



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.013

• 论著 •

连续性肾脏替代治疗对老年脓毒症患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1、T 淋巴细胞亚群水平及预后的影响

鲁杰 马国祥 熊纭辉 丁茜萍

[摘要] **目的** 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)对老年脓毒症患者血清可溶性髓系细胞触发受体(sTREM)-1、T 淋巴细胞亚群水平及预后的影响。**方法** 纳入 2016 年 2 月~2018 年 3 月于我院就诊的老年脓毒症患者 90 例,采用随机数表法将其分为观察组和对照组,每组各 45 例,对照组患者给予常规治疗,观察组患者在对照组的基础上联合 CRRT 治疗,两组患者均连续治疗 1 周。比较两组患者治疗前后炎症因子、免疫球蛋白(Ig)、T 淋巴细胞亚群、血清 sTREM-1 水平变化及预后情况。**结果** 治疗后观察组患者 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、降钙素原(PCT)水平、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值、急性生理与慢性健康(APACHEII)评分、血清 sTREM-1 水平均低于同期对照组,IgA、IgG、IgM 水平、氧合指数均高于同期对照组($P < 0.05$)。但两组患者病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** CRRT 能明显降低老年脓毒症患者血清 sTREM-1 水平,改善其 T 淋巴细胞亚群表达,值得在临床中推广应用。

[关键词] 老年脓毒症; 连续性肾脏替代治疗; 炎症因子; 可溶性髓系细胞触发受体-1; T 淋巴细胞亚群; 病死率

Effect of continuous renal replacement therapy on serum soluble myeloid cell trigger receptor-1, T lymphocyte subsets and prognosis in elderly patients with sepsis Lu Jie, Ma Guoxiang, Xiong Yunhui, Ding Xiping. Department of Emergency, Shenzhen Bao'an People's Hospital (Group), the Third People's hospital, Shenzhen 518103, China

[Abstract] **Objective** To study the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) on serum soluble myeloid cell trigger receptor (sTREM)-1, T lymphocyte subsets and prognosis in elderly patients with sepsis. **Methods** A total of 90 elderly patients with sepsis who were admitted to our hospital from February 2016 to March 2018 were selected, and they were divided into observation group and control group by random number table method with 45 cases in each group. The control group were given routine treatment, and the observation group were combined with CRRT on the basis of the control group. Both of the two groups were treated continuously for 1 week. The levels of inflammatory factors, immunoglobulin (Ig), T lymphocyte subsets, serum sTREM-1 and prognosis of the two groups were compared before and after treatment. **Results** After the treatment, the levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α , procalcitonin (PCT), CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocyte, CD4⁺/CD8⁺ T lymphocyte ratio, acute physiology and chronic health (APACHE II) score and serum sTREM-1 in the observation group were lower than those of the same time in the control group, the levels of IgA, IgG, IgM and oxygenation index were higher than those of the same time in the control group ($P < 0.05$). But there was no significant difference of fatality rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CRRT can significantly reduce the level of serum sTREM-1 and improve the expression of T-lymphocyte subsets in elderly patients with sepsis, which is worth popularizing in clinical practice.

[Key words] Sepsis in the elderly; Continuous renal replacement therapy; Inflammatory factors; Soluble myeloid cell trigger receptor-1; T-lymphocyte subsets; Fatality rate

脓毒症主要是由细菌或其他原发性感染病灶所导致的全身炎症反应综合征,在老年患者中,极易发生病

情恶化,最终导致患者死亡^[1-3]。连续性肾脏替代治疗(CRRT)是治疗脓毒症的常用手段,其主要通过体外循环血液净化的方式连续、缓慢清除水和溶质,在降低脓毒症病死率方面有一定作用^[4]。可溶性髓系细胞触发受体(sTREM)-1 作为新型炎症继发受体,可通过

机体的炎症信号通路促使炎症反应加剧对机体细胞造成损伤,导致脓毒症病情加重^[5]。T 淋巴细胞源自骨髓的多能干细胞,在淋巴和血液循环系统的辅助下分布至人体免疫器官和组织中,是反映机体免疫功能的重要指标^[6]。本研究旨在探讨 CRRT 对老年脓毒症患者血清 sTREM-1、T 淋巴细胞亚群水平及预后的影响。

对象与方法

1. 对象:2016 年 2 月~2018 年 3 月于我院就诊的老年脓毒症患者 90 例。脓毒症诊断标准^[7](符合以下 2 项或 2 项以上即可确诊):(1)体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 $\leq 36^{\circ}\text{C}$;(2)脉搏 ≥ 90 次/分钟;(3)呼吸 > 20 次/分钟;(4)外周血白细胞计数 $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$ 。排除标准:(1)脓肿、脑膜炎、蜂窝织炎、泌尿系统感染等引起的脓毒症;(2)合并严重血液系统疾病;(3)入院前使用过抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂等;(4)合并肿瘤或免疫系统疾病。采用随机数表法将 90 例患者分为观察组和对照组,每组各 45 例,两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,患者及家属均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:根据血液或其余体液微生物培养结果给予对照组患者早期广谱抗生素(美罗培南 0.5 g 每 8 h 1 次静脉滴注)、液体复苏(以 30 ml/kg 晶体溶液输注,积极检测血乳酸浓度以指导用量)、预防应激性溃疡(留置胃管,经胃管内注入氢氧化铝及氢氧化镁混合物,每小时 30~60 ml)、控制血糖(胰岛素皮下注射,每 1~2 h 监测 1 次血糖,胰岛素使用剂量根据患者情况调整,血糖稳定后每 4 h 监测 1 次)、纠正电解质紊乱(若持续呕吐或明显脱水,则需静脉补充 5%~10% 葡萄糖盐水及其他相关电解质,必要时可给予氯丙嗪 25~100 mg 每日 1 次肌肉注射)、机械通气[使用同步间歇指令性通气模式,根据患者不同呼吸潮气量及呼吸频率对参数予以调节,维持动脉二氧化碳分压(PaCO_2) 35~45 mmHg,血氧饱和度 $\geq 92\%$]。观察组患者在对照组的基础上于入院次日行 CRRT:

选择股静脉作为血管通路,使用股静脉无菌留置管(美国 Quinton 公司)、血液净化仪(日本株式会社 JIMRO)、一次性血液透析滤过器(德国贝朗公司,透析器的膜面积为 1.0 m^2)构建体外循环,采用连续性静脉-血液滤过的模式进行,每 12 h 更换滤器,血液滤过置换液(规格:2 000 ml,上海长征富民金山制药有限公司,国药准字 H10940221)的剂量为 4 000 ml,将其稀释加热至 37°C 后输注(置换液的流量为 1.5 L/h)。其中血流量应控制在 145~195 ml/min,超滤率在 3 000~4 000 ml/h,CRRT 的持续时间为 48 h,每周 2 次。两组患者均连续治疗 1 周。

(2)观察指标:分别收集两组患者治疗前及治疗后第 8 天清晨空腹静脉血 8 ml,静置 20 min 后,以 3 000 r/min 离心 20 min,提取上层清液储存于冷冻箱中,检测以下指标:①炎症因子:包括血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、降钙素原(PCT);CRP 和 TNF- α 均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,PCT 采用武汉明德生物研发生产的 QMT8000 PCT 分析仪检测,检测方法为发光免疫法(ILMA),试剂盒均由上海吉至生化科技有限公司提供。②免疫球蛋白(Ig):采用全自动生化分析仪(AU5811,美国贝克曼公司)检测患者 IgA、IgG、IgM 水平。③T 淋巴细胞亚群:采用免疫比浊法检测外周血 T 淋巴细胞亚群中 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ T 淋巴细胞、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ T 淋巴细胞比值。④急性生理与慢性健康(APACHE II)评分与氧合指数:分别记录两组患者治疗前后急性生理评分、年龄评分和慢性健康评分,APACHE II 评分=急性生理评分+年龄评分+慢性健康评分;同时记录动脉血氧分压和吸氧浓度,氧合指数=动脉血氧分压/吸氧浓度。⑤血清 sTREM-1 水平:采用 ELISA 测定 sTREM-1 水平,所用试剂盒由上海吉至生化科技有限公司提供。⑥记录患者 28 d 病死率。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (天)	APACHE II 评分 (分)	病因[例, (%)]		病情分期[例, (%)]	
						胆囊炎、 胰腺炎、腹膜炎	重症 肺炎	脓毒 血症期	脓毒症 休克期
观察组	45	26/19	62.83 \pm 8.14	7.18 \pm 1.64	19.75 \pm 2.23	12(26.67)	33(73.33)	27(60.00)	18(40.00)
对照组	45	30/15	64.13 \pm 7.52	7.21 \pm 1.38	19.68 \pm 2.81	17(37.78)	28(62.22)	25(55.56)	20(44.44)
χ^2/t 值		0.756	0.787	0.094	0.131		1.272		0.182
P 值		0.384	0.433	0.925	0.896		0.259		0.669

结 果

1. 两组患者炎症因子水平比较:两组患者治疗前 CRP、TNF- α 和 PCT 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 CRP、TNF- α 和 PCT 水平均低于同组治疗前,且观察组上述指标均低于同期对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	CRP(ng/ml)	TNF-α(pg/L)	PCT(ng/L)
对照组	治疗前	45	9.18 ± 0.52	114.07 ± 7.73	9.63 ± 0.91
	治疗后	45	5.09 ± 0.41 ^a	86.29 ± 3.90 ^a	4.54 ± 0.70 ^a
观察组	治疗前	45	9.26 ± 0.74	110.52 ± 6.59	9.50 ± 0.85
	治疗后	45	3.60 ± 0.57 ^{ab}	72.44 ± 3.13 ^{ab}	3.28 ± 0.37 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同期对照组比较,^b $P<0.05$

2. 两组患者 Ig 水平比较:两组患者治疗前 IgA、IgG、IgM 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 IgA、IgG、IgM 水平均高于同组治疗前,且观察组上述指标均明显高于同期对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 Ig 水平比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	IgA	IgG	IgM
对照组	治疗前	45	0.70 ± 0.14	6.80 ± 0.93	0.86 ± 0.13
	治疗后	45	0.97 ± 0.16 ^a	8.37 ± 0.99 ^a	1.22 ± 0.17 ^a
观察组	治疗前	45	0.68 ± 0.15	6.84 ± 0.92	0.85 ± 0.17
	治疗后	45	1.25 ± 0.20 ^{ab}	10.58 ± 1.13 ^{ab}	1.53 ± 0.20 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同期对照组比较,^b $P<0.05$

3. 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较:两组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值均低于同组治疗前,观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值均低于同期对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	CD3 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值
对照组	治疗前	45	311.86±22.83	1.26±0.41	4.86±0.28	0.78±0.09
	治疗后	45	128.64±11.67 ^a	0.91±0.10 ^a	3.71±0.20 ^a	0.51±0.07 ^a
观察组	治疗前	45	310.84±23.45	1.28±0.37	4.83±0.32	0.81±0.14
	治疗后	45	63.25±9.32 ^{ab}	0.53±0.08 ^{ab}	2.40±0.15 ^{ab}	0.24±0.03 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同期对照组比较,^b $P<0.05$

4. 两组患者 APACHE II 评分与氧合指数比较:两组患者治疗前 APACHE II 评分、氧合指数比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 APACHE II 评分均低于同组治疗前,氧合指数均高于同组治疗前,且观察组患者 APACHE II 评分低于同期对照组,氧合指数高于同期对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组 APACHE II 评分与氧合指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)	氧合指数	
对照组	治疗前	45	19.68 ± 2.81	180.50 ± 20.08
	治疗后	45	14.24 ± 4.18 ^a	204.61 ± 10.37 ^a
观察组	治疗前	45	19.75 ± 2.23	178.49 ± 18.12
	治疗后	45	10.79 ± 3.25 ^{ab}	220.10 ± 8.24 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同期对照组比较,^b $P<0.05$

5. 两组患者血清 sTREM-1 水平比较:治疗前观察组患者血清 sTREM-1 水平为 (66.48 \pm 8.30) pg/L,对照组为 (67.25 \pm 7.96) pg/L,两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后观察组患者血清 sTREM-1 水平为 (41.37 \pm 4.62) pg/L,对照组为 (49.85 \pm 5.10) pg/L;两组患者治疗后血清水平 sTREM-1 均明显低于同组治疗前,且观察组患者血清 sTREM-1 水平均低于同期对照组 ($P<0.05$)。

6. 两组患者预后情况:两组患者治疗期间均无死亡病例。在治疗后 28 d 内,观察组有 1 例因急性呼吸窘迫综合征死亡,1 例因急性肾损伤死亡,分别发生于治疗后第 10 d 和 14 d,病死率为 4.44%;对照组有 1 例因多脏器功能衰竭诱发脓毒症休克死亡,2 例因急性呼吸窘迫综合征死亡,2 例因急性肾损伤死亡,分别发生于治疗后第 9 d、9 d、14 d、10 d、15 d,病死率为 11.11%;两组患者病死率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.394, P = 0.238$)。

讨 论

脓毒症作为临床常见的感染性疾病之一,其主要机制是机体受到感染后炎症级联式放大,患者出现全身炎症反应和代偿性抗炎反应,导致机体免疫功能受到抑制,最终引发多器官功能衰竭^[8-9]。而在老年脓毒症患者中,由于其身体机能衰退、对致病菌的抵抗力差、免疫功能低下等因素,预后更差^[10]。

CRRT 治疗脓毒症的主要原理是模拟肾小球滤过作用,将机体内多余的水分和溶质采用对流传运的方式排出体外,从而达到血液净化的目的^[11]。置换液输入过程具有滤过率稳定、溶质转运率高、清除率较高的特点,可有效消除对机体内的毒素与炎性介质,达到控制全身炎症反应、维持内环境稳定、保护脏器及血管内皮细胞功能的作用^[12]。王扬等^[13]研究证实 CRRT 能明显改善脓毒血症的病情严重程度,改善患者预后。王绍红等^[14]研究报道 CRRT 可改善老年脓毒症患者微循环状态,降低血清炎症因子水平,促使患者身体各项机能恢复。

sTREM-1 属于 Ig 家族中的一员,由细胞表面的 TREM-1 经过蛋白酶水解后生成,能够快速结合糖蛋

白配体释放到血液和体液中,加剧血清中炎症因子对脓毒症患者主要内脏器官组织的浸润,造成患者上皮细胞损伤及血流动力学失衡。T 淋巴细胞亚群失调导致炎症介质向抗炎反应转移,与此同时组织细胞凋亡与免疫失调又引发 T 淋巴细胞亚群对特异性抗原刺激无反应性增殖,形成恶性循环。

本研究结果显示,两组患者治疗后 CRP、TNF- α 、PCT、sTREM-1 水平均低于同组治疗前,患者血清 CRP、TNF- α 、PCT、sTREM-1 水平均低于同期对照组,提示 CRRT 可更加明显地改善炎症反应,可能是由于 CRRT 能够给患者机体所需提供充足的能量,提高体外循环,药物能通过血液循环系统快速作用于炎症反应部位,抑制炎症细胞产生蛋白酶、炎症介质和氧化物,从而减少血清 CRP、TNF- α 、PCT 和 sTREM-1 的表达^[15]。本研究中接受 CRRT 治疗的患者 Ig 和 T 淋巴细胞亚群指标水平的调节方面均优于常规治疗患者,可能是由于 CRRT 通过高效清除患者血浆中大量炎症介质,同时维持机体酸碱平衡和内环境稳定,阻断炎症反应的发生,从而减少对免疫细胞功能的影响^[16]。此外,两组患者病死率比较差异无统计学意义,CRRT 并未体现出这方面的优势。由于本研究样本量较小、研究时间较短,未对 CRRT 并发症进行观察,今后有待联合多中心扩大样本量进一步探讨。

综上所述,CRRT 能明显降低老年脓毒症患者血清 sTREM-1 水平,改善其 T 淋巴细胞亚群表达,值得在临床中推广应用。

参 考 文 献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock [J]. Intensive Care Med, 2017, 45(3):304-377.
- [2] Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, et al. Pathophysiology of Sepsis [J]. Anesth Intensiv Notf, 2015, 50(2):114-122.
- [3] 谢文源,朱德才,覃小兰. 568 例脓毒症患者感染诊疗情况分析 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3):190-192.
- [4] 邹蕾,黄志远,高燕,等. 连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流对严重脓毒症患者炎症应激和肾功能及微循环的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14(10):1543-1547.
- [5] 罗运山,刘易林,邓霞梅,等. 可溶性髓样细胞触发受体 1、降钙素原、C-反应蛋白在脓毒症中的临床价值 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17):2861-2863.
- [6] 梁伟智,陈灿,李理,等. 免疫功能对脓毒症患者预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12):1128-1131.
- [7] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9):567-588.
- [8] 阎锡新,晁君善. 脓毒症抗感染治疗时机 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9):678-680.
- [9] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5):486-489.
- [10] 张苏宁,崔琢,方玉明. 老年重症脓毒症预后评估方法研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(7):1103-1105.
- [11] 张蓉. 连续性肾脏替代疗法联合 DNA 免疫吸附治疗系统性红斑狼疮的临床观察 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10):697-699.
- [12] Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(4):219-227.
- [13] 王扬,陈军,詹英. 连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症血症的救治疗效 [J]. 重庆医学, 2016, 45(8):1070-1071.
- [14] 王绍红,刘金涛,袁通梅,等. CRRT 在老年脓毒症治疗中的应用效果及其对血清炎症因子水平的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(42):97-98.
- [15] Cao C, Ma T, Chai YF, et al. The role of regulatory T cells in immune dysfunction during sepsis [J]. World J Emerg Med, 2015, 6(1):5-9.
- [16] 孔令宇,席懿,马文婷,等. 连续性肾脏替代治疗对脓毒症患者 CD8⁺ T 淋巴细胞功能的影响 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(11):36-40.

(收稿日期:2019-12-16)

(本文编辑:余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅《临床内科杂志》

《临床内科杂志》是由湖北省卫生健康委员会主管、湖北省医学会主办的内科学类综合性学术期刊,创刊于 1984 年,以广大临床内科医生为主要读者对象,以“更新知识和提高内科医师的诊治水平”为办刊宗旨,报道内科各专业领先的科研成果和临床经验,内容密切结合内科临床实践,对内科临床工作有很强的指导作用,杂志的总体设计和学术导向有着鲜明的特色。本刊辟有综述与讲座、论著、论著摘要、临床诊治经验与教训、病例报告、临床基础研究、继续教育园地、临床诊疗指南(解读)等栏目。结合我国重要卫生事件和临床工作的需要以及国际医学发展的动态,每期选定一个颇受临床医生关注的专题,并约请国内知名专家为之撰写专题讲座和综述,刊出具有导向性的综述与讲座类文章是本刊的特色,在国内众多的同类期刊中独树一帜。

《临床内科杂志》是内科领域中综合实力较强、并在内科同类期刊中排名较前的期刊,是全国中文内科学类核心期刊,国家科学技术部中国科技论文统计源期刊,并被多家数据库收录。月刊,大 16 开本,72 页,每月 15 号出版,每期定价 12.00 元,全年 144.00 元。国际标准刊号:1001-9057,国内统一刊号:42-1139/R,邮发代号:38-93。

编辑部地址:武汉市武昌区东湖路 165 号;邮政编码:430071;联系电话:027-87893477;本刊网址: <http://www.lcnkzz.com>; E-mail: lcnkzz@sina.com

欢迎投稿! 欢迎订阅!

本刊编辑部