

连续性血液净化对脓毒症患者促炎/抗炎免疫、内皮细胞功能及预后的影响^{*}

新疆医科大学第一附属医院 朱勇 张丽 彭鹏^{*}, 乌鲁木齐 830054

摘要 目的: 探讨连续性血液净化(CBP)对脓毒症患者促炎/抗炎免疫、内皮细胞功能及预后的影响作用。方法: 选取脓毒症患者 90 例, 按患者自愿选择的治疗方式分为 CBP 组和对照组, 每组各 45 例, 2 组均给予基础治疗, CBP 组在此基础上加用 CBP 治疗 72 h, 比较 2 组患者促炎/抗炎免疫、内皮细胞功能及预后的情况。结果: 治疗 72 h 后, CBP 组患者的 IL-10、Th1/Th2 水平高于对照组 (均 $P < 0.05$), IL-1、TNF- α 低于对照组 (均 $P < 0.05$); CBP 组患者的活化蛋白 C (APC) 高于对照组 ($P < 0.05$), 可溶性细胞间粘附分子 (sICAM-1)、血管性假血友病因子 (vWF) 低于对照组 (均 $P < 0.05$); CBP 组患者的平均动脉压 (MAP) 高于对照组 ($P < 0.05$), 血乳酸、急性生理与慢性健康状况评分 (APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、HR 低于对照组 (均 $P < 0.05$)。结论: 采用 CBP 治疗能显著降低脓毒症患者的炎症因子水平, 调节免疫功能及内皮细胞功能。

关键词 连续性血液净化; 脓毒症; 促炎; 抗炎; 内皮细胞功能; 预后

中图分类号 R459.5; R631⁺.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180511

Effect of CBP on pro-inflammatory/anti-inflammatory immune function, endothelial cell function and prognosis in patients with sepsis ZHU Yong, ZHANG Li, PENG Peng^{*}. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 860054, China

Abstract Objective: To investigate the effect of continuous blood purification (CBP) on pro-inflammatory/anti-inflammatory immune function, endothelial cell function and prognosis in patients with sepsis. Methods: Patients with sepsis were divided into CBP group and control group according to the treatments, 45 cases in each group. The patients in two groups were given basic treatment, and CBP group was given CBP treatment for 72 h additionally. The pro-inflammatory/anti-inflammatory immune function, endothelial cell function and prognosis between two groups were compared. Results: After the treatment for 72 h, IL-10 and Th1/Th2 in the CBP group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). IL-1 and TNF- α levels in the CBP group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). APC in the CBP group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). sICAM-1 and vW in the CBP group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). MAP in the CBP group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The blood lactate, APACHE II score, SOFA score and HR in the CBP group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). Conclusion: CBP treatment can significantly reduce the level of inflammatory factors, and regulate immune function and endothelial cell function in patients with sepsis.

Key words Continuous blood purification; Sepsis; Inflammation; Anti-inflammation; Endothelial cell function; Prognosis

脓毒症是一种常见的全身性炎症反应综合征, 也是创伤、烧伤、休克、感染等急危患者的严重并发症之一^[1,2]。脓毒症可诱发脓毒症休克、多器官功能衰竭, 早期及时控制炎症并维持脏器功能和内环境稳定有助于缓解病情, 提高患者的预后^[3,4]。连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP) 是目前治疗重症脓毒症的常用手段, 具有改善患者内

环境的作用^[5,6]。本研究分析基础治疗联合 CBP 治疗对脓毒症患者的促炎/抗炎免疫水平、内皮细胞功能及预后的影响, 报道如下。

资料与方法

一般资料 新疆医科大学第一附属医院 2015 年 4 月 ~ 2016 年 7 月经过急救中心后收治入院的脓毒症患者 90 例为研究对象, 向患者及其家属讲解疾病的适应证和禁忌证, 在患者及其家属知情的情况下, 让其自主选择治疗方式, 分成 CBP 组和对照组。CBP 组 45 例 (男 26, 女 19), 年龄范围 27 ~ 69

^{*} 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (No: 2014211C159)

^{*} 通信作者: 朱勇, E-mail: hth198611@163.com

岁,平均(45.0 ± 10.0)岁,治疗前急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)(23.6 ± 4.3)分,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)(9.6 ± 2.1)分,心率(HR)(110.8 ± 7.9)次/min,呼吸频率(RR)(27.4 ± 4.6)次/min,原发疾病:腹腔感染10例、肺部感染15例、泌尿系统感染5例、胸腔感染15例。对照组45例(男28,女17),年龄33~69岁,平均(47.4 ± 11.2)岁,治疗前APACHE II评分(22.7 ± 4.9)分,SOFA评分(9.7 ± 2.4)分,HR(113.6 ± 8.5)次/min,RR(26.8 ± 3.9)次/min,原发疾病:腹腔感染12例、肺部感染14例、泌尿系统感染7例、胸腔感染12例。2组患者的年龄、性别、APACHE II评分、SOFA评分、HR、RR、原发疾病比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

患者均满足《拯救脓毒症运动(SCC)2012指南》^[7]中脓毒症的诊断标准,临床表现为脓毒症合并器官衰竭、组织低灌注、收缩压<90 mmHg或血压较基础血压降低超过40 mmHg、乳酸酸中毒、意识障碍等。排除:①伴有恶性肿瘤性疾病、免疫系统疾病的患者;②糖尿病酮症酸中毒的患者;③治疗时间<48 h的患者。本研究方案取得患者家属的知情同意及本院医学伦理委员会的批准。

治疗 2组患者均按《拯救脓毒症运动(SSC)2012指南更新》给予同样的基础治疗。积极处理原发病,给予机械通气并应用抗生素,同时给予维持有效循环血量、纠正水和电解质紊乱、血糖控制和营养支持等治疗,并给早期液体复苏治疗。

观察组患者在基础治疗的基础上给予CRP治疗72 h。采用Seldinger技术进行股静脉置管,建立血管通路。采用Prisma牌CRRT血滤机(瑞典金宝公司),AV600S聚砜膜血滤器(Fresenius公司),膜面积为1.4 m²,每24 h更换一次滤器。以前后联合稀释方式输入,后稀释为600 mL/h,超滤量为3600~6600 mL/h。血小板计数≤80 × 10⁹/L者使用生

理盐水冲管,血小板计数>80 × 10⁹/L者使用低分子肝素冲管抗凝。

观察指标及测量方法 所有患者均于治疗前和治疗72 h后采取空腹静脉血约5 mL,自然抗凝后以3 000 r/min离心10 min后取上清液,利用酶标仪(德国拜发仪器公司,型号为880)采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-1(IL-1)、IL-10、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、活化蛋白C(APC)、可溶性细胞间粘附分子(sICAM-1)、血管性假血友病因子(vWF)水平,各检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。肝素抗凝采血使用美国BD的FACS Calibur流式细胞仪测定外周血中辅助性T淋巴细胞1/2(Th1/Th2),具体检测步骤严格按照说明书进行操作。

监测对比2组患者治疗前、治疗72 h后的血乳酸、APACHE II评分、SOFA评分、平均动脉压(MAP)、心率(HR)的变化;比较血清中IL-1、IL-10、TNF-α、Th1/Th2、APC、sICAM-1、vWF的变化。

统计学处理 采用SPSS 16.0统计软件包,计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用2组独立样本 t 检验,治疗前、后组内比较采用配对 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清炎症及免疫指标 治疗前,2组的IL-1、IL-10、TNF-α、Th1/Th2水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗72 h后,CBP组患者的IL-10、Th1/Th2高于对照组,IL-1、TNF-α低于对照组(均 $P < 0.05$),见表1。

内皮细胞功能 治疗前,2组的APC、sICAM-1、vWF比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗72 h后,CBP组患者APC高于对照组,sICAM-1、vWF低于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

预后 治疗前,2组的血乳酸、APACHE II评分、SOFA评分、MAP、HR比较差异无统计学意义(均

表1 2组患者的血清炎症及免疫指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	IL-1 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	Th1/Th2
CBP组	45				
治疗前		24.5 ± 4.1	153.9 ± 33.1	497.3 ± 98.5	4.8 ± 0.9
治疗72 h后		20.7 ± 3.9 ^{##}	246.7 ± 51.2 ^{##}	311.7 ± 82.3 ^{##}	11.3 ± 2.0 ^{##}
对照组	45				
治疗前		23.9 ± 3.8	160.1 ± 41.5	511.2 ± 105.8	5.2 ± 1.1
治疗72 h后		29.3 ± 5.2 [*]	188.3 ± 48.1 [*]	394.0 ± 91.6 [*]	7.2 ± 2.4 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,与对照组治疗72 h后比较,^{##} $P < 0.05$

表 2 2 组患者的内皮细胞功能指标比较 (x̄±s)

组别	例	APC (ng/mL)	sICAM-1 (ng/mL)	vWF (μg/mL)
CBP 组	45			
治疗前		10.4±1.9	84.2±9.7	2.3±0.4
治疗 72 h 后		15.6±2.3 ^{*#}	61.5±8.4 ^{*#}	1.6±0.4 ^{*#}
对照组	45			
治疗前		11.0±2.1	82.0±10.5	2.4±0.5
治疗 72 h 后		13.7±2.0 [*]	72.5±8.7 [*]	2.0±0.4 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*}*P*<0.05,与对照组治疗 72 h 后比较,[#]*P*<0.05
(*P*>0.05);治疗 72 h 后,CBP 组患者的 MAP 高于对照组(*P*<0.05),血乳酸、APACHE II 评分、SOFA 评分、HR 低于对照组(均 *P*<0.05),见表 3。

讨 论

脓毒症的发病率和病死率较高,为重症监护病房内非心源性死亡的主要原因^[8,9]。近年来随着血液净化技术的飞速发展,其在临床各领域的应用越来越广泛^[10,11]。
重症脓毒症的病情凶险、进展迅速,患者的预后情况往往不佳,其中炎症介质在重症急性胰腺炎病程进展中起到促发作用。清除患者血液中的炎症介质,有助于控制病情,阻止组织、器官发生进一步损害^[12,13]。研究表明,血管内皮细胞在维持血管内皮的完整性、保持血管张力、降低血管通透性、分泌血管活性物质、防止凝血以及减少粘附分子表达等方面均发挥着重要的作用^[14],且脓毒性患者的内皮细胞功能明显受损。APC 为正常内皮细胞内蛋白 C 的活化产物,具抗凝、抗炎症、预防凋亡、保护血管内

皮细胞屏障等功能。对 CBP 治疗中 APC 变化的检测能反映 APC 对血管内皮细胞的保护功能,还可作为内皮细胞损伤情况判定的间接依据。测定血浆中 sICAM-1 和 vWF 的变化也是目前公认判定内皮细胞损伤较具价值的方法,两指标水平的升高与 CBP 疾病治疗的预后效果也有密切关联。
本研究发现治疗 72 h 后,CBP 组患者的各项炎症因子指标改善明显好于对照组(均 *P*<0.05),提示 CBP 可明显降低患者的炎症因子水平,进而抑制病情的进一步发展。CBP 可纠正水电解质和酸碱平衡紊乱状态,并能通过聚砜膜血滤器清除体内的代谢产物,使体循环中 TNF-α、IL-1、IL-6、活化的补体成分、β 微球蛋白、尿素氮、肌酐等有害物质得以清除,进一步阻止炎症反应的发展。本研究中治疗 72 h 后 CBP 组患者的 APC 高于对照组, sICAM-1、vWF 低于对照组(均 *P*<0.05),提示 CBP 组患者的内皮功能得到了明显改善,其原因可能是本研究所采用的高通量过滤膜对于 sICAM-1、vWF 等内皮细胞损伤因子均具有良好的吸附作用,从而减轻了内皮细胞损伤。
本研究发现治疗 72 h 后 CBP 组患者的 MAP 高于对照组,血乳酸、APACHE II 评分、SOFA 评分、HR 均低于对照组(均 *P*<0.05),提示 CBP 可明显改善脓毒症患者的预后,其可维持机体内环境稳定,有助于延缓重要脏器功能衰竭。但本研究限于研究样本的不足,对于 CBP 治疗脓毒症患者的不良反应和注意事项仍需作进一步的深入研究。
综上所述,脓症患者采用 CBP 治疗能显著降低患者的炎症因子水平、调节免疫功能及内皮细胞功能。

表 3 2 组患者预后相关指标比较 (x̄±s)

组别	例	血乳酸 (mmol/L)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分 (分)	MAP (mmHg)	HR (次/min)
CBP 组	45					
治疗前		7.0±1.3	23.6±4.3	9.6±2.1	69.5±8.4	110.8±7.9
治疗 72 h 后		1.14±0.87 ^{*#}	13.2±3.5 ^{*#}	8.0±1.9 ^{*#}	87.3±8.0 ^{*#}	91.1±10.2 ^{*#}
对照组	45					
治疗前		7.14±1.26	22.7±4.9	9.7±2.4	71.3±9.0	113.6±8.5
治疗 72 h 后		2.0±1.0 [*]	15.9±4.0 [*]	9.0±1.7 [*]	82.0±8.5 [*]	98.3±9.6 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*}*P*<0.05,与对照组治疗后 72 h 比较,[#]*P*<0.05

参 考 文 献

1 姚志军,陈兴旺,周华锋,等.严重脓毒症早期性激素水平与器官损伤的相关性及对预后的影响[J].内科急危重症杂志,2015,21(6):432-434.

2 Knox DB,Lanspa MJ,Kuttler KG,et al. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome[J]. Intensive Care Medicine,2015,41(5):814-822.

3 王晓丹,张玉想.脓症患者肾脏灌注调节措施的研究进展[J].解放军医学杂志,2015,40(8):677-680.

4 陈涛,丁岚.脓毒症炎症调控的研究进展[J].实用临床医学,2015,16(6):104.

- 5 罗醒政,王涛,郭敏,等.连续性血液净化对高降钙素原水平脓毒症患者的影响[J].内科急危重症杂志,2016,22(2):113-115.
- 6 李军,张锋利,吐尔滚·艾沙,等.血液净化对脓毒症患者凝血功能及免疫功能的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32(11):1661-1666.
- 7 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- 8 Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database[J]. Crit Care Med, 2015, 43(3): 567.
- 9 Aydemir H, Piskin N, Akduman D, et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. [J]. Platelets, 2015, 26(4): 331-333.
- 10 陈世明, 高清. 连续性血液净化在 ICU 的应用研究进展[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2013, 8(6): 563-563.
- 11 罗醒政, 王涛, 郭敏, 等. 连续性血液净化对高降钙素原水平脓毒症患者的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(2): 113-115.
- 12 张烈, 严一核, 谢渭根. 连续性血液滤过治疗对严重脓毒症患者炎症介质及单核细胞中 TLR4 和 miRNA-146a 的影响[J]. 中国急救医学, 2013, 33(11): 961-965.
- 13 郑伟, 陆雯. 床旁高流量持续血液净化联合血必净注射液治疗重症脓毒症患者的临床观察[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(4): 336-338.
- 14 何梦钰, 左祥荣, 解卫平. 内质网应激与血管内皮细胞功能障碍关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(27): 30-34.

(2017-05-03 收稿 2017-09-25 修回)

(上接第 384 页)

了国家胆固醇计划和国家高血压计划,近几年脑卒中的发病率及病死率大幅度降低^[13],芬兰政府最主要的干预"减少黄油摄入,公共场所戒烟及实施健康教育",使芬兰心脑血管病死率较 20 世纪 70 年代下降了 50%^[14]。这些国家的经验提示,控制危险因素可降低脑卒中的发病率、复发率及病死率^[5,15,16]。

患者住院期间,比较容易开展宣传栏和讲座形式的健康教育,我们在患者住院时建立个人健康档案,筛查高危人群,对其开展经常性的管理指导和健康教育,在医院举办健康教育大讲堂,课后将专家讲座内容以科普稿件形式通过媒体报道,在医院门急诊候诊大厅举办科普录像片,发放科普宣传资料,并在报纸、广播、微信等媒体上进行卒中健康教育。初步发现以上措施可显著改善住院患者对卒中危险因素的了解,提高住院患者对卒中预防措施的依从性。

参考文献

- 1 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2011[M]. 北京: 中国大百科全书出版社. 2012(12): 11.
- 2 Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model in China[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(3): 243-252.
- 3 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2013, 127(1): e6-e245.
- 4 Puska P, Tuomilehto J, Salonen J, et al. Changes in coronary risk factors during comprehensive five-year community programme to control cardiovascular diseases(North Karelia Project) [J]. Br Med J, 1979, 2:1173-1178.
- 5 高润霖. 我国心脑血管疾病防控的现状、挑战及策略[J]. 中国卒中防治杂志, 2013, 1(10): 14-16.
- 6 Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: asystematic review[J]. Lancet Neurol, 2009; 8(4): 355-369.
- 7 Hsu WC, Chen ST, Wu YR, et al. The association of stroke and family history of stroke depends on its subtypes and gender: a family history study in taiwan[J]. Acta Neurol—Taiwan, 2009, 18(3): 161-169.
- 8 王云霞, 卢祖洵, 张薪, 等. 中国青年脑卒中发病危险因素的 meta 分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(3): 254-257.
- 9 Roger VL, Go AS, Lloyd-jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update, A report from the american heart association[J]. Circulation, 2012, 125(1): 188-197.
- 10 Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, et al. Primary prevention of stroke: blood pressure, Lipids, and heart failure [J]. European Heart Journal, 2011, 32(5): 545-552.
- 11 李全谋, 杨龙秀, 刘登岩, 等. 一项基于郊区居民脑卒中防治知识调查的队列研究及宣教干预后分析[J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(5): 296-299.
- 12 高建, 郑天衡, 朱鑫璞, 等. 健康教育对上海社区居民卒中知晓率影响的调查研究[J]. 中国卒中杂志, 2012, 7(7): 518-523.
- 13 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2013, 127(1): e6-e245.
- 14 Puska P, Tuomilehto J, Salonen J, et al. Changes in coronary risk factors during comprehensive five-year community programme to control cardiovascular diseases(North Karelia Project) [J]. Br Med J, 1979, 2:1173-1178.
- 15 陈可冀, 刘玥. 2013 年美国国家心血管病报告要点对比解读及其启示[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(3): 293-297.
- 16 徐慧娟, 栾晓军. 急性脑卒中与高血糖关联的研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(2): 144-146.

(2017-06-20 收稿 2018-03-26 修回)