

## 6%羟乙基淀粉 130/0.4 联合高容量血液滤过对急性肺和肾损伤患者的影响

张继承 任宏生 蒋进皎 丁敏 孟玫 曾娟 楚玉峰 朱文瑛 郝国强 王鹏 王春亭

**【摘要】** 目的 探讨 6%羟乙基淀粉 130/0.4(万汶)联合高容量血液滤过(HVHF)对急性肺损伤(ALI)、急性肾损伤(AKI)患者的影响。方法 选取 2006 年 8 月至 2011 年 5 月山东大学附属省立医院重症医学科 108 例 ALI 合并 AKI 患者,按入院顺序随机分为万汶组(68 例)和万汶+HVHF 组(40 例)。两组均静脉滴注万汶进行容量复苏,万汶+HVHF 组完成 72 h HVHF。比较两组治疗前后动脉血乳酸(Lac)、血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),以及反映 ALI 的指标肺泡-动脉血氧分压差( $P_{A-a}DO_2$ )、氧合指数(OI)和反映 AKI 的指标血清胱抑素 C(Cyst C)、肌酐清除率(CCr)的变化。结果 与万汶组比较,万汶+HVHF 组治疗 72 h 血 Lac (mmol/L)、hs-CRP(mg/L)、 $P_{A-a}DO_2$ (mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)、血 Cyst C(mg/L)显著下降(Lac:  $1.7 \pm 0.7$  比  $2.7 \pm 1.5$ ; hs-CRP:  $35.8 \pm 18.8$  比  $99.5 \pm 20.4$ ;  $P_{A-a}DO_2$ :  $115.5 \pm 23.1$  比  $155.4 \pm 27.4$ ; Cyst C:  $2.06 \pm 1.12$  比  $3.95 \pm 2.06$ , 均  $P < 0.01$ ), OI(mm Hg)、血 CCr(ml/min)显著升高(OI:  $295.2 \pm 38.8$  比  $239.5 \pm 32.7$ ; CCr:  $108.71 \pm 31.33$  比  $90.21 \pm 30.35$ , 均  $P < 0.01$ )。治疗 7 d 后,万汶+HVHF 组病死率显著低于万汶组 [10.00% (4/40) 比 29.41% (20/68),  $P < 0.05$ ]。结论 万汶联合 HVHF 治疗能改善 ALI、AKI 患者的器官功能,防治多器官功能障碍综合征的发生。

**【关键词】** 6%羟乙基淀粉 130/0.4; 高容量血液滤过; 肺损伤,急性; 肾损伤,急性

**The effects of joint administration of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and high-volume hemofiltration on patients with acute lung injury and acute kidney injury** ZHANG Ji-cheng, REN Hong-sheng, JIANG Jin-jiao, DING Min, MENG Mei, ZENG Juan, CHU Yu-feng, ZHU Wen-ying, QI Guo-qiang, WANG Peng, WANG Chun-ting. Department of Intensive Care Unit, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China

Corresponding author: WANG Chun-ting, Email: wangchunting7051@126.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the effects of administration of 6% hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.4, voluven) in combination with high volume hemofiltration (HVHF) in patients with ALI and AKI. **Methods** One hundred and eight patients with acute lung injury (ALI) and acute kidney injury (AKI) were enrolled from Department of Intensive Care Unit (ICU) of the Provincial Hospital Affiliated to Shandong University between August 2006 and May 2011. The patients were randomly divided into two groups A ( $n=68$ ) and B ( $n=40$ ) to receive voluven (i. v., for volume resuscitation) and voluven+HVHF for 72 hours. The arterial blood lactate concentration (Lac), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) serum concentration, pulmonary function index lveolar-arterial oxygen pressure difference ( $P_{A-a}DO_2$ ) and oxygenation index (OI), as well as kidney function index serum cystatin C (Cyst C) and serum creatinine clearance rate (CCr) were measured at the time of admission and 72 hours after the treatment for statistical analysis. **Results** In comparison with group A, group B had significantly (all  $P < 0.01$ ) lower mean value in the level of arterial Lac (mmol/L;  $1.7 \pm 0.7$  vs.  $2.7 \pm 1.5$ ), serum hs-CRP (mg/L;  $35.8 \pm 18.8$  vs.  $99.5 \pm 20.4$ ),  $P_{A-a}DO_2$ (mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa;  $115.5 \pm 23.1$  vs.  $155.4 \pm 27.4$ ), Cyst C (mg/L;  $2.06 \pm 1.12$  vs.  $3.95 \pm 2.06$ ) and significantly higher (both  $P < 0.01$ ) mean value of OI (mm Hg;  $295.2 \pm 38.8$  vs.  $239.5 \pm 32.7$ ) and CCr (ml/min;  $108.71 \pm 31.33$  vs.  $90.21 \pm 30.35$ ) 72 hours after treatment. The mortality rate of group B was significantly lower than group A [10.00% (4/40) vs. 29.41% (20/68),  $P < 0.05$ ] 7 days after the admission. **Conclusion** 6% HES 130/0.4 in ombination with HVHF could improve the lung and kidney function of the patients with ALI and AKI, prevent the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), therefore improve the survival rate of these patients.

**【Key words】** 6% hydroxyethyl starch; High-volume hemofiltration; Acute lung injury; Acute kidney injury

在遭受急性严重感染、严重创伤、大面积烧伤、急性大面积脑卒中、胸腹部及神经外科等大手术的突然影响时,机体经常存在液体丢失和血容量重新分布等因素,一方面极易发生器官水肿如肺水肿,使肺泡-动脉间氧交换能力降低,造成组织缺氧;另一方面有效血容量降低,肾脏有效灌注降低,往往引起动脉血乳酸(Lac)、炎症因子增加,导致多器官功能障碍综合征(MODS)<sup>[1]</sup>。肺、肾为这一病理生理过程最先受累和最易受累的器官,表现为急性肺损伤(ALI)和急性肾损伤(AKI),如果不能早期识别和有效干预,病情将急转直下,形成恶性循环,患者可能迅速死亡<sup>[2]</sup>。因此,有效的容量管理及液体复苏成为目前重症医学领域研究的热点和永恒的课题。高容量血液滤过(HVHF)可减轻肺水肿,改善肺部氧交换能力,有利于 MODS 患者器官功能的恢复<sup>[3-5]</sup>。本研究中通过观察 ALI 和 AKI 患者采用 6%羟乙基淀粉 130/0.4 (6% HES 130/0.4, 万汶)联合 HVHF 治疗前后肺泡-动脉血氧分压差( $P_{A-a}DO_2$ )、氧合指数(OI)以及胱抑素 C(Cyst C)、肌酐清除率(CCr)的变化,旨在降低 MODS 的病死率。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料:**采用前瞻性随机对照研究方法,选择本院 2006 年 8 月至 2011 年 5 月确诊 ALI 合并 AKI 患者 108 例,按入院顺序分为万汶组和万汶+HVHF 组。万汶组 68 例中男 41 例,女 27 例;年龄 18~76 岁,平均(56.7±17.3)岁;急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分(26.3±9.1)分。万汶+HVHF 组 40 例中男 22 例,女 18 例;年龄 20~77 岁,平均(57.8±16.9)岁;APACHE I 评分(27.2±9.9)分。两组患者性别、年龄、病种分布、危重程度比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),有可比性。本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

## 1.2 治疗方法

**1.2.1 万汶组:**按照中华医学会重症医学分会制定的《低血容量体克复苏指南》<sup>[6]</sup>要求静脉滴注万汶 20~50 ml/kg 进行容量复苏。

**1.2.2 万汶+HVHF 组:**在容量复苏的同时,采用 Prismaflex 血液净化仪持续 24 h 进行床旁 HVHF,至少 72 h。治疗模式选择高流量连续性静-静脉血液滤过(HV-CVVH),前置液 80%,每 24 h 更换 1 次滤器,用肝素抗凝。置换液流量 2 500~3 500 ml/h (50~70 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>),置换量 > 60 L/d,血流量

150~200 ml/min,超滤量根据患者病情调整<sup>[8-9]</sup>。

**1.3 检测指标及方法:**在患者入科时及治疗后 24 h、72 h 采血测定下列指标。

**1.3.1 动脉血 Lac 和高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)检测:**采桡动脉血 0.5 ml,肝素抗凝,用血气分析仪测定 Lac;取静脉血 1.8 ml,以 1.091 mol/L 枸橼酸钠 9:1 抗凝,离心取血清,用散射比浊法测定 hs-CRP,试剂盒由芬兰 Orion Diagnostica 公司提供。

**1.3.2 氧交换指标监测:**采桡动脉血 0.5 ml,血气分析仪测定下列指标:① $P_{A-a}DO_2 = [(Pa - P_{H_2O}) \times FiO_2 - PaCO_2 - PaO_2] = [(760 - 47) \times FiO_2 - PaCO_2 - PaO_2] = [713 \times FiO_2 - PaCO_2 - PaO_2]$ ;② $OI = PaO_2 / FiO_2$ 。其中,Pa:大气压,标准状态下 760 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); $P_{H_2O}$ :饱和水蒸汽压,标准状态下 47 mm Hg; $FiO_2$ :吸入氧浓度; $PaCO_2$ :动脉血二氧化碳分压; $PaO_2$ :动脉血氧分压。

**1.3.3 Cyst C 和 CCr 检测:**所有患者在入科时及治疗后 72 h 清晨空腹采血,检测血常规、凝血 5 项及肝肾功能。采用全自动生化分析仪,用免疫比浊法检测血清 Cyst C,用速率比色法(Jaffe 法)检测血肌酐(SCr)。用 Cockcroft 公式计算的 CCr 与实际测定的 CCr 比值反映肾小球滤过率(GFR)。计算公式为<sup>[7]</sup>:男性  $CCr (ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} (kg) / [72 \times SCr (mg/dl)]$ ;女性  $CCr (ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} (kg) / [85 \times SCr (mg/dl)]$ 。

**1.4 统计学方法:**数据处理采用 SPSS 12.0 统计软件,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用  $t$  检验,率的比较用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Lac 和 hs-CRP 的变化(表 1):**与万汶组比较,万汶+HVHF 组治疗 72 h 的血 Lac、治疗 24 h 和 72 h 的 hs-CRP 显著下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

**2.2 氧交换指标的变化(表 1):**与万汶组比较,万汶+HVHF 组治疗 24 h、72 h  $P_{A-a}DO_2$  显著降低,治疗 72 h 时 OI 显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

**2.3 Cyst C 和 CCr 的变化(表 2):**与万汶组比较,万汶+HVHF 组治疗 72 h 血 Cyst C 显著下降,血 CCr 显著升高(均  $P < 0.01$ )。

**2.4 病死率比较:**治疗 7 d 后万汶组死亡 20 例,万汶+HVHF 组死亡 4 例,两组病死率比较差异有统计学意义(29.41%比 10.00%, $P < 0.05$ )。

表 1 两组 ALI 合并 AKI 患者治疗前后动脉血 Lac 和静脉血 hs-CRP 及氧交换指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	动脉血 Lac(mmol/L)			静脉血 hs-CRP(mg/L)		
		治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h
万汶组	68	6.7±2.5	3.2±1.8	2.7±1.5	175.8±56.2	136.7±32.3	99.5±20.4
万汶+HVHF 组	40	6.2±2.2	2.7±1.5	1.7±0.7 <sup>a</sup>	174.3±59.8	121.2±30.2 <sup>b</sup>	35.8±18.8 <sup>a</sup>

  

组别	例数	P <sub>A-a</sub> DO <sub>2</sub> (mm Hg)			OI(mm Hg)		
		治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h
万汶组	68	299.7±48.5	215.6±38.2	155.4±27.4	138.2±13.3	174.7±21.2	239.5±32.7
万汶+HVHF 组	40	301.5±53.3	198.6±40.7 <sup>b</sup>	115.5±23.1 <sup>a</sup>	133.7±15.6	184.5±28.2	295.2±38.8 <sup>a</sup>

注:ALI,急性肺损伤,AKI,急性肾损伤,Lac,乳酸,hs-CRP,高敏 C-反应蛋白,HVHF,高容量血液滤过,P<sub>A-a</sub>DO<sub>2</sub>,肺泡-动脉血氧分压差,OI,氧合指数;与万汶组比较,<sup>a</sup>P<0.01,<sup>b</sup>P<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 两组 ALI 合并 AKI 患者治疗前后血 Cyst C 和 CCr 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血 Cyst C(mg/L)		CCr(ml/min)	
		治疗前	治疗 72 h	治疗前	治疗 72 h
万汶组	68	6.76±2.36	3.95±2.06	68.06±23.30	90.21±30.35
万汶+HVHF 组	40	6.28±2.19	2.06±1.12 <sup>a</sup>	70.71±21.36	108.71±31.33 <sup>a</sup>

注:ALI,急性肺损伤,AKI,急性肾损伤,Cyst C,胱抑素 C,CCr,肌酐清除率,HVHF,高容量血液滤过,与万汶组比较,<sup>a</sup>P<0.01

### 3 讨论

感染或非感染性损伤可刺激机体产生炎症介质,损伤肺部血管内皮细胞和肺泡上皮细胞,使毛细血管通透性增加,导致肺水肿和氧合功能障碍,发生 ALI 和急性呼吸窘迫综合征(ARDS),致使有效循环血容量降低,肾脏有效灌注下降,导致 AKI 和急性肾衰竭(ARF)。

如果同时输注大量的晶体液往往导致组织水肿,尤其是肺泡水肿引起气体交换障碍等并发症。传统的 HES 胶体液扩容效果强,但可能导致 GFR 降低,还可能干扰凝血机制和发生过敏反应,从而限制了胶体液的广泛应用。万汶是目前容量治疗的有效血浆代用品,具有安全扩容、改善微循环、防止毛细血管渗漏等功能<sup>[10]</sup>,其高效扩容及改善血液流变学的特性促进了临床应用。有研究表明万汶对肾功能和凝血功能均无影响<sup>[11]</sup>。在 MODS 尤其当最早出现 ARDS 时,早期实施 HVHF<sup>[12-14]</sup>或血液净化联合治疗(血液灌流、血液透析、血液滤过),并进行有效的液体管理,清除炎症介质,改善肾脏灌注和肺脏氧合,营养支持提供保障等,均可明显改善血生化指标和器官损伤评分,说明联合血液净化能防治 MODS,改善患者预后<sup>[15-16]</sup>。HVHF 可改善血流动力学,纠正酸碱平衡,清除炎症介质和降低细胞因子,重建机体免疫内稳态平衡,在有 MODS 倾向的

患者治疗中发挥极其重要的作用<sup>[17]</sup>。聂成等<sup>[18]</sup>研究表明,在 RIFLE 标准衰竭期前进行 HVHF,对 MODS 合并 AKI 患者有早期器官保护作用。

外科大手术特别是胸、腹部手术后常发生 ARDS,其病理生理机制为肺泡毛细血管通透性增加、间质性肺水肿。评价肺部早期氧合功能指标,应考虑 P<sub>A-a</sub>DO<sub>2</sub> 和 OI。本研究发现,万汶联合 HVHF 治疗后 P<sub>A-a</sub>DO<sub>2</sub>、OI 有所好转,表明容量复苏合用 HVHF 可有效减轻肺水肿,改善肺部氧合。

Cyst C 产生于人体所有的有核细胞,为胱氨酸蛋白酶的一种抑制剂,正常状态下可以自由通过肾小球滤过膜。由于 Cyst C 在循环血液中含量很稳定,除了受 GFR 的影响外,生理情况下几乎无影响 Cyst C 稳定的因素,故可认为 Cyst C 是 GFR 的理想标记物。Cyst C 对早期肾损害具有较高的诊断价值<sup>[19-20]</sup>。在内生肌酐生成量恒定的情况下,肾小球滤过是 Cyst C 的主要清除途径,在 SCr 浓度无异常增高时极少经肾小管排泄,故可用 CCr 反映 GFR<sup>[21]</sup>。CCr 测定的优点是简便、便宜,是最常用的 GFR 检查方法,CCr 可早期反映肾小球功能受损,是判断肾小球损害的敏感指标。根据 CCr 可初步评估肾小球功能受损程度:CCr 在 51~80 ml/min 为轻度肾损害;CCr 在 20~50 ml/min 为中度肾损害;CCr 在 10~19 ml/min 提示重度肾损害;CCr<10 ml/min 为终末期肾病。本研究发现万汶具有降低血 Cyst C 的作用,可显著增加 CCr,与 HVHF 联合应用时效果更加显著。

早期治疗感染性休克和 MODS 的关键是清除过多的炎症介质,减轻全身炎症反应,防止肺水肿和改善氧合,提高动脉氧分压,积极液体复苏和改善组织灌注、降低动脉血 Lac 水平,阻止 ARDS 和 ARF 的发生,HVHF 更有效<sup>[22]</sup>。本研究发现,治疗 7 d 后万汶组死亡例数明显多于万汶+HVHF 组,可见

HVHF 联用万汶能更好地改善重症患者的呼吸和肾功能,改善其预后,有关的机制仍需深入研究。

参考文献

[1] Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med*, 2008, 34, 856-864.

[2] Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*, 2007, 38, 1336-1345.

[3] Von Schnakenburg C, Hufnagel M, Superti-Furga A, et al. Successful continuous renal replacement therapy in a neonate with early-onset group B streptococcal sepsis and multi-organ dysfunction syndrome. *Klin Padiatr*, 2009, 221, 251-253.

[4] 苟仲勇, 汤锋, 任婷婷, 等. 高容量血液滤过在严重创伤并发多器官功能障碍综合征中的应用. *中国危重病急救医学*, 2011, 23, 110-111.

[5] Liotier J, Richard D, Deteix P, et al. Quinine clearance during continuous veno-venous high-volume hemofiltration. *Intensive Care Med*, 2008, 34, 1925-1926.

[6] 中华医学会重症医学分会. 低血容量休克复苏指南(2007). *中国危重病急救医学*, 2008, 20, 129-134.

[7] Rodrigo E, de Francisco AL, Escallada R, et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int Suppl*, 2002, 11-17.

[8] Honore P, Joannes-Boyau O, Boer W, et al. High-volume hemofiltrations. *Anesteziol Reanimatol*, 2008, 22, 4-11.

[9] Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19, 1233-1238.

[10] Krashennikov SV, Levit AL, Leïderman IN, et al. Effect of various colloidal solutions on pulmonary oxygenizing function in patients with acute lung lesion. *Anesteziol Reanimatol*, 2007, 18, 20-22.

[11] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care*, 2010, 25, 659.

[12] Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, et al. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif*, 2009, 28, 1-11.

[13] 任宏生, 王春亭, 楚玉峰, 等. 容量复苏并血液滤过对肺泡-动脉间氧交换的影响. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19, 1300-1303.

[14] 陈齐红, 郑瑞强, 林华, 等. 不同液体管理策略对感染性休克患者病死率的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23, 142-145.

[15] 马国英. 联合血液净化救治急性肾功能衰竭伴多器官功能障碍综合征 29 例. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16, 187-188.

[16] 李俊生. 血液灌流联合血液透析治疗急性毒草中毒并发多器官功能衰竭患者的临床观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16, 376.

[17] Payen D, Mateo J, Cavallion JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2009, 37, 803-810.

[18] 聂成, 钱克俭, 王联群, 等. 早期高容量血液滤过对多器官功能障碍综合征合并急性肾损伤患者的器官保护作用. *中国危重病急救医学*, 2011, 23, 605-607.

[19] Choe JY, Park SH, Kim SK. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment. *J Korean Med Sci*, 2010, 25, 42-48.

[20] Jones TE, Peter JV, Field J. Aminoglycoside clearance is a good estimate of creatinine clearance in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care*, 2009, 37, 944-952.

[21] Kees MG, Hilpert JW, Gnewuch C, et al. Clearance of vancomycin during continuous infusion in intensive care unit patients: correlation with measured and estimated creatinine clearance and serum cystatin C. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36, 545-548.

[22] Davies HT, Leslie G, Pereira SM, et al. A randomized comparative crossover study to assess the affect on circuit life of varying pre-dilution volume associated with CVVH and CVVHD. *Int J Artif Organs*, 2008, 31, 221-227.

(收稿日期: 2011-11-06)

(本文编辑: 李银平)

• 书讯 •

《临床肝移植》(第 2 版)已出版

由沈中阳教授主编的《临床肝移植》(第 2 版)于 2011 年 1 月在科学出版社出版发行。该书是在继承前人科研成果和临床经验的基础上,重点总结武警总医院和天津市第一中心医院临床工作中正反两方面的经验,结合不断涌现的新理论、新技术,择其要点和相对成熟点编撰成章,汇集成书,立足于临床,解决临床问题,理论联系实际。全书竭力体现:以肝移植为主,兼顾有关基础和临床学科,力求反映肝移植近年来的新观点、新认识和新经验;以肝移植临床技能、操作、围手术期处理为基础和目的,既反映肝移植学科在理论和技术操作方面的前沿性动向,又不避讳作者团队的负面经验;以肝移植围手术期处理、免疫抑制理论与实践、原发病复发的预防和处置为重点,也重视原发病在等待肝移植期间的诊断和治疗,关注肝移植的机遇和挑战、伦理与法律,以文字描述为主,深入浅出,图文并茂,力求内容翔实可读。本书是临床肝移植医师及相关科室人员,更是医学生、研究生和对肝移植专业感兴趣人员的参考书。

当当网、卓越网、各地新华书店和医学专业店有售,定价 198 元。邮购电话:010-64034601, 64019031;地址:100717 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社 温晓萍(请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、发票名称等)。

(中国科学院 科学出版社 医学出版中心)