

· 综述 ·

血液灌流技术临床应用研究进展[▲]

黄盛玲 黄德绪 闫冰 罗丽花 邱创业 吴琼 尹良红*

(暨南大学附属第一医院,广东省广州市 510000)

【提要】 血液灌流是一种新型血液净化技术,近年来得到迅猛发展,随着血液灌流吸附材料的不断研发和改进,其临床应用越来越广泛,所治疗的疾病也从一般的药物中毒、肝肾疾病发展至免疫系统性疾病等。本文就血液灌流技术的临床应用研究进展综述如下。

【关键词】 血液灌流;预冲及抗凝;临床应用;综述

【中图分类号】 R 459.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2016)05-0719-04

DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2016.05.15

血液灌流(hemoperfusion, HP)是血液借助体外循环,通过血液灌流器中具有特殊吸附功能的吸附剂(特质活性炭或树脂颗粒),清除患者血液中内源性或外源性毒物,从而改善机体内环境并将灌流后的血液输回体内的一种新型血液净化技术。自从20世纪60年代Yatzidis用未包裹活性炭成功救治药物中毒患者后,学者们不断改进包膜材料及研制出各种特异性吸附剂,使血液灌流技术得到迅猛发展,临床应用也越来越广泛,本文就血液灌流技术的临床应用研究进展综述如下。

1 血液灌流治疗时间的选择

在临床实践中,中毒患者通常在中毒后6~8 h(血药浓度最高)进行血液灌流治疗,若患者中毒极重需进行多次灌流治疗,则第1次灌流治疗时间应提前。每次灌流治疗时间的长短主要取决于血液灌流器的平衡吸附时间,一般为2~4 h;其他如血流速度、血细胞压积和血浆中毒物浓度等诸多相关因素,均影响灌流治疗效果,灌流治疗时间宜根据实际情况选定。

2 血液灌流的预冲及抗凝

抗凝方案的选择对血液灌流治疗的顺利进行至关重要。近年来,学者们应用改良的预冲方法大大缩短了血液灌流预冲时间,降低了患者出血风险,提高了血液灌流治疗疗效。迟红丽等^[1]通过研究发现,低分子肝素具有抗凝效果好、出血并发症少、使用安全、方便等优点;郭凤萍等^[2]报道,用5%葡萄糖注射液500 mL+生理盐水(含20 mg肝素)500 mL进行预冲,充分浸泡10 min,再用生理盐水500 mL+肝素20 mg以

100 mL/min的速度循环冲洗20 min后开始治疗。结果发现使用这种方法处理的患者与采用常规方法处理患者比较,肝素用量明显减少,出血发生率显著降低,灌流器及管路的堵塞率明显下降。

3 血液灌流的临床应用

3.1 中毒治疗 血液灌流可清除机体外源性或内源性毒物、药物及代谢产物,尤适用于机体清除率低(<4 mL/min外或内)及表观分布容积低(<1 L/Kg)的毒物或药物的急性中毒救治。血液灌流可将溶解在血中的毒物及药物吸附到具有丰富表面积的物质上去,直接从血液中消除毒物及药物,从而迅速降低血液和脏器中毒物或药物的浓度,中断机体主要脏器对毒物或药物的继续摄取,并可使其在体内重新分布,为中、重度中毒患者开辟了新的治疗途径。彭小梅等^[3]报道,血液灌流是临床极为有效救治急性中毒患者的方式,适合于公共卫生突发事件性重度中毒的床边抢救。目前临床上血液灌流治疗最常用的吸附剂以活性炭和树脂为主,其中活性炭对中小分子吸附率高,比表面积为 $1\ 000\ \text{m}^2/\text{g}$ 以上,吸附速度快且容量大,与树脂相比对毒物的吸附能力更强。

3.1.1 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒 急性有机磷农药中毒(AOPP)是我国急性药物中毒中发生率最高的急性中毒事件,血液灌流技术能有效清除血液中的有机磷农药。于笑霞等^[4]报道,HP治疗能迅速清除血浆中有机磷农药,同时使胆碱酯酶活性升高,有效减轻农药对脏器的损害,降低病死率;认为对中重度中毒患者,应在首次灌流后24~48 h酌情再次给予灌流治疗,从而预防病情反弹。何飞等^[5]应用血液灌流治疗急性有机磷中毒-中间期肌无力综合征(intermediate syndrome, IMS)患者,结果发现血液灌流可以缩短IMS患者的病程,减少并发症,降低因呼吸衰竭而死亡的比例。但也

[▲]基金项目:广东高校血液净化技术与设备工程研究中心建设项目(GCZX-A1104)

*通讯作者

有部分学者对 HP 救治急性有机磷农药的疗效提出质疑,王永强等^[6]报道,经 HP 治疗的急性有机磷农药患者与不采用 HP 治疗而进行常规治疗的对照组患者相比,住院时间和病死率差异并无统计学意义,认为 HP 治疗对 AOPP 患者预后无影响,建议临床慎用。

3.1.2 血液灌流治疗百草枯中毒 百草枯 (Paraquat) 具有极强的毒性,易引发多脏器损伤甚至功能衰竭,目前无特效解毒药,中毒患者病死率极高,达 50% ~ 80%。血液灌流技术能充分利用百草枯中毒的潜伏期这一重要的“时间窗”治疗中毒患者,但治疗效果存在巨大争议。若血液中百草枯浓度超过 30 mg/Kg,无论服毒时间长短,何时进行血液净化治疗、净化治疗次数多少,均不能改变百草枯中毒患者的预后。Dinis-Oliveira 等^[7]研究发现,血液灌流虽能有效地清除中毒患者血中的百草枯,但患者细胞组织中百草枯浓度水平仍然较高;患者肺内百草枯浓度水平直接决定患者预后,血液灌流治疗很难将中毒患者体内大量百草枯完全清除。但临床也有不少应用血液灌流成功救治百草枯中毒患者的报道^[8]。目前血液灌流治疗百草枯中毒尚存在许多争议,尚无大样本数据支持,血液灌流治疗百草枯中毒仍处于初级阶段,需要解决的问题还有许多。

3.2 高脂血症治疗 高脂血症 (hyperlipemia) 主要是通过脂质在血管内皮沉积引起动脉粥样硬化性冠心病、脑血管病和周围血管病。药物治疗高脂血症效果虽好,但有不同程度的肝肾功能损害。Attman 等^[9]报道,血液透析对慢性肾衰患者的脂代谢紊乱不起作用。血液灌流可通过范德华力吸附一定范围大小的血脂,其中 HA-330 型树脂血液灌流器具有包膜厚度小、孔径孔容大、吸附量大及血液相容性好等特点,在临床上得到广泛应用。梁焱等^[10]报道,高脂血症患者经血液灌流治疗后,总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、胆固醇及纤维蛋白原均明显降低 ($P < 0.05$),纤维蛋白原下降能有效降低高脂血症患者的高凝状态,减少血栓形成风险。虽然血液灌流治疗能有效降低高脂血症患者血脂,但治疗是一个长期的过程,需间隔多久进行一次血液灌流治疗及其治疗的远期疗效尚需进一步深入研究。

3.3 急性重症胰腺炎治疗 急性重症胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床上常见的急腹症,病死率高达 20% ~ 30%^[11],SAP 患者产生大量的内毒素进入血液形成肠源性内毒素血症,从而诱发全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS),进而引发多器官功能障碍综合征 (Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。血液灌流能有效清除 TNF、白介素及细胞因子等物质,避免 SAP 患者进入 SIRS 甚至 MODS 阶段。QIL Ling 等^[12]用 HA-330 型灌流器对重症胰腺炎患者进行血液灌流治疗,结果发现患者血 C-反应

蛋白 (CRP)、IL-6、IL-18、TNF-8 均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),患者的慢性健康状态评分系统 II (APACHE II)、简化急性生理评分 II (SAPS II) 和多器官功能障碍评分 (MODS) 均降低,因此认为血液灌流能改善危重症患者内环境及微循环,降低病死率及改善预后。但值得注意的是,只有血中的内毒素浓度达到一定水平时血液灌流才具有较高的吸附率,若内毒素持续不断被吸收入血,血液灌流治疗也难以发挥良好效果。目前,多种拮抗内毒素的分子生物学制剂已被研制出来,如将多粘菌素 B 涂附在血滤器中空纤维的内壁上,对内毒素可能具有良好清除作用^[13],但实际效果如何仍需进一步研究^[14]。

3.4 重症肝炎治疗 重型肝炎是由肝病引起的肝细胞大面积坏死、肝衰竭,目前尚无特效治疗手段,病死率高达 50% ~ 70%。血液灌流能有效地清除血浆中的胆红素,救治重型肝炎患者。近年来,临床上用于吸附胆红素的灌流器以 HA 型树脂灌流器为主,主要用于吸附中分子物质,并以生物相容性好、特异性强为突出特点,因此临床上广泛应用于治疗高胆红素血症、重症肝炎患者。罗玲等^[15]应用 HA 树脂血液灌流治疗重型肝炎肝衰竭患者 40 例,发现治疗后患者 ALT、TBIL、DBIL、IL-6、TNF-2 等明显下降,认为 HA 树脂能清除重型肝炎患者体内的毒素,不同程度改善患者的临床症状。但有学者提出,血液灌流治疗超过 40 min 对患者不仅不能起到很好的治疗作用,而且还会增加不良反应。近年来应用血液灌流联合其他方法治疗高胆红素血症、重症肝炎等疾病患者的报道日益增多。

3.5 免疫系统疾病治疗 血液灌流能选择性吸附血清中小分子免疫抑制因子,使自然杀伤细胞活性增强,促进 T 细胞亚群活化增殖分化^[16],调节机体免疫失衡状态,从而净化血液、缓解病情,可用于自身免疫性溶血性贫血、血友病、血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、急性肾炎、活动性 SLE、部分血管炎、ABO 血型不合、重症肌无力等疾病的治疗。

3.5.1 血液灌流治疗系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种较常见的,累及全身多器官、多系统的自身免疫性疾病。自 1979 年由 Terman 等^[17]首次用火棉胶包埋的椰壳活性炭-DNA 免疫吸附剂治疗 1 例药物治疗无效的重症 SLE 患者取得成功后,免疫吸附血液灌流术逐渐成为治疗 SLE 不可或缺的一部分,受到广大学者及临床医生的广泛关注。血液灌流治疗系统性红斑狼疮应用较广泛的吸附剂是 DNA 吸附剂,作为一种抗原能吸附血液中的抗体。Kong 等^[16]报道,用小牛胸腺 DNA 琼脂糖凝胶吸附柱治疗 SLE 患者,能使患者血浆抗 ds-DNA 抗体下降 80%,有效减轻患者临床症状。白淑蓉等^[18]用 DNA280 吸附

柱对2例SLE合并弥漫性肺泡出血经激素冲击治疗效果差的患者进行血液灌流治疗,患者肺部病变缓解,体温下降,皮疹和全身水肿消失。特异性免疫吸附血液灌流术对系统性红斑狼疮有较好的疗效,但治疗时机、治疗剂量、远期疗效等问题还需深入研究才能确定。

3.5.2 血液灌流治疗类风湿性关节炎 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎为特征的全身性自身免疫性疾病。免疫吸附血液灌流术利用免疫吸附剂特异性清除类风湿性关节炎患者体内类风湿因子(RF)、免疫复合物病原性因子,减少免疫复合物在关节及血管内的沉积,使患者临床症状得以改善。1996年,Joseph等^[19]报道,应用RA免疫吸附剂进行血液灌流吸附治疗,结果发现类风湿性关节炎患者体内IgG、RF活性较治疗前大大降低。姜国红等^[20]用HA血液灌流器治疗活动性类风湿关节炎患者23例,发现患者血中RF、血沉(ESR)、CRP、IL-6水平明显降低,但对血细胞无明显影响,患者关节痛得到明显改善。血液灌流可能会成为一种新的类风湿关节炎治疗手段,近年来,国内各学者在积极研制对RF有特异吸附作用的免疫吸附剂,如热聚免疫球蛋白免疫吸附剂、以纤维素为载体的接枝苯丙氨酸免疫吸附剂及碳化树脂包埋小牛胸腺DNA免疫吸附剂等,但都处于研究阶段,可能会具有较好的临床应用前景,值得进一步研究探索。

3.6 透析相关性淀粉样变治疗 透析相关性淀粉样变(DRA)是维持性血液透析治疗患者常见而严重的并发症之一,在血液透析患者的腕管活检中存在淀粉样沉积,其主要蛋白成分是微球蛋白(主要蛋白成分是 β 2-MG)。李国华等^[21]报道,血液灌流联合血液透析能有效地清除患者血清 β -MG,从而缓解长期透析患者淀粉样关节病变。血液灌流治疗DRA患者常用的吸附剂有活性炭和树脂,活性炭不能清除血清 β -MG,而使用树脂吸附剂,能有效清除血清 β -MG,又称树脂吸附,相关研究还处在初级阶段,有待进一步研究证实。

3.7 其他疾病治疗 HP在精神分裂症、铝中毒、银屑病、重型皮炎、天疱疮、格林-巴利综合征、海洛因成瘾、肾移植、甲状腺危象、先天性肺纤维化、放射性疾病及辅助癌症化疗等治疗中均收到了一定的效果。

4 小结

血液灌流技术具有吸附率高、操作简单、成本低等优点,目前已应用于急性中毒、脓毒血症、重症肝病、免疫性疾病、尿毒症等疾病的治疗,血液灌流技术的临床应用将越来越多元化。但血液灌流时白细胞和血小板被吸附或损伤释放出多种血管活性物质及某些变态反应物质(吸附剂血液相容性差)均可导致患者外周血管

扩张、血压下降;血液灌流时需使用较强的抗凝剂,血小板、某些凝血因子、纤维蛋白在灌流过程被吸附或破坏均会导致患者出血风险增加;血液灌流的核心是吸附材料,目前吸附材料的选择性、血液相容性仍存在不同程度的问题;吸附过程中患者可能会出现血流动力学不稳定。上述情况是血液灌流不良反应发生的根本原因,是困扰血液灌流技术发展的绊脚石。通过研究,处理好吸附剂在人体内的稳定性和重复使用性等问题,将使血液灌流具有更光明的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] 迟红丽,李虹彦,翟旭杰.不同抗凝药物在血液灌流中应用效果的观察[J].中华医学会急诊医学分会第17次全国急诊医学学会学术年会,2014,269.
- [2] 郭凤萍,周再生,梁少媚,等.不同预冲方法对HA型血液灌流器临床应用的影响[J].透析与人工器官,2005,16(2):23-25.
- [3] 彭小梅,唐盛,龚智峰,等.简易血液灌流在突发急性重症中毒事件救治中的应用[J].内科,2008,3(5):677-679.
- [4] 于笑霞,王立新,田俊阁,等.血液灌流对有机磷农药清除的作用[J].中华急诊医学杂志,2005,14(4):282-285.
- [5] 何飞,徐鹏,韩玲,等.血液灌流治疗急性有机磷中毒中间期肌无力综合征的疗效评价[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(11):863-865.
- [6] 王永强,史晓峰,张磊,等.血液灌流、换血疗法治疗急性中重度有机磷农药中毒效果评价[J].天津医药,2003,31(2):92-93.
- [7] Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Santos L, et al. Postmortem analyses unveil the poor efficacy of decontamination, anti-inflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications [J]. PLoS One, 2009, 4(9): e7149.
- [8] Dinis-Oliveira RJ, Sarmiento A, Reis P, et al. Acute paraquat poisoning: report of a survival case following intake of a potential lethal dose [J]. Pediatric emergency care, 2006, 22(7):537-540.
- [9] Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure [J]. American journal of kidney diseases, 1993, 21(6):573-592.
- [10] 梁焱,王宗谦.血液灌流治疗高脂血症36例临床观察[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(2):169-171.
- [11] Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care [J]. Therapeutic Apheresis, 2002, 6(3):193-198.
- [12] 覃岭,陆德云,彭杨,等.血液灌流对急性重症胰腺炎的炎性介质吸附临床疗效观察[J].四川医学,2012,33(7):1164-1166.

相对亲水性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,能抑制机体 HMG-CoA 还原酶的合成,从而达到竞争性抑制机体内胆固醇合成早期的限速酶活性,促使机体血管中的总胆固醇含量降低,并刺激细胞合成 LDL 受体,增强肝脏降解 LDL 的活性,促使其通过受体降解的方式代谢,进而降低机体的血清 LDL-C、TG 的含量,并促使 HDL-C 水平提高^[7-8]。瑞舒伐他汀还能促使 hs-CRP 含量降低,减少机体内炎症因子的释放,提高一氧化氮的生物利用度,减少巨噬细胞数目,降低斑块内组织因子、黏附因子等的浓度,减少血管平滑肌细胞的增生以及活化转移,降低血小板的活化和聚集,预防冠状动脉粥样硬化,减轻高龄冠心病患者的病情^[9]。他汀类药物对于减轻冠心病患者的肾脏损伤有积极作用^[10]。

本次研究结果显示,两组患者的临床疗效相当,但应用瑞舒伐他汀治疗的观察组患者血脂水平、炎症指标均明显优于采用阿托伐他汀治疗的对照组,观察组患者造影剂肾病发生率显著低于对照组。结果提示,瑞舒伐他汀治疗高龄冠心病介入术患者具有良好的调脂作用,能有效降低患者的炎症反应水平,对患者肾脏功能具有保护作用。

参 考 文 献

- [1] 杨文,刘洁云,秦雷,等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠心病的疗效对比研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(6):621-623.
- [2] 周卓东,唐秀革,谭宏儒,等. 冠心病介入治疗 133 例临

床效果分析[J]. 内科,2011,6(4):315-316.

- [3] 钟幼玉. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗老年冠心病合并高脂血症的疗效及安全性对比分析[J]. 中国全科医学, 2010,13(14):1593-1594,1596.
- [4] 石蕊,姜铁民,赵季红,等. 不同他汀类药物治疗早发冠心病急性心肌梗死患者近期临床随访研究[J]. 中国全科医学,2012,15(23):2619-2622.
- [5] 徐星娥,金龙,楼蓉,等. 不同剂量瑞舒伐他汀对冠心病患者血脂水平、肱动脉内皮依赖性舒张功能及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中国生化药物杂志,2015, 35(4):147-150.
- [6] 徐惠,崔飞飞. 瑞舒伐他汀、辛伐他汀治疗高脂血症伴发冠心病疗效对比观察[J]. 山东医药,2013,53(48):38-40.
- [7] 郭华,陈灵,索冬卫. 瑞舒伐他汀对冠心病患者心功能、血脂水平、血液流变学水平及内皮功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(5):98-100,104.
- [8] 刘玲,殷股岗,阮中宝,等. 血清 Cys-c 和 Hcy 对冠状动脉病变严重程度评估及瑞舒伐他汀的干预作用[J]. 中国实验诊断学,2014,18(10):1626-1628.
- [9] 齐洁,王小飞,王蕾,等. 经皮冠状动脉介入术前单次负荷剂量与常规剂量瑞舒伐他汀对老年冠心病患者预后影响的比较[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015, 22(6):606-610.
- [10] 杜琳. 不同他汀对急性冠脉综合征患者介入术后早期肾功能的影响[D]. 郑州:郑州大学,2014.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-08-25)

(上接第 721 页)

- [13] Cruz DN, de Cal M, Piccinni P, et al. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature [M]. Endotoxemia and Endotoxin Shock. Karger Publishers,2010,167:77-82.
- [14] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992 [J]. Chest,2009, 136(5 Suppl):e28.
- [15] 罗玲,袁春兰,曾维琼,等. HA 型树脂血液灌流治疗重型肝炎 40 例[J],世界华人消化杂志,2008,16(22): 2533-2536.
- [16] Kong D, Schuett W, Dai J, et al. Development of Cellulose-DNA Immunoabsorbent [J]. Artificial organs, 2002, 26(2):200-208.

- [17] Terman DS, Buffaloe G, Cook G, et al. Extracorporeal immunoabsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus [J]. The Lancet, 1979, 314 (8147): 824-827.
- [18] 白淑蓉,王涛,魏萌,等. 免疫吸附治疗系统性红斑狼疮合并弥漫性出血性肺炎二例的疗效分析及文献复习[J]. 中华临床医师杂志,2012,6(16):4882-4885.
- [19] Balint JP. Immune modulation associated with extracorporeal immunoabsorption treatments utilizing protein A/silica columns [J]. Artificial organs,1996,20(8):906-913.
- [20] 姜国红,崔岩,宋日新. 血液灌流对类风湿性关节炎治疗作用的临床观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报,2008, 29(13):1575-1576.
- [21] 李国华,李宇丹,陈淑玲,等. 血液灌流联合血液透析对 14 例长期透析患者淀粉样关节病变的疗效 [J]. 实用临床医学,2010,11(3):27-28.

(收稿日期:2016-06-21 修回日期:2016-08-17)