

# 纳洛酮辅助治疗脓毒症休克的效果及对乳酸清除率、舌下微循环状态影响<sup>\*</sup>

项小丽<sup>1</sup> 邓小彦<sup>1</sup> 饶平<sup>1</sup> 林丽霞<sup>1</sup> 牛玉娟<sup>1</sup> 吴娴<sup>2</sup>

(1. 海南医学院第一附属医院急诊 ICU, 海南海口 570102; 2. 海南省干部疗养院药剂科, 海南海口 571100)

**【摘要】** 目的 探究纳洛酮辅助治疗脓毒症休克的效果及对乳酸清除率、舌下微循环状态影响。方法 选取 2019 年 10 月—2021 年 4 月海南医学院第一附属医院收治的 86 例脓毒症休克患者按照随机数字表法按 1:1 比例分为观察组和对照组, 各 43 例。对照组采用常规治疗, 观察组在对照组基础上加用纳洛酮辅助治疗。比较两组疗效、乳酸清除率、治疗前后血乳酸、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)水平、舌下微循环状态[总血管密度(TVD)、灌注血管比例(PPV)、灌注血管密度(PVD)、微血管流动指数(MFI)]、脑氧代谢[颈内静脉球部血氧饱和度(SjvO<sub>2</sub>)、脑氧饱和度(rSO<sub>2</sub>)、血氧含量差(Da-jvO<sub>2</sub>)、脑氧摄取率(CEO<sub>2</sub>)]及不良反应发生率。结果 观察组总有效率较对照组高( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组血乳酸水平低于对照组, 乳酸清除率高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后两组 HR 水平较治疗前降低, MAP、CVP 水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ), 但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组 TVD、PPV、PVD、MFI、SjvO<sub>2</sub>、rSO<sub>2</sub> 较对照组高, Da-jvO<sub>2</sub>、CEO<sub>2</sub> 较对照组低( $P < 0.05$ ); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 纳洛酮辅助治疗脓毒症休克患者效果显著, 可有效降低乳酸水平, 提高乳酸清除率, 改善舌下微循环状态及脑氧代谢, 且安全性较高。

**【关键词】** 纳洛酮; 脓毒症休克; 乳酸清除率; 舌下微循环; 脑氧代谢

**【中图分类号】** R364.1<sup>+</sup>4; R631 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.017

## The effect of naloxone in adjuvant treatment of septic shock and its influence on lactic acid clearance rate and sublingual microcirculation

XIANG Xiaoli<sup>1</sup>, DENG Xiaoyan<sup>1</sup>, RAO Ping<sup>1</sup>, LIN Lixia<sup>1</sup>, NIU Yujuan<sup>1</sup>, WU Xian<sup>2</sup>

(1. Emergency ICU, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China;

2. Department of Pharmacy, Sanatorium for Cadres of Hainan Province, Haikou 571100, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the effect of naloxone in adjuvant treatment of septic shock and its influence on lactic acid clearance rate and sublingual microcirculation state. **Methods** A prospective study was conducted on 86 patients with septic shock admitted to our hospital from October 2019 to April 2021. According to the random number table method, they were divided into an observation group and a control group at a ratio of 1:1, with 43 cases in each group. The control group received conventional treatment, and the observation group was treated with naloxone adjuvant therapy on the basis of the control group. The efficacy, lactic acid clearance rate, blood lactic acid, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP) level, sublingual microcirculation state [total blood vessel density (TVD), ratio of perfused blood vessels] (PPV), perfusion vessel density (PVD), microvascular flow index (MFI), cerebral oxygen metabolism [internal jugular venous blood oxygen saturation (SjvO<sub>2</sub>), cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>), blood oxygen content difference (Da-jvO<sub>2</sub>), cerebral oxygen uptake rate (CEO<sub>2</sub>)] before and after treatment and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of 93.02% in the observation group was higher than 76.74% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the blood

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(18A200064)

通讯作者: 饶平, 博士, 主任医师, E-mail: iris201602@163.com

引用本文: 项小丽, 邓小彦, 饶平, 等. 纳洛酮辅助治疗脓毒症休克的效果及对乳酸清除率、舌下微循环状态影响[J]. 西部医学, 2023, 35(4): 553-557. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.017

lactic acid level of the observation group was lower than that of the control group, and the lactic acid clearance rate was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of HR in the two groups were lower than before treatment, and the levels of MAP and CVP were higher than before treatment ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference between the groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, TVD, PPV, PVD, MFI,  $SjvO_2$ ,  $rSO_2$  in the observation group were higher than those in the control group, and  $Da-jvO_2$  and  $CEO_2$  were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Naloxone has a significant effect in adjuvant treatment of septic shock patients. It can effectively reduce the level of lactic acid, increase the lactic acid clearance rate, improve the sublingual microcirculation state and cerebral oxygen metabolism, and has high safety.

**【Key words】** Naloxone; Septic shock; Lactic acid clearance rate; Sublingual microcirculation; Cerebral oxygen metabolism

脓毒症是由于感染引发的全身炎症反应综合征,机体过度炎症使免疫、循环代谢系统发生障碍,出现难以纠正的休克、脏器低灌注状态,从而进展为脓毒症休克,病死率高达 40%<sup>[1-2]</sup>。针对脓毒症休克患者临床多通过液体复苏、抗感染、营养支持、血液净化等对症治疗,虽可在一定程度上缓解休克症状,但整体救治效果仍不理想<sup>[3-4]</sup>。研究指出,微循环障碍为多脏器功能障碍初始因素,同时微循环障碍造成的低灌注可导致大脑氧供失衡,损伤脑细胞,加重休克症状<sup>[5]</sup>。因此,重建、开放微循环为脓毒症休克患者治疗关键。纳洛酮为阿片受体拮抗剂,可拮抗内源性阿片肽受体,对改善机体微循环状态有重要作用<sup>[6-7]</sup>,但临床关于纳洛酮在脓毒症休克中的辅助治疗效果尚缺乏相关报道。基于此,本研究对脓毒症休克患者常规治疗的基础上,加用纳洛酮联合治疗,并从乳酸清除率、舌下微循环状态、脑氧代谢等多方面综合评估其治疗效果。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经我院医学伦理委员会审核通过。选取 2019 年 10 月—2021 年 4 月海南医学院第一附属医院收治的 86 例脓毒症休克患者按照随机数字表法按 1:1 比例分为观察组与对照组,各 43 例。纳入标准:符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》<sup>[8]</sup>中脓毒症休克诊断标准,具备以下任意两项:①伴有低血压,收缩压  $< 90$  mmHg。②氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mmHg。③血小板计数  $< 1 \times 10^{11}/L$ 。④ 2 h 内尿量  $< 45$  mL。⑤皮肤出现花斑,毛细血管再充盈时间延长。⑥总胆红素  $> 70$  mmol/L。⑦处于昏迷、嗜睡或意识障碍。排除标准:①合并自身免疫、内分泌、血液系统疾病。②伴恶性肿瘤。③精神异常、认知功能障碍。④院前已接受相关治疗。⑤对本研究使用药物存在禁忌证。家属均知情本研究,并签署同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 对照组 采用常规基础治疗,即液体复苏、血管活性药物、维持内环境稳定、营养支持、抗感染等治疗,并根据患者情况进行机械通气。

1.2.2 观察组 在对照组基础上加用纳洛酮(北京市永康药业有限公司,国药准字 H20059412)辅助治疗,0.5~1 mg/次,静脉滴注,每天 3 次,使用 3 d,第 4、5 天,每天 2 次,第 6、7 天,每天 1 次。两组均治疗 7 d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 参考《Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock;2008》<sup>[9]</sup>标准,分为显效、有效、无效。休克症状消失,收缩压  $\geq 90$  mmHg,1 h 尿量  $\geq 30$  mL 为显效;休克症状明显缓解,收缩压升高  $\geq 10$  mmHg,1 h 尿量  $\geq 25$  mL 为有效;与上述标准不符为无效。显效、有效计入总有效。

1.3.2 比较两组治疗前后血乳酸水平及乳酸清除率 抽取动脉血约 3 mL,采用血气分析仪(美国雅培, i-sata 300)测定血乳酸水平,乳酸清除率=(治疗前血乳酸水平-治疗后血乳酸水平)/治疗前血乳酸水平。

1.3.3 比较两组治疗前后心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)水平 采用中心监护设备(PHILIPS, INTEVIL)监测 HR、MAP、CVP 水平。

1.3.4 比较两组治疗前后舌下微循环状态[总血管密度(TVD)、灌注血管比例(PPV)、灌注血管密度(PVD)、微血管流动指数(MFI)] 采用旁流暗视野成像技术对舌下 TVD、PPV、PVD、MFI 进行测定。

1.3.5 比较两组治疗前后脑氧代谢 采集患者颈内静脉球部血、桡动脉血各 3 mL 实施血气分析,测定[颈内静脉球部血氧饱和度( $SjvO_2$ )、脑氧饱和度( $rSO_2$ )],并以 Fick 公式测定桡动脉-颈内静脉球部血氧含量差( $Da-jvO_2$ )、脑氧摄取率( $CEO_2$ )水平及  $CEO_2$ 。

1.3.6 比较两组不良反应发生率 包括皮疹、心动过速、惊厥、呕吐等。

1.4 统计学分析 采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据,计数资料以例数描述,采用  $\chi^2$  检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以  $(\bar{x} \pm s)$  描述,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内对比采用配对  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组性别、BMI、年龄、体温、急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分、疾病原因、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、血培养阳性比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [ $n, (\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of general data between the two groups

资料	观察组( $n=43$ )	对照组( $n=43$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别(男/女)	25/18	23/20	0.189	0.664
年龄(岁)	42.09±5.27	43.68±5.04	1.430	0.157
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.05±1.51	23.19±1.37	0.450	0.654
体温(°C)	39.21±0.42	39.14±0.40	0.791	0.431
APACHE II 评分(分)	21.29±1.88	22.09±1.92	1.952	0.054
疾病原因			0.196	0.907
创伤	15(34.88)	14(32.56)		
感染	20(46.51)	22(51.16)		
术后	8(18.60)	7(16.28)		
CRP(mg/L)	136.25±18.26	133.98±20.15	0.548	0.586
WBC( $\times 10^{12}/L$ )	17.43±2.17	17.08±2.24	0.736	0.464
血培养阳性	20(46.51)	22(51.16)	0.186	0.666

2.2 两组患者的疗效比较 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组疗效比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of curative effects between the two groups

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效
观察组	43	19(44.19)	21(48.84)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	43	15(34.88)	18(41.86)	10(23.26)	33(76.74)
$\chi^2$					4.441
$P$					0.035

2.3 两组患者治疗前后血乳酸水平变化及乳酸清除率比较 治疗前两组血乳酸水平比较,差异无统计学

意义( $P > 0.05$ ),治疗后均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组乳酸清除率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组血乳酸水平及乳酸清除率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of blood lactate levels and lactate clearance rates between the two groups

组别	$n$	血乳酸(mmol/L)		乳酸清除率( $\times 10^{-2}$ )
		治疗前	治疗后	
观察组	43	7.29±1.02	1.06±0.35 <sup>①</sup>	85.26±4.32 <sup>②</sup>
对照组	43	7.48±1.15	1.29±0.46 <sup>①</sup>	82.75±4.96
$t$		0.811	2.609	2.502
$P$		0.420	0.011	0.014

注:与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 HR、MAP、CVP 水平变化情况比较 两组 HR、MAP、CVP 水平比较,治疗前差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组 HR 水平较治疗前降低,MAP、CVP 水平较治疗前升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗后 HR、MAP、CVP 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组 HR、MAP、CVP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of HR, MAP, and CVP levels between the two groups

时间	组别	$n$	HR(次/min)	MAP(mmHg)	CVP(mmHg)
治疗前	观察组	43	102.32±11.41	63.28±6.34	8.38±1.59
	对照组	43	105.08±10.54	61.86±5.89	8.04±1.37
	$t$		1.165	1.076	1.062
治疗后	观察组	43	90.65±5.37 <sup>①</sup>	82.64±5.76 <sup>①</sup>	11.98±1.89 <sup>①</sup>
	对照组	43	91.78±6.41 <sup>①</sup>	81.73±6.44 <sup>①</sup>	11.15±2.02 <sup>①</sup>
	$t$		0.886	0.691	1.968
$P$		0.378	0.492	0.052	

注:与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后舌下微循环变化情况比较 治疗前两组 TVD、PPV、PVD、MFI 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组 TVD、PPV、PVD、MFI 水平均较治疗前升高,且观察组较对照组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 5 两组舌下微循环比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of sublingual microcirculation between the two groups

时间	组别	$n$	TVD(mm/mm <sup>2</sup> )	PPV( $\times 10^{-2}$ )	PVD(mm/mm <sup>2</sup> )	MFI(AU)
治疗前	观察组	43	14.02±1.95	71.06±5.09	10.56±2.05	1.85±0.45
	对照组	43	13.69±1.74	72.29±5.72	9.94±1.96	1.78±0.41
	$t$		0.828	1.053	1.434	0.754
治疗后	观察组	43	18.66±2.67 <sup>①②</sup>	86.95±6.63 <sup>①②</sup>	15.41±2.87 <sup>①②</sup>	2.39±0.63 <sup>①②</sup>
	对照组	43	17.39±2.16 <sup>①</sup>	83.83±5.71 <sup>①</sup>	13.86±2.35 <sup>①</sup>	2.04±0.54 <sup>①</sup>
	$t$		2.425	2.338	2.740	2.766
$P$		0.018	0.022	0.008	0.007	

注:与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组比较,② $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者治疗前后脑氧代谢变化情况比较 治疗前两组 SjvO<sub>2</sub>、rSO<sub>2</sub>、Da-jvO<sub>2</sub>、CEO<sub>2</sub> 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后 SjvO<sub>2</sub>、rSO<sub>2</sub> 较治疗

前升高,且观察组高于对照组, Da-jvO<sub>2</sub>、CEO<sub>2</sub> 较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(均  $P<0.05$ ),见表 6。

表 6 两组脑氧代谢指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of cerebral oxygen metabolism indexes between the two groups

时间	组别	n	SjvO <sub>2</sub> ( $\times 10^{-2}$ )	rSO <sub>2</sub> ( $\times 10^{-2}$ )	Da-jvO <sub>2</sub> (mL/L)	CEO <sub>2</sub> ( $\times 10^{-2}$ )
治疗前	观察组	43	52.46±6.06	54.16±4.49	56.26±5.77	42.05±3.64
	对照组	43	51.27±6.89	53.02±4.85	57.85±5.12	41.06±3.98
	t		0.850	1.131	1.352	1.204
	P		0.398	0.261	0.180	0.232
治疗后	观察组	43	77.49±5.62 <sup>①②</sup>	68.51±6.32 <sup>①②</sup>	41.67±4.68 <sup>①②</sup>	24.48±2.19 <sup>①②</sup>
	对照组	43	73.87±6.05 <sup>①</sup>	65.02±5.48 <sup>①</sup>	44.46±5.03 <sup>①</sup>	26.24±2.68 <sup>①</sup>
	t		2.875	2.736	2.663	3.335
	P		0.005	0.008	0.009	0.001

注:与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与对照组比较,② $P<0.05$ 。

2.7 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 7。

表 7 两组不良反应发生率比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups

组别	n	皮疹	心动过速	惊厥	呕吐
观察组	43	1(2.33)	1(2.33)	0(0.00)	2(4.65)
对照组	43	0(0.00)	1(2.33)	1(2.33)	0(0.00)
P		1.000	1.000	1.000	0.494

### 3 讨论

脓毒症休克是一种高发病率的危急重症,随病情进展可发生多器官功能衰竭引发死亡。脓毒性休克患者早期充分进行液体复苏、抗感染等集束化治疗措施后,救治效果不理想,病死率仍然较高<sup>[10-11]</sup>。因此如何提高脓毒症休克救治率,降低病死率是临床研究重点。

内源性阿片肽(脑啡肽、内啡肽、强啡肽)在休克的病理演变中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。研究指出,休克时机体处于应激状态,垂体前叶释放大量促肾上腺皮质激素、 $\beta$ 内啡肽,脑啡肽升高,抑制儿茶酚胺、前列腺素心血管效应,导致血压降低,心率减慢,同时由于组织灌注量降低,儿茶酚胺水平升高,导致乳酸水平升高;另外,儿茶酚胺升高肌膜、肌浆网 Ca<sup>2+</sup> 通道开放几率的特性可致胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平显著增加引发细胞急剧水肿加重休克症状<sup>[13-14]</sup>。纳洛酮属羟二氢吗啡酮衍生物,是一种阿片受体拮抗剂,对阿片受体具有较强的亲和力,保护脑组织,常用于休克患者的救治中<sup>[15]</sup>。林小君等<sup>[16]</sup>研究指出,在常规治疗的基础上加用纳洛酮对感染性休克患者进行治疗后治疗效果有效提升。本研究采用纳洛酮辅助治疗脓毒症休克患者发现,疗效

显著提升,同时可有效降低乳酸水平,提高乳酸清除率。提示在常规治疗的基础上加用纳洛酮辅助治疗可进一步提升救治效果。分析原因:①纳洛酮对阿片受体具有较强的亲和力,经静脉给药后可迅速扩散至全身,透过血脑屏障,在脑干分布,抑制  $\beta$ -内啡肽释放,改善平均动脉压、心室收缩力及心输出量等,持续促使血压回升,从而扭转休克症状,降低减轻脑损伤。②纳洛酮还可抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流,保护细胞膜完整性,减少自由基产生,降低再灌注损伤。③纳洛酮还可对花生四烯酸代谢产生抑制作用,改善机体微循环,提高脑代谢,促使患者苏醒<sup>[17]</sup>。有研究<sup>[18-19]</sup>指出,脓毒性休克患者恢复的根本不仅仅为维持血压、心输量等宏观微循环状态,还需促使与细胞灌注紧密相关的微循环障碍恢复;此外,即使恢复脓毒性休克患者全身血流动力学及氧供,机体微循环障碍仍然存在,从而导致组织细胞出现缺氧、氧摄取障碍。Cecconi 等<sup>[20]</sup>国外学者指出,微循环异常为脓毒症休克患者发生多器官功能衰竭的初始环节,24 h 内微循环障碍未能及时纠正为影响患者预后的危险因素。因此,及时改善脓毒性休克患者微循环障碍十分重要。舌下 TVD、PPV、PVD、MFI 可反映机体微循环状态,通过测定舌下 TVD、PPV、PVD、MFI 水平可评估机体微循环情况<sup>[21]</sup>。本研究数据显示,两组患者宏观微循环状态均得以改善,但观察组微循环指标改善更加明显。纳洛酮不仅能促使血压回升,提高心排量,还能促使微循环障碍改善,从而减轻组织细胞缺氧状态,促使症状改善,这可能也是观察组疗效显著的原因之一。

脓毒症休克患者微循环障碍可导致大脑出现缺氧、缺血,使脑代谢出现紊乱,损伤脑细胞,同时大脑又是机体氧代谢较旺盛器官,耗氧量占全身供氧的 20%<sup>[22]</sup>。因此维持正常脑氧代谢是确保脑功能正常

的必备条件。rSO<sub>2</sub> 为反映大脑缺血缺氧的特异指标,而脑氧代谢情况多由动脉氧合情况决定,其中 SjvO<sub>2</sub> 能对脑组织供养需求平衡间接反映, Da-jvO<sub>2</sub> 可反映脑氧耗匹配及脑血流关系, CEO<sub>2</sub> 可反映脑氧供需变化,其水平提升表明脑氧供不足<sup>[23-24]</sup>。本研究经纳洛酮辅助治疗后发现,脑氧代谢明显改善,可促进脑氧代谢平衡,改善脑微循环障碍。这是由于纳洛酮可增加脑组织血供,解除血管痉挛,从而改善脑部微循环及氧供。此外,纳洛酮在治疗过程中未增加患者不良反应,安全性高。但本研究选例较少,同时并未对患者远期预后情况进行分析,后期可增加病例,延长观察时间,进一步完善相关研究。

#### 4 结论

纳洛酮辅助治疗脓毒症休克患者效果显著,可有效提高乳酸清除率,降低乳酸水平,在改善舌下微循环状态及脑氧代谢方面也具有一定帮助,是一种安全有效的治疗方式。

#### 【参考文献】

- [1] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 573-585.
- [2] BISSELL B D, MAGEE C, MORAN P, *et al.* Hemodynamic Instability Secondary to Vasopressin Withdrawal in Septic Shock [J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(9): 761-765.
- [3] SACHA G L, BAUER S R, LAT I. Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(3): 369-381.
- [4] DER-NIGOGHOSSIAN C, HAMMOND D A, AMMAR M A. Narrative Review of Controversies Involving Vasopressin Use in Septic Shock and Practical Considerations[J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(7): 706-714.
- [5] HARIRI G, JOFFRE J, LEBLANC G, *et al.* Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock [J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1): 37.
- [6] 李晓亮, 狄海萍, 曹大勇, 等. 臭氧联合纳洛酮治疗烧伤脓毒症性脑病前后脑电图对比分析[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(6): 143-144.
- [7] 邢正云, 冯国安. 纳洛酮联合血必净治疗感染性休克的临床疗效及作用机制研究[J]. 临床急诊杂志, 2011, 12(6): 388-390.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [9] DELLINGER R P, LEVY M M, CARLET J M, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17-60.
- [10] MINASYAN H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives[J]. J Crit Care, 2017, 40(1): 229-242.
- [11] KEELEY A, HINE P, NSUTEBU E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1104): 626-634.
- [12] MOHAMED E, PAISLEY CE, MEYER L C, *et al.* Endogenous opioid peptides and brain development: Endomorphin-1 and Nociceptin play a sex-specific role in the control of oligodendrocyte maturation and brain myelination[J]. Glia, 2020, 68(7): 1513-1530.
- [13] PANDOMPATAM G, KASHANI K, VALLABHAJOSYULA S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2019, 31(3): 368-378.
- [14] RYOO S M, LEE J, LEE Y S, *et al.* Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3[J]. Crit Care Med, 2018, 46(6): 489-495.
- [15] 吴伟中. 纳洛酮作用机制及临床应用探讨[J]. 海南医学, 2010, 21(10): 112-114.
- [16] 林小君, 吴伟明, 叶继锋, 等. 纳洛酮与血必净联合治疗感染性休克的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5587-5589.
- [17] 王亚琼, 陆兆丰. 纳洛酮联合右美托咪定对儿童脓毒症脑病 S100β 蛋白、脑氧代谢的影响[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(12): 22-25.
- [18] 张文娟, 邵俊, 吴晓燕, 等. PtcO<sub>2</sub>/PtcCO<sub>2</sub> 比值对脓毒性休克患者集束化治疗微循环变化的评估及预后价值分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(12): 1521-1526.
- [19] 任薇, 梁伟, 闫沁斌, 等. CRRT 辅助治疗脓毒性休克的临床疗效及其对血 PCT 与 CRP 的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(8): 1207-1209.
- [20] CECCONI M, BACKER D D, ANTONELLI M, *et al.* Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European society of intensive care medicine[J]. Int Care Med, 2014, 40(12): 1795.
- [21] 王猛. 舌下微循环在脓毒性休克治疗与预后评估中的价值[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(2): 101-104.
- [22] 王雪婷, 高雪花, 曹雯, 等. 血乳酸联合中心静脉-动脉血二氧化碳分压差与动脉-中心静脉血氧含量差比值预测脓毒性休克患者预后的应用价值[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(1): 39-43.
- [23] 张家伟, 王琨, 唐文艳, 等. 脑胶质瘤患者围术期脑氧代谢及 MMP 相关指标的变化研究[J]. 西部医学, 2019, 31(9): 1395-1397, 1402.
- [24] 黄义洲, 吴卞梁, 刘月, 等. 不同目标导向治疗对脓毒症低灌注患者脑氧代谢和 S100β 蛋白的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(3): 174-179.

(收稿日期: 2021-12-31; 修回日期: 2023-02-16; 编辑: 黎仕娟)