

• 论著 •

连续性血液净化对严重创伤后应激反应的影响

蓝光明 付庆华 林爱玲

【摘要】 目的 探讨连续性血液净化(CBP)对严重创伤后患者应激反应的影响及其临床意义。**方法** 将 29 例严重创伤患者中 15 例在伤后 12 h 内进行连续性静-静脉血液滤过(CVVH)治疗者定为 CBP 治疗组,其余 14 例为对照组。定时检测两组患者血浆中皮质醇、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,并观察患者体温、心率、呼吸、血压等变化。**结果** 伤后 12 h 两组皮质醇、IL-6 水平均明显升高。对照组皮质醇呈进行性升高,48 h 前后达到高峰,72 h 后仍明显高于正常,且 IL-6 亦进行性升高。治疗组皮质醇在 24 h 后逐渐降低,72 h 其血浆水平接近正常,在 24、48 和 72 h 时的血浆水平均显著低于对照组(P 均 <0.001);IL-6 于 12 h 后随即显著降低,在 24、48 和 72 h 时的血浆水平均明显低于对照组(P 均 <0.05)。伤后两组 TNF- α 呈持续升高趋势,但两组间无统计学差异。CBP 治疗组患者的临床症状也显著改善。**结论** CBP 能有效清除患者血中的应激激素,降低应激反应;其中 IL-6 的变化较皮质醇更为灵敏。

【关键词】 连续性血液净化; 创伤; 皮质醇; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 应激反应

中图分类号: R641; R459.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-0603(2004)02-0106-03

Effect of continuous renal replacement treatment on stress reaction in patients with severe trauma LAN Guang-ming*, FU Qing-hua, LIN Ai-ling. * Intensive Care Unit, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523018, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of continuous renal replacement treatment(CRRT) stress reaction in patients with severe trauma and its clinical significance. **Methods** Twenty-nine patients with severe trauma were randomly divided into two groups: treatment group [15 cases, treated with continuous veno-venous hemofiltration(CVVH) within 12 hours after trauma] and control group (14 cases, not treated with CVVH). The levels of cortisol, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in plasma were determined at 12 hours, 24 hours, 48 hours, 72 hours after trauma, and the temperature, heart beat, respiratory rate, blood pressure were observed. **Results** The levels of cortisol, IL-6 in both groups increased to some degree in 12 hours. In control group, the level of cortisol increased gradually, peaking at 48 hours, and it was still higher than normal at 72 hours. The level of cortisol decreased in the treatment group gradually after 24 hours, approaching normal level at 72 hours. When compared with the control group, the levels of cortisol in plasma were lower obviously in the treatment group at 24 hours, 48 hours, 72 hours (all $P<0.001$). The level of IL-6 decreased obviously after 12 hours and was lower evidently at 24 hours, 48 hours, 72 hours (all $P<0.05$). The clinic symptoms were improved obviously. The level of TNF- α was increased at each time point in both groups, but there was no significant difference between two groups. **Conclusion** CRRT can eliminate effectively the stress hormone, and reduce stress reaction obviously. The change in IL-6 is more marked than that of cortisol.

【Key words】 continuous renal replacement treatment; trauma; cortisol; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; stress reaction

CLC number: R641; R459.5 **Document code:** A **Article ID:** 1003-0603(2004)02-0106-03

严重创伤后,将诱导机体发生严重持续的应激反应,产生和分泌大量应激激素和炎症介质,对机体造成严重损害。连续性血液净化(CBP)可清除血中应激激素、炎症介质等中小分子物质,在临床广泛用于治疗危重患者。本研究拟探讨将 CBP 用于严重创伤患者早期治疗时对皮质醇、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等应激激素和炎症介质的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例: 29 例均为我科 2000 年 6 月—2003 年 5 月收治的急性危重患者,急性生理学与慢性健康状况 I (APACHE I) 评分 23~30 分,平均 26.8 分;男 18 例,女 11 例;年龄 18~72 岁,平均 46.6 岁;严重多发伤 11 例,重型颅脑外伤 6 例,颅内出血术后 2 例,创伤性休克 3 例,重症出血坏死性胰腺炎术后 2 例,严重烧伤性休克 1 例,严重胸肺挫裂伤 4 例。排除原发性多器官功能障碍综合征(MODS)和 3 d 内死亡病例,包括或者不包括患有急性肾功能不全者。按创伤后 12 h 内是否进行 CBP 治疗将患者按随机表分

基金项目:广东省东莞市科技基金资助项目(2000-1)

作者单位:523018,广东省东莞市人民医院

作者简介:蓝光明(1966-),男(汉族),江西南康人,副主任医师。

成 CBP 治疗组 15 例和非 CBP 治疗对照组 14 例。

1.2 治疗方法:两组患者除是否行 CBP 治疗外,其它专科和基本治疗未进行特异性干预。CBP 方法:全部患者均采用连续性静-静脉血液滤过(CVVH)方法,选择股静脉或颈内静脉留置双腔导管,使用 Fresenius VA600s 血滤器,采用南京军区总医院介绍的有关置换液配方:生理盐水 3 000 ml+质量分数为 5% 的葡萄糖 1 000 ml+质量分数为 5% 的 CaCl_2 220 ml+质量分数为 25% 的 MgSO_4 3.2 ml 共入 3 L 袋,从另一管滴入质量分数为 5% 的碳酸氢钠 250 ml,均采用前置方式,血流量 180~250 ml/min,置换液量 3.0~4.5 L/h, CVVH 时间 10~84 h。平均(43.6±26.5)h。常规采用肝素抗凝,高危出血患者采用小剂量低分子肝素加盐水冲洗综合抗凝或无肝素抗凝方法。观察患者生命体征变化,每 4 h 抽血检测电解质、血糖、血气、血常规和凝血功能。

1.3 标本留取和检测:两组患者均在严重创伤后 12、24、48 和 72 h 抽取静脉血 8 ml,离心分离血浆后放入 -20℃ 超低温冰箱,收集足够标本后依照各试剂操作步骤由专人进行皮质醇、 $\text{TNF}-\alpha$ 、IL-6 放射免疫检测,试剂盒均由中国原子能科学研究所提供。

1.4 统计学处理:检测数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS11.0 软件进行处理,分别行 t 检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 皮质醇、IL-6 和 $\text{TNF}-\alpha$ 的变化:表 1 结果显示,两组患者在伤后 12 h 内皮质醇、IL-6 水平已

明显升高,对照组血中皮质醇和 IL-6 水平均呈进行性升高,而皮质醇于 48 h 前后达到高峰,72 h 后仍高于正常。治疗组中皮质醇于 24 h 前后开始降低,72 h 恢复正常,第 24、48 和 72 h 血中浓度均显著低于对照组(P 均 <0.001),而 IL-6 在 12 h 后大幅降低,并维持在一个较低水平,在 24、48 和 72 h 时的水平明显低于对照组($P<0.05$)。伤后两组 $\text{TNF}-\alpha$ 持续升高,至 72 h 仍为升高趋势,但治疗组升高水平较对照组同期低(组间比较 $P>0.05$)。见表 1。

2.2 临床症状改变:治疗组患者一般在 24 h 内体温恢复正常,心率减慢,呼吸转平稳,平均动脉压升高,升压药多巴胺用量明显减少。见表 2。

3 讨论

严重创伤诱导机体发生严重持续的应激不良反应^[1];大量分泌糖皮质激素、儿茶酚胺、血管紧张素、内皮素等应激激素,机体组织细胞产生不同程度的糖皮质激素(GC)抵抗效应和肾上腺能受体失敏等现象^[2,3];同时激活自由基、内皮细胞、单核-巨噬细胞等,介导 $\text{TNF}-\alpha$ 、IL-1 β 、IL-2 等炎症介质大量产生和释放^[4],诱导全身炎症反应综合征(SIRS)和 MODS 的发生。

有资料显示,MODS 已成为 ICU 病房的主要死亡原因,防治 MODS 是当今临床上一大重要研究课题。在我国,“菌毒并治”和中西医结合的防治原则,大大降低了 MODS 的病死率^[5,6]。随着对 MODS 发病机制的进一步了解,以及 CBP 理论和技术的日益完善,临床上已广泛应用 CBP 治疗各类危重患者^[7],通过清除血中包括炎症介质在内的各种中、小

表 1 两组患者 72 h 内血中皮质醇、IL-6 和 $\text{TNF}-\alpha$ 的浓度变化($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Levels change of cortisol, IL-6 and $\text{TNF}-\alpha$ within 72 hours in two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	伤后 12 h	伤后 24 h	伤后 48 h	伤后 72 h
皮质醇($\mu\text{g/L}$)	对照组	14	378.73±105.35	545.04±102.68	558.31±162.00	386.21±60.59
	治疗组	15	379.65±94.15	453.74±70.21**	329.87±81.60**	275.37±67.85**
IL-6(ng/L)	对照组	14	42.41±18.50	56.49±45.97	59.94±17.21	79.45±39.37
	治疗组	15	43.87±20.58	17.19±11.70*	25.94±11.34*	26.01±10.37*
$\text{TNF}-\alpha$ ($\mu\text{g/L}$)	对照组	14	0.22±0.04	0.28±0.50	0.29±0.09	0.31±0.07
	治疗组	15	0.20±0.09	0.22±0.03	0.23±0.11	0.27±0.07

注:与对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.001$;正常参考值:皮质醇为(199±52) $\mu\text{g/L}$,IL-6 为(81.28±50.46) $\mu\text{g/L}$; $\text{TNF}-\alpha$ 为(0.195±0.032) $\mu\text{g/L}$

表 2 两组患者 24 h 内临床症状变化

Tab. 2 Clinic symptom changes within 24 hours in two groups

例(%)

组别	例数(例)	体温 $<38^\circ\text{C}$	脉搏 <100 次/min	呼吸 <24 次/min	平均动脉压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	多巴胺 >10 $\mu\text{mol/h}$
治疗组	15	15(100.0)	12(80.0)	9(60.0)	89.20±7.79	3(20.0)
对照组	14	3(21.4)	3(21.4)	3(21.4)	76.43±3.69	10(71.4)
P 值		<0.001	<0.001	<0.05	<0.01	<0.05

分子特质,可减轻 SIRS,迅速改善症状,成为目前救治各类危重病的重要手段之一。

皮质醇是机体应激反应中一个灵敏指标。当机体受创伤后,兴奋下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,向血中分泌大量糖皮质激素,使血中皮质醇浓度迅速升高。若创伤严重且持续存在,患者血中皮质醇将长时间地维持在较高水平。如本研究中,对照组皮质醇进行性升高,48 h 前后达到高峰,72 h 后仍高于正常。皮质醇分子质量小,容易在血液滤过中被清除,若在创伤早期进行 CBP 治疗,可有效清除患者血中的皮质醇,防止其到达高峰,尽早恢复正常,从而降低应激反应强度和应激性损伤,迅速改善临床症状。

严重创伤所诱导的严重应激性损害,可介导 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子大量产生和释放,并发生级联放大效应,机体将发生全身炎症反应。有报道认为:IL-6 是机体应激反应中最灵敏和最重要的标志物^[8];与皮质醇浓度呈正相关^[9];并反映组织损伤的程度^[10]。本研究结果与之相一致。早期 CBP 可迅速清除肺间质水肿,确保正常的血氧浓度,减少缺氧性损害;及时纠正酸中毒,减轻 GC 效应抵制和肾上腺能受体失敏现象,从而改善微循环,提高组织细胞摄氧能力及其代谢功能,维持内皮细胞、单核-巨噬细胞等细胞膜的稳定性,减少 IL-6 等炎症介质的产生和释放,阻止组织细胞进一步受损。从本研究结果中也可发现,在 CBP 治疗数小时后,IL-6 浓度随即大幅降低,并维持在一个较

低水平,较皮质醇降低的时间要早 12 h,说明 IL-6 能更早、更灵敏地反映机体应激反应变化,亦表明 CBP 可通过迅速改善机体内环境防治应激性损伤。

参考文献:

- 1 刘都户,粟永萍,程天民.严重创伤后应激反应的调控机理[J].中国病理生理杂志,2001,17(1):89-92.
- 2 Golier J. Neuroendocrine activity and memory-related impairments in post-traumatic stress disorder[J]. Dev Psychopathol, 1998,10(4):857-869.
- 3 Okamoto K. Redox-dependent regulation of nuclear import of glucocorticoid receptor[J]. J Bio Chem, 1999,274(15):10363-10371.
- 4 徐世豪,盛志勇.脓毒症、介质与多系统器官衰竭——临床与实验研究的启示[J].中国危重病急救医学,1995,7(6):365-368.
- 5 王今达,崔乃杰,高天元,等.“菌毒并治”治疗感染性系统脏器衰竭 50 例的临床研究[J].中国危重病急救医学,1989,1(创刊号):5-8.
- 6 徐杰.中西医结合综合治疗多脏器功能不全的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7(4):247-248.
- 7 季大玺,谢红浪,黎磊石.连续性血液净化与非肾脏疾病[J].中国危重病急救医学,2001,13(1):5-9.
- 8 Bone RC, FCCM. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation[J]. Crit Care Med, 1996, 24:163-172.
- 9 曲冬梅,金永芳,叶铁虎,等.全身麻醉复合硬膜外麻醉对胸科手术应激反应的影响[J].中华医学杂志,2003,83:408-411.
- 10 Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, et al. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery[J]. Eur J Surg, 1993,159:475-479.

(收稿日期:2003-08-05 修回日期:2003-11-08)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2004 年《中国危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会主办、天津市天和医院承办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。为便于广大作者投稿,当年各期上刊登有重点内容安排。作者可根据各期重点,提前 6 个月投稿,以提高文稿的编审速度。欢迎广大读者到当地邮局办理 2004 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:7.8 元/期,全年 93.6 元。

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办、天津市天和医院承办的全国性杂志(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64 页,国际通用 16 开大版本,80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2004 年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:6.9 元/期,全年 41.4 元。

订阅上述两刊的读者如果遇有期刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》已经进入俄罗斯《文摘杂志》(AJ of VINITI)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”和“em120.com 危重病急救在线”。同时《中国危重病急救医学》杂志还进入美国《MEDLINE》;《中国中西医结合急救杂志》还进入国家中医药管理局“中国传统医药信息网”,网址为 <http://www.Medicine.China.com>。投两刊论文作者需对两刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。期刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

(期刊编辑部)