

• 临床研究 •

配对血浆滤过吸附治疗脓毒症合并多器官功能障碍综合征的临床研究

胡大兰, 赵卫红

【摘要】 目的 比较高容量血液滤过(HVHF)与配对血浆滤过吸附(CPFA)治疗脓毒症合并多器官功能障碍综合征(MODS)及老年多器官功能衰竭(multiple organ failure in the elderly, MOFE)的临床疗效。方法 选择脓毒症合并MODS的患者14例,随机分为HVHF治疗组及CPFA治疗组,在常规治疗基础上分别予HVHF或CPFA治疗10h,观察两种方式治疗前后的血流动力学、电解质及酸碱平衡、急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)及序贯器官衰竭估计评分(SOFA)、短期存活率等变化。结果 (1)两种治疗均能降低血尿素氮、肌酐水平,维持电解质、酸碱平衡,对白细胞、血小板、红细胞比容无明显影响。(2)CPFA治疗后氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)明显改善($P<0.05$)、平均动脉压(MAP)明显升高($P<0.05$)、SOFA评分及APACHE Ⅱ评分均明显下降($P<0.05$);而HVHF治疗后仅见SOFA评分明显下降($P<0.05$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、MAP、及APACHE Ⅱ评分均无明显改变($P>0.05$)。(3)两种方法治疗过程中均未出现出血、栓塞、过敏等并发症,老年患者耐受性好。(4)治疗7d后HVHF组4例存活,CPFA组6例存活。结论 HVHF和CPFA治疗对脓毒症合并MODS及MOFE患者均有一定临床疗效,且后者更具优势。

【关键词】 高容量血液滤过;配对血浆滤过吸附;脓毒症;多器官功能障碍综合征

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)05-0428-05

Coupled plasma filtration absorption for sepsis patients with multiple organ dysfunction syndromes

HU Dalan, ZHAO Weihong

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic effects of high volume hemofiltration (HVHF) and coupled plasma filtration absorption (CPFA) on sepsis patients with multiple organ dysfunction syndromes (MODS) or multiple organ failure in the elderly (MOFE). Methods Fourteen sepsis patients complicated with MODS were enrolled and randomly divided into HVHF and CPFA groups. The two groups respectively received 10 h of HVHF or CPFA treatment. The primary endpoints were changes in hemodynamic effects, electrolytes and acid-base balance, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score after pulse HVHF or CPFA. Results (1) After the therapies, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Cr) all significantly decreased, electrolytes and acid-base balance were well maintained, and no visible influence was found in white blood cell count, platelet or hematocrit. (2) After CPFA, SOFA score and APACHE Ⅱ score decreased dramatically ($P<0.05$), mean arterial pressure (MAP) and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) showed significant improvement ($P<0.05$). However, after HVHF, only SOFA score was markedly decreased ($P<0.05$), no significant differences were found in MAP, oxygenation index or APACHE Ⅱ score ($P>0.05$). (3) No therapy related adverse reactions such as hemorrhage, hypersensitiveness or embolism were noted even in the aged during the two treatments. (4) Seven days after therapies, 4 patients survived in the HVHF group and 6 survived in the CPFA group. Conclusion Both HVHF and CPFA therapies improve the clinical manifestations of sepsis patients with MODS, and the effect of CPFA is superior to HVHF.

【Key words】 high volume hemofiltration; coupled plasma filtration absorption; sepsis; multiple organ dysfunction syndromes

脓毒症是由感染引起的系统性炎症反应综合征,炎症的失控及免疫的失衡引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生。对于脓毒症的治疗,目前尚缺乏特效的方法,高龄患者由于基础疾病多,器官贮备及代偿能力下降等因素给临床治疗带来很大困难。连续性血液净化治疗是近年来血液净化领域的重要进展,在全身炎症反应综合征、脓毒症及多器官功能障碍综合征等危重症的治疗中取得了良好疗效。本研究旨在比较临床较多应用的连续性大容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)与配对血浆滤过吸附(coupled plasma filtration absorption, CPFA)对脓毒症并 MODS 或老年多器官功能衰竭(multiple organ failure in the elderly, MOFE)治疗的临床效果。

1 对象与方法

1.1 对象 14 例病例均为我院住院患者,有明确的感染证据,符合美国胸科医师学会与危重病医学会(ACCP/SCCM)的脓毒症诊断标准及 1991 年美国危重病医学会制定的 MODS 诊断标准^[1],在原有疾病的基础上短时间内出现两个或两个以上器官衰竭,年龄不限,男女不限,均合并急性肾衰竭,急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 ≥ 15 分,无肾替代治疗绝对禁忌证。治疗前均签署知情同意书。

1.2 方法 患者随机分为 HVHF 和 CPFA 两组,在常规治疗基础上,12 h 内即分别予以 HVHF 或 CPFA 治疗。HVHF 治疗采用多功能血液净化机(百特 Aquarius 或贝朗 Diapact), AV600 滤器(德国费森尤斯公司,聚砜膜 1.3 m²),置换液由 AK200 透析机(金宝公司)在线制备,血流量 180~200 ml/min,置换液速率 6 L/h,置换液成分 Na⁺ 140 mmol/L, K⁺ 2.0~4.0 mmol/L(根据患者治疗前及治疗过程中电解质结果调整)、Ca²⁺ 1.5 mmol/L(根据患者治疗前及治疗过程中电解质结果调整)、Mg²⁺ 0.5 mmol/L、Cl⁻ 103 mmol/L、HCO₃⁻ 35 mmol/L、CH₃COO⁻ 4 mmol/L。CPFA 治疗采用多功能血液净化机(百特 Aquarius 或旭化成 ACH-10),金宝 2000N 血浆分离器,膜面积 0.35 m²; HA330 血液灌流器(珠海医用生物材料有限公司);灌流器用生理盐水 500 ml+肝素预冲 20 mg,费森尤斯 F6 透析器,膜面积 1.3 m²;血流量 180~200 ml/min,血浆分离速度 30~40 ml/min,透析液流量 2 L/h,灌流器 5 h 时更换 1 次。两组患者均为颈内静脉或股静脉置入双腔

留置导管引血。均采用低分子肝素抗凝,治疗中维持活化凝血时间在正常值的 1.5~2 倍。

1.3 观察指标 两组患者分别在治疗前、后行动脉血血气分析并计算氧合指数(PaO₂/FiO₂),检测血常规、肾功能、电解质。治疗过程中记录患者呼吸、心率、平均动脉压(MAP)、吸氧浓度、血管活性药物的使用剂量等,计算治疗前后 SOFA 评分和 APACHE II 评分。记录患者治疗过程中膜过敏反应、出血、栓塞等透析相关并发症及血液管路凝血、失血等技术并发症,记录患者 7 d 存活率。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS15.0 统计软件进行处理,计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用计量资料 *t* 检验,治疗前后比较采用配对资料 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 HVHF 组与 CPFA 组患者年龄无明显差异[(61±16)岁 vs (65±26)岁, *P* > 0.05]。每组各有 1 例女性患者。治疗前两组患者衰竭器官数也无明显差异[(2.5±0.5) vs (2.4±0.5), *P* > 0.05]。两组治疗前一般情况见表 1,表 2。

2.2 血常规的变化 两组治疗前后白细胞、血小板、红细胞比容等血常规指标均无明显改变(表 3)。

2.3 肾功能、电解质的变化 治疗前 HVHF 和 CPFA 组血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)均异常升高,且两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后两组 BUN、Cr 水平都较治疗前明显下降(*P* < 0.05)。治疗前 HVHF 组 1 例低血钾,2 例高血钾,CPFA 组 2 例高血钾,治疗后血钾均恢复正常(表 4)。

2.4 血气分析结果 治疗前两组 PaO₂/FiO₂ 明显降低且两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后, HVHF 组 PaO₂/FiO₂ 有升高趋势,但未达统计学意义(*P* > 0.05), CPFA 组 PaO₂/FiO₂ 水平则明显改善(*P* < 0.05)。此外,两组治疗均能有效调节酸碱平衡(表 5)。

2.5 生命体征的变化 从表 6 可见, HVHF 和 CPFA 组患者在治疗前 MAP 均偏低且两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后 HVHF 组患者 MAP 有升高趋势但与治疗前相比无统计学差异(*P* > 0.05)。CPFA 组患者 MAP 水平明显升高(*P* < 0.05),并且多巴胺等升压药用量减少。同时两种治疗均能减慢心率较快患者的心率(*P* < 0.05)。

表1 HVHF组治疗前一般情况

患者	基础疾病	病原学	衰竭器官
1	慢性支气管炎,肺部感染	不动杆菌属	肺,肾
2	风湿性心脏病,二尖瓣置换术后,肺部感染	不动杆菌属	肺,肾,心脏
3	食管癌术后	铜绿假单胞菌	肺,肝,肾
4	肺肿瘤,肺栓塞,肺部感染,结缔组织病变	白色假丝酵母	肺,肾,心脏
5	心肌梗死,肺部感染,糖尿病	白色假丝酵母菌,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,铜绿假单胞菌	心脏,肺,肾
6	风湿性心脏病,二尖瓣置换术后	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	心脏,肾
7	急性胰腺炎	白色假丝酵母菌	肺,肾

表2 CPFA组治疗前一般情况

患者	基础疾病	病原学	衰竭器官
1	大脑中动脉梗死,脑梗灶出血感染,糖尿病	光滑假丝酵母	肺,肾
2	肺部感染,甲亢危象	产酸克雷伯菌	肝,肾
3	糖尿病足截肢术后	不动杆菌属,白色假丝酵母	心脏,肾
4	肺部感染,糖尿病	白色假丝酵母	肺,肾
5	化脓性胆囊炎,肺部感染,胆囊切除术后,	大肠埃希菌	肺,肾,心脏
6	急性胰腺炎	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	心脏,肾,肺
7	败血症,肺部感染	表皮葡萄球菌	肺,心脏,肾

表3 两组治疗前后血常规指标变化(n=7, $\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($10^9/L$)		PLT($10^9/L$)		HCT	
	0 h	10 h	0 h	10 h	0 h	10 h
HVHF组	12±4	10.9±2.3	132±64	135±68	0.25±0.07	0.27±0.04
CPFA组	19±7	17.0±7.4	158±80	162±84	0.33±0.06	0.35±0.03

注:WBC:白细胞计数;PLT:血小板;HCT:血细胞比容;HVHF:高容量血液滤过;CPFA:配对血浆滤过吸附

表4 两组治疗前后肾功能、电解质指标变化(n=7, $\bar{x} \pm s$)

组别	BUN(mmol/L)		Cr(μ mol/L)		K ⁺ (mmol/L)	
	0 h	10 h	0 h	10 h	0 h	10 h
HVHF组	40±9	22±10*	487±173	276±90*	4.8±0.9	3.61±0.12*
CPFA组	33±12	18±9*	285±134	129±67**	4.6±0.8	3.70±0.13**

组别	Na ⁺ (mmol/L)		Ca ²⁺ (mmol/L)	
	0 h	10 h	0 h	10 h
HVHF组	141±7	139±5	2.12±0.18	2.22±0.13
CPFA组	143±10	143±7	2.08±0.29	2.23±0.15

注:BUN:尿素氮;Cr:肌酐;HVHF:高容量血液滤过;CPFA:配对血浆滤过吸附。与治疗前比较,*P<0.01,**P<0.05

表5 两组治疗前后血气分析指标变化(n=7, $\bar{x} \pm s$)

组别	pH		HCO ₃ ⁻ (mmol/L)		BE(mmol/L)		PaO ₂ /FiO ₂	
	0 h	10 h	0 h	10 h	0 h	10 h	0 h	10 h
HVHF组	7.35±0.04	7.35±0.03	22±8	23±4	-2±5	2.5±0.6	192±35	234±47
CPFA组	7.47±0.06	7.41±0.04	21±8	24±2	-3±6	1.4±2.4	188±58	297±38*

注:BE:碱剩余;PaO₂/FiO₂:氧合指数;HVHF:高容量血液滤过;CPFA:配对血浆滤过吸附。与治疗前比较,*P<0.01

表6 两组治疗前后 MAP、HR、SOFA 评分、APACHE II 评分的变化(n=7,x±s)

组别	HR(次/分)		MAP(mmHg)		SOFA 评分		APACHE II 评分	
	0 h	10 h	0 h	10 h	0 h	10 h	0 h	10 h
HVHF 组	99±8	80±8**	80±7	88±10	14.6±3.1	10.7±2.2*	24±6	19.4±5.3
CPFA 组	104±10	85±4*	79±13	96±14**	12.6±1.8	7.0±1.4**	26±5	14.2±2.8**

注:HR:心率;MAP:平均动脉压;SOFA 评分:序贯器官衰竭估计;APACHE II 评分:急性生理学及慢性健康状况评分 II。与治疗前比较,* P<0.05,** P<0.01

2.6 APACHE II 评分和 SOFA 评分的变化 治疗前,两组 APACHE II 评分、SOFA 评分均明显异常,且两组间差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,HVHF 组 SOFA 评分下降,有统计学意义(P<0.05);APACHE II 评分虽有下降趋势但无统计学差异(P>0.05)。CPFA 组治疗后,SOFA 评分及 APACHE II 评分均明显改善(P<0.05;表 6)。

2.7 治疗的副作用 两组治疗过程中均未出现栓塞、膜过敏反应或管路失血、凝血等并发症,老年患者未出现特殊不良反应。

2.8 短期生存率 治疗 7 d 后 HVHF 组 4 例生存,CPFA 组 6 例生存。

3 讨论

脓毒症及由此引起的 MODS 是临床危重症患者的主要死因,而 MOFE 患者由于高龄、基础疾病多,器官老化等原因,死亡率高达 80%~100%^[2]。脓毒症的具体机制还未得到完全阐述,免疫失衡及由此引起的细胞及器官损伤被认为是病理生理学基础,Honoré 等^[3]提出峰浓度假说,认为非选择性同时清除血液内大量的促炎及抗炎介质,可以削弱炎症介质的毒性作用从而减轻远端器官损伤。血液净化技术在危重症的救治中不断改进,诸多动物及临床试验证实 HVHF 能够通过清除炎症介质改善脓毒症的临床症状,使 HVHF 得到较为广泛的应用^[4,5]。然而 HVHF 也存在其局限性,如介质清除范围窄、需要制备大量的置换液等,给临床操作带来困难。1998 年,研究者提出了 CPFA,将血浆分离、血浆吸附、滤过或透析几种血液净化模式相结合,理论上避免了 HVHF 的技术缺点又提高了脓毒症相关介质的清除效率^[6]。已有的临床试验证实 CPFA 救治脓毒症休克或不伴急性肾损伤患者时的血流动力学稳定作用,奠定了 HVHF 应用基础^[6]。

本研究使用 HA330 广谱吸附剂,其成分为苯乙烯二乙烯苯,比表面积 900~1300 m²/g,孔径 13.0~15.0 nm,属中性大孔树脂,对中大分子介质

有吸附优势^[7],适于脓毒症患者的病情。结果显示,(1)CPFA 治疗能很好的维持 MODS 并脓毒症患者电解质、酸碱平衡,降低 BUN、Cr 水平,在维持血流动力学稳定和改善肺功能方面效果优于 HVHF 治疗。(2)CPFA 治疗组患者 APACHE II 评分改善优于 HVHF 治疗。SOFA 评分仅用以反映脓毒症患者器官衰竭的程度,评估某种治疗对器官功能的影响;而 APACHE II 评分参考患者急性生理学参数及慢性健康状况评估病情严重程度,可以准确地评估危重患者病情及预测病死率,有较好的校准度。CPFA 治疗在降低 SOFA 评分的同时能改善 APACHE II 评分,因此,CPFA 对 MODS 并脓症患者衰竭器官功能的改善及对患者愈后的影响可能优于 HVHF 治疗。(3)CPFA 治疗不但有效,而且安全,生物相容性好。本组临床观察证明 CPFA 治疗后患者白细胞和血小板等指标均未出现明显变化。CPFA 治疗独特之处在于,血液经血浆分离器分为血浆和血细胞两部分,血浆经灌流器被吸附后,与血细胞部分混合,再经过滤器或透析器,清除多余的水分和小分子毒素,避免了血细胞与吸附剂的直接接触,既有效清除了不同大小的介质,又避免了生物不相容反应或红细胞破坏^[8]。(4)临床操作过程也未发现明显过敏反应、血栓、管路凝血、失血等现象,老年患者在治疗中未出现特殊不良反应,耐受性好,因此 CPFA 的临床实用性强,操作安全性高。(5)CPFA 治疗后患者的短期存活率高于 HVHF 治疗,提示 CPFA 治疗能够改善脓毒症并 MODS 患者愈后。

虽然我们观察到 CPFA 较 HVHF 在维持改善脓毒症并 MODS 患者的血流动力学指标、降低 APACHE II 评分等方面更具优势,可能为脓毒症并 MODS 患者以及 MOFE 的救治提供更好的治疗手段;然而,本研究仅研究单次治疗的临床疗效,对于患者是否需要连续 CPFA 治疗及治疗时机的选择还需进一步探讨,且本研究病例数尚不多,仍需大样本的临床试验证实 CPFA 治疗对脓毒症并 MODS 患者及 MOFE 的治疗效果。

(下转第 435 页)

处于起步阶段,希望本研究能起到一个抛砖引玉的作用,引起大家对职业紧张的注意和重视,进行更多的大规模前瞻性研究和干预研究,为心肌梗死的防治提供确切依据,降低心肌梗死的发病危险。

【参考文献】

[1] NIOSH Working Group. Stress at work[J]. NIOSH Publication, 1999, No. 99-101.

[2] Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign[J]. Admin Sci Q, 1979, 24(2): 285-308.

[3] Karasek RA, Theorell T. Healthy Work: Stress, Productivity, and the Reconstruction of Working Life [M]. New York: Basic Books, 1990;89-103.

[4] Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward condition [J]. J Occup Health Psychol, 1996, 1(1): 27-41.

[5] Vegchel NV, Jonge JD, Bosma H, et al. Reviewing the effort-reward imbalance model: drawing up the balance of empirical studies [J]. Soc Sci Med, 2005, 60 (5): 1117-1131.

[6] Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease—a meta-analysis [J]. Scand J Work Environ Health, 2006, 32(6): 431-442.

[7] Aboa-Eboulé C, Brisson C, Maunsell E, et al. Job strain and risk of acute recurrent coronary heart disease events [J]. JAMA, 2007, 298(14): 1652-1660.

[8] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会,《中华循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断治疗指南[J]. 中华循环杂志, 2001, 16(12): 407-421.

[9] Li J, Yang WJ, Liu P, et al. Psychometric evaluation

of the Chinese (mainland) version of job content questionnaire: a study in university hospitals [J]. Ind Health, 2004, 42(2): 260-267.

[10] 杨文杰, 李健. 工作场所中社会心理因素的测量——两种职业紧张检测模式的应用[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 22(6): 422-426.

[11] McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators [J]. N Engl J Med, 1998, 338(3): 171-179.

[12] Belkic KL, Lansbergis PA, Schnall PL, et al. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk [J]? Scand J Work Environ Health, 2004, 30(2): 85-128.

[13] Landbergis PA, Schnall PL, Pickering TG, et al. Validity and reliability of a work history questionnaire derived from the job content questionnaire[J]. J Occup Environ Med, 2002, 44(11): 1037-1047.

[14] Chandola T, Siegrist J, Marmot M. Do changes in effort-reward imbalance at work contribute to an explanation of the social gradient in angina [J] J Occup Environ Med, 2005, 62(4): 223-230.

[15] Kivimaki M, Head J, Ferrie JE, et al. Why is evidence on job strain and coronary heart disease mixed? An illustration of measurement challenges in the Whitehall II study [J]. Psychosom Med, 2006, 68(3): 398-401.

[16] Xu WX, Zhao YM, Gao W, et al. Job stress and coronary heart disease: A case-control study using a chinese population [J]. J Occup Health 2009; 51: 107-113.

(收稿日期:2009-09-09;修回日期:2010-07-12)

(上接第 432 页)

【参考文献】

[1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.

[2] 王士雯, 韩亚玲, 钱小顺, 等. 1605 例老年多器官功能衰竭的临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(1): 7-10.

[3] Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments; the rationale of high-volume haemofiltration [J]. Contrib Nephrol, 2007, 156: 387-395.

[4] Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration mem-

brane having enhanced adsorption properties in septic pigs[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (2): 421-427.

[5] Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: high-volume hemofiltration—a global view[J]. Contrib Nephrol. 2007, 156: 371-386.

[6] Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock[J]. Intensive Care Med, 2003, 29 (5): 703-708.

[7] 王志刚. 血液(浆)吸附疗法[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2009;49-52.

[8] Formica M, Inguaggiato P, Bainotti S, et al. Coupled plasma filtration adsorption [J]. Contrib Nephrol, 2007, 156:405-410.

(收稿日期:2010-01-25;修回日期:2010-08-08)