂ (%)
CNE	0min	112.5 ± 23.4	49.9 ± 6.1	7.7 ± 2.8	7.26 ± 3.15	57.3 ± 4.1
	30min	108.2 ± 21.6	61.0 ± 6.8	8.5 ± 2.4	7.06 ± 3.35	60.8 ± 3.7
	2h	105.3 ± 22.2	66.1 ± 6.2	8.7 ± 2.2	5.57 ± 2.53	67.5 ± 2.9
	6h	98.8 ± 20.8	69.9 ± 7.0	9.0 ± 2.3	4.19 ± 1.89	69.5 ± 2.4
	12h	91.4 ± 18.3	72.0 ± 6.6	9.3 ± 2.6	3.36 ± 1.84	70.4 ± 2.2
	24h	87.5 ± 16.3	73.6 ± 8.1	9.1 ± 2.9	2.75 ± 1.77	70.5 ± 2.1
DNE	0min	110.2 ± 32.1	51.5 ± 6.8	7.9 ± 3.1	7.59 ± 2.94	57.1 ± 3.8
	30min	102.5 ± 30.0	72.3 ± 5.5*	10.3 ± 1.9*	7.15 ± 3.03	61.2 ± 3.4
	2h	97.5 ± 27.7	71.9 ± 6.1*	10.5 ± 1.8*	5.80 ± 2.53	68.6 ± 3.0
	6h	90.5 ± 22.9	73.5 ± 5.9	9.6 ± 2.1	4.10 ± 1.58	69.9 ± 2.6
	12h	85.7 ± 20.7	73.5 ± 6.7	9.5 ± 2.8	2.98 ± 1.41	71.0 ± 2.5
	24h	85.5 ± 18.4	76.1 ± 8.2	9.2 ± 2.8	2.40 ± 1.69	71.2 ± 2.3

CNE: conventional norepinephrine; DNE: de-escalation application of norepinephrine; HR: heart rate; MAP: mean artery pressure; CVP: central venous pressure; ScVO₂: central venous oxygen saturation. Compared with CNE group, *P < 0.05

表3 两组患者补液量、并发症和预后的比较

Table 3 Comparison of fluid replacement amount, complications and prognosis between two groups (n = 21)

Group	24-hour fluid replacement amount(ml)	AKI(n)	CRRT(n)	Lower BP after application of sedative drugs(n)	ARDS(n)	Stress ulcer(n)	Death within 28d(n)
CNE	6352 ± 1208	9	6	15	15	3	7
DNE	5708 ± 934*	10	5	6*	12	4	6

CNE: conventional norepinephrine; DNE: de-escalation application of norepinephrine; AKI: acute kidney injury; CRRT: continuous renal replacement therapy; BP: blood pressure; ARDS: acute respiratory distress syndrome. Compared with CNE group, *P < 0.05

加外周血管阻力和纠正内环境紊乱^[11]。NE主要激动α₁与β₁受体,收缩外周血管,增加外周阻力。已有许多临床及实验研究表明,在脓毒症及脓毒症休克中,行充分液体复苏后,大剂量应用NE可显著改善血流动力学和体内多器官的氧供,并不会使死亡率上升。《2012脓毒症指南》推荐将NE作为脓毒症休克低血压时首选的血管加压药物。EGDT是目前脓毒症休克时广泛采用的稳定血流动力学手段,其中也给出了应用NE的时机。但临床工作中发现,严重脓毒症早期及时给予充分液体复苏和NE后,血流动力学仍波动较大,而在进入ICU的前6h内进行的检查、操作又较为频繁,很可能出现经积极处理后血压得以改善,但因气管插管、给予镇静后患者再次出现血压下降,这给患者带来较大风险,且增加了医护人员早期的工作量。

本研究希望通过调整NE的使用方法达到维持脓毒症休克患者的血流动力学稳定。脓毒症休克特点是有效血容量不足和血管扩张,表现为分布性休克。能否在患者血压下降情况下,给予积极液体复苏同时,早期给予较大剂量的NE以增加外周血管阻力,提升灌注压,改善微循环。随着血容量补充和内环境纠正,再逐渐降阶梯下调NE剂量,目标是血流动力学稳定。但较大剂量的NE会否因血管收缩导致重要脏器的损害。有研究报道,NE用于脓毒症休

克时,患者肾脏功能的恢复与血流动力学的稳定相关,而与其剂量的关系不大^[12]。本研究重点观察肾脏和肠道黏膜这两个最容易因缺血导致损伤的器官在早期给予较大剂量NE后出现损伤的情况。

本研究结果显示,在应用NE30min和2h时,DNE组因NE的应用剂量大于CNE组,MAP和CVP均明显增高,而心率、乳酸和ScVO₂差异无统计学意义,提示NE对心率影响较小,主要提高外周血管阻力。但提高MAP改善灌注压同时,也增加了CVP,对于存在低心排出量患者可能进一步增加后负荷,所以通过超声心动或PiCOO监测排除此类患者。两组患者乳酸和ScVO₂差异无统计学意义,显示给予较大剂量的NE并未影响组织灌注。用药6h后因两组患者NE调整方法一致,HR、MAP和CVP差异均无统计学意义,乳酸和ScVO₂差异也无统计学意义,提示两组患者血流动力学变化和组织灌注均逐渐改善,且两组间差异无统计学意义。本研究中镇静剂选用丙泊酚或右美托咪啶。丙泊酚镇静起效快、镇静作用确切但大剂量有呼吸抑制;而右美托咪啶无呼吸抑制,有镇静、镇痛作用,并有减慢心率等抗交感作用的特点。在两组患者的实际镇静中,对于少部分没应用呼吸机和气管插管前的患者,给予右美托咪啶镇静。在气管插管的患者,会首先给予丙泊酚负荷剂量,然后联合应用丙泊酚+右美托咪啶持续镇

静,效果更满意。但对于部分窦性心率过缓患者,只能单用丙泊酚。在早期给予镇静剂后,常规应用NE组多数患者出现血压下降,而DNE组出现血压下降的患者人数明显减少。这主要由于丙泊酚等镇静药物的扩张血管作用,在血容量不足的脓毒症休克时表现更加明显,而同时给予较大剂量的NE可以对抗镇静药物的扩血管作用。两组患者出现AKI和应用CRRT的患者数量差异无统计学意义,显示NE的剂量增大并未增加AKI的风险,也未对AKI的严重程度造成影响,进一步说明脓毒症休克肾功能并不受NE剂量影响,而与血流动力学的稳定相关。在出现应激性溃疡的患者中两组差异也无统计学意义,显示DNE组的NE应用并未增加胃肠缺血的风险,这可能也提示肠道功能的维持主要也依赖于灌注压,同NE的剂量无关。分析DNE组MAP早期要高于CNE组,且不易受镇静药物的影响,血流动力学波动较小,更便于EGDT的执行和临床应用。

本研究同时显示,DNE组在24h补液量上较CNE组减少,这可能与早期NE剂量增加引起MAP升高,会调整液体输入速度有关。目前脓毒症休克的液体复苏的策略已由原先的充分液体复苏转变为限制性液体复苏。因大量液体输入会增加心脏前负荷,增加引起肺水肿和ARDS的风险。但本研究显示两组患者出现ARDS的例数差异无统计学意义,这可能与两组患者中部分人应用PiCOO监测来指导输液和利尿有关。两组患者的28d病死率差异无统计学意义,虽提示降阶梯使用NE并未增加死亡风险,但也未改善预后。可能原因是血流动力学的稳定仅是脓毒症休克治疗的一部分,最终影响预后的是原发病的治疗和重要脏器的维护。但本研究可以得出结论:NE的降阶梯使用在脓毒症休克中更便于EGDT的执行,对重要脏器并未增加缺血风险,有利于复苏液体的控制。

本研究不足之处是,NE下调速度和使用时间仍待进一步研究。同时本研究未提供肝功能指标,因为入组的化脓性胆管炎患者肝功能存在基础损害,手术后梗阻解除的效果也同肝功能变化有关,导致肝功能试验指标可比性受到影响。

【参考文献】

- [1] 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组.危重病严重脓毒症/脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗——多中心、前瞻性、随机、对照研究[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(6): 331-334.
- [2] Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, *et al.* Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(6): 712-724.
- [3] 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.
- [4] Klein T, Ramani GV. Assessment and management of cardiogenic shock in the emergency department[J]. *Cardiol Clin*, 2012, 30(4): 651-664.
- [5] Adler C, Reuter H, Seck C, *et al.* Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2013, 84(2): 194-199.
- [6] Gilchrist IC, Rao SV. Improving outcomes in patients with cardiogenic shock: achieving more through less[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(3): 256-257.
- [7] 邓振忠, 赵允召. 去甲肾上腺素在脓毒症休克中的应用进展[J]. 医学研究生报, 2009, 22(3): 311-314.
- [8] Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm[J]. *Drugs*, 2012, 72(14): 1881-1916.
- [9] The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [10] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): 179-184.
- [11] 卢中秋, 赵光举. 脓毒症休克的循环复苏策略[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(1): 11-13.
- [12] 侯立朝, 熊利泽, 陈绍洋, 等. 去甲肾上腺素对感染性休克患者肾脏功能的影响[J]. 临床麻醉学, 2007, 23(2): 144-146.

(编辑: 王雪萍)