

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.06.007

连续性血液净化治疗多器官功能障碍综合征的临床研究

李修奎 尹忠诚[△]

(徐州医学院研究生院,江苏 徐州 221002; 徐州医学院附属医院,徐州 221002)

摘要 目的 研究连续性血液净化(CBP)的各种治疗方式对多器官功能障碍综合征(MODS)患者炎症因子的清除作用及对预后的影响。**方法** 对 ICU 中 112 例 MODS 患者根据病因分为 3 组,分别进行血液灌流联合血液透析/滤过治疗(HP+CVVH/CVVHD)、高容量血液滤过(HVHF)、血液滤过/透析治疗(CVVH/CV-VHD),观察生命体征变化,检测生化指标,并分别于治疗开始时(0h)和治疗后 3h、24h 取血检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)。**结果** 所有 MODS 患者经连续性血液净化治疗后,生命体征趋于平稳,血气分析、血电解质、肝肾功能均有明显改善。CVVH/CVVHD 组的 TNF- α 、IL-6、CRP 等炎症因子在治疗前后的变化差异无统计学意义;HP+CVVH/CVVHD 组 TNF- α 、IL-6、CRP 在治疗 3h 后的变化差异有统计学意义,但随着治疗的进行其数值又开始逐渐升高,其治疗 24h 后的数值与治疗前相比差异无统计学意义;HVHF 组随着治疗的进行 TNF- α 、IL-6、CRP 的数值均呈进行性下降,与治疗前相比差异有统计学意义。**结论**

1)在清除炎症因子方面,高容量血液滤过模式明显优于血液滤过(透析)和血液灌流联合血液滤过(透析)。2)血液灌流联合血液滤过(透析)治疗后,在短时间内可以使各炎症因子的平均水平下降,但由于灌流器的吸附量在一段时间后达饱和状态,炎症因子的清除作用下降甚至消失。

关键词 连续性血液净化;多器官功能障碍综合征;炎症因子

中图分类号:R459.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-9760(2011)12-403-05

Clinical research of continuous blood purification for multiple organ dysfunction syndrome

LI Xiu-kui, YIN Zhong-cheng

(Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China)

Abstract: Objective To research the clear role of inflammatory factors and the affect of prognosis about the various treatment of Continuous Blood Purification(CBP) for the patients who got Multiple Organ Dysfunction Syndrome(MODS) in intensive care unit(ICU). **Methods** 112 patients who got MODS were separated into the CVVH/CVVHD, HP+CVVH/CVVHD and HVHF separately treatment according to the cause of disease. The chang vital sign and the biochemical indicators was observed. And the TNF- α , IL-6 and CRP from the blood were measured before treatment and after 3 hours and 24 hours of the treatment. **Results** After the treatment of CBP, vital signs of all the patients tended to be equability and the blood gas analysis, blood electrolyte and liver and kidney function were improved obviously. There were no statistical differences in the changes of the inflammation factors such as TNF- α , IL-6 and CRP in the CVVH/CVVHD group before and after treatment. However, TNF- α , IL-6 and CRP in HP+CVVH/CVVHD group showed significant changes at the 3 hours after treatment, and their numerical value began to gradually raise as the treatment continued. There were no statistical differences in these numerical values of 24 hours after the treatment compared with that of fore treatment. The numerical value of TNF- α , IL-6 and CRP in HVHF group showed a progressive decrease which had statistical differences compared with that of fore treatment. **Conclusion** In the clearing inflammatory factors, the model of HVHF is better than the models of CVVH/CVVHD and HP+CVVH/CVVHD. After the treatment of HP + CVVH/CVVHD, the average levels of each inflammatory factor could decrease in a short time, but the effect of clearing inflammatory factor will be down-regulated and even disappear as a result of the adsorption quantity of the perfusion which attains to be equilibrium.

Key words: Continuous blood purification; Multiple organ dysfunction syndrome; Inflammatory factor

△ [通信作者]尹忠诚,E-mail:yzcxyfy@126.com

多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是严重创伤、休克、感染及大手术等原发病发生24h后,机体同时或序贯发生两个或以上器官或系统功能障碍的临床综合征,是危重患者死亡的主要原因之一^[1]。MODS的早期阶段为全身炎症反应综合征(SIRS),是机体对感染或非感染性致病因素的过度反应状态,是一种常见的临床综合征^[2]。以单纯中和或阻断某些炎性介质为目标的临床试验均未达到理想的治疗效果。近年来,连续血液净化(CBP)作为一种体外循环血液净化方法用于脓毒症患者,除了清除过多的水分和代谢废物外,还可以清除炎症介质,调节免疫内稳态,从而将CBP的概念扩展到了ICU中危重病患者血液净化治疗。CBP不仅仅是单纯的肾脏替代治疗,而作为多器官功能支持(Multiple organ support therapy, MOST)应用于治疗MODS。本文旨在探讨CBP的各种治疗模式对于MODS患者的治疗作用、对体内炎症因子的清除作用及对预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年8月至2011年5月在我院ICU中确诊MODS并行CBP治疗的112例患者。男性74人,女性38人,年龄16~89岁,平均年龄(44.6±2.3)岁。入选标准:1)入住ICU并确诊为MODS(按照1995年Marshall^[3]评分标准,如果2个或2个以上脏器各自评分≥1分,即可诊断为MODS)的患者;2)进行CBP治疗;3)曾行CBP治疗,但MODS诊断不成立的患者除外;4)确诊为MODS,但拒绝CBP治疗的除外。

分组标准及治疗模式选择^[4]:根据病情严重程度以及不同病因采取相应的CBP模式和设定参数。CVVH用于清除过多液体为主的治疗;CVVHD用于高分解代谢需要清除大量小分子溶质的患者;HP适用于吸附大分子物质或毒物;HVHF主要是去除内毒素及炎症介质。

根据以上原则,将所有病人根据病因和治疗方法分为3个组,分别为:1)血液滤过(透析)组(CVVH/CVVHD组,n=26):急性肾衰竭6例、充血性心力衰竭5例、多发伤11例、脑出血合并高钠血症2例、产后合并DIC2例;2)血液灌流联合血液滤过(透析)组(HP+CVVH/CVVHD组,n=66):有机磷农药中毒52例、百草枯中毒6例、肝功

能衰竭5例、挤压综合征2例、溶血性贫血1例;3)高容量血液滤过组(HVHF组,n=20):脓毒血症4例、重症胰腺炎4例、化脓性腹膜炎术后2例、急慢性化脓性胆管炎术后1例、流行性出血热2例、H1N1感染4例、重症肺炎合并ARDS3例。

1.2 方法

1.2.1 设备和材料 采用Diapact多功能血液净化机(德国贝朗);AV600血滤器(德国费森尤斯,聚砜膜,膜面积1.3~2.0m²);F6透析器(德国费森尤斯,聚砜膜,滤膜面积1.3~2.0m²);PES高通量透析器(日本尼普洛,聚醚砜膜,膜面积1.3~2.0m²);吸附器为HA230或HA330一次性使用无菌血液灌流器(HA中性大孔树脂罐,珠海健帆生物科技股份有限公司)。置换液由上海长富生物制品有限公司生产,或根据病情依据PORT配方自行配置。其中,血液透析器、高通量透析器和血滤器膜面积以及灌流器型号的选择均根据患者性别和体表面积决定。

1.2.2 血管通路 所有患者均采用颈内静脉、锁骨下静脉或股静脉置管作为血管通路。血流量150~250ml/min。

1.2.3 治疗方法 1)血液滤过(透析)组:CBP开始时,肝素首剂量3~10mg,追加量1~5mg/h,保持活化凝血酶原时间(APTT)延长1.5~2.0倍,由输液泵持续输入。必要时用无肝素法,根据患者凝血时间和滤器状态进行调整。CVVH使用后稀释法补充置换液,置换液流速为2000~4000ml/h。CBP过程中各种治疗不中断,包括全胃肠外营养支持、抗生素治疗等。患者每次治疗12~72h,根据病情确定治疗次数。2)血液灌流联合血液滤过(透析)组:在血滤器或透析器前连接灌流器,CBV前,100mg/L肝素盐水预充滤器和管路0.5h,再用生理盐水1000ml冲洗。血液灌流2~4h后撤除灌流器,继续CVVH/CVVHD 24~72h。根据病情及检测指标决定灌流器使用次数。3)高容量血液滤过组:置换液均为前稀释法输入,置换量为35~45ml/(kg·h),设定温度为37℃,单次HVHF治疗时间21~72h,对某些重症患者在第1次治疗后病情好转不满意或病情有反复者,重复给予HVHF治疗。

1.2.4 监测指标 1)生命体征和生化指标:在CBP治疗中每h观察并记录呼吸、脉搏、血压、体温等生命体征1次,并计算出平均动脉压(MAP);查血常规、凝血常规、血气分析、血电解质、肝肾功

能等。2)炎症因子:分别于治疗开始时(0h)和治疗3h、24h取血检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS11.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 各组 MODS 患者 CBP 治疗前后的生命体征和生化指标改变情况

治疗前各组 MODS 患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SaO₂)组间差异无统计学意义($P>0.05$)。各组在 CBP 治疗后的 MAP、HR、SaO₂ 等生命体征均有明显改善。各组在 CBP 治疗后的 HCO₃⁻ 较治疗前有明显改善,尤其是 CVVH/CVVHD 组和 HVHF 组差异有统计学意义。各组在 CBP 治疗后,血肌酐(Scr)和总胆红

素(TBIL)也均有明显下降,CVVH/CVVHD 组的 Scr 下降非常显著,而 HP+CVVH/CVVHD 组的 TBIL 下降非常显著。见表 1。

2.2 各组 MODS 患者 CBP 治疗前后炎症因子比较

治疗前各组 MODS 患者 TNF- α 、IL-6、CRP 因子组间差异无统计学意义($P>0.05$)。CVVH/CVVHD 组的 TNF- α 、IL-6、CRP 在治疗前后的变化差异无统计学意义;而 HP+CVVH/CVVHD 组的 TNF- α 、IL-6、CRP 在治疗 3h 后出现显著性下降,但随着治疗的进行其数值又开始逐渐升高,其治疗 24h 后的数值与治疗前相比显著性差异消失;HVHF 组随着治疗的进行 TNF- α 、IL-6、CRP 的数值均呈进行性下降,24h 后与治疗前相比差异有统计学意义。见表 2。

表 1 各组在 CBP 治疗前后的生命体征和生化指标改变情况($\bar{x}\pm s$)

	CVVH/CVVHD 组(n=26)		HP+CVVH(D)组(n=66)		HVHF 组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MAP(mmHg)	70.3±3.1	90.1±3.2*	72.6±1.7	89.6±2.2*	68.9±2.5	91.3±0.9*
HR(次/min)	117±8.6	82±3.6*	102±6.6	78±4.3*	122±7.8	85±7.4*
SaO ₂ (%)	85.6±3.3	94.2±3.8*	88.7±4.6	97±4.3*	82.9±5.1	92.2±5.2*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	15.7±3.1	21.1±1.4*	18.6±2.9	22.5±0.9	14.2±2.1	19.6±1.3*
Scr(μmol/L)	417.2±36.4	217.6±43.8*	189.5±22.7	137.6±31.0	226.4±19.6	152.3±24.2
TBIL(μmol/L)	31.3±5.4	22.5±4.4	74.2±3.8	32.3±5.8*	25.7±4.1	21.7±3.6

注:与治疗前比较 * $P<0.05$

表 2 各组 MODS 患者 CBP 治疗前后 TNF- α 、IL-6、CRP 的变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)			IL-6(ng/L)			CRP(mg/L)		
	T ₀	T ₃	T ₂₄	T ₀	T ₃	T ₂₄	T ₀	T ₃	T ₂₄
CVVH(D)组(n=26)	433.8±97.0	411.5±47.8	420.56±78.6	127.31±88.5	119.28±33.8	121.87±64.9	23.6±6.9	20.9±3.5	21.4±5.5
HP+CVVH(D)组(n=66)	429.6±55.7	362.9±43.5*	413.3±59.6	124.59±46.3	96.32±97.6*	117.53±76.2	22.6±3.7	11.4±8.7*	17.3±7.4
HVHF 组(n=20)	448.71±63.4	397.41±71.3*	351.31±75.5*	131.48±48.4	122.93±36.8*	103.58±47.9*	25.8±4.8	18.6±6.4*	12.8±4.7*

注:与治疗前比较 * $P<0.05$

3 讨论

多器官功能障碍综合征(MODS)是危重患者死亡的主要原因之一,病死率仍高达 70% 左右,成为现代危重病医学中的重点和焦点问题^[5]。近年来对 MODS 的病理生理变化认识的突破是大量细胞因子和相关炎性介质的发现。大量的动物实验与临床观察提示,机体炎症反应失控所致 MODS

不仅与致炎介质过度表达、分泌有关,也与宿主抗炎介质或内源性抑制因子产生异常有关。有专家针对创伤或感染时,机体产生所引起免疫功能降低和易感性增加的内源性抗炎反应,提出了代偿性抗炎反应综合征(CARS)的概念。上述概念表明,当促炎反应占优势时,即表现为“免疫亢进”或全身炎性反应综合征(SIRS),使机体对外来打击反应过于强烈而损伤自身细胞,导致 MODS。而抗炎反

应占优势时，则多表现为“免疫麻痹”或 CARS，使宿主对外来刺激反应低下，对感染易感性增强，从而加剧脓毒症和 MODS。无论是 SIRS 还是 CARS，均反映了机体炎症反应失控，内环境稳定性破坏，这可能是诱发 MODS 的根本原因之一。

现代免疫治疗的困境迫使寻找新的治疗途径。人们将注意力转向用体外治疗的方法，即清除炎性介质和循环中的内毒素，减轻炎性反应阻断 SIRS 继续发展成 MODS。血液净化是近年来在治疗 SIRS/MODS 领域中逐渐发展起来的具有理论和实践双重价值的新技术^[6]。其包括血液透析、血液透析滤过、血液灌流、血浆置换和免疫吸附等。血液透析对面积大、弥散性强的小分子物质清除能力最强，而分子量在 15000~20000 之间的大分子物质行血液滤过最好，内毒素及与白蛋白结合的物质只有血浆置换才能清除，而免疫吸附对特异性抗原抗体的吸附清除作用效果非常显著。

连续性血液净化(CBP)又名连续性肾脏替代治疗(CRRT)，是指所有连续、缓慢清除水分和溶质的治疗方式的总称。早期的 CBP 在临幊上主要用于重症肾衰患者的治疗，随着技术不断发展，又扩展到对多脏器衰竭、严重创伤、严重感染、急性胰腺炎、重度中毒等非肾性危重病的救治^[7]。CBP 已成为 ICU 内继呼吸机治疗和营养支持治疗之后的第三大有力治疗手段^[8]。

CBP 治疗 SIRS、Sepsis 和 MODS 已经是不争的事实，CBP 可以通过弥散、对流和吸附作用清除细胞因子和炎症介质，调节血管活性物质，排除异常代谢的产物和细胞裂解物，减轻组织水肿，纠正酸碱和电解质紊乱，改善组织供氧和器官功能。用 CBP 治疗 SIRS/Sepsis 有一定的生物学理论基础，不伴有 ARF 的 SIRS/Sepsis 已有充分证据显示 CVVH 治疗无效；而血浆置换、高容量血液滤过(HVHF)或配对血浆滤过吸附(CPFA)显示了更有前景^[9]。

尽管有一些证据表明传统的 CRRT 存在对流、弥散和吸附清除，但有研究显示 CRRT 并不能有效、持续地改变血浆中炎症因子的水平^[9]。许多炎症因子的相对分子质量都超出了透析膜的截留相对分子质量，临幊上难以达到有效清除的效果，定量分析显示细胞因子主要通过吸附清除，但其持续性受到透析膜快速饱和的限制^[10]。本研究亦证实了这个观点，血液滤过(透析)组在治疗 3h 后，炎症因子虽有轻度下降，但与治疗前相比，差异无统计学意义。而且在治疗 24h 后，各种炎症因子的平

均水平与治疗前相比差异无统计学意义。

危重病患者存在免疫内环境紊乱，早期存在过度分泌功能(炎症反应)，以后免疫反应低下，HVHF 能明显改善此种失常现象，重建机体免疫系统内稳态。HVHF 治疗 Sepsis 患者的疗效与机制与病程早晚有关，早期呈现免疫过度激化，循环中促炎细胞因子明显升高者，HVHF 的清除效果可使病情改善，而在病程后期，免疫细胞呈低反应状态，HVHF 的作用使免疫抑制状态得到改善(单核细胞的抗原提呈功能上升)，此时疗效的机制已不仅仅是“清除细胞因子效应”，而是调节 Sepsis 的免疫功能失常。同时发现，HVHF 能纠正内皮细胞功能障碍。还有人报告 HVHF 能削弱初始 TNF-α 高峰，预防 Sepsis 相关的免疫麻痹状态，削弱单核细胞表面 MHCII 和 CD14 表达的抑制状态，改善多形核细胞的呼吸爆炸和吞噬能力，减轻细菌肠内移位和内毒素血症。在本研究中，我们发现高容量血液滤过组在治疗 3h 后，各炎症因子的平均水平有明显下降，而且在治疗 24h 后下降幅度更明显。

由于绝大多数炎症因子的相对分子质量为 6000~60000，而且由于炎症介质与蛋白结合或以多聚体形式存在于血液中，相对分子质量较大，甚至超过滤过膜孔径，因此吸附成为炎症介质主要的清除方式^[11]。本研究显示，在血液灌流联合血液滤过(透析)组，治疗 3h 后，各炎症因子的平均水平下降幅度差异有统计学意义，但是在治疗 24h 后，这种差异性消失，各炎症因子的平均水平又恢复到治疗前的水平。分析认为是由于灌流器的吸附量在 3h 后达饱和状态，炎症因子的清除作用下降甚至消失所致。有其他研究证实，配对血浆滤过吸附(CPFA)在降低致炎性细胞因子水平，提高抗炎/致炎因子比值方面效果更加明显^[12]。

虽然，CBP 的各种治疗模式各有优点，但也不可一味强调某种治疗模式的优势。这就需要我们掌握每一种技术的优点和安全性，以便更好规范治疗方法和剂量。为了确保危重病患者的最佳治疗效果，从事血液净化的医护人员的技术和经验比任何血液净化方式更加重要^[9]。

参考文献：

- [1] Walsh CR. Multiple organ dysfunction syndrome after multiple trauma[J]. Orthopedic Nursing, 2005, 24(5): 324-333.
- [2] 王质刚. 血液净化学[M]. 2 版. 北京：北京科学出版社，2005：346.

(下转第 418 页)

股骨转子间骨折且伴有骨质疏松患者，内固定手术有着明显的缺点，首先，由于骨质疏松，DHS、PFN、PFNA 的拉力螺钉对骨的把持力较差，术后存在固定不牢、负重早易致髋内翻畸形、螺钉切割股骨头颈或者螺钉穿出股骨头，从而造成骨折不愈合，需要长期卧床等问题。其次，骨折多为粉碎性，极不稳定，术中操作较困难，反复复位增加了手术时间、出血量等手术风险，术后不利于恢复。研究证明^[4]对于高龄不稳定型股骨转子间骨折使用内固定手术失败率高达 48%，对于此类骨折建议使用人工股骨头置换术。

3.3 人工股骨头置换在高龄不稳定型股骨转子间骨折中的应用

人工股骨头置换术可以避免内固定手术存在的缺点，由于骨水泥凝固后能立即起到机械固定作用，不涉及骨折愈合，排除了骨折内固定不牢靠引起的髋内翻畸形或骨折不愈合等问题。总结该手术优点有 4 点：1)减少并发症；2)降低死亡率；3)手术操作简单，手术时间短；4)术后卧床时间短，明显提高生活质量，Lee 等^[5]认为人工双极双动股骨头置换术后远期因外杯和髋臼之间的磨损，可能出现骨溶解，从而出现假体松动等并发症，同时下肢不等长、深部感染等并发症也不容忽视。Rodop 等^[6]报道用骨水泥型人工股骨头置换 54 例老年股骨转子间骨折(平均年龄为 75.6 岁)，有 7 例术后 4 个月内死亡，5 例下肢不等长，1 例术后出现深部感染，但本组 42 例患者经过随访后髋关节功能优良

率较高，未出现上述情况，患者术后活动量一般不大，对假体的负荷磨损较小，且假体寿命相对于患者一般较长，所以基本不存在翻修的顾虑。

综上所述，人工股骨头置换术治疗高龄不稳定型股骨转子间骨折具有较好的优良率，且手术时间短、卧床时间短、出血量少、住院时间缩短，近期疗效显著，由于随访时间有限，长期疗效有待于进一步观察。

参考文献：

- [1] Tomaky, Kocaoglu M, Piskin Aetal. Treatment of intertrochanteric fractures in geriatric patients with a modified external fixator[J]. Injury, 2005, 36(5): 635-637.
- [2] 常彦海, 刘军, 凌鸣, 等. 人工关节置换治疗高龄不稳定型股骨转子间骨折[J]. 实用骨科杂志, 2009, 15(4): 266-268.
- [3] Yoo MC, Cho Yi, Kim KI, et al. Treatment of unstable peritrochanteric femoral fractures using a 95 degrees angled blade plate[J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(7): 687-692.
- [4] Thiele OC, Eckhardt C, Linke B, et al. Factors affecting the stability of screw in human cortical osteoporotic bone: a cadaver study[J]. J Bone Joint Surg (Br), 2007, 89(5): 701-705.
- [5] Lee SB, Sugano N, Nakata K, et al. Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop, 2004, (424): 161-164.
- [6] Rodop O, Kiral A, Kaplan H, et al. Primary bipolar hemiprostheses for unstable intertrochanteric fractures[J]. J Int Orthop, 2002, 26(2): 233-237.

(收稿日期 2011-10-25)

(上接第 406 页)

- [3] Marshall JC, Cook DL, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. Crit Care Medicine, 1995, 23(7): 1638-1652.
- [4] 陈香美, 丁小强, 刘伏友, 等. 血液净化标准操作规程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010; 83-84.
- [5] Bone R C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndromes (MODS) [J]. Ann Intern Med, 1996, 125 (8): 680-687.
- [6] Van Bommel E F. Renal replacement therapy for acute renal failure on the intensive care unit: coming of age [J]. Neath J Med, 2003, 61(8): 239-248.
- [7] 黎磊石, 季大宝. 连续性血液净化[M]. 南京: 东南大学出版社, 2004; 714.
- [8] 冯利平, 张玲. 连续性血液净化在重症急性胰腺炎的治疗前景[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2006, 4(1): 11.
- [9] 季大宝. CRRT 治疗 MODS 的新理念. 2010 北京协和急诊医学国际高峰论坛[R]. 南京: 南京军区南京总医院, 全军肾脏病研究所, 南京大学医学院, 2010.
- [10] Vriese AS, Colardyn F, Philippe' J, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(5): 846-853.
- [11] 魏芳, 姜埃利, 王立华, 等. 连续性肾脏替代治疗对多器官功能障碍综合征患者血清炎症因子及预后的影响[J]. 临床荟萃, 2009, 24(11): 954-958.
- [12] 毛慧娟, 余殊, 张波, 等. 配对血浆滤过吸附治疗多脏器功能障碍综合征对血清细胞因子水平影响的研究[J]. 中国血液净化, 2009, 2(4): 70-75.

(收稿日期 2011-11-30)