

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002095

PiCCO 指导液体复苏联合前列地尔治疗脓毒性休克致急性肾损伤的临床研究

黄 燕¹, 张亚梅¹, 李世琪¹, 王丽莎¹, 罗真春²

(1. 重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400001; 2. 重庆市中医院急诊-重症医学科, 重庆 400021)

【摘要】目的:观察脉搏指数连续心排量监测技术(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)指导液体复苏联合前列地尔治疗脓毒性休克合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的临床疗效,探讨其肾脏保护机制。**方法:**选择 2015 至 2017 年重庆医科大学附属第二医院和重庆市中医院 ICU 入住的脓毒性休克患者 64 例,采用随机分组分为 PiCCO 监测治疗组(P 组)32 例和 PiCCO 监测联合前列地尔治疗组(PA 组)32 例。待液体复苏血压达标后,PA 组静脉给予前列地尔 10 μg +100 mL 生理盐水,缓慢静注,2 次/d,连续应用 5 d;P 组患者以同样方式、剂量及速度静脉给予生理盐水。比较 2 组复苏 6 h 的平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)、全心舒张末容积指数(global enddiastolic volume index, GEDVI)和外周血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI);血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量;尿量、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血胱抑素 C(Cystatin-C, Cys-C)、2 周进行持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)百分率和 28 d 病死率。**结果:**P 组和 PA 组液体复苏 6 h 的 MAP 和 SVRI 差异没有统计学意义($P>0.05$);复苏 6 h, PA 组的中心静脉压(central venous pressure, CVP)和 GEDVI 明显低于 P 组($P<0.05$);液体复苏 72 h 后 PA 组血液中的 IL-6 和 TNF- α 的含量明显低于对照组($P<0.05$);复苏 72 h 时 PA 组尿量较 P 组增加更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);复苏 72 h 时 PA 组 Cys-C 明显低于 P 组($P<0.05$)。患者 2 周行 CRRT 治疗百分率和住院 28 d 患者死亡率,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**PiCCO 指导液体复苏联合前列地尔治疗脓毒性休克合并急性肾损伤,能更好地达到早期液体复苏目标,但不能降低肾脏替代治疗及死亡率。

【关键词】脓毒性休克;急性肾损伤;脉搏指数连续心排量监测技术;前列地尔

【中图分类号】R459.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-14

Clinical efficacy of PiCCO-guided fluid resuscitation combined with alprostadil in the treatment of septic shock-induced acute kidney injury

Huang Yan¹, Zhang Yamei¹, Li Shiqi¹, Wang Lisha¹, Luo Zhenchun²

(1. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Emergency & Critical Care Medicine, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To observe the clinical efficacy of pulse-induced contour cardiac output (PiCCO)-guided fluid resuscitation combined with alprostadil in the treatment of acute kidney injury in patients with septic shock and to discuss its mechanism of renal protection. **Methods:** Sixty-four patients with septic shock who were admitted to the Intensive Care Unit of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University or Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital from 2015 to 2018 were enrolled and randomly divided into PiCCO monitoring group (P group) and PiCCO monitoring + alprostadil group (PA group), with 32 patients in each group. After achieving target blood pressure levels, the PA group was slowly given intravenous injection of alprostadil 10 μg + normal saline 100 ml bid for five days; the P group was given normal saline in the same way and at the same dose and speed as the PA group. The two groups were compared in terms of mean arterial pressure (MAP), global end-diastolic volume index (GEDVI), and systemic vascular resistance index (SVRI) after 6-hour resuscitation; serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis

factor- α (TNF- α); urine output, serum levels of creatinine and cystatin C (Cys-C), percentage of patients adopting continuous renal replacement therapy (CRRT) over 2 weeks, and 28-day mortality. **Results:** After 6-hour fluid resuscitation, there was no significant difference in MAP or SVRI between the two groups ($P>0.05$), while the central venous pressure and GEDVI were significantly lower in the PA group than in the P group

作者介绍: 黄 燕, Email: huangyancum@163.com,

研究方向: 围术期管理及疼痛治疗。

通信作者: 罗真春, Email: 1219600320@qq.com。

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科研面上资助项目 (编号: 2015MSXM021)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190428.1449.006.html>
(2019-04-29)

($P < 0.05$); after 72-hour fluid resuscitation, the PA group had significantly reduced serum levels of IL-6, TNF- α , and Cys-C (all $P < 0.05$), but had significantly increased urine output ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the percentage of patients adopting CRRT over 2 weeks or 28-day mortality ($P > 0.05$). **Conclusion:** PiCCO-guided fluid resuscitation combined with alprostadil shows a better effect in achieving the goal of early fluid resuscitation, but cannot reduce the percentage of patients adopting CRRT or mortality in the treatment of acute kidney injury in patients with septic shock.

【Key words】septic shock; acute kidney injury; pulse-induced contour cardiac output; alprostadil

脓毒性休克是 ICU 引起急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)最重要的原因,脓毒性休克合并 AKI 的死亡率高达 67.3%^[1-2]。以全身大循环指标为复苏终点的早期液体复苏治疗是脓毒性休克治疗的基础性环节^[3],但存在容量评估不精准,易导致容量负荷过重或不足的缺陷;同时,全身大循环指标恢复正常,但肾脏微循环障碍仍然存在,导致肾功能难以恢复甚至加重^[4-5]。因此寻找一种既能恢复大循环稳定,同时又能改善肾脏微循环的治疗方案是目前脓毒性休克合并 AKI 治疗的关键问题。有研究证实前列地尔能够改善多种肾病(如糖尿病肾病、肾病综合征等)的肾脏微循环功能,但其在脓毒性休克合并 AKI 的治疗中的研究甚少。本研究旨在把前列地尔引入脉搏指数连续心排量监测技术(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)指导下的早期液体复苏治疗中去,探讨从大循环和微循环 2 个方面改善肾脏的血流灌注,以期更好恢复脓毒性休克合并 AKI 的肾脏功能,改善患者预后,为临床治疗提供指导。

1 对象与方法

1.1 对象

选择在 2015 至 2017 年重庆医科大学附属二院和重庆市中医院 ICU 住院治疗的脓毒性休克合并 AKI 的患者 64 例,所有患者均同时符合以下 2 个诊断标准:《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》的标准以及 2012 年 KDIGO 发布的 AKI 临床诊断标准。满足以下任一项者即可诊断 AKI: 48 h 内血肌酐(serum creatinine, Scr)升高绝对值大于 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L);或 Scr 较基础值升高大于 50%以上;或尿量小于 0.5 mL/(kg·h)并持续 6 h 以上。排除标准:①妊娠、年龄 < 18 岁,不可逆的临终状态;②入住时间 < 24 h 或预计 24 h 内死亡者;③基础心脏疾病或者急性心梗、心源性休克;④患者或家属拒绝有创操作;⑤既往有其他原因引起的肾功能不全病史和肾移植术后者;⑥严重的无法控制的疾病,如活动性出血而无法止血、明确内脏严重损伤而未行手术处理等;⑦存在静脉应用血管扩张剂的绝对适应证(不稳定冠状动脉综合征);⑧有前列地尔过敏史者;⑨恶性肿瘤和免疫抑制剂

治疗者。

1.2 病例分组

所有符合标准的患者,均在 PiCCO 监测下早期液体复苏治疗,待平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)达标 ≥ 65 mmHg 后,采用随机分组原则将患者分为 PiCCO 监测下治疗组(P 组)和 PiCCO 监测联合前列地尔治疗组(PA 组)。PA 组静脉给予前列地尔 10 μ g+100 mL 生理盐水,缓慢静注,2 次/d,连续应用 5 d;P 组患者以同样方式、剂量及速度静脉给予生理盐水。2 组年龄和病情危重程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 监测指标

所有患者均于颈内静脉或锁骨下静脉常规放置中心静脉导管(7F, Arrow 美国)监测中心静脉压(central venous pressure, CVP);于桡动脉置管监测有创动脉血压;于股动脉放置 PiCCO 监测导管(4F, PV2014L16 德国),测定全心舒张末容积指数(global enddiastolic volume index, GEDVI)和外周血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI);抽取静脉血检测 Scr 和胱抑素 C(Cystatin-C, Cys-C)含量、采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量(试剂盒购自美国 ADL 公司)。记录尿量、2 周进行 CRRT 百分率和 28 d 的病死率。

1.4 早期液体复苏治疗方案

所有患者均按照指南要求予以相应治疗,包括去除感染灶、入室 1 h 内广谱抗生素使用、早期液体复苏、血管活性药物、机械通气、输注血制品、控制血糖、必要时使用小剂量糖皮质激素等进行综合治疗。所有患者均在 PiCCO 指导下进行液体复苏。当患者血流动力学稳定 48 h,可停止 PiCCO 监测,总监测时间不超过 5 d。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 18.0 进行分析,计量资料数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

按照诊断标准共有 64 例患者纳入本研究,其中男性 35 例,女性 29 例,年龄 44~73 岁,平均(60.86 $\pm$ 8.06)岁。采用随机数法行随机分组后,P 组 32 例;男 15 例,女 17 例,平均年

龄(60.05 ± 7.47)岁;PA 组 32 例:男 20 例,女 12 例,平均年龄(61.76 ± 8.67)岁。2 组患者的年龄、病情危重程度的一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料

组别	年龄(岁)	APACHE II	SOFA
P 组($n=32$)	55.91 ± 11.03	14.06 ± 2.73	8.28 ± 1.95
PA 组($n=32$)	54.72 ± 11.93	14.84 ± 2.65	8.06 ± 2.02
t 值	0.071	0.013	0.041
P 值	0.790	0.911	0.840

2.2 2 组复苏 6 h MAP、SVRI、CVP 和 GEDI 的结果比较

P 组和 PA 组液体复苏 6 h 的 MAP 和 SVRI 无统计学差异($P>0.05$),复苏 6 h 后,PA 组的 CVP 和 GEDVI 明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 2 组复苏后的尿量、Scr 和 Cys-C 比较

液体复苏后 6 h 时 2 组的尿量较复苏前有所增加,在复苏 72 h 时 2 组的尿量较复苏前显著增加($P<0.05$),且 PA 组较 P 组增加更明显,有统计学差异($P<0.05$)。复苏 72 h 时 2 组的 Scr 和 Cys-C 明显低于复苏前,且 PA 组明显低于 P 组

($P<0.05$),见表 3。

2.4 2 组复苏前和 6 h 血液中 TNF- α 和 IL-6 的含量的比较

2 组在液体复苏前 IL-6 和 TNF- α 的含量无统计学差异($P>0.05$),液体复苏后 72 h P 组和 PA 组 2 组血液中的 IL-6 和 TNF- α 的含量均较液体复苏前明显降低,有统计学差异($P<0.05$),提示 2 组均能较好地抑制炎症反应;液体复苏 72 h 后 PA 组血液中的 IL-6 和 TNF- α 的含量明显低于 P 组($P<0.05$),见表 4。

2.5 2 组复苏 14 d 行 CRRT 的百分率和 28 d 病死率的比较

复苏后 14 d 时 2 组患者行 CRRT 百分率和住院 28 d 患者死亡率,无统计学差异($P>0.05$),见表 5。

3 讨 论

脓毒症是宿主对机体感染反应失去调控作用,进一步引起严重的脓毒血症和脓毒性休克,最终导致危及生命的器官功能障碍的临床综合征^[6],是 ICU 引起 AKI 的最常见原因之一,脓毒症合并 AKI 后死亡率明显上升,严重影响患者的预后。液体复苏是

表 2 2 组患者液体复苏 6 h 相关参数

组别	MAP (mmHg)	SVRI (dyn.seccm ⁻⁵ .m ²)	CVP (mmHg)	GEDVI (mL/m ²)
P 组	73.84 ± 6.52	$1\ 581.03 \pm 244.38$	12.41 ± 2.14	787.65 ± 49.29
PA 组	71.91 ± 7.42	$1\ 652.28 \pm 251.72$	9.42 ± 1.76	721.40 ± 37.66
t 值	1.476	0.026	5.133	8.653
P 值	0.229	0.871	0.027	0.005

表 3 2 组患者液体复苏 72 h 相关参数

组别	尿量[mL/(kg·h)]	Scr (μmol/L)	Cys-C (mg/L)
P 组	2.55 ± 0.47	99.13 ± 9.76	2.52 ± 0.27
PA 组	3.19 ± 0.72	74.99 ± 7.22	1.86 ± 0.17
t 值	8.524	6.578	8.566
P 值	0.005	0.013	0.005

表 4 2 组患者液体复苏前和 72 h TNF- α 和 IL-6 的含量

组别	TNF- α (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	复苏前	72 h	复苏前	72 h
P 组	300.06 ± 33.49	269.12 ± 19.92	105.77 ± 15.58	88.60 ± 9.26
PA 组	310.54 ± 37.74	228.18 ± 12.14	106.41 ± 14.15	73.29 ± 5.68
t 值	1.107	6.654	0.211	11.685
P 值	0.297	0.012	0.648	0.001

表 5 2 组患者 CRRT 率及 28 d 病死率(%, n/n)

组别	CRRT 率	28 d 病死率
P 组	34.38 (11/21)	43.75 (14/18)
PA 组	18.75 (6/26)	31.25 (10/22)
χ^2 值	2.003	1.067
P 值	0.157	0.302

脓毒症血流动力学管理的基石。以往的液体复苏是以 CVP 为判断容量负荷是否达标的指标,但其不能完全反映心脏的前负荷且具有滞后性,容易导致容量负荷过重。Kelm 等^[7]采用回顾分析评估使用普通监测方法的早期液体复苏脓毒症患者的液体负荷状况,结果发现 67% 的患者在复苏第 1 天液体量超负荷,48% 的患者出现持续性液体超负荷。这种液体超负荷情况在脓毒性休克合并 AKI 患者液体治疗中更容易发生;升高的 CVP 导致肾静脉压升高、肾间质水肿、肾灌注降低,并且会激活肾素-血管紧张素系统,进而加重肾组织损伤,严重影响患者预后^[8]。因此对脓毒性休克合并 AKI 患者的液体复苏治疗进行有效监测非常重要。近年来, PiCCO 被认为是预测心脏前负荷及容量反应的良好监测方法^[9]。本研究 P 组和 PA 组均选择了 PiCCO 监测指导液体复苏,尽量降低因容量负荷过重或不足导致对机体重要器官的损伤。

本研究中 P 组和 PA 组液体复苏 6 h 的 MAP 和 SVRI 没有统计学差异,提示前列地尔本身对大循环的影响较小,不会因为其扩张血管的作用而影响大血管的阻力,进而造成血压的波动,影响肾脏血流灌注。本研究还发现复苏后 PA 组的 CVP 和 GEDVI 明显低于对照组,表明前列地尔不影响心输出量及容量负荷状态。Ince C 的研究表明,前列地尔不影响心输出量和全身血管阻力;可以扩张静脉,进而降低心脏充盈压,提高心肌灌注压,降低心肌氧耗^[10-11]。结合本研究结果我们可以推断前列地尔能降低脓毒性休克对心脏功能的影响,改善肾脏的灌注,有利于患者的预后,降低死亡率。

脓毒症本质是由感染性因素引起的一种全身炎症反应综合征。有研究显示炎症介质能改变微循环的屏障功能,导致组织水肿及进一步的氧摄取缺陷,而肾脏作为一个高度能量依赖的器官,局部缺氧极易造成肾损伤^[12];炎性介质导致微血栓的形成,阻塞肾毛细血管网,进一步引起肾微循环功能障碍。凝血系统激活与炎症反应相互促进,共同加剧脓毒症和肾脏及其他重要脏器损伤的进程。本研究结果显示,液体复苏后 72 h P 组和 PA 组血液中的 IL-6 和 TNF- α 的含量均较液体复苏前明显降低,有统计学差异,提示 2 组均能较好地抑制炎症反应;同时,液体复苏 72 h 后 PA 组血液中的 IL-6 和 TNF- α 含量明显低于 P 组,提示前列地尔能够更好地抑制肾脏的炎症反应。本研究结果提示前列地尔可以抑制

肾脏的炎症反应,其可能的作用机制是:抑制中性粒细胞激活和超氧化物产生的作用;抑制细胞因子产生及粘附分子的表达。

有研究表明脓毒性休克合并 AKI 的发病机制始于肾脏微循环功能紊乱^[13-14];针对改善肾脏微循环的治疗措施,有利于早期防治脓毒休克合并 AKI 的发生,并且降低病死率^[15-16]。故如何改善肾微循环的灌注是当前治疗脓毒休克合并急性肾损害的研究热点。本研究结果显示,液体复苏后 6 h 时 2 组的尿量较复苏前有所增加,在复苏 72 h 时 2 组的尿量较复苏前显著增加,且 PA 组较 P 组增加更明显,有统计学差异。目前认为 Cys-C 不仅对脓毒症相关的急性肾损伤具有早期诊断价值,而且能判断脓毒症和危重症患者预后,有助于发现脓毒症患者组织低灌注、缺氧和肾小球率过滤情况,早期进行抗感染、液体复苏和改善肾脏功能治疗,提高脓毒症患者的疗效^[17]。有研究表明 Scr 结合 Cys-C 有利于急性肾脏损伤早期识别和预后的评估^[18]。本研究结果显示:复苏 72 h 时 2 组的 Scr 和 Cys-C 明显低于复苏前,且 PA 组明显低于 P 组。但本研究中 2 组患者 14 d 行 CRRT 百分率和住院 28 d 死亡率差异无统计学意义,提示从体循环和肾脏微循环开始防治有助于达到早期液体复苏目标及降低脓毒症患者并发 AKI 的肾损伤,但并没有改善脓毒症患者的最终预后。由于脓毒症由多种病因导致,并且与机体的严重应激状态有关,因此导致影响脓毒症最终结局的因素众多,这可能也是导致本研究患者最终预后无统计学差异的原因。

综上所述, PiCCO 指导下液体复苏联合前列地尔在保证大循环稳定的基础上,同时能改善肾脏微循环的状态,从而改善脓毒性休克并 AKI 的早期液体复苏达标、降低炎症反应及改善肾损伤,具有一定的临床指导意义。但本研究也显示上述措施并没有降低患者 14 d 肾脏替代治疗率及患者的最终死亡率。在本研究中还存在诸多不足,包括单中心研究且样本量较小、没有针对脓毒性休克的病因、相关干预因素等进行分层、析因观察,需要在今后的研究中进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Keir I, Kellum JA. Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations[J]. J Vet Emerg Crit Care, 2015, 25(2): 200-209.