

Influence of Liver and Renal Function in Systemic Mild Hypothermia Technique to the Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Children

Feifei Luo, Xiaoshuang Li, Qilian Xie*, Li Liu, Jingmin Sun, Meiying Zhang, Bin Wu

Department of Emergency, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei Anhui
Email: *xieqilian@sina.com

Received: Aug. 1st, 2015; accepted: Aug. 16th, 2015; published: Aug. 21st, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: By observing systemic mild hypothermia technology in the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in children in the application, to investigate the effects of systemic mild hypothermia technology on liver and renal functions of MODS children. **Methods:** 36 cases of hospitalized children MODS patients were randomly divided into systemic hypothermia group (HT) 19 patients and the control group (NT) 17 patients. The changes of liver and renal functions of the patients in each group were checked and recorded before and after 12 h, 24 h and 36 h periods in the low temperature. **Results:** There was no difference in the comparison of ALT, AST, CR and BUN in each time period between two groups ($P > 0.05$); the level of ALT, CR and BUN in 36 h had obvious statistical difference comparing to the before ($P < 0.05$), and the HT group than normal temperature NT group; while no significant difference compared to AST in 36 h. **Conclusion:** The systemic mild hypothermia had significant liver and renal function-protective effects in MODS children patients.

Keywords

Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Mild Hypothermia, Children, Liver and Renal Functions

*通讯作者。

全身亚低温技术对多器官功能障碍综合征患儿肝肾功能的影 响

罗菲菲, 李小双, 解启莲*, 刘 利, 孙静敏, 张美英, 吴 斌

安徽省儿童医院急救中心, 安徽 合肥

Email: *xieqilian@sina.com

收稿日期: 2015年8月1日; 录用日期: 2015年8月16日; 发布日期: 2015年8月21日

摘 要

目的: 通过全身亚低温治疗多器官功能障碍综合征(MODS)患儿, 探讨全身亚低温技术对MODS患儿肝肾功能的影响。方法: 将36例患儿随机分为全身亚低温治疗组(亚低温组, HT组, 19例)和常规治疗组(对照组, NT组, 17例)。分别于亚低温治疗前及治疗后第12 h、24 h、36 h时间点采集外周静脉血检测并记录两组患儿肝肾功能的变化。结果: HT组与NT组治疗前丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)比较无统计学差异($P > 0.05$); 治疗后36 h ALT两组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且HT组明显优于NT组; 治疗后36 h AST相比两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。HT组与NT组治疗前肌酐(CR)、尿素氮(BUN)比较无统计学差异($P > 0.05$); 治疗后36 h两组CR、BUN相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且HT组明显优于NT组。结论: 全身亚低温治疗对MODS患儿肾功能具有保护作用。

关键词

多器官功能障碍综合征, 亚低温, 儿童, 肾功能

1. 引言

多器官功能障碍综合征[1] (Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)指由感染或非感染因素导致的机体 24 小时后出现 2 个或者 2 个以上的器官相继或同时发生功能障碍甚至衰竭的临床综合征, 尽管现代医疗技术不断进步, 它仍然是临床治疗的难点。虽术在脑保护中获得了较为广泛的认可, 但其对其他脏器功能影响报道不多。本研究采取观察全身亚低温技术对 MODS 患儿肾功能的影响, 以了解全身亚低温技术对 MODS/全身炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的安全性和可行性。现报道如下。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

以 2011 年 7 月至 2012 年 10 月在安徽省儿童医院急救中心收治的多器官功能障碍综合征患儿 36 例为研究对象, 其中男性 20 例, 女性 16 例, 年龄最大 7 岁, 最小 1 个月, 平均年龄 3.17 岁, 最终存活 31 例, 死亡 5 例。其中原发病来源于严重感染 19 例, 休克 6 例, 外伤、创伤 4 例, 心肺脑复苏后 3 例, 胃肠术后 2 例, 被褥综合征 2 例。在获得患儿家长知情同意的基础上, 随机分为亚低温组(HT 组, 19 例)和对照组(NT 组, 17 例)。对照组采用常规治疗方法, 亚低温组在此基础上加用全身亚低温技术, 两组患

儿病情严重程度、性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 详见表 1。

2.2. 诊断及纳入标准

参照国内 11 省市、37 家 ICU 多中心临床研究的方法制订 MODS 诊断标准的草案: 在严重感染、创伤、休克、大手术、重症胰腺炎等原发病发生 24 小时后, 机体同时或序贯发生 2 个或 2 个以上器官或系统功能障碍达到下述标准, 则可诊断为 MODS。循环系统: 1) 收缩压(Systolic blood pressure, SBP) < 90 mmHg; 2) 平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP) < 70 mmHg; 3) 发生休克、室性心动过速或室颤等严重心律失常, 心肌梗死。具备 3 项之一即可。呼吸系统: 氧合指数(Arterial oxygen partial pressure/Inspired oxygen concentration, PO_2/FiO_2) < 300 mmHg。神经系统: 1) 意识出现淡漠或躁动、嗜睡、深浅昏迷; 2) Glasgow 昏迷评分 ≤ 14 。具备 2 项之一即可。血液系统: 1) 血小板(Blood platelet, PLT) $< 100 \times 10^9/L$; 2) 凝血时间(Thrombin time, TT)、活化的部分凝血活酶时间(Kaolin partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)延长或缩短, 3P 实验阳性。具备 2 项之一即可。肝脏: 1) 血总胆红素(Total bilirubin, TBIL) > 20.5 $\mu\text{mol/L}$; 2) 血白蛋白(Albumin, ALB) < 28 g/L。具备 2 项之一即可。肾脏: 1) 血肌酐(Creatinine, Cr) > 123.8 $\mu\text{mol/L}$; 2) 尿量 < 500 ml/24h; 具备 2 项之一即可。胃肠: 1) 肠鸣音减弱或消失; 2) 胃引流液、便潜血阳性或出现黑便、呕血; 3) 腹内压(膀胱内压) ≥ 11 cm H_2O (1 cm $H_2O = 0.098$ kPa)。具备 3 项之一即可。

以上诊断标准依据 2009 年中华外科杂志发布的《多器官功能障碍综合征诊断标准的多中心临床研究》[2]。符合以上标准的患儿随机分为全身亚低温治疗组和常规治疗对照组, 亚低温治疗组要求家长知情并签知情同意书。

2.3. 排除标准

1) 合并有血液系统疾病、肝硬化、恶性肿瘤及先天畸形的患儿; 2) 大量输入血液或血制品患者; 3) 24 小时死亡的患儿; 4) 病例资料不全, 放弃治疗的患儿。

2.4. 方法

1) 记录 2 组患儿的姓名、性别、年龄和住院号。2) 2 组患儿均给予常规的抗感染、营养支持、纠正水电解质及酸碱平衡等治疗; 3) 在重症监护护士负责下监护, 严密监测生命体征, 包括心率、呼吸、经皮血氧饱和度、血压、肛温等, 比较以上所得各项检测值, 了解亚低温治疗多脏器功能障碍综合征的安全性; 并监测肝肾功能, 分别为丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST), 肌酐(Creatinine, CR)、尿素氮(Urea nitrogen, BUN)。亚低温组分别于亚低温治疗前、治疗中第 12 h、24 h 和 36 h 时间点测量并记录; 对照组于相应时间点监测记录。比较所得检测值, 了解亚低温治疗对多脏器功能综合征患儿肝肾功能的影响。4) 亚低温治疗方法: 全身亚低温治疗采用电脑降温毯, 将患儿放在一个灌注了可变温循环液体的低温垫上诱导亚低温, 降温速度 $0.5^\circ\text{C/h} \sim 1.0^\circ\text{C/h}$, 4~6 h 将核心温度(肛温)降至 35°C 。疗程设定为 36 小时, 其余治疗同对照组。电脑降温毯来自

Table 1. The compare of general condition in the two groups
表 1. 两组患儿一般情况资料比较

组别	性别(例)		年龄 (岁)	循环系统 损伤(例)	呼吸系统 损伤(例)	神经系统 损伤(例)	血液系统 损伤(例)	肝脏损伤 损伤(例)	肾脏损伤 损伤(例)	消化系统 损伤(例)
	男	女								
HT 组	11	8	4.22 ± 1.78	18	13	9	3	4	8	2
NT 组	9	8	3.02 ± 2.23	15	11	6	5	4	6	2

中国人民解放军第六九零四工厂的 YYT-1 型冰毯机。目前亚低温治疗多脏器功能障碍综合征患儿尚未有标准方案, 而亚低温技术在新生儿缺血缺氧性脑病中应用较成熟, 故参照 2011 年国家卫生部发表的《亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病方案》[3]以及《拯救脓毒症运动国际指南》[4]。

2.5. 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计学处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 显著性检验采用相应的方差分析或秩和检验方法, 以 $P < 0.05$ 作为显著性差异标准。

3. 结果

3.1. 一般情况

30 例 MODS 患儿亚低温组死亡 2 例, 对照组死亡 3 例, 因例数较少, 未再进行统计学处理。

3.2. 亚低温治疗对各生命体征及肝肾功能的影响结果

3.2.1. 心率、呼吸、血压等生命体征变化

见表 2。

3.2.2. 亚低温组与对照组患儿治疗前后肝肾功能比较

两组患儿治疗前 ALT、AST 比较无统计学差异($P > 0.05$), 而在治疗后 36 h ALT 相比具有明显统计学差异($P < 0.05$), 并提示亚低温组明显优于常温对照组。而在治疗后 36 h AST 相比却无统计学差异($P > 0.05$)。两组治疗前 CR、BUN 比较无统计学差异($P > 0.05$), 而治疗后 36 h 两组 CR、BUN 具有明显统计学差异($P < 0.05$), 显示亚低温组明显优于常温对照组。见表 3。

Table 2. The compare of vital signs before and after the treat in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组患儿治疗前后生命体征比较($\bar{x} \pm s$)

指标	亚低温组				对照组			
	治疗前	12 h	24 h	36 h	治疗前	12 h	24 h	36 h
P (次/min)	163 ± 55	149 ± 35	145 ± 33	126 ± 26 [#]	154 ± 34	162 ± 23	152 ± 24	151 ± 24 [#]
R (次/min)	42 ± 13	34 ± 8	31 ± 8 [#]	29 ± 8 [#]	39 ± 16	39 ± 10	36 ± 10	32 ± 9 [#]
SpO ₂ (%)	90 ± 6	94 ± 5	95 ± 4 [#]	96 ± 2 [#]	92 ± 4	95 ± 3	95 ± 3	94 ± 5
SBP (mmHg)	109 ± 15	106 ± 14	100 ± 13	101 ± 13	102 ± 28	101 ± 17	101 ± 17	99 ± 17
DBP (mmHg)	68 ± 13	65 ± 13	61 ± 12	59 ± 11	68 ± 22	65 ± 15	65 ± 15	66 ± 14

注:与对照组相比, [#] $P < 0.05$; 与本组治疗前相比, [#] $P < 0.05$

Table 3. The compare of liver and renal functions before and after the treat in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 两组患儿治疗前后肝肾功能比较

	对照组(n = 14)		亚低温组(n = 16)	
	0 h	36 h	0 h	36 h
秩数(ALT)	313.0	389.0	353.0	277.0 [#]
秩数(AST)	309.0	369.5	357.0	296.5
秩数(CR)	343.0	376.5	323.0	289.5 [#]
秩数(BUN)	360.0	382.5	306.0	283.5 [#]

注:与对照组相比, [#] $P < 0.05$; 与本组治疗前相比, [#] $P < 0.05$; 丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST), 肌酐(Creatinine, CR)、尿素氮(Urea nitrogen, BUN)。

4. 讨论

MODS 是当今危重症患者死亡的主要原因之一, 对其致病机理的研究、MODS 及其相关并发症的治疗、减少病死率、提高预后, 目前已成为儿童重症专业的研究热点。早期的低温治疗因一些原因低温的应用受到限制, 随着条件日趋成熟, 国内外不仅仅是将低温作为手术的保护措施或一种辅助手段, 在其他领域也开始有所涉猎。2002 年新英格兰杂志同时发表了两项随机、前瞻性的临床研究成果, 表明了轻度低温与常温比较下能够明显提高院外心脏停搏后昏迷患者的生存率和神经系统的恢复功能[5]。2003 年和 2005 年国际复苏联络委员会高级生命支援特别小组均在复苏指南中接连指出, 对发生了院外心脏停搏的患者进行低温治疗, 体核温度应降至 $32^{\circ}\text{C}\sim 34^{\circ}\text{C}$, 并持续 12~24 小时, 扩大了 CPR 低温治疗的临床适应症[6], 此建议得到了美国心脏学会和协调委员会的批准, 使得临床应用亚低温技术的理论基础更加充分。近 20 年来, 低温治疗广泛应用于重型颅脑损伤、心肺脑复苏后、急性肝衰竭[7]、器官移植及新生儿缺血缺氧性脑病等, 取得了一定成果。Kyuseok [8]等发现用亚低温治疗创伤后低灌注患者时具有保护细胞和减少继发性炎症反应和多脏器衰竭的可能, 使得亚低温应用于器官功能保护成为可能。

过度的炎症免疫反应是 MODS 发生发展的基础[9], 单一的治疗途径不能有效的遏制 MODS 的进展, 比如近年来人们应用抗内毒素单抗、抗 TNF 抗体、IL-1 受体拮抗剂等方法, 进行过临床大规模实验研究, 发现没有一项显示出完全有意义的临床价值[10]。故寻求一种具有广泛作用的治疗方法尤为重要。低温治疗并没有明确的靶器官或者单一的作用途径, 它是从整体的角度来降低机体代谢率和耗氧量, 并能够通过调节过度活化的炎症反应、抑制细胞凋亡等来发挥作用。MODS 的发生多表现为创伤、失血、感染等病因触发后, 表现出瀑布样级联反应, 不断扩大、交错纵横、相互促进, 如果试图阻断其中某条途径大多是无效的, 降低整个炎性网络系统的反应速度或从起始状态即发挥抑制作用可能是阻止 MODS 发展的一比较理想方法。对此角度而言, 低温或许是满足这个条件的一种治疗方法。

有研究指出[11], 低温能降低肝脏功能, 肝脏的解毒和结合作用被抑制。而治疗性低温期间, 低温影响随祥升支的溶质的再吸收和血流动力学。急性重症胰腺炎常并发 MODS。在胰外器官损害中以肺最常见, 其次是肝脏、肾脏和消化道等。过度释放促炎症细胞因子是胰腺本身损害和远隔器官损害的主要原因之一, 而亚低温技术能抑制组织中性粒细胞浸润和氧自由基的释放, 从而发挥器官保护作用。国内徐定银等[12]低温对急性胰腺炎鼠多脏器功能的影响, 发现低温组($32^{\circ}\text{C}\sim 33^{\circ}\text{C}$)第 2 h、6 h、12 h 血清酶水平明显低于常温组, 而低温组第 6 h、12 h 的转氨酶、肌酐、尿素氮水平较常温组低, 且亚低温组胰外器官病理改变明显较轻。而朱长连[13]等对新生儿窒息采用亚低温治疗后表明, 亚低温治疗不会加重肝肾功能损伤, 对肝脏、肾脏是相对安全的。Sailhamer [14]等指出亚低温能够用于实质脏器和肠道损害, 而没有使出血或感染增加, 减轻炎症反应。Hsu CY [15]对大鼠诱导心脏骤停自主循环恢复后, 亚低温治疗能减轻心肌损伤、稳定血流动力学。本研究指出, HT 组与 NT 组治疗前 ALT、AST、CR、BUN、CK、CK-MB 比较无差别, 亚低温治疗后 36 h ALT 明显优于 NT 组, 而治疗后 36 h AST 相比无差别; 治疗后 36 h CR、BUN、CK、CK-MB 比较有意义, HT 组明显优于 NT 组。全身亚低温并未加重肝、肾、心肌损伤, 并且 HT 组脏器损伤情况较 NT 组轻, 说明了亚低温技术对肝肾等脏器是安全的, 也一定程度上减轻了损害, 为临床治疗各种诱因引起的 MODS 提供临床依据。本研究病例资料较少, 未来临床还需进行大样本多中心研究, 这也是我们下一步将继续开展的工作。

基金项目

安徽省科技攻关项目(1301042213)。

参考文献 (References)

- [1] Ward, P.A. (2004) The dark side of C5a in sepsis. *Nature Reviews Immunology*, **4**, 133-142. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1269>
- [2] 王超, 苏强, 张淑文, 等 (2009) 多器官功能障碍综合征诊断标准的多中心临床研究. *中华外科杂志*, **1**, 40-45.
- [3] 邵肖梅, 周文浩, 程国强, 等 (2011) 亚低温治疗新生儿缺血缺氧性脑病方案. *中国循证儿科杂志*, **5**, 337-339.
- [4] Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., et al. (2013) Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, **41**, 580-637. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- [5] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 549-556. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
- [6] Bernard, S., Buist, M., Nontero, O., et al. (2003) Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest: A preliminary report. *Resuscitation*, **56**, 9-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00276-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00276-9)
- [7] Vaquero, J., et al. (2007) Mild hypothermia attenuates liver injury and improves survival in mice with acetaminophen toxicity. *Gastroenterology*, **132**, 372-383. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.025>
- [8] Kyuseok, K. (2010) Induced hypothermia attenuates the acute lung injury in hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care*, **68**, 373-381. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a73eea>
- [9] Gallardo, F., Gallardo Garcia, M.B., Cabra, M.J., et al. (2010) Nutrition and anaemias in critical illness. *Nutrición Hospitalaria*, **25**, 99-106.
- [10] 孙洪伟, 杨龙龙, 等 (2011) 脂氧素 A4 对急性坏死性胰腺炎诱发全身炎症反应综合症的调节. *中华实验外科杂志*, **11**, 2007-2008.
- [11] Jiang, J.R. (1998) Basic and clinical research of mild hypothermia neuron protection. The Second Military Medical University Printing Co., Shanghai, 3-7.
- [12] 徐定银, 钱建中 (2006) 低温对急性胰腺炎鼠多脏器功能的影响. *浙江临床医学*, **8**, 340-341.
- [13] 郭晓燕, 朱长连 (2010) 亚低温与 EPO 联合治疗新生儿窒息的安全性探讨. *中国妇幼保健*, **25**, 1936-1937.
- [14] Sailhamer, E.A., Chen, Z., Ahuja, N., et al. (2007) Profound hypothermic cardiopulmonary bypass facilitates survival without a high complication rate in a swine model of complex vascular, splenic and colon injuries. *Journal of the American College of Surgeons*, **204**, 642-653. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.017>
- [15] Hsu, C.Y., Huang, C.H., Chang, W.T., et al. (2009) Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction. *Shock*, **32**, 210-216. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e318196ee99>