

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220496

· 论 著 ·

连续性肾脏替代治疗脓毒症急性肾损伤恶性肿瘤患者预后预测模型的构建

徐业好¹, 代元强¹, 孙昊然², 万小健^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院麻醉科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院重症医学科, 上海 200433

[摘要] **目的** 基于脓毒症急性肾损伤(AKI)恶性肿瘤患者的凝血及炎症指标构建连续性肾脏替代疗法(CRRT)预后的预测模型。**方法** 纳入我院2020年1月至2021年12月收治的79例CRRT治疗的脓毒症AKI恶性肿瘤患者为研究对象,根据患者CRRT治疗后28d内的预后情况分为死亡组($n=20$)和存活组($n=59$)。对两组患者的基本资料及治疗前、治疗6h、治疗12h时的凝血功能和炎症指标进行比较,将差异有统计学意义的变量纳入logistic回归分析,以明确影响脓毒症AKI恶性肿瘤患者CRRT预后的危险因素。**结果** 与治疗前相比,CRRT治疗6h、12h时患者的血小板计数、D-二聚体、纤维蛋白原、白细胞计数、中性粒细胞比例、CRP、前降钙素原(PCT)、IL-6、IL-8均下降,而凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、国际标准化比值均上升(P 均 <0.05)。糖尿病、高血压病、肿瘤转移及CRRT治疗12h时的血小板计数、D-二聚体、CRP、PCT是脓毒症AKI恶性肿瘤患者28d内死亡的独立危险因素(P 均 <0.05)。建立的logistic回归方程为联合预测因子= $D-二聚体+2.134\times$ 血小板计数 $+3.451\times$ CRP $+4.160\times$ PCT,若联合预测因子 >293.124 则提示患者28d内死亡的风险较高。**结论** 脓毒症AKI恶性肿瘤患者CRRT治疗12h时的D-二聚体、血小板计数、CRP和PCT可用于预测28d内预后。

[关键词] 凝血指标;脓毒症;恶性肿瘤;急性肾损伤;连续性肾脏替代治疗

[中图分类号] R 459.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2023)05-0564-07

Construction of a prognostic prediction model for malignant tumor patients with sepsis-induced acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy

XU Ye-hao¹, DAI Yuan-qiang¹, SUN Hao-ran², WAN Xiao-jian^{2*}

1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To construct a prognostic prediction model for malignant tumor patients with sepsis-induced acute kidney injury (AKI) treated with continuous renal replacement therapy (CRRT) based on coagulation and inflammatory indicators. **Methods** Seventy-nine malignant tumor patients with sepsis-induced AKI treated with CRRT in our hospital from Jan. 2020 to Dec. 2021 were enrolled. They were divided into death group ($n=20$) and survival group ($n=59$) based on their prognosis within 28 d after CRRT. The baseline data and levels of coagulation and inflammation indicators were compared between the 2 groups before, 6 h and 12 h after CRRT, and variables with significant differences were included in the logistic regression analysis to identify risk factors that affect the prognosis of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI. **Results** Compared with pre-treatment, the levels of platelet, D-dimer, fibrinogen, white blood cell, neutrophil ratio, C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-6 and IL-8 were significantly decreased at 6 h and 12 h after CRRT, while the prothrombin time, activated partial thromboplastin time and international normalized ratio were significantly increased (all $P<0.05$). Diabetes mellitus, hypertension, metastasis and levels of platelet, D-dimer, CRP and PCT at 12 h after CRRT were independent risk factors for the death of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI within 28 d (all $P<0.05$). Logistic

[收稿日期] 2022-06-12 **[接受日期]** 2023-02-23

[基金项目] 上海市自然科学基金(19ZR1456600). Supported by Natural Science Foundation of Shanghai (19ZR1456600).

[作者简介] 徐业好,助教,住院医师. E-mail: 870749329@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161845, E-mail: xiaojian_wan@yeah.net

regression indicated that the prognosis prediction formula could be expressed by $Y\text{-union} = D\text{-dimer} + 2.134 \times \text{platelet} + 3.451 \times \text{CRP} + 4.160 \times \text{PCT}$, and the threshold value >293.124 indicated a higher risk of death within 28 d.

Conclusion Levels of D-dimer, platelet, CRP and PCT in malignant tumor patients with sepsis-induced AKI at 12 h after CRRT can be used to predict the prognosis within 28 d.

[**Key words**] coagulation index; sepsis; malignant neoplasms; acute kidney injury; continuous renal replacement therapy

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(5): 564-570]

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1-2]。脓毒症导致的器官功能损害与大量炎症因子释放、内皮细胞损伤、微血栓形成及微循环障碍相关^[3-4]。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓毒症常见的器官功能损害之一, 主要以肾小管损伤为主, 若不及时、有效处理将导致多器官功能衰竭^[5]。连续性肾脏替代疗法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是脓毒症 AKI 重要的治疗措施之一, 但目前对脓毒症患者实施 CRRT 的时机及其治疗效果仍有争议^[6-7]。恶性肿瘤患者因疾病本身与肿瘤治疗而存在免疫功能异常、血液高凝, 若合并脓毒症则死亡风险明显增加^[8-9]。本研究对接受 CRRT 的脓毒症 AKI 恶性肿瘤患者的预后情况进行回顾性分析, 基于脓毒症 AKI 恶性肿瘤患者的凝血及炎症指标等构建评估 CRRT 预后的预测模型。

1 资料和方法

1.1 病例资料 纳入我院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 79 例脓毒症 AKI 恶性肿瘤患者为研究对象, 均联合 CRRT。纳入标准: (1) 符合脓毒症 3.0 诊断标准^[10]; (2) 恶性肿瘤经影像学及病理学检查证实; (3) 符合 AKI 诊断标准^[11]; (4) 年龄为 18~85 岁; (5) 临床资料完善。排除标准: (1) 肾小球滤过率 $<60 \text{ mL/min}$ 的持续时间 >3 个月或既往有慢性肾功能不全病史的患者; (2) 近 1 周内接受过抗凝或抗血小板药物治疗的患者; (3) 有凝血功能障碍、出血性疾病或骨髓增生异常疾病的患者; (4) 近 1 周内接受放射和/或化学治疗或有系统性红斑狼疮、风湿性关节炎及其他自身免疫病的患者; (5) 入院 24 h 内死亡的患者; (6) 治疗期间血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 或采用无肝素透析或体外抗凝方式继续给予治疗的患者, 或 CRRT 治疗时间 $<24 \text{ h}$ 的患者。本研究通过我院伦理委员会审批 (CHEC2019-133)。

1.2 研究方法 (1) 脓毒症按指南要求施行 3 h 内集束化治疗^[12], 包括抗感染前疑似感染样本的生物学培养、早期抗生素治疗、早期液体复苏、胰岛素控制血糖、营养支持等。

(2) CRRT 方法: 使用德国贝朗公司的 CRRT 血液净化仪 (型号 7106505)、血管路、一次性净化器, 采取连续性静脉-静脉血液透析模式, 选择患者股静脉为血管通路。基础置换液配方: 生理盐水 2 000 mL, 灭菌注射用水 500 mL, 50% 葡萄糖注射液 10 mL, 25% MgSO_4 3 mL, 5% NaHCO_3 125 mL, 10% KCl 7 mL。间隔 2 h 查血气分析, 根据血气结果调整置换液电解质水平维持患者电解质稳定。置换液通过前稀释输入, 血液流速 $100 \sim 180 \text{ mL/min}$, 置换液流速 $25 \sim 35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 每次治疗时间 24~48 h。治疗期间予间断静脉推注那屈肝素钙 (商品名为速碧林, 0.4 mL, 4 100 U) 抗凝, 首次剂量静脉注射 $60 \sim 80 \text{ U/kg}$, 每 4~6 h 追加首次剂量的 $1/3 \sim 1/2$ 维持活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 为正常值的 1~1.5 倍。

(3) 观察指标: 记录患者的一般资料, 包括性别、年龄、既往病史 (原发性肿瘤、肿瘤是否有转移、高血压、糖尿病等)。患者每天早晨 9:00 开始 CRRT, 分别于治疗前、治疗 6 h、治疗 12 h 时抽取静脉血, 检测血常规、乳酸水平与凝血功能, 记录白细胞计数、中性粒细胞比例、血小板计数、血清 D-二聚体、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间 (plasma prothrombin time, PT)、APTT、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR), 乳酸采用日立 7600-120 型全自动生化分析仪通过乳酸氧化酶法检测; 同时检测并记录 CRP、前降钙素原 (procalcitonin, PCT)、IL-6、IL-8 等感染相关指标。

(4) 分组方法: 依据 CRRT 治疗后 28 d 内生存情况将患者分为死亡组 ($n=20$) 与存活组 ($n=59$),

两组患者的CRRT由同一组医师执行。

1.3 统计学处理 应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。采用Shapiro-Wilk法检验计量资料的正态性情况,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本的比较采用 t 检验,多次测量资料的比较采用单因素重复测量方差分析;呈偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入logistic回归分析,明确影响脓毒症AKI恶性肿瘤患者CRRT预后的危险因素并建立预测模型;应用MEDCALC

15.2.2软件绘制ROC曲线,以AUC及其95%CI评估模型的预测价值,计算其最佳临界值及灵敏度、特异度,并进行各指标AUC值间的比较,以探讨危险因素预测脓毒症AKI恶性肿瘤患者CRRT治疗后预后的价值。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者CRRT前后凝血功能对比 79例脓毒症AKI恶性肿瘤患者中,CRRT治疗6h和12h时血小板计数、D-二聚体、FIB均下降,PT、APTT、INR均上升,且治疗前、治疗6h、治疗12h时两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表1。

表1 CRRT治疗前后脓毒症AKI恶性肿瘤患者的凝血功能对比

Tab 1 Comparison of coagulation function of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI before and after CRRT

Index	Before CRRT	6 h after CRRT	12 h after CRRT	$n=79, \bar{x} \pm s$	
				F value	P value
Platelet/($L^{-1}, \times 10^9$)	105.67 \pm 21.54	96.34 \pm 12.66*	88.02 \pm 8.21* Δ	26.716	<0.001
D-dimer/($\mu g \cdot L^{-1}$)	5.36 \pm 0.64	4.75 \pm 0.54*	3.74 \pm 0.57* Δ	154.620	<0.001
Fibrinogen/($g \cdot L^{-1}$)	2.22 \pm 0.67	1.57 \pm 0.39*	1.47 \pm 0.11* Δ	64.105	<0.001
PT/s	9.70 \pm 2.04	11.56 \pm 3.68*	23.01 \pm 4.27* Δ	353.599	<0.001
APTT/s	26.90 \pm 4.55	30.52 \pm 6.73*	43.08 \pm 9.01* Δ	166.118	<0.001
INR	0.83 \pm 0.20	0.97 \pm 0.19*	1.50 \pm 0.31* Δ	171.900	<0.001

* $P < 0.05$ vs before CRRT; $\Delta P < 0.05$ vs 6 h after CRRT. CRRT: Continuous renal replacement therapy; AKI: Acute kidney injury; PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio.

2.2 患者CRRT前后感染指标对比 79例脓毒症AKI恶性肿瘤患者中,CRRT治疗6h和12h时白细胞计数、中性粒细胞比例、CRP、PCT、IL-6、

IL-8均下降,且治疗前、治疗6h、治疗12h时两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表2。

表2 CRRT治疗前后脓毒症AKI恶性肿瘤患者的感染指标对比

Tab 2 Comparison of infection indexes of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI before and after CRRT

Index	Before CRRT	6 h after CRRT	12 h after CRRT	$n=79, \bar{x} \pm s$	
				F value	P value
White blood cell/($L^{-1}, \times 10^9$)	13.64 \pm 2.04	9.98 \pm 2.07*	7.82 \pm 2.20* Δ	154.396	<0.001
Neutrophil ratio	0.81 \pm 0.08	0.77 \pm 0.07*	0.72 \pm 0.03* Δ	86.173	<0.001
CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	79.33 \pm 10.65	68.53 \pm 10.71*	61.07 \pm 8.54* Δ	66.352	<0.001
Procalcitonin/($\mu g \cdot L^{-1}$)	7.91 \pm 1.01	6.75 \pm 1.03*	4.31 \pm 0.87* Δ	281.983	<0.001
Interleukin-6/($ng \cdot L^{-1}$)	40.98 \pm 8.40	33.54 \pm 8.33	25.81 \pm 6.87* Δ	72.867	<0.001
Interleukin-8/($ng \cdot L^{-1}$)	45.90 \pm 8.71	38.52 \pm 8.68	30.17 \pm 8.32* Δ	66.590	<0.001

* $P < 0.05$ vs before CRRT; $\Delta P < 0.05$ vs 6 h after CRRT. CRRT: Continuous renal replacement therapy; AKI: Acute kidney injury; CRP: C reactive protein.

2.3 CRRT治疗后患者预后的单因素分析 单因素分析显示,死亡组与存活组患者的性别、年龄、BMI、民族、居住地、原发肿瘤类型及分期、CRRT治疗时间和频率、AKI分期、病原体类型及CRRT治疗12h时的FIB、PT、APTT、INR、乳酸、白细

胞计数、中性粒细胞比例、IL-6、IL-8差异均无统计学意义(P 均 >0.05);死亡组患有糖尿病和高血压病、发生肿瘤转移的患者占比及CRRT治疗12h时的血小板计数、D-二聚体、CRP、PCT均高于存活组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表3。

表3 CRRT 治疗后脓毒症 AKI 恶性肿瘤患者预后的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of prognosis of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI after CRRT

Parameter	Survivor group <i>N</i> =59	Death group <i>N</i> =20	Statistic	<i>P</i> value
Gender, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.103$	0.748
Male	30 (50.85)	11 (55.00)		
Female	29 (49.15)	9 (45.00)		
Age/year, $\bar{x} \pm s$	52.42 \pm 5.39	52.36 \pm 5.42	<i>t</i> =0.043	0.966
Body mass index, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.077$	0.962
>24.0 kg·m ⁻²	12 (20.34)	4 (20.00)		
18.5-24.0 kg·m ⁻²	34 (57.63)	11 (55.00)		
<18.5 kg·m ⁻²	13 (22.03)	5 (25.00)		
Ethnic, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.001$	0.980
Han	52 (88.14)	17 (85.00)		
Ethnic minorities	7 (11.86)	3 (15.00)		
Place of residence, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.101$	0.751
Urban	33 (55.93)	12 (60.00)		
Rural	26 (44.07)	8 (40.00)		
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	20 (33.90)	13 (65.00)	$\chi^2=5.940$	0.015
Hypertension, <i>n</i> (%)	22 (37.29)	15 (75.00)	$\chi^2=8.531$	0.003
Lactic acid/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	4.81 \pm 0.50	4.78 \pm 0.48	<i>t</i> =0.234	0.816
Primary malignant tumor, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.004$	0.998
Lung cancer	18 (30.52)	6 (30.00)		
Gastric cancer	12 (20.33)	4 (20.00)		
Other types	29 (49.15)	10 (50.00)		
TNM staging of tumor, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.103$	0.748
II	30 (50.85)	11 (55.00)		
III	29 (49.15)	9 (45.00)		
Tumor metastasis, <i>n</i> (%)	22 (37.29)	16 (80.00)	$\chi^2=10.915$	0.001
Duration of CRRT/h, $\bar{x} \pm s$	37.68 \pm 6.38	36.48 \pm 5.34	<i>t</i> =0.755	0.452
CRRT frequency/(times per week), $\bar{x} \pm s$	2.49 \pm 0.23	2.51 \pm 0.21	<i>t</i> =0.343	0.732
AKI staging, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.335$	0.563
2	28 (47.46)	8 (40.00)		
3	31 (52.54)	12 (60.00)		
Pathogen type, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.896$	0.639
Multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> positive	44 (74.58)	13 (65.00)		
Multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> positive	10 (16.95)	4 (20.00)		
Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> positive	5 (8.47)	3 (15.00)		
Indicators 12 h after CRRT, $\bar{x} \pm s$				
Platelet/(L ⁻¹ , $\times 10^9$)	87.54 \pm 2.34	89.32 \pm 2.37	<i>t</i> =2.931	0.005
D-dimer/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.69 \pm 0.19	3.85 \pm 0.21	<i>t</i> =3.169	0.002
Fibrinogen/(g·L ⁻¹)	1.45 \pm 0.27	1.47 \pm 0.25	<i>t</i> =0.219	0.772
PT/s	23.01 \pm 2.39	22.97 \pm 2.41	<i>t</i> =0.066	0.949
APTT/s	43.11 \pm 3.79	42.65 \pm 3.82	<i>t</i> =0.468	0.641
INR	1.51 \pm 0.27	1.48 \pm 0.25	<i>t</i> =0.437	0.663
White blood cell/(L ⁻¹ , $\times 10^9$)	7.71 \pm 1.10	7.65 \pm 1.07	<i>t</i> =0.212	0.833
Neutrophil ratio	0.71 \pm 0.02	0.72 \pm 0.02	<i>t</i> =0.055	0.956
CRP/(mg·L ⁻¹)	60.55 \pm 2.34	62.14 \pm 2.37	<i>t</i> =2.618	0.011
Procalcitonin/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.13 \pm 0.35	4.40 \pm 0.42	<i>t</i> =2.832	0.006
Interleukin-6/(ng·L ⁻¹)	25.71 \pm 7.04	25.63 \pm 7.01	<i>t</i> =0.044	0.965
Interleukin-8/(ng·L ⁻¹)	30.20 \pm 8.35	30.14 \pm 8.41	<i>t</i> =0.028	0.978

CRRT: Continuous renal replacement therapy; AKI: Acute kidney injury; PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio; CRP: C reactive protein.

2.4 CRRT 治疗后患者预后的多因素分析 以脓毒症 AKI 恶性肿瘤患者 CRRT 治疗后 28 d 内是否死亡为因变量 (*Y*, 是=1、否=0), 以是否有糖尿病、高血压病、肿瘤转移及 CRRT 治疗 12 h 时的血小板计数、D-二聚体、CRP、PCT 为自变量

(*X*), 采用 logistic 回归模型进行多因素分析。结果显示, 糖尿病、高血压病、肿瘤转移、血小板计数、D-二聚体、CRP、PCT 是脓毒症 AKI 恶性肿瘤患者 CRRT 治疗后 28 d 内死亡的独立危险因素 (*P* 均<0.05)。见表 4。

表4 CRRT治疗后脓毒症AKI恶性肿瘤患者预后的多因素logistic回归分析

Tab 4 Multivariate logistic regression analysis of prognosis of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI after CRRT

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i> value	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Diabetes mellitus	0.421	0.147	8.190	0.004	1.524 (1.142, 2.034)
Hypertension	0.477	0.177	7.297	0.007	1.612 (1.140, 2.279)
Tumor metastasis	0.433	0.197	4.831	0.028	1.542 (1.048, 2.269)
D-dimer	0.397	0.192	4.278	0.039	1.487 (1.021, 2.166)
Platelet	0.415	0.151	7.584	0.006	1.514 (1.127, 2.304)
C reactive protein	0.457	0.140	10.685	0.001	1.580 (1.201, 2.079)
Procalcitonin	1.638	0.707	5.368	0.021	5.144 (1.287, 20.560)

CRRT: Continuous renal replacement therapy; AKI: Acute kidney injury; *b*: Regression coefficient; *SE*: Standard error; *OR*: Odds ratio; *CI*: Confidence interval.

2.5 预后预测模型的ROC曲线分析 根据凝血功能和炎症指标建立logistic回归方程: $\text{logit}(P) = 4.217 + 0.029 \times \text{D-二聚体} + 0.031 \times \text{血小板计数} + 0.032 \times \text{CRP} + 0.035 \times \text{PCT}$; 将logistic回归方程进行变换后得到联合预测因子($Y_{\text{联合}}$)的计算公式: $Y_{\text{联合}} = \text{D-二聚体} + 2.134 \times \text{血小板计数} + 3.451 \times \text{CRP} + 4.160 \times \text{PCT}$ 。

经ROC曲线(图1)分析,CRRT治疗12h的血小板计数、D-二聚体、CRP、PCT及联合预测因子预测CRRT治疗后脓毒症AKI恶性肿瘤患者预后的AUC值分别为0.782(95%CI 0.665~0.899)、0.830(95%CI 0.711~0.950)、0.862(95%CI 0.778~0.946)、0.851(95%CI 0.731~0.971)、0.911(95%CI 0.851~0.972),灵敏度分别为0.784、0.791、0.842、0.818、0.867,特异度分别为0.823、0.841、0.806、0.810、0.851。

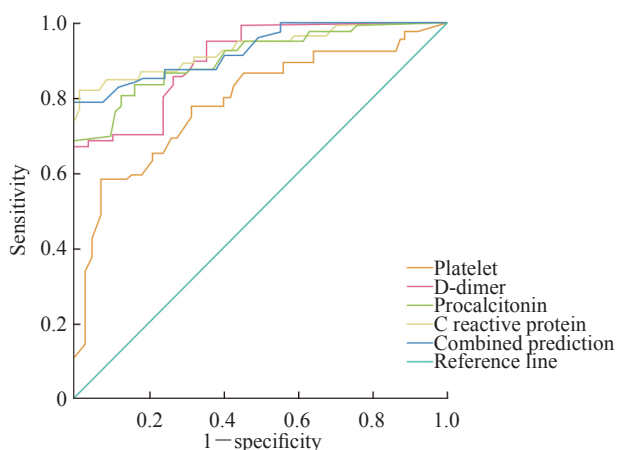


图1 危险因素预测CRRT治疗脓毒症AKI恶性肿瘤患者预后的ROC曲线

Fig 1 ROC curves of risk factors predicting prognosis of malignant tumor patients with sepsis-induced AKI after CRRT

CRRT: Continuous renal replacement therapy; AKI: Acute kidney injury; ROC: Receiver operating characteristic.

由此可见,联合预测因子较各因子单独预测有更好的AUC值(P 均 <0.05)。联合预测因子的临界值为293.124,若联合预测因子 >293.124 则提示CRRT治疗的脓毒症AKI恶性肿瘤患者28d内死亡风险较高。

3 讨论

CRRT目前已成为挽救急危重症合并AKI患者生命的重要手段,但危重疾病本身的严重性及患者的个体差异等增加了患者预后不良的风险,进一步影响CRRT疗效^[13]。本研究基于凝血功能及炎症指标构建脓毒症AKI恶性肿瘤患者CRRT治疗预后预测模型,探讨了凝血功能及炎症介质对该类患者预后的预测价值。

脓症患者出现全身炎症反应时机体促炎因子大量释放,激活内、外源性凝血途径,导致凝血级联反应,进一步激活凝血功能,大量消耗凝血因子,抗凝与促凝因子水平紊乱,使机体发生出血或凝血紊乱,甚至出现弥漫性血管内凝血^[14]。研究表明脓毒症合并AKI患者行CRRT治疗后,患者的凝血功能可得到显著改善,达到缓解临床症状及促进康复的效果^[15]。CRRT具有连续性、等渗性、生理性等优势,可维持患者血流动力学及内环境稳定,促进液体交换,有效清除体内多余溶质^[16]。IL-6作为脓毒症急性反应期的重要炎症介质,可在感染后迅速升高,2h达高峰,促使脓毒症炎症风暴形成;IL-8促进中性粒细胞释放溶菌酶发生吞噬效应,使机体出现病理性损害,因此两者对脓毒症的诊断及预后评估有重要临床意义^[17]。CRRT能够有效清除大、中、小分子炎症介质,包括IL-6和IL-8,减轻了脓毒症患者的高代谢综合征,降低了脓毒症对机体的进一步损害^[18]。本研究回顾性分析结果提示CRRT治疗可有效降低IL-6和IL-8水平。

恶性肿瘤本身可对机体造成损害,一方面肿瘤

细胞可对血管内皮细胞造成损伤, 导致机体出现过度炎症反应, 出现纤维溶解亢进, 继而引起D-二聚体及血小板计数升高; 另一方面肿瘤细胞介导的血小板聚集降低了免疫细胞对肿瘤细胞的攻击效果, 促进了肿瘤细胞的侵袭、转移, 加重了炎症反应^[19-20]。脓毒症进一步加重这类患者的凝血功能异常, 早期即可促使血小板活化, 纤维蛋白沉积导致微血栓形成, 凝血因子和血小板被大量消耗, 产生继发性纤维溶解亢进, 进而导致血小板进一步持续性下降。有研究认为血小板计数峰值下降水平是脓症患者28 d内死亡的预测因素^[21]。CRRT通过清除炎症介质、减轻炎症反应, 改善了血小板异常水平; 同时CRRT可减轻因肿瘤细胞对内皮细胞的破坏形成的炎症反应, 降低了由于过度炎症反应引起的高血小板状态^[22]。在恶性肿瘤患者本身血液高凝的状态下, CRRT能在一定程度上抑制因血小板大量聚集引起的凝血级联反应, 降低患者死亡风险^[23]。本研究结果显示脓毒症AKI恶性肿瘤患者行CRRT治疗后, 血小板计数下降, 且存活组患者的血小板计数低于死亡组, 但两组患者的血小板计数仍远高于可引起患者有明显自发性出血风险的危急值(血小板计数 $<30 \times 10^9/L$), 提示在一定范围内降低血小板的数量或功能、抑制过度高凝状态可能对脓症患者预后有益。

霍焱等^[24]应用IL-18与肾损伤分子1预测ICU患者CRRT治疗后的病死率, 2个指标联合应用可提高预测的灵敏度(特异度为100%)。本研究应用logistic回归分析建立CRRT疗效预测模型, 并通过绘制ROC曲线进行验证。结果证实联合应用CRRT治疗12 h时的血小板计数、D-二聚体、CRP、PCT可使ROC曲线的AUC值达到0.911, 可更好地预测脓毒症AKI恶性肿瘤患者的CRRT疗效, 其诊断临界值为293.124。若患者行CRRT治疗12 h后的上述4项指标的联合预测值 >293.124 , 则提示临床医师应进一步采取相应的措施, 以改善脓毒症AKI恶性肿瘤患者的CRRT预后。

脓症患者炎症级联反应可诱导患者凝血系统激活, 使组织型纤溶酶原激活物抑制物1水平升高, 导致血小板过度活化而出现消耗性降低; 此外, 净化器中的滤膜作为“异己”成分使内源性凝血途径激活, 造成血小板大量聚集, 促进微血栓形成, 引起血小板大量消耗^[25]。在脓症患者诊疗方案中早期液体复苏可导致血小板出现稀释性降低^[26]。研究表明CRRT治疗期间使用低分子肝素可诱导血小板减少, 但极为罕见^[27]。本研究中存活组与死

亡组患者的血小板计数出现下降, 主要考虑为血小板消耗性降低所致。血小板具有止血及免疫调节作用, 然而这种“保护效应”不完全有利于感染患者, 在降低患者发生弥漫性血管内凝血(血小板计数 $<50 \times 10^9/L$)及自发性出血风险的前提下, 降低血小板水平有利于减少患者体内病原体播散和血栓性疾病的发生风险, 改善患者预后^[28]。与既往研究结果一致, 本研究中生存组患者的血小板计数低于死亡组。通过查阅与分析未纳入本次研究的未接受抗凝治疗的脓毒症患者的凝血功能数据, 发现血小板计数均有下降趋势, 本研究中两组患者均采用标准剂量那屈肝素钙抗凝维持APTT在正常参考值1~1.5倍的水平, 且两组患者血小板计数及D-二聚体水平均下降, 说明本研究中那屈肝素钙的使用未对研究结果产生干扰。

综上所述, CRRT治疗可改善脓毒症AKI恶性肿瘤患者的凝血功能及炎症指标, 但影响其疗效的因素较多。本研究纳入的患者均为恶性肿瘤患者, 通过对该类患者的炎症及凝血功能指标进行分析, 为优化进一步治疗方案奠定了基础, 也为恶性肿瘤患者行CRRT治疗能否降低转移瘤发生率及改善预后提供了证据。本研究仍存在一定不足之处, 如样本选择存在时间限制、研究样本均来自单中心, 可能造成结果存在偏倚, 后续仍需展开多中心研究, 还可进一步分析CRRT期间不同的抗凝治疗手段对患者预后的影响是否存在差异, 从而完善对脓毒症AKI恶性肿瘤患者CRRT疗效的预测。

[参考文献]

- [1] BASERA W, PERKINS S, BROOKS A, MPISANE F, ZÜHLKE L J. Post cardiac surgery sternal wound sepsis burden, risk factors and outcomes at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa: a five-year experience[J]. SA Heart, 2020, 17: 78-89.
- [2] MAYR F B, TALISA V B, BALAKUMAR V, CHANG C C H, FINE M, YENDE S. Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions[J]. JAMA, 2017, 317: 530-531.
- [3] RAJKUMARI N, MATHUR P, SHARMA S, GUPTA B, BHOI S, MISRA M C. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study[J]. J Lab Physicians, 2013, 5: 100-108.
- [4] FREUND Y, LEMACHATTI N, KRASTINOVA E, VAN LAER M, CLAESSENS Y E, AVONDO A, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital

- mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department[J]. *JAMA*, 2017, 317: 301-308.
- [5] DALLI J, COLAS R A, QUINTANA C, BARRAGAN-BRADFORD D, HURWITZ S, LEVY B D, et al. Human sepsis eicosanoid and proresolving lipid mediator temporal profiles: correlations with survival and clinical outcomes[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45: 58-68.
- [6] PEKKUCUKSEN N T, AKCAN ARIKAN A, SWARTZ S J, SRIVATHS P, ANGELO J R. Characteristics and clinical outcomes of prolonged continuous renal replacement therapy in critically ill pediatric patients[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21: 571-577.
- [7] AN N, CHEN R M, BAI Y F, XU M Z. Efficacy and prognosis of continuous renal replacement therapy at different times in the treatment of patients with sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 7124-7131.
- [8] PEI Z W, DENG S L, XIE D M, LV M Y, GUO W Y, LIU D P, et al. Protective role of fenofibrate in sepsis-induced acute kidney injury in BALB/c mice[J]. *RSC Adv*, 2018, 8: 28510-28517.
- [9] DANAHY D B, JENSEN I J, GRIFFITH T S, BADOVINAC V P. Cutting edge: polymicrobial sepsis has the capacity to reinvigorate tumor-infiltrating CD8 T cells and prolong host survival[J]. *J Immunol*, 2019, 202: 2843-2848.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32: 518-530.
- [11] MEERSCH M, SCHMIDT C, HOFFMEIER A, VAN AKEN H, WEMPE C, GERSS J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43: 1551-1561.
- [12] DUGAR S, CHOUDHARY C, DUGGAL A. Sepsis and septic shock: guideline-based management[J]. *Cleve Clin J Med*, 2020, 87: 53-64.
- [13] 刘名胜, 邢柏. 脓毒症性与非脓毒症性急性肾损伤行 CRRT 治疗患者临床特征及预后影响因素对比分析[J]. *山东医药*, 2020, 60: 60-64.
- [14] XIAO Q M, WANG W Z, QI H N, GAO X, ZHU B Y, LI J, et al. Continuous hemoperfusion relieves pulmonary fibrosis in patients with acute mild and moderate paraquat poisoning[J]. *J Toxicol Sci*, 2020, 45: 611-617.
- [15] 黄梦婷, 陈铮锐, 王熠. 持续性肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤患者的疗效研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22: 993-995.
- [16] ZENG G B, CHEN D, ZHOU R X, ZHAO X F, YE C Y, TAO H T, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36: e24505. DOI: 10.1002/jcla.24505.
- [17] KARKAR A, RONCO C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J/OL]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10: 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
- [18] RAVICHANDRAN R, AMALNATH D, SHAHA K K, SRINIVAS B H. Paraquat poisoning: a retrospective study of 55 patients from a tertiary care center in southern India[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24: 155-159.
- [19] SCHLESINGER M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 125. DOI: 10.1186/s13045-018-0669-2.
- [20] 范永飞, 曾慧娟, 王少华. 血小板在恶性肿瘤转移中的作用研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30: 1227-1232.
- [21] IBA T, LEVY J H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. *J Thromb Haemost JTH*, 2018, 16: 231-241.
- [22] HUI W F, HON K L, LEUNG A K C, LEUNG K K Y, KU S W, CHENG F W T. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for nonrenal indications among critically ill children with malignancy[J/OL]. *Case Rep Pediatr*, 2021, 2021: 6660466. DOI: 10.1155/2021/6660466.
- [23] FISHER R, MOORE G W, MITCHELL M J, DAI L T, CRICHTON S, LUMBERTGUL N, et al. Effects of regional citrate anticoagulation on thrombin generation, fibrinolysis and platelet function in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a prospective study[J/OL]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12: 29. DOI: 10.1186/s13613-022-01004-w.
- [24] 霍焱, 张坤, 胡振杰. IL-18 联合肾损伤分子-1 预测 ICU 接受 CRRT 治疗的 AKI 患者 28 d 病死率[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31: 832-836.
- [25] KANG S J, TANAKA T, INOUE H, ONO C, HASHIMOTO S, KIOI Y, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 22351-22356.
- [26] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 唐承薇, 陈良安, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59: 498-510.
- [27] BARLOW A, BARLOW B, REINAKER T, HARRIS J. Potential role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39: 837-853.
- [28] IBA T, CONNORS J M, NAGAOKA I, LEVY J H. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113: 24-33.