

# 艾司洛尔与米力农联用对感染性休克患者血乳酸清除率及碱剩余水平影响的相关分析

肖振涛<sup>1,2</sup> 左玲<sup>1,2</sup> 张国庆<sup>3</sup> 聂绍良<sup>1,2</sup>

**【摘要】目的** 探讨Esmolol与Milinone联合用药治疗感染性休克的临床疗效。**方法** 选择本院2010年2月至2015年10月收治的102例感染性休克患者,随机分为两组,其中治疗组63例,对照组39例;对两组患者的血乳酸清除率和碱剩余等血清学指标进行比较。**结果** 两组患者平均动脉压、心指数、体循环阻力指数及中心静脉压在治疗期间差异均无统计学意义,治疗过程中治疗组和对照组患者血乳酸浓度均逐渐下降,但治疗组患者下降程度更为显著( $t = 2.41, P = 0.02$ );治疗组患者治疗后每个时间段乳酸清除率均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 感染性休克患者往往出现明显的动脉血乳酸水平上升、碱剩余下降等代谢性酸中毒状态,Esmolol与Milinone联合用药能够在一定程度上缓解上述状态。动脉血乳酸清除率和碱剩余作为血清学指标对该类患者的预后的判断有参考意义。

**【关键词】** 艾司洛尔; 米力农; 血乳酸; 碱剩余

**Correlation of Esmolol combined with Milinone on blood lactate clearance and residual alkaline level in patients with septic shock** Xiao Zhentao<sup>1,2</sup>, Zuo Ling<sup>1,2</sup>, Zhang Guoqing<sup>3</sup>, Nie Shaoliang<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>*Emergency Department of The 169th Hospital of PLA, Hengyang 421000, China;* <sup>2</sup>*Emergency Department of Xiangnan Hospital, College of Medicine, Hunan Normal University, Hengyang 421000, China;* <sup>3</sup>*Department of Pharmacy of The 169th Hospital of PLA, Hengyang 421000, China*  
Corresponding author: Nie Shaoliang, Email: zhentaoxiao@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy of Esmolol combined with Milinone in the treatment of septic shock. **Methods** Total of 102 cases of septic shock treated in our hospital from February 2010 to October 2015 were collected and randomly divided into two groups as treatment group (63 cases) and control group (39 cases). The evaluation criteria of blood lactate clearance rates and alkaline residual index were compared, respectively. **Results** Mean arterial pressure, cardiac index, systemic vascular resistance index and central venous pressure had no significant differences in the two groups of patients during treatment. However, blood lactate concentrations were gradually decreased in the treatment group and the control group, and the treatment group decreased more significantly in treatment group ( $t = 2.41, P = 0.02$ ). Moreover, the lactate clearance rates in the treatment group of each time period after treatment were significantly higher than the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The patients with septic shock often have significant metabolic acidosis such as elevated arterial blood lactate levels and alkaline residual decrease, and Esmolol plus Milinone could alleviate these conditions to some extent. The arterial lactate clearance rate and the residual alkali as serological indicators are of prognostic significance.

**【Key words】** Esmolol; Milinone; Blood lactate; Alkali residual

感染性休克是由于感染灶中有害代谢产物进入循环系统所导致的组织器官缺血缺氧的临床表现,具

有病情危重、进展快、预后较差等特点<sup>[1-4]</sup>。艾司洛尔(Esmolol)和米力农(Milinone)可以降低心脏负荷、改善血管状态,近年来开始用于感染性休克的治疗<sup>[5-8]</sup>。为探索上述药物的疗效,本研究选取了感染性休克最常检测的两个血清学指标:动脉血乳酸清除率和碱剩余进行了检测,并在本研究中对这两个指标与Esmolol和Milinone的疗效进行相关性分析。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.05.008

基金项目: 军队青年科学基金(No. 13QN055)

作者单位: 421000 衡阳市,解放军第一六九医院急诊科<sup>1</sup>、药剂科<sup>3</sup>;

421000 衡阳市,湖南师范大学附属湘南医院急诊科<sup>2</sup>

通信作者: 聂绍良, Email: zhentaoxiao@126.com

## 资料与方法

## 结 果

### 一、临床资料

病例来源为本院2010年2月至2015年10月收治的102例感染性休克患者,其中男性52例,女性50例,年龄34~80岁,平均年龄( $64.5 \pm 5.6$ )岁,急性生理与慢性健康(APACHE-II)评分8~36分,平均( $26.7 \pm 5.8$ )分。按照2008年美国胸科医师协会/危重病医学会诊断标准确诊<sup>[9]</sup>,所有患者均被告知相关的临床病例信息可能会被用于科学研究并签署知情同意书,研究通过医院伦理委员会审查。研究分为治疗组合对照组,两组患者均以常规的抗感染、抗休克治疗,治疗组额外接受Esmolol和Milinone治疗,治疗组患者63例,对照组患者39例。两组治疗期间均接受动脉血乳酸清除率、碱剩余定时监测。

排除:①放弃治疗患者;②病例资料不完整;③不能耐受药物不良反应者;④发病24 h内曾接受碳酸氢钠注射纠正酸中毒治疗。

### 二、治疗方案

患者入院均于本院重症监护病房(ICU)进行住院治疗,常规建立血管通道,行锁骨下、股动脉置管,密切监测心电图、血压和血氧饱和度等,并参照感染性休克患者早期目标指导治疗指南行常规治疗。在此基础上加用Esmolol和Milinone治疗:Esmolol按照 $20 \sim 80 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉泵入,随心率调整用量,控制静息心率在110次/min以下;Milinone按照 $0.375 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉泵入,首次泵入剂量为 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,后根据患者心指数(心率 $\times$ 每搏输出量)与体表面积(比值)调整维持剂量,控制心指数在 $2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 以上。

### 三、观察指标

比较治疗组和对照组患者入院后不同时间段的血流动力学(0 h、2 h、3 h、4 h)变化以及入院后动脉血乳酸、乳酸清除率、碱剩余(0 h、6 h、12 h、24 h、48 h)变化,其中血流动力学指标包括心率、平均动脉压、心指数、每搏指数、体循环阻力指数、中心静脉压,检测方法为脉搏指示连续心排量监测法<sup>[5]</sup>;动脉血乳酸、乳酸清除率、碱剩余均通过血气分析得出。

### 四、统计学处理

对本临床研究的所有数据采用SPSS 13.0进行分析,比较治疗组与对照组患者的基本临床资料采用 $\chi^2$ 检验,观察指标变化采用 $t$ 检验,检验水准设定为 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 一、两组患者的生存情况

入组102例患者中共存活68例,存活率为66.67%,其余34例患者均因感染性休克全身炎症反应加重、多器官功能衰竭病死。

### 二、血流动力学指标检测

两组患者平均动脉压、心指数、体循环阻力指数及中心静脉压在治疗期间无显著变化( $P > 0.05$ ),治疗组患者治疗2 h后心率显著降低( $t = 2.25$ 、 $P = 0.03$ )、每搏指数显著上升( $t = 2.41$ 、 $P = 0.02$ );治疗组患者治疗3 h后心率显著降低( $t = 2.08$ 、 $P = 0.05$ )、每搏指数显著上升( $t = 2.24$ 、 $P = 0.03$ );治疗组患者治疗4 h后心率显著降低( $t = 2.1$ 、 $P = 0.04$ )、每搏指数显著上升( $t = 2.07$ 、 $P = 0.05$ );而治疗组患者的平均动脉压、心指数、体循环阻力指数和中心静脉压治疗后较治疗前差异均无统计学意义。而对照组患者治疗后心率、平均动脉压、心指数、每搏指数、体循环阻力指数、中心静脉压差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

### 三、两组患者的血气分析

治疗组患者0 h血乳酸浓度低于对照组,其碱剩余高于对照组,治疗后治疗组、对照组患者血乳酸浓度均逐渐下降,治疗组患者下降程度更为显著( $P < 0.05$ ),且治疗组患者治疗6、12、24、48 h后乳酸清除率和碱剩余均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组碱剩余持续上升,而对照组碱剩余在上升24 h后迅速下降,详见表2。

## 讨 论

感染性休克是由于严重的感染导致体内广泛非损伤性组织破坏和体内毒性产物吸收时发生,发病率和病死率均很高,因组织灌注严重不足,机体严重缺氧,常伴有乳酸代谢紊乱,导致高乳酸血症,成为多脏器功能障碍综合征的危险因素<sup>[10-15]</sup>。目前临床针对感染性休克已存在一系列完善的救治方案,使患者的生存率得到了一定程度的保证。但多数学者对预测感染性休克患者的预后指标仍未达到统一共识。本研究通过所收住的感染性休克患者入院后不同时段的血乳酸和碱剩余水平,分析其在感染性休克重症患者中对病情评估的作用。

血乳酸增高可反映疾病严重程度血乳酸和各种原因引起的休克病死率相关,其中研究较多的是

失血性与感染性休克。乳酸增高破坏了内环境的稳定。导致心功能下降和机体氧代谢失衡,最后发展为多器官功能障碍。研究发现,血乳酸浓度反映了组织缺氧程度,与病情的严重程度呈正相关<sup>[16-18]</sup>。碱剩余表示血液中碱储备增加或减少的量,为间接评估因组织灌注不足引起酸中毒严重程度及持续时间的一项敏感指标,可独立预测创伤后并发症及病死率<sup>[19-22]</sup>。碱剩余与氧债间存在很好的相关性,严

重脓毒症和脓毒症休克时机体存在不同程度的组织灌注障碍和氧合障碍,使乳酸生成增加。而在严重脓毒症和脓毒症休克患者常规血流动力学监测指标改变之前,已经存在组织低灌注和缺氧,乳酸水平也已升高。

本研究发现,经Esmolol联用Milrinone治疗后,血乳酸水平进一步下降,碱剩余逐渐恢复至正常范围。而对照组乳酸清除率较低,甚至血乳酸水平

表1 两组患者入院期间血流动力学指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	心率 (次/min)	平均动脉压 (mmHg)	心指数 [ $L \cdot \min^{-1} \cdot (m^2)^{-1}$ ]
治疗组	63			
0 h		138.6 $\pm$ 23.4	72.1 $\pm$ 11.2	2.6 $\pm$ 0.7
2 h		111.2 $\pm$ 15.6	67.4 $\pm$ 14.2	2.6 $\pm$ 0.5
3 h		105.3 $\pm$ 12.0	72.3 $\pm$ 15.1	3.1 $\pm$ 0.6
4 h		104.1 $\pm$ 11.2	72.6 $\pm$ 12.7	2.4 $\pm$ 0.3
对照组	39			
0 h		132.3 $\pm$ 12.3	71.2 $\pm$ 13.4	2.2 $\pm$ 0.1
2 h		131.2 $\pm$ 14.2	71.2 $\pm$ 13.1	2.6 $\pm$ 0.2
3 h		130.1 $\pm$ 12.6	71.2 $\pm$ 11.0	2.7 $\pm$ 0.4
4 h		131.5 $\pm$ 12.3	71.2 $\pm$ 11.2	2.3 $\pm$ 0.6
组别	例数	每搏指数 ( $ml/m^2$ )	体循环阻力指数 [ $kPa \cdot s / (L \cdot m^2)$ ]	中心静脉压 (mmHg)
治疗组	63			
0 h		16.2 $\pm$ 4.8	216.5 $\pm$ 83.1	16.5 $\pm$ 4.2
2 h		30.2 $\pm$ 7.6	211.2 $\pm$ 74.2	11.9 $\pm$ 4.2
3 h		33.2 $\pm$ 11.1	190.7 $\pm$ 71.8	11.3 $\pm$ 3.6
4 h		31.9 $\pm$ 10.2	191.4 $\pm$ 72.8	13.5 $\pm$ 2.6
对照组	39			
0 h		15.1 $\pm$ 2.2	221.3 $\pm$ 80.5	17.1 $\pm$ 5.8
2 h		15.1 $\pm$ 3.7	208.1 $\pm$ 61.2	16.1 $\pm$ 6.1
3 h		17.4 $\pm$ 3.1	211.1 $\pm$ 59.1	12.2 $\pm$ 3.1
4 h		18.2 $\pm$ 3.1	202.7 $\pm$ 52.7	12.4 $\pm$ 5.6

表2 两组患者入院期间血气分析结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血乳酸浓度 (mmol/L)	乳酸清除率 (%)	碱剩余 (mmol/L)
治疗组	63			
0 h		5.56 $\pm$ 1.03	—	-11.21 $\pm$ 0.58
6 h		3.99 $\pm$ 0.67	31.64 $\pm$ 2.11	-5.12 $\pm$ 0.53
12 h		2.36 $\pm$ 0.53	37.45 $\pm$ 2.81	-1.08 $\pm$ 0.42
24 h		1.42 $\pm$ 0.29	40.14 $\pm$ 3.12	1.31 $\pm$ 0.32
48 h		1.22 $\pm$ 0.38	26.22 $\pm$ 2.745	4.01 $\pm$ 0.22
对照组	39			
0 h		7.16 $\pm$ 1.66	—	-14.21 $\pm$ 1.01
6 h		6.45 $\pm$ 1.28	5.12 $\pm$ 1.22	-12.37 $\pm$ 1.14
12 h		6.56 $\pm$ 1.12	8.36 $\pm$ 1.28	-9.76 $\pm$ 0.87
24 h		5.88 $\pm$ 0.67	7.64 $\pm$ 1.36	-9.24 $\pm$ 0.28
48 h		6.11 $\pm$ 0.87	-1.79 $\pm$ 0.59	-11.32 $\pm$ 0.63

注: “—”表示无相关数值



呈上升趋势,碱剩余恢复至正常的趋势不明显,提示机体仍处于缺氧和应激状态,治疗反应性差,向多器官功能衰竭发展的可能性大为增加,提示碱剩余恢复情况与预后有关联。此外,本研究中,对照组患者入院时血乳酸浓度即处于较高水平,且碱剩余负值较高,这有助于早期发现严重感染性休克患者,有效预测其预后并指导相应的临床治疗方案。Esmolol是一种高选择性 $\beta$ 受体阻滞剂。具有起效快,超短效的特点,静脉分布半衰期为2 min,清除期9 min,适合危重症患者应用<sup>[23-24]</sup>。Milinone为磷酸二酯酶同工酶III抑制剂,通过抑制cAMP的降解,增高细胞内cAMP浓度,增加肌膜 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,产生正性肌力作用。磷酸二酯酶抑制剂的正性肌力作用并非通过心肌细胞膜上的 $\beta$ 受体产生,从而利于 $\beta$ 受体阻滞剂引入<sup>[25]</sup>。有研究证实小剂量 $\beta$ 受体阻滞剂联用Milinone可改善细胞肌浆网 $\text{Ca}^{2+}$ 处理功能。本研究中,治疗组患者在经Esmolol联用Milinone治疗后,其心率显著下降,每搏指数显著上升,提示Esmolol和Milinone联合应用治疗合并低心输出量和快速心律失常的感染性休克患者具有合理性。

综上所述,感染性休克患者往往出现明显的动脉血乳酸水平上升、碱剩余下降等代谢性酸中毒状态,Esmolol联用Milinone能够在一定程度上缓解上述状态。动态监测乳酸清除率及碱剩余可以综合评估感染性休克患者治疗的疗效和病情,早期对这些因素进行监测并采取及时的治疗措施可以提高感染性休克患者治愈率,降低病死率。而对动脉血乳酸清除率和碱剩余的定时检测有助于对患者预后的预测,对指导治疗方案具有积极意义。

### 参 考 文 献

- [1] Oudemans-van Straaten HM, Elbers PW. How to explain and exploit the beneficial effects of high-volume hemofiltration on hemodynamics and strong ion gap[J]. *Intens Care Med*,2013,39(6):1140-1142.
- [2] Du B, An Y, Kang Y, et al. Characteristics of critically ill patients in ICUs in mainland China[J]. *Crit Care Med*,2013,41(1):84-92.
- [3] Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock[J]. *Crit Care*,2002,6(6):500-508.
- [4] Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study[J]. *Crit Ultrasound J*,2012,4(1):8-21.
- [5] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2013,310(16):1683-1691.
- [6] Wang Z, Wu Q, Nie X, et al. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective,

- randomized trial[J]. *Clin Drug Investig*,2015,35(11):707-716.
- [7] Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats[J]. *Crit Care Med*,2005,33(10):2294-2301.
- [8] 杨圣强, 刘贞, 杨文宝, 等.  $\beta$ 受体阻滞剂对脓毒性休克患者的心脏保护作用及对血流动力学影响的前瞻性研究[J]. *中华危重病急救医学*,2014,26(10):714-717.
- [9] Williams KB, Christmas AB, Heniford BT, et al. Arterial vs venous blood gas differences during hemorrhagic shock[J]. *World J Crit Care Med*,2014,3(2):55-57.
- [10] 宋秋鸣, 武道荣, 冯开俊. 动脉血乳酸清除率及碱剩余在感染性休克患者中的动态监测价值[J]. *实用医学杂志*,2013,29(21):3521-3523.
- [11] 王忠勇, 赵宏胜, 张彬, 等. 早期动脉血碱剩余及乳酸清除率的监测在严重脓毒症中的价值[J]. *南通大学学报(医学版)*,2013,33(1):17-19.
- [12] 黄祥卫. 早期液体复苏后对感染性休克患者血压、血乳酸清除率的影响[J]. *医学信息: 下旬刊*,2012,25(7):382-383.
- [13] Marty P, Roquilly A, Vallée F, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study[J]. *Ann Intensive Care*,2013,3(1): 1-7.
- [14] 韦志伟. 重症脓毒症患者动态监测血乳酸的预后价值[J]. *中国医药导报*,2011,6(30):96-97.
- [15] Young BC, Prittie JE, Fox P, et al. Decreased central venous oxygen saturation despite normalization of heart rate and blood pressure post shock resuscitation in sick dogs[J]. *J Vet Emerg Crit Care*,2014,24(2):154-161.
- [16] Van HG. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise[J]. *Acta Physiol*,2010,199(4):499-508.
- [17] Dellinger RP, Cadet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*,2004,32(3):858-873.
- [18] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*,2004,32(8):1637-1642.
- [19] Van HG. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise[J]. *Acta Physiol*,2010,199(4):499-508.
- [20] Dellinger RP, Cadet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*,2004,32(3):858-873.
- [21] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*,2004,32(8):1637-1642.
- [22] Lindsay AJ, Xu M, Sessler DI, et al. Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients[J]. *The Annals of thoracic surgery*,2013,95(2):486-492.
- [23] Christensen S, Johansen MB, Tønnesen E, et al. Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study[J]. *Crit Care*,2011,15(2):87-89.
- [24] Macchia A, Romero M, Comignani PD, et al. Previous prescription of  $\beta$ -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis[J]. *Crit Care Med*,2012,40(10):2768-2672.
- [25] Balik M, Rulisek J, Leden P, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock[J]. *Wien Klin Wochenschr*,2012,124(15-16):552-556.

(收稿日期: 2016-09-27)

(本文编辑: 孙荣华)

肖振涛, 左玲, 张国庆, 等. 艾司洛尔与米力农联用对感染性休克患者血乳酸清除率及碱剩余水平影响的相关分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017,11(5):464-467.