

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680054746.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 6 月 3 日

[11] 公开号 CN 101448491A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.4.3

[21] 申请号 200680054746.4

[86] 国际申请 PCT/SG2006/000083 2006.4.3

[87] 国际公布 WO2007/114791 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.27

[71] 申请人 伊诺基因卡尔生物技术私人有限公司

地址 新加坡新加坡

[72] 发明人 X·M·勒韦尔夫

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 18 页

[54] 发明名称

含有乳酸根和钙的药物组合物及其用途

[57] 摘要

本发明涉及含有 250 至 5000 毫摩尔/升乳酸根或乳酸、0.5 至 1.99 毫摩尔/升钙及任选的 2 至 10 毫摩尔/升钾的药物组合物。本发明还涉及该组合物的药物用途。

1. 药物组合物,其含有 250 至 5000 毫摩尔/升的乳酸或乳酸根以及 0.5 至 1.99 毫摩尔/升的钙。
2. 权利要求 1 的组合物,其中所述的乳酸或乳酸根的浓度为 400 至 2400 毫摩尔/升。
3. 权利要求1或2的组合物,其中乳酸或乳酸根的浓度为800至1200毫摩尔/升。
4. 权利要求1至3的任意项的组合物,其中乳酸或乳酸根的浓度为约 500毫摩尔/升或约1000毫摩尔/升。
5. 权利要求1至4的任意项的组合物,其中钠(Na)用作乳酸根的反离子。
6. 权利要求1至5的任意项的组合物,其还包含钾。
7. 权利要求6的组合物,其中钾的浓度为2至10毫摩尔/升。
8. 权利要求7的组合物,其中钾的浓度为2.5至6毫摩尔/升。
9. 权利要求1至8的任意项的组合物,其中钙的浓度为1.2至1.7毫摩尔/升。
10. 权利要求9的组合物,其中钙的浓度为1.3至1.5毫摩尔/升。
11. 权利要求1至10的任意项的组合物,其中氯离子(Cl)作为钾和钙的反离子存在。
12. 权利要求1至11的任意项的组合物,其中乳酸根为L-乳酸根。
13. 权利要求1至12的任意项的组合物,其中所述的组合物为水溶液。
14. 权利要求7至13的任意项的组合物,其具有如下浓度:
约1000毫摩尔/升乳酸根,
约4毫摩尔/升钾(K),
约1.36毫摩尔/升钙(Ca), 以及
约1000毫摩尔/升钠(Na)。
15. 权利要求7至13的任意项的组合物,其具有如下浓度:

约500毫摩尔/升乳酸根,
约4毫摩尔/升钾(K),
约1.36毫摩尔/升钙(Ca), 以及
约500毫摩尔/升钠(Na)。

16. 上述权利要求的任意项的组合物, 还包含选自碳水化合物、明胶、藻酸盐、聚乙烯吡咯烷酮、血清蛋白及其混合物的渗透压剂。

17. 权利要求16的组合物, 其中所述的碳水化合物为果胶、葡萄糖、聚葡萄糖、羟乙基淀粉、五甲基淀粉、羧甲基淀粉、缩合葡萄糖、山梨糖醇、木糖醇或其混合物。

18. 权利要求1至17的任意项的药物组合物在治疗或预防选自血容量减少、患者的手术后治疗、心血管疾病、脑障碍、器官衰竭、肥胖症、复苏、水肿以及由药物和手术引起的急性血液动力学窘迫的疾病或病症中的用途。

19. 权利要求18的用途, 其中患者的手术后治疗是经受心脏手术的患者治疗或水肿的预防或治疗。

20. 权利要求19的用途, 其中所述的心脏手术是冠状动脉旁路移植术(CABG)或经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)。

21. 权利要求18的用途, 其中所述的脑障碍选自外伤性脑损伤、脑缺血或非外伤性脑损伤、与脑功能障碍有关的代谢障碍以及与手术有关的并发症。

22. 权利要求21的用途, 其中所述的外伤性脑损伤为闭合性或开放性颅脑外伤。

23. 权利要求22或23的用途, 其中由外伤性脑损伤引起的颅内压升高被降低。

24. 权利要求21的用途, 其中所述的非外伤性脑损伤为中风或冷损伤。

25. 权利要求21的用途, 其中所述的与脑功能障碍有关的代谢性障碍为肝昏迷或低血糖昏迷。

26. 权利要求18或权利要求21至25的任意项的用途, 其中由脑障碍引

起的脑水肿得到降低或预防。

27. 权利要求18的用途，其中所述的心血管疾病选自心肌缺血、心功能障碍、糖尿病的心脏和血管并发症、急性梗死、缺血性再灌注损伤或动脉粥样硬化并发症。

28. 权利要求18的用途，其中所述的器官衰竭为肝衰竭或心脏衰竭。

29. 权利要求27的用途，其中所述的心脏衰竭引起心源性休克。

30. 权利要求18的用途，其中急性血液动力学窘迫可由多种外伤、术后状况、败血症性休克、呼吸系统疾病或急性呼吸窘迫综合征所引起。

31. 权利要求18至30的任意项的用途，其中所述的组合物通过输注或注射进行施用。

32. 制备含有250至5000毫摩尔/升乳酸或乳酸根以及0.5至1.99毫摩尔/升钙的药物组合物的方法，其中该方法包括提供各自量的乳酸或乳酸钾和氯化钙以及将化合物溶解于可药用溶剂中。

33. 权利要求32的方法，还包括提供各自量的氯化钾以产生2至10毫摩尔的钾浓度。

34. 权利要求32或33的方法，其中所述的溶剂为去离子水或蒸馏水。

含有乳酸根和钙的药物组合物及其用途

本发明涉及含有乳酸根和钙的药物组合物、制备该药物组合物的方法以及该组合物的多种医药和治疗用途。特别地，本发明涉及药物组合物及其在治疗疾病及障碍、诸如患者的手术后治疗、血容量减少心血管疾病、脑障碍、器官衰竭、肥胖症、由药物和手术引起的急性血液动力学窘迫、败血症性休克或肥胖症中的用途。在一个特别的方面，本发明还涉及高渗乳酸根溶液在治疗脑障碍中的用途。

已经发现乳酸本身或其阴离子的形式、乳酸根阴离子或其盐相当广泛地应用于药学领域。传统上乳酸根阴离子在透析用的组合物中用作缓冲剂，参见例如Chung等, *Perit. Dial. Int.* 2000, 20 Suppl. 5: S57-67或美国专利US 6,610,206。乳酸根还是Ringer氏乳酸盐中的成分，Ringer氏乳酸盐与人血液等张(含有130mmol/l Na^+ 、5.4mmol/l K^+ 、1.85mmol/l Ca^{2+} 、27mmol/l 乳酸根及112mmol/l Cl^-)，它在血容量不足中用作生理盐水溶液供静脉内输注。此外，在美国专利US 5,100,677中已经将乳酸根描述为可用于液体疗法的永久性单阴离子代谢物，选自丙酮酸根、乳酸根、d-β羟基丁酸根、乙酰乙酸根。根据该专利，含有0.01至2400mmol/l L-乳酸根的溶液适合于肠胃外、口服、透析及冲洗疗法。可根据该美国专利治疗的病症的具体实例有酸中毒、脱水、血液电解质缺失、休克、营养不良及尿毒症。

近来，乳酸根阴离子还已经成为研究经受心脏手术的患者方面的主题。在该研究中，在经受选择性冠状动脉旁路移植术(CABG)的术后患者中研究了1M乳酸根溶液(每升由90g乳酸根及23g钠组成)的代谢及血液动力学作用(Mustafa, I.和Leverve, X.M. *Shock*, 18, 306-310, 2002)。由该研究作者作出了如下结论：乳酸根溶液在经受这类手术的患者中是安全的，并且可被很好地耐受。

WO 98/08500公开了高渗组合物，其包含除了类晶体外作为活性剂的L-精氨酸，用于尤其是外伤性脑损伤的治疗。在诸如氯化钠或乙酸钠的其

他化合物之中，乳酸钠作为潜在的类结晶/缓冲剂在WO 98/08500中公开。

最后，WO 2004/096204公开了包含250至2400mmol/L的乳酸或乳酸根、2至10mmol钾/升和任选2至5mmol钙/升的组合物。根据WO 2004/096204该组合物可用于不同的治疗目的诸如治疗适应症诸如升高的颅内血压(ICP)或可由外伤性脑损伤引起的脑水肿的治疗，例如由多发外伤、休克或术后情况引起的急性血流动力学窘迫的治疗。

但是，尽管这些结果是有希望的，但仍然期望有易于生产、易于使用并且适合于大量治疗应用的含有乳酸根的组合物。因此，本发明的一个目的是提供这样的组合物。

除了其它手段，该目的通过具有各独立权利要求的特征的药物组合物而得以解决。这样的组合物是含有250至5000毫摩尔/升乳酸或乳酸根和0.5至1.99毫摩尔/升钙的药物组合物。

本发明是基于这样的发现，含高渗乳酸根和钙的组合物(含浓度为诸如本文所述的乳酸根作为活性剂的组合物)具有多方面应用和在治疗适应症中具有高度有效性，诸如血容量减少症的治疗和诸如例如已进行过冠状动脉旁路移植术(CABG)或经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)的术后治疗。可代谢的乳酸根阴离子和钙离子在本文所述的浓度范围的组合，例如0.5至1.99mmol钙，已发现可以有力地增加患者的血流动力学功能。例如，乳酸盐和钙盐的组合存在显著地增加心的收缩(由于收缩能效应)。另外，该组合允许在肺部血管化中的总体循环中放松紧张性(血管阻力下降)，其导致心肌输出量显著增加，例如甚至在有心衰的患者中。另外，临床研究表明本发明组合物作为术后治疗的施用改善了患者神经认知功能或状态，例如，经受心脏手术的患者。本文描述的该组合物亦有显著的抗缺血/抗氧化作用，并可因此用于改善在缺血再灌注损伤后受影响患者的恢复。为此，应当进一步关注本发明的组合物亦拥有显著的体积作用(流体补给)，这使其成为例如需要输液复苏的患者一个有吸引力的药物。

在本发明的优选实施方案中，乳酸或乳酸根阴离子的浓度为每升约350至约2500mmol，或约400至约1500mmol，或500至约1500毫摩尔。在其它

优选的实施方案中，乳酸或乳酸根阴离子的浓度为约800至约1200毫摩尔/升。在某些实施方案中，已经发现约500或约1000毫摩尔/升的乳酸或乳酸根浓度是特别适宜的。应注意在上下文中术语“约”当被用于本文的乳酸根浓度时一般表示 ± 10 至 ± 50 毫摩尔/升的偏差。

但是，根据具体的应用以及病症的严重性和所治疗的个体，在250至5000mmol/L内任何适宜的乳酸根浓度均可被选择。因此，该范围内的任何乳酸根浓度、例如350、500、800、2200、3500或4800mmol乳酸根均可与可存在于本发明的组合物中的其它成分的任何浓度组合使用，例如在2至10毫摩尔/升内的任何钾浓度或者在本文所述范围内的钙浓度。

在此方面还应当指出：术语“乳酸根”包括两种对映异构形式，即D-乳酸根和L-乳酸根，其中优选L-乳酸根。但是，只要D-乳酸根以对所治疗患者没有不良或甚至是毒性影响的量存在时，在本发明中就还可使用L-和D-乳酸根的混合物。因此，术语“乳酸”还包括D-乳酸和L-乳酸，并且还包括乳酸的多聚或寡聚形式，例如聚乳酸(聚乳酸根)。此外，术语“乳酸”的含义还包括乳酸衍生物、例如乳酸酯类。这些酯类的实例有乳酸甲酯、乳酸乙酯或者乳酸与多元醇、例如用于命名其中某些的甘油的酯类等。此外，乳酸、乳酸衍生物(例如其酯类)以及乳酸根的混合物的用途也包括在本发明的范围内，即药物组合物可以含有乳酸、聚乳酸及乳酸盐。

为了实现本组合物的电中性(特别是，一旦组合物是以流体存在时)，如果使用乳酸根，阳离子诸如氨、二甲基氨、二乙基氨、钠或这些阳离子的混合物亦存在于该组合物中。优选地，在一些实施方案中使用钠作为乳酸根阴离子的反离子，即在那些情况下钠的浓度与选择的乳酸根浓度相等。因此，乳酸钠是用于制备本发明组合物优选的化合物。如果使用乳酸，为了实现电中性无需使用其他阳离子(除了质子或 H_3O^+ ，其是由于乳酸解离的结果)。但是，如果使用乳酸作为本发明的活性剂，如需要，可存在除乳酸以外的如以下描述的生理学有用的阳离子。

在一些实施方案中，本发明组合物中的钙浓度范围约为1.2至约1.75mmol/升，约1.3至1.6mmol/升或约1.3至约1.7mmol/升。在一个实施方

案中，钙浓度准确地或约为1.36mmol/升。注意在上下文中术语“约”当被用于本文的钙浓度时一般表示 ± 0.1 或 ± 0.2 毫摩尔/升的偏差。

另外，组合物亦可包含钾。钾的存在已被发现为防止可由于单独使用高渗乳酸钠治疗引起的低钾血症是特别有用的。在本发明的组合物的一些实施方案中，钾浓度的范围是2至10毫摩尔/升钾，或2.5至6毫摩尔/升。在一些实施方案中，约3.5mmol或约4mmol/L的钾浓度是优选的。注意在上下文中，术语“约”当被用于本文的钾浓度时一般表示 ± 0.1 或 ± 0.2 mmol/升的偏差。

除了上文描述的成分以外，根据本发明的组合物包含一种或多种阴离子用于提供钙和任选的本发明的组合物中还包含钾的电中性。每种药学上可接受的阴离子可用于该目的。这样的阴离子的实例包括无机和有机阴离子诸如氯、碘、磷酸根、硫酸根、枸橼酸根或丙二酸根，提到的仅是一小部分。在一些实施方案中，所述的组合物包含氯作为钾和钙阳离子的荷负电荷的反离子。

按照上文的公开内容，本发明的组合物优选作为水溶液使用。

在一个特别的实施方案中，本发明的组合物含有上文提到的以下浓度的成分：

约1000毫摩尔/升乳酸根，
约4毫摩尔/升钾(K)，
约1.36毫摩尔/升钙(Ca)，以及
约1000毫摩尔/升钠(Na)。

如果氯用作钾和钙两者的反离子，氯浓度则约为 6.72mol/l。

在另一个特别的实施方案中，本发明的组合物含有以下浓度的成分：

约500毫摩尔/升乳酸根，
约4毫摩尔/升钾(K)，
约1.36毫摩尔/升钙(Ca)，以及
约500毫摩尔/升钠(Na)。

在该实施方案中，如果氯用作钾和钙两者的反离子，氯浓度则约为6.72mol/l。

在其它特别的实施方案中，在组合物中使用以下浓度：
约500毫摩尔/升乳酸根，
约3.5至4.2毫摩尔/升钾(K)，
约1.2至1.4毫摩尔/升钙(Ca)，以及
500毫摩尔/升钠(Na)。

在该实施方案中，如果氯用作钾和钙两者的反离子，氯浓度则约为4.9至6.8mol/l。

此外，本文优选的实施方案的另一个实例是具有以下浓度的组合物：
约750毫摩尔/升乳酸根，
约3.5至4.2毫摩尔/升钾(K)，
约1.2至1.4毫摩尔/升钙(Ca)，以及
750毫摩尔/升钠(Na)。

如果氯用作钾和钙两者的反离子，氯浓度则约为4.9至6.8mol/l。

又一个本文优选的实施方案是具有以下浓度的组合物：

504毫摩尔/升乳酸根，
4.02毫摩尔/升钾(K)，
1.36毫摩尔/升钙(Ca)，
504毫摩尔/升(Na)，
6.74毫摩尔/升氯(用作K和Ca的反离子)。

组合物还可含有其它成分，例如其它与生理学有关的阳离子，如镁或锌。镁可以以至多约3或4mmol/升的浓度存在。除了这些与生理学相关的阳离子或者与这些阳离子的存在无关，该组合物还可含有磷酸根。可将磷酸根以任何适宜的形式、例如作为一氢或二氢磷酸盐加入。适宜的磷酸盐的实例有 NaH_2PO_4 和 Na_2HPO_4 。如果存在磷酸根时，一般采用至多5mmol/升的浓度。还可以以至多约5mmol/升的浓度加入本发明的组合物的另一种化合物是ATP。ATP可以以其镁盐的形式使用。

可包含在本组合物中的其它适宜的添加剂是起渗透作用的成分(渗透剂和膨胀剂),因此,它们还可增加本发明的组合物的渗透压作用。这些渗透剂和膨胀剂的实例包括但不限于碳水化合物、明胶、藻酸盐、聚乙烯吡咯烷酮、血清蛋白如白蛋白或其混合物。适宜的碳水化合物的实例有果胶、山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖、聚葡萄糖、缩合葡萄糖、变性淀粉及未变性淀粉如羟乙基淀粉(HES)、五甲基淀粉(喷他淀粉)、羧甲基淀粉或者这些碳水化合物的混合物。这些碳水化合物通常可以以至多约10%(w/v)的浓度存在。例如,羟乙基淀粉的一般浓度为6%(w/v)。如果选择另一种膨胀剂如明胶作为添加剂,则它一般以至多约3.5%或4%的量存在。

如已经提及的,本发明的组合物可用于各种治疗应用。它可例如用于选自低血容量(本文使用指定血浆体积降低的身体状态的一般含义)、冠心病、脑障碍、器官衰竭、肥胖与由于药物和手术的急性血流动力学窘迫的疾病或病症的治疗。组合物亦可用于复苏并用于患者的手术/术后治疗。

术后治疗的一个实施方案是针对本发明组合物用于治疗或预防水肿的用途,水肿可由于患者已接受的任何种类的治疗引起或与之相关,例如,心脏手术、肾脏手术、美容手术或骨科手术,这里提及的只是少部分。应当注意要治疗或预防的水肿亦可与术后治疗无关,并可与诸如烧伤、外伤,例如外伤性脑损伤,或器官衰竭诸如(充血性)心力衰竭或慢性静脉功能不全的病症相关或由之引起(或低血容量引起体液和蛋白外渗的另一种病症)。

术后治疗的另一个实施方案是针对本发明组合物用于已接受心脏手术的患者术后治疗(例如复苏)的用途,心脏手术一般是侵入性心脏手术诸如心内直视手术。患者术后可用本文描述的组合物治疗的心脏手术的实例包括但不限于,非选择性冠状动脉旁路移植术(CABG)或经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA),亦称作血管成形术或气囊血管成形术。

术语“CABG”在本文以其常规含义使用,是指从患者身体的另一部位取下健康血管(通常为腿部或胸壁内侧)并用于构建绕开被阻断的冠状动脉的回路的手术方法。在该方法中,血管的一端被移植(接)在恰好阻断处的

下面,同时另一端被移植在阻断处的上面。结果是,血液又可以流至心肌了。术语 CABG 还包含多个旁路手术诸如双旁路手术(其中进行两处移植)、三旁路或四旁路手术。

术语“PTCA”在本文亦以其常规含义使用,是指一种手术方法,首先插入插管并导入受影响动脉的阻断区域,然后第二支在尖端上带小球囊的插管穿过第一支插管。一旦球囊尖端到达被阻断区域,球囊膨胀。这就压缩了斑块的形成,加宽了用于血液流动的动脉。最终,球囊变小并在 PTCA 中去除。

根据以上公开内容,本发明的组合物可因此亦被用在紧急情况中(例如,用于升高的颅内压的治疗,如下文详细讨论的),作为重症监护病房(ICU)的药物以及肥胖或分解代谢过度患者的肠胃外食物供给。

有兴趣的一种治疗应用是本发明的药物组合物用于脑部障碍的治疗的用途。同样在这种情况下,本发明的组合物中仅需存在乳酸盐和/或乳酸与钙。这类脑部障碍的实例是外伤性脑损伤,脑缺血或非外伤性脑损伤、与脑功能障碍相关的代谢性障碍和与手术相关的并发症。

在一个实施方案中,外伤性脑损伤是闭合性或开放性颅脑损伤(CCT)。使发明人惊异的是,发现本发明的药物组合物不仅能够显著降低由于外伤性脑损伤导致的颅内压(ICP)的升高,还能超过降低 ICP 升高的标准渗透压治疗方法的甘露醇的效率。

另外,本发明的组合物亦可施用于罹患非外伤性脑损伤患者,诸如中风或冷冻-损伤或与诸如肝昏迷或低血糖昏迷的脑功能障碍相关的代谢障碍患者。由于其强渗透压作用,本发明的组合物亦用于任何由于外伤或非外伤性脑损伤(障碍)引起的(细胞内)脑水肿的治疗,因此水肿得以减轻或预防。

可用本发明的组合物治疗的心血管疾病或冠状动脉疾病的实例是心肌缺血、心功能障碍、糖尿病的心脏和血管并发症、急性梗死、缺血性再灌注损伤或动脉粥样硬化并发症,提及的仅是少部分。

由于组合物通常起抗缺血作用,因此它还可用于治疗罹患任何器官衰

竭的患者。可被治疗的器官衰竭的具体实例包括但不限于肾衰竭、肝衰竭或心衰竭。此外，还可能用本发明的组合物例如来治疗由心衰竭引起的心源性休克。

还已经发现本发明的组合物可用于治疗任何形式的急性血液动力学窘迫。这种急性应激例如可由多种外伤、术后状况、败血症性休克、呼吸系统疾病或急性呼吸窘迫综合征所引起。

根据上文的公开内容，本文所公开的组合物通常作为液体施用。为此目的，给患者施用液体的任何适宜方式均可使用。优选组合物以胃肠道外的方式通过输注或注射施用(例如通过静脉内、肌内或皮内施用)。对于静脉内施用，本发明的组合物可作为连续的输液、快速静脉输液或快速静脉注射液来提供。乳酸根的一般最大日剂量为约4.5至7.5mmol/kg体重/天，或者以70kg体重计算为0.315至0.525mol乳酸根/天，或者0.315至0.700mol乳酸根/天。被认为对患者适宜的量可以任何适宜的剂量进行施用。例如，如果使用含有500mM乳酸根的组合物，可长达12小时连续输注高达5mmol/kg的量(相当于对70kg体重的患者10mg/kg体重的0.5m乳酸根溶液或总体积700ml)。这样的给药方案可以例如被选择用于心脏手术后患者的手术后治疗。或者，如果使用具有2500mmol/l浓度的乳酸根溶液，可通过在约2.4小时连续输注施用5mmol/kg体重的量(对于一个70kg体重的患者，总的输注体积为140ml)。如果需要，使用乳酸根浓度为5000mmol/l的溶液，通过快速静脉注射，可施用5mmol/kg乳酸根/kg体重的量。在这样的情况下，例如，在12小时的时间段，可给予患者每次14ml这样的乳酸根溶液5次快速静脉注射。如果在本发明的组合物中采用聚乳酸根，则口服施用为优选的途径。

本发明还涉及制备药物组合物的方法，该组合物含有250至5000毫摩尔/升乳酸或乳酸根、0.5至1.99毫摩尔/升的钙和任选2至10毫摩尔/升的钾(如果存在的话)。在一个优选的实施方案中，该方法包括提供各自量的乳酸根或乳酸、氯化钙和任选的氯化钾以及将这些化合物溶解于可药用的溶剂中。在此方面可以指出：制备本发明的液体组合物所必需的成分、例如乳酸钠、

乳酸、氯化钙及氯化钾还可作为固体来混合，然后仅在给需要其的患者施用前将该混合物溶解于可药用的溶剂中。因此，固体形式的、包含乳酸根或乳酸以及钙(还有任选的任何其它成分，例如钾或镁或渗压剂)的药物组合物也在本发明的范围之内。在某些情况下，例如当贮藏室受到限制时，制备本发明的组合物组分的固体混合物并仅在需要时制备其液体形式甚至可能是有利的。

原则上讲，产生具有所需含量的组合物的化合物的每个适宜组合均可用于制备本发明的组合物。例如，组合物可由乳酸、乳酸钠、氯化钙($\times 2\text{H}_2\text{O}$)及任选的氯化钾来制备。或者，还可使用乳酸钙、乳酸钠及任选的氯化钠的混合物来制备本发明的组合物。

溶剂可以是任何适宜的可药用溶剂，例如，水或水与有机溶剂如乙醇的混合物，只要这种溶剂能够以规定量溶解固体组分、特别是组合物的组分。溶剂一般为去离子水、单蒸水或双蒸水或者微过滤水，其纯度在药物应用上是可以接受的。如此制备的液体组合物还可在给患者施用前例如通过加热灭菌或过滤除菌进行处理。用于制备本发明的组合物的优选的溶剂/药物载体的一个实例是如美国药典(USP)分类的无菌注射用水(WFI)。

本发明还通过附图及随后的非限制性实施例来说明。

实施例：与改进的林格氏乳酸根相比高渗乳酸根溶液在CABG(冠状动脉旁路移植术)后患者中作为液体复苏的有效性与安全性

进行随机、开放研究，以评价含高渗乳酸钙的本发明溶液(HL)与作为液体复苏的林格氏乳酸根(RL)相比在保持 CABG 后患者中的血流动力学稳定性中的有效性与安全性。使用的林格氏乳酸根的组成在下文中给出。

需要液体复苏的重症监护室(ICU)中的年龄在 18-75 岁的 CABG 后患者被包括在本研究中。为此目的录入了 230 名患者。分析了 208 名患者，109 名患者来自 HL 组，99 名患者来自 RL 组；22 名患者由于方案冲突退出，6 名患者来自 HL 组，16 名患者来自 RL 组。患者的人口学与基线特性总结于表 1 中。

合格的患者当需要液体复苏时在重症监护室(ICU)中在 CABG 后的头 12 小时接受高渗乳酸根溶液最大剂量为 10ml/kg 体重或林格氏乳酸根最大剂量至 30ml/kg 体重。在研究的 HL 组中, 如需要更多的液体并已达到高渗乳酸盐溶液的最大剂量则允许施用羟乙基淀粉(HES)。

排除以下患者: 经受联合手术的患者、需要主动脉内球囊泵或有严重心律失常(VT、AF 快速响应、心脏传导阻滞)的患者、严重血流动力学平衡、大出血或再次手术的患者。亦排除有高钠血症($\text{Na} > 155 \text{ mmol/L}$)、严重肝衰(SGOT 和 SGPT $> 2 \times$ 正常值)、或严重肾衰(肌酐 $> 2 \text{ mg\%}$)的患者。

用于本试验的根据本发明的的高渗乳酸盐溶液是在无色透明玻璃瓶中摩尔渗透压值为 1020 mOsm/L 的溶液, 并具有以下组成:

成分	用量/1000 mL	浓度(mmol/l)
乳酸钠溶液 (50% w/v)	113 g (相当于 56.5g)	504
氯化钾	0.30 g	4.02
氯化钙 $\times 2\text{H}_2\text{O}$	0.20 g	1.36
注射用水	加至 1 000 ml	

该高渗乳酸盐溶液通过中央静脉输入, 在头 12 小时里最大体积为 10ml/kg 体重。

以下组成的塑料瓶中即用型林格氏乳酸根溶液用作对照:

成分	用量/1000 mL	浓度(mmol/l)
乳酸钠	3.1 g	25.4
氯化钠	6.0 g	102
氯化钾	0.30 g	4.02
氯化钙	0.20 g	1.80
注射用水	加至 1000 ml	

林格氏乳酸根在头 12 小时里静脉施用的最大剂量为 30ml/kg 体重。

当达到最大剂量的高渗乳酸钠时, 使用以下组成的塑料瓶中的即用型羟乙基淀粉(HES)溶液。

成分	用量/1000 mL	浓度(mmol/l)
O-(2-羟基乙基)-支链淀粉水解产物 HES MW 200,000	60 g	
乳酸钠 (50% w/v)	4.48 %	

氯化钠	6.0 g	102
氯化钾	0.30 g	4.02
氯化钙 x 2H ₂ O	0.22 g	1.50
注射用水	加至 1000 ml	

用于本研究的溶液的有效性通过以下进行评价:

1. 血流动力学状态(心脏指数(CI)、平均动脉压(MAP)、肺血管阻力指数(PVRI)、全身血管阻力指数(SVRI)、中央静脉压 CVP、肺毛细血管楔压(PCWP)、心率(HR)。
2. 体液平衡(尿排出量; 包括尿、引流和出血的总体液损失; 包括高渗乳酸根溶液或改进的林格氏乳酸根、血液制品和其他液体的总液体输入)。
3. 减少的相伴的离子型药物的使用。

安全性用以下进行评价: 1.实验室参数血红蛋白、红细胞压积、钠、钾、氯、钙、镁、乳酸根和血液气体分析(pH、PO₂、PCO₂、碳酸氢盐)。
2.研究者认为重要的任何临床征象。

统计学方法: HL 组与 RL 组之间的比较性用未配对的 student t-检验或卡方检验进行评价, 或当发现两组之内具有显著差异(Statview)时对多次测定值进行双向 ANOVA, 随后进行 post-hoc 分析。

研究设计的详细描述:

手术后, 患者在 ICU 中进行观察。在刚刚手术后期间, 患者被输入以保持 PCWP 在 12-15mmHg, 和/或 CVP 在 8-12mmHg, 根据患者分入的组分别使用林格氏乳酸根或高渗乳酸根溶液。治疗是根据体重施用的, 高渗乳酸根溶液在 HL 组中在 CABG 后 12 小时给予最大剂量 10 ml/kg BW, RL 组中林格氏乳酸根在相似的持续时间里给予最大剂量 30 ml/kg BW。当达到高渗乳酸根溶液最大剂量时, 在必要的情况下允许输注 HES 以保持液体治疗。

将术后护理标准化: 当必要时平均动脉压用多巴胺或去甲肾上腺素和米力农或硝酸甘油(NTG)保持在 60-90 mmHg 之间。血红蛋白浓度保持在约 10 mg/dl, 必要时输血。考虑患者的整体血流动力学平衡与药物的具体作用, 用正性肌力药、血管扩张药和/或液体复苏保持心脏指数和其他血流

动力学参数。例如,如果达到靶 PCWP 与 CVP,但在低全身血管阻力(SVR)下 CI 仍低于 2.5 l/min/m^2 。给予去甲肾上腺素。但是如果 SVR 高,给予米力农;并且如果 SVR 是正常的,给予多巴酚丁胺。

当患者进入 ICU 中时,评价包括心率(HR)、收缩压与舒张压和平均动脉压(MAP)、心输出量、血管阻力、中央静脉压(CVP)和肺毛细血管楔形压(PCWP)的血流动力学参数,最初的 6 小时每小时监察,然后在第 12h 监察。诸如心脏指数(CI)、全身血管阻力指数(SVRI)和肺血管阻力指数(PVRI)的参数接下来使用标准公式计算。关于这一点,应注意由于在 ICU 中患者管理的性质,患者稳定化是很重要的,一到 ICU 就获得血流动力学参数是不可能的,因此以施用任何液体之前作为基线值。最早的测定可以是入住的 1 小时后。在这 1 小时内,一些患者需要已经给予液体(HL 组中的 51 名, RL 组中的 48 名),因此在这些患者中 T1(1 小时)的测定不能视为基线值。剩余的患者(HL 组中的 58 名和 RL 组中的 51 名), T1 可视为基线值,如表 2b 中的描述。

当患者进入 ICU 时和 6 小时及 12 小时,使用动脉(PaO_2 、 PaCO_2 、pH 和碳酸氢盐)或静脉(Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{++} 、 Na^+ 、 Mg^{++} 、乳酸根)抽取的血测定几个其他有关的生物学参数。在这些小时点亦测定血红蛋白(Hb)和红细胞压积(Ht)数值。每小时测定总尿量和出血量。

有效性结果

血流动力学影响

基线血流动力学参数除 PVRI($p < 0.05$)以外均无显著性差异。在 ICU 中的术后 12 小时期间观察整组患者的全部血流动力学参数变化如下: MAP、SVRI、PVRI、CVP 和 PCWP 显著下降($p < 0.0001$),同时 HR 在 CI 后显著增加($p < 0.0001$)。在 RL 和 HL 组中达到液体复苏以及正性肌力药/血管扩张药施用的临床目的。尽管相似的心脏充盈压(CVP 和 PCWP)(表 7 和表 8)、动脉压(表 2a、b、c, 表 2b 显示在全部血流动力学参数中观察到显著差异,含义是全部血流动力学参数的基线值在 HL 和 RL 组中及两组内的 HR(表 3)是相同的,但是与 RL 组相比,HL 组的 CI 显著更高

($p=0.018$)(表 4)。因为钙浓度在本发明的组合物与林格氏乳酸根中是相似的，心脏指数的升高必定归因于(未预期的)本发明的该溶液的高渗乳酸盐浓度与钙浓度的“协同”作用。

因为数个 HL 组患者接受 HES 输液，与 RL 组相反，分析根据 HES 输液的患者亚组的血流动力学状态。从 HES+与 HES-之间的对比，显然 CVP(表 14)和 PCWP(表 15)是不同的，与 HES-相比在 HES+组自基线值两种参数显著较低(分别为 $p=0.006$ 和 $p=0.025$)。这表明心脏充盈压在患者组中较低，这种情况看起来在达到允许的高渗乳酸盐溶液的最大荷载后(HES+)必需给予更多的液体，除了在该组中显著低的 MAP(甚至两组均在可接受的范围)(表 9a、9b)，但是通过 CI(表 11)和 HR(表 10)评价的血流动力学状态在这两组中是相同的。因此，这些患者接受更多的作为 HES 的液体，主要是因为低 CVP 和 PCWP，不是因为不充分的心脏功能。此外，相似的 PVRI 试验的发现(表 13)，不论另外的 HES 输液表明在 HL 组中观察到较低的阻力是高渗乳酸根溶液输液的结果而非使用 HES 的结果。

体液平衡

在 RL 与 HL 中体液平衡涉及到的参数：尿输出量、总的体液损失(尿、引流和出血)、总的液体输入(林格氏乳酸根或高渗乳酸根溶液，血液制品和当 HES 使用时)，和总的液体平衡(总的液体输入减去总的液体损失)。在术后头 12 小时的尿输出量(表 16)和总的液体损失(表 17)在两组中无显著不同($p>0.05$)，同时总的液体输入(表 18)在 HL 中与 RL 比较显著地较低($p<0.0001$)，因为几乎一半(HL 和 RL 分别为 1319.70 ± 71.30 对 2430.35 ± 122.61 ml/12 h, $p<0.0001$)导致显著的负的液体平衡(-793.40 ± 71.37 ml/12 h, $p<0.0001$ 对 0)，与 RL 组中观察到的零液体平衡相对照($+42.71 \pm 114.73$ ml/12 h, NS 对 0)。因此相似的血流动力学状态和利尿作用但与 RL 相比在 HL 组中达到较高的心脏指数，尽管更低的液体输注速率与实质性的负液体平衡，借此证实本发明组合物的另一个优势。

正如已经提及的,HL 组是不均匀的,因为一些患者另外接受 HES 输液,其他的未接受。因此分析根据亚组的液体平衡参数是否与 HES 输液与否有关。总输出量(表 21)是相同的,不论 HES 输液与否($p>0.05$),且与 HES-组比较,尿输出量(表 22)在 HES+中略微、但显著地高($p=0.040$)。与 HES-相比总的液体输注(表 23)在 HES+组中显著地高(分别为 $1578.77 + 75.09$ 对 $764.57 + 91.32 \text{ ml/12 h}$, $p < 0.0001$)。结果是,体液平衡(表 24)在 HES+中与 HES-相比是负的(分别为 $-646.65 + 83.62$ 对 $-1107.86 + 116.07 \text{ ml/12 h}$, $p < 0.05$)。

相伴的药物的使用

术后护理仔细地标准化,当必要时用多巴胺或去甲肾上腺素和米力农或硝酸甘油以保持平均动脉压在 60 和 90mm Hg。无患者需施用肾上腺素。在 HL 和 RL 组之间比较显示分别接受多巴酚丁胺、硝酸甘油和去甲肾上腺素的患者的数量无显著差异。但是,HL 组比 RL 组不常使用米力农(28 对 39%, $p=0.05$)。因此,在患者的术后治疗中,亦可使用本发明的组合物以便减少正性药物诸如米力农的施用。

特别分析以评价对心脏指数的作用

像其他血流动力学参数的测定一样,心脏指数(CI)自从在 ICU 中第 1 小时开始每小时进行(T1、T2 等)。在 98 名患者中(在 RL 组中 48 名患者,在 HL 组中 50 名患者),在 ICU 中在第一小时内施用液体,且因此在该组中的患者在液体施用前不能获得基线数据。在其余的 109 名患者中(给予 RL 的 51 名,给予 HL 的 58 名),液体在 1 小时后施用,T1 的测定可视为基线值。基线值的存在特别重要,以便观察通过液体施用心脏指数的增加幅度。

从表 25 可看出显然两组具有相同的基线值。这一观察结果暗含在本研究中的随机化(涉及大组的患者)是有效的并支持在本报告中其它地方描述的有效性与安全性参数的结论。在该组中,在后续时间中心脏指数的测定描述于表 26 中。重复测定的双向方差分析(Anova)给出的 p 值为 0.447,同时单向分析给出表 27 中所示的数值。尽管多次测定的双向 Anova 显示

非显著的 p 值,从单向 Anova 分析的结果可见,明显有一致的倾向,接受 HL 的患者与 RL 相比总是具有较高的 CI。在 12 小时,差异几乎达到统计学显著性($p=0.06$)。较早显示的与 208 名患者的总体分析的统计学显著性降低是由于分段样本量较小的影响。表 28 描绘了在 HL 组中与基线值比较心脏指数的增加,同时表 29 中描绘了 RL 组是相同的。两组显示与各基线值比较统计学显著的增加,但是 HL 组中的增加(在 0.3 至 0.8 之间)与 RL 组(0.14-0.53)相比更高。在 HL 与 RL 组之间的关于心脏指数的改善的差异通过单向 Anova 进行分析,并给出统计学显著的数值(在 12 小时 $p=0.05$),如表 30 中所示。

有效性结果可总结如下:

a)血流动力学功能(MAP、HR、CVP、PCWP)在两组之间保持在可比较的水平,同时尿输出量在两组之间发现是相似的。这些表明在 HL 组中相似的组织灌注可保持与 RL 组相同的水平,尽管在 HL 组中更低的液体输注($p<0.0001$)。该作用证实与 HES 施用无关。该倾向朝向与 RL 组相比,在 HL 组中 CI 较高的增加,较低的血管阻力,未降低 MAP,此外证明了正性肌力作用。

b) 与 RL 组相比,HL 组患者显示较高 CI 值($p=0.0179$)。该作用亦证实与 HES 施用无关。

c) 相伴药物的使用:与 RL 组比较,HL 组中接受米力农患者的数量显著地较低(28%对 39%, $p<0.05$)。接受米力农的患者数量较少是一个优点,不只是从成本的观点,更重要的是益处的优势。

d)在液体施用(HL 或 RL)的患者中进行 CI 的单独分析是在 ICU 中在 1 小时后进行,因此它们在 T1(1 小时)的 CI 可充当基线值(HL 组=58 名患者,RL 组=51 名患者),发现在 HL 组中的心脏指数在 12 小时的增加(0.79 ± 0.62)与 RL 相比更高(0.53 ± 0.62); $p=0.05$ 。在这些组中关于 CI 的基线值的事实是相似的,且在无 1 小时基线值组中观察到的 CI 增加已经是显著(2.47 ± 0.71 对 2.11 ± 0.61 ; $p=0.007$)表明 HL 组中的 CI 增加的作用是即时的。

基于以上的有效性结果，可比较的血流动力学参数和组织灌注，和较低的血管阻力，在 HL 组中的患者具有较高的心脏指数和较少的总的液体输入。后面的观点亦值得关注，因为较少液体的输注显著降低了术后水肿状态的危险。另外，一组患者进行的单独研究似乎表明，与上文提及的输注林格氏乳酸根的患者相比，已经经受心脏手术的患者在手术后的术后治疗约 6 个月内提供了神经认知功能的改善。

表 1. 患者的人口学和基线特征

	HL	RL	p	HL/HES+	HL/HES-	p
患者的数量	109	99		66	43	
年龄(岁)	54.91±7.92	55.73±7.07	> 0.05	55.64±7.57	53.79±8.39	> 0.05
性别比(F/M)	5/104	4/95	> 0.05	3/63	2/41	> 0.05
开泵/关系	23/86	19/80	> 0.05	14/52	9/34	> 0.05
(%)	21.1	19.19		21.2	20.93	
CPB 时间*, 分钟	86.70±31.42	85.42±21.29	> 0.05	89.64±30.85	82.11±33.59	> 0.05
主动脉交叉夹 紧*,分钟	68.13±23.86	66.47±18.39	> 0.05	70.50±20.55	64.44±29.22	> 0.05
体重, kg	67.55±9.51	69.23±9.83	> 0.05	67.10±9.54	68.23±9.52	> 0.05
身高, cm	161.57±22.74	162.65±17.56	> 0.05	162.59±20.87	160.02±25.53	> 0.05
BMI, kg/m ²	24.9±3.01	25.6±3.16	> 0.05	24.59±3.07	25.39±2.89	> 0.05
EF, %	53.60±12.37	54.16±12.55	> 0.05	55.67±12.80	50.42±11.07	0.03
移植数	3.31±0.79	3.26±0.88	> 0.05	3.42±0.77	3.14±0.80	> 0.05
出血, ml	617.69±461.41	562.16±281.72	> 0.05	656.29±497.77	557.02±395.76	> 0.05
施用的时间, 在 ICU 的小时	2.54±1.97	2.22±1.80	> 0.05	2.00±1.35	3.38±2.46	0.001

注释: *用于开泵患者

**：到达 ICU 和复苏液体施用的时间之间的耽误

表 2b: 血液动力学参数的基线值(在液体施用前):

在所有观察到的血液动力学参数中观察到显著的差别, 提示在 HL 和 RL 组所有用于血液动力学参数的基线值是相同的。

参数		N	TI	P
MAP(mmHg)	HL	58	88.62±15.46	P>0.05
	RL	51	89.39±14.79	
HR(心跳/分钟)	HL	58	74.93±16.81	P>0.05
	RL	51	77.82±17.05	
CI(1/min/m ²)	HL	58	2.3690±.7044	P>0.05
	RL	51	2.4157±.6595	
SVRI(达因/cm ⁵ m ²)	HL	58	2920.98±994.77	P>0.05
	RL	51	28.02.67±901.68	
PVRI(达因/cm ⁵ m ²)	HL	58	180.43±103.33	P>0.05
	RL	51	215.16±115.02	
CVP(mmHg)	HL	58	9.64±3.06	P>0.05
	RL	51	10.29±3.45	
PCWP(mmHg)	HL	58	11.91±4.26	P>0.05
	RL	51	11.53±4.93	

表 2c. 在 HL 和 RL 组中的平均动脉压

MAP, 小时	HL(mmHg)	RL(mmHg)
1	84.39±1.62	87.99±1.59
2	90.97±1.53	89.64±1.50
3	86.37±1.51	88.52±1.53
4	85.84±1.32	87.92±1.61
5	84.80±1.16	84.12±1.26
6	84.02±1.17	83.10±1.20
12	81.28±1.11	78.73±1.16
方差分析(ANOVA)	p=0.797	

表 3. 在 HL 和 RL 组的心率

HR,小时	HL(心跳/分钟)	RL(心跳/分钟)
1	75.53±1.65	74.82±1.67
2	82.72±1.83	80.56±1.72
3	88.16±1.96	84.10±1.74
4	89.42±1.56	87.53±1.64
5	90.11±1.52	88.91±1.46
6	90.36±1.55	88.90±1.35
12	90.74±1.41	91.26±1.49
ANOVA	p=0.418	

表 4. 在 HL 和 RL 组中的心脏指数

CI, 小时	HL(l/min/m ²)	RL(l/min/m ²)
1	2.41±0.07	2.27±0.07
2	2.71±0.08	2.42±0.06
3	2.81±0.07	2.59±0.07
4	2.86±0.06	2.73±0.07
5	2.91±0.07	2.76±0.07
6	2.93±0.06	2.88±0.07
12	3.09±0.06	2.90±0.06
ANOVA	p=0.018	

表 5. 在 HL 和 RL 组中的全身血管阻力指数

SVRI, 小时	HL	RL
1	2797.61±105.21	2874.22±92.55
2	2685.77±104.81	2832.03±94.30
3	2372.10±77.16	2612.06±83.98
4	2286.39±65.45	2439.30±74.00
5	2245.23±63.24	2325.21±76.26
6	2216.50±64.18	2205.56±64.22
12	2025.28±55.11	2066.41±58.69
ANOVA	p=0.214	

表 6. 在 HL 和 RL 组中的肺血管阻力指数

PVRI, 小时	HL	RL
1	306.75±15.84	379.62±19.48
2	272.50±13.07	334.45±16.47
3	268.33±14.25	311.74±13.65
4	263.16±11.74	290.38±12.61
5	249.05±12.26	295.77±13.85
6	231.08±10.04	239.08±11.41
12	213.12±11.23	226.13±12.04
ANOVA	p=0.002	

表 7. 在 HL 和 RL 组中的中心静脉压

CVP, 小时	HL(mmHg)	RL(mmHg)
1	8.93±0.29	9.57±0.33
2	9.23±0.31	9.27±0.24
3	9.05±0.30	9.32±0.24
4	8.83±0.31	8.80±0.24
5	8.49±0.30	8.47±0.30
6	7.70±0.28	7.82±0.27
12	7.76±0.30	7.32±0.28
ANOVA	p=0.778	

表 8. 在 HL 和 RL 组中的肺毛细血管楔压

PCWP, 小时	HL(mmHg)	RL(mmHg)
1	11.11±0.41	10.92±0.49
2	11.39±0.41	12.20±0.46
3	11.14±0.43	11.42±0.44
4	10.94±0.39	11.10±0.40
6	10.58±0.42	11.18±0.41
12	11.00±0.44	10.91±0.39
ANOVA	p=0.537	

表 9b. 在 HES+和 HES-组的平均动脉压

MAP, 小时	HL/HES+(mmHg)	HL/HES-(mmHg)
1	83,29±2,13	86,07±2,50
2	89,62±1,96	93,05±2,44
3	84,26±1,88	89,60±2,45
4	83,56±1,65	89,35±2,10
5	82,62±1,39	88,14±1,94
6	81,80±1,23	87,42±2,21
12	79,26±1,21	84,40±2,04
ANOVA	p=0.011	

表 10. 在 HES+和 HES-组的心率

HR, 小时	HL/HES+(心跳/分钟)	HL/HES-(心跳/分钟)
1	76.21±2.18	74.49±2.52
2	84.71±2.59	79.67±2.35
3	88.85±2.20	87.09±3.66
4	90.67±2.13	87.51±2.20
5	91.23±2.09	88.40±2.15
6	91.02±1.98	89.35±2.51
12	90.92±1.90	90.47±2.10
ANOVA	p=0.404	

表 11. 在 HES+和 HES-组的心脏指数

CI, 小时	HL/HES+(l/min/m ²)	HL/HES-(l/min/m ²)
1	2.33±0.07	2.53±0.13
2	2.69±0.10	2.75±0.12
3	2.81±0.08	2.82±0.12
4	2.92±0.08	2.76±0.10
5	2.99±0.09	2.80±0.11
6	2.99±0.08	2.84±0.09
12	3.17±0.08	2.97±0.10
ANOVA	p=0.558	

表 12. 在 HES+和 HES-组的全身血管阻力指数

SVRI, 小时	HL/HES+	HL/HES-
1	2819.20±136.12	2764.47±167.60
2	2679.77±142.40	2694.98±153.10
3	2326.35±92.51	2442.33±135.23
4	2182.23±75.36	2446.28±115.86
5	2125.86±74.08	2428.44±108.22
6	2139.86±78.83	2334.12±107.46
12	1952.77±72.67	2136.58±82.23
ANOVA	p=0.228	

表 13. 在 HES+和 HES-组的肺血管阻力指数

PVRI, 小时	HL/HES+	HL/HES-
1	313.58±20.81	296.28±24.55
2	251.12±16.56	305.33±20.49
3	274.30±19.74	259.16±19.85
4	263.79±15.42	262.19±18.25
5	249.68±16.14	248.07±18.97
6	219.44±15.50	248.95±15.85
12	215.41±12.57	209.60±16.39
ANOVA	p=0.714	

表 14. 在 HES+和 HES-组的中心静脉压

CVP, 小时	HL/HES+(mmHg)	HL/HES-(mmHg)
1	8.41±0.40	9.70±0.38
2	8.73±0.42	9.98±0.46
3	8.56±0.37	9.77±0.50
4	8.33±0.42	9.58±0.41
5	8.03±0.42	9.16±0.40
6	7.25±0.38	8.37±0.39
12	7.27±0.39	8.49±0.45
ANOVA	p=0.006	

表 15. 在 HES+和 HES-组中的肺毛细血管楔压

PCWP, 小时	HL/HES+(mmHg)	HL/HES-(mmHg)
1	10.27±0.53	12.37±0.58
2	11.44±0.53	11.33±0.65
3	10.59±0.52	11.95±0.72
4	10.08±0.52	12.23±0.54
6	10.55±0.59	11.37±0.54
12	10.66±0.58	11.51±0.66
ANOVA	p=0.025	

表 16. 在 HL 和 RL 组每小时的尿输出量

尿输出量, 小时	HL(ml/h)	RL(ml/h)
1	217.39±24.30	202.77±20.55
2	242.76±20.46	249.61±26.19
3	205.25±17.19	216.22±18.64
4	183.91±16.13	170.13±13.85
5	126.22±12.48	133.75±11.11
6	117.42±10.65	114.75±10.48
7	121.40±11.00	115.88±10.57
8	100.59±8.02	124.35±12.94
9	96.19±6.93	124.68±11.51
10	89.85±7.46	122.42±10.91
11	74.61±7.35	113.53±10.66
12	86.69±8.76	106.41±11.14
ANOVA	p=0.204	

注释:

T1:在到达 ICU 后, 在进行任何治疗之前的第一次测量;

T2:在 T1 之后 1 小时, 等

表 17. 在 HL 和 RL 组累积的总液体损失

总输出量, 小时	HL(ml)	RL(ml)
1	325.57±25.87	290.49±22.79
2	644.75±43.78	619.17±40.82
3	900.91±50.80	901.30±53.59
4	1121.09±56.46	1116.77±60.36
5	1275.60±60.85	1289.04±65.20
6	1393.02±63.03	1403.79±69.86
7	1544.42±66.19	1547.17±71.99
8	1674.44±68.36	1691.47±73.48
9	1794.22±69.29	1835.77±74.70
10	1912.14±69.83	1980.97±76.87
11	2007.26±71.12	2109.09±79.65
12	2113.10±71.65	2233.98±82.15
ANOVA	p=0.755	

表 18. 在 HL 和 RL 组累积的总液体输注

总输入量, 小时	HL(ml)	RL(ml)
1	122.91±14.95	236.06±26.73
2	233.39±26.59	510.20±44.71
3	357.70±38.20	777.47±50.77
4	511.43±47.31	1025.15±62.37
5	641.43±50.36	1295.96±75.44
6	803.14±59.30	1552.02±93.33
7	895.41±61.32	1724.39±97.69
8	996.55±64.04	1907.83±105.08
9	1108.93±63.57	2090.15±110.52
10	1184.93±66.61	2223.48±117.25
11	1254.59±66.89	2328.84±122.98
12	1319.70±71.30	2430.35±122.61
ANOVA	P<0.0001	

表 19. 在 HL 和 RL 组累积的液体平衡

平衡, 小时	HL(ml)	RL(ml)
1	-202.66±29.56	-64.73±36.02
2	-847.41±68.04	-683.90±67.08
3	-543.20±53.92	-151.63±69.94
4	-609.66±60.05	-125.03±82.67
5	-634.17±65.45	-33.07±93.00
6	-589.89±70.23	100.55±108.05
7	-649.01±69.90	110.05±106.00
8	-677.90±71.37	130.54±111.20
9	-685.28±69.77	149.83±111.63
10	-727.20±68.95	115.50±114.10
11	-752.67±70.94	68.14±113.32
12	-793.40±71.37	42.71±114.73
ANOVA	P<0.0001	

表 20. 在 HL 和 RL 组每小时的尿输出量

尿输出量, 小时	HL/HES+(ml/h)	RL/HES-(ml/h)
1	223.25±29.55	204.82±43.39
2	264.05±25.20	197.14±33.93
3	207.15±20.59	201.18±31.72
4	179.75±19.24	192.82±29.98
5	138.00±16.98	100.96±13.85
6	129.75±14.17	91.00±13.11
7	135.97±14.95	90.18±11.17
8	110.95±10.32	78.39±11.23
9	107.17±8.77	72.68±9.81
10	90.37±8.24	88.75±15.66
11	77.52±9.92	68.39±9.16
12	90.00±11.11	79.61±14.00
ANOVA	p=0.0396	

注释:

T1:在到达 ICU 后, 在进行任何治疗之前的第一次测量

T2:在 T1 之后 1 小时, 等

表 21. 在 HES+和 HES-组累计的总液体损失

总输出量, 小时	HL/HES+(ml)	HL/HES-(ml)
1	340.50±32.11	293.57±43.48
2	684.38±53.34	559.82±75.48
3	938.03±61.14	821.36±91.04
4	1154.45±67.57	1049.61±103.07
5	1322.87±72.91	1174.32±109.81
6	1452.62±74.66	1265.32±115.07
7	1620.17±79.30	1382.11±116.16
8	1764.03±82.04	1482.46±117.50
9	1896.95±82.55	1574.07±118.66
10	2015.98±83.30	1689.61±119.15
11	2114.58±85.30	1777.29±119.48
12	2225.42±85.52	1827.43±120.82
ANOVA	p=0.076	

表 22. 在 HES+和 HES-组累计的总液体输注

总输入量, 小时	HL/HES+(ml)	HL/HES-(ml)
1	137.27±18.82	92.14±23.50
2	268.30±33.24	158.57±40.99
3	424.63±46.33	214.29±60.08
4	616.60±56.47	286.07±70.55
5	775.60±58.75	353.93±70.92
6	963.93±66.32	458.57±92.57
7	1060.93±69.61	540.71±92.51
8	1195.93±70.50	569.29±91.34
9	1339.93±65.16	613.93±87.92
10	1410.77±70.74	701.00±93.68
11	1484.10±71.23	762.79±91.71
12	1578.77±75.09	764.57±91.32
ANOVA	P<0.0001	

表 23. 在 HES+和 HES-组累积的液体平衡

平衡, 小时	HL/HES+(ml)	HL/HES-(ml)
1	-203.23±37.85	-201.43±46.28
2	-887.62±84.62	-761.25±113.83
3	-513.40±67.74	-607.07±87.91
4	-537.85±72.53	-763.54±102.96
5	-547.27±79.47	-820.39±109.22
6	-488.68±81.82	-806.75±126.67
7	-559.23±83.11	-841.39±123.00
8	-568.10±84.09	-913.18±124.38
9	-557.02±81.32	-960.14±119.27
10	-605.22±80.09	-988.61±120.03
11	-630.48±83.84	-1014.50±119.67
12	-646.65±83.62	-1107.86±116.07
ANOVA	p=0.040	

表 24. 相伴用药的应用

	HL		RL		
	患者数量	%	患者数量	%	p
影响肌收缩力药物应用					
多巴酚丁胺	34	31	30	30	>0.05
米力农	30	28	39	39	0.0480
去甲肾上腺素	20	23	23	18	>0.05
血管扩张药应用					
NTG	88	76	75	81	>0.05

表 25. 在施用液体前心脏指数的基线值(在 1 处的 CI)

组统计					
	液体	N	均值	标准差	标准误均值
1 小时 CI	RL	51	2.4157	.6595	9.235E-02
	Kalsolac	58	2.3690	.7044	9.250E-02

P=0.723

表 26. 具有基线值的患者组中的心脏指数

		N	均值	标准差	标准误
1 小时 CI	RL	51	2.4157	.6595	9.235E-02
	Kalsolac	58	2.3690	.7044	9.250 E-02
	总计	109	2.3908	.6810	6.523 E-02
2 小时 CI	RL	51	2.5608	.6213	8.700 E-02
	Kalsolac	58	2.6655	.7594	9.971 E-02
	总计	109	2.6165	.6970	6.676 E-02
3 小时 CI	RL	51	2.7137	.7094	9.933 E-02
	Kalsolac	58	2.8483	.7771	.1020
	总计	109	2.7853	.7458	7.144 E-02
4 小时 CI	RL	51	2.7863	.6585	9.221 E-02
	Kalsolac	58	2.8121	.6513	8.552 E-02
	总计	109	2.8000	.6518	6.243 E-02
5 小时 CI	RL	51	2.7588	.6328	8.861 E-02
	Kalsolac	58	2.9086	.7074	9.289 E-02
	总计	109	2.8385	.6747	6.462 E-02
6 小时 CI	RL	51	2.8784	.7012	9.819 E-02
	Kalsolac	58	2.9328	.6642	8.722 E-02
	总计	109	2.9073	.6791	6.505 E-02
12 小时 CI	RL	51	2.9471	.5700	7.982 E-02
	Kalsolac	58	3.1638	.6340	8.325 E-02
	总计	109	3.0624	.6119	5.861 E-02

表 27: 在具有基线值的患者中对心脏指数的单向 ANOVA, ANOVA

		平方之和	df	平均的平方	F	Sig.
1 小时 CI	组间	5.924E-02	1	5.924E-02	.127	.723
	组内	50.032	107	.468		
	总计	50.091	108			
2 小时 CI	组间	.298	1	.298	.610	.436
	组内	52.173	107	.488		
	总计	52.470	108			
3 小时 CI	组间	.491	1	.491	.882	.350
	组内	59.585	107	.557		
	总计	60.077	108			
4 小时 CI	组间	1.806E-02	1	1.806E-02	.042	.838
	组内	45.862	107	.429		
	总计	45.880	108			
5 小时 CI	组间	.609	1	.609	1.342	.249
	组内	48.549	107	.454		
	总计	49.158	108			
6 小时 CI	组间	8.010E-02	1	8.010E-02	.172	.679
	组内	49.734	107	.465		
	总计	49.814	108			
12 小时 CI	组间	1.275	1	1.275	3.483	.065
	组内	39.161	107	.366		
	总计	40.436	108			

表 28: 在 HL 组中 CI 对基线值的增加，成对样本检验-SPSS

		对的差别						t	df	Sig.(双尾的)
		均值	标准差	标准误均值	差别的 95%置信区间					
					较低值	较高值				
对 1	1 小时 CI-2 小时 CI	-.2966	.6694	8.789E-02	-.4726	-.1205	-3.374	57	.001	
对 2	1 小时 CI-3 小时 CI	-.4793	.8555	.1123	-.7042	-.2544	-4.267	57	.000	
对 3	1 小时 CI-4 小时 CI	-.4431	.7655	.1005	-.6444	-.2418	-4.408	57	.000	
对 4	1 小时 CI-5 小时 CI	-.5397	.6816	8.949E-02	-.7189	-.3604	-6.030	57	.000	
对 5	1 小时 CI-6 小时 CI	-.5638	.7840	.1029	-.7699	-.3577	-5.477	57	.000	
对 6	1 小时 CI-12 小时 CI	-.7948	.7587	9.962E-02	-.9943	-.5953	-7.979	57	.000	

表 29: 在 HL 组中 CI 对基线值的增加，成对样本检验

		对的差别						t	df	Sig.(双尾的)
		均值	标准差	标准误均值	差别的 95%置信区间					
					较低值	较高值				
对 1	1 小时 CI-2 小时 CI	-.1451	.5349	7.490E-02	-.2955	5.347E-03	-1.937	50	.058	
对 2	1 小时 CI-3 小时 CI	-.2980	.7620	.1067	-.5123	-8.3732E-02	-2.793	50	.007	
对 3	1 小时 CI-4 小时 CI	-.3706	.6664	9.332E-02	-.5580	-.1832	-3.971	50	.000	
对 4	1 小时 CI-5 小时 CI	-.3431	.8031	.1125	-.5690	-.1173	-3.051	50	.004	
对 5	1 小时 CI-6 小时 CI	-.4627	.8307	.1163	-.6964	-.2291	-3.978	50	.000	
对 6	1 小时 CI-12 小时 CI	-.5314	.6156	8.620E-02	-.7045	-.3582	-6.164	50	.000	

表 30: 对基线值的心脏指数增加的单向 ANOVA, SPSS ANNOVA

		平方之和	df	平均的平方	F	Sig.
CI21	组间	.622	1	.622	1.672	.199
	组内	39.846	107	.372		
	总计	40.468	108			
CI31	组间	.892	1	.892	1.349	.248
	组内	70.745	107	.661		
	总计	71.637	108			
CI41	组间	.143	1	.143	.275	.601
	组内	55.608	107	.520		
	总计	55.751	108			
CI51	组间	1.048	1	1.048	1.910	.170
	组内	58.724	107	.549		
	总计	59.772	108			
CI61	组间	.277	1	.277	.426	.515
	组内	69.533	107	.650		
	总计	69.810	108			
CI121	组间	1.884	1	1.884	3.894	.051
	组内	51.758	107	.484		
	总计	53.642	108			

表2 a. 血液动力学参数

参数		T1 *	T2	T3	T4	T5	T6	T12
MAP (mmHg)	HL	84.39 ± 1.62	90.97 ± 1.53	86.37 ± 1.51	85.84 ± 1.32	84.80 ± 1.16	84.02 ± 1.17	81.28 ± 1.11
	RL	87.99 ± 1.59	89.64 ± 1.50	88.52 ± 1.53	87.92 ± 1.61	84.12 ± 1.26	83.10 ± 1.20	78.73 ± 1.16
HR (心跳/分)	HL	75.53 ± 1.65	82.72 ± 1.83	88.16 ± 1.96	89.42 ± 1.56	90.11 ± 1.52	90.36 ± 1.55	90.74 ± 1.41
	RL	74.82 ± 1.67	80.56 ± 1.72	84.10 ± 1.74	87.53 ± 1.64	88.91 ± 1.46	88.90 ± 1.35	91.26 ± 1.49
CI (l/min/m ²) ^a	HL	2.41 ± 0.07	2.71 ± 0.08	2.81 ± 0.07	2.86 ± 0.06	2.91 ± 0.07	2.93 ± 0.06	3.09 ± 0.06
	RL	2.27 ± 0.07	2.42 ± 0.06	2.59 ± 0.07	2.73 ± 0.07	2.76 ± 0.07	2.88 ± 0.07	2.90 ± 0.06
SVRI (达因/cm ⁵ m ²)	HL	2797.61 ± 105.21	2685.77 ± 104.81	2372.10 ± 77.16	2286.39 ± 65.45	2245.23 ± 63.24	2216.50 ± 64.18	2025.28 ± 55.11
	RL	2874.22 ± 92.55	2832.03 ± 94.30	2612.06 ± 83.98	2439.30 ± 74.00	2325.21 ± 76.26	2205.56 ± 64.22	2066.41 ± 58.69
PVRI (达因/cm ⁵ m ²) ^a	HL	306.75 ± 15.84 ^b	272.50 ± 13.07	268.33 ± 14.25	263.16 ± 11.74	249.05 ± 12.26	231.08 ± 10.04	213.12 ± 11.23
	RL	379.62 ± 19.48	334.45 ± 16.74	311.74 ± 13.65	290.38 ± 12.61	295.77 ± 13.85	239.08 ± 11.41	226.13 ± 12.04
CVP (mmHg)	HL	8.93 ± 0.29	9.23 ± 0.31	9.05 ± 0.30	8.83 ± 0.31	8.49 ± 0.30	7.70 ± 0.28	7.76 ± 0.30
	RL	9.57 ± 0.33	9.27 ± 0.24	9.32 ± 0.24	8.80 ± 0.24	8.47 ± 0.30	7.82 ± 0.27	7.32 ± 0.28
PCWP (mmHg)	HL	11.11 ± 0.41	11.39 ± 0.41	11.14 ± 0.43	10.94 ± 0.39	±	10.58 ± 0.42	11.00 ± 0.44
	RL	10.92 ± 0.49	12.20 ± 0.46	11.42 ± 0.44	11.10 ± 0.40	±	11.18 ± 0.41	10.91 ± 0.39

注释: T1: 在到达ICU之后1小时的第一次测量; T2: 在T1之后1小时, 等; 数据为均值 ± SEM; 统计比较: 双向ANOVA用于重复的测量: 与RL显著差别 ($p < 0.05$); Student t-检验: 与RL相比 b 显著不同 ($p < 0.05$).

表 9a. 血液动力学参数

参数		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T12
MAP (mm Hg) ^a	HES+	83.29±2.13	89.62±1.96	84.26±1.88	83.56±1.65	82.62±1.39	81.80±1.23	79.26±1.21
	HES-	86.07±2.50	93.05±2.44	89.60±2.45	89.35±2.10	88.14±1.94	87.42±2.21	84.40±2.04
HR (心跳 / 分)	HES+	76.21±2.18	84.71±2.59	88.85±2.20	90.67±2.13	91.23±2.09	91.02±1.98	90.92±1.90
	HES-	74.49±2.52	79.67±2.35	87.09±3.66	87.51±2.20	88.40±2.15	89.35±2.51	90.47±2.10
CI (l/min / m ²)	HES+	2.33±0.07	2.69±0.10	2.81±0.08	2.92±0.08	2.99±0.09	2.99±0.08	3.17±0.08
	HES-	2.53±0.13	2.75±0.12	2.82±0.12	2.76±0.10	2.80±0.11	2.84±0.09	2.97±0.10
SVRI (达因 / cm ⁵ / m ²)	HES+	2819.20±136.12	2679.77±142.40	2326.35±92.51	2182.23±75.36	2125.86±74.08	2139.86±78.83	1952.77±72.67
	HES-	2764.47±167.60	2694.98±153.10	2442.33±135.23	2446.28±115.86	2428.44±108.22	2334.12±107.46	2136.58±82.23
PVRI (达因 / cm ⁵ / m ²)	HES+	313.58±20.81	251.12±16.56	274.30±19.47	263.79±15.42	249.68±16.14	219.44±15.50	215.41±12.57
	HES-	296.28±24.55	305.33±20.49	259.16±19.85	262.19±18.25	248.07±18.97	248.95±15.85	209.60±16.39
CVP (mm Hg) ^a	HES+	8.41±0.40 ^b	8.73±0.42	8.56±0.37	8.33±0.42	8.03±0.42	7.25±0.38	7.27±0.39
	HES-	9.70±0.38	9.98±0.46	9.77±0.50	9.58±0.41	9.16±0.40	8.37±0.39	8.49±0.45
PCWP (mm Hg) ^a	HES+	10.27±0.53 ^b	11.44±0.53	10.59±0.52	10.08±0.52	±	10.05±0.59	10.66±0.58
	HES-	12.37±0.58	11.33±0.65	11.95±0.72	12.23±0.54	±	11.37±0.54	11.51±0.66

注释: T1: 在到达ICU之后的第一次测量; T2: 在 T1 之后 1 小时, 等; 数据为均值 ± SEM; 统计比较: 双向 ANOVA 用于重复的测量: 与 RL 显著差别 ($p < 0.05$); Student t-检验: 与 RL 相比 b 显著不同 ($p < 0.05$).