

· 论著 ·

连续性血液滤过对重症急性胰腺炎诱发组织器官损害的保护作用

杨朝晖 杨军 汪勇俊

【摘要】目的 探讨连续性静-静脉血液滤过(CVVH)对重症急性胰腺炎(SAP)诱发组织器官损害的保护作用。**方法** 37例SAP患者随机分为CVVH治疗组(22例)和对照组(15例)。对照组采用常规综合治疗方法, CVVH治疗组在常规综合治疗的同时进行CVVH治疗。两组均同时监测血内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素- 1β (IL- 1β)、C-反应蛋白(CRP)及淀粉酶(AMS)、脂肪酶(Lip)水平,并进行血、尿液和滤出液的常规检查,同时观察肺、肝、肾、心和脑等脏器功能。**结果** CVVH治疗组对脏器组织的保护作用优于对照组,可改善体内炎症状态,病死率(18.2%)较对照组(33.3%)低($P < 0.05$),平均住院时间为(18.3 \pm 5.7)d,亦短于对照组(27.5 \pm 8.6)d。**结论** CVVH对SAP诱发的组织器官的损害具有保护作用。

【关键词】 连续性静-静脉血液滤过; 胰腺炎,急性,重症; 器官保护

中图分类号:R657.51;R459.5 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)04-0232-03

Protective effect of continuous veno-venous hemofiltration on tissue and organ damage in patients with severe acute pancreatitis YANG Zhao-hui*, YANG Jun, WANG Yong-jun. *The General Hospital of Tianfu Coal Bureau, Chongqing 400704, China

【Abstract】Objective To explore the protective effect of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) on tissue and organ damage induced by severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Thirty-seven SAP patients were randomly divided into CVVH group ($n=22$) and control group ($n=15$). Patients in control group were treated with conventional therapy, while patients in CVVH group were treated with conventional therapy combined with CVVH. Serum amylase (AMS) and lipase (Lip), the plasma levels of endotoxin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β), and C-reactive protein (CRP), and faecal occult blood test and blood serum leukocyte were determined. Functions of brain, kidney, liver, heart and lung were observed. **Results** The treatment effect was better in CVVH group than that in normal group. The mortality rate was lower and the number of hospitalization day was decreased in CVVH group than those in normal group, they were 18.2% vs. 33.3% and (18.3 \pm 5.7)days vs. (27.5 \pm 8.6)days. **Conclusion** CVVH has a significant protective effect against tissue and organ damage induced by SAP.

【Key words】 continuous veno-venous hemofiltration; severe acute pancreatitis; organ protection

CLC number: R657.51; R459.5 Document code: A Article ID: 1003-0603(2004)04-0232-03

重症急性胰腺炎(SAP)是临床上常见的消化系统急症之一,其病情凶险,易并发其他系统或脏器的损伤,病死率仍居高不下。手术治疗可加重内环境紊乱及胰腺组织坏死,并增加手术并发症及感染机会,使病死率高达30%~40%^[1]。因此,目前仍以抑制胰液分泌,纠正水、电解质紊乱,控制感染和预防并发症等综合性措施为SAP的主要治疗手段,但这些措施并非完全成熟及有效。随着急性胰腺炎发病机制研究的进展,各种炎性介质的致病作用日益受到重视,为此我们从2000年起开展了SAP的连续性

基金项目:重庆市天府矿务局重点科研项目(TMK2002-10)

作者单位:400704 重庆市天府矿务局总医院(杨朝晖,杨军);重庆市西郊医院(汪勇俊)

作者简介:杨朝晖(1966-),男(汉族),四川省广安人,副主任医师,重庆市煤炭学会医学专业委员会副主任,从事消化系统疾病的临床与科研工作,获重庆市煤炭管理局和天府矿务局科技奖各1项,已发表论文20余篇。

静-静脉血液滤过(CVVH)治疗,以探讨CVVH对患者生存率的影响及对机体组织器官的保护作用。

1 资料与方法

1.1 对象与分组:37例SAP患者均为住院患者,男22例,女15例;年龄25~68岁,平均(44.6 \pm 15.4)岁;患者分别经血、尿及胸腔积液检查发现淀粉酶(AMS)升高,经CT、B超检查胰腺形态学异常。患者入院48h内急性生理学与慢性健康状况系统I(APACHE I)评分均 ≥ 8 分,发病至入院时间4h~5d。病因:胆道疾病17例,饮酒12例,暴食6例,原因不明2例。将患者随机分成两组治疗:CVVH治疗组22例,常规治疗对照组15例。两组患者入院时基本情况见表1。

1.2 SAP的常规综合治疗:两组患者均采用以下基本治疗方式,包括:①抑制胰液分泌:常规应用法莫替丁、5-氟尿嘧啶(5-FU)及胞二磷胆碱,必要

时应用生长抑素;②营养支持:入院 1~2 d 内以纠正循环及内环境紊乱为主,待其稳定后,对腹腔液渗出较多的患者行穿刺引流和全胃肠外营养,每日输注 1~2 U 血浆或 10~20 g 白蛋白;③改善微循环:早期应用低分子右旋糖酐;④预防及控制感染:选择在胆汁中浓度较高、且能进入胰腺组织而胃肠道不易吸收的抗生素。

1.3 CVVH 方法:CVVH 组患者在接受上述综合治疗的同时,立即加用 CVVH 治疗。进行中心静脉或外周静脉置管建立血管通路,使用 Baxter BM25 连续性血液净化系统,AV600 型(Fresenius)聚砜膜血滤器,膜面积 1.4 m²。置换液总量 50~60 L/次,置换液流量 2 000~3 000 ml/h,均以前稀释方式输入,持续 20~24 h,血流量 150~200 ml/min,根据每例患者的病情调整超滤量。每例患者根据病情需要治疗 3~6 次,均采用低分子肝素抗凝,治疗前后动脉端取血标本。

1.4 观察指标:记录患者每次治疗后的超滤液量及每日出入量;定期监测患者血 AMS、脂肪酶(Lip)、内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)和 C-反应蛋白(CRP)水平;检查粪潜血、血白细胞、尿和滤出液常规及生化变化;观察肝、肾、心、脑、肺等脏器功能及腹部体征。

1.5 统计学处理:计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用团体 *t* 检验,全部数据用 SAS 软件包进行分析。

2 结果

2.1 CVVH 对脏器和组织的保护作用:CVVH 组临床治疗期间共发生器官功能障碍 10 例次,发生率为 45.5%;而对照组为 24 例次,发生率为 160.0%,

两组间差异有非常显著性意义($P<0.01$)。对照组尤其以急性肾功能衰竭(ARF)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及心血管功能障碍的发生率显著高于 CVVH 组(P 均 <0.01),同时易并发肝功能障碍、胰性脑病及弥散性血管内凝血(DIC)等危重并发症。经 CVVH 治疗后 SAP 患者的胸、腹腔积液消退时间缩短,住院时间减少,病死率明显低于对照组(P 均 <0.05)。见表 2。

2.2 CVVH 对 SAP 患者内环境的改善作用:随着治疗时间的延长,两组患者血 AMS、Lip、内毒素、TNF- α 、IL-1 β 及 CRP 水平均降低,但 CVVH 组降低更明显,以治疗 72 h 后降幅最大;两组血肌酐、尿素氮均升高,但对照组升高更明显(P 均 <0.05);两组血浆白蛋白水平在 10 d 后也有所下降,但幅度不明显;两组纤维蛋白原均逐渐降低,以 CVVH 组降低更显著,差异有显著性意义($P<0.05$);CVVH 组血糖、总胆红素逐步降低,而血钙逐步升高,与同期对照组相比差异均有显著性意义(P 均 <0.05)。见表 3。

3 讨论

SAP 临床表现凶险,预后差。其病理机制是胰酶(糜蛋白酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶、磷脂酶 A₂、脂肪酶及缓激肽)活化,消化、溶解胰腺自身组织,并且进入循环,引起多脏器和组织的损害,成为急性胰腺炎的多种并发症和致死原因^[2]。在组织损伤过程中,各种炎症细胞释放出大量炎症介质和细胞因子^[3]。这些毒性物质致使胰腺血液循环障碍,导致胰腺炎的恶性发生、发展,并且引起全身炎症反应综合征(SIRS)、血管弥漫性损伤,使全身内皮细胞和实质细胞损伤,最终导致机体对炎症介质反应失控,转

表 1 SAP 患者基本情况

Tab. 1 General data of the patients with SAP

组别	例数 (例)	APACHE I 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	发热 (例(%))	胸、腹腔积液 (例(%))	血 AMS>500 U/L (例(%))	血 Lip>600 U/L (例(%))	血白细胞> 15 $\times 10^9$ /L (例(%))	血肌酐> 110 μ mol/L (例(%))	血尿素氮> 7.6 mmol/L (例(%))	低钙血症< 2.0 mmol/L (例(%))	高糖血症> 11.1 mmol/L (例(%))
CVVH 组	22	14.8 \pm 4.5	11(50.0)	9(40.9)	20(90.9)	14(63.6)	18(81.8)	4(18.2)	8(36.4)	10(45.5)	10(45.5)
对照组	15	14.6 \pm 4.7	7(46.7)	6(40.0)	14(93.3)	9(60.0)	12(80.0)	3(20.0)	5(33.3)	7(46.7)	6(40.0)

表 2 CVVH 组与对照组疗效比较

Tab. 2 Comparison on treatment efficiency between CVVH group and control group

组别	例数 (例)	病死率 (例(%))	ARF (例(%))	ARDS (例(%))	心血管功能障碍 (例(%))	肝功能障碍 (例(%))	消化道出血 (例(%))	胰性脑病 (例(%))	DIC (例(%))	胸、腹腔积液持续时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	住院时间 ($\bar{x}\pm s$,d)
CVVH 组	22	4(18.2)*	1(4.5)**	0(0)**	2(9.1)**	3(13.6)*	4(18.2)	0(0)*	0(0)*	7.8 \pm 3.5*	18.3 \pm 5.7*
对照组	15	5(33.3)	6(40.0)	5(33.3)	4(26.7)	4(26.7)	2(13.3)	2(13.3)	1(6.7)	14.2 \pm 5.6	27.5 \pm 8.6

注:与对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 两组患者内环境的改善比较($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison on homeostasis amelioration between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	白细胞($\times 10^9/L$)	血 AMS(U/L)	血 Lip(U/L)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮(mmol/L)	内毒素(kEU/L)	TNF- α (ng/L)
CVVH 组	治疗前	17.3 \pm 0.4	692 \pm 273	947 \pm 302	108 \pm 21	7.2 \pm 1.3	0.22 \pm 0.14	80.2 \pm 17.3
	3 d 后	13.2 \pm 0.2	301 \pm 93* *	453 \pm 201*	115 \pm 28	7.6 \pm 1.5	0.12 \pm 0.06*	55.4 \pm 10.9*
	10 d 后	0.8 \pm 0.2*	170 \pm 68* *	272 \pm 98* *	120 \pm 32	7.9 \pm 1.4	0.09 \pm 0.03* *	33.5 \pm 10.1* *
对照组	治疗前	16.8 \pm 0.6	680 \pm 285	949 \pm 304	109 \pm 24	7.1 \pm 1.6	0.22 \pm 0.14	80.0 \pm 17.6
	3 d 后	15.3 \pm 0.3	516 \pm 144 Δ	868 \pm 323 Δ	178 \pm 61 Δ	11.7 \pm 1.5* Δ	0.21 \pm 0.11 Δ	76.4 \pm 13.5
	10 d 后	11.5 \pm 0.5* Δ	304 \pm 103* Δ	795 \pm 215 $\Delta\Delta$	225 \pm 78* Δ	12.1 \pm 1.5* Δ	0.17 \pm 0.10 $\Delta\Delta$	65.1 \pm 11.8* $\Delta\Delta$
组别	时间	IL-1 β (ng/L)	纤维蛋白原(g/L)	CRP(mg/L)	总胆红素(mmol/L)	白蛋白(g/L)	血糖(mmol/L)	血钙(mmol/L)
CVVH 组	治疗前	44.2 \pm 7.9	4.1 \pm 1.1	243 \pm 18	44 \pm 9	40.3 \pm 3.7	14.3 \pm 6.8	1.9 \pm 0.7
	3 d 后	34.4 \pm 6.3*	3.5 \pm 0.8	161 \pm 15*	35 \pm 7*	38.6 \pm 4.1	9.1 \pm 3.9	2.1 \pm 0.8
	10 d 后	25.2 \pm 5.3* *	3.0 \pm 0.8*	112 \pm 11*	31 \pm 6*	38.1 \pm 3.5	7.3 \pm 2.9*	2.3 \pm 0.7*
对照组	治疗前	43.9 \pm 7.7	4.0 \pm 1.2	242 \pm 20	44 \pm 8	40.5 \pm 3.6	14.1 \pm 6.6	1.9 \pm 0.8
	3 d 后	39.5 \pm 3.8	3.8 \pm 1.0	235 \pm 23 Δ	48 \pm 11 Δ	39.4 \pm 4.2	12.2 \pm 5.6	1.8 \pm 0.7
	10 d 后	37.4 \pm 6.6 $\Delta\Delta$	3.4 \pm 0.9	206 \pm 14 $\Delta\Delta$	45 \pm 12 Δ	38.9 \pm 4.0	12.9 \pm 5.5 Δ	2.0 \pm 0.8 Δ

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 CVVH 组相应时间点比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

为休克及多器官衰竭(MOF)^[4]。传统的 SAP 治疗是以抑制胰液分泌,纠正水、电解质紊乱,控制感染和预防并发症及手术等为主要手段。但临床实践证明,手术治疗不能终止 SAP 的病理过程,仅能部分改善全身中毒症状,并可因麻醉意外、术后感染或手术并发症,以及手术过程致内环境紊乱、胰腺组织坏死加重等因素,使病死率反而上升^[5]。而 SAP 的“非手术综合治疗体系”迄今为止其疗效并不肯定,病死率仍在 30% 以上^[2]。本研究中,单用非手术综合治疗组 SAP 患者病死率高达 33.3%;而加用 CVVH 治疗组患者的病死率仅为 18.2%,表明 CVVH 能够提高患者的抢救成功率,在 SAP 患者的治疗中起着重要作用。

CVVH 具有强大的对流、弥散和吸附作用,能迅速降低血胰酶浓度,减轻胰液对组织器官的直接化学损伤,并遏制由此引起炎性介质对组织器官的再次损害^[6]。在研究中我们发现,两组患者在治疗前随血 AMS 及 Lip 浓度的增加均伴有白细胞、内毒素、TNF- α 、IL-1 β 等炎症介质及 CRP 的升高;而治疗后随血 AMS、Lip 浓度的下降,上述指标也逐渐下降,其中 CVVH 组改变尤为明显;且两组胸、腹腔积液持续时间在 CVVH 组亦明显短于对照组。可见 CVVH 能有效减轻 SAP 引起 SIRS 的程度。

清除体内细胞因子和炎症介质是 CVVH 治疗的另一主要作用。循环内的内毒素、TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎性介质属大分子物质,而 CVVH 具有清除大、中分子物质的能力。CVVH 可通过对流、弥散、吸附等作用,迅速清除体内循环内瀑布样连锁放

大效应而产生的炎性介质,有效降低其血中水平,减轻对肺、肾、心、肝和脑的损伤程度^[7]。事实上,我们在研究中也观察到, CVVH 治疗除了降低 AMS、LPS、总胆红素、肌酐、尿素氮和血糖外,并有强大的降低内毒素、IL-1 β 、TNF- α 、纤维蛋白原等的能力,对 ARF、心血管功能障碍、肝功能障碍的发生都有明显抑制作用,且能避免胰性脑病、ARDS 和 DIC 的发生。此外, CVVH 还具有稳定血流动力学的作用,既能迅速清除体内多余的水分,同时又能补足有效循环的血容量,保持内环境的相对稳定,预防或减轻 SAP 的并发症。故采用 CVVH 治疗 SAP 能缩短病程,改善预后,提高抢救的成功率。

参考文献:

- King A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis[J]. Gut, 1997, 40: 11-14.
- Andrulli A, Perri F, Annese V. Guidelines for treatment of acute pancreatitis[J]. Gut, 1999, 44: 579-580.
- 王今达. 脓毒症: 感染性 MODS 的预防[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(8): 453-455.
- van Bommel E F H, Boury N D, Snorntu T, et al. Acute daily tie support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration[J]. Am J Nephrol, 1995, 15: 192.
- Armbruster C, Kwiwane K S. Multicenter study of deatu from acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 1994, 81: 1697-1702.
- Bassic N G, Briani G, Vesentini S, et al. Continuous peritoneal dialysis in acute experimental, pancreatitis in dogs [J]. Int J Pancreatol, 1989, 5: 69-75.
- Tran D D, Guesta M A. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 1992, 87: 604-608.

(收稿日期: 2003-05-15 修回日期: 2004-03-17)

(本文编辑: 李银平)