

[文章编号] 1002-0179(2006)03-0469-03

国产和进口中分子羟乙基淀粉术中应用的临床

Randomized Study of the Effects of Home-made Hydroxyethyl Starch Solution and HES200/0.5

对比研究

During Operation

银燕, 张兰, 吕佩林

YIN Yan, ZHANG Lan, LU Pei-ling

(四川大学华西医院麻醉科, 四川成都 610041)

(Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

摘要: 目的: 观察国产及进口中分子羟乙基淀粉在术中应用对肝功能的影响及他们扩容效果的差异, 以验证国产羟乙基淀粉的有效性及其安全性, 为其临床应用提供依据。方法: 选择骨科择期手术患者 70 例, ASA I ~ II 级, 手术时间 3h 以上, 出血量 > 600ml, 以随机数字表将病人分为国产羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液组 (试验组, n = 36), 贺斯注射液组 (对照组, n = 34)。两组均采用静吸复合全麻。术中, 麻醉医师根据患者血压、液体出入量输入试验用药, 最大剂量为 33ml/kg/day。动态监测从试验前到停药后 24h 的呼吸循环指标, 并采血测定谷草转氨酶 (GOT)、谷丙转氨酶 (GPT)、总胆红素 (TBIL)、血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (SCr)、血糖 (Glu), 还有血清淀粉酶 (α -Amylase) 及电解质包括血钾 (K^+)、血钠 (Na^+)、血氯 (Cl^-)。所得数据采用 SAS6.12 统计软件进行分析, 组间比较采用 t 检验、计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。结果: 实验过程中两组用药量无明显差异 (国产 6% 羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液 1033.33 \pm 288.84, 贺斯注射液 1095.45 \pm 302.69)。血流动力学均保持平稳, 两组受试者的肝肾功能、电解质变化趋势一致没有表现出差异, 试验后谷草转氨酶 (AST)、血尿素氮 (CREA) 明显降低, 总胆红素 (TBIL)、血糖 (Glu)、血钠 (Na^+) 及血氯 (Cl^-) 明显增加 ($P < 0.05$), 但均在正常范围内。血清淀粉酶 (α -Amylase) 在术后明显高于基础值, 部分病例高于正常。所有病例均未发生过敏等不良反应。结论: 国产羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液在围术期使用与贺斯具有相似的扩容效果, 小于 33ml/kg/day 对于肝肾功能正常没有禁忌症的临床病人使用不会影响各器官功能, 国产羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液在围术期的应用是安全有效的。

关键词: 中分子羟乙基淀粉; 肝肾功能; 血清淀粉酶

[中图分类号] R446 [文献标识码] A

Abstract: Objective: To evaluate the effects of different 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 on volume replacement and hepatic and renal function during operation. Methods: Seventy ASA I ~ II adults patients in the department of orthopedics were randomly divided into two groups: group of home-made hydroxyethyl starch 200/0.5 (n = 36), and group of HEAS (n = 34). All patients were anesthetized with same way. The volume of the different hydroxyethyl starch was decided by the anesthesiologists according to their experience. Hemodynamic (blood pressure, heart rate), hepatic (GOT, GPT, TBIL), renal (BUN, SCr) function and blood glucose, α -Amylase, K^+ , Na^+ , Cl^- were recorded and compared in perioperation. Results: AST and CREA were significantly reduced after operation, and TBIL, Glu, Na^+ , Cl^- , α -Amylase increased. There was no significant change in BP, HR and others. Conclusion: Home-made 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 is as safe and effective as HEAS.

Key words: 6% hydroxyethyl starch 200/0.5; α -Amylase

(Received date: 2005-12-29)

作者简介: 银燕 (1978-), 女, 四川蓬溪人, 住院医师。

拖尾。我们经反复试验确定本文色谱条件, 操作简便, 样品中盐酸小檗碱峰型对称性较好, 与其他杂质峰完全达到基线分离, 取得了满意的效果。

3.2 进样量的确定: 由于在反相色谱中盐酸小檗碱的保留弱, 流动相中有机相比比例应较低, 而样品溶剂主要是甲醇, 如果进样量太大, 会因为样品在色谱柱头的展宽而导致盐酸小檗碱峰型变异。经方法学验证试验, 进样 10 μ l 可满足方法学评价的各项指标, 且峰型较好, 故确定进样量为 10 μ l。

3.3 检测波长的确定: 从在线的紫外

吸收光谱图看, 盐酸小檗碱在 200 ~ 400nm 波长范围内有 2 个最大吸收波长 (265nm 和 346nm), 且在 2 个波长处的响应值无明显差别; 从色谱图看, 以 265nm 为检测波长, 基线噪音较高, 为 0.04mAU, 以 346nm 为检测波长, 基线噪音为 0.02mAU, 故采用 346nm 为检测波长。

4 结论

本文建立了一种简单快速的反相高效液相色谱法, 结果准确可靠, 重现性好, 可用于黄连药材中小檗碱的含量测定。

5 参考文献:

- [1] 陈发奎. 常用中草药有效成分含量测定 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 625.
 - [2] 王雪芹, 黄海伟, 俞如英. 盐酸小檗碱及其相关物质分离方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2002, 22(1): 67.
 - [3] 夏玉凤, 杨勤, 王强. HPLC 测定王氏保赤丸中大黄素和盐酸小檗碱的含量 [J]. 中成药, 2004, 26(3): 198.
 - [4] 邢俊波, 曹红, 刘云, 等. HPLC 法测定地黄颗粒中盐酸小檗碱含量 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23(5): 384.
- (收稿日期: 2006-01-10)

中分子羟乙基淀粉作为血浆代用品广泛用于临床已有 25 年, 主要用于治疗及预防出血、创伤、败血症或烧伤等所导致的低血容量和休克, 并对手术中节约用血、治疗性血液稀释均具有良好疗效。临床大量使用的羟乙基淀粉主要是德国 Fresenius Kabi 生产的贺斯 (HES200/0.5), 目前国产 6% 羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液问世, 其成分、分子量、浓度都与贺斯相同。本研究通过观察两种中分子羟乙基淀粉对肝肾功能的影响及他们扩容效果的差异, 了解其安全性, 为其临床应用提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 一般资料: 选择 70 例 ASA I ~ II 级骨科择期手术患者, 随机分为试验组 (36 例) 对照组 (34 例)。其中年龄 19 ~ 63 (38.9 ± 11.05) 岁, 身高 150 ~ 180 (165.63 ± 7.00) cm、体重 42 ~ 84 (60.32 ± 9.42) kg, 手术时间 3h 以上, 估计出血量 > 600ml, 术前心肺、肝肾及凝血功能正常, 无贫血、糖尿病等, 无药物过敏史, 经伦理委员会通过, 全部签署知情同意书。

1.2 方法: 术前 30min 肌注阿托品 0.5mg、苯巴比妥钠 0.1g, 入室后开放静脉通道, 在双盲的情况下输注国产 6% 羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液或贺斯注射液, 并监测 ECG、SpO₂、无创血压。静脉给予芬太尼、万可松、丙泊酚全麻诱导插管、机械通气, 以异氟醚维持麻醉。具体试验用药量由麻醉医师根据患者血压、液体出入量判定, 必要时可补充一定量的晶体液 (平衡盐溶液)。试验用药最大剂量为 33ml/kg/day, 如胶体需要量超过以上限量, 应补充其它胶体如明胶或血浆。如术中出血过多输入自体或异体红细胞悬液, 必要时给予血管活性药物和止血药。为避免麻醉药物对试验参数的影响, 要求所

表 1. 两组患者一般情况 (x ± s)

	例数	性别 M/F	年龄 (岁)	体重 (kg)	BMI	总用药时间 (min)	总用量 (ml)
试验组	36	29/7	39.46 ± 11.95	59.31 ± 8.10	21.78 ± 2.57	112.83 ± 44.23	1033.33 ± 288.84
对照组	34	24/10	37.36 ± 9.57	61.91 ± 10.06	22.40 ± 2.81	116.67 ± 40.30	1095.45 ± 302.69
p 值		0.3679	0.4298	0.2409	0.3439	0.7088	0.3862

有受试者使用的麻醉药物尽可能接近。

试验组: 羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液, 山东诚创医药技术开发有限公司提供。

对照组: 贺斯注射液, 德国 Fresenius Kabi 公司生产的贺斯注射液 (HES200/0.5)。

1.3 监测指标: 试验前、给药开始、给药后 0.5h、1h、1.5h、2h、2.5h、3h、3.5h、4h、停药即刻、停药后 4h、24h 动态监测血压、心率、呼吸、脉搏氧饱和度的变化。给药前、停药后 24h 采血测定肝肾功包括谷草转氨酶 (GOT)、谷丙转氨酶 (GPT)、总胆红素 (TBIL)、血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (SCr)、血糖 (Glu)、血清淀粉酶 (α-Amylase), 给药前、停药即刻测定电解质包括血钾 (K⁺)、血钠 (Na⁺)、血氯 (Cl⁻)。

1.4 统计学处理: 采用 SAS6.12 统计软件进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 (x ± s) 表示, 组间比较采用 t 检验、计数资料采用 χ² 检验, P < 0.05 有统计学意义。

2 结果

试验组及对照组的患者在年龄、性别比、体重、BMI、总用药时间及总用药量均无统计学差异 (见表 1)。表 2 显示, 给药前基础值、停药后 4h、24h 两组患者心率有统计学差异 (P < 0.05), 但均在正常值范围, 其余各时间点两组受试者均无差异 (P > 0.05), 且各时间点与基础值差值比较无统计学差异 (P > 0.05); 两组患者的脉搏氧饱

和度在各时间点及与用药前基础值的差值无差异 (P > 0.05); 停药即刻两组收缩压有明显差异, 且与给药前基础值之间的差值也有统计学意义 (P < 0.05), 但血压波动仍在正常范围; 其余各时间点两组间血压均无明显差异, 且与基础值比较也无统计学意义 (P > 0.05)。

表 3 显示, 与试验前基础值比较, 两组受试者试验后谷草转氨酶 (AST)、血尿素氮 (CREA) 明显降低, 总胆红素 (TBIL)、血糖 (Glu)、血清淀粉酶 (α-Amylase)、血钠 (Na⁺) 及血氯 (Cl⁻) 明显增加 (P < 0.05), 其余指标无差异, 两组用药后测定值与基础值差值之间比较均无统计学差异 (P > 0.05)。

术中, 试验组有 3 例患者, 对照组有 1 例患者因心率慢于 55 次每分钟给予阿托品 0.2mg; 两组各有 2 例患者应用止血药 (立止血 2ku)。

3 讨论

本研究为一个随机、对照、双盲的前瞻性临床研究。两组病例均采用了相同的麻醉前用药及麻醉方式 (均为静吸复合全身麻醉), 术中各种麻醉药 (镇静催眠药、镇痛药、肌松药) 的用量及干预用药 (阿托品、立止血) 的用量基本接近。力求减少其他因素对试验参数的影响。

贺斯注射液 (HES200/0.5) 为中分子量、低取代级的羟乙基淀粉制品, 作为一种胶体血浆代用品已经应用了超过 20 年, 广泛用于复苏、麻醉和重症监护医学。在本试验中, 两组的出血量及

表 2. 两组患者生命体征的变化 (x ± s)

指标	组别	试验前基础值	给药后 1h	2h	3h	4h	停药即刻	停药后 4h	停药后 24h
SpO ₂	对照组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	99.97 ± 0.17	98.00 ± 1.71	98.09 ± 1.48
(%)	试验组	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	97.83 ± 2.02	97.33 ± 2.12
心率	对照组	81.29 ± 12.00	81.30 ± 12.69	79.47 ± 15.57	85.50 ± 7.59	87.00 ± 2.83	81.32 ± 14.03	92.24 ± 19.06	94.47 ± 16.40
(次/min)	试验组	74.14 ± 13.72	74.91 ± 13.92*	78.74 ± 14.54	87.25 ± 18.26	85.00 ± 16.97	77.72 ± 14.38	83.58 ± 14.71*	86.19 ± 13.59*
呼吸	对照组	10.91 ± 1.11	10.94 ± 1.12	10.67 ± 0.98	11.00 ± 1.15	11.00 ± 1.41	11.00 ± 1.15	17.94 ± 3.54	18.53 ± 1.97
(次/min)	试验组	11.50 ± 1.46	11.31 ± 1.28	11.20 ± 1.01	11.00 ± 1.15	11.00 ± 1.41	11.47 ± 1.78	18.28 ± 2.66	18.56 ± 2.02
收缩压	对照组	110.24 ± 12.79	109.24 ± 14.39	106.07 ± 12.27	114.75 ± 14.43	91.50 ± 10.61	106.44 ± 13.62	116.06 ± 14.65	115.79 ± 15.44
mmHg	试验组	107.25 ± 16.06	108.37 ± 13.56	112.58 ± 10.88	116.00 ± 16.33	106.00 ± 7.07	114.39 ± 12.94*	119.17 ± 18.85	116.56 ± 16.89
舒张压	对照组	70.56 ± 12.49	67.09 ± 12.38	66.60 ± 8.46	68.75 ± 15.06	55.50 ± 16.26	65.26 ± 12.65	72.32 ± 10.57	71.32 ± 12.27
mmHg	试验组	66.89 ± 10.83	68.43 ± 13.56	68.35 ± 12.23	60.00 ± 16.83	70.50 ± 6.36	69.08 ± 12.68	73.75 ± 15.64	69.97 ± 12.44

表 3. 两组受试者各时间点血液生化指标变化的比较 (x ± s)

指标	组别	例数	治疗前	停药后 24h	前后差值	组内前后比较 (P 值)	差值组间比较 (p 值)
ALT	对照组	34	34.56 ± 24.89	29.38 ± 20.89	5.18 ± 13.32	0.0301	0.3756
	试验组	36	44.14 ± 34.24	35.64 ± 26.78	8.50 ± 17.45	0.006	
AST	对照组	34	24.76 ± 11.71	27.53 ± 15.01	-2.76 ± 13.95	0.2563	0.1603
	试验组	36	34.39 ± 21.47	31.72 ± 15.13	2.67 ± 17.71	0.3725	
TBIL	对照组	34	15.17 ± 6.42	18.44 ± 6.76	-3.26 ± 6.58	0.0077	0.8232
	试验组	36	15.77 ± 8.21	19.46 ± 10.24	-3.69 ± 8.89	0.0178	
CREA	对照组	34	5.25 ± 1.98	3.51 ± 1.35	1.74 ± 1.56	<.0001	0.4844
	试验组	36	5.78 ± 1.91	4.34 ± 1.67	1.44 ± 2.05	0.0002	
SCr	对照组	34	78.86 ± 11.08	78.68 ± 10.48	0.18 ± 7.03	0.8826	0.7979
	试验组	36	85.41 ± 16.51	84.59 ± 10.47	0.82 ± 13.18	0.7098	
Glu	对照组	34	5.38 ± 2.15	7.12 ± 2.10	-1.74 ± 2.21	<.0001	0.4736
	试验组	36	4.82 ± 0.84	6.93 ± 2.05	-2.11 ± 2.06	<.0001	
血清淀粉酶	对照组	34	69.12 ± 26.03	126.79 ± 44.79	-57.68 ± 36.63	<.0001	0.8614
	试验组	36	60.92 ± 20.92	116.53 ± 60.74	-55.61 ± 59.75	<.0001	
Na ⁺	对照组	34	139.72 ± 2.92	137.59 ± 3.21	2.13 ± 3.18	0.0004	0.19
	试验组	36	138.82 ± 3.01	137.68 ± 2.58	1.14 ± 3.06	0.0312	
K ⁺	对照组	34	4.05 ± 0.32	4.24 ± 1.03	-0.20 ± 0.94	0.2335	0.1643
	试验组	36	4.19 ± 0.40	4.14 ± 0.44	0.05 ± 0.40	0.4492	
Cl ⁻	对照组	34	103.74 ± 3.17	106.80 ± 5.43	-3.06 ± 5.22	0.0017	0.2252
	试验组	36	103.44 ± 3.07	107.83 ± 3.05	-4.39 ± 3.65	<.0001	

尿量无明显差别,所使用的胶体用量(贺斯注射液或国产 6% 羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液)也均在 1000ml 左右,两组在术中总出入量方面没有差异。而在整个试验过程中两组均维持了稳定的血流动力学指标,这表明与贺斯相比,国产羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液在围术期使用具有相似的扩容效果,有效的维持了围术期血流动力学的稳定。

血液生化指标(肝、肾功能、血糖、电介质)在两组的改变也趋于一致。而有所改变的指标也在正常范围内,没有明显的临床意义。中分子的羟乙基淀粉 200/0.5 溶液其不良反应主要是过敏和对凝血、肾功能的影响。所有的合成胶体都有可能引起过敏反应,相对于其它胶体,羟乙基淀粉 200/0.5 溶液引起的过敏反应发生率较低,也从未见到致死性的过敏反应^[1]。在本试验中也未观察到低血压、皮疹等过敏反应的发生。既往的研究表明反复使用体内高分子量的羟乙基淀粉(10% 羟乙基淀粉)可能会增加血浆胶体渗透压和急性肾衰的危险^[2,3],但对于体内低分子量的羟乙基淀粉与数据 5 溶液即使在术中

或术后大剂量使用也不增加急性肾衰的危险^[4,5,6]。而在本试验也可看到低于高限 33ml/kg/day 的羟乙基淀粉 200/0.5 溶液在术中使用对患者的尿量、尿素氮和血浆肌酐都没有明显的影响。另外还要注意的是羟乙基淀粉除了通过肾小球滤过代谢外还有部分的大分子要通过淀粉酶水解,所以在本试验中可以看到血清淀粉酶在术后有明显的增高,部分患者还高于了正常值(40~180 单位, somogyi 法),但最高不超过 200 单位。血清淀粉酶在临床上主要用于胰腺、腮腺等器官疾病的诊断,特别是对急性胰腺炎有重要的诊断价值,但在诊断急性胰腺炎时血清淀粉酶一般要超过 500 单位才有临床意义,所以羟乙基淀粉 200/0.5 溶液对血清淀粉酶的作用一般情况下不会影响临床诊断。

综上所述,国产羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液与贺斯相比,具有相似的扩容效果,在术中使用可以达到稳定的血浆扩容效果。对于 ASA I ~ II 级没有禁忌症的临床病人使用不会影响肝肾功能。所以,国产羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液在围术期的应用是安全有效的。

4 参考文献:

- [1] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes. A French multicenter prospective study [J]. Ann Fr Anesth Reanim, 1994, 13: 301-310.
- [2] Vincent J - L. Berlin, Springer [M]. Yearbook of intensive care and emergency medicine, 2000: 443-466.
- [3] Vincent J - L. Berlin, Springer [M]. Yearbook of intensive care and emergency medicine, 2000: 486-493.
- [4] Godet G, Fléron MH, Vicaut E, et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: Aprospective study [J]. Anesth Analg, 1997, 85: 1227-1232.
- [5] Vogt NH, Bothner U, Lerch G, et al. Largedose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 for total hip arthroplasty: Plasma homeostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin [J]. Anesth Analg, 1996, 83: 262-268.
- [6] Kumle B, Boldt J, Piper S, et al. The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly [J]. Anesth Analg, 1999, 89: 1124-1130.

(收稿日期: 2005-12-29)