

中图分类号: R969.3; R956 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0118-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.025



3种常用晶体液用于围术期补液治疗临床综合评价*

林航羽, 徐 玥, 陈奕杰, 王 丽, 刘梅青, 李维镇, 梁月琴[△]

(云南省昆明市延安医院, 云南 昆明 650000)

摘要:目的 为临床围术期晶体液的选择提供循证依据。方法 参照《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》等相关指南,围绕药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,采用德尔菲法,以问卷调查形式邀请医院13位专家构建完整临床综合评价指标体系;通过查阅相关药品说明书、国内外文献及相关官方网站,采用Meta分析、系统评价、成本-效果分析等方法,多维度收集、整合及分析评价证据,由专家对各项指标进行评分。结果 共发放调查问卷13份,回收12份,均有效(有效回收率为92.31%)。评价体系最终纳入一级指标6个,二级指标18个,评分细则65条。评分由高到低依次为钠钾镁钙葡萄糖注射液(72.69分)、醋酸钠林格注射液(72.53分)、乳酸钠林格注射液(71.22分)。结论 3种晶体液用于围术期补液临床效果相当。钠钾镁钙葡萄糖注射液成分齐全,安全性、有效性均较好,价格适中;醋酸钠林格注射液适宜人群广、安全性好,但价格高,并已退出医保;乳酸钠林格注射液适用范围窄,安全性、有效性均较低。

关键词: 钠钾镁钙葡萄糖注射液; 乳酸钠林格注射液; 醋酸钠林格注射液; 晶体液; 围术期; 补液治疗; 临床综合评价

*基金项目: 云南省昆明市卫生科技人才培养项目[2022-SW(后备)-77]; 云南省昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目[2022-13-01-011]。

第一作者: 林航羽, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)304372391@qq.com。

[△]通信作者: 梁月琴, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为药事管理, (电子信箱)1598203375@qq.com。

- [36] RUGGERI M, BASILE M, CORETTI S, et al. Economic Analysis and Budget Impact of Tenofovir and Entecavir in the First-Line Treatment of Hepatitis B Virus in Italy [J]. Applied Health Economics and Health Policy, 2017, 15(4): 479-490.
- [37] LAI K, ZHANG C, KE W, et al. Cost-Effectiveness Comparison Between the Response-Guided Therapies and Monotherapies of Nucleos(t)ide Analogues for Chronic Hepatitis B Patients in China [J]. Clinical Drug Investigation, 2017, 37(3): 233-247.
- [38] KOCKAYA G, KOSE A, YENILMEZ FB, et al. Cost-effectiveness analysis of oral anti-viral drugs used for treatment of chronic hepatitis B in Turkey [J]. Cost Effectiveness and Resource Allocation, 2015, 13: 21.
- [39] KE W, ZHANG C, LIU L, et al. Cost-effectiveness analysis of tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B in China [J]. Hepatology International, 2016, 10(6): 924-936.
- [40] DILOKTHORNSAKUL P, SAWANGJIT R, TANGKIJVANICH P, et al. Economic Evaluation of Oral Nucleos(t)ide Analogues for Patients with Chronic Hepatitis B in Thailand [J]. Applied Health Economics and Health Policy, 2022, 20(4): 587-596.
- [41] BOLAÑOS-DÍAZ R, TEJADA RA, SANABRIA C, et al. Cost-effectiveness of two antiviral therapies for chronic hepatitis B in Peru: Entecavir and tenofovir [J]. Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública, 2017, 34(3): 377-385.
- [42] OGAWA E, NAKAMUTA M, KOYANAGI T, et al. Sequential HBV treatment with tenofovir alafenamide for patients with chronic hepatitis B: week 96 results from a real-world, multicenter cohort study [J]. Hepatology International, 2022, 16(2): 282-293.
- [43] MASETTI C, PUGLIESE N, AGHEMO A, et al. Safety of current antiviral drugs for chronic hepatitis B [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2022, 21(7): 939-945.
- [44] LIU Z, JIN Q, ZHANG Y, et al. Randomised clinical trial: 48 weeks of treatment with tenofovir amibufenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for patients with chronic hepatitis B [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2021, 54(9): 1134-1149.
- [45] IMAZ A, PODZAMCZER D. Tenofovir alafenamide, emtricitabine, elvitegravir, and cobicistat combination therapy for the treatment of HIV [J]. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2017, 15(3): 195-209.
- [46] AGARWAL K, BRUNETTO M, SETO WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection [J]. Journal of Hepatology, 2018, 68(4): 672-681.
- [47] SHEN Y, JIA Y, ZHOU J, et al. Bayesian Network Meta-Analysis for Assessing Adverse Effects of Anti-hepatitis B Drugs [J]. Clinical Drug Investigation, 2019, 39(9): 835-846.

(收稿日期: 2023-03-23; 修回日期: 2023-05-10)

Clinical Comprehensive Evaluation of Three Commonly Used Crystalloid Solution for Perioperative Fluid Supplement Therapy

LIN Hangyu, XU Yue, CHEN Yijie, WANG Li, LIU Meiqing, LI Weizhen, LIANG Yueqin
(Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming, Yunnan, China 650000)

Abstract: Objective To provide a evidence - based basis for the selection of perioperative crystalloid solution in clinical practice. **Methods** According to relevant guidelines such as the *Guidelines for the Management of Comprehensive Clinical Evaluation of Pharmaceutical Products* (trial, 2021 Version), 13 experts in hospital were invited to construct a complete clinical comprehensive evaluation indicator system around six dimensions of drug safety, effectiveness, economy, innovation, suitability and accessibility by the Delphi method and questionnaire survey. Based on the drug instructions, domestic and foreign studies and relevant official websites, the evaluation evidence was collected, integrated and analyzed from multiple dimensions by the Meta - analysis, systematic review and cost - effectiveness analysis, and the experts were invited to score each indicator. **Results** A total of 13 survey questionnaires were distributed and 12 were effective, with an effective recovery rate of 92.31%. A total of six primary indicators, 18 secondary indicators and 65 scoring rules were included in the evaluation system. Sodium Potassium Magnesium Calcium and Glucose Injection scored the highest (72.69 points), followed by Sodium Acetate Ringer's Injection (72.53 points), Sodium Lactate Ringer's Injection (71.22 points). **Conclusion** The clinical effects of three crystalloid solution for perioperative fluid supplement are similar. Sodium Potassium Magnesium Calcium and Glucose Injection is safe, effective, mid - priced, and has complete components. Sodium Acetate Ringer's Injection is safe and suitable for a wide range of people, but it is expensive and has quit medical insurance. Sodium Lactate Ringer's Injection has a narrow range of application due to low safety and effectiveness. **Key words:** Sodium Potassium Magnesium Calcium and Glucose Injection; Sodium Lactate Ringer's Injection; Sodium Acetate Ringer's Injection; crystalloid solution; perioperative period; fluid supplement therapy; clinical comprehensive evaluation

围术期患者由于存在术前禁食、术中创伤、麻醉、失血失液、手术应激等多重因素,极易发生电解质紊乱、内环境不平衡等情况,手术风险增加^[1]。晶体液为液体复苏治疗的首选药物^[2],不同晶体液对患者的水、电解质平衡,酸碱平衡,渗透压,凝血功能,肝肾功能状态有较大影响,从而影响其预后。故正确评估围术期晶体液选择的合理性及准确性,对于维持手术患者血流动力学及内环境稳定,改善重要器官组织灌注及氧供,避免因晶体液选择不当造成患者内环境紊乱、脏器功能障碍有重要意义。本研究中从有效性、安全性、适宜性、经济性、可及性、创新性6个维度,综合评价乳酸钠林格注射液、醋酸钠林格注射液及钠钾镁钙葡萄糖注射液(以下分别简称乳酸钠林格、醋酸钠林格、钠钾镁钙)这3种临床常用晶体液在围术期的应用,以期为医院临床围术期晶体液的选择提供循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

查阅相关药品说明书,国内外文献(检索PubMed、Embase、中国知网、万方等数据库自建库起至2022年1月4日的文献,检索词为3种药品的中英文名称等),云南省药品集中采购平台及国家药品不良反应监测中心、国家药品监督管理局官方网站等以获取资料。

1.2 方法

评价体系的建立:参照《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》、2020年版《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》、《国家基本药物目录(2018年版)》

(简称《基药目录》)、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》(简称《医保目录》),围绕药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,采用层次分析法设立评价指标及评分标准;采用德尔菲法,邀请本院7名外科临床专家及6名药学家填写调查问卷,对各评价指标及评分标准进行遴选及评价,根据结果构建完整的评价体系。

综合评分:采用Meta分析、系统评价、成本-效果分析等方法,多维度收集、整合及分析评价证据。将收集到的证据材料及调查问卷向上述13位专家发放,请其根据相关材料,严格按标准进行评分;对所得总分取均值,即为药品的综合评价结果。

2 结果

2.1 临床综合评价指标体系构建

共发放调查问卷13份,回收12份,均有效,有效回收率为92.31%。最终纳入一级指标6个,二级指标18个,评分细则65条。详见表1[CTCAE指《常见不良反应术语评定标准》;△指药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用,并加强使用监测和评价;(可负担性)占比为人均年用药治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入的比例]。

2.2 各维度临床综合评价证据

2.2.1 安全性

临床指标:纳入15篇随机对照试验(RCT)研究^[1,3-16],涉及手术类型6种,汇总并分析3种晶体液用于围术期临床监测指标的比较,结果见表2。可见,B组

表1 临床综合评价指标体系评分标准

Tab.1 Scoring criteria for clinical comprehensive evaluation indicator system

一级指标	二级指标	评分细则	一级指标	二级指标	评分细则
安全性 (21分)	围术期临床监测指标差异(血常规/肝功能/肾功能/其他,各3分,共12分)	与同类药品相比的影响,较小(3分);无差异或未开展研究(2分);较大(1分)	适宜性 (18分)	是否纳入专利范畴(2分)	是(2分);否(1分)
	不良反应(4分)	症状较轻,无需干预或CTCAE 1~2级(4分);症状明显,需干预或CTCAE 3级(3分);症状严重,危及生命或CTCAE 4~5级,发生率<5%(2分);发生率≥5%(1分)		一致性评价(3分)	原研药品/参比药品(3分);通过一致性评价的仿制药品(2分);非原研或未通过一致性评价药品(1分)
	其他(可多选,5分)	无用药禁忌证,无配伍禁忌,无致畸、致癌和生殖毒性,无严重用药差错或用药事故,无撤市、警告、召回等质量相关问题政府措施;各1分		适用人群(可多选,共8分)	儿童、老年、妊娠期/哺乳期妇女,肝、肾功能障碍患者,各1分;脑水肿、休克、颅脑外伤患者,各1分;脓毒症、糖尿病、心脏病手术患者,各1分
有效性 (23分)	围术期临床监测指标(循环动态维持/血糖维持/酸碱平衡维持/血清电解质维持/尿量维持,各3分,共15分)差异	与同类药品相比的维持情况,较好(3分);无差异或未开展研究(2分);较差(1分)	起效时间(2分)	≤30 min(2分);>30 min(1分)	
	诊疗规范、指南、专家共识推荐(5分)	诊疗规范推荐(国家卫生行政部门),5分;指南I级推荐,4分;指南II级及以下推荐,3分;专家共识推荐,2分;以上均无推荐,1分	药品有效期(2分)	≥24个月(2分);<24个月(1分)	
	药物电解质成分、PH、渗透压与人体血浆、细胞外液、细胞内液接近程度(3分)	非常接近(3分);较接近(2分);接近(1分)	贮藏条件(2分)	常温(3分);常温,避光或遮光(2.5分);阴凉(2分);阴凉,避光或遮光(1.5分);冷藏(1分)	
经济性 (15分)	成本-效果比(15分)	最佳(15分);居中(12分);最差(9分)	国家基本药物(3分)	列入《基药目录》,无△要求(3分);有△要求(2分);未列入《基药目录》(1分)	
	创新性 (10分)	在治疗方案、适应证和治疗效果方面的技术创新性,非常高(5分);一般(3分);无(1分)	可及性 (13分)	药品配备率(5分)	>80%,可获得性较好(5分);50%~80%,可获得性较好(3分);<50%,可获得性较差(1分)
			可负担性(3分)	占比,<50%(3分);50%~100%(2分);≥100%(1分)	
			是否纳入国家医保(5分)	列入《医保目录》甲类,支付限制条件,无(5分),有(4分);列入《医保目录》乙类/国家谈判药品,支付限制条件,无(3分);有(2分);未列入《医保目录》(1分)	

表2 3种晶体液安全性相关临床指标比较

Tab.2 Comparison of safety-related clinical indicators of three crystalloid solution

指标类别	指标名称	文献数量(篇)	组间比较	P	结论	指标类别	具体指标	文献数量(篇)	组间比较	P	结论
血常规	血红蛋白	1 ^[8]	A组比B组	>0.05	无显著差异	肾功能	酮体(或乙酰乙酸)	2 ^[10-11]	A组比B组	<0.05	A组优于B组
		1 ^[16]	B组比C组	>0.05	无显著差异			0	B组比C组		
	红细胞总数、白细胞总数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、血小板总数、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇	2 ^[1,8]	A组比B组	>0.05	无显著差异		尿氮素、肌酐	3 ^[1,8-9]	A组比B组	>0.05	无显著差异
		0	B组比C组					3 ^[12-14]	B组比C组	>0.05	无显著差异
		1 ^[12]	A组比B组	>0.05	无显著差异			0	B组比C组		
	红细胞比容	0	A组比B组				尿微量白蛋白	1 ^[12]	A组比B组	>0.05	无显著差异
		1 ^[16]	B组比C组	>0.05	无显著差异			0	B组比C组		
1 ^[8]		A组比B组	>0.05	无显著差异	其他	新生儿Apgar评分		2 ^[4,6]	A组比B组	>0.05	无显著差异
肝功能	丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶	2 ^[13-14]	B组比C组	>0.05	无显著差异	0	B组比C组				
		2 ^[5,7]	A组比B组	<0.05	A组优于B组	0	B组比C组				
					低血压/低血糖、恶心呕吐、血管活性药物使用情况	2 ^[3-4]	A组比B组	>0.05	无显著差异		
					1 ^[15]	B组比C组	>0.05	无显著差异			

注:A组为钠钾镁钙组,B组为乳酸钠林格组,C组为醋酸钠林格组。表3同。

Note:Group A refers to Sodium Potassium Magnesium Calcium and Glucose Injection group,group B refers to Sodium Lactate Ringer's Injection group,and group C refers to Sodium Acetate Ringer's Injection group (for Tab.2 - 3).

患者乙酰乙酸、酮体水平显著高于A组($P < 0.05$)^[10-11],提示乳酸钠林格对肝脏代谢有一定影响;B组患者剖宫术后出血量显著大于A组($P < 0.05$)^[5,7]。

不良反应:未检索到3种晶体液不良反应的相关文献,但其大量或快速输注时,易发生水肿、心律不齐等不良反应。

其他:药品说明书,乳酸钠林格规定心力衰竭、肺/脑水肿、乳酸性酸中毒显著、严重肝肾功能不全者禁用;钠钾镁钙规定高钾/钙/镁血症及甲状腺功能低下者禁用;醋酸钠林格未明确规定禁忌证,但提示心肾功能不全、水肿性疾病等患者慎用。3种药物均无致畸、致癌和生殖毒性,且均未发现用药差错及事故等相关报

道。2011年第3期国家药品质量公告曾发布4批次乳酸钠林格质量不合格公告,另外2种药物未发现撤市、警告、厂家召回等质量相关问题公告^[17]。由于3种药物中均含钙离子,与磷酸根离子、大环内酯类抗生素等多种药物存在配伍禁忌,临床应用过程中常存在药物随意配伍问题,需引起重视^[18]。

2.2.2 有效性

临床指标:纳入24项RCT研究^[1,3-4,6-16,19-28],涉及手术类型10余种,患者13 269例。采用Cochrane系统评价指导手册进行质量评价。结果显示,随机分配,13篇为低风险^[1,3,6,8,11,13,15-16,20-22,25-26],5篇仅描述了随机^[4,9,14,23,27];分配隐藏,1篇为低风险^[6];盲法,2篇为低风险^[8,20];数据结果完整,20篇为低风

险^[3-4,6-10,12-16,20-26,28];选择性报告,19篇为低风险^[3-4,7-10,12-16,20-26,28];所有文献均未发现其他偏倚来源。对于异质性较高的指标采取随机效应模型,并进行敏感性分析。结果显示,血乳酸、血糖、Mg²⁺浓度结果未发生逆转,提示这3个指标结果较稳定、可靠;剔除pH、K⁺浓度、Cl⁻浓度后,不同文献结果不一致,提示这3个指标稳定性较差,需根据不同情况考量。详见表3。

诊疗规范、指南、专家共识推荐:国内外急性胰腺炎诊治指南推荐液体治疗首选乳酸钠林格、0.9%氯化钠注射液等晶体液^[29-34];英国及中国外科患者康复相关指南推荐乳酸钠林格、醋酸钠林格、醋酸晶体平衡溶液为术中容量补充及循环系统管理液体治疗药^[35-36];国内专家共识推荐醋酸钠林格及钠钾镁钙用于术前禁

表3 3种晶体液有效性相关临床指标Meta分析结果

Tab. 3 Results of Meta-analysis of effectiveness-related clinical indicators of three crystalloid solution

指标类别	指标名称	文献数量(篇)	组间比较	患者例数	I ² (%)	MD(95%CI)	P值	结论
循环动态维持	平均动脉压	7 ^[1,3,6,8-9,11,19]	A组比B组	498/485	0	0.18(-0.98,1.34)	0.76	无显著差异
		1 ^[20]	B组比C组	25/25			>0.05	无显著差异
	心率	6 ^[3,6,8-9,11,19]	A组比B组	398/385	34	-0.03(-1.24,1.19)	0.97	无显著差异
		1 ^[20]	B组比C组	25/25			>0.05	无显著差异
	动脉血二氧化碳分压	3 ^[4,6,21]	A组比B组	87/87	0	-0.36(-1.98,1.25)	0.66	无显著差异
		1 ^[16]	B组比C组	22/28			>0.05	无显著差异
血氧饱和度	1 ^[1]	A组比B组	100/100			>0.05	无显著差异	
	1 ^[20]	B组比C组	25/25			>0.05	无显著差异	
血清晶体渗透压	0	A组比B组						
	2 ^[13-14]	B组比C组	53/53	22	-0.03(-1.76,1.70)	0.98	无显著差异	
血糖维持	血糖	12 ^[1,3-4,7-11,19,21-23]	A组比B组	667/653	98	1.30(0.70,1.91)	<0.000 01	A组高于B组
		4 ^[13-14,24-25]	B组比C组	122/122	0	1.13(1.03,1.23)	<0.000 01	B组高于C组
酸碱平衡维持	pH	6 ^[4,6,8-9,22,25]	A组比B组	400/387	18	-0.01(-0.01,0.01)	0.21	无显著差异
		7 ^[12-16,24,26]	B组比C组	239/245	94	0.00(-0.03,0.04)	0.8	无显著差异
	剩余碱	8 ^[4,6,8-9,19,21-23]	A组比B组	445/432	0	0.20(-0.09,0.49)	0.18	无显著差异
		3 ^[6,24,26]	B组比C组	86/92	0	-0.10(-0.29,0.09)	0.31	无显著差异
血乳酸	11 ^[3-4,6-9,19,21-23,27]	A组比B组	560/546	92	-0.22(-0.27,0.17)	<0.000 01	A组低于B组	
	8 ^[12-16,24,26,28]	B组比C组	269/278	99	0.88(0.16,1.59)	0.02	B组高于C组	
血清电解质维持	钠	8 ^[4,8-10,21-23,27]	A组比B组	460/447	0	0.01(-0.40,0.41)	0.96	无显著差异
		6 ^[13-16,24,28]	B组比C组	174/180	0	0.70(0.11,1.30)	0.02	B组高于C组
	钾	8 ^[4,8-10,21-23,27]	A组比B组	460/447	0	0.01(-0.00,0.02)	0.19	无显著差异
		4 ^[15-16,24-25]	B组比C组	121/127	76	0.05(-0.17,0.27)	0.86	无显著差异
	钙	8 ^[4,8-10,21-23,27]	A组比B组	460/447	0	0.01(-0.00,0.02)	0.05	无显著差异
		2 ^[15-16]	B组比C组	52/58	0	-0.02(-0.04,0.00)	0.1	无显著差异
镁	3 ^[8-9,23]	A组比B组	318/305	89	0.09(0.03,0.15)	0.003	A组高于B组	
	0	B组比C组						
氯	4 ^[8-10,27]	A组比B组	360/347	40	0.04(0.02,1.16)	0.04	A组高于B组	
	4 ^[13-15,28]	B组比C组	113/113	85	2.60(-0.82,6.02)	0.14	无显著差异	
尿量维持	尿量	1 ^[8]	A组比B组	252/239			>0.05	无显著差异
		3 ^[14-15,20]	B组比C组	88/88	0	-0.35(-2.20,1.49)	0.71	无显著差异

食、低血容量、低细胞外液容量等患者^[18]。

成分:乳酸钠林格含乳酸钠、氯化钠、氯化钾及氯化钙, pH为6.5, 渗透压为273 mOsm/L, 与人体血浆相比均较低;将乳酸根置换为醋酸根即得醋酸钠林格, 其pH及渗透压更接近正常生理范围;钠钾镁钙在醋酸钠林格基础上增加氯化镁及葡萄糖等成分, 渗透压为304 mOsm/L, 含1%葡萄糖, 可预防或减轻危重患者应激状态下出现的胰岛素抵抗^[37]。

2.2.3 经济性

采用成本-效果分析法, 以有效性评价结果为效果评分, 以次均费用计算成本。查询云南省药品集中采购平台, 乳酸钠林格约10个厂家中标, 平均中标价格为11.59元, 醋酸钠林格及钠钾镁钙各有1个厂家中标, 中标价格分别为113.91元和24.34元。患者住院期间钠钾镁钙人均使用量为4.2瓶^[17], 且围术期3种药品用量无显著差异^[8, 13-15, 19-20, 26], 据此可推算3种药品次均费用及成本-效果比。详见表4。

表4 3种晶体液成本-效果比

Tab. 4 Cost-effectiveness ratio of three crystalloid solution

药品	成本(元)	效果(分)	成本-效果比(元/分)
钠钾镁钙	102.23	19.47	5.25
乳酸钠林格	48.68	15.61	3.12
醋酸钠林格	478.42	17.80	26.88

2.2.4 创新性

乳酸钠林格:为继0.9%氯化钠注射液, 最早出现的晶体液, 包含左旋和右旋乳酸根, 通过肝脏代谢乳酸根, 间接产生碳酸氢根, 从而达到恢复酸碱平衡的目的^[37]。由于人体代谢过程中仅产生左旋乳酸根, 该药中的非生理性右旋乳酸根需依赖人体肝肾代谢, 故存在一定的肝脏负担;同时乳酸根代谢较缓慢, 输注后需约1 h才能产生碳酸氢根发挥缓冲碱作用;对于部分危重患者, 临床需根据其乳酸浓度判断病情危重程度, 但目前右旋乳酸根浓度的监测存在困难。故该药适用范围受限^[37], 且暂未查询到该药制备的相关专利。

醋酸钠林格:含醋酸根离子, 可避免高乳酸血症发生;醋酸根可在肾脏、心脏和肌肉细胞内直接转化为乙酰辅酶A, 并进入三羧酸循环, 产生二氧化碳和水, 减少对肝脏代谢的依赖;醋酸根代谢较快, 约15 min即可代谢产生碳酸氢根发挥缓冲作用^[37]。故相比乳酸钠林格, 醋酸钠林格可减轻肝肾负担, 适用范围更广, 存在明显的技术创新性。醋酸钠林格注射液(维力能)的制备方法于2011年获批专利, 目前仍处于专利保护期(2031年到期)。

钠钾镁钙:1992年, 日本首先研制了添加1%葡萄

糖的糖加醋酸电解质溶液, 并临床验证了含糖醋酸钠林格既可有效补充循环血容量, 治疗休克、外伤、烫伤及大出血等导致的组织间液减少和纠正代谢性酸中毒等, 还可有效抑制禁食和危重症患者的负氮平衡状态, 减轻自身组织蛋白的分解^[37], 具备一定的技术创新性。江苏恒瑞医药股份有限公司首先研发成功含糖醋酸钠林格液(钠钾镁钙葡萄糖注射液), 于2021年申请专利, 目前仍在审理中;珠海同源药业有限公司于2014年获批了钠钾镁钙葡萄糖注射液制备方法的专利, 目前仍处于专利保护期(2033年到期)。

一致性评价:均非原研药品, 且未进行一致性评价。

2.2.5 适宜性

适用人群:1)乳酸钠林格由于肝脏负担重、易引起乳酸蓄积且代谢缓慢, 不适用于肝功能受损患者及危重症患者^[37];由于其渗透压较低, 易加重组织水肿, 故不推荐严重颅脑损伤、脑水肿患者使用^[37]。醋酸钠林格及钠钾镁钙可避免高乳酸血症, 减少对肝脏代谢的依赖, 且代谢速度较快, 渗透浓度、pH值更接近人体细胞外液^[37], 更适用于肝功能异常、颅脑外伤、脑水肿、休克及危重症患者。2)不推荐脓毒症患者使用乳酸钠林格^[38];对于该类患者的休克复苏, 国内专家共识指出, 醋酸钠林格较其他晶体液优势明显, 钠钾镁钙电解质配比进一步完善, 故安全性及有效性更好^[38]。3)世界卫生组织、联合国粮食及农业组织倡议婴幼儿食品中禁用D-乳酸和DL-乳酸, 同时国内外指南推荐患儿使用不含糖晶体液^[39-40], 故患儿围术期补液建议使用醋酸钠林格^[39, 41], 婴幼儿可酌情使用含1%葡萄糖的晶体液^[39]。4)乳酸钠林格中的乳酸在肝脏可被代谢为丙酮酸, 一部分氧化生成碳酸氢根发挥缓冲作用, 另一部分在肝脏经糖异生变成葡萄糖, 故不建议糖尿病患者使用^[42]。钠钾镁钙用于糖尿病患者是否引起血糖升高存在争议, 且需监测血糖^[23, 37];心脏手术中由于应激反应常导致血糖升高^[42];故对糖尿病和心脏手术患者建议使用醋酸钠林格。

起效时间:醋酸钠林格及钠钾镁钙约需15 min, 乳酸钠林格约需1 h。

药品有效期:乳酸钠林格及钠钾镁钙为24个月(前者使用聚丙烯输液瓶等特殊材质包装时可达60个月), 醋酸钠林格为12个月。

贮藏条件:均为常温密闭保存。

国家基本药物:仅有乳酸钠林格。

2.2.6 可及性

药品配备率:对云南省较有地域代表性的32家医疗机构药品配备情况进行调查。结果显示, 乳酸钠林格

注射液、醋酸钠林格、钠钾镁钙的药品配备率分别为81.25%, 50.00%, 34.38%。

可负担性:根据人均年用药治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入比重(%)评估。国家统计局发布数据显示,2021年全国居民人均可支配收入为35128元,按人均每年进行1次手术计算,乳酸钠林格、钠钾镁钙、醋酸钠林格人均年用药治疗费用占比分别为0.14%, 0.29%, 1.36%,均小于50%,可负担性均较高。

是否纳入国家医保:乳酸钠林格为《医保目录》甲类药品;醋酸钠林格已于2022年6月30日退出《医保目录》,当前为自费药品;钠钾镁钙未纳入《医保目录》。

2.3 综合评分

结果见表5。

3 讨论

钠钾镁钙属含糖的醋酸林格液,由于含1%葡萄糖及 Mg^{2+} ,成分较全,适用范围广,且其安全性、有效

表5 不同维度下3种晶体液的综合评分(分)

Tab. 5 Comprehensive scores of three crystalloid solutions at different dimensions (point)

评价维度	二级指标	钠钾镁钙	醋酸钠林格	乳酸钠林格	评价维度	二级指标	钠钾镁钙	醋酸钠林格	乳酸钠林格	
安全性	血常规	2.00	2.00	2.00	药物电解质成分、pH、渗透压与人体血浆、细胞外液、细胞内液接近程度	3.00	1.33	2.33		
	肝功能	2.22	1.28	2.17		经济性	成本-效果比	12.00	15.00	9.00
	肾功能	2.00	2.00	2.00			创新性	在治疗方案、适应症和治疗效果方面的技术创新情况	3.00	1.67
	其他围术期临床监测指标	3.00	1.66	2.00	是否纳入专利范畴	2.00		1.00	2.00	
	不良反应	4.00	4.00	4.00	一致性评价	1.00	1.00	1.00		
	无用药禁忌证	0.00	0.00	1.00	适宜性	适用人群	6.00	2.00	8.00	
	无配伍禁忌	0.00	0.00	0.00		起效时间	2.00	1.00	2.00	
	无致畸、致癌和生殖毒性	1.00	1.00	1.00		药品有效期	2.00	2.00	1.00	
	无严重用药差错或用药事故	1.00	1.00	1.00	贮藏条件	3.00	3.00	3.00		
	无撤市、警告、召回等质量相关问题政府措施	1.00	0.00	1.00	是否国家基本药物	1.00	3.00	1.00		
	有效性	循环动态维持	2.33	2.33	2.33	可及性	药品配备率	1.00	5.00	3.00
		血糖维持	2.33	1.77	2.33		可负担性	3.00	3.00	3.00
		酸碱平衡维持	2.37	1.74	2.37	国家医保	1.00	5.00	1.00	
血清电解质维持		3.00	2.00	2.00	综合评分	72.69	71.22	72.53		
尿量维持		2.44	2.44	2.44						
诊疗规范、指南、专家共识推荐		4.00	4.00	4.00						

性评分均较高,特别在血清电解质维持、非糖尿病患者的血糖维持等方面效果较优,但不适用于糖尿病患者,且既非国家基本药物,也未纳入《医保目录》。醋酸钠林格采用醋酸根代替乳酸根,安全性好,创新性高,适用人群在3种晶体液中最广,儿童、糖尿病、心脏手术患者亦适用,但价格昂贵,且已退出《医保目录》。乳酸钠林格为最基础的晶体液,价格低廉,同属国家基本药物及《医保目录》甲类药品,医院药品配备率高,但由于含乳酸根,适用范围受限,且其安全性、有效性及创新性评分均略低。

综上所述,3种晶体液用于围术期补液临床效果相当,但在多家医疗机构均普遍存在无适应证用药、药品滥用等问题,故仍需开展一定的评价工作以规范临床用药,并开展真实世界研究进一步验证及评价。

参考文献

[1] 包春华,丁式敏,丁香翠,等. 钠钾镁钙葡萄糖注射液(乐加)用于手术输液中的安全性研究[J]. 海峡药学,2011,23(12): 22-23.
[2] 李建国,张玉真,王玉红,等. 我国急诊科晶体液应用情况

分析[J]. 医学信息,2020,33(12):132-134.

[3] 王海生,罗艾静,李艳. GDM 产妇剖宫产术前应用钠钾镁钙葡萄糖注射液的价值分析[J]. 承德医学院学报,2020,37(1): 12-15.
[4] 周晓筠,邓丽珍,陈昂. 不同液体输注用于重度子痫前期剖宫产对新生儿内环境影响的比较[J]. 广东医学,2015, 36(20):3182-3184.
[5] 蒋炜,胡晓莹,吴保捷. 钠钾镁钙葡萄糖注射液对剖宫产产后出血影响的荟萃分析[J]. 临床与病理杂志,2020,40(2): 375-380.
[6] 黄燕芳,谢文吉,颜景佳. 剖宫产中输注钠钾钙镁葡萄糖注射液对妊娠结局的影响[J]. 白求恩医学杂志,2017,15(1): 60-62.
[7] 贺朝阳. 钠钾镁钙葡萄糖注射液(乐加)在剖宫产手术中的应用价值[J]. 中国保健营养:下旬刊,2013,33(5):2618-2619.
[8] 邓小明,左云霞,古妙宁,等. 钠钾镁钙葡萄糖注射液(乐加)用于手术中输液治疗的临床评估——前瞻性、随机、单盲、阳性药物对照、多中心临床试验[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2010,31(6):485-491.
[9] 李博,刘骥,范勤,等. 钠钾镁钙葡萄糖注射液用于术中

- 输液治疗对患者内环境的影响[J]. 上海医学, 2012, 35(4): 280 - 283.
- [10] 阙丽琴, 陈玲凤. 糖尿病患者手术时用与不用钠钾镁钙葡萄糖注射液效果分析[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(14): 36 - 37.
- [11] 刘艳秋, 任益民, 安 丽. 围手术期输注钠钾镁钙葡萄糖或乳酸钠林格液对肝脏酮体代谢的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(1): 49 - 52.
- [12] 李戈辉, 黄晓雷, 李元涛, 等. 不同晶体液对妇科肿瘤腹腔镜手术患者血乳酸盐、酸碱平衡及肾功能的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(1): 49 - 51.
- [13] 吴 洁, 王天龙, 张 瑛, 等. 不同晶体液对神经外科肿瘤切除手术患者血清晶体渗透压、电解质、乳酸及血糖的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(3): 92 - 96.
- [14] 彭汝东, 郑捷敏. 不同晶体液用于神经外科肿瘤切除手术患者的临床观察[J]. 世界临床医学, 2016, 10(8): 60 - 61.
- [15] 刘 祥, 曹红彦, 乔 丽. 醋酸钠林格液对围手术期胆道闭锁患儿酸碱平衡和电解质的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(6): 503 - 507.
- [16] 陈 政, 付楚杰, 彭拓超, 等. 醋酸钠林格液及乳酸钠林格液在小儿麻醉围手术期液体管理中的应用比较[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 113 - 116.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药品质量公告(2011年第3期, 总第87期)[EB/OL]. (2011-10-24)[2022-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypchj/ygjjgg/20111024164301949.html>.
- [18] 高田田, 孙 超, 冷 冰, 等. 钠钾镁钙葡萄糖注射液临床应用合理性及安全性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(4): 240 - 242.
- [19] 于 洋. 钠钾镁钙葡萄糖注射液与林格氏液在肝癌手术中对血乳酸值的比较[J]. 当代医学, 2016, 22(35): 151 - 152.
- [20] 刘永哲, 潘宁玲. 新生儿坏死性小肠结肠炎术中的液体治疗[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(10): 92 - 95.
- [21] 吴荷玉, 吴 丽, 越葵兵, 等. 手术期间输注不同溶液对胰腺肿瘤病人内环境的影响[J]. 护理研究, 2019, 33(3): 501 - 503.
- [22] 王茂华, 孙晓红, 倪 飞, 等. 钠钾镁钙葡萄糖注射液对糖尿病患者内环境的影响[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(6): 658 - 659.
- [23] 栾 永, 赵福龙. 体外循环中两种晶体液预充效果的比较[J]. 中国体外循环杂志, 2010, 8(4): 219 - 224.
- [24] 许慧峰, 甘明霞, 晋艳勇. 神经外科术中输注不同晶体液对患儿乳酸、葡萄糖、电解质及酸碱平衡指标的影响[J]. 中外医学研究, 2021, 19(1): 151 - 153.
- [25] 陈 如, 屈双权. 醋酸钠林格注射液应用于小儿骨科手术补液对血糖及乳酸的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(5): 8 - 10.
- [26] 刘 冬, 曹志然, 刘 斌. 醋酸钠林格注射液纠正失血性休克代谢性酸中毒的临床效果[J]. 医学研究与教育, 2015, 32(2): 50 - 53.
- [27] 刘艳秋, 任益民, 曾 丽, 等. 醋酸钠林格液和乳酸钠林格液对血乳酸、血糖及电解质的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(2): 222 - 224.
- [28] 余锐璇, 谢 威, 杨永梅, 等. 醋酸钠林格氏液对剖宫产病人血清电解质及乳酸的影响[J]. 智慧健康, 2020, 6(22): 107 - 108.
- [29] YOKOE M, TAKADA T, MAYUMI T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(6): 405 - 432.
- [30] GREENBERG JA, HSU J, BAWAZEER M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis [J]. Can J Surg, 2016, 59(2): 128 - 140.
- [31] UK Working Party On Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis [J]. Gut, 2005, 54(Suppl III): iii1 - iii9.
- [32] TENNER S, BAILLIE J, DEWITT J, et al. American college of gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9): 1400 - 1415.
- [33] Working Group IAP/ APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/ APA evidence - based guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2013, 13(4 Suppl 2): e1 - e15.
- [34] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 浙江实用医学, 2021, 26(6): 511 - 519.
- [35] 中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(1): 1 - 20.
- [36] SONI N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra's view[J]. Anaesthesia, 2009, 64(3): 235 - 238.
- [37] 马 宇, 王天龙, 王英伟, 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.
- [38] 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 等. 脓毒症液体治疗急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(1): 30 - 38.
- [39] 郭姗姗, 涂家生, 吴新民, 等. 儿童晶体液临床应用专家共识[J]. 医药导报, 2020, 39(10): 1325 - 1330.
- [40] 中华医学会麻醉学分会. 2017版中国麻醉学指南与专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 37 - 45.
- [41] 杜 真, 屈双权, 危思维, 等. 醋酸钠林格注射液应用于新生儿腹腔镜手术中补液对血糖及电解质平衡的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(1): 15 - 17.
- [42] 兰 琼, 卿恩明. 心血管手术中晶体液应用现状[J]. 心肺血管病杂志, 2013, 32(4): 523 - 525.

(收稿日期: 2022-12-12; 修回日期: 2023-06-03)