

• 论著 •

连续性血液净化治疗在儿童感染性休克中的应用研究

刘 琮, 刘晓红, 何颜霞, 林荣枢, 刘芙蓉

(广东省深圳市儿童医院 ICU, 广东 深圳 518026)

【摘要】 目的: 观察连续血液净化(CBP)治疗儿童感染性休克的疗效及其免疫机制。方法: 选择广东省深圳市儿童医院 2002 年 6 月—2005 年 10 月用连续性静-静脉血液滤过(CVVH)治疗的 12 例感染性休克患儿作为 CBP 治疗组; 同期选择本院另 20 例住院感染性休克患儿作为对照组。动态观察患儿 CVVH 治疗前及治疗后 24 h 和 48 h 血 pH、氧合指数、 HCO_3^- 、剩余碱(BE)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血压、急性生理学及慢性健康状况评分 I (APACHE I) 的变化; 同时观察血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6、IL-8 等前炎症因子和血小板活化因子水平。结果: 8 例救治成功, 4 例死亡, 病死率 33.3%。CBP 治疗组治疗后 APACHE I 评分较治疗前明显降低($P < 0.05$), 其他生化指标与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); CBP 治疗组治疗后 TNF- α 、IL-1、IL-8 血浆水平均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照组变化不明显。结论: 对感染性休克患儿及早进行 CBP, 可避免发生不可逆性脏器功能损害, 可提高救治成功率。

【关键词】 休克, 感染性; 连续性血液净化; 炎症因子

中图分类号: R278 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)03-0168-04

Study on application of continuous blood purification on children with severe infectious shock LIU Cong, LIU Xiao-hong, HE Yan-xia, LIN Rong-shu, LIU Fu-rong. Department of Intensive Care Unit, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective:** To observe the effects and immunological mechanism of continuous blood purification (CBP) in treatment of children with infectious shock. **Methods:** Twelve children with infectious shock treated with continuous veno-venus hemofiltration (CVVH) in intensive care unit (ICU) from June 2002 to October 2005 were selected as CBP treatment group, and 20 children with infectious shock without the treatment were selected as controls at the same time. The levels of pH, oxygenation index, HCO_3^- , base excess (BE), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), blood pressure and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) were examined before and 24, 48 hours after treatment dynamically, while the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-6 and IL-8 were detected and analyzed by SPSS 10.0 software. **Results:** Among the 12 patients, 8 cases survived, 4 cases died and the mortality rate was 33.3%. In CBP treatment group, APACHE I decreased after treatment, and other biochemical parameters were all improved, plasma concentrations of TNF- α , IL-1 and IL-8 decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). But the changes in above-mentioned parameters were not significant in control group. **Conclusion:** CBP plays an important role in treatment of infectious shock, and early treatment with CBP may offer the opportunity to reduce mortality and avoid the multiple organ dysfunction syndrome.

【Key words】 infectious shock; continuous blood purification; inflammation factor

儿童重症感染及其引起的感染性休克、全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)是目前儿童最常见的死因之一。迄今为止, 很多关于拮抗炎症介质的药物治疗重症感染机制及疗效的回顾性或前瞻性研究均未获得令人满意的效果, 而连续性血液净化(CBP)作为一项新技术, 克服了传统间歇性血液透析(IHD)同时存在的“非生理性”治疗缺陷, 临床应用范围逐渐扩大^[1]。近年随着 CBP 技术的日趋成熟, 其在成人创伤、感染、SIRS、

脓毒症、重症急性胰腺炎等重症疾病的救治中取得了良好疗效^[2]。儿童重症感染患者并不少见, 但由于受多种因素的制约, 目前国内关于 CBP 用于治疗儿童 SIRS/MODS 的资料少见系统研究和报道。我院较早在国内开展了 CBP 治疗儿童重症感染的技术, 并从临床疗效及免疫机制等不同角度进行观察和总结, 旨在初步探讨 CBP 在儿童感染性休克中的价值、可行性及可能的治疗机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组: ①CBP 治疗组: 选择 2002 年

基金项目: 广东省深圳市医学科研项目(200204186)

作者简介: 刘 琮(1962-), 男(汉族), 河南郑州人, 副主任医师。

6 月—2005 年 10 月在本院住院治疗的 12 例感染性休克患儿,其中男 8 例,女 4 例;年龄 1~13 岁,平均 4.5 岁;基础疾病:败血症 6 例,重症肺炎 4 例,腹膜炎 1 例,心肌炎 1 例;体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 8 例,体温不升 4 例;心率 91~168 次/min;血压 45~88/28~51 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa);并发急性肾功能衰竭 4 例,急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 3 例,急性肝功能衰竭 1 例。②对照组:同期在我院住院治疗的 20 例感染性休克患儿,由于多种原因未行 CBP 治疗。基础疾病:败血症 10 例,重症肺炎 6 例,蜂窝组织炎 2 例,腹膜炎 1 例,肠炎 1 例。两组患儿一般资料比较差异均无显著性,有可比性。

1.2 治疗方法:两组均应用抗生素、扩容、纠正酸中毒、使用血管活性药物、营养支持等。CBP 治疗组的患儿经右侧股静脉或颈内静脉插管置单针双腔导管,建立体外循环,均应用连续性静-静脉血液滤过 (CVVH) 方法。机器为瑞典 Prisma 公司连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 机,聚丙烯腈 (PAN) 膜滤器按常规方法复用,管路为一次性。置换液 (上海长征制药厂生产的原装置换液) 以前稀释方式输入,流量 $40\sim 50\text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$,血流量 $50\sim 300\text{ ml}/\text{min}$,超滤量根据每日治疗量和生理需要量设定。抗凝用低分子肝素,剂量为 $5\sim 25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,检测出凝血时间,有出血倾向时停止使用。每 30 min 以 $50\sim 200\text{ ml}$ 生理盐水冲洗血路和滤器。准确计算出量,注意患者水、电解质平衡,并观察生命体征的改变,采取 24 h 连续治疗,CBP 治疗持续时间为 2~7 d。对照组治疗除不用 CBP 外,其他治疗同 CBP 治疗组。

1.3 观察指标:行持续心电监护, CVVH 治疗前后 24 h 查血常规、血气分析、肝功能、肾功能、电解质、动脉血乳酸 1 次。用急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 判断整体病情变化。治疗前和治疗后 24、48 h 分别采静脉血 3 ml,离心分离血浆。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 和 IL-8 等前炎症因子和趋化因子水平。

表 1 12 例患儿 CBP 治疗前后生化指标的变化 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes of biochemical parameters before and after CBP in 12 children ($\bar{x}\pm s$)

时间	pH	PO ₂ /FiO ₂	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE	BUN (mmol/L)	SCr (mmol/L)
治疗前	7.26±0.14	115.36±21.18	16.79±3.46	-9.75±2.53	24.32±5.12	378.22±46.78
治疗后 24 h	7.36±0.09*	160.05±32.43*	22.13±4.20*	-4.19±1.12**	17.68±3.67	260.19±27.76
治疗后 48 h	7.39±0.12**	191.76±34.55**	23.96±4.51*	-2.25±1.45**	8.23±2.81	189.93±21.19

注:与本组治疗前比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

1.5 统计学处理:统计学处理采用 SPSS 10.0 统计软件包完成,数据用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,样本均数间比较用 t 检验,显著性检验水平为 0.05。

2 结果

2.1 CBP 治疗前后患儿生化指标变化 (表 1):与治疗前比较,治疗后 24 h 和 48 h 血 pH、氧合指数 (PaO₂/FiO₂)、HCO₃⁻、剩余碱 (BE) 均有显著改善。尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr) 改变有明显降低趋势,但差异无显著性,可能与病例数较少有关。

2.2 存活组与死亡组 CBP 治疗前后 APACHE II 评分比较 (表 2):12 例中存活 8 例,死亡 4 例,病死率 33.3%;死亡组 CBP 治疗前 APACHE II 评分明显高于存活组 ($P<0.01$),而存活组 CBP 治疗后 APACHE II 评分较治疗前明显降低 (P 均 <0.05)。

表 2 存活组与死亡组患儿 CBP 治疗前后 APACHE II 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of APACHE II before and after CBP in survivors and non-survivors ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 48 h
存活组	8	14.68±3.20	10.26±2.31*	8.98±2.07*
死亡组	4	20.97±3.95 [△]	17.76±3.88	17.09±3.12

注:与本组治疗前比较: * $P<0.05$, 与存活组比较: $\Delta P<0.01$

2.3 两组治疗前后免疫学指标的改变 (表 3):与治疗前比较, CBP 治疗后 24 h 和 48 h 血浆 TNF- α 、IL-1、IL-8 水平均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), IL-6 改变不明显。而对照组各时间点血浆 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 水平均无明显变化。

3 讨论

近年随着 CBP 治疗经验的不断积累和方法的不断改进, CBP 已成为救治危重症患者的重要手段,尤其是重症感染患者^[3,4]。CVVH 缓慢、持续、等渗地清除溶质,血浆晶体渗透压改变慢,细胞外液容量变化小,血流动力学稳定^[5],即使是血压低的患者亦能良好耐受,这是普通血液透析不能做到的。CVVH 通过不断地清除氮质代谢产物和毒素,使内环境维持稳定。本组患儿应用 CVVH 治疗后,酸中毒被纠正,且维持稳定, BUN 和 SCr 下降后亦维持稳定,无反跳。内环境的改善,使休克得以迅速纠正。

表 3 两组治疗前后免疫学指标的改变($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes of immunological parameters before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	例数(例)	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8
治疗组					
治疗前	12	72.5 \pm 12.6	66.4 \pm 11.3	12.5 \pm 6.9	33.7 \pm 5.8
治疗后 24 h	12	18.5 \pm 3.2** Δ	11.8 \pm 2.9** Δ	11.5 \pm 5.3	8.8 \pm 3.1* Δ
治疗后 48 h	12	9.6 \pm 1.1** Δ	7.9 \pm 3.0** Δ	10.2 \pm 4.8	6.9 \pm 2.2* Δ
对照组					
治疗前	20	71.6 \pm 11.8	69.1 \pm 12.3	11.9 \pm 5.8	32.5 \pm 6.1
治疗后 24 h	20	75.1 \pm 12.4	71.5 \pm 13.9	12.7 \pm 6.1	33.9 \pm 5.3
治疗后 48 h	20	76.9 \pm 12.9	76.4 \pm 14.7	11.8 \pm 5.4	35.6 \pm 6.7

注:与本组治疗前比较;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同时
间点比较; $\Delta P < 0.01$

CBP 可持续调节容量负荷,清除肺间质中过多的水分,使动脉氧和肺顺应性明显改善。我们发现,基础疾病为非肺源性的患儿,PaO₂/FiO₂ 上升较重症肺炎者快,这与重症肺炎造成的肺功能损害有关^[6]。

细胞因子是 SIRS 的重要介质,其中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 作为最有影响的介质,参与了 SIRS 的最初启动,有学者将这些介质称之为前炎症介质;而 TNF- α 、IL-1 为原发性前炎症介质,又是激发继发性炎症介质的趋化因子,炎症启动后激发机体产生众多的继发性炎症介质,加重 SIRS 的“瀑布”效应。TNF- α 作为诱导发生 SIRS/MODS 的起始物质,其血清含量高低与 MODS 发生及其严重程度有良好的相关性。IL-6 可由 TNF 诱导产生并可增强 TNF 的有害作用,其血清水平反映了疾病的严重程度,对 SIRS 向 MODS 过渡的早期诊断有非常重要的参考价值。有研究证实,危重患者发病后 24 h 内血清 TNF- α 、IL-6 的含量明显高于正常值,说明它们能对致患因素产生早期应答,反应较灵敏^[7]。IL-8 由内皮细胞产生,其表达和激活与 IL-6 相关,它并不像 TNF- α 和 IL-1 那样能显著地影响血流动力学,但可诱导多形核白细胞(PMN)和淋巴细胞的趋化,因此,有人把 IL-8 视为 MODS 的危险性指标^[8]。

本研究中选择 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 作为监测指标,结果发现:TNF- α 、IL-1、IL-8 在 CVVH 以后均明显降低,说明 CVVH 通过滤过和吸附的机制,可清除血浆中存在的可溶性炎症介质,如 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、血小板活化因子(PAF)等,阻止这些炎症介质达到其峰值水平,从而减少它们对组织器官造成的损害。Journois 等^[9]报道:CBP 后使用 PAN 膜透析,血浆中的 IL-6 下降 50%;Millar 等^[10]发现 2 例有改变;Hoffman 等^[11]得出结论是使用 PAN 膜不能改变血浆中 IL-6 水

平。大多数研究发现,PAN 膜对 IL-8 有一定吸附作用,但 IL-8 的血浆浓度很稳定,理论推测可能是 IL-8 与红细胞高结合的内源性清除机制所致^[12]。

对于重症感染,应用抗生素、营养支持是必不可少的,CBP 为这些药物的应用提供了容量条件,尤其是对于合并有肾功能衰竭、少尿的患者更是如此。

应用 CBP 的时机选择,是救治感染性休克成败的关键问题之一。4 例死亡患者治疗前 APACHE II 评分均达 20 分以上,并发 3~6 个脏器功能损害,且死于多器官功能衰竭(MOF)。对于重症感染患儿,经过积极的抗感染治疗后,仍不能控制病情,且迅速发展为感染性休克,此时要及早行 CBP,最好在肾脏和其他器官功能发生障碍之前进行^[13],以避免发生不可逆性功能损害,同时可提高救治的成功率。

由于目前临床使用的滤膜类型很多,如 PAN、聚砜(PS)、聚酰胺(PA)等,对于各种调节因子的吸附和滤过形式各有不同,因此在今后研究中,对于细胞因子和补体问题应进行特定的随机对照研究;对于感染性休克的血液滤过研究,应该扩大病例数,必须进行随机对照研究^[12]。

参考文献:

- [1]任新生.血液净化治疗与危重症[J].中华急诊医学杂志,2003,12:77-78.
- [2]石建华,刘长文,刘惠春,等.早期呼吸机支持加床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8:293-295.
- [3]季大玺.连续性肾脏替代治疗技术的现状[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2000,9:75-80.
- [4]Schetz M R. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy[J]. Kidney Int Suppl,1998,66:S129-132.
- [5]胡振杰,刘丽霞,孙莉霄,等.连续性静-静脉血液滤过对内毒素休克羊血流动力学的影响[J].中国危重病急救医学,2005,17:234-237.
- [6]徐远达,黎毅敏,萧正伦,等.连续性血液净化对重症肺炎合并多器官功能衰竭的回顾性分析[J].中国危重病急救医学,2005,17:747-751.
- [7]顾葆春,刘正军,石汉平,等.创伤性休克对大鼠肠淋巴液和血液中内毒素肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的影响[J].中国危重病急救医学,2005,17:403-405.
- [8]金丽娟,李建明.细胞因子和创伤后多器官衰竭[J].中国危重病急救医学,1995,7:338-339.
- [9]Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children[J]. Anesthesiology,1996,85:965-976.
- [10]Millar A B, Armstrong L, van der Linden J, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 1993, 56: 1499-1502.
- [11]Hoffmann J N, Hartl W H, Deppish R, et al. Effect of hemofil-

tration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis[J]. Intensive Care Med, 1996, 22: 1360-1367.

[12] Silvester W. Mediator removal with CRRT; complement and cytokines[J]. Am J Kidney Dis, 1997, 30(5 suppl 4): S38-43.

[13] Goldstein S L, Currier H, Graf Cd, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration[J]. Pediatrics, 2001, 107: 1309-1312.

(收稿日期: 2006-02-27 修回日期: 2006-04-02)
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

中西医结合治疗流行性乙型脑炎并发上消化道出血 62 例

魏中银¹, 程百学², 赵地³

(1. 河南唐河县人民医院, 河南 唐河县 473400; 2. 北京大学人民医院, 北京 100032;

3. 中山大学一附院, 广东 广州 510007)

【关键词】 脑炎, 乙型; 出血, 上消化道; 中西医结合疗法

中图分类号: R242; R277.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-9691(2006)03-0171-01

上消化道出血是流行性乙型脑炎(乙脑)的并发症之一, 近年来发生率明显上升。总结分析了我院 1983—2004 年 242 例乙脑住院患者, 并发上消化道出血 62 例, 其中死亡 25 例(40.3%), 提示上消化道出血是乙脑患者病情危重的标志, 预后不良, 甚至成为乙脑的主要死亡原因之一。为进一步降低病死率, 提高治愈率, 现总结报告如下。

1 临床资料

依据《传染病学》提出的诊断依据及分型标准^[1], 分析 1983—2004 年乙脑住院患者 242 例, 其中男 172 例, 女 70 例; 年龄 1~35 岁, 平均 13.5 岁; 发病至就诊时间 10 h~10 d, 平均 3.5 d; 中轻型 15 例, 中型 39 例, 重型 99 例, 极重型 89 例。合并上消化道出血 62 例, 发生率 25.6%(男 35 例, 女 27 例), 发生率性别间无差异, 年龄 1~30 岁, 平均 17 岁; 上消化道出血 62 例中, 极重型 52 例, 重型 10 例, 表明病情越重, 发生率越高。上消化道出血发生于病程的 2~12 d, 平均 5 d, 10 d 内占 97%, 也就是乙脑的初热期和极期; 其中少量出血(<200 ml/d) 45 例, 大量出血(>200 ml/d) 17 例, 其中有 3 例患者直接死于大出血, 占消化道出血患者的 4.8%。

在乙脑并发上消化道出血中, 98% 的患者既往健康, 无特殊病史, 无溃疡病

史; 2% 有气管炎等与上消化道出血无关的病史。乙脑患者伴呼吸衰竭(呼衰)、脑水肿时, 易并发上消化道出血。

2 治疗方法

由于并发上消化道出血的乙脑患者病情较重, 随时都有可能死亡, 发生生命危险, 不易进行外科手术治疗。目前主要采用保守治疗, 除纠正脑水肿、呼衰、抗感染、镇静、减少激素及退热药物用量外, 对有并发上消化道出血危险因素的患者, 早期足量应用西咪替丁预防, 每次 0.4 g, 每日 4~6 次, 或洛赛克 0.2 g, 每日 2 次静脉注射。出血者用三七片、云南白药等止血药物, 同时将去甲肾上腺素 1~2 mg 加入质量分数为 5.5% 的氢氧化铝凝胶 20 ml, 每日 3~4 次口服。根据不同情况留置胃管止血, 并抽取胃内容物, 以降低胃内压, 保持胃内低酸, 避免胃扩张, 改善胃黏膜微循环, 控制胃酸碱性及胃蛋白酶活性, 减少氯离子向胃黏膜内逆扩散, 防止胃黏膜进一步受损害。经胃管注入去甲肾上腺素可兴奋 α 受体, 使胃内血管收缩, 有助于止血。胃内灌注法: 将去甲肾上腺素 8 mg 加入生理盐水 100 ml 内, 向胃内间歇灌注。每小时 1 次, 连续用药 5 次左右。

3 结果

62 例患者中死亡 25 例, 病死率为 40.3%。180 例未并发上消化道出血患者中死亡 12 例, 病死率为 6.7%, 差异有显著性($P < 0.01$)。乙脑发病 1 周内并发上消化道出血者 55 例(88.7%), 1 周后 7 例(11.3%); 23 例(92.0%) 在上消化道出血发生 1 周内死亡。提示乙

脑上消化道出血者 1 周内病死率高, 且在乙脑极期内易并发上消化道出血, 应予以高度重视。在并发出血的 37 例存活者中, 出血时间最短 1 d, 最长 10 d, 90% 在 5 d 内出血停止。

4 讨论

乙脑并发应激性溃疡的机制是多方面的。乙脑的病变常以间脑和脑干最为明显, 该部位受到刺激时, 胃酸分泌可明显增强; 乙脑并发脑水肿, 可使丘脑下部及脑干受压、移位, 因而损伤了植物神经中枢, 可引起胃酸分泌增加, 胃蠕动亢进, 胃壁肌张力增高, 导致胃肠黏膜缺血、缺氧, 发生糜烂、溃疡及出血^[2]。乙脑患者的高烧、抽搐, 均可通过各种环节刺激神经、体液的调节系统, 使垂体-肾上腺皮质分泌增加, 交感神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增加, 胃肠黏膜血管强烈收缩。胃黏膜屏障破坏, 而引起应激性溃疡^[3]。乙脑患者使用安乃近、阿司匹林、清热解毒药等作为退热药, 可直接损伤胃肠黏膜, 增加黏膜对 H^+ 的通透性。用大剂量肾上腺皮质激素治疗脑水肿等, 可抑制胃黏液的分泌而胃酸分泌增多, 从而加重或引起应激性溃疡。

参考文献:

- [1] 王季午. 传染病学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 243.
- [2] 刘山川. 流行性乙脑的特殊表现[J]. 实用内科杂志, 1987, 7: 107.
- [3] 毛进中. 流行性乙脑的治疗进展[J]. 实用内科杂志, 1996, 16: 283.

(收稿日期: 2006-03-18)

(本文编辑: 李银平)

基金项目: 河南省科技攻关项目资助(2000125748)

作者简介: 魏中银(1962-), 男(汉族), 河南南阳人, 主任医师。