

不同剂量血液滤过治疗儿童严重脓毒症的疗效

王育民 图雅 李佩 陈娥满

摘要 **目的** 探讨标准剂量血液滤过(CVVH)与高容量血液滤过(HVHF)对严重脓毒症患儿的疗效,分析两组的安全性,为治疗提供依据。**方法** 回顾分析2013年1月~2019年1月在内蒙古妇幼保健院PICU诊断严重脓毒症且经血液滤过治疗24h以上的患儿63例为研究对象。根据置换液剂量分为标准剂量CVVH[35ml/(kg·h)]与高容量HVHF[70ml/(kg·h)]两组,统计治疗开始前及开始后6、12、24h 4个时间点的相关指标,包括白细胞计数(WBC)、血液C反应蛋白(CRP)、血清降钙素原(PCT)、血液乳酸、患儿危重评分及不良反应。利用重复测量方差分析不同时间点数据,独立样本 t 检验分析组间差异比较, χ^2 检验分析不良事件差异。**结果** 4个时间点示治疗时间对CRP、PCT、乳酸的主效应均显著($P < 0.05$),对WBC的主效应不显著($P > 0.05$);净化剂量对CRP、PCT的主效应显著($P < 0.05$),对WBC、乳酸主效应不显著($P > 0.05$);同一时间HVHF组治疗12、24h后CRP低于CVVH组,治疗24h后PCT低于CVVH组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗24h后危重评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组不良事件比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 治疗24h后两组CRP、PCT、乳酸均改善,HVHF组改善CRP、PCT、危重评分有优越性,两种模式均有一定风险,但差异无统计学意义。

关键词 不同剂量 血液滤过 儿童 严重脓毒症

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.024

Effect of Different Doses of Blood Filtration on Severe Sepsis in Children. Wang Yumin, Tu Ya, Li Pei, et al. Inner Mongolia Autonomous Region Maternal and Child Health Hospital Children's Medicine Department, Inner Mongolia 010000, China

Abstract Objective To explore the curative effect of standard dose hemofiltration (CVVH) and high volume hemofiltration (HVHF) on children with severe sepsis, analyze the safety of the two groups, and provide basis for treatment. **Methods** From January 2013 to January 2019, 63 children with severe sepsis diagnosed in PICU of Inner Mongolia maternal and child health hospital and treated with hemofiltration for more than 24 hours were analyzed retrospectively. According to the dosage of the replacement solution, the patients were divided into two groups: standard dose CVVH[35ml/(kg·h)] and high volume HVHF[70ml/(kg·h)]. The relevant indexes of the four time points before and after the treatment were counted, including WBC, CRP, PCT, lactate, critical score and adverse reactions. The data of different time points were analyzed by repeated measurement ANOVA, and the differences between independent samples were analyzed by t -test, and the differences of adverse events were analyzed by χ^2 test. **Results** Four time points showed that the main effect of treatment time on CRP, PCT and lactate was significant ($P < 0.05$), but not on WBC ($P > 0.05$). The main effect of purification dose on CRP and PCT was significant ($P < 0.05$), but not on WBC and lactate ($P > 0.05$). At the same time, CRP in HVHF group was lower than CVVH group 12 and 24 hours after treatment, PCT was lower than CVVH group 24 hours after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 24 hours of treatment, there was a significant difference in critical score between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** After 24 hours of treatment, CRP, PCT and lactate were all improved in the two groups. HVHF group had advantages in improving CRP, PCT and critical score. Both modes had certain risks, but there was no difference.

Key words Different doses; Blood filtration; Children; Severe sepsis

小儿脓毒症发病机制复杂,病情进展迅速,如果不能及时处理,会发展为严重脓毒症、脓毒症休克,进而导致多脏器衰竭,至今仍是儿科重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)的主要死因之一。

连续血液净化(continuous blood purification, CBP)目前已是PICU重要的高级生命支持手段,研究表明CBP对危重患者炎性介质的清除、血流动力学的稳定、水和电解质酸碱平衡等均有显著作用^[1]。2001年国际重症肾脏病学会(the International Symposium on Critical Care Nephrology, ISCCN)指出高容量血液滤过是脓毒症的治疗剂量,而低容量血液滤过常用于肾脏替代治疗,建议将CVVH根据置换液量不

基金项目:内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(201703069)

作者单位:010000 呼和浩特,内蒙古妇幼保健院

通讯作者:图雅,电子邮箱:nmgetyy1645@126.com

同分类： $<35\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为极低容量血液滤过， $35\sim 50\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为低容量血液滤过， $50\sim 100\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为高容量血液滤过（high-volume hemofiltration, HVHF）， $>100\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为极高容量血液滤过^[2]。本研究通过对两组不同置换液剂量患儿的回顾分析，观察治疗前后相关指标的变化，并探讨两种治疗剂量的安全性。

对象与方法

1. 研究对象：选择2013年1月~2019年1月在内蒙古自治区妇幼保健院 PICU 诊断为严重脓毒症且经血液滤过治疗 24h 以上的患儿 63 例为研究对

象，根据血液滤过置换液剂量将患儿分为两组，分别为标准剂量 CVVH [$35\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$] 组与高容量 HVHF [$70\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$] 组，其中 CVVH 组患儿 30 例，男性 18 例，女性 12 例，患儿年龄 5 个月~10 岁，平均年龄 31.07 ± 29.96 个月，HVHF 组患儿 33 例，男性 18 例，女性 15 例，患儿年龄 6 个月~11 岁，平均年龄 33.42 ± 31.45 个月。两组患儿性别、年龄、体重、血液滤过治疗前危重病例评分比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，详见表 1。本研究治疗方案患儿父母或监护人均签署知情同意书，经笔者医院医学伦理学委员会批准。

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	n	男性/女性	月龄(月)	体重(kg)	治疗前评分(分)
CVVH	30	18/12	31.33 ± 31.09	13.13 ± 5.37	79.60 ± 2.94
HVHF	33	18/15	33.42 ± 31.45	14.28 ± 7.48	79.27 ± 3.42
χ^2/t		0.191	-0.305	-0.693	0.405
P		0.662	0.762	0.491	0.687

2. 诊断纳入及排除标准：严重脓毒症的诊断标准参照 2015 版儿童严重脓毒症诊治指南^[3]。纳入标准：符合儿童严重脓毒症诊断标准，接受血液滤过治疗，且血液滤过治疗剂量符合要求的患儿。排除标准：①不符合诊断要求的患儿；②血液滤过治疗剂量不符合试验要求的患儿；③合并先天性心脏病患儿；④合并有遗传代谢性疾病的患儿；⑤合并有先天免疫缺陷疾病的患儿。

3. 治疗：(1) 一般的治疗和护理：两组患儿均参照儿童严重脓毒症诊治指南给予常规的治疗和护理，包括积极液体复苏、治疗原发病、有效抗感染、呼吸支持、血管活性药的应用、维持内环境的稳定、营养支持以及基本常规护理等。(2) 血液净化治疗：研究过程中血液净化方式均为 CVVH，根据治疗剂量将患儿分为标准剂量 CVVH 组和 HVHF 组。标准剂量 CVVH 组置换液量为 $35\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，HVHF 组置换液量为 $70\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。血液滤过使用机器统一采用由瑞典金宝公司生产的 PRISMA 型 CBP 机 AN69 系列滤器， $\leq 30\text{kg}$ 选择 M60 滤器， $> 30\text{kg}$ 选择 M100 滤器，导管选择：6~12 个月患儿选择 5-7F 双腔；1~3 岁患儿选择 8-9F 双腔； > 3 岁患儿选择 10-12F 双腔；两组患儿行股静脉或颈内静脉置管。抗凝方法：滤器及管路均用肝素钠液预冲，治疗过程中选择普通肝素抗凝，动态监测血凝情况。治疗开始后专业护理人员每小时记录患儿生命体征及不良事件发生情况。

4. 数据采集：治疗开始前记录患儿生命体征，监测血气及相关血液指标，包括 WBC、CRP、PCT、血液乳酸，并进行危重病例评分，治疗开始后由专业护理人员于血液净化护理单中记录患儿每小时的体温、心率、呼吸、血压及不良事件情况，治疗开始后的 6、12、24h 分别完善血气、血生化、血常规及凝血功能检查并做记录。

5. 统计学方法：采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析，计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，不同时间点的血液滤过治疗指标采用重复测量方差分析比较，同一时相组间比较采用独立样本 t 检验， χ^2 检验或 t 检验评估各组患儿年龄、性别、体重、治疗前的危重病例评分，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前后 WBC 的变化：时间、分组剂量对 WBC 的主效应均不显著 ($P>0.05$)，且时间与剂量两者不存在交互作用 ($P>0.05$ ，表 2)。

表 2 两组患儿治疗前后 WBC 变化情况 ($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)

组别	n	0h	6h	12h	24h
CVVH	30	27.65 ± 19.27	26.46 ± 19.07	26.36 ± 18.04	26.30 ± 18.11
HVHF	33	27.25 ± 16.72	26.82 ± 16.44	26.70 ± 16.32	25.74 ± 16.90

2. 治疗前后 CRP 的变化：时间、分组剂量对

CRP 的主效应均显著 ($P < 0.05$); 同时剂量与时间对患儿 CRP 变化有显著交互作用 ($P < 0.05$); 治疗 12、24h 后两组 CRP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 两组患儿治疗前后 CRP 变化情况 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	0h	6h	12h	24h
CVVH	30	129.30 ± 62.13	115.74 ± 62.28	90.23 ± 56.24	69.59 ± 48.94
HVHF	33	131.40 ± 56.92	101.00 ± 54.64	55.57 ± 36.69*	19.01 ± 16.11*
F		F 时间 = 241.534	F 交互 = 22.082	F 组间 = 4.039	
P		P 时间 = 0.000	P 交互 = 0.000	P 组间 = 0.049	

与 CVVH 组比较, * $P < 0.05$

3. 治疗前后 PCT 的变化: 时间、分组剂量对 PCT 的主效应均显著 ($P < 0.05$); 同时剂量与时间对患儿 PCT 变化有显著交互作用 ($P < 0.05$), 治疗 24h 后两组 PCT 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 两组患儿治疗前后 PCT 变化情况 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	0h	6h	12h	24h
CVVH	30	87.4 ± 44.78	65.09 ± 45.43	43.06 ± 37.78	30.07 ± 37.32
HVHF	33	65.8 ± 45.45	44.92 ± 34.06	30.04 ± 25.71	13.86 ± 13.22*
F		F 时间 = 99.275	F 交互 = 3.496	F 组间 = 4.081	
P		P 时间 = 0.000	P 交互 = 0.000	P 组间 = 0.048	

与 CVVH 组比较, * $P < 0.05$

4. 治疗前后血液乳酸的变化: 时间对两组患儿乳酸主效应显著 ($P < 0.05$), 分组剂量对患儿的主效应不显著 ($P > 0.05$), 且剂量与时间未发现有显著交互作用 ($P > 0.05$, 表 5)。

表 5 两组患儿治疗前后血液乳酸变化情况 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	0h	6h	12h	24h
CVVH	30	6.21 ± 3.19	4.29 ± 2.66	3.13 ± 1.74	2.12 ± 0.91
HVHF	33	6.81 ± 2.76	5.18 ± 2.20	3.18 ± 1.65	2.07 ± 1.65
F		F 时间 = 47.682	F 交互 = 0.551	F 组间 = 0.359	
P		P 时间 = 0.000	P 交互 = 0.649	P 组间 = 0.555	

5. 治疗 24h 后危重病例评分改善情况: HVHF 组危重症评分为 11.21 ± 5.59 分, CVVH 组危重症评分为 8.60 ± 3.86 分, 两组比较差异有统计学意义 ($t = -2.137, P = 0.037$)。

6. 两组患儿不良事件发生情况: 两组患儿治疗过程中均有发生低体温、低血压、局部出血、堵膜情况, 但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 6)。

表 6 两组患儿不良事件发生情况 [n(%)]

组别	n	低体温	低血压	局部出血	堵膜
CVVH	30	5(7.1)	2(3.3)	2(3.8)	4(2.5)
HVHF	33	10(7.9)	5(3.7)	6(4.2)	1(2.5)

讨 论

1. 血液滤过对严重脓毒症患儿的影响: 国内外关于 CBP 在严重脓毒症的应用已开展了很多研究, Tian 等^[4] 研究表明 CVVH 能降低炎症反应, 对于恢复器官功能、保证预后具有积极意义。莫庆怡等^[5] 研究结果同样支持严重脓毒症患儿加用持续血液净化, 可改善炎症因子水平及血流动力学, 提高治愈率。也有研究不赞同上述结果, Cole 等^[6] 对 CBP 治疗全身性感染的研究表明未发现 CBP 能显著降低血浆中的炎症水平。李雷雷等^[7] 在连续血液净化治疗严重脓毒症患儿的多中心前瞻性研究中同样指出, WBC、CRP、IL-6、IL-10、TNF- α 在 CBP 治疗前后比较, 差异无统计学意义。本研究显示, 时间对两组患儿 CRP、PCT、血液乳酸主效应显著, 均能在 24h 内清除患儿体内部分炎症指标及乳酸, 这与上述 Tian 等^[4] 研究结果一致; 而时间对 WBC 的主效应不显著, 这与李雷雷等^[7] 研究结果中的关于 WBC 部分结论一致。分析原因可能是: ① 患儿 WBC 易受个体免疫状态及感染病原的影响; ② 血液滤过治疗开始的时机对结果可能有一定影响; ③ 本研究观察时间短, WBC 受炎症因子的刺激变化、清除需要过程。而 CRP、PCT 表达的高低与患儿的严重程度相关, 机体处于炎症反应时, 短时间两者升高并达到高峰, 维持在一个高水平状态而易被 CBP 清除, 从而阻止炎症介质对脏器功能的进一步损害而危及生命。血液乳酸水平是组织灌注及氧供不足早期重要的敏感指标, 且属于低分子物质, 在治疗过程中易透过滤过膜而被清除^[8]。

2. 不同剂量血液滤过对严重脓毒症患儿的影响: Grootendorst 等^[9] 在一项动物实验研究中发现, HVHF 可改善猪的右心室射血分数及心功能。Ronco 等^[10] 在 2000 年提出了脓毒症的“峰值浓度假说”, 认为单位时间内增加血流量可以增加滤过的炎症介质, 即增加 CVVH 置换液剂量能够更加有效地清除炎症介质^[11]。Di Carlo 等^[12] 在 2005 年提出“介质传递假说”, 认为当 HVHF 置换量达到 48 ~ 72L/d 或 3 ~ 5L/h 时, 炎症介质在血液循环与组织间质增加交换。这两种假说为 HVHF 治疗脓毒症提供了重要的理论依据。

近年来关于 CBP 剂量与脓毒症的问题在成人方

面开展了相关研究,而对儿童的研究相对欠缺。Bel-lomo 等^[13]在2010年开展的 CVVH [35ml/(kg·h)] 与 HVHF [70ml/(kg·h)] 两种治疗多中心临床研究中证实, HVHF 生存率较 CVVH 组明显提高。Panichi 等^[14]在高容量血液在线滤过 (high-volume online haemodiafiltration, HV-OL-HDF) 与低通量标准碳酸氢盐血液透析 (low-flux bicarbonate dialysis, BHD) 的研究中证实 HV-OL-HDF 能改善患者炎症状态。Cole 等^[15]在血液滤过治疗感染性休克与多器官衰竭的随机对照研究中发现, 6L/h 治疗剂量组的炎性因子明显下降。陈小红等^[16]指出随着 CVVH 治疗剂量的增加, 白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、胱抑素 C (CysC)、血清降钙素原 (PCT) 4 项指标下降幅度比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。马涛等^[17]在比较低剂量组 [35ml/(kg·h)] 和高容量组 [55ml/(kg·h)] 治疗疗效中同样指出, 24h 后两组在氧合指数、乳酸、尿素氮、肌酐、CRP、PCT 的比较均有显著性改变。陈伟明^[18]在研究不同剂量血液滤过在幼猪脓毒性休克的治疗中得出 HVHF 可更好地清除血液中的炎性介质。本研究结果显示, 组间比较 HVHF 组治疗 12、24h 后患儿的 CRP 水平以及治疗 24h 后 PCT 水平低于 CVVH 组, 且差异有统计学意义, 提示 HVHF 组降低 CRP、PCT 方面的优势更显著。对患儿治疗 24h 后的危重评分显示两组间比较, 差异有统计学意义, 这与多数研究报道内容一致。

3. 不同剂量血液滤过的安全性: 本研究发现, HVHF 组较 CVVH 组在低体温、低血压、出血等方面影响较强, 但两组间比较差异无统计学意义, 这与胡玲等^[19]、熊道学等^[20]研究结果相符合。

综上所述, 连续血液滤过可改善患儿部分炎性指标、危重评分及乳酸, 其中在改善 CRP、PCT、危重评分上 HVHF 组较 CVVH 组有一定的优越性。本研究的不足之处在于时间跨度大, 观察时间短, 且数据来源为单中心数据, 样本量少, 可能影响部分结果分析。期望随着 CBP 技术在儿童危重症疾病中的成熟应用, 在治疗剂量、模式以及治疗时机的选择等方面应开展多中心、大样本量研究来进一步验证。

参考文献

- 1 Soni SS, Nagarik AP, Adikey GK, *et al.* Using continuous renal replacement therapy to manage patients of shock and acute renal failure[J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2009, 2(1): 19-22
- 2 Kaddourah A, Goldstein SL. Renal replacement therapy in neonates [J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41(3): 517-527

- 3 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒症休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(11): 739-743
- 4 Tian HL, Zeng R, Wang XL, *et al.* The effect of continous blood purification for SISR/MODS patients: a systematic review and meta-analysis of radomized controlled trails [J]. *ISRS Hematol*, 2012, 2012(11): 986795
- 5 莫庆仪, 黄晓雯, 付四毛, 等. 持续血液净化对脓毒症患儿血流动力学及炎症因子的影响[J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(6): 654-657
- 6 Cole L, Bellomo R, Hart G, *et al.* A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30: 100-106
- 7 李雷雷, 贡海蓉, 王莹, 等. 严重脓毒症患儿连续血液净化治疗多中心前瞻性研究[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 438-443
- 8 余彦亮, 邹新英. 探讨血乳酸在儿童脓毒症发病过程中的作用[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(8): 67-69
- 9 Grootendorst AF, Van der Hoven B. High volume hemofiltmtion improves right ventricular function of endotoxin induced shock in the pig [J]. *Intensive Care Med*, 1992, 18(4): 235-240
- 10 Ronco C, Bellomo R, Homel P, *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial [J]. *Lancet*, 2000, 356(9223): 26-30
- 11 缪惠洁, 张育才. 脓毒症血液净化与肾替代治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(6): 436-439
- 12 Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illness: the mediator delivery hypothesis [J]. *Int J Artif Organs*, 2005, 28(8): 777-786
- 13 Bellomo R, Palevsky PM, Honore PM, *et al.* Cardiorenal syndromes in critical care [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 165(2): 299-309
- 14 Panichi V, Scatena A, Rosati A, *et al.* High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: result of the REDERT study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(10): 682-689
- 15 Cole L, Bellomo R, Journols D, *et al.* High volume haemofiltration in human septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(6): 978-986
- 16 陈小红, 吴桂深, 叶晴, 等. 不同剂量连续性血液滤过治疗脓毒症疗效观察[J]. *海南医学*, 2014, 25(19): 2898-2899
- 17 马涛, 苏海华. 不同剂量血液滤过对脓毒性休克并急性肾功能衰竭患者血管活性药物应用的影响[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2012, 10(6): 9-12
- 18 陈伟明. 早期应用不同剂量血液滤过治疗对脓毒症休克幼猪疗效及安全性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012
- 19 胡玲, 黎小年. ARDS 患儿采用两种剂量置换液行 CBP 治疗临床疗效对比研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(10): 1549-1553
- 20 熊道学, 姜建渝, 冯琰, 等. 不同剂量置换液连续血液净化治疗小儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(30): 3567-3780

(收稿日期: 2020-04-24)

(修回日期: 2020-06-08)