

# 连续性静脉-静脉血液滤过对重症胰腺炎患者血清内毒素、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、CRP 水平的影响

李劲松, 雷元辉, 陈继军

自贡市第四人民医院重症医学科, 四川 自贡 643000

**摘要:** **目的** 探讨在重症胰腺炎(SAP)患者治疗中采用连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)对其血清内毒素、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、CRP 水平的影响。**方法** 回顾性分析 2010 年 9 月至 2014 年 12 月入住 ICU 及消化内科的 49 例 SAP 患者的临床资料,均行 CVVH 治疗。比较治疗前后的 APACHE II 评分、肺毛细血管楔压(PCWP)、血生化指标、动脉血气指标、细胞炎性因子和内毒素水平,观察不良反应和临床转归。**结果** (1)49 例 SAP 患者治疗后 APACHE II 评分及血生化指标(TB、AST、AMS、APS)水平均显著低于治疗前( $P$  均  $< 0.01$ );(2)治疗后动脉血气指标(pH 值、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{PaO}_2$  及  $\text{SaO}_2$ )水平均显著高于治疗前( $P$  均  $< 0.01$ ),治疗后 PCWP 水平显著低于治疗前( $P < 0.01$ );(3)治疗后细胞炎性因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 CRP)水平均显著低于治疗前( $P$  均  $< 0.01$ );(4)治疗后 6 h 血中内毒素水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ ),治疗后 24 h 又逐渐升高至与治疗前相当的水平( $P > 0.05$ );(5)49 例患者发生不良反应 6 例,死亡 8 例。**结论** CVVH 能够清除机体释放出的细胞炎性因子,降低内毒素水平,减少多脏器功能障碍的发生,且可有效改善患者全身状况,提高患者生存率,应将其作为临床治疗 SAP 的重要治疗手段。

**关键词:** 连续性静脉-静脉血液滤过;重症胰腺炎;炎性介质;内毒素

**中图分类号:** R 459.5 R 576 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0328-03

重症急性胰腺炎(SAP)临床过程凶险,预后状况较差,病死率高,死亡主要原因为并发多器官功能障碍综合征(MODS)<sup>[1]</sup>。相关临床研究证实,SAP 患者体内会出现高水平的炎性介质、高水平内毒素以及肠道缺血缺氧而造成的肠黏膜屏障功能障碍<sup>[2]</sup>,这些因素在 SAP 的发生、发展中具有十分重要的作用。传统治疗 SAP 的方法主要以抑制胰酶活性及分泌、维持水电解质及酸碱平衡、预防并发症的发生为主<sup>[3]</sup>。近年来,连续性血液净化治疗(CBP)由于能够很好地清除细胞因子、炎性介质,已逐渐成为临床治疗 SAP 的重要措施。连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)是目前临床 CBP 中临床应用最为广泛的方法。本研究在传统治疗的基础上,对 SAP 患者提供 CVVH 治疗,收到了明显的效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 入组对象为 2010 年 9 月至 2014 年 12 月收住我院 ICU 及消化内科的 49 例 SAP 患者,均符合 2004 年中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组《中国急性胰腺炎诊治指南》中制定的关于 SAP 的临床诊断标准。49 例 SAP 患者中,男 27 例,女 22 例;年龄 25 ~ 68 (45.92  $\pm$  5.12) 岁;病程 6 h ~ 3 d

(1.11  $\pm$  0.22) d;合并症发生情况:急性肾衰(ARF) 14 例(28.57%),急性肺损伤(ALI)6 例(12.24%),急性呼吸窘迫综合征(ARDS)9 例(18.37%),急性心衰 8 例(16.33%),休克 12 例(24.49%),胰性脑病 6 例(12.24%),弥漫性血管内凝血(DIC)3 例(6.12%),上消化道出血 4 例(8.16%),合并 MODS 13 例(26.53%);SAP 的诱发原因:胆道疾病 19 例(38.78%),酗酒史 22 例(44.90%),其他原因 8 例(16.33%)。

**1.2 纳入标准** (1)患者出现持续性腹部压痛、胀痛、恶心、呕吐等不良症状;(2)血、尿淀粉酶水平存在一定程度升高,经彩超或 CT 扫描胰腺肿大,甚至有胰液流出;(3)经医院伦理委员会批准,且经患者及家属知情同意<sup>[4]</sup>。

**1.3 排除标准** (1)不符合上述纳入标准;(2)接受 CVVH 治疗时间  $< 72$  h;(3)患者此前已接受 CVVH 治疗;(4)处于妊娠期或者哺乳期妇女;(5)患有免疫性疾病者;(6)由穿孔、肠梗阻、急性肠炎以及胰腺肿瘤等原因引起的 SAP 者;(7)对本研究不知情者<sup>[5]</sup>。

## 1.4 治疗方法

**1.4.1 常规治疗方法** 在接受 CVVH 治疗前,患者应做如下常规治疗:(1)禁食,持续胃肠减压;(2)使用质子泵抑制剂及生长抑素;(3)预防性使用抗生素;(4)纠正水、电解质失衡,改善微循环;(5)胃管注

人生大黄;(6)早期予全胃肠外营养支持治疗。

1.4.2 CVVH 治疗方法 行中心静脉或者外周静脉置管构建血管通路。使用型号为 Baxter BM25 连续性血液净化系统,AV-600 型聚砜膜血滤器,膜面积为 1.4 m<sup>2</sup>。置换总量为 (55 ± 5) L/次,置换液流量为 2 000 ~ 3 000 ml/h,均采用前稀释的方法进行输入,持续时间 24 ~ 30 h;血流量 150 ~ 200 ml/min,超滤量应根据患者实际病情加以调整。根据实际病情,每位患者接受上述治疗 1 ~ 4 次。采用低分子肝素进行抗凝处理或无肝素滤过处理。治疗前后于动脉侧取血液标本。

1.5 检测指标

1.5.1 临床观察指标 观察患者治疗前后的基本生命体征;测定治疗前后血淀粉酶(AMS)、脂肪酶(APS),检查肝肾功能、电解质,行动脉血气分析,检测细胞炎性因子和内毒素水平等;测定肺毛细血管楔压(PCWP);比较患者治疗前后 APACHE II 评分,以判定患者治疗前后病情变化情况。

1.5.2 相关指标检测方法 (1)内毒素:于 CVVH 治疗前和治疗后 6、24 h 分别于动脉侧取一定量的血液标本,使用紫外分光光度法进行测定,试剂盒购自上海医药化学研究所,严格按照试剂盒上的说明书操作;(2)肿瘤坏死因子(TNF)-α 及白细胞介素(IL)-1β:采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,人血清 TNF-α、IL-1β 试剂盒均购自厦门惠佳生物科技;(3)C 反应蛋白(CRP):采用常规方法测定。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。治疗前后的 APACHE II 评分、血生化指标、动脉血气指标、PCWP、细胞炎性因子和内毒素水平均以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。不良反应及临床转归以频数和百分率进行描述性统计。

2 结果

2.1 治疗前后细胞炎性因子水平对比 49 例患者治疗后细胞炎性因子(TNF-α、IL-1β 及 CRP)水平均显著低于治疗前(*P* 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 治疗前后 APACHE II 评分及血生化指标水平对比 本组患者治疗后 APACHE II 评分及血生化指标[总胆红素(TB)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、AMS 及 APS]水平均显著低于治疗前(*P* 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 治疗前后动脉血气指标及 PCWP 水平对比 49 例患者治疗后动脉血气指标(pH 值、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、PaO<sub>2</sub> 及 SaO<sub>2</sub>)水平均显著高于治疗前(*P* 均 < 0.01),治疗后 PCWP 水平显著低于治疗前(*P* < 0.01)。见表 3。

2.4 治疗前后内毒素水平对比 本组患者血中内毒素水平治疗后 6 h 为 (0.15 ± 0.07) Eu/ml,较治疗前 [(0.24 ± 0.18) Eu/ml] 显著降低(*P* < 0.05);治疗后 24 h 又逐渐升高至与治疗前相当的水平 [(0.25 ± 0.19) Eu/ml, *P* > 0.05]。

2.5 不良反应 49 例 SAP 患者治疗过程中,4 例出现手足抽搐,给予 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 治疗后,该症状完全消失;1 例气管插管处引出出血性液体,停用低分子肝素后出血消失;1 例出现寒颤,静脉滴注 5 mg 地塞米松后症状缓解。

表 1 49 例 SAP 患者治疗前后细胞炎性因子水平比较 (n = 49,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF-α (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-1β (ng/L)
治疗前	95.59 ± 9.11	298.02 ± 55.45	82.20 ± 5.54
治疗后	42.34 ± 6.41	75.21 ± 12.08	67.70 ± 4.32
<i>t</i> 值	10.293	22.283	5.592
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 49 例 SAP 患者治疗前后 APACHE II 评分及血生化指标水平比较 (n = 49,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	APACHE II 评分(分)	TB (μmol/L)	AST (U/L)	AMS (U/L)	APS (U/L)
治疗前	15.31 ± 1.67	39.03 ± 8.07	142.97 ± 16.85	870.22 ± 59.38	1017.38 ± 78.28
治疗后	7.09 ± 1.08	26.59 ± 7.22	87.26 ± 10.11	433.07 ± 52.01	639.72 ± 55.56
<i>t</i> 值	8.937	5.039	6.251	10.211	6.018
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 49 例 SAP 患者治疗前后动脉血气指标及 PCWP 水平比较 (n = 49,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	pH 值	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	SaO <sub>2</sub> (%)	PCWP (cm H <sub>2</sub> O)
治疗前	7.15 ± 0.08	16.58 ± 4.23	43.96 ± 6.71	83.62 ± 10.12	19.69 ± 3.05
治疗后	7.40 ± 0.12	26.27 ± 5.95	73.59 ± 8.18	96.86 ± 13.57	9.67 ± 1.18
<i>t</i> 值	3.021	4.552	6.339	4.025	9.593
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.6 临床转归 49 例 SAP 患者中,最终治疗痊愈者 41 例,存活率为 83.67% (41/49);死亡 8 例,病死率为 16.33% (8/49),其中 5 例患者死于 MODS,另外 3 例患者因治疗过程中中途放弃治疗而死亡。

### 3 讨论

SAP 属于一种伴随典型全身炎症反应综合征 (SIRS) 的严重急腹症,会造成 TNF- $\alpha$  大量释放,从而诱发全身炎症反应,并刺激产生 IL-1 $\beta$  等炎症因子,而且其浓度水平与胰腺炎的严重程度、腺泡的损伤程度存在十分紧密的关联<sup>[6-7]</sup>。CRP 是一种急性时相反应蛋白质,其水平高低直接决定了机体各方面诱因引起炎症反应的程度大小。所以,CRP 也是临床判定胰腺炎严重程度的一项十分重要的参数指标<sup>[8]</sup>。SAP 患者体内能够产生大量的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 CRP 等炎症因子,反复循环释放的促炎细胞因子导致的连锁反应又会加重病情,使得大量液体渗出到腹膜后间隙及腹腔之中,肠黏膜水肿及通透性增大,肠腔中大量液体出现聚集反应,形成“第三间隙异常”,早期会加重相关脏器的损伤,中后期引起细菌移位及腹腔感染等<sup>[9]</sup>。SAP 患者常处于免疫内稳态失衡状态,主要表现为机体内促炎细胞因子及抗炎细胞因子显著增多,且会使免疫活性细胞功能受到一定程度的损伤。对 SAP 患者,常规治疗方法疗效并不显著。本研究患者在常规治疗的基础上采用 CVVH 治疗,其形式多样化,经对流及弥散机制,不仅会对血液中的淀粉酶、尿素氮具有很好的清除作用,还有滤器面积大及通透性好等优点,通过滤膜可选择性地将血浆中的物质加以清除<sup>[10]</sup>。

造成炎症损伤及炎症反应的重要因素为炎症细胞水平显著升高,其中 TNF- $\alpha$  是导致胰腺炎,且造成胰腺周围组织受损的一个常见的细胞因子<sup>[11]</sup>。SAP 患者往往会出现内毒素血症,其可能原因在于 SAP 发生时由于胰腺及其周围器官组织出现水肿、胃肠道蠕动速度变慢等,造成肠道细菌进入血液中,进而释放出内毒素。相关文献报道称,血浆内毒素可作为临床判定急性胰腺炎严重程度的一项重要指标。本研究观察发现 CVVH 治疗 6 h 之后,血液中内毒素水平较治疗前显著下降,而治疗 24 h 后又逐渐增高。笔者认为使用 CVVH 治疗时血液中内毒素水平在一定时间内降低的原因可能与滤过膜的吸附作用存在一定相关性,当吸附作用达到饱和之后,随着 CVVH 治疗时间的推移,血液中内毒素水平并不再继续下降,此吸附作用能通过更换滤膜而得到提升。

本研究所涉及的炎症介质 (IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及

CRP) 的相对分子质量均小于 50 000, CVVH 能够将上述介质加以清除,从而可有效阻断 SIRS 的链式反应,改善炎症反应的基本过程,且可通过对间质水肿加以清除来改善微循环状态,以增强组织细胞摄氧的能力,从而提高组织对氧的利用率,调整水、电解质以及酸碱平衡等,清除代谢产物以及“第三间隙”中过多的液体,使得患者的免疫功能紊乱及水电解质失衡、多脏器功能障碍得到显著改善<sup>[12]</sup>。CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  三种促炎因子是临床判定胰腺炎严重程度的重要指标,对其进行动态化监测,在胰腺炎严重度的临床判断中具有十分重要的意义。本研究结果表明, SAP 患者治疗后, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 CRP 水平均显著低于治疗前,提示 CVVH 能够显著降低炎症介质水平。

综上所述, CVVH 能够清除机体释放出的细胞炎症因子,降低内毒素水平,减少 MODS 发生,且可有效改善患者全身状况,提高患者生存率,应将其作为临床治疗 SAP 的重要治疗手段。

### 参考文献

- [1] 仓晓凤, 万荣. 急性胰腺炎肠屏障功能障碍研究及治疗进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2013, 18(4): 260-262.
- [2] 栾玉杰, 刘芙蓉, 要跟东, 等. 重症胰腺炎治疗效果研究 [J]. 现代中西医结合, 2013, 22(5): 521-522.
- [3] 李建芳. 急性胰腺炎诊治体会 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(8): 64, 89.
- [4] 沈清, 甘华, 杜晓刚, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过在重症胰腺炎中的治疗价值 [J]. 中华内科杂志, 2003, 42(7): 483-485.
- [5] 谢飞, 吴丹, 李晓强. 降钙素原和和肽素检测在急性胰腺炎中的诊断意义 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12): 1632-1634.
- [6] von Haehling S, Stojakovic T, Bigalke B. Copeptin - a novel marker in acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 309.
- [7] 刘姝. 38 例重症急性胰腺炎的中医治疗与护理 [J]. 卫生职业教育, 2011, 29(3): 149-150.
- [8] 李大亮, 唐朝辉, 蒋劲柏, 等. 乌司他丁联合大黄对重症急性胰腺炎患者腹内压及 c-反应蛋白的影响 [J]. 浙江临床医学, 2012, 14(1): 34-36.
- [9] 苟植菊, 付平, 张凌, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过在重症急性胰腺炎中的效应分析 [J]. 西部医学, 2011, 23(2): 245.
- [10] Meriläinen S, Mäkelä J, Jensen HA, et al. Portal vein cytokines in the early phase of acute experimental oedematous and necrotizing porcine pancreatitis [J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(11): 1375-1385.
- [11] 陈瀚萍, 王文文. 血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、内毒素和 D-乳酸动态变化在急性胰腺炎转归及治疗选择中的意义 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(10): 687-689.
- [12] 黄智勇, 王林华. 持续性血液净化在 38 例高脂血症急性胰腺炎中的早期应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(17): 102-103.