

· 研究报告 ·

血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6
和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析

常均 贾佳 臧彬

【摘要】目的 探讨血液灌流清除脓毒症患者体内炎症因子的作用及临床收益。**方法** 采用前瞻性单中心临床研究方法, 纳入 2011 年 12 月至 2013 年 1 月中国医科大学附属盛京医院重症医学科收治的 60 例脓毒症患者, 按随机数字表法分为灌流组(30 例)和对照组(30 例)。两组均给予常规治疗, 灌流组患者于进入重症监护病房(ICU)后接受血液灌流治疗, 每日 1~2 次, 每次 2 h。分别于治疗前及治疗 1 d、5 d 时采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 同时记录患者血流动力学参数, 观察疾病进展及最终转归。**结果** 两组治疗后血浆 IL-6 和 TNF- α 均逐渐下降, 且灌流组治疗 5 d 时明显低于对照组[IL-6(ng/L): 27.50 \pm 11.24 比 30.85 \pm 15.23, TNF- α (ng/L): 146.00 \pm 24.35 比 226.60 \pm 34.23, 均 $P < 0.01$]。两组治疗后平均动脉压(MAP)逐渐升高, 心率(HR)逐渐下降, 去甲肾上腺素(NE)使用剂量逐渐减少; 灌流组治疗 5 d 时各指标与对照组比较差异有统计学意义[MAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 90.0 \pm 17.0 比 78.0 \pm 17.0, HR(次/min): 94.0 \pm 18.0 比 106.0 \pm 19.0, NE 使用剂量($\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$): 0.16(0.05, 0.42)比 0.28(0.21, 0.39), 均 $P < 0.05$]。两组治疗后病情逐渐改善; 灌流组治疗 5 d 时序贯器官衰竭评分(SOFA, 分)较对照组明显降低(4.0 \pm 1.0 比 6.0 \pm 2.0, $P < 0.05$), 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分(分)虽较对照组降低, 但无差异(9.0 \pm 4.0 比 10.0 \pm 3.0, $P > 0.05$)。与对照组比较, 灌流组 ICU 病死率显著下降[10.0%(3/30)比 26.7%(8/30), $\chi^2=8.594$, $P=0.032$]; 而 ICU 住院时间(d: 10.1 \pm 5.6 比 9.9 \pm 4.2, $t=0.832$, $P=0.430$)及机械通气时间(h: 93.26 \pm 37.63 比 94.69 \pm 38.23, $t=1.655$, $P=0.277$)均无差异。30 例患者中连续灌流 5 次者 12 例, 连续灌流 3 次者 13 例, 灌流 1 次者 5 例。5 次组患者 IL-6 和 TNF- α 水平较 2 次组和 3 次组显著下降[IL-6(ng/L): 24.03 \pm 9.34 比 28.06 \pm 19.32、27.43 \pm 14.17, TNF- α (ng/L): 141.33 \pm 22.39 比 152.56 \pm 27.87、148.15 \pm 16.28, 均 $P < 0.05$]。**结论** 血液灌流可降低脓毒症患者体内 IL-6 和 TNF- α 水平, 并且可一定程度上改善脓毒症患者预后。

【关键词】 脓毒症; 血液灌流; 细胞因子

脓毒症是由多因素引起的全身炎症反应综合征(SIRS), 临床发病率高, 病死率高, 消耗医疗资源多。目前认为其发生发展过程与体内众多炎症因子失调有关, 清除体内内毒素、改善器官功能可能是脓毒性休克治疗的可行策略^[1-6]。血液灌流是最早广泛应用于临床的吸附疗法, 常用的吸附剂有活性炭和树脂两种, 其中树脂吸附剂具有中性微小孔结构, 有文献报道其可吸附体内不同介质^[7-8]。本研究旨在观察应用血液灌流治疗脓毒症患者可能带来的临床收益。

1 资料与方法

1.1 病例选择及纳入和排除标准: 采用前瞻性单中心临床研究方法, 选择 2011 年 12 月至 2013 年 1 月中国医科大学附属盛京医院重症医学科收治的 60 例脓毒症患者。入选标准: 确诊为脓毒症, 诊断符合 1992 年美国胸科学会(ATS)专家共识; 至少有 1 个器官功能衰竭。排除标准: 年龄 < 18 岁、妊娠期、6 个月内曾使用免疫抑制剂或接受细胞毒性治疗者。剔除标准: 入重症监护病房(ICU)不足 24 h 死亡或出院者; 合并高三酰甘油血症者; 溶血或凝血功能障碍者。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 获得患者或家属的知情同意。

1.2 分组及治疗: 入组患者按计算机产生的随机数字表分为常规治疗组(对照组)和常规治疗 + 血液灌流组(灌流组)两组, 所有患者均接受血管升压药物、抗菌药物、辅助通气等支持治疗。

1.3 血液灌流: 患者进入 ICU 后每日接受 1~2 次血液灌流治疗, 每次 2 h。用 HA330 树脂血液灌流器(珠海健帆生物科技股份有限公司)、AK95S 型金宝灌流机(瑞典金宝公司)进行血液灌流治疗, 用塞尔丁格(seldinger)技术建立股静脉血管通路, 留置双腔导管。血流速度为 100~200 mL/min, 应用肝素抗凝, 依据活化凝血时间(ACT)调整肝素剂量。

1.4 观察指标: 患者进入 ICU 后即刻(治疗前)记录其生命体征、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、血流动力学参数, 并于治疗 1 d、5 d 时再次观察患者疾病进展, 记录患者 ICU 住院时间、机械通气时间及最终转归情况。

1.5 血浆白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)测定: 于治疗前及治疗 1 d、5 d 取血标本, 离心 20 min 取血浆, 于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-6 和 TNF- α 水平, 按照产品说明书操作(美国 Ebioscience 公司)。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.014

基金项目: 辽宁省自然科学基金(201102293)

作者单位: 110004 辽宁沈阳, 中国医科大学附属盛京医院重症医学科

通信作者: 臧彬, Email: zangb@sj-hospital.org

1.6 统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。采用非参数 K-S 法进行正态评价,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1):共纳入 60 例脓毒症患者,其中男性 33 例,女性 27 例;平均年龄(62 ± 11)岁。对照组 30 例,灌流组 30 例;灌流组患者均接受血液灌流治疗,没有因凝血或循环不稳定中止治疗的情况。两组患者性别、年龄、APACHE II 评分等比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明基线资料均衡,有可比性。

表 1 不同治疗方法两组脓毒症患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	30	15	15	63 ± 14	19.0 ± 7.0
灌流组	30	18	12	61 ± 12	20.0 ± 5.0

注:APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

2.2 血液灌流对血流动力学的影响(表 2):两组患者治疗前平均动脉压(MAP)、心率(HR)、去甲肾上腺素(NE)使用剂量比较均无差异(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 MAP 逐渐升高,HR 逐渐下降,NE 使用剂量逐渐减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 5 d 时灌注组各指标与对照组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 血液灌流对血浆 IL-6 和 TNF- α 水平的影响(表 2):两组患者治疗前 IL-6 和 TNF- α 水平均无差异(均 $P > 0.05$)。对照组治疗后 IL-6 水平逐渐下降,而 TNF- α 无明显变化;灌流组治疗后 IL-6 和 TNF- α 水平均逐渐下降;灌注组治疗 5 d 时 IL-6 和 TNF- α 水平明显低于对照组(均 $P < 0.01$)。

2.4 血液灌流对病情严重程度的影响(表 3):两组患者治疗前 APACHE II 评分、SOFA 评分比较均无差异(均 $P > 0.05$)。治疗后 APACHE II 评分、SOFA 评分均有所改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与对照组比较,灌流组治疗 5 d 时 SOFA 评分明显下降($P < 0.05$),而 APACHE II 评分则无明显差异($P > 0.05$)。

2.5 血液灌流对预后指标的影响(表 4):与对照组比较,灌流组 ICU 病死率显著下降($P < 0.05$),而 ICU 住院时间及机械通气时间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 血液灌流对脓毒症患者病情严重程度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	APACHE II (分)	SOFA(分)
对照组	治疗前	30	19.0 ± 7.0	8.0 ± 2.0
	治疗 1 d	30	15.0 ± 6.0	8.0 ± 3.0
	治疗 5 d	30	10.0 ± 3.0^{ac}	6.0 ± 2.0^{ac}
灌流组	治疗前	30	20.0 ± 5.0	8.0 ± 3.0
	治疗 1 d	30	16.0 ± 5.0	8.0 ± 4.0
	治疗 5 d	30	9.0 ± 4.0^{bc}	4.0 ± 1.0^{bde}

注: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;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与本组治疗 1 d 比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与对照组同期比较,^e $P < 0.05$

表 4 血液灌流对脓毒症患者预后指标的影响

组别	例数 (例)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	ICU 病死率 [% (例)]
对照组	30	9.9 ± 4.2	94.69 ± 38.23	26.7(8)
灌流组	30	10.1 ± 5.6	93.26 ± 37.63	10.0(3)
检验值		$t=0.832$	$t=1.655$	$\chi^2=8.594$
P 值		0.430	0.277	0.032

注:ICU 为重症监护病房

2.6 血液灌流次数对患者体内炎症介质及病情严重程度的影响(表 5):按照患者进行血液灌流的次数将其分为 5 次组(12 例)、3 次组(13 例)、2 次组(5 例)。于治疗 5 d 时测定各组患者体内 IL-6 和 TNF- α 水平,结果显示,随着血液灌流次数的增加,患者体内 IL-6 和 TNF- α 水平逐渐下降;相应患者的 APACHE II 和 SOFA 评分也有所降低。5 次组 IL-6 和 TNF- α 水平明显低于 2 次组和 3 次组(均 $P < 0.05$);而 APACHE II 和 SOFA 评分则差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 5 血液灌流次数对脓毒症患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平及病情严重程度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	APACHE II (分)	SOFA (分)
2 次组	5	28.06 ± 19.32	152.56 ± 27.87	10.0 ± 3.0	5.0 ± 1.0
3 次组	13	27.43 ± 14.17	148.15 ± 16.28^a	10.0 ± 3.0	5.0 ± 2.0
5 次组	12	24.03 ± 9.34^{ab}	141.33 ± 22.39^{ab}	9.0 ± 3.0	4.0 ± 2.0

注:IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , 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;与 2 次组比较^a $P < 0.05$,与 3 次组比较^b $P < 0.05$

表 2 血液灌流对脓毒症患者血流动力学及血浆炎症介质的影响

组别	时间	例数 (例)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	NE 剂量 [$\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$]	IL-6 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	TNF- α (ng/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	治疗前	30	51.0 ± 11.0	119.0 ± 20.0	1.06(0.56, 1.98)	86.98 ± 36.42	181.00 ± 27.41
	治疗 1 d	30	62.0 ± 18.0^a	119.0 ± 23.0	0.96(0.50, 1.34)	52.34 ± 38.18^a	216.50 ± 38.36
	治疗 5 d	30	78.0 ± 17.0^{ac}	106.0 ± 19.0^{ac}	0.28(0.21, 0.39) ^{bc}	30.85 ± 15.23^{bc}	226.60 ± 34.23
灌流组	治疗前	30	50.0 ± 12.0	124.0 ± 21.0	1.10(0.67, 1.46)	89.72 ± 27.86	188.70 ± 78.34
	治疗 1 d	30	71.0 ± 14.0^a	117.0 ± 19.0^a	1.01(0.72, 1.37)	42.43 ± 15.85^a	186.50 ± 17.49^a
	治疗 5 d	30	90.0 ± 17.0^{bde}	94.0 ± 18.0^{bce}	0.16(0.05, 0.42) ^{bde}	27.50 ± 11.24^{bdf}	146.00 ± 24.35^{bdf}

注:MAP 为平均动脉压, HR 为心率, NE 为去甲肾上腺素, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ; 1 mmHg=0.133 kPa; 与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与本组治疗 1 d 比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与对照组同期比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$

3 讨论

自从血液滤过被应用于脓毒症患者的救治,并带来良好的收益后,学者的焦点转移至其作用机制。随着研究的微观化发展,近来许多国内学者报道,在血液滤过过程中患者的细胞乃至基因水平均有一定改善。有研究显示血液滤过可提高内皮细胞的功能,减少各器官血管损伤,改善预后^[9];黄惠斌等^[10]报道,脉冲式大容量血液滤过(PHVHF)治疗能改善老年脓毒症患者外周血单核细胞的分泌及抗原呈递功能,重建机体免疫内稳态,促进病情好转。另有研究报道,大容量血液滤过可通过影响脓毒症患者微小 RNA-146a 的表达,进而减少体内炎症介质的释放^[11]。血液灌流作为一种血液净化手段,早前多应用于救治脂溶性毒物中毒^[12]、重症急性胰腺炎^[13-14]或肾功能不全患者的器官支持^[15-17]等方面,且多与其他血液净化方法联合使用,很少单一应用在重症感染患者的救治中。既往研究证实,血液灌流治疗 SIRS 和多器官功能障碍综合征(MODS)也可不同程度提高患者的预后。国内学者曾经就单用连续性静-静脉血液滤过(CVVH)与联用血液灌流治疗 SIRS 或 MODS 的疗效进行比较,结果提示联用较单用能更有效地清除炎症介质,改善 MODS 患者的预后^[18-21]。近年来国外曾有研究报道,血液灌流可清除患者体内毒素,减轻脓毒症过程中器官损伤,进而改善预后^[22-24]。

本研究显示,灌流组患者血流动力学指标较对照组明显改善,MAP、HR 均在治疗 5 d 时得到改善,血管活性药物用量逐渐减少。本研究结果还显示,血液灌流治疗 1 d、5 d 时血浆两种炎症介质水平变化不平行,这可能由于炎症因子网络中两种炎症因子发挥的作用不尽相同所致。从灌流次数分析,本研究中进行 5 次血液灌流的患者体内 IL-6 和 TNF- α 水平较进行 2 次和 3 次灌流的患者显著下降,并且器官功能有改善趋势,提示脓毒症患者治疗过程中若能序贯、多次进行血液灌流,可较好清除炎症介质,改善预后。

本研究灌流组患者治疗 5 d 时 SOFA 评分较治疗前及对照组显著下降,而 APACHE II 评分虽较治疗前下降,但与对照组比较无明显差异。这是因为 APACHE II 评分主要用于初入 ICU 时患者的病情评估,而缺乏对治疗过程中器官功能变化的预测情况。最终提示血液灌流可改善患者的器官功能,显著改善患者的预后。

本研究中灌流组患者 ICU 病死率较对照组明显下降,提示血液灌流能改善预后。但因研究并未纳入医院病死率及 28 d 病死率,故少数转出 ICU 后死亡患者未纳入统计,且研究的样本量较小,可能导致结果偏倚。

参考文献

- [1] Ianaro A, Tersigni M, D'Acquisto F. New insight in LPS antagonist [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(3):306-317.
- [2] Schmitz D, Wilsenack K, Lendemans S, et al. beta-Adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis [J]. *Resuscitation*, 2007, 72(2):286-294.
- [3] Suyama H, Kawasaki Y, Morikawa S, et al. Early induction of PMX-DHP improves oxygenation in severe sepsis patients with acute lung injury [J]. *Hiroshima J Med Sci*, 2008, 57(3-4):79-

- 84.
- [4] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(2):138-150.
- [5] Marshall JC. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26 Suppl 1: S75-83.
- [6] 俞娅芬,宋秀琴,储腊萍,等.脉冲式大容量血液滤过治疗脓毒性休克 21 例 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(12):749-750.
- [7] 胡肖兵,高洪波,廖明儿,等. HA330-II 中性大孔树脂血浆吸附在慢性重型肝炎救治中的应用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(12):760-761.
- [8] 宋雪霞,王英.血液灌流联合连续性血液净化救治急性百草枯中毒 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(1):58.
- [9] 韩沙沙,孙婷,李志,等.连续性血液净化治疗对严重脓毒症患者内皮细胞功能的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(2):81-84.
- [10] 黄惠斌,李莹,陈龙,等.脉冲式大容量血液滤过对老年严重脓毒症患者单核细胞功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(4):281-283.
- [11] 茅尧生,李智鑫,吕铁.大容量血液滤过对严重脓毒症患者微小 RNA-146a 及炎症介质的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(4):277-280.
- [12] 钟勇,杨世永,杨芳智,等.血液灌流联合血液透析抢救重度有机磷农药中毒 62 例 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(4):212.
- [13] 杨军,杨大明,刘燕.血液灌流联合血液透析治疗重症急性胰腺炎的临床应用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(4):248-249.
- [14] 欧娅,苏伟,杨自力,等.中性大孔径树脂吸附柱的直接血液灌流早期治疗重症急性胰腺炎 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(8):1225-1227.
- [15] 张立群,郭俊英,白玲.血液灌流联合血液透析治疗慢性肾功能衰竭合并肝性脑病 8 例 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1):20.
- [16] 唐志刚.连续性血液净化治疗 35 例多器官功能障碍综合征伴重症急性肾衰竭患者的临床分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(4):250.
- [17] 牟琳.血液灌流联合血液透析治疗急性中毒导致急性肾损伤的临床研究 [J]. *吉林医学*, 2013, 34(11):2016-2018.
- [18] 赵双平,郭娇,艾宇航,等.连续性静-静脉血液滤过单用与联用血液灌流治疗多器官功能障碍综合征的临床疗效比较 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(6):373-374.
- [19] 何朝生,史伟,叶智明,等.配对血浆分离吸附联合血液滤过治疗多器官功能障碍综合征的实验及临床研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1):47-49.
- [20] 林华新,容永璋,莫玉华.血液灌流(HP)联合血液滤过(CVVH)在 SIRS 中的应用 [J]. *中国医药科学*, 2014, 4(1):66-68.
- [21] 王国立.血液灌流联合连续性肾脏替代治疗在严重脓毒症患者中的应用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(4):228-230.
- [22] Iba T, Nagaoka I, Yamada A, et al. Effect of hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fibers on acute lung injury in a rat sepsis model [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(3):255-261.
- [23] Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(5):728-732.
- [24] Thompson M, Blaszykowski C, Sheikh S, et al. A true theranostic approach to medicine: Towards tandem sensor detection and removal of endotoxin in blood [J/OL]. *Biosens Bioelectron*, 2014 [2014-07-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25067837>. [published online ahead of print August 30, 2014].

(收稿日期:2014-05-12)

(本文编辑:李银平)