

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.013

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0065-05

早期补充维生素 C 对脓毒症患者预后的影响 *

牛京京¹, 秦秉玉¹, 杨凯丽², 樊清波¹, 刘卫青¹, 王存真¹

(河南省人民医院 1. 急危重症医学部, 2. 眼科研究所, 河南 郑州 450003)

摘要:目的 探讨早期给予静脉补充维生素 C 能否改善脓毒症患者的预后。**方法** 选取 2017 年 6 月 1 日—2018 年 5 月 31 日河南省人民医院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症患者 234 例,通过前瞻性随机对照研究方法,将患者分为维生素 C 组(122 例)及对照组(112 例)。对照组采用基础治疗方案,并应用 5% 葡萄糖注射液 100 ml 静脉滴注;维生素 C 组在基础治疗方案上,用 3 g 维生素 C 溶解于 5% 葡萄糖注射液 100 ml,静脉滴注,1 次/d。比较两组 28 d 后的病死率、疗效及影响因素。**结果** 维生素 C 组 28 d 病死率(27.9%)较对照组(42.9%)降低($P < 0.05$),72 h Δ SOFA 评分较对照组升高[4.0(1.0 ~ 6.0) VS 2.0(1.0 ~ 4.0)]($P < 0.05$),血管活性药物应用时间较对照组缩短[25.0(18.0 ~ 40.0) VS 43.0(24.0 ~ 66.0)]($P < 0.05$),降钙素原清除率较对照组增加[79.0%(66.0% ~ 85.0%) VS 60.0%(50.0% ~ 66.0%)]($P < 0.05$)。两组 ICU 住院时间差异无统计学意义[4.00(3.00 ~ 8.00) d VS 4.00(3.00 ~ 7.25) d] ($P > 0.05$)。**结论** 早期静脉补充维生素 C 可以降低脓毒症患者的 28 d 病死率,降低 SOFA 评分,缩短血管活性药物应用的时间,提高降钙素原清除率,从而改善脓毒症患者的预后。

关键词: 脓毒症; 维生素 C; 随机对照研究; 预后

中图分类号: R515

文献标识码: A

Effect of early exogenous vitamin C supplementation on prognosis of sepsis patients*

Jing-jing Niu¹, Bing-yu Qin¹, Kai-li Yang², Qing-bo Fan¹, Wei-qing Liu¹, Cun-zhen Wang¹

(1. Department of Critical Care Medicine, 2. Henan Eye Institute, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: Objective To investigate whether early exogenous intravenous vitamin C supplementation could improve the prognosis of sepsis patients. **Methods** The sepsis patients were selected from general ICU of Henan province people's hospital from June 1, 2017 to May 31, 2018. The sepsis patients were randomly divided into vitamin C group ($n = 122$) and control group ($n = 112$) through the design of prospective randomized controlled study. The vitamin C group based on the foundation treatment, and further was given the application of vitamin C (3 g dissolving in 100 ml 5% glucose injection) once a day in ICU treatment. The control group only used the foundation treatment and 100 ml 5% glucose injection. The case fatality rate of 28 days was analyzed by chi-test, t test or nonparametric test was used to evaluate the therapeutic effect of vitamin C on sepsis patients and further Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors for fatality rate of 28 days. **Results** Compared with control group, the patients in vitamin C group have lower 28-day fatality rate (27.9% VS 42.9%, $P < 0.05$); 72 h Δ SOFA score was obviously reduced [4.0 (1.0, 6.0) VS 2.0 (1.0, 4.0), $P < 0.05$]; vascular active drug application time was shorten [25.0 (18.0, 40.0) VS 43.0 (24.0, 66.0), $P < 0.05$]; the removal rate of calcitonin was increased [79.0% (66.0%, 85.0%) VS 60.0% (50.0%, 66.0%), $P < 0.05$]. There was no significant difference in ICU hospitalization time between the

收稿日期: 2019-05-29

* 基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (No: 2017T02056)

[通信作者] 秦秉玉, E-mail: nicolasby@126.com

two groups [4.00 (3.00, 8.00) vs 4.00 (3.00, 7.25), $P > 0.05$]. **Conclusions** Early intravenous vitamin C can reduce the fatality rate of 28 days and SOFA score, shorten the time of the vascular active drug application, improve the procalcitonin clearance, and finally improve the prognosis of patients with sepsis.

Keywords: sepsis; ascorbic acid; randomized controlled trials; prognosis

脓毒症是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的常见急危重症, 全球每年发病例数在 1 500 万 ~ 1 900 万, 其中低收入国家仍然占多数^[1]。随着脓毒症 3.0 概念的提出, 对其认识有了更大的进步, 同时脓毒症治疗指南的提出及不断更新, 使得其诊断及治疗更加及时。在高收入国家脓毒症患者 28 d 病死率已经下降 25% 左右。但是脓毒症休克的病死率仍然高达 50%^[2-5]。低收入国家脓毒症和脓毒症休克患者的病死率接近 60%^[6]。除短期病死率外, 脓毒症患者也因大量的短期及长期并发症, 生活质量降低, 未来急性事件导致的死亡风险增加^[7-9]。在过去的 30 年里, 超过 100 种新的药物及治疗方法进行 2 期、3 期临床试验用于测试是否可以改善严重脓毒症及脓毒症休克患者的预后, 但均宣告失败^[10]。新的改善脓毒症愈后的治疗方法亟待出现, 这些方法应该具有有效、经济、安全的特点。

维生素 C 又称为抗坏血酸, 是水溶性抗氧化剂和某些酶的辅助因子^[11]。研究显示^[12], 脓毒症的多种病理生理机制与氧化应激相关。既往的多个研究已经发现脓毒症患者, 尤其是严重脓毒症或者脓毒症休克的患者发病后体内的维生素 C 水平迅速下降, 甚至多数降至缺乏状态^[13], 有研究表明, 小剂量补充维生素 C (300 和 1 000 mg/d) 时并不能有效地增加其血药浓度, 在补充 3 g/d 时才可以导致其血药浓度的增加^[14], 也有研究表明补充 3 g/d 维生素 C 可以减少外科患者的器官功能不全发生率, 缩短其住院时间^[15], 但对补充维生素 C 是否能够改善脓毒症患者的预后目前尚未有大规模的随机对照研究进行证实。本研究通过长达 1 年的时间, 采用随机对照研究的方法, 观察早期静脉应用维生素 C 对脓毒症患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月 1 日—2018 年 5 月 31 日河南省人民医院中心 ICU 收治的脓毒症患者 234 例。通过随机数字表法将研究对象分为维生素 C 组 (脓毒症标准治疗联合维生素 C) 122 例和对照组 (脓毒症标准治疗) 112 例。

1.1.1 诊断标准 脓毒症诊断标准采用 2016 年美国

重症医学会 (society of critical care medicine, SCCM) 与欧洲重症医学会 (European society of intensive medicine, ESICM) 联合发布的脓毒症 3.0 定义及诊断标准^[16]。

1.1.2 纳入和排除标准 ①患者或家属签订知情同意书; ②新入 ICU; ③年龄 18 ~ 75 岁; ④符合脓毒症的诊断标准; ⑤本次住院未补充过维生素 C。排除标准: ①病情无法逆转、或临终状态的患者; ②孕妇、哺乳期的妇女; ③长期使用激素或免疫抑制药物的患者; ④恶性肿瘤正在行放、化疗或免疫治疗 (如 PD-1 抑制剂等) 的患者; ⑤精神性疾病患者。

1.1.3 终止和退出标准 ①依从性差, 不能配合医生完成研究的患者; ②出现严重不良事件; ③患者及家属拒绝继续参与研究; ④其他原因导致研究无法继续进行。

1.2 治疗方案

所有病例采用 ICU 治疗方案, 除试验应用维生素 C 不同外, 其余整体治疗方案一致。按照国际脓毒症指南 2016 版给予标准治疗。其主要内容包括: ①所有脓毒症和脓毒症休克的患者开始均经验性给予广谱抗菌药物治疗后, 根据微生物培养结果及临床症状改善情况进行降阶梯治疗。②采用保守的基于生理学基础的液体管理策略及血管活性药物应用策略。对脓毒性休克患者, 在血管活性药物选择上, 首选去甲肾上腺素, 其次选用特利加压素, 再考虑肾上腺素或其他血管活性药物。③机械通气采用肺保护性通气策略。④镇痛镇静治疗基于 2013 ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄临床治疗指南推荐的镇痛镇静治疗方案。⑤肠内营养支持以持续营养泵泵入方式给予, 在排除禁忌证后尽早给予肠内营养。⑥一旦患者病情相对稳定, 若无禁忌证, 尽早采取深静脉血栓预防措施。⑦不常规给予质子泵抑制剂预防应激性溃疡。⑧其余未提到的治疗方案均按照相关的诊疗指南给予。

维生素 C 组从进入 ICU 当天开始, 给予脓毒症标准治疗联合维生素 C 3 g 溶解于 5% 葡萄糖注射液静脉滴注, 每日 1 次, 直到转出 ICU、出院或者死亡。对照组除给予脓毒症标准治疗外, 只给予 5% 葡萄糖注射液静脉滴注作为对照。

1.3 疗效评价

基线定义治疗前为基线。主要评价指标为患者 28 d 病死率。次要评价指标: ① ICU 住院时间; ② SOFA 评分变化值; ③ 血管活性药物应用时间; ④ 降钙素 (Procalcitonin, PCT) 原清除率 = (入院 PCT - 72 h PCT) / (入院 PCT) × 100%。

1.4 随访方法

电话和查阅病历资料随访。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位数) [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 比较采用 *t* 检验或 *t'* 检验或秩和检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用逐步法多因素 Logistic 回归模型, 引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例的一般情况

两组患者多数都有合并症。两组间的人口学特征比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。两组抗菌药物

使用时间比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

2.2 两组血培养结果

在进行抗感染治疗时严格按照国际脓毒症指南 2016 版给予标准治疗, 初始经验性治疗选用广谱抗菌药物, 之后根据药敏结果及临床症状改善情况进行降阶梯治疗, 记录两组间抗菌药物使用的品种、剂量及用法。血培养结果见表 2。

2.3 预后及主要治疗参数变化

与对照组比较, 维生素 C 组 28 d 住院病死率偏低, 72 h Δ SOFA 评分相对升高, 血管活性药物应用时间相对缩短, 72 h PCT 清除率增加, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。ICU 住院时间维生素 C 组与对照组差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

2.4 两组 28 d 病死率的多因素分析结果

以 28 d 后是否病死作为因变量, 以维生素 C 治疗、APACHE II 评分、ICU 住院时间、血管活性药物应用时间、 Δ SOFA 为自变量, 进行逐步多因素 Logistic 回归分析, 引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10。结果显示, 维生素 C 治疗及 72 h Δ SOFA 评分是 28 d 病死的保护性因素, 差异有统计学意义 [\hat{OR} = 0.167 (95% CI : 0.037, 0.758)], 而 APACHE II 评分是 28 d 病死的危险因素 [\hat{OR} = 1.410 (95% CI : 1.227, 1.619)]。见表 4。

表 1 两组患者的一般情况

组别	n	男性例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	机械通气例 (%)	血管活性药物例 (%)	急性肾损伤例 (%)	血培养阳性例 (%)	白细胞 / ($\times 10^9$ 个, $\bar{x} \pm s$)	
维生素 C 组	122	59 (48.4)	58.2 ± 14.1	62 (50.8)	69 (56.6)	58 (47.5)	19 (15.6)	20.6 ± 13.5	
对照组	112	57 (50.9)	60.1 ± 14.2	56 (50.0)	65 (58.0)	54 (48.2)	18 (16.1)	19.5 ± 13.4	
χ^2/t 值		0.150	-1.026	0.016	0.650	0.011	0.011	0.625	
P 值		0.699	0.353	0.900	0.420	0.918	0.917	0.683	
组别	并发症例 (%)								
	无	糖尿病	高血压	心力衰竭	恶性肿瘤	慢性阻塞性肺疾病	肝硬化	脑血管疾病	慢性肾衰竭
维生素 C 组	12 (9.8)	32 (26.2)	29 (23.8)	17 (13.9)	8 (6.6)	10 (8.2)	7 (5.7)	21 (17.2)	7 (5.7)
对照组	10 (8.9)	28 (25.0)	26 (23.2)	15 (13.4)	7 (6.3)	9 (8.0)	8 (7.1)	17 (15.2)	8 (7.1)
<i>t</i> / χ^2 值						0.582			
P 值						0.999			
组别	血乳酸 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐 / (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	PCT / [ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	APACHE II / [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	第 1 天 SOFA / (分, $\bar{x} \pm s$)	抗菌药物使用时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)			
维生素 C 组	2.7 ± 1.5	1.9 ± 1.4	25.8 (5.8, 93.4)	22.0 (18.0, 29.0)	8.3 ± 2.7	7.7 ± 3.1			
对照组	3.1 ± 2.8	1.9 ± 1.1	25.2 (5.9, 101.0)	24.0 (19.0, 29.0)	8.7 ± 2.9	8.1 ± 3.4			
<i>t</i> / Z 值	-1.377	0.001	0.200	1.223	-1.093	-0.941			
P 值	0.289	0.999	0.401	0.304	0.326	0.385			

表 2 两组血流感染菌株分布 株

组别	n	大肠埃希菌	肺炎克雷伯杆菌	金黄色葡萄球菌	凝固酶阴性葡萄球菌	屎肠球菌	白色念珠菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	合计
维生素 C 组	122	6	4	2	3	1	1	1	1	19
对照组	112	7	4	2	2	1	1	0	1	18

表 3 两组 28 d 病死率及治疗参数比较

组别	n	28 d 病死率例 (%)	ICU 住院时间 / [d, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	72 h Δ SOFA 评分 / [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	血管活性药物应用时间 / [h, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	72 h PCT 清除率 / [%, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
维生素 C 组	122	34 (27.9)	4.0 (3.0, 8.0)	4.0 (1.0, 6.0)	25.0 (18.0, 40.0)	79.0 (66.0, 85.0)
对照组	112	48 (42.9)	4.0 (3.0, 7.3)	2.0 (1.0, 4.0)	43.0 (24.0, 66.0)	60.0 (50.0, 66.0)
χ^2/Z 值		5.763	-0.238	-5.13	-4.152	-6.604
P 值		0.016	0.812	0.000	0.000	0.000

表 4 两组 28 d 病死率的多因素回归分析参数

因素	b	S _b	Wald χ^2	OR	P 值	95% CI	
						下限	上限
维生素 C 治疗	-1.789	0.771	5.383	0.167	0.020	0.037	0.758
APACHE II	0.343	0.071	23.481	1.410	0.000	1.227	1.619
ICU 住院时间	0.079	0.078	1.028	1.083	0.311	0.929	1.262
血管活性药物应用时间	0.017	0.018	0.861	1.017	0.353	0.982	1.053
Δ SOFA 评分	-0.483	0.113	18.266	0.617	0.000	0.494	0.770

3 讨论

对重症患者,急性的维生素 C 缺乏很常见,由于重症患者的特点及维生素 C 血浆浓度测定不能普及,维生素 C 的缺乏容易被忽视。急性的维生素 C 缺乏会加重低血压,增加炎症反应的程度,增加毛细血管渗漏,增加器官的氧化应激损伤,影响机体的免疫系统及伤口的愈合。一些研究也表明^[15],全胃肠外营养通常包含 100 mg/d 的维生素 C,由于炎症或感染进程提高了脓毒症患者对维生素 C 的代谢需求,危重症患者需要高达 30 倍的摄入才能恢复正常的维生素 C 水平。既往一些动物实验报道了维生素 C 在脓毒症方面的治疗价值^[17],其主要机制包括抗氧化、抗炎、免疫调节和增加内源性血管加压素等作用。但对脓毒症患者维生素 C 是否能够改善其预后尚不十分明确。维生素 C 注射液在人体中应用是安全的,是临床常用的补充维生素 C 的药物制剂,其无明确的禁忌证。故本课题组设计临床研究,以进一步确定维生素 C 对脓毒症患者预后的影响。

本研究结果显示,维生素 C 组与对照组的患者多数具有并发症,两组患者入 ICU 时的 APACHE II 评分及 SOFA 评分无差异,说明两组患者病情危重程度一致,但维生素 C 组患者经过补充维生素 C,其 28 d 病死率较对照组有所改善。从 Logistic 回归分析结果也可以看出,维生素 C 是 28 d 死亡的保护性因素。说明维生素 C 可以降低脓毒症患者病死率,改善临床预后。这与既往的一些研究结果保持一致,FOWLER 等^[13]分别给予两组患者每天维生素 C 为 200 和 50 mg/kg,4 d 后发现持续间歇(每天 6 h)静脉补充维生素 C 可持续稳定提高患者的血浆维生素 C 水平,减轻其血管内皮损伤,且两组患者的器官功能损伤(SOFA 评分)均轻于对照组,两组患者 CRP 和 PCT 水平也均降低。另有动物研究^[17]显示,缺乏维生素 C 的小鼠腹腔渗出液中细菌数量增加,而补充维生素 C 能改善腹腔感染后机体的抗氧化能力,减轻脂质过氧化损伤,提高急性炎症期小鼠的生存率。因此本研究直接以 28 d 病死率为主要评价指标,对给予维生素 C 治疗的脓毒症患者预后进

行评价, 有一定的参考意义。另外, 根据脓毒症 3.0 的概念, SOFA 评分正是评价脓毒症患者器官功能的重要工具, 本研究结果也显示维生素 C 组患者的 SOFA 评分较对照组下降, 说明维生素 C 对脓毒症患者的器官功能具有保护意义。但本研究中两组患者的 ICU 住院时间并无差异, 分析原因主要有 2 点: ①重症患者的救治往往需要较长的时间, 部分患者经过长时间的救治才能最终存活, 反而是部分特别危重的患者因为早期死亡, 其住院时间并不长, 因此 ICU 住院时间并不能反映患者病情的危重程度。②本研究纳入 200 余例患者, 数量仍然有限, 对研究结果可能有一定的影响。

综上所述, 本研究表明外源性补充维生素 C 能够降低脓毒症患者的病死率, 改善器官功能, 从而改善其临床预后, 但研究纳入的病例数有限, 可能对结果有一定影响, 尚需要更大规模的临床研究加以证实, 且研究采用每天 3 g 剂量的维生素 C, 不同剂量的维生素 C 对脓毒症预后的影响需要进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] ADHIKARI N K, FOWLER R A, BHAGWANJEE S, et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749): 1339-1346.
- [2] KAUKONEN K M, BAILEY M, SUZUKI S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012[J]. *JAMA*, 2014, 311(13): 1308-1316.
- [3] GAIESKI D F, EDWARDS J M, KALLAN M J, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(5): 1167-1174.
- [4] KADRI S S, RHEE C, STRICH J R, et al. Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States Academic Medical Centers using clinical data[J]. *Chest*, 2017, 151(2): 278-285.
- [5] MARIK P E, LINDE-ZWIRBLE W T, BITTNER E A, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(5): 625-632.
- [6] SALES J A, DAVID C M, HATUM R, et al. An epidemiological study of sepsis in intensive care units: Sepsis Brazil study [J]. *Rev Bras Ter Int*, 2006, 18(1): 9-17.
- [7] KARLSSON S, RUOKONEN E, VARPULA T, et al. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(4): 1268-1274.
- [8] YENDE S, AUSTIN S, RHODES A, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(8): 1461-1467.
- [9] OU S M, CHU H, CHAO P W, et al. Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors: a nationwide population-based study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(2): 209-217.
- [10] ARTENSTEIN A W, HIGGINS T L, OPAL S M. Sepsis and scientific revolutions[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(12): 2770-2772.
- [11] OUDEMANS van STRAATEN H M, SPOELSTRA de MAN A M, de WAARD M C. Vitamin C revisited[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): 460.
- [12] PARK D W, ZMIJEWSKI J W. Mitochondrial dysfunction and immune cell metabolism in sepsis[J]. *Infect Chemother*, 2017, 49(1): 10-21.
- [13] FOWLER A A, SYED A A, KNOWLSON S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32.
- [14] LONG C L, MAULL K I, KRISHNAN R S, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured[J]. *J Surg Res*, 2003, 109(2): 144-148.
- [15] NATHENS A B, NEFF M J, JURKOVICH G J, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients[J]. *Ann Surg*, 2002, 236(6): 814-822.
- [16] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 775.
- [17] FISHER B J, SEROPIAN I M, KRASKAUSKAS D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(6): 1454-1460.

(王荣兵 编辑)