

● 论 著 ●

持续肾脏替代联合血必净治疗对脓毒症炎症介质和免疫指标影响的系统性分析

陈杰

(山东省新泰市人民医院重症监护室 新泰 271299)

摘要:目的: 系统性分析持续肾脏替代联合血必净对脓毒症患者炎症反应和免疫功能的影响。方法: 计算机检索 PubMed、万方数据、CNKI、CENTRAL 等电子数据库, 查找持续肾脏替代联合血必净对脓毒症患者炎症反应和免疫功能影响的随机对照试验, 检索时间均从建库~2019 年 6 月。由两位研究者进行资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 纳入 5 个 RCT, 共 399 例患者(血必净组为常规治疗加血必净治疗, 共 186 例患者;连续性肾脏替代联合血必净组为常规治疗基础上血必净联合连续性肾脏替代治疗, 共 213 例患者)。同血必净组相比, 连续性肾脏替代联合血必净组可降低白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、白细胞水平, 同时升高 CD4⁺ 水平, 两组差异有统计学意义($P<0.05$);而连续性肾脏替代联合血必净组 CD3⁺ 水平同血必净组相比, 差异无统计学意义($P=0.14$)。结论: 持续性肾脏替代联合血必净能有效改善脓毒症患者炎症反应, 增强免疫功能。

关键词: 脓毒症; 血必净; 连续性肾脏替代; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

Systematic Analysis of the Efficacy of Continuous Renal Replacement Therapy Combined with Xuebijing on the Inflammatory Factors and Immune Indexes in Sepsis

CHEN Jie

(Department of Intensive Care Unit, Xintai People's Hospital of Shandong Province, Xintai 271299)

Abstract: Objective: Systematic analysis of the effect of continuous renal replacement therapy combined with xuebijing on inflammatory response and immune function in patients with sepsis. Methods: The computer retrieved PubMed, Wanfang data, CNKI, CENTRAL and other electronic databases, and searched for the randomized controlled trial of the effects of continuous renal replacement therapy combined with xuebijing on inflammatory response and immune function of sepsis patients. The retrieval time was from the establishment of the database to June 2019. After the data extraction and quality evaluation were conducted by two researchers, the Meta-analysis was carried out by RevMan 5.3 software. Results: 5 RCTs involving 399 patients were included (186 patients in the xuebijing group, which xuebijing was used on the basis of routine treatment and 213 patients in the continuous renal replacement therapy combined with xuebijing group, which continuous renal replacement therapy combined with xuebijing was used on the basis of routine treatment). Compared with the xuebijing group, the continuous renal replacement therapy combined with xuebijing group could reduce the level of IL-6, TNF- α , WBC, and increase the level of CD4⁺, and difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). But there was no significant difference in the level of CD3⁺ between the two groups ($P=0.14$). Conclusion: Continuous renal replacement therapy combined with xuebijing can effectively improve the inflammatory response and enhance the immune function of patients with sepsis.

Key words: Sepsis; Xuebijing; Continuous renal replacement therapy; Randomized controlled trial; System review; Meta-analysis

中图分类号: R631

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.13.001

脓毒症是感染引起的系统性炎症反应, 是重症监护病房死亡的主要原因。全世界每年约有 2 000 万脓毒症患者, 其死亡率为 28%~50%。脓毒症的诊断和治疗已成为危重医学的一个重要课题^[1]。若脓毒症没有得到正确和迅速的治疗, 所有的器官都可能受到影响, 而且任何一个器官衰竭都会增加死亡风险。若能找到一种有效的方法治疗脓毒症, 就可以对患者进行早期干预, 预防脓毒症并发症的发生。持续肾脏替代治疗(CRRT)是一种体外循环技术, 常用于脓毒症患者的治疗。CRRT 通过一根深静脉导管将血液从患者体内转移到过滤器中, 该过滤系统不断稳定地将毒素和多余的水分排出, 净化后的血液通过深静脉导管返回患者体内^[2]。CRRT 被广

泛用于处理严重脓毒症或感染性休克时的急性肾功能损伤和细胞因子的清除^[3], 可改善严重脓毒症或脓毒症休克患者的预后。血必净是以红花、赤芍、当归、川芎、丹参等中药为主要成分的中草药复方制剂, 主要功效包括解毒、滋补、抗菌、抗病毒、补气血、活血化瘀。此外, 该药可以抑制大部分炎症介质和内毒素, 帮助机体恢复正常的免疫功能^[4]。多项证据表明血必净注射液有改善脓毒症危重患者预后的作用^[5]。本研究系统性分析 CRRT 联合中药血必净治疗中国人群脓毒症的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 纳入标准 本研究中, 纳入的标准实验为五个

随机对照试验。研究对象为根据国际脓毒症定义^[6]的脓毒症患者(包括严重脓毒症和脓毒症休克)。治疗分组包括连续性肾脏替代联合血必净组和血必净组。观察指标包括炎症介质和免疫指标,如 CD3⁺、CD4⁺、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞(WBC)。

1.2 排除标准 严重基础疾病无法治愈者、妊娠期及哺乳期者,长期用免疫抑制剂或免疫功能低下者,年龄<18 岁或>80 岁者,原有慢性肾功能不全者,肾前性或肾后性原因导致的可逆性急性肾损伤(AKD)者,因放弃治疗、转院等原因致治疗中断者。没有两组之间比较的、信息不完整的文献,不符合纳入标准。

1.3 数据检索 通过阅读摘要纳入和排除文章。检索发表时间为 1979 年 1 月~2019 年 6 月,比较血必净组与连续性肾脏替代联合血必净组治疗脓毒症的随机对照研究。具体检索方法:检索 PubMed (1990~2019.06)、万方数据 (1990~2019.06)、CNKI (1979~2019.06)、CENTRAL (1998~2019.06)。使用医学主题标题(MeSH)词和布尔策略的文本词进行搜索,并对以下 3 类进行交叉搜索:(1)血液净化方式:“血液滤过、肾脏替代治疗或血液净化”;(2)疾病:“败血症、感染、感染性休克、全身性炎症反应综合征、SIRS、多器官功能障碍综合征或 MODS”;(3)其他相关:“结局、重症监护病房、ICU、危重病人或预后”。这些限制是“人性的”。本研究将文章的类型限制在随机对照试验中,只包括 18 岁以上的成年人,因为儿童脓毒症在感染病因和宿主反应方面是不同的。所有相关研究的参考书目和最近的综述文章都被扫描以确定额外的引用。在排除明显不相关的出版物之后,根据预先定义的纳入标准,对可能符合条件的文章进行进一步的全文筛选。分歧以协商一致方式解决。

1.4 选定文献的质量评价 质量评价采用 5.3 Cochrane 审稿人手册《RCT 质量标准》中对隐藏性和致盲性的描述。

1.5 数据提取和统计处理 基本资料包括第一作者、发表年份、脓毒症治疗和病例数。观察指标包括炎症介质和免疫指标,如 CD3⁺、CD4⁺、IL-6、TNF- α 、WBC。统计数据采用 RevMan 5.3 软件包进行提取。相对风险和 95%置信区间用于二进制数据,标准平均差和 95%可信区间用于连续数据,测试水平 $\alpha=0.05$ 。使用漏斗图来评估是否存在发表偏倚。由于所涉及的随机对照试验研究较少,因此无法使用漏斗图

来评估发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及偏倚风险 根据预定义的检索策略,共纳入了 5 项随机对照研究^[7~14],患者 399 例。连续性肾脏替代联合血必净组共 213 例,血必净组共 186 例。偏倚风险见图 1~图 2。

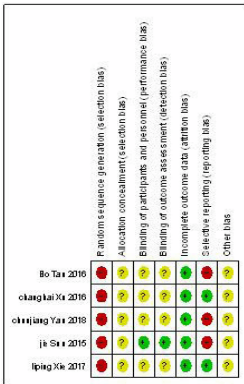


图 1 偏倚风险综述

注: + 低风险; ? 风险不明; - 高风险。

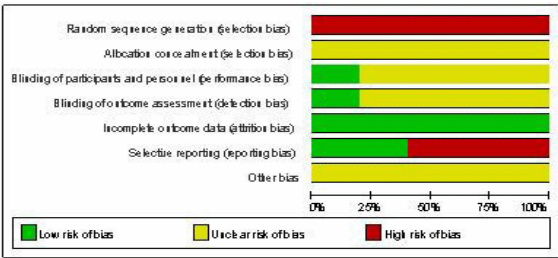


图 2 偏倚风险图

2.2 炎症介质和免疫指标比较

2.2.1 CD3⁺ 3 个研究报告了该指标,各研究间有异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=99\%$),采用随机效应模型进行分析。结果显示两组治疗脓毒症免疫指标 CD3⁺ 水平比较,无显著性差异 [SMD=6.96, 95% CI (-2.35, 16.27), $P=0.14$]。见图 3。

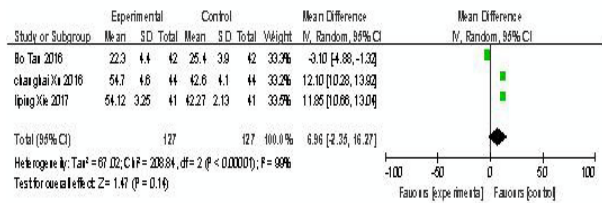


图 3 连续性肾脏替代联合血必净组同血必净组治疗后 CD3⁺ 水平比较

2.2.2 CD4⁺ 4 个研究报告了该指标,各研究间有异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=97\%$),采用随机效应模型进行分析。结果显示 CRRT 联合血必净治疗脓毒症患者免疫指标 CD4⁺ 升高 [SMD=2.77, 95% CI (0.92, 4.62), $P=0.000\ 3$]。见图 4。

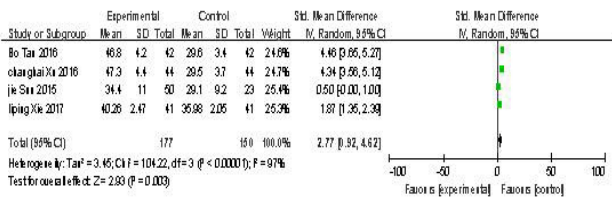


图 4 连续性肾脏替代联合血必净组同血必净组治疗后 CD4⁺ 水平比较

2.2.3 IL-6 3 个研究报告了该指标, 各研究间无异质性 ($P=0.80, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示 CRRT 联合血必净治疗脓毒症患者炎症介质 IL-6 降低 [SMD=-18.53, 95% CI (-21.27, -15.80), $P<0.000 01$]。见图 5。

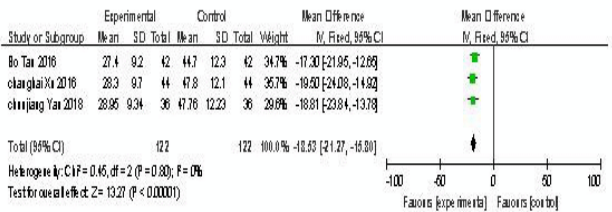


图 5 连续性肾脏替代联合血必净组同血必净组治疗后 IL-6 水平比较

2.2.4 TNF- α 5 个研究报告了该指标, 各研究间有异质性 ($P<0.000 1, I^2=86\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示 CRRT 联合血必净治疗脓毒症患者 TNF- α 降低 [SMD=-1.94, 95% CI (-2.59, -1.30), $P<0.000 01$]。见图 6。

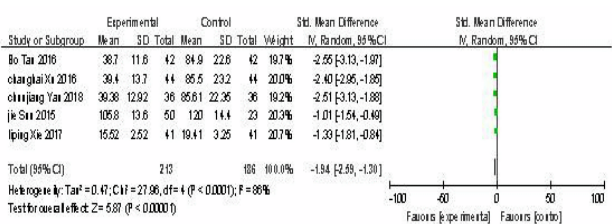


图 6 连续性肾脏替代联合血必净组同血必净组治疗后 TNF- α 水平比较

2.2.5 WBC 3 个研究报告了该指标, 各研究间无异质性 ($P=0.51, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示 CRRT 联合血必净治疗脓毒症患者 WBC 降低 [SMD=-3.76, 95% CI (-4.16, -3.35), $P<0.000 01$]。见图 7。

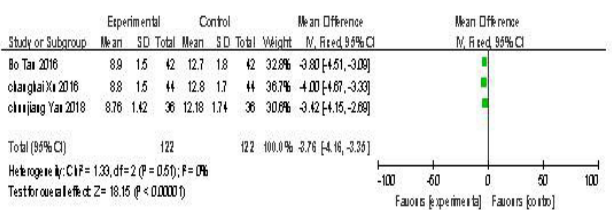


图 7 连续性肾脏替代联合血必净组同血必净组治疗后 WBC 水平比较

3 讨论

脓毒症作为临床上常见的危重症, 主要表现为微生物感染后所致的系统性炎症反应。根据流行病学研究, 我国每年脓毒症的总发病率为 288/10 万人, 每年严重脓毒症的发病率为 270/10 万人, 死亡率为 26%。包括发达国家在内, 全世界每年约有 3 150 万例脓毒症病例和 1 940 万例严重脓毒症病例, 这可能导致 530 万例死亡^[15]。其主要特征是患者体内会分泌大量炎症介质, 使患者经历一个免疫抑制阶段, 导致机体对病原体的易感性显著提升^[16]。

炎症介质在脓毒症中发挥非常重要的作用, 包括 TNF- α 、IL-6。TNF 被发现是活化巨噬细胞 / 单核细胞和 NK 细胞的强效刺激物, 它还诱导产生选择素、血小板活化因子和细胞内黏附分子 (ICAM), 介导中性粒细胞向组织迁移^[17]。TNF- α 已经成为在脓毒症中研究最多的促炎细胞因子, 研究发现脓毒症患者血浆 TNF- α 水平升高^[18]。有研究发现血浆 IL-6 水平升高与脓毒症的恶化和死亡率升高有关^[19]。一项研究发现, 白细胞数目的增多与新生儿脓毒症相关。

在免疫学上, 脓毒症的特点是同时发生促炎和免疫抑制改变^[20-22]。脓毒症免疫抑制的一个显著特征是早期淋巴细胞大量凋亡^[23-25]。T 细胞是一种淋巴细胞, 与 B 细胞在适应性免疫中起着核心作用。T 细胞有多种类型, 如辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、调节性 T 细胞等, 每一种 T 细胞在整个免疫系统中都具有不同的特征和功能。CD3 复合物是 T 细胞常见的表面标记物, 是 T 细胞受体 (TCR)-CD3 复合物形成的重要组成部分。CD4 T 细胞是淋巴细胞的亚群, 在免疫保护中起重要作用。CD4 T 细胞帮助 B 细胞成熟, 激活细胞毒性 T 细胞和巨噬细胞, 并通过释放 T 细胞因子使中性粒细胞迁移到感染部位^[26-27]。脓毒症通过减少 CD4 T 细胞数量, 降低宿主对感染的反应^[28]。

持续性肾脏替代是脓毒症的一种重要治疗方式, 因为它可以降低促炎介质的浓度, 因此具有免疫调节作用。拯救脓毒症指南建议使用持续性肾脏替代来促进血流动力学不稳定的脓毒症患者的液体平衡。血必净具有清热凉血, 促进气血循环, 排除有毒物质, 缓解疼痛的作用。此外, 血必净还被用于治疗全身炎症反应综合征、脓毒症和多器官功能障碍综合征。治疗后持续性肾脏替代联合血必净组 CD3⁺ 较血必净组含量差异不大, 而 CD4⁺ 明显升高。此外, 治疗后两组致炎因子水平与治疗前对比, 差异显

著,而治疗后持续性肾脏替代联合血必净组的 IL-6、TNF- α 以及 WBC 水平均显著低于血必净组。以上提示持续性肾脏替代联合血必净组的方案能够获得更好的免疫改善和清除炎症介质作用。分析原因如下:(1)血必净的主要功能是清热解毒、活血化瘀。血必净还可以调节机体的免疫状态,减少内毒素的总积累和对细菌毒素的解毒作用,减少循环系统中氧自由基的总量,抑制炎症介质的释放量。(2)持续性肾脏替代可能通过非选择性的体外清除(主要通过吸收细胞因子和其他介质)来降低炎症反应,从而降低细胞因子瀑布反应的可能性。多种促炎细胞因子如白细胞介素和肿瘤坏死因子的减弱可能是血液净化治疗败血症的主要潜在机制。同时在一定程度上降低了对内皮细胞和血流动力学的影响,提高了患者抗炎介质的浓度,增强了细胞对内毒素血症和菌血症的反应能力,进一步恢复了血流动力学和免疫稳态。

综上所述,脓毒症患者采用持续性肾脏替代联合血必净治疗,炎症介质清除率和免疫指标提高程度明显高于单纯采用血必净治疗。

参考文献

[1]Chen Y,Hu Y,Song Z.The association between interleukin-6 gene-174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis:an updated meta-analysis with trial sequential analysis [J].BMC Med Genet, 2019,20(1):35.

[2]Fayad AI,Buamscha DG,Ciapponi A.Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury [J].Cochrane Database Syst Rev,2016,10(10):CD010613.

[3]Borthwick EM,Hill CJ,Rabindranath KS,et al.High-volume haemofiltration for sepsis in adults [J].Cochrane Database Syst Rev, 2017,1(1):CD008075.

[4]张玮,朱艳娜,王艳.血必净注射液对感染性疾病的临床应用研究进展[J].时珍国医国药,2014,25(5):1189-1191.

[5]Liu S,Yao C,Zhang J,et al.EXIT-SEP Investigators.Efficacy of Xuebijing Injection for Sepsis (EXIT-SEP):protocol for a randomised controlled trial[J].BMJ Open,2019,9(8):e028664.

[6]Zhao GZ,Chen RB,Li B,et al.Clinical practice guideline on traditional Chinese medicine therapy alone or combined with antibiotics for sepsis[J].Ann Transl Med,2019,7(6):122.

[7]许昌海,金红旭.持续性肾脏替代联合血必净对脓毒症患者炎症反应、免疫功能的影响[J].中国卫生工程学,2016,15(5):499-500.

[8]谭博.持续性肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症因子及免疫指标的影响分析[J].社区医学杂志,2016,14(16):80-81.

[9]孙杰,张小坤,付素珍,等.持续性肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症反应水平、免疫状态及疾病严重程度的影响[J].广东医学,2015,36(3):387-391.

[10]闫春江.持续性肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者的治疗效

果[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(89):113,115.

[11]姜启栋,张雪梅,伍长学.连续肾替代治疗加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤患者的影响[J].中国药房.2017,20(8):1087-1091.

[12]张萌,方悦,赵正.血必净注射液联合持续性肾脏替代治疗脓毒症合并急性肾损伤患者的疗效[J].中国医师杂志.2019,21(8):1239-1240.

[13]刘远波,梁红斌,曾明昊,等.血必净联合连续肾脏替代治疗在脓毒症合并急性肾损伤患者中的应用效果[J].广西医学.2020,42(15):1927-1930.

[14]谢丽平,王春枝.持续性肾脏替代疗法联合血必净对脓毒症合并急性肾损伤患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J].临床医学,2017,37(12):90-91.

[15]Fleischmann C,Scherag A,Adhikari NK,et al.Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis-current estimates and limitations[J].Am J Respir Crit Care Med,2016,193(3):259-272.

[16]周锦平,周立新.脓毒症休克的早期目标液体管理的研究进展[J].当代医学,2016,22(11):11-13.

[17]Ode Y,Aziz M,Wang P.CIRP increases ICAM-1+ phenotype of neutrophils exhibiting elevated iNOS and NETs in sepsis[J].J Leukoc Biol,2018,103(4):693-707.

[18]Fan SL,Miller NS,Lee J,et al.Diagnosing sepsis-the role of laboratory medicine[J].Clin Chim Acta,2016,460:203-210.

[19]Sorsa A.Diagnostic Significance of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis;Asella Referral Hospital,South East Ethiopia[J].Open Microbiol J,2018,12:209-217.

[20]Bauer M,Giamarellos-Bourboulis EJ,Kortgen A,et al.A Transcriptomic Biomarker to Quantify Systemic Inflammation in Sepsis-A Prospective Multicenter Phase II Diagnostic Study [J].EbioMedicine,2016,6:114-125.

[21]Scicluna BP,van Vught LA,Zwinderman AH,et al.Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype:a prospective cohort study[J].Lancet Respir Med,2017,5(10):816-826.

[22]Deutschman CS,Tracey KJ.Sepsis:current dogma and new perspectives[J].Immunity,2014,40(4):463-475.

[23]Delano MJ,Ward PA.The immune system's role in sepsis progression,resolution,and long-term outcome [J].Immunol Rev, 2016,274(1):330-353.

[24]van der Poll T,van de Veerdonk FL,Scicluna BP,et al.The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J].Nat Rev Immunol,2017,17(7):407-420.

[25]Boomer JS,To K,Chang KC,et al.Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J].JAMA,2011,306(23): 2594-2605.

[26]Aziz M,Yang WL,Matsuo S,et al.Upregulation of GRAIL is associated with impaired CD4 T cell proliferation in sepsis [J].J Immunol,2014,192(5):2305-2314.

[27]Cabrera-Perez J,Condotta SA,Badovinac VP,et al.Impact of sepsis on CD4 T cell immunity[J].J Leukoc Biol,2014,96(5):767-777.

[28]Sharma A,Yang WL,Matsuo S,et al.Differential alterations of tissue T-cell subsets after sepsis[J].Immunol Lett,2015,168(1):41-50.

(收稿日期:2021-04-06)