临床研究 文章编号:0253-3626(2011)04-0490-03

连续性肾脏替代治疗对血栓性微血管病治疗的临床分析

蔡 莹,唐 琳,钟 玲,冯利平,雷建蓉,胡廷海,廖晓辉
(重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:观察连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy,CRRT)对血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy,TMA)的治疗效果。方法:对我院 10 例经 CRRT 治疗的 TMA 患者的临床资料进行回顾性分析。结果:10 例患者存活 7 例,存活率为 70%,存活者中 3 例治愈,4 例好转,好转者中 2 例继续治疗基础疾病,2 例慢性肾衰竭摆脱透析。治疗后存活患者实验室指标:Hb(107.1±26.8) g/L、Plt(162.6±73.0)×10⁹ 个/L 、血肌酐(Serum creatinine,Scr)(136.1±51.2) μmol/L、总胆红素(Total bilirubin,TBIL)(30.2±44.2) μmol/L、间接胆红素(Indirect bilirubin,IBIL)(10.1±4.2) μmol/L 、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase,LDH)(211.6±102.9) U/L 较治疗前 Hb(61.6±13.7) g/L、Plt(41.1±16.7)×10⁹ 个/L 、Scr(421.4±93.3) μmol/L、TBIL(140.6±149.2) μmol/L、IBIL(34.7±21.4) μmol/L 、LDH(647.7±422.5) U/L 明显好转($P<0.05$)。结论:CRRT 在临床上治疗 TMA 有效,有效降低死亡率。

【关键词】连续性肾脏替代治疗;血栓性微血管病;临床分析
【中国图书分类法分类号】R692.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-09-28

The clinical analysis of patients with thrombotic microangiopathy by continuous renal replacement therapy

CAI Ying, et al
(*Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the treatment effect on thrombotic microangiopathy (TMA) by continuous renal replacement therapy (CRRT). *Methods*: Retrospectively analyze the clinical data of 10 patients with thrombotic microangiopathy admitted to our hospital and treated by CRRT. *Results*: Seven cases of 10 patients survived, the survival rate was 70%. Among the survived patients, 3 patients were cured, 4 cases were improved. Among the 4 survived cases, 2 patients continue to the treatment for the underlying disease, 2 patients with chronic renal failure were independed on hemodialysis after treatment. Laboratory tests of survival patients after treatment, including Hb (88.6±16.4) g/L, Plt (162.6±73.0)×10⁹/L, serum creatinine (Scr) (136.1±51.1) μmol/L, total bilirubin (TBIL) (30.2±44.2) μmol/L、indirect bilirubin (IBIL) (17.3±11.8) μmol/L, and lactate dehydrogenase (LDH) (254.0±150.1) U/L were significantly better than those before treatment (Hb (61.6±13.7) g/L, Plt (41.1±16.7)×10⁹/L, Scr(421.4±93.3) μmol/L, TBIL(140.6±149.2) μmol/L, IBIL(95.3±104.6) μmol/L, LDH (647.7±150.1) U/L) ($P<0.05$). *Conclusion*: CRRT can be effective on the treatment of TMA and reduce mortality.

【Key words】continuous renal replacement therapy; thrombotic microangiopathy; clinical studies

血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy,TMA)是一组急性临床病理综合征,这组疾病有着共同的组织病理学损害,其主要特征是微血管病性溶血性贫血、血小板下降以及微血管内血栓形成[1]。TMA 在临床上发病急骤,表现多样,进展迅速,若诊治不及时,病死率极高。我科已经对 2004～2007 年我院的 TMA 患者进行过临床分析[2],并将连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy,CRRT)用于 TMA 患者的治疗,取得较好的临床效果,能够提高存活率,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选择 2006 年 1 月至 2009 年 12 月我院住院并行 CRRT 治疗的 TMA 患者,TMA 诊断符合以下标准:(1)微血管病性溶血性贫血:病程中有血红蛋白下降,网织红细胞升高,外周血破碎红细胞计数阳性(外周血破碎红细胞计数 >2%),Coombs 试验阴性,LDH 升高 >250 U/L。(2)病程中有血小板下降[1]。同时合并有肾脏损害的患者:出现少尿或无尿两日以上,或者血肌酐绝对值每日平均增加 44.2 μmol/L 或 88.4 μmol/L,

作者介绍:蔡 莹(1984-),女,硕士,
研究方向:肾小球疾病的发病机制的研究。
通信作者:唐 琳,女,副教授,Email:hopetang@163.com。
基金项目:重庆医科大学校级课题资助项目(编号:XBYB2007032)。

伴或不伴有蛋白尿、血尿。入选患者年龄 24～62 岁，平均年龄为（35.7±12.1）岁，其中男性 2 例，女性 8 例，原发病为肺部感染 4 例，系统性红斑狼疮 2 例，妊娠 4 例。

1.2 *研究方法*

1.2.1 CRRT 治疗 （1）装置：采用贝朗 CRRT 透析机行连续性静脉-静脉血液滤过（Continuous veno-venous hemofiltration，CVVH）治疗，滤器为高通量聚砜膜（面积 1.5 m^2），每 12 h 更换滤器。（2）血管通路：采用深静脉穿刺置管置入血液透析双腔静脉导管。（3）置换液及血流量：采用前稀释法，置换液流量 4 000 ml/h，血流量 200～250 ml/min，根据患者出入量及心肺血压情况调整超滤量。（4）抗凝剂：结合凝血象及血栓图结果有出血倾向以及术后者给予无肝素或鱼精蛋白体外肝素抗凝，无出血倾向者使用低分子肝素抗凝。（5）透析次数及时间：隔日行 CRRT 24 h，病情稳定后予以间歇性血液透析治疗（Intermittent hemodialysis，IHD），监测治疗前后各项实验室指标。

1.2.2 常规治疗 针对原发疾病分别给予抗感染、控制血压等对症支持治疗，系统性红斑狼疮患者给予糖皮质激素、免疫抑制剂治疗。

1.2.3 观察指标 （1）患者生命体征如：体温、心率、呼吸、血压、意识等；（2）实验室检查如：红细胞、Hb、Plt、外周破碎红细胞、网织红细胞（Reticulocyte，Ret）、尿素氮、Scr、LDH、TBIL、IBIL、Coombs 试验、凝血检查、肾脏穿刺、病毒性肝炎标志物检测、抗 HIV 检查，尿分析，免疫学相关指标：抗双链 DNA 抗体、ENA 抗体谱、抗核抗体、免疫球蛋白、补体 C3、C4、自身抗体谱。

1.3 *统计学处理*

计量资料数据以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，治疗前后比较采用配对 t 检验，以 SPSS statistics17.0 软件进行统计分析。

2 结 果

2.1 *患者临床及实验室资料分析*

2.1.1 主要表现 10 例患者中有 7 例有发热，5 例皮肤黏膜淤点淤斑、2 例鼻衄、2 例阴道出血、2 例消化道出血、6 例皮肤巩膜黄染。7 例出现神经精神症状，主要表现为抽搐、意识不清、嗜睡、昏迷。7 例患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化系统症状。10 例患者既往均无肌酐异常，此次入院均出现少尿或无尿。具体资料见表 1。

表 1 10 例 TMA 患者的临床表现

病例	年龄（岁）	性别	病因	体温（℃）	血液系统症状	神经系统症状	肾损害
1	43	女	SLE	36.8	无	无	少尿
2	27	女	SLE、腹泻	36.5	消化道出血	无	少尿
3	27	女	妊娠	38.6	皮肤瘀斑瘀点、阴道出血	昏迷	少尿
4	25	女	妊娠	37.2	无	意识模糊	少尿
5	29	女	妊娠	39.3	皮肤瘀斑瘀点	意识模糊、抽搐	少尿
6	33	女	妊娠、腹泻	38.2	皮肤瘀斑瘀点	无	无尿
7	42	女	肺部感染	39.3	皮肤瘀斑瘀点、阴道出血、消化道出血	淡漠	少尿
8	45	男	肺部感染	38.6	皮肤瘀斑瘀点	嗜睡	少尿
9	62	男	肺部感染	40	鼻衄	意识模糊	少尿
10	24	女	肺部感染	39.7	鼻衄	意识模糊	无尿

2.1.2 实验室结果 10 例患者均有红细胞、血红蛋白下降，血小板下降，及 Ret 计数升高。外周血涂片可见破碎红细胞呈盔形，靶形，泪滴形。TBIL 升高，以 IBIL 升高为主，LDH 均升高，Coombs 试验均阴性。10 例患者均出现不同程度尿素氮 Scr 升高并伴有蛋白尿，9 例患者出现红细胞尿。例 1 患者肾穿结果为毛细血管内增生性狼疮性肾炎合并血栓性微血管病，Ⅳ-G（A）。例 2、例 6 伴有腹泻，大便培养阴性，4 例患者脾大，例 7～例 10 存在肺部感染，痰培养阴性，4 例患者血压＞140/90 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），10 例 TMA 患者的实验室资料见表 2。

2.2 *治疗及转归*

10 例患者在 2～4 周住院治疗中均进行 CRRT 治疗，隔日行 24 h，平均 3～4 次，病情稳定后予以 IHD，6 例患者使用糖皮质激素治疗（强的松或地塞米松或甲基强的松龙）。4 周存活率达到 70%。存活者中 3 例治愈，4 例好转，好转者中 2 例继续治疗基础疾病，2 例患者慢性肾衰竭摆脱透析。例 1、例 2 针对原发疾病考虑重症狼疮给予甲基强的松龙 500 mg 静脉冲击治疗 3 d 后再减至 1 mg/（kg·d）治疗，例 1 在病情稳定后给予霉酚酸酯 1.5 g/d 治疗，随访 1 年后开始规律血液净化治疗，例 2 给予环磷酰胺治疗。例 7、例 9、例 10 治疗相对较迟，因多器官功能衰竭死亡。10 例 TMA 患者治疗及转归情况见表 3，7 例存活患者治疗后临床症状及实验室指标：Hb（107.1±26.8）g/L、Plt（162.6±73.0）×10^9个/L、Scr（136.1±51.2）μmol/L、TBIL（30.2±44.2）μmol/L、IBIL（10.1±4.2）μmol/L、LDH（211.6±102.9）U/L，较治疗前 Hb（61.6±13.7）g/L、Plt（41.1±16.7）×10^9个/L、Scr（421.4±93.3）μmol/L、TBIL（140.6±149.2）μmol/L、IBIL（34.7±21.4）μmol/L、LDH（647.7±422.5）U/L 明显好转（$P<0.05$），从临床观察治疗有效。

表 2 10 例 TMA 患者的实验室资料

病例	Hb(g/L)	Plt(10^9/L)	破碎红细胞(%)	Ret(%)	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)	LDH(U/L)
1	68	53	7.8	3.2	9.5	341.2	49.6	23.1	366
2	59	48	15.7	1.3	29.6	400.1	35.9	25.3	479
3	44	41	6.7	7.3	12.6	386.6	321.0	35.0	800
4	61	50	10.1	3.8	17.6	533	29.5	23.2	482
5	88	57	11.3	1.9	14.7	286.8	379.5	80.1	1551
6	54	9	17.6	3.5	20.6	481.1	33.7	17.2	419
7	45	3	4.3	0.5	24.8	354.3	198.3	80.5	322
8	57	30	12.0	0.2	12.0	521.3	173.1	38.7	437
9	42	9	2.9	2.7	16.8	298.1	24.6	16.0	300
10	104	254	2.4	3.3	2.8	408.3	745.8	145.1	1474

表 3 10 例 TMA 患者治疗及转归

病例	血液净化治疗		输注血浆	免疫抑制治疗		实验室指标						转归
	CRRT 次数	IHD		糖皮质激素	免疫抑制剂	Hb (g/L)	Plt (10^9 个/L)	Scr (μmol/L)	TBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	LDH (U/L)	
1	3	有	有	有	霉酚酸酯	95	82	103.4	10.9	6.3	192	好转（按 SLE 治疗）*
2	4	有	有	有	环磷酰胺	74	106	184.2	11.3	7.5	152	好转（按 SLE 治疗）
3	7	有	有	有▲	无	126	262	65.6	16.3	8.6	205	痊愈
4	5	有	有	有▲	无	135	237	126.2	13.2	9.4	223	痊愈
5	4	有	有	无	无	113	179	166.8	13.4	19.0	428	CRF（摆脱透析）
6	5	有	有	无	无	73	187	206.9	15.2	9.8	105	CRF（摆脱透析）
7	2	无	有	无	无	65	40	143.7	43.5	33.7	129	死亡
8	4	有	有	有▲	无	121	115	99.9	13.9	10.0	176	痊愈
9	2	无	有	无	无	80	74	197.7	32.3	7.4	218	死亡
10	3	无	有	有▲	无	52	84	171.2	269	104	351	死亡

注：* 随访 1 年后开始规律血液净化治疗；▲地塞米松 10 mg 静推 qd，连用 3 d

3 讨 论

常见 TMA 病因包括血栓性血小板减少性紫癜（Thrombocytopenic purpura，TTP）和溶血性尿毒症综合征（Hemolytic uremic syndrome，HUS）2 大类，TTP 主要临床表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少、中枢神经系统损害、肾脏损害及发热。HUS 主要临床表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少及急性肾衰竭三联征。两者在发病机制及病理表现相近，不能完全区分，因此有学者将其称为 TTP-HUS 综合征。其他因素如感染、药物、妊娠、遗传、移植、恶性肿瘤、恶性高血压、自身免疫性疾病等多因素均可引发微血管内皮细胞的损伤，进而引起一系列变化而导致微血管血栓的形成，发生继发性 TMA。

TMA 的发病机制目前认为 TTP 患者中内皮细胞受损时会产生异常的大分子血管性血友病因子（Von willebrand factor，vWF）[3]，引起血小板聚集，局部血管内凝血形成微血栓，而 ADAMTS13（A disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type I domain 13）这种金属蛋白酶正好参与 vWF 大小的调节，可以直接结合在内皮细胞表面，负责裂解内皮细胞分泌的超大 vWF 多聚体，在疾病的活动期 ADAMTS13 的活性往往是极其低下的。这主要见于 TTP 患者[4]，虽然不是 TTP 所特有的，ADAMTS13 活性低下也不能用来区分 TTP 和 HUS[5]，但却是反映不同病因的 TMA 出现内皮功能障碍的指标。部分家族性 TTP 患者因为基因突变导致 ADAMTS13 活性极低，非家族性及获得性 TTP 患者存在 ADAMTS13 活性降低的自身抗体。细菌毒素也直接导致内皮细胞的损伤，儿童与腹泻相关的 HUS 绝大多数有产 vero 毒素的大肠杆菌的感染，常以 *E.Coli* O157:H7 血清型居多。肺炎链球菌释放的产神经氨酸酶也会间接造成内皮细胞的损伤，发生 HUS。部分 HUS 患者还存在补体 C3 的下降和 H 因子的生物利用度的下降，可能与家族性或复发性 HUS 有关。结缔组织疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、血管炎等常常因循环中抗体、免疫复合物对内皮细胞的损伤导致 TMA 的发生。妊娠患者出现重度子痫前期、HELLP 综合征损伤内皮细胞也会引起 TMA。

本组患者存在不同程度的血小板减少、贫血、乳酸脱氢酶升高，结合临床表现及进一步检查，TMA 诊断明确。TMA 的治疗以输注血浆和血浆置换最为有效，特别是针对 TTP、非典型和成人 HUS 患者，对有精神症状患者有肯定疗效[6]，在没有有效的治疗之前，TTP 的死亡率高达 90%[7]，经血浆置换后的死亡率已经下降到 10%~30%。新鲜冰冻血浆，能够有效补

临床研究 文章编号:0253-3626(2011)04-0493-03

下颈椎退变不稳的诊断和外科治疗

范 凌,潘显明,屈 波,蒋 凯,李 伟,邓少林,廖东发
(成都军区总医院骨科,成都 610083)

【摘 要】目的:探讨退变下颈椎退变不稳(Hypomere vertebrae cervicales unstable,HVCU)的发病机理及外科治疗的方法和疗效。方法:回顾性分析 2007 年 5 月至 2010 年 10 月 54 例 HVCU 的特征及手术治疗效果,White 标准评定颈椎的稳定性,采用评分评价脊髓功能。结果:本组 54 例随访时间 1 年至 3 年,49 例患者术后头晕及颈肩部的疼痛都有不同程度的缓解,无复发;3 例患者症状完全缓解后又出现症状复发,但较术前减轻;2 例患者头晕症状改善不甚满意。脊髓功能均得到明显改善,由术前平均 9.70 分增加至术后平均 14.50 分,差异有统计学意义($P<0.05$),稳定性评分术前平均 8.5 分,术后平均 <5 分。结论:对下颈椎退变不稳患者,在确定其诊断后,根据其特点选择合适的手术治疗方法可获得较满意的效果。

【关键词】颈椎;不稳定;手术
【中国图书分类法分类号】R681.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-11-01

Diagnosis and surgical treatment to cervical spinal instability

FAN Ling, et al
(*Department of Orthopedics, Chengdu Command General Military Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the nosogeny and surgical treatment of cervical spinal instability. *Methods*: A retrospective analysis was performed on 54 cases treated with anterior cervical surgery from May.2007 to Oct.2010.Criterion of White was used for the evaluation of cervical stability, score system was used for the

作者介绍:范 凌(1977-),男,主治医师,硕士,研究方向:脊柱外科。

充抗血小板聚集物质如 ADAMTS13、血浆抗凝血酶Ⅲ等抗凝物质。本组患者因经费原因或者血液制品资源有限原因,未行血浆置换,给予输注血浆治疗。

TMA 患者中若出现肾衰竭需要血液净化治疗,目前治疗 TMA 的血液净化方式主要采取的是血液透析,但是血液透析治疗并不能有效保持内环境的稳定和清除炎性物质及有害的自身抗体。本组 10 例患者均有不同程度的肾衰竭,给予隔日行 CRRT 治疗。目前尚未见其他医院进行 CRRT 治疗 TMA 的报道,我科近年来尝试开展 CRRT 治疗 TMA 联合输注血浆及对症支持治疗,取得了良好的疗效,存活率和血浆置换相当。CRRT 是自 Kramer 首次提出连续性动静脉血液滤过(Continuous arteriovenous hemofiltration,CAVH)后近 30 年逐渐发展起来的 1 种连续性血液净化(Continuous blood purification,CBP)技术,它已经超越普通透析应用于临床各种危重症的抢救治疗中,如:挤压综合征、横纹肌溶解综合征、难治性心力衰竭、重症胰腺炎、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征或多器官功能衰竭等。在保证稳定血流量的前提下,不仅有效改善肾功能,纠正水电解质酸碱平衡紊乱,而且有效清除大量炎症介质、细胞因子、免疫复合物以及相关的自身抗体。本组患者未行血浆置换,但从治疗效果来看,临床症状及各项实验室指标较治疗前好转,从临床观察治疗有效,为我们治疗 TMA 提出新的方案,若在血制品资源充足的情况下能够联合血浆置换将会更有效提高治疗效果。CRRT 对 TMA 的治疗有效,但具体机理尚不清楚,是否能够阻断内皮细胞的损伤我们将在今后的工作中进一步探讨。

参 考 文 献

[1] Moake J L.Thrombotic microangiopathy[J].N Engl J Med,2002,347(8):589-600.
[2] 唐 琳,蔡 莹,李瑞雪,等.血栓性微血管病 12 例临床分析[J].重庆医科大学学报,2009,34(1):114-117.
[3] Franchini M,Montagnana M,Targher G,et al.Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases[J].Semin Thromb Hemost,2007,33(8):787-797.
[4] Fujimura Y,Matsumoto M.Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan:database of Nara Medical University during 1998-2008[J].Intern Med,2010,49(1):7-15.
[5] Wolf G.Not known from ADAM(TS13)novel insight into the pathophysiology of thrombotic microangiopathies[J].Nephrolol Dial Transplant,2004,19(7):1687-1693.
[6] Ruggenenti P,Noris M,Remuzzi G.Thrombotic microangiopathy,hemolytic uremic syndrome,and thrombotic thrombocytopenic purpura[J].Kidney Int,2001,60(3):831-846.
[7] Debourdeau P,Zammit C,Souleau B.Treatment of thrombotic microangiopathies[J].Ann Med Interne(Paris),1999,150(5):374-387.

(责任编辑:关蕴良)