

## 高容量血液滤过对多器官功能障碍综合征患者肿瘤坏死因子及其受体的影响

张军 陶立坚 宁建平 许辉 艾宇航 赵双平

**【摘要】 目的** 探讨高容量血液滤过(HVHF)和连续性静-静脉血液滤过(CVVH)对多器官功能障碍综合征(MODS)患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及可溶性 TNF 受体(sTNF-R1 和 sTNF-R2)水平的影响。**方法** 将 12 例确诊为合并急性肾衰竭(ARF)的 MODS 患者随机分为两组,分别应用 CVVH 和 HVHF 方式治疗;用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 CVVH 和 HVHF 治疗过程中血清 TNF- $\alpha$ 、sTNF-R1 和 sTNF-R2 水平。**结果** HVHF 和 CVVH 治疗 8 h 后,患者血浆中肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)均降低( $P$  均 $<0.05$ )。在 HVHF 治疗期间,血清 TNF- $\alpha$  水平逐渐降低,以治疗后 8 h 下降最明显,与治疗前、治疗后 1 h 和 4 h 血清 TNF- $\alpha$  水平比较均有显著性差异( $P$  均 $<0.001$ )。在 CVVH 治疗期间血清 TNF- $\alpha$  水平以及 CVVH 和 HVHF 治疗过程中血清 sTNF-R1、sTNF-R2 水平均无明显的变化( $P$  均 $>0.05$ )。**结论** HVHF 治疗能明显增加 MODS 患者的血清 TNF- $\alpha$  清除能力,其对 sTNF-R1 和 sTNF-R2 等抗炎介质的影响较小。在 MODS 患者连续性肾脏替代(CRRT)治疗方式选择上,更宜选用 HVHF 治疗。

**【关键词】** 多器官功能障碍综合征; 高容量血液滤过; 连续性静-静脉血液滤过; 肿瘤坏死因子

中图分类号:R365;R364.5;R459.5 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)02-0081-04

**Effects of high-volume hemofiltration on serum levels of tumor necrosis factor and its receptors in patients with multiple organ dysfunction syndrome** ZHANG Jun\*, TAO Li-jian, NING Jian-ping, XU Hui, AI Yu-hang, ZHAO Shuang-ping. \* Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008, Hunan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate whether serum tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) and its receptors can be removed by high-volume hemofiltration (HVHF) or continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). **Methods** The study was performed in 12 multiple organ dysfunction syndrome (MODS) patients with acute renal failure (ARF). They were randomized to receive either CVVH ( $n=10$ ) or HVHF ( $n=8$ ). TNF- $\alpha$  and soluble tumor necrosis factor-receptor (sTNF-R1 and sTNF-R2) concentrations were measured in serum by enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA). **Results** Compared with that before the therapy, the average concentrations of plasma creatinine and urea were decreased significantly 8 hours after HVHF or CVVH in MODS patients with ARF ( $P<0.001$ ). In patients on HVHF, the serum TNF- $\alpha$  concentrations were significantly lower 8 hours after treatment ( $P<0.01$ ) compared with that before treatment, 1 hour and 4 hours after treatment. There were not significant changes in the serum TNF- $\alpha$  concentrations in patients on CVVH and the serum sTNF-R1 and sTNF-R2 concentrations in patients on CVVH or HVHF. **Conclusion** In MODS patients with ARF undergoing HVHF, the serum TNF- $\alpha$  concentrations dropped significantly, but the serum sTNF-R1 and sTNF-R2 concentrations do not change significantly. Our study suggest that HVHF may be the better option for the treatment of MODS patients.

**【Key words】** multiple organ dysfunction syndrome; high-volume hemofiltration; continuous veno-venous hemofiltration; tumor necrosis factor

CLC number:R365;R364.5;R459.5 Document code:A Article ID:1003-0603(2004)02-0081-04

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是危重患者死亡的重要原因之一,目前临床上还缺乏有效的治疗手段。近年来,由于认识到全身炎症反应综合征(systemic

inflammatory response syndrome, SIRS)是导致 MODS 的本质原因,针对 SIRS 用连续性肾脏替代治疗(CRRT)的方法清除炎症介质,已成为当前 MODS 防治研究的重点。但目前认为应用标准的连续性静-静脉血液滤过(CVVH)的治疗方式(置换液 1~2 L/h),在改善心肺功能的同时,对炎症介质的清除并不明确<sup>[1-3]</sup>。而近几年兴起的高容量血液滤过(HVHF),采用大剂量置换液,在感染性休克动物模型的研究中,发现其能明显提高动脉压和心排血量,

基金项目:国家科技部生命科学技术发展中心科研基金资助课题(96-920-37-08)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院

作者简介:张军(1972-),男(汉族),湖南省岳阳市人,医学硕士,主治医师,主要研究方向为血液透析、肾脏纤维化的防治。

降低死亡率,其应用前景得到了更多的关注<sup>[4]</sup>。本研究中通过观察 HVHF 和 CVVH 治疗过程中 SIRS 的启动因子——肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及重要的抗炎介质——可溶性 TNF 受体(sTNF-R1 和 sTNF-R2)的变化,以明确 HVHF 对 MODS 患者炎症介质及抗炎介质的影响,为临床选择有效的 CRRT 治疗方式提供思路。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象:**12 例患者为我院 ICU 收治的合并急性肾衰竭(ARF)的 MODS 者,其中男 8 例,女 4 例;年龄 28~69 岁,平均 46 岁。MODS 的诊断标准为严重感染或创伤后出现 2 个或 2 个以上系统器官的功能不全或衰竭,其中包括 ARF。各患者的基本情况及预后见表 1。

表 1 合并 ARF 的 MODS 患者的特征

Tab. 1 Clinical features of patients with ARF and MODS

例序	年龄(岁)	性别	基本病因	APACHE I 评分(分)	预后
1	32	男	急性重症胰腺炎	22	恢复
2	56	男	急性重症胰腺炎	27	恢复
3	44	男	急性重症胰腺炎	31	死亡
4	28	女	严重烧伤	28	恢复
5	69	男	重症肺炎	25	死亡
6	64	女	重症肺炎	27	死亡
7	52	男	直肠癌术后	29	死亡
8	32	男	肝癌术后	38	死亡
9	55	男	肝功能衰竭	27	死亡
10	31	女	剖腹产术后	20	恢复
11	58	男	蛛网膜下腔出血	27	死亡
12	34	女	化脓性阑尾炎	24	恢复

注:APACHE I:急性生理学和慢性健康状况评分 I

## 1.2 CRRT 方法:

**1.2.1 血管通路和血滤器:**患者均采用右侧颈内静脉或股静脉留置单针双腔导管建立血管通路,均以 BM-25 型血滤机(Baxter 公司)进行 CRRT 治疗,血滤器为 F60 型(聚砜膜,面积 1.3 m<sup>2</sup>,Fresenius 公司产品)。

**1.2.2 置换液:**配方参照南京军区总医院配方<sup>[5]</sup>,终浓度为:Cl<sup>-</sup> 116.00 mmol/L, K<sup>+</sup> 3.79 mmol/L, Na<sup>+</sup> 143.00 mmol/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 334.90 mmol/L, Ca<sup>2+</sup> 2.07 mmol/L, 葡萄糖 65.60 mmol/L, Mg<sup>2+</sup> 1.56 mmol/L;碳酸氢钠从另外的通路输入,并根据患者情况及时调整血糖及电解质的浓度。置换液以前稀释方式输入。

**1.2.3 治疗时间和方法:**将 12 例患者随机分为两组,10 例(男 6 例,女 4 例)应用 CVVH 治疗,置换液流速为 1~2 L/h,血流量为 150~200 ml/min; 8 例(男 6 例,女 2 例,其中有 6 例曾用 CVVH 治疗)

应用 HVHF 治疗,置换液流速为 5~7 L/h,血流量为 200~300 ml/min。治疗时间为 8~56 h,为了便于各项指标比较,取所有患者 CVVH 或 HVHF 治疗开始后的第 1 个 8 h 为观察范围。所有患者超滤量根据不同的病情需要设置。

**1.2.4 抗凝剂的应用:**抗凝应用普通肝素,首剂为 9~30 mg,追加 1~9 mg/h。另 2 例患者因有活动性出血,采用无肝素透析,透析过程中定期用生理盐水冲洗管道。所有患者 CRRT 治疗时,以活化凝血时间(ACT)作为肝药用量的监测指标,其参考值为 59.2~117.0 s,CRRT 治疗过程中以 ACT 控制在 180~300 s 为宜。

**1.3 标本留取和检测方法:**CRRT 治疗前和治疗后 1、4、8 h,从动脉端取血 2 ml,标本立即离心后转移血清,于-80℃保存待测。取血时关闭置换液循环 5 min 以上。同时在 CVVH 和 HVHF 治疗前及治疗后 8 h 各取静脉血 3 ml 以检测血尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- $\alpha$ ,sTNF-R1 以及 sTNF-R2 浓度,检测试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。

**1.4 统计学方法:**测定结果采用 SPSS 10.0 软件包进行统计学处理,正文及表格中数据均用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组均数间的比较采用独立样本 *t* 检验(Independent-Sample *T* Test),治疗前后用配对 *t* 检验(Paired-Sample *T* Test)。P<0.05 被认为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CVVH 和 HVHF 对 SCr 和 BUN 的影响:**HVHF 和 CVVH 对合并 ARF 的 MODS 患者 SCr 和 BUN 浓度的影响见表 2。在 HVHF 和 CVVH 治疗 8 h 后,患者血浆中 SCr 和 BUN 均降低,与治疗前比较有显著性差异(P 均<0.05)。

表 2 CVVH 和 HVHF 对 SCr 和 BUN 的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 2 Concentrations of SCr and BUN during CVVH and HVHF( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	SCr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)
CVVH 组	0 h	514.7±102.5	20.4±3.5
	8 h	387.4±78.1*	15.9±3.2*
HVHF 组	0 h	523.7±97.0	21.2±4.1
	8 h	390.3±72.8**	15.7±3.6**

注:与本组 0 h 比较:\*P<0.05,\*\*P<0.01

**2.2 CVVH 和 HVHF 对血清 TNF- $\alpha$ ,sTNF-R1 和 sTNF-R2 的影响:**在 HVHF 治疗期间,血清 TNF- $\alpha$  水平逐渐降低,以治疗后 8 h 下降最为明显,达(0.156±0.021) $\mu$ g/L,与治疗前(0.312±

0.030)  $\mu\text{g/L}$ 、治疗后 1 h (0.270  $\pm$  0.029)  $\mu\text{g/L}$  和 4 h (0.249  $\pm$  0.013)  $\mu\text{g/L}$  比较均具有显著性差异 ( $P$  均  $<$  0.001); 在 CVVH 治疗期间, TNF- $\alpha$  水平下降不明显 ( $P >$  0.05)。在 CVVH 和 HVHF 治疗过程中, sTNF-R1 和 sTNF-R2 的水平均无明显的变化, 各组间比较无显著性差异 ( $P$  均  $>$  0.05)。见图 1~3。

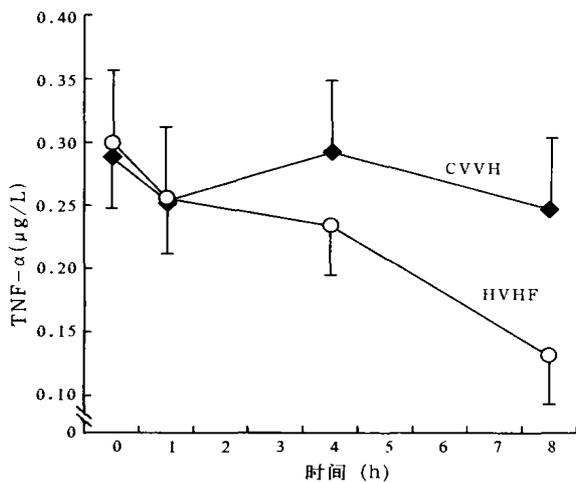


图 1 CVVH 和 HVHF 对 TNF- $\alpha$  的影响

Fig. 1 Effect of CVVH and HVHF on TNF- $\alpha$

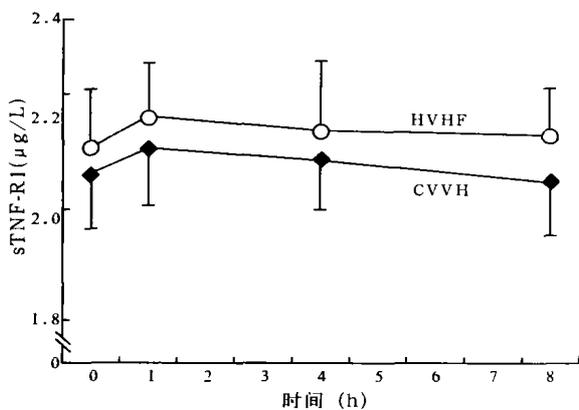


图 2 CVVH 和 HVHF 对 sTNF-R1 的影响

Fig. 2 Effect of CVVH and HVHF on sTNF-R1

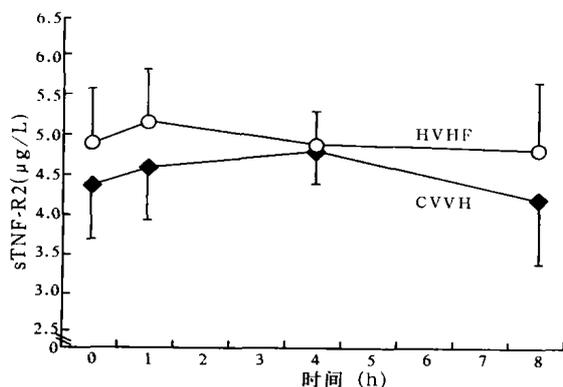


图 3 CVVH 和 HVHF 对 sTNF-R2 的影响

Fig. 3 Effect of CVVH and HVHF on sTNF-R2

### 3 讨论

SIRS 是机体炎症细胞被某种损害因子过度激活后, 产生大量炎症介质, 最终导致机体对炎症反应失控而引起的一种临床综合征。其中, TNF- $\alpha$  和白细胞介素-1 (IL-1) 被认为是炎症反应中两种最主要的细胞因子, 它们可通过激活细胞因子网络系统而诱发全身炎症反应。代偿性抗炎反应综合征 (CARS) 是炎症反应时与之平行的抗炎反应, 通过释放抗炎介质如可溶性 TNF 受体 (sTNF-R1、sTNF-R2)、IL-4、IL-10 受体拮抗剂等促进炎症反应的恢复<sup>[6]</sup>。SIRS 和 CARS 被看作是炎症反应天平的两端, 如果保持平衡, 则机体内环境稳定; 如果处于失衡状态, 就会导致 MODS 发生<sup>[7]</sup>, 或引起患者免疫功能严重低下, 加快疾病进展<sup>[8]</sup>。近年来, 由于认识到 SIRS 是导致 MODS 的本质原因, 针对 SIRS 进行了细胞因子拮抗剂或阻滞剂的大量实验研究发现, 其确可降低实验性动物死亡率, 但应用到临床, 却未能达到同样疗效, 甚至还出现相反结果<sup>[9]</sup>。这主要因为细胞因子是一个复杂的网络式调控体系, 一旦启动, 便形成瀑布反应, 遏制单一介质难以阻断炎症介质的瀑布反应。于是, 用体外治疗方法清除炎症介质成为当前研究的热点<sup>[10]</sup>。

CRRT 在治疗 MODS 过程中, 对改善患者心肺功能的作用已明确, 但对炎症介质及抗炎介质的清除却一直存有争议。Sander 等<sup>[11]</sup>在临床研究发现, 连续血液滤过可增加血清 IL-6 的清除, 而 TNF- $\alpha$  则无改变, 且血液滤过过程中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  血清浓度均不降低。Cole 等<sup>[12]</sup>最近报道, 应用 CVVH 治疗对感染性休克患者血清中 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- $\alpha$  的清除并不明显。在炎症反应中, CARS 也起着重要作用。目前关于 CRRT 对抗炎介质的清除, 与炎症介质一样也存在着不同的观点。Bommel 等<sup>[11]</sup>观察了 9 例 SIRS 患者, 经聚丙烯腈膜 (PAN/AN69) 的血液滤过后, 发现在低超滤量 (12 L/d) 下对炎症介质和抗炎介质的影响较小, 仅 IL-1Ra 从 20.223 ng/L 降至 16.637 ng/L; 而在高超滤量 ( $>$ 50 L/d) 下, TNF- $\alpha$ 、sTNF-R1、sTNF-R2 和 IL-1Ra 皆明显降低, sTNF-R1/TNF- $\alpha$  的比例则维持稳定。而 Lonneman 等<sup>[12]</sup>却发现, 用聚酰胺膜 (PA) 的血液滤过中, 抗炎介质 sTNFR 和炎症介质 TNF- $\alpha$  的比值可增高, 炎症介质的清除多于抗炎介质。

我们的研究发现, HVHF 和 CVVH 治疗均可降低合并 ARF 的 MODS 患者血浆中 SCr 和 BUN

的水平。但仅有 HVHF 治疗能降低血清 TNF- $\alpha$  的水平,而 CVVH 对 TNF- $\alpha$  影响并不明显。这可能因为大剂量置换液的情况下,单位时间通过对流清除的炎症介质增加;另外也可能与高容量导致滤过膜吸附的面积增大,进一步导致血清中 TNF- $\alpha$  下降有关<sup>[13]</sup>。而在 CVVH 治疗期间,置换液的流速仅维持在 1~2 L/h,单位时间通过对流清除的炎症介质甚微;另外,滤过膜的吸附作用在此流速下也非常有限,在 CVVH 治疗后的第 1 h 就易达到饱和。我们在研究中进一步发现,在 CVVH 和 HVHF 治疗期间,血清中 sTNF-R1 和 sTNF-R2 的浓度并未出现显著降低。这可能因为 sTNF-R1(55~60 ku)和 sTNF-R2(75~80 ku)分子质量较大<sup>[14]</sup>,在置换液流速为 1~7 L/h 时,通过对流清除的能力较弱。另外, CVVH 和 HVHF 治疗对血清 sTNF-R1 和 sTNF-R2 的清除能力较弱,也可能与 sTNF-R1/sTNF-R2 和一些非特异的结合蛋白(如  $\alpha_2$ -巨球蛋白等)结合,使其通过滤过膜受限,并且可黏附在滤过膜上而影响其对膜的通透性<sup>[15]</sup>。

我们的研究结果表明,应用 HVHF 治疗合并 ARF 的 MODS 患者,与 CVVH 治疗一样可降低血浆 SCr 和 BUN 浓度,相对于 CVVH 而言可进一步增加 TNF- $\alpha$  等炎症介质的清除,而对 sTNF-R1 和 sTNF-R2 等抗炎介质的影响较小。因此,与 CVVH 相比,采用 HVHF 治疗更能有效地控制 MODS 的发展,是 MODS 的一种有效治疗方式。

#### 参考文献:

- 1 Sander A, Armbruster W, Sander B, *et al.* Hemofiltration increase clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter and a plasma concentrations [J]. Intensive Care Med, 1997, 23: 878 - 881.
- 2 Cole L, Bellomo R, Hart G, *et al.* A phase I randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis [J]. Crit Care Med, 2002, 30(1): 100 - 106.

- 3 Sieberth H G, Kierdorf H P. Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible [J]? Kidney Int, 1999, 72 (Suppl): S79 - S83.
- 4 Rogiers P, Zhang H, Smail N, *et al.* High volume hemofiltration improves hemodynamics in experimental endotoxic shock [J]. Intensive Care Med, 1996, 22: S396 - S402.
- 5 季大玺, 谢红浪, 刘芸, 等. 连续性肾脏替代治疗在重症急性肾功能衰竭及多器官功能障碍综合征救治中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(9): 550 - 553.
- 6 Bone R C. Sir Iassc Newton, sepsis, SIRS and CARS [J]. Crit Care Med, 1996, 24: 1125 - 1129.
- 7 Tarnok A, Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression [J]. Shock, 2001, 16(Suppl): 24 - 32.
- 8 Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer L L. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity [J]. Shock, 2001, 16(2): 83 - 96.
- 9 Fisher C H J, Agosti J M, Opal S M, *et al.* Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein [J]. N Engl J Med, 1996, 334: 1697 - 1702.
- 10 Gaspar L J, Moreira N M, Moutinho A A, *et al.* Continuous renal replacement therapies [J]. EDTNA ERCA J, 2002, 2 (Suppl): 19 - 22.
- 11 Bommel E F, Hesse C J, Jutte N H, *et al.* Impact of continuous hemofiltration on cytokines and cytokine inhibitors in oliguric patients suffering from systemic inflammatory response syndrome [J]. Ren Fail, 1997, 19(3): 443 - 454.
- 12 Lonneman G, Linnenweber S, Burg M, *et al.* Transfer of endogenous pyrogens across artificial membranes [J]? Kidney Int, 1998, 53(Suppl): S43 - S46.
- 13 De Vriese A S, Colardyn F, Philippe R, *et al.* Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 846 - 853.
- 14 Cole L, Bellomo R, Journois D, *et al.* High - volume haemofiltration in human septic shock [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(6): 978 - 986.
- 15 Odamaki M, Kato A, Takita T, *et al.* Role of soluble receptors for tumor necrosis factor alpha in the development of hypoalbuminemia in hemodialysis patients [J]. Am J Nephrol, 2002, 22(1): 73 - 80.

(收稿日期: 2003 - 06 - 12 修回日期: 2004 - 01 - 09)

(本文编辑: 李银平)

#### • 启事 •

### 中华医学会关于召开“全国内科危重病医学学术交流会”的征文通知

(暨全国内科危重病医学新进展高级学习班的报名通知)

中华医学会继续教育部决定于 2004 年 4 月 23 日在厦门召开“全国内科危重病医学学术交流会”, 该交流会为 [2004] 医学会继教备字, I 类继续医学教育学分。征文内容与要求: 呼吸、心血管、消化、神经、内分泌、血液、肾脏、传染性疾病、急诊及 ICU 等各专科的危重病基础研究、诊断治疗、感染控制、监测及支持等。请寄 3 000 字左右全文及 500 字左右摘要各 1 份。来稿请寄: 100710 北京东四西大街 42 号中华医学会继续教育部“内科危重病会议”梁鸿收。来稿时寄审稿费 20 元/篇至收稿人。来稿截止日期: 2004 年 3 月 26 日(当地时间)。

会议同时举办学习班, 将邀请胡大一、王辰、陈德昌、景炳文、沈洪、王爱霞等专家进行学术报告, 主要内容有: 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 进展, 危重病与机械通气, 心肺复苏 2000 治疗指南解析, 各型高血压治疗原则及合并症的控制标准, 不同疾病抗生素的最佳选择, 危重病监测与治疗, 脓毒症、休克与多器官功能障碍综合征 (MODS) 的有关问题研究进展, 器官功能支持, 中毒诊疗进展, 有关心脑血管、呼吸、消化、内分泌系统等危重病的焦点热点课题。欢迎报名参加。学习班报名截止日期: 2004 年 4 月 5 日(当地时间), 欢迎使用 Email: cbcmc@public3. bta. net. cn 投稿或报名, 请注明会议名称。联系电话: 010 - 68233919(带传真), 88285962 杨桂芳; 010 - 65249989 转 1701 梁鸿。(中华医学会继续教育部)