

连续血液净化对脓毒症患者外周血 NLRP3 炎症小体及肠道屏障功能的影响*

王鑫 成慧昕 李祥 于湘友 杨春波

(新疆医科大学第一附属医院重症医学中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 目的 探讨连续血液净化(CBP)对脓毒症患者外周血核苷酸结合寡聚化受体蛋白 3(NLRP3)及肠道屏障功能的影响。方法 选取 2019 年 5 月~2021 年 5 月新疆医科大学第一附属医院重症医学中心收治的脓毒症及非脓毒症患者 83 例。在镇痛、镇静、液体复苏、抗感染等治疗基础上,根据治疗方式不同,分为脓毒症 CBP 治疗组($n=24$)、脓毒症常规治疗组($n=35$)、非脓毒症组($n=24$ 例)。收集各组患者在入住 ICU 后的一般资料、基础疾病、感染部位、炎症因子水平、肌酐、急性胃肠损伤(AGI)评分、APACHE II 评分、28 d 预后等资料并进行回顾性分析。结果 3 组患者的性别、基础疾病、感染部位等比较差异无统计学意义($P>0.05$),CBP 治疗组患者基线期 APACHE II 评分高于其余两组($P<0.05$)。与上机前相比,脓毒症 CBP 治疗组在上机 3 天后的乳酸、血浆尿素氮(BUN)、外周血淋巴细胞中 NF- κ B p65、Caspase-1、ASC,血清中 IL-1 β 、IL-18、血清肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、AGI 评分有显著降低(均 $P<0.05$)。脓毒症 CBP 治疗组 28 d 死亡率为 70.83%,明显高于脓毒症常规治疗组(28.57%)及非脓毒症组(16.67%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 血液净化治疗可减少脓毒症患者外周血淋巴细胞中 NLRP3 炎症小体的活化,继而减少体内炎症因子水平,改善胃肠道屏障功能。

【关键词】 脓毒症;肠道屏障障碍;NLRP3 炎症小体;连续血液净化

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.12.011

Effect of continuous blood purification on peripheral blood NLRP3 inflammasome and intestinal barrier function in patients with sepsis

WANG Xin, CHENG Huixin, LI Xiang, YU Xiangyou, YANG Chunbo

(Critical Care Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of continuous blood purification on peripheral blood nucleotide-binding oligomerization receptor protein 3 (NLRP3) and intestinal barrier function in patients with sepsis. **Methods** A total of 83 patients with sepsis and non-sepsis admitted to the Intensive Care Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from May 2019 to May 2021 were selected. On the basis of analgesia, sedation, fluid resuscitation and anti-infection treatment, the patients were divided into CBP group ($n=24$), conventional treatment group ($n=35$) and non-sepsis group ($n=24$) according to different treatment methods. The general data, underlying diseases, infection sites, inflammatory factors, creatinine, AGI score, APACHE II score and 28-day prognosis of patients in each group after admission to ICU were collected and analyzed retrospectively. **Results** There were no significant differences in gender, underlying diseases, and infection sites among the three groups of patients, but the baseline APACHE II score of patients in the sepsis CBP treatment group was significantly higher than that of the non-sepsis group and the conventional treatment group. Compared with before the machine, the sepsis CBP group had lactate and plasma/urea nitrogen (BUN) 3 days after the machine was used, peripheral blood lymphocyte NF- κ B p65, NLRP3, Caspase-1, ASC; IL-1 β in serum,

基金项目: 黎介寿肠道屏障研究专项基金(LJS-2020C1FF09);国家自然科学基金(82160360);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C305);新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2021E02064);新疆医科大学临床医学高峰学科校内配套经费(33-0104006020801)

通信作者: 杨春波, E-mail: icuyang@163.com

引用本文: 王鑫,成慧昕,李祥,等.连续血液净化对脓毒症患者外周血 NLRP3 炎症小体及肠道屏障功能的影响[J].西部医学,2022,34(12):1777-1782. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.12.011

IL-18, I-FABP, AGI score significantly decreased (all $P < 0.05$). The 28-day mortality in the CBP treatment group was 70.83%, which was significantly higher than in the conventional sepsis group (28.57%) and the non-sepsis group (16.67%). **Conclusion** Blood purification treatment may reduce the activation of NLRP3 inflammasomes in peripheral blood lymphocytes in sepsis patients, and then reduce the level of inflammatory factors in patients with sepsis, and improve the barrier function of the gastrointestinal tract of the patient; but the way through which blood purification improves the barrier function of the gastrointestinal tract still needs further research.

【Key words】 Sepsis; Intestinal barrier disorder; NLRP3 inflammasome; Continuous blood purification

脓毒症是宿主对感染的反应失调而引起危及生命的器官功能障碍的疾病^[1]。抗生素治疗、感染源控制、液体复苏及血管活性药物的应用是目前脓毒症治疗的基石^[2-4],免疫治疗、体外血液净化等疗法也被视为控制脓毒症炎症反应的辅助手段^[3,5]。连续血液净化(Continuous blood purification, CBP)可在一定程度上控制机体免疫系统的调节失衡、降低机体细胞因子风暴、减轻脏器功能损伤^[6]。然而,大规模的 RCT 研究及 Meta 分析提示体外血液净化治疗并未显著改善脓毒症患者的临床预后^[7-9]。肠道既是脓毒症的“始动因素”,也是脓毒症器官损伤的靶点^[10]。肠道内环境紊乱、微循环障碍、炎性因子风暴、肠道动力障碍、菌群失调及移位等因素共同作用,可加重肠道黏膜屏障的破坏^[11]。在内源性及外源性刺激下, NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NOD-like receptor family, pyrin domaincontaining 3, NLRP3)炎症小体可通过同型相互作用招募 ASC、caspase-1 前体激活 caspase-1,继而引起促炎介质白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-18 的成熟及释放,促进炎症反应^[12]。现有研究提示, NLRP3 炎症小体活化与脓毒症导致的多器官损伤密切相关^[13]。脓症患者应用 CBP 治疗对于肠道黏膜屏障功能的研究相对较少,缺乏相应的研究基础, CBP 治疗是否影响 NLRP3 炎症小体的研究缺乏理论支持。因此,本文就连续血液净化治疗对脓症患者肠道屏障功能、NLRP3 炎症小体及临床预后的影响进行探讨和分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性研究方法,纳入 2019 年 5 月~2021 年 5 月入住新疆医科大学第一附属医院重症医学(ICU)中心的符合 Sepsis 3.0 标准^[1]的脓症患者作为研究对象。根据进行 CBP 治疗将其分为脓毒症常规治疗组及脓毒症 CBP 治疗组。同时纳入同期入住 ICU 的非脓症患者作为对照组。纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁;脓毒症组患者符合 Sepsis 3.0 的诊断标准;入住 ICU 时间 ≥ 3 d;取得患者或患者家属的知情同意;临床资料齐全。排除标准:患者或

家属拒绝;既往存在慢性胃肠道疾病或伴有胃肠道恶性肿瘤;免疫系统疾病患者;入院 72 h 内死亡或自动出院者;妊娠或哺乳期患者。本研究作为前瞻性研究不对临床治疗进行干预,仅对不同组别的患者进行血液标本的收集,与患者或家属充分沟通获得同意后进行。本研究已通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号:20200624-14),并在中国临床试验注册中心进行注册且通过审核(注册号:ChiCTR2000040813)。本研究共纳入 100 例,排除 ICU 住院时间 < 72 h(4 例)、既往存在慢性胃肠道疾病(6 例)、伴有胃肠道恶性肿瘤及孕产妇等(7 例),最终纳入 83 例研究对象。其中非脓毒症组 24 例、脓毒症常规治疗组 35 例、脓毒症 CBP 治疗组 24 例。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 收集 3 组患者各时点的第 0、1、3 天的外周血样本;非脓症患者是在入住 ICU 第 0、1、3 天;脓毒症常规治疗组为诊断脓毒症时的第 0、1、3 天;脓毒症 CBP 治疗组则为进行 CRRT 上机前(第 1 天)、经上机治疗后第 3 天(清晨 08:00)进行血液标本的收集。

1.2.2 外周血淋巴细胞 RNA 提取及反转录-聚合酶链反应(RT-PCR) RNA 提取:相同时间点收集的外周血 5 mL,提取外周血淋巴细胞中的 NLRP3 炎症小体相关指标的 RNA。引物的设计由生工生物工程(上海)股份有限公司在线设计。RT-PCR:应用 SYBR 法,体系为 20 μ L。混合引物为 1.2 μ L, 2 \times SuperReal PreMix 10 μ L, cDNA 模板 100ng, 添无酶水至 20 μ L(所有操作均在冰上进行)。应用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 NF- κ B p65、NLRP3、Caspase-1、ASC 以及 GAPDH 的 mRNA 表达。

1.2.3 酶联免疫吸附(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定血清相关指标 严格按 ELISA 试剂盒(武汉华美公司)说明书步骤操作,应用酶标仪进行测定及分析。测定指标包括肠道损伤指标血清肠型脂肪酸结合蛋白(Serum intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的水平。

1.2.4 其他资料 IL-6、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、肌酐、BUN 等采用新疆医科大学第一附属医院检验中心的数据。同时记录入住 ICU 24 h 急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、入住 ICU 24 h 内及第 3 天(或血液净化治疗后)的急性胃肠功能损伤(Acute gastrointestinal injury, AGI)评分、年龄、基础疾病等。电话随访患者 28 d 生存情况。

1.3 统计学分析 应用 Graphpad Prism 8.0 软件进行数据分析。采用采用 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态性检验,满足正态性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;不符和正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,运用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验。多组间比较进行方差齐性检验,方差时采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验;若方差不齐时组间采用 Dunnett 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较 3 组患者在性别、BMI、基础疾病(糖尿病除外)、感染部位(非脓毒症组颅内感染占比较高)等方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);与非脓毒症组相比,脓毒症组常规治疗、CBP 治疗年龄较小($P < 0.05$);而脓毒症 CBP 治疗组的 APACHE II 评分及 28 d 死亡率等方面明显增高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般资料情况对比 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of general information at ICU admission

指标	非脓毒症组 ($n=24$)	脓毒症常规 治疗组($n=35$)	脓毒症 CBP 治疗组($n=24$)	$F/U/\chi^2$	P
年龄(岁)	63.17 \pm 9.63	46.05 \pm 17.78 ^①	49.57 \pm 16.40 ^①	8.546	<0.001
男性	14(58.33)	29(57.14)	16(66.67)	0.143	0.931
BMI(kg/m ²)	26.16 \pm 9.12	22.73 \pm 3.63	24.57 \pm 3.41	1.67	0.196
高血压	11(45.83)	15(42.86)	7(29.17)	1.634	0.442
糖尿病	3(12.50)	16(45.71)	8(33.33)	7.166	0.028
冠心病	6(25.00)	10(28.57)	6(25.00)	0.133	0.936
慢性肺部疾病	5(20.89)	11(31.43)	5(20.83)	1.202	0.548
脑血管事件	3(12.50)	10(28.57)	4(16.67)	3.984	0.136
肺部感染	13(51.46)	22(62.86)	12(50.00)	1.04	0.594
腹腔感染	1(4.17)	8(22.86)	5(20.83)	4.82	0.09
泌尿道感染	5(20.83)	5(14.29)	2(8.33)	1.55	0.461
胆道感染	1(4.17)	4(11.43)	4(0.17)	2.16	0.375
颅内感染	7(29.16)	4(11.43)	3(12.50)	3.39	0.184
软组织感染	0(0.00)	3(8.57)	4(0.17)	2.22	0.330
APACHE II 评分(分)	11.77 \pm 5.56	18.74 \pm 9.10	23.5 \pm 5.74 ^{②③}	3.58	0.027
28 d 死亡率	4(16.67)	10(28.57)	17(70.83) ^{②③}	17.04	<0.001

注:与非脓毒症组比较,① $P < 0.05$;与脓毒症常规治疗组,② $P < 0.05$

2.2 3 组患者临床指标比较 组间比较:患者第 1 天

与第 3 天,3 组患者 APACHE II 评分、PCT、IL-6、肌酐、BUN 比较差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),治疗后第 3 天,3 组患者血清 NE%水平比较差异亦具有统计学意义($P < 0.05$)。组内比较:第 3 天非脓毒症组患者 CRP 较第 1 天显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),第 3 天脓毒症常规治疗组、脓毒症 CPB 组患者血乳酸含量较第 1 天明显降低,且脓毒症 CPB 组患者 BUN 相较于第 1 天明显下降($P < 0.05$),然而其余指标第 3 天较第 1 天相比,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患者外周血淋巴细胞中 NF- κ B p65、NLRP3、Caspase-1、ASC 的基因表达情况 组间比较:第 1 天,脓毒症常规治疗组和脓毒症 CBP 治疗组的 NF- κ B p65、NLRP3、Caspase-1、ASC 的 mRNA 水平较非脓毒症组显著升高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。组内比较:脓毒症常规治疗组患者第 3 天的 NF- κ B p65 及 NLRP3 炎症小体的 mRNA 水平较第 1 天相比有所升高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),第 3 天脓毒症 CBP 治疗组患者各指标较第 1 天均有显著下降,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 3 组患者外周血 IL-1 β 、IL-18 的水平 组间比较:第 1 天,脓毒症 CBP 治疗组的 IL-1 β 与 IL-18 的水平显著高于非脓毒症组(均 $P < 0.05$),而与脓毒症常规治疗组相比,仅有 IL-18 的水平较高($P < 0.05$)。第 3 天时,脓毒症 CBP 治疗组的 IL-1 β 与 IL-18 均显著高于非脓毒症组;与脓毒症常规治疗组相比,脓毒症 CBP 治疗组的 IL-1 β 有明显增加。组内比较:脓毒症常规治疗组、脓毒症 CBP 治疗组第 3 天 IL-18 的水平较第 1 天均显著降低(均 $P < 0.05$),且脓毒症 CBP 治疗组患者第 3 天 IL-1 β 水平较第 1 天下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。非脓毒症组患者第 1 天与第 3 天各项指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 4。

2.5 3 组患者外周血 I-FABP、AGI 评分的比较 组间比较:脓毒症常规治疗、脓毒症 CBP 治疗组的 I-FABP 水平、AGI 评分较非脓毒症组均明显增加(均 $P < 0.05$);而脓毒症 CBP 治疗组的 AGI 评分在上述时点均显著高于脓毒症常规治疗组(均 $P < 0.05$)。组内比较:非脓毒症组与脓毒症常规治疗组第 3 天各指标较第 1 天升高,但仅有脓毒症常规治疗组患者 I-FABP 水平变化差异具有统计学意义($P < 0.05$),脓毒症 CBP 治疗组第 3 天的 I-FABP 水平与 AGI 评分较第 1 天明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 2 3 组患者常见临床指标的比较 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75})]$

Table 2 Comparison of common clinical indicators in each group

组别	n	APACHEII评分(分)				NE%			
		第 1 天	第 3 天	t	P	第 1 天	第 3 天	U	P
非脓毒症组	24	12.13±4.24	10.68±4.19	1.19	0.24	85.75(79.90,92.93)	84.95(79.40,88.63)	198	0.33
脓毒症常规治疗组	35	19.74±2.10 ^①	20.46±2.64 ^①	1.26	0.21	88.75(82.35,91.48)	85.55(76.48,91.28)	139.5	0.52
脓毒症 CBP 治疗组	24	26.53±5.74 ^{①②}	25.42±3.89 ^{①②}	0.78	0.44	89.35(84.65,94.50)	90.40(85.83,92.88) ^①	83	0.98
F/Z		75.44	110.2	—	—	1.69	6.47	—	—
P		<0.001	<0.001	—	—	0.43	0.04	—	—
组别	n	白细胞($\times 10^9/L$)				淋巴细胞($\times 10^9/L$)			
		第 1 天	第 3 天	U	P	第 1 天	第 3 天	U	P
非脓毒症组	24	11.30(9.77,14.35)	13.04(12.02,16.03)	144	0.09	1.06(0.58,1.55)	0.91(0.69,1.20)	207	0.96
脓毒症常规治疗组	35	12.45(7.21,16.11)	12.91(10.89,16.70)	176	0.56	0.81(0.54,1.43)	1.03(0.57,1.91)	180	0.62
脓毒症 CBP 治疗组	24	13.64(8.65,26.15)	16.07(11.68,24.25)	76	0.70	0.66(0.43,1.27)	0.71(0.42,1.20)	90	0.99
Z		1.55	1.49	—	—	1.36	1.54	—	—
P		0.46	0.47	—	—	0.51	0.46	—	—
组别	n	乳酸(mmol/L)				PCT($\mu g/L$)			
		第 1 天	第 3 天	U	P	第 1 天	第 3 天	U	P
非脓毒症组	24	3.9(1.49,6.10)	1.6(1.24,2.72)	198	0.06	0.16(0.10,0.33)	0.21(0.09,0.50)	194	0.52
脓毒症常规治疗组	35	2.49(1.65,4.90)	1.85(1.38,2.65) ^③	119	0.03	1.80(0.23,14.22) ^①	0.81(0.22,9.84)	145	0.64
脓毒症 CBP 治疗组	24	2.00(1.53,3.90)	1.70(1.33,2.15) ^③	51	0.03	12.98(1.11,74.50) ^①	11.68(2.91,85.49) ^{①②}	86	0.42
Z		1.27	1.36	—	—	21.01	23.23	—	—
P		0.53	0.51	—	—	<0.001	<0.001	—	—
组别	n	CRP(mg/L)				IL-6(ng/L)			
		第 1 天	第 3 天	U	P	第 1 天	第 3 天	U	P
非脓毒症组	24	65.20(41.00,87.80)	45.55(32.25,75.88) ^③	115	<0.001	108.9(38.39,164.2)	43.01(15.12,105.7)	138	0.10
脓毒症常规治疗组	35	90.00(42.85,90.00)	78.00(47.65,90.00)	178	0.11	137.2(55.18,171.8)	71.08(23.36,133.1)	92.5	0.08
脓毒症 CBP 治疗组	24	90.00(49.95,90.00) ^①	90.00(30.75,90.00) ^①	91	0.70	654.0(75.28,5000) ^①	170.9(122.8,280.1) ^{①②}	59	0.13
Z		8.14	6.63	—	—	9.27	12.48	—	—
P		0.02	0.04	—	—	0.01	0.002	—	—
组别	n	肌酐($\mu mol/L$)				BUN(mmol/L)			
		第 1 天	第 3 天	U	P	第 1 天	第 3 天	U	P
非脓毒症组	24	53.00(46.79,64.33)	52.43(43.00,60.30)	189	0.44	4.89(3.96,5.37)	4.46(3.28,6.44)	207	0.76
脓毒症常规治疗组	35	69.17(49.40,91.47)	68.42(50.08,109.6)	158	0.94	6.45(3.80,10.98)	6.70(5.68,11.42) ^①	142	0.57
脓毒症 CBP 治疗组	24	141.4(71.71,314.9) ^{①②}	134.5(74.31,227.9) ^①	70	0.49	8.75(7.29,19.80) ^①	7.33(4.06,11.27) ^{①③}	348	0.03
Z		16.13	15.79	—	—	16.95	8.55	—	—
P		<0.001	<0.001	—	—	<0.001	0.01	—	—

注:与非脓毒症组相比,①P<0.05;与脓毒症常规治疗组相比,②P<0.05;与第 1 天比较,③P<0.05

表 3 3 组患者 PBL 中 NF- κ B p65、NLRP3 炎症小体的 mRNA 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Mrna levels of NF- κ b P65 and NLRP3 inflammatory bodies in PBL of each group

组别	n	NF- κ B p65				NLRP3			
		第 1 天	第 3 天	t	P	第 1 天	第 3 天	t	P
非脓毒症组	24	0.79±0.21	0.82±0.19	0.52	0.61	0.41±0.22	0.49±0.12	1.56	0.12
脓毒症常规治疗组	35	1.18±0.14 ^①	1.33±0.11 ^{①③}	4.98	<0.001	1.02±0.13 ^①	1.24±0.19 ^{①③}	2.57	0.01
脓毒症 CBP 治疗组	24	1.68±0.12 ^{①②}	1.46±0.22 ^{①②③}	4.30	<0.001	1.36±0.14 ^{①②}	1.27±0.13 ^{①③}	2.31	0.03
F		202.0	95.90	—	—	209.5	203.9	—	—
P		<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001	—	—
组别	n	Caspase-1				ASC			
		第 1 天	第 3 天	t	P	第 1 天	第 3 天	t	P
非脓毒症组	24	0.32±0.12	0.37±0.14	1.44	0.16	0.53±0.08	0.79±0.17 ^{①③}	6.78	<0.001
脓毒症常规治疗组	35	1.13±0.22 ^①	1.22±0.16 ^{①③}	2.35	0.02	0.82±0.11 ^①	1.21±0.13 ^{①③}	16.96	<0.001
脓毒症 CBP 治疗组	24	1.48±0.14 ^{①②}	1.36±0.17 ^{①②③}	2.67	0.01	1.32±0.16 ^{①②}	1.17±0.14 ^{①③}	3.46	0.001
F		283.7	288.3	—	—	268.9	141.5	—	—
P		<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001	—	—

注:与非脓毒症组相比,①P<0.05;与脓毒症常规治疗组相比,②P<0.05;与第 1 天比较,③P<0.05

表 4 3 组患者外周血 IL-1 β 、IL-18 的水平比较[M(P₂₅, P₇₅), ng/L]Table 4 Comparison of il-1 β and IL-18 levels in peripheral blood

组别	n	IL-1 β				IL-18			
		第 1 天	第 3 天	U	P	第 1 天	第 3 天	U	P
非脓毒症组	24	34.19(13.11, 37.40)	22.98(15.83, 37.11)	124	0.89	11.21(9.62, 18.79)	13.32(9.43, 34.45)	137	0.31
脓毒症常规治疗组	35	63.21(27.38, 159.61)	33.11(11.84, 73.50)	57	0.18	38.01(13.48, 60.41)	24.71(14.47, 39.50) ^①	227.5	0.10
脓毒症 CBP 治疗组	24	92.40(58.96, 179.60) ^①	49.72(40.17, 91.60) ^{①②③}	118	0.04	49.23(32.54, 75.10) ^{①②}	34.77(17.90, 42.17) ^{①②③}	197	0.04
Z		18.09	21.23	-	-	12.32	25.37	-	-
P		<0.001	<0.001	-	-	0.002	<0.001	-	-

注:与非脓毒症组相比,①P<0.05;与脓毒症常规治疗组相比,②P<0.05;与第 1 天比较,③P<0.05

表 5 3 组患者 I-FABP、AGI 评分的比较[M(P₂₅, P₇₅)]

Table 5 Comparison of I-FABP and AGI scores in each group

组别	n	I-FABP(μ g/L)				AGI 评分(分)			
		第 1 天	第 3 天	t/U	P	第 1 天	第 3 天	t/U	P
非脓毒症组	24	11.30(10.30, 11.86)	12.86(9.85, 15.88)	146	0.66	0.68 \pm 0.08	0.74 \pm 0.15	1.73	0.09
脓毒症常规治疗组	35	25.55(21.60, 33.65) ^①	29.20(36.40, 41.75) ^{①③}	254	0.003	1.22 \pm 0.09 ^①	1.25 \pm 0.07 ^①	1.56	0.12
脓毒症 CBP 治疗组	24	44.95(36.52, 48.00) ^①	36.50(32.13, 47.80) ^{①③}	108	0.03	1.71 \pm 0.13 ^{①②}	1.43 \pm 0.17 ^{①②③}	6.41	<0.001
Z		45.66	37.89	-	-	628.3	185.8	-	-
P		<0.001	<0.001	-	-	<0.001	<0.001	-	-

注:与非脓毒症组相比,①P<0.05;与脓毒症常规治疗组相比,②P<0.05;与第 1 天比较,③P<0.05

3 讨论

脓毒症是重症医学领域研究的常见病、多发病,对国家、社会及家庭造成了沉重的负担,严重威胁人民的健康福祉。2020 年我国 ICU 内脓毒症的发病率为 20.6%,较 2014 年发病率有所下降,但 90 天病死率仍高达 35.5%^[14]。研究发现 NLRP3 炎症小体在脓毒症所造成的肾、肝及肺等脏器损害中具有重要作用,近年来越来越多的研究将其做为脓毒症治疗的靶点之一^[12,15]。本研究发现脓症患者血清中 IL-1 β 、IL-18 均明显高于非脓症患者,这与 Garnacho 等^[16]得出的研究结果一致,进一步说明 NLRP3 炎症小体活化参与脓毒症发生发展。此外,本研究发现相较于其他两组,脓毒症 CBP 治疗组在上机前、上机后 3 天 I-FABP、AGI 评分显著增高,同时 NLRP3 炎症小体的 mRNA 的表达水平也进一步增加,提示脓毒症疾病进展造成的胃肠道功能障碍可能与 NLRP3 炎症小体活化有关。既往的研究也对此观点进行论证,研究发现脓毒症动物模型发生肠道屏障功能障碍时,存在肠道组织中的 NLRP3 炎症小体表达升高^[17-18]。同时 Feng 等^[19]在抗生素诱导的肠道损伤的模型中发现, NLRP3 炎症小体在活化的同时伴有肠道紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin、Claudin-1 降低,因此脓毒症肠道功能障碍可能与肠道连接蛋白 Occludin、Claudin-1 表达减少及 NLRP3 炎症小体活化有关。

目前,血液净化治疗已成为重症患者重要的辅助治疗手段,在临床工作中应用广泛,本研究发现脓毒症 CBP 治疗组经过治疗后 IL-6 有所降低,但与上机前相比并无明显差异,可能与本组患者的疾病仍处于

进展当中或纳入的样本量过少有关。本研究结果显示血液净化降低了外周血淋巴细胞中的 NF- κ B p65、NLRP3、Caspase-1、ASC 的水平,提示血液净化治疗可以有效清除外周血淋巴细胞中 NLRP3 炎症小体的水平。Bellomo 等^[20]于 1993 年发现应用 CVVHDF(持续静脉-静脉血液透析滤过)可显著降低脓毒症合并急性肾衰竭患者的炎症因子水平,如 TNF- α 、IL-1 β 。但 Cole 等^[21]应用 CVVH(2L/h)治疗脓毒症休克或存在器官功能不全的脓症患者,结果提示许多炎症因子水平降低与是否应用 CVVH 无关。但 Zuccari 等^[22]在对脓毒症/脓毒性休克患者应用 CytoSorb 进行 CRRT 治疗中仅发现了 IL-8 明显降低。一项纳入 22 个国家 130 个中心的研究提示, CytoSorb(CS)吸附柱的应用可能降低脓症患者 IL-6 的水平,但该研究观察到的死亡率高达为 65%^[23-24]。

本研究发现脓毒症 CBP 治疗组的 I-FABP、AGI 评分较上机前有明显的降低,提示连续血液净化治疗可能改善患者胃肠道功能,可能与其清除炎症介质、减轻机体负荷有关与须欣等^[25]的研究相符。此外,终末期肾病患者采用组合式血液净化模式(HD+HDF+HP)可显著降低终末期肾病患者炎症因子水平,并可能通过改善体内微炎症状态来提供更好的肠道菌群多样性,提示血液净化对肠道具有一定的保护作用^[26]。

本研究脓毒症 CBP 治疗组的 28 d 存活患者仅为 29.17%(7/24),明显低于脓毒症常规治疗组,但该组患者 APACHE II 评分较高及临床结局较差,这可能与患者应用血液净化启动时机、感染严重程度以及其

他脏器功能障碍等有关。血液净化对脓毒症患者的预后等方面由于本研究样本量较少,亟需更多的 RCT 研究,以期明确血液净化在脓毒症中应用的价值。

4 结论

脓毒症血液净化治疗可能减少外周血淋巴细胞中 NLRP3 炎症小体的活化,继而减少脓症患者体内炎症因子水平,改善脓症患者胃肠道屏障功能。

【参考文献】

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810.
- [2] GU X, ZHOU F, WANG Y, *et al.* Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 2020, 29 (157): 200038. DOI: 10. 1183/16000617. 0038-2020.
- [3] SEYMOUR C W, KERTIS J, LEWIS A J, *et al.* Murine sepsis phenotypes and differential treatment effects in a randomized trial of prompt antibiotics and fluids [J]. *Critical care (London, England)*, 2019, 23(1):384. DOI:10. 1186/s13054-019-2655-7.
- [4] KUMAR V. Immunometabolism; Another Road to Sepsis and Its Therapeutic Targeting [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (3): 765-788.
- [5] VILLA G, DI MAGGIO P, DE GAUDIO A R, *et al.* Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review [J]. *Critical care (London, England)*, 2016, 20(1):374.
- [6] 贾鑫磊,高恒妙,钱素云. 脓毒症的血液净化治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(12):984-989.
- [7] JOANNES-BOYAU O, HONORÉ P M, 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 Medicine*, 2013, 39(9):1535-1546.
- [8] SNOW T, LITTLEWOOD S, CORREDOR C, *et al.* Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis [J]. *Blood Purif*, 2020; 1-11.
- [9] YIN F, ZHANG F, LIU S, *et al.* The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7):488.
- [10] CARRICO C J, MEAKINS J L, MARSHALL J C, *et al.* Multiple-organ-failure syndrome [J]. *Arch Surg*, 1986, 121 (2): 196-208.
- [11] HAUSSNER F, CHAKRABORTY S, HALBGEBAUER R, *et al.* Challenge to the intestinal mucosa during sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 891.
- [12] 张飞,李湘民,张方杰. NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体在脓毒症中的作用 [J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2018, 11 (6): 420-424.
- [13] DANIELSKI L G, GIUSTINA A D, BONFANTE S, *et al.* The NLRP3 inflammasome and its role in sepsis development [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (1): 24-31.
- [14] XIE J, WANG H, KANG Y, *et al.* The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209-e218.
- [15] 陈俞余,尹昌林. NLRP3 炎症小体及下游炎症通路对脓毒症预后的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41 (19): 2328-2331, 2336.
- [16] GARNACHO-MONTERO J, PALACIOS-GARCÍA I, DÍAZ-MARTÍN A, *et al.* Sequential Changes of NLRP3 Inflammasome Activation in Sepsis and its Relationship With Death [J]. *Shock*, 2020, 54(3):294-300.
- [17] XIE S, YANG T, WANG Z, *et al.* Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78:106066.
- [18] 李祥,杨春波,古丽菲热·塔依尔,等. 乌司他丁通过抑制脓毒症大鼠肠道 NLRP3 炎症小体活化发挥肠道黏膜屏障的保护作用 [J]. *中华危重症急救医学*, 2021, 33(2):192-197.
- [19] FENG Y, HUANG Y, WANG Y, *et al.* Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *PLOS ONE*, 2019, 14(6):e218384.
- [20] BELLOMO R, TIPPING P, BOYCE N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients [J]. *Crit Care Med*, 1993, 21(4):522-526.
- [21] COLE L, BELLOMO R, HARTG, *et al.* A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1):100-106.
- [22] ZUCCARI S, DAMIANI E, DOMIZI R, *et al.* Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb [J]. *Blood Purif*, 2020, 49(1-2):107-113.
- [23] FRIESECKE S, TRÄGER K, SCHITTEK G A, *et al.* International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients [J]. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2019, 114(8):699-707.
- [24] HARM S, SCHILDBECK C, HARTMANN J. Cytokine Removal in Extracorporeal Blood Purification: An in vitro Study [J]. *Blood Purification*, 2019, 49(1-2):1-11.
- [25] 须欣,黄曼,王鹏飞,等. 持续性血液净化治疗对腹腔内高压患者的胃肠功能障碍的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 (10):1138-1142.
- [26] HE H, XIE Y. Effect of Different Hemodialysis Methods on Microbiota in Uremic Patients [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020:6739762.

(收稿日期:2022-01-10;修回日期:2022-11-06;编辑:黎仕娟)