



(OSID码)

· 药物与临床 ·

连续性血液净化联合抗菌药治疗急性呼吸窘迫综合征并肺部感染的临床疗效

唐勇¹, 刘川²

【摘要】 目的 探讨连续性血液净化(CBP)联合抗菌药治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)并肺部感染的临床疗效。方法 选取2018年10月—2020年1月成都市第二人民医院收治的ARDS并肺部感染患者80例,均给予CBP联合抗菌药治疗。记录患者病原菌检出情况及预后,比较本组患者治疗前及治疗后24、48 h血管外肺水指数(EVLWI)、氧合指数、急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分及血清炎症因子[包括降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)]水平。结果 80例患者共分离出病原菌102株,其中革兰阴性菌62株(占60.78%),革兰阳性菌28株(占27.45%),真菌12株(占11.76%)。80例患者经治疗治愈出院64例,死亡16例。治疗后24、48 h,本组患者EVLWI、APACHE Ⅱ评分低于治疗前,而氧合指数高于治疗前($P<0.05$);治疗后48 h,本组患者EVLWI、APACHE Ⅱ评分低于治疗后24 h,而氧合指数高于治疗后24 h($P<0.05$)。治疗后24、48 h,本组患者血清PCT、CRP、IL-6水平低于治疗前($P<0.05$);治疗后48 h,本组患者血清PCT、CRP、IL-6水平低于治疗后24 h($P<0.05$)。结论 CBP联合抗菌药治疗ARDS并肺部感染的效果较好,能有效减轻患者肺水肿、炎症反应,改善患者氧合状态及预后。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;肺部炎症;连续性血液净化;抗菌药;治疗结果

【中图分类号】 R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.016

唐勇,刘川.连续性血液净化联合抗菌药治疗急性呼吸窘迫综合征并肺部感染的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(10):89-92.[www.syxnf.net]

TANG Y, LIU C. Clinical efficacy of continuous blood purification combined with anti-bacterial agents in the treatment of acute respiratory distress syndrome with pulmonary infection [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(10): 89-92.

Clinical Efficacy of Continuous Blood Purification Combined with Anti-bacterial Agents in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome with Pulmonary Infection TANG Yong¹, LIU Chuan²

1. Department of Emergency, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, China

2. Department of Respiratory Medicine, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, China

Corresponding author: TANG Yong, E-mail: 1913671506@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of continuous blood purification (CBP) combined with anti-bacterial agents in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with pulmonary infection. **Methods** From October 2018 to January 2020, 80 ARDS patients with pulmonary infection who were treated with CBP and anti-bacterial agents in Chengdu Second People's Hospital were selected. Clinical data were collected, including pathogen test results, outcome, pre- and 24 and 48 hours post-treatment extravascular lung water index (EVLWI), oxygenation index, APACHE Ⅱ score and serum inflammatory factors (including PCT, CRP, IL-6) were collected. **Results** A total of 102 pathogens were isolated from the sputum samples of 80 patients, including 62 strains (accounting for 60.78%) of Gram-positive bacteria, 28 strains (accounting for 27.45%) of Gram-negative bacteria, and 12 strains (accounting for 11.76%) of fungi. 64 patients were cured and discharged, but other 16 died. The average EVLWI decreased at 24 hours after treatment ($P<0.05$), and it decreased more significantly at 48 hours after treatment ($P<0.05$), so did the APACHE Ⅱ score ($P<0.05$). However, the average oxygenation index increased at 24 hours after treatment ($P<0.05$), and it increased more significantly at 48 hours after treatment ($P<0.05$). The average levels of PCT, CRP and IL-6 showed significant decreasing at 24 hours after treatment ($P<0.05$), and they showed even more significant decrease at 48 hours after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** CBP and anti-bacterial

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ033)

1.610017 四川省成都市第二人民医院急诊科 2.610017 四川省成都市第二人民医院呼吸科

通信作者:唐勇, E-mail: 1913671506@qq.com

agents may effectively reduce pulmonary edema and inflammatory reaction and improve the oxygenation state and prognosis in ARDS with pulmonary infection, showing good effects.

【 Key words 】 Acute respiratory distress syndrome; Lung inflammation; Continuous blood purification; Anti-bacterial agents; Treatment outcome

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 指由肺内外各种致病因素引起的急性和进行性呼吸衰竭, 患者可出现低氧血症、肺部透光率降低、肺内分流增加及肺顺应性降低等^[1]。ARDS 发病机制复杂, 到目前为止尚未完全被阐明, 临床上主要分为外源性 ARDS 和肺源性 ARDS^[2]。研究表明, 严重创伤、肺部感染及休克是 ARDS 的独立危险因素^[3]。ARDS 患者易并发肺部感染, 而肺部感染又促使病情进一步加重, 进而影响患者预后并增加死亡风险^[4]。连续性血液净化 (CBP) 是一项近年来在国内外重症监护病房广泛使用的技术, 可有效清除炎性因子和內毒素, 阻止急性感染及全身炎症反应综合征等病理过程^[5]。本研究采用 CBP 联合抗菌药治疗 ARDS 并肺部感染患者, 旨在为 ARDS 并肺部感染患者治疗提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月—2020 年 1 月成都市第二人民医院收治的 ARDS 并肺部感染患者 80 例, 均符合 2012 年柏林标准中的 ARDS 诊断标准^[6], 肺部感染经影像学检查、痰培养结果等确诊。其中男 56 例, 女 24 例; 年龄 25-69 岁, 平均年龄 (43.3 ± 12.2) 岁。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 患者及家属知情同意。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾病等其他严重疾病者; (2) 入院前 2 周内有无免疫抑制剂治疗史者。本研究经成都市第二人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 患者入院后均给予抗菌药 (如亚胺培南、哌拉西林、头孢吡肟及舒巴坦等) 及 CBP 治疗。CBP 治疗方法: 患者通过右股静脉插管并采用单针双腔导管建立体外循环, 使用 Aquarius (美国百特国际有限公司生产), 滤器为 Filtral 16, 每 12 h 更换一次过滤器。患者接受连续高容量血液滤过 (CHVHF) 治疗 24 h, 6 L/h, 血流量为 200~250 ml/min。当患者氧合指数 >300 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 时停止 CBP, 采用低分子量肝素和柠檬酸钠抗凝治疗。

1.3 病原菌培养、鉴定 入院后收集患者痰液样本并进行培养, 使用 GEN III MicroStation 自动快速微生物鉴定分析仪 (广州市华粤行仪器有限公司生产) 分离、鉴定病原菌。质量控制菌株包括大肠杆菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、铜绿假单胞菌 ATCC27853, 均购自原卫生部临床实验室中心。

1.4 观察指标

1.4.1 血管外肺水指数 (EVLWI) 检测患者治疗前及治疗后 24、48 h EVLWI: 将三腔中央静脉导管插入患者右锁骨下静脉, 将 Pico 动脉导管插入左或右股动脉, 通过压力和温度传感器将其连接到监视器, 并通过中央静脉导管注入 15 ml 0~4 ℃ 的 0.9% 氯化钠溶液, 获得 EVLWI。

1.4.2 氧合指数 采用 ABL80 型血气分析仪 (丹麦雷度公司

生产) 检测患者治疗前及治疗后 24、48 h 动脉血样本, 检测动脉血氧分压及吸入氧浓度, 并计算氧合指数 (氧合指数 = 动脉血氧分压 / 吸入氧浓度)。

1.4.3 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 采用 knaus 法^[7] 分别根据治疗前及治疗后 24、48 h 生理学指标的最差值计算急性生理学评分、年龄评分及慢性健康状况评分, 三者评分之和为 APACHE II 评分。

1.4.4 血清炎性因子水平 分别采集患者治疗前及治疗后 24、48 h 肘静脉血 5 ml, 1 000 r/min 离心 10 min (离心半径 4 cm), 取上清液待测; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白介素 6 (IL-6) 水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。EVLWI、氧合指数、APACHE II 评分及炎性因子为符合正态分布的计量资料, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用单因素重复测量方差分析, 组内两两比较采用 LSD-t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部病原菌分布及预后 80 例患者共分离出病原菌 102 株, 其中革兰阴性菌 62 株 (占 60.78%), 革兰阳性菌 28 株 (占 27.45%), 真菌 12 株 (占 11.76%), 详见表 1。80 例患者经治疗治愈出院 64 例, 治愈率为 80.0%; 死亡 16 例 (在院生存时间 >7 d), 病死率为 20.0%。

2.2 EVLWI、氧合指数、APACHE II 评分 治疗前及治疗后 24、48 h 本组患者 EVLWI、氧合指数及 APACHE II 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 24、48 h, 本组患者 EVLWI、APACHE II 评分低于治疗前, 而氧合指数高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 48 h, 本组患者 EVLWI、APACHE II 评分低于治疗后 24 h, 而氧合指数高于治疗后 24 h, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 血清炎性因子水平 治疗前及治疗后 24、48 h 本组患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 24、48 h, 本组患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 48 h, 本组患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平低于治疗后 24 h, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

3 讨论

ARDS 是机体对损伤因子反应过度导致的异常炎症疾病, 即炎症和抗炎递质之间免疫调节异常, 其主要临床表现为渗透性肺水肿及顽固性低氧血症^[7]。ARDS 的发生、发展机制主要为炎性细胞活化的同时释放出大量炎性因子, 炎性因子作用于肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞, 进而导致肺泡表面活性剂减少甚至消失^[8]。ARDS 是 ICU 中的常见疾病, 该疾病患者常易并发肺部感染, 且二者又均是 ICU 患者死亡的重

表1 肺部病原菌分布情况
Table 1 Distribution of pulmonary pathogens

病原菌	株数	构成比 (%)
革兰阴性菌		
肺炎克雷伯菌	29	28.43
铜绿假单胞菌	21	20.59
大肠埃希菌	12	11.76
革兰阳性菌		
金黄色葡萄球菌	14	13.73
表皮葡萄球菌	8	7.84
肺炎链球菌	6	5.88
真菌		
白假丝酵母菌	7	6.86
光滑假丝酵母菌	5	4.90

表2 本组患者治疗前后 EVLWI、氧合指数、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 2 Comparison of EVLWI, oxygenation index and APACHE II score before and after treatment

时间	EVLWI	氧合指数 (mm Hg)	APACHE II 评分 (分)
治疗前	15.10 ± 2.90	72.25 ± 11.40	20.11 ± 4.10
治疗后 24 h	6.10 ± 1.88 ^a	170.54 ± 27.84 ^a	16.64 ± 3.22 ^a
治疗后 48 h	4.03 ± 1.06 ^{ab}	230.44 ± 32.25 ^{ab}	14.10 ± 3.15 ^{ab}
F 值	15.541	35.544	21.033
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注: EVLWI= 血管外肺水指数, APACHE II = 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前 24 h 比较, ^b $P < 0.05$

表3 本组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factors levels before and after treatment

时间	PCT (μg/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (μg/L)
治疗前	50.41 ± 9.88	27.78 ± 10.14	701.41 ± 102.44
治疗后 24 h	24.45 ± 4.90 ^a	18.32 ± 9.50 ^a	510.02 ± 94.60 ^a
治疗后 48 h	18.84 ± 3.84 ^{ab}	9.44 ± 2.10 ^{ab}	234.55 ± 64.65 ^{ab}
F 值	26.611	28.647	68.844
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注: PCT= 降钙素原, CRP=C 反应蛋白, IL-6= 白介素 6; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前 24 h 比较, ^b $P < 0.05$

要因素^[9]。目前, ARDS 患者的临床治疗措施主要为及早应用机械通气纠正患者低氧状态, 但对于重度 ARDS 尤其是合并其他器官功能障碍或血管外肺水较多的患者, 积极服用糖皮质激素、机械通气及利尿剂治疗的效果均不很理想^[10-12]。因此, 寻找一种有效的治疗方法对 ARDS 并肺部感染患者的临床预后具有重要意义。

EVLWI 主要由细胞内液、肺内间隙液及肺泡内液组成, 可准确诊断肺水肿的严重程度^[13], 此外其还是预测重症患者疾病严重程度和预后的独立危险因素^[14]。氧合指数是临床上

反映机体氧合情况的常用指标。APACHE II 评分是评估疾病严重程度及预测疾病预后的常用指标。本研究结果显示, 治疗后 24、48 h, 本组患者 EVLWI、APACHE II 评分低于治疗前, 而氧合指数高于治疗前; 治疗后 48 h, 本组患者 EVLWI、APACHE II 评分低于治疗后 24 h, 而氧合指数高于治疗后 24 h, 提示 CBP 联合抗菌药可有效减轻 ARDS 并肺部感染患者肺水肿、疾病严重程度, 并改善患者氧合, 分析其机制主要为 CBP 可提供持续稳定的超滤, 进而减少血管外肺液渗漏, 纠正肺泡水肿, 改善气体交换和组织氧供, 减少二氧化碳产生及氧气消耗, 进而减轻疾病严重程度^[15]。

ARDS 是一系列炎性递质级联反应的结果, 因此仅对单个炎性递质进行抑制不会改变疾病进程^[16]。PCT 是一种急性期蛋白, 当患者发生严重细菌、真菌、寄生虫感染和多器官功能衰竭时其水平会明显升高, 故其水平变化可反映机体炎性反应程度^[17]。CRP 是由肝细胞合成的急性期蛋白质, 当机体遇到严重炎症反应刺激时其水平明显升高^[2]。IL-6 具有促进 T 淋巴细胞增殖的作用, 可参与炎症反应^[18]。本研究结果显示, 治疗后 24、48 h, 本组患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平低于治疗前; 治疗后 48 h, 本组患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平低于治疗后 24 h, 提示随着 CBP 联合抗菌药治疗时间的延长, ARDS 并肺部感染患者全身炎性反应逐渐减弱, 分析其作用机制主要如下: CBP 强大的对流和吸附能力可直接、快速地清除人体内毒素和炎性因子, 从而减轻肺损伤程度并提高肺氧合能力^[19-20]; 此外, 抗菌药可扩张血管、增加肺血流量、改善毛细血管通透性, 进而阻止炎症反应并清除氧自由基, 增强免疫细胞的吞噬作用。

综上所述, CBP 联合抗菌药治疗 ARDS 并肺部感染的效果较好, 能有效减轻患者肺水肿、炎性反应, 改善患者氧合状态及预后, 值得临床借鉴; 但本研究为非对照研究, 且样本量较小, 结论仍有待进一步证实。

作者贡献: 唐勇进行文章的构思与设计, 负责撰写论文, 进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审核, 并对文章整体负责、监督管理; 刘川进行研究的实施与可行性分析, 数据收集、整理、分析, 进行结果分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 赵劭懂, 葛许华, 徐鹏宏, 等. 连续性血液净化在儿科 ICU 患者中的应用价值: 附 203 例病例分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (12): 1150-1151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.010.
- [2] ZHAO S D, GE X H, XU P H, et al. Application value of continuous blood purification in pediatric intensive care unit: analysis of 203 cases [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2018, 30 (12): 1150-1151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.010.
- [3] LI W B, YIN L Y, ZHANG X Q. Evaluation of safety and efficacy of different continuous blood purification methods in treating infantile sepsis [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32 (3): 663-667.
- [4] RONG R, ZHOU Q, LIN J, et al. Maintained folic acid supplementation reduces the risk of mortality in continuous

ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. *Blood Purification*, 2018, 45 (1/3): 28–30. DOI: 10.1159/000480222.

[4] ZHANG J, LI Y M, PENG Z Y. Prognostic factors and efficacy for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a Chinese single-center retrospective study [J]. *Blood Purif*, 2018, 45 (1/3): 53–60. DOI: 10.1159/000481769.

[5] GAO Y, QI Z D, LIU R J, et al. A multi-center cross-sectional study on blood purification of ICU adult patients in China: a study protocol [J]. *Chinese Medical Journal*, 2019, 132 (10): 1–2. DOI: 10.1097/CM9.000000000000180.

[6] 唐朝霞, 管向东. 急性呼吸窘迫综合征诊断标准 [J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33 (11): 838–839.

TANG C X, GUAN X D. Diagnostic criteria of acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2013, 33 (11): 838–839.

[7] 丁羚涛, 杨敏烈, 朱宇刚, 等. 柠檬酸盐抗凝技术在危重烧伤脓毒症患者床旁连续性血液净化中的应用效果 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34 (2): 73–77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009–2587.2018.02.003.

DING L T, YANG M L, ZHU Y G, et al. Effects of application of citrate anticoagulation in bedside continuous blood purification of severe burn patients with sepsis [J]. *Chin J Burn*, 2018, 34 (2): 73–77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009–2587.2018.02.003.

[8] GAO X F, LI J D, GUO L, et al. Effect of hybrid blood purification treatment on secondary hyperparathyroidism for maintenance hemodialysis patients [J]. *Blood Purif*, 2018, 46 (1): 19–26. DOI: 10.1159/000486844.

[9] FAN E, BRODIE D, SLUTSKY A S. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 319 (7): 698–710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907.

[10] DASGUPTA I, PATEL M, MOHAMMED N, et al. Cognitive function declines significantly during haemodialysis in a majority of patients: a call for further research [J]. *Blood Purif*, 2018, 45 (4): 347–355. DOI: 10.1159/000485961.

[11] SHAH T, QIN S S, VASHI M, et al. Alk5/Runx1 signaling mediated by extracellular vesicles promotes vascular repair in acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Transl Med*, 2018, 7 (1): 19–20. DOI: 10.1186/s40169–018–0197–2.

[12] 李雯, 戚迪, 陈兰, 等. Vaspin 通过 PI3K/Akt 通路发挥抗炎及血管内皮保护作用减轻脂多糖致急性呼吸窘迫综合征小鼠肺损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38 (3): 283–288. DOI: 10.3969/j.issn.1673–4254.2018.03.07.

LI W, QI D, CHEN L, et al. Vaspin protects against lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice by inhibiting inflammation and protecting vascular endothelium via PI3K/Akt signal pathway [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2018, 38 (3): 283–288. DOI: 10.3969/j.issn.1673–4254.2018.03.07.

[13] 许熙熙. 血必净联合 CBP 治疗 ICU 急性呼吸窘迫综合征疗效及对血气分析、血浆 APN 的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24 (17): 2655–2658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–1245.2018.17.024.

XU X X. Efficacy of Xuebijing injection combined with CBP in the treatment of acute respiratory distress syndrome in ICU and its effect on blood gas analysis and plasma APN [J]. *International Medicine and Health Guidance News*, 2018, 24 (17): 2655–2658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–1245.2018.17.024.

[14] COPPOLA S, FROIO S, MARINO A, et al. Respiratory mechanics, lung recruitability, and gas exchange in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (6): 792–799. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003715.

[15] CILLÓNIZ C, NICOLINI A, LUQUE N, et al. Community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Pulm Med*, 2018, 25 (3): 100–106. DOI: 10.1097/cpm.0000000000000262.

[16] KIM J M, LEE J K, CHOI S M, et al. Diagnostic and prognostic values of serum activin-a levels in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19 (1): 115–116. DOI: 10.1186/s12890–019–0879–6.

[17] ZHANG Z H. Identification of three classes of acute respiratory distress syndrome using latent class analysis [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e4592. DOI: 10.7717/peerj.4592.

[18] BEAUBIEN-SOULIGNY W, RHÉAUME M, BLONDIN M C, et al. A simplified approach to extravascular lung water assessment using point-of-care ultrasound in patients with end-stage chronic renal failure undergoing hemodialysis [J]. *Blood Purif*, 2018, 45 (1/3): 79–87. DOI: 10.1159/000481768.

[19] CILLONIZ C, FERRER M, LIAPIKOU A, et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215–2017.

[20] HUANG L N, ZHANG W, YANG Y, et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe acute respiratory distress syndrome induced by avian influenza A (H7N9) viral pneumonia: national data from the Chinese multicentre collaboration [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18 (1): 23–24. DOI: 10.1186/s12879–017–2903–x.

(收稿日期: 2020-07-05; 修回日期: 2020-09-14)

(本文编辑: 谢武英)