

• 论 著 •

早期应用肾替代治疗对重症急性胰腺炎患者预后的影响^{*}

张福楠, 杨连祥, 刘洪峰, 张 磊, 王立军, 田贺永
(河北省玉田县医院外一科, 河北玉田 064100)

摘 要:目的 探究早期应用肾替代治疗对重症急性胰腺炎患者预后的影响。方法 研究对象选取 2015 年 9 月至 2016 年 6 月该院普外科收治的 60 例重症急性胰腺炎患者, 采用数字表法随机分为治疗组和对照组各 30 例, 对照组患者采用常规治疗, 治疗组患者则早期应用肾替代治疗(发病后 12 h 内), 对比两组患者治疗前、治疗 12、24、48、72 h 时的急性生理与慢性健康评分(APACHE II)评分、氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、乳酸(Lac)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)水平, 并对比腹腔间室综合征(ACS)的发生率。结果 治疗前两组患者的各项指标对比差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗 12、24、48、72 h 时治疗组的 APACHE II 评分、PaO₂、PaO₂/FiO₂、Lac 水平均优于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 治疗 24、48、72 h 时治疗组的 CRP、IL-1、IL-6 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 对照组患者中 5 例并发 ACS, 发生率 16.7%, 治疗组中未见并发 ACS 病例, 两组对比差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 早期应用肾替代治疗能够有效的改善重症急性胰腺炎患者的各项生理指标, 快速抑制炎性反应, 减少对腹腔脏器的损害, 值得在临床上推广和应用。

关键词:重症急性胰腺炎; 肾替代治疗; 预后; 炎症反应; 腹腔间室综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)23-3217-03

Impact of early renal replacement therapy on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis^{*}

ZHANG Funan, YANG Lianxiang, LIU Hongfeng, ZHANG Lei, WANG Lijun, TIAN Heyong

(Department of Surgery 1, Yutian County Hospital in Hebei Province, Yutian, Hebei 064100, China)

Abstract: **Objective** To explore the impact of early use of renal replacement therapy on the prognosis of severe acute pancreatitis patients. **Methods** 60 cases of patients with severe acute pancreatitis were chosen between September 2015 and June 2016 in Department of General Surgery in our hospital, and were randomly divided into treatment group ($n=30$) and control group ($n=30$) with the method of number table. The patients in the control group were treated with conventional therapy, treatment group was given the early use of renal replacement therapy (within 12 h after onset). The scores of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), partial pressure of oxygen (PaO₂), oxygenation index (PaO₂/FiO₂), lactate (Lac), C-reactive protein (CRP), interleukin 1 (IL-1), and interleukin-6 (IL-6) levels before treatment, 12 h, 24 h, 48 h and 72 h after treatment were compared between two groups, and the incidence of abdominal compartment syndrome (ACS) was compared as well. **Results** The difference of the indicators before treatment between two groups was not significant different ($P>0.05$); the scores of APACHE II, PaO₂, PaO₂/FiO₂ and Lac levels at 12 h, 24 h, 48 h and 72 h after treatment in treatment group were all lower than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); CRP, IL-1 and IL-6 levels at 24 h, 48 h and 72 h after treatment in treatment group were lower than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the control group, 5 cases had ACS, the incidence rate was 16.7%, and there was no case having ACS in treatment group and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The early application of renal replacement therapy can effectively improve the physiological indexes of patients with severe acute pancreatitis, inhibit the inflammatory response rapidly, reduce damage to the abdominal organs, and is worthy of promotion and application in clinical practice.

Key words: severe acute pancreatitis; renal replacement therapy; prognosis; inflammation; abdominal compartment syndrome

重症急性胰腺炎(SAP)是普外科常见的危重症之一, 由于炎性反应的影响, 多合并其他脏器功能损害, 患者病死率高、预后差^[1]。随着近年来对 SAP 发生机制研究的深入, 临床认为快速有效地清除炎性介质是改善预后, 控制并发症的重要方式^[2]。连续肾脏替代治疗(CRRT)作为一种能够快速清除炎性介质的方案, 在 SAP 的治疗中的作用已经逐渐被重视。本文就早期应用 CRRT 治疗 SAP 对患者预后的影响进行了研究评价, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选取 2015 年 9 月至 2016 年 6 月之间本院普外科收治的 60 例重症急性胰腺炎患者, 采用数字表

法随机分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组男性 17 例, 女性 13 例, 年龄 22~62 岁, 平均(43.8±6.9)岁; 对照组男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 21~63 岁, 平均(43.5±7.2)岁。两组患者在性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1)符合 SAP 诊断标准^[3]; (2)年龄 18~70 岁; (3)本次治疗前 1 个月内未接受过肾脏替代治疗; (4)患者或直系家属自愿签署知情同意书。排除标准: (1)腹腔占位性病变; (2)机械通气治疗者; (3)合并严重心、肝、肾等功能性疾病。

1.3 方法 对照组患者采用常规治疗方案, 积极给予脏器功

^{*} 基金项目: 2016 年度河北省医学科学研究重点课题计划(20160891)。

作者简介: 张福楠, 男, 主治医师, 主要从事胃肠微创外科方向研究。

能支持、充分液体复苏、维持水电解质平衡和内环境稳定、抗感染、抑酸护胃、营养支持等治疗;治疗组则于患者发病后 48 h 内进行 CRRT 治疗,采用床边血滤仪(Aquarius, sw 3. 52, Baxter)及配套管路、滤器进行置管,于股静脉置入三腔管。采用连续静脉滤过(CVVH),流量在 120~180 mL/min,置换量 35 mL/(kg·min)。根据患者的出入量及液体需求情况调整超滤量,原则上保持患者的液体负平衡,维持血压平衡,治疗前进行凝血状况检测,根据患者的凝血状况调节抗凝方案。在治疗过程中密切观察滤器及管路的压力变化情况,一旦发现有凝血迹象立刻进行滤器和管路的更换,未发生凝血则每 2 d 更换 1 次。行 24 h 连续治疗,待病情稳定后逐步减至 12、10 h。

1.4 评价方法 对比两组患者治疗前、治疗 12、24、48、72 h 时的急性生理与慢性健康评分(APACHE II)评分、氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、乳酸(Lac)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)水平,并统计对比腹腔间室综合征(ACS)的发生率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比用 *t* 检验,计数资料用百分率(%)表示,组间对比用 χ^2 检验, *P* < 0.05 视为比较差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 生理指标对比 治疗前两组患者的各项指标对比均差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗 12、24、48、72 h 时治疗组的 APACHE II 评分、PaO₂、PaO₂/FiO₂、Lac 水平均明显优于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗各时期的生理指标统计对比($\bar{x} \pm s$)

组别	时期	APACHE II	PaO ₂ (mmHg)	PaO ₂ /FiO ₂	Lac(mmol/L)
治疗组	治疗前	16.4±5.9	60.5±13.3	130.4±22.7	4.8±0.5
	治疗 12 h	15.8±5.2*	63.4±15.1*	160.6±24.8*	4.5±0.3*
	治疗 24 h	15.3±5.2*	71.2±10.3*	168.4±31.6*	4.3±0.3*
	治疗 48 h	14.8±5.2*	73.4±12.5*	180.4±33.5*	4.2±0.1*
	治疗 72 h	13.7±4.5*	75.3±13.7*	189.6±35.2*	3.5±0.6*
对照组	治疗前	16.5±5.8	59.9±14.3	128.6±23.7	4.8±0.5
	治疗 12 h	14.6±4.1	73.5±11.7	190.4±27.5	4.0±0.3
	治疗 24 h	14.0±4.0	79.4±12.6	210.4±22.7	3.5±0.1
	治疗 48 h	13.2±3.8	81.3±10.6	229.6±21.3	3.0±0.3
	治疗 72 h	12.8±3.5	84.0±9.5	251.3±19.6	2.5±0.2

注:与同期对照组相比,* *P* < 0.05。

2.2 炎症因子对比 治疗前及治疗 12 h 时两组患者的各项指标对比差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 24、48、72 h 时治疗组的 CRP、IL-1、IL-6 水平均低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗各时期的炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时期	CRP(mg/L)	IL-1 (ng/L)	IL-6(ng/L)
治疗组	治疗前	40.1±4.8	37.5±4.1	173.9±18.3
	治疗 12 h	32.9±3.4	34.8±4.9	149.6±18.5
	治疗 24 h	30.7±2.1*	24.5±4.0*	98.3±13.5*
	治疗 48 h	29.1±3.6*	21.47±3.5*	84.3±12.1*
	治疗 72 h	24.5±4.2*	20.3±3.1*	82.5±9.7*
对照组	治疗前	41.0±5.1	37.8±4.2	176.3±19.1
	治疗 12 h	30.2±3.0	35.6±4.8	155.6±17.9
	治疗 24 h	24.1±2.4	33.2±4.2	124.3±16.8
	治疗 48 h	18.0±1.9	29.5±4.3	117.3±15.4
	治疗 72 h	15.2±1.0	27.4±3.6	108.5±11.2

注:与同期对照组相比,* *P* < 0.05。

2.3 腹腔间室综合征发生率对比 对照组患者中 5 例并发

ACS,发生率 16.7%,治疗组中未见并发 ACS 病例,两组对比差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

3 讨 论

SAP 的发生与细胞因子的过度激活有关,当 SAP 发生时外周炎症因子浓度显著增高。有学者的研究指出^[4],SAP 患者血液炎症因子水平与患者病情严重程度呈正相关,迅速降低炎症因子水平是减少并发症,改善预后的重要措施。

CRRT 统指所有缓慢、连续清除体内水及溶质的治疗方案,随着研究的不断深入,CRRT 近年来被广泛用于非肾脏疾病的治疗,已经成为了危重症患者抢救的重要手段^[5]。由于 CRRT 生物膜相容性好,孔径大,可同时采用高流量的透析液和置换液,采用对流和吸附两种方式进行炎症介质的清除,对大分子物质的清除效率较高。CRRT 治疗 SAP 的机制可能包括以下几点:(1)清除细胞因子、炎症介质和内毒素,利用 CRRT 合成纤维膜的特殊作用,减少循环中的细胞因子和炎症介质,从而阻断大量炎症因子引发的瀑式反应^[6];(2)调整容量负荷及内环境的稳定性,CRRT 能够缓慢、连续的替换机体内的水及溶质,调节体液平衡,从而达到维持内环境稳定的效果;(3)改善机体氧代谢,相关研究表明^[7],SAP 发生全身炎症反应主要是由于微循环障碍、器官灌注不足所导致的组织缺氧,而 SAP 能够加重循环的体液失衡,从而引发微循环障碍,进而导致 ACS 的发生,CRRT 通过清除机体间隙积液来恢复内环境的稳定,调节和恢复组织微循环,提高细胞的携氧能力,补充组织供氧,从而避免炎症反应的加剧;(4)改善器官功能,国外研究表明^[8],CRRT 能够降低动物模型中炎症因子的浓度,改善肺部的炎症反应,同时可降低肺泡细胞和毛细血管内皮细胞的通透性,缓解肺水肿,Cole 等^[9]的研究也证实 CRRT 可以通过改善血流动力学指标,抑制外周血中的 NF-κB 来提高 SAP 患者的动脉血氧和肺功能。

关于 CRRT 的治疗时机,目前临床尚未有定论。日本学者更倾向于 SAP 患者在未出现其他脏器功能衰竭时就应用 CRRT 治疗^[10],可有效提高患者的生存率;也有学者^[11]指出 SAP 患者应当在发病后 24 h 内即接受 CRRT 治疗,国内大多 SAP 患者是在出现严重水电解质紊乱或合并一个及以上脏器功能衰竭时进行 CRRT 治疗^[12]。但就目前来看,多数学者普遍认为 SAP 患者应在细胞因子尚未达到高峰前就接受 CRRT 治疗,可有效改善预后。本次研究患者均为发病后 48 h 内接受 CRRT 治疗,符合该观点。

本研究中,治疗前两组患者的各项指标对比差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 12、24、48、72 h 时治疗组的 APACHE II 评分、PaO₂、PaO₂/FiO₂、Lac 水平均显著优于对照组;治疗 24、48、72 h 时治疗组的 CRP、IL-1、IL-6 水平均低于对照组,这说明 CRRT 治疗能够快速有效的改善病情,纠正酸碱紊乱,清除代谢毒素,最重要的是能够迅速降低炎症细胞因子水平,控制炎症反应,维持内环境的稳定,减轻脏器功能的损害。从另一个次要指标来看,对照组患者中 5 例并发 ACS,发生率 16.7%,治疗组中未见并发 ACS 病例。ACS 是 SAP 患者的重要并发症,也是导致患者死亡的重要因素,ACS 是由多种因素共同造成的,重症急性胰腺炎、重症肠梗阻及严重腹部创伤等腹部危重症患者机体释放大炎症因子引发瀑式反应,从而造成了全身炎症反应综合征,继而使毛细血管内皮受损,渗透性增加,组织水肿坏死,腹腔内血性液体的增加又会引起肠麻痹,导致腹内压的进一步增高,继而引起 ACS^[13]。目前临床救治 ACS 的方法十分有限,其重点在于预防。治疗组 ACS 发生率得到有效控制,从侧面反映了 CRRT 早期治疗可有效的控制 SIRS 的发生。

(下转第 3221 页)

肿瘤增殖、迁移等恶性生物学行为。本研究中临床分期晚、伴有淋巴结转移的患者血清中 PARP-1 水平更高。进一步采用相关性分析探讨两组患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 与患者年龄、性别、肿瘤分期、淋巴结转移度的关系,结果提示 DKK-1、HE4、PARP-1 水平均与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移度呈正相关,而与患者年龄、性别无相关关系,提示 DKK-1、HE4、PARP-1 参与肿瘤恶性生物学进程,与肿瘤迁移、浸润密切相关。

综上所述,血清中肿瘤标志物水平能反应胃癌的恶性程度,且与胃癌临床预后及病理分期密切相关,早期发现胃癌患者血清中肿瘤标志物,对预测患者临床预后具有积极重要的临床意义。胃癌患者血清中 DKK-1、HE4、PARP-1 水平与患者肿瘤分期、淋巴结转移正相关,是患者预后不良的独立危险因素,临床对于胃癌患者需要加强患者恶性肿瘤生物学水平的监测,有助于监测患者病情、判断患者临床预后,值得临床推广运用。

参考文献

[1] 赵磊,陈广斌.胃癌根治术后 5 年生存率与病理分期及淋巴结清扫数目的关系[J]. 长治医学院学报,2015,31(2):107-108.

[2] 张波,刘茂荣,高恒岭,等. Her-2 基因在相同病理分期胃癌组织中的表达及其意义[J]. 中华普通外科杂志,2010,25(10):850.

[3] 张书俊,王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清 Pen-traxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4 水平的影响[J]. 中药材,2016,39(4):914-917.

[4] 李春辉,潘理会,佟晓波,等. Wnt 信号通路的组件蛋白 DKK-1、 β -链接素及周期素 D1 蛋白表达与胃癌的相关性[J]. 中国老年学杂志,2015,35(5):1171-1173.

[5] 康士亮,李玉民,何雯婷,等. PARP-1 基因多态性与胃癌易感性的关系[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(14):

1434-1441.

[6] 姚凡保,黄仕尧,付汐,等. 胃癌患者血清中 OPN、sLAG-3、DKK-1 含量检测及其与肿瘤病理分期、凋亡基因表达的关系[J]. 海南医学院学报,2016,22(6):596-599.

[7] 杨学丽,路三军,魏娉,等. GSK-3 β 、DKK-1、 β -catenin 在近端胃癌中的表达及临床意义[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(24):2646-2648.

[8] 周岩,宋伟杰,张飞,等. 人附睾蛋白 4 在乳腺癌发生发展中的机制研究[J]. 天津医科大学学报,2015,21(6):466-468,483.

[9] 张书俊,王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清 Pen-traxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4 水平的影响[J]. 中药材,2016,39(4):914-917.

[10] 卢起飞,张展飞,王小花,等. 胃癌患者血清 DKK-1 水平变化及意义[J]. 山东医药,2016,56(40):69-71.

[11] 魏礼清,向春香,胡建华,等. DKK-1 在胃癌患者血清和组织中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(7):1577.

[12] 潘理会,李春辉,佟晓波,等. Wnt 信号通路的组件蛋白 DKK-1、 β -catenin 及 CyclinD1 在胃癌中的表达与相互关系[J]. 实用医学杂志,2013,29(15):2517-2519.

[13] 单勇. PARP-1、P53 基因多态性, H. pylori 感染与甘肃河西地区胃癌高发关系的研究[D]. 兰州:兰州大学,2008.

[14] 唐小凡,何正德,李玉民,等. PARP-1 基因多态性与临夏回族自治州回族人群众胃癌易感性的关联研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(3):151-154.

[15] 张自森,王世超,夏兴洲,等. 奥曲肽对胃癌 AGS 细胞多聚 ADP 核糖聚合酶 1,细胞增殖核抗原蛋白表达的影响[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(9):2163-2165.

(收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-08-08)

(上接第 3218 页)

综上所述,早期应用 CRRT 能够有效的改善重症急性胰腺炎患者的各项生理指标,快速抑制炎症反应,减少对腹腔脏器的损害,值得在临床上推广和应用。

参考文献

[1] Xiping Z, Ruiping Z, Binyan Y, et al. Protecting effects of a large dose of dexamethasone on spleen injury of rats with severe acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2):302-308.

[2] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury[J]. J Crit Care, 2009, 24(1):129-140.

[3] 中华医学会消化病学分会胰腺炎疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 现代消化及介入治疗, 2007, 12(3):206.

[4] Fu CY, Yeh CN, Hsu JT, et al. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: experience from 643 patients[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(13):1966-1969.

[5] 刘君玲. 连续性血液净化技术在脓毒症中的应用进展[J]. 中国血液净化, 2011, 10(1):44-46.

[6] Doctor N, Agarwal P, Gandhi V. Management of severe acute pancreatitis[J]. Indian J Surgery, 2012, 74(1):40-46.

[7] Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of

sepsis: why has nothing worked[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(1):75-82.

[8] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. Chest, 2000, 118(1):146-155.

[9] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(6):978-986.

[10] Malbrain M, De Laet I, Viaene D, et al. In vitro validation of a novel method for continuous intra-abdominal pressure monitoring[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(4):740-745.

[11] Wig JD, Bharathy KG, Kochhar R, et al. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis[J]. JOP, 2009, 10(3):271-275.

[12] 李云. 急性重症胰腺炎并发感染的诊断新进展[J]. 医学综述, 2010, 16(19):2959-2961.

[13] Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(3):G552-G558.

(收稿日期:2017-07-01 修回日期:2017-08-14)