

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.012

乌司他丁联合连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者炎症反应和血流动力学的影响 *

卢武 周煦[△] 吴艳红 于海明 李玉姬

(湖南省人民医院重症医学科 湖南 长沙 410005)

摘要 目的:探讨乌司他丁联合连续性肾脏替代(CRRT)治疗对严重脓毒症患者炎症反应和血流动力学的影响。**方法:**选取 2015 年 5 月~2019 年 4 月期间我院收治的严重脓毒症患者 119 例,将所有患者根据随机数字表法分为对照组($n=59$)和研究组($n=60$),对照组给予 CRRT 治疗,研究组在对照组基础上联合乌司他丁治疗,比较两组患者临床疗效、炎症反应指标、血流动力学参数,记录两组患者住院时间及 28d 内病死率。**结果:**研究组治疗 7 d 后的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组治疗 7 d 后血清白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗 7 d 后心率、平均动脉压(MAP)、血乳酸下降,氧合指数升高($P<0.05$),研究组治疗 7 d 后氧合指数高于对照组,血乳酸则低于对照组($P<0.05$)。研究组住院时间短于对照组($P<0.05$),两组 28d 内病死率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**乌司他丁联合 CRRT 治疗严重脓毒症患者的疗效确切,可有效抑制机体炎症反应,改善血流动力学,减少住院时间,具有一定的临床应用价值。

关键词:乌司他丁;连续性肾脏替代治疗;严重脓毒症;炎症反应;血流动力学

中图分类号:R631.2;R459.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)17-3256-04

Effects of Ulinastatin Combined with Continuous Renal Replacement Therapy on Inflammatory Response and Hemodynamics in Patients with Severe Sepsis*

LU Wu, ZHOU Xu[△], WU Yan-hong, YU Hai-ming, LI Yu-ji

(Department of Critical Care Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan, 410005, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of ulinastatin combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) on inflammatory reaction, hemodynamic in patients with severe sepsis. **Methods:** 119 patients with severe sepsis who were admitted to our hospital from May 2015 to April 2019 were selected. All patients were divided into control group ($n=59$) and study group ($n=60$) according to random number table. The control group was given CRRT treatment, and the study group was treated with ulinastatin on the basis of the control group. The clinical efficacy, inflammatory reaction indicators and hemodynamic parameters of the two groups were compared. The hospitalization time and fatality rate within 28 days were recorded. **Results:** The total effective rate of the study group at 7 days after treatment was higher than that of the control group ($P<0.05$). Serum levels of interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) decreased at 7 days after treatment of both groups, and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). Heart rate, mean arterial pressure (MAP), blood lactate decreased and oxygenation index increased at 7 days after treatment of the two groups ($P<0.05$). Oxygenation index of the study group was higher than that of the control group, while blood lactate was lower than that of the control group ($P<0.05$). The hospitalization time of the study group was lower than that of the control group ($P<0.05$), and there was no difference in the fatality rate within 28 days between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin combined with CRRT is effective in treating the patients with severe sepsis. It can effectively inhibit inflammation, improve hemodynamics and reduce hospitalization time. It has certain clinical application value.

Key words: Ulinastatin; Continuous renal replacement therapy; Severe sepsis; Inflammatory reaction; Hemodynamic

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R459.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3256-04

前言

脓毒症是严重烧伤、多发伤、外科手术后常见的并发症,随着病情严重程度的进展可划分为脓毒症、严重脓毒症和脓毒

* 基金项目:湖南省卫生计生委 2018 年度科研计划项目(B20180943)

作者简介:卢武(1979-),男,硕士,副主任医师,研究方向:外科学与重症医学, E-mail: doctorslw@126.com

[△] 通讯作者:周煦(1969-),男,本科,主任医师,研究方向:呼吸重症与脓毒症, E-mail: timlive222@126.com

(收稿日期:2019-11-22 接受日期:2019-12-18)

性休克,进一步发展可导致多器官功能障碍综合征^[1,2]。其中严重脓毒症患者一经感染,即可引发全身炎症反应综合征,促使抗感染物质大量释放,当代偿性抗感染与全身炎症反应综合征失去平衡时,可破坏机体内环境,进一步引起组织损伤^[3,4]。现临床有关脓毒症的治疗手段多样,连续性肾脏替代(Continuous renal replacement therapy, CRRT)是一种全新的血液净化方式,可减轻机体容量负荷及机体炎症反应,同时还可调控机体水电平衡,近年来广泛应用于脓毒症的治疗中^[5,6]。尽管 CRRT 可有效清除体内炎性介质,但严重脓毒症的病死率仍高达 30%~70%,因此,如何更好的治疗严重脓毒症患者是临床重症医学科医师所面临的严峻课题。乌司他丁是一种尿胰蛋白酶抑制剂,可发挥较强的抗炎抗氧化损伤作用^[7,8]。本研究通过对湖南省人民医院收治的部分严重脓毒症患者给予乌司他丁联合 CRRT 治疗,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院于 2015 年 5 月~2019 年 4 月期间收治的 119 例严重脓毒症患者,本研究经伦理委员会审批同意。纳入标准:(1)均符合《2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》^[9]中的诊断标准;(2)患者经过规范化液体复苏治疗后组织仍处于低灌注状态;(3)患者及其家属知情本研究且已签署了同意书;(4)急性生理和慢性健康状况评分系统(Acute physiological and chronic health evaluation II, APACHE II)^[10]≥ 12 分。排除标准:(1)既往有严重肾脏疾病,需规律透析患者;(2)恶性肿瘤等终末期患者;(3)对本次研究使用药物存在禁忌症者;(4)伴有自身免疫性疾病或免疫功能异常者;(5)合并严重的心肺肾等脏器功能不全者;(6)合并糖尿病、血液系统疾病或凝血功能异常者。根据随机数字表法分为研究组(n=60)和对照组(n=59),其中对照组男 34 例,女 25 例,年龄 26~59 岁,平均(42.68±5.92)岁;APACHE II 评分 13~29 分,平均(20.16±1.72)分;其中肺部感染 19 例,肠道感染 18 例,泌尿系感染 12 例,腹腔感染 10 例。研究组男 36 例,女 24 例,年龄 25~62 岁,平均(42.77±6.38)岁;APACHE II 评分 12~28 分,平均(19.98±1.86)分;其中肺部感染 21 例,肠道感染 16 例,泌尿系感染 14 例,腹腔感染 9 例。两组患者一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组均给予液体复苏、补液、脏器保护、抗感染、升压、抗炎、营养支持治疗、血流动力学管理等常规治疗。在此基础上,

对照组予以 CRRT 治疗,采用购自瑞典金宝公司的血液净化机,CRRT 治疗采用连续性静脉血液透析加滤过模式,控制在 100~180 mL/min 血流量,前稀释,碳酸氢钠流速 130-160 mL/h,置换液的常规配置为 3000 mL 0.9%的氯化钠注射液、1000 mL 的 5%葡萄糖液、250 mL 5%碳酸氢钠、3.2 mL 25%硫酸镁、10 mL 10%葡萄糖酸钙、10 mL 10%氯化钾。透析液流速 1000-1500 mL/h,置换液流速 1000-1500 mL/h。根据患者病情设定滤出量。连续超滤时间为 48h,间隔时间为 24~36 h,2 周/次。研究组在对照组的基础上联合乌司他丁(国药准字 H19990133,广东天普生化医药股份有限公司,规格:5 万 U)治疗,将乌司他丁 30 万 U 溶于 30 mL 生理盐水中,静脉推注,每 8 h 一次。两组均连续治疗 7 d。

1.3 疗效评定标准

记录两组临床疗效,显效:治疗 7 d 后患者意识恢复正常,收缩压 >90 mmHg,脉压 >30 mmHg,尿量 >30 mL/d;有效:治疗 7 d 后患者意识有所改善,收缩压 >90 mmHg,尿量增加,需要药物维持血流动力学稳定;无效:治疗后患者意识未见明显改善甚至死亡^[11]。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4 观察指标

(1)患者于治疗前、治疗 7 d 后抽取清晨空腹静脉血 4 mL,经 4200 r/min 离心 14 min 分离血清,放置于 -30℃ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清白介素 -6(Interleukin-6, IL-6)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子 -α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平,严格遵守试剂盒(上海沪震实业有限公司)说明书进行操作;(2)于治疗前、治疗 7 d 后测定两组患者血流动力学参数,包括:心率、平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)、氧合指数、血乳酸。其中心率、MAP 采用 Bioz.com 数字化无创血液动力学监护仪监测,氧合指数、血乳酸采用丹麦雷度 ABL800 血气分析仪检测;(3)记录两组患者住院时间及 28 d 内病死率。

1.5 统计学方法

应用 SPSS27.0 软件进行统计分析,计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗 7 d 后研究组的临床总有效率较对照组升高($P<0.05$),详见表 1。

表 1 临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects[n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=59)	11(18.64)	25(42.37)	23(38.98)	36(61.02)
Study group(n=60)	15(25.00)	33(55.00)	12(20.00)	48(80.00)
χ^2				5.163
P				0.023

2.2 炎症反应指标比较

治疗前两组 IL-6、PCT、TNF-α 比较无差异($P>0.05$);两组

治疗 7 d 后 IL-6、PCT、TNF-α 均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表 2。

表 2 炎症反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory response indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6($\mu\text{g/L}$)		PCT($\mu\text{g/L}$)		TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	
	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment
Control group(n=59)	80.98 $\pm$ 11.55	63.56 $\pm$ 9.08*	5.81 $\pm$ 0.95	3.23 $\pm$ 0.84*	73.86 $\pm$ 9.23	58.56 $\pm$ 9.65*
Study group(n=60)	81.21 $\pm$ 10.04	42.53 $\pm$ 8.15*	5.87 $\pm$ 1.12	1.69 $\pm$ 0.57*	74.09 $\pm$ 10.74	34.98 $\pm$ 7.17*
t	0.116	13.301	0.315	11.720	0.125	15.148
P	0.908	0.000	0.753	0.000	0.901	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.3 血流动力学指标比较

两组治疗前心率、MAP、氧合指数、血乳酸比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗 7 d 后心率、MAP、血乳酸下降,氧

合指数升高($P < 0.05$);研究组治疗 7 d 后氧合指数高于对照组,血乳酸则低于对照组($P < 0.05$);治疗 7 d 后两组心率、MAP 比较无差异($P > 0.05$);详见表 3。

表 3 血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hemodynamic parameters($\bar{x} \pm s$)

Groups	Heart rate(time/min)		MAP(mmHg)		Oxygenation index(mmHg)		Blood lactic acid(mmol/L)	
	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment
Control group(n=59)	120.18 $\pm$ 6.42	111.03 $\pm$ 8.76*	57.21 $\pm$ 5.63	46.80 $\pm$ 3.59*	269.31 $\pm$ 19.13	313.11 $\pm$ 26.12*	5.43 $\pm$ 0.86	3.46 $\pm$ 0.72*
Study group(n=60)	121.34 $\pm$ 6.06	112.21 $\pm$ 9.13*	56.93 $\pm$ 6.53	46.94 $\pm$ 4.55*	270.36 $\pm$ 25.73	338.20 $\pm$ 29.62*	5.51 $\pm$ 0.97	1.53 $\pm$ 0.56*
t	1.014	0.719	0.250	0.186	0.252	4.898	0.467	16.338
P	0.313	0.476	0.803	0.853	0.801	0.000	0.535	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 两组住院时间和病死率比较

对照组住院时间为(39.26 $\pm$ 2.38)d,28 d 内病死率为 23.73%(14/59),研究组住院时间为(34.38 $\pm$ 2.06)d,28 d 内病死率为 20.00%(12/60),研究组住院时间短于对照组($t=11.966$, $P=0.000$),两组 28d 内病死率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.697$, $P=0.193$)。

3 讨论

脓毒症是由感染导致宿主过度炎症反应的一组临床表现和症状,是临床常见的危急重症之一,具有高发病率和高死亡率等特点^[12,13]。据统计^[14],近年来脓毒症患者约占总住院人数的 1.3%,且患病人数正以 13.7%的速率在逐年增加。目前研究普遍认为淋巴细胞、中性粒细胞及单核巨噬细胞及其释放的内源性介质在脓毒症的发病机制中发挥重要作用^[15,16]。常规的基础治疗如液体复苏、重要器官支持治疗、抗生素治疗虽可取得一定进展,但其病死率仍居高不下。王绍红等学者^[17]研究发现,血液滤过可清除脓毒症患者的炎症介质,发挥积极的治疗效果。CRRT 是一种每天接近 24 h 的连续性血液净化疗法,经吸附对流机制清除多种炎性介质,可使患者水电解质和酸碱平衡有效纠正,有利于患者系统功能的恢复,阻止脓毒症病情的进一步发展^[18,19],但 CRRT 由于花费较大,且使用流程过于复杂,症状改善较为缓慢,容易增加脏器功能不全发生风险。乌司他丁是一种糖蛋白,从健康成年男性新鲜尿液中分离纯化而来,可有

效降低炎症介质的表达,其在胰腺炎^[20]等疾病中的疗效已得到证实,近年来逐渐开始应用于脓毒症的治疗,严重脓毒症往往为脓毒症发展到比较严重的阶段,患者会出现脏器功能的障碍或衰竭等情况,为探讨 CRRT 联合乌司他丁能否取得更好的疗效,本研究就此展开分析。

本次研究结果证实,研究组治疗后的临床总有效率、住院时间均优于对照组,可见 CRRT 联合乌司他丁治疗严重脓毒症,可提高治疗效果,改善预后。这与李丽等人^[21]研究基本一致。分析其原因,CRRT 可加强患者体外循环,使体内炎性因子水平降低,各脏器损伤减少;CRRT 可为患者提供充分的能量补给;CRRT 可有效维持体内水电解质及酸碱度平衡,维持机体内环境的稳定^[22-24]。乌司他丁除了作为外源性抗炎物质发挥较强的抗炎作用外,还可稳定溶酶体膜,降低其释放量,减少组织细胞损伤;另外乌司他丁还可缓解患者休克时的循环状态,阻止脓毒症向多器官功能障碍进一步的发展^[25-27]。

本研究中两组患者炎性因子、血流动力学参数均得到有效改善,且 CRRT 联合乌司他丁的治疗效果更佳,其中 IL-6 主要由淋巴细胞、巨噬细胞分泌,在脓毒症病程中可被内毒素所诱导,引起全身免疫性抑制,扩大炎性级联反应;PCT 是无激素活性的降钙素前胎物质,属大分子物质,是炎症性疾病的诊断和预警性指标;TNF- α 主要由活化的单核巨噬细胞产生,具有引起炎症递质失控性释放的作用。以往研究证实^[28],严重脓症患者全身血流分布异常,存在不同程度的循环容量相对不足

或绝对不足,严重的血流动力学异常可导致患者休克。分析其改善效果更佳的原因,这可能与 CRRT 联合乌司他丁可发挥更好的协同作用有关,通过机体内源性和外源性的清除及拮抗炎症介质,更好的清除体内炎症介质^[29]。既往也有研究证实^[30],乌司他丁可抑制血管内皮细胞表达粘附因子产生,进而降低血液黏滞度,改善机体微循环。

综上所述,严重脓毒症患者在接受 CRRT 的基础上联合乌司他丁治疗,其炎症因子、血流动力学参数可得到显著改善,同时还可减少住院时间,疗效显著,临床应用价值较高。

参考文献(References)

- [1] Li Y, Yang S, Wang G, et al. Effects of immunotherapy on mortality in neonates with suspected or proven sepsis: a systematic review and network meta-analysis[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 270
- [2] Kipanza R, Balandya B, Majigo MV, et al. Laboratory confirmed puerperal sepsis in a national referral hospital in Tanzania: etiological agents and their susceptibility to commonly prescribed antibiotics[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 690
- [3] 陈峰, 刘安, 贾小芳, 等. 连续性血液净化对小儿脓毒症患者血清抗凝血酶Ⅲ、IL-6 及 D-二聚体水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(33): 6529-6532
- [4] Jouffroy R, Saade A, Philippe P, et al. Impact of Prehospital Mobile Intensive Care Unit Intervention on Mortality of Patients with Sepsis [J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2019, 47(4): 334-341
- [5] Zhang Y, Shao DR, He ZP, et al. Efficacy of continuous renal replacement on acute renal injury developed in severe sepsis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2): 525-530
- [6] Li G, Zhang L, Sun Y, et al. Co-initiation of continuous renal replacement therapy, peritoneal dialysis, and extracorporeal membrane oxygenation in neonatal life-threatening hyaline membrane disease: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(4): e14194
- [7] Xu Q, Yan Q, Chen S. Use of ulinastatin was associated with reduced mortality in critically ill patients with sepsis [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 1911-1918
- [8] Xu Q, Yan Q, Chen S. Ulinastatin is effective in reducing mortality for critically ill patients with sepsis: a causal mediation analysis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14360
- [9] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505
- [10] 王胜云, 陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 97-101
- [11] 代庆春, 李娜, 回志, 等. 血必净注射液治疗严重脓毒症的疗效及对血清生化指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2989-2991
- [12] Sakaue M, Ota K, Nakamura E, et al. Type A fulminant *Clostridium perfringens* sepsis indicated RBC/Hb discrepancy; a case report [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 719
- [13] Liu N, Zhang Z, Hong Y, et al. Protocol for a prospective observational study on the association of variables obtained by contrast-enhanced ultrasonography and sepsis-associated acute kidney injury[J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e023981
- [14] 陈波, 邱敏, 荣冬靖, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4529-4532
- [15] Carreno JJ, Eaton R, Itró L, et al. Time to clinical response in sepsis associated with an algorithm for blood-culture pathogen identification using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectroscopy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(7): 460-469
- [16] Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalvez G, et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2019, 7(Suppl 1): 45
- [17] 王绍红, 刘金涛, 袁通梅, 等. CRRT 在老年脓毒症患者治疗中的应用效果及其对血清炎症因子水平的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(42): 97-98
- [18] Kobashi S, Maruhashi T, Nakamura T, et al. The 28-day survival rates of two cytokine-adsorbing hemofilters for continuous renal replacement therapy: a single-center retrospective comparative study[J]. Acute Med Surg, 2018, 6(1): 60-67
- [19] Riley AA, Watson M, Smith C, et al. Pediatric continuous renal replacement therapy: have practice changes changed outcomes? A large single-center ten-year retrospective evaluation [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 268
- [20] 潘登, 方海宗, 黄鹤光, 等. 乌司他丁对急性胰腺炎患者外周血 CD4+ CD25+ Foxp3+ 调节性 T 细胞的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(3): 235-238
- [21] 李丽, 朱勇, 鲁晓攀, 等. CRRT 联合乌司他丁对严重脓毒症血患者 APACHE II、SOFA 和 Marshall 评分及炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11): 1242-1246
- [22] Burger R, Guidi M, Calpini V, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3413-3422
- [23] Baek SD, Kang JY, Yu H, et al. Change in alkaline phosphatase activity associated with intensive care unit and hospital length of stay in patients with septic acute kidney injury on continuous renal replacement therapy[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 243
- [24] Ceccarelli G, Alessandri F, Sargentini V, et al. Impact of continuous renal replacement therapy (CRRT) and other extracorporeal support techniques on procalcitonin guided antibiotic therapy in critically ill patients with septic shock [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): e86-e87
- [25] Xie F, Min S, Chen J, et al. Ulinastatin inhibited sepsis-induced spinal inflammation to alleviate peripheral neuromuscular dysfunction in an experimental rat model of neuromyopathy[J]. J Neurochem, 2017, 143(2): 225-235
- [26] Yu Z, Rayile A, Zhang X, et al. Ulinastatin protects against lipopolysaccharide-induced cardiac microvascular endothelial cell dysfunction via downregulation of lncRNA MALAT1 and EZH2 in sepsis[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(5): 1269-1276
- [27] Fan H, Zhao Y, Zhu JH, et al. Ulinastatin and Thymosin α 1 Therapy in Adult Patients with Severe Sepsis: A Meta-analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Iran J Public Health, 2016, 45(9): 1234-1235
- [28] 王会迟, 李兰, 王杨, 等. 脓毒症患者严重程度与血流动力学指标和 NT-proBNP 的相关性[J]. 海南医学, 2017, 28(9): 1390-1394
- [29] 孟云霞, 康福新, 于航, 等. 乌司他丁持续静脉泵入联合 CRRT 治疗多器官功能障碍综合征的临床观察 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11): 1252-1255, 1260
- [30] 亢宏山. 乌司他丁联合 CRRT 在 ICU 感染性休克患者应用效果评价[D]. 河北医科大学, 2015