

效评价[J]. 实用医药杂志, 2018, 35(8): 704-706.

[9] 林秋伟. 丹红注射液联合酒石酸美托洛尔对冠心病不稳定型心绞痛患者心电图 ST 段改变及血清可溶性细胞间黏附分子 1、脑钠肽水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 127-129.

[10] 熊健, 杨曦, 李军, 等. 曲美他嗪联合经皮冠状动脉介入治疗对冠心病的近期疗效及安全性分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12): 869-871.

[11] 崔勤, 周少名, 杨加东, 等. 替格瑞洛对经皮冠状动脉介入

治疗术后急性冠脉综合征患者的疗效观察[J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(6): 25-27.

[12] 林智海, 王正东, 吴梓嘉, 等. 冠心病心绞痛患者倍他乐克联合阿司匹林治疗的有效性以及对患者血清 hs-CRP、sCD40L、IL-6 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 259-262.

(收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-04-02)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 15. 031

## 连续性肾脏替代治疗对急性肾损伤患者临床疗效和外周血 T 淋巴细胞及炎性相关因子的影响

肖 德

重庆市第七人民医院泌尿外科, 重庆 400054

**摘要:**目的 探究连续性肾脏替代治疗(CRRT)对急性肾损伤(AKI)患者的临床疗效及炎性机制。

**方法** 将 2018 年 5 月至 2021 年 7 月该院收治的 132 例 AKI 的患者按照随机数表法随机分为对照组(66 例)和试验组(66 例)。对照组患者予以广谱抗菌药物抗感染、液体复苏及营养支持等标准化的常规治疗。试验组患者另外进行 CRRT。分别于治疗前和治疗后 1、7 d 对患者进行急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分); 检测外周血 CD3、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比值; 检测外周血 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6 等炎性相关因子的水平。**结果** 治疗 1 d 后试验组 APACHE II 评分、CRP、IL-6 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), 经过 7 d 治疗后, 两组 APACHE II 评分、CRP、IL-6 水平降低明显, 且试验组低于对照组( $P < 0.05$ )。试验组外周血 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例和 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比值在治疗后 1 d 和 7 d 较对照组明显升高( $P < 0.05$ ); 但两组 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论** CRRT 治疗 AKI 效果显著。主要作用机制可能是通过激活外周血 T 淋巴细胞诱导机体免疫应答, 从而降低 CRP 和 IL-6 等炎性细胞因子水平, 降低陷入“炎性反应-免疫抑制-加重炎性反应”恶性循环的风险。

**关键词:**急性肾损伤; 连续肾脏替代治疗; T 淋巴细胞; 炎症相关因子

**中图法分类号:**R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2022)15-2134-03

急性肾损伤(AKI)通常是指在短时间内出现包括肾功能、组织结构或者相关损伤标志物紊乱和异常在内的病理状态, 可见于急性肾衰竭、肾移植和急性肾小球肾小管性病变更<sup>[1]</sup>。AKI 在临床较为常见, 发病率大约为 6%<sup>[2]</sup>。

近年来, 连续性肾脏替代治疗(CRRT)已经突破了肾衰竭的适用征, 被逐渐应用于治疗 AKI 患者<sup>[3-4]</sup>。研究显示, CRRT 通过避免炎性因子介导的免疫抑制状态, 侧面激活机体免疫应答, 同时能够清除血液中炎性介质, 减轻炎性反应, 维持内环境稳态<sup>[5]</sup>。虽然目前采用 CRRT 治疗 AKI 已经在多家中心开展, 但其具体作用机制尚未完全明确, 且治疗剂量和治疗时机等细节规范并未完全成熟。因此, 为了进一步明确 CRRT 治疗 AKI 的作用机制, 本研究纳入了 132 例 AKI 患者, 以期明确 CRRT 对 AKI 的治疗效果, 探索其对免疫状态和炎性反应调节的相关机制。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 将 2018 年 5 月至 2021 年 7 月本院收治的 132 例 AKI 患者按照随机数表法随机分为对照组(66 例)和试验组(66 例)。对照组中, 男 42 例,

女 24 例; 年龄 25~73 岁, 平均(53.42±9.15)岁; 体质指数(BMI)(25.53±4.89)kg/m<sup>2</sup>; 白细胞计数(12.15±3.95)×10<sup>9</sup>/L; 急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)(25.32±5.13)分。试验组中, 男 39 例, 女 27 例; 年龄 26~77 岁, 平均(53.96±10.53)岁; BMI(24.70±5.12)kg/m<sup>2</sup>; 白细胞计数(13.12±5.87)×10<sup>9</sup>/L; APACHE II 评分(25.39±6.18)分。本研究获得本院伦理委员会审批, 患者及家属均知晓且自愿参与本研究并签署知情同意书。两组性别、年龄、BMI、白细胞计数、APACHE II 评分及感染部位比例比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**纳入标准:**(1)根据文献[6], 符合 AKI 的诊断标准;(2)家属具备良好的沟通能力且依从性较好, 可以实现良好配合等。**排除标准:**(1)合并其他恶性肿瘤;(2)近期使用过免疫制剂或激素等药物;(3)接受过器官移植;(4)凝血功能异常或合并活动性出血;(5)疾病终末期(如恶性肿瘤晚期);(6)不能完成治疗疗程或不愿参与本研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 严格按照《感染性疾病诊疗指南》<sup>[7]</sup>

进行标准化常规治疗。予以广谱抗菌药物抗感染、液体复苏及营养支持等治疗。

**1.2.2 试验组** 在对照组的基础上予以 CRRT 治疗 72 h, CRRT 选择连续性静脉血液滤过法 (CVVH), 具体流程如下。穿刺股静脉后留置 ARROW 公司生产的单针双腔导管, 血滤器选择 Fresenius 公司生产的 AV600S, 置换液由 Fresenius 公司生产的 4008S 血滤机制备, 选择的电解质浓度为  $\text{Na}^+$  141 mmol/L、 $\text{Ca}^{2+}$  1.5 mmol/L、 $\text{K}^+$  3.5 mmol/L、 $\text{Mg}^{2+}$  0.6 mmol/L、 $\text{Cl}^-$  103 mmol/L、 $\text{HCO}_3^-$  35 mmol/L。置换液以前稀释混合输入, 血流量为 150~250 mL/min, 剂量为 25~45 mL/(kg·h), 根据凝血功能予以低分子肝素钠抗凝, 有出血倾向的患者予以无肝素抗凝。

**1.3 观察指标** 评估两组患者治疗前以及治疗后 1、7 d 的 APACHE II 评分; 用 FACS Caliber 型流式细胞仪检测外周血  $\text{CD3}^+$ 、 $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞比例以及  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  比值。采用酶联免疫吸附试验及透射比浊法测定外周血中炎性相关因子 [C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6] 的水平。

**1.4 统计学处理** 采用统计学软件 SPSS21.0 进行数据处理及分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料采用频数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 等级资料采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组 APACHE II 评分及炎性相关因子水平比

表 2 两组外周血 T 淋巴细胞亚组比例、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	n	T 淋巴细胞亚组			$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$
			$\text{CD3}^+$ (%)	$\text{CD4}^+$ (%)	$\text{CD8}^+$ (%)	
对照组	治疗前	66	41.52±5.16	32.63±6.15	20.02±3.08	1.63±0.82
	治疗后 1 d		47.31±4.96	35.07±4.27	22.53±3.52	1.56±0.61
	治疗后 7 d		50.82±5.50	41.06±5.02	21.65±3.79	1.90±0.87
试验组	治疗前	66	42.33±5.21	31.85±5.95	20.56±3.72	1.55±0.77
	治疗后 1 d		53.27±5.07 <sup>a</sup>	40.29±4.92 <sup>a</sup>	21.82±3.79	1.85±0.65 <sup>a</sup>
	治疗后 7 d		66.59±6.11 <sup>a</sup>	45.24±5.31 <sup>a</sup>	23.17±3.26	1.95±0.74 <sup>a</sup>

注: 与同时间段对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨 论

近年来, CRRT 治疗 AKI 的临床疗效得到越来越多地证实, 但其具体作用机制尚无定论<sup>[4]</sup>。本研究结果显示, CRRT 可明显降低 AKI 患者 APACHE II 评分, 尤其在治疗后 7 d 降低更为明显。这一结果证实了 CRRT 在 AKI 治疗中的临床效果主要表现在治疗后期, 这一结论也与其他研究结论一致<sup>[5]</sup>。

有研究结果显示, 多条信号转导通路在 AKI 的治疗中发挥主导作用, 其中炎症相关机制在 AKI 患者早期治疗中发挥着重要作用<sup>[8-9]</sup>。因此, 本研究着

较 经过 1 d 治疗后, 两组 APACHE II 评分、CRP、IL-6 水平较治疗前稍有降低, 试验组 APACHE II 评分、CRP、IL-6 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。经过 7 d 治疗后, 两组 APACHE II 评分较治疗前降低明显, 试验组 APACHE II 评分、CRP、IL-6 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 APACHE II 评分及炎性相关因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	n	APACHE II 评分 (分)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	治疗前	66	25.32±5.13	103.89±20.31	81.82±8.26
	治疗后 1 d		22.75±4.32	92.15±12.55	71.56±4.26
	治疗后 7 d		20.56±4.81	86.32±11.27	37.79±4.09
试验组	治疗前	66	23.12±5.87	102.93±20.56	82.06±8.97
	治疗后 1 d		21.52±4.36 <sup>a</sup>	85.06±11.20 <sup>a</sup>	47.52±4.37 <sup>a</sup>
	治疗后 7 d		17.29±4.98 <sup>a</sup>	68.53±9.14 <sup>a</sup>	18.52±2.29 <sup>a</sup>

注: 与同时间段对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组外周血 T 淋巴细胞亚组比例、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞比值比较** 试验组外周血  $\text{CD3}^+$  T 淋巴细胞比例和  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞比例及  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞比值在治疗后 1、7 d 较对照组明显升高 ( $P < 0.05$ )。但两组  $\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞比例比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

重探讨 CRRT 如何通过调节 AKI 患者的炎症机制发挥其治疗作用。本研究发现, CRRT 治疗后, AKI 患者外周血  $\text{CD3}^+$  和  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞比例及  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞比值明显上调, 这表明 CRRT 诱导 AKI 患者免疫应答。而既往研究显示, AKI 患者处于“免疫冷漠”状态, 表现为外周血中 T 淋巴细胞比例低等<sup>[10]</sup>。因此, 笔者认为 CRRT 很可能通过打破机体的免疫抑制, 从而激活固有免疫和获得性免疫功能, 进一步促进免疫稳态。笔者发现 CRRT 治疗后, AKI 患者外周血中炎性相关因子如 CRP 和 IL-6 水平, 在

治疗后7 d明显下降,与其他中心研究结果类似<sup>[11-12]</sup>。炎症因子水平的降低可能与免疫状态激活有关,CRRT通过诱导AKI患者免疫活性,减少炎性相关因子分泌,从而抑制机体炎性反应。

AKI患者机体炎性反应是诱导体内单核巨噬细胞等多种炎症细胞活化的综合反应,在这一过程中可能产生大量炎性相关因子,如IL-6、CRP及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等,从而导致全身炎症反应综合征<sup>[13]</sup>。而受损肾脏组织在炎性相关因子的外界强烈刺激下,内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎性细胞重新活化,进一步促进炎性相关因子分泌,从而进入炎症恶性循环<sup>[14]</sup>,导致AKI患者出现高分解代谢、内环境紊乱和血流动力学不稳定等级联问题<sup>[2]</sup>。因此,阻断炎症级联反应才是治疗AKI的关键。

已有研究证实,在脓毒症患者治疗过程中,CRRT能够降低外周血中炎性相关因子水平,升高免疫球蛋白水平及提高CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞比例,从而调节机体免疫功能<sup>[15]</sup>。还有研究证明,炎性反应活跃状态下,被炎性相关因子激活的CD4<sup>+</sup>和CD25<sup>+</sup>调节性T淋巴细胞能够诱导“无效免疫”状态,即“免疫冷漠”<sup>[10]</sup>,这也在一定程度上佐证了本研究结论。笔者认为,在低免疫活性条件下,机体表现出对外来抗原刺激无应答,无法清除持续激活体内炎性反应的抗原,形成“炎性反应-免疫抑制-加重炎性反应”的恶性循环,而提高机体免疫活性,使机体摆脱免疫抑制状态,同时及时清除外周血中炎性相关因子能有效治疗AKI。

综上所述,CRRT治疗AKI效果明显,其主要通过减少机体炎性细胞因子,避免机体进入“免疫冷漠”的抑制状态,从而提高外周血CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞和CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比值诱导免疫活性,进一步降低CRP及IL-6等炎性细胞因子水平,降低陷入“炎性反应-免疫抑制-加重炎性反应”恶性循环的风险。

## 参考文献

- [1] SRADHA K, SANJEEVA H, JONATHAN E, et al. Electronic alerts and a care bundle for acute kidney injury: an Australian cohort study[J]. *Nephrol Dialys Transplant*, 2022, 37(4):155-162.
- [2] ROMAGNOLI S, RICCI Z, RONCO C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6):483-492.
- [3] ARIMURA T, ABE M, SHIGA H, et al. Clinical study of

blood purification therapy in critical care in Japan: results from the survey research of the Japan Society for Blood Purification in Critical Care in 2013[J]. *J Artif Organs*, 2017, 20(3):244-251.

- [4] ALVAREZ G, CHRUSCH C, HULME T, et al. Renal replacement therapy: a practical update[J]. *Can J Anaesth*, 2019, 66(5):593-604.
- [5] 张春, 林婷, 张靖垚, 等. 局部枸橼酸抗凝在肝切除术后急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中临床疗效评价[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(8):777-782.
- [6] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:急性肾损伤[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(1):57-60.
- [7] 陈安民, 徐永健, 齐俊英. 感染性疾病诊疗指南[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2013:34.
- [8] LEE C, CHEN S W, CHENG Y L, et al. The impact of CRRT modality in patients with AKI receiving ECMO: A nationwide registry study in Taiwan[J]. *J Crit Care*, 2020, 57:102-107.
- [9] LEI L, WANG M, ZHANG S, et al. Effects of prostaglandin E combined with continuous renal replacement therapy on septic acute kidney injury[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8:2738-2748.
- [10] SHARMA R. Harnessing endogenous T-regulatory cells in acute kidney injury[J]. *Nephron*, 2020, 144(12):626-628.
- [11] 侯小东, 傅彩虹, 张鹏, 等. 急性Stanford A型主动脉夹层术后急性肾损伤行连续肾脏替代疗法的效果[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(5):333-338.
- [12] LUMBERTGUL N, HALL A, CAMPOROTA L, et al. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMiC2 filter (Clic-AKI study)[J]. *J Crit Care*, 2021, 25(1):39-46.
- [13] ROMAGNOLI S, CLARK W R, RICCI Z, et al. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? Best practice research[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(3):371-385.
- [14] MOTTES T. Does your program know its AKI and CRRT epidemiology? The case for a dashboard[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:80-89.
- [15] LI Y N, ZHOU L X, QIANG X H, et al. Effect of continuous blood purification and thymosin alpha1 on the cellular immunity in patients with severe sepsis: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2009, 21(3):139-142.

(收稿日期:2022-03-30 修回日期:2022-04-12)