维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)05－0722－03

CVVH 治疗重症急性胰腺炎的临床研究

刘 琼，黄纪坚，周发春

(重庆医科大学附属第一医院急诊科，重庆 400016)

【摘 要】目的：探讨连续性静脉－静脉血液滤过(CVVH)治疗重症急性胰腺炎(SAP)的疗效和机制。方法：21 例 SAP 患者中心静脉置管建立血管通路，使用 AV600 聚砜膜滤器，发病后 2.8±1.4 天行 CVVH 治疗，CVVH 平均持续 44.6±30.7h。比较 CVVH 前后患者临床症状、体征、生化指标、细胞因子的变化。结果：CVVH 治疗过程中患者血流动力学状态稳定，ICU 存活率 76.2%。与 CVVH 前比较，CVVH 治疗后腹痛腹胀症状明显减轻，体温、心率、呼吸次数明显降低，动脉血氧分压(PaO_2)和氧合指数(PaO_2/FiO_2)明显提高(P 均<0.05)。血 BUN、Cr、AST、ALT、AMY、LPS 均明显下降(P 均<0.05)。CVVH 结束时细胞因子 TNF－α、IL－6、γ－INF 均明显下降，与治疗前比较差异十分显著($P<0.01$)。结论：应用 CVVH 治疗 SAP 疗效肯定，CVVH 不仅能迅速减轻 SAP 患者的局部症状和体征，而且更重要的是能阻断全身炎症反应，改善氧合和组织氧代谢，缩短病程，改善预后。CVVH 的这些重要治疗作用可能与外周血中 TNF－α、IL－6、γ－INF 等炎症介质的有效清除有关。

【关键词】重症急性胰腺炎；连续性静脉－静脉血液滤过；炎性介质

【中国图书分类法分类号】R576 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－05－19

The clinical study of continuous veno－venous hemofiltration in treatment of severe acute pancreatitis

LIU Qiong, et al

(*Department of Emergency, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the efficacy and mechanism of continuous veno－venous hemofiltration in treatment of severe acute pancreatitis(SAP). *Methods*: 21 consecutive patients with SAP were included in this study. They were administrated with central venous catheteration. AV600 hemofilter($1.4m^2$) was applied for CVVH. CVVH was started 2.8±1.4 days after onset of disease and sustained for 44.6±30.7 hours. We monitored the changes of symptorm, physical sign, laboratory examination and cytokines during CVVH. *Results*: The hemodynamic state in all patients was stable during CVVH. The overall surviral rate in ICU reached to 76.2%. After implement of the CVVH treatment, abdominal pain and abdominal distension were considerably improved. Temperature, heart rate, breath rate decreased significantly, as well as serum concentrations of BUN, Cr, ALT, ALP, AMY, LPS declined. There was a considerable reduction in cytokines including TNF－α, IL－6, γ－INF at the end of CVVH treatment. *Conclusion*: CVVH is an effective therapeutic option in treatment of SAP. The early clearance of inflammatory mediators including TNF－α, IL－6, and γ－INF is thought to be an important mechanism for improving outcome.

【Key words】Severe acute pancreatitis; Continuous veno－venous hemofiltration; Inflammatory mediators

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis SAP)是内科危急重症之一，因其早期就可迅速进展到急性呼吸窘迫综合征、休克、多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome MODS)，故病情凶险，病死率高。内科综合治疗以体液复苏、抑制胰酶分泌与活化、解痉止痛、防治感染、营养支持治疗为主，但这些传统的治疗措施不足以阻止其由全身炎性反应综合征(systemic inflammatory response syndrome SIRS)向 MODS 进展。近年来，随着炎症介质在 SAP 发病机制中作用的深入研究，连续性血液净化(continuous blood purification CBP)技术治疗 SAP 越来越受到临床医师的重视。我们采用连续性静脉－静脉血液滤过(continuous veno－venous hemofiltration CVVH)治疗 SAP 患者，取得良好效果，现总结报告如下。

作者介绍：刘 琼(1966－)，女，副主任医师，主要研究方向：急危重症的救治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 对象与方法

1.1 临床资料

1999 年 5 月～2003 年 6 月，我科收治的 SAP 患者 21 例，其中男 16 例，女 5 例，年龄 32～78 岁，平均 46.2±13.5 岁。所有患者均符合 SAP 的诊断标准[1]。SAP 的诱因分别为：胆道疾病 10 例、暴饮暴食 3 例、酗酒 3 例、妊娠 1 例、无明显诱因 4 例。入院时 B 超检查示：21 例患者均有不同程度胰腺肿大坏死，12 例患者有小—中量胸腔积液。腹部 CT 检查示：9 例患者胰腺坏死面积＞30%，5 例＞67%，其中 7 例 100%。

1.2 ICU 综合治疗

所有患者均收住急诊科综合 ICU，常规给予心电、呼吸、血氧饱和度、体温、血压监测，12 例患者行肺动脉漂浮导管有创血流动力学监测。所有患者入住后均给予禁食、胃肠减压、解痉止痛、预防感染、抑制胰液分泌（施它林）、抑制胰酶活化稳定溶酶体膜（乌施它丁）、全胃肠外营养（TPN）治疗；2 例患者应用生长激素（思增）促进蛋白质合成。

1.3 CVVH 方法

采用 Seldinger 技术分别行右锁骨下静脉置管和右股静脉置管建立血管通路。使用 Baxter BM25 机器，置换液为本院药厂配方，配方如下：Na^+ 114.6、K^+ 2.2、Ca^{2+} 1.94、Mg^{2+} 1.38、Cl^- 120.7（mmol/L），葡萄糖 9.2mmol/L。置换液均以前稀释方式输入，流量 2000～4000ml/min。滤器为 AV600（Fresenius）聚砜膜，膜面积 1.4m^2，每 24h 更换 1 次。采用低分子肝素抗凝，首剂 20～40mg，维持量 20mg 维持 2～4h，结束时 50mg 鱼精蛋白中和。超滤量的多少根据漂浮导管监测的容量指标 PCWP 进行调整，若 PCWP＞15mmHg，则超滤量为 5～10ml/min。

1.4 临床监测指标

CVVH 前和治疗后均持续监测生命体征，包括心电、呼吸、血压、体温、血氧饱和度，每 1h 记录 1 次；行肺动脉漂浮导管置入术的患者，持续监测肺动脉压、肺毛细血管楔嵌压、每日监测心排血量；密切观察患者精神神经系统体征的变化；CVVH 治疗前后，每 24h 留取标本查血常规、肝肾功能、淀粉酶、脂肪酶、电解质、血气分析等；以 Ransons 和 APACH Ⅱ 评分，判断患者病情的整体变化。

1.5 细胞因子检测

所有患者行 CVVH 前和 CVVH 治疗停止时皆留取静脉血标本，分别测定血浆 TNF－α、IL－6、γ－INF 浓度。TNF－α、IL－6、γ－INF 的检测采用 ELISA 法，药盒购自美国 Genzyme 公司，严格按试剂盒说明专人进行操作。

1.6 统计学处理

计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用自体配对 t 检验，$P<0.05$ 示差异显著。

2 结 果

2.1 CVVH 起始和持续时间

从发病至开始 CVVH 平均间隔 2.8±1.4（1～4）天，CVVH 平均持续 44.6±30.7（24～78）h，21 例患者中，18 例都只行了 1 次 CVVH 治疗，仅 3 例行 CVVH 治疗 2 次。

2.2 临床症状和体征的变化

CVVH 中血流动力学稳定，治疗 12～24h 后，患者体温下降、心率、呼吸次数降低，外周血氧饱和度增加。CVVH 前有 5 例患者多巴胺用量达 20μg/kg、min，治疗后逐渐减量、停用。所有患者 CVVH 治疗结束时腹痛腹胀均明显缓解，CTBalthaza 积分明显降低；3 例胰性脑病患者在 CVVH24～48h 后意识状态明显改善，烦燥不安和谵妄等症状消失；有胸腔积液的 12 例患者，CVVH72h 复查 B 超，见胸水明显减少或吸收。

2.3 生化指标和全身氧合变化

CVVH 治疗开始前和治疗后血清 Na^+、K^+、Cl^- 无显著变化；血清 BUN、Cr、AST、ALT、AMY、LPS 均明显下降，动脉血氧分压（PaO_2）和氧合指数（PaO_2/FiO_2）均有明显提高，肺顺应性（Cst）增加，见表 1。

2.4 细胞因子水平

CVVH 治疗后血浆 TNF－α、IL－6、γ－INF 水平有显著下降，见表 2。

2.5 临床转归

21 例患者中，16 例痊愈出院，存活率为 76.2%，2 例死于多器官功能衰竭，1 例因放弃治疗而死亡，2 例因腹腔广泛脓肿形成转外科手术治疗。2 例死于多器官功能衰竭的患者都因并发了严重的腹腔室膈综合征致膈肌极度上移呼吸循环衰竭死亡。

表 1 CVVH 治疗前后生化指标和氧合情况的监测（$\bar{x}\pm s$）

	BUN(mmol/L)	Cr(umol/L)	AST(u/L)	ALT(u/L)	AMY(u/L)	LPS(u/L)	PaO_2(kPa)	PaO_2/FiO_2	Cst(ml/cmH_2O)
治疗前	10.2±1.2	225±21	239±11	287±13	487±35	829±27	7.8±1.3	216±12	25±6
治疗后	8.3±1.3*	174±18*	171±15*	187±12*	256±26*	509±21*	11.9±1.1*	317±621*	36±5*

* 与治疗前比较：$P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 CVVH 前后血浆细胞因子的变化

	TNF－α (Pg/ml)	IL－6 (Pg/ml)	IFN－γ (Pg/ml)
CVVH 治疗前	186.3±10.2	45.7±8.3	129.6±9.2
CVVH 结束时	115.4±11.3*	23.6±7.8*	83.2±9.7*

* 与治疗前比较：$P<0.05$

3 讨 论

自 1977 年 Kramer 首先报道 CVVH 治疗急性肾功能衰竭并发多器官功能衰竭(MOF)以来，CVVH 经成为 ICU 中治疗危重患者的一种新手段。CVVH 用于 SAP 合并 MODS 的治疗，被认为是近年来危重病医学治疗中最重要的进展之一。目前国内外较一致的观点认为：只要 SAP 诊断成立，又无严重低血压、重度出血倾向等禁忌症，宜早期应用 CVVH 治疗。

基础研究或临床研究皆已证实，SAP 的直接死亡原因很少是由于胰腺本身病变所致，大都死于 SAP 所并发的 MODS。到目前为止，SAP 并发 MODS 的机制尚未彻底搞清，但多项基础研究揭示，炎症介质在 SAP 并发 MODS 的发生发展过程中起着决定性作用[2,3]。因此，及时清除炎症介质，阻断炎症介质的瀑布式反应，有利于阻断 SAP 患者的全身炎性反应综合征，从而阻断 SAP 由 SIRS 向 MODS 的病程发展。文献报道 CVVH 可以通过合成膜纤维的吸附、对流、渗透或诱导介质低标准产生的调节来减少炎症介质浓度，从而达到清除炎性介质，改善 SAP 患者 SIRS 反应过程及预后的作用[4,5]。此外，Yekebas 等[6,7]的研究还发现，CVVH 能削弱初始的 TNF－α 高峰，预防 SAP 脓毒血症相关的免疫麻痹状态，改善单核细胞 MHC Ⅱ 和 CD14 表达被抑制的现象；同时多形核白细胞的呼吸爆发和吞噬能力也明显改善，由此显著降低胰腺炎时的细菌移位和内毒素血症发生率。我们在临床实践中体会到，CVVH 治疗 SAP 具有以下独特的优点：技术简单，能床旁进行；血流动力学耐受性好；清除炎性介质效果肯定；矫正水电解质酸碱紊乱充分。就我们所作的小宗病例的临床研究，初步发现 SAP 患者早期适时地进行血滤，往往会起到异乎寻常的治疗作用，突出表现在：(1)有利于阻断胰腺坏死的进程，表现为 Balthazar CT 积分[8]明显降低；(2)能迅速减轻腹部症状和体征，表现为所有患者血滤结束时腹痛腹胀均明显缓解，全腹压痛减轻；(3)能阻断全身炎性反应，表现为血滤结束时体温下降、心率、呼吸次数降低，氧饱和度增加，外周血白细胞计数显著降低，血中炎性介质的水平明显下降；(4)显著改善预后，改善器官功能，缓解病情；(5)有利于缩短病程，减少治疗费用。CVVH 这些重要的治疗作用可能就是 TNF－α、IL－6、γ－干扰素等炎性介质被清除，炎症反应下调的结果。

组织氧代谢紊乱是 SAP 发展为 MODS 的重要病理因素，研究观察到早期 CVVH 治疗可增加肺顺应性，减少肺内分流，使 PaO_2 和 PaO_2/FiO_2 明显提高，改善氧合和组织氧代谢。CVVH 改善组织氧代谢的机理尚未完全明了，可能与：(1)清除细胞间质水肿，改善微循环与实质细胞摄取氧的能力；(2)清除抑制实质细胞摄取氧的介质[9]；(3)阻断炎症介质和细胞因子的过度表达等有关。

本研究的初步结果表明，SAP 合并 MODS 患者，行 CVVH 治疗时血流动力学稳定、并发症少，能有效缓解患者的临床症状，缩短病程，改善预后。但 CVVH 对 SAP 患者来说是一个基本的治疗手段，它不能完全替代其他的综合救治措施，对诊断明确的 SAP 患者只有早期及时 CVVH 治疗，同时合用其他的综合救治措施，才能进一步提高 SAP 的救治成功率。

参 考 文 献

[1] Banks PA. Pratice guideline in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 1997;92:337.

[2] Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis[J]. Gut, 1997;40(1):1.

[3] Wereszczynska SU, Dabrowski A, Siemiatkowski A, et al. Serum profiles of E－selectin, inerleukin－10, and inerleukin－6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain[J]. Pancreas, 2003; 26(2):144－152.

[4] John A, Kellum MD, John P, el al. Diffusive vs convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome[J]. Crit Care Med, 1998;26:1219－1298.

[5] Mao EQ, Tang TQ, Zhang SD. Effects of time interval for hemofiltration on the prognosis of severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol. 2003;9(2):373－376.

(下转第 733 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

罗哌卡因应用于蛛网膜下腔阻滞,研究已证实其安全性[5]。在本研究中,罗哌卡因 15mg(0.75 罗哌卡因 2ml + 0.9% NaCl 1ml)用于蛛网膜下腔阻滞麻醉,具有感觉神经阻滞起效较快(11.2 ± 1.85min),运动神经阻滞平面较宽(T8.51 ± 0.34),感觉与运动神经阻滞持续时间(113.7 ± 14.48min,141.56 ± 20.69min)较长的特点。同时,由于其感觉 - 运动神经分离阻滞的特点,在其完全消退的过程中,其镇痛时间长(238.75 ± 40.03min)。因此,罗哌卡因用于蛛网膜下腔阻滞麻醉,麻醉效能强,能很好地满足下腹部及下肢手术的需要。

可乐定是一中枢部分选择性 α_2 - 肾上腺素能受体拮抗剂($\alpha_2:\alpha_1 = 220:1$)。有研究显示,在椎管内麻醉下辅用可乐定,呈剂量依赖性增强局麻药的麻醉效能,但并不象阿片内药物辅用于椎管内麻醉那样,易于引起通气量下降,皮肤瘙痒,恶心,呕吐与胃排空延迟[6]。在本研究中,辅用可乐定组较单用罗哌卡因组其感觉神经阻滞起效较快($P > 0.05$),显著的扩大了阻滞平面($P < 0.05$)。显著的延长了运动神经与感觉神经的阻滞时间和麻醉镇痛时间($P < 0.05$)。辅用可乐定增强麻醉效能的机制,在椎管内麻醉下,其椎管内的直接作用是通过影响脊髓后根的突触前,后传入神经元,抑制突触对疼痛刺激的电生理传导;抑制脊髓 P 物质的释放;以及抑制疼痛刺激对疼痛神经元的激惹有关[7]。

对病人术中镇静程度的观察表明,辅用可乐定组其镇静程度明显高于单用罗哌卡因组($P < 0.05$),其可能机制与可乐定参与调理中枢神经系统细胞钾离子通道,使细胞膜呈超极化状态以及刺激位于中枢的 α_2 - 肾上腺素能受体有关[8]。

可乐定通过中枢神经系统降低外周交感神经张力可以引起心动过缓或血压降低。在本研究中,两组病例围术期各时点均无明显血压下降与心动过缓发生。术中应用小剂量麻黄素与阿托品,两组比较无差异显著性。此点,可能与本研究中应用小剂量的可乐定有关。

4 结 论

本研究显示罗哌卡因与罗哌卡因辅以小剂量的可乐定用于蛛网膜下腔阻滞麻醉,均能获得满意的较长时间的感觉与运动神经阻滞,可以安全的应用于下腹部及下肢手术的麻醉。罗哌卡因辅以小剂量的可乐定后,可以全面增强其麻醉效能,延长其镇痛时效,同时还具有临床意义的镇静作用。

参 考 文 献

[1] McClure JH. Ropivacaine[J]. Br J Anaesth, 1996; 76: 300 - 309.

[2] De Negri P, Ivani G, Visconti C, et al. The dose - response relationship for clonidine added to a postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children[J]. Anesth Analg, 2001; 93(1): 71 - 76.

[3] Bromage PR. Philadelphia: WB Saunders, 1978; 144.

[4] Table 3 Ramsay scale[J]. Critical Care, 2000; 4 (4): 217 - 225.

[5] Van Kleef. Spinal anesthesia with Ropivacaine; Double - blind safety and efficacy study of 0.5% & 0.75% solutions [J]. Anaesthesia & Analgesia, 1994; 78: 1125 - 1130.

[6] Striebel HW, Koenigs D, Heil T. Role of Clonidine in Anaesthesia[J]. Anesthetist, 1993; 42(3): 131 - 410.

[7] Eisenach JC. Alpha - adrenergic Agonists for regional anesthesia[J]. A clinical review of Clonidine, 1984 - 1995.

[8] Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans[J]. Br J Anaesth, 2001; 86(1): 5 - 11.

(上接第 724 页)

[6] Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, et al. Influence of zero - balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs[J]. Ann Surg, 1999; 229: 514 - 522.

[7] Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis related immunoparalysis by continuous veno - venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis[J]. Crit Care Med, 2001; 29: 1423.

[8] Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis[J]. Int J Panreatol, 1999; 25: 195 - 210.

[9] Fisher C J, Dhainaut JF, Opal S, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome[J]. JAMA, 1994; 271: 1876 - 1878.