

# 杂合肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤3期患者血清炎症因子水平的影响

阿丽娅<sup>1</sup> 李旭<sup>1</sup> 梁彦平<sup>2</sup> 刘加明<sup>1</sup>

(1.新疆石河子市人民医院肾病内科,新疆石河子,832000;2.新疆石河子市人民医院急救中心,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期患者血清炎症因子水平、28天全因病死率。方法 69例脓毒症合并AKI 3期患者随机进入试验组(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。观察治疗7天前患者血清炎症因子白细胞介素6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha,TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hsCRP)水平,治疗7天前SOFA评分、APACHE II评分,28天全因病死率。结果 试验组患者均接受了HRRT,对照组22例达到了紧急指征接受了HRRT。多因素COX回归分析显示,治疗前IL-6(HR=1.006,95%CI:1.002~1.010, $P=0.002$ )、TNF- $\alpha$ (HR=1.165,95%CI:1.034~1.313, $P=0.012$ )均为患者28天死亡的危险因素。治疗前两组IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP无显著差异( $P>0.05$ ),治疗7天后两组IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP水平均低于治疗前( $P<0.05$ ),且试验组低于对照组( $P<0.05$ )。治疗前两组间SOFA评分及APACHE II评分无显著差异( $P>0.05$ )。治疗7天后,试验组SOFA评分、APACHE II评分均低于治疗前( $P<0.001$ ),对照组略低于治疗前( $P>0.05$ )。治疗7天后两组间SOFA评分无显著差异( $P=0.111$ ),试验组APACHE II评分低于对照组( $P=0.002$ )。28天全因病死率比较,试验组(34.3%)略低于对照组(35.3%),差异无统计学意义( $P=0.930$ )。结论 (1)血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平升高将增加脓毒症合并AKI 3期患者28天死亡风险;(2)杂合肾脏替代治疗可降低患者血清炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP水平,但未显著降低患者28天全因病死率。

**【关键词】**脓毒症;急性肾损伤;杂合肾脏替代治疗;病死率

中图分类号:R459.5

文献标识码:A

## Effects of Hybrid Renal Replacement Therapy on Inflammatory Cytokines in Septic Patients with Acute Kidney Injury

Aliya<sup>1</sup>, Li Xu<sup>1</sup>, LIANG Yan-ping<sup>2</sup>, LIU Jia-ming<sup>1</sup>

(1.Nephrology Department,The People's Hospital of Xinjiang Shihezi,Xinjiang Shihezi,832000;2.First Aid Center,The People's Hospital of Xinjiang Shihezi,Xinjiang Shihezi,832000)

**【Abstract】** Objective: To probe whether hybrid renal replacement therapy (HRRT) reduces the serum inflammatory cytokines level and 28-day all-cause mortality in patients who were sepsis combined with acute kidney injury (AKI) stage 3. Methods: 69 sepsis with AKI stage 3 patients were enrolled and randomly assigned into experimental group (n=35) in which HRRT was initiated immediately after randomization and control group which HRRT was initiated when emergency indications. HRRT mode was continuous hemodialysis filtration combined with hemoperfusion. Before and after 7 days of treatment, the serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were determined and the change of sequential organ

基金项目 新疆生产建设兵团重点领域科技攻关项目(2016AD004)。

通讯作者 刘加明,硕士,主任医师,主要从事血液净化研究。

failure assessment (SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) score were observed. The 28-day all-cause mortality were recorded. 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. Multivariate COX regression analysis of 28 days all-cause mortality showed that IL-6 (HR=1.006, 95%CI :1.002~1.010, P=0.002) and TNF- $\alpha$  (HR=1.165, 95%CI :1.034~1.313, P=0.012) before treatment were the risk factors. The IL-6, TNF- $\alpha$  and hsCRP before treatment were similar between the two groups (P>0.05). After 7 days treatment, the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and hsCRP became lower compared with it before the treatment in the two groups (P<0.05) and it was significantly lower in the experimental group than it in the control group (P<0.05). The SOFA score and the APACHE score before treatment were similar between the two groups (P>0.05). After 7 days treatment, the SOFA score and APACHE score became lower compared with it before the treatment in the experimental group (P<0.001). In the control group, the score of SOFA and APACHE 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) but the APACHE scores were significantly lower in the experimental group than it in the control group (P=0.002). Mortality at day 28 did not differ significantly between the experimental group (34.3%) and the control group (35.3%, P=0.930). Conclusion: For sepsis combined with AKI stage 3 patients, IL-6 and TNF- $\alpha$  increase the risk of 28-day all-cause mortality. HRRT can reduce the patient's serum level of inflammatory cytokine IL-6, TNF- $\alpha$  and hsCRP. There was no significant decrease of 28 days all-cause mortality for the use of HRRT.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Hybrid renal replacement therapy; Mortality

脓毒症是指因感染引起宿主炎症反应失调而导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1,2]</sup>。脓症患者血清多种炎症因子水平上调,随着病情的进展逐渐升高,高水平的炎症因子可预测脓毒症 28 天病死率<sup>[3]</sup>。

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,是脓毒症的常见并发症,约 50%的脓毒症休克患者并发 AKI<sup>[4]</sup>,而炎症因子水平升高可能是 AKI 的发病机制之一<sup>[5]</sup>。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南<sup>[6]</sup>将 AKI 从轻到重分为 1、2、3 期,严重的 AKI 常常需要肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)。在 RRT 的多种治疗模式中,连续性血液透析滤过<sup>[7]</sup>及血液灌流<sup>[8]</sup>均有清除炎症因子的作用。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,观察其清除炎症因子的效果,以及对 28 天全因病死率的影响。现总结报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

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 - 2017 年 9 月在新疆石河子市人民医院住院的脓症患者。纳入标准 (1)明确诊断脓毒症<sup>[9]</sup> (2)AKI 3 期, KDIGO 指南<sup>[6]</sup>推荐标准:血清肌酐升高达基础值(入组前 7 天内的血清肌酐值)的 3 倍或升高达  $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 、尿量  $< 0.3\text{mL/kg/h}$  超过 24 小时或无尿超过 12 小时 (3)年龄  $\geq 18$  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  $40\text{mmol/L}$  (4)确诊或怀疑已经怀孕 (5)预期 24 小时内将死亡的患者 (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 随机进入试验组、对照组。对照组分成 2 个亚组,即 RRT 亚组和未做 RRT 亚组。本研究符合医学伦理学标准,经石河子人民医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<sup>[1,10]</sup>,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 Asahi KASEI PLASAUTO $\Sigma$  连续性肾脏替代治疗装置 REX-EED<sup>TM</sup>-18AC 滤器(聚砜膜,膜面积  $1.8\text{m}^2$ ),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150-250mL/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,治疗过程中每2小时复查血气分析、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。试验组在随机分组后8小时内予以杂合肾脏替代治疗,对照组在出现以下急诊指征时给予杂合肾脏替代治疗: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。

### 1.3 观察指标

(1)治疗前后7天血清炎症因子:检测治疗前、治疗24h后、治疗48h后、治疗7天后的血清白细胞介素6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha,TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hsCRP)。化学发光法测定IL-6、TNF- $\alpha$ ,试剂盒由SIMENS公司提供,检测仪器为IMMULITE1000免疫分析仪;hsCRP检测方法为胶乳增强免疫透射比浊法,试剂由北京九强生物技术股份有限公司提供,检测仪器

为OLYMPUS AU2700全自动生化分析仪。(2)治疗7天前后危重症评分:治疗前、治疗后7天计算SOFA、APACHE评分。(3)入组后28天全因病死率。(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,两组间比较采用独立样本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(四分位数间距)即M(QR)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 $\chi^2$ 检验,COX回归分析死亡事件的危险因素,并计算HR值及其95%可信区间; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 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,其中试验组35例,对照组34例,两组患者基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 肾脏替代治疗相关指标比较

表1 两组基线资料比较

项目	试验组 (n=35)	对照组 (n=34)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(男/女,例)	18/17	14/20	0.729 <sup>#</sup>	0.393
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	66 $\pm$ 7	65 $\pm$ 8	0.779 <sup>*</sup>	0.439
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$ )	69 $\pm$ 10	70 $\pm$ 11	-0.487 <sup>*</sup>	0.628
基础血清肌酐( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	93.1 $\pm$ 6.9	90.8 $\pm$ 6.7	1.394 <sup>*</sup>	0.168
感染部位			0.002 <sup>*</sup>	0.963
肺部(例)	31	29		
其他(例)	4	5		
合并疾病				
糖尿病(例)	10	8	0.227 <sup>#</sup>	0.633
高血压(例)	14	11	0.437 <sup>#</sup>	0.509
慢性阻塞性肺疾病(例)	20	22	0.414 <sup>#</sup>	0.520
冠心病(例)	7	5	0.336 <sup>#</sup>	0.562
慢性心力衰竭(例)	6	5	0.076 <sup>#</sup>	0.782
SOFA评分( $\bar{x} \pm s$ )	10.6 $\pm$ 3.9	9.9 $\pm$ 3.0	0.786 <sup>*</sup>	0.434
APACHE II评分( $\bar{x} \pm s$ )	21.1 $\pm$ 2.7	20.1 $\pm$ 2.6	1.480 <sup>*</sup>	0.143
机械通气(例)	30	27	0.477 <sup>#</sup>	0.490
静脉用升压药物(例)	31	30	0.000 <sup>*</sup>	1.000
入组前24小时尿量(ml, $\bar{x} \pm s$ )	461 $\pm$ 117	476 $\pm$ 105	-0.541 <sup>*</sup>	0.591

上接表1

项 目	试验组 (n=35)	对照组 (n=34)	$\chi^2/t$ 值	P 值
入组时血清肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	308 $\pm$ 20	302 $\pm$ 18	1.225*	0.225
胱抑素 C (mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.56 $\pm$ 0.05	2.55 $\pm$ 0.05	0.993*	0.324
eGFR [ml/(min $\cdot$ 1.73m <sup>3</sup> ), $\bar{x} \pm s$ ]	17.3 $\pm$ 1.9	17.4 $\pm$ 2.0	-0.277 <sup>#</sup>	0.782
血清尿素氮 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	23.1 $\pm$ 2.8	22.8 $\pm$ 2.3	0.583*	0.562
血清乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	6.38 $\pm$ 2.83	6.50 $\pm$ 3.08	-0.166*	0.868
血钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.30 $\pm$ 0.60	4.27 $\pm$ 0.57	0.183*	0.856
动脉血碳酸氢盐 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	20.70 $\pm$ 1.39	20.63 $\pm$ 1.83	0.190*	0.850
动脉血 PH 值 ( $\bar{x} \pm s$ )	7.29 $\pm$ 0.03	7.28 $\pm$ 0.03	0.663*	0.510

注 #表示  $\chi^2$  值 & 表示校正  $\chi^2$  值 \* 表示  $t$  值 ;SOFA 评分 :器官衰竭评分 ;APACHE 评分 :急性生理及慢性健康评价评分 ;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<sup>[11]</sup>)。

试验组 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。试验组启动 RRT 时间为入组后[4.6(4.4, 5.2)]小时,对照组 RRT 亚组启动 RRT 时间为入组后[41.7(34.9, 51.1)]小时,两组比较差异显著( $Z=-6.320, P<0.001$ )。试验组患者入组后 28 天内总 RRT 时间为[72(56, 96)]小时,对照组 RRT 亚组为[100(30, 148)]小时,两组比较无显

著差异( $Z=-0.510, P=0.610$ )。

2.3 治疗前血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP 水平对 28 天全因病死率的影响

多因素 COX 回归分析显示,治疗前 IL-6、治疗前 TNF- $\alpha$  均为患者 28 天死亡的危险因素,见表 2。

表 2 患者 28 天内死亡事件的多因素 COX 回归分析结果(n=69)

变量	偏回归系数	Wald $\chi^2$	P	HR	HR 的 95% CI	
					下限	上限
治疗前 IL-6	0.006	10.043	0.002	1.006	1.002	1.010
治疗前 TNF- $\alpha$	0.153	6.271	0.012	1.165	1.034	1.313
治疗前 hsCRP	-0.008	0.082	0.775	0.992	0.937	1.050

注 IL-6 :白细胞介素 6 ;TNF- $\alpha$  :肿瘤坏死因子  $\alpha$  ;hsCRP :超敏 C 反应蛋白。

2.4 入组后 7 天内炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP)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( $t=0.557, P=0.579$ )。试验组治疗后均逐渐下降,治疗后 7 天 < 治疗后 48h < 治疗后 24h < 治疗前(两两比较均为  $P<0.001$ ) ;对照组治疗后有升高趋势,治疗后 48h 最高,治疗后 7 天 < 治疗前 < 治疗后 24h < 治疗后 48h(两两比较均为  $P<0.001$ )。组间比较,试验组低于对照组( $F=7.360, P=0.009$ ),见图 1。两组患者治疗 7 天前 TNF- $\alpha$  比较发现,治疗前无显著差异( $t=0.505, P=0.615$ ),试验组治疗后均逐渐下降,治疗后 7 天 < 治疗后 48h < 治疗后

24h < 治疗前(两两比较均为  $P<0.001$ ) ;对照组治疗后有升高趋势,治疗后 48h 最高,治疗后 7 天 < 治疗前 < 治疗后 24h < 治疗后 48h(两两比较均为  $P<0.001$ )。组间比较,试验组低于对照组( $F=32.405, P<0.001$ ) ,见图 2。两组患者治疗 7 天前 hsCRP 比较发现,治疗前差异无统计学意义( $t=1.506, P=0.137$ ),试验组治疗后均逐渐下降,治疗后 7 天 < 治疗后 48h < 治疗后 24h < 治疗前(两两比较均为  $P<0.001$ ) ;对照组治疗后有升高趋势,治疗后 48h 最高,略高于治疗后 24h( $P=1.000$ ) ,高于治疗前( $P<0.001$ ) ,治疗后 7 天 < 治疗前( $P<0.001$ )。组间比较,试验组低于对照组( $F=10.612, P=0.002$ ) ,见图 3。

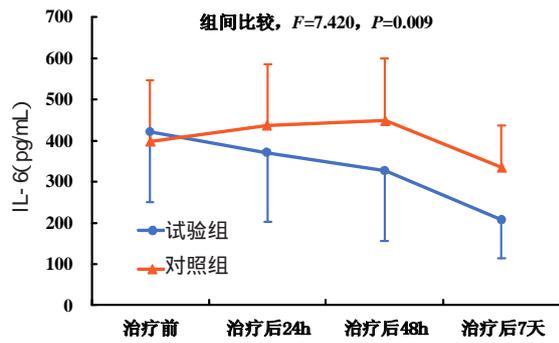


图 1 两组治疗前后血 IL-6 浓度比较

注：数据以均数±标准差表示；●：试验组均数，▲：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 天<治疗前 ( $P<0.001$ )；IL-6：白细胞介素 6。

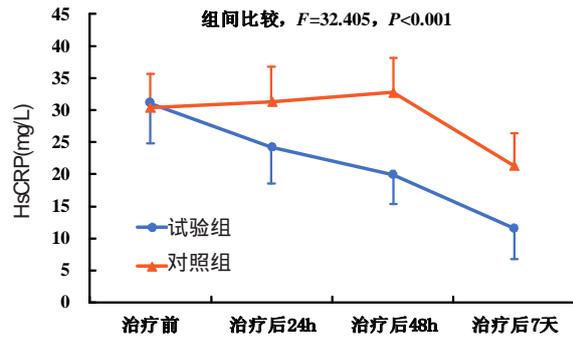


图 2 两组治疗前后血 TNF- A 浓度比较

注：数据以均数±标准差表示；●：试验组均数，▲：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 天<治疗前 ( $P<0.001$ )；TNF- $\alpha$ ：肿瘤坏死因子 $\alpha$ 。

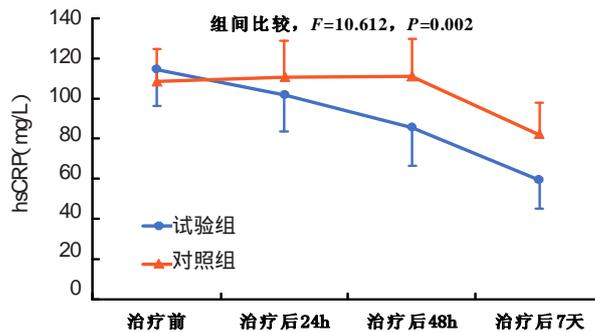


图 3 两组治疗前后血 hsCRP 浓度比较

注：数据以均数±标准差表示，●：试验组均数，▲：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 天<治疗前 ( $P<0.001$ )；hsCRP：超敏 C 反应蛋白。

### 2.5 两组治疗后 7 天内 SOFA 评分、APACHE 评分比较

治疗前两组间 SOFA 评分及 APACHE 评分无显著差异 ( $P>0.05$ )。治疗后 7 天 SOFA 评分比较，试验组较治疗前下降 ( $t=9.877, P<0.001$ )，对照组较治疗前略有下降，但差异无统计学意义 ( $t=1.625, P=0.116$ )；两组间比较无显著差异 ( $t=1.619, P=0.111$ )。APACHE 评分比较，试验组较治疗前下降 ( $t=16.155, P<0.001$ )，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，试验组低于对照组 ( $t=3.298, P=0.002$ )，见表 3。

表 3 入组后 7 天内 SOFA 评分及 APACHE 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SOFA 评分		APACHE II 评分	
	试验组	对照组	试验组	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 天	6.5 ± 4.0 <sup>#</sup>	8.2 ± 3.9	16.4 ± 2.1 <sup>△*</sup>	18.8 ± 3.4

注 SOFA 评分比较，试验组与治疗前比较(\* 为  $P<0.001$ ) 与对照组比较(# 为  $P=0.111$ )。APACHE 评分比较，试验组与治疗前比较( $\Delta$  为  $P<0.001$ ) 与对照组比较(& 为  $P=0.002$ )。

### 2.6 两组患者入组后 28 天内死亡情况比较

入组后 28 天内，所有患者均完成随访。试验组死亡 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%)，与试验组比较差异无统计学意义( $\chi^2=2.844, P=0.241$ )。

### 2.7 肾脏替代治疗相关不良事件比较

患者导管留置时间比较，试验组为( $12 \pm 5$ )天，对照组 RRT 亚组为( $13 \pm 8$ )天，差异无统计学意义 ( $t=-0.602, P=0.551$ )。试验组及对照组 RRT 亚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无显著差异(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。试验组 3 例、对照组 RRT 亚组 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，见表 4。

表4 两组肾脏替代治疗相关不良事件比较

	试验组 (n=35)	对照组RRT 亚组 (n=22)	Fisher确切 概率
导管相关(例)			
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。

### 3 讨论

脓毒症本质上是由感染引起机体失控的炎症反应,进而导致多器官功能障碍<sup>[2]</sup>。脓症患者多种炎症因子(如IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP等)水平上调,随着病情的进展逐渐升高,高水平的炎症因子可预测脓毒症28天病死率<sup>[3]</sup>。本研究结果显示治疗前血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平升高将增加脓毒症合并AKI 3期患者28天死亡风险。脓毒症是AKI的常见病因,在重症监护病房,约50%的患者AKI的病因为脓毒症<sup>[12]</sup>。在内毒素诱导的小鼠脓毒症AKI模型中,小鼠血清TNF- $\alpha$ 水平升高,当TNF- $\alpha$ 被中和后,肾损伤的程度减轻,因此推断TNF- $\alpha$ 可能是脓毒症AKI的发病机制之一<sup>[13]</sup>。AKI增加了脓毒症的死亡风险<sup>[4]</sup>。研究显示,随着AKI分期的加重,死亡风险逐渐升高,相对于AKI1期、AKI2期(OR=1.89,95%CI:1.53~2.32)、AKI3期(OR=2.05,95%CI:1.54~2.74)死亡风险明显增加<sup>[14]</sup>。

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RRT。RRT有多种治疗模式,本研究所采用的连续性血液透析滤过联合血液灌流属于广义的杂合肾脏替代治疗模式<sup>[15]</sup>。本研究RRT所用血滤器REXEED™-18AC为聚砜膜,具有非特异性吸附炎症因子的作用<sup>[16]</sup>;血液灌流采用的MG350灌流器中吸附剂为苯乙烯-二乙烯苯大孔吸附树脂,平均孔径10.05nm,可有效吸附炎症因子,并且采用亲水分子接枝包膜,生物相容性好。结果显示试验组治疗后各项炎症因子水平迅速下降,而对照组各项炎症因子水平入组后有升高趋势,入组后48小时达到最高峰,这与对照组RRT亚组患者启动RRT的时间42小时基本吻合。因此可以推断,本研究所采用的杂合肾脏替代治疗

有迅速清除炎症因子的作用。治疗后7天两组患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP水平均较治疗前下降,且试验组显著低于对照组( $P<0.05$ ),与郭万里等<sup>[17]</sup>及彭川等<sup>[18]</sup>研究结果相似。

SOFA评分、APACHE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<sup>[9]</sup>将SOFA评分作为诊断脓毒症的重要依据。本研究结果显示,尽管两组间治疗后7天SOFA评分比较无显著差异,但试验组APACHE评分低于对照组,组内比较,试验组此两项评分在7天后均较治疗前下降,而对照组与治疗前比较无显著差异。据此推断杂合肾脏替代治疗有减轻患者病情的作用。

虽然杂合肾脏替代治疗降低了脓毒症合并AKI 3期患者的血清炎症因子水平,但并未显著降低患者28天全因病死率。但常均等<sup>[9]</sup>的研究显示,单用血液灌流即可降低脓症患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平,并降低脓毒症患者的ICU病死率。结果不一致的原因考虑:(1)纳入的病例特征不一致,常均等<sup>[9]</sup>的研究纳入的为脓毒症非AKI患者,本研究纳入的为脓毒症合并AKI 3期患者;(2)本研究对照组有近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,由于RRT清除炎症因子的作用,缩小了本研究试验组及对照组炎症因子水平的差距,从而可能缩小了病死率的差距。

综上所述,血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平升高将增加脓毒症合并AKI 3期患者28天死亡风险,杂合肾脏替代治疗可降低患者血清炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 、hsCRP水平,但未显著降低患者28天全因病死率。

本研究的局限性为:(1)研究的病例数较少;(2)所纳入的人群为脓毒症合并AKI 3期患者,不能推广至所有脓症患者。期待更多的多中心、大样本研究。

#### 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] 何小军, 马岳峰. 脓毒症: 我们能做些什么? [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(5): 481-483.
- [3] 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
- [4] 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
- [5] Fani F ,Regolisti G ,Delsante M ,et al.Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J].J Nephrol 2017
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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 -  $\alpha$  清除效果的分析[J].中华危重病急救医学 ,2014 ,26(9) :676- 678
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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
- [12] Albaidi R ,Basu R K ,Goldstein S L ,et al.Sepsis-associated acute kidney injury[J].Semin Nephrol 2015 ,35(1) :2- 11
- [13] Knotek M ,Rogachev B ,Wang W ,et al.Endotoxemic renal failure in mice.Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase[J].Kidney Int 2001 ,59(6) :2243- 2249
- [14] Yang L ,Xing G ,Wang L ,et al.Acute kidney injury in China a cross-sectional survey[J].Lancet 2015 ,386(10002) :1465- 1471
- [15] 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
- [16] 谢红浪 ,季大玺.不同透析膜的生物特性及临床应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志 2004 ,13(4) :374- 377
- [17] 郭万里 ,雷晋 ,段鹏 ,等.严重烧伤早期间歇性血液滤过联合血液灌流防治脓毒症的临床研究[J].中华烧伤杂志 2015 ,31(4) :248- 253
- [18] 彭川 ,韩文龙.连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流在脓毒症急性肾损伤患者中的应用效果分析[J].现代中西医结合杂志 2017 ,26(32) :3626- 3628

[收稿日期 2018- 04- 10]