

· 研究报告 ·

血液灌流联合高容量血液滤过治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究

毛越 李寅 曹书华

【关键词】 血液灌流; 高容量血液滤过; 急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种以进行性呼吸困难和顽固性低氧血症为特征的急性呼吸衰竭,细胞因子和炎症介质在 ARDS 局部炎症的发生发展及全身炎症反应中起着重要的作用^[1]。虽然目前使用机械通气和保护性肺通气策略能提高 ARDS 患者的抢救成功率,但尚无有效方法中止 ARDS 的炎症性肺损伤,致使 ARDS 的病死率居高不下。本研究中通过小样本随机对照试验探讨血液灌流(HP)联合高容量血液滤过(HVHF)对 ARDS 患者呼吸功能和预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 研究选择 2010 年 9 月至 2011 年 12 月 50 例 ARDS 患者,符合急性肺损伤/ARDS(ALI/ARDS)诊断标准^[2]。排除入住重症监护病房(ICU)时间 < 3 d 的患者 10 例,最终 40 例患者纳入本研究。按随机原则分为两组,治疗组 20 例中男性 10 例、女性 10 例,年龄(55.8 ± 21.2)岁,治疗前急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分(25.9 ± 6.9)分;对照组 20 例中男性 12 例、女性 8 例,年龄(58.1 ± 18.9)岁,治疗前 APACHE II 评分(24.0 ± 8.0)分。两组患者年龄、性别、APACHE II 评分比较差异均无统计学意义,具有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法: 两组均采用常规治疗、HVHF 及机械通气;治疗组在对照组治

疗基础上前 3 d 每日进行 HP 治疗。

1.2.1 常规治疗: 包括应用抗菌药物、血管活性药物、补液或利尿剂维持液体平衡,纠正酸中毒、营养支持等;维持收缩压 > 90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)、平均动脉压(MAP) ≥ 60 mm Hg。

1.2.2 机械通气: 采用同步间歇指令通气或双水平气道正压通气 + 呼气末正压通气模式(SIMV 或 BiPAP + PEEP), PEEP 从 3 ~ 5 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa)开始,根据血气、血氧饱和度情况调节 PEEP,每次增加 2 ~ 3 cm H₂O,使平台压力控制在 30 ~ 35 cm H₂O,维持潮气量(V_T) 在 6 ~ 8 ml/kg,采用保护性肺通气策略,允许性高碳酸血症^[3],必要时给予镇静药物维持人机同步。

1.2.3 血液净化: 采用股静脉、颈内静脉或锁骨下静脉置留 ARROW 单针双腔导管建立临时血管通路。应用日本旭化成 ACH-10 血滤机,置换液用本院自配配方,前稀释法,血流速 200 ~ 250 ml/min,置换液流速 6 L/h,脱水量根据出入量调整。对照组单纯进行 HVHF 治疗;治疗组在 HVHF 治疗开始前 3 d 每日串联血液灌流器(珠海健帆 HA330 型树脂灌流器),血流量 200 ~ 250 ml/min。灌流 3 h 后撤除灌流器,继续完成血液滤过。治疗 3 d 后当肺部氧合指数(PaO₂/FiO₂) > 300 mm Hg 即停止 HVHF 治疗。合并肾损害者 HVHF 至肾功能恢复。

1.2.4 抗凝剂: 根据患者病情采用普通肝素(首剂 3000 ~ 3500 U,维持量 600 ~ 800 U/h)、低分子肝素(4000 U 滤过中静脉推注)、体外肝素(滤过后给予鱼精蛋白 30 ~ 50 mg 中和肝素)或无肝素治疗(治疗组灌流结束后停用肝素,对照组全程无肝素),治疗过程中若血滤器超滤能力下降或大面积凝血,即更换滤器。

1.3 检测指标及方法: 记录两组患者治

疗前后氧合指标、呼吸机支持时间和住 ICU 时间。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组治疗前及治疗 24 h、72 h 血浆肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-6、IL-8)浓度(以上试剂盒均购于美国 RND 公司)。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 *t* 检验,两组率的比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 APACHE II 评分、呼吸指数(RI)和 PaO₂/FiO₂ 比较(表 1):与对照组比较,治疗组 24 h、72 h APACHE II 评分和 72 h RI 显著降低,72 h PaO₂/FiO₂ 显著升高(均 *P* < 0.05)。治疗组 24 h、72 h 和对照组 72 h 各项指标均较治疗前明显改善(均 *P* < 0.05)。

2.2 两组患者炎症细胞因子清除效果比较(表 1):与对照组比较,治疗组 24 h IL-6 和 72 h TNF-α、IL-6、IL-8 明显下降(均 *P* < 0.05)。两组 72 h 各项指标均较 24 h 明显下降(均 *P* < 0.05)。

2.3 两组患者住 ICU 时间、机械通气时间、HVHF 次数比较(表 2):与对照组比较,治疗组存活患者机械通气时间明显缩短, HVHF 次数明显减少(均 *P* < 0.05);住 ICU 时间虽略有缩短,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.4 两组患者预后比较(表 2):治疗组患者 28 d 病死率与对照组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.574, P = 0.125$)。

3 讨论

ARDS 的发生发展是细胞因子形成的炎症反应逐级放大的过程,随着病情进展,大量抗炎因子会导致机体产生免疫抑制,促炎/抗炎反应失衡,最终发展为多器官功能衰竭(MOF)^[4]。研究表明:

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.07.019

基金项目: 国家临床重点专科经费资助(2011)

作者单位: 300192 天津医科大学第一中心医院,天津市急救医学研究所

通信作者: 曹书华, Email: caoshuh@sina.com

表 1 两组 ARDS 患者治疗前后 APACHE II 评分、RI、PaO₂/FiO₂ 及细胞因子水平比较(̄x ± s)

组别	时间	例数	APACHE II 评分(分)	RI	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
治疗组	治疗前	20	25.9 ± 6.9	4.7 ± 0.7	153.2 ± 46.6	570.2 ± 89.0	237.0 ± 26.1	98.5 ± 11.2
	治疗 24 h	20	20.1 ± 6.5 ^{ab}	4.0 ± 0.6 ^b	190.5 ± 38.8 ^b	553.0 ± 82.5	221.0 ± 22.9 ^{ab}	89.4 ± 11.0 ^b
	治疗 72 h	20	15.8 ± 5.0 ^{ab}	3.1 ± 0.5 ^{ab}	243.0 ± 55.6 ^{ab}	452.3 ± 66.3 ^{abc}	205.7 ± 20.5 ^{abc}	79.2 ± 9.0 ^{ab}
对照组	治疗前	20	24.0 ± 8.0	4.2 ± 0.5	140.9 ± 50.1	555.8 ± 90.7	236.5 ± 18.0	95.3 ± 11.7
	治疗 24 h	20	22.8 ± 7.4	4.0 ± 0.5	155.4 ± 48.9	548.6 ± 88.5	236.7 ± 16.9	89.4 ± 11.0
	治疗 72 h	20	19.0 ± 7.0 ^b	3.4 ± 0.4 ^b	179.9 ± 65.3 ^b	517.8 ± 111.2 ^{bc}	220.1 ± 18.4 ^{bc}	86.1 ± 9.7 ^{bc}

注:ARDS:急性呼吸窘迫综合征,APACHE II 评分:急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分,RI:呼吸指数,PaO₂/FiO₂:氧合指数, TNF-α:肿瘤坏死因子-α,IL-6:白细胞介素-6,IL-8:白细胞介素-8;与对照组同期比较,^aP<0.05;与本组治疗前比较,^bP<0.05;与本组治疗 24 h 比较,^cP<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 两组 ARDS 患者机械通气时间、住 ICU 时间、HVHF 次数及预后比较

组别	存活患者治疗情况(̄x ± s)				全部患者 28 d 预后[例(%)]			
	例数	机械通气时间(d)	住 ICU 时间(d)	HVHF(次)	例数	好转	死亡	未愈
治疗组	16	7.50 ± 4.51 ^a	16.25 ± 9.00	6.65 ± 4.48 ^a	20	16(80)	4(20)	0(0)
对照组	13	13.00 ± 7.57	17.10 ± 6.55	8.85 ± 4.25	20	11(55)	7(35)	2(10)

注:ARDS:急性呼吸窘迫综合征,ICU:重症监护病房,HVHF:高容量血液滤过;与对照组比较,^aP<0.05

IL-1、IL-6、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和 TNF-α 参与了 ARDS 的炎症反应,其中 TNF-α 处于炎症因子中的核心地位,能够刺激其他促炎细胞因子的生成,而 IL-6、IL-8 的生成及增高与 ARDS 预后存在明显的相关性^[5]。本研究中通过 HP 联合 HVHF 清除血液中各种细胞因子和炎症介质,恢复内稳态。

HVHF 作为一种体外治疗手段已从单纯的治疗急性肾衰竭(ARF)逐渐成为 ICU 抢救危重症患者的重要手段之一^[6]。近年有通过 HVHF 控制炎症反应如中毒性休克、MOF 的报道^[7]。HVHF 清除炎症介质的机制是通过对流和吸附的原理,降低对循环的干扰,提高溶质及炎症介质清除率,改善组织灌注和氧合,给予营养支持充分的液体环境^[8-9]。近年来研究发现,单纯进行 HVHF 后细胞因子的血浆浓度下降不明显,可能与细胞因子间的相互作用,电荷、膜亲水和疏水位点的影响,以及细胞因子与蛋白质相结合的特性有关。虽然增加总置换液量和采用大面积滤过膜可以提高细胞因子清除效果,然而,对流在滤过膜整体清除中仅占很小部分,炎症介质的清除主要是吸附清除,且滤过膜的吸附会快速饱和,因此,为了增加炎症介质的清除,只能增加更换血滤器的频率或者引入吸附剂。

HA330 大孔树脂血液灌流器的吸附剂具有吸附容量大、吸附速率快、机械强度高、相对吸附特异性等特点,可有效清

除中大分子炎症介质,降低器官损害,提高受损细胞的修复和再生^[10]。本研究结果证实,与单用 HVHF 相比,HP+HVHF 治疗 24 h 后,APACHE II 评分、RI 和 PaO₂/FiO₂ 均有明显好转,TNF-α、IL-6 和 IL-8 明显下降,说明单纯 HVHF 的治疗效果要迟于联合 HP。分析原因是由于在 ARDS 急性期进行 HP,细胞因子的峰值浓度显著降低,起到了“消峰”作用;同时,血液和肺泡、肺泡间隙中的炎症介质被直接或间接清除,当炎症介质减少到某个临界点时,一些免疫反应的旁路被完全关闭,炎症“瀑布”被阻断,炎症反应程度下降,有助于机体快速恢复免疫平衡状态^[11]。本研究还证实 HP 联合 HVHF 治疗可以明显缩短机械通气时间,减少 HVHF 次数,这就明显降低了 ARDS 患者的住院费用。本研究中观察到 HP 联合 HVHF 对住 ICU 时间和病死率影响不大,可能与两组患者合并症不同且病例数较少有关,还需要大样本的临床数据进行比较。

参考文献

[1] Kono K, Toda S, Hora K, et al. Direct hemoperfusion with a β₂-microglobulin-selective adsorbent column eliminates inflammatory cytokines and improves pulmonary oxygenation. *Ther Apher Dial*, 2009, 13: 27-33.

[2] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南 (2006). 中国危重病急救医学,

2006, 18: 706-710.

[3] Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American - European Consensus Conference on ARDS, part 2: ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med*, 1998, 24: 378-398.

[4] 陈世德, 李超乾. 多器官功能障碍综合征的免疫炎症反应机制研究进展. 中国危重病急救医学, 2007, 19: 636-637.

[5] Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med*, 2003, 31: S195-199.

[6] Rimmelé T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology*, 2012, 116: 1377-1387.

[7] Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, et al. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy: current status in Japan. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 47-53.

[8] 何阳杰. 血液透析与血液灌流防治蜂蜇中毒致多器官功能衰竭的临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19: 54-55.

[9] 瞿金龙, 李文放, 林兆奋. 连续性血液净化治疗肺外源性急性呼吸窘迫综合征的临床研究. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10: 543-546.

[10] 王国立. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗在严重脓毒症患者中的应用. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18: 228-230.

[11] 苟仲勇, 汤峰, 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.

(收稿日期:2012-05-02)

(本文编辑:李银平)