

连续性血液净化治疗危重哮喘的研究

徐磊 李智伯 高心晶 李军 张杰

【摘要】 目的 探讨连续性血液净化(CBP)治疗改善危重哮喘患者肺机械通气参数、细胞因子水平、血气分析结果的机制。比较应用碳酸氢盐置换液与乳酸盐置换液在以上方面的差别。**方法** 26例危重哮喘患者按随机数字表法分为对照组(10例)、碳酸氢盐 CBP 组(8例)、乳酸盐 CBP 组(8例),分别应用单纯机械通气、机械通气+碳酸氢盐置换液 CBP、机械通气+乳酸盐置换液 CBP 治疗 24 h,比较 3 种治疗方法对肺机械通气参数、血清细胞因子、血气分析、动脉血乳酸、电解质的影响。**结果** 碳酸氢盐 CBP 组、乳酸盐 CBP 组治疗 24 h 后肺机械通气参数改善,细胞因子水平下降,pH 值及氧分压得到改善;两种置换液对血清电解质、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血乳酸无明显影响。乳酸盐 CBP 组 pH 值明显高于碳酸氢盐 CBP 组(7.39±0.05 比 7.30±0.01, P<0.01),动脉血二氧化碳分压(PaCO₂, mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)明显低于碳酸氢盐 CBP 组(57.14±5.04 比 89.00±3.66, P<0.01)。**结论** 联合应用 CBP 治疗危重哮喘可以更快改善肺机械通气参数和血气分析结果,迅速降低细胞因子水平;乳酸盐置换液可以更好地改善 CO₂ 潴留。

【关键词】 危重哮喘; 连续性血液净化; 肺机械参数; 细胞因子

The study of continuous blood purification in severe asthma XU Lei, LI Zhi-bo, GAO Xin-jing, LI Jun, ZHANG Jie. Department of Intensive Care Unit, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
Corresponding author: XU Lei, Email: xl2268@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the mechanism that continuous blood purification (CBP) improve the lung mechanical ventilation parameters, cytokine levels and blood gas analysis results in severe asthma patients, and compare the differences in those parameters between bicarbonate and lactate displacement liquid. **Methods** According to the random number table, 26 severe asthma patients were allocated into control group (n=10), bicarbonate group (n=8) and lactate group (n=8). Twenty-four hours treatment with mechanical ventilation (control group), mechanical ventilation + CBP (bicarbonate group) or mechanical ventilation + CBP (lactate group) were conducted respectively. Lung mechanical ventilation parameters, serum cytokine level and blood gas analysis results, arterial blood lactate, and electrolytes level were compared among groups. **Results** After 24-hour CBP, the lung mechanical ventilation parameters were improved, cytokine levels were decreased, and pH value and partial pressure of oxygen were improved in bicarbonate group and lactate group. The two kinds of displacement liquid had no influence in arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial blood lactate, and serum electrolytes level. The pH value in lactate group was higher than that in bicarbonate group (7.39±0.05 vs. 7.30±0.01, P<0.01). The arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂, mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa) was lower in lactate group than that in bicarbonate group (57.14±5.04 vs. 89.00±3.66, P<0.01). **Conclusions** Combine CBP might improve the lung mechanical ventilation parameter, cytokine level and blood gas analysis more quickly in severe asthma treatment. The lactate displacement liquid improves the retention of carbon dioxide more.

【Key words】 Severe asthma; Continuous blood purification; Lung mechanical ventilation parameter; Cytokine

支气管哮喘(简称哮喘)是常见的慢性呼吸道疾病之一,近年来其患病率在全球范围内呈逐年增加的趋势。而危重哮喘恶化迅速,即使采用经典的药物治疗,甚至联合应用气管镜肺泡灌洗、全麻及肌松剂,以及气管插管、机械通气等技术,致残率、致死率仍非常高。因此,明确哮喘的发病机制,根据其发病机制进行进一步治疗,是改善致死性哮喘患

者预后的关键问题。本研究中对 26 例危重哮喘患者在常规治疗基础上采用连续性血液净化(CBP)治疗取得了较好的效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:采用前瞻性、随机、对照临床研究,选择本院重症医学科 2008 年 6 月 1 日至 2011 年 2 月 1 日收治的哮喘患者 26 例,男性 18 例,女性 8 例;年龄(38.69±12.45)岁。患者均有过敏性哮喘病史,发病时间(4.82±1.63)h。病因分析:12 例与家庭装修有关,7 例为病毒性感冒引起,3 例为油烟过敏,4 例为阿司匹林过敏。所有患者的诊断符合

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.008

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)项目(2009CB522702);天津市医药卫生科技基金项目(09KY05)

作者单位:300170 天津市第三中心医院 ICU

通信作者:徐磊,Email:xl2268@yahoo.com.cn

2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南》中关于危重哮喘的标准^[1]。入选患者均行气管插管机械通气治疗, 耐受镇静、肌松剂, 无慢性肝肾疾病, 无急、慢性心脑血管疾病。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗获得患者家属知情同意。

1.2 病例分组及治疗方法:按随机数字表法将患者分为 3 组, 根据 2008 年《支气管哮喘防治指南》进行治疗。机械通气模式及参数设定: 选用双水平气道正压通气(BiPAP)模式, 吸入氧浓度(FiO₂) < 0.60, 高水平压力(P_{high}) > 35 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa, 但仍不能保证有效的通气量), 高压持续时间(Thigh) 1.0 ~ 1.3 s, 通气频率(f) 20 次/min, 呼气末正压(PEEP)为内源性 PEEP(PEEPi)的 50% ~ 80%。CBP 采用颈内静脉置入血滤用的双腔导管, 治疗剂量为 20 ml·kg⁻¹·h⁻¹, 使用肝素钠注射液抗凝, 使活化凝血时间(ACT)维持在 180 ~ 220 s。对照组 10 例应用机械通气、气管镜肺泡灌洗(每日 1 次)、甲泼尼龙 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹、镇静用咪达唑仑 10 mg/h 等常规治疗 24 h。碳酸氢盐 CBP 组 8 例除常规治疗外, 加用 CBP 治疗 24 h, 置换液使用碳酸氢盐。乳酸盐 CBP 组 8 例除常规治疗外, 应用 CBP 治疗 24 h, 置换液使用乳酸盐。

1.3 观察指标及测定方法

1.3.1 呼吸指标:分别记录 3 组治疗前及治疗结束时的气道阻力(Raw)、PEEPi、平均气道压(P_{mean})、气道峰压(PIP)等肺机械通气参数。

1.3.2 血清细胞因子水平:分别留取 3 组治疗前及治疗结束时的静脉血标本, 应用定量双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-5(IL-5)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

1.3.3 水电解质、血气分析及动脉血乳酸:分别测定 3 组治疗前及治疗结束时电解质(K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺)、血气分析(pH 值、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉

血二氧化碳分压(PaCO₂)及动脉血乳酸含量。

1.3.4 机械通气时间:比较 3 组患者接受机械通气的

时间。
1.4 统计学处理:采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[M(Q_L, Q_U)]表示, 多组间比较应用方差分析, 两两比较采用 t 检验; P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基线水平(表 1 ~ 4):3 组患者治疗前肺机械通气参数 Raw、PEEPi、P_{mean}、PIP, 细胞因子 IL-5、TNF-α、GM-CSF, 电解质 Na⁺、K⁺、Cl⁻、Ca²⁺, 血气分析指标 pH 值、PaO₂、PaCO₂, 以及动脉血乳酸水平比较差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。

2.2 3 组治疗前后呼吸指标变化比较(表 1):3 组治疗后 Raw、PEEPi、P_{mean} 和 PIP 均较治疗前明显下降(P < 0.05 或 P < 0.01)。而且碳酸氢盐 CBP 组和乳酸盐 CBP 组 Raw、PEEPi、P_{mean}、PIP 均明显低于对照组(均 P < 0.01); 而 CBP 两组间比较无差异(均 P > 0.05)。

2.3 3 组治疗前后血细胞因子变化比较(表 2):3 组治疗后血 IL-5、TNF-α、GM-CSF 均较治疗前明显下降(P < 0.05 或 P < 0.01)。且碳酸氢盐 CBP 组和乳酸盐 CBP 组 IL-5、TNF-α、GM-CSF 均显著低于对照组(均 P < 0.01); 而 CBP 两组间比较无差异(均 P > 0.05)。

2.4 3 组治疗前后水电解质水平变化比较(表 3):3 组治疗前后水电解质水平差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。说明不同方式的治疗对患者电解质水平均无显著影响。

2.5 3 组治疗前后动脉血气分析及动脉血乳酸变化比较(表 4):3 组治疗后患者 pH 值、PaCO₂ 水平差异均有统计学意义(均 P < 0.01); 而 PaO₂、动脉血乳酸水平无明显变化(均 P > 0.05)。3 组间 pH 值两两比较差异均有统计学意义(P < 0.05 或 P < 0.01)。乳

表 1 不同治疗方法 3 组危重哮喘患者治疗前后肺机械通气参数变化比较

组别	例数	Raw($\bar{x} \pm s$, cm H ₂ O·L ⁻¹ ·s ⁻¹)		PEEPi($\bar{x} \pm s$, cm H ₂ O)		P _{mean} (cm H ₂ O)		PIP($\bar{x} \pm s$, cm H ₂ O)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前($\bar{x} \pm s$)	治疗后[M(Q _L , Q _U)]	治疗前	治疗后
对照组	10	61.36 ± 10.89	31.52 ± 4.67 ^a	22.71 ± 1.54	18.59 ± 1.70 ^b	19.70 ± 1.49	15.00(14.00, 16.00) ^b	33.30 ± 1.49	27.00 ± 1.33 ^b
碳酸氢盐 CBP 组	8	59.49 ± 7.54	15.88 ± 2.53 ^{ac}	24.36 ± 1.59	11.70 ± 1.29 ^{ac}	19.75 ± 1.39	10.50(10.00, 11.00) ^{ac}	33.13 ± 1.81	22.50 ± 1.20 ^{ac}
乳酸盐 CBP 组	8	60.59 ± 7.38	17.36 ± 2.33 ^{ac}	22.76 ± 1.88	11.28 ± 1.56 ^{ac}	20.00 ± 1.51	10.00(9.00, 11.00) ^{ac}	33.13 ± 1.13	22.63 ± 1.06 ^{ac}
F 值		0.100	56.670	2.660	65.440	0.100	26.050	0.042	41.160
P 值		0.908	0.000	0.091	0.000	0.904	0.000	0.959	0.000

注: CBP: 连续性血液净化, Raw: 气道阻力, PEEPi: 内源性呼气末正压, P_{mean}: 平均气道压, PIP: 气道峰压; 与本组治疗前比较, ^aP < 0.01, ^bP < 0.05; 与对照组比较, ^cP < 0.01; 1 cm H₂O = 0.098 kPa

表 2 不同治疗方法 3 组危重哮喘患者治疗前后血细胞因子变化及机械通气时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-5(ng/L)		TNF- α (ng/L)		GM-CSF(ng/L)		机械通气时间(h)
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	10	198.71 \pm 23.11	148.93 \pm 9.66 ^a	125.56 \pm 12.90	85.53 \pm 8.12 ^a	127.66 \pm 15.43	72.26 \pm 10.42 ^a	8.60 \pm 1.34
碳酸氢盐 CBP 组	8	192.46 \pm 20.49	97.45 \pm 15.99 ^{bc}	133.11 \pm 11.34	48.01 \pm 10.35 ^{bc}	124.93 \pm 13.39	28.12 \pm 6.49 ^{bc}	3.80 \pm 0.84 ^a
乳酸盐 CBP 组	8	189.46 \pm 20.32	94.51 \pm 13.59 ^{bc}	123.87 \pm 13.58	44.20 \pm 7.60 ^{bc}	132.58 \pm 12.17	31.26 \pm 9.32 ^{bc}	4.00 \pm 0.71 ^a
F 值		0.440	50.680	1.230	63.310	0.630	68.490	36.867
P 值		0.650	0.000	0.311	0.000	0.543	0.000	0.000

注:CBP:连续性血液净化,IL-5:白细胞介素-5,TNF- α :肿瘤坏死因子- α ,GM-CSF:粒-巨噬细胞集落刺激因子;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.01$

表 3 不同治疗方法 3 组危重哮喘患者治疗前后水电解质水平变化比较

组别	例数	Na ⁺ ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		K ⁺ ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		Cl ⁻ [M(Q _L , Q _T), mmol/L]		Ca ²⁺ ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	140.01 \pm 2.87	140.41 \pm 3.16	3.92 \pm 0.29	4.11 \pm 0.18	99.10(97.28, 102.00)	100.60(98.20, 102.38)	2.29 \pm 0.15	2.19 \pm 0.18
碳酸氢盐 CBP 组	8	139.21 \pm 3.12	139.25 \pm 2.70	3.94 \pm 0.27	3.95 \pm 0.20	100.80(98.45, 102.48)	102.05(98.85, 104.98)	2.16 \pm 0.14	2.20 \pm 0.16
乳酸盐 CBP 组	8	140.06 \pm 3.24	139.89 \pm 3.03	4.05 \pm 0.23	4.05 \pm 0.29	102.25(98.70, 105.70)	99.15(96.38, 106.35)	2.15 \pm 0.24	2.24 \pm 0.18
F 值		-0.150	0.110	-1.280	-0.090	0.000	0.040	-0.080	-0.120
P 值		0.885	0.692	0.214	0.473	0.999	0.748	0.934	0.748

注:CBP:连续性血液净化

表 4 不同治疗方法 3 组危重哮喘患者治疗前后动脉血气分析及血乳酸变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH 值		PaO ₂ (mm Hg)		PaCO ₂ (mm Hg)		动脉血乳酸(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	7.09 \pm 0.03	7.26 \pm 0.03 ^a	92.69 \pm 5.28	99.87 \pm 7.78	103.09 \pm 9.25	88.70 \pm 6.43 ^a	1.09 \pm 0.54	1.29 \pm 0.40
碳酸氢盐 CBP 组	8	7.11 \pm 0.02	7.30 \pm 0.01 ^{bc}	94.79 \pm 5.51	99.33 \pm 3.17	108.28 \pm 9.45	89.00 \pm 3.66 ^a	1.18 \pm 0.30	1.29 \pm 0.27
乳酸盐 CBP 组	8	7.06 \pm 0.05	7.39 \pm 0.05 ^{bcde}	97.54 \pm 6.26	100.40 \pm 3.49	106.36 \pm 8.65	57.14 \pm 5.04 ^{bcde}	1.24 \pm 0.27	1.45 \pm 0.33
F 值		3.420	21.340	1.630	0.090	0.750	99.560	0.290	0.672
P 值		0.050	0.000	0.218	0.919	0.485	0.000	0.752	0.521

注:CBP:连续性血液净化,PaO₂:动脉血氧分压,PaCO₂:动脉血二氧化碳分压;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与碳酸氢盐 CBP 组比较,^e $P < 0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

酸盐 CBP 组 PaCO₂ 显著低于对照组和碳酸氢盐 CBP 组(均 $P < 0.01$);而对照组和碳酸氢盐 CBP 组比较差异无统计学意义。

2.6 3 组机械通气时间比较(表 2):3 组患者间机械通气时间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。碳酸氢盐 CBP 组和乳酸盐 CBP 组机械通气时间明显短于对照组(均 $P < 0.01$),而 CBP 两组间无差异。

3 讨论

中度哮喘发作应予以氧疗、 β_2 受体激动剂、抗胆碱能制剂、激素治疗,而危重哮喘经上述治疗无效[其指征包括意识改变、呼吸肌疲劳、PaCO₂ \geq 45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)等]时应及时行机械通气治疗。可先采用经鼻(面)罩无创机械通气,若无效应及早改行气管插管机械通气。哮喘急性发作时机械通气需要较高的吸气压,可使用适当水平的 PEEP 治疗。而危重哮喘机械通气时往往需要过高的 PIP 和平台压才能维持正常通气容积,但又会

导致呼吸机相关性肺损伤(VILI)的发生^[2]。根据危重哮喘发作的细胞因子机制,应用 CBP 技术治疗可能减少 VILI,得到较好的结果。

研究表明,IL-5、GM-CSF、TNF- α 参与哮喘的发生^[3];IL-5、TNF- α 能强烈诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞明显增加^[4];而 T 细胞水平与哮喘的发生有明显相关性^[5]。哮喘中以气道高反应性为生理学标志,也是呼吸道慢性炎症的特征,表现为特异性 IgE 的产生,嗜酸粒细胞浸润,T 细胞的聚集,以及 I 型及 II 型辅助性 T 细胞平衡的细微改变^[6]。虽然肺组织的嗜酸粒细胞浸润是过敏性哮喘的特点,并且可被 IL-5 促进,但是在临床研究中,治疗性的抗 IL-5 抗体不能明显改善哮喘症状^[7]。然而,降低 IL-5 浓度可以大大减少循环嗜酸粒细胞计数,从而改善气道痉挛^[8]。

TNF- α 是一种在许多炎症性疾病中起重要作用的细胞因子,主要由巨噬细胞生成,可诱发血小板

活化因子及白细胞介素等的释放,促进气道内炎性细胞黏附、游走、浸润,从而引起组织损伤。在肺的内皮细胞中,TNF- α 诱导的黏附分子对于嗜酸粒细胞的聚集有着重要作用^[9]。Chai 等^[10]在研究中证实了 TNF- α 可以更好地通过调节肥大细胞颗粒诱导细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,来介导哮喘的发生。

GM-CSF 是在炎症反应过程中由损伤的内皮细胞释放的一种多肽类激素样造血生长因子。研究发现,GM-CSF 在各种炎症反应中具有调节作用,其可促进嗜酸粒细胞的生长、成熟、活化,延长其在外周组织的存活时间,增加嗜酸粒细胞的细胞毒性、黏附性和浸润能力^[11];GM-CSF 还能刺激单核细胞的存活,促进其分化为成熟的巨噬细胞,而巨噬细胞同样是过敏性哮喘气道炎症中重要的炎性细胞^[12]。

CBP 通过超滤、灌流、吸附等过程,在调节体液平衡的同时,清除各种代谢产物、毒物、药物和自身体内产生的各种致病性生物分子等,临床上已广泛应用于抢救危重患者,其清除溶质和调节水、电解质、酸碱平衡需要通过置换液来实现。目前临床上血滤液常用碳酸氢盐和乳酸盐、醋酸盐作为缓冲液。后两种置换液在肝脏、骨骼肌和肾脏中间接代谢为碳酸氢盐^[13]。有报道证实乳酸盐比醋酸盐置换液可以引起更少的并发症^[14]。

乳酸盐须经肝线粒体内 1:1 完全代谢转变为 HCO_3^- 而发挥缓冲作用,若不完全代谢则无缓冲作用。因此,严重的肝脏疾病无法转化乳酸盐^[15],而使肝脏成为新的乳酸输出者^[16]。有研究表明,乳酸盐置换液可以导致血乳酸水平的升高^[17]。但是本研究中患者无严重肝病,结果提示不论是用乳酸盐还是碳酸氢盐置换液,动脉血乳酸水平均无变化,这一结论与 Agarwal 等^[18]的实验结果一致。

本研究结果提示使用碳酸氢盐置换液不能降低 PaCO_2 ,而乳酸盐可明显改善 CO_2 潴留。原因是碳酸氢盐置换液以 HCO_3^- 为缓冲基,与血中 H^+ 结合,产生 CO_2 和 H_2O ,而此时由于通气功能尚未恢复,造成 CO_2 相对潴留。乳酸盐须经肝脏代谢, HCO_3^- 生成相对缓慢,不会造成短期内 CO_2 潴留。

在其他指标监测中,两种置换液对电解质无影响。因此,在危重哮喘的 CBP 治疗中,乳酸盐置换液较碳酸氢盐置换液能更好地缓解 CO_2 潴留,改善酸碱失衡。

上述实验可以证实,CBP 治疗可以降低血清 IL-5、GM-CSF、TNF- α 水平,缓解气道阻塞,降低

机械通气支持水平,从而减少 VILI 发生率,缩短机械通气时间,而乳酸盐置换液可以更好地缓解 CO_2 潴留。对于危重哮喘应根据病情综合救治,联合应用 CBP 技术,以更快缓解症状,减少并发症。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案). 中华哮喘杂志(电子版),2008,2:3-13.
- [2] Conrad SA, Zhang S, Arnold TC, et al. Protective effects of low respiratory frequency in experimental ventilator-associated lung injury. *Crit Care Med*, 2005, 33:835-840.
- [3] Pukelsheim K, Stoeger T, Kutschke D, et al. Cytokine profiles in asthma families depend on age and phenotype. *PLoS One*, 2010, 5: e14299.
- [4] Machura E, Mazur B, Rusek-Zychma M, et al. Cytokine production by peripheral blood CD4^+ and CD8^+ T cells in atopic childhood asthma. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010:606139.
- [5] Calderon C, Rivera L, Hutchinson P, et al. T-cell cytokine profiles are altered in childhood asthma exacerbation. *Respirology*, 2009, 14:264-269.
- [6] Larché M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111:450-463.
- [7] Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176:1062-1071.
- [8] Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*, 2008, 358:1215-1228.
- [9] Wong CK, Wang CB, Li ML, et al. Induction of adhesion molecules upon the interaction between eosinophils and bronchial epithelial cells: involvement of p38 MAPK and NF- κ B. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6:1859-1871.
- [10] Chai OH, Han EH, Lee HK, et al. Mast cells play a key role in Th2 cytokine-dependent asthma model through production of adhesion molecules by liberation of TNF- α . *Exp Mol Med*, 2011, 43:35-43.
- [11] Muessel MJ, Scott KS, Friedl P, et al. CCL11 and GM-CSF differentially use the Rho GTPase pathway to regulate motility of human eosinophils in a three-dimensional microenvironment. *J Immunol*, 2008, 180:8354-8360.
- [12] Metcalf D. Cellular hematopoiesis in the twentieth century. *Semin Hematol*, 1999, 36:5-12.
- [13] Davenport A. Replacement and dialysate fluids for patients with acute renal failure treated by continuous veno-venous haemofiltration and/or haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*, 2004, 144:317-328.
- [14] Agarwal B, Kovari F, Saha R, et al. Do bicarbonate-based solutions for continuous renal replacement therapy offer better control of metabolic acidosis than lactate-containing fluids?. *Nephron Clin*

- Pract, 2011, 118: c392-398.
- [15] McLean AG, Davenport A, Cox D, et al. Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction. *Kidney Int*, 2000, 58: 1765-1772.
- [16] Murphy ND, Kodakat SK, Wendon JA, et al. Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation. *Crit Care Med*, 2001, 29: 2111-2118.
- [17] Hilton PJ, Taylor J, Forni LG, et al. Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. *QJM*, 1998, 91: 279-283.
- [18] Agarwal B, Kovari F, Saha R, et al. Do bicarbonate-based solutions for continuous renal replacement therapy offer better control of metabolic acidosis than lactate-containing fluids?. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118: c392-398.

(收稿日期:2012-02-16)

(本文编辑:李银平)

·病例报告·

庆大霉素胸腔冲洗致急性肝肾衰竭 1 例

崔可 林荣海 陈中腾 周益萍

【关键词】庆大霉素；肝衰竭；肾衰竭；胸腔冲洗

成功救治 1 例庆大霉素胸腔冲洗致急性肝肾衰竭患者,报告如下。

1 病例简介

患者男性,63 岁,因胸部外伤后疼痛 3 h,于 2011 年 3 月 26 日入院。入院诊断:多发伤(右侧气胸、右侧第 1~8、10 肋骨骨折、左侧第 6 肋骨骨折、右侧锁骨骨折、两侧创伤性湿肺);急性呼吸衰竭;失血性休克;乙型肝炎肝硬化。入院后患者因反复出现右侧大量血胸,分别于 3 月 26 日及 3 月 29 日行开胸探查止血,术后右胸腔未见活动性出血,血压平稳,但呼吸困难,行机械辅助通气,24 h 尿量 2500~3000 ml。末次术后第 1 d 辅助检查:丙氨酸转氨酶 295 U/L,天冬氨酸转氨酶 613 U/L,总胆红素 41 $\mu\text{mol/L}$,血肌酐 44 $\mu\text{mol/L}$ 。患者于 4 月 2 日出现发热,胸腔引流液呈脓性,胸腔积液常规检查示白细胞明显升高,考虑胸腔感染。静脉滴注(静滴)万古霉素 1 g, 12 h 1 次;庆大霉素 80 kU 加 500 ml 生理盐水胸腔内持续冲洗,6 h 1 次。4 月 7 日出现尿量减少至无尿,巩膜及皮肤黄染,腹胀,全身水肿,膀胱压力 26 cm H_2O (1 cm H_2O = 0.098 kPa),血肌酐上升至 302 $\mu\text{mol/L}$,总胆红素 123 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素/总胆红素比值

0.62,考虑庆大霉素致急性肾衰竭。停用庆大霉素冲洗,给予持续床边血液滤过透析、护肝、退黄等治疗。患者全身皮肤黄染明显加重,昏睡,腹胀,凝血功能差,总胆红素持续升至 450~525 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素/总胆红素比值 0.57,丙氨酸转氨酶 48 U/L,天冬氨酸转氨酶 75 U/L,凝血酶原时间(PT)24~35 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)70~75 s,给予联合人工肝支持治疗,2 d 1 次。5 月 11 日患者总胆红素开始呈下降趋势,皮肤黄染及腹胀减轻,意识状态转清,停用人工肝支持,但仍无尿,继续床边血液滤过透析。5 月 20 日患者开始逐步脱离呼吸机,腹胀明显减轻,但仍无尿。5 月 26 日停止床边血液滤过透析,改为间断血液透析治疗,2 d 1 次。拔出患者气管套管后,呼吸、咳嗽顺畅。6 月 23 日尿量开始增多,每日由 350 ml 逐渐增至 900 ml。7 月 1 日复查血肌酐 282 $\mu\text{mol/L}$,停止血液透析后,患者 24 h 尿量在 1000 ml 左右。7 月 5 日患者好转出院,半个月后门诊随访,24 h 尿量在 1000 ml 以上,无水肿,复查血肌酐 184 $\mu\text{mol/L}$ 。

2 讨论

庆大霉素为氨基糖苷类抗菌药物,对革兰阴性杆菌及葡萄球菌、肠球菌等有良好的抗菌活性,以往也用于外科切口冲洗。近年来,在院内多重耐药菌感染流行情况下,该药仍保持较低的耐药率,当前临床上仍作为一线抗菌药物使用。庆大霉素的不良反应主要有肾毒性和耳

毒性,可引起胆红素及转氨酶升高。

庆大霉素局部给药一直存在争议,早期研究显示,心脏手术中用庆大霉素溶液冲洗纵隔,当血清浓度在 8 mg/L 以上即有肾毒性^[1]。对腹腔手术中使用氨基糖苷类冲洗液的药代动力学进行研究,同等剂量的药物经腹腔冲洗和静脉给药后,二者血药浓度无显著性差异,显示腹膜对氨基糖苷类抗菌药物有良好的吸收能力,而持续局部给药更使药物的血清谷浓度 > 2 mg/L 的时间延长,导致肾损伤,故建议对有肾损伤因素者禁用该类药物进行胸、腹腔冲洗^[2]。本例患者存在肝肾损伤的病理基础,在出现胸腔感染后不适当使用大剂量庆大霉素溶液持续冲洗,使药物经胸膜持续吸收,同时药物经肝肾代谢时间延迟,导致庆大霉素血清谷浓度时间延长,与万古霉素联用也产生叠加效应,增加了肾毒性,导致肾衰竭。

参考文献

- [1] Kopel ME, Riemersma L, Finlayson DC, et al. Gentamicin solution for mediastinal irrigation: systemic absorption, bactericidal activity, and toxicity. *Ann Thorac Surg*, 1989, 48: 228-231.
- [2] Ericsson CD, Duke JH Jr, Pickering LK. Clinical pharmacology of intravenous and intraperitoneal aminoglycoside antibiotics in the prevention of wound infections. *Ann Surg*, 1978, 188: 66-70.

(收稿日期:2012-02-28)

(本文编辑:李银平)