

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.005

· 论 著 ·

肾上腺素与多巴胺治疗儿童脓毒性休克疗效比较

朱金兰, 马伟科 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518038)

[摘要] 目的: 比较肾上腺素与多巴胺治疗儿童脓毒性休克的疗效。方法: 采用前瞻性随机对照临床试验(RCT)研究方法, 选择 2013 年 2 月至 2015 年 2 月入住我院 PICU 的严重脓毒症(脓毒性休克)患儿 60 例, 随机分为多巴胺组和肾上腺素组各 30 例并应用相应药物进行治疗。多巴胺起始剂量 $7.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 如未达到治疗目标, 每 20 min 增加 $2.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 最大剂量 $20.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$; 肾上腺素起始剂量 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 每 20 min 增加 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 最大剂量 $0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。比较两组患儿的血液动力学指标、氧代谢指标和病死率。结果: 肾上腺素组平均动脉压(MAP)、射血分数(EF)、中心静脉血氧饱和度(ScvO_2)、每小时尿量(UV)在用药后 6 h、24 h 均高于多巴胺组(P 均 < 0.05)。两组患儿的心率(HR)、中心静脉压(CVP)在各时间点比较, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。肾上腺素组血清乳酸在用药后 6 h 高于多巴胺组($P < 0.05$); 在用药后 24 h 时, 与多巴胺组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。肾上腺素组病死率(16.67%)低于多巴胺组(40.00%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 与多巴胺相比, 肾上腺素能更有效纠正脓毒性休克患儿的血流动力学及氧代谢异常, 早期应用能改善预后。

[关键词] 肾上腺素; 多巴胺; 脓毒性休克; 血管活性药物

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0012-04

Comparative Study of Epinephrine and Dopamine in the Treatment of Children with Septic Shock

Zhu Jinlan, Ma Weike (Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of epinephrine and dopamine in the treatment of children with septic shock. **Methods:** A prospective randomized controlled clinical trial (RCT) research was adopted. Sixty cases of children who were met the clinical criteria for septic shock in our hospital from February, 2013 to February, 2015 were selected and randomly divided into dopamine group and epinephrine group. The children in dopamine group were started on dopamine infusion at $7.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ with a dose increment of $2.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ every 20 minutes, until the maximum dose $20.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ were achieved. The children in epinephrine group received epinephrine infusion started at a dose of $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ with a dose increment of $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ every 20 minutes, until the maximum dose $0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ were achieved. The hemodynamic indexes, oxygen metabolic parameters and mortality rates in two groups were compared. **Results:** After treatment in 6 hours and 24 hours, the mean arterial pressure (MAP), ejection fraction (EF), central venous oxygen saturation (ScvO_2) and urine volume per h (UV) in epinephrine group were significantly higher than those in dopamine group ($P < 0.05$). There were no significant differences in heart rate (HR) and central venous pressure (CVP) at different time points ($P > 0.05$). Serum lactate was significantly higher in epinephrine group ($P < 0.05$) at 6 hours, there were no differences in both groups at 24 hours. The mortality rate was significantly lower in epinephrine group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Epinephrine was more useful in reversing the hemodynamic and metabolic abnormalities in septic shock compared with dopamine.

[Keywords] epinephrine; dopamine; septic shock; vasoactive drug

脓毒性休克是儿科重症监护病房(PICU)患儿的主要原因之一。一旦诊断为严重脓毒症或脓毒性休克,应立即给予充分的液体复苏,通过液体复苏达到最佳心脏容量负荷,提高心输出量,改善组织的缺血缺氧。当经过充分液体复苏后仍存在难以纠正的低血压、低灌注时,需应用血管活性药物维持组织灌注压,改善氧输送。但对血管活性药物的选择,目前仍存在争议。多巴胺一直是治疗儿童感染性休克的一线药物,但近几年研究表明,肾上腺素在改善脓毒性休克患儿的血液动力学方面优于多巴胺^[1]。本研究采用前瞻性随机对照临床试验(RCT)研究方法,通过对多巴胺和肾上腺素治疗儿

童脓毒性休克的比较,分析两组患儿血流动力学和组织氧代谢的改变、病死率等的差异,以为儿童脓毒性休克的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 2 月至 2015 年 2 月入住我院 PICU 的严重脓毒症(脓毒性休克)患儿,年龄 2 个月 ~ 17 岁,性别不限。纳入标准:符合美国危重病医学及儿童高级生命支持指南的严重脓毒症诊断标准^[2-3],伴有组织低灌注[表现为心率增快,意识改变,脉搏减弱,毛细血管再

充盈时间(CRT)>2 s,每小时尿量(UV)<1 mL/kg],快速输入至少 40 mL/kg 液体后仍有组织低灌注的临床表现,需应用血管活性药物治疗的患儿。排除入院前已用血管活性药物的患儿或有心脏疾病的患儿。共选取

60 例,行小儿危重病评分(PICS),采用随机数字表法分为肾上腺素组和多巴胺组各 30 例。两组患儿在年龄、性别、原发疾病、PICS 方面比较差异均无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/月	性别 (男/女)	原发疾病/例							PICS/分
				肺部感染	肠道感染	腹腔感染	中枢神经 系统感染	泌尿系统 感染	皮肤软组 织感染	导管相关 性感染	
多巴胺组	30	50.34±12.45	17/13	13	7	4	3	1	1	1	75.54±4.34
肾上腺素组	30	49.12±13.18	16/14	12	8	4	2	1	2	1	76.23±5.12
t 或 χ^2		0.47	62.57				-				0.61
P		>0.05	>0.05				>0.05				>0.05

1.2 治疗方法

所有患儿入院后立即开通静脉补液,中心静脉置管及动脉置管监测中心静脉压及血压,快速输入 40 mL/kg 液体。对于收缩压仍低于正常水平者,在给予第 3 个 20 mL/kg 液体治疗的同时,微量泵入肾上腺素(肾上腺素组)或多巴胺(多巴胺组)。多巴胺的起始剂量为 7.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,如未达到治疗目标,每 20 min 增加 2.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,最大剂量为 20.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$;肾上腺素的起始剂量为 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,每 20 min 增加 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,最大剂量 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。两组其他治疗相同,包括 1 h 内给予抗生素控制感染,及时给与机械通气,维持血红蛋白>90 g/L。

1.3 观察指标

入组后患儿每 20 min 进行一次病情评估,调整血管

活性药物的剂量,记录用药前(0 h)、用药后 6 h、用药后 24 h 患儿的心率(HR)、平均动脉压(MBP)、中心静脉压(CVP)、射血分数(EF)、中心静脉血氧饱和度(ScvO_2)、每小时尿量(UV)、血清乳酸水平、病死率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计学软件,计量资料用均数±标准差表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标

结果见表 2。肾上腺素组 MAP、EF 在用药后 6 h、24 h 均高于多巴胺组($P<0.05$)。两组患儿 HR、CVP 在各时间点比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患儿血流动力学指标比较

组别	MAP/mm Hg			HR/(次/分)			CVP/cm H ₂ O			EF/%		
	0 h	6 h	24 h	0 h	6 h	24 h	0 h	6 h	24 h	0 h	6 h	24 h
多巴胺组	48.3±11.2	56.7±13.2	59.2±12.6	156.4±24.1	145.4±27.6	136.5±21.7	8.2±1.7	10.6±2.1	12.5±1.6	42.4±3.0	50.8±3.8	56.9±3.4
肾上腺素组	49.4±13.1	67.8±10.5	68.5±14.3	152.8±26.3	141.1±21.9	132.4±28.8	7.1±2.1	11.2±1.9	13.8±1.3	41.7±3.5	60.7±4.2	66.2±2.6
t	0.47	2.66	2.26	0.47	0.65	0.47	0.47	0.66	0.66	0.88	2.39	2.66
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 组织氧代谢指标及病死率

结果见表 3。两组基础 ScvO_2 均处于较低水平(0 h),经补液及应用血管活性药后均上升。肾上腺素组 ScvO_2 、UV 在用药后 6 h、24 h 均高于多巴胺组(P 均<0.05)。肾上腺素组血清乳酸在用药后 6 h 高于多巴胺组($P<0.05$);在用药后 24 h 时,与多巴胺组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。肾上腺素组病死率低于多巴胺组($P<0.05$)。

3 讨论

研究表明大部分液体复苏失败的脓毒性休克患儿,存在心输出量下降及全身血管阻力增加^[4],多巴胺和肾上腺素都能增加心肌收缩力,可用于心输出量下降的休克。但肾上腺素的心肌收缩功能比多巴胺强,且较低剂量时能降低全身血管阻力,因此认为肾上腺素在改善脓毒性休克的血液动力学方面优于多巴胺^[5]。本研究结果表明,在液体复苏失败的脓毒性休克患儿中,肾上腺素组的患儿血液动力学指标及氧代谢指标 6 h 内改善优于多巴胺组,MAP、EF 及 ScvO_2 明显高于多巴胺组,差异有统计学意义。

表 3 两组患儿组织氧代谢指标及病死率比较

组别	ScvO ₂ /%			血清乳酸/(mm/L)			UV/mL			死亡/ [例(%)]
	0 h	6 h	24 h	0 h	6 h	24 h	0 h	6 h	24 h	
多巴胺组	54.5±6.8	59.9±4.6	64.4±7.6	5.8±2.2	3.7±0.8	2.4±0.7	15.4±4.5	24.5±6.7	34.2±5.2	12(40.00)
肾上腺素组	52.9±8.4	68.7±7.8	74.2±5.8	6.1±1.3	4.9±1.7	2.8±1.3	14.6±2.8	35.7±5.1	46.7±3.8	5(16.67)
<i>t</i> 或 χ^2	0.47	2.39	2.39	0.45	2.66	1.89	0.38	2.39	2.39	81.70
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

血管活性药物在儿童脓毒性休克的研究很少,成人主要集中在多巴胺和去甲肾上腺素的比较,研究结果仍不一致。2012 年休克急救指南建议^[6],在治疗大多数脓毒性休克时,升压药首选去甲肾上腺素,如需要持续维持血压时,可联合肾上腺素或单用肾上腺素,在某些特定患者(如心动过缓或心动过速)中,可考虑应用多巴胺。有研究^[7]证实,儿童和成人在脓毒性休克时心肌收缩功能均下降。而儿童的心功能储备较差,在休克的早期就会出现心输出量下降^[8],部分患儿会持续较长时间^[4]。去甲肾上腺素只是一个强有力的 α -受体激动剂和较弱的 β -受体激动剂,不能有效增加脓毒性休克患儿的心肌收缩功能,因此,儿科仍将多巴胺作为抗休克的一线药物。在对多巴胺出现抵抗或无效时,再用肾上腺素替代多巴胺。然而在抗休克的治疗中,快速纠正患儿的低灌注状态是提高患儿生存率的关键,有研究^[1]认为,在多巴胺试验治疗时,有可能浪费宝贵的治疗时间。

研究表明,肾上腺素通过增加每搏输出量及心脏指数改善脓毒性休克的血流动力学,同时较少增加心率及全身血管阻力^[9]。另有文献报道,平均动脉压、心率、左室做功和心脏指数,以及氧的消耗和转运与肾上腺素的剂量呈线性关系,虽然氧的消耗增加,并没有心脏不良反应产生的报道^[10]。

有文献报道,肾上腺素会引起短暂的血清乳酸增加及动脉血 pH 值下降,但并不会损害组织器官对氧的利用^[11]。本研究显示,血乳酸在液体复苏及应用血管活性药后,均有所下降,肾上腺素组患儿血清乳酸在 6 h 时高于多巴胺组,24 h 时两组差异无统计学意义,与文献报道一致。目前研究^[12]认为,引起血清乳酸水平升高的主要原因是机体对肾上腺素的生理反应,肾上腺素刺激肝糖原的分解及糖酵解,增加 ATP 水平并激活 Na⁺-K⁺-ATP 酶,并引起 ATP 消耗增加,产生较多 ADP,从而激活磷酸果糖激酶,进一步引起糖酵解,产生丙酮酸并转化为乳酸。本研究显示,肾上腺素组尿量较多巴胺组增加明显,说明肾上腺素在增加肾脏灌注压,改善肾脏血流优于多巴胺,这可能是由于平均动脉压增加所致。

文献报道,应用多巴胺增加了患儿导管相关性、机械通气相关性、手术部位相关性的感染^[13]。多巴胺系统兴奋可能会对下丘脑-垂体系统有不良的影响,主要是通过减少催乳素的释放造成免疫抑制。

严重脓毒症和脓毒性休克诊疗指南强调早期目标导向治疗,争取 6 h 内达到复苏指标。有研究^[14]证实,尽快达到复苏指标可大大降低脓毒性休克的病死率。本研究结果显示,肾上腺素组病死率明显低于多巴胺组,可能主要与肾上腺素组 6 h 内达指标比例高于多巴胺组,较快地改善了组织的低灌注,防止组织进一步缺血缺氧导致多脏器功能障碍及衰竭的序贯性发生。

液体复苏失败的脓毒性休克患儿应用肾上腺素是有效和安全的,其改善血流动力学和降低病死率优于多巴胺。由于本研究只是一个单中心研究,样本量小,结论的意义有限,需要多中心、大样本、更全面的研究来验证这一结论。我们也将在今后的临床工作中做进一步研究。

参考文献:

- [1] JAIN P, BANSAL A. Epinephrine in pediatric septic shock: does the algorithm speak what the recommendations say? [J]. Crit Care Med, 2010, 38(4): 1237-1238.
- [2] CARCILLO J A, FIELDS A I. American college of critical care medicine task force committee members: clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock [J]. Crit Care Med, 2002, 30(6): 1365-1378.
- [3] BRIERLEY J, CARCILL J A, CHOONG K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine [J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 666-688.
- [4] CENEVIVA G, PASCHALL J A, MAFFEI F, et al. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock [J]. Pediatrics, 1998, 102(2): e19.
- [5] RALSTON M, HAZINSKI M F. Pediatric advanced life support provider manual [M]. Deer-field, Massachusetts, Channing Bete Company, 2006: 201-202.
- [6] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [7] RAJ S, KILLINGER J S, GONZALEZ J A, et al. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock [J]. Pediatr, 2014, 164(1): 72-77.
- [8] CARCILL J A, POLLACK M M, RUTTIMANN U E, et al.

- Sequential physiologic interactions in pediatric cardiogenic and septic shock [J]. Crit Care Med, 1989, 17(1): 12-16.
- [9] WILSON W, LIPMAN J, SCRIBANTE J, et al. Septic shock: does adrenaline have a role as a first-line inotropic agent? [J]. Anaesth Intensive Care, 1992, 20(4): 470-474.
- [10] MORAN J L, FATHARTHAIGH M S, PEISACH A R, et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis [J]. Crit Care Med, 1993, 21(1): 70-77.
- [11] LEVY B, GIBOT S, FRANCK P, et al. Relation between muscle $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ase activity and raised lactate concentrations in septic shock: A prospective study [J]. Lancet, 2005, 365(9462): 871-875.
- [12] LEVY B. Lactate and shock: the metabolic view [J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12(4): 315-321.
- [13] ANDREA M C V, HSIN H S, ALBERT B, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock [J]. Crit Care Med, 2015, 43(11): 2292-2302.
- [14] 吴先龙. 严重脓毒症早期应用集束化治疗的依从性及对病死率的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1): 92-93.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2015-11-05 修回日期:2016-02-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.006

• 论著 •

布地奈德雾化吸入对肺炎支原体肺炎患儿临床症状、肺功能及体液免疫功能的影响

蔡金龙, 田执梁, 张驰, 张娟, 曲书强 (哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江哈尔滨 150001)

[摘要] 目的:探讨布地奈德雾化吸入对肺炎支原体肺炎(MPP)患儿临床症状、肺功能及体液免疫功能的影响。方法:选取2014年9月至2015年1月于我院住院的MPP患儿60例,随机分为对照组和观察组各30例。对照组给予阿奇霉素常规治疗(10 mg/kg, 1次/天,用3 d停4 d),观察组在对照组治疗基础上加用布地奈德混悬液雾化吸入(每次2 mL,每天2次,每次间隔4~6 h)。测定患儿治疗前和治疗2周后的血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平(散射比浊法)、肺功能(肺功能仪),观察患儿临床症状及肺部体征改善情况。结果:观察组患儿治疗前和治疗2周后的血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平差异无统计学意义($P>0.05$);咳嗽消失时间、干湿啰音消失时间短于对照组($P<0.05$);治疗2周后肺功能指标肺活量(FVC)、FEF75改善率高于对照组($P<0.05$)。结论:布地奈德雾化吸入对MPP患儿的体液免疫功能无影响,是MPP的有效辅助治疗方法之一,值得临床进一步观察研究。

[关键词] 肺炎支原体;布地奈德;肺功能;免疫球蛋白

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0015-03

The Effect of Budesonide Aerosol Inhalation on Clinical Symptoms, Pulmonary Function and Humoral Immune in Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia

Cai Jinlong, Tian Zhiliang, Zhang Chi, Zhang Juan, Qu Shuqiang (The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin 150001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of budesonide aerosol inhalation on clinical symptoms, pulmonary function and humoral immune in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia. **Methods:** Sixty cases of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia were selected from September 2014 to January 2015. All children were randomly divided into control group (30 cases) and experimental group (30 cases). The control group was given conventional treatment. The experimental group was given both the conventional treatment and atomization inhalation of budesonide (2 mL one time, 2 times every day). Scattering turbidimetric method was used to measure the level of blood immunoglobulin (IgG, IgA, IgM). And at the same time the lung function of the children were tested and the clinical symptoms and signs of children were observed. **Results:** (1) The levels of immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) before treatment

作者简介:蔡金龙(1986.12~),男,硕士,住院医师,主要从事呼吸系统疾病研究,E-mail: lchcjl@163.com。

通讯作者:曲书强(1962.12~),女,博士,主任医师,主要从事呼吸系统疾病研究,E-mail: qsq1962@aliyun.com。