

大容量血液滤过对感染性休克患者血管外肺水和肺泡 - 动脉间氧交换影响的研究

任宏生 蒋进皎 楚玉峰 丁敏 郗国强 曾娟 王鹏 朱文瑛 孟玫 王春亭

【摘要】目的 探讨大容量血液滤过(HVHF)对感染性休克患者炎症因子、血管外肺水及肺泡 - 动脉间氧交换能力的影响。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2013 年 12 月山东大学附属省立医院重症监护病房(ICU)87 例感染性休克并行容量复苏患者的临床资料。根据是否实施 HVHF 将患者分为容量复苏组(41 例)和 HVHF 组(46 例)。HVHF 组在容量复苏基础上行床旁大容量连续性静 - 静脉血液滤过,至少 3 d。比较两组患者治疗前后炎症因子、心功能指标、脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测的血流动力学参数、氧交换指标、病情严重程度评分以及 28 d 病死率,并分析血管外肺水指数(EVLWI)与肺泡 - 动脉血氧分压差($P_{A-a}DO_2$)的相关性。**结果** ① 两组治疗后血清白细胞介素 -6(IL-6)、降钙素原(PCT)、N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)均逐渐下降,HVHF 组治疗后 3 d 时 IL-6、PCT、NT-proBNP 均较容量复苏组明显降低[IL-6($\mu\text{g/L}$): 34.8 ± 15.8 比 63.3 ± 21.2 , PCT($\mu\text{g/L}$): 7.5 ± 6.4 比 17.3 ± 11.2 , NT-proBNP($\mu\text{g/L}$): 561.8 ± 23.7 比 584.3 ± 56.7 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。② 两组治疗后血流动力学参数均有所改善;HVHF 组治疗后 3 d 时胸腔内血容量指数(ITBVI)、EVLWI、肺血管通透性指数(PVPI)均明显低于容量复苏组[ITBVI(mL/m^2): 634.2 ± 125.8 比 963.8 ± 321.0 , EVLWI(mL/kg): 7.5 ± 2.4 比 12.3 ± 4.2 , PVPI: 2.2 ± 1.2 比 4.2 ± 2.0 , 均 $P < 0.01$]。③ 两组治疗后 $P_{A-a}DO_2$ 、乳酸(Lac)逐渐下降,氧合指数(PaO_2/FiO_2)逐渐升高。与容量复苏组比较,HVHF 组治疗后 3 d、7 d 时 $P_{A-a}DO_2$ 、Lac 均明显降低[$P_{A-a}DO_2$ (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) 3 d: 252.37 ± 29.45 比 270.82 ± 38.07 , 7 d: 181.08 ± 21.81 比 221.02 ± 29.13 ; Lac (mmol/L) 3 d: 3.17 ± 2.03 比 4.07 ± 2.43 , 7 d: 1.95 ± 0.97 比 2.45 ± 1.07 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$], 治疗后 7 d 时 PaO_2/FiO_2 明显升高(mmHg: 258 ± 41 比 178 ± 34 , $P < 0.01$)。④ EVLWI 与 $P_{A-a}DO_2$ 呈显著正相关($r = 0.693$, $P = 0.001$), 95% 可信区间为 0.617 ~ 0.773。⑤ 两组治疗后病情均有所改善,HVHF 组治疗后 3 d、7 d 时 APACHE II 评分、SOFA 评分均显著低于容量复苏组[APACHE II 评分(分) 3 d: 18.2 ± 7.7 比 22.4 ± 8.6 , 7 d: 8.2 ± 3.8 比 17.2 ± 6.8 ; SOFA(分) 3 d: 13.6 ± 3.4 比 15.8 ± 5.0 , 7 d: 7.6 ± 3.3 比 12.8 ± 3.9 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。HVHF 组 28 d 病死率明显低于容量复苏组[15.22%(7/46)比 34.15%(14/41), $\chi^2 = 4.242$, $P = 0.038$]。**结论** HVHF 可降低感染性休克患者血中炎症介质水平,降低肺血管通透性,减少血管外肺水,提高肺泡 - 动脉间氧的交换,改善预后。

【关键词】 大容量血液滤过; 脉搏指示连续心排血量; 感染性休克; 炎症因子; 血管外肺水; 肺血管通透性; 肺泡 - 动脉血氧分压差; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 序贯器官衰竭评分

Study of the effects of high volume hemofiltration on extra vascular lung water and alveolar-arterial oxygen exchange in patients with septic shock Ren Hongsheng, Jiang Jinjiao, Chu Yufeng, Ding Min, Qie Guoqiang, Zeng Juan, Wang Peng, Zhu Wenying, Meng Mei, Wang Chunting. Department of Intensive Care Unit, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China
Corresponding author: Wang Chunting, Email: WCTEICU@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of high volume hemofiltration (HVHF) on inflammatory factors, extra vascular lung water and alveolar-arterial oxygen exchange in patients with septic shock. **Methods** The data of 87 patients with septic shock underwent fluid resuscitation admitted to intensive care unit (ICU) of Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University were retrospectively analyzed. According to whether HVHF was used or not, all the patients were divided into fluid resuscitation group ($n=41$) and HVHF group ($n=46$). The patients in HVHF group received bedside high volume continuous vein-vein hemofiltration for at least 3 days on the basis of fluid resuscitation. The inflammatory factors, indexes of heart function, hemodynamics monitored by pulse-indicated continuous cardiac output (PiCCO), oxygen exchange, the severity of the disease before and after treatment, and 28-day mortality were compared between the two groups. The relationship between extra-vascular lung water index

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.09.001

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2013HM062, Y2006C77);国家自然科学基金青年基金(81200238);山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2011YY043)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院 ICU

通信作者:王春亭,Email:WCTEICU@126.com

(EVLWI) and alveolar-arterial oxygen pressure difference ($P_{A-a}DO_2$) was analyzed. **Results** ① After treatment, the serum levels of interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in both group were gradually decreased. The IL-6, PCT, and NT-proBNP on the 3rd day after treatment in HVHF group were significantly lower than those in fluid resuscitation group [IL-6 ($\mu\text{g/L}$): 34.8 ± 15.8 vs. 63.3 ± 21.2 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 7.5 ± 6.4 vs. 17.3 ± 11.2 , NT-proBNP ($\mu\text{g/L}$): 561.8 ± 23.7 vs. 584.3 ± 56.7 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. ② The hemodynamics indexes were improved after treatment in both groups. The levels of intrathoracic blood volume index (ITBVI), EVLWI and pulmonary vascular permeability index (PVPI) on the 3rd day after treatment in HVHF group were significantly lower than those in fluid resuscitation group [ITBVI (mL/m^2): 634.2 ± 125.8 vs. 963.8 ± 321.0 , EVLWI (mL/kg): 7.5 ± 2.4 vs. 12.3 ± 4.2 , PVPI: 2.2 ± 1.2 vs. 4.2 ± 2.0 , all $P < 0.01$]. ③ The levels of $P_{A-a}DO_2$ and arterial blood lactic (Lac) were gradually decreased, and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) was gradually increased in both groups. Compared with fluid resuscitation group, the $P_{A-a}DO_2$ and Lac on the 3rd and the 7th day were significantly declined [$P_{A-a}DO_2$ (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) on the 3rd day: 252.37 ± 29.45 vs. 270.82 ± 38.07 , on the 7th day: 181.08 ± 21.81 vs. 221.02 ± 29.13 ; Lac (mmol/L) on the 3rd day: 3.17 ± 2.03 vs. 4.07 ± 2.43 , on the 7th day: 1.95 ± 0.97 vs. 2.45 ± 1.07 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$], and the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ on the 7th day was significantly elevated (mmHg: 258 ± 41 vs. 178 ± 34 , $P < 0.01$). ④ A significant positive correlation was found between EVLWI and $P_{A-a}DO_2$ ($r=0.693$, $P=0.001$), with the 95% confident interval (95% CI) 0.617-0.773. ⑤ The condition was improved after treatment in the two groups. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) scores on the 7th day after treatment in HVHF group were significantly reduced compared with those in fluid resuscitation group (APACHE II score on the 3rd day: 18.2 ± 7.7 vs. 22.4 ± 8.6 , on the 7th day: 8.2 ± 3.8 vs. 17.2 ± 6.8 ; SOFA score on the 3rd day: 13.6 ± 3.4 vs. 15.8 ± 5.0 , on the 7th day: 7.6 ± 3.3 vs. 12.8 ± 3.9 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The 28-day mortality in HVHF group was significantly lower than that in fluid resuscitation group [15.22% (7/46) vs. 34.15% (14/41), $\chi^2=4.242$, $P=0.038$]. **Conclusions** HVHF could decrease blood inflammatory factors, and reduce the vaso-permeability and extra vascular lung water with a result of the improvement of the levels of alveolar-arterial oxygen exchange in patients with septic shock and the prognosis at the same time.

[Key words] High volume hemofiltration; Pulse indicator contour cardiac output; Septic shock; inflammatory factor; Extra vascular lung water; Pulmonary vascular permeability; Alveolar-arterial oxygen pressure difference; Acute physiology and chronic health evaluation II; Sequential organ failure assessment

机体处于全身炎症反应综合征(SIRS)、严重脓毒症(severe sepsis)、感染性休克(septic shock)时,血中炎症介质增加,可损伤毛细血管内皮细胞,导致肺血管通透性增加,造成血管外肺水,引起肺泡-动脉间氧交换能力降低致组织缺氧^[1];机体首先出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS),如病情得不到有效控制则引起动脉血乳酸(Lac)增加,导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[2]。对于感染性休克患者的液体复苏目前观点仍然不一致。由于液体复苏的量、种类、达标目标不统一,由液体复苏造成的并发症仍然较多,病死率降低程度也不甚理想^[3]。早期目标导向治疗(EGDT)及常规液体容量复苏仍难以完全阻止感染性休克的发展,致使其病死率居高不下,2012年严重脓毒症及感染性休克指南显示,感染性休克病死率高达20%~40%^[4-5]。

高容量血液滤过(HVHF)为连续性血液净化的方式之一。研究显示,HVHF可通过清除炎症介质、稳定血流动力学、脱水,降低肺血管通透性,减轻肺水肿,改善肺部氧交换能力,有利于MODS患者器官功能的恢复^[6-7]。我们以容量复苏等综合治疗为基础的感染性休克患者为研究对象,评价HVHF对患者血中炎症介质、血管外肺水、肺泡-动脉间氧交

换的影响,并通过急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)及序贯器官衰竭评分(SOFA)的变化,制定恰当的液体管理策略,以期降低感染性休克的病死率。

1 资料与方法

1.1 研究设计及研究对象的选择:回顾性分析本院重症监护病房(ICU)2011年1月至2013年12月确诊为感染性休克并行容量复苏患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:年龄18~80岁;符合感染性休克诊断标准^[8];容量复苏符合文献^[9]标准。

1.1.2 排除标准:恶性肿瘤晚期、终末临终状态、严重类风湿及风湿性疾病、心源性休克、梗阻性休克、免疫严重缺陷[如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染]、妊娠期、白血病患者。

1.1.3 剔除标准:病例资料不完整者、未能完成28d生存率随访者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,获得患者家属的知情同意。

1.2 分组及治疗:根据是否实施HVHF将入选患者分为容量复苏组和HVHF组。

1.2.1 容量复苏组:给予液体复苏、血管活性药物、抗菌药物治疗及氧疗(吸氧、呼吸机辅助呼吸)。难治

性感染性休克患者 6 h 达到液体复苏目标,即中心静脉压(CVP)8~12 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)、左心室后负荷[平均动脉压(MAP)65~90 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa]、混合静脉血氧饱和度>0.70、尿量>0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹,参照 2008 国际严重脓毒症及脓毒性休克治疗指南以及拯救脓毒症运动集束化治疗方案^[10-11]。

1.2.2 HVHF 组:在容量复苏的同时联合床旁高容量连续性静-静脉血液滤过(HV-CVVH)^[12],至少 3 d。采用股静脉留置导管,前置换方式 80%,24 h 更换 1 次滤器。肝素抗凝,肝素首剂量 15~25 U/kg,开始每 4 h 检测 1 次凝血 4 项,使活化部分凝血活酶时间(APTT)保持在正常参考值的 1.5~2.5 倍,然后再以肝素 5~15 U·kg⁻¹·h⁻¹ 维持。置换液流量 2 500~4 000 mL/h(50~70 mL·kg⁻¹·h⁻¹),置换量>60 L/d,血流量 150~200 mL/min,超滤量根据患者病情调整。

1.3 监测和检查指标及方法

1.3.1 PiCCO 监测指标:右颈内静脉或右锁骨下静脉置入中心静脉导管,连接 PiCCO 温度探头;股动脉置入 PiCCO 导管(PV2015L20,德国 Pulsion 公司),连接有 PiCCO 模块的监护仪,持续监测 MAP、脉搏轮廓连续心排血量指数(PCCI)、每搏量指数(SVI)、外周血管阻力指数(SVRI)、胸腔内血容量指数(ITBVI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)等。每次测量 EVLWI 和 PVPI 时从颈内静脉或锁骨下静脉导管连接的温度探头处快速(<5 s)注入冰生理盐水 15 mL,至少连续测量 3 次,取有效测量的平均值进行统计。

1.3.2 氧交换指标监测:取桡动脉血 0.5 mL,肝素抗凝,采用动脉血气分析仪测定肺泡-动脉血氧分压差(P_{A-a}DO₂)和氧合指数(PaO₂/FiO₂)。

1.3.3 血清炎症细胞因子、降钙素原(PCT)及 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的测定:于治疗前及治疗后 1 d、3 d 取静脉血,一部分常规检测血常规、肝肾功能;另 1.8 mL 经枸橼酸钠抗凝,离心取血清,-20℃下保存备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6),操作按照试剂盒(深圳晶美公司)说明书进行;采用免疫色谱法测定 PCT,按照 PCT 金标诊断试剂盒(德国 BRAHMS 公司)说明书操作;采用 Roche Elecsys 2010 电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)测定 NT-proBNP。

1.3.4 病情严重程度评分及 28 d 预后评价:治疗前及治疗后 3 d、7 d 进行 APACHE II 及 SOFA 评分;随访患者 28 d 生存及死亡情况。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料用 χ^2 检验;相关性用 Pearson 相关分析;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1):容量复苏组和 HVHF 组患者性别、年龄、病情严重程度比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),说明两组基线资料均衡,具有可比性。两组患者治疗后 1 d 无死亡病例;3 d 时,容量复苏组死亡 2 例,HVHF 组死亡 3 例;7 d 时,容量复苏组死亡 7 例,HVHF 组死亡 4 例。随访至 28 d,容量复苏组死亡 14 例,HVHF 组死亡 7 例,HVHF 组 28 d 病死率明显低于容量复苏组,差异有统计学意义[15.22%(7/46)比 34.15%(14/41), $\chi^2=4.242, P=0.038$]。

表 1 不同治疗方法两组感染性休克患者基线资料比较

| 组别 | 例数 性别(例) | | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$) | SOFA (分, $\bar{x} \pm s$) | |
|--------|----------|----|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------|
| | 男性 | 女性 | | | | |
| 容量复苏组 | 41 | 23 | 18 | 54.2±17.2 | 28.3±9.3 | 17.8±6.3 |
| HVHF 组 | 46 | 25 | 21 | 56.9±14.9 | 27.5±8.9 | 17.6±5.8 |

注:HVHF 为高容量血液滤过,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.2 两组治疗前后细胞因子及心功能指标变化比较(表 2):两组治疗前 IL-6、PCT、NT-proBNP 比较差异无统计学意义;治疗后各指标均逐渐下降。与容量复苏组比较,HVHF 组治疗后 3 d 时 IL-6、PCT、NT-proBNP 均明显降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

2.3 两组治疗前后血流动力学指标变化比较(表 2):两组治疗前 ITBVI、EVLWI、PVPI 比较差异无统计学意义。HVHF 组治疗后 ITBVI、EVLWI、PVPI 均较容量复苏组降低,治疗后 3 d 时各指标差异有统计学意义(均 *P*<0.01)。

2.4 两组治疗前后氧交换指标变化比较(表 3):两组治疗前 P_{A-a}DO₂、PaO₂/FiO₂ 及动脉血 Lac 比较差异无统计学意义;治疗后 P_{A-a}DO₂、Lac 逐渐下降,PaO₂/FiO₂ 逐渐升高。与容量复苏组比较,HVHF 组治疗后 3 d、7 d 时 P_{A-a}DO₂、Lac 显著降低,治疗后 7 d 时 PaO₂/FiO₂ 显著升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

2.5 两组治疗前后病情严重程度变化比较(表 4):两组治疗后 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈逐渐下降趋势。HVHF 组治疗后 3 d 起 APACHE II 评分、

表 2 不同治疗方法两组感染性休克患者治疗前后细胞因子、心功能及血流动力学参数变化比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数(例) | IL-6($\mu\text{g/L}$) | PCT($\mu\text{g/L}$) | NT-proBNP($\mu\text{g/L}$) | ITBVI(mL/m^2) | EVLWI(mL/kg) | PVPI |
|--------|---------|-------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 容量复苏组 | 治疗前 | 41 | 89.7 \pm 35.2 | 35.3 \pm 11.5 | 875.3 \pm 78.3 | 979.7 \pm 335.2 | 20.3 \pm 6.5 | 7.5 \pm 2.3 |
| | 治疗后 1 d | 41 | 77.5 \pm 32.7 | 18.4 \pm 8.5 | 665.9 \pm 60.8 | 1 238.3 \pm 332.7 | 15.4 \pm 7.5 | 5.2 \pm 3.2 |
| | 治疗后 3 d | 39 | 63.3 \pm 21.2 | 17.3 \pm 11.2 | 584.3 \pm 56.7 | 963.8 \pm 321.0 | 12.3 \pm 4.2 | 4.2 \pm 2.0 |
| HVHF 组 | 治疗前 | 46 | 91.2 \pm 34.3 | 36.1 \pm 12.7 | 905.7 \pm 85.6 | 991.2 \pm 334.3 | 22.1 \pm 7.7 | 7.3 \pm 3.6 |
| | 治疗后 1 d | 46 | 68.5 \pm 22.5 | 15.3 \pm 9.1 | 687.4 \pm 56.2 | 1 125.3 \pm 322.5 | 12.9 \pm 5.1 | 4.4 \pm 3.0 |
| | 治疗后 3 d | 43 | 34.8 \pm 15.8 ^a | 7.5 \pm 6.4 ^a | 561.8 \pm 23.7 ^b | 634.2 \pm 125.8 ^a | 7.5 \pm 2.4 ^a | 2.2 \pm 1.2 ^a |

注:HVHF 为高容量血液滤过,IL-6 为白细胞介素-6,PCT 为降钙素原,NT-proBNP 为 N 末端 B 型脑钠肽前体,ITBVI 为胸腔内血容量指数,EVLWI 为血管外肺水指数,PVPI 为肺血管通透性指数;与容量复苏组同期比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

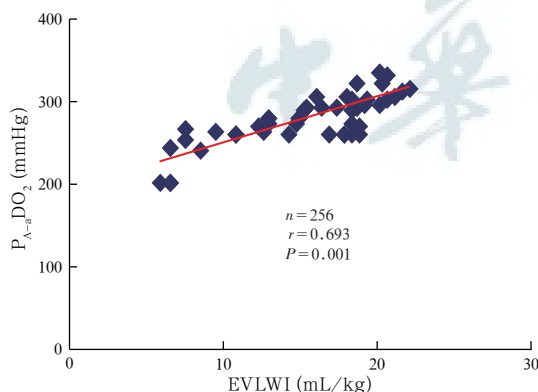
表 3 不同治疗方法两组感染性休克患者治疗前后氧交换指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数(例) | $P_{A-a}DO_2$ (mmHg) | PaO_2/FiO_2 (mmHg) | Lac(mmol/L) |
|--------|---------|-------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 容量复苏组 | 治疗前 | 41 | 321.73 \pm 51.73 | 118 \pm 26 | 6.37 \pm 2.41 |
| | 治疗后 1 d | 41 | 292.35 \pm 46.35 | 154 \pm 21 | 5.95 \pm 2.10 |
| | 治疗后 3 d | 39 | 270.82 \pm 38.07 | 172 \pm 32 | 4.07 \pm 2.43 |
| | 治疗后 7 d | 34 | 221.02 \pm 29.13 | 178 \pm 34 | 2.45 \pm 1.07 |
| HVHF 组 | 治疗前 | 46 | 315.24 \pm 53.61 | 110 \pm 19 | 6.87 \pm 2.11 |
| | 治疗后 1 d | 46 | 271.62 \pm 48.31 | 164 \pm 30 | 5.65 \pm 2.17 |
| | 治疗后 3 d | 43 | 252.37 \pm 29.45 ^a | 189 \pm 31 | 3.17 \pm 2.03 ^a |
| | 治疗后 7 d | 42 | 181.08 \pm 21.81 ^b | 258 \pm 41 ^b | 1.95 \pm 0.97 ^a |

注:HVHF 为高容量血液滤过, $P_{A-a}DO_2$ 为肺泡-动脉血氧分压差, PaO_2/FiO_2 为氧合指数,Lac 为乳酸;1 mmHg=0.133 kPa;与容量复苏组同期比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

SOFA 评分即明显低于容量复苏组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.6 EVLWI 与 $P_{A-a}DO_2$ 的相关性(图 1):EVLWI 与 $P_{A-a}DO_2$ 呈显著正相关($r = 0.693, P = 0.001$),95% 可信区间为 0.617 ~ 0.773。表明血管外肺水降低越明显,肺泡-动脉间氧交换能力改善越明显。



注:EVLWI 为血管外肺水指数, $P_{A-a}DO_2$ 为肺泡-动脉血氧分压差;1 mmHg=0.133 kPa

图 1 感染性休克患者 EVLWI 与 $P_{A-a}DO_2$ 的相关性分析

3 讨论

脓毒症患者血浆细胞因子 IL-6 水平显著升高,且其升高水平与脓毒症严重程度及预后密切相关,

表 4 不同治疗方法两组感染性休克患者治疗前后病情严重程度变化比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数(例) | APACHE II(分) | SOFA(分) |
|--------|---------|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| 容量复苏组 | 治疗前 | 41 | 28.3 \pm 9.3 | 17.8 \pm 6.3 |
| | 治疗后 3 d | 39 | 22.4 \pm 8.6 | 15.8 \pm 5.0 |
| | 治疗后 7 d | 34 | 17.2 \pm 6.8 | 12.8 \pm 3.9 |
| HVHF 组 | 治疗前 | 46 | 27.5 \pm 8.9 | 17.6 \pm 5.8 |
| | 治疗后 3 d | 43 | 18.2 \pm 7.7 ^a | 13.6 \pm 3.4 ^a |
| | 治疗后 7 d | 42 | 8.2 \pm 3.8 ^b | 7.6 \pm 3.3 ^b |

注:HVHF 为高容量血液滤过,APACHE II 为急性生理学与健康状况评分系统 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分;与容量复苏组同期比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

IL-6 水平的持续升高将明显增加 MODS 的发生率和病死率^[13]。有研究显示,PCT 为降钙素蛋白质的前体,在正常生理情况下由甲状腺 C 细胞产生,然后由体内特异性蛋白酶剪切为降钙素、降钙蛋白和 N-末端残基,PCT 在正常人群血清中含量极低,约为 0.033 $\mu\text{g/L}$ ^[14]。在病毒、真菌等非特异性感染及局部感染等疾病时 PCT 不升高或轻微升高,但在严重全身性细菌感染 2 ~ 4 h 内可迅速上升^[15]。研究显示,脓毒症恢复的患者血中 PCT 水平平均 4 d 可降到初始水平的 50%,而在最终死亡的患者中 PCT 升高的水平可持续达 27 d,若 PCT 较前 1 d 下降 30% 以上,则表示脓毒症有临床改善;血中 PCT 持续升高提示脓毒症的存在^[16]。脓毒症早期 PCT 水平较低,感染性休克等严重脓毒症阶段 PCT 水平显著升高。血清 PCT 水平作为一种预测感染的生物标志物,具有高度特异性和敏感性,在脓毒症早期诊断中起到明显的作用^[17-18]。血浆 NT-proBNP 由心室壁压力增加刺激心肌细胞产生,是一种有效的心室前负荷和心功能预测标志物^[19]。据报道,脓毒症、脓毒性休克及急性心力衰竭(心衰)与 NT-proBNP 的升高有关,可以作为识别脓毒症诱发心衰的标志物;NT-proBNP 水平与 GEDVI、ITBVI 呈正相关,可反映心脏的前负荷^[20]。本研究显示:HVHF 组治疗后 1 d、3 d 时血中炎症细胞因子 IL-6、PCT 较单纯容

量复苏组降低,并且治疗后血清 NT-proBNP 水平亦降低,表明 HVHF 可以降低血中炎症因子水平,同时改善心脏功能。

血流动力学监测是危重症患者病情评估及抢救治疗中的重要监测手段,SIRS 时释放大量炎症介质,损伤心脏功能,肺部毛细血管通透性增加,在积极容量复苏的同时,需要监测的常见指征是心脏前负荷过重和肺水肿^[21-22]。在严重感染及感染性休克治疗过程中,改善重要器官的有效组织灌注最关键,早期需要积极充分而恰当的液体复苏,但是此时患者肺毛细血管处于渗漏状态,难以完全避免肺水肿的发生^[23]。严重肺水肿可能引起急性呼吸功能不全、急性左心衰,诱发多器官功能障碍,导致严重后果,故及早发现并有效治疗肺水肿极为关键。EVLWI 能直观反映肺水肿的存在及严重程度,为及时、准确地发现肺水肿提供依据。监测 EVLWI 可以评价毛细血管通透性、判断利尿效果、了解机械通气对肺部氧合的影响。EVLWI 与肺泡上皮及肺血管内皮的损伤程度密切相关,可以反映肺功能状态,因此可以预测患者的预后,监测期间最大 EVLWI 的预测价值优于初始 EVLWI^[24]。心室舒张期末容积、传统监测指标 CVP 和肺动脉楔压(PAWP)易受心血管顺应性、胸腔内压、瓣膜反流等因素影响,不能准确反映心脏前负荷的变化。ITBVI 作为心脏前负荷监测指标更敏感,可准确反映容量信息^[25]。本研究显示:HVHF 组治疗后 1 d、3 d 时 ITBVI、EVLWI、PVPI 较单纯容量复苏组明显降低,说明 HVHF 可以通过调节容量,有效避免血管外肺水的发生,同时降低炎症介质及肺毛细血管的通透性,防止血管外肺水的发生。

在严重脓毒症、休克、创伤、烧伤、重症急性胰腺炎、胸腹部手术后,常因肺泡毛细血管通透性增加,导致血管外肺水增加、肺部氧合功能降低^[26-27],常见临床并发症为 ARDS。评价肺部早期氧合功能指标应考虑 $P_{A-a}DO_2$ 、 PaO_2/FiO_2 。本研究发现 HVHF 治疗后 $P_{A-a}DO_2$ 、 PaO_2/FiO_2 有所好转,表明容量复苏联合 HVHF 可有效减轻肺水肿,改善肺部氧合。经过直线相关分析显示, $P_{A-a}DO_2$ 与 EVLWI 具有显著正相关关系,说明 HVHF 可通过减轻肺水程度改善肺泡-动脉间氧的交换。

HVHF 可以清除炎症介质、调节液体与酸碱平衡、改善血流动力学、重建机体免疫平衡,有效防治 MODS 倾向患者^[28-31]。本研究结果显示:HVHF 组治疗后 7 d 时 APACHE II 及 SOFA 评分均显著低于容量复苏组,28 d 病死率亦显著降低。对于感染性休克

患者,在容量复苏等综合治疗的基础上,加用 HVHF 可以更加降低患者的病情危重程度,提高患者的生存率。

综上所述,HVHF 可降低感染性休克患者血中炎症介质水平,降低肺血管通透性,减少血管外肺水,提高肺泡-动脉间氧交换,改善患者预后。由于本研究病例数尚少,且为回顾性分析,关于 HVHF 对血管外肺水及肺泡-动脉间氧交换的确切影响,应采取前瞻性随机对照研究进一步探讨。

参考文献

- [1] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23):2526-2533.
- [2] 王海春. 探究多器官功能障碍综合征的本质 寻找简单诊断和高效的治疗方法 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 129-130.
- [3] Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2011, 23(1):41-66.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [5] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8):501-505.
- [6] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(9):1535-1546.
- [7] Škofic N, Arnol M, Buturović-Ponikvar J, et al. Intermittent high-volume predilution on-line haemofiltration versus standard intermittent haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective randomized study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(12):4348-4356.
- [8] 俞森洋. SIRS、sepsis、严重 sepsis 和 MODS 的诊断标准 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1):1-2.
- [9] 吴彩军,刘朝霞,刘禹庚,等. 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南 [J]. 继续医学教育, 2008, 22(1):52-60.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1):296-327.
- [11] Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2):668-678.
- [12] 陈琦,于凯江. 脓毒症的高容量血液滤过治疗 [J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(6):5-8.
- [13] Matsuda K, Moriguchi T, Oda S, et al. Efficacy of continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Contrib Nephrol, 2010, 166:83-92.
- [14] Lederer W, Stichlberger M, Hausdorfer J, et al. Alveolar neopterin, procalcitonin, and IL-6 in relation to serum levels and severity of lung injury in ARDS [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(9):e213-215.
- [15] Altay FA, Sencan İ, Şentürk GÇ, et al. Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study [J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(3):214-218.
- [16] Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study [J]. J Infect Chemother, 2012, 18(6):891-897.
- [17] 姚咏明, 栾樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J].

- 中国危重病急救医学, 2012, 24(9): 517-519.
- [18] 刘慧琳, 刘桂华, 马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.
- [19] Okkonen M, Varpula M, Linko R, et al. N-terminal-pro-BNP in critically ill patients with acute respiratory failure: a prospective cohort study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55(6): 749-757.
- [20] Yamanouchi S, Kudo D, Endo T, et al. Blood N-terminal proBNP as a potential indicator of cardiac preload in patients with high volume load[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 221(3): 175-180.
- [21] 吴绘, 马铁柱, 孙世中, 等. PiCCO 监测在神经源性肺水肿患者中的应用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(1): 52-55.
- [22] 许秀娟, 孟建标, 张庚. PiCCO 监测下的感染性休克早期液体复苏对血管外肺水的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1110-1112.
- [23] 徐静媛, 刘玲, 邱海波. 液体复苏对感染性休克患者继发肺水肿的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2011, 32(2): 198-200.
- [24] 于大兴, 翁利, 彭劲民, 等. 血管外肺水对危重病患者预后的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(3): 251-253.
- [25] 肖水明, 吴京兰, 张海钢, 等. PiCCO 监测在重症感染患者早期液体复苏治疗中的临床应用[J]. 湘南学院学报(医学版), 2012, 14(4): 15-18.
- [26] 冯永文, 吴明, 曾晶晶, 等. 不同晶胶比液体复苏对重症急性胰腺炎患者血管外肺水指数的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(8): 458-461.
- [27] 李亚莉, 李志军, 王东强, 等. 毛细血管渗漏综合征的治疗进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 77-78.
- [28] Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, et al. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects[J]. Blood Purif, 2009, 28(1): 1-11.
- [29] Peng Z, Pai P, Han-Min W, et al. Evaluation of the effects of pulse high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis: a preliminary study[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(8): 505-511.
- [30] 苟仲勇, 汤锋, 任婷婷, 等. 高容量血液滤过在严重创伤并发多器官功能障碍综合征中的应用[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 110-111.
- [31] 聂成, 钱克俭, 王联群, 等. 早期高容量血液滤过对多器官功能障碍综合征合并急性肾损伤患者的器官保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(10): 605-607.
- (收稿日期: 2014-07-25)
(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

亚硒酸钠治疗多器官功能衰竭氧化/抗氧化平衡的效果

亚硒酸钠是谷胱甘肽过氧化物酶和其他抗氧化酶的一个辅因子, 因此有可能具有抗氧化的作用。近期有学者进行了一项相关临床研究, 旨在了解亚硒酸钠是否能提高脓毒症患者的抗氧化能力, 并调节白细胞抗原的表达。研究人员将 40 例严重脓毒症患者随机分为治疗组和对照组。治疗组(21 例)接受了 1 000 $\mu\text{g}/2\text{h}$ 亚硒酸钠负荷, 随后 1 000 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的药物。然后测定两组血浆中氧化应激标志物丙二醛、最大的自由基水平, 以及血浆抗氧化剂自由巯基、谷胱甘肽水平和超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性。结果显示: 该治疗方案使患者血清硒恢复至正常水平。治疗组 5 d 时丙二醛含量显著增加, 而活性氧产量明显减少, 还原型谷胱甘肽和血浆抗氧化剂自由巯基无显著差异。治疗组外周单核细胞 CD11a 表达有所下降, 而 CD49d 表达则略有增加。研究人员据此得出结论: 虽然该研究显示亚硒酸钠治疗可以使严重脓毒症患者血清硒恢复至正常水平, 但并不能提高患者的抗氧化能力, 也不能调节白细胞抗原的表达。

喻文, 罗红敏, 编译自《J Crit Care》, 2014-04-26(电子版)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866022>

美国危重烧伤患者预后情况调查

自 20 世纪 60 年代以来, 随着外科和重症医学的发展, 美国烧伤患者的致残率和致死率逐年下降。最近, 美国学者调查分析了美国 6 家烧伤中心患者的预后情况, 以了解美国危重烧伤患者的最新数据。研究人员对 2003 年至 2009 年期间收治的 300 例成年和 241 例儿童烧伤患者进行了调查分析。结果显示: 研究对象均为危重烧伤患者, 成人烧伤面积为 $(41.2 \pm 18.3)\%$ 总体表面积(TBSA), 儿童为 $(57.8 \pm 18.2)\%$ TBSA; 其中 38% 的成年患者和 54.8% 的儿童患者合并有吸入性损伤。55 岁以下患者的总体病死率为 14.1%, 55 岁以上患者的总体病死率为 38.5%, 17 岁以下患者的总体病死率为 7.9%; 多器官功能衰竭的总体发病率为 27.0%。与以往相比, 患者病死率和吸入性损伤发生率均明显下降; 同时, 外科技术和重症医学的发展使 55 岁以下的大部分危重烧伤患者和吸入性损伤患者最终都能存活。

罗红敏, 编译自《Ann Surg》, 2014, 259(5): 833-841

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722222>

一种鞘氨醇 1-磷酸受体激动剂 FTY720 能减轻创伤/失血性休克引起的多器官功能障碍综合征

创伤/失血性休克(T/HS)在战伤及日常创伤中均十分常见。鞘氨醇 1-磷酸受体激动剂 FTY720 具有降低先天免疫和适应性免疫系统活性的能力, 同时还可维持损伤应激状态下内皮细胞屏障功能和血管稳态。因此, 有学者推测 FTY720 可作为复苏治疗的一部分, 能减轻 T/HS 引起的多器官功能障碍综合征(MODS)。研究人员建立大鼠 T/HS 模型并进行了相关的实验研究。将大鼠分为创伤/假休克(T/SS)组和 T/HS 组(血压降至 30 mmHg 持续 90 min, 1 mmHg=0.133 kPa), 模型制备成功后分别于容量复苏过程中给予 FTY720(1 mg/kg)。测定肺损伤、中性粒细胞激活和红细胞脆性。此外, 淋巴管插管的大鼠用于量化 FTY720 对肠道损伤的影响(渗透性和形态)以及淋巴生物学活性对中性粒细胞激活和红细胞变形性的影响。结果显示: T/HS 诱导的肺通透性增加、中性粒细胞激活和红细胞脆性增加都能被 FTY720 阻断和逆转; FTY720 在肠道仅表现出部分的系统性保护作用, 因为 FTY720 没有阻止 T/HS 诱导的肠损伤(形态或渗透性), 但可以废除 T/HS 淋巴诱导的“呼吸爆发”和红细胞脆性增加。研究人员据此得出结论: FTY720 可以限制创伤或失血性休克导致的 MODS(肺损伤、红细胞损伤、中性粒细胞激活)以及淋巴生物学活性, 但对抑制肠道损伤作用有限。

喻文, 罗红敏, 编译自《Shock》, 2014-07-04(电子版)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004059>