

肾衰灌肠液加连续性血液净化对脓毒血症致早期急性肾损伤微炎症指标的影响

刘宝利 刘清泉 郭玉红

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010)

摘要 目的: 观察肾衰灌肠液加连续性血液净化对脓毒血症致早期急性肾损伤患者的治疗作用及对血浆微炎症指标的影响。方法: 前瞻、随机抽取符合入选条件的脓毒血症患者 32 例, 分为治疗组(16 例)和对照组(16 例)。治疗组给予肾衰灌肠液加常规治疗, 对照组给予常规治疗, 对比治疗 1 周后两组的疗效, 并于治疗前和治疗后测定患者血浆 IL-6、IL-8 水平。结果: 治疗组临床有效率(81.3%) 显著高于对照组(56.3%); 治疗前治疗组患者的 IL-6、IL-8 水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组血浆 IL-6、IL-8 水平较对照组明显下降, 两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 肾衰灌肠液加连续性血液净化治疗脓毒血症肾损伤具有较好协同疗效。

关键词 肾衰灌肠液; 急性肾损伤; IL-6; IL-8

Effect of Shenshuai Guanchangye and Continious Blood Purification on Micro Inflammation Index of Sepsis Induced Early Acute Kidney Damage

Liu Baoli, Liu Qingquan, Guo Yuhong

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, 100010 Beijing, China)

Abstract Objective: To observe effect of Shenshuai Guanchangye and continious blood purification on micro inflammation index of sepsis induced early acute kidney damage. **Methods:** Thirty patients meeting the inclusion criteria were randomly divided into treatment group ($n = 15$) and control group ($n = 15$). Patients in the treatment group were given Shenshuai Guanchangye as well as conventional medicine, and the control group applied conventional medicine. Therapeutic effects of the two groups after one week of treatment were compared, and the level of IL-6 and IL-8 in plasma before and after treatment were determined. **Results:** The therapeutic effect of the treatment group (86.6%) was significantly higher than that of the control group (53.3%); before the treatment, there was no significant difference in terms of the level of IL-6 and IL-8 in plasma; after the treatment, the level of IL-6 and IL-8 were significantly decreased in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenshuai Guanchangye and continious blood purification shows satisfactory effect on micro inflammation index of sepsis induced early acute kidney damage.

Key Words Shenshuai Guanchangye; Acute Kidney damage; IL-6; IL-8

中图分类号: R2-031 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.006

脓毒血症是严重威胁生命的疾病。与 20 世纪 50 年代相比, 由于人口的老齡化、基础疾病严重应用免疫抑制剂等因素, 脓毒血症的病死率逐渐增加。研究表明, 脓毒血症患者的预后与其自身的免疫状态有关, 白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)等细胞因子是决定炎症反应发展方向的重要介质, 持续的高浓度提示患者处于超急的全身炎症反应状态^[1]。脓毒血症致急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)病死率高, 早期予以连续性血液净化(CVVH)干预治疗是影响预后的重要因素。2010 年 1 月至 2013 年 12 月我院采用肾衰灌肠液加连续性血液净化治疗脓毒血症致早期 AKI 患者 32 例, 疗效较好, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2010 年 1 月至 2013 年 12 月入住本院监护室(ICU)共 32 例患者, 随机分成治疗组和对照组, 因病重死亡、放弃治疗或治疗上有变动而退出的均未纳入最后统计资料。最终完成治疗男 17 例, 女 13 例。年龄(51.5 ± 17.4)岁。原发病包括: 重症肺部感染 3 例, 急性坏死性胰腺炎并发感染 5 例, 重症胆道感染 1 例, 肠穿孔 2 例, 肠梗阻并发细菌性腹膜炎术后 4 例, 中毒 4 例, 败血症 8 例, 肝脓肿 3 例。

1.2 病例选择 诊断标准 所有患者都符合“国际脓毒症定义会议标准”^[2], 并按照 AKIN 基于 RIFLE 的分级诊断标准定义 AKI^[3]。早期 AKI 为: 48 h 内血清肌

酐增加 $\geq 26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或增至基线的1.5~2倍,或者尿量 $<0.5\text{ mL}\cdot(\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$ 持续6h以上。30例患者随机分为肾衰灌肠液加CVVH组15例和单纯CVVH组15例。两组患者年龄、性别及APACHEII评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均采用优质低蛋白、低磷、足够热量饮食;血压控制在16~18/10~11.33 kPa;控制心力衰竭、纠正贫血、补钙降磷;纠正水、电解质和酸碱平衡,有感染者抗感染治疗。

1.3.1 对照组 采用颈内静脉导管留置,4例采用股静脉导管留置,建立临时性血管通路,行连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗。CVVH治疗机器为贝朗7106505及配套滤器7210657,每24h更换1次,但出现凝血立即更换。置换液配方为生理盐水3000 mL+灭菌注射用水1000 mL(均为双鹤药业生产,钾、镁、钙根据生化调整用量),置换液量为 $35\text{ mL}\cdot(\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$,置换液温度 $36\sim 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。根据置换液量调整血流量为250~300 mL/min,低分子肝素0.2 mL/4~6 h抗凝,有5例患者因严重的出血倾向未用肝素。

1.3.2 治疗组 在对照组治疗的基础上采用肾衰灌肠液灌肠。药物组成:大黄30 g,牡蛎30 g,蒲公英30 g,黄芪30 g,丹参30 g。以上中药冷水浸泡20 min,加水1000 mL煎熬40 min,药液浓缩至200 mL备用。年老体衰者用药80 mL,体质较好者用药100 mL,保留灌肠。每日1次。

1.4 观察指标 于治疗前和治疗第7天凌晨,抽取外周静脉血采用酶联免疫吸附实验双抗体夹心法检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;同时进行血、尿、便三大常规及血压、生化全套、心电图检查;测定血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、血白蛋白(ALB)、血总蛋白(TP)、血红蛋白(HB)。

1.5 疗效标准 于治疗后第7天评价两组治疗疗效。1)痊愈:7 d内症状及体征消失,且实验室检查血肌酐恢复正常。2)有效:7 d内症状及体征进步1个或1个以上等级,或实验室检查血肌酐下降50%以上。3)无效:7 d内症状及体征无改变或恶化。

1.6 统计学方法 采用SPSS 13.0软件包进行统计分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,统计学分析采用配对样本t检验;计数资料采用采用 χ^2 检验或非参数秩和检验;采用pearson法分析微炎症状态指标与实验室常规检查指标的相关性;采用多元线性回归分析微炎症状态指标对血清肌酐水平的影响。

2 结果

2.1 治疗组和对对照组疗效的比较 见表1。

表1 治疗组和对对照组疗效的比较(例数/%)

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
对照组	16	2(13.3)	7(40.0)	7(46.7)	9(56.3)
治疗组	16	3(20.0)	10(66.7)*	3(13.3)	13(81.3)*

注:与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

从表1可以看出,治疗组临床改善的有效率显著高于对照组,两者差异有统计学意义。

2.2 两组治疗前后BUN、Cr、Ccr、ALB、TP及HB比较

见表2。治疗后治疗组和对对照组Scr明显下降($P<0.05$),但组间治疗前后差值比较差异也有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组和对对照组HB明显上升($P<0.05$),但组间治疗前后差值比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组其余实验室指标治疗前后及组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组治疗前后BUN、Cr、Ccr、ALB、TP及HB比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	治疗组(n=15)		对照组(n=15)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Scr($\mu\text{mol/L}$)	212.01 $\pm$ 56.63	76.45 $\pm$ 12.25* Δ	209.14 $\pm$ 78.98	87.80 $\pm$ 17.40*	
Bun(mmL/L)	15.02 $\pm$ 6.64	6.11 $\pm$ 2.12	14.25 $\pm$ 5.52	7.34 $\pm$ 3.42	
TP(g/L)	55.33 $\pm$ 12.34	56.91 $\pm$ 11.92	52.17 $\pm$ 14.96	49.08 $\pm$ 10.93	
ALB(g/L)	39.14 $\pm$ 6.25	42.05 $\pm$ 6.06	38.58 $\pm$ 7.00	39.89 $\pm$ 9.32	
HB(g/L)	94.21 $\pm$ 21.39	112.37 $\pm$ 12.03*	91.66 $\pm$ 17.47	101.29 $\pm$ 11.10*	

注:治疗前后比较,* $P<0.05$;两组治疗前后差值比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后微炎症指标变化比较 见表3。由表3可见,两组治疗后hs-CRP、IL-6及TNF- α 均降低($P<0.05$, $P<0.01$)。

2.4 两组微炎症指标hs-CRP、TNF- α 和IL-6对血清肌酐水平的影响 见表4。由表4可见,以Y为应变量,以X1(hs-CRP)、X2(IL-6)、X3(TNF- α)为自变量的多元线性回归方程,得最优回归方程为: $Y=42.106-0.032X_1-0.044X_2-0.087X_3$,提示在脓毒血症肾损伤中微炎症指标对血肌酐的影响成正相关。

3 讨论

脓毒血症是严重威胁生命的疾病。血液净化治疗已成为治疗脓毒血症合并AKI患者的重要手段之一,但病死率仍居高不下。目前认为血液净化治疗开始的时机和剂量的选择是影响预后的重要因素,也是研究的热点。我们发挥中医学优势,在积极采用CVVH治疗的基础上加以肾衰灌肠液治疗,较文献报道及我院既往统计的脓毒血症致急性肾衰竭存活率均明显提高。我们的研究结果证实,对脓毒血症致早期AKI患者行CVVH治疗能迅速纠正严重酸中毒和内环境紊乱,促进脏器功能恢复,提高存活率。

表 3 治疗前后微炎症指标变化比较

指标	组别	治疗组 (n = 15)		对照组 (n = 15)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs - CRP (mg/L)		8.64 (1.32, 219.83)	1.26 (0.14, 23.23) **	8.41 (2.56, 320.85)	1.09 (0.96, 25.82) **
IL - 6 (pg/mL)		10.29 (2.41, 812.12)	6.23 (0.43, 132.18) **	13.65 (1.98, 782.05)	4.38 (0.63, 119.03) **
TNF - α (ng/mL)		53.91 (35.28, 92.64)	31.48 (24.71, 78.29) *	67.12 (35.31, 102.63)	49.27 (32.02, 82.07) *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 4 回归系数估计及检验结果

变量	回归系数	标准误	t	P
常数项	42.106	2.528	17.132	0.000
X1	-0.032	-0.012	-4.271	0.023
X2	-0.044	-0.013	-3.210	0.001
X3	-0.087	0.041	-3.127	0.003

注: $R^2 = 0.612$ 。

机体在感染的情况下,细菌、毒素进入血循环,进一步刺激已活化的单核和巨噬细胞,释放大量的细胞因子和炎性介质,对脏器构成第二次打击,诱发和加重多脏器功能障碍,组织、细胞的损伤与 TNF - α 和 IL - 6、hs - CRP 密切相关。在早期脓毒血症阶段免疫过度激活,大量炎症介质 TNF - α 、IL - 1、IL - 6 等释放。肾脏内皮细胞是炎症因子首要攻击的靶细胞之一, CBP 治疗能改善其免疫过度活跃状态。然而,对病程晚期处于免疫抑制状态的患者,血液净化治疗虽也能使其免疫功能得到部分恢复,但早期治疗效果远比晚期显著^[4]。

在脓毒血症患者中, TNF - α 、IL - 1、IL - 6 参与了感染性休克的发生与发展,并提示它们与脓毒血症的病情严重程度及预后有关,严重感染患者早期血清 IL - 6 的急剧升高预示预后不良^[5]。动物研究报道,大黄、丹参等联合基础治疗对急性重型胰腺炎大鼠 IL - 6、IL - 8 具有较好的拮抗作用从而降低胰腺炎症水平^[6];大黄联合基础治疗对炎性细胞因子有拮抗作用,对改善危重病患者的 SIRS 和 MODS 有显著作

用^[7]。

我们的研究表明以生大黄组方的肾衰灌肠液联合常规治疗在脓毒血症肾损伤患者的应用中,与单用常规治疗方法比较,具有较好的临床疗效。在控制炎症方面,在短期内降低炎性介质 TNF - α 和 IL - 6、hs - CRP 的作用较单纯基础治疗具有显著性的差异。我们的研究结论和在其他疾病以及在动物研究的结论相似。我们推测,肾衰灌肠液在脓毒血症患者的治疗过程中可能是有效的。

参考文献

- [1] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal - directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. The New England Journal of Medicine, 2001, 345 (19): 1368 - 1377.
- [2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (4): 1250 - 1256.
- [3] 吉程程, 梅长林. 急性肾损伤定义、诊断及防治进展 [J]. 中国血液净化, 2008, 7, 46 - 48.
- [4] Canepari G, Inquagliato P, Gagliola G, et al. Continuous renal replacement therapies (CRRT) [J]. G Ital Nefrol, 2006, 23 (36): 30.
- [5] 刘春雅, 陈江华, 张萍. 连续性血液净化在多器官功能障碍综合征中的应用 [J]. 国外医学 (移植与血液净化分册), 2006, 4 (2): 5 - 9.
- [6] 李雪冬. 中药大黄治疗急危重症的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2005, 14 (12): 1218 - 1219.
- [7] 曲爱君, 吴铁军, 刘桂清, 等. 大黄对 SIRS 和 MODS 患者肿瘤坏死因子 - α 及白介素的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (1): 43 - 45.

(2014 - 02 - 17 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 284 页)

- [22] Guerra - Romero, L, et al. Amino acids in cerebrospinal and brain interstitial fluid in experimental pneumococcal meningitis [J]. Pediatr Res, 1993, 33 (5): 510 - 513.
- [23] Barichello, T, et al. Oxidative variables in the rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (3): 886 - 889.
- [24] Wilson, J. X. , Antioxidant defense of the brain: a role for astrocytes [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1997, 75 (10 - 11): 1149 - 1163.

- [25] Sharshar, T. , et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock [J]. Lancet, 2003, 362 (9398): 1799 - 1805.
- [26] Althaus J, Siegelin MD, Dehghani F, Cilenti L, Zervos AS, Rami A. The serine protease Omi/HtrA2 is involved in XIAP cleavage and in neuronal cell death following focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. Neurochem Int, 2007, 50 (1): 172 - 180.

(2014 - 02 - 17 收稿 责任编辑:洪志强)