

分类号:
学 号: 2015211054

密 级:
单位代码: 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



杂合肾脏替代治疗对脓毒症患者 生存时间的影响

学 位 申 请 人	郝鹏
指 导 教 师	梁彦平
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	急诊医学
研 究 领 域	创伤急救的基础与临床研究
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018年5月

分类号：
学 号：2015211054

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



杂合肾脏替代治疗对脓毒症患者 生存时间的影响

学 位 申 请 人	郝鹏
指 导 教 师	梁彦平
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	急诊医学
研 究 领 域	创伤急救的基础与临床研究
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018年5月

**The effect of hybrid renal replacement therapy on the survival
time of patients with sepsis**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of

Master of Medicine

By

Hao Peng

(Emergency medicine)

Dissertation Supervisor:

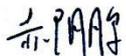
Liang Yan Ping

May, 2018

石河子大学学位论文独创声明及使用授权声明

学位论文独创声明

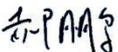
本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 

时间： 2018年5月28日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 

时间： 2018年5月28日

导师签名： 

时间： 2018年5月28日

摘要

目的: 1.探讨杂合肾脏替代治疗能否降低脓毒症患者血清炎症因子水平; 2.探讨杂合肾脏替代治疗能否降低脓毒症患者急性生理及慢性健康评价系统 II 评分、序贯器官衰竭评分; 3.探讨杂合肾脏替代治疗能否降低脓毒症患者 90 天全因病死率;

方法: 选取 2015 年 10 月到 2017 年 9 月收治的 108 例脓毒症患者作为研究对象, 根据治疗方案的不同按照 1:1 随机分为对照组和试验组, 每组 54 例。对照组采取常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上联合杂合肾脏替代治疗。观察两组治疗前、治疗 24h 后、治疗 48h 后血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin- 1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin- 8, IL-8) 水平, 观察两组治疗前后 48h 急性生理及慢性健康评价 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分及序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA 评分), 比较两组患者 ICU 住院天数、总住院天数、平均住院费用, 机械通气时间及使用抗生素 DDD 值, 随访并记录 90 天内患者的生存天数及死亡情况。

结果: 治疗后试验组患者外周血 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平与对照组比较明显下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后试验组 APACHE II、SOFA 评分均较对照组下降明显, 差异有统计学意义 (APACHE II 评分, $P = 0.001$; SOFA 评分, $P = 0.043$)。试验组机械通气时间 (70.31 ± 107.00)h 与对照组 (113.35 ± 103.25)h ($P = 0.036$)。试验组抗生素 DDD 值 (15.62 ± 9.09) 与对照组 (19.911 ± 9.95) ($P = 0.021$)。试验组 ICU 住院天数 (9.39 ± 4.52) 与对照组 (11.33 ± 4.66) ($P = 0.030$), 试验组总住院天数 (18.24 ± 17.17) 明显短于对照组 (24.63 ± 15.10) ($P = 0.043$), 住院费用虽稍高于对照组, 但不具有统计学意义 ($P = 0.670$)。治疗后两组 28 天、60 天病死率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 试验组 90 天病死率 (33.3%) 低于对对照组 (55.6%) ($P = 0.034$)。

结论: 1.杂合肾脏代替治疗可迅速清除炎症因子, 降低脓毒症患者血清炎症因子水平; 2.杂合肾脏代替治疗可改善脓毒症患者病情, 降低 SOFA、APACHE II 评分, 减少机械通气时间、抗菌药物使用 DDD 值, 缩短 ICU 住院天数、住院总天数且未明显增加患者住院费用; 3.杂合肾脏代替治疗虽未明显减低脓毒症患者 28 天、60 天病死率, 但可降低脓毒症患者 90 天病死率;

关键词: 杂合肾脏替代治疗; 炎症因子; 危重症评分; 预后; 脓毒症;

Abstract

Object: 1. Whether hybrid renal replacement therapy can reduce the level of serum inflammatory factors in patients with sepsis. 2. Whether hybrid renal replacement therapy can reduce the score of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Sequential organ failure assessment in sepsis patients. 3. Study of hybrid renal replacement therapy can reduce the patients with sepsis 90 day all-cause mortality.

Methods: Methods from October 2015 to September 2017, 108 patients with sepsis were selected as the research subjects. According to the different treatment regimens, they were randomly divided into control group and experimental group according to 1:1, 54 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, and the experimental group was combined with hybrid renal replacement therapy on the basis of routine treatment. Observation of 48h in the treatment of the two groups before and after 24h treatment, plasma inflammatory cytokines TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 to evaluate the acute physiology and chronic health before and after treatment in two groups (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II score) and sequential organ failure score (sequential organ failure assessment, SOFA score), compared two groups of patients with ICU hospitalization days and total hospitalization time, hospitalization costs, the number of hours of mechanical ventilation and use of antibiotics were DDD value. The patient's survival days and death were recorded.

Results: Group in peripheral blood of patients with TNF α -, IL-1, IL-6, IL-8 and the same level after treatment of common group decreased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of APACHE II and SOFA in the experimental group were significantly lower than those in the normal group, and the difference was statistically significant (APACHE II score, $P = 0.001$, SOFA score, $P = 0.043$). The number of hours of mechanical ventilation in the test group (70.31 ± 107.00) was compared with the control group (113.35 ± 103.25) ($P = 0.035$). The DDD value of the test group was (15.62 ± 9.09) and that of the control group (19.91 ± 9.95) ($P = 0.039$). Length of stay ICU of the experimental group (9.39 ± 4.52) and control group (11.33 ± 4.66) ($P = 0.030$), the experimental group total hospital stay (18.24 ± 17.17) was significantly shorter than the control group (24.63 ± 15.10) ($P = 0.043$), hospitalization expense was slightly higher than the control group, but not statistically significant ($P = 0.670$). There was no significant difference in mortality between the two groups in 28 days and 60 days after treatment ($P > 0.05$). The mortality of the 90 days in the experimental group (33%) was lower than that in the control group (56%) ($P = 0.034$).

Conclusion: 1. hybrid renal replacement therapy can rapidly remove inflammatory cytokines, reduce sepsis patients serum levels of inflammatory factors; 2. heterozygous renal replacement therapy can improve the condition of patients with sepsis, decrease SOFA, APACHE II score, reduce the time of mechanical ventilation, the use of antibacterial drugs DDD, ICU and shorten the hospitalization days and total hospitalization days and not obvious increase the

cost of hospitalization; 3. hybrid renal replacement therapy did not significantly reduce sepsis in 28 days, 60 day mortality, but can reduce the patients with sepsis 90 days mortality;

Key words: Hybrid renal replacement therapy; Inflammatory factors; critical score.; Prognosis; Sepsis;

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
目录.....	IV
英文缩略词.....	V
前言.....	1
材料与方法.....	3
1 研究对象及分组.....	3
1.1 病例来源.....	3
1.2 纳入标准.....	3
1.3 排除标准.....	3
2 治疗方案.....	3
2.1 试验组:	3
2.2 对照组:	4
3 资料收集.....	4
4 样本采集与检测.....	5
5 统计学处理.....	7
6 技术路线图.....	8
结果.....	9
1 一般临床资料比较.....	9
2 对照组、试验组治疗前与干预后各指标水平比较.....	9
2.1 两组治疗 48h 前后的血浆炎症因子及其他指标比较.....	9
2.2 两组治疗 48h 前后 APACHE II 评分, SOFA 评分比较.....	12
2.3 两组住院费用、ICU 住院天数、总住院天数比较.....	13
2.4 两组患者 28 天、60 天、90 天病死率比较.....	14
3 杂合肾脏代替治疗期间的不良反应.....	15
讨论.....	16
结论.....	20
综述.....	24
致谢.....	33
作者简介.....	34
导师评阅表.....	35

英文缩略词 (Abbreviation)

英文缩写	英文全称	中文全称
CBP	continuous blood purification	连续性血液净化
CRRT	continuous renal replacement therapy	连续性肾脏替代治疗
IHD	Intermittent hemodialysis	间歇性血液透析
HRRT	hybrid renal replacement therapy	杂合肾脏替代治疗
HP	hemoperfusion	血液灌流
CVVHDF	continuous venovenous hemodiafiltration	连续性静-静脉血液透析滤过
HVHF	high volume hemofiltration	连续性高容量血液滤过
CPFA	continuous plasmafiltration adsorption	连续性血浆滤过吸附
PCT	procalcitonin	降钙素原
CRP	C-reactive protein	C-反应蛋白
TNF- α	tumor necrosis factor alpha	肿瘤坏死因子 α
IL-1	interleukin 1	白细胞介素 1
IL-6	interleukin 6	白细胞介素 6
IL-8	interleukin 8	白细胞介素 8
Lac	Lactic acid	乳酸
PLT	Platelet	血小板
T-Bil	Total Bilirubin	总胆红素
Cr	Creatinine	血肌酐
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
MAP	mean arterial pressure	平均动脉压
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫分析法
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome	全身炎症反应综合征
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome	代偿性抗炎反应综合征
MARS	Mixed Antagonist Response Syndrome	混合性拮抗反应综合征

英文缩写	英文全称	中文全称
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome	多器官功能障碍综合征
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	急性生理与慢性健康评分系统
SOFA	Sequential organ failure assessment	序贯器官功能衰竭评分
GCS	Glasgow Coma Scale	格拉斯哥昏迷评分
AKI	Acute kidney injury	急性肾损伤
DDD	defined daily dose	限定日剂量
ICU	intensive care unit	重症加强护理病房
SSC	Surviving Sepsis Campaign	拯救脓毒症运动
SCCM	Society of Critical Care Medicine	美国重症医学会
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine	欧洲危重病医学会

前言

脓毒症与心肌梗死曾经分别是人类感染性死亡与非感染性死亡疾病中排名第一的疾病。脓毒症被定义为机体对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍。脓毒症具有发病率、病死率高等特点,全世界每年有数百万脓毒症新增患者,有将近 25% 以上的患者死亡^[1,2],且死亡率被严重低估,因欠发达国家与地区并未建立全国范围的脓毒症研究调查,我国有研究显示严重脓症患者死亡率在 45% 以上^[3]。如何降低脓毒症患者的病死率仍是重症医学领域的一大难题。

脓毒症的本质是机体释放过多炎性因子和细胞因子,使许多生理及免疫通路被激活,导致炎症反应失控和免疫紊乱。机体促炎反应与抗炎反应的严重失衡,促炎因子的过度表达以及免疫功能紊乱在脓毒症的发生发展过程中起关键作用。正常情况下促炎因子与抗炎因子势均力敌,对立统一,如何将过度表达的炎症反应回归正常,是目前医学界面临的一项难题。

连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 又称为连续性血液净化治疗,是指通过体外循环,连续、缓慢清除水分和溶质的治疗方式的总称。由于 CRRT 能清除脓毒症过度炎症反应释放的炎症介质及微生物毒素,有助于重建机体免疫内稳态,故越来越多的应用于脓毒症的治疗^[3-5]。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》(以下简称《指南 (2014)》) 建议脓毒症合并肾衰竭的患者,如需肾脏替代治疗,应采用 CRRT (2D)^[1]。但对于 CRRT 治疗脓毒症的介入时机、模式选择、持续时间等具体方案尚无统一规范,为了确定最优的脓毒症肾脏替代治疗方案,仍然需要大量的研究证据。

目前大多数研究使用 CRRT 治疗脓毒症的持续时间通常超过 24h、甚至达到 96h 以上^[3,6],为保证滤器的滤过及吸附炎症因子作用,通常每 12 小时更换一次滤器,这种治疗方式有利于炎症因子的持续清除,也可为患者提供持续的肾脏支持治疗,但其缺点是一些营养物质(如氨基酸、维生素、磷等)、药物(如抗菌药物等)的清除也相应增加,同时 CRRT 治疗过程中需要持续抗凝也增加了患者的出血风险。目前,对于 CRRT 治疗脓毒症适宜的持续时间目前尚无定论。

血液灌流 (hemoperfusion, HP) 是另一种血液净化方式,根据其所用灌流器材质的不同可发挥对不同物质的吸附作用(如毒物、自身抗体、炎症因子等)。有研究显示 HP 可降低脓症患者体内白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 水平,并降低脓毒症患者的 ICU 的病死率^[7]。但是 HP 没有调节酸碱平衡紊乱、电解质紊乱及清除水负荷等肾脏替代治疗的作用,对于合并严重急性肾损伤的脓症患者可能效果不佳。

为了确定最优的脓毒症肾脏替代治疗模式,国内外学者正积极进行各种探讨。一种将持续性血液净化与血液灌流相串联的血液净化新模式孕育而生,既杂合肾脏代替治疗 (hybrid renal replacement therapy, HRRT),时至今日 HRRT 学术上尚无统一的概念,为大家认可概念有两种,既狭义的概念与广义的概念。狭义的概念认为 HRRT 是间歇性血液透析 (intermittent hemodialysis, IHD) 和持续性血液净化之间的持续低效透析方式,广义则认为是将透析、灌流、置换、吸附各类血液净化模式相结合的一种血液净化方式^[8]。

本课题采用广义的 HRRT 概念,拟缩短单次 CRRT 的治疗时间,改为间断多次 CRRT 联合 HP 治疗脓毒症。这种组合治疗模式,既保留了 CRRT 的肾脏替代作用,又发挥了 CRRT 及 HP 协同清除炎症因子的作用;由于每天治疗时间较短、非连续性,减少了治疗药物及营养物质的丢失,降低了出血风险,节省了大

量人力物力,也便于患者接受其他诊断和治疗。目前国内 HRRT 治疗脓毒症的临床证据较少,且缺乏 HRRT 与常规治疗脓毒症的病例对照研究,若能证实 HRRT 也能够有效治疗脓毒症,将为临床治疗脓毒症提供一种新的肾脏替代治疗模式或治疗理念。

材料与方法

(Materials & Methods)

1 研究对象及分组

1.1 病例来源

选取2015年10月-2017年9月在石河子大学第三附属医院肾病内科、呼吸内科、急诊普外科、急诊烧伤科、EICU、综合重症医学科收住的脓毒症患者108例，其中男性55例，女性53例，平均年龄(63.11±13.16)岁，原发病来源于有肺部感染的脓毒症患者66例、泌尿系感染者19例、腹腔感染者16例、其他感染7例。

1.2 纳入标准

年龄≥18岁，确诊为脓毒症患者(诊断标准参照第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识)^[9]，APACHE II评分≥15分，急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)≥2期^[10]，无血液净化治疗的绝对禁忌，签署知情同意书并且愿意配合检查与治疗者。

1.3 排除标准

严重的高钾血症、代谢性酸中毒、肺水肿者，有恶性肿瘤，肾移植，维持性血液透析患者，孕妇，长期使用免疫抑制剂或免疫功能缺陷性疾病者，有明显的出血倾向或活动出血者，拒绝签署相关知情同意者。

本研究取得了石河子大学第三附属医院医学伦理委员会批准，符合医学伦理学标准，所有治疗及检查均取得了患者或家属的知情同意。

2 治疗方案

2.1 试验组：

在常规治疗的基础上，联合HRRT治疗。HRRT方法：建立血管通路(股静脉或颈内静脉)，给予连续性血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)联合血液灌流模式治疗。使用AsahiKASEI PLASAUTOΣ连续性血液净化装置，REXEED™-18AC滤器(聚砜膜，膜面积1.8m²)，灌流器采用佛山市博新生物科技有限公司生产的MG350。采用低分子肝素抗凝，血流量150-250ml/min、置换液流量25ml/(kg·h)、前稀释法，透析液与置换液采用相同剂量及相同配方，基础配方为0.9%氯化钠注射液2000ml、5%碳酸氢钠注射液125ml、注射用水500ml、50%葡萄糖注射液10ml、25%硫酸镁注射液2ml、10%葡萄糖酸钙注射液24ml、10%氯化钾注射液8ml(相应离子浓度为K⁺4mmol/L、Na⁺143mmol/L、Cl⁻115mmol/L、Ca²⁺1.92mmol/L、Mg²⁺0.76mmol/L、碳酸氢根

离子 27.9mmol/L、葡萄糖 9.5mmol/L)，根据患者血气分析、血糖、电解质指标对配方做适当调整，治疗过程中每 2 小时复查上述指标，根据复查结果调整配方，单次治疗时间 8 小时、超滤量根据患者病情。首先给予 CVVHDF 联合 HP 治疗 2 小时，而后去除灌流器，继续行 CVVHDF 治疗 6 小时。每天治疗 1 次，当患者 24 小时自然尿量（不使用利尿剂）超过 1000ml 时，停止肾脏替代治疗。

2.2 对照组：

对照组按《脓毒性休克治疗指南(2014)》^[1]给予除血液净化治疗以外的常规治疗，包括液体复苏、治疗感染、碳酸氢钠、血制品、缩血管药物、正性肌力药物、β受体阻滞剂、镇静和肌松、预防深静脉血栓、营养支持、预防应激性溃疡、机械通气等。根据患者病情选择相应治疗。当对照组患者在出现以下急诊指征之一时给予肾脏替代治疗：血钾>6.5mmol/L 并有相应的心电图改变、代谢性酸中毒 pH<7.15、急性肺水肿经利尿剂治疗无效、尿素氮超过 40mmol/L。

3 资料收集

表① 基本资料

姓名：_____ 性别：_____ 年龄：_____ 科室：_____ 住院号：_____

家庭住址：_____ 电话号码：_____

时间点	采血项目
治疗前	血常规、血气分析、肝功能、肾功能、电解质、CRP、PCT 炎症因子
治疗后 24h	
治疗后 48h	

表② APACHE II、SOFA 评分

时间	APACHE II	SOFA
治疗前		
治疗后 24h		
治疗后 48h		

表③炎症因子

时间	TNF-α (pg/mL)	IL-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
治疗前				
治疗后 24h				
治疗后 48h				

表④ 入组后药物使用情况

	名称	总量	抗菌药物 DDD 值
抗菌药物			

表⑤机械通气时间：____小时 有创 无创

是否行手术：是否行手术时间：____年____月____日

表⑥生命体征及血糖

时间	T	HR	RR	BP	血糖
治疗前					
治疗后 24h					
治疗后 48h					

表⑦有无基础疾病及相关传染病史

时间	所患何种基础疾病	甲乙丙肝	梅毒	HIV
治疗前				

表⑧相关检查化验单及血气分析面贴板：

4 样本采集与检测

4.1 样本制备

患者入院治疗前及治疗后 24h、48h 使用促凝管在无菌操作下，各抽取静脉血约 5ml 左右，在常温条件下静置 2 小时，随后放进离心机内，设置 4500 转下离心 5

分钟，取上层血清 2ml 用移液枪放入标记有编号的 EP 管中；最后放入 -80℃ 冰箱冻存待测^[12]。

4.2 样本检测

4.2.1 TNF- α 检测

主要试剂

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 化学发光法试剂盒：西门子医学诊断产品（上海）有限公司。

主要仪器

IMMULITE/IMMULITE 1000 化学发光免疫分析仪

方法

按照 IMMULITE1000 操作手册要求进行行实验的准备、设置、稀释、校正、检测以及质控程序。

4.2.2 IL-1 检测

主要试剂

人白细胞介素-1 (IL-1) 酶联免疫分析 (ELISA) 试剂盒: 西门子医学诊断产品 (上海) 有限公司。

主要仪器

450nm 波长酶标仪美国 biotek 公司

高速离心机

电热恒温水浴箱

低温冰箱青岛海尔有限公司

实验室常用小型器材 (移液枪、无菌吸管、滴管、试管、载玻片等)

方法

1. 标准品的稀释与加样: 在酶标包被板上设标准孔 10 孔, 在第一、第二孔中分别加标准品 100 μ l, 然后在第一、第二孔中加标准品稀释液 50 μ l, 混均; 然后从第一孔、第二孔中各取 100 μ l 分别加到第三孔和第四孔, 再在第三、第四孔分别加标准品稀释液 50 μ l, 混均; 然后在第三孔和第四孔中各取 50 μ l 弃掉, 再各取 50 μ l 分别加到第五、第六孔中, 再在第五、第六孔分别加入标准品稀释液 50 μ l, 混均; 混均后从第五、第六孔中各取 50 μ l 分别加到第七、第八孔中, 再在第七、第八孔中分别加标准品稀释液 50 μ l, 混均后从第七、第八孔分别取 50 μ l 加到第九、第十孔中, 再在第九、第十孔分别加标准品稀释液 50 μ l, 混均后从第九、第十孔中各取 50 μ l 弃掉。(稀释后各孔加样量都为 50 μ l, 浓度分别为 120ng/L, 80ng/L, 40ng/L, 20ng/L, 10ng/L)。
2. 加样: 分别设空白孔 (空白对照孔不加样品及酶标试剂, 其余各步操作相同)、
3. 待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液 40 μ l, 然后再加待测样品 10 μ l (样品孔最终稀释为 5 倍)。加样将样品加于酶标板孔底部, 尽量不触及孔壁, 轻轻晃动混均。
4. 温育: 用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 30 分钟。
5. 配液: 将 30 (48T 的 20 倍) 倍浓缩洗涤液用蒸馏水 30 (48T 的 20 倍) 倍稀释后备用。
6. 洗涤: 小心揭掉封板膜, 弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置 30 秒后弃去。如此重复 5 次, 拍干。
7. 加酶: 每孔加入酶标试剂 50 μ L, 空白孔除外。
8. 温育: 操作同 3。
9. 洗涤: 操作同 5。
10. 显色: 每孔先加入显色剂 A 50 μ l, 再加入显色剂 B 50 μ l, 轻轻震荡混匀, 37 $^{\circ}$ C 避光显色 15 分钟。
11. 终止: 每孔加终止液 50 μ L, 终止反应 (此时蓝色立转黄色)。
12. 测定: 以空白空调零, 450nm 波长依序测量各孔的吸光度 (OD 值)。测

定应在加终止液后 15 分钟以内进行。

4.2.3 IL-6 检测^[13]

主要试剂

人白细胞介素-6 (IL-6) 化学发光法试剂盒：西门子医学诊断产品（上海）有限公司。

主要仪器

IMMULITE/IMMULITE 1000 化学发光免疫分析仪

方法

按照 IMMULITE1000 操作手册要求进行行实验的准备、设置、稀释、校正、检测以及质控程序。

4.2.4 IL-8 检测

主要试剂

人白细胞介素-8 (IL-8) 化学发光法试剂盒：西门子医学诊断产品（上海）有限公司。

主要仪器

IMMULITE/IMMULITE 1000 化学发光免疫分析仪

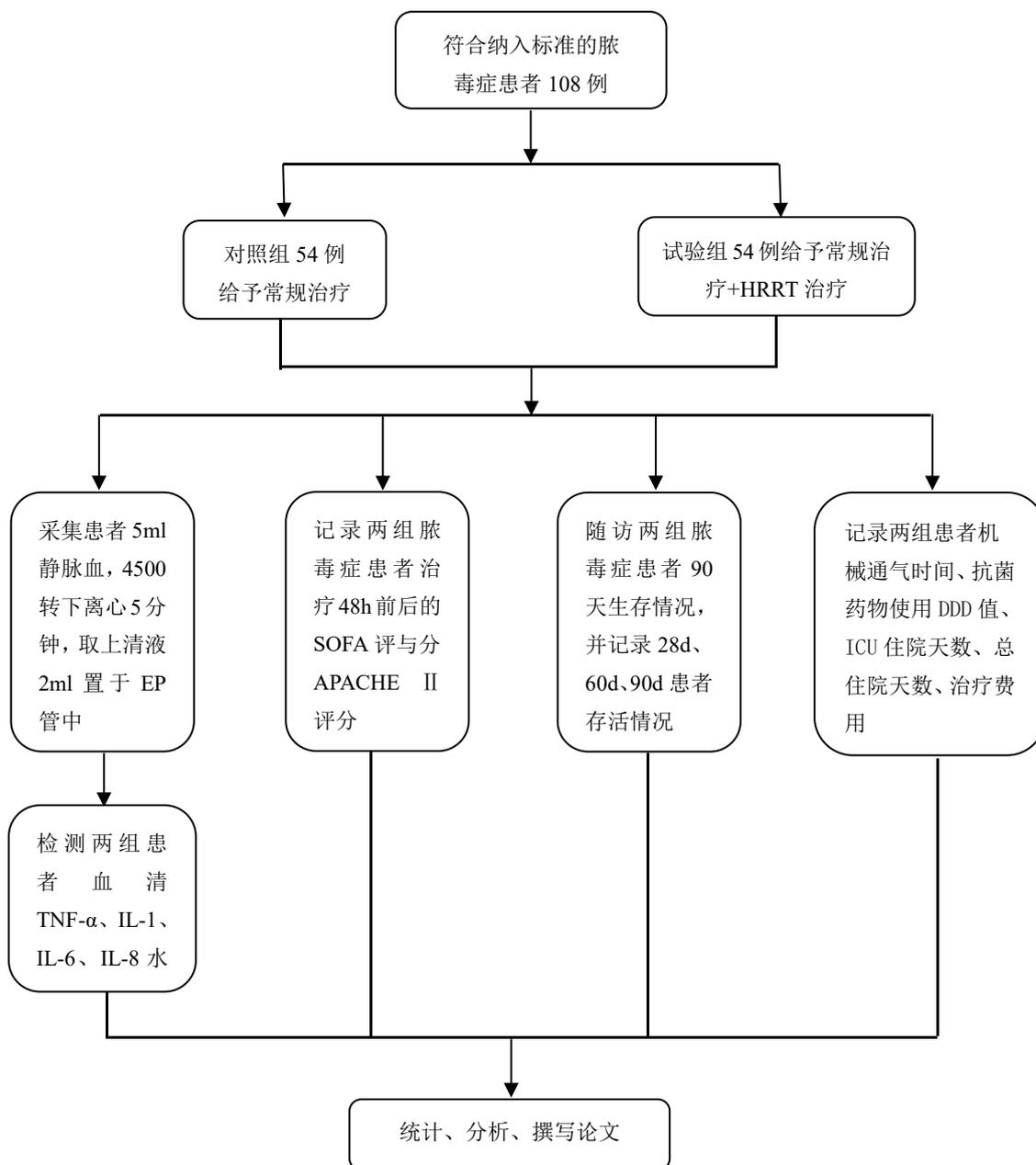
方法

按照 IMMULITE1000 操作手册要求进行行实验的准备、设置、稀释、校正、检测以及质控程序。

5 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行分析；计量资料中符合正态分布的以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较方差齐的采用独立样本 t 检验；两组治疗48h前后TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8水平比较采用重复测量的方差分析；计数资料用百分数 (%)表示，两组间比较采用 χ^2 检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Kaplan-Meier法绘制生存曲线，应用Log-rank检验组间差异。

6 技术路线图



结果

(Results)

1 一般临床资料比较

本研究共收集 116 例脓毒症患者，排除患有严重免疫障碍疾病患者 3 例，入院后未完成血液净化治疗的死亡患者 5 例，符合纳入标准的脓毒症患者共 108 例，平均年龄为 63.11±13.16，男性 55 例（50.9%），女性 53 例（49.1%）。

对照组、试验组一般资料（两组患者性别比例、年龄分布、血肌酐、肾小球滤过率、SOFA评分、APACHEII评分、共存慢性病、感染原发病灶比较），差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表1。

表 1 对照组、试验组基线资料比较

项目	对照组 (n=54)	试验组 (n=54)	t/ χ^2	P 值
性别 (男/女,例)	30/24	25/29	-0.958 [#]	0.340
年龄 (岁)	62.04±11.08	64.69±14.82	-1.052 [*]	0.296
肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	278.30±47.75	287.33±50.47	-0.955 [*]	0.342
肾小球滤过率 [$\bar{x} \pm s$, ml/(min·1.73m ²)]	40.41±8.16	39.61±6.57	0.560 [*]	0.577
危重症评分				
APACHE II 评分 (分)	21.48±3.22	20.89±2.82	1.016 [*]	0.312
SOFA 评分 (分)	9.98±2.54	9.24±3.74	1.204 [*]	0.232
共存慢性病				
慢性肾脏病[例 (%)]	6 (11.11%)	5 (9.26%)	0.101 [#]	0.750
高血压[例 (%)]	22 (40.74%)	28 (51.85%)	1.341 [#]	0.247
冠心病[例 (%)]	11 (20.37%)	14 (25.93%)	0.468 [#]	0.494
糖尿病[例 (%)]	17 (31.48%)	11 (20.37%)	1.736 [#]	0.188
感染原发病灶				
肺部感染[例 (%)]	36 (66.67%)	30 (55.56%)	1.403 [#]	0.236
泌尿系感染[例 (%)]	8 (14.81%)	11 (20.37%)	0.575 [#]	0.448
腹腔感染[例 (%)]	7 (12.96%)	9 (16.67%)	0.293 [#]	0.588
其他[例 (%)]	3 (5.56%)	4 (7.41%)	0.151 [#]	0.697

注：*表示 t 值，#表示 χ^2 值；

2 对照组、试验组治疗前与干预后各指标水平比较

2.1 两组治疗48h前后的血浆炎症因子及其他指标比较

治疗前，对照组TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8水平与试验组比较无统计学差异（ $P>0.05$ ）。两组患者治疗后24h、48h的TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8水平均成下降趋势，试验组低于对照组（ $P<0.05$ ）。见表2，图1，图2，图3，图4

表2 试验组、对照组治疗48h前后血浆炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8)比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前后	TNF α (pg/ml)	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
对照组 (n=54)	治疗前	56.01 \pm 24.62	18.58 \pm 3.22	234.13 \pm 173.03	169.72 \pm 184.28
	治疗后 24h	50.70 \pm 22.18	17.98 \pm 3.29	221.72 \pm 154.68	157.80 \pm 135.41
	治疗后 48h	46.62 \pm 24.29	17.28 \pm 3.43	193.73 \pm 123.70	154.81 \pm 122.82
试验组 (n=54)	治疗前	53.44 \pm 22.87	18.26 \pm 2.23	218.39 \pm 233.15	167.19 \pm 137.09
	治疗后 24h	41.17 \pm 14.84	16.67 \pm 2.40	143.77 \pm 182.64	114.23 \pm 126.67
	治疗后 48h	35.10 \pm 9.92	15.80 \pm 2.37	98.36 \pm 150.98	67.50 \pm 57.09

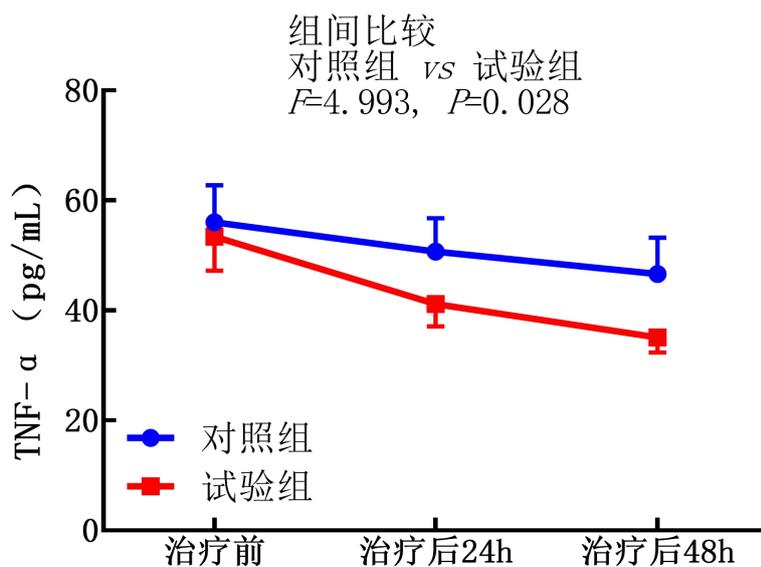


图1 两组治疗48h前后TNF- α 比较

注：数据以均数 \pm 标准差表示，圆点为对照组均数，方块为试验组均数，误差线为标准差；组内治疗前后比较，两组均数治疗后48h<治疗后24h<治疗前 ($P<0.05$)；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α

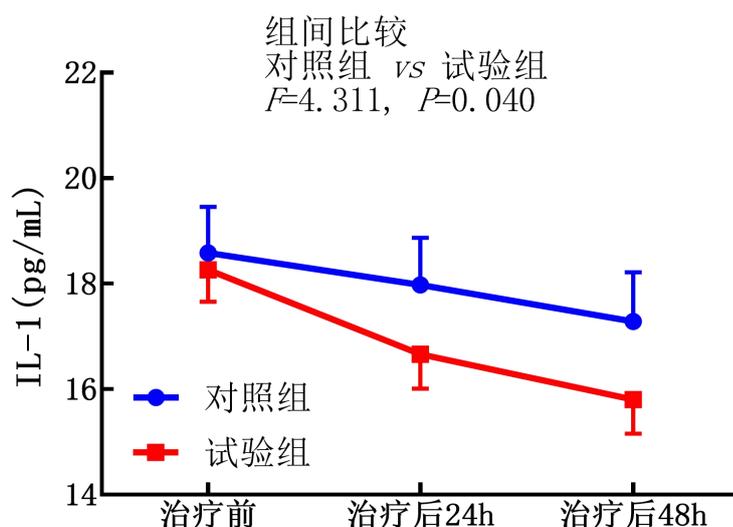


图2 两组治疗48h前后IL-1比较

注：数据以均数±标准差表示，圆点为对照组均数，方块为试验组均数，误差线为标准差；组内治疗前后比较，两组均数治疗后48h<治疗后24h<治疗前 ($P<0.05$)；IL-1：白细胞介素-1

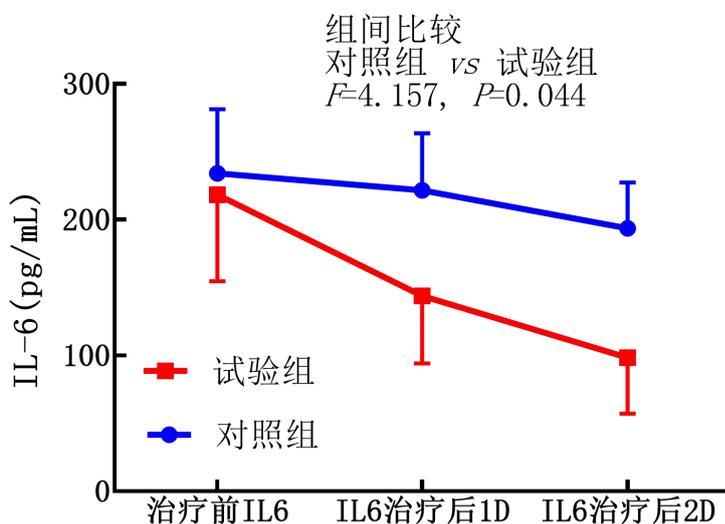


图3 两组治疗48h前后IL-6比较

注：数据以均数±标准差表示，圆点为对照组均数，方块为试验组均数，误差线为标准差；组内治疗前后比较，两组均数治疗后48h<治疗后24h<治疗前 ($P<0.05$)；IL-6：白细胞介素-6

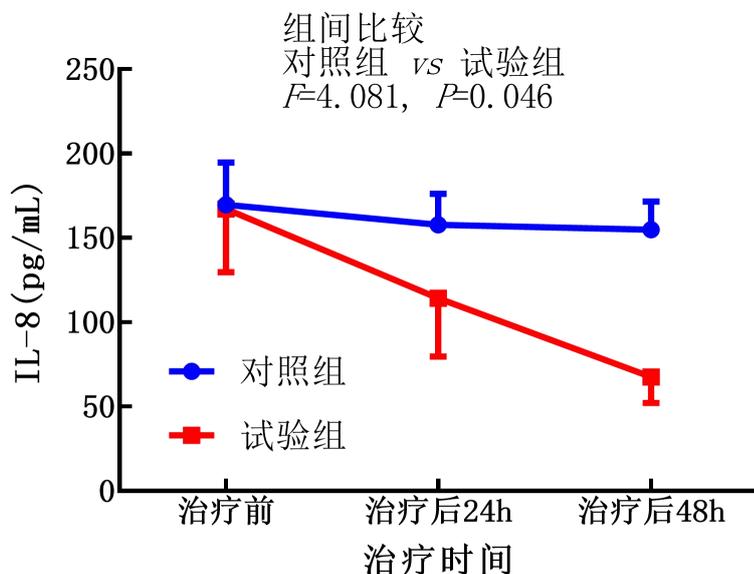


图4 两组治疗48h前后IL-8比较

注：数据以均数±标准差表示，圆点为对照组均数，方块为试验组均数，误差线为标准差；组内治疗前后比较，两组均数治疗后48h<治疗后24h<治疗前 ($P<0.05$)；IL-8：白细胞介素-8

2.2 两组治疗 48h 前后 APACHE II 评分, SOFA 评分比较

两组患者治疗后 24h、48h 的 APACHE II 评分及 SOFA 评分均成下降趋势。组建比较试验组低于对照组(APACHEII 评分, $P=0.001$; SOFA 评分, $P=0.043$) 见表 3, 图 5, 图 6

表 3 试验组、对照组治疗 48h 前后危重症评分(SOFA、APACHEII)比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前后	SOFA 评分	APACHEII 评分
对照组 (n=54)	治疗前	9.98±2.54	21.48±3.23
	治疗后 24h	9.04±2.84	19.83±4.65
	治疗后 48h	8.80±2.78	16.93±5.90
试验组 (n=54)	治疗前	9.24±3.74	20.89±2.82
	治疗后 24h	7.72±4.34	14.52±7.15
	治疗后 48h	6.93±4.43	13.44±7.43

2.3 两组住院费用、ICU 住院天数、总住院天数比较

ICU 住院天数比较，试验组为 (9.39±4.51) 天，对照组为 (11.33±4.66) 天，差异有统计学意义 ($P=0.030$)。总住院天数比较，试验组为 (18.24±17.173) 天，对照组为 (24.63±15.10) 天，差异有统计学意义 ($P=0.043$)。试验组住院费用虽高于对照组 (74404.6±65139.3 vs 69764.8±45879.5)，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4

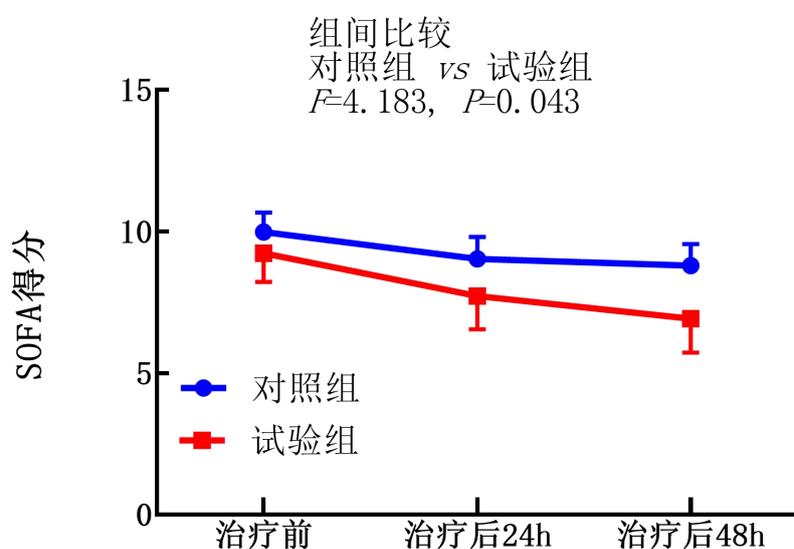


图5 两组治疗48h前后SOFA评分比较

注：数据以均数±标准差表示，圆点为对照组均数，方块为试验组均数，误差线为标准差；组内治疗前后比较，两组均数治疗后48h<治疗后24h<治疗前 ($P<0.05$)；SOFA评分：序贯器官衰竭评分

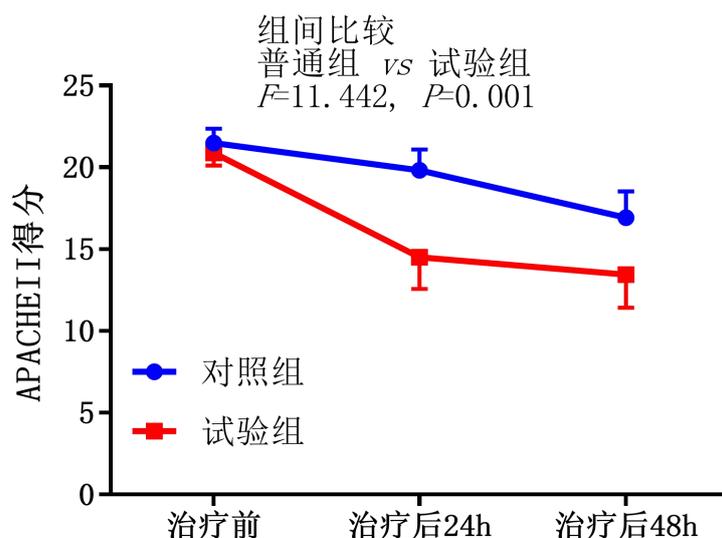


图6 两组治疗48h前后APACHE II评分比较

注：数据以均数±标准差表示，圆点为对照组均数，方块为试验组均数，误差线为标准差；组内治疗前后比较，两组均数治疗后48h<治疗后24h<治疗前 ($P<0.05$)；APACHE II评分：急性生理及慢性健康II评分

表 4 试验组、对照组住院期间其他情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=54)	试验组 (n=54)	t 值	P 值
机械通气时间 (小时)	113.35±103.25	70.31±107.00	2.127	0.036
使用抗生素 DDD 值	19.91±9.95	15.62±9.09	2.340	0.021
住院费用 (元)	69764±45879	74404±65139	-0.428	0.670
ICU 住院时间 (天)	11.33±4.66	9.39±4.52	2.201	0.030
整体住院时间 (天)	24.63±15.10	18.24±17.17	2.053	0.043

2.4 两组患者 28 天、60 天、90 天病死率比较

试验组 28 d 病死率 (29.6%) 低于对照组 (38.9%)，但差异均无统计学意义 ($P=0.310$)。

试验组 60d 病死率 (33.3%) 低于对照组 (48.1%)，但差异均无统计学意义 ($P=0.140$)。

试验组 90d 病死率 (33.3%) 低于对照组 (55.6%)，差异具有统计学意义 ($P=0.034$)。见表 5，图 7

表 5 两组 28 天、60 天、90 天死亡情况比较

项目	对照组 (n=54)	试验组 (n=54)	χ^2 值	P 值
28 天全因死亡例数 (%)	21 (38.9%)	16 (29.6%)	1.031	0.310
60 天全因死亡例数 (%)	26 (48.1%)	18 (33.3%)	2.176	0.140
90 天全因死亡例数 (%)	30 (55.6%)	18 (33.3%)	4.511	0.034

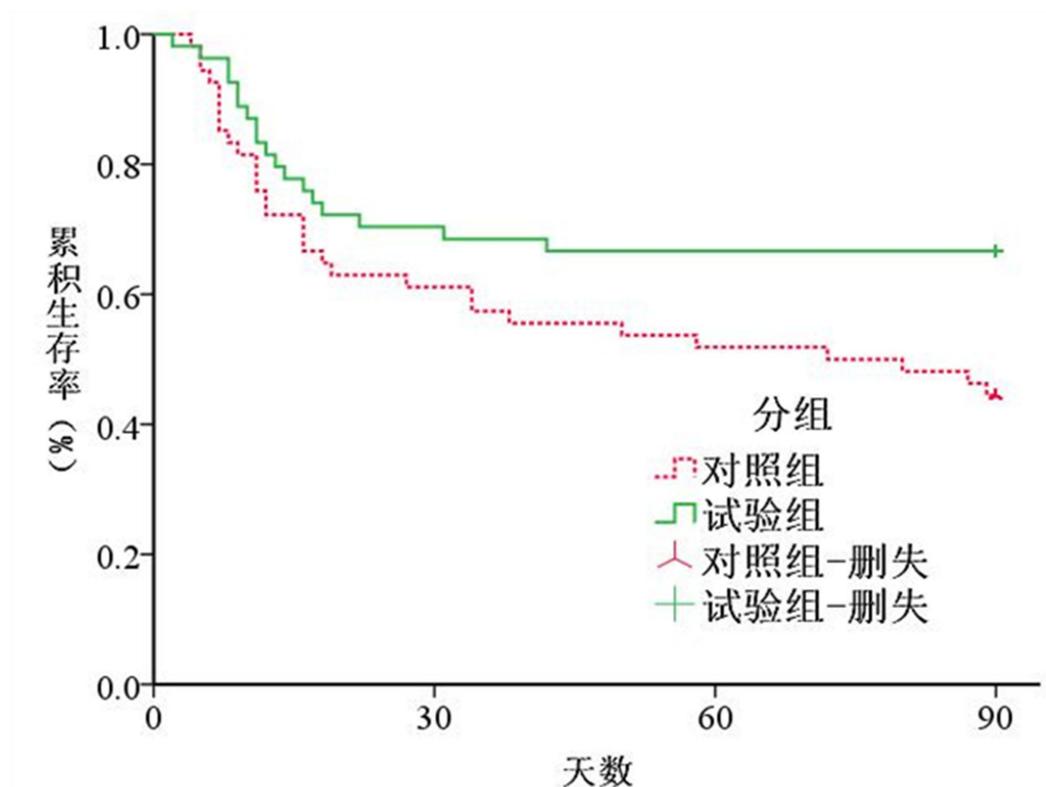


图 7 两组患者 90 天累积生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 杂合肾脏代替治疗期间的不良反应

HRRT 治疗期间出现深静脉置管处局部皮下出血 2 例，无导管相关性血流感染并发症，置管处皮肤感染 11 例，发生因血滤而导致的低血压 3 例，经调整超滤率后缓解，发生滤器凝血 7 例，重新更换管路及滤器后最终完成治疗。

讨论

(Discussion)

脓毒症具有发病率及病死率高的特点,美国脓毒症的死亡率仍在 30%以上^[14, 15],我国形势更为严峻,过去的 10 年间脓毒症发病率持续在上升,主要源于整体人群的老龄化、有创操作的增加以及非感染性疾病治疗的飞速发展,如风湿免疫学的迅猛发展免疫抑制治疗日趋普遍、肿瘤化疗、器官移植后免疫抑制剂的使用都使机体感染风险增加,尽管近些年来内科常规治疗手段层出不穷,但脓毒症整体死亡率仍居高不下。据我国西部地区统计脓毒症的死亡率则在 45%以上^[16],且绝大多数的脓毒症外科无法干预,如何降低脓毒症患者的死亡率成为重症医学领域的一个难题。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓毒症的常见并发症,AKI 增加了脓毒症的死亡风险。严重的 AKI 常常需要肾脏替代治疗^[17]。目前肾脏代替治疗的介入时机、模式选择、持续时间等具体方案学术领域仍争议不断,本研究将从杂合肾脏替代治疗脓毒症展开讨论。

1. 炎症因子与脓毒症的关系

众所周知,仅仅是脓毒症的定义到目前为止我们就经历了三个版本的修订,曾经定义认为是感染导致的过度炎症反应,机体促炎反应与抗炎反应的严重失衡,促炎因子的过度表达以及免疫功能紊乱在脓毒症的发生发展过程中起关键作用^[18, 19]。现定义是机体对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍^[19, 20]。但炎症介质的失衡在脓毒症的发生发展过程中依旧起着关键作用。本研究也将炎症因子水平列为本研究的重点指标,动态观察血液净化前后各炎症因子水平的变化,广泛阅读国内外文献,选取学术上对评估脓毒症的严重程度及预后广泛共识的炎症因子进行研究。Koskela M 等^[21]的研究,对 44 例严重脓毒症患者和 15 例皮肤有水疱的健康对照者的血清和抽吸疱液中的细胞因子进行了分析,严重脓毒症患者在器官衰竭 48 小时内完成水疱液和血清样本的收集。结果显示脓毒症患者与对照组细胞因子水平比较,(IL-6, 水疱): 41.9 vs 0.03pg/ml, $p < 0.001$; (IL-6, 血清): 45.5 vs 2.1pg/ml, $p < 0.001$ 。多器官衰竭的严重脓毒症患者与无多器官衰竭的严重脓毒症患者比较,(IL-10,血清): (116.4 vs 21.3pg/ml, $p = 0.015$), (IL-4, 血清): (0.7vs0.07pg/ml, $p = 0.013$); 死亡患者与存活患者血清 IL-6 比较: (38.5vs91.1pg/ml, $p = 0.011$); 该项研究证明脓毒症患者与正常人比较炎症因子严重失衡、免疫功能紊乱。IL-6 水平越高,患者死亡风险越高。本研究立足以上学术共识的观点,把这些因子从血液中清除出去不失为可行的治疗措施^[22, 23]。另有研究显示持续的 IL-8 高水平严重影响患者肾功能的恢复,且与肾脏代替治疗期间的患者死亡率正相关^[24, 25]。IL-6 高表达会增加患者 AKI 及死亡率^[26]。

2. CRRT 的治疗模式与 HRRT 的优势

CRRT 有多种治疗模式,包括缓慢连续超滤、连续性高通量透析、连续性静-静脉血液透析、连续性静-静脉血液滤过 (continuous venovenous hemofiltration, CVVH)、连续性静-静脉血液透析滤过 (continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)、连续性高容量血液滤过 (high volume hemofiltration, HVHF)、连续性血浆滤过吸附 (continuous plasmafiltration adsorption, CPFA), 其中 CVVH、CVVHDF、HVHF、CPFA 有清除炎症因子作用^[27]。《指南 (2014)》不建议使用 HVHF 治疗脓毒症合并急性肾损伤 (2B)^[1], 在 CVVH、CVVHDF、CPFA 三种模

式中哪种模式更加适合于治疗脓毒症，目前尚不明确。目前大多数研究使用 CRRT 治疗脓毒症的持续时间通常超过 24h、甚至达到 96h 以上^[3,6]，为保证滤器的滤过及吸附炎症因子作用，通常每 12 小时更换一次滤器，这种治疗方式有利于炎症因子的持续清除，也可为患者提供持续的肾脏支持治疗，但其缺点是一些营养物质（如氨基酸、维生素、磷等）、药物（如抗菌药物等）的清除也相应增加，同时 CRRT 治疗过程中需要持续抗凝也增加了患者的出血风险。目前，对于 CRRT 治疗脓毒症适宜的持续时间目前尚无定论。本研究采用的 HRRT 可以缩短单次 CRRT 的治疗时间，改为间断多次 CRRT 联合 HP 治疗脓毒症。这种组合治疗模式，既保留了 CRRT 的肾脏替代作用，又发挥了 CRRT 及 HP 协同清除炎症因子的作用；由于我们的研究每天治疗时间较短、非连续性，减少了治疗药物及营养物质的丢失，降低了出血风险，节省了大量人力物力，也便于患者接受其他诊断和治疗。但国内缺少对 HRRT 的研究与大规模的临床试验，通过本研究也证实 HRRT 在清除炎症因子、降低患者重症评分及生存情况均有一定积极意义，但考虑本研究样本量小，随机性大，进一步深入研究仍有必要。

3. 血液净化与炎症因子及其他指标的关系

有多项研究报道使用连续性肾脏替代治疗可以降低脓毒症患者血浆 PCT、TNF- α 、IL6、IL-8 等炎症因子水平^[28,29]。近年来，CRRT 被用于脓毒症的治疗，它能够选择性地清除炎症介质、恢复免疫平衡、改善症状、稳定血流动力学、逆转器官的损伤^[3,30]。所以说血液净化治疗脓毒症被写入了 2016 年脓毒症治疗指南^[17]。虽然其提供持续肾脏代替功能确切但其清除炎症因子的持续性受到透析膜快速饱和的限制，半透膜的吸附作用在 2~4 h 即饱和，透析膜达到饱和后清除炎症因子的作用大打折扣^[23]。血液灌流（hemoperfusion, HP）是另一种血液净化方式，根据其所用灌流器材质的不同可发挥对不同物质的吸附作用（如毒物、自身抗体、炎症因子等）。有研究显示 HP 可降低脓毒症患者体内白细胞介素 6（interleukin 6, IL-6）和肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor α , TNF- α ）水平，并降低脓毒症患者的 ICU 的病死率^[31,32]。一项 2013 年荟萃分析评价血液净化治疗脓毒症的疗效，对照组给予常规治疗，试验组在常规治疗的基础上联合 HP 或血浆置换或 HP+血液滤过，共纳入 16 项随机对照临床研究，包括 827 例脓毒症患者（对照组 399 例、试验组 428 例），结果显示试验组病死率低于对照组，但是试验组荟萃结果的影响因素主要来自于 HP 和血浆置换，当排除 HP 因素后，血液净化治疗不能降低脓毒症的病死率^[33]。另有荟萃分析显示肾脏代替治疗可以缩短脓毒症患者机械通气时间^[4]。本研究考虑到 HP 没有调节酸碱平衡紊乱、电解质紊乱及清除水负荷等肾脏替代治疗的作用，而单纯 CRRT 耗时过久等特点，将两者有点有机的结合起来，也达到了预想的目的。HRRT 在清除炎症因子方面优势突出，本研究也初步证实 HRRT 治疗后血浆炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平均有下降，得益于血滤器与灌流器的优势互补。众所周知脓毒症初期毒素入血，除激活炎症反应外还使机体产生大量氢离子引起代谢性酸中毒，氢离子释放使外周血管扩张，造成分布性休克，常常大量补液后也无法纠正，其次肝脏静脉血管丰富，有研究证实肝脏血管充分舒张可容纳全身血液，在脓毒症引起代谢性酸中毒时肝脏淤血引起胆红素及血凝指标的升高也是不争的事实。且机体在酸中毒时对儿茶酚胺类血管活性药物极不敏感，即使大量使用肾上腺素 α 受体激动剂仍难达到满意的升压效果，我们 HRRT 同样具有清除肌酐、维持酸碱平衡的作用，清除过度释放的氢离子，使机体恢复合理的 PH 值，过度扩张的外周血管得到控制，提高机体对儿茶酚胺类药物的敏感性，可减少血管活性药物的

使用剂量, 血压自然升高, 有效回心血量升高, 肾脏灌注及脑供血提高, 随着脑供血的提高, 意识状态得到恢复是理所当然的。这些指标又全是我们 SOFA 及 APACHEII 评分中的重要指标, 随着上述指标的好转, 所以本研究试验组的各项重症评分下降较对照组明显也是情理之中。介于脓毒症补液之父 Dr. Rivers 教授等^[34]在 2001 年提出的 Bundle(集束化治疗)黄金 3h, 白金 6h, 核心就是基于经典的 EGDT 补液治疗, 但大量补进去的液体并没有凭空消失, 在感染初步得到控制后始终要回心, 心脏前负荷及肺水肿反而加重, 治疗由初期对感染及血压的控制转换到后期对心衰及肺水肿的处理。因多数患者带有呼吸支持, 呼吸机等呼气末正压通气及压力支持隐匿了这一病理生理过程, 听诊双肺的啰音也不重, 但在超声下满肺的 B 线却暴露无疑, 心衰同样是造成气管插管拔管失败的常见原因, 常常延长了患者气管插管时间。大量使用利尿剂常常造成内环境紊乱, 而本研究的杂合肾脏代替治疗除了具有清除体内多余液体外, 还可以纠正酸碱及电解质失衡的特点, 前期可以纠酸升压, 后期可以脱水治疗心衰、肺水肿, 与对照组结果相比 HRRT 组呼吸机支持时间明显降低。目前大多数研究使用 CRRT 治疗脓毒症的持续时间通常超过 24h, 为患者提供持续的肾脏支持治疗同时, 也丢失了一些营养物质(如氨基酸、维生素、磷等)。而我们这样研究既保留了 CRRT 的肾脏替代作用, 又发挥了 CRRT 及 HP 协同清除炎症因子的作用, 虽然杂合肾脏代替治疗组的住院费用整体较对照组高, 但差距还未造成统计学差异, 从侧面说明杂合肾脏代替治疗并未对患者造成巨大的经济负担。

4. 血液净化对脓毒症患者生存时间的影响

AKIKI 等^[35]的一项多中心随机对照试验研究中应用肾脏代替治疗脓毒症, 共收集确诊脓毒症合并 AKI3 期患者, 按 1:1 比例随机分为早期组与延迟组, 早期组入组后立即给予常规治疗+肾脏代替治疗, 延迟组只给予常规治疗(仅当患者出现严重高血钾、重度肺水肿、持续少尿超过 72h 时可给与患者行延期肾脏代替治疗), 60 天死亡率报道: 早期组 311 位脓毒症患者 150 例死亡, 病死率 48.1%; 延迟组 308 例脓毒症患者 153 例死亡, 死亡率 49.7%; 虽早期组死亡率较延迟组死亡率低, 但不具有统计学意义。ELAIN 等^[30]的另一项高质量研究做了一个与 AKIKI 相类似的研究, 研究对象为 2013 年 8 月至 2015 年 6 月在德国汉堡大学医院收入的 231 名急性肾损伤患者(全部为 AKI 分期大于等于 2 期)。将患者按 1:1 随机分为延迟组与早期组, 延迟组给予常规治疗, 早期组给予常规治疗+CRRT 治疗, 主要终点事件是随机化后 90 天的死亡率, 次要终点包括 28 天、60 天死亡率, 并记录两组患者 ICU 住院时间、整体住院时间与肾功能恢复情况。实验结果显示两组患者在 28 天及 60 天死亡率不具有统计学差异, 90 天早期组 112 名脓毒症患者死亡 44 人, 死亡率 39.3%。延迟组 119 名脓毒症患者死亡 65 人, 死亡率 54.7%。 $P=0.03$, 差异具有统计学意义; 早期组 ICU 住院时间平均 19 天, 延迟组住院时间平均住院时间 22 天, 虽早期组 ICU 住院时间短于延迟组, 但差异不具有统计学差异, $P=0.33$; 早期组整体住院平均时间 51 天, 延迟组整体住院时间 82 天, $P<0.01$, 差异具有统计学意义; 随访 90 天后早期组存活的 67 人中有 9 人需要长期透析治疗, 延迟组存活的 53 人中有 8 人需要长期透析治疗, 两组存活下来的并需要长期维持血液透析的患者比率无统计学差异。研究证明肾脏代替治疗可以降低患者 90 天死亡率与整体住院天数, 对急性肾损伤患者早期行 CRRT 治疗是必要的。因样本量依旧偏少, 进一步扩大样本对 90 天器官功能障碍的恢复、ICU 住院时间行多中心干预试验也必要的。此两项研究结论略有出入, AKIKI 研究只随访到 60 天, 未对患者 90 天的生存情况及死亡率做进一步的

跟踪报道。而 ELAIN 研究的急性肾损伤患者并非全部来源于脓毒症。因此肾脏替代治疗能否降低脓毒症患者的病死率目前尚无明确结论，仍需要进一步研究。中国与国际严重脓毒症-脓毒症休克 2014 指南^[36,37]脓毒症合并肾衰竭的患者，如需肾脏替代治疗，应采用 CRRT(2D)，不建议使用高容量血液滤过治疗脓毒症合并急性肾损伤(2B)^[36]。国际 2016 脓毒症治疗指南^[17]建议使用连续或间断肾脏代替治疗 RRT（中等质量证据），其他血液净化模式治疗，如 HRRT 治疗脓症患者是否有效目前尚无统一意见^[38]。另有高质量研究来自 23 个 ICU 的观察性队列研究(RENAL)发现，早期(AKI 1 期或肾功能未见明显损伤时)应用 CRRT 并未提高 28 d 及 90 d 生存率^[39]。所以我们的实验设计将研究范围缩小到以脓毒症为原发病引起的急性肾损伤患者且满足 AKI 分期大于等于 2 期。肾脏代替治疗的模式采用介于连续性肾脏代替治疗与间断肾脏代替治疗之间的杂合肾脏代替治疗。

5. 本研究对脓毒症患者的影响

本研究结果发现试验组通过 HRRT 治疗后炎症因子水平明显下降，并且低于对照组 TNF- α ($P=0.028$)、IL-1 ($P=0.040$)、IL-6 ($P=0.044$)、IL-8 ($P=0.046$) 说明杂合肾脏替代治疗达到了清除炎症因子的目的。APACHEII 评分和 SOFA 评分是 ICU 最常使用的危重症评分，高 APACHEII 评分及 SOFA 评分与患者死亡率正相关，对疾病的严重程度也具有较高的指导意义^[40,41]。本研究结果显示，试验组治疗后此两项评分低于对照组（SOFA 评分， $P=0.043$ ；APACHEII 评分， $P=0.001$ ；），提示试验组患者的病情改善程度好于对照组。并且研究还发现杂合肾脏替代治疗可以降低脓症患者 ICU 住院时间及总住院时间。试验组机械通气时间明显缩短，说明杂合肾脏代替治疗有助于患者早期恢复呼吸功能，说明早期应用杂合肾脏代替治疗对摆脱呼吸机的依赖有一定的作用。从随访结果看，试验组 28 天、60 天病死率与对照组并无统计学差异 ($P>0.05$)，直至随访至 90 天发现试验组的病死率 (33.3%) 低于对照组 (55.6%) ($P=0.034$)。由于研究病例数较少，未按病情分层进行研究。如按病死率高低分为高危、中危、低危，笔者推测：(1) 对于高危患者，可能做肾脏替代治疗不能降低病死率，因此 60 天以内病死率两组无明显统计学差异；(2) 对于中低危患者，HRRT 可能降低病例率。未来的研究需要制定一套标准来筛选出哪些病人行 HRRT 能够降低病死率。本研究新的发现：1. 治疗后试验组抗菌药物 DDD 值低于对照组，原因考虑为 HRRT 清除炎症因子后患者炎症状态改善，有助于提高抗菌药物的疗效。HRRT 治疗期间未出现严重不良事件，HRRT 治疗期间出现深静脉置管处局部皮下出血 2 例，无导管相关性血流感染并发症，置管处皮肤感染 11 例，发生因血滤而导致的低血压 3 例，经调整超滤率后缓解，发生滤器凝血 7 例，重新更换管路及滤器后最终完成治疗。

综上所述，本研究使用的缩短的 CVVHDF 联合 HP 治疗脓毒症的杂合肾脏替代治疗模式，既保留了 CRRT 的肾脏替代作用，又发挥了 CRRT 及 HP 协同清除炎症因子的作用，加强了炎症因子的清除的效率，能较好的改善脓毒症患者的病情。研究证明杂合肾脏替代治疗在患者生存情况、ICU 住院时间及整体住院时间均存在正向意义，并可减轻患者缺氧症状，降低患者机械通气时间与抗生素使用剂量，不良反应少，且并未给脓症患者带来巨大经济负担。但由于本研究样本例数尚少，研究人群较窄，存在一定的局限性，尚需进一步的大样本研究，从而为脓毒症的预防与治疗提供新思路与新手段。

结论

1. 杂合肾脏代替治疗可以降低患者血浆TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8水平，可以降低脓毒症患者的危重症评分，改善临床症状。
2. 杂合肾脏代替治疗可以降低患者抗生素使用剂量、ICU住院时间、整体住院时间，与对呼吸机的依赖，并且对患者的经济负担并没有显著增加。
3. 杂合肾脏代替治疗可以降低患者90天死亡率，延长患者生存时间。

References

- [1] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6):401-426.
- [2] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China[J]. Plos One, 2014, 9(9):e107181 .
- [3] 付素珍. 连续性血液净化对脓毒症患者免疫功能及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2014(17):2731-2734.
- [4] 王黎明, 柴艳芬, 董佳月,等. 连续性血液净化治疗脓毒症临床疗效的 Meta 分析[J]. 中华危重症医学杂志:电子版, 2014, 7(5):5-9.
- [5] 季大玺, 徐斌, 龚德华. CRRT 在危重病中的应用新观点. 中国血液净化. 2014. 13(05): 357-360.
- [6] Payen D, Mateo J, Cavaiillon J M, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial.[J]. Critical Care Medicine, 2009, 37(3):803-810.
- [7] 常均, 贾佳, 臧彬. 血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(9):676-678.
- [8] 祝伊琳,陈江华. 杂合肾脏替代治疗的概念和优点. 中国血液净化. 2011. 10(01): 5-6.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016. 315(8): 801-810.
- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl): 1-138 .
- [11] 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014). 全科医学临床与教育. 2015. 13(04): 365-367.
- [12] 李旭. 连续性血液净化治疗对顽固性心衰患者血浆炎症因子的影响[D].石河子大学,2015 .
- [13] 商嘉. 动态监测脓毒症患者血浆 miR-146a 表达水平与诊断、病情评估及预后的研究[D].石河子大学,2017 .
- [14] Moran J L, Graham P L, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective[J]. Critical Care, 2010, 14(4):R134.
- [15] Gaieski D F, Edwards J M, Kallan M J, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States[J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(5):1167-1174.
- [16] 唐昊. 中国西部地区重症医学科脓毒症流行病学研究[D]. 第三军医大学, 2016.
- [17] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017. 43(3): 304-377.

- [18] Lewis D H, Chan D L, Pinheiro D, et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2012, 26(3):457-482 .
- [19] Soares M O, Welton N J, Harrison D A, et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of informatio[M]// *Patologija. Hrvatska znanstvena bibliografija i MZOS-Svibor*, 2012:126-141 .
- [20] 陈德昌. 脓毒症:错误的定义和名词. *中华重症医学电子杂志(网络版)*. 2017. 3(03): 238-240 .
- [21] Koskela M, Ala-Kokko TI, Gaddnas F, et al. Blister fluid and serum cytokine levels in severe sepsis in humans reflect skin dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017. 61(1): 53-61.
- [22] 田金飞, 汤彦. 脓毒血症研究进展. *内科急危重症杂志*. 2012. 18(01): 14-16.
- [23] 何盛琴, 熊建琼, 屈纪富,等. 血液净化对脓毒性休克患者血清细胞因子及预后的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(10):1061-1064.
- [24] Murugan R, Wen X, Shah N, et al. Plasma inflammatory and apoptosis markers are associated with dialysis dependence and death among critically ill patients receiving renal replacement therapy.[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2014, 29(10):1854.
- [25] Liu K D, Altmann C, Smits G, et al. Serum Interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study[J]. *Critical Care*, 2009, 13(4):R104 .
- [26] Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al; PICARD Study Group. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004;65(4):1357-1365 .
- [27] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京:人民军医出版社,2010:83-88 .
- [28] Liu C, Li M, Cao S, et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure.[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(4):3093.
- [29] Peng Y, Yuan Z, Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis. *Burns*. 2005. 31(5): 623-628.
- [30] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016. 315(20): 2190-2199.
- [31] Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2010. 76(6): 405-412.

- [32] 常均, 贾佳, 臧彬. 血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(9): 676-678 .
- [33] Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis[J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(9): 2209-2220 .
- [34] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001. 345(19): 1368-1377 .
- [35] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit[J]. N Engl J Med, 2016, 375(2):122.
- [36] 中国严重脓毒症-脓毒性休克治疗指南(2014). 中华内科学杂志. 2015. 54(6): 557-581.
- [37] Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Plos One, 2015, 10(8):e0129305.
- [38] 谢剑锋, 邱海波. 拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)的进展与评论. 中华重症医学电子杂志. 2017. 3(01): 18-25.
- [39] Jun M, Bellomo R, Cass A, et al. Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study.[J]. Critical Care Medicine, 2014, 42(8):1756-1765.
- [40] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system.[J]. Critical Care Medicine, 1985, 13(10):818 .
- [41] Siddiqui S, Chua M, Kumaresh V, et al. A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU.[J]. Journal of Critical Care, 2017, 41:191.

综述

(Review)

血液净化在脓毒症治疗中的新进展

【摘要】脓毒症是困扰重症医学科多年的棘手问题，治疗上没有外科点对点的切入治疗，内科常规治疗手段近些年来虽层出不穷，但具国内外研究报道脓毒症患者的死亡率仍居高不下，且发病率却逐年升高。脓毒症发病机制复杂，至今机制尚未完全阐明，但普遍认为脓毒症病情的发展与促炎因子和抗炎因子失衡有关，在脓毒血症的演变过程中，促炎因子常常被瀑布般的放大，也就是我们常说的炎症因子过度表达。连续性静-静脉血液透析滤过（continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF）治疗联合血液灌流（hemoperfusion, HP），因其联合使用具有较好的炎症因子清除作用，现已超越了单纯肾脏替代治疗的范围，广泛用于危重症的抢救治疗。本文将从连续性静-静脉血液透析滤过（CVVHDF）联合血液灌流（HP）的杂合肾脏替代治疗（hybrid renal replacement therapy, HRRT）对脓毒症产生机制及治疗新方法、新热点等方面进行综述。

【关键词】血液净化；脓毒症；炎症因子；机制

1. 脓毒症的最新定义及国内外研究新进展

根据以英国伦敦St. George 医院Andrew Rhodes教授等人为首的美国重症医学会（Society of Critical Care Medicine, SCCM）与欧洲危重病医学会（European Society of Intensive Care Medicine, ESICM）联合发布的《战胜脓毒症运动：脓毒症和脓毒性休克管理国际指南2016》中将明确脓毒症定为机体对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍^[1]，其具有死亡率高，ICU住院周期与整体住院周期长，治疗费用高等特点^[2,3]。国际最新的指南推荐其治疗包括液体复苏、治疗感染、碳酸氢钠、血制品、缩血管药物、正性肌力药物、 β 受体阻滞剂、镇静和肌松、预防深静脉血栓、营养支持、预防应激性溃疡、机械通气等^[4]。过去脓毒症患者的死亡率与急性心肌梗死相近，但近些年来随着溶栓、介入支架与搭桥等技术的普遍开展，心肌梗死的死亡率与致残率均明显下降^[5,6]，近年来，尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步，但脓毒症的病死率仍居高不下^[7]。据外文高质量流行病学研究调查表明，脓毒血症的病死率已经远远超过心肌梗死，俨然成为重症医学科非心源性患者非自然死亡的主要原因之一^[8]。因绝大多数脓毒血症无法外科干预，而内科的常规治疗又无长足的进展，血液净化作为另一种非药物治疗脓毒症的措施，逐渐成为近年来国内外学者争相研究的热点。

2 炎症指标与脓毒症的关系

2.1 炎症反应与脓毒症

在脓毒血症的发生发展过程中炎症是最常见的病理生理学过程，其本身是机体对抗损伤因子或对抗外源性物质的一种自我防御过程。但如果机体对于某些刺激严重过敏或者对于损伤的炎症反应过于强烈，则可能会导致炎症反应失去控制，最后损伤很多周围的组织、器官，导致比炎症反应本身更为严重的损害，甚至造成死亡。正常情况下促炎反应与抗炎反应在机体内是势均力敌的，有学者

称之为对立统一的,两者保持平衡则可维持内环境的稳定,人体内常见的促炎介质有IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、ET-1、激肽等,抗炎介质有IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、TGF- β 等。当炎症反应占优势时表现为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS);抗炎反应占据优势时表现为代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS);更为严重的炎症反应为混合性拮抗反应综合征反应(mixed antagonist response syndrome, MARS),即全身炎症反应综合征(SIRS)与代偿性抗炎反应综合征(CARS)同时并存且相互促进,最终导致炎症反应与免疫调节功能更加紊乱,无论是SIRS、CARS还是MARS,都是多器官功能障碍综合症的发生基础,因此炎症是一把双刃剑^[9]。全身炎症反应综合征曾经在脓毒症研究的领域占据绝对核心地位,虽2016年脓毒症定义从新修订,但依旧难以动摇全身炎症反应综合征在脓毒症研究的核心地位。

2.2 肿瘤坏死因子- α 与脓毒症

TNF- α 最初来源于腹膜和内脏的单核细胞、巨噬细胞、单核细胞,让机体遭受细菌、病毒等微生物侵袭后短时间内就可以产生TNF- α ,进而促进一系列炎症因子的释放,如L-1、IL-6、IL-8等其他炎症介质的产生,并由此进一步激发炎症连锁反应。肌肉出现分解的情况主要是由TNF- α 所诱导,恶病质的形成很大原因就是由于TNF- α 使机体误将肝内蛋白质、氨基酸作为能量而被消耗。TNF- α 也是补体系统与凝血的激活因子,血小板刺激因子(PAF)、促进粘附分子、糖皮质激素(G)C、前列腺素2E的释放与表达也与其有直接关系。一篇关于脓毒症休克患儿死亡率与TNF- α 水平的研究发现死亡患者的血浆肿瘤坏死因子- α 水平明显升高,TNF- α 水平与患者死亡率成正比^[10]。

2.3 白细胞介素与脓毒症

激活的内皮细胞和巨噬细胞产生了最开始的促炎因子IL-1,经典的炎症发热反应也从此开始,位于下丘脑前部的前列腺激动中枢与垂体被IL-1激活,在促炎因子IL-1的作用下不但使垂体释放 β -内啡肽,而且还增加中枢鸦片类受体的数目。IL-1、TNF- α 不单是原发的前炎症介质,多器官功能障碍综合症(MODS)的产生就是基于IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等一系列的高水平的促炎因子相继趋化,进而促进全身炎症反应综合征(SIRS)瀑布效应的形成。2017年许美等^[11]的一项研究报告,分别将脓毒血症组30例与严重脓毒血症组各30例,总计60例脓毒血症患者与健康对照组30例作比较。健康对照组的炎症因子IL-1水平较脓毒血症组IL-1水平明显降低,且差异具有统计学意义。且在第1、3天炎症因子水平比较中,脓毒血症组血清IL-1水平明显低于严重脓毒血症组,差异具有统计学意义。一些机体的细胞与组织在炎症因子IL-1与TNF- α 的加工、介导后产生炎症因子IL-6,比如最常见的肠管组织。血管内皮细胞和炎性细胞可被IL-6直接激活,具有使炎性、毒性反应催化和放大作用,致使组织细胞受损,启动抗炎反应后机体可被激发而产生大量的炎性因子,形成集连放大作用,最终发展为脓毒症。炎症因子IL-6在介导机体发生炎症反应中起到了推波助澜的作用,加剧了创伤后炎症因子的产生,它不单单延迟机体丧失功能或已经衰老的中性粒细胞被吞噬细胞吞噬,而且还可激活部分中性粒细胞。但万事都具有两面性,更何况我们的机体,抑制促炎因子的释放并降低其水平是脓毒症的防治重点。IL-6也有一定的抗炎作用,可以拮抗部分TNF- α 和IL-1的作用,减弱TNF- α 和IL-1的部分活性,多数研究考虑是因为

血清中的IL-6因子促进了sTNFRs和L1-1R2的释放，但是机体内高水平的IL-6始终被认为是一个危险信号。在多项高质量的外文研究也可以发现脓毒症组患者中的IL-6因子水平表达高于健康对照组，在脓毒症组内死亡的患者IL-6因子水平也整体高于存活的脓毒症患者IL-6因子水平，这些都证实了机体IL-6高水平提示预后不良^[12]。其持续高水平的表达还会引起全身多处血管内皮细胞的损伤，其高水平的表达除了与疾病的严重程度成正比之外，对评估患者的死亡率也有较高的预测价值。机体中既存在像促炎因子IL-1、TNF- α 这样的促炎因子，也存在IL-4、IL-10这样的抗炎因子，普遍认为辅助性T细胞2产生炎症因子IL-10，其抗炎作用是时至今日为止发现的最强抗炎因子，对TNF- α 、IL-6等多种促炎因子存在抑制作用，可从源头一直他们的释放，从而阻止延缓脓毒血症的迅速进展与恶化，可明显减少脏器损伤的可能，因血清炎症因子IL-10浓度与疾病炎症程度常常成反比，所以学术上通常也以IL-10水平的高低来评估患者的预后及死亡率等^[13]。通常情况下促炎因子与抗因子是对立统一、势均力敌，相互制约的，使互相的水平均在一个合理的范围内来达到平衡，当机体触发炎症反应时促炎因子释放的同时也必将伴有抗炎因子的合成来制约其，但当抗炎因子与促炎因子失衡时，也就是我们常说的抗炎反应综合征（CARS）形成时，抗炎因子占主导，促炎因子水平严重减低，即“免疫麻痹”。IL-8的激活与表达与IL-6息息相关，因IL-8是由血管内皮细胞损伤时所产生的，而IL-6的高水平表达正好是损伤全身多处血管内皮的根本原因，虽然IL-8的高水平表达并不能像其他炎症因子如IL-1、TNF- α 有显著的扩张血管引起血流动力学不稳定的特点，但其可诱导淋巴细胞与中性多形核白细胞(PMN)的趋化。Simmons EM等^[14]的研究发现，脓毒症合并肾衰竭的患者中，IL-6、IL-8是一种高效益细胞因子，IL-6、IL-8高表达会增加患者AKI及死亡率，对于每一个自然日志单位的IL-6、IL-8水平的增加，死亡的可能性分别增加了65%、54%，相应地增加了大约30%、25%的相对危险度。Liu KD等^[15]的研究发现血清IL-6和IL-8高水平表达对早期急性肾损伤具有预测意义，并且因子水平高表达与机械通气时间成正比。2017年的另外一篇外文多中心、前瞻性研究收入了817名危重症合并急性肾衰竭患者，证实了上述等人的研究，并发现IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10和IL-18的高表达与发疾病严重程度，机械通气时间，RRT依赖相关。血浆IL-8、IL-18和受体浓度的增加与患者肾功能恢复较慢相关^[16]。

2.4 降钙素原与脓毒症

降钙素原（procalcitonin, PCT）是一种无激素活性蛋白，重症感染早期状态下的早期标志物，是降钙素的前体物质。正常生理条件下降钙素原是由甲状腺C细胞合成的，其半衰期大概在25h至30h左右，无论离体与否检测均具有稳定性，通常情况下健康成人血浆降钙素原水平在0.1 μ g/L一下，在急性的严重创伤、感染、脓毒血症等多种情况下机体会激活SIRS系统等一系列生物活性因子，其中也包含PCT的激活。虽然脓毒症激活后多数会出现白细胞、中心粒细胞及体温的升高，但还有一部分抗炎因子直接占据主导地方的脓毒血症，常常伴有白细胞、中心粒细胞及体温不高，甚至偏低的情况，而我们的PCT水平却不受促炎与抗炎的限制，两种情况下PCT基本都会准确表达出感染，并且PCT水平的高低与严重程度存在明确的正相关^[17, 18]，所以很多大型医院与学术机构也将降钙素原水平纳入早期诊断脓毒血症及评估患者病情严重程度的生物因子。PCT的另一大好处是在于它不仅如实的反应疾病的严重程度，而且它随着病情的恶化或好转，降钙素原的水平可及时的升高或降低，对临床医生及时评价抗生素是否有效，何时更换

抗生素及何时停用抗生素提供指导意义^[19]。

2.5 C-反应蛋白与脓毒症

C-反应蛋白在机体发生炎症反应、感染或损伤的急性期时都会产生变化,当其升高时提示机体发生炎症反应。通常C-反应蛋白在机体遭受细菌侵袭、创伤、炎症反应等情况下,4小时左右开始升高,此后会以8小时为段时间成倍的速度增长,并在36-50小时之间达到峰值。Yentis 等进行了一个回顾性研究,发现 CRP 每日下降 25%以上是脓毒症好转及预后良好的标志,且该指标的敏感性为 97%,特异性为 95%^[20]。Reny等发现脓毒症患者第4天的CRP数值较初入ICU时的数值降低50mg/L是预后良好的指标^[21]。但介于上述两项调查样本量小,且部分临床一线工作者对C-反应蛋白特异性持怀疑态度,此后更高质量的研究调查相继开始。2011年由Póvoa^[22]等人发表的研究显示C-反应蛋白水平的高低在存活组与死亡组中没有明显差异,对预测患者的严重程度及死亡评估无特殊意义,但前5天血浆C-反应蛋白浓度的单位时间下降比率与住院期间死亡率存在相关,每日血浆C-反应蛋白下降超过10%以上的患者则存活的几率会大大升高,Póvoa等人的研究共收集了891名社区性脓毒症患者,是迄今为止C-反应蛋白在社区获得性脓毒血症患者预后领域样本量最大的一篇研究。2012年一项由314名由内科疾病为原发的病的脓毒血症组成的研究中显示第三日C-反应蛋白仍>100mg/L对死亡有较大预测价值^[23]。

3. 血液净化与脓毒症

3.1 血液净化的模式

血液净化治疗模式有多种,包括血液透析、血液滤过、血液透析滤过、单纯超滤、血液灌流、连续性肾脏替代治疗(CRRT)等模式。CRRT又称为连续性血液净化(CBP),能够连续、缓慢清除因感染而过度释放的炎症介质及微生物毒素,有助于重建机体免疫内稳态,对血流动力学影响小,适合于脓毒症的的治疗。指南中也不建议使用HVHF治疗脓毒症合并急性肾损伤^[24],但在CVVH、CVVHDF、CPFA三种模式中哪种模式更加适合于治疗脓毒症,目前尚不明确,虽上述治疗均可达到肾脏代替治疗与清除炎症因子的作用,但其治疗时间长,营养物质丢失多,有出血风险^[25]。血液灌流(hemoperfusion,HP)是另一种血液净化方式,根据其所用灌流器材质的不同可发挥对不同物质的吸附作用(如毒物、自身抗体、炎症因子等),但却无肾脏代替功能。所以说缩短连续性肾脏替代治疗时间,并且联合血液灌流治疗是否能够降低脓毒症患者的血清炎症因子水平,以及改善脓毒血症患者预后的杂合肾脏代替治疗(hybrid renal replacement therapy, HRRT),现引起了越来越多相关学者的重视。HRRT是近年来提出的一种新的肾脏替代治疗模式,狭义概念是指介于间歇性血液透析和持续性肾脏代替治疗之间的透析方式,更广义一点的来讲杂合肾脏代替治疗就是将各种血液净化模式相串联的一种血液净化治疗方法(包括透析、灌流、吸附与置换)^[26]。

3.2 血液净化可清除外周血炎症因子

血液净化中不同炎症因子的清除可通过不同种类的滤过膜来实现,修饰性/再生纤维素膜、未修饰的纤维素膜、合成膜是我们常用的滤器膜。随着医学的发

展,为了减少血膜反应,滤器膜的生物相容性被越来越重视,生物相容性好的滤器被作为首选。膜的通透性、吸附作用是影响滤器能否清除炎症因子的另外两个因素。 $\text{TNF-}\alpha$ 的分子量为 17.4 KDa,但常以三聚体存在,分子量可达 52KDa,IL-6 的分子量 26KDa,IL-8 的分子量为 6~8KDa^[27]。合成膜的孔径大,可允许分子质量 30~50KDa 的分子通过,合成膜还有吸附能力,可吸附炎症因子,在前述五种膜中,高通量合成膜的生物相容性、通透性、吸附能力最强,其包括聚砜膜、聚酰胺膜、聚醚砜膜、聚丙烯腈膜 (polyacrylonitrile, PAN/AN69)、聚甲基丙烯酸甲酯膜 (polymethylmethacrylate, PMMA),其中 PAN/AN69、PMMA 的吸附能力最强^[28]。CVVH 模式是目前的主导研究方向,2012 年,一项荟萃分析评价了 CVVH 治疗全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) /多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的疗效,共纳入 11 项随机对照临床研究,包括 414 例患者,对照组采用常规治疗,试验组在常规治疗基础上联合 CVVH 治疗,结果显示,与对照组相比较,试验组治疗后 3d 及 7d 后血浆 IL-6 下降幅度大 [$\text{SMD}_{3\text{d}}=-0.45$, 95%CI (-0.83, -0.07), $\text{SMD}_{7\text{d}}=-1.07$, 95%CI (-1.52, -0.62)]、血浆 $\text{TNF-}\alpha$ 下降幅度大 [$\text{SMD}_{3\text{d}}=-0.87$, 95%CI (-1.69, -0.04), $\text{SMD}_{7\text{d}}=-1.42$, 95%CI (-2.49, -0.35)], 试验组白细胞计数下降幅度更大 [$\text{MD}=2.61$, 95%CI (1.49, 3.73)], 试验组住院天数缩短 [$\text{MD}=-7.21\text{d}$, 95%CI (-10.68, -3.74)], 试验组血流动力学更稳定,但是两组病死率无显著差异 SIRS [$\text{RR}=0.75$, 95%CI (0.57, 1.08)]、MODS [$\text{RR}=0.62$, 95%CI (0.38, 1.01)]^[29]。2014 年,另一项荟萃分析评价 CRRT 治疗脓毒症的疗效,CRRT 治疗模式不定,共纳入 10 项研究,包括 541 例脓毒症患者,其中对照组 269 例给予常规治疗、试验组 272 例给予常规药物联合 CRRT 治疗,结果显示,与对照组比较,试验组患者 28d 生存人数增加 [$\text{OR}=2.12$, 95%CI (1.47, 3.05)]、机械通气时间降低 [$\text{MD}=-2.76$, 95%CI (-3.37, -2.14)]、急性病生理学和长期健康评价系统 II 评分降低 [$\text{MD}=-3.60$, 95%CI (-5.22, -1.98)]、ICU 住院时间缩短 [$\text{MD}=-3.08$, 95%CI (-3.95, -2.21)] 及 MODS 发病人数降低 [$\text{OR}=0.42$, 95%CI (0.21, 0.81)]^[30]。此两项荟萃分析在患者的病死率方面结论不一致,考虑与研究对象、CRRT 治疗参数不同等因素有关,尚需要进一步研究以提供更多的临床证据。

Lin C M 等人^[31]的研究血液净化对炎症因子并不是简单的非选择清除,而是能够调节免疫平衡、改善临床症状、稳定血流动力学、降低患者病死率。促炎与抑炎因子在脓毒症的发生发展过程中相互作用、相互影响,脓毒症患者体内的炎症因子在不同组织分布不均,且血液与组织中存在交换,虽血清中的炎症因子并不能完全反应他们在某一局部的真实水平,但对全身炎症反应的评估具有实际意义^[32, 33]。Guo W 等^[33]使用持续血液净化治疗严重烧伤引起的脓毒症患者 30 例,随机分为两组,对照组给予常规治疗,试验组给予常规治疗+血液净化治疗,血液净化治疗采用间断血液滤过+血液灌流治疗,每次治疗 6-8 小时,于患者伤后 3, 5, 7 天进行血液净化治疗。结果发现两组治疗后血浆 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1、IL-6、PCT 均较治疗前降低 ($P<0.05$),并且试验组较对照组下降更为明显 ($P<0.05$),间歇性血液滤过联合 HP 能有效改善血液生化指标及生命体征,减少促炎细胞因子的水平与 PCT 指标,适用于烧伤引起的脓毒症。虽有付素珍等人的研究进行血液净化治疗的脓毒症患者 IL-10 有明显升高^[34],但考虑到付素珍等人收入患者来源于严重的创伤感染较多,经过外科清创与抗感染,原发灶得到控制后配合血液净化治疗全身炎症反应综合征很快得到纠正,IL-10 迅速升高。而大多数的研究结果显示血液净化治疗后 IL-10 稍有降低或不变,也从侧面反映了机体的自我调配作用。具

体何种血液净化模式对何种原发病引起的脓毒症血浆IL-10水平产生如何的变化,临床上尚无定论。除CRRT以外,国内外还有单用HP或HP联合其它血液净化方式治疗脓毒症的研究。HP治疗原理不同于CRRT,是另一种血液净化方式,根据其所用灌流器材质的不同可发挥对不同物质的吸附作用(如毒物、自身抗体、炎症因子等)。有研究显示HP可降低脓症患者体内白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平,并降低脓毒症患者的ICU的病死率^[35]。2013年,一项荟萃分析评价血液净化治疗脓毒症的疗效,对照组给予常规治疗,试验组在常规治疗的基础上联合HP或血浆置换或HP+血液滤过,共纳入16项随机对照临床研究,包括827例脓症患者(对照组399例、试验组428例),结果显示试验组病死率低于对照组(35.7%比50.1%, $RR=0.69$,95% $CI(0.56, 0.84)$, $P<0.001$;16项试验, $n=827$),但是试验组荟萃结果的影响因素主要来自于HP($RR=0.63$,95% $CI(0.50, 0.80)$, $P<0.001$;10项研究, $n=557$)和血浆置换($RR=0.63$,95% $CI(0.42, 0.96)$, $P=0.03$;2项研究, $n=128$),当排除HP因素后,血液净化治疗不能降低脓毒症的病死率($RR=0.89$,95% $CI(0.71, 1.13)$, $P=0.36$;8项研究, $n=457$)^[36]。此项荟萃分析显示出HP治疗脓毒症的良好效果,但目前国内使用HP治疗脓毒症的研究证据较少,而且HP没有调节酸碱平衡紊乱、电解质紊乱及清除水负荷等肾脏替代治疗的作用,对于合并急性肾损伤的脓症患者可能效果不佳。目前《指南(2016)》未就HP治疗脓毒症进行评价,因此需要更多的临床研究证据。

3.3 杂合血液净化的优势及安全性

HRRT 缩短单次 CRRT 的治疗时间,改为间断多次 CRRT 联合 HP 治疗脓毒症。这种组合治疗模式,既保留了 CRRT 的肾脏替代作用,又发挥了 CRRT 及 HP 协同清除炎症因子的作用;由于每天治疗时间较短、非连续性,减少了治疗药物及营养物质的丢失,降低了出血风险,节省了大量人力物力,也便于患者接受其他诊断和治疗。目前国内 HRRT 治疗脓毒症的临床证据少见,且缺乏 HRRT 与常规治疗脓毒症的病例对照研究,若能证实 HRRT 能够有效治疗脓毒症,将为临床治疗脓毒症提供一种新的肾脏替代治疗模式或治疗理念。

综上所述,CRRT 联合 HP 的 HRRT 目前是治疗脓毒症非药物治疗措施之一,HRRT 可改善脓毒症患者的临床症状、清除炎症因子、改善临床生化指标。另外,有研究提示血液净化可降低脓症患者危重症评分^[37],减少住院期间机械通气时间,提高脓毒症患者的90天存活率^[38]。本研究限于样本量小,随机性大,未来的研究需要扩大样本量,并可进一步探讨血液净化治疗能否降低脓毒症存活患者由急性肾损伤转慢性肾衰竭的比率与幸存患者后期需要长期血液透析的比率。

References

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. 315(8): 801-810.
- [2] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014. 42(8): 1749-1755.
- [3] Chalfin D B, Holbein M E, Fein A M, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibodies to gram-negative endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis in ICU patients[J]. *Jama*, 1993, 269(2):249-254.
- [4] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017. 43(3): 304-377.
- [5] 陆菊. 1325 例次住院急性心肌梗死患者的流行病学特征分析[D]. 广西医科大学, 2016.
- [6] 温澄非. 461 例行急诊 PCI 的急性心肌梗死患者病例及术后跟踪随访分析 [D]. 吉林大学, 2016.
- [7] Moran J L, Graham P L, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective[J]. *Critical Care*, 14,4(2010-07-13), 2010, 14(4):R134 .
- [8] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症防治学[M]. 科学技术文献出版社, 2008.
- [9] 李桂圆, 王建枝, 钱睿哲. 8 年制第三版病理生理学. 人民卫生出版社. 2015.06 第三版.
- [10] Carmona F, Manso P H, Silveira V S, et al. Inflammation, Myocardial Dysfunction, and Mortality in Children With Septic Shock: An Observational Study[J]. *Pediatric Cardiology*, 2013, 35(3):463-470.
- [11] 许美, 庄哈娜, 刘瑜. 脓毒症患儿血清 IL-1R1、APC、PCT 的动态变化研究. *现代诊断与治疗*. 2017. 28(04): 750-751.
- [12] 黄建宝, 张新萍, 罗海燕, 等. 血清白细胞介素-6、白细胞介素-10 及肿瘤坏死因子- α 浓度与脓毒症患儿预后的相关性研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(5):406-407 .
- [13] 闫圣涛, 李红伟, 张国虹, 等. 脓毒症发病机制及标志物新进展[J]. *中日友好医院学报*, 2014, 28(6):355-357.
- [14] Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004. 65(4): 1357-1365.
- [15] Liu KD, Himmelfarb J, Paganjani E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(5): 915-919 .
- [16] Murugan R, Wen X, Shah N, et al. Plasma inflammatory and apoptosis markers are associated with dialysis dependence and death among critically ill

- patients receiving renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014. 29(10): 1854-1864.
- [17] 李洪祥. C-反应蛋白、降钙素原与脓毒症的诊断及指导抗生素治疗的临床研究. (08), 2015.
- [18] 赵连强, 李晓峰, 商嘉, 等. PCT、CRP 与 IL-6 在脓毒症患者临床诊断中的价值分析[J]. *中国社区医师*, 2017, 33(23):104-105.
- [19] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010. 375(9713): 463-474.
- [20] Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995. 21(7): 602-605.
- [21] Reny J L, Vuagnat A, Ract C, et al. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables[J]. *Critical Care Medicine*, 2002, 30(3):529.
- [22] Póvoa P, Teixeira Pinto A M, Carneiro A H. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study[J]. *Critical Care*, 2011, 15(4):R169 .
- [23] Devran O, Karakurt Z, Adiguzel N, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012. 7(1): 47.
- [24] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6):557-581 .
- [25] 谭芬叶. 普通肝素剂量调整在连续性血液净化中的应用及护理. *求医问药* (下半月). 2012. 10(03): 325.
- [26] 祝伊琳, 陈江华. 杂合肾脏替代治疗的概念和优点. *中国血液净化*. 2011. 10(01): 5-6.
- [27] Sieberth HG, Kierdorf HP. Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible. *Kidney Int Suppl*. 1999. (72): S79-83.
- [28] 黎磊石, 季大玺. 连续性血液净化[M]. 南京: 东南大学出版社, 2004: 53-56 .
- [29] Hongliang T, Rong Z, Xiaojing W, et al. The Effects of Continuous Blood Purification for SIRS/MODS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *ISRN Hematol*. 2012. 2012: 986795.
- [30] 王黎明, 柴艳芬, 董佳月, 等. 连续性血液净化治疗脓毒症临床疗效的 Meta 分析[J]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2014, 7(5):5-9.
- [31] Lin C M, Chen C R, Wu X Q, et al. Effects of Blood Purification on Serum Levels of Inflammatory Cytokines and Cardiac Function in a Rat Model of Sepsis[J]. *Blood Purification*, 2017, 44(1):40 .
- [32] 何盛琴, 熊建琼, 屈纪富等. 血液净化对脓毒性休克患者血清细胞因子及预后的影响. *第三军医大学学报*. 2011. 33(10): 1061-1064.
- [33] Guo W, Lei J, Duan P, Ma X. [Clinical study on application of intermittent hemofiltration combined with hemoperfusion in the early stage of severe burn in the prevention and treatment of sepsis]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2015.

- 31(4): 248-253.
- [34] 付素珍. 连续性血液净化对脓毒症患者免疫功能及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2014(17):2731-2734.
- [35] 常均, 贾佳, 臧彬. 血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(9):676-678 .
- [36] Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials.[J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(9):2209-2220.
- [37] 孙宝山, 马晓春. 连续性血液净化治疗对脓毒症患者的治疗作用和机制探讨. 沈阳医学院学报. 2011. 13(02): 79-80.
- [38] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016. 315(20): 2190-2199.

致谢

(Acknowledgments)

光阴荏苒，硕士研究生的学习即将结束，三年的学习生活使我受益匪浅。非知之艰，行之惟艰，回首从开题到现在论文的顺利完成，离不开老师和同学的关怀与帮助及家人的支持。一路走来，有太多的欢喜忧愁，但更多的是温暖、感动与感激。

首先感谢我的导师梁彦平教授，本论文的完成是在梁老师的悉心指导和亲切关怀下完成的，从课题的选择到论文撰写的最终完成，梁老师始终给予我细心的指导和不懈的支持。梁老师严肃认真的科研态度和积极乐观的生活态度都时刻激励和影响着我，他对科研思路的把握和勇于开拓的精神使我终生受益。在此，谨向我的恩师表示最崇高的敬意和最诚挚的祝福。

特别感谢李晓峰教授，她对科研的热情，对课题的把握以及在科研上敏锐的洞察力，深深地感染着我，在我课题的完成过程中，老师给了我很多指导，帮助我最终完成本论文。

特别感谢李旭老师，在科研上及血液净化的理论与实践的指导，让我短时间内对 CCRT 有了初步认识，并在我课题收集过程中给予了极大的帮助。

感谢石河子大学医学院第一附属医院急诊内科李桂花主任、徐婧媛护士长、赵凯、秦练、刘斌、张伟、陈鑫、吐亚等老师；感谢你们对我无私指导和帮助，将近一年半的急诊内科时光大家对待我如家人一般，让我三年规培有了家的感觉，一年半的时光同时也让我得到了历练，夯实了基础，面对各种疑难从曾经的畏惧到现在的临危不惧无不倾注各位老师的心血。

由衷感谢石河子大学医学院急诊外科欧阳军主任，许杰老师；重症医学科许航主任；石河子大学医学院卫生与统计教研室丁玉松副教授。感谢你们给予我学业及课题的悉心指导与帮助！

感谢我的家人，三年过年未回家更感愧对父母，父母养育之恩难以报答，愿父母身体健康。

祝愿老师、同学事业蒸蒸日上，生活幸福美满！

研究生：郝鹏

2017年5月

作者简介

郝鹏，男性，生于 1990 年 11 月，籍贯辽宁。2015 年毕业于中国医科大学临床医药学院临床医学专业，获医学学士学位。同年 8 月考入石河子大学攻读急诊医学硕士研究生。

在学期间主要参与的研究项目

- 1.参与新疆生产建设兵团第八师石河子市科技计划项目《微小 RNA 在脓毒症诊疗评价体系中的临床应用研究》部分工作。
- 2.参与新疆生产建设兵团课题项目《杂合肾脏替代治疗脓毒症的疗效研究》部分工作。

在学期间发表的文章

郝鹏, 李旭, 李晓峰, 赵延辉, 梁彦平. 脓毒症患者连续性血液净化后炎症反应和免疫功能指标变化分析. 中华灾害救援医学. 2018. 6(02): 69-73.

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	郝鹏	学制	三年
专业	急诊医学	研究方向	创伤急救的基础与临床研究

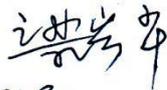
学术评语

该课题通过对脓毒症患者进行杂合肾脏替代治疗，探讨杂合肾脏替代治疗对脓毒症患者血清炎症因子、重症评分、病死率等的影响，从而为临床治疗提供一定经验。

本研究选题切合实际，具有较强的应用价值。该课题立体新颖，具有较好的创新性和科学性，实验设计合理，研究方法和技术路线得当，数据可靠，前期准备充分，达到了预期研究目的。论文表达概念清楚，条理清晰。

本人认为该生具有严谨的科研态度，良好的科研能力，具有较强的临床实践操作能力。勤于思考，敢于创新。该论文已达到专业型硕士学位论文的要求，同意该同学申请硕士论文的答辩和申请学位的要求，敬请各位专家批评指正。

同意作为硕士论文提交答辩委员会，并进行论文答辩。

指导教师签字: 
2018年5月28日