

新型羟乙基淀粉应用于烧伤休克期液体复苏的疗效及安全性评价

陈炯 韩春茂 夏时春 唐志坚 苏士杰



【摘要】目的 评价新型羟乙基淀粉(HES)制剂在烧伤患者休克期液体复苏中的应用疗效及安全性。**方法** 选择笔者单位收治的烧伤休克期需液体复苏患者 66 例,按表格随机化方法分成 HES 组(33 例)和血浆组(33 例)。两组患者伤后 48 h 内给予的液体中胶体成分仅为 HES(130/0.4, 60 g/L)或血浆,伤后 3~7 d 两组均替换成白蛋白作为胶体成分[5 d 共给予白蛋白各(111±4)、(105±5) g],本试验全过程两组所给予的营养支持、抗感染等措施相同。监测患者伤后 24 h 内的心率、血压、中心静脉压、尿量,并记录伤后第 1、2 个 24 h 的胶体输入量、进出量比,于伤后指定时相点检测血清总蛋白、白蛋白、血红蛋白、凝血酶原时间、纤维蛋白原、血小板计数及某些肝、肾功能指标,观察患者有无变态反应发生及出血情况。**结果** 两组患者伤后心率、血压、中心静脉压、尿量及第 1、2 个 24 h 的胶体输入量、进出量比差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者伤后 1、3、7、14 d 的血红蛋白及 1、3、14 d 的凝血酶原时间、纤维蛋白原、血小板计数组间比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$);HES 组在伤后 1、3 d 的血清总蛋白和白蛋白各为(31±3)、(30±3) g/L 和(20.4±3.6)、(18.4±2.3) g/L,均明显低于血浆组的(45±4)、(39±3) g/L 和(24.5±4.3)、(21.3±3.9) g/L($P < 0.01$);伤后 7 d 两组血清白蛋白水平较接近($P > 0.05$),但 HES 组血清总蛋白(40±4) g/L 仍明显低于血浆组的(45±4) g/L($P < 0.01$)。两组患者肝功能指标变化基本一致,肾功能无异常改变,均未见明显的出血倾向。HES 组无变态反应发生,血浆组有 4 例出现荨麻疹。**结论** 新型 HES 130/0.4 可部分代替血浆用于烧伤患者休克期的液体复苏治疗,但要注意在一定时相点及时补充血浆蛋白。

【关键词】 烧伤; 休克; 复苏医嘱; 羟乙基淀粉

Evaluation of effectiveness and safety of a new hydroxyethyl starch used in resuscitation of burn shock
CHEN Jiong^{*}, HAN Chun-mao, XIA Shi-chun, TANG Zhi-jian, SU Shi-jie. *Department of Burns, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Ruian 325200, P. R. China*

【Abstract】Objective To evaluate the effectiveness and safety of hydroxyethyl starch (HES 130/0.4, 60 g/L) in resuscitation during shock stage of burns. **Methods** Sixty-six burn patients who were admitted to hospital within 2 hours after burn injury requiring fluid resuscitation were enrolled into this study, and they were randomized into HES(n=33, with HES as a component of fluid resuscitation) and plasma(P, n=33, with plasma as a component of fluid resuscitation) groups. HES or plasma was given as colloid within 48 postburn hours (PBH), and only albumin [(111±4), (105±5) g for each group] were given to the patients during 3 to 7 postburn days (PBD). Heart rate, blood pressure, central venous pressure (CVP), urine output per hour were measured, gain/loss of body fluid during the first and second 24 PBH were recorded, serum total protein, albumin, hemoglobin (Hb), prothrombin time (PT), fibrinogen, platelet (PLT), as well as liver and renal function, allergy and bleeding tendency were determined and observed at corresponding time-points. **Results** There were no obvious differences in heart rate, blood pressure, CVP and urine output per hour within 24 PBH between the two groups ($P > 0.05$). Also there was no difference in gain/loss of body fluid during the first and second 24 PBH. The content of hemoglobin on 1, 3, 7, 14 PBD, and the PT, the content of fibrinogen, the number of PLT on 1, 3, 14 PBD also exhibited no difference between the two groups ($P > 0.05$). The serum contents of total protein and albumin in HES group were [(31±3) g/L, (30±3) g/L] on 1 PBD, and [(20.4±3.6) g/L, (18.4±2.3) g/L] on 3 PBD, which were obviously lower than those in P group [(45±4) g/L, (39±3) g/L] on 1 PBD, and [(24.5±4.3) g/L, (21.3±3.9) g/L] on 3 PBD, ($P < 0.01$). Though the serum content of albumin on 7 PBD was similar in the two groups ($P > 0.05$), the serum total protein in HES group(40±4) g/L was markedly lower than that in P group[(45±4) g/L, $P < 0.01$]. Within 7 PBD, no abnormal bleeding was found in the two groups, and the liver function and renal function were similar. There were 4 cases showing allergic reaction in plasma group while none in HES group. **Conclusion** New type of HES can partially

作者单位: 325200 浙江省瑞安市人民医院烧伤科(陈炯、夏时春、唐志坚、苏士杰); 浙江大学医学院附属第二

医院烧伤科(韩春茂)

substitute plasma and be used in fluid resuscitation for burn patients. However, plasma protein replenishment should still be emphasized.

【Key words】 Burns; Shock; Fluid resuscitation advice; Hydroxyethyl starch

烧伤休克期经典的复苏方案是将天然胶体即血浆用于液体复苏,符合“缺什么补什么”的原则。但血浆紧缺是全球性问题,羟乙基淀粉(HES)作为人工胶体替代血浆已应用多年,有一定的优点。笔者采用新型 HES 制剂作为烧伤休克期液体复苏的胶体成分,并以血浆作对照,进行前瞻性、随机对照临床试验,以观察其疗效及安全性。

资料与方法

1. 患者一般情况及分组:将笔者单位 2004 年 11 月—2005 年 10 月收治的伤后 2 h 内入院、需给予液体复苏的烧伤患者 66 例按表格随机化方法分为 HES 组和血浆组,每组 33 例。两组患者一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (男:女)	年龄(岁)	烧伤总面积 (%TBSA)	Ⅲ度面积 (%TBSA)
HES 组	33(22:11)	35 ± 13	51 ± 13	12 ± 6
血浆组	33(23:10)	38 ± 15	52 ± 16	11 ± 4

2. 治疗方法:两组患者入院后,均留置 2 条静脉导管(其中一条经锁骨下静脉到达上腔静脉,可同时测中心静脉压;另一条在浅静脉或其他深静脉,具体位置视情况而定),并留置导尿管记录尿量。根据国内通用烧伤休克期补液公式计算补液量(伤后第 1 个 24 h 给予的电解质与胶体总量按 $1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 1\% \text{ TBSA}^{-1}$ 计算,水分 2 000 ml,电解质与胶体的比例为 2:1)。伤后 3 h 内输入第 1 个 24 h 液体量的 1/4,伤后 8 h 内输入第 1 个 24 h 液体量的 1/2,电解质、胶体及水分视情况分配至这 2 条静脉通道输入。HES 组伤后 48 h 内输入的胶体成分为 60 g/L HES 130/0.4(万汶,德国 Fresenius Kabi 股份有限公司),血浆组同期输入的胶体为血浆,两组患者均同时给予肠内营养。烧伤后 3~7 d 两组患者输入的胶体替换为白蛋白并予以静脉营养,不再给予其他胶体成分,这 5 d 内 HES 组、血浆组输入的白蛋白分别为 (111 ± 4) 、 (105 ± 5) g。两组患者均行足背动脉穿刺测定有创血压,浅度创面外用质量分数 1% 磺胺嘧啶银霜,深度创面于伤后 3~7 d 行手术治疗,其余的抗感染、早期肠内营养、肠外营养等治疗措施均相同。

3. 观察项目及检测指标:(1)监测两组患者伤后 24 h 内心率、血压、中心静脉压及尿量。(2)记录两组患者伤后第 1、2 个 24 h 胶体输入量及进出量比。进出量比 = 该时段液体输入总量 ÷ 该时段液体排泄总量。(3)检测两组患者伤后 1、3、7、14 d 血清总蛋白、白蛋白、血红蛋白,检测伤后 1、3、14 d 凝血酶原时间、纤维蛋白原、血小板计数。(4)于两组患者伤后 1、7、14 d 检测反映肝、肾功能的部分指标。(5)观察两组患者变态反应的发生情况及出血情况。

4. 统计学处理:计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件行 t 检验。

结 果

1. HES 组与血浆组患者伤后 24 h 内心率、血压、中心静脉压及尿量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者伤后 24 h 内血容量相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心率 (次/min)	血压 (mm Hg)	中心静脉压 (cm H ₂ O)	尿量 (ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)
HES 组	118 ± 7	116.2 ± 2.6/75.1 ± 2.2	7.0 ± 0.7	0.98 ± 0.09
血浆组	116 ± 12	114.5 ± 3.4/78.1 ± 2.8	6.9 ± 0.9	0.95 ± 0.14

注:两组患者均为 33 例;1 mm Hg = 0.133 kPa, 1 cm H₂O = 0.098 kPa

2. HES 组与血浆组的第 1、2 个 24 h 进出量比组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者伤后第 1、2 个 24 h 胶体输入量和进出量比的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	伤后第 1 个 24 h		伤后第 2 个 24 h	
	胶体输入量(ml)	进出量比	胶体输入量(ml)	进出量比
HES 组	1 529 ± 328	8.8 ± 1.3	799 ± 172	9.0 ± 1.2
血浆组	1 598 ± 452	8.0 ± 1.5	816 ± 235	8.6 ± 1.4

注:两组患者均为 33 例

3. HES 组患者伤后 1、3 d 的血清总蛋白和白蛋白明显低于血浆组($P < 0.01$);伤后 7 d 两组白蛋白基本接近($P > 0.05$),HES 组总蛋白仍明显低于血浆组($P < 0.01$);伤后 14 d 两组血清蛋白水平均有所上升且比较接近($P > 0.05$);两组伤后 1、3、7、14 d 血红蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。两组在伤后 1、3、14 d 的凝血酶原时间、纤维蛋白原及血小板计数均基本正常,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 4 两组患者伤后血清蛋白及血红蛋白水平的变化 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	检测指标	伤后时间(d)			
			1	3	7	14
HES 组	33	总蛋白	31 ± 3*	30 ± 3*	40 ± 4*	58 ± 8
		白蛋白	20.4 ± 3.6*	18.4 ± 2.3*	21.4 ± 3.7	24.2 ± 2.9
		血红蛋白	148 ± 5	130 ± 6	115 ± 5	130 ± 4
血浆组	33	总蛋白	45 ± 4	39 ± 3	45 ± 4	58 ± 9
		白蛋白	24.5 ± 4.3	21.3 ± 3.9	22.2 ± 3.4	25.2 ± 3.2
		血红蛋白	147 ± 7	131 ± 5	117 ± 4	129 ± 4

注:与血浆组比较, * $P < 0.01$

表 5 两组患者伤后部分凝血功能指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	检测指标	伤后时间(d)		
			1	3	14
HES 组	33	凝血酶原时间(s)	13.0 ± 1.3	11.0 ± 1.2	12.6 ± 0.9
		纤维蛋白原(g/L)	3.0 ± 0.5	4.6 ± 0.8	3.3 ± 0.6
		血小板计数($\times 10^9/L$)	103 ± 20	136 ± 8	286 ± 25
血浆组	33	凝血酶原时间(s)	13.2 ± 1.4	11.7 ± 1.0	13.0 ± 1.2
		纤维蛋白原(g/L)	3.3 ± 0.4	4.3 ± 0.9	3.3 ± 0.6
		血小板计数($\times 10^9/L$)	103 ± 23	147 ± 15	279 ± 26

4. 肝功能检查结果显示, 两组患者在伤后 1、7、14 d 均有一定例次出现血清丙氨酸转氨酶轻度或中度升高, 其中 HES 组丙氨酸转氨酶异常的例次分别为 1、7、5, 血浆组分别为 2、10、6。两组患者肾功能指标均未见异常。

5. HES 组患者未见变态反应发生, 血浆组患者有 4 例出现荨麻疹, 经肌内注射 20 g/L 苯海拉明后症状均消失。两组患者换药时均无明显的出血倾向, 治疗期间未见创面或静脉穿刺点有异常出血。

讨 论

烧伤休克期液体复苏胶体需要量大, 但天然胶体如异体血浆、白蛋白和全血的供应非常紧张且容易带来交叉感染, 因此人们一直致力于研制血浆代用品。

目前临床上可使用的血浆代用品主要有明胶类、HES 类和糖苷类。理想的合成胶体应具备以下条件: (1) 扩容效能接近人体白蛋白; (2) 相对分子质量的分布更加集中; (3) 过敏或类过敏反应较轻或无; (4) 不干扰交叉配血、不影响异体血输入; (5) 无肾毒性; (6) 排泄迅速, 不会长时间滞留在机体任何组织器官内; (7) 容易储存和运输, 价格便宜; (8) 能增加血容量, 不损害肺功能^[1]。

30 年前最早由美国注册的 HES 溶液为 Hespan (60 g/L HES 450/0.7), 是一种相对分子质量较高的高取代级 HES, 血容量扩张作用明显而持久, 但会

加重出血。新型 HES (130/0.4) 平均相对分子质量恰略高于肾阈值, 由于制造工艺的改进, 其中单个 HES 分子的相对分子质量均接近平均值, 使其不良反应更小和安全性更大, 其安全剂量可达 50 ml · kg⁻¹ · d⁻¹, 并适用于儿童^[2,3]。目前该制剂已开始用于骨科、普通外科、心脏外科手术的术中补液并初见成效^[4-6], 但应用于烧伤患者鲜见报道。

从理论上讲, HES 130/0.4 可以作为人工胶体应用于烧伤液体复苏。烧伤后第 1 天创面渗出增加, 主要是细胞外缺钠缺水, 需大量补钠以恢复细胞外液的渗透压。单纯补充电解质溶液对细胞外液渗透压的维持时间短、输入液体量多, 年龄较大尤其是心肺功能欠佳的患者难以承受; 而天然胶体不能留在血管内维持胶体渗透压, 若渗漏到组织间隙反而影响水肿液的回吸收, 增加感染的机会。因此国内同行坚持烧伤休克期液体复苏要同时兼顾电解质与胶体的原则。鉴于前述原因, 目前伤后第 1 个 24 h 内所给予的液体中, 天然胶体的比例趋于下降。HES 130/0.4 在烧伤休克期作为人工胶体用于患者体内, 由于其平均相对分子质量 (约 130 000) 较白蛋白大, 不容易渗漏到组织间隙中, 即使有少量渗漏也会逐渐被降解代谢, 对组织水肿液回吸收影响较小, 减少了输液总量过多带来的不良影响。另外 50 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ 的安全剂量可基本满足大面积烧伤患者对胶体的需求。本研究中, HES 组伤后第 1 个 24 h 最大用量为 3 000 ml, 未超过该安全剂量。

本研究结果显示, HES 组与血浆组患者均顺利度过烧伤休克期。虽然烧伤后早期血浆组因毛细血管半透膜功能受损而使大部分白蛋白渗漏到组织间隙, 但伤后 18 h 左右毛细血管半透膜功能逐渐恢复^[7], 第 2 个 24 h 输入的血浆大部分能保留在血管内维持胶体渗透压, 其中大量的白蛋白和其他成分有利于创面修复。根据表 4 结果, HES 组患者烧伤后 1、3 d 血清白蛋白及总蛋白明显低于血浆组 ($P < 0.01$), 伤后 7 d 血清总蛋白仍明显低于血浆组 ($P < 0.01$), 说明超过伤后 48 h 对患者应加强补充血浆或白蛋白。如果血浆来源不成问题, 应该争取在伤后第 1 个 24 h 后及时补充, 否则伤后 3 d 血清白蛋白仅为 18.4 g/L 左右, 显然不利于后期治疗。

两组患者肝功能指标变化相似, 符合烧伤后的病情变化规律^[8,9]。凝血功能的主要指标也基本处于正常范围, 临床上未见明显出血倾向。血浆组荨麻疹发生率相对较高。本试验结果表明, 用 HES

130/0.4 部分代替血浆用于烧伤患者休克期的液体复苏治疗,不良反应少,有一定疗效。

参 考 文 献

- 1 Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol*, 2005, 71: 741 - 758.
- 2 Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, et al. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg*, 2001, 92: 1402 - 1407.
- 3 Dieterich HJ. Recent developments in European colloid solutions. *J Trauma*, 2003, 54(5 Suppl): 26 - 30.
- 4 Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, et al. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: a randomised, double-blind study. *Drugs R D*, 2004, 5: 1 - 9.

- 5 Lang K, Suttner S, Boldt J, et al. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth*, 2003, 50: 1009 - 1016.
- 6 Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 2000, 47: 1207 - 1215.
- 7 郭振荣. 烧伤休克期的治疗. 见: 盛志勇, 郭振荣, 主编. 危重烧伤治疗与康复学. 北京: 科学出版社, 2000. 64 - 70.
- 8 陈炯, 韩春茂, 余朝恒. 纳米银用于烧伤患者创面后银代谢的变化. *中华烧伤杂志*, 2004, 20: 161 - 163.
- 9 Nishiura T, Nishimura T, deSerres S, et al. Gene expression and cytokine and enzyme activation in the liver after a burn injury. *J Burn Care Rehabil*, 2000, 21: 135 - 141.

(收稿日期: 2005 - 10 - 21)

(本文编辑: 赵敏)

· 经验交流 ·

肝素钠软膏对深 II 度烧伤瘢痕增生的预防作用

徐立伟 蔡少甫 周玉新 员科 王艳青 庞书琴

临床资料: 2004 年 3 月—2005 年 5 月, 笔者单位收治了 45 例深 II 度烧伤患者, 其中男 25 例、女 20 例, 年龄(29 ± 11) 岁, 烧伤面积(4.6 ± 2.2)% TBSA, 于伤后(18.6 ± 1.6) d 创面自然愈合, 随机分为对照组 22 例和用药组 23 例。

治疗方法及评分标准: 对照组创面愈合后未行任何处理; 用药组于创面愈合后 1 周立即均匀涂抹肝素钠软膏(山东正大福瑞达制药有限公司) 3 次/d, 持续 6 个月。在创面愈合后 0(即创面愈合后即时)、1、3、6 个月随访, 参照文献 [1] 观察创面瘢痕增生情况并评分。(1) 瘙痒和刺痛: 瘙痒和(或) 刺痛无法忍受且影响睡眠为 3 分, 有瘙痒和(或) 刺痛感但不影响睡眠为 2 分, 偶有或无瘙痒与(或) 刺痛感为 1 分。(2) 充血: 瘢痕外观呈紫红色为 3 分, 淡红色为 2 分, 仅有色素沉着为 1 分。(3) 外观: 瘢痕组织凸起、高低不平、质地坚硬、表皮菲薄为 3 分, 瘢痕厚于正常组织但质地较软为 2 分, 瘢痕组织扁平为 1 分。将 3 项评分相加即为瘢痕的总评分, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 10.0 统计软件行 *t* 检验。

结果: 对照组、用药组患者创面愈合时间各为(18.5 ± 1.3)、(18.6 ± 1.8) d。创面愈合后 0、1、3、6 个月, 对照组患者瘢痕总评分分别为(3.6 ± 0.5)、(5.2 ± 0.8)、(6.8 ± 0.7)、(7.5 ± 0.6) 分; 用药组分别为(3.7 ± 0.5)、(4.6 ± 0.5)、(4.8 ± 0.6)、(5.1 ± 0.6) 分。两组创面愈合时间及愈合后 0、1 个月时瘢痕总评分差异无统计学意义($P > 0.05$);

愈合后 3、6 个月, 对照组瘢痕总评分明显高于用药组($P < 0.01$)。用药组患者未出现明显不良反应。

讨论 深 II 度烧伤创面自然愈合后瘢痕发生率高, 且多为增生性瘢痕。增生性瘢痕主要临床表现为瘙痒或刺痛、组织充血、局部组织凸起变硬, 至今仍不理想的治疗方法。近来研究表明, 肝素钠除了具有抗凝血的作用外, 还有抗感染、止痛、促进再上皮化以及促进再血管化作用, 局部应用还可促进胶原重建, 加强组织修复, 使愈合皮肤光滑^[2-4]。也有研究提示, 局部外用肝素钠对瘢痕增生可能有预防作用^[1]。本研究结果显示, 用药组在创面愈合后 3、6 个月的瘢痕总评分明显低于对照组, 提示局部应用肝素钠软膏可能为预防烧伤后瘢痕增生提供了一种有效的方法。

参 考 文 献

- 1 杨勇, 潘亚菊, 夏照帆. 局部注射重组人干扰素 γ 治疗瘢痕增生 48 例疗效观察. *中华烧伤杂志*, 2004, 20: 177 - 178.
- 2 Saliba MJ Jr. Heparin in the treatment of burns: a review. *Burns*, 2001, 27: 349 - 358.
- 3 张文安, 岑瑛, 李文, 等. 肝素对 II 度烫伤大鼠肠道细菌移位影响的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2002, 18: 52.
- 4 岑瑛, 罗攀, 严小蓉. 肝素对深 II 度烧伤大鼠的影响. *中华烧伤杂志*, 2001, 17: 174 - 176.

作者单位: 835000 新疆伊宁, 解放军第十一医院烧伤科(徐立伟、周玉新、员科、王艳青、庞书琴); 解放军第一七五医院烧伤科(蔡少甫)

(收稿日期: 2005 - 12 - 23)

(本文编辑: 莫愚)