

• 综述 •

大容量血液滤过在脓毒症中的应用

王宁湘, 祝益民

(南华大学儿科学院 湖南省儿童医院急救中心, 湖南 长沙 410007)

脓毒症一直是国内外共同关注的热点,也是重症监护病房(ICU)的首要死亡原因^[1]。超过 35% 的患者在入院时即有脓毒症或住院期间发展为脓毒症,病死率为 27%,脓毒性休克达 54%^[2]。血液净化已经证实能改善脓毒症患者的预后,机制是清除血液中的炎症介质和/或细胞毒素,成为治疗脓毒症的重要手段^[3-4]。经典的连续性肾脏替代治疗(CRRT)能清除部分细胞因子,但其溶质的对流运转能力有限。而大容量血液滤过(HVHF)可以弥补这一缺陷,能够清除大量炎症介质,降低细胞因子的峰值浓度^[5],起到“削峰调谷”,重建免疫功能平衡的作用。

1 脓毒症患者的免疫反应

一直以来,脓毒症被认为是机体对病原体的过度免疫反应,即全身炎症反应综合征(SIRS)。脓毒症的发生发展与机体免疫功能紊乱密切相关。促炎与抗炎反应总是倾向于维持动态平衡而使机体达到免疫平衡,一旦平衡破坏,机体便呈现出不同的病理状态。

促炎反应占主导地位时,机体产生过强的炎症反应,损伤自身细胞,可发展成为多器官功能障碍综合征(MODS)。脓毒症处于促炎阶段时,病原体的表面抗原与模式识别受体(PRR)结合,通过 Toll 样受体(TLR)信号途径最终激活核转录因子- κ B(NF- κ B),促使一系列炎症因子及趋化因子共同刺激分子表达,包括细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、 γ -干扰素(INF- γ)、补体活化产物(C5a)、激肽、凝血因子、血小板激活因子(PAF)、内皮素-12(ET-12)等。这些炎症因子能增强白细胞趋化、游走、募集的能力,促使中性粒细胞迅速聚集在感染部位,清除入侵的病原体。体内大量炎症介质可诱导内皮细胞凋亡,内皮细胞损伤或凋亡后可产生微粒,通过介导细胞间的相互联系,导致内皮细胞功能障碍、血管炎症、组织重构、白细胞黏附和应激反应^[6];同时还是导致凝血功能障碍的关键因素,可能通过表达组织因子(TF)及组织因子-活化凝血因子 VII 复合物(TF-F VII a)依赖途径来实现^[7]。另外,内皮细胞和单核细胞微粒表面包含有活化蛋白 C(APC)通路,可通过内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)和蛋白酶激活受体-1 影响凝血功能^[7]。

抗炎反应占主导地位时,机体处于免疫抑制状态,对外来打击反应低下,出现代偿性抗炎反应综合征(CARS)^[8]。随着脓毒症的进展,TNF- α 分泌增多,可诱导细胞凋亡机制,导致免疫细胞凋亡,产生早期的免疫抑制。同时机体产生大量抗炎因子来对抗促炎因子,包括 IL-4、IL-10 和许多可溶性的细胞因子受体,如与肿瘤坏死因子抗衡的可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFR)等。辅助性 T 细胞 1(Th1)分泌

促炎因子,主要由 IL-12(或 INF- γ)诱导,介导细胞免疫;Th2 分泌抗炎因子,主要由 IL-4 诱导,介导体液免疫并参与免疫抑制。一旦免疫抑制产生,凋亡机制即可抑制 IL-12 的生成,导致脓毒症患者体内的 Th1/Th2 比值降低,Th2 比例升高,同时 IL-4 等抗炎细胞因子增加,可进一步加重免疫抑制。当患者的免疫功能受到抑制时,机体抵抗力下降,易感性增强。

随着病情的恶化,大量促炎介质和抗炎介质释放入血,导致混合性炎症反应综合征(MARS),产生更严重的损伤和免疫抑制,最终可导致患者死亡。

Ronco 等^[9]提出的峰值浓度假说认为,在脓毒症促炎反应阶段,血液净化通过清除炎症介质及细胞因子,降低游离细胞因子的数量,可减轻器官相关损伤,从而降低病死率。有研究显示,HVHF 可使淋巴流动速度上升 20~40 倍^[10],加速间质和组织内的炎症介质和细胞因子释放入血,从而加快炎症介质和细胞因子的清除速度。Honore 和 Joannes-Boyau^[11]提出了免疫调节阈值假说,认为随着血液中介质的清除,间质与组织中的介质水平也相应发生变化,直至达到一个阈值水平,此浓度水平的介质不再对组织器官产生损害。然而,要在临床应用 HVHF 时确定这一阈值非常困难,因为可能血液中的介质水平没有明显变化,但间质和组织水平介质已经显著下降了。研究显示,某些患者接受 HVHF 后,产生了有益的血流动力学作用且使患者生存获益,但其血液中介质水平却没有明显的下降^[12]。

2 HVHF 的作用机制

2.1 有效清除炎症介质:HVHF 通过对流和吸附作用可以非选择性地清除脓毒症患者的多种炎症介质,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等,在清除促炎介质的同时,抗炎介质也被清除,可降低炎症介质的峰浓度,并调节免疫细胞的功能,使 Th1/Th2 比值趋于平衡,炎症介质分泌紊乱的状态得到控制。Lee 等^[13]建立脓毒症模型,对 65 只猪进行随机分组控制研究,证实 HVHF 具有清除毒性介质的能力。林富林等^[14]建立二次打击(失血性休克、再灌注损伤及内毒素复合因素)猪 MODS 模型,将 19 只猪按随机数字表法分为 MODS 组(9 只)及 HVHF 组(10 只),结果发现 HVHF 组 MODS 发生率为 20%,死亡率为 20%,显著低于 MODS 组($P < 0.01$),且治疗后各时间点 CD14、TLR4、TNF- α 、IL-10 水平与 MODS 组比较差异均有统计学意义;IL-6 在治疗后虽有轻度上升,但各时间点较 MODS 组水平仍显著下降;HVHF 组 IL-10/TNF- α 比例随治疗时间延长保持在比较稳定的状态,推断 HVHF 能有效降低血浆细胞因子水平,使得抗炎和促炎两方面趋于动态平衡;并可通过此途径下调 CD14、TLR4 受体的表达水平。

2.2 重建免疫功能:平衡正常情况下病原体将被白细胞吞噬而消化,脓毒症时其吞噬能力受损。人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR) 的低表达被认为是单核细胞功能失活的一个标志,免疫抑制患者 HLA-DR 的表达低于 30%。Peng 等^[15]提出,血液净化治疗通过调节单核细胞、中性粒细胞或者淋巴细胞在炎症的细胞水平修复免疫功能,这个理论得到了研究^[16]的支持。有研究表明,与胸腺肽 $\alpha 1$ 相比,连续性血液净化能更显著地增强严重脓毒症患者的免疫功能,并且治疗效果出现更早^[17]。在 Yekebas 等^[18]建立的脓毒症猪模型中, HVHF 组 60 h 的存活率是 67%,而低容量血液滤过组是 33%。HVHF 能增强多核细胞吞噬能力,提高单核细胞组织相容性复合体 II (MHC II) 和 CD14 的表达,显著削弱了细菌的迁移能力,降低了内毒素血症的严重程度。

3 HVHF 的作用

HVHF 是在常规血液滤过和连续性静-静脉血液滤过 (CVVH) 治疗基础上衍生的一种大剂量治疗模式,即每日完成超滤量为 100~144 L。该治疗剂量需要选用高通透性、生物相容性好、吸附能力强的血液滤器才能完成,面积一般为 1.8~2.2 m²,血流速度要达到 250~300 ml/min。目前对于高容量尚无统一的标准,第 12 届国际 CRRT 会议提出:连续性 HVHF 是指以 $>35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的连续滤过;脉冲性 HVHF 是指以 $>45 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 滤过 4 h、6 h 或 8 h 后再以 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持^[19]。Honore 等^[20]认为, HVHF 应以 $50 \sim 70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 连续滤过 24 h; Brendolan 等^[21]采用脉冲式 HVHF 治疗,以 $100 \sim 120 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的血流速度治疗 4~8 h,再以 $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度进行标准 CVVH。急性透析质量倡议 (ADQI) 小组的专家认为, $>35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 就可以被认为是 HVHF^[22]。

3.1 改善器官功能:19 世纪 90 年代, Grootendorst 等^[23]采用内毒素所致的休克猪模型,以 6 L/h 的速度进行零平衡的 HVHF 治疗,发现右心室射血分数 (RVEF) 的降低幅度明显低于对照组,平均动脉压和心排血量 (CO) 均明显高于对照组,证明 HVHF 能有效改善心脏功能。Bellomo 等^[24]通过内毒素血症犬模型发现, HVHF 能提高血流动力学参数。近期有学者提出 HVHF 能改善心肌线粒体的功能障碍,但对于这种血流动力学改善的解释尚不清楚^[25]。曾振国等^[26]亦通过内毒素诱导的急性肺损伤 (ALI) 犬模型发现, HVHF 能有效提高模型动物肺组织的肺表面活性蛋白,阻止呼吸力学恶化,改善氧合。王春亭等^[27]通过对 89 例难治性脓毒性休克并 MODS 患者的研究发现,与单纯容量复苏组相比,容量复苏合并 HVHF 能更有效地降低患者动脉血乳酸含量、炎症因子水平及急性生理学与慢性健康状况评分系统 (APACHE) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA),改善患者预后。通过对 85 例 MODS 患者的对比研究发现,连续性静-静脉血液透析滤过 (CVVHDF) 和 HVHF 均能有效地清除溶质和水分,且 HVHF 改善氧合指数更明显,两组治疗后 TNF- α 、IL-6、C-反应蛋白 (CRP) 均有所下降, HVHF 组患者的下降幅度更大^[28]。解建和杨君^[29]比较了 41 例 MODS 患者,随机采取 HVHF 和 CVVH 治疗,观察两组治疗前及治疗 24 h 气道峰压 (Ppeak)、肺动态顺应性 (Cdyn)、CO、外周循环阻力 (SVR)、肺循环阻力 (PVR) 和血气分析,结果差异有统计学

意义,说明 HVHF 可明显改善 MODS 患者的呼吸力学和血流动力学指标。另一个随机试验中入选 11 例脓毒性休克和多器官功能衰竭 (MOF) 患者,与 8 h 的 CVVH (1 L/h) 相比,连续 8 h 的 HVHF (6 L/h) 对去甲肾上腺素的需求量更小^[30]。在一个 20 例脓毒性休克伴急性肾损伤患者的随机研究结果中,与 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 相比较, $65 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ HVHF 时血管升压药的需要量也减少了^[31]。

3.2 降低病死率:至少有 6 个研究已经证实了 HVHF 有显著降低病死率的作用,目前一个旨在比较了 $70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 与 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 置换量临床疗效的研究正在欧洲进行。Honore 等^[32]以 $100 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 置换量对 20 例顽固低动力性休克脓毒症患者进行 HVHF,4 h 后降为 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,发现患儿病死率从 79% [按 APACHE II 评分和简化急性生理学评分 II (SAPA II) 的预期病死率] 降至 55%。Laurent 等^[33]以 $40 \sim 60 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的置换量对脓毒性休克患者持续滤过 96 h,预期的 28 d 病死率是 70%,而实测病死率是 46%。但是,临床的研究结果差异较大。Gillespie 等^[34]于 2000 年进行的单中心、随机对照研究证实了 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 置换量的治疗效果优于 $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; 2004 年对 425 例患者随机分配为 20、35、45 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 置换量 3 个组的结果又发现,15 d 存活率分别为 41%、57% 及 58%。但是在 2009 年, Bellomo 等^[35]进行的一项大型多中心、前瞻性随机对照研究中却未证实高剂量 ($40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 的临床疗效优于低剂量 ($25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),患者 90 d 存活率并未改善。Zhang 等^[36]对比了 $50 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 和 $85 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的结果,发现 28 d 和 90 d 的存活率无差别。Palevsky^[37]指出,置换液速度有一个阈值,超过阈值对改善预后意义不大,但该阈值尚不清楚,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [2] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006, 34 (2): 344-353.
- [3] 韩沙沙,孙婷,李志,等.连续性血液净化治疗对严重脓毒症患者内皮细胞功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (2): 81-84.
- [4] 刘琮,刘晓红,何颜霞,等.连续性血液净化治疗在儿童脓毒性休克中的应用研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (3): 168-171.
- [5] 李勇,胡振杰,李春学,等.不同模式血液净化治疗脓毒症的疗效比较. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (6): 369-370.
- [6] 殷冬梅,孙茜,李银平.前凝血微粒与血管内环境的平衡. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (8): 504-506.
- [7] 殷冬梅,李银平.微粒与脓毒症凝血功能紊乱. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16 (3): 190-192.
- [8] Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*, 2004, 103 (10): 3677-3683.
- [9] Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs*, 2003, 27 (9): 792-801.
- [10] Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs*,

- 2005,28 (8): 777-786.
- [11] Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs*, 2004, 27 (12): 1077-1082.
- [12] Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J*, 2004, 50 (1): 102-109.
- [13] Lee PA, Matson JR, Pryor RW, et al. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med*, 1993, 21 (6): 914-924.
- [14] 林富林, 沈贤, 柴琛, 等. 高容量血液滤过防治 MODS 过程中内毒素受体及炎性细胞因子的变化及意义. *温州医学院学报*, 2011, 41 (1): 1-5.
- [15] Peng Z, Singbartl K, Simon P, et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib Nephrol*, 2010, 165: 322-328.
- [16] Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg*, 2004, 188 (2): 150-156.
- [17] 李轶男, 周立新, 强新华, 等. 连续血液净化和胸腺肽 $\alpha 1$ 对严重脓毒症细胞免疫和预后的前瞻性随机对照研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (3): 139-142.
- [18] Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1423-1430.
- [19] Honore PM, Joannes-Boyau O. The "French Hemodiafe Trial": this study is neither decisive nor definitive in resolving the controversy on renal replacement therapy in ICU. *Int J Artif Organs*, 2006, 29 (12): 1190-1192.
- [20] Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, et al. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif*, 2009, 28 (1): 1-11.
- [21] Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs*, 2004, 27 (5): 398-403.
- [22] Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, et al. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*, 2002, 62 (5): 1855-1863.
- [23] Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, et al. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med*, 1992, 18 (4): 235-240.
- [24] Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, et al. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161 (5): 1429-1436.
- [25] Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics?. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (2): 371-380.
- [26] 曾振国, 刘芬, 江榕, 等. 高容量血液滤过对内毒素诱导急性肺损伤犬肺表面活性蛋白的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (12): 737-739.
- [27] 王春亭, 任宏生, 蒋进皎, 等. 高容量血液滤过并容量复苏对脓毒性休克血乳酸及炎症因子清除作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (7): 421-424.
- [28] 赵黎, 阮华玲, 陈华茜, 等. 不同血液净化方式治疗多器官功能障碍综合征的疗效比较. *中国血液净化*, 2010, 9 (10): 542-545.
- [29] 解建, 杨君. 持续高容量血液滤过对急性呼吸窘迫综合征合并多器官功能障碍综合征患者的治疗作用. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (7): 402-404.
- [30] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*, 2001, 27 (6): 978-986.
- [31] Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (9): 1646-1653.
- [32] Honore PM, James J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med*, 2000, 28 (11): 3581-3587.
- [33] Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (3): 432-437.
- [34] Gillespie RS, Seidel K, Symons JM, et al. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19 (12): 1394-1399.
- [35] Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 361 (17): 1627-1638.
- [36] Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (3): 967-973.
- [37] Palevsky PM. Renal support in acute kidney injury—how much is enough?. *N Engl J Med*, 2009, 361 (17): 1699-1701.

(收稿日期: 2012-03-26)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表 (MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语, 在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写) 为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分、证候部分、治法部分》执行, 经络针灸学名词术语按 GB/T 16751.2-1997《经穴部位》和 GB/T 16751.3-1997《耳穴名称与部位》执行。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文。冠以外国人名人的体征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中译文, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。