

持续低效血液透析联合血液灌流治疗脓毒症的疗效及对肾脏的保护作用

马黎丽 富琳岩 沈 英

摘 要 **目的** 探讨持续低效血液透析(SLED)联合血液灌流(HP)治疗脓毒症的临床疗效,以及其对肾脏的保护作用。**方法** 将 62 例脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者随机等分为联合组和对照组,在常规治疗的基础上,对照组应用 HP 治疗,透析时间为每日 2h,联合组初始治疗 2h HP 和 SLED 同时进行,2h 后继续行 SLED 治疗 10~12h。两组均治疗 3 天。分别于治疗前后检测炎症因子、肾功能及心功能指标,同时观察两组患者的血流动力学改善情况。**结果** 与治疗前比较,治疗后 12、24、48h,两组 IL-6、IL-10、TNF- α 及 Scr、BNP 均明显改善($P < 0.05$),而联合组治疗后 48h 的各炎症因子显著低于对照组,治疗后 12、24、48h 联合组 Scr、BNP 水平均显著低于对照组($P < 0.05$);联合组治疗后 12、24、48h 之间 CVP、MAP 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),而上述各时点 CVP、MAP 水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** HP+SLED 治疗脓毒症合并 AKI 患者,可有效清除体内炎性介质,促进肾功能恢复,稳定血流动力学状态。

关键词 持续低效血液透析 血液灌流 脓毒症 急性肾损伤

中图分类号 R459.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.042

Effect and Protection for the Kidney of Sustained Low-efficient Dialysis Combined with Hemoperfusion in Sepsis Patients. Ma Lili, Fu Linyan, Shen Ying. Department of Internal Medicine, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To explore the clinical effect of sustained low-efficient dialysis (SLED) combined with hemoperfusion (HP) in sepsis patients, and its protection for the kidney. **Methods** Sixty two patients of sepsis with acute kidney injury (AKI) were randomly divided into two groups. Based on routine treatment, control group ($n = 31$) was treated with HP alone for 2h per day, and combined group ($n = 31$) was treated with HP and SLED at the first 2h, and SLED for the next 10-12h. All the patients were treated for 3 days. The inflammation factors and index of renal function were detected before and after treatment, and change of haemodynamics were observed and analyzed. **Results** After treatment for 12, 24, 48h, the TNF- α , IL-6, IL-10 and Scr, BNP in both groups were all improved, while the inflammation factors in combined groups at 48h after treatment were significantly lower than those in control group, and levels of Scr and BNP at 12, 24, 48h after treatment were all lower than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant differences on the levels of CVP, MAP at 12, 24, 48h after treatment in combined groups ($P > 0.05$), while these indicators were all higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** HP combined with SLED in treating sepsis with AKI can effectively remove inflammatory mediators, promote kidney function recovery and stability of hemodynamic.

Key words Sustained low-efficient dialysis; Hemoperfusion; Sepsis; Acute kidney injury

脓毒症是感染、创伤、中毒、外科手术等诱发的全身炎症反应,一直是 ICU 患者的主要死亡原因,病死率高达 30%~70%^[1,2]。同时研究认为,60% 的严重脓毒症患者常伴发急性肾损伤(AKI),而 30%~50% 脓毒症合并 AKI 患者需采用肾脏替代治疗。现研究已证实,早期有效清除体内炎性介质,减轻全身炎症反应,对于遏制脓毒症的进展,改善患者预后至关重要,其中血液灌流(HP)是临床上应用较为广泛的血液净化方法,但无法控制容量是其最大缺陷,可能会

影响血流动力学稳定性^[3,4]。近年来,持续低效血液透析(SLED)作为一种新型的血液净化方式已逐渐被临床所提倡,尤其适用于危重患者,但其对脓毒症合并 AKI 患者的疗效研究仍较少。为了进一步明确上述治疗效果,本研究探讨 SLED 联合 HP 在脓毒症中的应用价值,及其对肾脏的保护作用。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2010 年 1 月~2015 年 6 月在笔者医院收治的脓毒症患者,共 62 例。入组标准:①均符合 2003 年国际脓毒症诊断标准,且伴 AKI,即肾脏结构及功能障碍,包括血、尿检查或影像

学的异常或肾小球滤过率 (GFR) < 60ml/(min · 1.73m²),时间低于 3 个月^[5,6];②患者年龄 18 ~ 70 岁;③排除终末期肾脏病维持血液透析,慢性肾脏疾病终末期及其他慢性肾功能障碍,出血倾向,长期服用免疫抑制剂者。62 例患者中,其中男性 29 例,女性 33 例;患者年龄 49 ~ 72 岁,平均年龄 52.6 ± 5.1

岁。原发病:重症胰腺炎 21 例,重症肺炎 34 例,腹腔感染 7 例。急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II 评分) > 12 分。将患者按照治疗方法的不同,分为联合组和对照组,各 31 例。两组患者在性别、年龄、原发病、APACHE II 评分等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组患者基本资料比较

组别	n	性别(男性/女性)	年龄(岁)	原发病(n)		
				重症胰腺炎	重症肺炎	腹腔感染
联合组	31	13/18	53.8 ± 5.5	10	19	2
对照组	31	16/15	51.7 ± 5.0	11	15	5
t/χ^2		0.58	1.57		1.80	
P		>0.05	>0.05		>0.05	

2. 方法:(1)基础治疗:所有患者入院后均按《国际脓毒症诊疗指南》进行对症治疗,包括机械通气、抗感染、控制血糖、液体复苏、纠正水电解质紊乱及营养支持等治疗^[7]。(2)HP 联合 SLED 方案:联合组 HP 采用瑞典金宝公司的 Prismaflex 金宝血液净化机和 Ployflux 透析器,珠海健帆生物科技股份有限公司的 HA-330 树脂灌流器。采用 Seldinger 技术行右股静脉置管,建立血管通路,血流速度为 150 ~ 200ml/min。初始治疗 2h HP 和 SLED 同时进行,灌流器串联于血液透析器之后,2h 后去除灌流器,继续行 SLED 治疗,透析液为医院自制的碳酸氢盐,采用低血流速度(150 ~ 200ml/min)和低透析液流速(250 ~ 300ml/min),透析时间 10 ~ 12h。低分子肝素(速避凝)抗凝,每隔 6 ~ 8h 4000 ~ 6000IU,根据患者的活化凝血时间调整肝素剂量。24h 重复治疗 1 次,连续治疗 3 天。(3)HP 方案:对照组单纯进行 HP 治疗,治疗方法同联合组,每日治疗 2h,连续 3 天。

3. 观察指标:(1)炎性因子、肾功能及心功能指标检测:分别于治疗前(0h)、治疗后 12、24、48h 后检

测患者的白介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子及血肌酐(Scr)、脑钠肽(BNP)水平的变化。(2)血流动力学指标:留置中心静脉及股静脉穿刺管,分别于治疗前(0h)、治疗后 12、24、48h 后监测平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行分析处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,两两比较采用 q 检验,计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组炎性因子、肾功能及心功能指标比较:两组在治疗前(0h)、治疗后 12、24h IL-6、IL-10、TNF- α 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 12、24、48h,两组各炎性因子及 Scr、BNP 均明显改善 ($P < 0.05$),而联合组治疗后 48h 的各炎性因子显著低于对照组,治疗后 12、24、48h 联合组 Scr、BNP 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组不同时点炎性因子、肾功能及心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	亚组	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	Scr (μ mol/L)	BNP (ng/L)
联合组	31	0h	91.5 ± 40.5	190.6 ± 75.7	8.4 ± 2.6	403.7 ± 41.1	439.1 ± 141.4
		12h	76.6 ± 32.6 *	182.9 ± 55.5 *	6.8 ± 1.4 *	245.4 ± 29.3 **	301.1 ± 120.5 **
		24h	43.5 ± 25.7 *	172.7 ± 54.3 *	5.3 ± 1.2 *	122.8 ± 22.6 **	249.1 ± 80.6 **
		48h	37.4 ± 23.8 **	134.7 ± 48.6 **	3.3 ± 0.7 **	91.4 ± 14.4 **	152.4 ± 63.1 **
		F	21.36	5.40	54.99	76.21	30.24
		P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	31	0h	90.3 ± 43.6	192.5 ± 67.2	8.7 ± 2.1	397.4 ± 44.1	441.7 ± 150.4
		12h	75.2 ± 35.7 *	180.1 ± 59.7 *	7.0 ± 1.0 *	288.2 ± 32.5 *	348.1 ± 132.4 *
		24h	51.2 ± 24.5 *	177.1 ± 33.2 *	5.9 ± 1.2 *	200.3 ± 25.4 *	301.5 ± 100.5 *
		48h	42.4 ± 25.3 *	165.5 ± 67.1 *	5.7 ± 1.5 *	119.4 ± 22.8 *	229.4 ± 82.3 *
		F	13.53	5.02	9.37	25.12	27.64
		P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 0h 比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, # $P < 0.05$

2. 两组血流动力学指标比较:治疗前(0h),两组 CVP、MAP 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 CVP、MAP 均有显著改善($P < 0.05$);联合组治疗后 12、24、48h 之间 CVP、MAP 水平

比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),且上述各时点 CVP、MAP 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 3 两组不同时点血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg[▲])

观察项目	组别	n	0h	12h	24h	48h	F	P
CVP	联合组	31	63.7 ± 5.8	82.2 ± 6.3 ^{*Δ}	83.2 ± 5.5 ^{*Δ}	86.4 ± 4.6 ^{*Δ}	104.93	0.05
	对照组	31	62.6 ± 5.7	70.9 ± 5.7 [*]	77.7 ± 4.4 ^{*#}	79.2 ± 5.7 ^{*#}	79.26	0.05
MAP	联合组	31	63.7 ± 8.6	79.0 ± 8.3 ^{*Δ}	81.8 ± 8.4 ^{*Δ}	83.4 ± 6.2 ^{*Δ}	92.15	0.05
	对照组	31	62.4 ± 7.4	67.8 ± 6.2 [*]	72.9 ± 5.3 ^{*#}	76.5 ± 5.9 ^{*Δ}	75.24	0.05

与 0h 比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 12h 比较, [#] $P < 0.05$; 与对照组比较, ^Δ $P < 0.05$; [▲]1mmHg = 0.133kPa

讨 论

现研究认为,微循环的改变、肾脏低灌注和缺血、炎性介质 IL-6、TNF- α 及白细胞浸润等均为脓毒症并发 AKI 的原因,而体内各种炎性介质或毒性代谢产物的潴留是影响患者生存与预后的重要因素^[8,9]。目前,临床上主要根据《国际脓毒症诊疗指南》进行抗感染、液体复苏及营养支持等治疗,同时通过血液净化有效清除炎性介质。现研究发现,10%~20% 的脓毒症患者需要接受肾脏替代治疗,而 30%~50% 合并 AKI 的脓毒症患者在治疗过程中需不同形式的肾脏替代治疗^[10]。HP 作为一种血液净化手段,多应用于救治重症急性胰腺炎、中毒或肾功能不全患者的器官支持等方面,尤其对血液中高分子物质的清除吸附效果优于血液滤过和血液透析,但 HP 在容量控制方法存在不足,易导致组织低灌注或高灌注,进一步加重器官功能损害^[11]。但由于炎性介质数量众多、网络复杂,单纯依靠 HP 的清除效果仍不满意。

SLED 是一种杂合式肾脏替代治疗方法,兼具间歇性血液透析和连续性肾脏替代治疗的优点,通过低血流量、低透析液流量持续治疗 8~12h,主要通过弥散方式清除清除低分子物质,现已广泛应用于危重症患者多器官功能障碍综合征、急性中毒治疗中,尤其在伴有 AKI 的应用愈发受到重视^[12]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后两组 12、24、48h,IL-6、IL-10、TNF- α 均明显改善($P < 0.05$),而联合组治疗后 48h 的各炎性因子显著低于对照组($P < 0.05$),说明 HP+SLED 可实现优势互补,有效清除体内的炎性因子,减少炎性反应对机体的损伤。

进一步分析发现,治疗后 12、24、48h 联合组 Scr 水平均显著低于对照($P < 0.05$),表明 HP+SLED 保证了充足的治疗时间,对炎性因子产生持续的清除

作用,从而可有效阻断 AKI 的进展,保护肾脏功能,降低肾衰竭的发生^[13]。本研究结果中联合组 BNP 水平治疗后显著下降,提示心功能明显改善。有研究显示,SLED 对高龄肾衰竭患者的营养状况的改善也明显优于常规血液透析。此外,两组治疗后血流动力学均有所改善,但联合组可在较短时间内使血流动力学指标趋于正常水平,并保持相对稳定^[14]。究其原因可能是 SLED 单位时间内溶质清除低效,总的溶质清除高效,更符合人体的生理特点。也有研究认为,SLED 无输液限制,能随时调整液体平衡,为临床液体复苏提供方便^[15]。

综上所述,HP+SLED 治疗脓毒症可实现优势互补,有效清除体内炎性介质,阻断 AKI 进展,促进肾功能恢复,稳定血流动力学状态。鉴于本研究样本量有限,观察时间尚短,该方案对脓毒症患者预后的影响有待于积累样本后开展进一步研究。

参考文献

- Barochia AV, Cui X, Eichacker PQ. The surviving sepsis campaign's revised sepsis bundles[J]. Curr Infect Dis Rep, 2013, 15(5): 385-393
- 孙树印, 刘云海, 陈玉国. 脓毒症的治疗进展[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 499-501
- Plataki M, Kashani K, Cabello - Garza J, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(7): 1744-1751
- 程骏章, 胡守亮, 卢宏柱, 等. 持续低效血液透析与连续性血液净化在危重症患者治疗中的效果[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(8): 874-877
- Ward PA. New approaches to the study of sepsis[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(12): 1234-1243
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and inform at ion technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group[J]. Crit Care, 2004, 8: R204

(转第 120 页)

者对日本透析医学会登记的 MHD 患者数据进行了回顾性研究,发现血肌酐水平的降低与临床不良预后(心源性死亡、脑死)相关,参考 MHD 患者血肌酐水平来评估患者预后具有一定的临床价值^[17]。

由于血液透析患者透析间期体液容量的增加以及透析过程中超滤脱水,使得该人群血压波动性较其他人群更为明显,影响因素也更多,具有特殊性。已有研究采用评估 MHD 患者 BPV 的方式有 24h 动态血压监测观察夜间杓型血压的消失,多次测定透析前血压并确定透析间期 BPV^[5, 6]。还有研究观察透析过程中 BPV,对于 MHD 患者,哪种 BPV 评估方法对患者的预后更具有临床预测价值,仍需开展进一步研究来明确^[11]。

参考文献

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [J]. *Lancet*, 2002, 360(9349): 1903-1913
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905
- Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, *et al.* Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 2013, 62(4): 698-705
- Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, *et al.* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study [J]. *Hypertension*, 2000, 36(5): 901-906
- Tozawa M, Iseki K, Yoshi S, *et al.* Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(8): 1976-1981
- Brunelli SM, Thadhani RI, Lynch KE, *et al.* Association between long-term blood pressure variability and mortality among incident hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(4): 716-726
- Rossignol P, Cridlig J, Leheret P, *et al.* Visit-to-visit blood pres-

sure variability is a strong predictor of cardiovascular events in hemodialysis: insights from FOSIDIAL [J]. *Hypertension*, 2012, 60(2): 339-346

- Chang TI, Flythe JE, Brunelli SM, *et al.* Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(1): 18-24
- Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, *et al.* Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2014, 64(5): 965-968
- Matsumae T, Abe Y, Murakami G, *et al.* Effects of glucose metabolism on aortic pulse wave velocity in hemodialysis patients with and without diabetes [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(7): 1365-1372
- Flythe JE, Kunaparaju S, Dinesh K, *et al.* Factors associated with intradialytic systolic blood pressure variability [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(3): 409-418
- Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, *et al.* Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990) [J]. *Kidney Int*, 1993, 43(2): 404-409
- Lertdumrongluk P, Rhee CM, Park J, *et al.* Association of serum phosphorus concentration with mortality in elderly and nonelderly hemodialysis patients [J]. *J Ren Nutr*, 2013, 23(6): 411-421
- Chang JF, Feng YF, Peng YS, *et al.* Combined alkaline phosphatase and phosphorus levels as a predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(18): e106
- Bazeley J, Bieber B, Li Y, *et al.* C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10): 2452-2461
- Walther CP, Carter CW, Low CL, *et al.* Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 771-776
- Sakao Y, Ojima T, Yasuda H, *et al.* Serum Creatinine Modifies Associations between Body Mass Index and Mortality and Morbidity in Prevalent Hemodialysis Patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150003

(收稿日期:2017-01-10)

(修回日期:2017-01-10)

(上接第 173 页)

- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, *et al.* Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(3): 431-439
- Filiponi TC, de Souza Durao M Jr. How to choose the ideal renal replacement therapy in sepsis [J]. *Shock*, 2013, 39(Suppl 1): 50-53
- Saito A. Current progress in blood purification methods used in critical care medicine [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 100-111
- Poukkanen M, Vaara ST, Pettila V, *et al.* Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(7): 863-872
- Ali FN, Lane JC. Hemofiltration circuit use beyond 72 hours in pediatric continuous renal replacement therapy [J]. *Int J Artif Organ*, 2012, 35(2): 139-143

- Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, *et al.* A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e35838

- 黄昭,王思荣,刘继云.血液灌流治疗对脓毒症急性肾损伤患者炎症因子的清除及肾脏保护作用[J].中华急诊医学杂志,2011,20(1):60-62

- 孟晓燕,黄向阳,谭鹤长,等.持续低效血液透析联合血液灌流与连续性血液净化治疗脓毒症急性肾损伤的疗效对比[J].中国急救医学,2014,34(12):1061-1063

- 陆煜,张克娜,谭位华.连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效研究[J].中国全科医学,2014,7(24):2810-2811

(收稿日期:2016-12-23)

(修回日期:2017-02-07)