

论 著

· 军事医学 ·

高原环境下野战机动式连续性血液净化系统对急性肾衰竭犬治疗的实验研究

李海斌, 张智敏, 朱志东, 于涛, 李杨, 李平, 武宝岩, 周伟, 史迎昌, 石炳毅

[摘要] **目的** 建立犬急性肾衰竭(ARF)模型, 观察野战机动式连续性血液净化系统在高原环境(海拔3640m)下工作的稳定性、有效性及安全性。**方法** 选择成年比格犬, 外科行双肾切除术制作致ARF模型, 应用野战机动式连续性血液净化机行持续静-静脉血液滤过治疗。应用自身对照方法观察治疗前后动物模型生命体征、肝功能、肾功能及血清离子水平变化。检测高原环境下野战机动式连续性血液净化系统的工作性能。**结果** 6只犬术后24h血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)升高, 与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 符合ARF诊断标准。3只犬行颈外静脉血液透析用双腔静脉导管置管, 3只犬行股静脉置管; 5只犬完成全部实验, 1只犬因透析管脱落, 失血死亡。与治疗前比较, ARF犬治疗后2、4h, 平均动脉压、心率、呼吸频率与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及总胆红素(T-Bil)水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清BUN及Cr水平较治疗前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 K^+ 水平下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗过程中无出血、过敏、低血压等并发症发生。野战机动式连续性血液净化系统对异常情况反应敏感、报警迅速。治疗前后系统设置与实际测得的置换液、废液量误差分别为 $0.273\% \pm 0.015\%$ 、 $0.182\% \pm 0.014\%$, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 符合国家行业标准。**结论** 高原环境下野战机动式连续性血液净化系统工作性能稳定, 对ARF治疗安全、有效。

[关键词] 血液净化系统; 高海拔; 肾功能衰竭, 急性

[中图分类号] R692.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2013)12-0967-04

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2013.12.13

Experimental study of the portable blood purification system for treatment of acute renal failure in dogs under the field condition in a high-altitude environment

LI Hai-bin¹, ZHANG Zhi-min¹, ZHU Zhi-dong¹, YU Tao¹, LI Yang¹, LI Ping², WU Bao-yan¹, ZHOU Wei¹, SHI Ying-chang¹, SHI Bing-yi^{1*}

¹Institute of Transplantation, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China

²Beijing Aojiashengkang Science and Technology Development Co., Ltd, Beijing 100076, China

*Corresponding author, E-mail: shibingyi@medmail.com

This work was supported by the 2011 Ladder Project of Beijing City Science and Technology Special Fund (Z111102055311086)

[Abstract] **Objective** To reproduce the model of acute renal failure (ARF) in beagles for comprehensively evaluating the safety, stability and validity of the continuous blood purification system under the field condition in a high-altitude environment. **Methods** Adult beagle ARF model was reproduced by bilateral nephrectomy. All ARF dogs underwent continuous veno-venous hemofiltration with a blood purification machine. Vital signs, renal function, liver function and plasma ion-levels before and after the therapy were analyzed through self-controlled study. Performance of the continuous blood purification machine running in a high-altitude environment was evaluated. **Results** Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) of six dogs were assayed 24 hours after nephrectomy, the difference showed statistical significance compared with those before the surgery ($P < 0.05$), implying that six ARF models were reproduced successfully. Six dogs experienced continuous renal replacement therapy (CRRT) with external jugular vein double-lumen tube placement (3 dogs) or femoral vein catheter placement (3 dogs). Five dogs successfully finished the whole experiment, and one dog died because of falling off of the dialysis tube and blood loss. The continuous blood purification machine was sensitive with rapid release of warning signals when the condition was abnormal. Compared to that before CRRT, there were no

[基金项目] 北京市科技专项2011阶梯计划项目(Z111102055311086)

[作者简介] 李海斌, 医学博士, 副主任医师。主要从事心脏移植重症监护的临床与基础研究

[作者单位] 100091 解放军309医院器官移植研究所(李海斌、张智敏、朱志东、于涛、李杨、武宝岩、周伟、史迎昌、石炳毅); 100076 北京 北京奥佳盛康科技发展有限公司(李平)

[通讯作者] 石炳毅, E-mail: shibingyi@medmail.com

statistically significant differences in heart rate, respiratory rate and blood pressure in ARF models 2, 4 hours after CRRT ($P>0.05$). And there were no statistically significant differences in ALT, AST and T-Bil in ARF models between that before and 2, 4 hours after CRRT ($P>0.05$). However, 2, 4 hours after CRRT, BUN and Cr levels descended significantly ($P<0.05$), so was K^+ level ($P<0.05$). There were no complications such as hemorrhage or hypotension. There were no statistical differences in volume of replacement fluid or discarded fluid between before and after CRRT ($P>0.05$). The relative accuracy rates of replacement fluid and discarded fluid were $0.273\% \pm 0.015\%$ and $0.182\% \pm 0.014\%$ respectively, which were consistent with the national standards. **Conclusions**

The function of the blood purification system is perfect when it works in a high-altitude environment. Furthermore, it could effectively and safely fulfill the common purification.

[Key words] blood purification system; altitude; kidney failure, acute

连续性肾脏替代治疗(continuous renal re-placement therapy, CRRT)可有效清除体内有害物质^[1], 同时更好地纠正水电解质紊乱、维持机体内环境稳定^[2], 是多器官功能障碍^[3]、全身炎症反应综合征^[4]治疗中不可或缺的手段之一。应用CRRT对急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)患者进行早期血液净化治疗, 可促进肾功能恢复、预防并发症发生, 大大提高患者生存率^[5-8]。有研究表明, 即使是在摇摆、颠簸、震动等海上作业时, 便携式血液净化系统也能对犬进行透析治疗, 并且安全、有效^[9]。笔者前期研究结果也表明, 便携式血液净化系统可以在行驶的机动车、行进中的担架上完成血液净化治疗, “即时、即地”实现CRRT干预, 可为争取抢救时间、提高救治成功率提供保障。本研究拟通过高原环境下的动物实验进一步观察该系统在特殊环境下应用的稳定性、有效性及安全性。

1 材料与方法

1.1 实验环境 本实验在西藏自治区拉萨市远郊进行, 实验地点海拔3640m, 平均大气压力10.0mmHg(1.33kPa), 平均氧气体积百分比12.24%, 平均空气相对湿度45.3%, 平均温度24.6℃。本实验系统固定于野外救护车车厢, 车辆行驶于特殊路面时有明显震感。

1.2 ARF犬模型的建立 成年比格犬6只, 体重20~25kg, 雌雄不拘。动物术前禁食12h, 速眠新肌肉注射(0.1ml/kg), 麻醉生效后间断肌肉注射力月西(0.1ml/kg)维持。动物仰卧, 四肢固定, 颈部、腹部术区备皮、消毒、铺巾。腹部正中切口, 仔细游离双肾、完整切除。颈部纵行切口, 钝性剥离至颈外静脉显露, 置入血液透析用双腔静脉导管(美国Mahurkar, 3.8mm×13.5cm)。颈外静脉置管不成功者改为股静脉置管。

1.3 实验方法 犬双肾切除后24h连接野战机动式血液净化系统(血滤器为德国费森尤斯FX80)行血液滤过治疗, 每次治疗持续时间4h, 每24h治疗1次, 连续治疗5次。血液滤过参数: 模式为CVVHDF, 血流量维持150~180ml/min, 透析液流速为2000ml/h,

置换液流速为2000ml/h, 超滤量 150 ± 30 ml。输入方式为前稀释法, 低分子肝素抗凝(100U/kg)。透析液(上海长征富民金山制药有限公司)组成: 钠140mmol/L、氯105mmol/L、重碳酸盐34.9mmol/L、钙2.07mmol/L、镁1.56mmol/L、糖11.8g/L。以5000U/L肝素盐水预冲滤器。实验观察结束后以急性失血法处死动物。

1.4 观察指标 野战机动式血液净化系统治疗的有效性及其安全性: 观察ARF模型犬应用野战机动式血液净化系统治疗前、治疗后2、4h生命体征(包括平均动脉压、心率、呼吸频率)、肾功能[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)]水平、肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(T-Bil)]及血清离子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^-)水平变化。野战机动式血液净化系统安全性能: 观察血液净化机血流量、动脉压、静脉压、超滤压、置换液温度、置换液速度、置换出入量、超滤量及安全报警监测装置应答。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.5软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用重复测量方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARF动物模型建立 6只犬完成双肾切除术, 3只犬顺利行颈外静脉血液透析用双腔静脉导管置管, 1只犬因颈外静脉置管不成功改为股静脉置管并成功, 2只犬顺利完成股静脉置管。术后24h实验犬生命体征平稳; 血BUN、Cr升高, 与术前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。由于目前尚无犬ARF的诊断标准, 本实验采用了内科学ARF标准^[10]。6只犬均达到ARF诊断标准进入本研究, 其中5只犬完成全部实验, 1只犬双肾切除术后15h因股静脉置管脱落, 失血死亡。

2.2 机器性能检测 野战机动式连续性血液净化系统对异常情况反应敏感、报警迅速, 同时机器血泵停止运转, 须警报解除后才能正常运转。治疗前后系统设置的理论置换液、废液量与实际测得的置换液、废液量比较, 误差范围分别为

表1 ARF模型犬不同时间点生命体征及肾功能变化($\bar{x}\pm s, n=5$)Tab.1 Changes of vital signs and kidney function in ARF models($\bar{x}\pm s, n=5$)

Item	Before kidney resection	Instant of kidney resection	24 hours after kidney resection
Mean arterial pressure (mmHg)	156.35 ± 25.54	148.95 ± 22.79	142.32 ± 18.96
Heart rate (/min)	120.59 ± 23.92	125.35 ± 18.53	118.95 ± 20.35
Respiratory frequency (/min)	22.36 ± 4.32	25.31 ± 2.65	26.83 ± 3.49
BUN(mmol/L)	4.98 ± 0.95	5.85 ± 1.09	24.27 ± 5.32 ⁽¹⁾⁽²⁾
Cr(μ mol/L)	94.34 ± 29.42	117.64 ± 35.12	489.56 ± 34.98 ⁽¹⁾⁽²⁾

(1) $P<0.05$ compared with before kidney resection; (2) $P<0.05$ compared with instant of kidney resection

0.273% ± 0.015%、0.182% ± 0.014%，差异无统计学意义($P>0.05$)，符合国家行业标准。

2.3 ARRT治疗的有效性及其安全性 高原环境下，应用野战机动式血液净化系统对ARF犬进行血液滤过治疗。ARF犬治疗后2、4h，生命体征平稳，平均动脉压、心率、呼吸频率与治疗前比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，表2)。ARF犬治疗后2、

4h，血BUN及Cr水平较治疗前明显下降($P<0.05$)。肝脏功能未受影响，ALT、AST及T-Bil水平与治疗前比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后血清 K^+ 水平下降，与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)， Na^+ 水平、 Cl^- 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)，表3)。过程中未见出血、过敏、低血压等并发症发生。

表2 ARF犬经野战机动式血液净化系统治疗后生命体征变化

Tab.2 Changes of vital signs in ARF models after CRRT

Item	Before CRRT	2 hours after CRRT	4 hours after CRRT
Mean arterial pressure(mmHg)	142.32 ± 5.36	148.95 ± 5.79	139.82 ± 6.81
Heart rate(/min)	118.95 ± 7.35	125.35 ± 5.92	112.38 ± 8.64
Respiratory frequency(/min)	26.83 ± 3.49	25.31 ± 2.65	23.82 ± 6.32

表3 ARF犬经野战机动式血液净化系统治疗后肝肾功能及血清离子水平变化

Tab.3 Changes of kidney function, liver function and ion-levels in ARF models after CRRT

Item	Before CRRT	2 hours after CRRT	4 hours after CRRT
BUN(mmol/L)	24.27 ± 5.32	16.85 ± 2.58 ⁽¹⁾	15.35 ± 2.33 ⁽¹⁾
Cr(μ mol/L)	489.56 ± 34.98	313.25 ± 20.25 ⁽¹⁾	289.55 ± 28.73 ⁽¹⁾
ALT(U/L)	27.38 ± 4.35	28.59 ± 4.01	27.95 ± 3.88
AST(U/L)	49.95 ± 7.23	50.66 ± 5.78	52.11 ± 6.25
T-Bil(μ mol/L)	2.35 ± 0.51	2.42 ± 0.38	2.69 ± 0.64
K^+ (mmol/L)	5.96 ± 0.62	5.31 ± 0.28 ⁽¹⁾	4.05 ± 0.19 ⁽¹⁾
Na^+ (mmol/L)	147.33 ± 3.02	140.65 ± 1.32	143.63 ± 1.98
Cl^- (mmol/L)	104.28 ± 2.59	100.52 ± 1.92	99.52 ± 1.21

(1) $P<0.05$ compared with before CRRT

3 讨论

CRRT已广泛应用于挤压综合征、多器官功能衰竭等各种原因引起的急慢性ARF救治过程中^[11-12]，但目前应用的连续性血液净化机虽然种类较多，但机器重量和体积偏大，不利于移动，更重要的是，其控制液体平衡的原理均依赖于重力平衡装置，要求工作环境平稳、无摇摆、颠簸或震动^[13]，极大地限制了CRRT技术在复杂地理环境下的应用。本研究中应用的野战机动式连续性血液净化机，在液体计量上使用了容积测量方式，克服了晃动、颠簸等恶劣条件对血液净化机的影响，同时也减小了机器体积。本研究结果证明，野战机动式血液净化系统在

特殊环境下工作稳定，报警系统各项应答迅速、各项技术参数达到国家标准要求。

ARF基础研究采用的实验动物包括大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、犬^[14]和猪^[15]等，多根据实验动物的生理学特性结合研究目的选择，以期更好地模拟ARF特征、反映研究特性。ARF动物模型的制作方法包括物理学方法、外科学方法、药物注射诱导方法及化学成模法等。本研究旨在观察新型血液净化系统在高原环境下的工作性能，要求模型动物血容量充分、血流动力学稳定同时耐受高原环境，为此选择了高原杂种犬，应用双肾切除方法制作ARF模型。双肾切除后24h，实验犬血BUN、Cr显著升高，符合ARF诊断标准。因研究持续时间较

长,为了便于护理、治疗与观察,本研究优先选择颈部静脉置管。犬颈部主要静脉为颈外静脉,于颌下腺后缘由颌内、外静脉汇合而成,管径约为4.5~5.5mm,仅被颈部皮肤覆盖;颈内静脉则为较细的血管,与颈总动脉伴行。尽管犬颈部血管变异很大,不同个体之间、甚至同一个体左右两侧也不尽相同^[16],但只要仔细操作、耐心观察,置管不难。选择股静脉置管简便易行、成功率高,但增加了护理、治疗的难度。另外,ARF模型犬血液高凝,研究过程中需注意观察透析管路及腹部切口,及时追加肝素抗凝的同时避免手术创口渗血。

随着海拔升高,ARF患者各系统的炎症反应会明显加重^[17]。拉萨地区地处高原,气压较低,空气中氧含量仅相当于平原地区的65%,这些因素都可能引起机体生理病理状态发生变化,为肾功能的替代治疗增加了难度。本研究应用野战机动式血液净化系统治疗ARF犬,其血BUN、Cr、K⁺水平显著降低,说明该血液净化系统在高原环境下具有理想的治疗效果;ARF犬心率、呼吸频率、血压平稳,ALT、AST及T-Bil无明显变化,并且无出血、过敏、低血压等并发症发生,说明实验动物完全能够耐受野战机动式血液净化系统的治疗过程,野战机动式血液净化系统应用于ARF动物模型安全、有效。

综上所述,本研究通过构建高原犬ARF模型,验证了野战机动式血液净化系统在高原环境下性能稳定、治疗有效,具备特殊环境下对ARF进行CRRT早期干预的可行性。对野战机动式血液净化系统进行更深入的研究,有望为提升高原环境下ARF救治成功率提供理论基础。

【参考文献】

- [1] Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the internivist[J]. *J Intensive Care Med*, 2010, 25(3): 139-148.
- [2] Sun XF, Su JH. The prescription and anticoagulation of continuous renal replacement therapies[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2009, 29(8): 700-702. [孙雪峰, 苏金环. 持续性肾脏替代治疗处方的设定和抗凝策略[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(8): 700-702.]
- [3] Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(2): 160-164.
- [4] Page B, Vieillard-Baron A, Chergui K, et al. Early venovenous hemodiafiltration for sepsis-related multiple organ failure[J]. *Crit Care*, 2005, 9(6): 755-763.
- [5] Wang Y, Xiang J, Ma ZF, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of 100 critically ill patients with severe acute renal failure[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2011, 31(6): 436-438. [王涌, 向晶, 马志芳, 等. 重症急性肾功能衰竭预后影响因素分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(6): 436-438.]
- [6] Quan A, Quigley R. Renal replacement therapy and acute renal failure[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2005, 17(2): 205-209.
- [7] Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient[J]. *Hemodial Int*, 2010, 14(2): 158-167.
- [8] Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2): 272-284.
- [9] Yu YW, Zhou CH, Li HY, et al. Performance measurement of the portable continuous blood purification machine in adult hybrid dogs at sea[J]. *Chin J Naut Hyperbar Med*, 2009, 16(5): 305-307. [余永武, 周春华, 李洪艳, 等. 便携式连续性血液净化机海上犬试验性能测试[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2009, 16(5): 305-307.]
- [10] Qian JQ. Internal Medicine[M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004. 536-538. [钱家麒. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 536-538.]
- [11] Sun XF. Severe acute renal injury in the need for greater therapeutic dose of CRRT[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2010, 30(6): 572-574. [孙雪峰. 重症急性肾损伤可能需要更大持续性肾脏替代治疗剂量的讨论[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(6): 572-574.]
- [12] Wang L. Applicable traditional dose of CRRT for critically ill patients with AKI[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2010, 30(6): 569-571. [王莉. 传统持续性肾脏替代治疗危重病合并急性肾损伤合适剂量探讨[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(6): 569-571.]
- [13] Cruz D, Bobek I, Lentini P, et al. Machines for continuous renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(2): 123-132.
- [14] Chen YC, Peng XD, Liu C, et al. Study of dog acute renal failure model[J]. *West China Med J*, 2003, 18(3): 376. [陈一川, 彭献代, 刘春, 等. 犬急性肾功能衰竭模型建立探讨[J]. *华西医学*, 2003, 18(3): 376.]
- [15] Nicolau DP, Feng YJ, Wu AH, et al. Evaluation of myoglobin clearance during continuous hemofiltration in a swine model of acute renal failure[J]. *Int J Artif Organs*, 1996, 19(10): 578-581.
- [16] Ayiheng QK, Nilipaer ALM, Yalikun YS. Application anatomy of the neck of the Beagle dog[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2009, 22(10): 1025-1027. [阿依恒·曲库尔汗, 尼力帕尔·阿力木, 亚力坤·亚生. 比格犬颈部应用解剖学研究[J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(10): 1025-1027.]
- [17] Liu HP, Zhang SF, Liu CL, et al. Diagnosis and treatment of critical patient with H-ARDS/MODS at high altitude[J]. *Med J Natl Defend Forces Northwest Chin*, 2008, 29(5): 321-323. [刘惠萍, 张世范, 刘传兰, 等. 高原地区ARDS/MODS早期诊断治疗的经验体会[J]. *西北国防医学杂志*, 2008, 29(5): 321-323.]

(收稿日期: 2013-07-22; 修回日期: 2013-09-10)

(责任编辑: 李恩江)