

· 临床研究 ·

杂合肾脏替代治疗脓毒症合并急性肾损伤 3期患者的疗效

李旭¹ 阿丽娅¹ 梁彦平² 刘加明¹石河子市人民医院¹肾病内科,²急救中心(新疆石河子 832000)

【摘要】目的 探讨杂合肾脏替代治疗(hybrid renal replacement therapy, HRRT)能否降低脓毒症合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)3期患者的28 d全因病死率,以及分析影响患者死亡的因素。**方法** 69例脓毒症合并AKI 3期患者随机进入观察组($n = 35$,入组后立即行HRRT)、对照组($n = 34$,出现紧急指征时开始HRRT),HRRT采用连续性血液透析滤过联合血液灌流模式。主要终点事件是28 d内全因病死率,次要指标包括治疗后7 d内SOFA评分、APACHE II评分以及炎症因子白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)。**结果** 观察组患者均接受了HRRT,对照组22例患者达到了紧急指征接受HRRT。28 d全因病死率比较,观察组(34.3%)略低于对照组(35.3%),差异无统计学意义($P = 0.930$)。治疗前两组间SOFA评分及APACHE II评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗7 d后SOFA评分、APACHE II评分均较治疗前下降($P < 0.001$),对照组较治疗前略有下降($P > 0.05$)。治疗7 d后两组间SOFA评分差异无统计学意义($P = 0.111$),观察组APACHE II评分低于对照组($P = 0.002$)。治疗前两组IL-6差异无统计学意义($P = 0.579$)。两组治疗7 d后IL-6水平均低于治疗前($P < 0.001$),且观察组低于对照组($P = 0.009$)。预测28 d死亡事件的多因素COX回归分析显示:(1)较高的体质量是患者的保护性因素[$HR = 0.914$, 95% CI : 0.862 ~ 0.970, $P = 0.003$];(2)高乳酸[$HR = 1.462$, 95% CI : 1.207 ~ 1.771, $P < 0.001$]、高SOFA评分[$HR = 1.291$, 95% CI : 1.104 ~ 1.509, $P = 0.001$]是患者死亡的危险因素。**结论** (1)杂合肾脏替代治疗未能显著降低脓毒症合并AKI 3期患者的28天病死率。(2)HRRT可降低患者的SOFA评分、APACHE II评分以及炎症因子IL-6的水平。(3)较高的体质量可降低患者的死亡风险,而高乳酸水平、高SOFA评分增加患者的死亡风险。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 杂合肾脏替代治疗; 病死率

Therapeutic efficacy of hybrid renal replacement therapy for sepsis patients with acute kidney injury stage 3 LI Xu*, A Liya, LIANG Yanping, LIU Jiaming. * Department of Nephrology, Shihezi People's Hospital, Shihezi 832000, China

Corresponding author: LIU Jiaming E-mail: ljm680805@sohu.com

【Abstract】 Objective To determine whether hybrid renal replacement therapy (HRRT) reduces 28-day all-cause mortality in patients who are sepsis combined with acute kidney injury (AKI) stage 3, and analyze factors which affect the patient's death. **Methods** Sixty-nine patients with sepsis combined AKI stage 3 were enrolled and randomly assigned into experimental group ($n = 35$) in which RRT was initiated immediately after randomization, or control group in which RRT was initiated when emergency indications. RRT mode was continuous hemodialysis filtration combined with hemoperfusion. The primary end point was mortality at 28 days after randomization. Secondary end points were included sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score within 7 days, and inflammatory cytokines interleukin 6 (IL-6) within 7 days. **Results** All patients were given HRRT in the experimental group, and 22 patients were given HRRT in the control group according to the emergency indications. Mortality at day 28 did not differ significantly between the experimental group (34.3%) and the control group (35.3%) ($P = 0.930$). The SOFA score and the APACHE II score before treatment were similar between two groups ($P > 0.05$). After 7 days treatment, the SOFA score and APACHE II score became lower as compared with it before the treatment in the experimental group ($P < 0.001$). In the control group, the score of SOFA and APACHE II were lower than it before treatment, but there were no significant difference ($P > 0.05$). The SOFA scores were similar between the two groups ($P = 0.111$),

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.15.018

基金项目:新疆生产建设兵团重点领域科技攻关项目(编号:2016AD004)

通信作者:刘加明 E-mail: ljm680805@sohu.com

but the APACHE II scores were significantly lower in the experimental group than it in the control group ($P = 0.002$). The IL-6 before treatment were similar between the two groups ($P = 0.579$). After 7 days treatment, the levels of IL-6 became lower as compared with it before the treatment in two groups ($P < 0.001$), and it was significantly lower in the experimental group than it in the control group ($P = 0.009$). Multivariate COX regression analysis of 28 days all-cause mortality showed that higher body mass was a protective factor for patients [$HR = 0.914$, 95% $CI: 0.862 \sim 0.970$, $P = 0.003$], and lactate [$HR = 1.462$, 95% $CI: 1.207 \sim 1.771$] and SOFA score [$HR = 1.291$, 95% $CI: 1.104 \sim 1.509$] were the risk factors before treatment. **Conclusions** For sepsis combined with AKI stage 3 patients, there was no significant decrease of 28 days all-cause mortality for the use of HRRT. HRRT can reduce the patient's SOFA score, APACHE II scores, and the level of inflammatory cytokine IL-6. Higher body mass can decrease the risk of death, while high lactate levels and high SOFA scores increase the risk of death.

【Key words】 sepsis; acute kidney injury; hybrid renal replacement therapy; mortality

脓毒症是指因感染引起宿主反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1],住院病死率高达33.5%^[2]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指各种原因导致的肾功能在短期内急剧下降的临床综合征。在重症监护病房,约50%的患者AKI的病因为脓毒症^[3]。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南^[4]将AKI从轻到重分为1、2、3期。严重的AKI由于肾功能的下降,造成水负荷过重、电解质紊乱、酸中毒、毒素蓄积等,需要肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)。本研究选择杂合肾脏替代治疗模式(连续性血液透析滤过+血液灌流)治疗脓毒症合并AKI 3期患者,观察患者28天病死率以及影响患者死亡的因素。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究。所有患者均来自于2016年1月至2017年9月在新疆石河子市人民医院住院的脓毒症患者。入组标准:(1)明确诊断脓毒症^[5];(2)AKI 3期, KDIGO指南^[4]推荐标准:血清肌酐升高达基础值(入组前7 d内的血清肌酐值)的3倍或升高达 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 、尿量 $< 0.3 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 超过24 h或无尿超过12h;(3)年龄 ≥ 18 周岁;(4)已取得患者或其家属知情同意。

排除标准:(1)已经进入肾脏替代治疗的患者;(2)无法提供基础血肌酐值的患者,慢性肾脏病患者估算小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$,孤立肾,单侧肾切除、单侧肾动脉栓塞术后,急性肾损伤的病因为肾小球肾炎、间质性肾炎、血管炎、肾后梗阻、狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、溶血性尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜;(3)有紧急肾脏替代治疗的指征,如血钾 $> 6.5 \text{ mmol/L}$ 并有相应的心电图改变、代谢性酸中毒 $\text{pH} < 7.15$ 、急性肺水肿经利尿剂治疗无效、尿素氮超过 40 mmol/L ;

(4)确诊或怀疑已经怀孕;(5)预期24 h内将死亡的患者;(6)患有恶性肿瘤,肾移植,长期使用免疫抑制剂或免疫功能缺陷性疾病;(7)脑卒中后遗症卧床超过6个月;痴呆患者;(8)肝硬化、肝肾综合征;(9)有明显的出血倾向或活动性出血患者;(10)外科手术后急性肾损伤,预计需要外科手术的患者。

按入组标准及排除标准筛选合格的患者后,按区组随机分组方法1:1随机进入观察组、对照组。

本研究符合医学伦理学标准,经我院医学伦理学委员会批准,所有治疗均取得患者或其家属的知情同意。

1.2 治疗方法 所有的患者均按照指南建议^[1,6],根据病情给予液体复苏、治疗感染、血管活性药物、机械通气、营养支持、预防应激性溃疡、碳酸氢钠等。

杂合肾脏替代治疗方法如下:留置双腔深静脉导管(股静脉或颈内静脉),给予连续性静-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)联合血液灌流模式治疗。使用AsahiKASEI PLASAUTO Σ 连续性肾脏替代治疗装置,REXEEDTM-18AC滤器(聚砜膜,膜面积 1.8 m^2),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 $150 \sim 250 \text{ mL}/\text{min}$ 、置换液流量 $25 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、前稀释法,透析液与置换液采用相同剂量及相同配方,治疗过程中每2 h复查血气分析、血糖、电解质等指标,根据复查结果调整配方,单次治疗时间8 h、超滤量根据患者病情。首先给予CVVHDF联合HP治疗2 h,而后去除灌流器,继续行CVVHDF治疗6 h。每天治疗1次,当患者24 h自然尿量(不使用利尿剂)超过1 000 mL时,停止肾脏替代治疗。

观察组患者在随机分组后8 h内予以杂合肾脏替代治疗。对照组患者在出现以下急诊指征时给予杂合肾脏替代治疗:血钾 $> 6.5 \text{ mmol/L}$ 并有相

应的心电图改变、代谢性酸中毒 $\text{pH} < 7.15$ 、急性肺水肿经利尿剂治疗无效、尿素氮超过 40 mmol/L 。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标 入组后 28 d 内病死率。

1.3.2 次要指标 (1) 肾脏替代治疗相关指标: 启动 RRT 时间(入组至启动 RRT 的时间)、RRT 总治疗时间。(2) 治疗 7 d 前后危重症评分: 治疗前、治疗后 7 d 计算 SOFA、APACHE II 评分。(3) 治疗后 7 d 内血清炎症因子白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6) 浓度: 检测治疗前、治疗 24 h 后、治疗 48 h 后、治疗后 7 天的血清白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)。化学发光法测定 IL-6, 试剂盒由 SIMENS 公司提供, 检测仪器为 IMMULITE1000 免疫分析仪(德国 SIMENS 公司)。(4) 肾脏替代治疗相关不良事件: 导管相关不良事件(穿刺部位出血、静脉血栓、感染)、体外循环和滤器内凝血。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行分析; 计量资料中符合正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 完全随机设计资料两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内配对设计资料采用配对样本 t 检验; 重复测量资料采用重复测量的方差分析, 组内多个样本均数的两两比较采用 Bonferroni 法; 不符合正态分布的以中位数(四分位数)即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料用百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 应用 Log-rank 检验组间差异; $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 患者基本情况 最终纳入 69 例患者作为研究对象, 其中观察组 35 例, 对照组 34 例。如表 1 所示, 两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组基线资料比较

Tab.1 Baseline characteristics for the experimental group and the control group

$\bar{x} \pm s$

项目	观察组($n = 35$)	对照组($n = 34$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女, 例)	18/17	14/20	0.729 [#]	0.393
年龄(岁)	66 \pm 7	65 \pm 8	0.779 [*]	0.439
体质量(kg)	69 \pm 10	70 \pm 11	-0.487 [*]	0.628
基础血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	93.1 \pm 6.9	90.8 \pm 6.7	1.394 [*]	0.168
感染部位			0.002 ^{&}	0.963
肺部(例)	31	29		
其他(例)	4	5		
合并疾病				
糖尿病(例)	10	8	0.227 [#]	0.633
高血压(例)	14	11	0.437 [#]	0.509
慢性阻塞性肺疾病(例)	20	22	0.414 [#]	0.520
冠心病(例)	7	5	0.336 [#]	0.562
慢性心力衰竭(例)	6	5	0.076 [#]	0.782
SOFA 评分(分)	10.6 \pm 3.9	9.9 \pm 3.0	0.786 [*]	0.434
APACHE II 评分(分)	21.1 \pm 2.7	20.1 \pm 2.6	1.480 [*]	0.143
机械通气(例)	30	27	0.477 [#]	0.490
静脉用升压药物(例)	31	30	0.000 ^{&}	1.000
入组前 24h 尿量(mL)	461 \pm 117	476 \pm 105	-0.541 [*]	0.591
入组时血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	308 \pm 20	302 \pm 18	1.225 [*]	0.225
胱抑素 C(mg/L)	2.56 \pm 0.05	2.55 \pm 0.05	0.993 [*]	0.324
eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	17.3 \pm 1.9	17.4 \pm 2.0	-0.277 [*]	0.782
血清尿素氮(mmol/L)	23.1 \pm 2.8	22.8 \pm 2.3	0.583 [*]	0.562
血清乳酸(mmol/L)	6.38 \pm 2.83	6.50 \pm 3.08	-0.166 [*]	0.868
血钾(mmol/L)	4.30 \pm 0.60	4.27 \pm 0.57	0.183 [*]	0.856
动脉血碳酸氢盐(mmol/L)	20.70 \pm 1.39	20.63 \pm 1.83	0.190 [*]	0.850
动脉血 PH 值	7.29 \pm 0.03	7.28 \pm 0.03	0.663 [*]	0.510

注: #表示 χ^2 值, &表示校正 χ^2 值, *表示 t 值; SOFA 评分: 器官衰竭评分; APACHE II 评分: 急性生理及慢性健康评价 II 评分; eGFR: 估算肾小球滤过率(计算公式为基于血清肌酐和胱抑素 C 的 CKD-EPI 公式^[21])

2.2 两组患者入组后28 d内病死率比较 入组后28天内,所有患者均完成随访。观察组35例患者均接受了RRT,对照组22例患者达到了急诊指征并予以RRT。观察组死亡12例(34.3%)、对照组死亡12例(35.3%),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.008, P = 0.930$)。对照组RRT亚组($n = 22$)死亡10例(病死率45.5%),对照组未做RRT亚组($n = 12$)死亡2例(病死率16.7%),与观察组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.844, P = 0.241$)。如图1所示,应用Kaplan-Meier生存曲线及Log-rank检验显示两组28 d生存时间差异无统计学意义($P = 0.855$)。

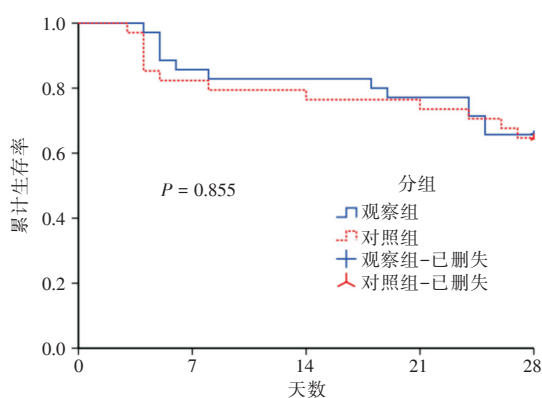


图1 两组患者28 d累积生存率的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curves of the probability of survival within 28 days after study enrollment for the two group

2.3 肾脏替代治疗相关指标比较 观察组启动RRT时间为入组后[4.6(4.4, 5.2)]h,对照组RRT亚组启动RRT时间为入组后[41.7(34.9, 51.1)]h,两组比较差异显著($Z = -6.320, P < 0.001$)。

观察组患者入组后28 d内总RRT时间为[72(56, 96)]h,对照组为[100(30, 148)]h,两组比较差异无统计学意义($Z = -0.510, P = 0.610$)。

如表2所示,两组患者在启动RRT时相关指标比较,观察组启动治疗前动脉血碳酸氢盐、动脉血PH值、24 h尿量均高于对照组RRT亚组($P < 0.001$),观察组血清肌酐、尿素氮、乳酸、钾离子浓度均低于对照组RRT亚组($P < 0.05$)。

2.4 两组治疗后7 d SOFA评分及APACHE II评分比较 如表3所示,治疗前两组间SOFA评分及APACHE II评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后7 d,SOFA评分比较,观察组较治疗前下降($t = 9.877, P < 0.001$),对照组较治疗前略有下降,但差异无统计学意义($t = 1.625, P = 0.116$);两组间比较差异无统计学意义($t = -1.619, P = 0.111$)。APACHE II评分比较,观察组较治疗前下降($t = 16.155, P < 0.001$),对照组较治疗前略有下降,但

差异无统计学意义($t = 1.596, P = 0.122$);组间比较,观察组低于对照组($t = -3.298, P = 0.002$)。

2.5 入组后7 d内炎症因子IL-6水平比较 两组患者治疗7天前IL-6比较。治疗前差异无统计学意义($t = 0.557, P = 0.579$)。观察组治疗后均逐渐下降,治疗后7 d < 治疗后48 h < 治疗后24 h < 治疗前($P < 0.001$);对照组治疗后有升高趋势,治疗后48 h最高,治疗后7 d < 治疗前 < 治疗后24 h < 治疗后48 h($P < 0.001$)。组间比较,观察组低于对照组($F = 7.360, P = 0.009$)。见图2。

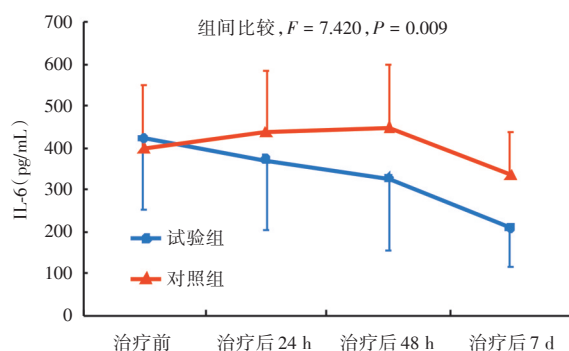
表2 两组患者启动肾脏替代治疗时相关指标比较

指标	观察组 ($n = 35$)	对照组 RRT 亚组($n = 22$)	t 值	P 值
启动治疗前24 h尿量(mL)	430 ± 121	210 ± 69	8.714	< 0.001
血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	316 ± 22	435 ± 79	-6.910	< 0.001
血清尿素氮(mmol/L)	24.2 ± 2.9	35.8 ± 5.8	-8.790	< 0.001
血清乳酸(mmol/L)	6.53 ± 2.80	8.27 ± 3.41	-2.095	0.041
血钾(mmol/L)	4.39 ± 0.62	5.11 ± 0.96	-3.119	0.004
动脉血碳酸氢盐(mmol/L)	20.50 ± 1.38	17.88 ± 1.86	6.090	< 0.001
动脉血pH值	7.27 ± 0.03	7.22 ± 0.04	5.857	< 0.001

表3 入组后7 d内SOFA评分及APACHE II评分比较

项目	SOFA评分		APACHE II评分	
	观察组	对照组	观察组	对照组
治疗前	10.6 ± 3.9	9.9 ± 3.0	21.1 ± 2.7	20.1 ± 2.6
治疗后7 d	6.5 ± 4.0*	8.2 ± 3.9	16.4 ± 2.1* [△]	18.8 ± 3.4

注:与治疗前比较,* $P < 0.001$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$



注:数据以均数 ± 标准差表示,圆点为观察组均数,三角形为对照组均数,误差线为标准差;组内治疗前后比较,两组均为治疗后7 d < 治疗前($P < 0.001$);IL-6:白细胞介素6

图2 两组治疗7 d前后血清IL-6浓度比较

Fig.2 Serum IL-6 concentration within 7 days after study enrollment for the two group

2.6 肾脏替代治疗相关不良事件比较 两组患者导管留置时间比较,观察组为(12 ± 5) d,对照组为(13 ± 8) d,差异无统计学意义($t = -0.602, P = 0.551$)(见表4)。

如表4所示,两组患者导管相关不良事件(穿刺部位出血、静脉血栓、感染)、体外循环和滤器内凝血比较差异无统计学意义(Fisher确切概率1.000)。两组患者导管相关感染均为导管留置处局部皮肤感染,未出现导管相关血流感染。观察组3例、对照组2例滤器内凝血均发生在更换灌流器后,重新换用新的滤器后完成治疗时间。

表4 两组肾脏替代治疗相关不良事件比较

Tab.4 RRT related adverse events for the two group 例

	观察组 (n = 35)	对照组 RRT 亚组(n = 22)	Fisher 确切概率
导管相关			
穿刺部位出血	4	2	1.000
静脉血栓	0	0	-
感染	4	3	1.000
体外循环和滤器内凝血(例次)	3	2	1.000

注:“-”表示无数据

2.7 影响患者28 d死亡的多因素COX回归分析 如表5所示。将患者的性别、年龄、体质量、感染部位、合并疾病、入组时相关指标(血清肌酐、胱抑素C、eGFR、尿素氮、血清乳酸、血钾、动脉血碳酸氢盐、动脉血PH值、SOFA评分、APACHE II评分、IL-6)、入组前24 h尿量、是否RRT、RRT的早晚纳入预测28 d内死亡事件的COX回归模型,结果显示仅有体重、乳酸、治疗前SOFA评分纳入到COX回归模型中。较高的体质量是患者的保护性因素,而高乳酸、高SOFA评分是患者死亡的危险因素。见表5。

表5 患者28 d内死亡的多因素COX回归分析结果

Tab.5 Multivariate COX regression analysis of 28 days all-cause mortality

变量	偏回归系数	Wald χ^2 值	P值	HR	HR的95%CI	
					下限	上限
体质量(kg)	-0.089	8.696	0.003	0.914	0.862	0.970
乳酸(mmol/L)	0.380	15.035	<0.001	1.462	1.207	1.771
治疗前SOFA评分	0.255	10.237	0.001	1.291	1.104	1.509

3 讨论

AKI是脓毒症常见的并发症,而且AKI增加了脓毒症的死亡风险^[8]。研究显示,随着AKI分期的

加重,死亡风险逐渐升高,相对于AKI 1期,AKI 2期($OR = 1.89, 95\%CI: 1.53 \sim 2.32$)、AKI 3期($OR = 2.05, 95\%CI: 1.54 \sim 2.74$)死亡风险明显增加^[9]。严重的AKI常常需要肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)。RRT可分为间断性与连续性,目前临床证据显示间断性RRT与连续性RRT治疗脓毒症的病死率差异无统计学意义,不过由于连续性RRT对血流动力学影响小,适用于重症患者^[1]。本研究中约88%的患者需要使用静脉升压药物维持血压,因此选择了连续性RRT装置以减少对血流动力学的影响。血液灌流是另一种RRT方式,有研究显示血液灌流可降低脓毒症患者的ICU的病死率^[10],但由于血液灌流没有调节酸碱平衡紊乱、电解质紊乱及清除水负荷等作用,不宜单独用于合并严重AKI的脓症患者。

本课题使用的连续性血液透析滤过联合血液灌流的治疗方式,属于广义的杂合肾脏替代治疗范畴^[11]。结果发现其并未显著降低脓毒症合并AKI 3期患者患者的28 d病死率,但这不能理解为AKI 3期患者不需要RRT,因为对照组有近65%的患者因达到了紧急指征接受了RRT可能对结果产生了干扰。本研究结果从一定程度上提示对于脓毒症合并AKI 3期患者,早期启动RRT不能降低28 d病死率,但是依据对照组那样出现紧急指征再实施RRT似乎有点晚了。本研究数据显示,对照组RRT亚组在启动RRT时,机体内环境明显较观察组差(尿酸、尿素氮水平更高,酸中毒更重,钾离子更高,乳酸水平更高)。28天病死率显示,对照组RRT亚组最高(45.5%),观察组居中(34.2%),对照组未做RRT亚组最低(16.7%)。对照组RRT亚组病死率最高有可能是因为启动RRT的时机晚了。另外,本研究发现对照组部分患者未行RRT,其肾功能最终自行恢复,避免了RRT带来的痛苦及花费。因此,需要制定一套评价体系来精确识别患者是否需要、何时需要行RRT。PROWLE等^[12]曾总结指出AKI患者可以分为以下四类:(1)不管何时给予RRT,患者都将死亡,不推荐给予RRT;(2)早期RRT可提高生存率,应该给予RRT;(3)在任何阶段给予RRT都能存活,尚不能明确RRT的时机;(4)不需要RRT也能存活的患者,不适合行RRT。但目前尚无良好的评价体系来区分以上四类人群。大数据分析也许能解决上述问题。

IL-6是一种炎症因子,既往研究显示其在脓症患者中明显升高,有可能作为脓毒症早期诊断的指标,并可用于预测28 d病死率^[13]。但本研究结果显示IL-6并未纳入到预测28 d病死率

的COX回归模型中,可能与杂合肾脏替代治疗清除了IL-6有关。SOFA评分、APACHE II评分是评估危重患者病情的常用指标,其数值越高提示病情越重。脓毒症定义3.0版本^[5]将SOFA评分作为诊断脓毒症的重要依据。王盛标等^[14]研究显示SOFA评分预测脓毒症患者28 d病死率效能强于APACHE II。本研究结果也显示,治疗前SOFA评分是预测28 d死亡的独立危险因素。尽管两组间治疗后1周SOFA评分比较差异无统计学意义,但观察组APACHE II评分低于对照组,并且观察组此两项评分在1周后均较治疗前下降、对照组与治疗前比较差异无统计学意义,可以推断杂合肾脏替代治疗有减轻患者病情的作用。

乳酸是细胞无氧酵解的产物,血清乳酸升高是组织低灌注的标志。本研究结果显示,乳酸是28 d病死率的独立危险因素。VARIS等^[15]研究提示“血清乳酸 >2 mmol/L超过72 h”是90 d病死率的独立危险因素。一项荟萃分析显示^[16]早期目标乳酸清除率治疗可以降低严重脓毒症或脓毒性休克患者的28 d病死率。2016脓毒症治疗国际指南^[1]也建议可用血清乳酸水平来指导复苏,使其恢复至正常水平。本研究显示较高的体质量是患者28 d死亡的独立保护因素,反过来讲,低体质量增加患者死亡风险。由于脓毒症患者处于高代谢状态,蛋白质-能量消耗大,是否存在较高的基础体重对于疾病的抗打击能力强,这是一个值得研究的问题。

综上所述,杂合肾脏替代治疗未能显著降低脓毒症合并AKI 3期患者的28 d病死率;杂合肾脏替代治疗可降低患者的SOFA评分、APACHE II评分以及炎症因子IL-6的水平;较高的体质量可降低患者的死亡风险,而高乳酸水平、高SOFA评分增加患者的死亡风险。有必要探索一套评价体系来评估患者是否需要、何时需要行RRT。

本研究存在的问题有:(1)样本量少对统计分析有影响,一些结果如亚组间病死率、组间SOFA评分等从数值上差别较大,但无统计学意义;(2)随访时间较短,钱松赞等^[17]指出目前多数研究多关注脓毒症的短期预后,对远期预后关注较少。未来期望大样本的研究提供更多的临床证据,也期望更多的学者研究如何提高脓毒症患者远期生存率。

参考文献

[1] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving

sepsis campaign: international guidelines for management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):304-377.

[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] ALOBAIDI R, BASU R K, GOLDSTEIN S L, et al. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(1): 2-11.

[4] 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.

[5] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.

[6] 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.

[7] STEVENS L A, CORESH J, SCHMID C H, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3, 418 individuals with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3):395-406.

[8] SKUBE S J, KATZ S A, CHIPMAN J G, et al. Acute kidney injury and sepsis[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2):216-224.

[9] YANG L, XING G, WANG L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2015, 386(10002):1465-1471.

[10] 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.

[11] 祝伊琳,陈江华. 杂合肾脏替代治疗的概念和优点[J]. 中国血液净化, 2011, 10(1):5-6.

[12] PROWLE J R, DAVENPORT A. Does early-start renal replacement therapy improve outcomes for patients with acute kidney injury?[J]. Kidney Int, 2015, 88(4):670-673.

[13] DOLIN H H, PAPADIMOS T J, STEPKOWSKI S, et al. A novel combination of biomarkers to herald the onset of sepsis prior to the manifestation of symptoms[J]. Shock, 2018, 49(4):364-370.

[14] 王盛标,李涛,李云峰,等. 4种评分系统对脓毒症患者预后的评估价值:附311例回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(2):133-138.

[15] VARIS E, PETTILA V, POUKKANEN M, et al. Evolution of blood lactate and 90-day mortality in septic shock: a post hoc analysis of the finnaki study[J]. Shock, 2017, 47(5):574-581.

[16] 李腾,刘志. 早期目标乳酸清除率治疗严重脓毒症或脓毒性休克的Meta分析[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(8):152-156.

[17] 钱松赞,潘景业. 脓毒症患者远期预后的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5):517-519.

(收稿:2018-04-03 编辑:王冰)