

脉冲式高容量血液滤过治疗脓毒性休克 21 例

俞姹芬 宋秀琴 储腊萍 黄阳 董文震 张玉强

【关键词】 脓毒性休克； 高容量血液滤过，脉冲式； 高容量血液滤过； 连续性静-静脉血液滤过； 血流动力学

已知目前脓毒症仍是重症监护病房(ICU)中患者的主要死亡原因,尽管早期积极抗感染、液体复苏及相关器官功能支持,但病死率仍居高不下,其中有一少部分脓毒症患者可发展成严重脓毒症和脓毒性休克。现已明确脓毒症与炎症因子过度表达导致内皮细胞受损及细胞免疫应答异常有关。临床上已证实高容量血液滤过(HVHF)治疗对脓毒性休克有效,但 HVHF 技术要求很大的血流量、严格的超滤控制和大量的无菌置换液,且其昂贵的价格使得患者难以承受。2006 年 1 月—2008 年 12 月对 21 例脓毒性休克患者采用脉冲式高容量血液滤过(PHVHF)治疗,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:21 例患者中男 12 例,女 9 例;年龄 51~88 岁,平均(66.9±6.5)岁;脓毒性休克诊断均符合 1992 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的标准^[1]。原发感染灶:急性胰腺炎 11 例,医院获得性肺炎 6 例,腹腔感染 3 例,社区获得性肺炎 1 例。治疗前患者急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分(25.60±3.25)分,多器官功能障碍综合征(MODS)评分(15.53±4.33)分。

1.2 治疗方法:所有患者常规采用抗感染、液体复苏、机械通气辅助呼吸治疗,休克患者给予血管活性药物多巴胺,维持平均动脉压(MAP)≥70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),并行 PHVHF 治疗。经右颈内或股静脉插管并留置单针双腔导管,血流量 250~350 ml/min;采用 M 型血滤器(面积为 1.8 m²);置换液采用南京军区总医院的改良 Port 处

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2009.12.017

作者单位:214061 江苏无锡,苏州大学附属四院肾内科(俞姹芬、储腊萍、黄阳、董文震),ICU(宋秀琴);200003 上海,第二军医大学长征医院肾内科(张玉强)

通信作者:张玉强,Email:zhangyueqiang@medmail.com.cn

表 1 21 例脓毒性休克患者 PHVHF 治疗前后病情评分及血流动力学变化、多巴胺用量变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	APACHE I 评分(分)	MODS 评分(分)	HR (次/min)	MAP (mm Hg)	氧合指数 (mm Hg)	维持 MAP 的多巴胺用 量($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
治疗前	25.60±3.25	15.53±4.33	128.00±9.63	70±12	230±96	16.23±2.14
治疗 6 h			114.00±8.64 ^b	76±8 ^a	232±100	15.71±3.52
12 h			110.00±9.74 ^b	85±9 ^b	240±103	14.06±1.36 ^b
18 h			100.00±7.69 ^b	82±11 ^b	236±106	12.96±2.41 ^b
24 h	19.06±2.03 ^a	11.93±4.26 ^a	96.00±5.18 ^b	83±8 ^b	234±106	10.65±2.28 ^b

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;空白为无此项

方。白天行 HVHF(85 ml·kg⁻¹·h⁻¹,血流量 250~350 ml/min),连续治疗 6~8 h 后,改用连续性静-静脉血液滤过(CVVH, 35 ml·kg⁻¹·h⁻¹,血流量 200~250 ml/min)治疗 16~18 h,采用低分子肝素抗凝,首剂 4 kU,之后每 4 h 追加 2~4 kU;2 例原有活动性出血患者用无肝素透析。

1.3 观察指标:监测患者 PHVHF 治疗前后心率(HR)、MAP、动脉血气分析动态变化,观察维持 MAP≥70 mm Hg 所需的多巴胺用量;PHVHF 治疗前及治疗 24 h 患者 APACHE I 评分、MODS 评分和 28 d 病死率。

1.4 统计学方法:结果采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床转归:21 例患者共进行 64 次 PHVHF 治疗,平均每人 3 次;均完成了 PHVHF 治疗全过程,且均未出现明显不良反应;28 d 病死率为 43%(治疗前用 APACHE I 评分预测的病死率为 68%,用 MODS 评分预测的病死率为 65%)。表 1 结果显示,PHVHF 治疗后 APACHE I 和 MODS 评分均较治疗前明显下降(P 均<0.05)。

2.2 血流动力学动态变化及多巴胺用量(表 1):随着 PHVHF 治疗时间的延长,患者 HR 在治疗 6 h 后稳步下降,但 MAP 逐渐升高,12 h 时 MAP 达高峰,随后稳定在较高水平($P<0.05$ 或 $P<$

0.01)。多巴胺用量在治疗 12 h 时开始显著下降,与治疗前相比差异有统计学意义(P 均<0.01)。氧合指数在治疗 24 h 内未见明显好转。

3 讨论

脓毒症时促炎及抗炎因子大量释放,导致全身血管内皮损伤,细胞免疫应答改变。复杂的炎症网络会激发更加剧烈的反应,引起“瀑布样”效应,大量的炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-1)、血小板活化因子和 Toll 样受体等在炎症级联反应中发挥着重要作用^[2]。即使使用目前最前沿的抗炎方案,如在 1 h 内尽早静脉使用抗生素治疗,对液体复苏和血管升压药治疗不敏感的患者静脉注射 3 g/L 以内的氢化可的松、重组人活化蛋白 C 等治疗,在提高生存率方面仍不甚理想。

近年来国内外采用不同血液净化模式清除脓毒性休克患者体内各种炎症介质,以增强患者细胞免疫功能的临床及临床前期研究越来越深入^[3-5]。在 20 世纪 90 年代,开始对脓毒症患者采用“肾脏剂量”的血液滤过(即 CVVH),置换液速度为 2 L/h,可成功救治急性肾功能衰竭;但有研究认为这种速度不能改变血浆炎症介质水平,不能成功改善脓毒症患者的存活率。因此,考虑增加置换液速度是否可提高清除血浆炎症介质的水平。在一些动物研究中,将血流量增加到 120 ml·kg⁻¹·h⁻¹可改善心功能和血流动力学,因此“脓毒症剂量”的血液滤过(即 HVHF)开始应用于人类脓毒

症。Cole 等^[6]将血滤速度增加到 4~6 L/h, 发现能改善脓毒性休克患者的血流动力学, 减少血管活性药物用量, 并有降低病死率趋势。李铁男等^[4]研究发现, 连续性血液净化联合胸腺肽 $\alpha 1$ 能明显升高严重脓毒症患者人白细胞 DR 抗原及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞, 促进器官功能恢复, 改善预后, 其中连续性血液净化治疗效果出现更早、更显著。这些证据显示 HVHF 治疗脓毒症有效。

在临床工作中发现, HVHF 技术要求很大的血流量, 严格的超滤控制和大剂量价格昂贵的无菌置换液, 使得 HVHF 成本较 CVVH 更高, 技术更复杂, 而且严重脓毒症患者往往需要长时间不间断的连续性血液净化治疗, 很难坚持长久; 或因医护人员不够而只能行日间连续性肾脏替代治疗, 使得脓毒症治疗效果不佳。2004 年 Brendolan 等^[7]在 HVHF 基础上结合临床实践提出了 PHVHF 的新技术。Ratanarat 等^[8-9]发现, PHVHF 可改善严重脓毒症和脓毒性休克患者的血流动力学, 降低病死率。王春亭等^[10]研究发现, 在联合容量复苏后, HVHF 可显著降低脓毒性休克患者血乳酸及炎症细胞因子 IL-6、降钙素原 (PCT)、高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 提高乳酸清除率, 从而降低 APACHE II 评分及 MODS 评分, 改善患者的预后。

本研究中对 21 例脓毒性休克患者进行了 PHVHF 治疗, 结果发现某些主要的血流动力学指标如 HR、MAP 在治疗 6 h 时即有明显好转, 且维持到治疗结束后; 为改善血流动力学参数而使用的多巴胺用量在治疗开始后明显减少, 甚至停用。这可能是由于 PHVHF 通过对流吸附作用选择性地持续清除血管物质, 从而降低了缩血管物质的使用; PHVHF 治疗 28 d 病死率及 APACHE II 和 MODS 评分均明显下降。

总之, PHVHF 能达到 HVHF 的治疗效果, 同时避免了 HVHF 的缺点。但对 PHVHF 治疗时机、置换量多少等问题仍有待探索, 需进行设计合理、严格对照的循证医学研究来验证。

参考文献

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*, 1992, 101(6):1644-1655.
- [2] 王少东, 张杏泉, 吴学豪, 等. 脓毒症患者连续性肾脏替代治疗后 Toll 样受体 4 的改变. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(10):603-605.
- [3] Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *A-SAIO J*, 2004, 50(1):102-109.
- [4] 李铁男, 周立新, 强新华, 等. 连续血液净化和胸腺肽 $\alpha 1$ 对严重脓毒症细胞免疫和预后的前瞻性随机对照研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(3):139-142.
- [5] 李勇, 胡振杰, 李春学, 等. 不同模式血液净化治疗脓毒症的疗效比较. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(6):369-370.
- [6] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume hemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*, 2001, 27(6):978-986.
- [7] Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs*, 2004, 27(5):398-403.
- [8] Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume hemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care*, 2005, 9(4):R294-302.
- [9] Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial*, 2006, 19(1):69-74.
- [10] 王春亭, 任宏生, 蒋进蛟, 等. 高容量血液滤过并容量复苏对脓毒性休克血乳酸及炎症因子清除作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(7):421-424.

(收稿日期: 2009-05-09)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

CD44 缺乏能引起机体促炎因子和巨噬细胞趋化因子生成增加

CD44 可参与包括细胞粘连、迁移、增殖和激活在内的免疫反应, 而大肠杆菌引起的腹膜炎又是脓毒症的主要原因。最近荷兰的学者用野生型 (WT) 和 CD44 敲除 (KO) 小鼠, 研究大肠杆菌脓毒症时 CD44 在机体免疫应答中的作用, 探讨 CD44 在大肠杆菌或其内毒素激活腹膜巨噬细胞过程中的功能。结果发现, KO 组腹腔灌洗液中 CXC 型趋化因子水平于炎症后 6 h 升高, 但灌洗液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 于炎症后 20 h 才升高。经大肠杆菌或其内毒素刺激后, KO 组小鼠腹膜巨噬细胞较 WT 组释放更多的 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白 2 (MIP-2); 但不刺激时, KO 组的血浆 TNF- α 水平较低。KO 组巨噬细胞的促炎作用与 Toll 样受体抑制剂的变化无关, 但加入 WT 小鼠血浆后这种情况能被部分逆转。研究人员认为, CD44 可能是通过不同的白细胞亚型来影响促炎症细胞因子和趋化因子分泌的。

杨明星, 编译自《Infect Immue》, 2009-11-09 (电子版); 胡森, 审核

内毒素血症可致脑组织 S100 蛋白明显升高

脓毒性休克患者常会出现神经功能障碍, 这在临床治疗方面具有特殊意义。脓毒症时血浆 S100 蛋白 (S100B) 升高, 在脑和其他组织中也能发现, 但其来源却不清楚。最近国外的学者对此进行了研究。他们将 27 只猪麻醉后进行随机分组, 分别注射 1 ng $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 内毒素 ($n=19$) 和生理盐水 ($n=8$)。颈动脉和上矢状窦内置管, 于内毒素注射前和注射后每小时取血, 用酶联免疫吸附法测定血浆 S100B 水平。6 h 后处死动物, 取左侧脑组织, 生物素化单抗测定脑组织中的 S100B。结果发现, 对照组 1 h 和 2 h 血浆 S100B 水平分别为 (306 $\pm$ 28) ng/L 和 (261 $\pm$ 25) ng/L, 而注射内毒素后相同时间点血浆 S100B 分别为 (442 $\pm$ 33) ng/L 和 (421 $\pm$ 24) ng/L, 明显升高 ($P=0.018$, $P=0.00053$)。内毒素组各时间点上矢状窦 S100B 的水平都高于颈动脉, 尤以注射后 2 h 最为显著 ($P=0.033$)。与对照组相比, 内毒素组神经胶质细胞表达更多的 S100B ($P=0.0047$)。研究人员认为, 脑组织是内毒素血症时 S100B 的一个主要产生部位, 这可能是脓毒性休克时发生神经功能障碍的原因之一。

杨明星, 编译自《Anesth Analg》, 2009-11-06 (电子版); 胡森, 审核