论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201503161

连续性高容量血液滤过对脓毒症合并重度急性呼吸窘迫综合征的疗效分析

吴燕燕[1],赵金川[1],鲁 力[2] (400014 重庆,重庆市急救医疗中心:急诊科[1],ICU[2])

[摘要] **目的** 探讨连续性高容量血液滤过(continuous high-volume hemofiltration, CHVHF)治疗脓毒症相关重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的临床疗效。**方法** 回顾性分析2008年1月至2014年12月入住我院重症监护室(ICU)的117例脓毒症相关重度ARDS患者的临床资料,按是否接受CHVHF分为血滤组(49例)和常规组(68例),常规组接受常规治疗,血滤组在常规治疗基础上应用CHVHF治疗。观察两组患者治疗前及治疗后6、24、48、72 h氧合指数(PaO_2/FiO_2)、血管外肺水指数(EVLWI)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)等呼吸功能指标以及血流动力学参数如心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)的变化;检测治疗前及治疗后6、24、48、72 h白介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)的变化;并观察机械通气的持续时间、住ICU时间、撤机成功率、28 d存活率。**结果** 两组治疗后血流动力学指标HR、MAP、CVP较治疗前均有明显改善($P<0.05$),两组间没有显著差异($P>0.05$)。血滤组的24 h PaO_2/FiO_2[(122.4±9.6)mmHg]、24 h EVLWI[(10.6±2.5)mL/kg]、24 h $PaCO_2$[(46.7±6.2)mmHg]等肺功能指标较常规组[(91.2±12.5)mmHg、(12.8±2.6)mL/kg、(50.8±4.4)mmHg]改善明显($P<0.05$)。血滤组的IL-6、CRP明显比常规组下降快,6 h时血滤组IL-6[(51.61±6.09)pg/mL]、CRP[(22.97±4.24)mg/L]显著低于常规组[(61.31±2.90)pg/mL、(31.37±5.81)mg/L,$P<0.05$];血滤组机械通气时间(11.5±4.3)d、住ICU时间(19.5±9.2)d与常规组[(20.6±7.4)、(35.0±6.3)d]比较,明显缩短($P<0.05$)。血滤组撤机成功率(89.7%)、28 d存活率(83.8%)较常规组(61.2%、63.3%)明显增高($P<0.05$)。**结论** 脓毒症合并重度ARDS患者采用CHVHF治疗能迅速改善肺功能,缩短机械通气时间,提高机械通气撤机成功率,降低病死率。

[关键词] 连续性高容量血液滤过;急性呼吸窘迫综合征;脓毒症
[中图法分类号] R459.5; R563.805; R631.05 [文献标志码] A

Therapeutic efficiency of continuous high-volume hemofiltration in patients with sepsis and severe acute respiratory distress syndrome

Wu Yanyan[1], Zhao Jinchuan[1], Lu Li[2] ([1]Department of Emergency Medicine, [2]Intensive Care Unit, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy of continuous high-volume hemofiltration (CHVHF) in patients with sepsis and severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A retrospective study was conducted on a total of 117 patients with sepsis and severe ARDS, who were admitted to our intensive care unit (ICU) from January 2008 to December 2014. They were divided into a control group ($n=49$) and a treatment group ($n=68$). The patients in the treatment group were treated with CHVHF and routine treatments, while the patients in the control group received routine treatments only. The oxygenation index (PaO_2/FiO_2), extravascular lung water index (EVLWI), arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were compared between the control group and the treatment group

[通信作者] 赵金川,E-mail:547595871@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150702.1654.006.html(2015-07-02)

before treatment and at 6, 24, 48, and 72 h after treatment. The duration of mechanical ventilation (MV), ICU stay time, percentage of weaning from MV, and 28-day survival rate were observed. **Results** The indexes of pulmonary function in the 2 groups were improved after treatment. Along with the treatment time increase, PaO_2/FiO_2 was elevated while EVLWI and $PaCO_2$ were lowered, and the improvements were more significant in the treatment group than in the control group (24 h PaO_2/FiO_2: 122.4 ± 9.6 *vs* 91.2 ± 12.5 mmHg; 24 h EVLWI: 10.6 ± 2.5 *vs* 12.8 ± 2.6 mL/kg; 24 h $PaCO_2$: 46.7 ± 6.2 *vs* 50.8 ± 4.4 mmHg, $P<0.05$). HR, MAP and CVP were also improved after treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the 2 groups ($P>0.05$). Compared with the control group, 6 h IL-6 and CRP levels were lower in the treatment group (IL-6: 51.61 ± 6.09 *vs* 61.31 ± 2.90 pg/mL; CRP: 22.97 ± 4.24 *vs* 31.37 ± 5.81 mg/L, $P<0.05$). Compared with the control group, the duration of MV and ICU stay time were shorter in the treatment group (duration of MV: 11.5 ± 4.3 *vs* 20.6 ± 7.4; ICU stay time: 19.5 ± 9.2 *vs* 35.0 ± 6.3, $P<0.05$), and the percentage of successful weaning from MV and 28-day survival rate were higher (percentage of successful weaning from MV: 89.7% *vs* 61.2%; 28-day survival rate: 83.8% *vs* 63.3%, $P<0.05$). **Conclusion** CHVHF is an effective adjuvant treatment for severe ARDS through improving the lung function, shortening the duration of MV, improving the percentage of successful weaning from MV and the survival rate, and lowering the mortality.

[**Key words**] continuous high-volume hemofiltration; acute respiratory distress syndrome; sepsis

Corresponding author: Zhao Jinchuan, E-mail:547595871@qq.com

脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是重症医学较常见的危重症,病死率高。近十年来,虽然用于救治ARDS的主要手段——机械通气的策略不断进步,但是ARDS的病死率并没有明显降低,临床队列研究结果显示,重度ARDS病死率达45%(95% *CI*:42% ~48%)[1]。在继续探究保护性通气策略的同时,积极探索其他救治手段在ARDS的应用及效果十分必要。连续性血液净化技术在重症患者的治疗和抢救中的应用成为新的研究热点[2-3]。本研究选择2008年1月至2014年12月入住本院重症监护室(ICU)的117例脓毒症合并重度ARDS患者的临床资料,观察连续性高容量血液滤过(continuous high-volume hemofiltration,CHVHF)在脓毒症合并重度ARDS救治中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2008年1月至2014年12月入住本院ICU的117例脓毒症合并重度ARDS患者临床资料,其中男性63例,女性54例;年龄18~72(47±11)岁;急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分为(23.4±5.7)分。根据117例患者按是否接受CHVHF分为血滤组(49例)和常规组(68例),两组患者在性别、年龄、氧合指数(PaO_2/FiO_2)、APACHEⅡ评分方面差异均无统计学意义($P>0.05$,表1),具有可比性。

表1 两组重度ARDS患者的一般资料

组别	例数	男性	女性	年龄(岁)	PaO_2/FiO_2 (mmHg)	APACHEⅡ评分
常规组	49	26	23	48.5±14.2	83.0±7.6	22.8±3.5
血滤组	68	37	31	51.0±12.1	81.3±10.5	21.4±6.9

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合ARDS定义工作组2011年柏林会议对重度ARDS的诊断标准[4]:1周之内急性起病或加重的呼吸系统症状;$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg,且呼吸末正压(PEEP)>5 cmH_2O;呼吸衰竭无法用心功能不全或者液体过负荷解释,排除高静水压性肺水肿;影像学显示双侧浸润影,且该表现不能由胸腔积液、结节、肿块、肺叶塌陷完全解释。②发病3 d内。③符合2001年华盛顿会议的脓毒症诊断标准。

排除标准:①年龄<18周岁。②入ICU后24 h内死亡者。③入ICU前已经接受过血液净化治疗者。

1.3 治疗方法

血滤组接受机械通气,除应用肺复张、小潮气量肺保护等通气策略外,给予CHVHF。应用瑞典金宝公司prismaflex血滤机进行CHVHF治疗,血管通路选用股静脉置管,长度>25 cm。参数设置:血流速200 mL/min,

采用碳酸氢盐置换液，流速设为45 mL/(kg·h)，采用前稀释80%方法，应用肝素抗凝，每日持续24 h行血滤治疗，治疗模式选择高流量连续性静脉-静脉血液滤过(high-volume continuous venovenous hemofiltration，HV-CVVH)，前置换80%，每间隔24 h更换1个滤器，置换液流量>60 mL/(kg·h)，脱水时200～800 mL/h，置换量>60 L/d，血流量150～200 mL/min。记录每小时准确出入量，采用限制性液体管理，胶体液用6%羟乙基淀粉130/0.4，静脉滴注20～50 mL/kg。当$PaO_2/FiO_2 \geqslant 200$ mmHg、呼气末正压(PEEP)≤5 cmH_2O时停用血滤，至少应用血滤治疗3 d，平均应用(6.5±2.4)d。常规组接受了除血液滤过以外的必要治疗。

1.4　观察指标

应用单热指示剂稀释法测量患者血管外肺水指数(EVLWI)，自右颈内静脉置入中心静脉导管，连接温度探头与监护仪；自左股动脉置入4F热稀释导管，经压力传感器连接脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测仪(德国Pulsion)，每次测量时用4 ℃生理盐水注射液15 mL自右颈内静脉导管快速注入，连续测3次，记录EVLWI均值。自股动脉取血，查血气分析，计算PaO_2/FiO_2。

观察两组患者治疗前及治疗后临床症状、体征的变化，6、24、48、72 h PaO_2/FiO_2，EVLWI，动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)及血流动力学参数指标[包括心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)]的变化。记录两组6、24、48、72 h IL-6和C反应蛋白(CRP)值，并统计两组机械通气的持续时间、住ICU天数、撤机成功率、28 d存活率。

1.5　统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件，计数资料用χ^2检验；计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，两组间比较应用配对t检验，取0.05为检验水准。

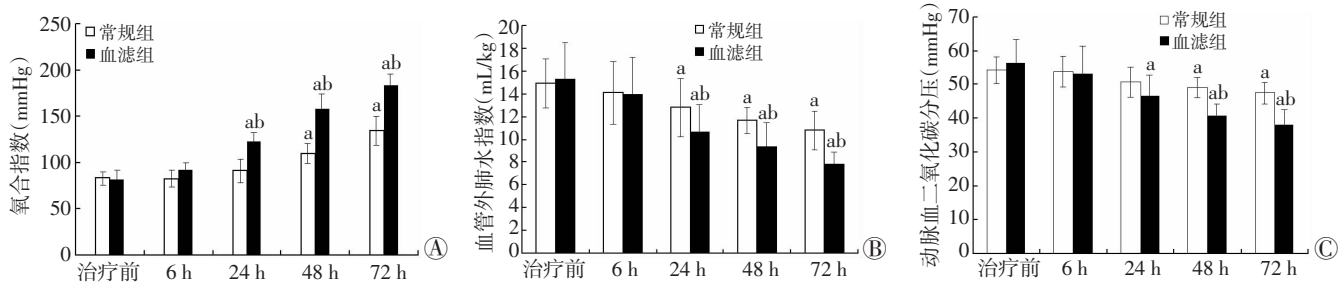
2　结果

2.1　临床症状和体征

两组经治疗后，呼吸窘迫症状都能随之缓解，双肺湿啰音明显减少，氧合功能明显改善，胸部X线检查示斑片状阴影逐渐消散。血滤组较常规组改善明显，且改善速度较快。

2.2　呼吸功能及血流动力学指标

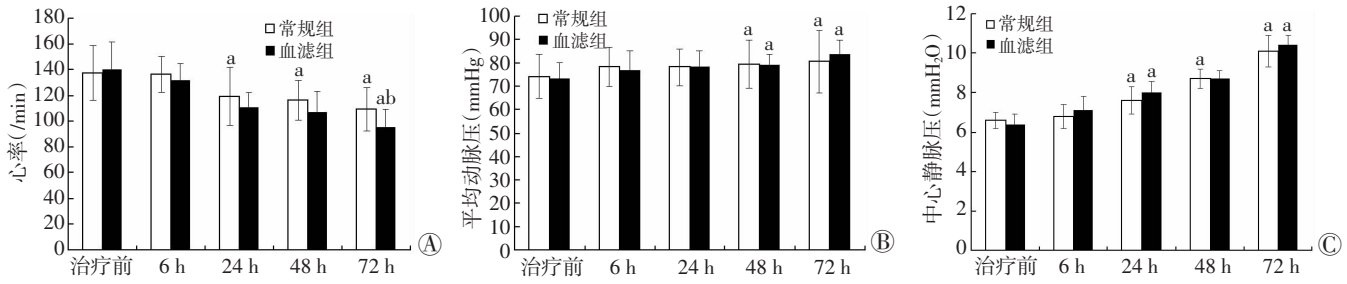
两组治疗前PaO_2/FiO_2、EVLWI、$PaCO_2$、HR、MAP、CVP均无明显差异($P>0.05$)；治疗后各指标较治疗前均有明显改善($P<0.05$)。血滤组治疗后PaO_2/FiO_2、EVLWI、$PaCO_2$的改善较对照组更为明显($P<0.05$)，两组间HR、MAP、CVP的差异无统计学意义($P>0.05$，图1、2)。



A：氧合指数；B：血管外肺水指数；C：动脉血二氧化碳分压

a：$P<0.05$，与同组治疗前比较；b：$P<0.05$，与同时间点常规组比较

图1　血滤组和常规组重度ARDS患者呼吸功能的变化



A：心率；B：平均动脉压；C：中心静脉压

a：$P<0.05$，与同组治疗前比较；b：$P<0.05$，与同时间点常规组比较

图2　血滤组和常规组重度ARDS患者血流动力学的变化

2.3 炎性因子

两组患者治疗前IL-6、CRP水平无统计学差异($P>0.05$),治疗后两组的IL-6和CRP均显著下降。血滤组比常规组下降更快,常规组在治疗24 h后IL-6和CRP才开始明显低于治疗前;血滤组在治疗6 h后就比治疗前显著降低($P<0.05$),且治疗后每个时间点血滤组的IL-6和CRP都比常规组低($P<0.05$,表2)。

表2 两组患者血浆IL-6、CRP的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)
常规组	49		
治疗前		64.92±4.54	33.46±6.20
6 h		61.31±2.90	31.37±5.81
24 h		54.20±3.81[a]	27.81±4.52[a]
48 h		42.72±5.70[a]	21.10±4.12[a]
72 h		39.65±4.42[a]	17.51±3.29[a]
血滤组	68		
治疗前		66.76±3.47	36.34±5.16
6 h		51.61±6.09[ab]	22.97±4.24[ab]
24 h		37.50±4.91[ab]	19.42±2.93[ab]
48 h		27.67±2.82[ab]	15.23±1.17[ab]
72 h		15.82±3.51[ab]	12.17±1.70[ab]

a:$P<0.05$,与同组治疗前比较;b:$P<0.05$,与同时间点常规组比较

2.4 预后指标

与常规组比较,血滤组机械通气时间、住ICU时间明显缩短、撤机成功率、28 d存活率明显升高($P<0.05$,表3)。

表3 两组患者预后指标比较

组别	例数	机械通气时间(d)	住ICU时间(d)	撤机成功率[例(%)]	28 d存活率[例(%)]
常规组	49	20.6±7.4	35.0±6.3	30(61.2)	31(63.3)
血滤组	68	11.5±4.3[a]	19.5±9.2[a]	61(89.7)[a]	57(83.8)[a]
χ^2或t值		8.404	10.197	3.866	6.456
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

a:$P<0.05$, 与常规组比较

3 讨论

目前认为,严重脓毒症、严重创伤后炎症反应失控是导致ARDS的主要原因[5],包括通气策略转变的很多治疗措施,如小潮气量肺保护通气、肺复张、允许性高碳酸血症、俯卧位通气、一氧化氮(NO)、限制性液体管理措施、激素[6]等,使ARDS的治疗取得了很大的进步,但其病死率仍较高,特别是对于重度ARDS,在降低病死率方面的努力一直没有显著的成效[7]。严重感染/脓毒症一直是ARDS的最主要病因,并且脓毒症导致的ARDS病死率可高达70%~90%,远远高于其他病因所致的ARDS[8]。

细菌、内毒素等损伤刺激后机体释放的异常大量的炎症介质引起肺泡上皮和肺毛细血管内皮通透性增加所致弥漫性肺间质及肺泡水肿是脓毒症致ARDS的主要的病理生理过程,从理论上说,血液滤过治疗能快速、直接地清除血液中的各种毒素和炎性介质,从而能快速改善ARDS患者的呼吸功能。

连续性高容量血液滤过是目前比较有前景的血液净化治疗模式,更大的液体置换量和通过对流传质排除炎性因子是高容量血滤的特点。通过增加血浆与滤液的交换,能够从血浆中更多地清除炎性因子。循环中的这些炎性因子大多是水溶性的,相对分子质量居中,且分布较宽,多在5.0×10^3到60×10^3之间,相对弥散而言,对流能更高效地清除这些分子。

动物实验结果也证实,连续性血滤治疗ARDS时能有效降低动物气道峰压,改善肺顺应性等呼吸力学指标,提高动脉血氧分压[9]。临床研究表明,连续性血液净化可用于全身炎症反应综合征(SIRS)以及多器官功能障碍综合征(MODS)患者的救治[10]。血液净化(CBP)可以非选择性地清除循环中大量可溶性炎症介质如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素,控制过度的炎症反应,调整机体免疫状态,减轻多器官损伤,改善病情,从而降低病死率[11-12]。有临床研究也发现,高容量血液滤过能改善急性肺损伤患者的器官功能[13]。

本研究中置换量>60 mL/(kg·h),符合学术界广泛认同的高容量血液滤过的标准[14],且在具体应用中依据患者病情调整超滤量[15-16]。本研究表明,行CHVHF治疗后几小时即可显著改善氧合功能,可能与下列因素有关:一方面,CHVHF通过对流和膜的吸附清除循环中大量可溶性的炎症介质,使促炎反应与抗炎反应趋于平衡,减轻毛细血管通透性,改善免疫状态,减轻器官损伤;另一方面,CHVHF能更好地控制液体平衡,显著减少血管外肺水,减轻肺水肿,改善氧合。

研究表明,ARDS低氧血症的严重性与ICU病死率密切相关[17],且这部分患者病情非常危急,随时会有生命危险,必须迅速及时采取有效措施,才可能缓解病情。本研究中选择羟乙基淀粉130作为胶体液首选,主要是因为重度ARDS患者往往存在毛细血管渗漏综合征,临床表现为双肺可闻及明显湿啰音,双肺弥漫性实变影,严重时会出现粉红色血性痰液或血浆样痰液,血白蛋白一般在20 g/L以下,大量补充白蛋白、血浆的效果差,肺部病变有时反而会加重、渗出增多,

而应用羟乙基淀粉130后可以观察到肺部病变有所改善,病情不会进一步加重[18]。目前已有研究表明,液体潴留程度越重,预示着预后越差[19]。CHVHF更容易实施限制性液体管理措施,可以使液体潴留减少。对脓毒症合并ARDS来说,呼吸功能的维持和回复是治标,对原发病的治疗是治本。两者同等重要,尤其对于重度ARDS来说,呼吸功能的维持和恢复直接影响患者的生命,但是病因不去除,对肺的损伤将持续存在,患者病情也难以好转。临床上对呼吸功能的改善必须积极、快速,尽可能在短时间内改善患者的氧合功能,这样才能为治疗原发病赢得时间,以避免进一步加重病情,形成恶性循环,从而导致患者死亡,CHVHF能快速、直接清除血中毒素和炎症因子,能迅速改善患者氧合功能,是积极救治重度ARDS的有效手段。

在临床实践中,我们体会到,血滤在救治脓毒症合并ARDS中效果好、见效快,但与使用时机关系较大。越早运用效果越好,诊断ARDS 3 d内应用效果好于3 d后应用的患者,但是由于本研究病例资料中3 d后才实施CHVHF的患者数量较少,无法做统计分析比较,故本研究中未对其进行比较。分析原因考虑重度ARDS患者一般早期病变集中在肺泡功能受损和毛细血管通透性改变以及肺水肿的发生,而当病变时间很长之后,就会出现肺纤维化等实质的病理改变,此时再进行治疗往往效果不理想,因此强调早期进行治疗。

参考文献:

[1] Ferguson N D, Fan E, Camporota L, *et al*. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10): 1573-1582.

[2] 聂成, 钱克俭, 王联群, 等. 早期高容量血液滤过对多器官功能障碍综合征合并急性肾损伤患者的器官保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(10): 605-607.

[3] 苟仲勇, 汤锋, 任婷婷, 等. 高容量血液滤过在严重创伤并发多器官功能障碍综合征中的应用[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 110-111.

[4] ARDS Definition Task Force, Ranieri V M, Rubenfeld G D, *et al*. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[5] Ware L B. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(4): 337-349.

[6] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.

[7] Zhang L N, Sun J P, Xue X Y, *et al*. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1): 237-242.

[8] Hibbert K, Rice M, Malhotra A. Obesity and ARDS[J]. Chest, 2012, 142(3): 785-790.

[9] 吴坚平, 顾勇, 丁峰, 等. 高容量血液滤过在犬急性肺损伤中的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2001, 17(5): 301-304.

[10] 王国立. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗在严重脓毒症患者中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 228-230.

[11] 郭晋平, 胡振杰, 李春学, 等. 不同前后稀释比例连续性静-静脉血液滤过对白细胞介素-8清除效率及滤器寿命影响的比较研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(3): 189-190.

[12] 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[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 81-84.

[13] 张继承, 任宏生, 蒋进皎, 等. 6%羟乙基淀粉130/0.4联合高容量血液滤过对急性肺和肾损伤患者的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(12): 755-758.

[14] Honore P M, Joannes-Boyau O, Kotulak T, *et al*. Report of the working party on high volume hemofiltration including definitions and classification[C]. Proc 2nd Czech Conference on Critical Care Nephrology. Pardubice: Czech Republic, 2007.

[15] Tolwani A J, Campbell R C, Stofan B S, *et al*. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(6): 1233-1238.

[16] Honore P, Joannes-Boyau O, Boer W, *et al*. High-volume hemofiltrations[J]. Anesteziol Reanimatol, 2008(6): 4-11.

[17] 俞森洋. 对重修急性呼吸窘迫综合征诊断标准的思考[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(11): 641-644.

[18] 王春亭, 张继承, 孟玫, 等. 羟乙基淀粉130联合呋塞米治疗急性肺损伤的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2007, 13(5): 258-259.

[19] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, *et al*. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal *vs*. augmented level of replacement therapy trial[J]. Crit Care Med, 2012, 40(6): 1753-1760.

(**收稿**:2015-03-23;**修回**:2015-04-01)

(编辑 邓强庭)