

连续性血液净化对严重脓毒症患者炎症因子、血流动力学及免疫功能的影响

郭亚红¹, 马小红², 李清¹, 李红兵³, 罗兵⁴

(1.渭南市中心医院急诊科, 陕西 渭南 714000;

2.渭南市中心医院病案室, 陕西 渭南 714000;

3.渭南市中心医院感染科, 陕西 渭南 714000;

4.安康市中心医院综合内科, 陕西 安康 725000)

【摘要】目的 探讨连续性血液净化对严重脓毒症患者炎症因子、血流动力学及免疫功能的影响。**方法** 选择渭南市中心医院 2014 年 1 月至 2017 年 12 月期间收治的 56 例严重脓毒症患者为研究对象, 根据随机数表法将患者分为观察组和对照组, 每组 28 例, 对照组给予常规抗感染等治疗, 观察组在此基础上联合应用连续性血液净化, 比较治疗前及治疗 3 d 后两组患者的炎症因子、血流动力学[包括平均动脉压(MAP)、心率(HR)及全身血管阻力指数(SVRI)]及免疫功能(CD4⁺/CD8⁺)水平。**结果** 治疗 3 d 后, 观察组患者的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6 (IL-6)水平分别为(99.45 \pm 22.18) pg/mL、(146.71 \pm 29.46) pg/mL, 明显低于对照组的(120.26 \pm 25.35) pg/mL、(168.73 \pm 27.48) pg/mL, CD4⁺/CD8⁺水平为(1.48 \pm 0.22), 明显高于对照组的(1.35 \pm 0.18), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组与对照组患者 MAP 及 SVRI 分别为(95.08 \pm 20.63) mmHg、(106.52 \pm 10.39)和(93.54 \pm 22.69) mmHg、(91.47 \pm 12.62), 均较治疗前明显升高, HR 则分别为(90.08 \pm 12.83)次/min、(93.34 \pm 13.26)次/min, 均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组 SVRI 水平为(106.52 \pm 10.39), 明显高于对照组的(91.47 \pm 12.62), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的病死率为 17.86%, 与对照组的 25.00% 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 连续性血液净化治疗严重脓毒症可有效降低炎症因子水平, 维持血流动力学的稳定, 改善免疫功能。

【关键词】 脓毒症; 连续性血液净化; 炎症因子; 血流动力学; 免疫功能

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)23-3260-03

Effect of continuous blood purification on inflammatory factors, hemodynamics and immune function in patients with severe sepsis. GUO Ya-hong¹, MA Xiao-hong², LI Qing¹, LI Hong-bing³, LUO Bing⁴. 1. Department of Emergency, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Medical Record, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Infectious Disease, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, CHINA; 4. Department of Comprehensive Internal Medicine, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】Objective To investigate the effects of continuous blood purification on inflammatory factors, hemodynamics and immune function in patients with severe sepsis. **Methods** A total of 56 patients with severe sepsis treated in the Weinan Central Hospital from January 2014 to December 2017 were enrolled in the study. They were randomly divided into a control group ($n=28$) and an observation group ($n=28$) according to the random number table methods. The control group was treated with routine anti-infective treatment, and the observation group was treated with continuous blood purification on the above basis. The inflammatory factors and hemodynamics (including mean arterial pressure [MAP], heart rate [HR] and systemic vascular resistance index [SVRI]) and immune function (CD4⁺/CD8⁺) levels were compared between the two groups before treatment and after three days of treatment. **Results** After 3 days of treatment, the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the observation group were (99.45 \pm 22.18) pg/mL and (146.71 \pm 29.46) pg/mL, respectively, which were significantly lower than (120.26 \pm 25.35) pg/mL and (168.73 \pm 27.48) pg/mL in the control group; the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in the observation group was (1.48 \pm 0.22), which was significantly higher than (1.35 \pm 0.18) in the control group; all differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the MAP and SVRI in the observation group and the control group were (95.08 \pm 20.63) mmHg, (106.52 \pm 10.39) and (93.54 \pm 22.69) mmHg, (91.47 \pm 12.62), respectively, which were significantly higher than those before treatment; the HR was (90.08 \pm 12.83) times/min and (93.34 \pm 13.26) times/min, respectively, which were significantly lower than those before treatment; all differences were statistically significant ($P < 0.05$). And the SVRI level of the observation group (106.52 \pm 10.39) was significantly higher than (91.47 \pm 12.62) in the control group ($P < 0.05$). The mortality rate in the observation group was 17.86%, which was similar with 25.00% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Continuous blood purification in the treatment of severe sepsis can effectively reduce the levels of inflammatory factors, maintain the stability of hemodynamics, and improve the immune function.

【Key words】 Sepsis; Continuous blood purification; Inflammatory factors; Hemodynamics; Immune function

基金项目: 国家科技重大专项项目(编号: 2017ZX10305501-002-003)

通讯作者: 罗兵。E-mail: 13891538057@139.com

脓毒症(sepsis)是临床上常见危重疾病,指各种感染或创伤等多种因素引起的全身炎症反应综合征。严重脓毒症指在脓毒症的基础上进一步合并器官功能障碍或组织灌注不足或低血压,此时患者的病死率可高达30%~50%^[1],目前居于重症监护室(ICU)危重病患者死亡原因前列。研究认为脓毒症病理生理改变主要包括早期的过度炎症反应及后期的免疫抑制阶段,容易使患者受到二次感染^[2]。近年来,连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)已成为ICU危重疾病的救治中的重要支持技术。本研究探讨了其对严重脓症患者炎症因子、血流动力学及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2017年12月期间渭南市中心医院收治的56例严重脓症患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合脓毒症诊断标准^[3],器官功能障碍符合Marshall标准^[4];③发病时间在6h以内。排除标准:①年龄 < 18 岁;②急性心肌梗死、自身免疫系统疾病、凝血功能障碍及恶性肿瘤患者;③妊娠期或者哺乳期患者。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组28例,观察组中男性15例,女性13例;年龄19~75岁,平均(55.9 \pm 12.7)岁;急性生理学与慢性健康状况II(APACHE II)评分为16~25分,平均(23.5 \pm 4.3)分;根据感染类型分为肺部感染10例、泌尿系感染8例、胆道感染4例、肠道感染2例,其他4例。对照组中男性17例,女性11例;年龄22~73岁,平均(54.6 \pm 13.1)岁;APACHE II评分16~26分,平均(22.9 \pm 4.2)分;感染类型包括肺部感染12例、泌尿系感染7例、胆道感染3例、肠道感染3例,其他3例。两组患者的年龄、性别、APACHE II评分、感染类型等临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者或患者家属均对本研究知情同意,签署知情同意书。

1.2 研究方法 对照组患者按脓毒症治疗原则

给予目标针对性治疗,内容包括:原发病的治疗,去除感染诱因及控制感染、液体复苏、纠正酸中毒、维持水电解质平衡,以及呼吸支持及营养支持、循环支持等。观察组基础治疗与对照组相同,在此基础上联合应用CBP,方法:首先置入临时透析导管,建立血管通路,可以选择股静脉或颈内静脉将导管置入;治疗模式选择连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式,血流量为200~250 mL/min,置换液选择成品置换液(碳酸盐浓度:35 mmol/L),前稀释速度3~4 L/h,根据患者病情设定超滤量及低分子肝素用量,以12~24 h为一个治疗周期,根据患者的具体病情,CVVH治疗次数为3~5次。

1.3 观察指标与检测方法 分别在治疗前及治疗后3 d抽取清晨空腹外周静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫分析法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6 (IL-6)水平,采用流式细胞计数仪测定CD4⁺/CD8⁺水平;治疗前后记录血流动力学指标,如平均动脉压(MAP)、心率(HR)及全身血管阻力指数(SVRI)。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数的比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的炎症指标及免疫功能指标比较 治疗前,观察组与对照组患者的血清TNF- α 及IL-6水平、CD4⁺/CD8⁺水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗3 d后,两组患者的血清TNF- α 及IL-6水平均降低,CD4⁺/CD8⁺水平升高,且观察组优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后血流动力学指标比较 治疗前,观察组与对照组患者的MAP、HR及SVRI比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗3 d后,两组患者的MAP及SVRI均升高明显,HR则降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,观察组SVRI水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组患者治疗前后的炎症指标及免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28	202.34 \pm 35.18	146.71 \pm 29.46 ^a	152.54 \pm 41.34	99.45 \pm 22.18 ^a	1.22 \pm 0.17	1.48 \pm 0.22 ^a
对照组	28	213.62 \pm 37.41	168.73 \pm 27.48 ^a	158.64 \pm 46.87	120.26 \pm 25.35	1.24 \pm 0.14	1.35 \pm 0.18
t 值		1.143	3.015	0.887	4.128	0.039	2.224
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后的血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MAP (mmHg)		HR (次/min)		SVR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28	62.15 \pm 12.87	95.08 \pm 20.63 ^a	118.74 \pm 30.26	90.08 \pm 12.83 ^a	66.28 \pm 18.07	106.52 \pm 10.39 ^a
对照组	28	63.64 \pm 13.12	93.54 \pm 22.69 ^a	116.69 \pm 32.17	93.34 \pm 13.26 ^a	67.64 \pm 18.43	91.47 \pm 12.62 ^a
t 值		0.289	0.766	0.348	0.854	0.029	4.923
P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者的病死率比较 观察组患者治疗期间死亡 5 例,死亡率为 17.86%,对照组死亡 7 例,死亡率为 25.00%,两组患者病死率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.424, P>0.05$)。

3 讨论

脓毒症是严重创伤(烧伤)、休克、大型手术、缺氧及缺血再灌注损伤之后的常见并发症,可以进一步发展为严重脓毒症,其引起的患者死亡率居高不下^[5]。脓毒症发病机制复杂,目前认为机体在感染的基础上发生失控的炎症反应及免疫功能失衡是其发病的重要环节^[6]。早期重要的起病原因因为细菌内毒素介导激活、活化 NF- κ B 和 ERK 等因子^[7],进而促进释放多种促炎细胞因子,出现失控的、持久性的炎症反应,且一系列的炎症因子形成网络系统,相互作用使炎症反应级联放大而形成瀑布效应;随着病情的进展,病程后期免疫抑制增强,增加了机体对病原体的易感性^[8-9]。由于全身炎症反应综合征对机体造成的损伤,脓毒症患者可进一步发展为 MODS,危及患者的生命安全。因此临床上需要进行积极干预,以起到逆转病程进展、改善患者预后的目的^[10]。连续性血液净化技术是在间歇性血液透析基础上发展而来的,既往多应用于重症急性肾功能衰竭的治疗,近年来在心力衰竭、重症急性胰腺炎等危重疾病的救治中取得了肯定的临床疗效,且成为重要的危重症患者的生命支持治疗手段^[11]。CBP 最大的优势在于克服了常规血液透析等血液净化技术存在的血流动力学波动大、容易发生透析失衡等缺点,而具有较好的血流动力学稳定性,可以持续缓慢地清除毒素、水分,为营养支持、抗感染、输血等治疗手段的实施提供保障;另一方面,CBP 使用的滤器的膜孔径较大,通过强大的对流作用及相对较强的吸附作用,清除如炎症介质等中大分子物质,降低炎症因子的浓度;也有研究指出 CBP 具有重建机体免疫稳态的重要作用^[12]。TNF- α 及 IL-6 被认为是脓毒症早期机体全身性炎症反应的重要促炎因子^[13],本研究观察组患者治疗后血清 TNF- α 及 IL-6 下降程度明显高于对照组,进一步说明了 CBP 具有重要的清除炎症因子的作用。

严重脓毒性症患者的血流动力学影响因素较多,早期表现为高排低阻型病变,即出现动脉系统病理性扩张、心输出量增加,晚期则表现为高排低阻型(或者低排高阻型)病变,血流动力学的不稳定严重影响患者的预后^[14]。本研究对两组患者的血流动力学指标进行了观察,发现治疗后患者的血流动力学指标 MAP 及 SVRI、HR 均有显著改善;且治疗后,观察组 SVRI 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这一结果提示,CBP 有助于改善严重脓毒症患者的血流动力学指标。随着对脓毒症病理生理过程研究的深入,免疫麻痹概念的提出及免疫状态的监测越来越引起人们的重视^[15-16]。越来越多的研究证实 CBP 可以调节机体免疫功能,如张鹏等^[17]以重症急性胰腺炎患者为研究对象,发现 CBP 治疗不仅可以有效

清除循环内致炎性细胞因子,并且可以升高单核细胞数量上升,改善抗原呈递功能,使患者的免疫抑制状态有效得以改善。T 淋巴细胞是反应机体细胞免疫功能的重要指标,其中 CD4⁺ 与 CD8⁺ 存在平衡关系,其比值下降则表明细胞免疫功能低下^[18]。本研究结果表明,治疗后观察组患者 CD4⁺/CD8⁺ 改善程度更高,证实了 CBP 对脓毒症患者免疫功能的改善作用。此外,本研究未观察到两组患者病死率存在差异,可能与本研究样本量较小有一定的关系,因而关于 CBP 对脓毒症患者预后的影响尚需进一步的深入研究。

综上所述,连续性血液净化治疗严重脓毒症,可有效降低血清炎症因子水平,维持血流动力学的稳定,改善免疫功能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 黄鹂,张丽娜,艾宇航.脓毒症的流行病学特点及其死亡危险因素分析[J].中国急救医学,2012,32(10):929-932.
- [2] 马焕先,史宪杰,梁雨荣.脓毒症合并全身性毛细血管渗漏综合征的诊疗分析[J].中华外科杂志,2017,55(9):702-707.
- [3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [4] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. Crit Care Med, 1995, 23(10): 1638-1652.
- [5] 李岩,李春盛. SAPS 3-PIRO 与其他评分方法对严重脓毒症患者 28 天预后的比较[J].中华急诊医学杂志,2015,24(1):55-61.
- [6] 任宏生,丁敏,马海红,等.阿托伐他汀联合低分子肝素对脓毒症大鼠炎症反应及肺脏的保护作用[J].中华危重病急救医学,2016,28(5):427-432.
- [7] 梁英健,李鑫,张晓娟,等. NF- κ B 在脓毒症血浆诱导的内皮细胞损伤和凋亡中的作用[J].中国病理生理杂志,2013,29(8):1508-1511.
- [8] 付圆.脓毒症发病机制的研究进展[J].中国现代医生,2014,52(11):155-157.
- [9] 穆雪鸥,傅应云,韩雪梅,等.脓毒症患者免疫失衡与疾病严重程度的关系[J].中国急救医学,2012,32(2):120-123.
- [10] 吴先龙.严重脓毒症早期应用集束化治疗的依从性及对病死率的影响[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(1):92-93.
- [11] 周瑞祥,戴伟.连续性血液净化治疗危重疾病合并严重 ARDS 的临床研究[J].中国血液净化,2016,15(8):396-400.
- [12] 龚芳,艾宇航,黄绍华,等.连续性血液净化对重症胰腺炎患者炎症因子、内毒素及肠道黏膜屏障功能的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(10):1849-1851,1895..
- [13] 岳茂兴,徐冰心,李瑛,等.创伤脓毒症患者血浆中 IL-12p70、TNF- α 、IL-1b、IL-6、IL-8、IL-10 的变化及其意义[J].中华创伤杂志,2012,28(12):1117-1119.
- [14] 彭相虹,赵鸣雁.脓毒症急性肾损伤的血流动力学机制进展[J].医学研究杂志,2016,45(7):167-169.
- [15] 王会迟,李兰,王杨,等.脓毒症患者严重程度与血流动力学指标和 NT-proBNP 的相关性[J].海南医学,2017,28(9):1390-1394.
- [16] 王首江,邢柏.机体免疫功能与脓毒症关系的研究进展[J].海南医学,2016,27(7):1129-1131.
- [17] 张鹏,刘志红,陈朝红,等.连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者免疫内稳态影响的临床对照研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(4):308-315.
- [18] 张映城,赵婧,顾雨芳,等.外周血免疫细胞亚群及肿瘤标记物对胃大部切除术后患者预后预测的应用价值[J].现代生物医学进展,2014,15(2):302-307.

(收稿日期:2018-09-25)