

· 论 著 ·

## 小剂量垂体后叶素治疗体外循环后血管麻痹综合征

葛亚力, 史宏伟, 王晓亮, 徐晨婕, 鲍红光

(南京医科大学附属南京第一医院麻醉科 210006)

**摘要:**目的 观察小剂量垂体后叶素在体外循环后血管麻痹综合征(VS)患者治疗中的作用及其并发症。方法 对 24 例体外循环后 VS 患者分别予以小剂量垂体后叶素( $0.04 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , A 组)和去甲肾上腺素治疗(N 组), 治疗目标为达到平均动脉压(MAP) $\geq 70 \text{ mm Hg}$ , 记录两组患者的性别、年龄、体质量、心功能分级、诊断、治疗前及治疗后(治疗后 1、3、5、10、20、30、60、120 min)的血流动力学参数、尿量、肾功能、电解质、耗用去甲肾上腺素的剂量及病例数、临床并发症等。结果 予小剂量垂体后叶素治疗后 1 min MAP 和外周循环阻力指数(SVRI)均显著升高( $P < 0.01$ ), 与 N 组患者相比, A 组患者治疗后 1 min 的 MAP 升高显著( $P < 0.01$ ); 在治疗后 3 min 的心指数(CI)显著降低( $P < 0.01$ ); 中心静脉压(CVP)和平均肺动脉压(MPAP)无明显变化; 每搏量变异(SVV)明显下降( $P < 0.05$ )。尿量显著增加( $P < 0.05$ ), 血肌酐(Cr)显著下降( $P < 0.05$ )。结论 小剂量垂体后叶素治疗可明显改善体外循环后 VS 患者的血流动力学, 并改善肾功能。

**关键词:** 垂体后叶素; 血管麻痹综合征; 体外循环; 去甲肾上腺素

**中图分类号:** R544.205; R654.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)10-1190-03

### Effects of low dose pituitrin in vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass

GE Ya-li, SHI Hong-wei, WANG Xiao-liang, et al.

(Department of Anesthesiology, Affiliated Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

**Abstract: Objective** To assess the effects of low dosage of pituitrin in vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** We studied 24 cases of vasoplegic syndrome after CPB between January 2008 and December 2008. Some patients remained in shock despite fluid resuscitation were infused low dosage of pituitrin at the rate of  $0.04 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (group A), others were given noradrenaline at a starting rate of  $0.05 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (group N). Noradrenaline dosage was adjusted to maintain the mean arterial pressure(MAP)  $\geq 70 \text{ mm Hg}$ . Hemodynamic, urine output, creatinine, noradrenaline dosage and clinical adverse side effects were recorded. **Results** A small dose of pituitrin increased MAP, systemic vascular resistance index(SVRI) and urine output ( $P < 0.01$ ), MAP of the patients in group A were significantly higher than those in group N at 1 min after therapy. Heart rate(HR), cardiac index(CI), stroke volume variation(SVV) and creatinine (Cr) decreased. Central venous pressure(CVP) and mean pulmonary arterial pressure(MPAP) had no difference. **Conclusion** Supplementary a low-dosage of pituitrin infusion can improve cardiocirculatory function and renal function in vasoplegic syndrome after CPB.

**Key words:** pituitrin; vasoplegic syndrome; cardiopulmonary bypass; noradrenaline

血管麻痹综合征(vasoplegic syndrome, VS)是以严重低血压伴血流动力学高排低阻为特征的一种难治性休克, 因其死亡率较高而成为体外循环心脏手术后一种严重的并发症而倍受关注<sup>[1]</sup>。VS 的治疗以持续应用血管收缩药——去甲肾上腺素为主, 近年来国外应用精氨酸血管加压素(AVP)治疗成为研究的热点<sup>[2-3]</sup>, AVP 是最重要的内源性应激激素之一, 尤其是在休克状态时使用外源性 AVP 可维持血管张力。精氨酸血管加压素为垂体后叶素的主要成分, 而国内尚无小剂量垂体后叶素在该方面的临床应用报道。本研究旨在评价小剂量垂体后叶素治疗体外循环后 VS 的临床作用。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 2008 年 1~12 月本院完成体外循环心脏手术 527 例, 出现 VS 患者 24 例, 其中男 9 例, 女 15 例, 年龄( $62.16 \pm 17.58$ )岁, 体质量( $56.38 \pm 16.82$ )kg。患者均符合体外循环后 VS 的以下血流动力学特征<sup>[4]</sup>: (1)持续存在的严重低血压, 平均动脉压小于  $70 \text{ mm Hg}$ ; (2)心输出量正常或升高, 心脏指数大于  $2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ; (3)体循环血管阻力降低, 体循环血管阻力指数小于  $1400 \text{ dyn} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{m}^{-2}$ ; (4)心脏充盈压降低, 肺毛细血管楔压  $4 \sim 11 \text{ mm Hg}$ ; (5)即使补充的液体量达到很大剂量时, 也不足以使血流动力学参数恢复。

**1.2 方法与监测** 所有患者均实施有创动脉压监测, 16 例患

者置置肺动脉导管, 8 例患者置置双腔中心静脉导管, 使用 HP 多功能监护仪和爱德华生命科学公司唯捷流 Vigileo 监测仪监测心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、肺毛细血管楔压(PCWP)、心指数(CI)、体循环血管阻力指数(SVRI)、容量变异(SVV)等血流动力学指标。符合上述 VS 特点的患者即诊断为体外循环后 VS, 并随机分为两组: 去甲肾上腺素组(N 组, 10 人), 予去甲肾上腺素治疗; 垂体后叶素组(A 组, 14 人), 予垂体后叶素治疗。具体方案为: 两组患者的治疗目标为达到  $\text{MAP} \geq 70 \text{ mm Hg}$ 。N 组首先予负荷量去甲肾上腺素  $1 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}$ , 然后以  $0.05 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的起始速度静脉泵入使其  $\text{MAP} \geq 70 \text{ mm Hg}$ , 若 MAP 未达  $70 \text{ mmHg}$  则逐步增加去甲肾上腺素的剂量, 每次递增的时间间隔为 5 min, 递增的剂量为增加  $0.05 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。A 组患者首先予负荷量垂体后叶素  $1 \text{ u}$ , 然后以  $0.04 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的速度静脉泵入维持达到  $\text{MAP} \geq 70 \text{ mm Hg}$  的目标, 如不成功, 则加用去甲肾上腺素(方案同 N 组)维持  $\text{MAP} \geq 70 \text{ mm Hg}$ 。记录两组患者的性别、年龄、体质量、心功能分级、诊断、垂体后叶素治疗前及治疗后(治疗后 1、3、5、10、20、30、60、120 min)的血流动力学参数、尿量、肾功能、电解质、乳酸、泵入去甲肾上腺素的剂量和 A 组需要泵入去甲肾上腺素的病例数及剂量、临床并发症(缺血性皮肤损伤、新发心动过速、心绞痛、心肌梗死等)等。

**1.3 统计学方法** 所有计量资料行正态性和方差齐性检验,

表 1 各组血流动力学指标变化

指标	组别	n	治疗前	治疗后(min)							
				1	3	5	10	20	30	60	120
MAP(mm Hg)	A 组	14	57.0±5.1	73.6±9.8*△	81.4±8.7*	79.0±8.7*	74.1±8.6*	74.4±8.2*	73.3±6.6*	76.7±4.0*	76.6±6.9*
	N 组	10	57.8±5.2	86.0±10.3*	84.4±8.4*	80.1±10.1*	70.5±5.0*	72.3±5.8*	73.7±6.7*	76.5±4.2*	78.1±5.6*
HR(次/分)	A 组	14	93.3±7.9	85.6±11.0△	84.7±11.0△	85.5±9.5□	82.1±10.2#△	82.3±7.1*□	80.3±8.7*△	79.4±7.9*△	80.0±7.8*△
	N 组	10	96.4±6.8	103.7±8.9	98.3±8.7	93.5±7.9	92.0±10.6	88.7±7.2	90.3±7.8	89.8±8.1	99.7±11.4
CVP(mm Hg)	A 组	14	7.4±2.6	9.4±2.5	9.6±2.7	10.0±2.5	9.8±3.0	9.1±2.9	9.3±2.7	10.7±1.8	9.4±2.6
	N 组	10	7.7±2.4	9.2±2.7	10.0±2.6	10.0±2.8	9.1±2.7	9.7±2.9	10.3±1.7	9.7±2.8	9.5±2.5
CI(L·min <sup>-1</sup> ·cm <sup>-2</sup> )	A 组	14	3.4±0.6	3.4±0.6	2.4±0.5*	3.0±0.7	3.1±0.6	3.3±0.6	3.2±0.5	3.5±0.6	3.7±0.6
	N 组	10	3.3±0.4	3.1±0.5	2.7±0.4*	3.1±0.5	3.1±0.5	2.9±0.6	3.0±0.5	3.3±0.3	3.3±0.5
SVRI(dyn·s <sup>-1</sup> ·cm <sup>-2</sup> ·m <sup>-2</sup> )	A 组	14	1042±203	1465±294*	1732±293*	1801±292*	1760±372*	1670±369*	1723±305*	1725±280*	1763±343*
	N 组	10	972±253	1538±288*	1879±263*	1680±244*	1536±326*	1602±296*	1583±353*	1654±207*	1625±335*
SVV	A 组	14	15.4±10.3	13.5±5.2	12.0±7.7	12.0±7.0	11.5±6.6	12.1±6.7	9.9±4.1	8.5±4.2#	8.4±3.4#
	N 组	10	18.2±9.6	15.1±7.2	10.6±8.2#	12.7±6.6	15.0±6.7	12.4±6.0	8.9±5.5#	10.4±3.8#	9.8±3.4#
MPAP(mm Hg)	A 组	10	28.8±7.3	32.3±7.8	27.2±6.6△	28.2±5.0△	31.1±6.6□	29.2±6.7	29.9±6.1△	28.5±4.2△	28.4±3.4△
	N 组	7	27.4±9.7	35.8±10.2#	39.3±8.5*	42.5±11.6*	37.4±8.6*	32.6±7.1#	38.9±7.8*	40.3±8.8*	37.8±7.4*

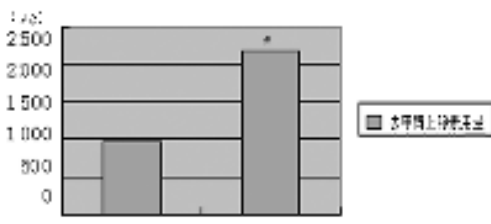
组内比较, \* : P<0.01, # : P<0.05。与 N 组比较, △ : P<0.01, □ : P<0.05。

以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以例数(百分比)表示, 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

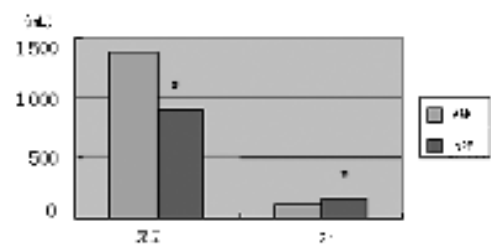
A 组所有患者经小剂量垂体后叶素治疗后血流动力学改善, 其血流动力学各项指标变化见表 1, 仅有 2 例患者追加了去甲肾上腺素治疗, 其 120 min 内的去甲肾上腺素总剂量为 (965±78)μg, 与 N 组患者的 120 min 内 (2 160±353)μg 的去甲肾上腺素总剂量相比差异有统计学意义 (P<0.01), 见图 1。

两组患者治疗 1 min 后 MAP 和 SVRI 均显著升高 (P<0.01), 与 N 组患者相比, A 组患者治疗后 1min 的 MAP 升高显著 (P<0.01); 在治疗后 3 min 两组患者的 CI 显著降低 (P<0.01), 后迅速恢复; 两组患者的 CVP 则无明显变化; MPAP 的变化两组患者有所不同, A 组患者的 MPAP 无明显变化, 而 N 组患者则明显升高; 两组患者的 SVV 出现明显下降 (P<0.05)。



# : P<0.05。

图 1 两组患者的去甲肾上腺素用量比较



# : P<0.05。

图 2 两组患者的尿量和 Cr 比较

两组患者术后 24 h 的总尿量和 Cr 值的变化见图 2, A 组患者的术后 24 h 的总尿量显著升高 (P<0.05), Cr 值显著降

低 (P<0.05)。

垂体后叶素输注期间患者未发生远端肢体缺血性皮肤损害、新发心动过速、心绞痛、心肌梗死等并发症。

3 讨 论

体外循环心脏手术后 VS 的发生机制尚不十分明确。目前认为 VS 与体外循环导致的全身炎症反应、血管活性物质的浓度改变有关<sup>[5-6]</sup>, 相关的炎症介质(包括 CO)、内毒素、血管加压素、低温等多种因素引起外周血管过度舒张而导致的低血压。VS 往往在体外循环后早期(2~6 h 内)出现, 主要表现为顽固的低血压并伴随正常或增高的心输出量, 外周血管阻力下降、右心充盈压、PCWP 降低, 并且补充液体后症状无改善或改善不明显<sup>[4]</sup>。心脏手术后 VS 的发生率文献报道为 0.4%~8%<sup>[7-8]</sup>, 本组患者发生率为 4.5%。一旦确诊为 VS, 即应早期、长时间运用缩血管药物治疗, 直到症状改善, 使用时间可达 36~48 h<sup>[4,9]</sup>。去甲肾上腺素是目前最为常用的血管收缩药。临床上常需应用大剂量去甲肾上腺素等血管活性药物来维持血压, 同时也会引发一些严重的不良反应, 如组织耗氧增加、肾脏和肠系膜血流减少、肺循环阻力增加等, 使病情陷入恶性循环, 影响患者的预后。

AVP 由下丘脑的大细胞和小细胞神经元合成, 作为机体的应急反应系统, 与交感神经和肾素-血管紧张素系统一起共同维持机体的内稳态平衡。在血浆渗透压增高, 动脉压和心脏充盈压下降的情况下诱发 AVP 的释放, 调节体内水平衡, 同时收缩血管平滑肌, 发挥缩血管效应<sup>[10-11]</sup>。目前认为感染性休克患者的低血压状态是由于血浆中 AVP 的浓度减少引起的, 并认为外源性血管加压素的应用有可能对休克患者带来益处。Argenziano 等<sup>[7]</sup>的研究显示, 发生 VS 的患者其体外循环后的 AVP 水平明显低于无 VS 组的患者。造成 AVP 减少的原因可能有: 潜在神经激素作用提高心脏充盈压, 激活心房牵张受体, 通过迷走神经抑制 AVP 释放; 体外循环后心钠素 (ANP) 常升高, 而 ANP 可抑制 AVP 分泌。此外, 自主神经功能障碍亦导致 AVP 分泌减少<sup>[12]</sup>。AVP 的不足是导致 VS 时血管张力降低的重要原因, 因而补充外源性 AVP 是近年来治疗 VS 的新的途径和研究的热点。Dunser 等<sup>[13]</sup>在 60 例 VS 患者的回顾性研究中发现, 持续输注 AVP(平均时间 31 h, 剂量 4~6 u/h)可使 MAP 上升 29%, 外周血管阻力上升 56%, 同时

HR 下降 24%，肺动脉平均压下降 11%。

垂体后叶素的有效成分是 AVP，罗哲等<sup>[14]</sup>在重症监护病房对难治性休克患者使用小剂量垂体后叶素治疗。作者应用小剂量垂体后叶素( $0.04 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )治疗体外循环后 VS，结果提示，能有效地提高外周血管阻力，维持患者血压和心排血量，而且本组病例只有 2 例患者合用了去甲肾上腺素治疗，说明小剂量垂体后叶素治疗体外循环后 VS 具有确切的效果。使用外源性 AVP 可通过激活血管平滑肌上丰富的 V1 受体，增加细胞内 IP<sub>3</sub> 钙离子浓度，阻断钾离子通道、增强肾上腺素能的作用来达到收缩外周血管、维持血管张力的目的，从而改善血流动力学、保证重要脏器的血液灌注。而且在 A 组仅有 2 例患者合用了相对较低剂量去甲肾上腺素治疗取得良好效果，提示在体外循环后 VS 治疗中应用小剂量垂体后叶素后可以明显减少去甲肾上腺素的应用剂量，甚至可不用去甲肾上腺素治疗，这样可以降低心肌氧耗，保护心脏，减少恶性心血管事件的发生。

在本研究中，与 N 组相比，A 组患者治疗后尿量增加明显，且 Cr 较低，分析原因除了改善了肾的灌注外，与小剂量垂体后叶素对肾的作用有关。在肾脏的出球小动脉上，分布着垂体后叶素作用的 V1 受体，而入球小动脉则无此受体，因此 AVP 的血管收缩效应可增加肾小球滤过率，使尿量增加，从而可以改善肾功能。

垂体后叶素的不良反应发生原因主要与大剂量持续给药相关。陈宇星等<sup>[15]</sup>收集总结了 238 例使用垂体后叶素的不良反应报道，发现主要不良反应为稀释性低钠血症，全部发生于应用垂体后叶素止血的患者。如果 24 h 累积垂体后叶素的用药量大于 90 u，可出现严重的不良反应。本研究使用  $0.04 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的小剂量垂体后叶素，24 h 累积用药量远低于 90 u，而且没观察到尿量增加后稀释性低钠血症，也未发生缺血性皮肤损害，另外未发现其他心肌缺血、心肌梗死、室性心律失常等临床不良反应的发生。由此说明小剂量的垂体后叶素极少引发临床不良反应和并发症，并且垂体后叶素治疗还可以减少去甲肾上腺素的需要量，进而减少与之有关的不良反应。

综上所述，使用小剂量的垂体后叶素 ( $0.04 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) 可使体外循环后 VS 患者的血流动力学稳定、保证重要脏器的血液灌注，改善肾功能，未见相关并发症。

#### 参考文献：

[1] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma J H, et al. Vasoplegic syndrome; a new dilemma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107(3): 942.

(上接第 1189 页)

report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival [J]. Cancer, 2004, 101(1): 3.

[2] Coleman DL. Diabetes-obesity syndromes in mice[J]. Diabetes, 1982, 31 Suppl 1: S1.

[3] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell, 1993, 75(5): 843.

[4] 孙建国, 廖荣霞, 周度金, 等. 基于基因芯片的乳腺癌干细胞 miRNAs 检测分析[J]. 重庆医学, 2007, 36(13): 1280.

[5] He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of miRNA

[2] Dünser MW, Westphal M. Arginine vasopressin in vasodilatory shock: effects on metabolism and beyond[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2008, 21(2): 122.

[3] Strohmenger HU, Krismer A, Wenzel V. Vasopressin in shock states[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2003, 6(2): 159.

[4] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma J H, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery[J]. Cardiovasc Surg, 1998, 39: 619.

[5] Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 66 Suppl 5: S12.

[6] Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1992, 54: 1236.

[7] Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116(6): 973.

[8] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116(6): 619.

[9] 熊刚, 杨康, 廖克龙, 等. 体外循环术后血管麻痹综合征的临床观察[J]. 重庆医学, 2004, 33(12): 1767.

[10] 吴冰, 菅向东, 谢永胜. 心肺脑复苏中联合应用肾上腺素、血管加压素、纳洛酮效果观察[J]. 山东医学, 2009, 49(1): 65.

[11] Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies[J]. Anesthesiology, 2006, 105(3): 599.

[12] Albright TN, Zimmerman MA, Selzman CH. Vasopressin in the cardiac surgery intensive care unit[J]. Am J Crit Care, 2002, 11(4): 326.

[13] Dunser MW, Mayr AJ, Tur A, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vaso dilatory shock: incidence and risk factors[J]. Crit Care Med, 2003, 31: 1394.

[14] 罗哲, 诸杜明, 吴肇光. 小剂量垂体后叶素治疗难治性休克[J]. 中国临床医学, 2007, 14(3): 394.

[15] 陈宇星, 陈志斌, 陈光, 等. 垂体后叶素致 SIADH 的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(5): 6401.

(收稿日期: 2009-08-05 修回日期: 2009-10-27)

genes in papillary thyroid carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(52): 19075.

[6] Mitomo S, Maesawa C, Ogasawara S, et al. Downregulation of miR-138 is associated with overexpression of human telomerase reverse transcriptase protein in human anaplastic thyroid carcinoma cell lines [J]. Cancer Sci, 2008, 99(2): 280.

[7] Visone R, Pallante P, Vecchione A, et al. Specific miRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas [J]. Oncogene, 2007, 26(54): 7590.

(收稿日期: 2009-11-04 修回日期: 2009-11-17)