

高容量血液滤过在重症急性胰腺炎治疗中的应用

张明珍 综述, 阮志群 审校

(安徽省立友谊医院护理部, 安徽 合肥 230011)

关键词:重症急性胰腺炎; 血液滤过

中图分类号: R657.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2065(2010)11-0779-04

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis SAP) 又称出血坏死性胰腺炎, 是一种病情险恶、并发症多、病死率高的严重急腹症, 具有危害性大和复杂多变的特点。长期以来, 许多学者都在不断探索新的、有效的治疗方法。由于血液净化在免疫调控、水电解质及酸碱平衡紊乱的治疗和器官功能支持等多方面有着令人瞩目的效果, 因而被引入 SAP 的治疗。1998 年我国开始采用血液滤过的方法治疗 SAP^[1], 目前已有较多单位对血液滤过治疗 SAP 的疗效进行了研究。本文就高容量血液滤过 (high-volume hemofiltration HVHF) 技术在 SAP 治疗中的应用综述如下。

1 SAP 的发病机制

SAP 是胰腺自身消化启动的严重全身炎症反应性疾病, 炎症细胞被激活并释放大量细胞因子, 在并发严重细菌感染、内毒素血症加剧时, 已处于激发状态的免疫内皮细胞系统会发生更加剧烈的反应, 导致炎症失控、免疫异常, 出现全身炎症反应综合征 (SIRS), 继而导致多器官功能障碍综合征 (MODS)。MODS 是导致 SAP 死亡的主要原因, 早期病死率高达 22.7%^[2]。

2 HVHF 治疗 SAP 的机制

2.1 HVHF 的定义 HVHF 是在常规血液滤过和连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 治疗基础上衍生出的一种大剂量治疗模式, 即每日完成超滤量为 100~144 L。为完成该治疗剂量, 需要选用高通透性、生物相容性好、吸附能力强的血液滤过器, 面积一般为 1.8~2.2 m², 血管通路的血流量应达到 250~300 ml/min。通常有 2 种治疗方式, 一种方式是将超滤率定为 6 L/h 连续治疗 24 h 超滤量达到 144 L/d 另一种方式是将日间超滤率定为 6~9 L/h 连续治疗 12 h 或者将夜间超滤率定为 2~3 L/h 和日间的超滤量累计, 总量达到 100 L/d 以

上^[3]。所谓高容量是相对于常规量的血液滤过而言的, 目前尚无统一标准, 大多数学者认为置换量超过 3 L/h 即可认定为高容量^[4]; 也有学者认为置换量 > 2 L/h 的血液滤过即为 HVHF, 而置换量 ≤ 2 L/h 则为 CVVH^[5]; 另有专家认为 HVHF 置换量为 4~6 L/h 而 CVVH 则为 2 L/h^[6]。可以说 HVHF 与 CVVH 的差别就在于置换液的量, 但在部分文献中采用高置换量治疗仍称为 CVVH。

2.2 HVHF 的治疗机制 HVHF 具有强大的对流、吸附作用。研究认为, HVHF 用于治疗 SAP 能缓慢、连续、渐进地清除体内过多的液体, 持续、稳定地调控水、电解质、酸碱平衡, 维持机体内环境的稳定; 采用高置换量、高通量、大面积、生物相容性好的滤膜, 能有效清除循环中的炎性介质, 下调炎症反应; 通过体温调节, 可降低体温, 使代谢率降低, 氧耗减少, 为营养支持治疗创造了条件^[7]。

3 HVHF 治疗的指征、时机选择

3.1 治疗指征 李维勤等^[8]认为 SAP 早期床旁 HVHF 的指征是: 在 SAP 的急性反应期, 伴 SIRS 急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 评分 > 10 分, 且符合以下条件之一: ① 伴 2 个以上器官功能障碍; ② 严重酸碱平衡紊乱; ③ 持续高热; ④ 全身水肿、心力衰竭、肺水肿。另有研究认为腹部 CT 提示有胰腺坏死, APACHE II 评分 ≥ 8 分是行 HVHF 治疗的指征^[9]。而赵灵等^[10]采用 SAP 发病 72 h 内 APACHE II 评分中单项生理指标 ≥ 6 分, 心率 > 90 次/min 呼吸频率 > 20 次/min 作为 HVHF 的适应证。有学者认为确认患者存在 SIRS 且 APACHE II 评分大于 17 分时就应实施预防性血液净化治疗^[11]。

3.2 治疗时机 我国较早期的研究显示从 SAP 发病到开始 HVHF 治疗的时间为 (6.0 ± 6.1) 天, 最短 1 天, 最长 30 天, 收到良好疗效^[12]。后有研究认为: 只要 SAP 诊断成立, 又无严重低血压、重度出血

倾向等禁忌证,宜早期采用 HVHF^[13]。燕晓雯等^[14]认为 SAP 早期给予高流量 CVVH (即 HVHF) 可清除过度释放的炎症介质,使感染机会大大降低,而感染发生时间延迟则提示机体免疫功能上调。这与有关学者认为血液净化作为预防性的干预手段是值得推荐的、在时机选择上则更可提前(4 h 内)的观点是一致的^[11]。而有专家指出, SAP 发病高峰在 72 h 所以血液滤过治疗的开始时间必须控制在发病后 72 h 内^[15];相关研究也证明了 SAP 发病后 72 h 内治疗利于肺功能恢复且节约医疗费用^[16],可显著提高生存率^[17]。近期研究亦认为治疗越早越好,如 SAP 诊断成立,符合 SRS 标准,应争取在 48 h 内施行 HVHF 治疗,以遏止炎症反应,改善病情,纠正、防止器官功能障碍,提高抢救成功率,减少并发症^[18]。

4 治疗剂量及参数设置

4.1 血管通路及血流量 文献显示大部分治疗是采用 Seldinger 技术行中心静脉置管或股静脉置管,建立血管通路。HVHF 是通过加大置换液量的方法来增强细胞因子和炎症介质的清除,它较常规剂量的血液滤过需要更大的血流量,而多数研究主张血流量在 200~300 ml/min。

4.2 滤器选择及更换时间

4.2.1 滤器选择 血液滤过器是决定血液滤过治疗效果的关键,对滤过膜的要求与透析器的要求不同,血液滤过膜应有大孔径、高通量、具有很高的超滤系数和水渗透性。这种膜一般都是经改良的纤维素膜,常见的血液滤过膜有聚丙烯腈(PAN)膜、聚砜(PS)膜、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)膜、聚碳酸酯(PC)膜、聚酰胺(PA)膜等,可去除许多相对分子质量小于 50 000 的炎症介质,并具有生物相容性好、无毒性、不易吸附蛋白质及理化性质稳定等特点^[19]。

4.2.2 滤器更换时间 HVHF 对溶质的清除主要靠滤器强大的吸附作用,但这种作用不随时间的延长而增强,滤器的吸附作用饱和时清除能力下降,因此,频繁更换滤器可增加细胞因子的清除。有研究主张每 24 h 更换 1 次滤器^[4, 7-8, 12-14, 16]。而另有研究表明, CVVH 至 4 h 时,内毒素的清除已不再增加,说明滤器的吸附功能在较短时间内就达到饱和状态,每 6~8 h 更换新的滤器,可加大对内毒素的清除,从而提高存活率^[20]。姚欣敏等^[21]研究认为应 2~6 h 更换 1 次滤器,如合并高脂血症者,则应 1

~2 h 更换 1 次。Jiang 等^[22]的研究提示,超滤率为 1~4 L/h 的条件下,滤膜吸附作用的饱和时间为 120~180 min 故在治疗 SAP 合并 MODS 时,每 2~3 h 需要更换滤器。

4.3 抗凝方式 根据患者的病情采用枸橼酸或低分子肝素、普通肝素抗凝。若患者已存在出血,可采用无肝素血液滤过,定时用生理盐水冲洗。注意观察静脉压、血液滤过器情况,防止出现凝血。

4.4 置换液配方、量及补充方式 文献显示 HVHF 多采用的置换液配方为 Port 配方、改良 Port 配方、南京军区南京总医院配方、重庆医科大学附属第二医院配方等,亦可用自制配方或使用在线式(on-line)即时生成;可结合患者的具体情况适当调整电解质成分,使置换液成分个体化,更符合治疗的需要。一般不采用低渗透压配方改善高渗状态,以防止溶血,钙离子需经另外静脉持续输注^[17]。滤过流量分常规流量[20~40 ml/(h·kg)]和超大流量[60 ml/(h·kg)以上],一定范围内流量越高,对血液中溶质的清除能力越强^[23],甚至可每日完成超滤量 100~144 L^[3]。置换液的补充方式临床上更为推荐使用前稀释方式输入^[23],这种方式使用置换液多,滤过溶质浓度低,但超滤量大,滤器不容易凝血,具有使用肝素量小、滤器使用时间长等优点;也有置换液以后稀释方式输入^[18]。输入方式的选择取决于病情需要和医师的习惯。

4.5 治疗时间 我国早期研究将持续 HVHF 用于治疗合并 MODS 的 SAP 患者,连续 24 h 不间断,治疗时间为(4.04±3.99)天,最短 3 天,最长 24 天,明显改善患者的体温、心率、呼吸频率、APACHE II 评分和动脉血氧分压,血流动力学稳定,作者认为 HVHF 有望成为 SAP 伴 MODS 重要的辅助治疗措施^[12]。近期的研究认为^[21] HVHF 持续时间应根据 APACHE II 评分决定, APACHE II 评分是 SAP 病情评估的最佳指标和临床对比研究的“试金石”;主张单次血液滤过最长不超过 12 h 每 24 h 重复 1 次。治疗后患者的生命体征、实验室指标均明显改善,症状提前缓解, SRS 得到控制, APACHE II 评分、Balthazar CT 评分(Balthazar 胰腺炎 CT 形态计分、增强坏死计分和严重指数计分)及 MODS 发生率、病死率均明显低于对照组。另有报道持续时间 ≥ 6 h/d 治疗时间 3~7 天的 HVHF 治疗效果显著^[18];而每日 8 h HVHF 与每日更长时间的 HVHF 治疗结果差异无统计学意义,有利于节约医疗费用^[10]。毛恩强等^[15]研究显示血液滤过治疗持续时

间与疗效存在密切的关系, 4 h 的血液滤过即可阻断胰腺的坏死, 产生良好的疗效, 并且 SAP 患者的血液滤过治疗持续时间宜控制在 24 h 内。因此, SAP 患者应采取早期短时血液滤过而不是早期持续血液滤过。因为随着血液滤过持续时间的延长, SAP 组患者存活率降低, 血液滤过超过 24 h 的患者存活率显著低于血液滤过 24 h 以内患者的存活率; 如果持续 24 h 血液滤过仍未达到停止指标, 可暂停血液滤过治疗以观察 SIRS 状态^[17]。Pupelis 等^[24]的研究提示, 血液滤过持续时间与胰腺及胰周坏死的范围与程度相关, 血液滤过持续时间应个体化。

4.6 超滤量 可根据全天治疗量和患者容量负荷情况及肾功能、液体治疗的需要调整超滤量^[23]; 也可根据漂浮导管监测的容量指标肺毛细血管楔压 (PCWP) 进行调整, 若 $PCWP > 15 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 则超滤量为 $5 \sim 10 \text{ ml/m}^2$ ^[13]。超滤体液可显著降低腹部疼痛和腹内压, 对预防和治疗腹腔间隔室综合征具有积极意义^[17]。需要注意的是, 超滤的体液是第 3 间隙过多的体液, 并不是超滤有效循环血容量, 只不过血液循环是达到这个目的的桥梁; 如果第 3 间隙的体液尚没有转运回血液循环即开始超滤体液, 势必加重有效血容量的缺乏, 此时机体可以出现休克代偿期的表现, 如心率加快、血压升高等^[25]。

5 停滤指征

终止血液滤过应有相对明确的临床标准, 这个标准应当包含原发病因是否去除或缓解、全身炎症反应是否缓解、内环境是否相对稳定和器官功能评价等指标^[26]。SIRS 的临床表现改善, 腹痛、腹胀体征消失, 心率下降至 $< 90 \text{ 次/m}^2$, 呼吸频率下降至 20 次/m^2 时, 可以停滤^[21]; 另据研究, HVHF 停止指标为腹部症状、体征消失, 心率下降至 100 次/m^2 以下, 呼吸频率 25 次/m^2 以下, 肾功能恢复^[18]。当心率 $< 90 \text{ 次/m}^2$ 和呼吸频率 $< 20 \text{ 次/m}^2$ 时必须停止血液滤过; 而当血液滤过持续时间超过 12 h 以上仍然不能达到上述 2 个指标, 但腹痛、腹胀症状和 (或) 体征显著改善, 或当体温降至 38°C 时, 可暂停血液滤过, 密切观察患者的全身炎症反应状态; 若停止血液滤过后迅速出现炎症反应的恶化, 需再次进行血液滤过^[25]。

6 疗效研究

6.1 动物实验研究 研究显示不同流量的 CVVH

[低流量 $20 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 和高流量 $100 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 均能延长 SAP 实验动物的存活时间, 高流量组更为明显; 高流量较低流量具有更明显的减轻全身炎症反应的作用, 能明显纠正胰腺炎引起的低血压; 同时出现的高排低阻型循环障碍也得到改善, 表现在限制心排血量的过分增高、减少全身血管阻力的下降以及氧摄取率的提高; CVVH 能够阻断急性胰腺炎引起的心血管应激反应, 并且提高了组织氧摄取。高流量效果要明显优于低流量^[27]。燕晓雯等^[14]报道高流量 ($100 \text{ ml}/\text{kg} \cdot \text{h}$) CVVH 组 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 和 IL-10 含量从开始至终末期均显著低于低流量 ($20 \text{ ml}/\text{kg} \cdot \text{h}$) CVVH 组; 高流量早期 CVVH 能改善 SAP 猪过度的炎症反应, 明显延长生存时间, 改善预后, 表明高流量 CVVH 的效果明显优于低流量。张震环等^[4]研究发现, 持续性血液滤过虽然不能减轻 SAP 猪胰腺本身的病理损害, 但早期行 HVHF 能有效地减轻 SAP 猪肝细胞的变性、肺透明膜和微血栓的形成以及肾小管的损伤, 延长生存时间。另外, 早期高容量短时血液滤过 (EHSVH) 可有效降低 SAP 犬血浆中的促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 的水平、升高抗炎因子 IL-10 , 从而纠正促炎因子和抗炎因子失衡, 有望成为临床早期治疗及预防 SAP 合并 MODS 的有效方法^[28]。

6.2 临床研究 研究表明 CVVH (置换液 4 L/h) 治疗对早期 SIRS 患者疗效显著, 确实部分改善了 SIRS 组患者的内皮细胞功能, 但对脓毒症组患者益处并不大, 尚不足以改善重症脓毒症的内皮功能及预后^[29]。传统 $\text{CVVH} \leq 2 \text{ L/h}$ 的置换量对炎症介质无明显清除作用, 但 HVHF 对炎症介质有明显的清除作用^[5]。连续性高容量血液滤过 (CHVHF) 清除了血清中单核细胞的活化因子, 抑制了细胞膜表面的膜蛋白 Toll 样受体 (TLR) 介导的单核细胞激活, 可降低 SAP 患者单核细胞中 IL-1 受体相关激酶 (IRAK-4) 的 mRNA 与蛋白水平及血清中 $\text{TNF-}\alpha$ 含量, 显著改善临床症状及预后^[9]。如在重症急性胰腺炎早期进行单次高流量持续血液滤过可以有效改善临床症状, 预防 SIRS 和 MODS 缩短平均住院时间, 降低中转手术率和病死率^[23]。运用床旁高容量 CVVH 治疗过程中, 患者血压波动减小, 血流动力学稳定, 治疗 8 h 后血液 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 浓度达最低点^[10]。有研究表明血液滤过持续时间与疗效存在密切的关系, 4 h 的血液滤过即可阻断胰腺的坏死, 产生良好的疗效; 因此, SAP 患者应采取早期 (72 h 内) 短时血液滤过而不是早期持

续血液滤过,以避免持续长时间血液滤过引起 IL-10 的释放而造成免疫的过度抑制,增加感染概率^[15]。毛恩强等^[17]研究表明血液滤过通过清除炎性介质,尤其是 IL-6 以及超滤体液而显著降低腹部疼痛和腹内压,对预防和治疗腹腔间室综合征具有积极意义,在发病 72 h 内,适合非手术治疗的 SAP 接受短时高流量血液滤过可显著提高生存率。

参考文献:

[1] 毛恩强,汤耀卿,韩天权,等.短时血液滤过对重症急性胰腺炎治疗的影响[J].中华外科杂志,1999,37(3):141-143.

[2] Chiang DT, Anozie A, Flening WR, et al Comparative study on acute pancreatitis managemen [J]. ANZ J Surg 2004, 74(4): 218-221.

[3] 李文歌.血液净化治疗模式的选择和临床应用[J].中国血液净化,2007,6(4):217-219.

[4] 张震环,李维勤,王浩,等.早期持续高容量血液滤过对 SAP 猪的胰腺及胰腺外器官病理变化的影响[J].世界华人消化杂志,2006,14(22):2180-2185.

[5] 宋玉果.连续性血液净化对炎性介质清除作用的 meta 分析[J].中国血液净化,2006,5(1):33-37.

[6] 谢红浪,季大玺,龚德华,等.连续性血液净化治疗危重患者的疗效分析[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(4):301-307.

[7] 王联群,陶春红,万仁华,等.高容量血液滤过对重症急性胰腺炎循环、呼吸的影响[J].江苏医药,2008,34(12):1207-1209.

[8] 李维勤,童智慧,全竹富,等.1033例重症急性胰腺炎治疗经验总结[J].中华外科杂志,2009,47(19):1472-1474.

[9] 苗春木,张光全,刘作金,等.连续性高容量血液滤过对重症胰腺炎患者血液中 IRAK-4 表达的影响[J].南方医科大学学报,2008,28(6):948-951.

[10] 赵灵,覃铁和,沈东波,等.重症急性胰腺炎患者高容量连续性静脉-静脉血液净化治疗时间段选择的临床观察[J].中国医师杂志,2006,8(7):892-894.

[11] 吴立峰,李子龙,汪正权,等.预防性血液净化治疗对全身炎症反应综合征患者细胞因子及预后的影响[J].中华急诊医学杂志,2008,17(9):992-994.

[12] 李维勤,季大玺,全竹富,等.持续高流量血液滤过对重症急性胰腺炎伴多器官功能障碍综合征的治疗作用[J].中国实用外科杂志,2003,23(9):549-551.

[13] 刘琼,黄纪坚,周发春. CVVH 治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].重庆医科大学学报,2005,30(5):722-724.

[14] 燕晓雯,李维勤,王浩,等.持续高流量血液滤过对重症急性胰腺炎猪炎症反应的影响[J].中国危重病急救医学,2006,

18(3):165-168.

[15] 毛恩强,汤耀卿,张圣道.血液滤过持续时间对重症急性胰腺炎治疗的作用[J].肝胆胰外科杂志,2007,19(6):385-386.

[16] 尹辉明,蒋玉兰,唐春霞,等.早期高容量血液滤过持续时间对重症急性胰腺炎急性肺损伤影响研究[J].国际呼吸杂志,2009,29(22):1349-1352.

[17] 毛恩强,李磊,武钧,等.血液滤过治疗重症急性胰腺炎和暴发性胰腺炎的策略与疗效[J].中华外科杂志,2009,47(19):1468-1471.

[18] 郑建臣,程斌,郑要初,等.高容量血液滤过对重症急性胰腺炎的治疗作用[J].世界华人消化杂志,2009,17(23):2379-2384.

[19] 郁佩青.血液滤过与血液透析滤过技术及护理[M]/林惠凤.实用血液净化护理.上海:上海科学技术出版社,2005:138-149.

[20] 山峰,李坤,孙运波,等.床旁连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J].青岛大学医学院学报,2005,41(4):310-312.

[21] 姚欣敏,刘牧,李云涛,等.早期反复间断血液滤过治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].中华胰腺病杂志,2009,9(3):156-159.

[22] Jiang HL, Xue W J, Li DQ, et al Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol 2005, 11(31):4815-4821.

[23] 白雪巍,孙备,姜洪池,等.血液滤过治疗重症急性胰腺炎的前瞻性临床研究[J].中华肝胆外科杂志,2009,15(3):176-179.

[24] Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, et al Continuous veno-venous hemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis: 6-year experience [J]. HPB (Oxford), 2007, 9(4):295-301.

[25] 毛恩强.血液滤过在重症胰腺炎急性反应期治疗中的作用与地位[J].肝胆外科杂志,2008,16(4):244-246.

[26] 汤耀卿.重症急性胰腺炎的血液滤过治疗[J].中国实用外科杂志,2008,28(6):443-445.

[27] 王浩,张震寰,燕晓雯,等.持续血液滤过对重症急性胰腺炎血流动力学和氧代谢影响的实验研究[J].肠外与肠内营养,2005,12(1):13-15,19.

[28] 曾皓,夏亮,吕农华,等.早期高容量短时血液滤过对重症急性胰腺炎犬血浆细胞因子的影响[J].江西医学院学报,2007,47(6):42-44.

[29] 薛骏,刘骏峰,李铭新,等. CVVH 疗法对全身炎症反应综合征及脓毒症患者内皮功能损伤标志物的影响[J].中国血液净化,2007,6(10):545-547.

收稿日期:2010-05-10 修回日期:2010-10-22

本文编辑:吴进