

允许性低压复苏对创伤失血性休克患者救治效果的系统评价

刘 峰, 丁威威, 涂加园, 孙 琳

【摘要】 目的 系统评价允许性低压复苏对创伤失血性休克患者的死亡率及重要器官功能的影响。 **方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、中国知网等数据库中允许性低压复苏救治对创伤失血性休克患者死亡率、器官功能等影响的 RCT 研究, 时限为建库至 2019 年 3 月。采用 Cochrane 评价手册评价文献质量, Revman5.3 软件进行 Meta 分析。 **结果** 共纳入 12 项随机对照研究, 1670 例患者, 其中允许性低压复苏组 825 例, 对照组 845 例; 分析结果显示: 允许性低压复苏组患者死亡率 [OR=0.58, 95%CI (0.46, 0.74)]、ARDS 发生率 [OR=0.36, 95%CI (0.22, 0.59)] 及凝血酶原时间 (PT) [OR=-1.43, 95%CI (-2.20, -0.67)] 均较对照组降低, 合并效应有统计学意义 ($P<0.01$); 肾功能障碍发生率 [OR=0.89, 95%CI (0.49, 1.61)] 及凝血功能障碍性疾病发生率 [OR=0.91, 95%CI (0.52, 1.60)] 合并效应无统计学意义 ($P>0.01$)。 **结论** 允许性低压复苏策略较好地改善了创伤失血性休克患者治疗效果。

【关键词】 允许性低压复苏; 创伤; 休克; 系统评价

【中图分类号】 R641 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1008-8199(2020)03-0295-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.016

0 引 言

全球每年超过 500 万人因创伤死亡, 占全球死亡人数的 9%^[1]。其中, 失血性休克是创伤患者主要且可预防的死因之一, 约占伤后 24 h 内死亡人数的 30%~40%^[2]。早期行液体复苏, 是控制出血、提高抢救成功率的“基石”。越来越多的研究指出, 早期大量液体会造成组织间隙液体超负荷, 恶化凝血功能^[3], 进一步加重出血和死亡率。允许性低压复苏策略作为损伤控制的关键部分, 强调既要维持重要器官灌注和氧供, 也要避免对内环境代偿过程的强烈干扰^[4]。但该策略的临床救治效果尚存争议。目前, 国外相关 Meta 分析, 纳入大量队列研究, 缺乏说服力。国内学者 1 篇系统评价仅针对死亡率进行

讨论^[5], 结局指标较单一。鉴于此, 本研究采用系统评价方法, 更新高质量文献, 选取恰当结局指标, 探讨允许性低压复苏的临床救治效果, 为临床创伤救护提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、OVID、CINAHL、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学网等数据库, 检索时限为建库至 2019 年 3 月, 中英文检索均采用 MeSH 主题词、自由词及布尔逻辑运算符连接词结合的方式进行。中文数据库以“创伤”OR“战伤”OR“战创伤”OR“损伤”OR“多发伤”AND“失血性休克”OR“创伤性休克”OR“非控制性出血”AND“液体复苏”“限制复苏”“低压复苏”“允许性低压复苏”“损伤控制复苏”等为中文关键词; 检索外文数据库以“trauma”OR“injury”OR“wound”OR“multiple injuries”OR“polytrauma”OR“Traumas, Multiple”OR“Wounds, Multiple”AND“hemorrhagic shock”OR“traumatic shock”OR“uncontrolled bleeding”OR“surgical shock”OR“hypovolemic shock”

基金项目: 全军医学科技青年培育计划护理项目 (19QNP077)

作者单位: 233030 蚌埠, 蚌埠医学院研究生院 [刘 峰 (护理硕士研究生)]; 210002 南京, 东部战区总医院 (原南京军区南京总医院) 全军普通外科研究所 (丁威威); 210089 南京, 南京大学金陵学院 (涂加园); 210002 南京, 东部战区总医院 (原南京军区南京总医院) 护理部 (孙 琳)

通信作者: 孙 琳, E-mail: sunlin5678@163.com

AND “hypotensive resuscitation” OR “limited fluid resuscitation” OR “fluid resuscitation” OR “damage control resuscitation” OR “restrictive resuscitation” OR “permissive resuscitation”等为英文检索词。

1.2 文献纳入与排除

1.2.1 文献纳入标准 ①研究类型:随机对照试验;②研究对象:创伤失血性休克患者,年龄 ≥ 18 岁;③干预措施:对照组采用常规液体复苏策略,收缩压 ≥ 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);实验组采用允许性低压复苏策略,收缩压在 70~80 mmHg 或平均动脉压在 50 mmHg 左右;④结局指标:死亡率、凝血功能障碍性疾病发生率、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)发生率、肾功能障碍发生率及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。

1.2.2 文献排除标准 ①重复发表;②数据不完整或无法提取;③无主要结局指标;④通过各种渠道无法获得全文;⑤研究对象为孕妇及颅脑创伤的患者;⑥未获得伦理审查;⑦动物实验。

1.3 文献筛选和数据提取及质量评价 由 2 名研究者独立全面检索上述数据库,运用 NoteExpress 进行文献管理,对符合纳入标准的文献进行信息提取,并按照 Cochrane 评价手册中 RCT 试验的评价标准,对其随机序列产生、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源进行评价。纳入研究若完全满足上述标准,规定其质量等级为 A;若部分符合为 B 级;若完全不符合为 C 级。交叉核对结论,意见不一致时,由第 3 人决定是否纳入。

1.4 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的

RevMan5.3 软件进行统计分析。首先对研究结果进行异质性检验,各独立研究的结果间无明显统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型计算合并效应量;各独立研究的结果具有异质性($P<0.1, I^2>50\%$),采用随机效应模型。计数资料采用比值比(OR)为效应指标,计量资料采用均数差(mean difference, MD)或加权均数差(weighted mean difference, WMD)为效应指标,并计算 95%可信区间(95%CI)。

2 结 果

2.1 文献检索结果及质量评价 根据检索策略初检出相关文献 912 篇,根据纳入排除标准,剔除重复文献 491 篇,通过阅读标题及摘要剔除 375 篇,排除不符合标准的文献 34 篇,最终纳入 12 篇文献,纳入研究的基本特征及文献质量评价结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 允许性低压复苏对死亡率的影响 11 篇 RCT 研究统计分析了死亡率,各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示允许性低压复苏组患者死亡率明显低于常规组,合并效应有统计学意义[OR = 0.58, 95% CI (0.46, 0.74), $P<0.01$],见图 1。

2.2.2 允许性低压复苏对凝血功能障碍性疾病的影响 3 篇 RCT 研究统计分析了凝血功能障碍性疾病发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.75, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示两种复苏策略对凝血功能发生率中无明显差异,合并效应无统计学意义[OR = 0.91, 95% CI (0.52, 1.60), $P=0.76$],见图 2。

表 1 纳入文献基本特征及质量评价

纳入研究	n(对照组/实验组)	男/女	年龄(岁)		ISS 评分		干预措施		结局指标	文献质量
			对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组		
Bickell, 1994 ^[6]	309/289	535/63	31 \pm 11	31 \pm 10	26 \pm 14	26 \pm 14	SBP>100 mmHg	RLS, 10 mL/h 延迟复苏	①③④	B
Morrison, 2011 ^[7]	46/44	81/9	33.8 \pm 9.0	30.8 \pm 9.3	25.1 \pm 20.31	17.9 \pm 10.9	MAP=65 mmHg	MAP=50 mmHg	①②⑤	A
Carrick, 2016 ^[8]	82/86	151/17	31 [#]	28 [#]	18 [#]	17 [#]	MAP \geq 65 mmHg	MAP \geq 50 mmHg	①②④	A
Dutton, 2002 ^[9]	55/55	88/22	29.7 \pm 12.98	32.1 \pm 10.49	19.55 \pm 11.6	23.91 \pm 13.8	SBP>100 mmHg	SBP=70 mmHg	①	B
Schreiber, 2015 ^[10]	96/95	146/45	41.9 \pm 19.2	41.8 \pm 19.20	9.5 [#]	9 [#]	SBP=110 mmHg	SBP=70 mmHg	①④	A
华黎电, 2010 ^[11]	40/48	67/21	36.4 [*]	37.5 [*]	-	-	SBP>90 mmHg	SBP=70 mmHg	①③④	B
姚建辉, 2015 ^[12]	43/43	61/25	36.4 \pm 8.5	33.7 \pm 8.2	-	-	60<MAP<80 mmHg	40<MAP<50 mmHg	①③⑤	B
范海鹏, 2011 ^[13]	42/43	59/26	36 \pm 13	34 \pm 14	22 \pm 13	21 \pm 14	60<MAP<80 mmHg	50<MAP<60 mmHg	①③⑤	B
陈睦虎, 2013 ^[14]	43/44	51/38	38.9 \pm 13.15	42.7 \pm 11.68	22.8 \pm 4.65	23.7 \pm 3.89	SBP>90 mmHg	70<SBP<80 mmHg	①③④⑤	B
陈绵展, 2015 ^[15]	24/24	23/25	35.7 [*]	35.3 [*]	-	-	SBP=90 mmHg	SBP=80 mmHg	①④	B
黄祖春, 2011 ^[16]	27/29	40/16	33 [*]	33 [*]	-	-	70<MAP<90 mmHg	50<MAP<70 mmHg	①⑤	B
李 涛, 2018 ^[17]	38/25	46/17	32.26 \pm 10.27	38.99 \pm 14.37	21.69 \pm 3.89	22.33 \pm 3.23	SBP=80 mmHg	SBP=60 mmHg	②⑤	B

* : 均数; # : 中位数; ①死亡率; ②凝血功能障碍性疾病; ③ARDS 发生率; ④肾功能障碍发生率; ⑤PT

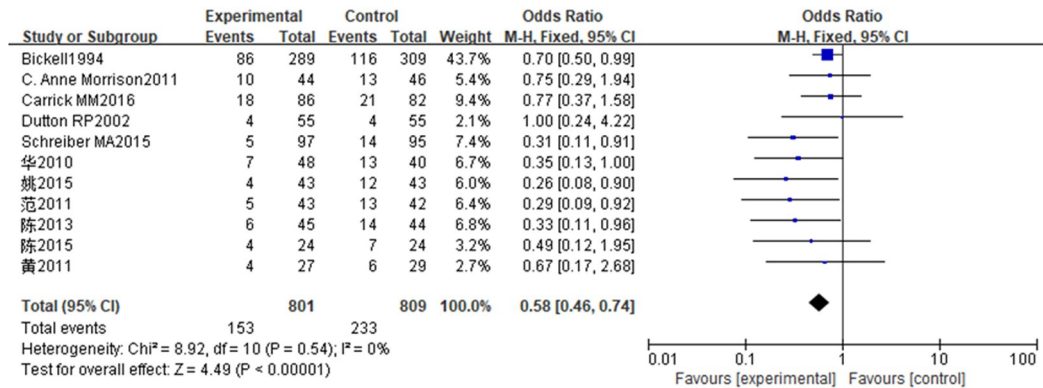


图 1 允许性低压复苏对死亡率的影响 Meta 分析图

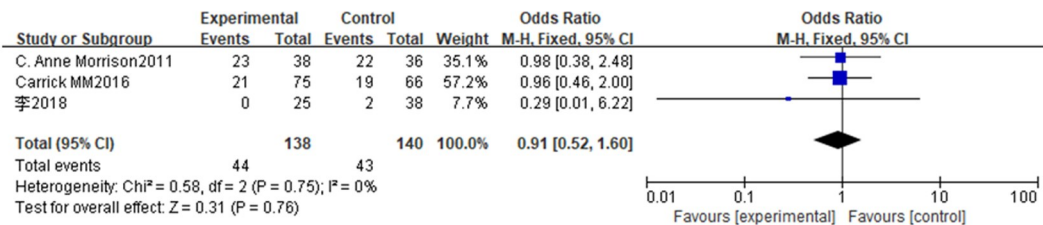


图 2 允许性低压复苏对凝血功能障碍性疾病的影响 Meta 分析图

2.2.3 允许性低压复苏对 ARDS 发生率的影响 5 篇 RCT 研究统计分析了 ARDS 发生率,各研究间无统计学异质性 ($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示允许性低压复苏组患者 ARDS 发生率明显低于常规组,合并效应有统计学意义 [$OR = 0.36$, $95\%CI(0.22, 0.59)$, $P < 0.01$],见图 3。

2.2.4 允许性低压复苏对肾功能障碍发生率的影响 6 篇 RCT 研究统计分析了肾功能障碍发生率,各研究间统计学异质性较小 ($P = 0.61$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示 2 种复苏策略对肾功能障碍发生率无明显差异,合并效应无统计学意义 [$OR = 0.76$, $95\%CI(0.61, 1.63)$, $P = 0.70$],见图 4。

2.2.5 允许性低压复苏对凝血酶原时间的影响 8 篇 RCT 研究统计分析了凝血酶原时间,纳入系统评价,各研究间统计学异质性较大 ($P < 0.01$, $I^2 = 90\%$),故采用敏感性分析探索异质性来源,逐一去除入选文献并重新计算总体关联结果及 I^2 。经分析,异质性可能与受伤严重程度、休克严重程度有关。对 6 篇文献进行系统评价,其余两项进行描述性分析。6 项研究异质性较小 ($P < 0.01$, $I^2 = 37\%$),采用固定效应模型,结果显示采用允许性低压复苏组凝血酶原时间降低,在一定程度上改善凝血功能,合并效应有统计学意义 [$OR = -4.11$, $95\%CI(-4.51, -3.71)$, $P < 0.01$],见图 5。

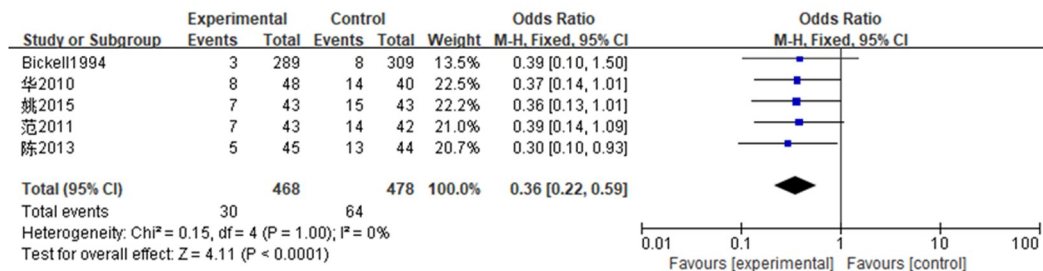


图 3 允许性低压复苏对 ARDS 发生率的影响 Meta 分析图

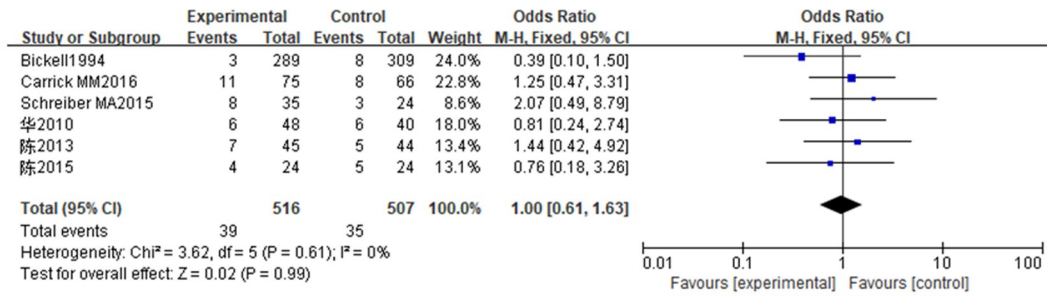


图 4 允许性低压复苏对肾功能障碍发生率的影响 Meta 分析图

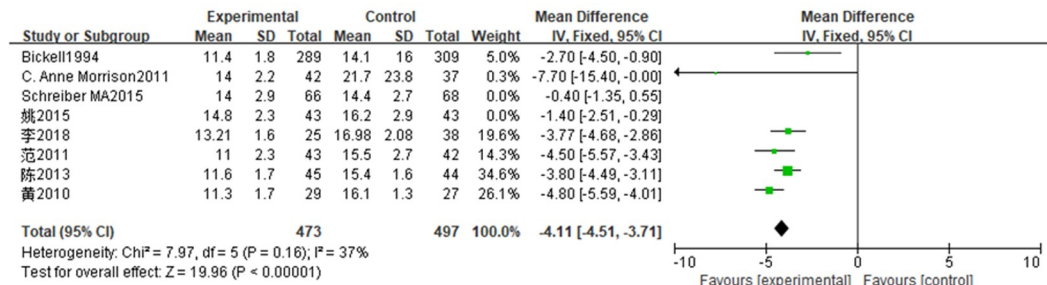


图 5 允许性低压复苏对凝血酶原时间的影响 Meta 分析图

3 讨 论

创伤造成机体大量失血致有效循环血量减少、组织灌注不足、细胞代谢紊乱和器官功能障碍^[18]。30%~40%的创伤患者因失血过多致死,其中约10%~20%因错误的救治方案及不恰当的液体复苏措施而死亡^[19]。积极控制出血、及时有效的液体复苏、维持重要组织灌注是创伤失血性休克救治的首要任务。然而大容量复苏导致液体进入组织间隙,并发气道炎症和水肿,肺泡内气体交换功能严重障碍,死亡率高达45%^[20]。液体过多导致一系列机体内环境紊乱,体现在凝血机制障碍对酸中毒和低体温是一个促进的过程,其继发的无法控制的出血和大量液体复苏必然会加重酸中毒和低体温的严重程度,三者恶性循环,扰乱机体内环境和代偿机制^[21-22]。

允许性低压复苏概念的提出及应用改善了上述现象,即在满足重要器官灌注的同时,减少液体输入,维持血压在适当低水平,直至出血控制再给予充分补液^[23]。Bickell等^[6]率先研究低压复苏在穿透性创伤患者中的作用,发现术前低压复苏后死亡率由37.54%显著降至29.75%。高兴晓^[24]探讨

允许性低压复苏对失血性休克大鼠早期肺损伤的保护作用,结果显示该复苏策略减轻了炎症反应,在失血性休克过程中对早期肺损伤有一定的保护作用。郜贻武等^[25]研究显示,允许性低压复苏组患者在低体温时间、酸中毒时间及凝血障碍时间等方面均较对照组有统计学意义。允许性低压复苏对肾脏的影响一直存在争议,有学者认为较低的血压目标会减少创伤患者肾血流灌注,可引起肾小球滤过率降低,同时使肾组织缺氧,最终引起肾功能受损^[26]。Morrison等^[27]指出急性肾功能衰竭通常与休克时机体血液重新分配、肾长时间低灌注有关,而允许性低压复苏在收缩压超过50 mmHg时,肾小球滤过率就开始增加,尿生成逐渐恢复。综合分析包含该结局指标的纳入文献,目标收缩压通常控制在70~80 mmHg,可避免收缩压过低影响肾血供。

欧洲创伤严重出血和凝血功能障碍性疾病管理指南(2019版)^[28]推荐,无并发脑损伤的创伤患者在大出血未停止前,宜采用允许性低压复苏,将收缩压维持在80~90 mmHg(MAP 50~60 mmHg),同时指出严重颅脑创伤患者(GCS≤8)应将MAP控制在80 mmHg以上以保证脑灌注(推荐等级为1C),不宜采用允许性低压复苏。

本研究纳入的 12 篇文献质量多为 B 级,且有文献指出即使在实施盲法和分配隐藏的前提下,医师可能会根据患者病情变化适时调整治疗方案,在一定程度上降低了随机对照试验的科学严谨性,可能导致最终结果存在一定偏倚。另外,本研究中各观察指标的测量时间、频率等存在差异(如死亡率,部分纳入文献未交待死亡率的监测时间),因此可能存在一定的临床异质性。最后,本次纳入的研究来自多个国家,各研究中研究对象的身体素质、治疗水平等不同,亦是导致临床异质性的可能原因。期待高质量、大样本的随机对照试验,以探讨出适合临床创伤失血性休克患者液体复苏的最佳模式,为创伤患者实施液体复苏提供更多循证依据。

【参考文献】

- [1] World Health Organization, Injuries and Violence: The Facts 2014, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014, http://www.who.int/violence_injury_prevention/media/news/2015/Injury_violence_facts_2014/en/.
- [2] Carrick MM, Leonard J, Slone DS, *et al.* Hypotensive Resuscitation among Trauma Patients[J]. *Biomed Res Int*, 2016(31): 1-8.
- [3] Duchesne JC, Kaplan LJ, Balogh ZJ, *et al.* Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra-abdominal hypertension[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(2): 143-155.
- [4] Chang R, Holcomb JB. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1):15-36.
- [5] 冯筑生, 范颖楠, 李俊杰, 等. 低压复苏治疗创伤失血性休克的系统评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(5):605-609.
- [6] Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, *et al.* Immediate versus Delayed Fluid Resuscitation for Hypotensive Patients with Penetrating Torso Injuries[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(17): 1105-1109.
- [7] Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, *et al.* Hypotensive Resuscitation Strategy Reduces Transfusion Requirements and Severe Postoperative Coagulopathy in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial[J]. *J Trauma*, 2011, 70(3):652-663.
- [8] Carrick MM, Morrison CA, Tapia NM, *et al.* Intraoperative hypotensive resuscitation for patients undergoing laparotomy or thoracotomy for trauma: Early termination of a randomized prospective clinical trial[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(6):886-896.
- [9] Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive Resuscitation during Active Hemorrhage: Impact on In-Hospital Mortality[J]. *J Trauma*, 2002, 52(6):1141-1146.
- [10] Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, *et al.* A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(4):687-695.
- [11] 华黎电, 涂艳阳, 付建芳, 等. 严重多发创伤失血性休克患者限制性液体复苏的临床应用评价[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(13):2462-2464.
- [12] 姚建辉, 路江鸿. 限制性液体复苏与积极液体复苏在抢救多发伤伴失血性休克患者中的临床效果对比研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(6):119-121.
- [13] 范海鹏, 岳茂兴, 吴耀建, 等. 限制性液体复苏在严重骨盆骨折并失血性休克急诊早期的疗效观察[J]. *创伤外科杂志*, 2011, 13(5):419-421.
- [14] 陈睦虎, 钟武, 胡迎春, 等. 限制性液体复苏对创伤失血性休克的疗效研究[J]. *四川医学*, 2013, 34(10):1512-1514.
- [15] 陈绵展. 有限液体复苏治疗创伤失血性休克的疗效分析[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(3):301-302.
- [16] 黄祖春, 方国美. 创伤失血性休克患者限制性液体复苏的探讨[J]. *中国医学创新*, 2011, 26(8):1200-1201.
- [17] 李涛, 胡平, 胡弋, 等. 院前适度低压复苏对严重创伤出血患者器官功能保护作用观察[J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(8):41-45.
- [18] 刘红梅, 孙宝迪, 邵旦兵, 等. 限制性液体复苏对未控制出血的创伤失血性休克大鼠 S100B 蛋白的影响[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(9):928-931.
- [19] Coppola S, Froio S, Chiumello D. Fluid resuscitation in trauma patients: What should we know? [J] *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(4):444-450.
- [20] Beitler JR, Schoenfeld DA, Thompson BT. Preventing ARDS: progress, promise, and pitfalls [J]. *Chest*, 2014, 146(4): 1102-1113.
- [21] 孙融, 王琴. 出凝血检查在急性创伤性凝血病诊疗中的价值[J]. *东南国防医药*, 2019, 21(2):79-82.
- [22] 葛世伟, 刘云, 何先弟. 低温对创伤患者生理功能影响的新认识[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(1):93-97.
- [23] Chang R, Holcomb JB. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock.[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1):15-36.
- [24] 高兴晓. 限制性液体复苏对失血性休克大鼠早期肺损伤保护作用的研究[D]. 石河子大学, 2015.
- [25] 郜貽武, 丁红梅, 徐丽. 不同复苏方案对严重多发伤患者创伤性凝血障碍的影响[J]. *安徽医药*, 2014(10): 1918-1920.
- [26] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, *et al.* Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. [J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(3):507-515.
- [27] Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, *et al.* Hypotensive Resuscitation Strategy Reduces Transfusion Requirements and Severe Postoperative Coagulopathy in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial[J]. *J Trauma*, 2011, 70(3):652-663.
- [28] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):1-74.

(收稿日期:2019-10-14; 修回日期:2019-11-20)

(责任编辑:刘玉巧)