



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.014

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.014>

· 论著 ·

# 脓毒症导致急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗不同干预时机的疗效比较

李晓倩 古惠文 尹鑫 郭力恒

**【摘要】 目的** 探讨脓毒症所致急性肾损伤(AKI)患者不同时机开始连续性肾脏替代治疗(CRRT)的疗效并进一步研究其死亡的独立危险因素。**方法** 回顾性纳入脓毒症所致 AKI 并接受 CRRT 患者 94 例,根据入住 ICU 后首次开始 CRRT 时间将其分为早期组(开始时间 $\leq 12$  h,36 例)和晚期组(开始时间 $> 12$  h,58 例)。根据入院 28 d 死亡情况将所有患者再分为存活组(23 例)与死亡组(71 例)。收集患者一般临床资料及实验室检查指标并进行组间比较。相关因素分析采用二元及多元 logistic 回归分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较生存率。**结果** 早期组入院 28 d 死亡患者比例、ICU 住院天数、器官衰竭数量、出院或死亡前血乳酸水平均低于晚期组( $P < 0.05$ )。调整混杂因素后的二元 logistic 回归分析结果显示,CRRT 时机是脓毒症合并 AKI 患者入院 28 d 死亡的影响因素( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,早期组患者的生存率高于晚期组,但差异没有统计学意义( $P = 0.277$ )。死亡组年龄、序贯性器官功能衰竭(SOFA)评分、急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分、器官衰竭数量、使用血管活性药物患者比例及血乳酸水平均高于存活组( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄和使用血管活性药物均是脓毒症所致 AKI 患者入院 28 d 死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 脓毒症合并 AKI 患者早期开展 CRRT 可缩短治疗时间,改善预后。

**【关键词】** 脓毒症; 连续性肾脏替代治疗; 急性肾损伤**【中图分类号】** R459.7,R692**【文献标识码】** A

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,由机体对感染的反应失调引起,每年影响世界各地数百万人,死亡率高达 35%~40%<sup>[1]</sup>,是严重的医疗保健问题。急性肾损伤(AKI)是脓症患者最常出现的器官功能障碍之一,是 ICU 中急性肾衰竭的首要病因,影响近 50% 的危重感染患者,其中 15%~20% 需要行连续性肾脏替代治疗(CRRT)<sup>[2-4]</sup>。越来越多的证据表明,AKI 增加了脓毒症的风险及其相关的不良结局<sup>[5]</sup>。目前,开始 CRRT 的时机仍未有定论。本研究通过比较 CRRT 介入的不同时机对患者预后的影响,以判断 CRRT 最佳干预时机,为临床治疗提供一定思路。

## 对象与方法

### 1. 对象:回顾性纳入 2017 年 4 月~2021 年 2 月入

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82074216);广州市科技局市院联合资助项目(202102010242)

作者单位:510403 广州,广州中医药大学第二临床医学院(李晓倩);广东省中医院重症医学科(古惠文、尹鑫、郭力恒)

通讯作者:郭力恒,E-mail:lihengguo@gzucm.edu.cn

住广东省中医院 ICU 的脓毒症所致 AKI 并接受 CRRT 患者 94 例,其中男 65 例,女 29 例,年龄 19~94 岁,平均年龄( $71.08 \pm 14.08$ )岁。根据入住 ICU 后首次开始 CRRT 的时间将所有患者分为早期组(开始时间 $\leq 12$  h,36 例)和晚期组(开始时间 $> 12$  h,58 例)。根据入院 28 d 死亡情况将所有患者再分为存活组(23 例)与死亡组(71 例)。纳入标准:(1)年龄 $> 18$  岁;(2)同时符合脓毒症<sup>[6]</sup>及 AKI<sup>[7]</sup>的诊断标准;(3)CRRT 时间 $> 24$  h。排除标准:(1)既往有慢性肾脏病病史;(2)妊娠或哺乳期;(3)因其他原因中断 CRRT。

### 2. 方法

(1)一般临床资料及实验室检查结果收集:包括性别、年龄、原发疾病、感染部位、入院 28 d 死亡情况、ICU 住院及 CRRT 天数、器官衰竭数量、使用血管活性药物情况、治疗前 12 h 内凝血酶原时间(PT)、肝功能相关指标[ALT、总胆红素(TBiL)]、疾病严重程度[序贯性器官功能衰竭(SOFA)及急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分]、治疗前 12 h 内及出院或死亡前的炎症指标[WBC 计数、降钙素原(PCT)、超敏 C

反应蛋白 (hsCRP) ]、血乳酸水平、结局相关指标。

(2) 治疗方法:所有患者均接受西医标准治疗,方案参照 2016 年拯救脓毒症运动 (SSC) 颁布的《脓毒症与脓毒症休克管理国际指南》<sup>[8]</sup>,包括重症监护、控制感染、抗菌药物的选择、血流动力学支持、其他器官支持治疗(机械通气、营养支持、肾脏替代治疗等)及镇静药物等。血液净化治疗均采用连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 模式,治疗时间 > 24 h,治疗剂量和抗凝方式由临床医师根据患者情况决定。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 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  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较  $\chi^2$  检验。相关因素分析采用二元及多元 logistic 回归分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较生存率。以  $P < 0.05$  表示差别有统计学意义。

结 果

1. 早期组和晚期组患者一般临床资料及治疗前 12 h 内实验室检查结果比较:94 例患者中原发疾病为内科疾病 69 例,外科疾病 25 例;感染部位以肺部感染

最多(56 例,59.6%),其次为腹腔感染(26 例,27.7%)、泌尿系感染(4 例,4.3%)、血行感染(3 例,3.2%)及其他感染(2 例,2.1%)。两组患者一般资料及临床资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 早期组和晚期组患者结局指标比较:所有患者 28 d 病死率为 75.5% (71/91)。早期组入院 28 d 死亡患者比例、ICU 住院天数、器官衰竭数量、出院或死亡前血乳酸水平均低于晚期组( $P < 0.05$ )。两组其他结局指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

3. CRRT 时机与入院 28 d 死亡率关系:调整混杂因素后的二元 logistic 回归分析结果显示,CRRT 时机是脓毒症合并 AKI 患者入院 28 d 死亡的影响因素( $P < 0.05$ )。CRRT 开始时间  $\leq 12$  h 患者入院 28 d 死亡率是 CRRT 开始时间  $> 12$  h 的 0.13 倍。见表 3。

4. 早期组和晚期组患者生存曲线分析结果比较:早期组平均生存时间为 10.09 天,晚期组为 8.83 天。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,早期组患者的生存率高于晚期组,但差异没有统计学意义(38.89% 比 15.52%,  $P = 0.277$ )。

5. 存活组和死亡组患者临床资料与结局指标比较:死亡组年龄、SOFA 评分、APACHE II 评分、器官衰

表 1 早期组和晚期组患者一般临床资料及实验室检查结果比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	男性[例,(%)]	年龄(岁)	SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	APACHEII 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	WBC 计数( $10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	PCT(ng/ml)
早期组	36	28(77.8)	70.50(60.50,81.25)	11.36 $\pm$ 4.37	22.72 $\pm$ 6.84	16.484 $\pm$ 9.22	4.76(1.15,57.22)
晚期组	58	37(63.8)	73.50(66.00,83.00)	10.14 $\pm$ 3.92	22.28 $\pm$ 6.24	14.829 $\pm$ 7.73	6.71(1.18,36.28)
$\chi^2/Z/t$ 值		2.036	1.292	1.407	0.325	0.918	0.217
$P$ 值		0.154	0.196	0.163	0.746	0.361	0.828

组别	例数	hsCRP(mg/L)	血乳酸(mmol/L)	ALT(U/L)	TBiL( $\mu$ mol/L)	PT(s)
早期组	36	82.50(34.26,189.41)	2.90(1.70,8.12)	35.50(21.08,109.65)	23.60(9.70,72.00)	17.70(14.40,21.43)
晚期组	58	88.35(30.39,160.04)	2.60(1.63,4.38)	28.40(16.25,75.50)	16.50(11.20,29.92)	16.80(15.50,19.10)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.390	0.482	1.408	0.863	0.071
$P$ 值		0.696	0.624	0.159	0.388	0.943

表 2 早期组和晚期组患者结局指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	入院 28 d 死亡 [例,(%)]	ICU 住院 天数(天)	CRRT 天数 (天)	器官衰竭数量 (个, $\bar{x} \pm s$ )	WBC 计数 ( $10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	PCT (ng/ml)	hsCRP (mg/L)	血乳酸 (mmol/L)
早期组	36	22 (61.1)	7.50 (2.75,14.25)	3.50 (2.00,9.50)	3.36 $\pm$ 1.10	16.37 $\pm$ 11.20	2.86 (1.00,9.40)	55.90 (35.56,147.23)	2.70 (1.40,6.00)
晚期组	58	49 (84.5)	11.50 (5.25,16.75)	4.00 (2.00,10.00)	3.79 $\pm$ 0.93	18.58 $\pm$ 13.50	4.39 (1.65,17.56)	67.29 (45.58,138.30)	6.30 (3.23,14.25)
$\chi^2/Z/t$ 值		6.565	2.068	1.650	2.038	0.690	1.574	0.417	3.427
$P$ 值		0.010	0.039	0.869	0.044	0.491	0.116	0.677	<0.001

表 3 CRRT 时机与入院 28 d 死亡的二元 logistic 回归分析结果

变量	未调整模型			模型 1			模型 2		
	OR 值	95% CI	$P$ 值	OR 值	95% CI	$P$ 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
CRRT 开始时间 $\leq 12$ h									
		对照			对照			对照	
CRRT 开始时间 $> 12$ h	0.290	0.109 ~ 0.767	0.013	0.263	0.089 ~ 0.775	0.015	0.130	0.024 ~ 0.701	0.018

注:模型 1:调整年龄、性别;模型 2:调整年龄、性别、SOFA 评分、APACHE II 评分、血乳酸、血钾、尿素、WBC 计数、Hb、PCT、hsCRP、ALT、TBiL、PT

表 4 存活组和死亡组患者临床资料与结局指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	SOFA 评分 (分)	APACHE II 评分(分)	器官衰竭 数量(个)	使用血管活性 药物[例,(%)]	WBC 计数 ( $10^9/L$ )	PCT[ng/ml, $M(P_{25},P_{75})$ ]	hsCRP[mg/L, $M(P_{25},P_{75})$ ]	血乳酸[mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$ ]
存活组	23	65.04 ± 17.84	8.65 ± 3.54	19.78 ± 6.59	2.48 ± 0.59	14(60.87)	16.27 ± 9.46	2.98 (0.51,20.92)	81.89 (28.93,149.30)	2.20 (1.20,2.90)
死亡组	71	72.66 ± 14.37	11.24 ± 4.12	23.31 ± 6.20	4.01 ± 0.83	66(92.96)	15.21 ± 8.01	6.72 (2.20,52.21)	88.36 (33.76,164.31)	3.10 (1.80,7.75)
$\chi^2/Z/t$ 值		2.079	2.705	2.336	8.241	11.694	0.499	1.141	0.465	2.741
$P$ 值		0.040	0.008	0.022	<0.001	0.001	0.619	0.254	0.642	0.006

竭数量、使用血管活性药物患者比例及血乳酸水平均高于存活组( $P<0.05$ )。两组患者其他结局指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

6. 脓毒症所致 AKI 患者入院 28 d 死亡的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄和使用血管活性药物均是脓毒症所致 AKI 患者入院 28 d 死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 脓毒症所致 AKI 患者入院 28 d 死亡的多因素 logistic 回归分析结果			
因素	OR 值	95% CI	$P$ 值
年龄	1.040	1.002 ~ 1.080	0.038
SOFA 评分	1.150	0.958 ~ 1.380	0.133
APACHE II 评分	1.035	0.924 ~ 1.159	0.556
血乳酸	1.043	0.875 ~ 1.244	0.639
使用血管活性药物	5.771	1.367 ~ 24.374	0.017

讨 论

AKI 是 ICU 常见并发症,易导致住院时间延长及死亡风险增加<sup>[9]</sup>。一项涉及全球 97 个 ICU 共计 1 802 例患者的横断面研究表明,超过 50% 的 ICU 住院患者并发 AKI,且脓毒症合并 AKI 患者死亡率高达 70%<sup>[10]</sup>。本研究中,所有患者入院 28 d 病死率为 75.5%,与上述研究结果相近,提示脓毒症导致 AKI 的患者预后较差,需引起高度重视。本研究通过对不同 CRRT 时间患者临床资料的比较,提示早期组患者入院 28 d 死亡率、ICU 住院天数、器官衰竭数量均低于晚期组,二元 logistic 回归分析结果同样证实早期组患者生存率更高,表明脓毒症合并 AKI 患者早期开展肾脏替代治疗能有效降低死亡率,改善预后。

尽管脓毒症诊断和管理逐步规范化,但老年脓毒症患者的总死亡率仍居高不下。研究表明,脓毒症患者中 65 ~ 80 岁住院死亡率约为 30% ~ 60%,在年龄 ≥ 80 岁的患者中接近 40% ~ 80%<sup>[11]</sup>。本研究中多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄是脓毒症所致 AKI 患者入院 28 d 死亡的独立危险因素,与苗云凤<sup>[12]</sup>等研究结果一致,该研究还证实器官衰竭数量为 CRRT 所致肺部感染患者的独立危险因素。高龄的 CRRT 患者

易出现导管相关感染而加重脓毒症,两者相互影响,致使住院时间延长、死亡率增加,临床上需高度重视。

微循环障碍是脓毒症所致器官功能损伤的重要机制,目前临床上多采用血乳酸来间接反映微循环功能。作为机体无氧代谢的产物,血乳酸水平降低提示循环改善。一项动物实验证实,乳酸通过促进 HMGB1 乙酰化及外泌体分泌释放,对脓毒症的进展和晚期死亡起关键作用<sup>[13]</sup>。一项 ARISE 临床试验进一步提示,高乳酸血症患者 90 d 死亡风险为其他患者的 1.7 倍,从 ICU 和医院存活出院的可能性较小<sup>[14]</sup>。以上证据均表明,无论高乳酸血症是因组织缺氧引起,还是由于脓毒症适应性反应的糖酵解增加引起,脓毒症中的血乳酸水平均与死亡率呈正相关<sup>[15]</sup>。本研究中患者治疗前 12 h 内血乳酸水平平均高于正常范围,提示体内存在组织缺氧及无氧代谢;死亡组患者血乳酸水平高于存活组,这一结果与现有的多数临床研究结果类似,表明在脓毒症患者中血乳酸是一个强有力的死亡预测因子。通过对不同治疗时间患者结局指标的比较,发现早期组出院或死亡前血乳酸水平、器官衰竭数量、入院 28 d 死亡患者比例均低于晚期组,提示脓毒症患者早期开展 CRRT 能有效改善预后,提高患者生存率。

CRRT 作为器官支持技术之一,对脓毒症患者的治疗至关重要,但其干预最佳时机目前仍未有定论。一方面,脓毒症合并 AKI 患者早期开始 CRRT 可避免高血容量、恢复酸碱平衡、减轻器官损伤<sup>[16]</sup>,且理论上有助于管理宿主对感染的异常反应<sup>[2]</sup>;另一方面,在患者肾功能尚可或不确定其是否能自行恢复肾功能前,主动开展 CRRT 也可使其暴露于一些不必要的体外血液循环风险,如接触非生物相容性表面、抗凝剂,及抗生素、免疫抑制剂、磷酸盐等其他溶剂的损失<sup>[2]</sup>。目前临床上对 CRRT 介入的时机缺乏统一标准,部分研究未观察到早期开展该治疗的益处<sup>[17]</sup>,然而大多数研究仍支持早期 CRRT<sup>[16]</sup>,本研究按入住 ICU 后首次开始 CRRT 的时间分期,将 12 h 内开始 CRRT 的患者归为早期组,12 h 后开始 CRRT 的患者归为晚期组,通过回顾性分析证实早期开展 CRRT 能有效降低患者入院 28 d 死亡率。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.015

· 临床基础研究 ·

# N6-甲基腺嘌呤-胰岛素样生长因子-2 mRNA 结合蛋白 1 通过促进甾醇邻酰基转移酶 1 表达调节心力衰竭的机制研究

钟妮尔 王菲 邓纪钊 杨光

**【摘要】 目的** 探讨胰岛素样生长因子-2 mRNA 结合蛋白 1(IGF2BP1)和甾醇邻酰基转移酶 1(SOAT1)在心力衰竭(HF)中的分子机制。**方法** 分离获取大鼠心肌细胞,将其分为对照组、缺氧模型组、sh-NC 组、sh-SOAT1 组、sh-METTL3 组、sh-METTL3 + Vector 组、sh-METTL3 + pcDNA-SOAT1 组、sh-IGF2BP1 组、sh-IGF2BP1 + Vector 组、sh-IGF2BP1 + pcDNA-SOAT1 组。对照组细胞在正常氧环境培养,其余各组均在缺氧环境培养。采用 Me-RIP 分析 SOAT1 mRNA 的 N6-甲基腺嘌呤(m6A)富集水平;RIP 分析验证 SOAT1 mRNA 与 METTL3 和 IGF2BP1 蛋白的结合情况;检测细胞活力、细胞凋亡率、活性氧(ROS)、乳酸脱氢酶(LDH)、葡萄糖摄取、IL-1 $\beta$  及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  水平。通过横向主动脉收缩(TAC)手术构建 HF 模型,将 64 只雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、HF 组、HF + LV-NC 组、HF + sh-SOAT1 组、HF + sh-SOAT1 + METTL3 组和 HF + sh-SOAT1 + IGF2BP1 组,术后均饲养 4 周。采用超声心动图分析左心室的功能,2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色分析梗

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2024JC-YBMS-670);陕西省人民医院科技人才支持计划项目(2022BJ-16,2023JY-49)

作者单位:710068 西安,陕西省人民医院心血管内二科

通讯作者:杨光,E-mail:sxyangg@21cn.com

本研究亦存在一定的局限性:首先,为单中心、回顾性研究,虽已调整混杂因素,但仍可能存在一定偏倚;其次,样本量有限,因此未针对脓毒症病因分型及晚期组患者 CRRT 介入治疗的时间进一步分析;同时,结局指标受数据库的限制并未分析更多实验室检查结果。综上,本研究提示早期开展 CRRT 干预能改善预后,鉴于本研究的局限性,结论有待大样本、多中心的研究进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4):573-585.
- [2] Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6):483-492.
- [3] 李雅琳, 李东风, 孙振康, 等. 基于脓毒症急性肾损伤多因素的预测模型构建及验证[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(11):754-757.
- [4] 林泽华, 黎代强, 陈琳. 脓毒症合并急性肾损伤生存预后列线图预测模型的构建与验证[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(2):97-100.
- [5] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. BMJ, 2019, 364:k4891.
- [6] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):775-787.
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):c179-c184.
- [8] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):304-377.
- [9] 王文雷, 沈清. 急性肾损伤的流行病学和早期诊断及治疗进展[J]. 中国医药, 2024, 19(1):137-141.
- [10] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Medicine, 2021, 47(11):1181-1247.
- [11] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(8):1411-1423.
- [12] 苗云凤, 蒲燕, 刘海霞. 急性中毒患者连续性肾脏替代治疗后并发肺部感染的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7):478-480.
- [13] Yang K, Fan M, Wang X, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1):133-146.
- [14] Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(1):82-85.
- [15] Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management [J]. Chest, 2016, 149(1):252-261.
- [16] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2016, 315(20):2190-2199.
- [17] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis [J]. N Engl J Med, 2018, 379(15):1431-1442.

(收稿日期:2023-11-23)

(本文编辑:余晓曼)