

· 论 著 ·

卡维地洛联合小剂量螺内酯对曲张静脉出血的肝硬化患者再出血的预防作用

尚华¹, 张国顺^{2,3}, 王素颖², 王志源², 吴贵恺⁴, 吴迪扬⁴, 王柳青⁵

1. 唐山市传染病医院血液净化科, 河北 唐山 063000;
2. 华北理工大学附属医院消化内科, 河北 唐山 063000;
3. 华北理工大学公共卫生学院, 河北 唐山 063000;
4. 唐山市工人医院消化科, 河北 唐山 063000;
5. 唐山市弘慈医院消化科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨卡维地洛联合小剂量螺内酯对内镜下曲张静脉治疗后的肝硬化出血患者预防再出血的疗效。**方法** 选取2016年1月至2018年1月于华北理工大学附属医院收治的确诊肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血并经内镜下曲张静脉套扎、硬化治疗后的患者共100例。所选患者依据住院号随机分为观察组(卡维地洛+螺内酯组)及对照组(卡维地洛组), 每组50例。对照组予以卡维地洛治疗; 观察组在对照组治疗的基础上加用螺内酯治疗。观察两组患者治疗效果及再出血的发生率。**结果** 观察组治疗效果(治愈33例, 有效15例, 无效2例)优于对照组(治愈20例, 有效25例, 无效5例), 差异有统计学意义($Z=2.623, P=0.009$)。观察组患者治疗后门静脉主干血流量(Q_{PV})及脾脏厚度明显低于对照组, 24个月再出血发生率明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者随访时间内再出血死亡率差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患者在治疗期间乏力、头晕、心动过缓、咳嗽、低血压的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 卡维地洛联合小剂量螺内酯对内镜下曲张静脉治疗后的肝硬化出血患者能降低远期再出血风险, 但对降低再出血死亡率无明显效果。

关键词: 卡维地洛; 螺内酯; 肝硬化; 食管胃底静脉曲张出血

中图分类号: R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1204-05

Carvedilol combined with low-dose spironolactone in the prevention of rebleeding in cirrhotic patients with variceal bleeding

SHANG Hua*, ZHANG Guo-shun, WANG Su-ying, WANG Zhi-yuan, WU Gui-kai, WU Di-yang, WANG Liu-qing

* Department of Blood Purification, Tangshan Infectious Disease Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: ZHANG Guo-shun, E-mail: zguoshun@sina.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of carvedilol combined with low-dose spironolactone in the prevention of rebleeding after endoscopic variceal treatment in the cirrhotic patients with variceal bleeding. **Methods** A total of 100 cirrhosis patients who were diagnosed as gastric fundal variceal bleeding and treated by gastroscopic variceal ligation and sclerotherapy in the Affiliated Hospital of North China University of Technology from January 2016 to January 2018 were selected. The selected patients were divided into observation group and control group randomly ($n=50$, each). The control group was treated with carvedilol and the observation group was treated with spironolactone and carvedilol. The therapeutic effect and the incidence of rebleeding were observed in two groups. **Results** The therapeutic effect of the observation group (33 cured, 15 effective, 2 ineffective) was better than that of the control group (20 cured, 25 effective, 5 ineffective), and the difference was significant ($Z=2.623, P=0.009$). The portal vein main blood flow (Q_{PV}) and spleen thickness in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of rebleeding in the observation group within 24 months was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in rebleeding mortality between the two groups ($P>0.05$).

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.011

基金项目: 中国肝炎防治基金会资助项目(TQGB20170015); 河北省医学科学研究课题计划项目(20210375, 20170933); 河北省科技厅资助项目(162777133); 华北理工大学研究生创新项目(2019S49, 2019B30)

通信作者: 张国顺, E-mail: zguoshun@sina.com

There was no significant difference in the incidence of fatigue, dizziness, bradycardia, cough and hypotension between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Carvedilol combined with low-dose spironolactone could reduce the risk of rebleeding in patients with cirrhotic bleeding after endoscopic varicose vein treatment, but it has no significant effect on reducing the mortality of rebleeding.

Keywords: Carvedilol; Spironolactone; Cirrhosis; Gastric fundal variceal bleeding

Fund program: China Hepatitis Prevention Foundation Supported Program (TQGB20170015); Hebei Medical Science Research Program (2021037520170933); Science and Technology Department of Hebei Province Supported Program (162777133); Graduate Innovation Program of North China University of Technology (2019S49, 2019B30)

肝硬化是各种慢性肝炎发展的晚期阶段,而我国是乙型病毒性肝炎大国,据统计我国慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染率仍高达6.1%^[1],同时近年来脂肪性肝病的发病率也逐年攀升,这导致我国肝硬化病人的比例逐年加重,日益成为临床治疗工作的重要部分。食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化最为凶险的并发症,其发病突然,出血量大,极大地威胁着患者的生命安全。目前内镜下静脉曲张套扎、硬化治疗是公认的肝硬化静脉曲张患者治疗及预防出血有效的办法^[2]。但研究随访发现,内镜下治疗后1~2年内患者再出血复发率仍高达60%~80%^[3],所以近年来临床工作中行内镜下治疗后往往加用药物治疗预防和降低再出血的风险。本研究采用内镜下静脉曲张套扎、硬化治疗后联合卡维地洛、螺内酯治疗,探究其对预防肝硬化静脉曲张患者再出血的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年1月于华北理工大学附属医院收治的确诊肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血并经内镜下静脉曲张套扎、硬化治疗后的患者共100例。(1)诊断标准:①肝硬化的诊断按照2015年慢性乙型肝炎防治指南、丙型肝炎防治指南^[4]与2010年酒精性肝病诊疗指南^[5]等诊断标准;②食管胃底静脉曲张的确诊依靠食管胃十二指肠镜,诊断按照中华医学会消化内镜学分会2000年的诊断标准。(2)纳入标准:①确诊肝硬化基础上首次并发食管胃底静脉曲张破裂出血,并经内镜治疗后患者生命体征平稳;②患者食管胃底静脉曲张为中重度^[3];③患者既往无卡维地洛、螺内酯等相关药物服用史及内镜下治疗史。(3)排除标准:①非肝硬化性因素导致的出血,如:急性胃黏膜病变、消化性溃疡等;②心肝肾等重要脏器的功能异常;③门体分流或断流术后,肝静脉阻塞综合征及其他恶性肿瘤等;④有相关药物服用禁忌及内镜下治疗禁忌证;⑤患者资料收集不全。本研究经过医院医学伦理委员会批

准,并与入选患者及其家属签署知情同意书。所选患者依据住院号随机分为观察组(卡维地洛+螺内酯组)及对照组(卡维地洛组),每组50例。其中观察组男性32例,女性18例,年龄32~75(51.82±8.72)岁,Child-Pugh肝功能分级为A级28例,B级18例,C级4例。对照组男性36例,女性14例,年龄27~68(50.22±8.56)岁,Child-Pugh肝功能分级为A级20例,B级24例,C级6例。两组患者性别、年龄、Child-Pugh肝功能分级、高血压患病率等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。具体资料见表1。

表1 两组患者基线资料比较 [n=50,例(%)]

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别			0.735	0.391
男	32(64.00)	36(72.00)		
女	18(36.00)	14(28.00)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.82±8.72	50.22±8.56	0.897	0.328
肝硬化病程(年, $\bar{x}\pm s$)	7.51±1.94	7.82±2.35	0.286	0.632
静脉曲张			0.667	0.414
中度	32(64.00)	28(56.00)		
重度	18(36.00)	22(44.00)		
Child-Pugh			2.590	0.274
A级	28(56.00)	20(40.00)		
B级	18(36.00)	24(48.00)		
C级	4(8.00)	6(12.00)		
肝硬化病因			0.455	0.796
乙肝	33(66.00)	32(64.00)		
丙肝	13(26.00)	12(24.00)		
酒精性	4(8.00)	6(12.00)		
高血压病	31(62.00)	27(54.00)	0.657	0.418

1.2 治疗方法 所有纳入患者入院后均予以禁食、止血、补液等基本治疗,视病情选择时机予以内镜下静脉曲张套扎、硬化等治疗。于术后次日开始服用药物治疗,观察组予以卡维地洛片(齐鲁制药,批准文号:H20000100)联合螺内酯片(浙江亚太药业,批准文号:H33020111)。卡维地洛片初始剂量为5mg/d,逐渐加量,动态监测患者心率情况,保证患者心率降至原心率的75%或不低于60次/min,最大剂量不超过12.5mg/d^[6]。螺内酯片初始剂量为40mg/d,并依据患者病情调整。对照组仅服用卡维

地洛片,初始剂量为 5 mg/d,保证心率的前提下逐渐加量,最大剂量不超过 12.5 mg/d。所有患者均须控制水和钠盐的摄入,若患者出现明显腹水予以利尿剂对症治疗。

1.3 随访 对所纳入患者随访 2 年,出院后每 3 个月复查一次胃镜,若半年后无复发则改为半年复查一次。出院后半年复查一次肝胆胰脾超声及门静脉系统超声。随访内容为患者出院后再出血时间、静脉曲张程度、门静脉主干内径(D_{PV})、门静脉主干血流速度(V_{PV})、脾脏厚度及患者的生存情况。终点事件为再次出血、死亡或出现严重不良反应需要停止治疗者。当出现终点事件时则记录事件前最后一次随访内容,未发生终点事件的患者则记录至随访停止。所纳入患者均完成随访。

1.4 观察指标 (1) 治疗效果:依据相关文献,可分为治愈、有效、无效三个等级^[7]。治愈即治疗 3 个月后患者无出血症状、静脉曲张完全消失且随访期间无再出血发生;有效即治疗 3 个月后患者出血症状基本消失、静脉曲张显著缓解且随访期间无再出血发生;无效即治疗 3 个月后患者出血症状、静脉曲张均无缓解甚至加重。计算总有效率=(治愈+有效)/总例数×100%。(2) 门静脉主干血流量(Q_{PV})、脾脏厚度。 $Q_{PV} = \pi \times D_{PV}^2 \times V_{PV}$ 。收集患者首次住院及 6 月后复查肝胆胰脾超声及门静脉系统超声结果。(3) 再出血发生率及再出血死亡率:对两组患者出院后不同时间(6 个月、12 个月、24 个月)的再出血发生率及再出血死亡率进行比较。(4) 不良反应发生率:对两组患者治疗期间出现乏力、头晕、心动过缓、咳嗽、低血压等不良反应的发生率进行比较。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理与分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或其校正法;等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z = 2.623, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗效果比较 [$n = 50$, 例(%)]

组别	治愈	有效	无效
观察组	33(66.00)	15(30.00)	2(4.00)
对照组	20(40.00)	25(50.00)	5(10.00)
Z 值	2.623		
P 值	0.009		

2.2 两组患者超声结果比较 治疗前两组患者 Q_{PV} 及脾脏厚度差异无统计学意义($P > 0.05$),经胃镜下曲张静脉治疗及药物治疗后,两组患者 Q_{PV} 及脾脏厚度较治疗前均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 Q_{PV} 及脾脏厚度较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 Q_{PV} 及脾脏厚度比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
Q_{PV} (ml/s)	观察组	15.52±2.98	11.16±2.44	14.225	<0.001
	对照组	15.21±3.12	13.28±2.56 ^a	9.685	<0.001
脾脏厚度(cm)	观察组	6.34±0.78	5.87±0.62	4.589	<0.001
	对照组	6.28±0.52	6.02±0.46 ^a	2.161	0.033

注:与观察组同一时间点相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者再出血发生率及死亡率比较 观察组 24 个月再出血发生率为 24.00%,远远低于对照组的 44.00%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);6 个月及 12 个月两组再出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者随访时间内再出血死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者随访时间内再出血发生率及死亡率结果比较 [$n = 50$, 例(%)]

组别	再出血发生率			再出血死亡率
	6 个月	12 个月	24 个月	
观察组	8(16.00)	10(20.00)	12(24.00)	6(12.00)
对照组	14(28.00)	18(36.00)	22(44.00)	8(16.00)
χ^2 值	2.098	3.175	4.456	0.332
P 值	0.148	0.075	0.035	0.564

2.4 两组患者不良反应发生率比较 两组患者在治疗期间乏力、头晕、心动过缓、咳嗽、低血压的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 ($n = 50$, 例)

组别	乏力	头晕	心动过缓	咳嗽	低血压
观察组	6	5	6	3	9
对照组	4	5	7	4	6
χ^2 值	0.444	0	0.088	0	0.706
P 值	0.505	1.000	0.766	1.000	0.401

3 讨论

临床上,食管胃底静脉曲张破裂出血以急性发病、病情急骤、病死率高为特点,严重威胁着患者的生存安全及质量,是肝硬化失代偿期患者最严重的并发症之一^[8]。上消化道出血、腹水是肝硬化失代偿期常见的并发症,故此次研究中除补液纠正血容量外,还需严格监测、控制患者的钠、水摄入,在确保患者生命安全的条件下进行研究。

目前针对肝硬化并发食管胃底静脉曲张出血的临床治疗方式主要为内镜下曲张静脉硬化、套扎治疗、外科门体分流手术、三腔二囊管压迫止血及药物治疗^[9-10]。相较于传统外科的经颈静脉肝内门腔静脉分流术,内镜下治疗更是以创伤小、花费少、并发症少等占据优势。另一方面,很大一部分肝硬化并发曲张静脉破裂出血的患者存在凝血功能或肝功能差,对手术治疗不能耐受,内镜下治疗则为其治疗提供了一种新的选择。

但随着内镜下曲张静脉治疗的不断应用,笔者发现治疗后患者仍具有一定的再出血风险。流行病学研究显示,若患者在首次出血后未予以预防干预,1~2年内再出血复发率为60%,病死率为33%^[3]。所以目前临床上患者行内镜下曲张静脉硬化、套扎治疗后常常加用卡维地洛、普萘洛尔、螺内酯、呋塞米等药物行进一步预防治疗^[11],以降低门脉压力。

本研究主要观察卡维地洛联合小剂量螺内酯对内镜下曲张静脉治疗后的肝硬化出血患者预防再出血的疗效。卡维地洛是第三代非选择性 β 受体阻滞剂,临床主要用于心血管疾病等,有研究发现,其在降低门静脉压力方面也起到非常重要的作用,并已逐渐取代普萘洛尔作为临床一线用药^[12]。进一步研究发现,卡维地洛对于降低门静脉压力的疗效明显优于普萘洛尔的原因,主要是在非选择性拮抗 β 受体的同时还具有一定的阻滞 α_1 受体的作用。众所周知,非选择性阻滞 β 受体可以降低心输出量,舒张内脏血管,从而减少进入肝脏的血流量;减少门体侧支循环,进而得以降低曲张静脉的静水压^[13]。拮抗 α_1 受体具体表现为降低肝内血管阻力,二者结合共同达到降低门脉压力、延缓静脉曲张进展的作用^[14]。另有学者发现,抗内皮素、抗氧化活性也是卡维地洛发挥的生物学作用,所以,在改善肝脏微循环的同时,还可同时抗肝脏纤维化,这对改善肝硬化患者本身肝脏的解剖结构及功能都有好处^[15]。Mandorfer等^[16]研究也表明,肝硬化门脉高压患者长期服用卡维地洛发生严重不良反应较少,对肝脏的损伤较低。

螺内酯是醛固酮竞争性抑制剂,主要作用于远曲肾小管醛固酮依赖性的钠钾泵,竞争性抑制醛固酮在远曲肾小管对钠离子的重吸收,从而加速水和钠离子的排泄,减少机体血容量,在一定程度上缓解门静脉高压^[17]。同时螺内酯还可反射性引起内脏血管收缩,从而降低内脏动脉血流来进一步达到降低门静脉压力的目的^[18]。另一方面,普萘洛尔降低门脉压的潜能可因应用螺内酯得到维持和巩固,两者协同作

用,联合应用对预防再出血更有效^[19]。据此推测螺内酯对于卡维地洛可能具有协同作用。肝硬化并发食管胃底静脉曲张患者长期存在门静脉高压情况,容易诱发顽固性腹水^[20],而螺内酯作为利尿剂,本身就具有消腹水作用,且对病人心率无明显影响,不良反应发生率低,不需要制定个体化服药方案,更利于临床推广,这使得螺内酯有可能成为对预防肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血比较有效的药物。

本研究显示经内镜下曲张静脉套扎、硬化治疗之后,予以卡维地洛联合小剂量螺内酯治疗患者较单纯应用卡维地洛患者12个月再出血率明显降低,静脉曲张情况、门静脉压力也明显改善,表明卡维地洛联合螺内酯对预防肝硬化出血患者再出血有明显效果,这与既往王传芳^[21]、Chen^[22]等研究结果一致。但本研究表明两组患者6个月、12个月再出血率及出血死亡率差异不具有统计学意义,提示联合用药可能对患者远期存在效果,近期治疗及生存影响无明显差异,并且不良反应发生率较应用单药无明显差异。

综上所述,卡维地洛联合小剂量螺内酯对内镜下曲张静脉治疗后的肝硬化出血患者能降低远期再出血风险,但对降低再出血死亡率无明显效果。本研究为单中心病例对照研究,且治疗过程中可能存在除螺内酯外其他利尿剂的干扰,故需要多中心前瞻性研究进行验证。

参考文献

- [1] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 383-403.
- [2] 张朝和,李康,王念林.肝硬化食管静脉曲张出血内镜下套扎治疗的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(6): 929-930.
- [3] 韩静,柳喜凤,刘四方,等.内镜下硬化治疗后联合普萘洛尔、螺内酯预防食管静脉曲张再出血的疗效观察[J]. *河北医科大学学报*, 2015, 36(8): 942-943.
- [4] 卫鸿. 2015版中国慢性乙型、丙型肝炎防治指南发布[N]. *大众卫生报*, 2015-10-29(1).
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 167-170.
- [6] 刘浩雷,燕晟,刘瑛,等.卡维地洛联合内镜套扎术预防食管静脉曲张再次出血的疗效及安全性分析[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(2): 132-135.
- [7] 盛竹鸽,王莹,朱浪潮,等.卡维地洛或普萘洛尔联合内镜下套扎治疗肝硬化合并食管静脉曲张出血的疗效观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2017, 22(1): 56-58.
- [8] 王昊,李亨,贺志军.肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的综合

- 治疗[J].中国普通外科杂志,2019,28(1):107-116.
- [9] Carneiro FO, Retes FA, Matuguma SE, et al. Role of EUS evaluation after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(3):400-407.
- [10] 张媛媛, 陈国栋, 王智峰, 等. 肝硬化患者静脉曲张出血的临床和内镜特点分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(2):134-137.
- [11] 王亚洁, 艾迎春, 朱艳丽, 等. 肝硬化消化道出血及出血后并发症治疗的临床研究[J]. *肝脏*, 2019, 24(1):35-39.
- [12] El-Demerdash E, Abdel-Sattar SA, El-Bakly WM, et al. Antifibrotic effects of carvedilol and impact of liver fibrosis on carvedilol pharmacokinetics in a rat model [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(5):767-779.
- [13] Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):574-582.
- [14] 谢俊锋, 顾秋平, 朱方擎, 等. 卡维地洛对肝硬化食管胃静脉曲张再出血的预防作用[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(36):35-37, 41.
- [15] Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Gut*, 2017, 66(10):1838-1843.
- [16] Mandorfer M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Prevention of progression from small to large varices: are we there yet? An updated meta-analysis [J]. *Gut*, 2017, 66(7):1347-1349.
- [17] 周小平, 周新明. 普奈洛尔联合安体舒通预防肝硬化门静脉高压性再出血的临床疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(6):665-667.
- [18] 侯君, 皮志杰. 心得安联合螺内酯预防肝硬化门脉高压再出血的临床观察 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2014, 28(4):306-307.
- [19] Luo W, Meng Y, Ji HL, et al. Spironolactone lowers portal hypertension by inhibiting liver fibrosis, ROCK-2 activity and activating NO/PKG pathway in the bile-duct-ligated rat [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e34230.
- [20] 许钰波, 耿束华. 肝硬化门静脉高压临床研究现状及进展[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(31):140-143.
- [21] 王传芳, 樊丽娟. 内镜治疗后口服卡维地洛预防肝硬化食管静脉曲张破裂出血患者再出血的效果分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(10):755-758.
- [22] Chen S, Wang JJ, Wang QQ, et al. The effect of carvedilol and propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a meta-analysis [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9:961-970.

收稿日期:2021-05-24 修回日期:2021-08-11 编辑:叶小舟

(上接第 1203 页)

- [16] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of Sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [17] 陈师林, 王兰, 邓亚萍. 脓毒症早期识别及评估预后的生物标志物的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(10):58-61.
- [18] 郑燕华, 吴莹莹, 冯凯, 等. 白介素-10 家族成员 IL-10、IL-22 与脓毒症的关系 [J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2018, 4(4):243-246.
- [19] Tsai MH, Huang HC, Peng YS, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cirrhotic patients with acute gastroesophageal variceal bleeding: risk factors and association with outcome [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(12):2546-2555.
- [20] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe Sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. *JAMA*, 2009, 301(22):2362-2375.
- [21] Annane D, Buisson CB, Cariou A, et al. Design and conduct of the activated protein C and corticosteroids for human septic shock (APROCCHSS) trial [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):43.
- [22] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9):797-808.
- [23] 卿琪, 罗燕, 严山珊, 等. 静脉注射免疫球蛋白辅助治疗严重脓症患者有效性的 meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(5):407-412.
- [24] Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with Sepsis: The SBITS study [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12):2693-2701.
- [25] 孙响. 糖皮质激素在感染性休克中的应用研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2014, 34(4):297-301.
- [26] Lemieux SM, Levine AR. Low-dose corticosteroids in septic shock: Has the pendulum shifted? [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76(8):493-500.
- [27] 颜瑶, 王小娟, 刘璐, 等. ICU 脓症患者液体平衡与预后的关系 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(12):1600-1604, 1613.
- [28] Sadaka F, Grady J, Organti N, et al. Ascorbic acid, thiamine, and steroids in septic shock: propensity matched analysis [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(11):1302-1306.
- [29] 丘自挺, 唐玮欣, 段雯, 等. 脓症患者血浆 PCT、NT-pro-BNP 水平与 APACHE II 评分的相关性 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(9):1189-1191.
- [30] 赵会必, 文晓宏, 周志菁. NLR 比值, APACHE III 评分, SOFA 评分在急诊脓症患者预后评估中的价值 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(4):516-519.

收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-06-24 编辑:王娜娜