

· 讲 座 ·

连续性血液净化治疗多器官衰竭进展

连耀国 王汉民 陈威 周美兰

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)是指疾病过程中序贯地并发两个以上远离病变部位的器官功能不全或衰竭,病死率高,是重症监护病房内引起死亡的常见原因。引发 MOF 的主要原因是严重创伤、休克、缺氧及内毒素血症等。MOF 一旦发生,病情十分凶险,预后极差,需要多学科合力抢救。近年来,经过一系列对 MOF 病理生理研究,对该综合征的认识也不断加深,临床抢救成效也得以提高,其中连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)在救治 MOF 方面已显示其独特的疗效,现就有关内容简要概述。

1 多器官衰竭发病机制

MOF 是众多致命性感染和非感染疾病的最终阶段,其确切发病机制目前仍有许多争议, Bone 提出的“免疫失调学说”,近来得到人们的关注^[1,2]。该学说认为,内毒素及炎症介质的细胞毒作用导致的免疫机制紊乱是引起“免疫失调”的重要原因,这些炎症介质包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),白细胞介素(interleukin, IL)-1, IL-6, IL-8 以及前列腺素,白三烯,活性氧自由基,血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)和 NO 等。以前认为感染是 MOF 的主要病因,到 20 世纪 90 年代认识到许多 MOF 病例是由感染以外因素引起,无论感染或非感染都通过炎症介质和细胞因子失控而过度释放起作用,从而提出了全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS);并认清其关系是:MODS 发生的基础是 SIRS, MOF 则是 MODS 最严重的阶段。

2 连续性血液净化在多器官衰竭的临床应用

2.1 连续性血液净化技术简介 连续性血液净化最初是由 Kramer 等^[3]在 1977 年首先应用于临床。其原始形式是连续性动脉-静脉血液滤过,最初仅是

用于单纯肾衰竭救治。经过 20 年的临床实践,连续性动静脉血液滤过已派生出一系列治疗方式,包括连续性静脉-静脉血液滤过,连续性动脉-静脉血液透析,连续性静脉-静脉血液透析,连续性动脉-静脉血液透析滤过,连续性静脉-静脉血液透析滤过等技术;并将这些治疗模式统称为连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。同时 CRRT 也从最初提高重症急性肾衰竭疗效,拓展至各种临床常见危重病例的急救,走出了肾脏替代治疗的局限性,故命名为连续性血液净化。

2.2 连续性血液净化指征 ①合并急性肾功能衰竭者;②严重肺水肿,脑水肿,急性心功能衰竭,高钾血症(血钾 ≥ 6.5 mmol/L),酸中毒,经内科治疗无效者;③临床抢救需要大量静脉补液,输血,但患者心肾功能代偿能力差者;④考虑清除炎症介质,控制 MODS 的发展,争取时间对症处理者。

2.3 连续性血液净化清除炎症介质 鉴于 MODS 与各种细胞因子和炎症介质的释放失控有关,把这些因子从血液清除出去不失为可行的治疗措施,行 CBP 可以达到这一目的。CRRT 使用无菌/无致热原溶液以消除通常在间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)中潜在的炎性刺激因素,并且使用高生物相容性、高通透性滤器,能通透分子量达 300 ku 的分子。大部分细胞因子分子量为 10~300 ku 的中分子物质,可被对流机制所清除。近年来,许多研究强调吸附同样地参与炎症介质如细胞因子的清除,因为细胞因子是相对分子质量在 10~50 ku 之间的肽类,它们可通过透析膜被吸附后更有效地清除,而不是依赖膜的物质转运^[4]。Bellomo 等^[5]证实,CRRT 使用的高通透性滤器可清除大量细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、补体片段 C3a、D 因子、PAF 等。

滤器中不同的生物膜清除细胞因子的能力不同。高通透性合成膜如聚丙烯腈膜、聚砜膜等,有一疏水性表面,这不仅使细胞因子产生减少,而且可通过滤过或吸附机制使之清除。生物相容性差的膜与血浆接触后,会使一些补体活化产物如过敏毒素 C3a、膜攻击复合物 C5b-9 及一些细胞衍生物浓度

收稿日期:2004-07-26

作者单位:710032 西安市,解放军第四军医大学西京医院肾内科

作者简介:连耀国,男,1978 年 3 月生,山西交城县人,在读硕士研究生,住院医师。Tel:029-83375197

明显增高。纤维素膜可通过激活补体和白三烯导致炎性肾脏损伤,直接影响患者的预后。故选择一个生物相容性好、高流量以及有较高的吸附特性的膜是非常重要的。

1995 年, Bellomo 等^[5]研究证实了血液净化可以清除部分细胞因子,而且具有“自动调节”能力,即可以根据血液中细胞因子的浓度自动调节滤出水平。研究还表明血液净化主要清除循环中的细胞因子而对组织中的细胞因子无影响(在局部组织中,细胞因子可能有其有益的作用)。

2.4 连续性肾脏替代治疗对心肌抑制因子的清除作用 现在的研究已经证明,在 SIRS 患者的血清中存在一种抑制心肌收缩力的因子,该物质相对分子量在 10~30 ku,呈水溶性,可以选择性地阻断心肌细胞的 Ca^{2+} 电流,因此将这种物质命名为心肌抑制因子。Grootendorst 等^[7]的研究表明采用高容量、出入液体量平衡的血液滤过能够全面改善心脏血液动力学参数,而停止超滤,维持体外循环则上述参数迅速恶化,提示心肌抑制因子的清除主要是对流而不是吸附。由此可见,CRRT 可以有效地清除心肌抑制因子,显著地改善 SIRS 中急性血液动力学指标和心脏功能。

2.5 内毒素的清除 在 MODS 的发病机制中, G 杆菌脂多糖或内毒素同样起着关键性作用。许多研究表明,脓毒血症时内毒素含量增高,使机体产生大量细胞因子或炎性介质,造成严重的组织损伤,与血液动力学紊乱、代谢异常、感染性休克、MODS 和死亡等密切相关,如果能将体内内毒素在体外清除,将减轻或防止炎症反应。近年来,研究热点集中于采用多粘菌素 B 聚苯乙烯纤维柱 (polymyxin B-immobilized polystyrene-derivative fiber, PMX-F),它具有清除或解除革兰阴性细菌包膜外层脂多糖的能力。此外,它还可吸附循环中 $\text{TNF-}\alpha$ 。多年前多粘菌素 B(PMX-B)已被证实对 G 杆菌内毒素有中和作用,但由于其神经毒性和肾毒性限制了其全身性应用。将 PMX-F 与纤维结合固定,含内毒素的血液通过此纤维后可以解毒。PMX-F 本身稳定、无毒。Aoki 等^[6]报道使用 PMX-F 血液灌流(hemoperfusion, HP)治疗 16 例败血症伴 MODS,治疗后 2 h,内毒素水平从 76 ng/L 降至 21 ng/L,高动力综合征好转,血压升高(尤其是收缩压 < 13.3 kPa 的患者),发热减轻。

2.6 连续性血液净化对血流动力学、电解质的影响

CRRT 与传统的 IHD 相比,其优点为连续性治疗,可缓慢、等渗地清除水和溶质,容量波动小,净超滤率明显低,胶体渗透压变化程度小,基本无输液限制,能随时调整液体平衡,从而一般对血流动力学影响较小,更符合生理情况。Grootendorst 等^[7]研究认为 CBP 能全面改善血流动力学。杨敬华等^[8]研究提示,CRRT 能有效纠正水、电解质及酸碱失衡,CRRT 血流动力学稳定,其溶质和液体的清除进行缓慢,渗透压变化小,血流动力学状态稳定。

2.7 溶质清除率高 CRRT 时溶质清除率高,尿素清除率 > 30 L/d(20 ml/min),而 IHD 很难达到,并且 CRRT 清除中大分子溶质优于 IHD。CRRT 能更多地清除小分子物质,清除小分子溶质时无失衡现象,能更好地控制氮质血症,有利于多脏器功能障碍患者的治疗。

2.8 连续性肾脏替代治疗改善组织氧代谢 据报道,MODS 发生过程中氧代谢紊乱是一个重要的病理生理因素。假设过度氧供应可改善危重患者损伤组织的氧代谢,而近来研究指出,败血症患者虽暂时增加氧供应,其氧消耗并不总是能改善,而用儿茶酚胺增加心输出量,很容易改善氧消耗。败血症患者 CRRT 后能有效地改善氧消耗,改善机制可能是减轻间质水肿,微循环改善使组织细胞吸收氧增加,可能是由于清除抑制组织细胞摄取氧的体液介质。

2.9 连续性肾脏替代治疗提供充分的营养支持 大多数 MODS 患者消化吸收功能差,加之反复感染、极度消耗等,一般都伴有营养不良。传统的透析治疗对水清除的波动较大,制定的热卡摄入量往往不能达到要求,蛋白质摄入量常需控制在 0.5 g/(kg·d) 以内,常出现负氮平衡,所以影响患者的营养支持。而 CRRT 能满足大量液体的摄入,不存在输液限制,有利于营养支持治疗,保证了每日的能量及各种营养物质的供给,并维持正氮平衡。

3 连续性血液净化的免疫功能

细胞因子是一类由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的介导和调节免疫、炎症反应的小分子多肽。Bellomo 等^[9]认为 CRRT 可能有某种抗炎作用。

研究证实 SIRS 组患者,大量分泌的各种细胞因子是造成机体损伤的主要原因,CBP 有利于清除这些过量的细胞因子,并且由于清除了过量的致病介质,减少了对单核细胞的再刺激,使单核细胞分泌减少,避免了炎症介质的级联效应。因此,随着治疗的

进行,单核细胞分泌细胞因子明显减少,过度活跃状态被改善。而脓毒症组则不同,治疗前,其体内以分泌抗炎因子的 Th2 细胞为主导,抗炎因子 IL-10 相对比例增高,免疫功能处于明显抑制状态,此时使用 CBP 更多的是维持内环境稳定,保持良好的水电解质稳定,使处于抑制状态的单核细胞得以逐渐恢复。因此,脓毒症组患者,在经 CBP 治疗后,抗炎因子 IL-10 分泌减少,而炎症因子 TNF- α 和 IL-6 无明显变化或略有增加。适量的炎症因子对处于免疫抑制状态的机体是有益的。上述结果表明,CBP 能明显改善单核细胞的分泌功能,调节其过度活跃或过度抑制状态,尤其是对于免疫活跃的 SIRS 组,其治疗效果更佳,住院天数缩短,预后好。

4 连续性血液净化新技术

经典的 CBP 技术在重症患者的代谢和体液平衡控制中发挥了重要作用,也能清除一些细胞因子,但血浆细胞因子的浓度并未显著下降,可能与滤器的筛选系数以及滤过率降低有关,膜的吸附作用也很快饱和,溶质的对流转运也较为有限。近来有作者报道,将吸附与其它血液净化方式联合应用。血液灌流 + 血液透析 (hemoperfusion hemodialysis, HPHD),既能够通过血液灌流吸附各种特异和非特异性毒素,又能解决水电解质、酸碱平衡,其缺陷为吸附能力在 4 h 时达到饱和,清除能力下降;配对滤过透析加吸附是将滤出的超滤液经吸附再生后回输体内。连续性血浆吸附 (continuous plasma filtration adsorption, CPFA) 是指血浆被滤出经吸附再生后回输体内,避免了血浆置换时输入新鲜血浆中的补体和由此造成的不良反应。一项前瞻、随机、交叉的临床研究比较了 CPFA 和 CVVH 对重症全身性感染的影响,发现治疗 5 h 后,细胞对外源性脂多糖的反应性恢复,全身血管阻力增加,去甲肾上腺素用量减少 30 %。这些资料表明,CPFA 与 CVVH 相比,能确保改善高危重症患者的血流动力学,是 CVVH 的有利补充,可将两种方式联合起来,使得既能保持水、电解质和酸碱平衡,又能有效清除各种炎症介质。由于不同血液净化方式均有其独特的清除特点,故不同方式的联合应用将是治疗 SIRS 和 MODS 的必然趋势^[10]。

5 连续性肾脏替代治疗的缺点

与 IHD 相比,CRRT 有诸多优势,但是也有不足:①需要连续抗凝;②间断性治疗会降低疗效;③滤过可能丢失有益物质,如抗炎性介质;④乳酸

盐对肝功能衰竭患者不利;⑤能清除分子量小或蛋白结合率低的药物,故其剂量需要调整,难以建立每种药物的应用指南;⑥费用较高;⑦尚无确实证据说明 CRRT 可以改善预后。

综上所述,CBP 在许多方面对 MOF 存在有益作用,从而改善预后。当然影响预后的因素还可能主要与患者年龄及以往身体状况、病情严重程度、原发病因和合并衰竭脏器的数目等因素有关。可以设想,未来的治疗可能是,根据患者的基因多态性、疾病持续时间和特定病原体的特征,针对性增强或抑制患者的免疫反应,个体化地选择 CBP 治疗方式。

参考文献

- 1 Bone R. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome. *Ann Int Med*, 1996, 125: 680-687.
- 2 Bone R, Crodzin C, Bald R. Sepsis: a new hypothesis for the disease process. *Chest*, 1997, 112: 235-243.
- 3 Kramer P, Wigger W, Riger J, et al. Arterovenous hemofiltration a new and simple method for over hydrated patient resistant to diuretics. *Klin Wochenschr*, 1997, 55: 1121-1122.
- 4 Pascual M, Tolkoff N, Schifferli JA. Is adsorption an important characteristic of dialysis membranes? *Kidney Int*, 1996, 49: 309-313.
- 5 Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med*, 1993, 21: 522-526.
- 6 Aoki H, Kodama M, Tani T, et al. Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B2 immobilized fiber. *Am J Surg*, 1994, 167: 412-417.
- 7 Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Vander Hoven B, et al. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med*, 1992, 18: 235-240.
- 8 杨敬华,孙咏梅.连续性肾脏替代治疗在多器官功能衰竭救治中的临床应用. *中国现代医学杂志*, 2002, 12: 68-70.
- 9 Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy: continuous blood purification in the intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27: 426-429.
- 10 余晨,刘志红.连续性血液净化治疗全身炎症反应综合征及脓毒症对机体免疫功能的影响. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2003, 12: 2-9.