

大容量血液滤过在肝移植术后多器官功能障碍综合征患者中的应用

李敏如, 黄正宇, 蔡常洁, 易慧敏, 安玉玲, 危敏, 陈规划*

(中山大学附属第三医院肝移植中心, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨大容量血液滤过(HVHF)在肝移植术后因严重感染引起多器官功能障碍综合征(MODS)患者中的应用。【方法】分析2003年12月至2008年12月肝移植术后因感染引起MODS进行连续性血液净化治疗74例患者的临床资料,根据超滤率是否大于 $35\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 分为HVHF组(49例)和连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)组(25例)。记录治疗前和治疗后24、48、72 h APACH 评分、电解质、血流动力学和呼吸功能各项指标,以及临床转归。分别对组内治疗后各时间点与治疗前以及两组间各时间点之间的观察指标进行比较。【结果】HVHF组患者,APACH 评分、乳酸、肌酐、心率、多巴胺用量、气道平均压和气道峰压、氧合指数等指标在治疗后24、48、72 h较治疗前明显下降($P < 0.05$)。CVVH组患者,APACH 评分、乳酸、气道平均压和气道峰压值治疗前后无明显变化($P > 0.05$),心率、多巴胺用量和氧合指数虽较前有所改善,但程度均不如HVHF组($P < 0.05$)。HVHF组病死率为59.2%(29/49),CVVH组为84.0%(21/25),两者具有统计学差异($P = 0.031$)。【结论】HVHF通过维持机体内环境的稳定,为其他治疗创造有利条件,有助于提高肝移植术后危重患者的生存率。

关键词:连续性血液净化;肝移植;大容量血液滤过;多器官功能障碍综合征

中图分类号:R6 文献标识码:A 文章编号:1672-3554(2009)06-0753-05

Application of High Volume Hemofiltration on Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome after Liver Transplantation

LI Min-ru, HUANG Zheng-yu, CAI Chang-jie, YI Hui-min, AN Yu-ling, WEI Min, CHEN Gui-hua*

(Liver Transplantation Center, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】To investigate the effect of high volume hemofiltration (HVHF) in the patients with MODS induced by severe infection after liver transplantation.【Method】Seventy-four patients with MODS caused by severe infection after liver transplantation who have received continuous blood purification (CBP) from December 2003 to December 2008 were divided into two groups according to ultrafiltration rate: HVHF group (49 patients) and CVVH group (25 patients). APACH score, electrolyte, hemodynamic and respiratory index were monitored pre and 24 h, 48, and 72 h post-CBP.【Results】APACH score, lactate (Lac), creatinine (Cr), heart rate (HR), dopamine dosage, mean airway pressure (Pmean), peak air pressure (Ppeak) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were improved significantly ($P < 0.05$) after treatment in HVHF group (49 cases). There were no significant change ($P > 0.05$) of APACH score, Lac, Pmean and Ppeak between post and pre-treatment in CVVH group (25 cases). Although Cr, HR, dopamine dosage, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were improved, but they were not as ameliorated as HVHF group ($P < 0.05$). The mortality rate of HVHF group was 59.2% (29/49), and that of CVVH group was 84.0% (21/25). There was significant difference between them ($P = 0.031$).【Conclusion】CBP can maintain internal environment stable, create lucrative condition for other treatment and help to increase the survival rate of the critical patients after liver transplantation.

Key words: continuous blood purification; liver transplantation; high volume hemofiltration; multiple organ dysfunction syndrome

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2009, 30(6): 753-757]

收稿日期: 2009-01-26

基金项目: 广东省医学科学基金(B20080850)

作者简介: 李敏如, 硕士, 主治医师, E-mail: liminru@163.com; * 通信作者, 陈规划, 教授, 博士生导师, E-mail: chgh1955@263.net

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是肝移植术后常见且预后较差的并发症,严重感染是其最主要的诱因,目前尚缺乏疗效确切的治疗方式,其死亡率可高达86.7%^[1]。如何降低这部分患者的死亡率是提高肝移植围术期生存率的关键。连续性血液净化技术(continuous blood purification, CBP)被认为是治疗MODS尤其是合并急性肾功能不全患者的重要手段。据报道高容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)作为CBP的一种新模式(指超滤率 $> 35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的连续性静脉-静脉血液滤过)可改善严重感染及其所引起MODS患者的生存率^[2],但目前国内外尚无关于其用于治疗肝移植术后MODS的报道。因此我们对部分肝移植术后由感染引起MODS的患者施行HVHF治疗,并与传统连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)进行比较(低容量CVVH),观察其对患者病理生理以及生存率的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:①2003年12月至2008年12月期间于我中心接受同种异体原位肝移植术的患者;②术后出现2个或2个以上器官功能障碍并有确切的感染证据。排除标准:①预计24h以内死亡的患者;②合并严重外科手术并发症需要行再次移植者。分组标准:根据超滤率是否大于 $35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 分为HVHF组($> 35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)和CVVH组($< 35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)。

1.2 CBP方式

所有患者均采用无抗凝剂进行治疗,应用百特BM25或ACCURA治疗机,AV600滤器(1.4 m²,聚砜膜,德国费森尤斯)。治疗前使用9 g/L氯化钠溶液预冲管路和滤器,并排空静脉壶中的空气,再用200 g/L人血白蛋白50 mL预冲管路;治疗中血流量为150~250 mL/min,主要采取前稀释法,每半小时从动脉管路以9 g/L氯化钠溶液100 mL冲洗管路和滤器。注意观察滤器和管路中的血凝块,监测动、静脉压力和跨膜压等指标,根据滤器状态和临床需要更换滤器和管路,所有滤器和管路均不复用。

1.3 置换液配方

置换液应用自制的无钙置换液,由注射用水、9 g/L氯化钠、250 g/L硫酸镁、100 g/L氯化钾和50 g/L碳酸氢钠组成,100 g/L葡萄糖酸钙通过外周静脉输液管路补给,每6~8 h采血复查血气和电解质,根据患者血气分析及生化检查结果决定置换液中电解质含量和补钙速度,并作随时调整。

1.4 观察指标

记录患者转归和终止CBP治疗当日的肝功能。所有患者在CBP治疗前和治疗后24、48、72 h这4个时间点分别监测以下指标:①APACH评分;②电解质:尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、乳酸(Lac);③血流动力学:平均动脉压(MAP)、心率(HR)、多巴胺用量(Dopamin);④呼吸功能:呼吸次数(R)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、气道平均压(p_{mean})和气道峰压(p_{peak});⑤肝功能:谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBLI)。

1.5 统计学处理

分别对治疗后各时间点与治疗前以及两组间各时间点之间的观察指标进行比较,全部数据应用SPSS 13.0软件进行统计分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,参数比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共有74例患者进入研究,其中HVHF组49例, CVVH组25例。两组患者性别、年龄、原发病以及器官功能障碍数目构成情况均无统计学差异(表1)。74例患者施行无抗凝剂CBP治疗过程顺利,无因发生与CBP相关的出血、休克等并发症需要中止治疗的病例。

2.2 HVHF和CVVH分别对APACH评分、肝功能和电解质的影响

HVHF组和CVVH组治疗后72 h内肝功能较治疗前无显著变化,但终止CBP治疗当日HVHF组胆红素($\mu\text{mol/L}$)较前明显下降,分别为 222 ± 132 vs. 345 ± 176 ($P < 0.001$); CVVH组较治疗前有所上升,分别为 483 ± 253 vs. 327 ± 107 ($P < 0.001$)。

HVHF组治疗后48 h、72 h APACH评分、Lac、BUN、Cr均较治疗前显著下降; CVVH组治疗

表 1 两组患者的基础资料

Table 1 Baseline feature of two study groups

	HVHF(<i>n</i> = 49)	CVVH(<i>n</i> = 25)	<i>P</i> value
Sex (male/female)	42/7	21/4	0.845
Age (year)	53.1 ± 12.6	52.4 ± 11.5	0.856
Primary disease (case)			0.775
Hepatitis	37	17	
Cirrhosis	5	3	
Cancer	7	5	
Number of dysfunctional organ (cases)			0.883
2	39	21	
3	8	3	
4	2	1	

后血清 BUN、Cr 值较治疗前有所下降, 但下降程度小于 HVHF 组, APACH 评分和 Lac 治疗前后无明显变化(表 2)。

2.3 HVHF 和 CVVH 对血流动力学的影响

两组患者治疗前后平均动脉压变化无统计学差异; 虽然两组患者治疗后心率和多巴胺用量均较治疗前显著下降, 但 CVVH 组下降程度小于 HVHF 组(表 3)。

表 2 两组患者治疗前后 APACH 评分和电解质变化情况

Table 2 Changes of APACH score and electrolytes compared to the baseline in the two study groups ($\bar{x} \pm s$)

	APACH		BUN (mmol/L)		Cr ($\mu\text{mol/L}$)		Lac (mmol/L)	
	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH
0 h	26.4 ± 6.4	25.8 ± 5.2	36.8 ± 13.7	35.7 ± 12.8	311.8 ± 277.6	305.2 ± 262.3	4.2 ± 2.1	4.1 ± 2.2
24 h	24.5 ± 5.8	25.1 ± 5.3	25.6 ± 14.3 ¹⁾³⁾	30.6 ± 12.7	183.6 ± 154.5 ¹⁾³⁾	265.1 ± 221.0	2.5 ± 1.2 ¹⁾³⁾	3.8 ± 1.9
48 h	23.5 ± 5.7 ¹⁾³⁾	24.8 ± 4.9	16.8 ± 10.2 ¹⁾³⁾	27.8 ± 11.8 ¹⁾³⁾	105.3 ± 45.3 ²⁾³⁾	201.5 ± 164.2 ¹⁾³⁾	2.0 ± 1.1 ²⁾³⁾	3.8 ± 2.0
72 h	21.8 ± 4.5 ¹⁾³⁾	24.5 ± 5.0	8.6 ± 4.7 ²⁾³⁾	25.7 ± 11.1 ¹⁾³⁾	56.3 ± 32.6 ²⁾³⁾	145.1 ± 65.1 ²⁾	1.9 ± 0.9 ²⁾³⁾	3.9 ± 2.1

Compared to 0 h, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; Compared to CVVH, 3) $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前、后血流动力学变化情况

Table 3 Change of parameters of hemodynamics compared to the baseline in the two study groups ($\bar{x} \pm s$)

	HR (min^{-1})		MAP (mmHg)		Dopamine ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	
	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH
0 h	98.1 ± 13.8	101.2 ± 13.1	70.5 ± 10.2	71.5 ± 9.8	17.6 ± 4.7	16.8 ± 5.1
24 h	82.1 ± 11.3 ¹⁾	95.2 ± 11.9	71.2 ± 11.5	67.5 ± 9.1	12.3 ± 5.3 ¹⁾³⁾	14.5 ± 5.0
48 h	74.7 ± 5.4 ²⁾	90.5 ± 8.5 ¹⁾	68.4 ± 10.6	68.4 ± 9.5	9.9 ± 2.8 ¹⁾³⁾	13.6 ± 5.1
72 h	75.2 ± 10.3 ²⁾³⁾	88.4 ± 8.6 ²⁾	69.8 ± 9.5	67.5 ± 8.9	7.8 ± 5.6 ¹⁾³⁾	12.2 ± 4.6 ¹⁾

Compared to 0 h, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; Compared to CVVH, 3) $P < 0.05$

2.4 HVHF 和 CVVH 分别对呼吸功能的影响

HVHF 组患者治疗后呼吸次数、气道平均压和气道峰压值均较治疗前显著下降, PaO₂/FiO₂ 较前明显改善; CVVH 组患者治疗前后气道平均压和气道峰压值无明显改变, 治疗后 48、72 h 呼吸次数和氧合指数虽较治疗前有所改善, 但变化程度均不如 HVHF 组(表 4)。

2.5 转 归

74 例患者中 24 例治愈出院, 50 例死亡, 病死率为 67.6%, 其中 HVHF 组 20 例存活, 29 例死亡, 病死率为 59.2%。CVVH 组 4 例存活, 21 例死亡, 病死率为 84.0%。两组病死率之间具有统计学差异 ($\chi^2 = 4.652, P = 0.031$)。

表 4 两组患者治疗前后呼吸功能变化情况

Table 4 Change of parameters of respiratory functions compared to the baseline in the two study groups ($\bar{x} \pm s$)

	Respiration (min^{-1})		$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)		$p_{\text{near}}/\text{cmH}_2\text{O}$		$p_{\text{peak}}/\text{cmH}_2\text{O}$	
	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH	HVHF	CVVH
0 h	27.5 ± 3.6	28.6 ± 4.5	244.0 ± 47.6	256.4 ± 50.3	18.3 ± 5.6	19.4 ± 5.4	28.6 ± 5.5	29.5 ± 5.6
24 h	$18.2 \pm 3.4^{2)}$	$22.5 \pm 3.1^{1)}$	$375.5 \pm 48.2^{1)3)}$	301.2 ± 52.4	$14.2 \pm 4.8^{1)3)}$	17.5 ± 5.0	$23.5 \pm 4.5^{1)}$	27.8 ± 4.8
48 h	$16.7 \pm 3.5^{2)3)}$	$23.4 \pm 3.4^{1)}$	$391.2 \pm 51.6^{2)3)}$	$321.4 \pm 54.8^{1)}$	$13.8 \pm 4.5^{2)3)}$	16.2 ± 4.9	$21.3 \pm 4.2^{2)3)}$	26.7 ± 5.0
72 h	$16.3 \pm 3.8^{2)3)}$	$22.5 \pm 3.2^{1)}$	$412.5 \pm 25.3^{1)3)}$	$324.5 \pm 52.7^{1)}$	$13.9 \pm 5.3^{2)3)}$	16.3 ± 5.1	$20.5 \pm 3.6^{2)3)}$	27.0 ± 5.1

Compared to 0 h, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; Compared to CVVH, 3) $P < 0.05$

3 讨论

文献报道肝移植术后 MODS 的发生率高达 17.9% ~ 38.6%。肝移植术前术后有许多潜在引起 MODS 的病理生理基础,例如术前器官功能不全、术中出血及组织缺血-再灌注损伤、免疫抑制剂的应用以及术后感染等,以上众多因素增加了肝移植术后 MODS 治疗的复杂性。感染是引起 MODS 最主要的诱因,肝移植术后早期感染的发生率较高,为 50% ~ 68%^[3-4]。肝移植术后 MODS 的预后较因其它原发病所导致 MODS 的患者要差,病死率高达 86.7%^[1],是导致肝移植术后早期死亡的主要原因。因此如何提高这部分患者的生存率是改善肝移植预后的关键。

CBP 与呼吸机及肠外营养共同被列为近 20 年来救治危重病人的三大重要措施^[5]。但是其用于治疗严重感染以及 MODS 的疗效仍存在争议:动物实验显示 CBP 可以降低血液中炎症因子浓度,并可提高存活率,但部分临床实验未能证实其有效性。Cole 等^[6]以及 Horner 等^[7]报道 CVVH 用于治疗严重感染及其所引起 MODS 患者,并未能降低血清炎症因子浓度以及提高患者生存率;而 Picinni 等^[2]则得出相反的结论。我们考虑结果的不一致与 CVVH 的超滤率不同有关: Cole 以及 Christian 等人使用 CVVH 的超滤率为 $16.6 \sim 32 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 而 Picinni 等人使用的超滤率为大于 $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。本组研究对肝移植术后由于严重感染引起 MODS 的患者进行 HVHF 治疗,并与施行低容量 CVVH 组的患者进行比较,发现 HVHF 组患者的病死率为 52.9%,显著低于低容量 CVVH 组(52.9% vs. 84.0%, $P = 0.031$)。我们进一步对两组患者的病理生理指标变化进行比较,发现虽

然反映血流动力学(心率和血管活性药物用量)和呼吸功能指标(呼吸次数和氧合指数),以及血清尿素氮、肌酐值在低容量 CVVH 组患者中,治疗后较治疗前有所改善,但程度均不及 HVHF 组($P < 0.05$)。对预后有一定预测价值的两项指标,包括反映组织氧合、灌注最敏感的指标血乳酸和反映综合指标的 APACH 评分,在施行低容量 CVVH 组中治疗前后并无显著性差异,但在 HVHF 组中,乳酸从治疗前(4.2 ± 2.1) mmol/L 下降至(1.9 ± 0.9) mmol/L($P < 0.05$), APACH 评分则从治疗前 26.4 ± 3.4 下降至 16.8 ± 4.5 ($P < 0.05$)。由于 CBP 治疗严重感染以及 MODS 的机理之一是通过清除炎症因子,降低循环中促炎、抗炎因子的峰值浓度,从而维持免疫自稳状态^[8],因此增加超滤率可提高炎症因子的清除率,从而提高疗效。Ronco 等^[9]进行的一项前瞻性研究发现当 CVVH 超滤率大于 $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时,严重感染患者存活率明显高于超滤率为 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 者,并提出 HVHF 的治疗模式,认为用于治疗严重感染患者的超滤率至少大于 $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。另外对移植肝功能的监测可以发现两组患者治疗前处于移植肝功能恢复不良状态,短期 CBP 治疗均未能对肝功能有所改善,但在终止 CBP 治疗当日复查肝功能可以发现 HVHF 组较治疗前明显好转,而 CVVH 组则进一步恶化。我们认为移植肝功能的变化情况与感染有关。严重感染通过释放大量炎症因子导致肝功能损害^[10],不仅影响移植肝功能的恢复,甚至使原已恢复的肝功能恶化。HVHF 和 CVVH 两种治疗模式并不能起到肝脏替代作用,短期的治疗对肝功能无影响,只有在感染控制后肝功能才能逐渐恢复。

虽然 HVHF 可改善严重感染及其引起 MODS 的病理生理改变和生存率,但由于超滤率的增加,

液体交换随之增加,对液体平衡要求更为精确,因此 HVHF 对血液净化的机器要求较高,而且频繁更换置换液为临床实际操作带来一定困难,Ronco 等^[1]认为技术操作的难度是限制其在临床广泛使用的原因之一。另外,由于肝移植术后发生 MODS 患者多具有凝血功能不全、处于围手术期以及合并出血等多种高危因素,选择何种抗凝方式是保证 CBP 安全、顺利进行的关键。无抗凝剂技术无需使用抗凝药物,对凝血功能无影响,且肝移植术后早期凝血功能尚未完全恢复,因此无抗凝技术的选择尤为重要,但其实施对操作要求较高,否则显著降低滤器寿命,影响治疗的顺利进行,因此大多数肝移植中心仍使用肝素抗凝。我们经过不断的摸索以及对移植中心监护室医生和护士的专业培训,对这 49 例肝移植术后患者均成功实行了无抗凝剂的 HVHF 治疗。我们的经验包括:在 CBP 前进行充分的预冲并排净管路和滤器中的小气泡,消除静脉壶内液气平面;每半小时使用生理盐水冲洗滤器;尽量采用前稀释法并增加血流速度;保证管路的通畅,避免频繁报警使血泵停转而增加凝血的机会。

综上所述,HVHF 通过改善肺部氧合、维持循环稳定、增加毒素清除和提高组织灌注从而提高肝移植术后因严重感染所导致 MODS 患者的生存率。但目前关于 HVHF 的临床研究较少,且多为回顾性研究,其确切疗效尚需要大规模、多中心、前瞻性的临床验证才能明确。另外需要强调的是肝移植术后发生 MODS 病理生理机制复杂,HVHF 可以为机体提供稳定的内环境,但同时应注重结合免疫抑制剂的减量、病因的去除等其它治疗手段。

参考文献:

- [1] Feickert HJ, Schepers AK, Rodeck B, et al. Incidence, impact on survival, and risk factors for multi-organ system failure in children following liver transplantation [J]. *Pediatric Transplantation*, 2001, 5(4): 266-273.
- [2] Picinni P, Dan M, Barbacini S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(1): 80-86.
- [3] 王 峪,刘懿禾,郑卫萍,等. 成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 406-408.
- [4] 高红梅,曹书华,常文秀. 术前肝功能与肝移植术后并发 MODS 患者预后的关系 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(7): 478-479.
- [5] 刘 菁,吴若彬,肖学均,等. 连续性肾脏替代疗法治疗心脏术后急性肾功能衰竭 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2004, 25(s2): 189-191.
- [6] Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 100-106.
- [7] Horner C, Schuster S, Plachy J, et al. Hemofiltration and immune response in severe sepsis [J]. *J Surg Res*, 2007, 142(1): 59-65.
- [8] Yekebas EF, Strate T, Zolmajd S, et al. Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(5): 1806-1818.
- [9] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effect of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial [J]. *Lancet*, 2000, 356(9223): 26-30.
- [10] Pryhuber GS, Huyck HL, Roper JM, et al. Acute tumor necrosis factor- α -induced liver injury in the absence of tumor necrosis factor receptor associated factor 1 gene expression [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(6): 1637-1645.
- [11] Ronco C. Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient [J]. *Crit Care*, 2006, 10(1): 123-127.

(编辑 徐 杰)