

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.047

复方电解质注射液(Ⅱ)在围术期液体治疗中的应用评价*

李丹^{1,2}, 吴斌¹, 徐珽^{1△}, 杨甜^{1,3}

(1. 四川大学华西医院临床药学部 < 药剂科 >, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 评价复方电解质注射液(Ⅱ)简称 MEI-Ⅱ, 及其应用于围术期患者液体治疗的效果。方法 计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang Data 数据库, 检索时限为自建库至 2019 年 6 月, 对纳入研究进行数据提取和偏倚风险评价, 采用 Revman 3.5 软件对评价结果进行定量分析。结果 共纳入 7 个研究。Meta 分析结果显示, 酸碱平衡方面, 与对照组比较, MEI-Ⅱ 组全血 pH 差异无统计学意义, HCO_3^- 水平较高 [$MD = 1.20, 95\% CI(0.58, 1.81), P = 0.0001$], 全血碱剩余 (BE) 水平较高 [$MD = 1.72, 95\% CI(1.22, 2.23), P < 0.0001$], 血乳酸水平较低 [$MD = -0.64, 95\% CI(-1.25, -0.02), P = 0.04$], 差异均有统计学意义; 电解质平衡方面, 与对照组比较, MEI-Ⅱ 组血清氯水平较低 [$MD = -2.13, 95\% CI(-4.20, -0.05), P = 0.04$], 血清 Ca^{2+} 较高 [$MD = 0.17, 95\% CI(0.04, 0.31), P = 0.01$], 血清 Mg^{2+} 较高 [$MD = 0.19, 95\% CI(0.16, 0.23), P < 0.0001$], 差异均有统计学意义; 两组患者血清 Na^+ 和 K^+ 水平变化比较, 差异均无统计学意义。结论 MEI-Ⅱ 在维持酸碱平衡及维持血清 Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} 水平稳定方面效果较其他晶体注射液显著, 适合用于围术期液体治疗。

关键词: 复方电解质注射液(Ⅱ); 晶体注射液; 围术期; 液体治疗; 系统评价

中图分类号: R969.4; R977.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)09-0154-05

A Systematic Review of Multiple Electrolyte Injection(Ⅱ) Applied in Perioperative Period

LI Dan^{1,2}, WU Bin¹, XU Ting¹, YANG Tian^{1,3}

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effect of multiple electrolyte injection(MEI-Ⅱ) on the acid-base balance and electrolytes in patients with perioperative fluid therapy. **Methods** Randomized controlled trials(RCTs) concerning MEI-Ⅱ prescribed in the perioperative period were retrieved in English databases such as Pubmed, EMBase, the Cochrane Library and Chinese databases such as CNKI, and WanFang Data. The retrieval time was from the inception of the databases to June 2019. **Results** A total of 7 studies were included. The results of meta-analysis showed that in terms of acid-base balance, the blood pH in the MEI-Ⅱ group the control group had no significant difference, the HCO_3^- level was higher [$MD = 1.20, 95\% CI(0.58, 1.81), P = 0.0001$], base excess(BE) level was higher [$MD = 1.72, 95\% CI(1.22, 2.23), P < 0.0001$], and lactate level was lower [$MD = -0.64, 95\% CI(-1.25, -0.02), P = 0.04$]. The differences were all statistically significant. In terms of electrolyte balance, the MEI-Ⅱ had lower serum chlorine levels than the control group [$MD = -2.13, 95\% CI(-4.20, -0.05), P = 0.04$], serum Ca^{2+} was higher [$MD = 0.17, 95\% CI(0.04, 0.31), P = 0.01$], and serum Mg^{2+} was higher [$MD = 0.19, 95\% CI(0.16, 0.23), P < 0.0001$], the differences were also statistically significant. There was no significant difference in the effects of serum Na^+ levels and K^+ levels. **Conclusion** MEI-Ⅱ is more effective than other crystalloids in maintaining acid-base balance and maintaining serum Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} levels, which is suitable for perioperative fluid therapy.

Key words: multiple electrolyte injection(Ⅱ); crystalloids; perioperative period; fluid therapy; systematic review

外科患者在围术期由于疾病、禁食、手术创伤、出血等原因,可能出现体液失衡,甚至可能导致电解质紊乱、代谢性酸中毒等,从而继发脏器功能障碍,增加手术风险及手术并发症^[1]。需要通过合理的液体治疗进行纠正,即补充适当的液体,以维持患者血流动力学稳定,纠正液体平衡失常,以及维持电解质平衡和纠正异常分布等^[2]。液体治疗时,液体的种类可直接影响患者的水、电解质、酸碱等状态,从而影响外科患者的预后^[3]。故合理

的围术期液体治疗方案对降低围术期并发症发生率,提高患者生存质量有重要作用。

理想的液体治疗注射液的电解质成分及含量应基本与人体细胞外液相同^[4]。0.9%氯化钠注射液是临床常用的晶液体,其 Cl^- 的浓度高于血浆,大量输注时可导致高氯性酸中毒^[5],一般用于 Na^+ 的补充。近年来,越来越多的平衡晶体注射液代替传统的生理盐水,用于围术期患者的液体治疗^[6]。平衡晶体注射液是电解质组成

*基金项目:四川大学华西医院科技合同(横)[HX-H1907151]。

第一作者:李丹,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)dandyli@foxmail.com。

△通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学和循证药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

与血浆类似的一类注射液^[7],如乳酸林格注射液及醋酸林格注射液,两种液体中分别含有乳酸盐及醋酸盐,均可在体内代谢为 HCO_3^- 而被机体利用,有一定的抗酸缓冲能力^[8]。复方电解质注射液(Ⅱ)简称MEI-Ⅱ,是近年来上市的一种平衡晶体注射液,以醋酸盐和苹果酸盐代替乳酸林格注射液中的乳酸盐作为缓冲剂,是具有平衡pH的等渗溶液。因其成分与人体血浆类似,可维持人体氯离子及主要阳离子浓度稳定而受到关注。本研究中拟基于当前已发表的临床研究,对MEI-Ⅱ在围术期的应用对于人体酸碱平衡及电解质浓度的影响进行系统评价,为临床围术期合理选用晶体注射液提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究设计:国内外公开发表的平行随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。

研究对象:围术期接受液体治疗的患者。

干预措施:试验组患者给予MEI-Ⅱ,对照组患者给予其他晶体注射液,如0.9%氯化钠注射液、乳酸林格注射液、不含苹果酸的复方电解质注射液等。两组患者其他干预措施一致。

结局指标:试验组及对照组患者的病死率;住院时间;输注注射液后的血液生化,血气分析酸碱平衡指标包括全血pH、全血 HCO_3^- 水平、全血碱剩余(BE)水平、全血乳酸水平,血电解质指标包括血清氯、血清钠、血清钾、血清钙、血清镁。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang Data数据库,搜集MEI-Ⅱ对比其他晶体注射液在围术期应用的相关RCT,检索时限均为自建库至2019年6月。采取主题词和自由词结合的方式进行检索,中文检索词包括“瑞咯啉”“复方电解质注射液”;英文检索词包括“Sterofundin”“Ringerfundin”“isofundin”“multiple electrolyte injection”等,如在PubMed中的检索式为“sterofundin”[Supplementary Concept] OR “Ringerfundin”[Supplementary Concept] OR sterofundin[Text Word] OR ringerfundin[Text Word] OR multiple electrolyte injection[Text Word] OR isofundin[Text Word]。

1.3 文献筛选、资料提取及偏倚风险评价

由2位研究人员独立筛选文献、提取资料,并交叉核对,如有分歧,由第三方协助判断。文献筛选时先剔除重复文献,再阅读标题和摘要进行初筛,排除明显不相关的文献后,阅读全文确定是否最终纳入。

采用自制的资料提取表,提取纳入研究的以下数据:1)基本信息,包括作者姓名、文章的发表年份等;2)

研究对象的基本特征,包括试验组和对照组的样本量、患者的年龄、性别分布及手术类型;3)干预措施的具体细节,如药物的用法用量等;4)偏倚风险评价的相关要素;5)所关注的结果测量数据。

参考Cochrane系统评价员手册推荐条目^[9],对纳入RCT的偏倚风险进行评价。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行分析。连续型变量资料以均数差(MD)及95%置信区间(CI)为效应指标;二分类变量资料以相对危险度(RR)为效应指标。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若无统计学异质性($P>0.10$, $I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型分析。若存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性影响后,采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

基于检索策略初检出文献343篇,剔除重复文献后得到202篇相关文献,阅读文章标题、摘要及全文,最终纳入7个RCT。文献筛选流程及结果见图1。

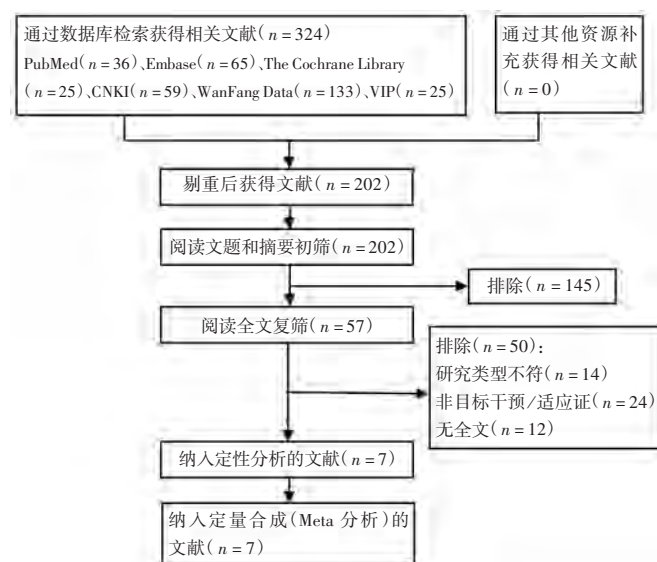


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价

纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价结果见表2。

2.3 病死率、住院时间

纳入研究均未报道病死率和住院时间。

2.4 酸碱平衡指标

2.4.1 血pH

6项研究^[10,12-16]Meta分析结果显示,MEI-Ⅱ组全血pH高于其他晶体注射液组,差异无统计学意义 [$MD=0.01$, 95% $CI(-0.01, 0.02)$, $P=0.47$],详见

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	手术部位	例数(例,T/C)	平均年龄(岁,T/C)	干预措施		结局指标
				T	C	
DISMA2014 ^[10]	未指定	114/115	0.83/0.83	MEI-Ⅱ	0.9% NaCl 溶液	①③④⑤⑥⑦⑧⑨
HAFIZAH2017 ^[11]	颅脑	15/15	44.00/39.90	MEI-Ⅱ	0.9% NaCl 溶液	①②③⑤⑥
HASSAN2017 ^[12]	颅脑	31/33	25.00/20.00	MEI-Ⅱ	0.9% NaCl 溶液	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
RAJAN2017 ^[13]	头颈	30/30	52.50/46.50	MEI-Ⅱ	乳酸林格注射液	①②④⑤⑥⑦
SHARMA2016 ^[14]	脊柱	15/15	12.50/12.30	MEI-Ⅱ	乳酸林格注射液	①②③④⑤
季节 2018 ^[15]	肝脏	25/25	53.36/56.32	MEI-Ⅱ	乳酸林格注射液	①④
UVIZL2017 ^[16]	未指定	56/56	35.00/65.00	MEI-Ⅱ	复方电解质注射液(Plasmalyte)	①

注:T为试验组;C为对照组;①为pH,②为血HCO₃⁻水平,③为血BE水平,④为血乳酸水平,⑤为血清氯,⑥为血清钠,⑦为血清钾,⑧为血清钙,⑨为血清镁。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法
DISMA2014 ^[10]	不清楚	是(多中心)	非盲
HAFIZAH2017 ^[11]	计算机随机	不清楚	单盲(患者)
HASSAN2017 ^[12]	计算机随机	是(信封)	不清楚
RAJAN2017 ^[13]	计算机随机	不清楚	不清楚
SHARMA2016 ^[14]	计算机随机	是(信封)	非盲
UVIZL2017 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚
季节 2018 ^[15]	随机数字表法	不清楚	双盲

注:纳入研究中,结果数据的完整性均为“完整”;均无其他偏倚来源;文献[10,15]无选择性报告研究结果,[11-14]均不清楚。

图2。另外,文献[11]报道,MEI-Ⅱ组全血pH(平均值为7.40)高于对照组(平均值为7.36),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4.2 血HCO₃⁻和血BE水平

3项研究^[12-14]Meta分析结果显示,MEI-Ⅱ组全血

HCO₃⁻及BE水平高于其他晶体注射液组,差异有统计学意义[$MD = 1.20, 95\% CI(0.58, 1.81), P = 0.0001$]及[$MD = 1.72, 95\% CI(1.22, 2.23), P < 0.00001$],详见图3。文献[11]报道,MEI-Ⅱ组全血HCO₃⁻(平均值22.46 mmol/L)高于对照组(平均值20.95 mmol/L),BE(平均值-0.89 mmol/L)也高于对照组(平均值-3.32 mmol/L),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4.3 血乳酸水平

4项研究^[10,12-13,15]Meta分析结果显示,MEI-Ⅱ组血乳酸水平低于其他晶体注射液组,差异有统计学意义[$MD = -0.64, 95\% CI(-1.25, -0.02), P = 0.04$],详见图4。

2.5 血电解质指标

2.5.1 血清氯

3项研究^[10,12-13]Meta分析结果显示,MEI-Ⅱ组血清氯低于其他晶体注射液组,差异有统计学意义[$MD =$

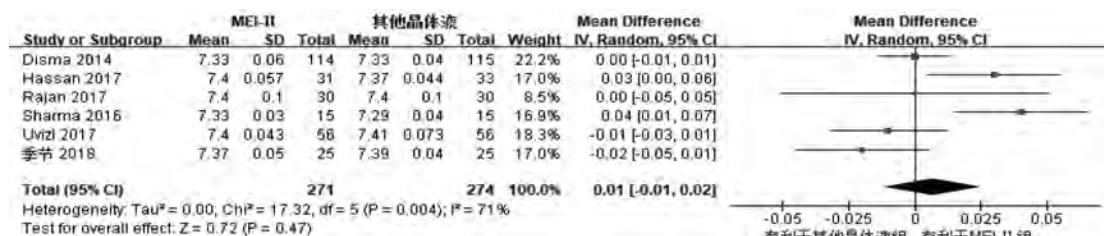


图2 MEI-Ⅱ与其他晶体注射液在围术期应用的血pH比较Meta分析森林图

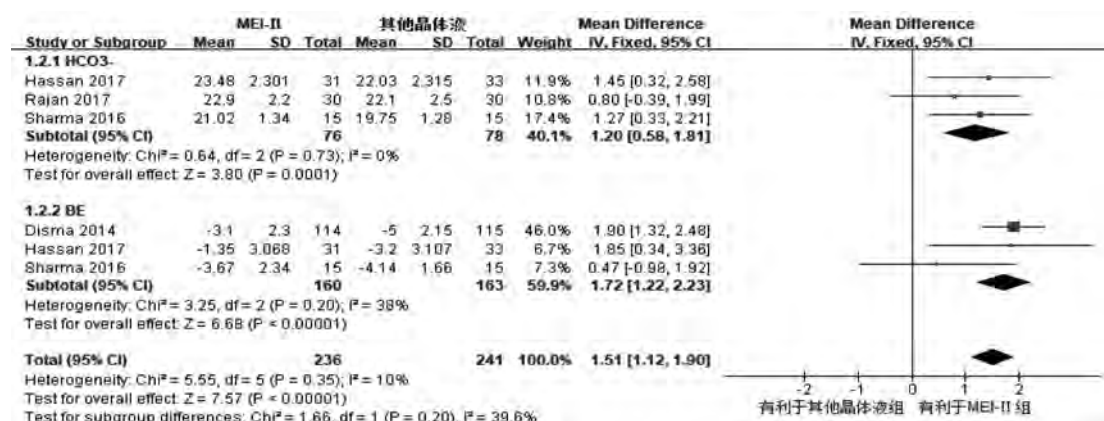


图3 MEI-Ⅱ与其他晶体注射液围术期应用的血HCO₃⁻及血BE比较Meta分析森林图

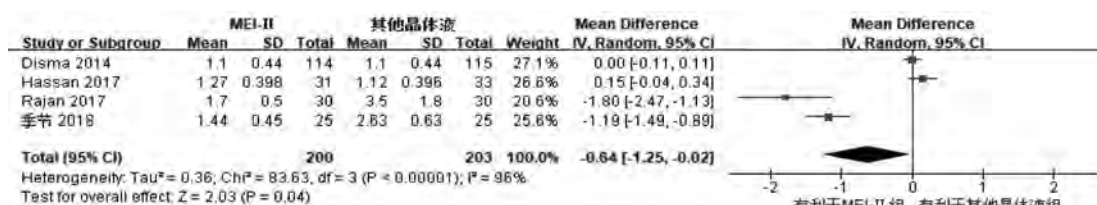


图4 MEI-II与其他晶体注射液在围术期应用的血乳酸水平比较 Meta 分析森林图

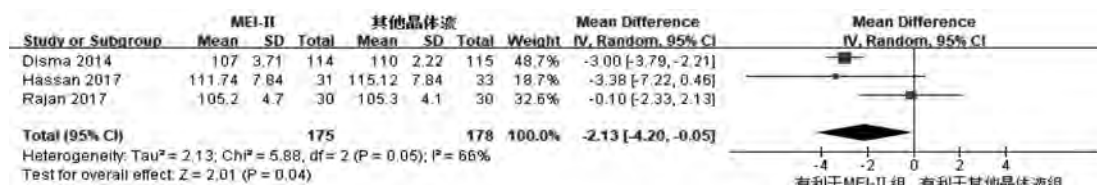


图5 MEI-II与其他晶体注射液在围术期应用的血清氯水平比较的 Meta 分析森林图

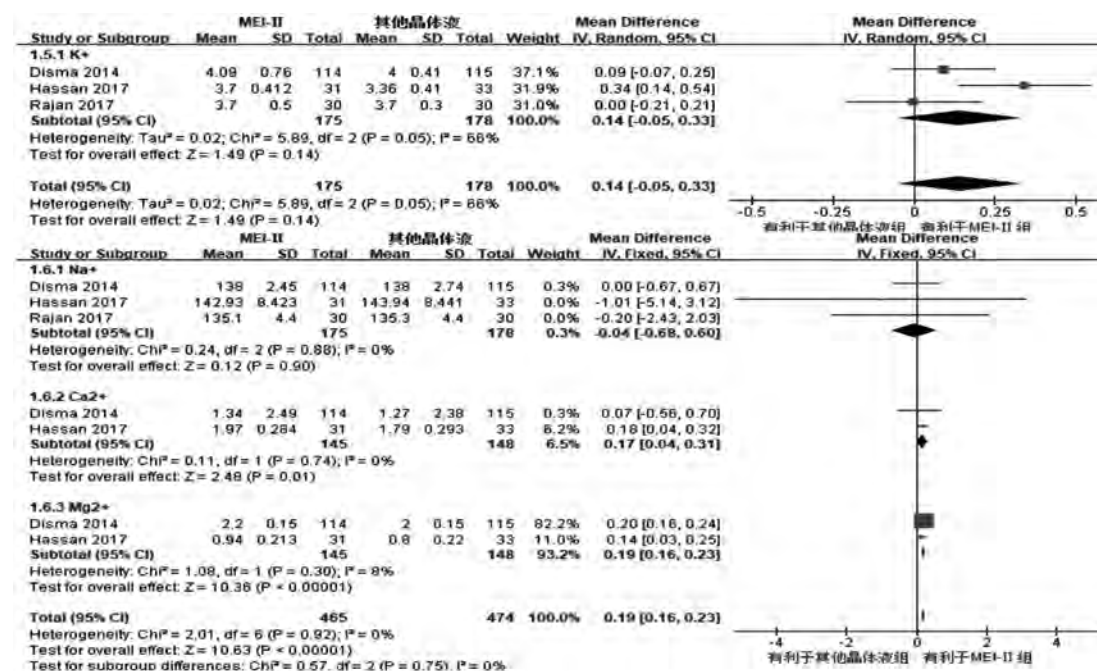


图6 MEI-II与其他晶体注射液围术期应用的血清阳离子水平比较 Meta 分析森林图

-2.13, 95% CI (-4.20, -0.05), $P = 0.04$], 详见图5。文献[11]报道, MEI-II组血清氯水平(平均值103.93 mmol/L)低于对照组(平均值113.20 mmol/L), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5.2 血清阳离子水平

3项研究^[10,12-13] Meta分析结果显示, MEI-II组与对照组的血清Na⁺水平比较, 差异无统计学意义[$MD = -0.04$, 95% CI (-0.68, 0.60), $P = 0.90$], 详见图6。文献[11]报道, MEI-II组血清Na⁺水平(平均值136.3 mmol/L)低于对照组(平均值142.6 mmol/L), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3项研究^[10,12-13] Meta分析结果显示, MEI-II组与对照组的血清K⁺水平比较, 差异无统计学意义[$MD = 0.14$, 95% CI (-0.05, 0.33), $P = 0.14$]。

2项研究^[10,12] Meta分析结果显示, MEI-II组血清Ca²⁺高于其他晶体注射液组, 差异有统计学意义[$MD =$

0.17, 95% CI (0.04, 0.31), $P = 0.01$]。

2项研究^[10,12] Meta分析结果显示, MEI-II组血清Mg²⁺高于其他晶体注射液组, 差异有统计学意义[$MD = 0.19$, 95% CI (0.16, 0.23), $P < 0.00001$]。

2.6 发表偏倚评估

对纳入研究的血pH结果进行倒漏斗图分析, 结果见图7。漏斗图的分布不完全对称, 提示可能存在发表偏倚。

3 讨论

本研究结果显示, MEI-II应用于围术期液体治疗时, 较另外几种晶体注射液能更好地维持酸碱平衡。同时, MEI-II维持血清Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺水平效果更显著, 维持Na⁺、K⁺浓度与其他晶体注射液作用相当。

液体治疗中, 0.9%氯化钠注射

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
协办

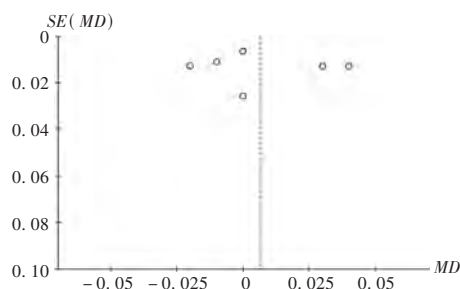


图7 MEI-Ⅱ在围术期应用血 pH 倒漏斗图

液的使用避免了急性低钠血症的风险,因价格低廉在临床有较大量使用,但比人体血浆(含 Cl^- 约 103 mmol/L) 0.9% 氯化钠(含 Cl^- 约 154 mmol/L)含有更高浓度的氯化物。本研究纳入的以 0.9% 氯化钠注射液为对照组的 RCT^[10-12]均报道对照组血清 Cl^- 浓度明显高于 MEI-Ⅱ组,存在导致高氯性酸中毒的风险。研究表明,术后高氯血症的发生与发病率和死亡率的增加相关^[17]。乳酸林格注射液是临床常用的平衡晶体注射液,但其实际渗透压低于血浆,且大量输入乳酸盐可能造成乳酸在体内的堆积。本研究中纳入的以乳酸林格注射液为对照组的 RCT 均报道对照组血乳酸水平明显高于 MEI-Ⅱ组,将给患者肝脏增加代谢负担,尤其是对于颅脑损伤、脑水肿和肝功能受损的患者。MEI-Ⅱ成分及含量与人体血浆类似,醋酸盐和苹果酸盐的组合可降低代谢负担(氧气消耗量)^[13]。故 MEI-Ⅱ可更好地维持人体酸碱平衡,避免高氯血症及乳酸在人体内的堆积,以及可更好地维持 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等阳离子的浓度保持稳定。

MEI-Ⅱ上市时间较短,国内外相关临床原始研究较少,本研究中纳入的研究数量、研究对象数量也较少,部分报道欠详细。由于研究报道指标的局限,本研究结果主要显示了 MEI-Ⅱ对围术期患者生化指标的影响,是否会改善临床结局(如病死率、住院时间等)尚无研究报道。故建议对 MEI-Ⅱ的临床有效性、安全性进一步开展高质量的研究。

参考文献:

- [1] 吴国豪. 外科液体治疗发展现状[J]. 中国实用外科杂志, 2015,35(2):220-222.
- [2] 中华医学会外科学分会. 外科病人围手术期液体治疗专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(9):960-966.
- [3] 王天龙,王英伟,王国林,等. 醋酸钠林格液围手术期临床应用专家共识[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(1):1-5.
- [4] RUSSELL L, MCLEAN AS. The ideal fluid [J]. Curr Opin Crit Care, 2014,20(4):360-365.
- [5] SERPA NETO A, MARTIN LOECHES I, KLANDERMAN RB, et al. Balanced versus isotonic saline resuscitation - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in operation rooms and intensive care units [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(16):323.
- [6] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE(NICE). Intravenous fluid therapy for adults in hospital (updated May 2017) [EB/OL]. [2019-08-27]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>.
- [7] MA P, WANG B, ZHANG J, et al. Balanced crystalloids for intravenous fluid therapy in critically ill and non-critically ill patients: A protocol for systematic review and network meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(51):e13683.
- [8] ODOR PM, BAMPOE S, DUSHIANTHAN A, et al. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures: a Cochrane systematic review [J]. Perioper Med (Lond), 2018,7:27.
- [9] HIGGINS JPT, THOMAX J, CHANDLER J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0(updated July 2019) [EB/OL]. [2019-08-25]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [10] DISMA N, MAMELI L, PISTORIO A, et al. A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT[J]. Paediatr Anaesth, 2014,24(9):980-986.
- [11] HAFIZAH M, LIU CY, OOI JS. Normal saline versus balanced-salt solution as intravenous fluid therapy during neurosurgery: effects on acid-base balance and electrolytes[J]. J Neurosurg Sci, 2017,61(3):263-270.
- [12] HASSAN MH, HASSAN W, ZAINI RHM, et al. Balanced Fluid Versus Saline-Based Fluid in Post-operative Severe Traumatic Brain Injury Patients: Acid-Base and Electrolytes Assessment[J]. Malays J Med Sci, 2017,24(5):83-93.
- [13] RAJAN S, SRIKUMAR S, TOSH P, et al. Effect of lactate versus acetate-based intravenous fluids on acid-base balance in patients undergoing free flap reconstructive surgeries[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2017,33(4):514-519.
- [14] SHARMA A, YADAV M, KUMAR BR, et al. A comparative study of Sterofundin and Ringer lactate based infusion protocol in scoliosis correction surgery[J]. Anesth Essays Res, 2016, 10(3): 532-537.
- [15] 季节,蔡林林,傅海龙,等. 苹果酸醋酸钠林格液用于围手术期肝缺血保护的随机对照临床研究[J]. 肝脏, 2018, 23(8):676-680.
- [16] UVIZL R, BOHANES T, URBANEK K, et al. Acid-based disturbances due to perioperative fluid therapy with slightly alkalinized and acid-based neutral balanced crystalloids: a comparative study [J]. Signa Vitae, 2017,13(1):65-69.
- [17] MCCLUSKEY SA, KARKOUTI K, WIJEYSUNDERA D, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study[J]. Anesth Analg, 2013,117(2):412-421.

(收稿日期:2019-09-15)