

# 羟乙基淀粉在脓毒症患者中的应用及对肾功能影响的相关研究进展

周丽嫔\*(浙江中医药大学附属第三医院药剂科,杭州 310005)

中图分类号 R977.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4217-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.30

**摘要** 目的:为羟乙基淀粉(HES)的合理使用提供参考。方法:系统检索近年来国内外相关文献,并对HES的演变及发展、在脓毒症患者中的应用及HES治疗对肾功能的影响进行综述。结果:HES目前已发展至第三代,具有中分子量低取代级的特点。HES在脓毒症患者中能快速有效地达到体液复苏、提高和维持血浆胶体渗透压的目的,但是近几年来关于其有效性和安全性的争议越来越多。并且,连续大剂量使用高浓度或高分子质量的HES存在肾功能损伤的风险。结论:HES应慎用于重症脓毒症患者和肾功能不全的患者,同时加强治疗过程中的监测,一旦出现肾功能损伤,应立即停止使用HES。

**关键词** 羟乙基淀粉;脓毒症;肾功能

羟乙基淀粉(HES)是近年来使用最为广泛的胶体性血容量扩充剂,临床上用于低血容量性休克,例如失血性、烧伤性及手术中休克等,用以扩充血容量和改善微循环。但是,由于该产品对凝血功能和肾功能具有一定的风险,其有效性和安全性存在一定的争议。2013年6月24日,美国食品与药品管理局(FDA)向医师建议不要给脓毒症和肾功能不全的患者使用HES,同时当使用HES治疗的患者一旦出现肾功能损伤时,应停止用药。鉴于目前HES在国内仍然是重要的大输液品种,本文拟对HES在脓毒症患者中的应用及该药对肾功能的影响进行综述,希望能为HES的合理使用提供参考。

## 1 HES的演变及发展

自HES于20世纪70年代问世后,至今经历了3代的发展。第一代是一种高分子质量高取代级HES(6% HES 450/0.7),代表产品为Hextend;第二代是一种中分子量中取代级HES(3% HES 200/0.5、6% HES 200/0.5和10% HES 200/0.5),代表产品为贺斯;第三代是一种中分子量低取代级HES(6% HES 130/0.4),代表产品为万汶,2005年进入中国。3种产品的质量指标情况详见表1。

表1 Hextend、贺斯和万汶的质量指标情况

品种	分子量	取代度	C2/C6比值
Hextend	55万	0.7	2
贺斯	20万	0.5	5
万汶	13万	0.4	9

从HES不断演变及发展的过程来看,为达到有效性和安全性的统一,目前正从高分子质量高取代级品种逐步向中分子量中低取代级品种发展。而HES的基础溶液的选择也逐步由单一的0.9%氯化钠注射液转向高渗氯化钠注射液、乳酸钠林格注射液、醋酸钠林格注射液等,呈现出多样性<sup>[1]</sup>。

## 2 HES在脓毒症患者中的应用

脓毒症指感染(可疑或确诊)及其引起的全身反应。细菌所释放的内毒素可引起炎症介质释放和血管通透性增加,造成细胞、细胞间质乃至组织水肿、血管张力下降,以及血管内凝血功能障碍,最终导致血容量绝对和相对不足。脓毒症进

一步可发展为脓毒性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以及多器官功能障碍综合征(MODS)等多种并发症<sup>[2]</sup>。对脓毒症导致的组织低灌注患者(即经过初始快速补液后持续低血压或者乳酸浓度 $\geq 4$  mmol/L),推荐进行程序化、定量的复苏,且一旦确定存在组织低灌注时应当立即进行,不应延迟到患者入住重症监护病房(ICU)以后<sup>[3]</sup>。

国内外的大量研究表明,HES能快速有效地达到体液复苏、提高和维持血浆胶体渗透压的目的。Dubin A等<sup>[4]</sup>的研究发现,6% HES 130/0.4在重症脓毒症患者早期目标导向治疗中能够有效改善毛细血管血流指数、灌注比例和灌注密度,效果优于0.9%氯化钠注射液。同时相关研究证实,多种细胞因子在脓毒症发生、发展过程中起重要作用。当发生脓毒症时促炎和抗炎细胞因子的动态平衡受到破坏,促炎细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白介素(IL)-1、IL-6和IL-8等浓度明显增加,过度炎症反应可导致血管内皮细胞结构和功能失调,最终导致相应器官组织破坏或功能衰竭<sup>[5-6]</sup>。胡志霞等<sup>[7]</sup>研究认为,6% HES 130/0.4能有效抑制脓毒症患者血浆促炎细胞因子反应,促进抗炎细胞因子生成,有效恢复促炎/抗炎细胞因子平衡。输注6% HES 130/0.4能有效抑制脓毒症患者血浆TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 浓度的升高,明显增加IL-4、IL-10、IL-17和TGF- $\beta$ 1浓度,恢复Th1/Th2/Tg17/Treg细胞因子平衡,较乳酸钠林格注射液能更显著地改善免疫功能。

尽管HES在脓毒症体液复苏治疗中使用广泛,但是近几年来关于其有效性和安全性的争议越来越严重,自2008年至2012年,相继有VISEP、6S、CHEST及CRYSTMAS等4项关于脓毒症患者使用HES复苏的大规模临床随机对照试验(RCT)研究,发表在《N Engl J Med》和《Crit Care》等国际一流杂志上。这些研究结果表明,HES用于重症脓毒症患者的体液复苏时90 d死亡率增加,并且需要进行肾脏替代治疗的比例高于乳酸钠林格注射液和0.9%氯化钠注射液,同时产生更多的不良事件<sup>[8-10]</sup>。

由于HES应用于重症脓毒症患者可能的不良反应,“2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南”提出使用晶体液进行严重脓毒症及脓毒性休克的初始体液复苏,对继续需要大量晶体液才能维持平均动脉压(MAP)的患者考虑加用白蛋

\*药师。研究方向:临床合理用药。电话:0571-88393564。E-mail:zwwj219@163.com

白,并且避免应用HES<sup>[9]</sup>。即便如此,国内外许多学者持有不同的看法,并指出这些RCT研究在入选标准、肾脏替代治疗倾向性等方面存在缺陷,认为目前断然宣布放弃HES治疗可能为时过早,尚需要进行设计更为严密的临床研究<sup>[2]</sup>。

### 3 HES对肾功能的影响

HES由淀粉酶水解后主要经肾脏排泄。连续大剂量使用高浓度或高分子质量的HES,可产生高黏度尿,肾小管上皮细胞因重吸收小分子而肿胀,导致肾小管阻塞。管腔内压升高,一方面抵消了肾小球的滤过压,致使肾小球滤过率降低;另一方面可以反射性引起肾小动脉痉挛,肾脏缺血,使得肾小管坏死;另外还可能致肾小管管壁破裂,管腔内原尿外渗入肾间质,引起肾间质水肿,肾内压力增加,最终导致急性肾功能衰竭<sup>[11]</sup>。有关胶体液治疗引发肾功能衰竭的研究结果表明,HES并无直接的肾毒性,而是由于使用高分子质量高取代级溶液引起的高胶体渗透压性急性肾功能衰竭<sup>[12]</sup>。研究认为,第三代低分子质量低取代级HES可显著减少对肾功能的损伤。Waitzinger J等<sup>[13]</sup>在健康志愿者中通过测定血浆和尿中HES水平来研究6% HES 130/0.4(万汶)对肾功能的影响。结果显示,其具有稳定的肾脏高排除率,重复给药后,血浆浓度也不相应增高,极少蓄积。但是Davidson IJ等<sup>[14]</sup>研究认为,目前已有的各种HES产品,无论其分子质量、取代级以及C2/C6比值大还是小,均会影响肾功能。一项在心脏手术患者( $n=563$ )中的回顾性的研究显示,Pentastarch(10% HES 200/0.45)是心脏手术患者急性肾损伤(AKI,定义为在4天内血清酶升高50%)的独立危险因素,相对危险度为1.08(1.04~1.12,  $P=0.01$ ),且其引发AKI的相对危险度呈剂量依赖性<sup>[15]</sup>。一项在创伤患者( $n=2\ 225$ )中的回顾性研究结果显示,22%的患者( $n=497$ )接受6% HES 450/0.7作为部分的液体复苏药物,其发生急性肾损伤的风险升高,相对危险度为1.73(1.30~2.28)<sup>[16]</sup>。

原中国食品药品监督管理局也曾在2005年“药品不良反应信息通报”第8期通报了HES 40、20氯化钠注射液的肾功能损害。结合国内外研究的结果表明,临床上使用HES进行液体复苏时,无论其分子质量、取代级以及C2/C6比值大还是小,均应密切监测可能的肾功能损害,一旦发现肾功能异常,应停止用药。

### 4 讨论

HES在血容量不足的治疗中应用广泛,但其安全性存在很大的争议。2013年6月24日,美国食品与药品管理局(FDA)发布声明指出,HES可以增加死亡率和出血风险并造成严重的肾脏损伤,并发出黑框警告。在FDA发布这项声明前10天,欧洲药品管理局(EMA)已经建议HES退市。在国内,HES作为2012年新版基本药物品种,是国内大输液中的重要品种,目前国家食品药品监督管理局未对HES药品发出退市要求,也未对FDA及EMA的相关声明作出反应。考虑到HES在脓毒症患者中可能的不良反应,以及其对肾功能的影响,HES应慎用于重症脓毒症患者和肾功能不全的患者,同时加强治疗过程中的监测,一旦出现肾功能损伤,立即停止使用HES。此外,应进行大规模的回顾性或前瞻性研究,更好地指导今后HES的临床应用。

### 参考文献

[1] 闫华,曲华平,崔新强.羟乙基淀粉代血浆产品的现状与

发展方向[J].齐鲁药事,2010,129(11):44.

- [2] 郇京宁.胶体溶液用于脓毒症休克复苏的效果评价[J].中华创伤杂志,2013,29(10):911.
- [3] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501.
- [4] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(4):659.e1.
- [5] Feng X, Yan W, Liu X, et al. Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on pulmonary capillary leakage and cytokines production and NF-kappaB activation in CLP-induced sepsis in rats[J]. *J Surg Res*, 2006, 135(1):129.
- [6] 陈忠华,蒋宗明,陈雷,等.6%羟乙基淀粉130/0.4对脓毒症患者血浆中细胞因子水平的影响[J].中国药房,2011,22(26):2472.
- [7] 胡志霞,李吉,张远炎.比较羟乙基淀粉和乳酸林格液对脓毒症患者血中促炎/抗炎因子浓度的影响[J].中国急救医学,2013,33(7):627.
- [8] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):125.
- [9] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(20):1901.
- [10] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2):124.
- [11] 李星霞,余奇,郭澄.羟乙基淀粉类血浆代用品的研究进展[J].药学服务与研究,2010,10(2):138.
- [12] 罗林丽,周良学.羟乙基淀粉130/0.4的药理特性和安全性研究[J].四川医学,2006,27(12):123.
- [13] Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers[J]. *Drugs R D*, 2003, 4(3):149.
- [14] Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(9):721.
- [15] Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B, et al. Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(4):1293.
- [16] Lissauer ME, Chi A, Kramer ME, et al. Association of 6% hetastarch resuscitation with adverse outcomes in critically ill trauma patients[J]. *Am J Surg*, 2011, 202(1):53.

(收稿日期:2014-03-22 修回日期:2014-10-27)