

代谢复苏疗法在脓毒性休克患者中的临床意义*

王丽晖¹ 姬晓亮² 刘文悦¹

[摘要] 目的:观察代谢复苏疗法对于脓毒性休克患者的治疗效果。方法:纳入 138 例脓毒性休克患者为研究对象,随机分为对照组(69 例)和试验组(69 例)。对照组给予常规治疗,试验组在常规治疗的基础上联合给予氢化可的松+维生素 C+维生素 B1 注射液。在治疗前和治疗后 24、48 h 检测血流动力学参数[平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)]。同时比较两组炎症因子的水平,随访预后。结果:治疗 48 h 后,试验组的中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)高于对照组,Lac、PCT、IL-6、TNF-α、APACHE II 评分以及 SOFA 评分显著低于对照组,差异有统计学意义。试验组的 ICU 治疗时间、总住院时间、血管活性药物应用时间、机械通气时间以及 CRRT 应用时间均显著低于对照组,差异有统计学意义。结论:代谢复苏疗法能够改善脓毒性休克患者的氧化应激反应,清除炎症,预防器官功能障碍,并且能够减少血管活性药物的使用时间。

[关键词] 脓毒性休克;预后;代谢复苏

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.009

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Significance of metabolic resuscitation therapy in patients with septic shock

WANG Lihui¹ JI Xiaoliang² LIU Wenyue¹

(¹Department of Intensive Care Unit, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China; ²Department of Hospice Care, Cangzhou People's Hospital)

Corresponding author: WANG Lihui, E-mail: 849614995@qq.com

Abstract Objective: To observe the effect of metabolic resuscitation on patients with septic shock. **Methods:** One hundred and thirty-eight patients with septic shock were included, they were randomly divided into control group(69 cases) and experimental group(69 cases). The control group was given routine treatment, and the research group was given hydrocortisone + vitamin C + vitamin B1 injection on the basis of routine treatment. Hemodynamic parameters(mean arterial pressure, MAP) and central venous pressure(CVP) were measured before, 24 and 48 h after treatment. Meanwhile, the levels of inflammatory factors in the two groups were compared and the prognosis was followed-up. **Results:** After 48 hours of treatment, ScvO₂ in the experimental group was higher than that in the control group, while Lac, PCT, IL-6, TNF-α, APACHE II and SOFA were lower than those in the control group, with statistically significant differences. The ICU-stay time, total hospital-stay time, the duration of vasoactive, mechanical ventilation and CRRT of the experimental group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant. **Conclusion:** Metabolic resuscitation therapy can improve the Oxidative stress of patients with septic shock and clear inflammation, prevent organ dysfunction, and reduce the duration of vasoactive drugs.

Key words septic shock; prognosis; metabolic resuscitation

脓毒性休克是常见于重症患者中的疾病,对重症患者的生命安全构成巨大威胁。脓毒症的发生率较高^[1-2],流行病学研究显示脓毒症每年的发病人数高达 1500 万例;脓毒症的病死率也高^[3],虽然诊断水平及器官支持技术在不断进步,但脓毒症患者病死率仍然非常高,达 25%,脓毒性休克患者病

死率更是高达 50%。脓毒症早期即出现大量自由基形成,从而导致一系列机体损伤,应用抗自由基的药物可能能够改善脓毒症氧化应激导致的损伤,维生素 C 是临床常用药物,是一种氧化剂,可以减轻组织损伤,降低氧化应激^[4]。氢化可的松可以抗炎、抑制免疫、抗休克以及抗过敏,维生素 B1 是人体氨基酸代谢以及神经递质 γ-氨基丁酸(GABA)的重要辅酶^[5]。有研究显示,代谢复苏疗法^[6](即 HAT 方案:将氢化可的松、维生素 B1 以及维生素 C 3 种药物联合应用)可降低重症患者应用血管活性药物的时间,同时可以降低患者住院病死率^[7],

*基金项目:沧州市科技计划项目(No:204106012)

¹沧州市人民医院重症医学科(河北沧州,061000)

²沧州市人民医院安宁疗护科

通信作者:王丽晖,E-mail:849614995@qq.com

另外,有研究显示,HAT 还可以降低重症患者降钙素原(PCT)的水平。HAT 疗法仿佛为脓毒症和脓毒性休克患者的药物治疗带来了新的希望。然而,既往的研究多为回顾性研究,前瞻性 RCT 研究的结果也不尽相同,前瞻性探讨代谢复苏疗法对于脓毒症及脓毒性休克患者的影响迫在眉睫,因此,本研究采用前瞻性、随机对照试验的方式,探究代谢复苏疗法对脓毒症及脓毒性休克患者的作用,进而明确其有效性,以期指导脓毒性休克患者的救治。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入沧州市人民医院重症医学科 2021 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日收治的 138 例脓毒性休克患者,男 98 例,女 40 例;平均年龄(57.74 ± 15.61)岁。本研究经沧州市人民医院伦理委员会批准[No:K2020-批件-148(12.9)]。

纳入标准:①年龄为 18~80 岁;②临床诊断脓毒性休克:明确存在或可疑感染,序贯器官衰竭评估(SOFA)评分 ≥ 2 分,经充分液体复苏后仍然需要升压药物维持平均动脉压(mean arterial pressure,MAP) ≥ 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),乳酸 > 2 mmol/L。

排除标准:①孕妇及哺乳期妇女;②姑息性治疗患者;③预计 24 h 内死亡;④未控制已多处转移的恶性肿瘤;⑤感染源未得到有效的外科干预;⑥患者患有自身免疫性疾病以及免疫缺陷性疾病:例如艾滋病等;⑦近 7 d 内使用过糖皮质激素类药物;⑧合并原发肾上腺皮质功能不全等疾病。

1.2 方法

将纳入研究的 138 例患者分为对照组(69 例)和试验组(69 例),分组方法选择随机数字法。所有患者入院后均由同一治疗小组根据《2016 年国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》立即给予抗感染、补液、稳定血压、保护脏器等个体化对症支持治疗。试验组在常规治疗的基础上经深静脉持续泵入氢化可的松 200 mg/d,氢化可的松 200 mg 加入 48 mL 生理盐水中,维持泵速:2 mL/h;维生素 C 注射液:1.5 g 加入 100 mL 生理盐水中,用药途径:静脉滴注,4 次/d;维生素 B1 注射液,200 mg 加入 100 mL 生理盐水中,用药途径:静脉滴注,2 次/d。对照组在常规治疗的基础上经深静脉持续泵入生理盐水 2 mL/h;100 mL 生理盐水,静脉滴注,4 次/d,100 mL 生理盐水,用药途径:静脉滴注,2 次/d。共应用 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 两组入住 ICU 后,采集患者一般情况,包括年龄、性别、感染部位、心率(HR)、MAP、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、去甲肾上腺素用量、乳酸(Lac)、动脉血 pH、

动脉血 BE、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、机械通气、急性生理与慢性健康(APACHE) II 评分、SOFA 评分等。

1.3.2 炎症因子指标 入院当天(治疗前)及治疗 24、48 h 采集两组静脉血 5 mL,完善超敏 C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、PCT、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)。

1.3.3 预后相关指标 治疗前、治疗 24 h、治疗 48 h 后的 APACHE II 评分、SOFA 评分;出院或转科时记录总 ICU 治疗时间、总住院时间、血管活性药物应用时间、机械通气时间、CRRT 时间。

1.4 观察终点

研究终点为患者 28 d 的生存情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析,所有计量资料均进行 Levene 正态性检验,正态分布资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示。对于重复测量的资料,采用两因素重复测量方差分析;两组资料间的比较,符合正态分布,采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血流动力学参数比较

两组患者治疗前的 HR、MAP、CVP、去甲肾上腺素用量、ScvO₂ 以及血气分析的指标之间进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 h 以及 48 h 后,两组患者的去甲肾上腺素用量较治疗前均明显减少,MAP 均明显升高。试验组治疗 48 h 后的 MAP 显著高于对照组,而去甲肾上腺素的用量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 24 h、48 h 后 ScvO₂ 均明显升高,乳酸明显下降,但治疗 24 h 后两组间 ScvO₂ 以及 Lac 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 48 h 后,试验组的 ScvO₂ 高于对照组,Lac 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后炎症因子比较

两组治疗后 WBC、N 均有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 24 h 以及 48 h 后的 CRP、PCT、IL-6、TNF- α 均显著下降,与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 48 h 后,试验组的 PCT、IL-6 以及 TNF- α 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者预后因素分析

试验组的 ICU 治疗时间、总住院时间、血管活性药物应用时间、机械通气时间以及 CRRT 应用时间均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,试验组的 28 d 病死率有下降趋势,Pearson χ^2 为 0.029,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者评分比较

经过治疗 24 h 以及 48 h 后,两组的 APACHE II 评分以及 SOFA 评分均显著下降。与对照组治疗 24 h 后相比,试验组治疗 24 h 后的 APACHE II

评分以及 SOFA 评分呈下降趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 48 h 后,试验组的 APACHE II 评分以及 SOFA 评分显著下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者血流动力学参数以及组织灌注指标的比较

组别	HR/(次·min ⁻¹)	MAP/mmHg	CVP/mmHg	去甲肾上腺素用量/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	ScvO ₂ /%	pH	BE/(mmol·L ⁻¹)	Lac/(mmol·L ⁻¹)
对照组								
治疗前	86.17±18.88	76.22±6.03	8.42±3.44	0.74±0.51	61.28±7.14	7.36±0.1	-4.04±5.17	4.65±3.87
治疗后 24 h	84.59±18.08	82.52±6.59 ¹⁾	7.81±3.29	0.59±0.43 ¹⁾	64.38±6.49 ¹⁾	7.37±0.1	-3.46±4.73	3.41±2.08 ¹⁾
治疗后 48 h	85.13±18.91	84.49±6.29 ¹⁾	8.17±3.63	0.51±0.43 ¹⁾	65.33±6.80 ¹⁾	7.38±0.1	-3.66±4.85	2.09±1.54 ¹⁾
试验组								
治疗前	89.39±17.68	78.06±9.26	8.43±3.85	0.72±0.5	61.41±6.61	7.34±0.1	-3.68±6.23	4.56±3.76
治疗后 24 h	88.03±17.17	82.03±8.86 ¹⁾	7.31±3.67	0.54±0.31 ¹⁾	63.78±6.56 ¹⁾	7.35±0.1	-2.74±5.70	2.71±1.69 ¹⁾
治疗后 48 h	86.78±16.79	87.51±5.84 ¹⁾²⁾	6.49±3.77 ¹⁾²⁾	0.45±0.32 ¹⁾	67.88±6.56 ¹⁾²⁾	7.37±0.1	-2.32±5.90	1.21±0.99 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同一时间点对照组相比,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后炎症因子比较

组别	CRP/(mg·L ⁻¹)	WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	N/%	PCT/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照组						
治疗前	151.43±139.64	16.25±11.41	15.16±15.34	22.96±31.59	26.22±12.13	26.37±10.98
治疗后 24 h	108.67±108.17 ¹⁾	14.82±10.82	14.74±15.27	13.30±20.26 ¹⁾	22.21±9.07 ¹⁾	22.72±10.2 ¹⁾
治疗后 48 h	105.91±121.08 ¹⁾	13.79±9.68	11.24±15.27	12.99±18.61 ¹⁾	22.00±11.47 ¹⁾	22.34±10.63 ¹⁾
试验组						
治疗前	161.18±138.75	13.42±8.95	12.63±9.74	18.90±30.15	25.96±12.53	25.87±10.91
治疗后 24 h	118.85±112.71 ¹⁾	12.7±8.86	10.95±8.42	11.95±21.37 ¹⁾	20.55±12.16 ¹⁾	20.28±11.26 ¹⁾
治疗后 48 h	108.87±103.89 ¹⁾	11.74±8.89	11.01±8.32	5.21±6.58 ¹⁾²⁾	17.88±11.9 ¹⁾²⁾	18.15±10.82 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同一时间点对照组相比,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者预后因素分析

组别	ICU 治疗时间/d	总住院时间/d	血管活性药物时间/d	机械通气时间/d	CRRT 时间/d	28 d 病死率/%
对照组	16.93±3.81	19.83±4.01	12.90±3.62	12.49±4.37	10.84±4.08	50.7
试验组	14.37±3.38 ¹⁾	18.40±4.09 ¹⁾	11.47±3.02 ¹⁾	10.26±2.92 ¹⁾	8.47±3.79 ¹⁾	49.3

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同一时间点对照组相比,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

脓毒性休克是危重症患者中的常见疾病,其原

因常见于宿主炎症反应的失调,该病理生理过程进而导致致命性器官功能障碍,最终威胁生命。血管

内皮功能损伤导致的微循环障碍是脓毒性休克的发生与发展过程中起关键性作用的病理生理改变^[8-9]。

表 4 两组患者治疗评分比较

组别	APACHE II 评分/分	SOFA 评分/分
对照组		
治疗前	22.16±10.09	12.68±5.41
治疗后 24 h	18.87±9.34 ¹⁾	10.06±4.85 ¹⁾
治疗后 48 h	17.26±8.7 ¹⁾	8.83±4.39 ¹⁾
试验组		
治疗前	21.93±10.13	12.80±5.69
治疗后 24 h	16.70±7.55 ¹⁾	10.88±5.48 ¹⁾
治疗后 48 h	14.07±8.82 ^{1) 2)}	7.07±3.93 ^{1) 2)}

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同一时间点对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

氢化可的松是临床上经常应用的一类药物,其属于糖皮质激素,药理作用包括免疫抑制、抗过敏、抗炎等,对于稳定脓毒症患者的血流动力学以及器官功能保护拥有重大作用^[10]。然而,重症患者,尤其是脓毒性休克患者常常处于内源性糖皮质激素缺乏状态^[11]。Annane 等^[12]进行的 meta 分析显示外源性补充氢化可的松可以改善脓毒性休克患者 28 d 病死率。维生素 C 是抗氧化药物,对于自由基的清除具有重大作用,从而达到保护血管内皮细胞、调节免疫功能等的作用。然而,脓毒性休克患者体内的维生素 C 水平常常处于极低水平^[13]。通过研究发现,脓毒性休克患者血浆维生素 C 水平为 17.9 μmol/L(正常值:50~70 μmol/L),远低于正常水平^[14]。研究显示,维生素 C 的静脉注射可减少 ICU 危重患者的血管紧张素用量、缩短机械通气的持续时间、降低病死率^[15]。同时,有研究比较外源性补充维生素 C 后 SOFA 评分的变化,结果显示,与安慰剂组相比,维生素 C 组脓毒性休克患者的 4 d SOFA 评分显著降低。维生素 B1 也是临床常用药物,其在三磷酸腺苷(ATP)合成中发挥重要作用,脓毒症患者体内的维生素 B1 往往是不够的^[16],维生素 B1 缺乏可导致充血性心力衰竭、周围神经病变、谵妄、胃肠功能障碍以及乳酸酸中毒等,外源性补充维生素 B1 可纠正乳酸酸中毒,改善心功能,治疗谵妄^[17]。有研究显示糖皮质激素联合维生素 C、维生素 B1 治疗(也就是常用的代谢复苏疗法)可以降低脓毒性休克的病死率,然而该研究为回顾性研究,临床前瞻性研究结果并不充足,因此我们进行了本项研究。

本研究中,试验组的 PCT、IL-6、TNF-α 以及 SOFA 评分较对照组显著下降,说明代谢复苏疗法

能够降低脓毒症的炎症反应,进而预防多脏器功能衰竭,其机制可能是由于外源性补充维生素 C 及 B1 一方面能够中和血液中自由基,降低氧化应激反应,改善细胞因维生素 C 缺乏导致的血氧结合能力下降,进而减轻器官功能衰竭^[18]。另外一方面而言,应用维生素 B1 能够和氢化可的松发挥协同作用,改善外周血管张力,进而促进炎症介质的清除,这也能够解释研究结果中试验组治疗 48 h 后的 MAP 显著高于对照组,而去甲肾上腺素的用量差异无统计学意义($P > 0.05$)。既往文献提示维生素 C 通过激活核因子红细胞 2(Nrf2)/血红素加氧酶(HO)-1 通路,进而加强 T 细胞及吞噬细胞功能,加快炎症清除。

本研究结果显示试验组的血管活性药物应用时间显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其机制可能是在于:维生素 C 与氢化可的松协同发挥抗氧化功能^[19],同时抑制核因子-κB 激活,降低促炎介质的释放,改善内皮细胞功能及微循环血流量。在微循环情况改善以后,机体能够更好地合成儿茶酚胺,合成的儿茶酚胺可以提高去甲肾上腺素以及肾上腺素等血管活性药物升压作用的灵敏度。然而,在比较代谢复苏疗法对病死率的影响时,有研究也发现并未改善病死率^[20-21],我们的研究也并未得出两组患者 28 d 病死率的差异,但是其他的次要结局指标均可以看到改善的趋势,究其原因,考虑样本量的不足可能是病死率未能显示出统计学差异的一个原因。

综上所述,代谢复苏疗法能够改善脓毒性休克患者的氧化应激反应,清除炎症,预防器官功能障碍,并且能够减少血管活性药物的使用时间,值得推荐。然而,我们的研究样本量较少,尚需要大样本、多中心的临床研究进行证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 黄昆鹏,张进祥. 脓毒症的定义、诊断与早期干预——不可分割的三要素[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(3): 221-226.

[2] 吴森,杜贤进,魏捷,等. 华中地区 79 家医院急诊脓毒症诊治现状调查分析[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(4): 291-296.

[3] Rudd KE, Johnson SC. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.

[4] Zhang X, Yang K, Chen L, et al. Vitamin A deficiency in critically ill children with sepsis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 267.

[5] Parikh R, Belok SH, Swamy L, et al. Adjunctive Therapies in the Management of Septic Shock[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(3): 381-383.

[6] Vail EA, Wunsch H, Pinto R, et al. Use of Hydro-

- cortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine in Adults with Septic Shock[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(11):1531-1539.
- [7] Wald EL, Sanchez-Pinto LN, Smith CM, et al. Hydrocortisone-Ascorbic Acid-Thiamine Use Associated with Lower Mortality in Pediatric Septic Shock[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(7):863-867.
- [8] 马丁,周荣.脓毒症内皮细胞损伤相关生物标志物的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(1):72-76.
- [9] 王世伟,吕丹,龚好,等.参附联合维生素 C 对脓毒性休克患者血管内皮损伤的保护作用研究[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(10):641-646.
- [10] Hofmaenner DA, Kleyman A, Press A, et al. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(4):388-396.
- [11] Mohamed ZU, Prasannan P, Moni M, et al. Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (VICTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(8):653-661.
- [12] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. *JAMA*, 2009, 301(20):2362-2375.
- [13] Li R, Guo C, Li Y, et al. Therapeutic targets and signaling mechanisms of vitamin C activity against sepsis: a bioinformatics study[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3):79.
- [14] Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(8):742-750.
- [15] Wang Y, Lin H, Lin BW, et al. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):58.
- [16] Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, et al. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial [J]. *Chest*, 2020, 158(1):164-173.
- [17] Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(7):642-650.
- [18] Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N, et al. Reversal of the Pathophysiological Responses to Gram-Negative Sepsis by Megadose Vitamin C [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(2):e179-e190.
- [19] Garg P, Tirlangi P, Arora U, et al. Vitamin C in Sepsis: The Road Ahead [J]. *Chest*, 2021, 159(2):879-880.
- [20] Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial [J]. *Chest*, 2020, 158(1):174-182.
- [21] Honore PM, Redant S, Djimafo P, et al. Wacker et al, Who Conclude That Vitamin C Monotherapy Failed to Significantly Reduce Mortality in Septic Shock Patients: Beware of Potential Confounding Factors! [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(6):e611-e612.

(收稿日期:2022-02-16)