

内毒素耐受及其与核转录因子- κ B 的关系

夏浩(综述) 梁华平 顾红光(审校)

【关键词】 内毒素耐受; 核转录因子- κ B; 内毒素; 信号转导

内毒素多次刺激单核/巨噬细胞后可产生内毒素耐受现象,其机制主要为内毒素信号转导功能障碍导致核转录因子- κ B(NF- κ B)转位受损。创伤、脓毒症、内毒素血症和全身炎症反应综合征(SIRS)患者均具有内毒素耐受特征,内毒素耐受现象应用于临床可能会降低脓毒症和 SIRS 患者的病死率。

1 内毒素耐受的概念

细菌内毒素是许多炎症因子的有效激活物,也是引起严重脓毒症的主要介导体。能介导多种细胞(单核/巨噬细胞、枯否细胞等)炎症介质的释放,参与机体免疫炎症反应,严重时致脓毒性休克,甚至多器官功能障碍综合征(MODS)^[1]。预先以小剂量内毒素或其同系物刺激动物巨噬细胞,而后再用致死剂量攻击,可引起细胞因子释放大幅度减少或不分泌,以保护机体免受内毒素致死性毒性反应,此即内毒素耐受。内毒素耐受是机体通过改变炎症介质的释放,对内毒素产生低反应性的一种保护状态^[2],也是对抗致死性严重脓毒症高度有效的保护机制。宿主的免疫细胞,尤其是单核/巨噬细胞,在暴露于内毒素 3~24 h 后再给予内毒素刺激即产生耐受,并表现出与内毒素刺激有关的一系列复杂应答变化。内毒素耐受现象表现为内毒素刺激后效应细胞中细胞因子释放改变;丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号转导途径抑制;NF- κ B 活化障碍。

2 内毒素耐受的模型

迄今为止,已建立了多种内毒素耐受模型,分体内模型和体外模型两类,具体模型见表 1 和表 2。

基金项目:国家“973”重点基础研究基金资助项目(2005CB522602)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肝胆外科(夏浩,顾红光),一室(梁华平)

作者简介:夏浩(1978-),男(汉族),江苏扬州人,硕士研究生,研究方向为肝胆疾病、炎症和创伤。

表 1 内毒素耐受的体内模型

模型动物	LPS 预刺激剂量	预刺激时间	LPS 刺激剂量	刺激时间
5 周 C57B1/6 鼠	1.0 mg/kg	24 h	10.0 mg/kg	3 h
Balb/c 鼠	0.5 mg/kg	24 h	0.5 mg/kg	24 h
C3H/HeN 鼠	2.0 μ g/kg	24 h	2.0 μ g/kg	7 h
Sprague-Dawley 大鼠	0.5 mg/kg	24 h	0.5 mg/kg	1~6 h

表 2 内毒素耐受的体外模型

细胞	LPS 预刺激剂量	预刺激时间	LPS 刺激剂量	刺激时间
单核细胞系(Mono Mac 6)	20.0 μ g/L	2~3 d	1.0 mg/L	4 h
鼠腹膜巨噬细胞	100.0 μ g/L	24 h	100.0 μ g/L	24 h
人脐静脉内皮细胞(HUVEC)	0.5 mg/L	24 h	0.5 mg/L	4 h
人 B 细胞系(RPMI8226)	50.0~250.0 μ g/L	3~4 d	1.0 mg/L	6~24 h
人促单核细胞株(THP-1)	10.0 μ g/L	24 h	1.0 mg/L	6 h
人肠微血管内皮细胞(HIMEC)	0.5 mg/L	24 或 48 h	1.0 mg/L	2 h
外周血单个核细胞(PBMC)	1.0 或 100.0 μ g/L	24 h	100.0 μ g/L	24 h

3 内毒素耐受的机制

内毒素耐受现象已被广泛研究^[3],但到目前为止其分子机制还不明确。作为主要 LPS 受体的 Toll 样受体(TLR)家族及其他细菌产物的发现引起了大家研究内毒素耐受的兴趣。研究发现,LPS 刺激 5 h 内 TLR2 和 TLR4 的基因表达提高,从而提高了机体对 LPS 等病原体模式识别分子的反应性^[4]。LPS 可启动单核/巨噬细胞内多个信号转导的级联反应,其机制主要为关键信号转导途径中一些特定环节的反应因子表达下调或功能障碍。

3.1 TLR 的作用:TLR4 是转导 LPS 信号的主要跨膜受体,LPS 膜受体复合物由两个相互作用的受体 CD14、TLR4 及相关蛋白髓样分化蛋白-2(MD-2)组成,且 TLR4 可能是协同 CD14 共同介导 LPS 信号转导的跨膜分子。LPS 或含有 LPS 的颗粒通过血浆中的脂多糖结合蛋白(LBP)与单核/巨噬细胞表面的 CD14 和 TLR4 结合。由于 CD14 无跨膜区和胞内区,TLR4 就成为介导 LPS 信号由胞外向胞内传递的跨膜信号转导受体。而内毒素耐受同细胞膜 TLR4、MD-2 复合物表达下调密切相关^[5],此观点已得到证实^[6,7]。但也有研究发现,LPS 刺激后,肝窦内皮细胞表面 TLR4

表达并未改变,从而也就不能解释内毒素耐受的机制^[8]。

TLR 家族另一受体 TLR2 与 TLR4 相反,其在耐受细胞表面的表达上调,且单核细胞白细胞介素-1 受体相关激酶-1 (IRAK-1)mRNA 表达和蛋白质表达受抑,其机制主要依赖于 TLR2^[9]。Sato 等^[10]发现,鼠 TLR2 和 TLR4 均能识别巨噬细胞活化脂肽(MALP-2)及 LPS,用 MALP-2 和 LPS 共同刺激鼠腹膜巨噬细胞引起肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌显著增多,提示 TLR2 和 TLR4 介导信号途径的协同作用。

此外,内毒素耐受时花生四烯酸代谢下调是由 G 蛋白介导的,与细胞膜 G 蛋白的含量及活性降低有关,引起 G 蛋白对受体介导的信号反应低下而处于失活状态^[11]。

3.2 细胞内信号转导功能障碍:IRAK 是细胞内信号转导激酶和 LPS-TLR4 信号转导途径中的重要环节,在内毒素耐受细胞中,其表达水平下调且呈失活状态。在革兰阴性细菌感染中,用 LPS 刺激后,此复合物通过转导一种可被 TLR4-髓样分化因子 88(MyD88)识别,并通过 IRAKs、肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF6)以及 NF- κ B 诱导激酶(NIK)级联反应向前传递的信号,最终

导致 NF- κ B 的活化^[12]。初次 LPS 刺激后,可观察到 IRAK 活性增加、MyD88 与 IRAK 迅速结合及 NF- κ B 活化,相反,在内毒素耐受单核细胞,IRAK 表达显著下降而且酶学活性消失,MyD88 表达下调且 IRAK/MyD88 结合被抑制,无法继续传导 LPS 的跨膜信号,因此,IRAK 可下调内毒素耐受细胞中 LPS 的激活效应^[13,14]。Adib-Conquy 等^[13]发现,用 γ -干扰素 (IFN- γ) 或粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 预处理单核细胞,IRAK 表达上调,可见 IFN- γ 和 GM-CSF 阻止耐受的机制可能是抑制 IRAK 降解及促进其与 MyD88 结合,引起 NF- κ B 活化和 TNF 产生。

内毒素耐受还与 MAPK 活性降低相关^[15],LPS 可激活包括胞外信号调节激酶 (ERK)、c-Jun 基因氨基末端激酶 (JNK) 和 p38 在内的不同 MAPK 反应激酶途径级联反应,促使其下游分子的丝氨酸/苏氨酸发生磷酸化。Tomimaga 等^[16]发现,LPS 刺激内毒素耐受的小鼠巨噬细胞后,ERK、JNK 和 p38 激酶的磷酸化程度明显减弱甚至消失,且 ERK 级联反应的上游信号转导部位或膜受体活化受抑,使内毒素信号传递障碍。

3.3 NF- κ B 活化障碍: NF- κ B 是一个多功能的核转录因子,其与炎症性疾病密切相关。其 N 端含有的 Rel 结构域 (rel-homology domain, RHD),包括与其他 Rel 蛋白、DNA 和 NF- κ B 抑制蛋白 (I κ B) 结合的区域以及核转位序列 (nuclear localization sequence, NLS),其 C 端含有反式激活结构域。NF- κ B 是由两个 Rel 家族蛋白构成的二聚体,如有转录活性的 p50/RelA 和无转录活性的 p50/p50。NF- κ B 与抑制性 I κ B 结合,存在于细胞质内。当细胞初次接触内毒素后,不仅 MAPK 磷酸化,I κ B 也迅速被 I κ B 激酶 (IKK) 磷酸化并降解,与 NF- κ B 解离,NF- κ B 活化并转位入胞核与相应 DNA 区域结合,调控基因表达与介导炎症介质产生^[17-19]。研究证实,内毒素耐受细胞再次受到 LPS 刺激后,NF- κ B 仍可转移到细胞核内,但其亚单位复合物从 p50/p65 异二聚体变为以 p50/p50 同二聚体为主,后者虽可与目的基因结合,但却不能反式激活目的基因表达,反而抑制了其基因表达^[20-22]。Chan 等^[23]研究发现,LPS 致敏 THP-1 的 NF- κ B 在细胞质活化和核内反式激

活阶段,均出现 p65 聚集并与白细胞介素-1 β (IL-1 β) 启动子结合的现象,而内毒素耐受 THP-1 细胞的 NF- κ B p65 却不与 IL-1 β 启动子结合;相反,同样在细胞核内聚集的 NF- κ B p50 无论在内毒素效应细胞还是内毒素耐受细胞中均与启动子 IL-1 β 结合。也有人发现,内毒素耐受细胞的 IKK 不能被激活,导致 I κ B 无法降解,持续与 NF- κ B 结合,从而抑制 NF- κ B 活化^[24]。另有报道,脂肪细胞的一种主要产物可介导 NF- κ B 的核转位,但当其预刺激人单核细胞后,再次用其他促炎刺激如 LPS 时可诱导细胞对促炎刺激产生耐受,使 NF- κ B 活化受阻从而发挥抗炎效应^[25]。

此外,LPS 通过引起内源性糖皮质激素释放,抑制促炎因子基因逆转录。糖皮质激素可能参与了内毒素耐受的发生机制^[26]。因此,内毒素耐受与感染和炎症反应密切相关。总之,内毒素耐受受到多种膜分子和信号转导分子的调控,其机制还未完全阐明。目前研究较多的是 NF- κ B 和 TLR4,但对内毒素耐受这一状态及其建立过程的研究仍较少,复杂的体内环境也给研究带来了困难。

4 内毒素交叉耐受现象

采用合成的细菌脂肽预处理人的 THP-1 单核细胞,当再次用细菌脂蛋白 (BLP) 刺激后,发现无 TNF- α 和 IL-6 产生,称为 BLP 耐受。发生 BLP 耐受的 THP-1 细胞不再对 LPS 刺激产生应答,此即内毒素交叉耐受现象^[27]。内毒素耐受抑制单核/巨噬细胞炎症介质的产生,其他因素如 TNF- α 和 IL-1 β 的刺激也有上述现象。研究发现,在 LPS、IL-1 β 和 TNF- α 刺激后发生多种信号转导途径受体后汇聚的现象,所以可以假设这些刺激中有共同信号分子下调而引起交叉耐受,IL-1 β 不需抑制 LPS 诱导活化的 MAPK 和 NF- κ B,从而导致 LPS 诱导介质产物引起交叉耐受现象^[17]。而用 TNF 刺激内毒素耐受细胞,可激活 IKK,所以内毒素耐受细胞并未对 TNF 产生交叉耐受^[28]。

5 内毒素耐受的临床意义

内毒素耐受是机体的一种自我保护机制。内毒素耐受时,机体能抵抗大剂量或致死量 LPS 的毒性作用,因而有作者提出将其作为预防性治疗,以降低可能发生的革兰阴性杆菌感染和内毒素血症的死亡率。内毒素耐受在抑制促炎细胞

因子分泌的同时,明显上调抗炎介质的释放,可以防止内毒素血症诱发的促炎介质和化学因子释放及氧自由基损伤,以及减轻重要器官的损伤,对于防止过度炎症反应引起的组织和器官损伤以及脓毒性休克的防治有重要意义^[29]。有人提出使用无毒性的 LPS 类似物,如单磷酸磷脂 A 诱发内毒素耐受,可以降低患者血浆 TNF- α 水平,减轻或预防内毒素引起的并发症^[30]。

创伤可致内毒素耐受,重度创伤能降低外周血单核细胞对 LPS 的反应性,使促炎性细胞因子分泌减少^[31]。IFN- γ 或 GM-CSF 通过活化蛋白激酶 C 途径增加细胞因子生成量,提示信号转导障碍是创伤时内毒素耐受的主要原因^[13]。

虽然有资料表明 TNF 等促炎细胞因子在 SIRS 及脓毒症的发病过程中具有重要作用,但临床上针对 TNF 等的靶向治疗并未取得很好的效果^[32]。研究发现,脓毒症在 LPS 刺激后存在内毒素耐受现象^[33],并且血清 TNF 的低水平表达与脓毒症患者较差的临床预后呈正相关^[34],创伤和 SIRS 患者的单核细胞 TNF- α 生成量显著高于脓毒症患者,提示 LPS 刺激后单核细胞促炎细胞因子生成量可作为观察脓毒症患者预后的参考指标。有研究结果证明,SIRS 患者外周血单核细胞的 NF- κ B 为无活性的 p50/p50 同二聚体,与内毒素耐受细胞的 NF- κ B 表达形式相同^[35]。

总之,内毒素耐受现象有望应用于临床以减轻革兰阴性杆菌脓毒症等严重内毒素血症引起的系统性炎症反应及组织和脏器功能损伤。从细胞信号转导和基因转录调控水平认识 LPS 激活单核/巨噬细胞并诱导耐受的分子调节机制,可为从分子水平干预 LPS 诱导的炎症和损伤效应提供新的靶点和治疗措施,如对严重脓毒症患者通过抑制 NF- κ B 活化^[36] 或抑制 I κ B 降解^[37] 以达到治疗的目的,这对于创伤、感染和多器官功能衰竭的研究具有重要意义。

参考文献:

- Ikezoe T, Yang Y, Heber D, et al. PC-SPES, a potent inhibitor of nuclear factor- κ B rescues mice from lipopolysaccharide-induced septic shock [J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64: 1521-1529.
- Cerezo C S, Kulpa-Oliver V, Gruppuso P A, et al. Regulation of adolescent rat

- intestinal epithelial inducible nitric oxide synthase expression in endotoxin tolerance; modulation of signal transduction [J]. Shock, 2004, 21: 476 - 483.
- 3 吕锋, 宋勇. Toll 样受体在脂多糖耐受性机制作用中的研究进展 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 251 - 253.
 - 4 万幸, 王培训, 周联, 等. 脂多糖刺激前后小鼠肺脾组织中 Toll 样受体基因表达情况 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 73 - 76.
 - 5 Medvedev A E, Vogel S N. Overexpression of CD14, TLR4, and MD - 2 in HEK293T cells does not prevent induction of in vitro endotoxin tolerance [J]. J Endotoxin Res, 2003, 9: 60 - 64.
 - 6 Medvedev A E, Henneke P, Schromm A, et al. Induction of tolerance to lipopolysaccharide and mycobacterial components in Chinese hamster ovary/CD14 cells is not affected by overexpression of Toll - like receptors 2 or 4 [J]. J Immunol, 2001, 167: 2257 - 2267.
 - 7 Nomura F, Akashi S, Sakao Y, et al. Cutting edge: endotoxin tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with down - regulation of surface toll - like receptor 4 expression [J]. J Immunol, 2000, 164: 3476 - 3479.
 - 8 Uhrig A, Banafsche R, Kremer M, et al. Development and functional consequences of LPS tolerance in sinusoidal endothelial cells of the liver [J]. J Leukocyte Biol, 2005, 77: 626 - 633.
 - 9 Siedlar M, Frankenberger M, Benkhart E, et al. Tolerance induced by the lipopeptide Pam3Cys is due to ablation of IL - 1R - associated kinase - 1 [J]. J Immunol, 2004, 173: 2736 - 2745.
 - 10 Sato S, Nomura F, Kawai T, et al. Synergy and cross - tolerance between toll - like receptor (TLR) 2 - and TLR4 - mediated signaling pathways [J]. J Immunol, 2000, 165: 7096 - 7101.
 - 11 Makhlof M, Zingarelli B, Halushka P V, et al. Endotoxin tolerance alters macrophage regulatory G protein [J]. Prog Clin Biol Res, 1998, 397: 217 - 226.
 - 12 Calvano J E, Agnese D M, Um J Y, et al. Modulation of the lipopolysaccharide receptor complex (CD14, TLR4, MD - 2) and toll - like receptor 2 in systemic inflammatory response syndrome - positive patients with and without infection: relationship to tolerance [J]. Shock, 2003, 20: 415 - 419.
 - 13 Adib - Conquy M, Cavillon J M. Gamma interferon and granulocyte colony - stimulation factor prevent endotoxin tolerance in human monocytes by promoting interleukin - 1 receptor - associated kinase expression and its association to MyD88 and not by modulation TLR4 expression [J]. J Biol Chem, 2002, 277: 27927 - 27934.
 - 14 Li L, Cousart S, Hu L, et al. Characterization of interleukin - 1 receptor - associated kinase in normal and endotoxin - tolerant cells [J]. J Biol Chem, 2000, 275: 23340 - 23345.
 - 15 Fan H, Cook J A. Molecular mechanisms of endotoxin tolerance [J]. J Endotoxin Res, 2004, 10: 71 - 84.
 - 16 Tominaga K, Saito S, Matsuura M, et al. Lipopolysaccharide tolerance in murine peritoneal macrophages induces down - regulation of the lipopolysaccharide signal transduction pathway through mitogen - activated protein kinase and nuclear factor - κ B cascades, but not lipopolysaccharide - incorporation steps [J]. Biochem Biophys Acta, 1999, 1450: 130 - 144.
 - 17 Ferlito M, Romanenko O G, Ashton S, et al. Effect of cross - tolerance between endotoxin and TNF - alpha or IL - 1beta on cellular signaling and mediator production [J]. J Leukocyte Biol, 2001, 70: 821 - 829.
 - 18 Schwartz M D, Moore E E, Moore F A, et al. Nuclear factor - κ B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 1996, 24: 1285 - 1292.
 - 19 郭振辉, 洪新, 毛宝龄, 等. 核因子 - κ B 活化在脓毒症急性肺损伤发病中的作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 334 - 337.
 - 20 Ziegler - Heitbrock H W, Wedel A, Schraut W, et al. Tolerance to lipopolysaccharide involves mobilization of nuclear factor κ B with predominance of p50 homodimer [J]. J Biol Chem, 1994, 269: 17001 - 17004.
 - 21 Adib - Conquy M, Adrie C, Moine P, et al. NF - κ B expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162: 1877 - 1883.
 - 22 Kastenbauer S, Zeigle - Heitbrock H W. NF - κ B1 (p50) is upregulated in lipopolysaccharide tolerance and can block tumor necrosis factor gene expression [J]. Infect Immun, 1999, 67: 1553 - 1559.
 - 23 Chan C, Li L, McCall C E, et al. Endotoxin tolerance disrupts chromatin remodeling and NF - κ B transactivation at the IL - 1beta promoter [J]. J Immunol, 2005, 175: 461 - 468.
 - 24 Medvedev A E, Kopydlowski K M, Vogel S N. Inhibition of lipopolysaccharide - induced signal transduction in endotoxin - tolerant mouse macrophages; dysregulation of cytokine, chemokine, and Toll - like receptor 2 and 4 gene expression [J]. J Immunol, 2000, 164: 5564 - 5574.
 - 25 Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF - alpha and IL - 6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro - inflammatory stimuli [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335: 1254 - 1263.
 - 26 Zuckerman S H, Qureshi N. In vivo inhibition of lipopolysaccharide - induced lethality and tumor necrosis factor synthesis by Rhodobacter sphaeroides diphenyl lipid A is dependent on corticosterone induction [J]. Infect Immun, 1992, 60: 2581 - 2587.
 - 27 Wang J H, Doyle M, Manning B J, et al. Induction of bacterial lipoprotein tolerance is associated with suppression of toll - like receptor 2 expression [J]. J Biol Chem, 2002, 277: 36068 - 36075.
 - 28 Kohler N G, Joly A. The involvement of an LPS inducible I kappa B kinase in endotoxin tolerance [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 232: 602 - 607.
 - 29 Flohe S, Dominguez F E, Ackermann M, et al. Endotoxin tolerance in rats; expression of TNF - alpha, IL - 6, IL - 10, VCAM - 1 AND HSP 70 in lung and liver during endotoxin shock [J]. Cytokine, 1999, 11: 796 - 804.
 - 30 Astiz M E, Rackow E C, Still J G, et al. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin; a prospective, double - blind, randomized, controlled trial [J]. Crit Care Med, 1995, 23: 19 - 17.
 - 31 Keel M, Schrengelberger N, Steckholzer U, et al. Endotoxin tolerance after severe injury and its regulatory mechanisms [J]. J Trauma, 1996, 41: 430 - 438.
 - 32 张青, 徐剑斌, 毛宝龄, 等. 内毒素致伤大鼠肺组织 TNF - α , IL - 6 的 mRNA 表达及 NF - κ B 活化研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 523 - 526.
 - 33 Marie C, Fitting C, Muret J, et al. Interleukin 8 production in whole blood assays; is interleukin 10 responsible for the downregulation observed in sepsis [J]? Cytokine, 2000, 12: 55 - 61.
 - 34 Heagy W, Hansen C, Nieman K, et al.

Impaired ex vivo lipopolysaccharide - stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify "sepsis" intensive care trait patients [J]. Shock, 2000, 14: 271 - 277.

35 Ziegler - Heitbrock L. The p50 - homodimer mechanism in tolerance to LPS [J]. J Endotoxin Res, 2001, 7: 219 - 222.

36 Liu S F, Ye X. In vivo inhibition of nuclear factor - kappaB activation prevents inducible nitric oxide synthase expression and systemic hypotension in a rat model of septic shock [J]. J Immunol, 1997, 159: 3976 - 3983.

37 Ruettgen H, Thiemermann C. Effect of calpain inhibitor I, an inhibitor of the

proteolysis of IkappaB, on the circulatory failure and multiple organ dysfunction caused by endotoxin in the rat [J]. Br J Pharmacol, 1997, 121: 695 - 704.

(收稿日期: 2005 - 11 - 28)

修回日期: 2006 - 01 - 25)

(本文编辑: 郭方)

• 经验交流 •

血液净化治疗多器官功能障碍综合征 46 例

郭新瑛 钱吉琴 宋文 李芳

【关键词】 多器官功能障碍综合征; 血液灌流; 血浆置换; 血液透析滤过; 血浆吸附

自 2003 年开始, 对合并多器官功能障碍综合征(MODS)的 46 例患者采用血液净化治疗, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例: 46 例中男 29 例, 女 17 例; 年龄 23~84 岁, 平均 42 岁。原发病: 多发伤 21 例, 感染性休克、脓毒症 7 例, 有机磷农药中毒 5 例, 急性心肌梗死 3 例, 重症肺炎 5 例, 胆源性胰腺炎 4 例, 肝脓肿 1 例。急性生理学与慢性健康状况评分 I (APACHE I) 为 (18±5) 分。诊断均符合美国胸科医师学会/危重病医学会 (ACCP/SCCM) 提出的 MODS 标准。

1.2 治疗方法: 在治疗原发病的同时, 对患者进行血液净化治疗。采用 HF400 和 Plasauto iQ 21 多功能血液净化治疗仪, ARROW 一次性双腔血液透析导管直接经股静脉或颈内静脉 Seidinger 方法穿刺置管, 建立血管通路。血液滤器采用松和 APF-10S 型, 置换液采用上海生产乳酸血液滤过置换液。前稀释或后稀释法, 置换液流量 5~6 L/h, 血流量 50~250 ml/h, 超滤量 200~400 ml/h。普通肝素 50 mg 加生理盐水 1 000 ml 预冲管路, 普通肝素 0.5~1.0 mg/kg 首剂静脉注射, 以后按 4~10 mg/h 持续泵入。血液净化治疗结束前 5 min 用鱼精蛋白 50 mg 静脉注射中和肝素。监测血压、心电、血氧饱和度、体温、尿量。血液净化治疗前后测定凝血功能、水电解质以及血、尿常规和肝、肾功能。

作者单位: 215300 江苏省昆山市中医院 ICU

作者简介: 郭新瑛 (1955 -), 女 (汉族), 河北人, 主任医师 (Email: gxy@kstcm.org.cn)。

表 1 46 例 MODS 患者血液净化治疗前后相关指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	K ⁺ (mmol/L)	HR(次/min)	APTT(s)	APACHE I (分)
治疗前	18.38±2.92	428.1±125.3	7.8±3.2	121.1±23.3	48.5±6.3	18±5
治疗后	11.24±2.05	201.6±99.7	4.5±2.0	101.1±11.6	56.6±13.7	30±5
P 值	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.01

注: BUN 为血尿素氮; SCr 为肌酐; HR 为心率; APTT 为活化部分凝血活酶时间

1.3 统计学处理: 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

血液灌流 5 例, 双重血浆置换 2 例, 血浆吸附 1 例, 连续性静-静脉血液透析滤过 38 例。治疗 1 次者 7 例, 治疗 2 次以上者 39 例。死亡 5 例中, 糖尿病感染性休克合并 MODS 2 例, 重症颅脑外伤合并 MODS 3 例。不良反应: 滤器凝血 4 例, 肺水肿 1 例, 心律失常、心搏骤停 1 例。血液净化前后相关指标的变化情况见表 1。

3 讨论

血液净化治疗的发展被认为是近年来急救医学治疗中的重要进展之一^[1,2]。它在抢救急危重症, 预防 MODS 中显示出独特的优势^[3]。多发伤治疗过程中出现“炎症激活”的“二次打击”可造成多器官功能障碍, 迅速发展为 MODS。研究证实, 持续的血液透析滤过可从血循环中清除和吸附炎症介质以及各种细胞因子及其代谢产物, 从而抑制了全身炎症反应, 还可以通过超滤作用清除体内多余液体, 减少肺间质和组织水肿, 增加气体弥散功能, 增加重要脏器氧供, 减少缺氧带来的一系列损害^[1-3]。血液净化治疗应注意强调“早”, 甚至在预测患者出现

MODS 前应用效果更好, 以避免发展到多器官功能衰竭(MOF)。

呼吸衰竭并非为禁忌症。本组病例绝大多数是在机械通气的同时进行血液净化治疗的, 并且明显看到随着血液净化治疗的进展血氧饱和度明显改善。休克患者在用升压药治疗的同时亦可进行血液净化治疗, 并尽可能将体外循环血量限制在 100 ml 以内, 使用初始容量小、膜面积为 0.6~1.0 m² 的血液滤器, 以免因膜面积过大造成血液与滤器膜接触而活化的白细胞释放体液介质增多, 再激活的炎症细胞以自分泌或旁分泌的方式释放更多的炎症介质或细胞因子, 增加激活危险。

参考文献:

- 1 Van Bommel E F. Are continuous therapies superior to intermittent haemodialysis for acute renal failure on the intensive care unit [J]? Nephrol Dial Transplant, 1995, 10: 311 - 314.
- 2 赵华, 徐文达. 连续性血液净化技术在治疗危重病中的体会 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 698.
- 3 马金荣, 李培新, 陈立新. 血液净化联合中医药救治毒蘑菇中毒 32 例临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 164.

(收稿日期: 2005 - 12 - 03)

(本文编辑: 郭方)