

· 临床研究 ·

目标导向液体治疗中晶体液和胶体液对
血管内皮多糖包被的影响

丁琳 高志峰 王晓宇 谷洁 姚兰

【摘要】 目的 探讨在相同目标导向液体治疗(GDFT)策略下,晶体液和胶体液对血管内皮多糖包被的影响。**方法** 选取拟于我院行择期腹膜后肿瘤切除手术的患者 80 例,男,50 例,女,30 例,ASA I 或 II 级,依据随机数字表法分为晶体液组和胶体液组,每组 40 例。两组患者均以 $1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 连续输注复方乳酸钠以维持基础补液量,连接 FloTrac/Vigileo 系统监测每搏量变异度(SVV)和心脏指数(CI),并将 $\text{SVV} \leq 12\%$ 、 $\text{CI} \geq 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $\text{MAP} \geq 60 \text{ mmHg}$ 作为目标进行 GDFT,晶体液组液体冲击采用复方乳酸钠,胶体液组液体冲击采用羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液。记录入室、手术开始 1、4 h、术后 24、72 h 的血清多糖包被降解产物蛋白聚糖-1(SCD-1)、透明质酸(HA)和硫酸乙酰肝素(HS)的浓度;记录术中输液总量和术后恶心呕吐(PONV)、切口感染、肺部并发症和急性肾损伤(AKI)等发生情况。**结果** 与入室比较,两组血清多糖包被降解产物在手术开始 1、4 h、术后 24、72 h 均呈不同程度增加,手术开始 4 h 升至最高,且于术后逐渐回落,但术后 72 h 仍高于入室;术后 24、72 h,胶体液组血清多糖包被降解产物明显高于晶体液组($P < 0.05$)。胶体液组术中输液总量明显少于晶体液组($P < 0.05$)。两组患者 PONV、切口感染、肺部并发症和 AKI 发生率差异无统计学意义。**结论** 在相同液体管理策略下,胶体液虽然可以在一定程度上减少液体输注量,但也会对血管内皮多糖包被产生更加持久和严重的破坏。

【关键词】 目标导向液体治疗;晶体液;胶体液;腹部手术;多糖包被

Effect of crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy on the endothelial glycocalyx DING Lin, GAO Zhifeng, WANG Xiaoyu, GU Jie, YAO Lan. Department of Anesthesiology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Corresponding author: GAO Zhifeng, Email: gao79@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the capacity effect of crystalloid and colloidal fluid in large abdominal surgery under the same goal-directed fluid therapy (GDFT) strategy and the effect of both on vascular endothelial glycocalyx. **Methods** Eighty patients undergoing elective resection of peritoneum tumors in our hospital, 50 males and 30 females, falling into ASA physical status I or II, were divided into crystalloid group ($n=40$) and colloid group ($n=40$) based on random number table. Continuous infusion of sodium lactate Ringer at $1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ was used to maintain baseline volume in both groups. Stroke volume variation (SVV) and cardiac index (CI) were monitored with FloTrac/Vigileo system. GDFT was performed targeting $\text{SVV} \leq 12\%$, $\text{CI} \geq 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ and mean arterial pressure (MAP) $\geq 60 \text{ mmHg}$. The fluid load of the crystalloid group and the colloid group were sodium lactate ringer and hydroxyethyl starch 130/0.4, respectively. Serum proteoglycan-1 (SCD-1), hyaluronic acid (HA) and heparan sulfate (HS) at the time to operation room, 1 h at the beginning of operation, 4 h after operation, 24 h after operation and 72 h after operation were recorded. And the incidence of complications such as postoperative nausea and vomiting (PONV), wound infection, pulmonary complications, and acute kidney injury (AKI) were also recorded. **Results** The levels of serum polysaccharide in the two groups increased along with the time. At 4 h after operation, they increased to the peak and gradually decreased after operation, but remained above the baseline level 72 h after operation. And 24 h after operation and 72 h after operation, the levels of serum polysaccharide of the colloid group were higher than that in the crystalloid group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of PONV, wound infection, pulmonary complications, and AKI. **Conclusion** Under

DOI:10.12089/jca.2018.09.010

作者单位:102206 北京大学国际医院麻醉科(丁琳、王晓宇、谷洁、姚兰);清华大学附属北京清华长庚医院麻醉科清华大学临床医学院(高志峰)

通信作者:高志峰,Email:gao79@126.com

the same fluid management strategy, colloid can reduce fluid infusion to a certain degree, it will also cause more permanent and severe damage to the vascular endothelialglycocalyx.

【Key words】 Goal-directed fluid therapy; Crystalloid; Colloid; Abdominal surgery; Endothelialglycocalyx

恰当的液体治疗是腹部手术患者围术期最常用的治疗手段,液体过量或不足均会导致术后并发症的发生^[1]。因腹膜后肿瘤切除手术多为再次手术、黏连严重,且手术时间长、出血风险高,液体治疗更是重中之重。基于多种血流动力学参数的目标导向液体治疗(goal-directed fluid therapy, GDFT)技术是通过实时、动态观察心脏前负荷状态,并配合血管活性药物的使用,从而达到提高心排血量、增加氧供目的^[2-3]。然而液体治疗中液体种类的选择在加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)中尚未达成共识。“胶体液阵营”认为胶体液可以快速有效补充丢失的血容量,维持组织胶体渗透压;而晶体液半衰期短,扩容效果差,易组织水肿^[4]。而“晶体液阵营”认为胶体液会影响凝血并增加急性肾损伤(AKI)发生的风险,并且在手术、炎症或创伤等情况下,微血管通透性增加,胶体大分子渗漏进入组织间隙会增加组织间隙胶体渗透压(与其在血管内作用一致)而加重水肿^[5]。目前已知多糖包被和内皮细胞一起构成血管的双层屏障,多糖包被脱落是血管内皮屏障功能破坏的第一步,其在术后并发症的病理生理发生、发展过程中起着重要的作用。晶体液和胶体液对血管内皮多糖包被影响的研究还未见报道。本文拟观察在相同液体管理策略下,晶体液和胶体液在腹部手术中对血管内皮多糖包被脱落程度的影响。

资料与方法

一般资料 本研究为一项单中心、前瞻性、单盲、随机对照临床研究,本研究方案经医院医学伦理委员会批准(2016-029),纳入对象均被告知研究事项后签署知情同意书,并已在中国临床研究注册中心注册(ChiCTR 1800014350)。选择 2017 年 1 至 10 月拟在我院行择期腹膜后肿瘤切除手术的患者,术前已明确诊断腹膜后肿瘤,性别不限,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:术前存在心肺疾病、肝肾功能不全、全身感染、凝血功能异常、低蛋白血症、贫血等病史。剔除标准:因各种原因造成手术未能完成,患者中途改变意愿拒绝合作导致资料不完整。患者随机分为两组:晶体液组和胶体液组。

麻醉方法 晶体液组:于麻醉前 2 h 按 5 ml/kg 饮用 10% 葡萄糖溶液(血糖控制不佳的糖尿病患者改为饮用等量清水)以补充累积缺失量。术中以 $1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 连续输注复方乳酸钠以维持基础补液量。冲击液体治疗在 FloTrac/Vigileo 系统监测下进行,将 SVV 目标值设定为 12%。当 $\text{SVV} > 12\%$ 时,快速给予复方乳酸钠 200 ml,5 min 后评估。当 SVV 仍 $> 12\%$,则再次快速给予复方乳酸钠 200 ml;当 $\text{SVV} \leq 12\%$,则暂停冲击液体治疗,并观察心脏指数(CI)和 MAP。当 $\text{CI} < 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 时,使用多巴胺 $3 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,直至 $\text{CI} \geq 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$;当 $\text{CI} \geq 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $\text{MAP} < 60 \text{ mmHg}$ 时,给予去甲肾上腺素 $0.03 \sim 0.10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,直至 $\text{MAP} \geq 60 \text{ mmHg}$ 。当复方乳酸钠总量达到 50 ml/kg 时,开始输注新鲜冰冻血浆。另外,当出血量超过血容量的 1/4 或红细胞压积 $< 25\%$ 时考虑 1:1 输注红细胞悬液和血浆,并适当补充血小板和其他凝血物质。术后鼓励患者尽早进食水(每天至少 1.75 L 液体),如没有必要临床指征尽量减少静脉补液。

胶体液组:在进行目标导向液体治疗时的冲击液体选择羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液,其余步骤与晶体液组相同。

入室后监测 BP、ECG、 SpO_2 和麻醉深度,建立外周静脉通路,局麻下行桡动脉穿刺置管,连接 FloTrac 传感器和 Vigileo 监测仪,连续监测 CI、SVV 和外周血管阻力(SVR)等。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.05 mg/kg 、依托咪酯 0.3 mg/kg 、舒芬太尼 $0.3 \sim 0.5 \mu\text{g/kg}$ 、罗库溴铵 0.7 mg/kg ,气管插管后进行机械通气, $\text{FiO}_2 50\%$, $V_T 8 \text{ ml/kg}$,RR $10 \sim 12$ 次/分,吸呼比 1:2,通过调整呼吸参数使 PaCO_2 维持在 $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ 。气管插管成功后经右颈内静脉置入 8F 双腔中心静脉导管。麻醉维持采用全凭静脉麻醉,持续输注瑞芬太尼 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、丙泊酚 $4 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,间断推注舒芬太尼和罗库溴铵,维持 BIS 在 $40 \sim 60$ 且无体动发生。根据 FloTrac/Vigileo 系统所得血流动力学参数,通过合理补液和使用血管活性药物,维持 $\text{SVV} \leq 12\%$ 、 $\text{CI} \geq 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $\text{MAP} > 65 \text{ mmHg}$ 、窦性心律或心室率波动不超基

础水平的 20%，临床体征和血气分析无明显的组织灌注不足(尿量 $>1\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、血乳酸浓度 $<2\text{ mmol/ml}$)。术毕均预防性给予止吐药并使用电子自控式静脉镇痛泵，舒芬太尼 $3.75\text{ }\mu\text{g/kg}$ ，用生理盐水稀释至 250 ml ，背景剂量 3 ml ，单次剂量 3 ml ，锁定时间 15 min ，持续 48 h 。手术、麻醉及围术期管理均由同一组外科医师和麻醉科医师完成。受试者对分组不知情。

观察指标 主要结局指标：分别于入室、手术开始 $1, 4\text{ h}$ 、术后 $24, 72\text{ h}$ 抽取患者静脉血，并离心留取血清，采用 ELISA 法检测多糖包被降解产物浓度，包括多配体聚糖 1(Syndecan-1, SCD-1)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)和硫酸类肝素(heparan sulfate, HS)。次要结局指标：记录晶体液、胶体液和血液制品输入量，记录总入量、出血量、尿量、正平衡量以及多巴胺、去甲肾上腺素用量。记录术后拔除气管内插管时间、住院时间和术后并发症情况。

统计分析 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，不同时点比较采用重复测量方差分析；不符合正态分布的计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料比

较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最初纳入患者 85 例，晶体液组 42 例，胶体液组 43 例。其中晶体液组中 1 例患者入室后拒绝参加试验，1 例患者手术临时取消；胶体液组中 1 例患者手术方式改变，仅行姑息手术，2 例患者术后中止试验，最终 80 例患者完成试验，每组 40 例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级和手术时间差异均无统计学意义(表 1)。

与晶体液组比较，胶体液组液体冲击治疗量、FFP 输注量、总入量以及液体正平衡量均明显减少($P<0.05$)。两组红细胞输注量、尿量、出血量和去甲肾上腺素用量差异无统计学意义(表 2)。

两组拔除气管导管时间、住院时间、院内死亡率和并发症发生率差异均无统计学意义(表 3)。

与晶体液组比较，胶体液组血清多糖包被降解产物明显增加($P<0.05$)。两组患者 HS、HA 和 SCD-1 水平均于手术开始后不同程度增加，手术开始 4 h 升至最高，术后 24 h 开始回落，术后 72 h 降至最低，但仍高于术前水平($P<0.001$)。与晶体液组比较，胶体液组在术后 $24, 72\text{ h}$ 均增加($P<0.05$)(表 4)。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	ASA I / II 级(例)	手术时间(min)
晶体液组	40	24/16	36 ± 12	24.1 ± 2.9	10/30	341 ± 88
胶体液组	40	26/14	41 ± 13	24.6 ± 2.7	14/26	332 ± 74

表 2 两组患者术中输液情况及血管活性药用量的比较[M(IQR)]

指标	晶体液组($n=40$)	胶体液组($n=40$)
基础补液量(ml)	1 500(1 000~1 600)	1 350(1 000~1 600)
冲击治疗量(ml)	2 300(1 625~2 850)	1 500(1 000~1 575) ^a
FFP 输注量(ml)	700(50~1 000)	200(0~400) ^a
红细胞输注量(ml)	680(0~1 360)	510(0~1 360)
总入量(ml)	4 660(3 720~5 790)	3 550(2 820~4 760) ^a
出血量(ml)	1 150(600~1 500)	1 250(600~2 375)
尿量(ml)	750(500~987)	950(725~1 075)
总出量(ml)	1 800(1 300~2 375)	2 175(1 387.5~3 450)
液体正平衡量(ml)	2 940(1 920~4 240)	1 420(25~2 145) ^a
去甲肾上腺素用量(μg)	112.5(0~1 380)	0(0~975)

注：与晶体液组比较，^a $P<0.05$

表 3 两组患者术后情况的比较

指标	晶体液组 (<i>n</i> = 40)	胶体液组 (<i>n</i> = 40)
拔除气管导管时间 (min)	20(16~27)	15(10~27)
住院时间 (min)	20(15~28)	22(18~29)
院内死亡[例(%)]	1(2.5)	0
术后并发症[例(%)]	—	—
恶心呕吐	10(25)	18(45)
切口感染	6(15)	10(25)
肺部并发症	8(20)	4(10)
急性肾损伤	2(5)	0

讨 论

过去的观点认为,蛋白质等大分子的胶体物质不能透过血管壁,而电解质等晶体物质和水则可自由透过血管壁,因此输注 20 ml 等张胶体液的容量效应相当于输注 100 ml 等张晶体液(即晶体液和胶体液的比值为 5:1)。然而本研究的结果显示,虽然胶体液组液体输入总量减少,但达到相同的血流动力学优化状态时,所需要的晶体液和胶体液的输注量的比值仅为 1.5:1,这与几项大样本临床研究的结果基本一致。在 VISEP 试验中,改良复方乳酸钠与 10%羟乙基淀粉液的容量效应比为 1:1.6~1:1.5^[6];而在 FIRST 试验中,生理盐水与 6%羟乙基淀粉的容量效应比为 1:1.5^[7]。Yates 等^[8]在大型手术分别应用胶体液和晶体液进行 GDFT,结局没有区别,但晶体液组液体用量增加 60%,晶胶比接近 1.5:1。

上述传统认为的胶体液和晶体液扩容效果的

巨大差别是从经典 Starling 方程中的作用于半透膜上的胶体渗透压的概念得来的。血管内皮多糖包被的发现促使我们重新评价了长期指导临床液体治疗的经典 Starling 模型,经过修改,形成了改良 Starling 模型,很好地解释了胶体液和晶体液的容量效应差别^[9]。当血管内皮多糖包被完整时,在非高血容量时,输注晶体液和胶体液的容量效果相当,均不会增加液体滤过;当高血容量时滤过率才增加,此时由于胶体液具有维持血管内渗透压的作用,输注的胶体液比较晶体液才会更多的存留于血管内,表现出更好的容量效果。

血管内皮多糖包被是一种非常脆弱的组织结构,作为血管的第一道屏障,其厚度、致密度和通透性可受多种因素影响,临床常见的手术、缺氧、缺血再灌注损伤、炎性反应、高血糖以及液体过量等均可造成多糖包被破坏^[10]。血管内皮多糖包被降解脱落后,血管内液体大量渗漏进入间质,晶体液渗漏进入组织间隙的量会更多,但胶体液进入组织间隙后更不易消退,危害更持久,而间质水肿会导致严重的组织缺氧和器官灌注不足,进而出现肺损伤、心力衰竭、伤口愈合不良、感染及其他脏器功能障碍。血管内皮多糖包被变薄及血浆中多糖包被降解产物 SCD-1、HA 和 HS 的增多是血管内皮多糖包被损伤的标志^[11]。本研究中,采用 GDFT 策略,优化患者 CI 和 SVV,通过合理补液和应用血管活性药物,避免了液体过量对血管内皮多糖包被的影响,但两组患者不同时点的血清 SCD-1、HA 和 HS 的浓度均较术前明显升高。因此,在“手术”这种非生理状态(血管内皮多糖包被损坏)下,无论选用晶体液还是胶体液进行液体治疗使得血容量达到正常时,都会不可避免地发生滤过增加和组织水肿。

本研究还发现,胶体液对血管内皮多糖包被的

表 4 两组患者不同时点血清多糖包被降解产物的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	入室	手术开始 1 h	手术开始 4 h	术后 24 h	术后 72 h
HS (pg/ml)	晶体液组	40	1 902.33±385.92	3 140.35±301.07 ^a	3 737.58±351.91 ^a	3 485.01±126.43 ^a	2 610.61±411.66 ^a
	胶体液组	40	1 931.05±411.66	3 247.30±414.60 ^a	3 856.19±296.85 ^a	3 751.93±256.50 ^{ab}	3 147.16±369.36 ^{ab}
HA (ng/ml)	晶体液组	40	91.45±29.74	131.38±21.81 ^a	170.24±34.43 ^a	146.90±28.17 ^a	108.93±16.12 ^a
	胶体液组	40	90.73±41.66	134.93±19.56 ^a	187.14±49.56 ^a	185.22±23.93 ^{ab}	135.96±35.53 ^{ab}
SCD-1 (ng/ml)	晶体液组	40	6.94±1.21	12.79±1.78 ^a	21.48±3.60 ^a	19.17±3.85 ^a	12.98±1.50 ^a
	胶体液组	40	7.48±1.57	13.58±1.99 ^a	24.79±8.03 ^a	24.17±6.93 ^{ab}	17.41±1.13 ^{ab}

注:与入室比较,^a*P* < 0.001;与晶体液组比较,^b*P* < 0.05

损伤更为持久和严重。这很可能是由于胶体液在体内停留时间较长所致。羟乙基淀粉的分子量和取代级越高,半衰期相应延长,越易在机体各种组织和细胞内临时蓄积,带来一系列不良反应。有研究表明,在 30 min 内单次输注羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液 500 ml,其最大血浆浓度为 3.7 mg/ml,半衰期($t_{1/2\alpha}$ 相)为 1.4 h, $t_{1/2\beta}$ 相为 12.1 h,体内分子量为 70~80 kD,并且在整个治疗过程中都保持高于肾阈值^[12]。此外,胶体液具有维持血管内渗透压的作用,可能将间质中的液体重吸收,同时手术应激反应可通过下丘脑-垂体后叶-抗利尿激素系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用,可引起水钠潴留,最终导致血管内容量过多,心房牵张可引起心房钠肽的释放,从而造成血管内皮多糖包被二次损伤。

通过对本研究结果的分析,我们还发现虽然输注胶体液可在一定程度上降低术中液体需要量和液体正平衡量,并可以改善术中循环功能,但两组患者的术后并发症的发生率和住院时间并没有差别。同时,我们也没有发现输注胶体会增加术后肾损伤发生的风险,两组患者在术后初期均有肾功能下降,但术后 72 h 已恢复正常。然而,两项前瞻性非随机队列研究却提示胶体液输注与急性肾损伤风险相关^[13-14]。但上述研究绝大部分都是针对危重症患者,且采用传统指标进行液体管理,并未对 SVV 和 CI 进行优化。最新研究表明,在 GDFT 策略下,6%羟乙基淀粉 130/0.4 并不增加肾损伤风险,而 10%羟乙基淀粉 130/0.4 则会增加肾损伤风险^[15]。

综上所述,尽管达到血流动力学最优时所需要的液体量更少,但胶体液可能会导致更为持久和严重的血管内皮多糖包被损伤和组织间质水肿,因此在合理的 GDFT 策略下,输注胶体液在大型腹部手术中并无明显益处,应考虑首选晶体液进行容量补充,适当使用胶体液来达到维持胶体渗透压的作用。对于血管内皮多糖包被的保护,将有益于优化围术期的容量管理,也可能成为围术期医学研究的新靶点。

参 考 文 献

[1] Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2263-2274.

- [2] Trinooson CD, Gold ME. Impact of goal-directed perioperative fluid management in high-risk surgical procedures: a literature review. *AANA J*, 2013, 81(5): 357-368.
- [3] 祁慧, 顾勤, 刘宁, 等. 每搏输出量变异评估腹腔高压家猪液体反应性的有效性. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(8): 805-807.
- [4] Miller TE, Roche A, Mythen MG, et al. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to enhanced recovery after surgery (ERAS). *Can J Anesth*, 2015, 62(2): 158-168.
- [5] Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD007594.
- [6] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 125-139.
- [7] James MF, Michell WL, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*, 2011, 107(5): 693-702.
- [8] Yates PR, Davies SJ, Milner HE, et al. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*, 2014, 112(2): 281-289.
- [9] Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(4): 282-289.
- [10] Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1243-1251.
- [11] Bruegger D, Brettner F, Rossberg I, et al. Acute degradation of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(3): 926-931.
- [12] Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0.4)] after single-dose infusion of 6% or 10% solutions in healthy volunteers. *Clin Drug Invest*, 1998, 16(2): 151-160.
- [13] Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med*, 2011, 39(6): 1335-1342.
- [14] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethylstarch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 2012, 367(20): 1901-1911.
- [15] Werner J, Hunsicker O, Schneider A, et al. Balanced 10% hydroxyethyl starch compared with balanced 6% hydroxyethyl starch and balanced crystalloid using a goal-directed hemodynamic algorithm in pancreatic surgery: a randomized clinical trial. *Medicine*, 2018, 97(17): e0579.

(收稿日期:2018-03-09)