

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.016

脓毒症患者激素水平的变化及血液净化治疗对激素水平的影响*

姜琳,樊益攀[#],刘婷,杨国辉[△]

(贵州医科大学附属医院内科重症监护室,贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患者下丘脑-垂体-肾上腺、甲状腺轴的激素水平变化及血液净化治疗对激素水平的影响。**方法** 将 60 例脓毒症患者分为存活组($n=27$)及死亡组($n=23$),按治疗方式分为血液净化组($n=38$)和普通治疗组($n=22$)。分别将存活组、死亡组促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(COR)、促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT_4)与急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)、血降钙素原(PCT)及乳酸(LAC)进行相关性分析,评价各项激素水平与患者预后的相关性。比较血液净化治疗组及普通治疗组第 1、3 天 ACTH、COR、TSH、 FT_3 、 FT_4 差异。**结果** (1)存活组 COR 低于死亡组。(2)存活组 COR 与 PCT、LAC 呈正相关, FT_3 与 PCT、LAC 呈负相关。死亡组 COR 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 呈正相关, FT_3 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 呈负相关。(3)血液净化治疗组第 3 天 ACTH、COR 低于第 1 天,第 3 天 FT_3 高于第 1 天。血液净化治疗组第 3 天 ACTH、COR 低于普通治疗组,第 3 天 FT_3 高于普通治疗组。(4)COR、APACHE II 评分、LAC 与脓毒症预后有回归关系。**结论** 脓症患者伴有激素水平的异常,严重的激素水平异常也可反映疾病的严重程度;血液净化治疗对脓症患者激素水平紊乱具有一定调节作用。

[关键词] 脓毒症;激素水平;血液净化**[中图分类号]** R631+.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)08-1279-06

Changes in hormone levels in patients with sepsis and effects of blood purification treatment on hormone levels*

JIANG Lin, FAN Yipán[#], LIU Ting, YANG Guohui[△]

(Internal medicine intensive care unit, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of hormone levels in hypothalamic-pituitary-adrenal gland and thyroid axis in the patients with sepsis and the effects of blood purification treatment on the hormone levels. **Methods** Sixty patients with sepsis were divided into the survival group($n=27$) and death group($n=23$). They were divided into the blood purification treatment group($n=38$) and general treatment group($n=22$) according treatment modes. The correlations between ACTH, COR, TSH, FT_3 and FT_4 with APACHE II score, PCT and LAC in the survival group and the death group were analyzed. And the correlation between the each hormone level and patient's prognosis was evaluated. The differences in the levels of ACTH, COR, TSH, FT_3 and FT_4 on 1, 3 d were compared between the blood purification treatment group and general treatment group. **Results** (1) The COR level in the survival group was lower than that in the death group. (2) The COR level in the survival group was positively correlated with PCT and LAC, and FT_3 was negatively correlated with PCT and LAC. The COR level in the death group was positively correlated with the APACHE II score, PCT and LAC, and FT_3 was negatively correlated with the APACHE II score, PCT and LAC. (3) The ACTH and COR levels on 3 d in the blood purification treatment group were lower than those on 1 d, and the FT_3 level on 3 d was higher than that on 1 d. The ACTH and COR levels on 3 d in the blood purification treatment group were lower than those in the general treatment group, and the FT_3 level on 3 d was higher than that in the general treatment group. (4) COR, APACHE II score and LAC had the regression relationship with sepsis prognosis. **Conclusion** The patients with sepsis are accompanied by abnormal hormone levels. Severe hormone level abnormality also can reflect the severity of the disease; the blood purification treatment has a certain regulatory effect on the hormone level disorders in the patients with sepsis.

[Key words] sepsis; hormone level; blood purification

* 基金项目:贵州省贵阳市科技计划项目(筑科合同[2019]9-1-9号)。 作者简介:姜琳(1989—),住院医师,硕士,主要从事脓毒症的研究。

[#] 共同第一作者简介:樊益攀(1983—),硕士,主治医师,主要从事急重症方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: guohuiy@126.com。

脓毒症是宿主对感染的反应失调,产生危及生命的器官功能损害。脓毒症及其并发症一直是重症监护病房患者主要死因之一^[1]。近年来,脓毒症患者的神经-内分泌-免疫网络的活化调节受到人们重视^[2],而下丘脑-垂体-靶腺轴是神经-内分泌-免疫网络的枢纽,它的功能障碍与脓毒症的发展相互作用,对脓毒症预后具有重要影响。本研究通过观察血液净化治疗后患者激素水平的变化,探讨血液净化治疗对下丘脑-垂体-肾上腺、甲状腺轴的影响;同时评估激素水平对判断脓毒症病情及其预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2015 年 11 月至 2017 年 2 月入住本院内科重症监护室的脓症患者 60 例根据患者 28 d 预后分为存活组及死亡组,按治疗方式分为血液净化治疗组和普通治疗组。其中男 37 例,女 23 例,平均年龄(64.52±15.43)岁。所有患者符合《2016 年脓毒症和脓毒性休克管理国际指南》脓毒症的诊断标准^[3]。原发疾病为:肺部感染 24 例,腹腔感染 13 例,泌尿系感染 7 例,胆道感染 5 例,胃肠道感染 4 例,血流感染 4 例,皮肤软组织感染 3 例。排除标准:年龄小于 18 岁;妊娠期女性;人类免疫缺陷病毒(HIV)携带者或艾滋病(AIDS)感染者;原发或继发性肾上腺、甲状腺疾病;患有自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、干燥综合征等);有肿瘤病史;近期(6 个月内)糖皮质激素使用史;接受免疫抑制剂及细胞毒性药物治疗;使用对甲状腺功能有影响的药物;治疗 3 d 内使用去甲肾上腺素等血管活性药物。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者均按照诊疗指南给予抗生素抗感染、积极治疗原发疾病、液体复苏、治疗相关并发症、脏器支持保护、维持内环境稳定、营养支持等。其中 38 例患者行连续性静脉血液滤过(CVVH)净化治疗。记录所有患者住院治疗期间的生命体征、人口统计学资料和各项检测指标。

1.2.2 CVVH 治疗方式

采用德国 Edwards Lifesciences 公司生产的 A-QUARIUS 型血液净化设备,血滤器为德国 Fresenius Medical Care(费森尤斯医药用品)公司生产的 Ultraflux AV600S 空心纤维血液滤过器,有效膜面积 1.4 m²。置换液量为 2 500 mL,前、后稀释比例为 2:1,治疗剂量 40 mL·kg⁻¹·h⁻¹,血流量 200~300 mL/min。每天行 8~10 h 血液净化治疗,至少连续治疗 3 d。

1.2.3 观察指标

记录所有患者年龄、性别、原发疾病。转入后记

录血压、心率、呼吸频率、体温、格拉斯哥评分(GCS)等临床指标,送检血常规、血生化、动脉血气分析等检查,以 24 h 内最差临床指标计算出第 1 天、第 3 天急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)最高值。治疗第 1 天、第 3 天上午 8:00 空腹状态下通过外周动、静脉留取血液标本送检降钙素原(PCT)、乳酸(LAC)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(COR)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT₄)。所有检测标本由贵州医科大学附属医院放射免疫实验室及中心实验室检测。ACTH(参考值为 5~46 pg/mL)、COR(参考值为 6.2~19.4 μg/dL)、TSH(参考值为 0.8~4.5 mIU/L)、FT₃(参考值 3.5~7.7 pmol/L)、FT₄(参考值 9~23 pmol/L)及 PCT(参考值小于 0.1 ng/mL)的测定采用化学发光酶免疫检测方法;LAC(参考值 0~4.0 mmol/L)的测定采用强生全自动干化学分析仪。

1.2.4 评价指标

比较存活组和死亡组 APACHE II 评分、PCT、LAC、ACTH、COR、TSH、FT₃、FT₄ 差异;将存活组、死亡组 ACTH、COR、TSH、FT₃、FT₄ 分别与 APACHE II 评分、PCT、LAC 行相关性分析;比较血液净化治疗组及普通治疗组第 1 天、第 3 天 ACTH、COR、TSH、FT₃、FT₄ 差异;采用二元 Logistic 回归分析影响脓症患者预后的危险因素。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料数据符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]表示,采用秩和检验;计数资料采用构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析及二元 Logistic 回归分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组和死亡组年龄、性别及原发疾病比较

存活组和死亡组患者年龄比较差异有统计学意义(*P*<0.05),性别比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 存活组和死亡组 APACHE II 评分、PCT、LAC 比较

存活组 APACHE II 评分、PCT、LAC 低于死亡组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 存活组和死亡组各项激素水平比较

存活组 COR 低于死亡组,差异有统计学意义(*P*<0.05);存活组和死亡组患者 ACTH、TSH、FT₃、FT₄ 比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 1 存活组和死亡组年龄、性别及原发疾病

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	原发疾病构成(n)						
				肺部感染	腹腔感染	泌尿感染	胆道感染	胃肠感染	血流感染	软组织感染
存活组	37	24/13	61.47±19.481	14	9	4	3	2	3	2
死亡组	23	13/10	68.73±13.317 ^a	10	4	3	2	2	1	1

^a: $P < 0.05$, 与存活组比较。

表 2 存活组和死亡组 APACHE II 评分、PCT、LAC 比较

组别	n	APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$)	PCT [$M(P_{25} \sim P_{75})$, ng/mL]	LAC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
存活组	37	20.34±2.81	21.55(14.49, 33.99)	2.76±1.27
死亡组	23	26.46±2.44 ^b	42.53(28.69, 66.82) ^a	4.38±1.83

^a: $P < 0.05$, 与存活组比较。

表 3 存活组和死亡组各项激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ACTH(pg/mL)	COR(μ g/dL)	TSH(mIU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
存活组	37	46.80±25.15	22.24±13.24	1.36±1.10	2.83±0.79	13.08±3.12
死亡组	23	49.70±27.77	29.64±13.25 ^a	1.30±1.26	2.61±0.92	13.91±3.52

^a: $P < 0.05$, 与存活组比较。

2.4 存活组和死亡组各项激素水平分别与 APACHE II 评分、PCT、LAC 的相关性

存活组 COR 与 PCT、LAC 呈正相关, FT₃ 与 PCT、LAC 呈负相关 ($P < 0.05$), COR、FT₃ 与 APACHE II 评分无相关性, ACTH、TSH、FT₄ 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 无相关性 ($P > 0.05$)。死亡组 COR 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 呈正相关; FT₃ 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 呈负相关性 ($P < 0.05$), ACTH、TSH、FT₄ 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 无相关性 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 存活组和死亡组各项激素水平与 APACHE II 评分、PCT、LAC 的相关性(r)

项目	组别	n	APACHE II 评分	PCT (ng/mL)	LAC (mmol/L)
ACTH	存活组	37	0.226	0.201	0.231
	死亡组	23	0.341	0.361	0.287
COR	存活组	37	-0.253	0.404 ^a	0.401 ^a
	死亡组	23	0.544 ^a	0.610 ^a	0.795 ^a
TSH	存活组	37	0.219	0.224	0.179
	死亡组	23	0.220	0.253	0.187
FT ₃	存活组	37	-0.102	-0.645 ^a	-0.485 ^a
	死亡组	23	-0.406 ^a	-0.458 ^a	-0.569 ^a
FT ₄	存活组	37	0.180	0.197	0.201
	死亡组	23	0.185	0.210	0.221

^a: $P < 0.05$, 与存活组比较。

2.5 血液净化治疗组与普通治疗组预后及第 1 天、第 3 天激素水平比较

38 例患者行血液净化治疗, 存活 24 例, 死亡 14

例, 病死率 36.8%; 22 例患者行普通治疗, 存活 13 例, 死亡 9 例, 病死率 40.9%, 两组病死率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血液净化治疗组第 3 天 ACTH、COR 较第 1 天降低, FT₃ 升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 第 3 天 TSH、FT₄ 与第 1 天比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。普通治疗组第 3 天和第 1 天 ACTH、COR、FT₃、TSH、FT₄ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组第 1 天 ACTH、COR、FT₃、TSH、FT₄ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血液净化治疗组第 3 天 ACTH、COR 低于普通治疗组, FT₃ 高于普通治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组第 3 天 TSH、FT₄ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 血液净化治疗组与普通治疗组第 1、3 天激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	第 1 天	第 3 天
ACTH(pg/mL)	血液净化治疗组	38	50.98±28.57	31.38±20.82 ^a
	普通治疗组	22	46.74±16.54	40.44±12.67 ^b
COR(μ g/dL)	血液净化治疗组	38	31.55±13.58	20.10±11.94 ^a
	普通治疗组	22	28.13±12.50	26.74±9.71 ^b
TSH(mIU/L)	血液净化治疗组	38	1.52±1.23	1.84±1.20
	普通治疗组	22	1.37±1.03	1.72±1.19
FT ₃ (pmol/L)	血液净化治疗组	38	2.44±0.55	3.77±0.63 ^a
	普通治疗组	22	2.73±0.99	3.05±0.99 ^b
FT ₄ (pmol/L)	血液净化治疗组	38	12.89±3.50	16.59±4.58
	普通治疗组	22	13.69±2.90	15.31±3.25

^a: $P < 0.05$, 与血液净化组第 1 天比较; ^b: $P < 0.05$, 与血液净化组第 3 天比较。

2.6 严重脓毒症患者预后影响因素的 Logistic 回归

分析

以患者预后(死亡、存活)为因变量,以单因素分析差异有统计学意义的指标(APACHE II 评分、PCT、LAC、COR)为自变量,进行二元 Logistic 回归分析显示,COR、APACHE II 评分、LAC 与脓毒症患者预后有关,见表 6。

表 6 严重脓毒症患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	χ^2	df	P
COR	0.133	0.066	4.014	1	0.045	1.142
APACHE II 评分	0.969	0.464	4.363	1	0.037	2.635
LAC	0.445	0.202	4.850	1	0.028	1.561
常量	-18.434	5.657	10.619	1	0.001	0.000

2.7 判断严重脓毒症患者预后的 ROC 曲线

COR 曲线下面积为 0.895,灵敏度为 87.6%,特异度为 84.3%;APACHE II 评分曲线下面积为 0.921,灵敏度为 91.7%,特异度为 82.5%;LAC 曲线下面积为 0.835,灵敏度为 75.5%,特异度为 83.3%,见表 7、图 1。

表 7 严重脓毒症患者预后影响因素的 ROC 曲线分析

变量	AUC	标准误	P	95%CI
COR	0.895	0.039	0.000	0.817~0.972
APACHE II 评分	0.921	0.035	0.000	0.852~0.990
LAC	0.835	0.058	0.000	0.686~0.913

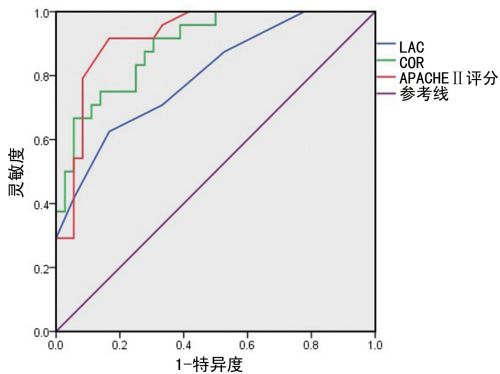


图 1 严重脓毒症患者预后影响因素的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症的发病机制复杂,病情进展迅速,治疗效果受多种因素影响,由于人口老龄化、疾病谱的改变、有创治疗及免疫缺陷人群的增加,脓毒症在发病率上呈上升趋势^[4],脓毒症的总体病死率并无明显降低。

由于垂体门脉系统缺乏血脑屏障的保护作用,脓毒症时炎症因子可通过血液循环到达腺垂体,高浓度的炎症因子可以造成局部血管扩张、微循环障碍、代谢产物聚集,导致腺垂体缺血梗死,诱发垂体功能不全^[5-6],引起 ACTH 分泌异常。由于垂体承担着调节机体应激水平、维持内稳态及免疫调节的作用^[2,7],严

重的垂体功能障碍加重了激素水平紊乱,也可能进一步加重脓毒症病情。但由于其损伤症状隐匿、临床表现无特异度,在脓毒症患者疾病发展过程中的作用常被忽视。MARIK 等^[8]研究发现,严重感染患者早期 ACTH 即出现升高,其变化甚至早于肾上腺激素水平的变化,ACTH>40 ng/mL,是机体努力维持肾上腺激素水平的表现,也是下丘脑-垂体-肾上腺轴受损的第一反应,这种现象称为“ACTH 耐受”。本研究中脓毒症患者 ACTH 显著升高,这与 MARIK 等^[8]的研究结论相符。ACTH 升高的原因可能是炎症介质在下丘脑、垂体聚集,刺激 CRH 及 ACTH 分泌释放,导致其丧失了正常的分泌节律所致,随着治疗及病情好转,垂体功能恢复,应激反应减弱,机体所需肾上腺皮质激素减少,ACTH 可逐渐降低。崔娜等^[9]的研究认为脓症患者死亡组与存活组 ACTH 水平差异有统计学意义($P<0.05$),且脓症患者 ACTH 与病情及预后有一定相关性。本研究中死亡组 ACTH 稍高于存活组,但二者差异无统计学意义($P>0.05$),ACTH 也非影响脓症患者预后的危险因素。这可能是由于上述研究入选了脓毒症及脓毒症休克患者,脓毒症休克患者病情更重,病死率更高,故两组 ACTH 差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究中,作为垂体分泌的另一激素 TSH 在脓毒症时其水平无明显变化,TSH 水平与患者的病情及预后均无相关性。其原因可能是由于大量炎症介质降低了垂体对外周甲状腺素的反应性,在脓毒症情况下即使甲状腺激素水平降低,TSH 也未见明显升高。故脓毒症可能影响了垂体与甲状腺之间的负反馈调节通路,导致其相互的调节机制发生障碍,出现了 TSH 不随外周甲状腺激素变化的现象^[10]。

脓症患者垂体功能障碍时或肾上腺局部炎症介质聚集可导致肾上腺分泌功能障碍,表现为 COR 水平的增高^[11]。但由于应激反应强烈,此时机体需要的 COR 水平大大高于正常时,此时升高的 COR 相对机体的需求量,仍表现为不足,同时可能还存在 COR 的运输、利用和代谢障碍,导致 COR 的作用进一步减弱^[12],即出现了“皮质醇分泌相对不足”的状态。由于 COR 分泌存在节律性,故本研究标本采集时间统一设定为上午 8:00,减少激素分泌节律所致的试验误差,使前后测定值具有可比性。

脓症患者 COR 水平增高是由于大量促炎细胞因子在下丘脑、垂体、肾上腺聚集,导致 CRH、ACTH 分泌增多,进而促进 COR 分泌,同时由于机体强烈应激的需要,COR 的分泌进一步增多,而不完全受 ACTH 的调控,本研究中发现脓症患者 ACTH、COR 呈同向变化。除此之外,BOONEN 等^[13]发现,脓症患者 COR 代谢酶的功能障碍导致 COR 的聚

集也是其增高的原因。本研究观察到脓毒症患者早期 COR 水平明显升高,这与边毓尧等^[14]的研究结论一致。而 FLESERIU 等^[15]的研究指出 COR 水平与患者病死率有相关性。本研究中死亡组 COR 高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$),COR 水平与患者病情及预后相关,与 FLESERIU 等^[15]的研究结论一致。持续高水平的 COR 说明机体处于强烈应激状态,故 COR 水平不仅反映了肾上腺皮质功能,同时也反映了全身性疾病的严重程度。高水平的 COR 也加重了神经-内分泌-免疫系统的紊乱,损害了其调节能力,导致了病情的进一步加重。

相关性分析表明,死亡组 COR 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 呈正相关,提示随着全身炎症反应、微循环障碍加重,脓毒症患者 COR 水平升高。二元 Logistic 回归分析提示 COR、APACHE II 评分及 LAC 是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。APACHE II 评分、LAC 作为影响脓毒症患者预后的独立危险因素在既往的研究中已被证实,本研究中发现 COR 对于判断脓毒症患者预后的临床价值可能优于 LAC。

脓毒症患者最多见的是低 T_3 综合征(LT₃S),表现为 T_3 降低, rT_3 升高, T_4 正常或降低,TSH 正常或轻度降低。有研究认为正常甲状腺病态综合征(ESS)的严重程度与患者的预后相关^[16],而 T_3 、 T_4 下降的程度往往与疾病的严重程度相关^[17]。因脓毒症患者多合并低清蛋白血症,而清蛋白水平对 T_3 、 T_4 测定影响较大,为排除低清蛋白血症的影响。本研究采用评价甲状腺功能更敏感的 FT_3 、 FT_4 作为测定指标。本研究中脓毒症患者 FT_3 出现降低,但存活组较死亡组差异无统计学意义($P > 0.05$), FT_4 基本正常。脓毒症患者出现 FT_3 降低、 FT_4 变化不显著的原因可能是由于儿茶酚胺水平及乳酸水平增高、高代谢状态及内环境紊乱等原因,阻碍了 FT_4 向 FT_3 的转换。

本研究显示,死亡组 FT_3 与 APACHE II 评分、PCT、LAC 呈负相关,提示脓毒症患者 FT_3 水平更低,其原因可能是随着脓毒症病情加重,全身炎症反应加重,炎症因子水平升高,微循环障碍及内环境紊乱加重,导致了下丘脑-垂体-甲状腺轴功能障碍加重,甲状腺激素代谢紊乱加重。提示 FT_3 对于判断脓毒症患者的病情有一定价值。但 FT_3 不是影响脓毒症患者预后的危险因素。这与钱风华等^[18]的研究结论一致。

血液净化治疗技术已广泛用于危重症的抢救治疗中^[19],它能通过对流和吸附清除脓毒症患者血液循环中的大量炎症介质、减轻炎症反应、纠正脓毒症患者内环境紊乱,改善其心肺功能^[19-21]。本研究中行血液净化治疗的脓毒症患者 28 d 病死率为 36.8%,未

行血液净化治疗的脓毒症患者 28 d 病死率为 40.9%,二者相比差异无统计学意义($P > 0.05$),与 JOANNIDIS^[22]的研究结果相似。

陈晓春等^[23]通过对血液净化治疗前后慢性肾功能不全患者 ACTH、COR 水平的监测发现,经血液净化治疗后患者 ACTH、COR 水平有所升高,故血液净化治疗不能清除 ACTH、COR 分子,其原因是 ACTH、COR 绝大部分都是以结合状态存在于血液循环中,而血液净化无法清除蛋白等大分子物质。ACTH、COR 升高的原因可能是血液净化治疗清除了体内的代谢产物,解除了 ACTH、COR 的分泌障碍,导致其水平升高。本研究中观察到脓毒症患者经治疗后第 3 天 ACTH、COR 均有所降低,其原因可能是随着病情的好转,全身炎症反应减弱,机体无需高水平的肾上腺激素维持应激状态,垂体和肾上腺负荷减轻,分泌的 ACTH 及 COR 减少。同时随着感染的控制,炎症介质浓度降低,垂体及肾上腺的局部炎症反应也相应减弱,其功能紊乱逐渐恢复,炎症介质刺激导致的 ACTH 及 COR 分泌异常也逐渐恢复。血液净化治疗组第 3 天 ACTH、COR 降低显著,且血液净化治疗组第 3 天 ACTH、COR 显著低于普通治疗组,可能是由于血液净化治疗能清除炎症介质、改善局部微循环障碍,缓解了垂体及肾上腺的炎症浸润及缺血缺氧,使得其功能紊乱恢复,表现为 ACTH、COR 水平的降低。而 ACTH、COR 持续高水平是疾病严重程度的表现,对于判断垂体、肾上腺功能及疾病严重程度,动态监测脓毒症患者 ACTH、COR 的变化趋势可能较其绝对值更准确、更有意义。

ENIA 等^[24]的研究证实,血液净化治疗不能清除甲状腺激素分子,正常甲状腺病态综合征患者经血液净化治疗后甲状腺激素水平有所恢复。本研究中脓毒症患者治疗后第 3 天 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平均有所升高,但血液净化治疗组第 3 天 FT_3 显著升高,且血液净化治疗组第 3 天 FT_3 水平也显著高于普通治疗组,而两组 FT_4 、TSH 相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。血液净化治疗后脓毒症患者甲状腺激素水平变化的机制可能是由于血液净化治疗清除了循环中的部分炎症介质,使得血液中的炎症介质浓度降低,在组织和血液浓度差的作用下,垂体及甲状腺中的炎症介质进入血液循环,间接清除了其中的炎症介质,减轻了局部炎症反应,解除了局部的“低血压状态”,纠正了垂体及甲状腺的功能紊乱,使得受到抑制的分泌功能逐渐恢复。其次,血液净化治疗通过清除聚集的代谢产物、调整内环境等方式减轻了 FT_3 、 FT_4 的代谢障碍,使得 FT_4 向 FT_3 转化增多,表现为 FT_4 无显著变化, FT_3 升高显著。第三,血液净化治疗后由于垂体及甲状腺功能紊乱的纠正,甲状腺对于 TSH

的“调节麻痹状态”逐渐解除,在反馈调节作用下外周甲状腺激素水平逐渐升至正常,表现为 FT₃、FT₄、TSH 同向变化。本研究表明,脓毒症患者经血液净化治疗后甲状腺激素水平恢复显著。

虽然本研究未发现血液净化治疗能改善脓毒症患者预后,但血液净化治疗能减轻脓毒症患者垂体、肾上腺及甲状腺功能障碍,调节激素水平紊乱,进而调节机体免疫状态,恢复机体对液体复苏及血管活性药物的反应性,缩短休克时间,保护脏器功能,在脓毒症治疗中仍有重要的临床价值。

脓毒症患者多伴有激素分泌节律、水平的异常,是下丘脑-垂体-肾上腺、甲状腺轴功能障碍的表现。既是脓毒症对下丘脑-垂体-肾上腺、甲状腺轴损害的表现,也是机体在强烈应激下的一种保护机制。严重的激素水平异常往往预示着疾病的严重程度,针对脓毒症不同阶段及下丘脑-垂体-肾上腺、甲状腺轴不同功能状态,采取目标性的治疗方式或许能优化脓毒症的临床治疗。血液净化治疗对脓毒症患者激素水平紊乱有一定调节作用,但其调节作用的大小及不同治疗模式的影响等问题,期待通过进一步的研究阐明。

参考文献

- [1] TIMSIT J F, CITERIO G, BAKKER J, et al. Year in review in intensive care medicine 2013: III. Sepsis, infections, respiratory diseases, pediatrics[J]. *Intens Care Med*, 2014, 40(4): 471-483.
- [2] HOTCHKISS R S, OPAL S. Immunotherapy for sepsis: a new approach for an ancient foe [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): 87-89.
- [3] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 1.
- [4] LIN J, PARENTE J D, CHASE J G, et al. Development of a model-based clinical sepsis biomarker for critically ill patients [J]. *Comput Meth Prog Bio*, 2011, 102(2): 149-155.
- [5] RIMMELÉ T, KELLUM J A. Clinical review: blood purification for sepsis[J]. *Critical Care*, 2011, 15(1): 205.
- [6] PENG Z, SINGBARTL K, SIMON P, et al. Blood Purification in Sepsis: a new paradigm [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 165(165): 322-328.
- [7] SOARES M O, WELTON N J, HARRISON D A, et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, Meta-Analysis and value of information analysis [J]. *Health Technol Asses*, 2012, 16(7): 1-186.
- [8] MARIK P E, PASTORES S M, ANNANE D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(6): 1937-1949.
- [9] 崔娜, 刘大为, 曾正陪, 等. 严重感染患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的再评价 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(5): 432-434.
- [10] MEBIS L, DEBAVEYE Y, ELLGER B, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness [J]. *Crit Care*, 2009, 13(5): R147.
- [11] LIGTENBERG J J, ZIJLSTRA J G. The relative adrenal insufficiency syndrome revisited: which patients will benefit from low-dose steroids? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2004, 10(6): 456-460.
- [12] MAXIME V, LESUR O, ANNANE D. Adrenal insufficiency in septic shock [J]. *Clin Chest Med*, 2009, 30(1): 17-27.
- [13] BOONEN E, VERVENNE H, MEERSSEMAN P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1477-1488.
- [14] 边毓尧, 寿松涛. 脓毒症患者早期血浆皮质醇水平变化及其临床意义研究 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(9): 1026-1029.
- [15] FLESERIU M, LORLAUX D L. “Relative” adrenal insufficiency in critical illness [J]. *Endocr Pract*, 2009, 15(15): 632-640.
- [16] ALEVIZAKI M, SYNETOU M, XYNOS K, et al. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(8): 651-657.
- [17] MEYER S, SCHUETZ P, WIELAND M, et al. Low triiodothyronine syndrome: (下转第 1288 页)

- 断技术在骨盆及骶骨肿瘤切除术中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(8): 878-882.
- [18] CALI G, FORLANI F, GIAMBANCO L, et al. Prophylactic use of intravascular balloon catheters in women with placenta accrete, increta and percreta[J]. *Eur J Obstet Gynecol*, 2014, 179(1): 36-41.
- [19] 李晓燕, 王晓黎, 李蕾, 等. 低位腹主动脉球囊阻断在凶险型前置胎盘中的应用价值[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(3): 291-294.
- [20] CHEN M, XIE L. Clinical evaluation of balloon occlusion of the lower abdominal aorta in patients with placenta previa and previous cesarean section: A retrospective study on 43 cases[J]. *Int J Surg*, 2016, 34(1): 6-9.
- [21] WU Q, LIU Z, ZHAO X, et al. Outcome of pregnancies after balloon occlusion of the infrarenal abdominal aorta during caesarean in 230 patients with placenta praevia accreta[J]. *Cardiovasc Int Rad*, 2016, 39(11): 1573-1579.
- [22] ZHU B, YANG K, CAI L, . Discussion on the timing of balloon occlusion of the abdominal aorta during a caesarean section in patients with pernicious placenta previa complicated with placenta accreta[J]. *Bio Med Re Int*, 2017, 2017(7): 1-7.
- [23] 李欢, 栗娜, 刘彩霞. 腹主动脉球囊置入术联合宫腔球囊填塞术在凶险性前置胎盘治疗中的效果[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(13): 3087-3089.
- [24] 张艳梅, 焦永慧, 黄莺. 腹主动脉球囊置入在凶险性前置胎盘剖宫产术中的临床应用[J/CD]. *中华介入放射学电子杂志*, 2019, 7(1): 35-39.
- [25] 宫玉凤, 卢丽岩, 冯淑香, 等. 球囊间歇性阻断腹主动脉联合剖宫产术治疗凶险性前置胎盘[J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(2): 87-89.
- [26] PENG Z H, XIONG Z, ZHAO B S, et al. Prophylactic abdominal aortic balloon occlusion: An effective method of controlling hemorrhage in patients with placenta previa or accrete[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1492-1496.
- [27] CHEN L, WANG X, WANG H, et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accrete: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Child*, 2019, 19(1): 1-8.
- [28] CUI S, ZHI Y, CHENG G, et al. Retrospective analysis of placenta previa with abnormal placentation with and without prophylactic use of abdominal aorta balloon occlusion[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2017, 137(3): 265-270.

(收稿日期: 2019-06-10 修回日期: 2019-12-14)

(上接第 1284 页)

- a prognostic marker for outcome in sepsis? [J]. *Endocrine*, 2011, 39(2): 167-174.
- [18] 钱风华, 吴祎, 朱责力, 等. 脓毒症早期血清甲状腺激素水平与病情程度相关性的研究[J]. *中国急救医学*, 2014(34): 675.
- [19] 邱晓华, 邱海波. CRRT 在危重患者中的应用[J]. *现代实用医学*, 2010, 22(3): 243-245.
- [20] 吕先念, 刘辉, 周飞虎. 连续性血液净化治疗重症脓毒症疗效分析[J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(11): 1090-1092.
- [21] PAYEN D, MATEO J, CAVAILLON J M, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 803.
- [22] JOANNIDIS M. The clinical application of CRRT-current status; continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure[J]. *Semin Dialysis*, 2009, 22(2): 160-164.
- [23] 陈晓春, 陈孝文, 李达道. 血透患者血浆皮质醇促肾上腺皮质激素及心钠素改变和意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9(4): 348-350.
- [24] ENIA G, PANUCCIO V, CUTRUPI S, et al. Subclinical hypothyroidism is linked to microinflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2007, 22(2): 538.

(收稿日期: 2019-08-19 修回日期: 2020-01-06)