

# 连续性肾替代疗法在特重度烧伤中的应用前景

曾元临 邱泽亮 李国辉

连续性肾替代疗法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是每天连续 24 h (或接近 24 h) 进行的一种替代受损肾脏功能的血液净化疗法。它通过血泵在患者大动脉与静脉或静脉与静脉之间建立连续血液循环, 利用超滤、对流、弥散和吸附原理, 使血液中病原成分、炎症介质和机体内过多的液体等在通过血滤器过程中被连续清除, 同时通过输液泵补充大量置换液和机体所需的能量、电解质和营养成分, 实现机体内环境的稳定和平衡。目前, CRRT 包括连续动脉-静脉血液滤过 (CAVH)、连续静脉-静脉血液滤过 (CVVH)、连续静脉-静脉血液透析滤过 (CVVHDF) 和高透性血液滤过 (high permeability haemofiltration, HP-HF) 等方法。随着 CRRT 技术的成熟和对疾病认识的逐渐深入, CRRT 在重症监护病房 (ICU) 以及治疗重症急性肾功能衰竭 (ARF)、全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (MODS) 等方面的应用越来越广泛, 被认为是近年来急救医学治疗中最重要的进展之一<sup>[1]</sup>。现结合烧伤的病理生理特点和病理演变过程, 对 CRRT 在特重度烧伤治疗中的应用作一展望。

## 一、休克期的应用

特重度烧伤后, 患者毛细血管通透性增加, 大量体液丢失, 致使有效循环血量不足, 并有心功能和血管舒缩机能的改变, 导致血流动力学指标极不稳定。因此, 防治休克是烧伤后早期治疗的关键。传统的治疗中, 切削痂手术不在休克期进行; 但在化学烧伤中, 化学物质不仅能不断破坏深部组织, 而且可以被吸收入血导致肝、肾等脏器损害, 需尽早行切削痂术, 尤其是大面积化学烧伤, 更应尽早手术清除坏死组织和残留化学物质。

随着人们对休克认识的不断深入及监护手段的进步, 国内已有学者提出休克期切削痂植皮手术, 但是单靠快速静脉输液很难满足抗休克和手术两方面的液体需要, 输液过快还会诱发急性肺水肿和左心功能衰竭。CRRT 可连续、缓慢、等渗地清除机体内

过量的水分和溶质, 使其更符合生理状况。因此, CRRT 对血流动力学指标不稳定的患者具有良好的安全性和耐受性, 它可以对输血、输液进行精确调控, 避免各项指标剧烈波动, 使机体始终处于平衡状态, 保证休克期和手术中患者的血流动力学指标稳定, 有望实现在休克早期进行手术的突破。Hladik 等<sup>[2]</sup>对 3 例循环情况不太稳定的烧伤患者施行了 CVVH, 同时于全身麻醉下顺利完成了广泛切削痂术。CVVH 稳定了病情, 使得原本因循环情况不稳定而不能采取的全身麻醉手术得以实施, 且大大降低了手术风险。CRRT 不失为特重度烧伤患者休克期以及需在该期手术时较好的辅助治疗措施。

## 二、感染期的应用

1. 维持水、电解质和酸碱平衡: 特重度烧伤患者往往合并水、电解质紊乱和酸碱失衡, 传统血液透析因治疗时间短, 超滤率必须加大才能清除体内多余液体, 因此血流动力学指标的稳定性必然受到影响, 脱水也会受到限制。而 CRRT 具有维持血流动力学指标稳定的优点, 可随时清除过多的水分, 精确控制血容量, 保持体液平衡<sup>[3]</sup>。Morimatsu 等<sup>[4]</sup>的回顾性对照研究显示, 用 CVVHDF 和 CVVH 治疗伴有 ARF 的危重患者后, 各患者血浆钠、钾离子和酸碱失衡都能得以迅速纠正。季大玺等<sup>[5]</sup>应用 CVVH 治疗 6 例严重急性低钠血症患者时观察到, 其纠正、调节钠离子浓度的速度明显快于传统的治疗方式和传统的血液透析, 减少了并发症的发生。CVVH 可及时调整置换液的配方, 动态调节内环境, 故认为 CVVH 是一种符合患者生理状况的治疗方式。

2. 清除炎症介质, 减轻 SIRS, 预防 MODS: SIRS 是感染或非感染因素刺激宿主免疫系统, 释放体液和细胞介质, 进而发生过度炎症反应的结果。特重度烧伤后, 机体免疫系统受到刺激, 产生肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL) 1、IL-6、IL-8、激肽、补体 C3a、C5a、血小板活化因子 (PAF)、一氧化氮 (NO)、氧自由基、心肌抑制因子和其他介质。这些介质以自分泌、旁分泌等方式作用于局部和全身, 以正、负反馈方式进行相互调控, 呈级联式激活。随着促炎

症介质及抗炎症介质水平的失衡,引起 SIRS 或代偿性抗炎症介质综合征(CARS)。SIRS 和 CARS 被看作是炎症反应天平的两端,如果保持平衡,则机体内环境稳定;如果失衡,就会导致 MODS 发生,或引起患者免疫功能严重低下,加快疾病进程<sup>[6]</sup>。SIRS 对血管张力及通透性产生明显影响,引起微循环障碍,全身血管内皮细胞及实质细胞损伤,最终导致机体对炎症介质反应失控,进入不可逆性休克及 MODS 期。MODS 是 SIRS 发展的最严重阶段。因此,早期察觉和有效干预 SIRS,调控炎症反应,清除循环中的炎症介质和内毒素,可能是防治 MODS 的关键<sup>[7]</sup>。

烧伤脓毒症和以之为始动因素的 MODS 是造成烧伤患者死亡的主要原因之一。特重度烧伤后多种炎症介质可影响心肌收缩力,使组织摄氧能力下降并出现耗氧障碍;这些炎症介质形成一个复杂的网络式调控体系,一旦启动,便产生级联反应,导致脏器受损和功能障碍,严重者可致感染性休克和 MODS。遏制单一介质难以阻断炎症介质的级联反应,不能有效地改善脓毒症患者的预后<sup>[8]</sup>。于是,用体外治疗方法清除炎症介质成为当前研究的热点<sup>[9]</sup>。近年来大量的研究表明,CRRT 具有很强的滤过、对流、吸附等作用,可有效地清除大量炎症介质<sup>[10]</sup>。就 CRRT 在脓毒症治疗中的作用机制,Ronco 等<sup>[11]</sup>提出了“峰值浓度假说”:脓毒症是一系列的反复刺激,它导致血液循环中促炎症介质和抗炎症介质的峰值浓度交替出现。使用 CRRT 时,这两种炎症介质均能从循环中被清除,从而削减两者的峰值浓度。这种非特异性清除可以减轻 SIRS,预防 MODS 的发生。国内研究也表明连续性高容量血液滤过可以清除炎症介质,重建机体免疫内稳态<sup>[12]</sup>;CRRT 应用于特重度烧伤脓毒症患者,能有效降低血浆内毒素和细胞因子浓度。李洪彬等<sup>[13]</sup>比较了分别用 CRRT 和常规疗法治的 20 例严重烧伤脓症患者血浆中内毒素和细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8)浓度的变化,结果显示患者应用 CRRT 后血浆内毒素、细胞因子浓度较治疗前明显下降,并且内毒素相对分子质量较大,不能从滤膜孔通过,只能通过吸附将其清除。

血浆原降钙素(procalcitonin, PCT)水平是一种监测 SIRS 的早期、敏感、特异性指标。一项前瞻性研究表明,CVVH 可以清除脓毒性休克患者血浆中的 PCT,早期通过吸附清除,而其余大部分是通过对流清除的<sup>[14]</sup>。

CRRT 具有高效、缓慢、连续性清除溶质的特性,有理由相信在治疗特重度烧伤患者的过程中,应用 CRRT 可减少抗生素的用量,消除临床医师治疗特重度烧伤使用抗生素“敢用不敢停”的困惑,减少大量使用抗生素带来的并发症,并降低治疗费用。若全身性感染由革兰阴性杆菌引起,细菌在被药物杀灭后裂解释放的内毒素又会介导炎症介质的释放,从而导致或加重感染性休克和多器官功能损害,目前对此尚无有效措施,而 CRRT 的应用可弥补这一不足。

3. 增强细胞免疫功能:业已证明,在发生 SIRS/脓毒症时,机体免疫系统的反应不仅仅是一个过度活化状态,它经历了免疫激活、免疫抑制和免疫类型转化等多个环节,其中免疫活性细胞的功能状态直接决定着上述过程的发生和发展。单核细胞作为机体的重要免疫细胞之一,参与其中每一个过程,有着不可或缺的作用,它的功能变化在一定程度上反映了整个机体的免疫功能状态。(1)改善单核细胞分泌功能:CRRT 可清除过量的细胞因子,减轻对单核细胞的再刺激,使单核细胞分泌减少,避免了炎症介质的级联效应。余晨等<sup>[15]</sup>观察了 CRRT 治疗对 SIRS/脓症患者单核细胞功能以及血浆细胞因子浓度的影响,结果表明 CRRT 能清除 SIRS 患者血浆中细胞因子 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  等,进而重建机体免疫内稳态。随着治疗的进行,单核细胞分泌细胞因子明显减少,过度活跃状态被改善。而脓症患者免疫功能处于明显抑制状态,此时使用 CRRT 的主要目的是维持内环境稳定,保持良好的水、电解质平衡,使单核细胞逐渐恢复正常。Morgera 等<sup>[16]</sup>的研究表明,HP-HF 可以恢复并调节脓症患者外周血单核细胞的增殖功能,可能是因为 HP-HF 清除了过多的免疫调节介质所致。总之,CRRT 能明显改善单核细胞的分泌功能,调节其过度活跃或过度抑制的状态,从而增强机体免疫功能。(2)改善单核细胞抗原呈递功能:抗原呈递是单核-巨噬细胞的重要作用之一。单核细胞所分泌的人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)是发挥呈递作用的关键性效应分子,目前较公认的看法是:单核-巨噬细胞表面 HLA-DR 的表达率是衡量免疫功能的重要指标。当 HLA-DR 表达率低于 30% 时,可认为单核细胞免疫麻痹<sup>[17]</sup>。特重度烧伤后无论是 SIRS 还是脓毒症,HLA-DR 表达率都明显下降<sup>[18]</sup>,免疫麻痹会持续较长时间,而经 CRRT 治疗后,HLA-DR 表达率明显上升,但后者上升较慢,原因是免疫功能严重受损后较难恢复。

严重感染时,单核细胞除功能发生变化外,它和淋巴细胞的数量也因过度抑制而处于低限,单核细胞、淋巴细胞等炎性细胞释放的炎性细胞因子因而也受到抑制。CRRT 治疗可以清除发挥抑制作用的物质,使单核细胞计数明显升高,淋巴细胞的数量在治疗后也有所升高,从而增强机体的免疫力。因此,CRRT 被认为是治疗脓毒性休克的非常有潜力的辅助手段<sup>[19]</sup>。

4. 降低超高代谢:虽然烧伤后发生超高代谢的机制尚不清楚,但普遍认为与下列 3 种物质有关:(1)分解代谢激素;(2)脂类介质如 PAF,前列腺素 E<sub>2</sub>、血栓素 B<sub>2</sub>、白三烯;(3)细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF 等。此外,内毒素、活化的补体、自由基均可参与引发代谢反应。而上述这些物质被 CRRT 清除后,可降低超高代谢。同时,应用 CRRT 时会丢失大量热能,常使患者体温下降,氧耗减少,代谢率降低;低温又可减少细胞因子的产生,均有利于控制超高代谢。

5. 营养支持的有效途径:特重度烧伤患者进入感染期后,由于酸中毒和营养不良等导致机体超高代谢,需要充分的营养支持,否则将影响创面修复和机体免疫功能重建。烧伤患者的蛋白质分解代谢率平均约  $2.2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,传统血液透析很难满足烧伤患者对蛋白质的大量需求。而 CRRT 通过连续缓慢超滤,不必限制液体入量,为营养支持准备了“空间”,克服了静脉输注大量营养液与维持体液平衡的矛盾,既完成了大量液体输入,又未导致循环超负荷,从而达到正氮平衡,促进创面修复,增强机体抵抗力,提高救治成功率。1997 年,Leblanc 等<sup>[20]</sup>利用 CRRT 治疗合并 ARF 的特重度烧伤与非烧伤的危重患者,比较治疗结果可以看出,CRRT 不但可以清除过多的液体,而且有利于积极的营养支持,所以更合适特重度烧伤合并 ARF 的患者。2000 年 Tremblay 等<sup>[21]</sup>也证实了这一观点。

综上所述,CRRT 有使机体血流动力学指标保持稳定、溶质消除率高、生物相容性好等优点,能够清除炎症介质,维持水、电解质和酸碱平衡,解除肺间质水肿以改善肺功能,为营养支持创造条件,有效控制高分解代谢。因此,CRRT 有望成为治疗特重度烧伤较理想的辅助手段,具有较好的临床应用前景。

#### 参 考 文 献

1 季大玺,谢红浪,徐斌.连续性肾脏替代治疗临床应用的进展.肾

脏病与透析肾移植杂志,1999,8:266-272.

- 2 Hladik M, Tymonova J, Zaoral T, et al. Treatment by continuous renal replacement therapy in patients with burn injuries. *Acta Chir Plast*, 2001,43:21-25.
- 3 Bender FH. Successful treatment of severe hyponatremia in a patient with renal failure using continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis*,1998,32:829-831.
- 4 Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, et al. Continuous renal replacement therapy: does technique influence electrolyte and bicarbonate control? *Int J Artif Organs*,2003,26:289-296.
- 5 季大玺,龚德华,徐斌,等.连续性静脉-静脉血液滤过治疗急性严重低钠血症六例. *中华内科杂志*,2003,42:781.
- 6 Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock*, 2001, 16: 83-96.
- 7 姚咏明,盛志勇. MODS 抗炎治疗研究的反思. *中国危重病急救医学*,1999,11:456-458.
- 8 Marshall JC. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. *Nat Rev Drug Discov*,2003,2:391-405.
- 9 Gaspar LJ, Moreira NM, Moutinho AA, et al. Continuous renal replacement therapies. *EDTNA ERCA J*,2002,2Suppl:19-22.
- 10 Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume hemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*, 2001, 27:978-986.
- 11 Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs*,2003,27:792-801.
- 12 黎磊石,刘志红.连续性血液净化:一种协助重建机体免疫内稳状态的技术. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2003,12:1-2.
- 13 李洪彬,彭毅志.连续肾替代治疗对严重烧伤脓毒症患者血浆内毒素和细胞因子水平的影响. *中华烧伤杂志*,2003,19:67-70.
- 14 Level C, Chauveau P, Guisset O, et al. Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure. *Crit Care*,2003, 7:160-166.
- 15 余晨,刘志红,郭啸华,等.连续性血液净化治疗全身炎症反应综合征及脓毒症对机体免疫功能的影响. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2003,12:2-9.
- 16 Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, et al. High permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2003,18:2570-2576.
- 17 Hans DV, Petra R, Wolf DD. Clinical aspects: from systemic inflammation to immunoparalysis. *Chem Immunol*,2000,74:162-177.
- 18 刘静杰,胡森,董宁,等.严重烧伤患者外周血单核细胞表面白介素 DR 抗原变化的初步研究. *中国危重病急救医学*,2003,15:23-25.
- 19 Bellomo R, Ronco C. Blood purification in the intensive care unit: evolving concepts. *World J Surg*,2001,25:677-833.
- 20 Leblanc M, Thibeault Y, Querin S. Continuous haemofiltration and haemodiafiltration for acute renal failure in severely burned patients. *Burns*,1997,23:160-165.
- 21 Tremblay R, Ethier J, Querin S, et al. Veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with acute renal failure. *Burns*,2000,26:638-643.

(收稿日期:2004-06-21)

(本文编辑:赵敏)