

# 大容量血液滤过在脓毒症治疗中的临床应用及进展

王力军 余慕明 柴艳芬

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征，临床上证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。细胞因子的瀑布样反应，导致促炎/抗炎介质之间的失衡，是脓毒症发生发展的主要病理机制之一。脓毒症可进一步发展为严重脓毒症/脓毒性休克，甚至多器官功能衰竭，近年来，尽管临床医生尝试多种治疗手段<sup>[1-2]</sup>，严重脓毒症病死率仍达 30% ~ 50%<sup>[3]</sup>。

大容量血液滤过 (High volume hemofiltration, HVHF)，也称高通量血液滤过，或称强化肾脏替代治疗，是在“常规”容量血液滤过基础上，衍生出一种新的血液净化疗法<sup>[4]</sup>。HVHF 具有清除炎症介质，维持促炎/抗炎介质间平衡、重建免疫稳态、改善氧合、血流动力学及器官功能状态、稳定内环境和降低病死率等作用，已广泛应用于脓毒症及多器官衰竭患者的救治<sup>[5]</sup>。同时，HVHF 治疗中亦存在诸多问题<sup>[6]</sup>。本文对 HVHF 在脓毒症患者的临床应用及进展做一综述。

## 1 HVHF 概况

1977 年，Kramer 等<sup>[7]</sup>首先将血液滤过应用于临床。1992 年，Grootendorst 等<sup>[8]</sup>提出 HVHF 概念。2000 年，Ronco 等<sup>[9]</sup>首次描述 HVHF 可降低危重症患者病死率。

HVHF 在持续静-静脉血液滤过 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) 的基础上发展起来。CVVH 置换剂量达 25 ~ 30 mL/(kg·h) 时，可清除中、小分子物质，稳定内环境，该剂量称为标准 (常规) 剂量或肾脏替代剂量，适用于急、慢性肾功能衰竭的治疗。对于危重病患者，尤其是脓毒症，如要降低病死率，需提高置换剂量<sup>[9]</sup>。此为 HVHF 的理论基础。然而，置换剂量达到多少可视为 HVHF，国际上尚无统一的标准<sup>[5]</sup>。近期学者就 HVHF 的标准达成共识 (Pardubice 共识)：即 CVVH 时置换剂量达 50 ~ 70 mL/(kg·h)；或首先以 100 ~ 120 mL/(kg·h) 的置换剂量进行 CVVH 4 ~ 8 h，然后改为肾脏替代剂量<sup>[10]</sup>。

HVHF 明显增加了治疗成本和护士医护人员的工作量。近年来，出现了脉冲式 (间歇式) 大容量血液滤过 (pulse high volume hemofiltration, PHVHF) 的概念：即每日首先以较大的置换剂量 [通常超过 85 mL/(kg·h)] 进行 CVVH，然后改为较小的替代剂量 [如 35 mL/(kg·h)] 继续治疗。PHVHF 与 HVHF 相比，在保留 HVHF 治疗益处的同时，降低治疗成本及医护人员工作量，在临床上更具有可行性<sup>[11-12]</sup>。

## 2 HVHF 治疗脓毒症的优势

### 2.1 清除炎症介质

炎症细胞因子是引起失控性炎症反应和组织损害的关键

介质<sup>[13]</sup>。HVHF 治疗脓毒症最主要的病理生理机制，可能是非特异的清除血液中炎症细胞因子，缓解患者急性状态，为临床有效治疗创造条件及赢得时间<sup>[14-15]</sup>。

但是，有学者对脓毒症患者进行 HVHF 治疗后发现，患者血流动力学及存活率明显改善，而血中细胞因子水平并没有明显降低，提示有其他治疗机制<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>发现，HVHF 组心输出量、每搏输出量及平均动脉压明显改善，两组间血中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平差异无统计学意义，但 HVHF 组心肌细胞内 TNF- $\alpha$  明显下降。推测血流动力学的改善，可能是 HVHF 降低了心肌细胞内，而非血中的 TNF- $\alpha$  水平所致。Honoré 等<sup>[10]</sup> Di Carlo JV 等<sup>[18]</sup>提出“介质传递假说”，即 HVHF 时输入大量 (48 ~ 72 L/d) 置换液，显著增加淋巴回流 (正常状态 20 ~ 80 倍)，提高组织间质和血液介质/细胞因子交换，改善淋巴细胞功能，间接清除血中炎症介质。

血液灌流 (hemoperfusion, HP) 通过活性炭或树脂，吸附血液中大分子及蛋白结合率高的炎症介质，其安全性和有效性得到验证，已应用于急、危重病患者的治疗<sup>[19-21]</sup>。HP 序贯 HVHF 治疗脓毒症，能更有效清除细胞因子，改善患者临床症状<sup>[22]</sup>。Liu 等<sup>[23]</sup>将患者随机分为两组，治疗组采取 HP 2 h + HVHF 10 h [置换剂量 40 ~ 65 mL/(kg·h)]，对照组采取 HVHF 12 h [置换剂量与对照组相同]，连续治疗 3 d。结果发现治疗组患者第 5 天时血 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和 IL-6 等水平均低于对照组。

### 2.2 改善血流动力学及氧合

HVHF 不仅清除炎症介质，尚能清除心肌抑制因子，改善血流动力学状态<sup>[24-25]</sup>。Grootendorst 等<sup>[8]</sup>发现，HVHF (6 L/h) 可提高右室射血分数、心输出量及平均动脉压。Boussekey 等<sup>[26]</sup>指出，相对于 35 mL/(kg·h) 的置换剂量，65 mL/(kg·h) 组患者在维持平均动脉压 > 65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的情况下，明显减少使用血管收缩药物。有学者提出，HVHF 明显降低肺毛细血管通透性，减少血管外肺水，改善脓毒症患者肺功能，提高氧合指数<sup>[27]</sup>。

然而，也有学者认为 HVHF 未有效改善脓毒症患者的血流动力学状态，甚至在治疗早期，降低心输出量，增加全身血管阻力<sup>[14,22,28]</sup>。

### 2.3 改善预后

多数学者认为，HVHF 可改善脓毒症患者预后<sup>[16,27,29]</sup>。遗憾的是，Joannes-Boyau 等<sup>[22]</sup>学者在欧洲 3 个国家 18 个 ICU，进行了迄今为止规模最大的多中心、随机对照的 IVOIRE 研究后指出，与 35 mL/(kg·h) 相比，70 mL/(kg·h) 的置换剂量在降低患者 28 d 病死率、改善血流动力学及器官功能和减少住院时间等指标上并无优势。此与 Clark 等<sup>[30]</sup>及 Zhang 等<sup>[31]</sup>研究结果相似。

究其原因，首先，脓毒症是以炎症介质的生成成为基本特征，使用传统滤器的 HVHF 不能有效、持续地清除

炎症介质<sup>[32]</sup>；其次，及时和足量的抗菌素是治疗脓毒症的关键，HVHF 清除了大量的抗菌素，使其不能达到有效的血药浓度，导致治疗失败和增加不良预后的风险<sup>[22]</sup>；再者，HVHF 时清除多种微量元素，致电解质紊乱，营养物质丢失，抵消了其正性治疗作用<sup>[33]</sup>。

### 3 HVHF 治疗脓毒症存在的问题

#### 3.1 HVHF 的剂量选择

置换剂量超过 35 mL/(kg·h)，可被认为 HVHF。早期试验表明，置换剂量越高，血流动力学改善程度越高<sup>[34]</sup>。提示以 35 mL/(kg·h) 作为截点，似乎太低，临床上一般需达到 50~70 mL/(kg·h)；如进行 PHVHF，可选择 100~120 mL/(kg·h)<sup>[10]</sup>。但是，无限制的增加置换剂量，非但不能改善患者预后<sup>[31,35]</sup>，反而增加护士工作量和患者经济负担<sup>[36]</sup>。

#### 3.2 HVHF 治疗时机及滤器选择

关于何时对脓症患者进行 HVHF 治疗，目前尚无统一的标准<sup>[37]</sup>。Vidal 等<sup>[34]</sup>对心外科手术后有急性肾衰竭及心源性休克的患者研究后发现，与死亡组相比，术后实施 HVHF 越早 [(16±15) h vs. (34±27) h]，术后 72 h 内实施 HVHF 越长 [(58±13) h vs. (34±18) h]，患者存活率越高。Honore 等<sup>[29]</sup>认为，脓症患者开始 HVHF 治疗时间越早，存活率越高。提示应尽早开始 HVHF 治疗。

滤器是决定 HVHF 治疗效果的重要因素之一。某些特殊材质的滤 [ (如聚丙烯腈 (polyacrylonitrile) 和聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate) 膜] 能更有效清除炎症介质，改善血流动力学状态，降低病死率<sup>[38-39]</sup>。相对于高通量 (high-flux, HF, 滤器孔径 < 0.01 μm)，高截留分子量 (high-molecular-weight cutoff, HCO, 滤器孔径 < 0.02 μm) 的滤器，似乎更有效清除细胞因子<sup>[5]</sup>。Haase 等<sup>[40]</sup>对脓症患者治疗后发现，与 HF 组相比，HCO 组患者 IL-6、IL-8 和 IL-10 的水平出现具有统计学意义的下降。Naka 等<sup>[41]</sup>认为，HCO 能高效清除晚期炎症介质-高迁移率蛋白-1。

吸附是 HVHF 清除炎症介质的重要机制之一，理论上滤器具饱和和吸附的时限。超出此时限，滤器吸附能力明显降低。HVHF 有效治疗的时间，多在开始 6 h 以内<sup>[26]</sup>。IVOIRE 研究出现阴性结果，可能与较低的滤器更换频率 (48 h) 有关<sup>[22]</sup>。至于 HVHF 更换滤器的最佳间隔，尚无此方面的研究。

#### 3.3 HVHF 时的用药

抗生素在治疗脓毒症中发挥重要作用。HVHF 对不同抗生素清除差异很大：如显著清除美罗培南和万古霉素，明显影响其血药浓度；部分清除莫西沙星，但不影响其有效的治疗浓度<sup>[42-44]</sup>。如抗生素不能达到有效血药浓度或维持有效时间，非但不能产生预期的效果，反而易诱导产生耐药菌株。抗菌素的调整包括给药剂量及频率的调整。

临床医生须了解 HVHF 时各种药物的药代动力学和药效学变化。必要时监测血药浓度甚至组织浓度，并据此调整用药剂量，实现个体化治疗<sup>[45]</sup>。

#### 3.4 HVHF 的并发症

低磷血症是 HVHF 较常见并发症。与 25 mL/(kg·h) 置换剂量相比，HVHF [40 mL/(kg·h)] 更容易发生低磷血症 (54% vs. 65%)<sup>[35]</sup>。其他的并发症包括心律失常、低钾血症、低体温、急性血栓性卒中、心肌梗死、大手术后出血、直肠出血、失衡综合征及脑水肿等<sup>[4,22,35]</sup>。

## 4 展望

HVHF 治疗脓毒症的机制尚未阐明，尚无足够证据支持 HVHF 能显著改善脓症患者预后。事实上，HVHF 治疗脓毒症的研究，多来自于单中心、回顾性或小样本的动物实验或临床观察，不具备较强说服力。期待多中心、前瞻性大样本临床研究<sup>[46]</sup>。PHVHF 在保留 HVHF 治疗益处处的同时，降低治疗成本及医护人员工作量，可能是以后研究的方向<sup>[11,12,16]</sup>。

### 参考文献

- [1] Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial [J]. JAMA, 2013, 309 (11): 1154-1162. DOI: 10. 1001/jama. 2013. 2194.
- [2] Bernard GR, Francois B, Mira JP, et al. Evaluating the efficacy and safety of two doses of the polyclonal anti-tumor necrosis factor-α fragment antibody AZD9773 in adult patients with severe sepsis and/or septic shock: randomized, double-blind, placebo-controlled phase II b study [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (3): 504-511. DOI: 10. 1097/CCM. 0000000000000043.
- [3] Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative Meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (3): 625-631. DOI: 10. 1097/CCM. 0000000000000026.
- [4] Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. The relationship between hypophosphataemia and outcomes during low-intensity and high-intensity continuous renal replacement therapy [J]. Crit Care Resusc, 2014, 16 (1): 34-41.
- [5] Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: Blood purification for sepsis [J]. Crit Care, 2011, 15: 205. DOI: 10. 1186/cc9411.
- [6] Schiffl H. The dark side of high-intensity renal replacement therapy of acute kidney injury in critically ill patients [J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42 (2): 435-440. DOI: 10. 1007/s11255-010-9733-8.
- [7] Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics [J]. Klin Wochenschr, 1977, 55: 1121-1122. DOI: 10. 1007/BF01477940.
- [8] Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, et al. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig [J]. Intensive Care Med, 1992, 18 (4): 235-240. DOI: 10. 1007/BF01709839.
- [9] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial [J]. Lancet, 2000, 356: 26-30. DOI: 10. 1046/j. 1525-139X. 2001. 014003233. x.
- [10] Honoré PM, Jacobs R, Boer W, et al. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury [J]. Blood Purif, 2012, 33 (1/3): 44-51. DOI: 10. 1159/000333837.
- [11] Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock [J]. Semin Dial, 2006, 19 (1): 69-74. DOI: 10. 1111/j. 1525-139X. 2006. 00121.
- [12] Rimmelé T, Wey PF, Bernard N, et al. Hemofiltration with the Cascade system in an experimental porcine model of septic shock [J]. Ther Apher Dial, 2009, 13 (1): 63-70. DOI: 10. 1111/j. 1744-9987. 2009. 00655. x.
- [13] Machado JR, Soave DF, da Silva MV, et al. Neonatal Sepsis and

- Inflammatory Mediators [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 269681. DOI: 10. 1155/2014/269681.
- [14] De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, et al. Cytokine Removal during Continuous Hemofiltration in Septic Patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 846-853.
- [15] Peng Z, Pai P, Hong-Bao L, et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients [J]. *Cytokine*, 2010, 50 (2): 186-191. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2010. 02. 005.
- [16] Peng ZY, Wang HZ, Carter MJ, et al. Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis [J]. *Kidney Int*, 2012, 81 (4): 363-369. DOI: 10. 1038/ki. 2011. 320.
- [17] Li C, Zhang P, Cheng X, et al. High-volume hemofiltration reduces the expression of myocardial tumor necrosis factor-alpha in septic shock pigs [J]. *Artif Organs*, 2013, 37 (2): 196-202. DOI: 10. 1111/j. 1525-1594. 2012. 01536. x.
- [18] Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine- driven illnesses: the mediator delivery hypothesis [J]. *Int J Artif Organs*, 2005, 28: 777-786.
- [19] 王力军, 余慕明, 柴艳芬. 血液灌流对急性中毒患者内环境影响的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 (11): 1214-1217. DOI: 10. 3760/cma. J. issn. 1671-0282. 2014. 11. 008.
- [20] 王力军, 柴艳芬. 血液灌流技术在临床上的应用新进展 [J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36 (15): 74-76. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4904. 2013. 15. 031.
- [21] Basu R, Pathak S, Goyal J, et al. Use of a novel hemoabsorption device for cytokine removal as adjuvant therapy in a patient with septic shock with multi-organ dysfunction: A case study [J]. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2014, 18 (12): 822-824. DOI: 10. 4103/0972-5229. 146321.
- [22] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (9): 1535-1546. DOI: 10. 1007/s00134-013-2967-z.
- [23] Liu LY, Zhu YJ, Li XL, et al. Blood hemoperfusion with resin adsorption combined continuous veno-venous hemofiltration for patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3 (1): 44-48. DOI: 10. 5847/wjem. j. 1920-8642. 2012. 01. 008.
- [24] 林荣海, 蒋永泼, 张胜, 等. 连续性血液净化治疗对脓毒症心肌抑制保护作用的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25 (12): 1290-1293. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2016. 12. 017.
- [25] Bellomo R, Lipsey M, Calzavacca P, et al. Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement therapy intensity in patients with metabolic acidosis [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (3): 429-436. DOI: 10. 1007/s00134-012-2800-0.
- [26] Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (9): 1646-1653. DOI: 10. 1007/s00134-008-1127-3.
- [27] 任宏生, 蒋进蛟, 楚云峰, 等. 高容量血液滤过对感染性休克患者血管外肺水和肺泡-动脉间氧交换影响的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (9): 609-614. DOI: 10. 3760. /cma. J. issn. 2095-4352. 2014. 09. 001.
- [28] Sander A, Armbruster W, Sander B, et al. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alpha plasma concentrations [J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23 (8): 878-884. DOI: 10. 1007/s001340050425.
- [29] Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (11): 3581-3587. DOI: 10. 1097/00003246-200011000-00001.
- [30] Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (1): R7. DOI: 10. 1186/cc13184.
- [31] Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (3): 967-973. DOI: 10. 1093/ndt/ghr486.
- [32] Atan R, Crosbie D, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of the literature [J]. *Blood Purif*, 2012, 33 (1/3): 88-100. DOI: 10. 1159/000333845.
- [33] Schiffli H, Lang SM. Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45 (1): 191-197. DOI: 10. 1007/s11255-011-0112-x.
- [34] Vidal S, Richebé P, Barandon L, et al. Evaluation of continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of cardiogenic shock in conjunction with acute failure after cardiac surgery [J]. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2009, 36: 572-579. DOI: 10. 1016/j. ejcts. 2009. 04. 018.
- [35] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (17): 1627-1638. DOI: 10. 1056/NEJMoa0902413.
- [36] Paterson AL, Johnston AJ, Kingston D, et al. Clinical and economic impact of a switch from high- to low-volume renal replacement therapy in patients with acute kidney injury [J]. *Anaesthesia*, 2014, 69 (9): 977-982. DOI: 10. 1111/anae. 12706.
- [37] Payen D, Mateo J, Cavallion JM et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 803-810. DOI: 10. 1097/CCM. 0b013e3181962316.
- [38] Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 421-427. DOI: 10. 1093/ndt/gfn518.
- [39] Matsumura Y, Oda S, Sadahiro T, et al. Treatment of septic shock with continuous HDF using 2 PMMA hemofilters for enhanced intensity [J]. *Int J Artif Organs*, 2012, 35 (1): 3-14. DOI: 10. 5301/ijao. 5000044.
- [40] Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50 (2): 296-304. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2007. 05. 003.
- [41] Naka T, Haase M, Bellomo R. Super high-flux or high cut-off hemofiltration and hemodialysis [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 181-189. DOI: 10. 1159/000314871.
- [42] Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous

venovenous hemofiltration [ J ]. Antimicrobial Agent & chemotherapy, 2010, 54 ( 7 ): 2974-2978. DOI: 10. 1128/AAC. 01582-09.

[ 43 ] Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, et al. Vancomycin pharmacokinetics during high-volume continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients [ J ]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2014, 158 ( 1 ): 65-72. DOI: 10. 5507/bp. 2012. 092.

[ 44 ] 李莉, 史伟, 陈铁峰, 等. 间歇性高容量血液滤过对肾替代治疗患者血清莫西沙星药物浓度的影响 [ J ]. 中国病理生理杂志, 2011, 27 ( 5 ): 1008-1011.

[ 45 ] Paciullo CA, Harned KC, Davis GA, et al. Vancomycin Clearance in High-Volume Venovenous Hemofiltration [ J ]. Ann Pharmacother, 2013, 47: e14. DOI: 10. 1345/aph. 1Q488.

[ 46 ] Xu X, Dai H, Jia C, et al. Extracorporeal blood therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome: the " purifying dream " [ J ]. Chin Med J ( Engl ), 2014, 127 ( 24 ): 4263-4270. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0366-6999. 20141869.

( 收稿日期: 2016-08-02 )

( 本文编辑: 何小军 )

## 丙二醛和超氧化物歧化酶浓度评估脓毒症患者预后的研究进展

许俞露 方强 方雪玲

### 1 脓毒症、氧化应激及常用的氧化应激指标

脓毒症 ( sepsis ) 是感染情况下宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。脓毒症在临床上十分多见, 高病死率<sup>[2]</sup>和高治疗费用<sup>[3]</sup>使脓毒症成为了危重病医学研究的焦点。据报道, 2011 年美国用于治疗脓毒症的费用高达 200 亿美元, 占总临床医疗费用的 5. 2%<sup>[3]</sup>。近年来, 脓毒症的发病率还在逐年增长<sup>[4]</sup>, 病死率也居高不下<sup>[5]</sup>, 并且研究发现存活的脓毒症患者往往会存在长期的生理、心理和认知障碍<sup>[6]</sup>。早期判断脓毒症患者的病情严重程度, 及时有效地采取治疗措施, 有利于提高患者生存率、改善预后和节约医疗资源, 因此很多研究致力于寻找可以判断脓毒症患者预后的生物学指标<sup>[7-10]</sup>。

研究表明, 脓毒症患者的病情严重程度与氧化应激有关<sup>[11-15]</sup>。然而氧化应激导致病情恶化的病理生理机制尚不明确, 可能与氧化应激引起的脂质、蛋白质、DNA 氧化有关, 目前也没有确切的针对氧化应激的特异性治疗方案。许多指标被提议用来评估氧化应激水平, 但一直面临着许多问题, 比如样品制备的质量, 检测方法, 确定参考值等等<sup>[12]</sup>。本文主要就最常用的氧化指标丙二醛 ( malondialdehyde, MDA ) 和抗氧化指标超氧化物歧化酶 ( superoxide dismutase, SOD ) 做一综述。

### 2 丙二醛和超氧化物歧化酶

脓毒症患者中, 氧化磷酸化解偶联和抗氧化剂的消耗导致活性氧 ( reactive oxygen species, ROS ) 大量堆积, ROS 会攻击多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化。MDA 是脂质过氧化产生的众多醛类中的一种, 性质较稳定, 活性醛会破坏蛋白结构和功能<sup>[16]</sup>。血浆和细胞膜上的脂质氧化损伤会改变细胞膜通透性、损伤膜结合受体和酶类, 破坏细胞膜的完整性。当细胞膜损伤时醛类会释放入血<sup>[17]</sup>, 由于

MDA 性质稳定, 检测方便, 被认为是氧化应激的间接标志物, 很多临床实验判断氧化应激损伤程度都是通过检测 MDA 水平。

SOD 为生物体内特异性清除自由基的抗氧化酶, 是唯一以超氧阴离子 ( superoxide anion, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ) 为底物的酶, 它能够专一性地歧化 2 个 O<sub>2</sub><sup>-</sup>, 生成过氧化氢和氧气<sup>[18]</sup>。根据金属辅助基的不同, 可以分为 Cu、Zn-SOD、Mn-SOD、Fe-SOD 三种类型。SOD 属酸性蛋白酶, 对 pH 值、热和蛋白酶水解等比一般酶稳定, 但是其活性和催化效率与其含量和所处环境的理化因素有关。

### 3 MDA 在脓毒症患者预后评估中的价值

Lorente 等<sup>[19]</sup>在 228 例脓毒症患者中用 TBARS 法检测血清 MDA 含量, 评估 MDA 对脓毒症患者的预后预测价值, 并且与临床上常用的 APACHE II 评分、脓毒症相关器官功能衰竭评分 ( SOFA ) 等比较。结果表明, 在脓毒症患者中, 死亡组的 MDA 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分均高于存活组。ROC 曲线显示, MDA 预测 30 天病死率的曲线下面积是 0. 62 ( 95% CI: 0. 56 ~ 0. 69; P = 0. 002 ), 判断点为 4. 11 nmol/mL 时, MDA 预测预后的敏感度为 57%, 特异度为 72%。此外, Kaplan-Meier 生存曲线分析发现血清 MDA 水平高于 4. 11 nmol/mL 的脓毒症患者 30 天病死率明显高于 MDA 水平在 4. 11 nmol/mL 以下的患者。因此, Lorente 等认为血清 MDA 水平与脓毒症患者的疾病严重程度有关, MDA 可以用于预测脓毒症患者的预后评估。

为了进一步确认 MDA 与脓毒症严重程度的关系, Lorente 等<sup>[20]</sup>分别在诊断脓毒症后第 1、4、8 天检测 328 例脓毒症患者的血清 MDA 含量。结果表明, 诊断脓毒症后第 1、4、8 天, 患者的 MDA 水平均高于健康对照组, 死亡组血清 MDA 水平均高于存活组。存活组第 1 天的血清 MDA 水平高于第 4 天和第 8 天, 但第 4 天和第 8 天的血清 MDA 水平差异无统计学意义。而死亡组第 1、4、8 天的血清 MDA 水平差异无统计学意义。在控制乳酸水平、APACHE II 评分、糖尿病、血行感染和慢性肾衰等影响因素后, 血清 MDA 水平与 30 d 病死率明显有关。并且血清 MDA 水平每上升 1 nmol/mL, 30 d 病死率和 6 个月病死率就会增加