

CRRT对脓毒症急性肾损伤患者肾素活性、血管紧张素Ⅰ及醛固酮水平的影响

叶 声^{1*}, 方 丽², 王迪芬³, 唐忠平^{2**}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳市第一人民医院 重症医学科, 贵州 贵阳 550001; 3. 贵州医科大学附院 重症医学科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨连续肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒症急性肾损伤(AKI)患者肾素、血管紧张素Ⅰ(AngⅠ)及醛固酮(ALD)水平的影响。方法: 脓毒症AKI患者30例, 随机均分常规组和CRRT组, 常规组给予原发病、抗感染及补液等常规治疗, CRRT组在常规治疗基础上给予CRRT治疗; 2组患者于治疗前、治疗24h时, 分别检测血清肌酐(SCr)、AngⅠ及ALD水平, 计算血浆肾素活性(PRA), 比较3组患者急性生理—慢性健康状况Ⅱ(APACHEⅡ)评分。结果: 治疗前2组患者PRA、AngⅠ、ALD、SCr及APACHEⅡ评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗24h时, CRRT组PRA、AngⅠ、ALD、SCr及APACHEⅡ评分均显著低于常规组($P<0.05$), CRRT组PRA、AngⅠ、ALD、SCr及APACHEⅡ评分低于治疗前($P<0.05$); 常规组仅SCr、AngⅠ水平及APACHEⅡ评分低于治疗前($P<0.05$)。结论: CRRT在常规治疗脓毒症AKI基础上, CRRT可降低患者PRA、AngⅠ、ALD、SCr水平及APACHEⅡ评分。

[关键词] 脓毒症; 肾素—血管紧张素—醛固酮系统; 急性生理—慢性健康状况Ⅱ评分; 急性肾损伤; 连续肾脏替代治疗

[中图分类号] R459.7; R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)08-0963-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.08.024

Effects of CRRT on RAAS of Patients with Septic Associated AKI

YE Sheng¹, FANG Li², WANG Difen³, TANG Zhongping²

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. ICU, The First People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550001, Guizhou, China; 3. ICU, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of continuous renal replacement therapy (CRRT) on rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) of patients with septic associated acute kidney injury (AKI). **Methods:** 30 patients with septic associated AKI were randomly divided into control group and CRRT group. The control group was treated with conventional therapy such as primary disease, anti-infective, and fluid therapy while CRRT group was treated with CRRT besides conventional therapy. The serum levels of creatinine (SCr), aldosterone (ALD) and angiotensin I for the two groups before treatment and 24 h after treatment. The plasma levels of rennin activity (PRA) were calculated. The acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) scores were compared between the two groups. **Result:** Before treatment there was no statistically significant difference in PRA, AngⅠ, ALD, SCr and scores of APACHE Ⅱ between control group and CRRT group ($P>0.05$). 24 h after treatment, PRA, AngⅠ, ALD, SCr and scores of APACHE Ⅱ in CRRT group were significant lower than their counterparts in control group ($P<0.05$). 24 h after treatment in CRRT group,

* 贵州医科大学2013级硕士研究生

** 通信作者 E-mail: tzpkys@163.com

网络出版时间: 2016-08-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160823.1343.064.html>

PRA, Ang I, ALD, SCr, scores of APACHE II were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). 24 h after treatment in control group, SCr, Ang I, scores of APACHE II were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), but the other indexes were not significant lower than before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** CRRT combined with conventional therapy treatment of septic associated AKI can decrease the levels of PRA, Ang I, ALD, SCr and APACHE II score.

[**Key words**] sepsis; renin-angiotensin-aldosterone system; acute physiology and chronic health evaluation II; acute kidney injury; continuous renal replacement therapy

脓毒症(sepsis)可以引起多器官功能障碍,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症最严重的并发症之一,是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[1]。脓毒症患者可出现肾素—血管紧张素—醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活,而 RAAS 可以影响心血管功能、电解质及体液平衡、肾脏灌注及机体炎症反应等,从而影响肾功能^[2-3]。连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是通过外力辅助患者清除有害的生物活性物质以及机体的代谢产物,来维持并调节内环境稳态^[4]。CRRT 能保障患者血流动力学相对稳定,对氮质血症、水和电解质的调节具有可控性,并且能够持续清除血液中的毒素物质^[5]。本文在常规治疗的基础上采用 CRRT 对脓毒症 AKI 患者进行治疗,观察治疗后患者血清肌酐(serum creatinine, SCr)、醛固酮(aldosterone, ALD)水平、血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I)的浓度、血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)及急性生理—慢性健康状况 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分变化,探讨 CRRT 治疗对脓毒症 AKI 患者 RAAS 的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

2014 年 6 月~2015 年 9 月诊断为脓毒症合并 AKI 患者 30 例,脓毒症按 2012 年国际脓毒症诊断标准纳入^[6];AKI 符合 2012 年改善全球肾脏病预后组织关于 AKI 的诊断标准,均为 AKI 2 期患者^[7]。排除已使用肾毒性药物及对对比剂患者、泌尿系统梗阻造成的 AKI 患者、诊断脓毒症 AKI 前已经过规律血液透析或者腹膜透析患者,存在肾脏基础疾病、肾血管狭窄或者肾切除的患者。研究在取得医院伦理委员会同意,并且患者或家属知情同

意,将患者随机均分为常规组和 CRRT 组。常规组男性 7 例,女性 8 例,平均(60.13 ± 18.42)岁;CRRT 组男性 9 例,女性 6 例,平均(58.47 ± 15.39)岁;两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

常规组患者给予常规治疗,包括针对原发病的治疗,呼吸衰竭患者必要时给予机械通气治疗纠正,补液治疗维持患者循环稳定、必要时给予血管活性物质纠正,根据临床经验或药敏试验合理选择抗菌药物。CRRT 组患者在常规治疗的同时给予 CRRT,CRRT 采用费森床旁血滤机(型号 multiFiltrate),使用一次性血液灌流器(型号 YTS-180);空心纤维血液透析滤过器(型号 Ultraflux AV600S),采用肝素或枸橼酸抗凝,经股静脉留置单针双腔导管建立血管通路;CRRT 模式采用血液灌流(hemoperfusion, HP)及连续静脉—静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF),HP 治疗 2 h 后行 CVVHDF 治疗。

1.3 观察指标

两组患者于治疗前、治疗 24 h 时,采用苦味酸速率法检测血清 SCr,化学发光法测定血浆 ALD,分别于 4 ℃ 和 37 ℃ 采用放免法测定血浆 Ang I 浓度,计算 PRA [$PRA = (37\text{ ℃ 时 Ang I} - 4\text{ ℃ 时 Ang I}) \times 0.74$],比较 APACHE II 评分;记录 2 组患者治疗后的生存时间(d),绘制患者的生存曲线。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用单因素方法分析,2 组患者治疗前或治疗后的比较采用 Independent Sample Test,同组患者治疗前后的比较采用 Paired Sample T Test, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 Kaplan-Meier 法绘制 2 组患者生存曲线,其显著性检验采用 Log-Rank 检验法。

2 结果

2.1 SCr、PRA、Ang I、ALD 水平及 APACHE II 评分
治疗前,2 组患者 PRA、Ang I、ALD、SCr 及 APACHE II 评分比较,差异无统计学意义($P >$

0.05);治疗 24 h 时,CRRT 组 PRA、Ang I、ALD、SCr 及 APACHE II 评分均显著低于常规组($P < 0.05$),CRRT 组 PRA、Ang I、ALD、SCr 及 APACHE II 评分低于治疗前($P < 0.05$);常规组仅 SCr、Ang I 水平及 APACHE II 评分低于治疗前($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 SCr、PRA、Ang I、ALD 水平及 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 SCr, PRA, Ang I, ALD and APACHE II score in treatment group and control group

观察指标	常规组		CRRT 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SCr($\mu\text{mol/L}$)	241.21 \pm 103.19	208.61 \pm 89.27 ⁽¹⁾	263.30 \pm 55.23	130.71 \pm 66.39 ⁽¹⁾⁽²⁾
PRA [$\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$]	4.96 \pm 3.62	7.75 \pm 5.40	5.93 \pm 4.60	4.10 \pm 3.06 ⁽¹⁾⁽²⁾
Ang I ($\mu\text{g/L}$)	7.37 \pm 4.86	12.99 \pm 8.69 ⁽¹⁾	11.33 \pm 9.03	6.87 \pm 4.83 ⁽¹⁾⁽²⁾
ALD (ng/L)	82.86 \pm 71.45	114.37 \pm 89.40	123.62 \pm 69.99	82.22 \pm 60.49 ⁽¹⁾⁽²⁾
APACHE II 评分(分)	17.93 \pm 3.20	16.13 \pm 2.45 ⁽¹⁾	18.73 \pm 4.383	13.60 \pm 2.72 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与常规组治疗后比较, $P < 0.05$

2.2 生存曲线

两组患者的生存曲线显示,CRRT 组患者生存率显著高于常规组,差异有统计学意义($P = 0.023$),见图 1。

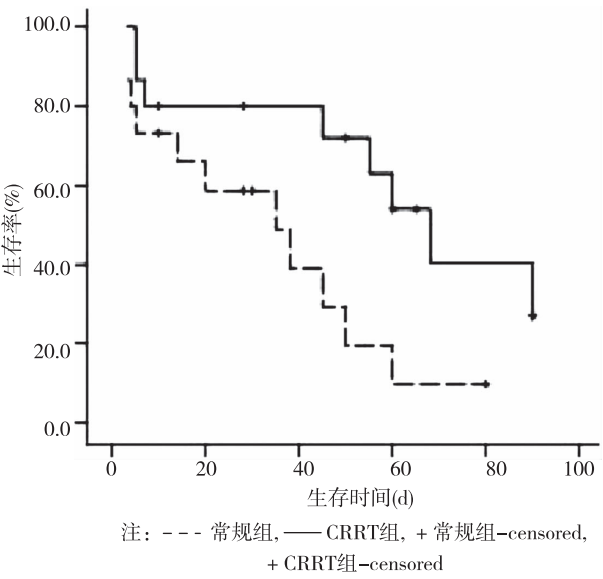


图 1 CRRT 组与常规组的生存曲线
Fig.1 Survival curves of the CRRT group and control group

3 讨论

循环 RAAS 成分的相对分子量均小于 40 kD,CRRT 治疗可通过不同模式清除不同分子量的物质^[5]。本研究采用 HP 联合 CVVHDF 模式,可有

效清除相对分子量小于 50 kD 的物质,检测结果表明脓毒症 AKI 患者接受 CRRT 治疗后,CRRT 组 PRA、Ang I、ALD、SCr 及 APACHE II 评分低于治疗前($P < 0.05$);常规组仅 SCr、Ang I 水平及 APACHE II 评分低于治疗前($P < 0.05$);验证了上述观点。

脓毒症 AKI 患者可因炎症介质和细胞因子等因素的刺激导致全身血管床阻力降低、血管通透性增加,使得肾血流量减少;也可因血管活性物质的受体表达下降,使该类物质对血管床效应降低,导致外周血管扩张,交感神经系统兴奋,激活 RAAS,肾小球入球小动脉痉挛,肾血流量下降,肾脏持续缺血缺氧,造成患者 AKI 或急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)^[8]。有研究报道脓毒症 AKI 发病机制与患者全身及肾脏局部炎症反应有关^[9]。脓毒症时,肾脏产生炎症介质,同时又将炎症介质攻击,造成肾损伤^[10]。RAAS 过分激活时可对机体造成严重损害,脓毒症患者 RAAS 成分的活性水平显著高于非脓毒症患者^[11-14]。动物实验表明,大鼠 RAAS 过度激活后可激活肾脏内的 NF- κ B 转录因子和激活蛋白酶-1 (activator protein 1, AP-1) 信号通路。转录因子 NF- κ B 和 AP-1 信号通路可促进炎症细胞浸润并产生 TNF- α ^[15],经血液流经肾脏的中性粒细胞可在 TNF- α 作用下释放大炎症介质^[16],增加血管通透性,浸润肾脏,最终导致肾小球内皮细胞肿胀以及肾小管上皮细胞坏死,损害肾功能。本研究结果显示治疗 24 h 时,CRRT 组 PRA、Ang I、ALD、SCr 及 APACHE II 评分均显

著低于常规组 ($P < 0.05$), CRRT 组 PRA、Ang I、ALD、SCr 及 APACHE II 评分低于治疗前 ($P < 0.05$); 常规组仅 SCr、Ang I 水平及 APACHE II 评分低于治疗前 ($P < 0.05$); 并且 CRRT 组患者生存曲线位置较高, 说明 CRRT 治疗在降低 AKI 患者 RAAS 水平的同时还改善了患者预后, 效果优于单一的常规治疗。

综上所述, 本研究提示 CRRT 治疗在调节脓毒症 AKI 患者 PRA、Ang I、ALD 水平方面有一定作用, 该治疗能下调脓毒症 AKI 患者 RAAS 成分的活性水平, 对患者预后有一定影响, 但因本研究样本量较小, 且仅检测了治疗后 24 h 这一时间点, 仍需更多的临床研究来进一步了解 CRRT 在 AKI 患者的治疗时机、对 RAAS 活性的影响及对疾病预后的影响, 以便能更好地指导临床工作。

4 参考文献

- [1] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure[J]. Lancet, 2005(365): 417–430.
- [2] Salgado DR, Rocco JR, Silva E, et al. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010(1): 11–20.
- [3] Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis[J]. Crit Care, 2010(1): 24.
- [4] Bridges BC, Askenazi DJ, Smith JA. Pediatric renal replacement therapy in the intensive care unit[J]. Blood Purif, 2012(2): 138–148.
- [5] 周立新, 谭家驹, 李铁男, 等. 严重脓毒症免疫炎症反应紊乱及双向免疫调节的前瞻性随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2009(15): 1028–1033.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med, 2013(2): 165–228.
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clinical Practice, 2012(4): 179–184.
- [8] 肖政辉, 易著文. 儿童急性肾损伤[J]. 中国小儿急救医学, 2008(1): 81–83.
- [9] 陈秀凯, 李文雄. 急性肾损伤的研究进展与回顾[J]. 中国急救医学, 2014(2): 111–115.
- [10] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. Blood, 2003(10): 3765–3777.
- [11] 陆国平, 邬惊雷, 陆铸今, 等. 内毒素休克家兔心、肺组织局部血管紧张素系统变化[J]. 小儿急救医学, 2005(5): 389–391.
- [12] Tadros T, Traber DL, Hegggers JP, et al. Angiotensin II inhibitor DuP753 attenuates burn and endotoxin-induced gut ischemia, lipid peroxidation, mucosal permeability, and bacterial Translocation[J]. Ann Surg, 2000(4): 566–576.
- [13] 刘玲, 邱海波, 杨毅, 等. 血管紧张素 II-血管紧张素 II 1 型受体途径在介导大鼠肺部炎症反应中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2007(6): 601–605.
- [14] 朱艳, 张育才, 肖政辉, 等. 儿童严重脓毒症连续血液净化治疗时肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化[J]. 中国小儿急救医学, 2015(1): 1–4.
- [15] Ruiz-ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, et al. Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor- κ B and AP-1 in the kidney[J]. American Journal of pathology, 2001(5): 1743–1756.
- [16] Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, et al. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney[J]. The Journal of Immunology, 2002(11): 5817–5823.

(2016-03-06 收稿, 2016-05-26 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 刘 华