

大容量血液滤过并容量复苏对脓毒性休克血乳酸及炎症因子清除作用的研究

王春亭 任宏生 蒋进皎 张继承 孟玫 于杰滨 楚玉峰 丁敏

【摘要】 目的 探讨大容量血液滤过(HVHF)联合容量复苏对难治性脓毒性休克并多器官功能障碍综合征(MODS)患者动脉血乳酸、炎症细胞因子以及急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)、序贯器官衰竭估计系统(SOFA)评分的影响。方法 89 例难治性脓毒性休克并 MODS 患者随机分为容量复苏组(41 例)和容量复苏并 HVHF 组(48 例),比较两组患者治疗前后动脉血乳酸及乳酸清除率、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)的水平以及 APACHE I 评分、SOFA 评分的变化。结果 ①两组治疗后动脉血乳酸清除率均逐渐升高;HVHF 组治疗后 6、12、24 h 动脉血乳酸清除率[(18.8±10.3)%、(31.6±11.4)%、(39.2±16.4)%]明显高于容量复苏组[分别为(10.7±7.5)%、(14.7±10.3)%、(16.5±10.2)%], $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 。②两组治疗后血清 IL-6、PCT、hs-CRP 水平均逐渐降低, HVHF 组治疗 1 d、3 d 时均显著低于容量复苏组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。③两组治疗后 APACHE I 评分、SOFA 评分均逐渐降低,且治疗 7 d 时 HVHF 组显著低于容量复苏组($P<0.05$ 和 $P<0.01$)。结论 HVHF 联合容量复苏能降低难治性脓毒性休克并 MODS 患者动脉血乳酸、炎症细胞因子水平及 APACHE I 评分、SOFA 评分,改善患者的预后。

【关键词】 大容量血液滤过; 容量复苏; 脓毒性休克; 乳酸; 炎症细胞因子

Study the effects of high-volume hemofiltration and fluid resuscitation on removing blood lactic acid and pro-inflammatory cytokines in patients with refractory septic shock WANG Chun-ting, REN Hong-sheng, JIANG Jin-jiao, ZHANG Ji-cheng, MENG Mei, YU Jie-bin, CHU Yu-feng, DING Min. Department of Intensive Care Unit, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China
Corresponding author: REN Hong-sheng, Email: hongsheng-ren@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effects of high-volume hemofiltration (HVHF) and fluid resuscitation on the levels of arterial lactate and inflammatory cytokines, the acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score, and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score in patients with refractory septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** Eighty-nine patients with refractory septic shock and MODS undergoing HVHF, fluid resuscitation were included in the trial, and they were randomly divided into fluid resuscitation group (group A, 41 cases) and HVHF and fluid resuscitation group (group B, 48 cases). The changes in arterial lactate, lactate clearance rate, interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), APACHE I score and SOFA score in patients with refractory septic shock and MODS were determined before and after the treatment. **Results** ①The arterial lactate clearance rate after treatment in both groups was elevated gradually. The level of lactate clearance rate in group B at 6, 12, 24 hours [(18.8±10.3)%, (31.6±11.4)%, (39.2±16.4)%] were higher than that of group A, respectively [(10.7±7.5)%, (14.7±10.3)%, (16.5±10.2)%], $P<0.05$ or $P<0.01$. ②The levels of pro-inflammatory cytokine IL-6, PCT and hs-CRP were reduced gradually after treatment in both groups. After treatment, the serum concentration of IL-6, PCT and hs-CRP levels in group B were reduced significantly more than that in group A at 1 day and 3 days ($P<0.05$ or $P<0.01$). ③The APACHE I and SOFA scores in both groups were reduced gradually on 3 days and 7 days after treatment, but the APACHE I and SOFA scores on 7 days in group B were lower compared with group A ($P<0.05$ and $P<0.01$). **Conclusion** HVHF and fluid resuscitation could reduce arterial lactate and cytokines contents, at the same time lower the APACHE I score and SOFA score in patients with refractory septic shock and MODS, thus it could improve the survival rate of MODS patients.

【Key words】 high-volume hemofiltration; fluid resuscitation; septic shock; artery lactate; inflammatory cytokine

全身炎症反应综合征(SIRS)、严重脓毒症、脓

毒性休克时,有效循环血容量不足和组织缺氧造成动脉血乳酸、炎症细胞因子增加,导致多器官功能障碍综合征(MODS)的发生^[1]。目前实施的早期目标复苏治疗(EGDT)^[2]及常规液体容量复苏仍难以完全阻止其发展,造成难治性休克,病死率居高不下。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.07.012

基金项目:山东省自然科学基金项目(Y2006C77)

作者单位:250021 山东济南,山东大学附属省立医院 ICU

通信作者:任宏生,Email:hongsheng-ren@163.com

高容量血液滤过(HVHF)可通过对流及吸附降低炎症介质峰浓度,有利于 MODS 患者器官功能的恢复^[3-5]。本研究中观察 HVHF 联合容量复苏治疗难治性脓毒性休克患者的动脉血乳酸、炎症细胞因子及病情严重程度的变化,旨在评价 HVHF 联合容量复苏对脓毒性休克预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2006 年 8 月—2008 年 12 月本院 89 例脓毒性休克患者,按随机原则分为两组:容量复苏组 41 例中男 23 例,女 18 例;年龄 22~74 岁,平均(55.7±18.5)岁。容量复苏并 HVHF 组 48 例中男 26 例,女 22 例;年龄 25~78 岁,平均(57.2±16.4)岁。两组患者年龄、性别、病情严重程度差异无统计学意义(P 均>0.05),有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 容量复苏组:参照文献^[6]方法给予液体复苏、血管活性药物、抗生素、氧疗(吸氧、呼吸机辅助呼吸);难治性脓毒性休克患者于 6 h 达到容量复苏目标即调控前负荷使中心静脉压(CVP)达 8~12 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa),调控后负荷使平均动脉压(MAP)达 65~90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),调控心肌收缩力使混合静脉血氧饱和度(S_vO₂)>0.70;尿量>0.5 ml·kg⁻¹·h⁻¹。

1.2.2 HVHF 组:在容量复苏的同时,持续 24 h 行床旁高流量静-静脉血液滤过(HVCFVH)。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 检测凝血 4 项,使活化部分凝血活酶时间(APTT)在 1.5~2.5 倍,然后以 5~15 U·kg⁻¹·h⁻¹维持。置换液流量 2 000~3 000 ml/h,置换量>60 L/d,血流量 150~200 ml/min,超滤量根据患者病情调整,至少治疗 3 d。

1.3 监测指标及方法

1.3.1 动脉血乳酸监测:桡动脉采血 0.5 ml,肝素抗凝,用动脉血气分析仪测定乳酸含量。计算 6 h 乳酸清除率[(开始动脉血乳酸值-6 h 后动脉血乳酸值)/开始动脉血乳酸值×100%]。

1.3.2 炎症细胞因子监测:取患者治疗前及治疗后

1 d、3 d 晨空腹静脉血,检测血常规、肝肾功能。部分血经枸橼酸钠抗凝,离心取血清,采用乳胶增强免疫法测定血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),hs-CRP 试剂盒由芬兰 Orion Diagnostica 公司提供;采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6),试剂盒为深圳晶美公司产品;采用免疫色谱检测法测定血清降钙素原(PCT),PCT 金标诊断试剂盒为德国 BRAHMS 公司产品。均严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.3 病情严重程度评分:治疗前及治疗后 3 d、7 d 进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 I(APACHE I)评分^[7]以及序贯器官衰竭估计系统(SOFA)评分^[8]。

1.4 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率表示,两组间比较用 t 和 χ^2 检验,数据处理由 SPSS 11.5 计算机软件完成,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉血乳酸和乳酸清除率变化比较(表 1):两组患者治疗前动脉血乳酸水平比较差异无统计学意义,HVHF 组治疗 6、12、24 h 乳酸清除率明显高于容量复苏组(P<0.05 或 P<0.01)。

表 1 两组患者治疗前后血乳酸水平及乳酸清除率变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table with 5 columns: 组别, 例数, 初始乳酸 (mmol/L), 乳酸清除率(%) (6 h, 12 h, 24 h). Rows: 容量复苏组, HVHF 组.

注:与容量复苏组比较,*P<0.05,*P<0.01

2.2 细胞因子水平变化比较(表 2):两组治疗前各炎症细胞因子水平比较差异无统计学意义,随治疗时间延长各炎症细胞因子水平平均逐渐下降;与容量复苏组比较,HVHF 组治疗后 1 d、3 d 血清 IL-6、PCT、hs-CRP 水平明显降低(P<0.05 或 P<0.01)。

2.3 APACHE I、SOFA 评分变化比较(表 3):治疗后 7 d,容量复苏组死亡 7 例,HVHF 组死亡 3 例,两组病死率比较差异有统计学意义(17.07%比

表 2 两组患者治疗前后炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table with 11 columns: 组别, 例数, IL-6(μg/L) (治疗前, 治疗 1 d, 治疗 3 d), PCT(μg/L) (治疗前, 治疗 1 d, 治疗 3 d), hs-CRP(mg/L) (治疗前, 治疗 1 d, 治疗 3 d). Rows: 容量复苏组, HVHF 组.

注:与容量复苏组比较,*P<0.05,*P<0.01

6.25%, $P < 0.05$)。两组治疗后 APACHE I 评分、SOFA 评分均逐渐下降, 7 d 时 HVHF 组评分明显低于容量复苏组 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后 APACHE I 评分和 SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | APACHE I 评分(分) | | |
|--------|----------------|----------------|----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗 3 d | 治疗 7 d |
| 容量复苏组 | 28.3 ± 9.3(41) | 22.4 ± 8.6(41) | 17.2 ± 6.8(34) |
| HVHF 组 | 27.5 ± 8.9(48) | 18.2 ± 7.7(48) | 8.2 ± 3.8(45) ^a |
| 组别 | SOFA 评分(分) | | |
| | 治疗前 | 治疗 3 d | 治疗 7 d |
| 容量复苏组 | 18.8 ± 6.3(41) | 15.8 ± 5.0(41) | 12.8 ± 3.9(34) |
| HVHF 组 | 17.6 ± 5.8(48) | 12.6 ± 3.4(48) | 7.6 ± 3.3(45) ^b |

注:与容量复苏组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;括号内为病例数

3 讨论

脓毒症尤其是严重脓毒症和脓毒症休克的高病死率一直是重症医学研究的热点和难点问题。美国胸科医师协会、危重病医学会及欧洲危重病医学会联合开展的“拯救脓毒症运动”制定了脓毒症的最新诊断标准和治疗指南,目的是早识别、早诊断、早期针对性治疗,以期降低其病死率^[9]。MODS 的发病机制主要是机体在炎症、内毒素、缺血/再灌注损伤等刺激下出现的 SIRS/代偿性抗炎反应综合征(CARS)失衡所致^[10-11]。已经明确,炎症介质是导致 SIRS 的危险因素,早期治疗 MODS 的关键是清除大分子炎症介质。

乳酸作为细胞无氧代谢的标志,常被用以衡量机体的氧代谢和阻止灌注状态。对极易出现氧供和氧耗失衡及组织灌注异常的严重脓毒症和脓毒性休克患者,乳酸监测是十分重要的。在脓毒症早期的复苏治疗中,除积极进行早期目标复苏治疗外,动态监测动脉血乳酸及乳酸清除率是一个评价疗效和预测预后的指标^[12]。本研究发现,两组治疗前动脉血乳酸水平无明显差异;HVHF 联合容量复苏治疗后 6、12、24 h 乳酸清除率明显高于单纯容量复苏组。

对在 6 h 内实施早期目标复苏治疗^[2]及常规液体容量复苏仍难以完全阻止其发展为脓毒性休克、难治性休克患者,由于短时间内进行液体复苏时需要大量输入晶体和胶体液,可造成肺水肿,加重急性呼吸窘迫综合征(ARDS),反而会加重低氧血症,使病情恶化。HVHF 可有效超滤体内过多的晶体(主要是水),均为能短期内输入大量的胶体液如羟乙基淀粉(每日高达 3 000 ml)做好了充分保证。

炎症介质大多属中分子肽类,连续性血液净化

治疗(CBP)应用高通量和高生物相容性滤器,可清除中分子的炎症介质,故可望通过 CBP 来减轻或缓解 SIRS,改善 MODS 的预后^[13]。HVHF 是 CBP 中的一种方式。国内外已有多个研究显示 HVHF 对脓毒性休克、ARDS 等患者具有改善血流动力学、清除炎症介质等功效^[14-17]。本研究显示,HVHF 联合容量复苏治疗 1 d、3 d 血清炎症细胞因子 IL-6、PCT、hs-CRP 水平较单纯容量复苏治疗明显降低。

观察 7 d 时 HVHF 组病死率及 APACHE I 评分、SOFA 评分均明显低于容量复苏组。由此可见,HVHF 并容量复苏较单纯容量复苏能够更好地改善难治性脓毒性休克患者的乳酸清除率,降低炎症细胞因子水平及病情严重程度评分,改善预后。

参考文献

- [1] Brun-Buisson C. ICU-acquired infections and sepsis, more of a deadly duo. *Intensive Care Med*, 2008, 34(5): 793-795.
- [2] Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004, 32(11 Suppl): S448-450.
- [3] Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial*, 2006, 19(1): 69-74.
- [4] Quintard H, Rapy E, Massias L, et al. The pharmacokinetic profile voriconazole during continuous high-volume venovenous hemofiltration in a critically ill patient. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(1): 117-119.
- [5] 张军,陶立坚,宁建平,等.高容量血液滤过对多器官功能障碍综合征患者肿瘤坏死因子及其受体的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 81-84.
- [6] 邱海波,杨毅,刘松桥.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(2):严重感染和感染性休克的容量复苏和血管活性药物应用. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(8): 451-453.
- [7] Ho KM. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) I score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(4): 515-521.
- [8] Routsis C, Pratikaki M, Sotiropoulou C, et al. Application of the sequential organ failure assessment (SOFA) score to bacteremic ICU patients. *Infection*, 2007, 35(4): 240-244.
- [9] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 858-873.
- [10] Kocabas E, Sarikcioqlu A, Aksaray N, et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*, 2007, 49(1): 7-20.
- [11] Dimopoulou I, Orfanos S, Kotanidou A, et al. Plasma pro-and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. *Cytokine*, 2008, 41(3): 263-267.
- [12] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and

septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(8):1637-1642.

[13] 穆玉,任新生.血液净化技术清除全身炎症反应综合征细胞因子的进展.中国危重病急救医学,2002,14(5):315-316.

[14] Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. Nephrology (Carlton), 2006, 11(5):386-393.

[15] Quintard H, Rapy E, Massias L, et al. The pharmacokinetic profile of voriconazole during continuous high-volume venovenous hemofiltration in a critically ill patient. Ther Drug Monit, 2008, 30(1):117-119.

[16] 刘长文,郑永科,陆骏,等.高容量血液滤过对脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征血流动力学和氧代谢的影响.中国危重病急救医学,2006,18(11):657-660.

[17] 夏斌,胡森,编译.高容量血液滤过对脓毒性休克患者血流动力学紊乱和预后的影响.中国危重病急救医学,2004,16(3):147.

(收稿日期:2009-03-28) (本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

危重症患者半卧位气管插管的探讨

刘云松 宋云峰 童华生 徐秋林 邱俊铭 苏磊

【关键词】 气管插管; 体位; 危重病

气管插管是危重病救治的常用技术,目前国内的相关规范均以仰卧位作为气管插管的常规体位^[1-2]。我们在临床工作中体会到,处于半卧位的患者接受气管插管时,多无须调整体位为仰卧位,而采用半卧位甚至更为快捷和安全合理,现探讨如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:2005年3月—2007年10月本院共行半卧位经口/经鼻明视气管插管患者150例,男83例,女67例,年龄13~82岁。直接病因为感染、误吸、心力衰竭、呼吸道梗阻、呼吸肌麻痹、严重创伤等引起的呼吸衰竭或呼吸功能不全。

1.2 气管插管体位:所有患者气管插管前的体位均为半卧位或端坐位,其中低坡位(床头支角15°~30°)61例,中坡位(床头支角30°~45°)47例,高坡位(床头支角45°~60°)32例,端坐位10例。如高坡位或端坐位时床头过高无法操作,可适当缓慢降低至中坡位,操作者可加用脚凳,或是改在患者侧方操作。如果采用以上方法都无法顺利操作或患者无法耐受体位改变,则改行纤维支气管镜(纤支镜)引导气管插管。

1.3 气管插管方法:插管前按患者病情和所处环境采取必要的监护、表面麻醉、镇静、预氧等措施。采用Machintosh型

弯形喉镜片进行常规的喉镜操作和气管插管操作,从喉镜置入口角开始计时,至气管导管通过声门截止计为气管插管时间,记录该时间段内的并发症。

1.4 结果:146例插管成功,4例因未能显露声门或患者无法耐受体位改变改行纤支镜引导气管插管。插管时间<1 min 75例,1~2 min 57例,2~5 min 14例。发生食管插管9例,反流12例,误吸5例;原有低氧血症无明显加重恶化,无恶性心律失常发生。

2 讨论

理论上,气管插管时患者的体位无须遵循仰卧位,因为无论采用什么体位,关键在于患者的头颈部应处于嗅物位(sniffing position)^[3-5],即颈部屈曲、头抬高后仰,从而有利于口腔、咽腔和喉腔的3条轴线重叠以显露声门,并且较单纯头后仰位能缩短口唇与声门间的距离,使呼吸道达到最大程度的开放。

采用半卧位气管插管时,操作者无须下蹲,因此操作所需要的床头空间较少,且无须拆除床头护栏,加之通常不必改变患者体位,故操作的准备时间明显缩短。在仰卧位插管过程中,操作者需努力维持半蹲姿势,同时还需左臂向前上方上提喉镜,故操作较为费力。如遇困难插管,必然更易致操作者疲劳而影响操作,甚至可能因操作者疲劳后动作变形致使患者上切牙成为喉镜的着力点,从而间接影响到声门的显露,增加损伤危险。而采用半卧位时,操作者可将重心依托于床沿,并且左臂上提喉镜所需克服的力臂亦会减少,因此会明显感到省力、

容易操作。

另一方面,危重症患者的体位多是半卧位,为行气管插管而改变体位显然会增加病情变化的风险,尤其对于颅内压明显增高及急性左心衰竭的患者^[6]。理论上,除了接受胸外心脏按压的患者必须采取平卧位之外,对所有处于半卧位患者的气管插管都无须改变体位,只是在床头角度过大而不利于操作时,可适当降低床头。如果患者无法耐受体位改变,操作者可加用脚凳,或改在患者侧方插管。如仍不能达到目的,则改行纤支镜引导气管插管。

参考文献

[1] 王今达,王正国.通用危重病急救医学.天津:天津科技翻译出版公司,2001:238.

[2] 仲剑平.医疗护理技术操作常规.北京:人民军医出版社,1998:107-108.

[3] Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine-a comprehensive study guide. 5th ed. New York: McGRAW-Hill companies Inc, 2001: 86.

[4] Hall JB, Schmidt GA, Wood LH. Principles of critical care. 2th ed. New York: McGRAW-Hill companies Inc, 1998: 115.

[5] 薛富善.现代呼吸管理理学:麻醉与危重病治疗关键技术.郑州:郑州大学出版社,2001:408-410.

[6] 王波,康焰,金小东,等.体位及呼气末正压对危重病患者中心静脉压的影响.中国危重病急救医学,2007,19(2):104-106.

(收稿日期:2008-09-21) (本文编辑:李银平)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.07.013
作者单位:510010 广东,广州军区广州总医院 ICU
Email:liuys_888@sohu.com