

· 专家述评 ·

建议暂停羟乙基淀粉在严重烧伤休克期中的应用

罗高兴 彭毅志 吴军

A propose to suspend the use of hydroxyethyl starch for fluid resuscitation in shock phase of severe burns LUO Gao-xing, PENG Yi-zhi, WU Jun. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Based on the result of randomized controlled trials and meta-analysis recently, the infusion of hydroxyethyl starch (HES) was not shown to overmatch routine crystalline solution in exerting resuscitation effect against hypovolemia of patients with burn shock, severe systemic infection, or other critical conditions, on the other hand, it may induce renal toxicity and other toxic and side effects. Since the pathological mechanism underlying hypovolemia during shock phase after burn is similar to that of severe systemic infection, we propose to suspend the use of HES for fluid resuscitation during the shock phase of severe burn until further elucidation.

【Key words】 Burns; Hetastarch; Shock

【关键词】 烧伤; 羟乙基淀粉; 休克

羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)自 20 世纪 70 年代应用以来,被认为较明胶、右旋糖酐等代血浆有更好的扩容效果,因而广泛应用于急诊科、烧伤科、手术麻醉科、ICU 等科室中由各种原因所致低血容量患者的治疗。临床所应用的 HES 主要由土豆、玉米等农作物淀粉经纯化、羟乙基化制成,通常按其平均相对分子质量、取代级(碳原子的羟基化比值)、 C_2/C_6 置换比例等进行分类,目前应用最多的 HES 浓度为 60 g/L(具有等膨胀性)、相对分子质量约 13×10^4 、取代级约 0.40(0.38 ~ 0.45)。

虽然 HES 在临床应用已有超过 30 年的历史,但上市前缺乏完整的随机对照试验(RCT)报告。2012 年以来,《N Engl J Med》《JAMA》《BJM》等知名科技期刊陆续发表多篇有关 HES 治疗效果与安全性的 RCT 以及荟萃分析研究论文,特别是在荟萃分析中,去除德国作者 Boldt(该学者发表的 80 多篇与 HES 临床研究有关的论文涉嫌造假)发表的大量正面结果的研究论文后,得出的结论与以往观点完全



相反,即 HES 除了可引起大家所熟知的出血、瘙痒、组织积蓄等不良反应外,并不具备比林格液或生理盐水更好的扩容效果,反而可能增加危重患者或严重全身性感染患者病死率,且有明显的肾功能损害等毒性作用^[1-5]。

鉴于此,2013 年 6 月 14 日,欧盟药品安全风险评估委员会发布紧急通告,要求暂停 HES 产品在欧盟范围内的销售。2013 年 6 月 25 日,美国食品药品监督管理局对 HES 的临床使用发布黑框警示,要求审慎使用。2013 年 6 月 27 日,英国药监部门要求召回各种已上市的 HES 产品。随后,我国的国家食品药品监督管理局多次组织专家咨询和讨论,分析 HES 产品在我国临床应用的可行性与潜在危险,笔者有幸作为烧伤外科代表参加。自有医疗产品以来,HES 成为受到广泛关注的焦点。

有关 HES 安全性的 RCT 主要包括应用斯堪的纳维亚淀粉治疗严重全身性感染或感染性休克(the scandinavian starch for severe sepsis/septic shock,简称 6S)的临床试验、电解质与 HES 的对比临床试验(crystalloid versus hydroxyethyl starch trial, CHEST)、电解质应用于严重全身性感染的病死率(crystalloids morbidity associated with severe sepsis, CRYSTMAS)临床试验等。6S 研究中将 804 例严重全身性感染并发低血容量患者随机分组,对比分析单纯应用乳酸林格液(对照组)或乳酸林格液联合 HES(联合组)治疗后 90 d 内,患者的病死率及出现肾功能损害需行肾替代治疗(RRT)的患者百分比。HES 平均用量在初始治疗的 2 d 中为 1500 mL/d,第 3 天开始为 1000 mL,均在说明书标注的剂量范围内。结果除流失的 6 例样本外,对照组的病死率为 43.0%(172/400)、联合组为 50.5%(201/398),对照组需行 RRT 的患者为 16.25%(65/400)、联合组为 21.86%(87/398),差异有统计学意义(P 值均小于 0.05)^[3]。CHEST 中选择 7000 例有严重全身性感染或者按照急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)评分标准得分大于或等于 25 分的危重患者,进行大样本多中心 RCT,观察单纯应用生理盐水(对

DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2013.05.003

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

对照组)和生理盐水联合 HES(联合组)治疗低血容量的有效性及安全性。研究过程中样本流失 349 例,2 组患者在 90 d 内的病死率分别为对照组 18.00% (597/3315)、联合组 16.97% (566/3336),差异无统计学意义($P > 0.05$);但需进行 RRT 的患者比例由对照组的 58.8% (1949/3315)提高至联合组的 70.9% (2365/3336),差异有统计学意义($P = 0.04$)^[4]。另一项 CRYSTMAS 试验在严重全身性感染患者中比较了单纯应用生理盐水(对照组)或生理盐水联合 HES(联合组)治疗的效果,患者病死率分别为对照组 40.0% (40/100)、联合组 33.3% (32/96),差异无统计学意义($P > 0.05$);但联合组需要进行 RRT 患者的百分比是对照组的 1.23 倍($P = 0.454$)^[5]。遗憾的是,笔者未能检索到国内严格意义上的有关 HES 疗效与安全性的 RCT 报道。

有作者收集到 9 个关于 HES 应用于严重全身性感染低血容量治疗的 RCT 报道,共 3456 例患者。经过荟萃分析,将使用 HES[130/(0.38~0.45)]治疗者与使用电解质溶液或白蛋白治疗者进行比较,不仅没找到 HES 能提高患者存活率的证据,反而得出其明显增加了需要 RRT 与红细胞输入的患者百分比^[6]。另外一项荟萃分析对 38 个观察 HES 扩容的有效 RCT 共 10 868 例患者进行研究,去除 Boldt 发表的 7 篇论文后,患者的死亡危险性及需要 RRT 的百分比均明显增加,相对危险度分别为 1.09 和 1.27^[7]。

目前所有大宗 RCT 及荟萃分析主要集中在 HES 对严重全身性感染并发低血容量的治疗,较少涉及其他内容。严重烧伤尤其是烧伤早期,患者往往并发低血容量性改变,在获得足够量的血液制品前,临床上普遍倾向于用代血浆进行液体复苏,HES 被认为可能是烧伤早期液体复苏的重要替代品,但相关 RCT 报道极少。1989 年 Waters 等^[8]应用相对分子质量为 69×10^3 、6.0 g/L 的 HES 作为胶体进行烧伤早期液体复苏,将 26 例严重烧伤患者与过去应用白蛋白或血浆的相匹配历史患者进行观察比较,结果 2 组患者在血液流变学、出血、肺功能、肾功能、肝功能等方面均无明显区别,由此认为 HES 是替代血浆或白蛋白的较好选择。2010 年 Vlachou 等^[9]将 26 例烧伤总面积大于 15% TBSA 的患者随机分为对照组(单纯平衡液治疗)与试验组[2/3 平衡液治疗量+1/3 胶体量(200/0.6 HES)],结果后者单位烧伤面积所需补液量为 263 mL,明显少于前者的 307 mL ($P = 0.0234$);试验组伤后 12 h 反映内皮细胞功能

与毛细血管通透情况的单位烧伤面积下尿白蛋白与肌酐浓度之比明显低于对照组;伤后 24 h 试验组反映水肿情况的体质量增加 1.4 kg,明显少于对照组的 2.5 kg ($P = 0.0039$);伤后 48 h,试验组患者 C 反应蛋白为 128 mg/L,明显低于对照组的 210 mg/L ($P = 0.0001$)。由此得出结论:烧伤休克期应用 HES 进行液体复苏,可减少输血量、减轻水肿、降低炎症反应。但该研究所涉及的患者烧伤总面积仅为 15%~62%,平均 27% TBSA,且病例数偏少(对照组 14 例、试验组 12 例),其结论的可信度有待商议。同年,Bécher 等^[10]将 30 例烧伤总面积大于 20% TBSA 的患者分为 Baxter 公式(Parkland 公式)组与 HES 组进行治疗。在伤后第 1 个 24 h,Baxter 公式组以 $4.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$ 的平衡液进行液体复苏;HES 组在应用平衡液($2.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$)的基础上加用 HES($0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$),其相对分子质量为 20×10^4 、取代级为 0.50、浓度为 100 g/L。结果在患者病死率及出现肾功能衰竭比例的统计中,HES 组(43.8%、25.0%)明显高于 Baxter 公式组(14.3%、7.1%),提示应用 HES 进行液体复苏可能会提高病死率、增加肾功能损害风险。

在我国,目前 HES 仍被各医院烧伤科医师广泛使用。笔者单位在接收严重烧伤患者后,也会因为送标本进行交叉配血、自血库取回血液制品等种种程序不能及时应用血浆进行抗休克复苏,习惯在第一时间使用 500~1000 mL 60 g/L 的 HES(300/0.40)作为血浆替代品。国内虽然没有关于烧伤患者应用 HES 安全性评价的临床报道,但有作者观察了烧伤猪休克期应用 HES(130/0.40)对肺水肿的影响,结论是与天然胶体没有明显区别^[11]。郇京宁^[12]在《烧伤休克液体复苏研究进展》一文中,客观分析了 HES 在烧伤治疗中的利与弊。HES 在烧伤早期液体复苏的应用效果究竟如何,国内学术界可能存在一定质疑和争议,但各方均缺乏有力的 RCT 作为证据支持。

严重烧伤早期,机体应激反应引起各种生物活性介质大量产生与分泌,促使血管扩张、通透性增加,血管内小分子物质大量漏出,是烧伤后发生低血容量临床表现的根本原因,与严重全身性感染导致低血容量现象的发生机制极为相似。虽然在严重烧伤早期液体复苏中尚无应用 HES 有效性与安全性的大样本 RCT 报道,但前面提及的严重全身性感染所致低血容量患者治疗的结论足以成为借鉴,即 HES 并无明确的有效性,相反可导致明确的不良反

应。故我们建议,在得到其他更为可靠的调查结论前,暂时停止 HES 在严重烧伤休克期及烧伤感染所致低血容量的液体复苏中的应用,避免给患者造成不必要的损害。

参考文献

- [1] Antonelli M, Sandroni C. Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement, more harm than benefit. *JAMA*, 2013, 309 (7): 723-724.
- [2] Prowle JR, Pearse RM. Is it the end of the road for synthetic starches in critical illness? No place for hydroxyethyl starch solutions in treatment of patients with sepsis. *BMJ*, 2013, 346: f1805.
- [3] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2012, 367 (2): 123-134.
- [4] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Eng J Med*, 2012, 367 (20): 1901-1911.
- [5] Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*, 2012, 16 (3): R94.
- [6] Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 2013, 346: f839.
- [7] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013, 309 (7): 678-688.
- [8] Waters LM, Christensen MA, Sato RM. Hetastarch: an alternative colloid in burn shock management. *J Burn care Rehabil*, 1989, 10 (1): 11-16.
- [9] Vlachou E, Gosling P, Moiemens NS. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation--a prospective randomised controlled trial. *Burns*, 2010, 36 (7): 984-991.
- [10] Béchir M, Puhon MA, Neff SB, et al. Early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 (10%) in severe burn injury. *Crit Care*, 2010, 14 (3): R123.
- [11] 游小恩, 陈炯, 周建军, 等. 不同胶体复苏对重度烧伤猪休克期肺水肿的影响. *中华烧伤杂志*, 2013, 29 (3): 272-276.
- [12] 邹京宁. 烧伤休克液体复苏研究进展. *中华烧伤杂志*, 2013, 29 (3): 285-288.

(收稿时间: 2013-08-13)

(本文编辑: 王旭)

· 消息 ·

2014 年第十一届全国烧伤救治专题研讨会征文通知

由《中华烧伤杂志》编辑委员会及中华医学会烧伤外科学分会主办、哈尔滨市第五医院承办,以“烧伤新技术新方法”为主题的“第十一届全国烧伤救治专题研讨会”(专题学术组稿会),定于 2014 年 6 月在黑龙江省哈尔滨市召开。本研讨会为国家级继续医学教育项目,将授予参会者国家级继续医学教育项目学分 10 分;符合要求的文稿优先刊登于《中华烧伤杂志》;被收入会议论文汇编后,可在当年“中国重要会议论文全文数据库”中检索并阅读。

征文内容:与烧伤救治相关的新理论、新经验、新方法、新技术及相应临床和基础研究成果。

征文要求:未公开发表或近 1 年来发表但未在本系列研讨会上交流过的论文,请提供全文及 300~500 字中文摘要各 1 份。摘要撰写顺序:文题、作者姓名、邮政编码、作者单位、目的、方法、结果、结论。稿件请用 A4 纸打印并加盖单位公章,同时发送电子版文件至本刊编辑部邮箱并注明“纸质稿件已经寄出”。

截稿日期:2014 年 3 月 30 日。文稿请寄:重庆市沙坪坝区西南医院《中华烧伤杂志》编辑部,邮编:400038。电子版文件格式为“邮编+作者名-题目”,如“400038XXX-XXXXX”,请发 Email 至 fuym2007@vip.163.com,并在“主题”栏中注明“研讨会征文”。电话:023-65460398(可传真)。联系人:付佑梅。

特别提醒:欢迎用视频文件投稿(5 min 以内),同时附中文摘要 1 份。

本刊编辑部

· 读者·作者·编者 ·

本刊编辑部工作人员联系方式

王旭(主任) Email:zwangxu05@163.com;电话:023-65460278,68754670-601
 莫愚(编辑) Email:moyu48@163.com;电话:18983386867,023-68754670-605
 谢秋红(编辑) Email:qiuqihong703@163.com;电话:18983356658,023-68754670-604
 贾津津(编辑) Email:jiajinjin609@163.com;电话:18983356658,023-68754670-603
 付佑梅(编辑干事) Email:cmashz@tmmu.edu.cn(稿件查询);电话:023-65460398,68754670-602

本刊编辑部