

连续肾替代治疗对严重烧伤脓毒症患者血浆内毒素和细胞因子水平的影响

李洪彬 彭毅志

【摘要】 目的 分析连续肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)对严重烧伤脓毒症患者血浆内毒素和细胞因子水平的影响 **方法** 对 10 例应用 CRRT 及 10 例应用常规疗法治

疗的严重烧伤脓毒症患者血浆内毒素和细胞因子(TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8)浓度变化进行比较分析。**结果** 严重烧伤脓毒症患者应用 CRRT 后血浆内毒素、细胞因子浓度较治疗前明显下降,其下降速度与常规治疗组比较差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。**结论** 严重烧伤脓毒症患者应用 CRRT 能有效降低血浆内毒素和细胞因子浓度。

【关键词】 连续肾替代治疗; 内毒素; 细胞因子; 脓毒症

The influence of continuous renal replacement therapy on the plasma levels of endotoxin and cytokines in severely burned patients with sepsis. Li Hong-bin, PENG Yi-zhi. Institute of Burn Research, Southwestern Hospital, The Third Military Medical University, Institute of Organ Transplantation Research of Chongqing City, Chongqing, 400038, P. R. China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of continuous renal replacement therapy (CRRT) on the plasma levels of endotoxin and cytokines in severely burned patients with sepsis. **Methods** Ten burn patients who received CRRT and another 10 without CRRT were investigated in terms of the changes in their plasma concentrations of endotoxin and some cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8). **Results** The plasma concentrations of endotoxin and all the cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) after CRRT treatment were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.01$), and the plasma levels of the above factors at all the time points after CRRT treatment than those in patients were evidently lower by routine treatment ($P < 0.05-0.01$). **Conclusion** CRRT treatment could effectively lower the plasma levels of endotoxin and some cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8).

【Key words】 Continuous Renal Replacement Therapy; Endotoxin; Cytokines; Sepsis

烧伤脓毒症和以脓毒症为始动因素的多器官功能衰竭(MOF)是造成烧伤患者死亡的主要原因之一。大面积烧伤患者伤后血浆内毒素、肿瘤坏死因子(TNF α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)等细胞因子浓度大幅度上升,这成为烧伤后多器官功能障碍综合征(MODS)的主要原因。目前,一种新的治疗脓毒症方法—连续肾替代疗法(continuous renal replace-

ment therapy, CRRT)正引起人们的注意,CRRT 能有效清除或减少血浆内毒素和细胞因子,减轻 MODS 的程度和降低死亡率。作者对本单位收治的 20 例烧伤脓毒症患者采取常规治疗及 CRRT,并进行对比性分析,以期找到治疗烧伤脓毒症的新方法。

资料与方法

1. 一般资料及分组:2001 年 6 月~10 月笔者单位收治的大面积烧伤(>50% TBSA)并确诊为脓毒症的患者。按发生脓毒症的先后顺序采用随机分组方法分为 CRRT 组(10 例)和常规治疗组(10 例)。CRRT 组采用常规治疗+CRRT 治疗。所有患者伤前均无代谢性疾病及心、肝、肾等疾病,并排除化学烧伤、电击伤、合并伤和代谢性疾病。脓毒症诊断标准见参考文献[1]。

2. 治疗方法:CRRT 开始时间为确诊脓毒症时。选用股静脉作为静脉导管留置部位,采用连续静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)模式,进行床旁 CRRT,12 h/d,连续

安凯舒

谷氨酰胺颗粒

新型创伤修复促进剂
高分解代谢抑制剂

基金项目:全军医药卫生科研基金课题(011066)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所(李洪彬现在漳州市解放军第一七五医院烧伤科,363000)

治疗 3 d, 置换液注入方式采用前稀释。透析过程中血液流量 100 ml/min, 置换液流量 1 500 ml/min, 透析液流量 2 000 ml/min。

3. 血滤器及静脉导管: 采用 PRISMA 血液透析机(瑞士 Hospal 公司)和 M60 滤器(法国 Meyzieu 公司), 透析膜为 0.6 m² 聚丙烯腈膜; 滤器中心为结合多粘菌素 B 的聚苯乙烯纤维柱。静脉导管为 18 cm 单针双腔静脉导管(美国 Arrow International 公司)。

4. 抗凝剂及置换液: 使用前透析机先以浓度为 4 017 U/L 的肝素钠等渗盐水预冲 30 min。然后以标准肝素钠首剂 1 000 ~ 2 000 U 从抗凝剂专用通道推注, 之后以肝素钠 500 ~ 1 000 U/h (5 ~ 15 U · kg⁻¹ · h⁻¹) 持续静脉滴注。透析过程中不断调整肝素用量, 使活化部分凝血激酶时间维持在 25 ~ 35 s。对术后患者或血小板计数 < 50 000 × 10⁹/L 者, 则使用速避凝(低分子肝素钙, 法国 Sanofi Winthrop 公司)抗凝。速避凝剂量和调整指标与肝素钠相同。置换液采用 Port 配方(碳酸氢盐溶液)^[2]。CRRT 过程中电解质液用量需根据血生化结果随时调整。透析液配制参照置换液配方进行。

5. 检测指标: CRRT 组于确诊脓毒症时、CRRT 后 1、2、6、12、36、60 h (表示为 0、1、2、6、12、36、60 h), 常规治疗组于确诊脓毒症时及确诊后 12、36、60 h (表示为 0、12、36、60 h) 各抽取 4 ml 静脉血进行内

毒素和细胞因子浓度检测。内毒素检测采用基质偶氮显色鲎试剂法, 使用 EDS-99 内毒素检测仪进行定量检测。细胞因子浓度测定选用双抗体夹心 ELISA 法, 使用 Biorad Model 550 全自动定量检测酶标仪(美国 Biorad 公司)进行测定。

6. 统计学处理: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 *t* 检验。

结 果

1. 内毒素浓度变化: CRRT 组开始透析后内毒素浓度迅速下降, 尤以治疗开始后 1 h 内下降速度最快, 降幅达 70%。常规治疗组在确诊脓毒症后血浆内毒素水平缓慢上升, 60 h 升幅为 15%, 两组浓度变化差异有非常显著性意义 (*P* < 0.01), 见表 1。

2. TNF α 浓度变化: CRRT 组在开始透析后 60 h TNF α 浓度较治疗前下降 78.3%, 但仍高于正常值 (< 100 pg/ml)。在 CRRT 过程中 TNF α 浓度有短暂上升。常规治疗组 60 h 后 TNF α 浓度上升 9.4%。两组浓度变化差异有非常显著性意义 (*P* < 0.01), 见表 2。

3. IL-1 β 浓度变化: CRRT 组透析后, 血浆 IL-1 β 浓度逐渐下降, 60 h 后血浆 IL-1 β 浓度较治疗前下降 70%, 但仍高于正常值 (< 10 pg/ml)。常规治疗组 60 h 后 IL-1 β 浓度上升幅度为 14.7%。两组浓度变化差异有非常显著性意义 (*P* < 0.01), 见表 3。

表 1 脓毒症患者透析后血浆内毒素水平变化 (EU/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Change of plasma endotoxin level (EU/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	确诊脓毒症后时间(h)						
		0	1	2	6	12	36	60
CRRT 组	10	0.770 ± 0.397	0.238 ± 0.174 ^{△△}	0.102 ± 0.097 ^{△△}	0.028 ± 0.017 ^{△△}	0.022 ± 0.019 ^{*△△}	0.017 ± 0.012 ^{*△△}	0.014 ± 0.011
常规治疗组	10	0.694 ± 0.315	-	-	-	0.754 ± 0.375	0.721 ± 0.341	0.797 ± 0.472

注: 与常规治疗组比较, * *P* < 0.01; 与 CRRT 前比较, △△ *P* < 0.01

表 2 脓毒症患者透析后血浆 TNF α 水平变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Change of plasma TNF α level (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	确诊脓毒症后时间(h)						
		0	1	2	6	12	36	60
CRRT 组	10	986 ± 373	923 ± 547	759 ± 421 [△]	1 103 ± 609	1 228 ± 790 ^{*△}	457 ± 225 ^{*△△}	214 ± 126 ^{*△△}
常规治疗组	10	1 074 ± 759	-	-	-	1 093 ± 825	1 128 ± 629	1 176 ± 537

注: 与常规治疗组比较, * *P* < 0.01; 与 CRRT 前比较, △ *P* < 0.05, △△ *P* < 0.01

表 3 脓毒症患者透析后血浆 IL-1 β 水平变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Change of plasma IL-1 β level (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	确诊脓毒症后时间(h)						
		0	1	2	6	12	36	60
CRRT 组	10	287.8 ± 149.2	236.9 ± 147.3	264.5 ± 156.7	250.3 ± 152.5	192.2 ± 89.8 ^{*△△}	135.9 ± 82.3 ^{*△△}	86.9 ± 38.2 ^{*△△}
常规治疗组	10	279.4 ± 135.9	-	-	-	289.2 ± 130.7	306.3 ± 138.4	323.4 ± 145.7

注: 与常规治疗组比较, * *P* < 0.01; 与 CRRT 前比较, △△ *P* < 0.01

表 4 脓毒症患者透析后血浆 IL-6 水平变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Change of plasma IL-6 level (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	确诊脓毒症后时间(h)						
		0	1	2	6	12	36	60
CRRT 组	10	569.2 ± 237.4	639.0 ± 265.4	517.2 ± 259.5	367.4 ± 182.7 [△]	196.3 ± 140.1 ^{*△△}	154.8 ± 67.8 ^{*△△}	107.3 ± 38.2 ^{*△△}
常规治疗组	10	515.7 ± 225.9	-	-	-	519.2 ± 236.7	567.4 ± 192.3	621.5 ± 162.9

注:与常规治疗组比较, * P < 0.01; 与 CRRT 前比较, △ P < 0.05, △△ P < 0.01

表 5 脓毒症患者透析后血浆 IL-8 水平变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Change of plasma IL-8 level (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	确诊脓毒症后时间(h)						
		0	1	2	6	12	36	60
CRRT 组	10	595.2 ± 187.4	285.2 ± 143.7 ^{△△}	278.7 ± 134.9 ^{△△}	241.2 ± 107.3 ^{△△}	195.9 ± 107.3 ^{*△△}	158.3 ± 96.7 ^{*△△}	125.5 ± 67.3 ^{*△△}
常规治疗组	10	522.7 ± 196.7	-	-	-	542.3 ± 186.7	559.2 ± 160.2	570.1 ± 195.3

注:与常规治疗组比较, * P < 0.01; 与 CRRT 前比较, △△ P < 0.01

4. IL-6 浓度变化:CRRT 组在透析开始 2 h 后 IL-6 浓度逐渐下降,至透析 60 h 时 IL-6 浓度与治疗前比较下降 81.2%,但仍高于正常值 (< 10 pg/ml)。常规治疗组治疗 60 h 后,IL-6 浓度升高幅度为 20.5%。两组浓度变化差异有非常显著性意义 (P < 0.01),见表 4。

5. IL-8 浓度变化:CRRT 组 IL-8 浓度在透析后迅速下降,1 h 降幅达 52%。透析 60 h 时浓度为治疗前浓度的 25%,但仍高于正常值 (< 10 pg/ml)。常规治疗组 60 h 后 IL-8 浓度升高 9%。两组浓度变化差异有非常显著性意义 (P < 0.01),见表 5。

讨 论

1. 内毒素是烧伤后导致 MOF 的主要原因之一。内毒素分子量较大 [(1 ~ 20) × 10⁶],不能从滤过膜孔通过,只能通过吸附将其清除。多粘菌素 B 是公认的具有抗内毒素活性的抗生素,它与内毒素的类脂 A 结合后能使内毒素失活^[3],但肾毒性和神经毒性限制了其全身性应用。经过技术创新,将多粘菌素 B 与聚苯乙烯纤维柱结合后,通过体外循环清除内毒素具有较好效果^[4,5]。同时,具疏水性的聚丙烯腈膜对内毒素也有一定吸附能力^[6]。本实验入选患者烧伤面积大,病情重,CRRT 组和常规治疗组内毒素测定值均已超过国内文献报道的烧伤患者死亡组内毒素水平^[7]。由于 CRRT 组使用的滤器吸附柱纤维数量达到 5 000 ~ 6 000 条,血液进入吸附柱后与纤维接触很充分,内毒素被大量吸附,导致血液循环游离的内毒素减少。因此,CRRT 开始后血浆内毒素浓度迅速下降。在随后的血滤过程中,因结合多粘菌素 B 的聚苯乙烯纤维柱对内毒素吸附力强大,血浆内毒素浓度不断下降,CRRT 60 h 浓度与

治疗前比较下降 98%。Hirohiko 等^[8]的研究结果与本实验相似。同时,由于多粘菌素 B 与纤维结合很牢固,故多粘菌素 B 不会从纤维柱上释放进入血液,从而确保了治疗的安全性。说明多粘菌素 B 与聚苯乙烯纤维柱结合后在体外循环中对内毒素有强大吸附能力,故 CRRT 可显著降低血浆内毒素水平。

2. 本组 10 例 CRRT 患者血浆 IL-1β 和 IL-8 值分别为 250 pg/ml 和 500 pg/ml,分子量 17 kDa (17 × 10³) 和 8 kDa (8 × 10³),能顺利通过滤过膜孔,CRRT 开始后血浆 IL-1β 和 IL-8 浓度逐渐下降,60 h 后降幅为 70% 和 75%。由于 IL-8 分子大小只有 IL-1 分子量的 1/2,分子通过膜孔速度更快,说明分子量大小是影响 CRRT 对细胞因子清除能力强弱的决定性因素之一。TNFα 是脓毒症发病过程中的关键性介质,其活性分子是由 3 个单体组成的三聚体,分子量为 51 kDa (51 × 10³)^[8],不能通过滤过膜孔。IL-6 分子量为 26 kDa (26 × 10³),通过滤过膜孔也较困难。因此 TNFα 和 IL-6 体外清除方式均以吸附为主^[9]。在 CRRT 全过程中,TNFα 和 IL-6 血浆浓度变化呈现下降、升高、再下降的特殊现象。出现这种现象的原因可分析为:(1) 尽管聚丙烯腈膜对细胞因子的吸附能力在 2 h 后逐渐饱和,但由于细胞因子的网络性,有效清除 IL-1β 和 IL-8,可切断其他因子对巨噬细胞分泌释放 TNFα 和 IL-6 的促进作用。(2) 对内毒素血症患者而言,迅速、大幅度降低血浆内毒素水平,可使通过内毒素作用而分泌释放的 TNFα 和 IL-6 大量减少。在细胞因子总量不再明显增加的情况下,通过机体自身的清除机制可使细胞因子水平下降。另外,CRRT 期间出现 TNFα 和 IL-6 浓度短期内升高的原因,可能是消毒透析器、

管道残存的环氧乙烷和透析器、管道中可溶性成分等物质,在透析中进入人体后影响细胞因子的产生和释放。尽管如此,经过 60 h CRRT 后血浆细胞因子仍低于治疗前水平。

3. 从以上分析可以看出,经过长时间的 CRRT 后,体内细胞因子可通过多种途径被有效清除,最终其血浆浓度与治疗前比较有较大幅度下降,这对于减轻全身性炎症反应具有较大意义。CRRT 作为一种降低血浆内毒素水平的有效辅助治疗措施,仍需与手术切痂植皮、抗感染等常规治疗措施相结合,这样烧伤脓毒症患者病情才能得到最大限度的稳定。由于内毒素入血后会反馈性地促进肠道中毒素和细菌持续入血,形成恶性循环,因此在内毒素血症的早期就应该采取有效措施,尽快降低血浆内毒素水平。全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的病理生理反应包括 4 个阶段^[9],早期诊断和干预 SIRS 可能是防治 SIRS 的关键^[10,11]。大面积烧伤患者在伤后体内炎症级联反应尚未进入瀑布效应阶段前,及时应用 CRRT 能有效控制 SIRS,预防 MODS 的发生或减轻器官功能损害的程度,从而使患者病情最大程度得到稳定,为手术治疗赢得宝贵时间。

参 考 文 献

- 1 彭毅志,肖光夏. 42 年严重烧伤全身性感染的防治经验. 中华烧伤杂志, 2001, 4: 93 - 95.
- 2 季大玺. 连续性动静脉血液滤过的临床应用进展. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1993, 2: 331 - 336.
- 3 Niwa M, Vmeda M, Ohashi K. Inactivation and immobilization of endotoxin. A novel endotoxin binding substance, polymyxin-separase. Jpn J Med Sci Biol, 1982, 35: 114 - 115.
- 4 Hanasawa K, Tani T, Kodama M. New approach to endotoxin and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. Surg Gynecol Obstet, 1989, 168: 323 - 331.
- 5 Aoki H, Yoshioka T, Tani T, et al. Fundamental study on detoxifying capacity by endotoxin adsorbing materials. Jpn J Artif Organs, 1988, 17: 583 - 586.
- 6 Pascual M, Schifferli JA, Pannatier JG, et al. Removal of complement factor D by adsorption on polymethacrylate dialysis membrane. Nephrol Dial Transplant, 1993, 8: 1305.
- 7 黎鳌, 主编. 烧伤治疗学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 264.
- 8 Hirohiko Aoki, Masashi Kodama, Tohru Tani, et al. Treatment of sepsis by fiber. The American Journal of Surgery, 1994, 167: 412 - 417.
- 9 Yao YM, Sheng ZY, Tian HM, et al. The association of circulation endotoxemia with the development of multiple organ failure in burned patients. Burns, 1995, 21: 255 - 258.
- 10 姚咏明, 盛志勇. MODS 抗炎治疗研究的反思. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 456 - 458.
- 11 沈戈, 江观玉. 新世纪国内 SIRS 和 MODS 防治研究的反思与展望. 中国危重病急救医学, 2001, 11: 520 - 522.

(收稿日期: 2002 - 03 - 25)

(本文编辑: 张 红)

· 警钟 ·

对湿润烧伤膏的几点看法

徐敏

湿润烧伤膏问世以来,出现了以感染为主的种种问题,笔者愿提出一些看法以供讨论。

1. 据该药说明书介绍,应用湿润烧伤膏有医疗条件不受限制、患者痛苦小、医疗费用低等特点。使用该药,要求涂于创面 1 mm 厚,每 3 ~ 4 h 刮药 1 次。但实际情况为:(1)反复涂刮,增加感染机会;(2)药膏厚度很薄,涂刮时触及创面引起疼痛;(3)操作繁琐,工作量大;(4)用药量大,费用不低;(5)容易沾污床单、衣物,患者活动受限;(6)具有浓烈的气味。可见,实际应用与宣传相去甚远。

2. 有人认为,在该药作用下,深度创面中“皮钉”的生长速度为 0.5 mm/d,直径 20 cm 以内、无皮肤附件存在的Ⅲ度

创面,可借助边缘上皮蔓延封闭创面。照此计算,如此大的创面需要 200 d 才能愈合。这种创面是否真能靠外用药物使其愈合;即使最终愈合,又有何价值?创面长期存在,增加感染机会,愈后瘢痕严重,增添患者痛苦。何不尽早手术消灭创面,避免不必要的“马拉松”治疗。

3. Ⅲ度四分法为国际上惯用的烧伤诊断标准。有人在美国应用湿润烧伤膏时采取“Ⅲ度六分法”,把属于Ⅲ度四分法中的深Ⅱ度划为“浅Ⅲ度”。当今,疾病诊断标准趋于国际化,而同一国家,诊断标准尚在使用,随意推出一种容易混淆的新标准,易在指导治疗、评价疗效方面造成人为的混乱。

(收稿日期: 2001 - 02 - 06)

(本文编辑: 赵 云)

作者单位: 224003 盐城工学院卫生所