

不同模式血液净化治疗脓毒症的疗效比较

李勇 胡振杰 李春学 崔莹 代庆春 郭晋平

【摘要】 目的 探讨高容量血液滤过(HVHF)和连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)两种模式治疗脓毒症的效果。方法 将 18 例脓毒症患者随机分为两组, HVHF 组(10 例)置换液流速 4 L/h, CVVHDF 组(8 例)置换液流速 2 L/h, 透析液流速 2 L/h。于治疗前(T0)及治疗 12 h(T1)和 24 h(T2)测定血清和超滤液中白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 浓度。同时观察两组患者治疗前后体温、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分、尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr)的变化。结果 两组治疗后体温、APACHE I 评分均明显下降(P<0.05 或 P<0.01); HVHF 治疗后 PaO₂/FiO₂ 明显升高(P<0.05)。HVHF 组较 CVVHDF 组 PaO₂/FiO₂ 和 APACHE I 评分均明显改善(P<0.05 和 P<0.01); 两组治疗前后及两组间 HR、MAP、BUN、SCr 差异均无统计学意义。HVHF 组 T1 时血清 IL-6 浓度即明显降低(P<0.05); CVVHDF 组至 T2 时降低明显(P<0.05), 且 HVHF 组 T2 时血清 IL-6 浓度较 CVVHDF 组降低更明显(P<0.05)。两组血清 IL-10 浓度虽较治疗前有降低趋势, 但差异均无统计学意义(P 均>0.05)。两组超滤液中均检测到 IL-6、IL-10。结论 HVHF 较 CVVHDF 更能降低机体基础代谢率及耗氧量, 增加机体组织的氧供, 改善脓毒症患者脏器功能的指标; HVHF、CVVHDF 两种模式均能通过血液滤过清除炎症介质, HVHF 清除效果优于 CVVHDF。

【关键词】 脓毒症; 多器官功能障碍综合征; 高容量血液滤过; 连续性静-静脉血液透析滤过; 炎症介质

虽然对脓毒症发病机制及治疗的研究已取得可喜的进步, 但脓毒症发生及因脓毒症而死亡的绝对数字呈上升趋势。连续性血液净化(CBP)通过清除炎症介质治疗脓毒症可取得良好的疗效, 但不同血液净化方式治疗效果是否相同尚未明确。本研究中对 18 例脓毒症患者分别进行高容量血液滤过(HVHF)和连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)治疗, 比较两种模式治疗前后以及两组间血清和滤液中炎症介质浓度的变化, 探讨不同血液净化方式治疗脓毒症的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例资料: 入选 18 例患者均符合 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议制定的脓毒症诊断标准^[1]。患者于重症监护病房(ICU)后按随机原则分为两组, HVHF 组 10 例中男 7 例, 女 3 例, 平均年龄(45.0±15.6)岁; CVVHDF 组 8 例中男 6 例, 女 2 例, 平均年龄(44.8±22.4)岁。

1.2 方法: 采用右颈内静脉置管, 行床旁 CBP 治疗。HVHF 组采用 HVHF 模

表 1 两组脓毒症患者血清中 IL-6、IL-10 浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-6(ng/L) | | | IL-10(ng/L) | | |
|----------|----|--------------|---------------------------|----------------------------|--------------|-------------|-------------|
| | | T0 | T1 | T2 | T0 | T1 | T2 |
| HVHF 组 | 10 | 160.34±36.76 | 116.27±35.20 ^a | 102.90±40.91 ^b | 107.74±83.06 | 88.60±82.51 | 76.88±67.08 |
| CVVHDF 组 | 8 | 155.77±32.07 | 123.24±37.31 | 117.36±24.07 ^{ac} | 59.99±84.02 | 91.71±98.51 | 43.71±48.70 |

注: 与本组 T0 比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01; 与 HVHF 组比较, ^cP<0.05

表 2 两组脓毒症患者超滤液中 IL-6 和 IL-10 浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-6(ng/L) | | IL-10(ng/L) | |
|----------|----|-------------|-------------|-------------|-----------|
| | | T1 | T2 | T1 | T2 |
| HVHF 组 | 10 | 90.98±33.98 | 58.09±25.91 | 5.93±2.36 | 5.27±3.78 |
| CVVHDF 组 | 8 | 85.75±38.21 | 86.82±33.84 | 5.68±1.86 | 6.49±4.58 |

式, 置换液流速 4 L/h; CVVHDF 组采用 CVVHDF 模式, 置换液流速 2 L/h, 透析液流速 2 L/h。两组血流速度均为 140 ml/min, 前稀释法输入置换液, 置换液和透析液均采用南京军区总医院的配方。CBP 前将滤器及血路管道用肝素盐水预冲, 首剂量 25~50 U/kg, 维持量 750~1 500 U/h, 根据活化部分凝血活酶时间(APTT)调整抗凝剂用量; 发生凝血功能障碍时(APTT>39.5 s)用无抗凝剂技术, 用 200 ml 生理盐水 2 h 快速冲洗滤器和管路 1 次。治疗时间均为 24 h。

1.3 检测指标及方法: 分别于治疗前(T0)、治疗 12 h(T1)、治疗 24 h(T2)各采静脉血 4 ml, 离心 15 min 后取上清液

1.5 ml; T1、T2 时留取超滤液 1.5 ml, 于 -80 ℃ 冰箱保存, 批量测定。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 浓度。记录两组患者 T0、T2 时体温、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、动脉血氧分压(PaO₂)、吸入氧浓度(FiO₂)、急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分、血尿素氮(BUN)及血肌酐(SCr)的变化。

1.4 统计学处理: 使用 SPSS 11.5 统计分析软件, 数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用成组 t 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HVHF、CVVHDF 对炎症介质的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.06.016

作者单位: 061001 河北, 沧州市中心医院中心 ICU(李勇、李春学、崔莹、代庆春、郭晋平); 051000 石家庄, 河北医科大学附属医院 ICU(胡振杰)

表 3 两组脓毒症患者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 体温 (°C) | HR (次/min) | MAP (mm Hg) | PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg) | APACHE I 评分(分) | BUN (mmol/L) | SCr (μmol/L) |
|----------|----|----|-----------------------|---------------|----------------|---|--------------------------|-----------------|-----------------|
| HVHF 组 | T0 | 10 | 38.6±1.2 | 113.3±21.7 | 89.0±23.7 | 1.80±0.62 | 16.20±6.44 | 12.7±12.4 | 203.0±220.4 |
| | T2 | 10 | 37.2±0.7 ^b | 98.6±13.2 | 98.2±12.7 | 2.70±0.99 ^a | 6.70±1.94 ^b | 7.6±8.7 | 139.0±135.2 |
| CVVHDF 组 | T0 | 8 | 38.3±0.4 | 119.0±19.5 | 85.0±11.4 | 1.72±0.56 | 13.25±3.77 | 7.6±7.4 | 97.6±57.7 |
| | T2 | 8 | 37.0±0.6 ^b | 105.6±15.4 | 88.0±11.0 | 1.92±0.46 ^c | 10.88±1.72 ^{ad} | 5.3±4.4 | 67.9±25.9 |

注:与本组 T0 比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 HVHF 组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

影响(表 1~2);HVHF 组血清 IL-6 和 IL-10 浓度随治疗时间延长而降低,以 IL-6 最为显著($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);CVVHDF 组 T2 时血清 IL-6 明显降低($P < 0.05$),IL-10 则在 T1 时有一上升高峰,T2 时又明显下降;两组比较,血清 IL-6 在 T2 时有明显差异($P < 0.05$),IL-10 在各时间点差异均无统计学意义。两组超滤液中均测到 IL-6、IL-10, HVHF 组 T2 时两因子浓度均低于 T1 时,CVVHDF T2 时则高于 T1 时。

2.2 HVHF、CVVHDF 对临床治疗结果的影响(表 3);两组 T2 时体温、HR、APACHE I 评分、BUN、SCr 均较 T0 时下降,其中体温和 APACHE I 评分比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);MAP 和氧合指数(PaO₂/FiO₂)较 T0 时明显升高。HVHF 组较 CVVHDF 组改善明显,尤以 APACHE I 评分显著($P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)中出现的促炎及抗炎介质多具有水溶性,以大中分子物质为主,而血液滤过能清除相对分子质量为 50 000 以下的物质,故参与脓毒症病理过程中的主要炎症细胞因子多数能在 CBP 治疗中清除^[2]。HVHF 是在连续性静-静脉血液滤过(CVVH)的基础上,通过增加置换液的输入量进一步提高对大中分子溶质的对流清除作用。Bellomo 等^[3]证实 HVHF(6 L/h)可清除感染性休克猪血浆中心肌抑制因子,并能有效清除感染性休克及 MODS 中的各种炎症反应介质,尤其是大中分子炎症介质。而标准的 CVVH 仅能清除极少量的炎症介质,这是因为 HVHF 时单位时间血流量增加,通过滤器的炎症介质也随之增多,同时由于跨膜压增加,促进了炎症介质与膜的接触,进一步增加了膜的吸附,因此, HVHF 时对流及吸附作用均有所增强。CVVHDF 是在 CVVH 的基础上加做透

析以弥补其对氮质清除不足的缺点, CVVH 的溶质转运机制已非单纯对流,而是对流加弥散,不仅增加了小分子物质的清除率,还能有效清除大中分子物质,溶质清除率增加 40%。Bellomo 等^[3]提出 CBP 治疗剂量可分为“肾脏替代治疗剂量”和“脓毒症治疗剂量”。Ronco 等^[4]提出,体重 70 kg 的患者超滤液 20~35 ml·h⁻¹·kg⁻¹ 为传统剂量,超过 42.8 ml·h⁻¹·kg⁻¹ 可认为是大剂量。Bellomo 等^[3]将超滤量大于 60 L/d 定义为 HVHF,即为“脓毒症治疗剂量”;而 CVVHDF 则采用普通超滤量 48 L/d 结合高通量 48 L/d。

本研究结果显示:两组治疗后均能明显降低患者体温;HVHF 较 CVVHDF 氧合改善及 APACHE I 评分降低更加明显;但两组治疗前后及两组间 HR、MAP、BUN、SCr 差异均无统计学意义。说明 HVHF 模式较 CVVHDF 模式更能降低机体基础代谢率及耗氧量,增加机体组织的氧供,提高各重要脏器的功能,改善脓毒症患者脏器功能的指标。APACHE I 是最常用的评分系统,可对脓毒症患者的病情作出客观、定量的评价,分值越高,病情越重,预后越差,病死率越高^[5]。IL-6 是重要的炎症介质之一,在脓毒症发病后早期即显著升高,与脓毒症严重程度及持续时间相关,被认为是全身器官损伤的重要促炎细胞因子^[6]。IL-10 则是重要的免疫负调节因子和抗炎介质。有关 CVVH 对 IL-6 的清除效果、超滤液中是否检测到 IL-6,有两种截然不同的观点,可能与检测方法和血液净化装置及滤膜的差异有关。Journois 等^[7]用聚砜膜(PS)发现 CVVH 治疗后血 IL-6 下降了 50%;而 Hoffmann 等^[8]应用聚酰胺膜(PA)却没有发现血 IL-6 水平变化。本组研究中两种 CBP 模式应用同一种滤器,在血流速相同的情况下,筛选系数基本相同。HVHF 组通过增加超滤量,增加了 IL-6 的清除

率。而 IL-10 相对分子质量明显低于滤膜的截留量,清除效果不明显,可能原因是 IL-10 与蛋白结合率高,分子质量增大,通过对流清除会受到限制。HVHF 模式在炎症及抗炎介质的清除率优于 CVVHDF 模式,更适用于脓毒症的血液净化治疗。

参考文献

- [1] Ronco C, Inguaggiato P, D'intini V, et al. The role of extracorporeal therapies in sepsis. J Nephrol, 2003, 16 (Suppl 7):S34-41.
- [2] von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration, two sides of the same coin. N Engl J Med, 2000, 343 (14):1020-1034.
- [3] Bellomo R, Baldwin I, Ronco C. High-volume hemofiltration. Contrib Nephrol, 2001(132):375-382.
- [4] Ronco C, Bellomo R. New CRRT systems; impact on dose delivery. Am J Kidney Dis, 1997, 30 (5 Suppl 4): S15-19.
- [5] 戴新贵, 文宇航, 刘志勇, 等. 影响脓毒症预后的多因素分析. 中国危重病急救医学, 2008, 20(1):49-51.
- [6] 康福新, 王瑞兰. 脓毒症早期诊断的生物标志物. 中国危重病急救医学, 2007, 19(10):633-635.
- [7] Journois D, Poudard P, Greeley WJ, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery, effects on hemostasis, cytokines, and complement components. Anesthesiology, 1994, 81 (5): 1181-1189.
- [8] Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, et al. Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. Intensive Care Med, 1996, 22(12):1360-1367.

(收稿日期:2009-02-22

修回日期:2009-04-10)

(本文编辑:李银平)