

连续血液净化对脓毒症患者的 IL-6、TNF- α 及 PCT 水平的影响*

钟俊¹, 杨国辉^{2**}

(1. 贵航贵阳医院 重症医学科, 贵州 贵阳 550009; 2. 贵州医科大学附院 内科 ICU, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨连续血液净化(CPB)对脓毒症患者的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及降钙素原(PCT)水平的影响及疗效。方法: 75例脓毒症患者, 根据治疗方式均分为CPB组(连续血液净化治疗72 h)、IHD组(间断血液透析治疗, 8 h/d、共3 d)及对照组(未进行血液净化治疗), 分别于治疗前及治疗72 h时检测3组患者血清IL-6、TNF- α 及PCT水平, 比较治疗72 h时3组患者的机械通气时间、住院时间及住院28 d时的存活率。结果: 治疗前, 3组患者血清IL-6、TNF- α 及PCT水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗72 h时, CPB组、IHD组血清IL-6、TNF- α 及PCT水平低于对照组及同组治疗前($P<0.05$); 治疗72 h时, CPB组机械通气时间、住院时间较IHD组及对照组缩短($P<0.05$); CPB组28 d住院存活率明显高于IHD组及对照组($P<0.05$)。结论: CPB能有效提高脓毒症患者的存活率, 其机制可能与CPB清除血液炎症介质有关。
[关键词] 脓毒症; 连续血液净化; 血液透析; 炎症因子; 存活率; 治疗效果; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α
[中图分类号] R459.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)11-1328-04
DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.11.018

Efficacy of Continuous Blood Purification Therapy on Patients with Sepsis and Effect on IL-6, TNF- α and PCT Levels

ZHONG Jun¹, YANG Guohui²

(1. ICU, Guihang Guiyang Hospital, Guiyang 550009, Guizhou, China; 2. MICU, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of continuous blood purification in the treatment for sepsis patients and the effect on level of IL-6, TNF- α and PCT. **Methods:** 75 cases of sepsis patients were divided into continuous hemodialysis group (72 continuous hours), intermittent hemodialysis group (8 hours a day for 3 days), and control groups (no blood purification treatment). For all groups, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and procalcitonin (PCT) level were detected before and 72 hr after treatment. Mechanical ventilation time of all patients after 72 hr treatment, hospitalized time and survival rate after 28 days after admission. **Results:** Before treatment, comparison of serum PCT, IL-6 and TNF- α levels of all patients showed no statistical significance ($P>0.05$); 72 hr after treatment, serum IL-6, TNF- α and PCT level of CPB and IHD group were lower than that of control group and before treatment level ($P<0.05$); mechanical ventilation time and hospitalization time of CPB group were shortened than that of IHD and control group ($P<0.05$); survival rate after 28 days of admission of CPB group was significantly higher than the other two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Continuous blood purification can effectively improve survival rate of sepsis patients, its mechanism might involving remove inflammatory mediators.
[Key words] sepsis; continuous blood purification; hemodialysis; inflammatory factors; survival rate; curative effects; interleukin 6; tumor necrosis factor α

*[基金项目] 贵州省优秀科技教育人才省长专项基金[黔省专合字(2009)43号]
** 通信作者 E-mail: guohuiy2006@126.com
网络出版时间: 2018-11-15 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181115.2126.009.html>

脓毒症(sepsis)是由感染或可疑感染病灶引起的全身性炎症反应综合征(SIRS),有其自身特有的规律和病理过程,患者病情进展迅速、预后差、死亡率高^[1]。有研究发现,脓症患者血清中炎症介质是导致患者病情难以控制、持续恶化及累积多器官功能受损的重要因素之一^[2],因此如何减轻炎症因子对器官的损害或有效减少炎症因子在血清中的含量,成为目前治疗脓毒症患者的热点课题。随着科学技术的发展和设备、材料的不断改进,血液净化治疗技术在临床很多领域得到广泛应用,其在危重病的救治中成为成功抢救危重症患者的主要措施之一^[3]。近年来,连续血液净化技术(continuous blood purification, CBP)在很大程度上模拟了人体肾脏的生理工作状态,克服了血液透析疗法(intermittent hemodialysis, IHD)存在的“非生理性”治疗缺陷。目前关于 CBP 对脓症患者血清炎症因子水平的影响及疗效的报道较少,本研究对脓症患者在接受一般治疗的基础上联合 CBP 进行治疗,并于治疗前、治疗 72 h 时检测患者血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)及降钙素原(PCT)水平、与间断血液透析患者进行比较,报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月~2015 年 3 月内科 ICU 收治、不同因素导致的脓症患者 75 例,均符合脓毒症诊断标准^[1]:存在明确或高度可疑感染病灶,中心体温 $>38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 心率 >90 次/分或大于 2 个标准差,呼吸频率 >30 次/min、神志改变,显著的水肿或液体正平衡($>20\text{ mL/kg}$ 超过 24 h),高血糖(血糖 $>1\ 400\text{ mg/L}$ 或 7.7 mmol/L),外周血白细胞 $>12\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4\times 10^9/\text{L}$ 或白细胞计数 $>10\%$ 幼稚细胞,具有其中 2 项或 2 项以上的患者可确诊为脓毒症;排除严重血流动力学不稳定(收缩压 $<90\text{ mmHg}$ 或 $>180\text{ mmHg}$)、难以进行血液净化治疗、 <18 岁、妊娠、存在置管禁忌证、癌症及多脏器功能障碍综合征(MODS)终末期患者,排除肺叶切除、患有基础心脏疾病伴心功能不全、血浆脑利钠肽前体 $>4\ 000\text{ pg/L}$ 、治疗过程中出现严重心律失常、有免疫功能缺陷或长期使用免疫抑制剂及严重营养不良患者。根据治疗方式将

75 例患者分为 CPB 组(连续血液净化治疗 72 h)、IHD 组(间断血液透析治疗、8 h/d、共 3 d)及对照组(未进行血液净化治疗),每组 25 例;其中 CPB 组男 13 例、女 12 例,平均(60.8 ± 20.4)岁,发生脓毒症原因为重症肺炎 8 例、严重多发伤 9 例、急性腹膜炎 7 例、重症胰腺炎 1 例;IHD 组男 10 例、女 15 例,平均(64.7 ± 15.6)岁,发生脓毒症原因为重症肺炎 9 例、急性腹膜炎患者 7 例、严重多发伤 8 例、重症胰腺炎 1 例;对照组男 10 例、女 15 例,平均(58.3 ± 18.5)岁,发生脓毒症原因为重症肺炎 10 例、严重多发伤 9 例、急性腹膜炎 6 例;3 组患者年龄、性别、原发病等数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究获得病人或家属知情同意,医院伦理委员会批准此项研究。

1.2 方法

所有患者均给予常规治疗(抗生素、液体复苏及呼吸机辅助呼吸等措施)。CPB 组、IHD 组患者建立血管通路,采用相同有效膜面积的血液透析滤器,同样血液净化治疗模式,血流量、置换量等相关治疗参数均相同;CPB 组患者采取持续血液净化治疗 72 h, IHD 组患者采取每日血液透析 8 h、共治疗 3 d。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗 72 h 时,抽取 3 组患者静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-6、TNF- α 及 PCT 水平,比较治疗 72 h 时 3 组患者的机械通气时间、住院时间及住院 28 d 存活率。

1.4 统计学处理

数据处理采用 SPSS 18.0 软件,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,计数资料用百分比(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCT、IL-6 及 TNF- α 水平

治疗前,3 组患者血清 PCT、IL-6 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 72 h 时,CPB 组、IHD 组血清 IL-6、TNF- α 及 PCT 水平低于对照组及同组治疗前($P<0.05$),CPB 组 PCT、IL-6 及 TNF- α 水平低于 IHD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组脓毒症患者治疗前及治疗 72 h 时血清 PCT、IL-6 及 TNF-α 水平($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 PCT, IL-6 and TNF-α level of three groups before and after 72 h of treatment

组别	PCT(μg/L)		IL-6(ng/L)		TNF-α(μg/L)	
	治疗前	治疗 72 h	治疗前	治疗 72 h	治疗前	治疗 72 h
CBP 组	81. 67 ± 12. 08	23. 42 ± 8. 69 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	850. 33 ± 23. 56	180. 46 ± 19. 30 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	54. 21 ± 10. 52	10. 09 ± 8. 15 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
IHD 组	80. 35 ± 13. 45	40. 35 ± 11. 24 ⁽¹⁾⁽²⁾	810. 23 ± 25. 32	303. 35 ± 20. 32 ⁽¹⁾⁽²⁾	60. 12 ± 9. 02	24. 09 ± 8. 56 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	83. 36 ± 10. 45	80. 46 ± 12. 82	834. 46 ± 20. 23	740. 23 ± 27. 83	58. 03 ± 8. 92	49. 33 ± 4. 56

⁽¹⁾ 与同组治疗前比较, $P < 0. 05$; ⁽²⁾ 与对照组治疗 72 h 比较, $P < 0. 05$; ⁽³⁾ 与 IHD 组治疗 72 h 比较, $P < 0. 05$

2.2 机械通气时间、住院时间及住院 28 d 存活率

与对照组比较, CPB 组、IHD 组机械通气时间及住院时间缩短、住院 28 d 时的存活率升高, 差异有统计学意义($P < 0. 05$); 与 IHD 组比较, CPB 组患者机械通气时间及住院时间缩短、及 28 d 存活率升高, 差异有统计学意义($P < 0. 05$)。表 2。

表 2 各组脓毒症患者机械通气时间、住院时间及住院 28 d 时的存活率比较
Tab. 2 Comparison of mechanical ventilation time, hospitalized time and survival rate after 28 days of admission

指标	CBP 组	IHD 组	对照组
机械通气时间(d)	6. 17 ± 2. 33 ⁽¹⁾⁽²⁾	10. 56 ± 2. 07 ⁽¹⁾	13. 56 ± 4. 57
住院时间(d)	12. 82 ± 3. 58 ⁽¹⁾⁽²⁾	17. 47 ± 3. 84 ⁽¹⁾	23. 15 ± 2. 82
住院 28 d 存活率(%)	65. 22 ⁽¹⁾⁽²⁾	45. 54 ⁽¹⁾	24. 34

⁽¹⁾ 与对照组比较, $P < 0. 05$; ⁽²⁾ 与 IHD 组比较, $P < 0. 05$

3 讨论

脓毒症因病情进展迅速、预后差、死亡率高, 成为目前医学界研究的重点及热点。脓毒症发生时常伴循环功能损害及肾脏损伤, 在发病初期常表现高排低阻的血流动力学特点, 在液体复苏后也依然存在高排的状态、并出现肺水指数及肺血管通透指数升高^[4]。对于脓毒症的治疗, 除常规疗法外, 血液净化已成为重要手段^[5]。按血液净化治疗时间是否超过 24 h, 分为 CBP 与 IHD。随着枸橼酸钠抗凝在临床上的使用, 让凝血功能障碍患者得到有效的血液净化治疗成为可能^[6]。血液净化进行治疗的机制为通过弥散、对流与吸附相结合, 同时清除血液中的大、中、小分子物质, 调节内环境, 改善血管内皮功能, 增强细胞摄取氧能力, 使患者免疫内稳态机制得以重建^[7-8]。目前, 血液净化治疗在临床应用已超出肾脏替代治疗, 成为危重症医学的重要组成部分, 其通过清除脓毒症患者血液中炎症

介质, 调节来控制患者病情^[9-10]。在脓毒症合并肾损伤时, 血液净化治疗能有效减轻肾脏损害程度, IL-6 及 TNF-α 两种介质清除后, 患者病情得到改善, 证明血液净化治疗能降低患者体内炎症介质^[11-14]。但对于 2 种不同血液净化治疗方式在清除炎症介质方面, 哪一种更具优势且能减少脓毒症损害的研究相对较少。在脓毒症发生时, 机体释放大量 TNF-α, 其可导致血管内皮及心肌细胞损伤并且在 IL-6 的作用下进一步加重对心血管系统的抑制, 从而造成对组织器官的缺血损伤, 最终引起器官衰竭, 虽 PCT 不直接参与脓毒症的启动, 但可以放大并加重脓毒血症病理过程^[15-17]。本研究结果显示, 治疗 72 h 时, CPB 组、IHD 组血清 IL-6、TNF-α 及 PCT 水平低于对照组及同组治疗前($P < 0. 05$), CPB 组 PCT、IL-6 及 TNF-α 水平低于 IHD 组, 差异有统计学意义($P < 0. 05$)。感染是机械通气治疗过程中常见脱机困难的主要因素^[17-18], 本研究发现, 2 组患者在进行血液净化治疗后, 当体内炎症介质降低后均可较早成功脱离呼吸机, 而 CPB 组较早时间成功脱离呼吸机比例高于 IHD 组, 与文献报道一致^[19-20]。

综上所述, 经血液净化治疗后患者生存率增加, 缩短呼吸机使用时间及住院时间, CPB 组尤为明显, 提示 CPB 能有效清除脓毒症患者血清炎症介质, 对脓毒血症疗效优于间断血液透析。

4 参考文献

[1] DELLINGER R P, MITCHELL M L, RHODES A, et al. 2012 SCCM/ESICM international sepsis definitons conference[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
[2] SERVILLO G, VARGAS M, PASTORE A, et al. Immunomodulatory effect of continuous venovenous hemofiltration during sepsis: preliminary data [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013(4): 108951.
[3] MEHTA R L, BOUCHARD J, SOROKO S B, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury;

- Program to Improve Care in Acute Renal Disease[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(2): 241 – 248.
- [4] 杨从山,邱海波,刘松桥,等. 血管外肺水指数对感染性休克患者预后的评价[J]. *中华内科杂志*, 2006,(45): 192 – 195.
- [5] RIMMELÉ T, KELLUM J A. Clinical review: Blood purification for sepsis[J]. *Critical Care*, 2011,15(1):205.
- [6] 林英. 同步枸橼酸抗凝与无肝素抗凝在连续性血液净化中的应用及护理[J]. *大家健康:学术版*, 2014(21): 7 – 8.
- [7] WARD P A. Immunosuppression in sepsis[J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2618.
- [8] CHEN X K, LI S W, LIU D W, et al, Effects of central venous pressure on acute kidney injury in septic shock [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011,91(19):1323 – 1327.
- [9] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Critical Care Medicine*, 41, 580 – 637.
- [10] 尚庆毅. 解析白细胞介素-6 结合降钙素原与 C-反应蛋白在新生儿败血症检测中的临床应用研究[J]. *中国实用医药*, 2015,(3):110 – 111.
- [11] HOLT B G, WHITE J J, KUTHIALA A, et al. Sustained low-efficiency daily dialysis with hemofiltration for acute kidney injury in the presence of sepsis [J]. *Clinical Nephrology*, 2008, 69(1): 40.
- [12] ANGUS D C. The search for effective therapy for sepsis back to the drawing board [J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2614 – 2615.
- [13] 何新飙,赵伟,闫素英. 持续性肾脏替代治疗在脓毒症诱发多脏器功能失常综合征患者中的应用价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011,20(6):600 – 603.
- [14] 李方. 用连续性血液净化疗法与间歇性血液透析疗法治疗 ICU 急性肾衰竭患者的效果对比[J]. *当代医药论丛*, 2015,(1):184 – 185.
- [15] SERVILLO G, VARGAS M, PASTORE A, et al. Immunomodulatory effect of continuous venovenous hemofiltration during sepsis: preliminary data [J]. *Biomed Res Int*, 2013,2013(7): 108951.
- [16] PENG Z Y, CARTER M J, KELLUM J A. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats[J]. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(5): 1573 – 1577.
- [17] KIMMEL J D, HARBERT E M, PARKER R S. Modeling competitive cytokine adsorption dynamics within hemoadsorption beads used to treat sepsis[J]. *Journal of Chromatogr A*, 2011, 1218(44): 8013 – 8020.
- [18] SIVALINGAM M, SUERSH M, FAMNGTON K. Comparison of bytpenatiruer tie pe ptideand NT pro BNP as perditet or sofsurvivalinpatients on high fluxhem oday sisand hemodi iaf ltartio n [J]. *HemodialInt*, 2011,15(3):359 – 365.
- [19] PENUELAS R, FRUTOS-VIVAR F, CRISTINA F C, et al. Characteristics an outcomes of ventilated patients according to time to liberation form mechanical ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011(184): 430 – 437.
- [20] PAGE B, VIEILLARDBARON A, CHERGUI K, et al. Early veno-venous haemodiafiltration for sepsis-related multiple organ failure[J]. *Critical Care*, 2006, 10(2): 409.
- (2018-08-24 收稿,2018-10-25 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 1327 页)

- [14] JUNG D E, MOON D C. Effect of the application of local vibration in scaption on joint stability[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015,27(1):115 – 116.
- [15] MARDANI-KIVI M, KARIMI MOBARAKEH M, HAS-SANZADEH Z. Treatment outcomes of corticosteroid injection and extracorporeal shock wave therapy as two primary therapeutic methods for acute plantar fasciitis: a prospective randomized clinical trial [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2015,(6):1047 – 1052.
- [16] 李明威,钱菁华,谢树,等. 巧用泡沫轴大益肌肉[J]. *运动*, 2015,20(3):148 – 149.
- [17] 肖欢欢,李建臣. 泡沫轴训练的理论基础分析[J]. *运动*, 2013,(8):23 – 24.
- [18] 程刚,屈美丽. 泡沫轴滚动效能之延迟性肌肉酸痛动态绩效指标的恢复析[J]. *运动*, 2015,(12):146 – 148.
- (2018-09-03 收稿,2018-11-04 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅