

血液灌流联合连续性血液滤过治疗难治性肾病综合征的疗效观察

张九芝(西电集团医院肾内科,西安 710077)

【摘要】目的 探讨血液灌流(HP)联合连续性血液滤过(CVVH)治疗难治性肾病综合征(RNS)的疗效观察。**方法** 选取该院肾内科收治的 RNS 患者 60 例,按照治疗方法的不同,分为对照组和观察组各 30 例。对照组给予常规药物治疗和对症治疗,观察组在对照组的基础上,给予 HP 联合 CVVH 治疗,比较 2 组治疗效果和结果。**结果** 观察组显效率和总有效率高于对照组,无效率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,2 组患者各指标均有所优化,且观察组治疗后各指标均优于对照组,同时,观察组患者的存活率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HP 联合 CVVH 治疗 RNS,可提高治疗有效率,改善患者体内炎症反应相关因子水平、血脂水平等指标,提高患者生存率,为 HP 联合 CVVH 治疗 RNS 的临床应用提供参考。

【关键词】 血液灌流; 连续性血液滤过; 难治性肾病综合征; 炎症因子; 生存率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.046 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2410-03

Observation on effect of hemoperfusion combined with continuous veno-venous hemofiltration in treatment of refractory nephropathy syndrome ZHANG Jiu-zhi (Department of Nephrology, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China)

【Abstract】Objective To observe the effect of hemoperfusion (HP) combined with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) in treating refractory nephropathy syndrome (RNS). **Methods** 60 cases of RNS in our hospital were chosen and divided into two groups. The control group was given the routine medication treatment and symptomatic treatment, while on this basis the observation group was given HP combined with CVVH. The clinical effects and outcomes were performed the comparative analysis. **Results** The significant efficiency and total efficiency of the observation group were higher than those of the control, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Besides, the detected indexes in the two groups were improved, but the various indexes after treatment in the observation group were superior to those in the control group, and the survival rate was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** This research confirms that HP combined with CVVH in the treatment of RNS can increase the clinical effective rate, improves the inflammatory reaction related factors levels and blood lipid levels and increases the survival rate, which provides reference for the application of HP combined with CVVH in treating RNS.

【Key words】 hemoperfusion; continuous veno-venous hemofiltration; refractory nephropathy syndrome; inflammatory factors; survival rate

肾病综合征(NS)是指多种肾脏病理损伤所引起的严重蛋白尿及低蛋白血症、高度水肿、高脂血症的一组临床症候群,包括原发性和继发性两种,常伴有严重感染、血栓栓塞、严重营养不良及急性肾衰竭等并发症。难治性肾病综合征(RNS)是指激素标准疗法,即泼尼松 1.5~2.0 mg/(kg·d)治疗 8 周后,无效或初治时激素敏感而复发再给予足量激素治疗无效,激素依赖或抵抗,或病情反复、频繁复发的肾病综合征病例,约占原发性肾病综合征的 30%~50%,具有复发率高和并发症多的特点,可致患者肾衰竭,病情严重者甚至发生尿毒症以及死亡^[1]。目前治疗 NS 的主要药物为糖皮质激素,虽然其对于一般肾病综合征具有较好的疗效,但是对于 RNS,患者存在较大个体差异,可能伴有不同程度肾功能不全、高血压、深静脉血栓等因素,或存在其他隐匿性感染病灶等导致治疗难度加大。在治疗中,首先应规范使用糖皮质激素,但是疗效并不显著。另外,有学者发现采取大剂量环磷酰胺冲击治疗能够提高疗效,但是长期可引起较大不良反应,不利于患者的病情恢复^[2]。近年来,随着人们的不断探索,连续性肾脏替代治疗(CRRT)技术日趋成熟与完善,CRRT 技术,尤其是血液灌流(HP),被越

来越广泛的应用于重症监护室的多种原因引起的肾衰竭等的治疗中,并逐步扩展到对多脏器衰竭、严重创伤、感染、急性肾衰、急性胰腺炎、中毒等危重病的救治中,并证实其在过敏性紫癜、狼疮性肾炎、胰腺炎合并多器官功能障碍等的治疗中效果明显^[3-6]。CRRT 尤其在复发数次多且药物治疗效果欠佳的 NS 患者,以及及时缓解危重患者的临床症状等方面取得了可观效果。血液净化与连续性血液滤过(CVVH),能够在极短的时间内,迅速清除部分细胞因子和炎症介质,有效改善免疫排斥性,使炎症级联反应能够较早和及时地得到终止,改善了微循环,缓解病情,同时细胞的携氧能力和组织氧利用度增加,有利于疾病的治疗,增强药物的敏感性,提高药物治疗效果,缩短疗程,降低复发率,减少患者的痛苦等方面有很大帮助。本院逐步将 HP 联合 CVVH 应用于治疗 RNS,旨在探讨 HP 联合 CVVH 治疗 RNS 的临床疗效,以期临床治疗和研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)选取本院肾内科住院治疗患者,年龄 18~65 岁,性别不限,甲泼尼龙按 1 mg/kg 体质量治

疗 2 个月以上；(2)顽固性水肿，经常规消肿利尿治疗无效；(3)顽固性高脂血症患者，经饮食控制，口服降脂药物治疗无效或效果不明显者；(4)大量蛋白尿、低蛋白血症；(5)出现心力衰竭、肺水肿；(6)顽固性高血压患者，经饮食控制，联合口服降压药物治疗无效或效果不明显者；(7)出现不同程度肾衰竭、尿素氮、肌酐水平升高者；(8)动脉粥样硬化；(9)中大分子毒素高或蛋白结合的毒素高的患者；(10)签署书面同意书。符合以上条件中 1、10 两项及 2~9 项中的任何 1 项者即可入选。排除标准：(1)妊娠、哺乳期妇女、过敏体质者；(2)合并有其他严重如恶性肿瘤疾病、精神病患者；(3)合并脑出血及胃溃疡的活动期或具有其他出血征象的患者。最终纳入研究的 RNS 患者 60 例，年龄 18~65 岁，平均(46.3±16.6)岁。按照治疗方法的不同，分为对照组 30 例进行常规治疗；观察组 30 例，在常规治疗的基础上，采用 HP 联合 CVVH 进行治疗。2 组患者的性别、年龄等方面，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗方法 主要对患者进行一般的对症治疗，首先对患者进行饮食调整及保证休息的充足，患者应低盐低脂饮食，此外应保证充足的优质低蛋白摄入，每日盐摄入量小于 3 g，蛋白摄入量控制在每天 0.8~1.0 g/kg，避免劳累；其次是利尿，根据患者具体病情，选用螺内酯、呋塞米等利尿剂，以达到降压和利尿的作用；减少蛋白尿和降压，血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和(或)血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)类药物，如 ACEI 类的厄贝沙坦、苯那普利、依那普利、卡托普利等及 ARB 类的氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦等；降脂的治疗选用辛伐他汀等药物；抗凝的治疗选用低分子肝素钙类药物；在对症治疗的基础上，应进行激素联合环磷酰胺(CTX)的治疗。本研究选择病例为 RNS，一般激素治疗效果已经不明显，因此，激素用量从足量开始逐渐减量，当激素应用量为 10 mg/d 后，加用 CTX，使用方法为 0.2 g 剂量溶于 500 mL 生理盐水中静脉滴注，隔日 1 次，累积总量 6~8 g(或 150 mg/kg)。

1.2.2 HP 联合 CVVH 治疗 治疗前将灌流器(HA230, 珠海健帆生物科技有限公司)及血滤器(Hi15, BRAUN)按先后顺序串联，固定妥当，使用床旁血液净化机和血液灌流器，灌流器和管路(DIAPACT CRRT Bloodlines, BRAUN)用 500 mL 的 5%葡萄糖(GLU)溶液进行冲洗，继而用 20 mg 肝素/500 mL 生理盐水冲洗抗凝，灌流器与血滤管路串联，血流量控制在 200~250 mL/min，使用前稀释液输入 2 L/h 的置换液(0.9%生理盐水 3 000 mL+25%硫酸镁 3.2 mL+灭菌注射用

水 650 mL+5% GLU 200 mL+5%碳酸氢钠 250 mL+10%氯化钾 8 mL，辅以葡萄糖酸钙 40 mL)。治疗方法:CVVH(12 h)+HP(2 h)治疗,3 次/周,2 周为 1 疗程。即同时进行 2 h 的 CVVH+HP,随后去掉灌流器,改为单纯的 CVVH 模式治疗 10 h。

1.3 观察指标 治疗前和治疗 1 个疗程后检测所有患者尿蛋白(PRO)、血浆清蛋白(ALB)水平、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)、同型半胱氨酸(HCY)水平。每例患者治疗前行右侧或者左侧股静脉置管(一次性使用无菌双腔中心静脉导管包,深圳市益心达医学新技术有限公司)建立临时性血管通路,采集肘静脉血 10 mL,治疗结束后采集静脉回血端血液 10 mL,立即置于乙二胺四乙酸(EDTA)试管中混匀抗凝,1 200 r/min 离心 10 min,置-30 ℃冰箱备用,并按照临床常规检测方法进行检测。治疗有效率可分为显著、有效和无效 3 种,其中总有效率=显著率+有效率。显著:24 h 尿蛋白定量减少 40%,肾功能正常或基本正常;有效:24 h 尿蛋白定量减少低于 40%,肾功能正常或有改善;无效:临床表现与上述实验室检查均无改善或加重者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗效果比较 结果显示,观察组显著率(26.67%)和总有效率(90.00%)高于对照组(显著率和总有效率分别为 13.33%、66.67%),无效率低于对照组,经 χ^2 检验显示,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	n	显著	有效	无效
对照组	30	4(13.33)	16(53.33)	10(33.33)
观察组	30	8(26.67)	19(63.33)	3(10.00)
P		0.000	0.063	0.000

2.2 2 组患者治疗前后各指标比较 患者各项指标对比显示,2 组患者各指标均有所优化,且观察组治疗后各指标均优于对照组,提示 HP 联合 CVVH 能够显著改善患者治疗后的各项指标,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	PRO(g/24 h)	Alb(g/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	30	治疗前	42.1±9.6	868.3±206.4	5.9±2.6	23.8±6.2	9.5±3.1	3.6±1.3
		治疗后	26.7±6.4*	586.2±117.4*	2.5±1.3*	26.9±4.6*	8.4±2.2*	3.1±1.1*
观察组	30	治疗前	41.7±11.1	866.2±235.3	5.8±2.7	23.7±5.6	9.3±4.2	3.7±1.6
		治疗后	17.1±5.9*#	320.6±117.3*#	0.9±0.4*#	32.1±6.5*#	7.1±1.8*#	2.2±0.6*#

续表 2 2 组患者治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	CRP(μ g/mL)	β ₂ -MG(μ g/mL)	HCY(μ mol/L)
对照组	30	治疗前	4.0±2.1	1.6±0.9	21.5±6.1	3.7±1.6	19.3±6.2
		治疗后	2.3±1.2*	1.7±0.8*	16.3±4.2*	2.3±1.2*	15.5±6.0*
观察组	30	治疗前	4.0±2.3	1.6±0.4	21.8±5.8	3.7±1.7	20.1±6.6
		治疗后	1.3±0.9*#	2.0±0.5*#	10.6±3.1*#	1.3±0.8*#	13.5±4.6*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 2组患者存活率比较 比较1年后2组患者的存活率,结果显示观察组存活率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者存活率比较(n 或%)

组别	n	好转(n)	未愈(n)	死亡(n)	存活率(%)
对照组	30	20	3	7	76.7
观察组	30	26	1	3	90.0*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

HP联合CVVH在百草枯中毒、急性胰腺炎等的治疗中,均有应用,并经研究证实,HP联合CVVH能够有效改善患者体内炎性介质水平,减轻炎症反应和炎性介质对机体的再次损害^[7-8]。此外有研究证实,HP联合CVVH可纠正水、电解质和酸碱平衡的紊乱,从而为对症的治疗提供平台。然而,HP联合CVVH对RNS治疗的相关研究和报道较少。HP联合CVVH是否对RNS具有较好疗效仍待研究。本研究旨在探讨HP联合CVVH对RNS治疗的效果,以期为临床应用和治疗方法的选择提供参考。

本研究结果显示,与单纯对症药物治疗效果相比,HP联合CVVH治疗RNS,患者的显效率和总有效率均明显上升,提示HP联合CVVH治疗能够确实提高了RNS治疗的临床疗效。进一步分析显示,2组治疗后,各项生化指标均有所改善,同时,HP联合CVVH治疗使观察组的生化指标优于对照组,提示HP联合CVVH可能通过改善患者各生化指标,提高了治疗效果。其中,Scr为含氮的有机物代谢的终末产物,BUN为含氮的蛋白质代谢的终末产物,正常情况下经肾小球滤出,是肾小球滤过功能的诊断指标。本研究结果显示,HP联合CVVH治疗RNS,患者的BUN和Scr优于对照组,证实肾小球滤过功能恢复状况优于对照组。ALB具有结合和运输内源性物质,维持血液胶体渗透压,清除自由基,抑制血小板聚集和抗凝血等生理重要的功能。在生命过程中有着重要的意义。大量临床资料表明,NS患者持续性蛋白尿可导致预后不良^[9]。且在IGA肾病,糖尿病肾病等肾病中,蛋白尿是肾脏病死亡率的独立的危险因素,参与肾病的进展,与慢性肾衰竭进展速度密切相关,不论是自发的还是通过积极治疗对尿蛋白的减少都能够改善患者的症状,提高存活率^[10]。本研究结果显示,HP联合CVVH治疗对患者尿蛋白的减少优于对照组,效果明显,因此提高了治疗效果。此外,多种因素导致NS患者存在着血液高凝状态,血脂、血液流变学等方面有着明显的变化^[11]。CRP为一种急性炎症反应蛋白,与患者的肾病发展和病死率也密切相关^[12-13]。血清中的HCY与 β_2 -MG也是肾损伤的敏感的指标,HP联合CVVH治疗有效改善了患者血清CRP、HCY与 β_2 -MG水平,提示联合治疗改善了患者体内炎性介质的水平,从而抑制了炎症反应,缓解了临床症状^[14]。通过进一步对患者1年后存活率比较发现,HP联合CVVH治疗RNS,患者的存活率明显上升。

综上所述,HP联合CVVH治疗RNS,提高了治疗的有效率,改善了患者尿蛋白、ALB、血脂等的各项指标,从而达到缓

解临床症状,改善预后的效果,提高了一年存活率。因此,本研究为血液净化技术治疗NS的临床应用提供了参考,对HP联合CVVH在RNS的临床方面具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 叶任高,张芸菁,余俊文. 中西医结合治疗成人原发性肾病综合征134例观察[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):84-85.
- [2] 魏怡俊. 大剂量环磷酰胺冲击加激素治疗难治性肾病综合征的疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(17):227-228.
- [3] Deepa C, Muralidhar K. Renal replacement therapy in ICU [J]. J Anaesth Clin Pharmacol, 2012, 28(3):386.
- [4] 程树煌,傅睿,郑卫民,等. 血液灌流联合血液透析治疗变态反应性紫癜病的疗效观察[J]. 江西医药,2011,46(3):214-216.
- [5] 孙慧敏,周婷婷,李晴,等. 肾脏替代治疗联合免疫干预治疗重症狼疮性肾炎并发急性肾损伤患者的护理[J]. 护理学杂志:综合版,2012,27(5):35-37.
- [6] 吴克艳,徐文浩,刘玉. 多次血液灌流联合连续性肾脏替代治疗救治高脂血症伴重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征1例[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(1):74-76.
- [7] 杨婧,虎晓曦,黄杨,等. 血液灌流联合连续性静-静脉血液滤过治疗百草枯中毒分析[J]. 临床误诊误治,2014,30(12):4.
- [8] 张翼. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(5):24-26.
- [9] 陈海燕,李秋,马叶. 儿童激素耐药型肾病综合征临床病理及预后分析[J]. 重庆医学,2014,43(30):4025-4027.
- [10] 白海涛. 蛋白尿对小儿肾脏病慢性进展的影响及治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(5):263-265.
- [11] 樊瑞芬. 黄芪改善肾病综合征患者血液高凝状态的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2001,2(11):673-675.
- [12] Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2005, 68(2):766-772.
- [13] Soriano S, Gonzalez L, Martin MA, et al. C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) 3-5 patients [J]. Clin Nephrol, 2007, 67(6):352-357.
- [14] 许红艳. 同型半胱氨酸和 β_2 -微球蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 中国社区医师,2014,28(10):72-73.

(收稿日期:2015-02-28

修回日期:2015-04-15)