

连续静脉-静脉血液滤过可有效治疗急性肾损伤 且上调血清网膜素水平*

王盈* 杨柳冰 王红燕

首都医科大学附属北京世纪坛医院透析科,北京 100038

摘要 目的:探讨不同连续肾脏替代疗法(CRRT)对急性肾损伤患者的临床效果及对血清网膜素的影响。方法:收集 84 例急性肾损伤患者,随机分为 A 组和 B 组,各 42 例,A 组患者使用连续静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF);B 组使用连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)。记录患者治疗前急性生理与慢性健康状况评估 II(APACHE II)评分、尿量和平均动脉压(MAP);评估患者临床疗效;采用全自动生化分析仪测定血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平;分别于治疗前和治疗后,采用酶联免疫吸附法测定血清中炎症因子:CC 类趋化因子配体 10(CCL10)和血 CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)水平;采用间接酶联免疫吸附法测定患者血清网膜素水平;记录患者 ICU 的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间和心血管事件的发生情况。结果:治疗前,2 组患者 APACHE II 评分、尿量和 MAP 水平、治疗总有效率、生存率、ICU 的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗后,2 组患者血清 Cr、BUN 水平和 CCL10 和 CXCL8 水平均降低,且 B 组显著低于 A 组(P 均 <0.05);2 组患者血清网膜素水平均升高,且 B 组显著高于 A 组(P 均 <0.05)。结论:不同 CRRT 模式均可有效治疗急性肾损伤,有效抑制炎症反应,改善肾功能,上调血清网膜素水平,但 CVVH 模式清除大分子的效果更佳。

关键词 急性肾损伤;连续静脉-静脉血液透析滤过;连续静脉-静脉血液滤过;血清网膜素

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220416

连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy,CRRT)用于治疗急性肾损伤患者,可清除患者体内的炎症介质并保持血流动力学稳定性^[1,2]。CRRT 包含两种不同的模式:连续静脉-静脉血液透析滤过(continuous venous-venous hemodiafiltration, CVVHDF)和连续静脉-静脉血液滤过(continuous venous-venous hemofiltration, CVVH)^[3]。血清网膜素(serum omentin-1)是一种具有个体特异性的蛋白质,与机体抗炎作用密切相关^[4,5],本研究比较 CVVHDF 和 CVVH 两种不同的 CRRT 模式对急性肾损伤患者的疗效及对血清网膜素-1 的影响。

资料与方法

一般资料 收集首都医科大学附属北京世纪坛医院 2018 年 8 月-2020 年 9 月收治的 84 例急性肾损伤患者,按随机数法分为 A 组和 B 组,各 42 例,其中 A 组:男 24 例,女 18 例,年龄(63.0 ± 16.6)岁,体重(68.5 ± 11.6)kg,多器官衰竭评估(sequential organ failure assessment,SOFA)评分(9.9 ± 1.4)分,尿素氮(BUN)(13.4 ± 7.9)mmol/L,血清肌酐(Cr)(245.7 ± 88.7) μ mol/L,RIFLE 分级衰竭期

23 例、损伤期 15 例和风险期 4 例,入组前住 ICU 时间为(2.2 ± 1.6)d,滤器寿命 13.3 h。B 组:男 25 例,女 17 例,平均年龄(62.6 ± 17.5)岁,平均体重(68.5 ± 12.5)kg,SOFA 评分(9.9 ± 1.3)分,BUN(13.3 ± 8.8)mmol/L,Cr(245.4 ± 90.5) μ mol/L,RIFLE 分级衰竭期 24 例、损伤期 14 例和风险期 4 例,入组前住 ICU 时间为(2.1 ± 1.7)d,滤器寿命 13.2 h;纳入标准:年龄 18~85 岁;符合美国胸科医师学会/重病医学会关于脓毒症的诊断标准^[6]。排除标准:近期进行过肾脏替代治疗患者;不接受 CRRT 患者;凝血功能异常或活动性出血患者;因患者血管因素导致的无法建立合适的血管通路患者。2 组患者基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得医院伦理委员会审批,患者知情且签订同意书。

方法 在股静脉置管手术基础上使用 12Fr 大口径的双腔血管鞘管建立血管通路,然后连接 Prismaflex 血滤机,滤器选择 AN69-M100 聚丙烯腈膜血滤器,通过泵驱动将体内外的血液循环疏通,2 组处方废液剂量均为 50 mL/(kg·h),使用 100% 前稀释。A 组患者使用 CVVHDF,流速与透析液的流速一致;B 组使用 CVVH。

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81707679)

*通信作者:王盈,E-mail:vy1035beji386@163.com,首都医科大学附属北京世纪坛医院透析科

观察项目 ①记录患者治疗前急性生理与慢性健康状况评估Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluateⅡ, APACHEⅡ)评分、尿量和平均动脉压(MAP)。②临床疗效^[7]:包括显效、有效、无效和死亡。显效:患者血清学参数恢复正常水平、病情恢复明显;有效:血清学参数和病情均有好转;无效:病情无好转甚至加重。③收集所有患者治疗前1天和治疗后第2天的静脉血,离心后取上清备用,检测患者肾功能参数:采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司,型号AU5800)测定血清Cr和BUN水平。采用酶联免疫吸附法测定血清中炎症因子:CC类趋化因子配体10(CCL10)和血CXC趋化因子配体8(CXCL8)水平,试剂盒购于上海西塘科技有限公司。④分别于治疗前1天和治疗后第2天采用间接酶联免疫吸附法^[8]测定患者血清网膜素-1水平。⑤记录患者ICU的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间的发生情况。

统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间两样本比较采用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗前APACHEⅡ评分、尿量和MAP 治疗前,2组患者APACHEⅡ评分、尿量和MAP水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表1。

表1 治疗前2组患者APACHEⅡ评分、尿量和MAP比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	APACHEⅡ 评分(分)	尿量 (mL)	MAP (mmHg)
A组	42	23.51±2.57	406.48±77.04	71.32±10.98
B组	42	23.34±2.65	437.47±76.84	75.37±12.53
t 值		0.298	1.846	1.575
P 值		0.766	0.069	0.119

疗效 2组临床治疗总有效率和生存率比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表2。

表2 2组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例	显效	有效	无效	死亡	有效总和	生存
A组	42	14	17	9	2	31(73.81)	40(95.24)
B组	42	16	16	7	3	32(76.19)	39(92.86)
χ^2 值		-	-	-	-	0.063	0.213
P 值		-	-	-	-	0.801	0.645

患者ICU的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间 2组的ICU的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间组间比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表3。

表3 患者ICU的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例	ICU的住院 时间	恢复尿 量的时间	器官支 持时间
A组	42	10.52±2.87	9.21±3.08	4.43±3.20
B组	42	9.65±2.77	8.04±3.12	3.19±2.87
t 值		1.414	1.730	1.870
P 值		0.161	0.087	0.065

肾功能 治疗前,2组患者血Cr和BUN水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,2组患者血Cr和BUN水平均降低,且B组降低幅度显著高于A组(P 均 <0.05),见表4。

炎症因子水平 治疗前2组患者炎症因子CCL10和CXCL8水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,2组患者CCL10和CXCL8水平显著降低,且B组显著低于A组($P < 0.05$),见表5。

血清网膜素-1水平 治疗前,2组患者血清网

膜素-1水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组均升高,且B组显著高于A组($P < 0.05$),见表6。

讨 论

急性肾损伤会引起严重的免疫抑制,引发感染,造成患者器官衰竭^[9]。CRRT可以维持稳定的血流动力学,可以将患者体内细胞因子、炎症因子和多余的水分不断清除^[10]。CRRT具有多种模式,CVVH可以模拟肾脏的功能,通过对流方式将血液中的溶质过滤除去,可有效清除血液中大中分子^[11]。CV-VHDF可通过血液滤过对流将血液中的中分子有毒物质清除,根据透析弥散理论将血液中的小分子有毒物质清除^[12,13]。本研究显示,2组ICU的住院时间、恢复尿量的时间、器官支持时间差异无统计学意义,提示CVVHDF模式和CVVH模式均可有效治疗急性肾损伤。

急性肾损伤发生过程中会发生肾脏缺血再灌注损伤,进而合成释放大量的炎症因子,激活炎症应

表 4 2 组患者肾功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	Cr($\mu\text{mol/L}$)				BUN(mmol/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
A 组	42	332.47 $\pm$ 24.58	200.19 $\pm$ 19.76	27.182	<0.001	21.05 $\pm$ 8.49	15.33 $\pm$ 6.46	3.475	0.001
B 组	42	327.48 $\pm$ 25.05	177.49 $\pm$ 17.65	31.721	<0.001	21.42 $\pm$ 7.94	12.02 $\pm$ 5.83	6.184	<0.001
<i>t</i> 值		0.921	5.552	—	—	0.206	2.465	—	—
<i>P</i> 值		0.360	<0.001	—	—	0.837	0.016	—	—

表 5 2 组患者炎症因子水平比较(ng/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	例	CCL10				CXCL8			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
A 组	42	201.28 $\pm$ 32.01	154.28 $\pm$ 28.53	7.104	<0.001	150.29 $\pm$ 25.33	82.49 $\pm$ 18.55	13.995	<0.001
B 组	42	199.87 $\pm$ 33.11	103.48 $\pm$ 25.46	14.956	<0.001	151.05 $\pm$ 26.44	64.59 $\pm$ 17.82	17.574	<0.001
<i>t</i> 值		0.198	8.610	—	—	0.135	4.510	—	—
<i>P</i> 值		0.843	<0.001	—	—	0.893	<0.001	—	—

表 6 2 组患者血清网膜素-1 水平比较(ng/mL , $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
A 组	42	39.57 $\pm$ 6.33	61.47 $\pm$ 8.46	13.433	<0.001
B 组	42	40.12 $\pm$ 5.86	77.40 $\pm$ 8.73	22.978	<0.001
<i>t</i> 值		0.413	8.492	—	—
<i>P</i> 值		0.681	<0.001	—	—

答,致使肾脏中炎症因子大量表达,进而激活炎症细胞,促进粘附分子表达,加重肾损伤^[14,15]。CCL10 具有趋化作用,可趋化各种炎症细胞进入机体炎症部位,例如中性粒细胞和巨噬细胞等,使肾小球炎症应答增强^[16]。CXCL8 是一种炎症细胞因子,由巨噬细胞及上皮细胞等分泌,可通过激活淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等加重肾小球炎症反应^[17]。CCL10 和 CXCL8 在肾脏疾病的发生发展过程中具有重要作用,在机体炎症反应中起到关键作用,因此通过降低其水平可以减轻患者体内炎症反应^[18]。

血清中网膜素-1 是新发现的一种细胞因子,特异性分泌于人体脂肪组织的血管基质细胞,参与多种疾病的病理过程。血清中网膜素-1 可激活内皮细胞中被磷酸腺苷酸激活的蛋白激酶,使一氧化氮合酶的磷酸化过程加快,起到抑制环氧合酶 2 表达的作用,进而降低肿瘤坏死因子的表达,达到抑制机体炎症反应的作用^[17]。有研究报道,肾病患者血清中网膜素-1 水平较低,病情越严重水平越低,原因是因为血清中网膜素-1 水平越低,其抗炎机制越弱,进而导致病情加重^[19]。CRRT 可以有效清除血液中炎症因子,改善患者代谢障碍,维持酸碱平衡,进而改善肾功能^[20]。本研究中,治疗后 2 组患者 Cr 和 BUN 水平均降低,且 B 组降低幅度显著高于 A 组;2 组患者 CCL10 和 CXCL8 水平均显著降低,且 B 组显著低于 A 组;2 组患者血清中网膜素-1 水平

均升高,且 B 组显著高于 A 组,提示 CRRT 可显著抑制急性肾损伤炎症反应,改善肾功能,且 CVVH 模式对中大分子的清除能力优于 CVVHDF 模式。综上,不同 CRRT 模式均可有效治疗急性肾损伤,有效抑制炎症反应,改善肾功能,上调血清中网膜素-1 水平,但 CVVH 模式清除大分子的效果更佳。

参 考 文 献

1 Baek SD,Kang JY,Shin S,et al. Predictive factors of duration of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury survivors [J]. Shock,2019,52(6):598-603.

2 Wong VM,Juarez CM,Tufan PN,et al. Feeding modality is a barrier to adequate protein provision in children receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) [J]. Pediatric Nephrology, 2019, 34(6):1147-1150.

3 Zha J,Li C,Cheng G,et al. The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA-compliant network meta-analysis[J]. Medicine,2019,98(16):e15257.

4 Xu T,Li Y,Su Y,et al. Serum omentin-1 and risk of one-year mortality in patients with ischemic stroke [J]. Clinica Chimica Acta,2020, 505:167-171.

5 Xu X,Xu J. Effects of different obesity-related adipokines on the occurrence of obstructive sleep apnea[J]. Endoc J,2020,67(5):485-500.

6 原庆,段美丽,李昂,等. 连续性肾脏替代治疗的临床应用进展[J]. 中国全科医学,2007,10(6):508-509,512.

7 厉兆春. 活血逐瘀清毒汤联合常规治疗对脓毒症致急性肾损伤患者的临床疗效[J]. 中成药,2018,40(5):1050-1053.

8 应大文,刘芳. 血清 Omentin-1 水平与 2 型糖尿病并发骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(2):141-144.

9 Lv J,Wu Z L,Gan Z,et al. CXCL14 overexpression attenuates sepsis-associated acute kidney injury by inhibiting proinflammatory cytokine production[J]. Mediat Inflamm,2020,2020(6):1-10.

10 Andersson A,Norberg K,Broman L M,et al. Fluid balance after continuous renal replacement therapy initiation and outcome in paediatric multiple organ failure[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica,2019, 63(10):1028-1036.

11 Padmanabhan S,Tiwari SC. Continuous renal replacement therapy

- (CRRT)[J]. *Pediatr Nephrol*,2019,34(6):1147-1150.
- 12 Nee J,Jörres A, Krannich A, et al. Elimination of glutamate using CRRT for 72h in patients with post-cardiac arrest syndrome: A randomized clinical pilot trial[J]. *Resuscitation*,2019,144(1):54-59.
 - 13 Chappell K,Kimmons LA, Haller JT, et al. Levetiracetam pharmacokinetics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy[J]. *J Critic Care*,2021,61(2):216-220.
 - 14 Al-Harbi NO,Nadeem A,Ahmad SF, et al. Amelioration of sepsis-induced acute kidney injury through inhibition of inflammatory cytokines and oxidative stress in dendritic cells and neutrophils respectively in mice: Role of spleen tyrosine kinase signaling[J]. *Biochimie*,2019,158(1):102-110.
 - 15 Wang L,Wang K,Tian Z. miR-128-3p inhibits NR1P1 expression and promotes inflammatory response to acute kidney injury in sepsis[J]. *Inflammation*,2020,43(5):1772-1779.
 - 16 Méhul B,Ménigot C, Fogel P, et al. Proteomic analysis of stratum

- corneum in Cutaneous T - Cell Lymphomas and psoriasis[J]. *Exper Dermatol*,2019,28(3):317-321.
- 17 Kadoglou NPE, Kassimis G, Patsourakos N, et al. Omentin-1 and vaspin serum levels in patients with pre-clinical carotid atherosclerosis and the effect of statin therapy on them[J]. *Cytokine*,2021,138:155364.
 - 18 Hulshof L,Hack DP,Hasnoe QCJ, et al. A minimally invasive tool to study immune response and skin barrier in children with atopic dermatitis[J]. *Brit J Dermatol*,2019,180(3):621-630.
 - 19 Zhang GH,Ye ZH, Guan HJ, et al. Impact of serum omentin-1 concentrations on functional outcome among acute intracerebral hemorrhage patients[J]. *Clin Chim Acta*,2020,503(1):169-174.
 - 20 孙立新,黄涛,高扬,等. 连续性肾脏替代疗法对老年重症急性肾衰竭患者肾功能、血流动力学及炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*,2019,39(24):6036-6039.

(2021-03-02 收稿 2022-07-06 修回)

(上接第 317 页)

凋亡及血管生成,与 ALI 的发病过程有关^[5]。本研究死亡组血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分均明显高于存活组,提示 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分与 ALI 患者预后较差有关。袁超等^[6]报道在急性呼吸窘迫综合征患者中,死亡组 APACHE II 评分明显高于存活组,APACHE II 评分对 ARDS 患者肺损伤程度及预后具有较高的诊断价值。Cao 等^[7]研究认为,在 ALI 患者 miR-142 表达水平明显升高,且其水平变化与 ALI 患者病情严重程度和预后密切相关。本研究发现 PaO₂ 与吸入氧浓度比值低、SOFA 评分、APACHE II 评分及血浆 miR-142a-5p 表达水平升高是 ALI 患者 28d 病死率的独立危险因素。李嘉舟等^[8]研究显示,PaO₂ 与吸入氧浓度比值低及 APACHE II 评分高是 ARDS 患者死亡的独立影响因素,可作为评估 ARDS 严重程度的重要指标。本研究发现血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分三项联合预测 ALI 患者 28 d 病死率的 AUC 最大,其敏感度和特异性较高。说明 miR-142a-5p 及 SOFA 评分、APACHE II 评分三项联合检测有助于提高预测 ALI 患者 28 d 病死率的价值。本研究显示,死亡组血浆 miR-142a-5p 表达水平与 SOFA 评分及 APACHE II 评分均呈正相关。Lu 等^[9]研究认为,miR-142 与 ALI 的疾病发展和疾病严重性有关,可作为 ALI 预后评估的生

物标志物,同时也为临床治疗 ALI 提供新的思路。本研究发现血浆 miR-142a-5p 表达水平升高与 ALI 患者预后不良相关,对预测 ALI 患者 28 d 病死率具有较好的价值。

参考文献

- 1 Brandenberger C,Kling KM,Vital M, et al. The role of pulmonary and systemic immunosenescence in acute lung injury[J]. *Aging Dis*,2018,9(4):553-565.
- 2 Ferruelo A,Peñuelas ó, Lorente JA. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury[J]. *Ann Transl Med*,2018,6(2):34.
- 3 Zhou Z, You Z. Mesenchymal stem cells alleviate LPS-induced acute lung injury in mice by MiR-142a-5p-Controlled pulmonary endothelial cell autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*,2016,38(1):258-66.
- 4 金发光. 急性肺损伤的诊治研究现状及进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*,2013,6(1):1-3.
- 5 Zhang D,Chang Y,Han S, et al. The microRNA expression profile in rat lung tissue early after burn injury[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*,2018,24(3):191-198.
- 6 袁超,金娜. APACHE II 评分和血管性血友病因子对急性呼吸窘迫综合征肺损伤程度及预后的评估价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*,2016,15(2):142-146.
- 7 Cao Y,Lyu YI,Tang J, et al. MicroRNAs: Novel regulatory molecules in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Biomed Rep*,2016,4(5):523-527.
- 8 李嘉舟,蒋丽娜,孟青,等. 肺部超声在急性呼吸窘迫综合征严重程度评估中的应用[J]. *临床超声医学杂志*,2018,20(8):531C534.
- 9 Lu XG,Kang X,Zhan LB, et al. Circulating miRNAs as biomarkers for severe acute pancreatitis associated with acute lung injury[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(41):7440-7449.

(2020-03-25 收稿 2022-07-08 修回)