

## 配对血浆分离吸附联合血液滤过治疗 多器官功能障碍综合征的实验及临床研究

何朝生 史伟 叶智明 梁馨苓 章斌 刘双信 覃铁和

**【摘要】** 目的 探讨配对血浆分离吸附法(CPFA)联合连续性静-静脉血液滤过(CVVH)治疗多器官功能障碍综合征(MODS)伴急性肝功能衰竭(ALF)患者的临床疗效和安全性。方法 应用CPFA+CVVH技术对重症加强治疗病房(ICU)中 11 例 MODS 伴 ALF 患者进行 38 例次治疗,比较患者治疗前后的平均动脉压(MAP)、氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、IL-6、IL-8、肝功能、肾功能、全身炎症反应综合征(SIRS)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分及临床症状改善程度,同时观察治疗的不良反应,并进行治疗安全性评价。结果 患者治疗后尿量较治疗前增多,黄疸减轻,发热、乏力、腹胀、食欲明显改善,精神好转,意识转清。治疗后 MAP 较治疗前上升了 12 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  上升了 40 mm Hg ( $P$  均 $<0.05$ );TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、IL-6、IL-8 均较治疗前明显降低 ( $P$  均 $<0.05$ ),血清总胆红素、直接胆红素、血氨、血尿素氮、肌酐均明显下降 ( $P$  均 $<0.05$ );SIRS、APACHE I 评分均较治疗前有一定程度的下降 ( $P$  均 $<0.05$ )。11 例患者存活 5 例,存活率为 45.5%;未发生出血、休克、过敏等并发症,患者耐受好。结论 CPFA 联合 CVVH 能有效清除炎症介质,改善 MODS 伴 ALF 患者的预后,且无明显不良反应。

**【关键词】** 配对血浆分离吸附法; 连续性血液滤过; 肝功能衰竭,急性; 多器官功能障碍综合征

**Efficacy and safety of coupled plasma filtration adsorption combined with continuous veno-venous hemofiltration for multiple organ dysfunction syndrome patients with acute liver failure** HE Chao-sheng, SHI Wei, YE Zhi-ming, LIANG Xin-ling, ZHANG Bin, LIU Shuang-xin, QIN Tie-he. Department of Nephrology, Guangdong People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China  
Corresponding author: SHI Wei (Email: weishi\_gz@yahoo.com)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate efficacy and safety of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) combined with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) for the treatment of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) patients with acute liver failure (ALF), and to evaluate the effect of CPFA plus CVVH on inflammatory mediators in these patients. **Methods** A total of 38 cases of 11 MODS patients with ALF (male 6, female 5) were treated with CPFA plus CVVH, and the following clinical indicators including changes in mean arterial pressure (MAP), oxygen index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), IL-6, IL-8, biochemical parameters of liver and kidney function, parameters of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score, and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score were determined before and after the treatment. The degree of improvement in clinical symptoms, feasibility, tolerance toward CPFA plus CVVH, therapy-related adverse reactions and security were simultaneously evaluated. **Results** MAP increased by 12 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  increased by 40 mmHg after the application of CPFA plus CVVH (both  $P<0.05$ ), along with significant decrease in TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$ , IL-6, IL-8 and markedly lowered levels of serum total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr) and blood ammonia (all  $P<0.05$ ). Besides, clinical symptoms, including urinary volume, mental disturbance, jaundice, debility, nausea, vomiting, fever, abdominal distention, anepithymia, and SIRS, APACHE I scores were improved significantly after the CPFA plus CVVH (all  $P<0.05$ ). No therapy-related adverse reactions, including severe haemorrhage, shock, hypersensitivity, were noted, and patients tolerated well toward CPFA plus CVVH. The total survival rate of patients was 45.5% (5/11 cases) at the end of the treatment. **Conclusion** Our data indicate that CPFA combined with CVVH is an effective and safe method to improve the prognosis of MODS patients with ALF, the mechanism of which may be related to its effective removal of inflammatory cytokines.

**【Key words】** coupled plasma filtration adsorption; continuous hemofiltration; acute liver failure; multiple organ dysfunction syndrome

基金项目:广东省科技计划资助项目(2004B30701006);广东省医学科研基金资助项目(A2005021,A2006028);广州市科技局科技攻关计划项目(2005Z3-E0121)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院(南方医科大学附属华南医院)肾内科(何朝生,史伟,叶智明,梁馨苓,章斌,刘双信),ICU(覃铁和)

通讯作者:史伟(Email:weishi\_gz@yahoo.com)

作者简介:何朝生(1972-),男(汉族),广东省普宁人,医学硕士,副主任医师,主要研究血液净化治疗(Email:hcs72@163.com)。

多器官功能障碍综合征(MODS)是指患者在受到严重创伤、休克、感染、大面积烧伤、外科大手术、重症胰腺炎等急性损害 24 h 后,机体同时或序贯出现 2 个或 2 个以上的系统或器官功能障碍或衰竭,即急性损伤患者多个器官功能改变不能维持内环境稳定的临床综合征<sup>[1,2]</sup>,是危重病患者死亡的重要原因之一。目前,体外循环血液净化方法(EBT)已成为 MODS 治疗中不可缺少的手段之一,而关于配对血浆分离吸附法(CPFA)在 MODS 中的应用,目前国内尚少见报道。CPFA 联合连续性静-静脉血液滤过(CVVH)是近年来治疗 MODS 患者新的治疗手段之一。我院采用 CPFA 联合 CVVH 治疗 MODS 患者疗效显著,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**2004 年 1 月—2006 年 8 月收住重症加强治疗病房(ICU)MODS 患者 11 例,MODS 的诊断符合 1995 年全国危重病急救医学学术会议制定的 MODS 病情分期诊断标准及严重程度评分标准<sup>[3]</sup>。其中男 6 例,女 5 例;年龄 25~79 岁,平均(55.2±14.3)岁;原发病:急性坏死性胰腺炎 2 例,糖尿病肾病伴高血压、冠心病 2 例,慢性支气管炎、肺气肿、肺心病患者 1 例,肝硬化伴腹水 1 例,肾移植术后 2 例,脓毒症 2 例,扩张型心肌病伴肺感染 1 例;治疗前并发症:全身炎症反应综合征(SIRS) 11 例,急性肝功能衰竭(ALF) 11 例,上消化道出血 5 例,急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 3 例,急性肾功能衰竭(ARF) 11 例,心力衰竭、肺水肿 3 例,弥散性血管内凝血(DIC) 2 例。

**1.2 治疗方法:**患者除内科常规及对症支持治疗外,均予 CPFA 联合 CVVH 治疗。血管通路建立中股静脉置管 8 例,颈内静脉置管 1 例,锁骨下静脉置管 2 例。CPFA 治疗:用质量分数为 5% 的葡萄糖溶液 500 ml 预冲洗吸附灌流器(HA330 型树脂血液灌流器由珠海丽珠医用生物材料有限公司提供),开始治疗时给予血浆 200 ml,预防引血时血容量不足,

血压下降。血流速度为 100~150 ml/min,血浆分离速度为 30~40 ml/min,吸附量最大速度不超过血流量的 20%,每次治疗 10 h,每 5 h 换灌流器 1 次。CPFA 完毕后,立即进行 CVVH,血流量为 180~250 ml/min,每 6~8 h 更换 1 次,用低分子肝素抗凝,有出血倾向时停用,每日治疗 8~12 h,置换液总量不少于 30 L。

**1.3 观察指标:**治疗前后平均动脉压(MAP)、氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、肝功能、肾功能及临床症状,同时观察治疗不良反应,并进行治疗安全性评价。SIRS 判断及评分参照 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)及 2001 年国际脓毒症定义会议制定的标准<sup>[2,4,5]</sup>:①体温>38℃或<36℃;②心率>90次/min;③呼吸频率>20次/min或动脉血二氧化碳分压<32 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);④白细胞计数(WBC)>12×10<sup>9</sup>/L或<4×10<sup>9</sup>/L,或幼稚粒细胞>0.10。上述 4 项诊断指标每符合 1 项为 1 分,符合 2 项为 2 分,依次累加。分值大于或等于 2 分(符合 2 项或 2 项以上指标)即可诊断为 SIRS。采用 Knaus<sup>[6]</sup>和江学成等<sup>[7]</sup>设计研制的中文版《危重疾病评分系统》计算机软件进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 I(APACHE I)评分。

**1.4 统计学方法:**数据采用 SPSS11.0 统计软件进行处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),两组计数资料率的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床症状:**11 例患者治疗后较治疗前尿量增多,黄疸减轻,发热、乏力、腹胀、食欲明显改善,精神好转,意识转清。

**2.2 CPFA 联合 CVVH 治疗前后血气分析、肝肾功能、炎症介质和病情严重程度评分比较见表 1。**

表 1 11 例患者 CPFA 联合 CVVH 治疗前后血气分析、肝功能、肾功能、炎症介质及病情严重程度评分的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of blood gases, liver function, kidney function, inflammatory cytokines and severity degree evaluation score of 11 patients before and after CPFA plus CVVH treatment( $\bar{x} \pm s$ )

时间	MAP(mm Hg)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	NH <sub>3</sub> (μmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	
治疗前	76±12	194±62	589.9±78.7	310.0±69.4	210.0±65.4	25.1±5.3	345.3±45.3	
治疗后	88±16*	248±66*	395.5±79.2*	146.4±58.5*	56.4±18.5*	13.2±2.8*	163.2±22.8*	
时间	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	TNF-α(ng/L)	IL-1β(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	SIRS 评分(分)	APACHE I 评分(分)
治疗前	5.2±1.6	146±23	987.9±68.7	485.9±98.6	689.9±78.7	389.9±68.7	2.8±0.7	20.5±4.3
治疗后	4.8±1.2	93±20	235.5±89.2*	189.6±56.3*	115.5±49.2*	95.3±29.2*	1.5±0.4*	13.2±2.1*

注:与治疗前比较:\* $P < 0.01$ ;TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,NH<sub>3</sub> 为血氨,BUN 为尿素氮,Cr 为肌酐,PLT 为血小板

2.3 转归:11 例患者共进行了 38 例次 CPFA 联合 CVVH 治疗,其中 4 例治疗无效死亡,2 例因经济原因拒绝治疗死亡,5 例好转出院,存活率为 45.5%。

### 3 讨论

CPFA 是指将全血先由血浆分离器分离出血浆,被滤出的血浆经吸附剂吸附后回输体内,借此清除炎症介质和细胞因子等中大分子物质<sup>[8]</sup>。CPFA 可清除炎症介质和细胞因子等,同时可特异性地吸附胆红素,能克服血浆交换时大量外源性血浆进入体内,同时杜绝体内大量有用物质的丢失,避免过敏反应和血液制品感染的缺点。其缺点是中小分子清除率低带来的不良反应,如发热、寒战、缺氧等症状,也可能存在吸附剂激活补体系统,以及白细胞重新分布。而血液滤过在有效清除中分子物质的同时,能维持机体内环境稳定,改善免疫功能状态,二者联用能提高临床疗效。

本组资料显示,应用 CPFA 联合 CVVH 治疗 MODS 患者的 MAP、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 明显上升,炎症介质和细胞因子明显降低,肝、肾功能有所好转,SIRS、APACHE II 评分均有不同程度的下降,未发生出血、休克、过敏等并发症,有助于改善危重症患

者的病情,提高生存率,且安全有效。

### 参考文献:

- 1 Fry D E, Pearlstein L, Fulton R L, et al. Multiple system organ failure, the role of uncontrolled infection [J]. Arch Surg, 1980, 115(2):136-140.
- 2 Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- 3 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征 (MODS) 病情分期诊断及严重程度评分标准 [J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(6): 346-347.
- 4 American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20(6):864-874.
- 5 Bone R C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) [J]. JAMA, 1992, 268(24):3452-3455.
- 6 Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818-829.
- 7 江学成, 胡宁利. 中文版《危重疾病评分系统》计算机软件 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(4):246-247.
- 8 Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(8):1222-1228.

(收稿日期:2006-09-10 修回日期:2006-10-30)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 右美沙芬类似物 LK-4 对鼠脓毒症具有良好的疗效

已证明止咳药右美沙芬 (DM) 在体外具有抗炎及免疫调节作用。研究者的前期筛选实验表明, 当脂多糖 (LPS) 导致循环衰竭时, DM 类似物 LK-4 可以提供比 DM 更好的保护作用。为了进一步评估 LK-4 对由 LPS 引起的脓毒症的治疗作用, 实验采用麻醉 Wistar 大鼠和清醒 ICR 小鼠, 分别静脉注射 (10 mg/kg) 和腹腔内注射 (70 mg/kg) LPS, 观察大鼠的存活率。结果显示, LK-4 (3 mg/kg 或 5 mg/kg) 治疗后, 由 LPS 引起的血流动力学紊乱 (如血压降低, 心动过速) 明显减轻。使用 3 mg/kg 的 LK-4 治疗后, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的升高明显被抑制, 天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 均明显降低, NO 和超氧阴离子的过量产生以及诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 的作用也均被抑制。此外, 侵入到肺、肝组织的中性粒细胞也明显减少。给大鼠注射致死剂量 LPS 后, LK-4 可提高大鼠生存率。因此研究者认为, LK-4 对于 LPS 引起的脓毒症具有抗炎和抗氧化疗效, 为脓毒症的治疗提供一条新途径。

于燕, 编译自《J Biomed Sci》, 2006-11-09 (电子版); 胡森, 审校

### 丙酮酸乙酯通过作用于人单核细胞而发挥抗炎和抗凝的双重效应

脓毒症以同时并发炎症和凝血反应为特征。最近, 人重组活化蛋白 C (APC) 已被证实具有降低严重脓毒症患者病死率的作用, 而这可能是通过抗炎和抗凝的联合作用达到的。丙酮酸乙酯已在实验中被证实具有拮抗内毒素血症和脓毒症时炎症反应的作用。为了探讨其对凝血功能是否有影响, 研究者采用体外实验观察了丙酮酸乙酯对组织因子 (TF) 的表达和功能的影响。对人单个核细胞 (THP-1) 培养的研究证实, TF 是启动脓毒症时凝血机制的主要因子。它可以在 mRNA 和蛋白水平通过脂多糖 (LPS) 诱导的 THP-1 阻断肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) 和 MIP-1ss 的产生, 且呈剂量依赖关系, 这进一步证实了其在体外具有抗炎作用。此外, 丙酮酸乙酯还能抑制 LPS 诱导的 THP-1 上 TF mRNA 水平的增加, 减少其表面蛋白的表达和减弱与细胞表面相关的 TF 活性, 这同样呈剂量依赖关系。这些结果均表明丙酮酸乙酯具有抗炎和抗凝的双重作用。

于燕, 编译自《Thromb Haemost》, 2006, 96(6):789-793; 胡森, 审校