

基于改良 Aquarius CRRT 实现血浆胆红素吸附 联合 CVVH 的疗效分析

彭小贝 赵双平 刘雨露

(中南大学湘雅医院重症医学科, 湖南 长沙 410078)

【摘要】 目的 观察改良日机装 Aquarius 连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 实现血浆胆红素吸附 (BA) 联合连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 的疗效。方法 收集 2014 年 2 月至 2016 年 7 月在中南大学湘雅医院重症医学科住院的高胆红素血症患者 8 例, 所有患者均给予基本内科综合治疗, 同时在此基础上实施 BA 联合 CVVH 治疗共 25 例次。观察患者治疗前后白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 等肝功能指标及凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原活动度 (PTA)、国际标准比值 (INR) 等凝血指标和血常规 [白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)] 的变化, 以及电解质和不良反应发生情况。结果 治疗后 1 h ALB (g/L: 26.84 ± 4.07 比 29.46 ± 3.78) 和治疗后 1 h、24 h TBil、DBil 均较治疗前明显降低 [TBil ($\mu\text{mol/L}$): 262.81 ± 88.85 , 297.26 ± 96.64 比 357.57 ± 121.86 , DBil ($\mu\text{mol/L}$): 129.84 ± 42.24 , 141.60 ± 49.60 比 173.76 ± 56.22], 治疗后 1 h PT 较治疗前明显延长 (s: 20.97 ± 8.66 比 16.59 ± 2.70), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 而治疗前后 ALT、AST、APTT、PTA、INR、WBC、PLT 和电解质水平 (K^+ 、 Na^+) 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结论 在不改变现有设备硬件的情况下, 对日机装 Aquarius CRRT 血液净化装置进行改良实现 BA 后再序贯进行 CVVH 治疗, 充分发挥了两种模式的治疗作用, 可以达到清除胆红素及水溶性毒素的目的。

【关键词】 连续性肾脏替代治疗; 胆红素吸附; 连续性静脉-静脉血液滤过

An analysis on therapeutic effect of basically using modified Aquarius continuous renal replacement therapy to realize plasma bilirubin adsorption combined with sequential continuous vein to vein hemofiltration
Peng Xiaobei, Zhao Shuangping, Liu Yulu. Department of Critical Care Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China

Corresponding author: Peng xiaobei, Email: 894859580@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic efficacy of basically using modified Aquarius continuous renal replacement therapy (CRRT) to realize bilirubin adsorption (BA) combined with sequential continuous vein to vein hemofiltration (CVVH). **Methods** Eight patients with hyper-bilirubinemia admitted to Department of Critical Care Medicine in Xiangya Hospital of Central South University during February 2014 and July 2016 were enrolled, they were given basic comprehensive medical treatments, and in the mean time, BA combined with CVVH were carried out, totally 25 case times. The levels of albumin (ALB), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) etc. liver function indexes, blood coagulation indexes such as prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin activity (PTA), international standard ratio (INR), routine blood indicators white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), electrolytes were observed before and after treatment, and adverse reactions were recorded. **Results** After treatment for 1 hour, ALB (g/L: 26.84 ± 4.07 vs. 29.46 ± 3.78) and TBil, DBil after treatment for 1 hour, 24 hours were lower than those before treatment [TBil ($\mu\text{mol/L}$): 262.81 ± 88.85 , 297.26 ± 96.64 vs. 357.57 ± 121.86 , DBil ($\mu\text{mol/L}$): 129.84 ± 42.24 , 141.60 ± 49.60 vs. 173.76 ± 56.22]; after treatment for 1 hour, PT was significantly longer compared with that before treatment (s: 20.97 ± 8.66 vs. 16.59 ± 2.70), the difference being statistically significant (all $P < 0.05$); while the level differences between pre- and post-treatment were not statistically significant (all $P > 0.05$) in ALT, AST, APTT, PTA, INR, WBC, PLT and electrolyses (K^+ , Na^+). **Conclusions** Using the Japanese modified Aquarius CRRT blood purification device without changing its hard-ware to realize plasma BA and then combined with sequential CVVH therapy can fully play their roles in eliminating bilirubin and water-soluble toxins for treatment of patients with hyper-bilirubinemia.

【Key words】 Continuous renal replacement therapy; Continuous vein to vein hemofiltration; Bilirubin adsorption

胆红素吸附 (BA) 联合连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 治疗是一种新型组合型人工肝支持

系统 (ALS), 近年来在临床应用得越来越多。这种联合治疗方法既能清除胆红素及水溶性毒素, 又能明显减少血浆用量, 缓解了血浆供应紧张的问题, 通常用于急性肝衰竭 (ALF) 的治疗^[1-2]。2014 年

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.015

基金项目: 湖南省科技基金建设项目 ([2012] 1493)

通讯作者: 彭小贝, Email: 894859580@qq.com

2 月至 2016 年 7 月,本科利用 Aquarius 连续性肾脏替代治疗(CRRT)的设计特点,在不改变设备硬件的情况下,运用 3 根特制连接管对治疗管路进行改装,串联胆红素吸附器,实现了床旁血浆 BA 联合 CVVH 治疗 25 例次,取得满意效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2014 年 2 月至 2016 年 7 月在中南大学湘雅医院重症医学科住院的高胆红素血症患者 8 例,其中男性 4 例,女性 4 例;年龄 15~56 岁,平均(32.12±12.43)岁。重症感染 2 例,妊娠合并急性脂肪肝 2 例,多器官功能衰竭(MOF)1 例,重症肝炎 1 例,系统性红斑狼疮 1 例,热射病 1 例。所有患者均采用卧床休息,补充能量,给予维生素、甘草酸类等基本内科综合治疗措施,同时在此基础上实施 BA 联合 CVVH 治疗共 25 例次。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.3 技术原理:完成血浆吸附治疗模式需要 3 个蠕动泵(血泵、分浆泵、回浆泵)。首先转动血泵将血液引入血浆分离器,分浆泵将血液分离成有形成分和血浆,再将血浆引入特异性吸附器对血浆中的胆红素进行特异性吸附后利用回浆泵将吸附后的血浆回输至患者体内。目前日机装 Aquarius CRRT 血液净化装置本身已具备 4 个蠕动泵(血泵、前稀释置换液泵、后稀释置换液泵、废液泵)。与血浆治疗专用设备相比,两者都具有液体加热器以及必要的压力、气泡、漏血监测部件、称重系统,但 Aquarius CRRT 血液净化装置无法实现血浆吸附功能。考虑到 CVVH 与血浆置换(PE)具有相同的原理,即通过膜式分离器滤出血浆或超滤液,再根据液体平衡原理补充置换液或新鲜血浆。因此,本研究选用日机装 Aquarius CRRT 血液净化装置,在不改变设备硬件的情况下扩展应用原有的治疗模式,增加 3 根特制连接管转换蠕动泵角色功能,并串联珠海健帆 BS330 胆红素吸附柱,实现血浆 BA 治疗。其治疗模式原理如图 1。

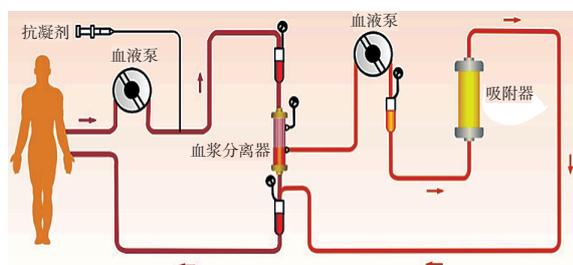


图 1 改装后的血浆 BA 示意图

1.4 治疗方法:先行 BA 治疗,所有患者采用 Seldinger 技术经颈内静脉或股静脉置入单针双腔导管建立临时血管通路。血浆吸附设备采用德国日机装 Aquarius CRRT 装置,血浆滤过器为聚砜膜滤过器(0.6 m²),BA 采用珠海健帆生物科技股份有限公司生产的 BS 330 型胆红素吸附柱,抗凝方式根据患者凝血功能状态采用低分子肝素或肝素,维持全血活化凝血时间(ACT)较治疗前延长 1.5~2 倍或至 200 s 以上。血流量 100~120 mL/min,血浆分离速度 20~30 mL/min,血浆吸附量 3~4 L,治疗时间为 2.5~3 h,达到目标吸附量后停止 BA。在保持原治疗模式不变的情况下,对血液循环管路进行改装后继续行 CVVH 治疗,血液滤过器型号为 HF1200,血流量 150~200 mL/min,超滤量 18~20 mL/min,治疗时间 8~12 h。

1.5 改良操作方法

1.5.1 安装:开机自检后选择 CVVH 治疗模式,按照操作流程安装配套管路;血浆分离器的两端分别与管路动脉端和静脉端连接,分离器的滤出端连接废液管路。

1.5.2 预冲:用生理盐水 3 L + 120 mg 肝素钠注射液预冲血浆分离器(每处理 1 L 血浆需要生理盐水 2 L 预冲血浆分离器,按照预计处理血浆量进行计算)。血浆 BA 柱预冲时采用肝素盐水自下而上对吸附柱和管道进行单独预冲以排尽空气,浸泡 30 min 以便吸附柱充分肝素化。在预冲结束后连接生理盐水 0.5 L 冲净管路及吸附器中的肝素盐水。

1.5.3 管路改装:关闭各管路夹,断开前稀释管路,短管连接自制无菌连接管及废液袋,废液管路端口连接无菌连接管,与血浆 BA 柱动脉端相接,血浆 BA 柱静脉端接无菌连接管与静脉壶补液口相接,最后打开各管路夹,改装完成。

1.5.4 参数设置:血泵流速 100 mL/min,前稀释置换液泵(相当于分浆泵)流速 1 200~1 800 mL/h(相当于血泵流速 20%~30%,为 20~30 mL/min);后稀释置换液泵流速及脱水量设置为最低值,这时废液泵(相当于回浆泵)流速与前稀释置换液泵流速一致;各压力报警限值为机器显示默认值,其余治疗参数由机器自动计算并显示。

1.6 观察指标:观察患者治疗前后及治疗后 1 h、24 h 肝功能指标[白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原活动度(PTA)、

国际标准比值 (INR)、血常规 [白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)]、电解质 (K⁺、Na⁺) 及不良反应发生情况。

1.7 统计学方法: 使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不同时间点的指标比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BA + CVVH 治疗前后不同时间点肝功能指标比较(表 1): 与治疗前比较,治疗后 1 h、24 h 患者 ALB、TBil、DBil、ALT、AST 水平均降低,治疗后 1 h ALB 和 24 h TBil、DBil 与治疗前比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),其余各时间点比较差异无统计学意义;不同时间点 ALT、AST 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 BA + CVVH 治疗前后凝血指标和血常规、电解质指标比较(表 2): 治疗后 1 h PT 较治疗前明显延长,其余各时间点比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$);不同时间点 APTT、PTA、INR 及血常规指标 WBC、PLT 和电解质水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 不良反应: 1 例患者在上机后 10 min 出现血压一过性下降,考虑为体外循环血量过多、血容量不足造成低血压的发生,补充适当的平衡液后得以纠正;其余 24 例次均未观察到其他严重并发症。

3 讨论

ALF 是一种临床急危重症,其病死率高达 50% ~ 70% [3-4]。自 1977 年 Kramer 提出连续性动

脉 - 静脉血液滤过 (CAVH) 后,血液净化技术迅猛发展 [5-9]。人工肝支持疗法对肝衰竭和高胆红素血症患者有确切疗效。目前国内外研究表明, ALS 模式以非生物型即各种血液净化技术的应用为主,且大都主张两种或两种以上血液净化方式联合应用 [10-11]。非生物型人工肝如分子吸附再循环系统 (MARS) 系统、普罗米修斯系统等治疗尽管对毒素的清除作用好,被广泛使用于临床,但治疗时需要特定的机器,操作相对复杂,治疗时需消耗大量白蛋白,或存在胆红素清除不理想等问题。因此,本研究利用 Aquarius CRRT 的设计特点,在不改变 CVVH 治疗模式的前提下对管路进行改装,实现了床旁血浆 BA 联合 CVVH 治疗。

3.1 改良日机装 Aquarius CRRT 实现血浆 BA 联合 CVVH 治疗的优势: 有文献表明,血浆 BA 临床效果明显优于 PE [12]。BA 采用相对特异性吸附柱,利用血浆分离灌流清除以胆红素为主的毒素,是一种相对简便有效的 ALS。但 BA 无法清除水溶性毒素。而临床研究表明, ALF 时除水溶性毒素外,一些细胞因子也对其起重要作用。CVVH 可持续清除水溶性毒素,同时能清除一些炎性介质及细胞因子,从而改善免疫细胞及内皮细胞功能,调节和恢复免疫内稳态。因此,本研究提出 BA 与 CVVH 序贯治疗的方法,在不改变现有设备软硬件的情况下,对日机装 Aquarius CRRT 血液净化装置加以改良实现 BA 后再序贯进行 CVVH 治疗,充分发挥了两种模式的治疗作用,以达到同时清除胆红素及水溶性毒素的目的。该方法操作简单方便,而且是在现有有机器的基

础上进行改良,不增加一次性耗材和医疗成本,在床旁即能实现了少数血液净化装置才具有的血浆吸附技术,满足了临床治疗的需求,能为 ALF 和高胆红素血症患者及时提供人工肝支持治疗;而且减少了血浆用量,缓解

表 1 BA + CVVH 治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例次 (例)	ALB (g/L)	TBil (μmol/L)	DBil (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
治疗前	25	29.46 ± 3.78	357.57 ± 121.86	173.76 ± 56.22	114.83 ± 90.02	202.45 ± 190.46
治疗后 1 h	25	26.84 ± 4.07 ^a	262.81 ± 88.85 ^a	129.84 ± 42.24 ^a	106.22 ± 82.36	190.91 ± 219.80
治疗后 24 h	25	28.02 ± 3.82	297.26 ± 96.64 ^b	141.60 ± 49.60 ^b	112.22 ± 103.88	198.50 ± 213.63
F 值		2.824	5.378	5.234	0.860	0.008
P 值		0.660	0.007	0.008	0.918	0.992

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

表 2 BA + CVVH 治疗前后凝血功能指标及血常规、电解质指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例次 (例)	PT (s)	APTT (s)	PTA (%)	INR	WBC (× 10 ⁹ /L)	PLT (× 10 ⁹ /L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)
治疗前	25	16.59 ± 2.70	38.12 ± 13.26	60.21 ± 20.23	1.43 ± 0.23	4.00 ± 8.07	99.36 ± 67.08	4.26 ± 0.52	140.00 ± 3.53
治疗后 1 h	25	20.97 ± 8.66 ^a	47.07 ± 16.73	59.38 ± 22.17	1.70 ± 0.72	11.54 ± 6.04	102.60 ± 97.76	4.45 ± 0.47	139.52 ± 2.32
治疗后 24 h	25	17.92 ± 6.19	47.31 ± 28.23	56.66 ± 23.07	1.52 ± 0.51	11.47 ± 5.95	89.68 ± 60.72	74.60 ± 0.79	139.70 ± 2.76
F 值		3.123	1.643	1.594	1.715	1.131	0.191	1.868	0.336
P 值		0.049	0.201	0.201	0.187	0.328	0.827	0.162	0.716

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$

了血浆供应短缺的困难,节省了再购买专用设备的费用,可以在已经购买该型设备的医院推广应用。

3.2 血浆 BA 联合 CVVH 治疗的效果及安全性: 本组 8 例患者在内科治疗基础上尝试应用血浆 BA 联合 CVVH 治疗 25 例次,治疗后患者 TBil、DBil 水平显著降低,各项生化指标和部分临床症状均有改善,但对 WBC、PLT、电解质无明显影响,血液相容性好,患者容易耐受。本组治疗过程中出现 1 例一过性低血压,发生在治疗开始后 10 min,收缩压下降至 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 以下,考虑与血浆 BA 管路较长,建立体外循环后导致较多的血液滞留体外,引起有效循环血容量减少有关,给予补液后低血压得以纠正,并顺利完成治疗。其余 24 例治疗顺利,未观察到其他严重不良反应,说明 BA 联合 CVVH 治疗安全、可靠,具有临床推广价值。

3.3 血浆 BA 联合 CVVH 治疗的观察要点: 由于这种扩展应用的方法是在日机装 Aquarius CRRT 血液净化装置 CVVH 模式基础上进行的改良,使用的是 CVVH 模式下的操作界面,许多治疗参数的调整不是很方便,使用时应特别注意。由于前稀释置换液泵的角色功能已进行了转换(相当于分浆泵),后稀释置换液泵相当于闲置,可设定为最低流速。所有参数设定后必须由第二个人核对以确保设置正确。护士在管路连接时应确保各个接口连接紧密,并密切观察血液循环及压力指标的变化情况,对出现的报警故障及时进行排除。BA 是在 CVVH 治疗模式下进行的,其各压力报警上下限均为机器默认值,应该密切观察跨膜压、滤器前压、压力下降的变化,防止发生破膜等并发症。血浆分离器破膜以异常压力对血浆分离器膜的损害及血管通路不稳定为主,如高凝状态、抗凝剂用量不足、管路不畅、血流不足、参

数设置不合理、医务人员操作不当等^[13]。护士应全面分析并采取针对性措施,熟练掌握和迅速处理各种报警,在最短时间内排除故障,恢复血泵的转动。治疗过程中应实施严密的监控和管理,采取积极有效护理对策,确保治疗顺利完成,保障患者安全。

参考文献

- [1] 李兰娟,黄建荣.人工肝支持系统的研究现状及展望[J].中华肝病杂志,2003,11(8):453-454.
- [2] 郁国强,曾军红,禡江华,等.血浆置换联合血液透析滤过治疗重型肝炎的临床观察[J].实用肝脏病杂志,2010,13(5):352-353.
- [3] Vincent JL, Atalan HK. Epidemiology of severe sepsis in the intensive care unit [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2008, 69(8):442-443.
- [4] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2002, 30(9):2051-2058.
- [5] 蒋桂华,于凯江,刘文华.早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响[J].中华危重病急救医学,2014,26(6):440-441.
- [6] 杨永峰,黄平,张宁,等.血浆置换并联或串联血液滤过治疗肝衰竭疗效比较[J].中华危重病急救医学,2009,21(2):111-113.
- [7] 张继承,楚玉峰,曾娟,等.连续性高容量血液滤过治疗重度急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J].中华危重病急救医学,2013,25(3):145-148.
- [8] 王宁湘,祝益民.高容量血液滤过在脓毒症中的应用[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(1):62-64.
- [9] 王震,李建军,董化江,等.连续性肾脏替代治疗对热射病合并多器官功能障碍综合征的价值[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(4):216-219.
- [10] 陈舜杰,陆玮,季刚,等.两种人工肝支持系统治疗 70 例重症肝衰竭患者的安全性及有效性的比较[J].中国血液净化,2009,8(1):49-52.
- [11] Tritto G, Davies NA, Jalan R. Liver replacement therapy [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012, 33(1):70-79.
- [12] 杨杰,王惠明,杨聚荣,等.血浆置换与胆红素吸附治疗肝衰竭的临床研究[J].中国血液净化,2010,9(11):624-626.
- [13] 张建平,吴亿,梁天平.血浆置换治疗中血浆分离器破膜的原因分析及对策[J].解放军护理杂志,2012,29(1):53-55.

(收稿日期:2016-04-13)

(本文编辑:邸美仙 李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R

2013 年《中国危重病急救医学》更名为《中华危重病急救医学》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58 定价:每期 22 元 全年 264 元

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》CN 12-1312/R

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中国中西医结合学会主办

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93 定价:每期 26 元 全年 156 元

刊社地址:天津市和平区睦南道 122 号 邮编:300050

2016 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买,电话:022-23197150