

- [10] Montes FR, Pardo DF, Charris H, et al. Comparison of two protective lung ventilatory regimes on oxygenation during one-lung ventilation: a randomized controlled trial [J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 5(5): 99.
- [11] Martin-Loeches I, de Haro C, Dellinger RP, et al. Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients [J]. Eur Respir J, 2013, 41(1): 157-164.
- [12] Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Anesthesiology, 2013, 119(4): 880-889.
- [13] Kim SH, Jung KT, An TH. Effects of tidal volume and PEEP on arterial blood gases and pulmonary mechanics during one-lung ventilation [J]. J Anesth, 2012, 26(4): 568-573.
- [14] Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, et al. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease [J]. Crit Care, 2010, 14(2): R39.
- [15] Sundar S, Novack V, Jervis K, et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients [J]. Anesthesiology, 2011, 114(5): 1102-1110.
- [16] Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2014, 384(9942): 495-503.
- [17] Severgnini P, Selmo G, Lanza C, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function [J]. Anesthesiology, 2013, 118(6): 1307-1321.
- [18] Hoftman N, Canales C, Leduc M, et al. Positive end expiratory pressure during one-lung ventilation: selecting ideal patients and ventilator settings with the aim of improving arterial oxygenation [J]. Ann Card Anaesth, 2011, 14(3): 183-187.
- [19] Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(5): 520-531.
- [20] Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, et al. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(11): 1670-1678.
- [21] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805.
- [22] Roy S, Habashi N, Sadowitz B, et al. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury [J]. Shock, 2013, 39(1): 28-38.
- [23] Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Anesthesiology, 2013, 119(2): 303-316.
- [24] Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications [J]. Br J Anaesth, 2009, 103(6): 811-816.
- [25] Patel SV, Coughlin SC, Malthaner RA. High-concentration oxygen and surgical site infections in abdominal surgery: a meta-analysis [J]. Can J Surg, 2013, 56(4): e82-90.
- [26] de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, et al. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂ [SJ]. Intensive Care Med, 2011, 37(1): 46-51.
- [27] Olivant Fisher A, Husain K, Wolfson MR, et al. Hyperoxia during one lung ventilation: inflammatory and oxidative responses [J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(10): 979-986.
- [28] Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial [J]. Anesth Analg, 2012, 115(4): 849-854.

(收稿日期: 2015-05-18 修回日期: 2015-08-01)

• 综 述 •

血液吸附技术在危重症患者中的应用*

李天泉¹综述, 陈 维^{2△}审校(重庆医科大学附属第一医院綦江医院/重庆市綦江区人民医院:

1. 重症医学科; 2. 眼科 401420)

【关键词】 血液吸附技术; 危重症; 效果; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 20. 064 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3121-03

随着生物材料的不断发展和血液净化设备的不断改进, 血液净化技术正飞速发展, 更加多样化, 在临床上应用也越来越

广泛^[1]。1982 年美国 FDA 批准连续动静脉血液滤过 (CAVH) 可在重症监护病房 (ICU) 应用, 从而相继衍生出更多

* 基金项目: 重庆市医学科研计划项目 (20143062)。

△ 通讯作者, E-mail: 663599558@qq. com。

血液净化方式,并应用于非肾脏病领域。1998 年 Tetta 等^[2]提出连续性血浆滤过吸附(CPFA),该研究表明连续性血浆滤过吸附通过增加对炎性介质和细胞因子的清除率,调整内环境平衡^[3]。2001 年,有研究者将分子吸附再循环系统(MARS)这种新型治疗模式应用于肝功能衰竭的临床治疗。虽然已有研究表明对 CRRT 的认可^[4-5],然而 CRRT 并不是万能的血液净化方式,当遇到大分子溶质及蛋白结合率高的溶质时,CRRT 会丧失威力^[1]。同时,有研究表明炎性介质和细胞因子的清除是对流与吸附共同的作用^[6],也有研究认为是由于透析膜的吸附作用进行清除,而不是依赖膜的物质转运^[7]。谢红浪等^[8]观察发现,采用聚酰胺膜的 FH66D 型血滤器进行持续静脉静脉血液滤过(CVVH)治疗能有效清除肿瘤抑制因子(TNF),检测血液中的 TNF 水平显著下降,白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8 水平都有下降,但差异不显著。然而以上细胞因子均未在超滤液中检测出来,说明主要是吸附作用清除了 TNF。CVVH(AN69 膜)也是利用膜的吸附作用来清除循环中细胞因子,但是需要吸附必须与对流结合才能充分发挥吸附性能。众多研究表明,连续性血液滤过对细胞因子的清除依附于膜材料的吸附作用,然而吸附会很快达到饱和,清除效率有限。因此越来越多的学者提出将吸附技术与其他血液净化方式联合应用,即采用将不同血液净化技术组合或结合在一起的集成技术^[1],主要是通过结合血液净化的三大基本理论,即弥散、对流和吸附,改变单纯的血液透析,开展更多血液净化的模式,不仅可以清除炎性介质和细胞因子,弱化炎性反应,调节免疫状态,稳定内环境,还可以给患者提供营养治疗空间,对多个脏器功能进行支持,从而使其功能由简单的肾脏替代功能成了多器官功能支持与生命的维持^[5,9]。吸附技术也成为了危重症领域不可或缺的一种治疗手段。

1 血液吸附与中毒

药物或毒物中毒在我国城乡十大疾病死因中占第 5 位^[10]。自 20 世纪 70 年代起,临床便开始使用血液灌流技术(HP)进行中毒的救治,作为血液吸附技术的代表,HP 已经成为救治药物或毒物中毒患者的首选治疗方式,特别是无特效解毒剂的毒物或药物,内科治疗难以奏效时,在常规治疗方法的基础上,应尽早行血液灌流。临床上许多学者使用单纯 HP 或联合其他血液净化方式治疗急性毒物、药物中毒,如有机磷农药、杀鼠剂、除草剂、动植物生物毒等急性重度中毒,都取得了令人满意的疗效。2010 版的《血液净化标准操作规程》中也明确了 HP 的首要适应证便是急性药物或毒物中毒^[11]。

陈芝^[12]在对血液灌流治疗药物中毒的临床疗效研究中得到结论:HP 通过吸附作用能有效清除体内毒物,但是对不同的药物清除效果有差异。HP 可缩短患者症状持续的时间及病程,同时提高急性重度中毒患者的生存率。灌流器对毒鼠强的吸附随血中毒物浓度的增加而增加,并多次 HP 治疗可能达到提高治疗效果的目的。马万宇^[13]提出 HP 技术可通过建立体外循环来进行血液清理,是一种针对性强的治疗方式。HP 联合常规治疗方式抢救治疗急性重度药物及毒物中毒患者具有较高的治疗效率和治疗效果,有效缩短了患者的昏迷时间与住院治疗时间,临床治疗总有效率较高,保障了患者的生存质量,具有临床推广应用的价值。

对于有机磷中毒患者,HP 能迅速、有效地清除患者体内的毒物,从而缩短患者昏迷苏醒的时间,同时胆碱酯酶活力恢复时间也明显缩短、阿托品的用量减少,并发症也得到防治,缩短病程,最终提高重度有机磷中毒患者的生存率^[14-15]。还有

学者认为应用树脂吸附 HP 治疗急性重度有机磷中毒疗效好且不良反应较少^[16]。应用血液透析(HD)联合 HP 技术抢救急性重度有机磷中毒能更加快速有效地清除存在于体循环中的毒物,还可以清除炎性介质,阻断恶性循环,预防多器官功能障碍综合征(MODS),能明显提高生存率,改善预后^[17]。

就连在病死率极高的百草枯中毒救治中,HP 也起到了重要作用。Shi 等^[18]监测 HP 治疗急性百草枯中毒时的血浆百草枯浓度得出结果:当患者血浆百草枯浓度高时,血液灌流(HA230)能有效地清除患者血浆中的毒素;随着血液灌流治疗的进行,患者血浆中百草枯浓度逐渐降低。反复的 HP 治疗能有效地抑制反跳现象。郭利涛等^[19-20]的临床研究表明:HP 是治疗百草枯中毒的有效方法,“3-2-1-1”的灌流方案对百草枯中毒疗效肯定,联合甲泼尼龙综合治疗,对急性百草枯中毒有较好效果,另外患者口服的剂量、口服量中毒后初步处理、中毒后就诊时间及开始灌流的时间都是影响预后的重要因素。

刘晓伟等^[21]的临床试验发现:早期反复 HP 可以延迟急性百草枯中毒后脏器损伤并减轻损伤程度,为进一步采取治疗措施赢得时间。2013 年急性百草枯中毒诊治专家共识也明确指出:HP 清除百草枯的作用已基本达成共识,促进毒物百草枯的排出应尽早、反复进行 HP 治疗^[22]。

一般中毒,内科治疗联合全血灌流;毒物清除功能障碍,如肝、肾功能不全重度中毒合并多脏器功能衰竭的患者,应联合血液透析或连续肾脏替代疗法(CRRT)进行持续性的血液灌流治疗,早期接受治疗患者治愈率明显提高。

2 血液吸附与重症急性胰腺炎(SAP)

SAP 是临床常见的急腹症,其发病早期主要表现为全身炎症反应综合征(SIRS),晚期主要表现为脓毒血症及 MODS,故其病死率高。如何在病变早期控制过度的炎性反应也成了治疗的关键。持续性血液滤过一方面通过对流原理清除部分中分子及绝大部分小分子物质,另外一方面通过膜的吸附作用清除中大分子物质(细胞因子及炎性介质等),从而控制全身炎症反应,已被广泛应用于胰腺炎的治疗^[23]。为了加强对炎性分子及炎性介质的清除,通过 HP 对细胞因子、内毒素、芳香族氨基酸、短链脂肪酸等进行清除^[24]。张继承^[25]认为高吸附血液滤过能够明显提高严重脓毒症大鼠的生存率,越来越多的学者采用 CRRT 联合 HP 的治疗模式。

有研究表明,HP 通过吸附作用有效清除血清三酰甘油,再联合 CRRT 清除胰酶,从而减轻胰液对组织器官的化学损伤,同时加强对炎性分子及炎性介质的清除,遏制并阻断全身炎症的持续发展^[26-27]。在临床对于许多特殊的危重患者救治时,CRRT 联合 HP 也有着不错的表现。陈湘^[28]采取序贯血液净化疗法为主的综合措施成功抢救 1 例妊娠 SAP 并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及严重酸中毒的患者,首先采用持续静脉-静脉高流量透析加血液灌流(HA330)的治疗模式来降低血脂和纠正酸中毒,治疗 4 h 后酸中毒得到纠正。然后继续采用持续静脉-静脉血液滤过加血液灌流治疗模式来降低血脂和清除炎性介质,治疗后血脂明显下降。继续血液净化治疗 81 h 后,顺利生产,母子平安。Tang 等^[29]也报道成功救治 1 例妊娠 25 周的 SAP 孕妇的个案,并认为血液净化应尽早介入, CVVH 联合 HP 这种治疗模式更加有效。张雷等^[30]认为早期使用 HP 治疗 SAP 能够有效缓解临床症状,改善内环境及微循环稳定,降低病死率、改善预后,值得在临床中推广使用。

3 血液吸附与 MODS

MODS 的病死率高,其救治一直以来就是急危重症领域

的难题,特别是对 MODS 发病过程中炎症反应的控制,往往是治疗的关键^[31]。越来越多的研究表明,SIRS 是 MODS 的病理基础,而 MODS 则是 SIRS 发展过程中的严重后果^[32]。既然 SIRS 是始动因素导致 MODS 的本质原因,那么阻断 SIRS 就有可能为 MODS 的治疗带来突破性进展,纠正炎性介质失衡也成为治疗 MODS 的重要环节,如何有效清除或拮抗有关炎性细胞和炎性介质便成为关键,从而降低它们在体液中的水平或阻断其作用点。连续性血液净化(CBP)被应用于 MODS 的治疗并广泛使用。虽然 CBP 技术能够很好地调整水电解质和酸碱平衡、调节免疫状态,也能清除一些炎性介质和细胞因子,然而为了提高对炎性介质及细胞因子的清除率,更多学者开始提高吸附的作用,在传统的 CBP 技术上联合 HP 技术。

由于 HP 联合 CVVH 综合了血液净化的多种机制,尤其强化了吸附机制,可发挥两者的协同作用,既可以有效清除细胞因子和炎性介质,又可通过持续缓慢超滤、弥散调节水、电解质、酸碱平衡稳定,调节、维持机体内环境稳定。周刊等^[33]与赵双平等^[34]均肯定了 CVVH 联用 HP 较单用 CVVH 能更有效地清除炎性介质,改善 MODS 患者的预后。毛慧娟等^[35]和 Marueio 等^[36]对比了血浆滤过吸附(CPFA)与高容量血液滤过(HVHF)两种血液净化方式,认为患者接受 CPFA 治疗后,血流动力学指标平均动脉压及反映呼吸功能的氧合系数显著上升,而体温和反映疾病严重程度的 APACHE II 评分显著下降。同时发现炎性介质清除主要靠吸附,对流清除仅占很小部分,即使有吸附作用,AN69 膜吸附作用很快饱和,主要还是靠 HP 的吸附作用。通过抗炎因子浓度小幅升高,抗炎因子和促炎因子比值升高促进新平衡,但其机制复杂,有待进一步研究。该治疗方法不仅有效清除了炎性介质,更重要的是其调节细胞因子网络的作用和调节机体免疫的功能,使其在治疗 MODS 中有更广阔的前景。

4 血液吸附与 ARDS

ARDS 又名休克肺、弥漫性肺泡损伤等,它是由于严重感染、创伤、休克、败血症等引起呼吸频速和困难、进行性低氧血症,肺顺应性减低、广泛肺泡萎陷,肺不张和透明膜形成为特点的急性呼吸衰竭^[37]。尽管近年来呼吸机的尽早使用在一定程度上提高了 ARDS 的救治成功率,但是临床对 ARDS 的炎症性肺损伤问题尚无有效方法,其病死率仍居高不下^[38]。

近年来研究表明,血液吸附作用有效清除炎性介质及细胞因子,从而改善 ARDS 患者的换气功能,提高血氧饱和度,最终改善 ARDS 预后^[39]。为了提高对细胞因子及炎性介质的清除率,有学者尝试将 HP 应用于 ARDS 的治疗,而目前国内外此类报道甚少。郎中兵^[40]研究认为:对于严重创伤合并 ARDS 的患者,其血浆细胞因子和内毒素的升高水平高于严重创伤未合并 ARDS 的患者,早期便对此类患者进行 HP 治疗,可以有效清除内毒素,改善内毒素血症,一定程度阻断并控制细胞因子反应。同时 HP 能降低严重创伤合并 ARDS 患者平均肺动脉压和肺血管阻力指数,提高 ARDS 患者氧合指数,从而改善 ARDS 患者的呼吸功能,这种治疗方式也为严重创伤并发 ARDS 治疗提供了新的思路,今后可能成为其辅助治疗的手段之一。也有一些学者提出联合应用 HP 和 HVHF 治疗 ARDS^[41-42],能够有效清除血液中各种细胞因子和炎性介质,恢复内稳态,明显缩短机械通气时间,减少 HVHF 次数,从而改善 ARDS 患者的氧合功能和预后。Lapshin 等^[43]将血液灌流、超滤及体外膜肺氧合(ECMO)相结合来对 ARDS 进行综合的杂合式治疗,取得了非常不错的疗效,并认为这种方法是目

前临床救治急性肺损伤(ALI)及 ARDS 非常有效的治疗手段。

5 血液吸附与肝功能衰竭

肝功能衰竭病情危重,症候险恶,往往内科综合治疗效果欠佳,给临床抢救带来极大困难。而非生物人工肝在该领域的应用也备受临床青睐,其中就包括血液吸附及血浆吸附。HP 通过吸附作用可以有效地清除胆红素、胆汁酸、血氨、短链脂肪酸、硫醇、酚、芳香族氨基酸、假性神经递质、炎性介质、细胞因子等肝功能衰竭毒素,改善脑内能量代谢,促使肝性脑病患者苏醒,改善肝功能,为肝细胞再生创造条件^[44]。

王瑾等^[45]认为单纯的 HP 治疗重症肝炎伴肝性脑病患者,能暂时阻断有毒物质加重肝损害的恶性循环,为肝细胞再生争取时间,且简单、安全,适合基层医院开展,值得推广。王泽文等^[46]将血浆吸附与血浆置换进行对比,则发现血浆吸附能更有效清除肝功能衰竭毒素,其清除毒素的速率大于机体自身产生的速率,从而延缓肝功能衰竭进一步发展。也有文献报道采用连续性肾脏替代治疗联合血液吸附作为肝功能衰竭中的支持疗法,不仅能更加快速、有效地清除肝功能衰竭毒素,还能有效调节水、电解质和酸碱平衡,稳定内环境^[47]。由此可见,HP 的单独应用及 HP 与其他血液净化方式的联合应用都为人工肝支持系统提供了更多选择,也都是肝功能衰竭非内科治疗的重要手段。

6 结 语

无论是肾病领域,还是急危重症领域,都可以充分应用和发挥血液净化技术,目前多种血液净化方法联合应用将是 SIRS 和 MODS 等危重病治疗的必然趋势,特别是 HP 技术在危重病治疗中的综合作用,亦占有重要地位。随着吸附材料的不断更新,吸附技术也日益成熟,HP 不只是中毒抢救的有力手段,更是发展到了儿科、感染科、ICU 及急诊科等多个领域,为许多重症疾病及疑难杂症提供了新的思路及方法,有着巨大的潜力。今后必将成为急危重症领域的重要组成部分,提供新的治疗手段及治疗思路,为广大患者带来福音。

参考文献

- [1] 杨荣利,陈秀凯,王小亭,等.重症血液净化:从连续肾脏替代治疗到集成技术[J].中华医学杂志,2013,93(35):2769-2771.
- [2] Tetta C, Cavaillon JM, Camussi G, et al. Continuous plasma filtration coupled with sorbents[J]. Kidney Int Suppl, 1998, 66: S186-189.
- [3] 伍民生,周红卫,赵晓琴.连续性血液净化在 ICU 多脏器功能障碍综合征患者中的应用[J].医学综述,2008,14(2):292-294.
- [4] Mitzner SR. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(17): 75-82.
- [5] 孟建中,贾凤玉,于颖.体外循环血液净化新技术在急危重症患者中的救治作用[J].生物医学工程研究,2007,26(1):92-96.
- [6] 季大玺.连续性血液净化在危重病中的应用及研究热点[J].中国血液净化,2003,2(3):117-120.
- [7] Pascual M, Tolkoff N, Schifferli JA. Is adsorption an important characteristic of dialysis membranes? [J]. Kidney Int, 1996, 49(2):309-313.
- [8] 谢红浪,季大玺,龚德华,等.连续性肾脏替代(下转插 I)