

血液滤过治疗重症急性胰腺炎的研究进展

庞飞¹ 涂兵²

¹重庆医科大学 400016; ²重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010

通信作者:涂兵, Email: bing_tu@163.com

【摘要】 重症急性胰腺炎(SAP)的治疗是临床上的一个难题,血液滤过应用于 SAP 的治疗已有 20 余年的历史,血液滤过能清除 SAP 患者血液中过度激活的炎症因子,阻断全身炎症反应综合征,同时维持水电解质平衡,在 SAP 的治疗中发挥着越来越重要的作用。同时血液滤过在 SAP 治疗中的应用也存在一些争议和需进一步研究的问题,本文总结了近年来关于血液滤过治疗 SAP 的最新进展,以便使其更好地被应用于临床。

【关键词】 胰腺炎; 血液滤过; 综述

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.01.018

Advance in hemofiltration for severe acute pancreatitis

Pang Fei¹, Tu Bing²

¹Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Tu Bing, Email: bing_tu@163.com

【Abstract】 The treatment of severe acute pancreatitis (SAP) is a difficult clinical problem. Hemofiltration has been used in the treatment of SAP for more than 20 years. Hemofiltration can clear excessively activated inflammatory factors of blood and block systemic inflammatory response syndrome (SIRS), while maintaining water-electrolyte balance. It plays an more and more important role in the treatment of SAP. At the same time, the application of hemofiltration in the treatment of SAP is also controversial and requires further study. This paper will summarize recent advances in hemofiltration for SAP so as to achieve better application of hemofiltration in clinical practice.

【Key words】 Pancreatitis; Hemofiltration; Review

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.01.018

重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)的治疗经历了早期手术治疗到内科综合治疗再到目前的个体化综合治疗的发展,病死率也从 20 世纪的 50% 降到了目前的 20% ~ 30%, 即便如此, SAP 仍是一种临床上非常凶险的疾病^[1-2]。随着对 SAP 发生、发展机制研究的深入,人们逐渐认识到各种细胞因子和炎症介质在 SAP 中的重要作用。1988 年 Rinderknecht^[3] 提出 SAP 的“白细胞过度激活”学说, 20 世纪 90 年代出现的全身炎症反应综合征(Systemic inflammatory responses syndrome, SIRS)的概念^[4], 这些研究成果的出现为血液滤过治疗 SAP 打下了基础, 提供了理论依据。而后许多国内外学者及临床医师都开始将血液滤过应用于 SAP 的治疗, 特别是 SAP 伴器官功能障碍的治疗。本文将对近 20 余年来血液滤过治疗 SAP 的经验与成就作一综述, 以帮助临床医师更好地掌握血液滤过在 SAP 中的应用。

1 血液滤过治疗重症急性胰腺炎的历史与现状

1977 年 Kramer 等^[5] 首次将血液滤过应用于临床, 主要应用于治疗急、慢性液体过度负荷和严重水电解质酸碱失衡。1991 年 Blinzler 等^[6] 将持续静脉-静脉血液滤过应用于临床治疗重症坏死性胰腺炎患者。1994 年 Gebhardt 等^[7] 将连续血液滤过应用于 11 例伴多器官功能障碍的 SAP 患者, 均取得了良好的治疗效果。随后多国的研究机构相继报道血液滤过对 SAP 有确切疗效, 我国也从 1997 年开始应用血液滤过治疗 SAP^[8]。大量证据表明, 血液滤过有助于加速改善临床症状, 降低 SAP 多器官功能障碍的发病率, 降低其病死率, 然而高质量的随机对照试验还缺乏^[9-13]。正因如此, 目前各国仍未将血液滤过治疗写入胰腺炎的治疗指南中。

2 血液滤过治疗重症急性胰腺炎的理论基础

SAP 之所以较轻型水肿型胰腺炎病情严重, 是因为胰腺炎继发的 SIRS 及多器官功能障碍, 后者是导

致 SAP 患者高病死率的主要原因。有研究报道,如果在急性胰腺炎早期即存在持续性器官功能障碍,患者病死率将达到 25% ~ 35%^[14]。如何阻断过度炎症反应过程,控制炎症反应向多器官功能障碍发展已成为 SAP 治疗的关键。细胞因子和炎症介质的级联反应是胰腺炎并发器官功能障碍和病情加重的重要环节^[15]。因此降低或清除血液中的细胞因子和炎症介质成为一个治疗方向。血液滤过模拟人体肾小球滤过和肾小管重吸收功能。血液通过由孔径大、滤过性能好、生物相容性一致、无毒、无热源的物质制成的血液滤过器,在跨膜压作用下以对流的原理清除血液中的中、小分子毒物和水分,同时又模仿肾小管重吸收功能,利用输液装置从滤器的动脉端或静脉端同步地输入与细胞外液成分相仿的平衡液,以达到排出毒素,纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱的目的。临床上常用的滤过膜通透性高,一般分子质量低于 30 ~ 50 ku 的溶质分子均可滤出,因此能很好地清除血液循环中的细胞因子和炎症介质。多项临床研究证实,血液滤过能高效地清除 SAP 患者血液中的炎症介质和细胞因子,从而达到控制炎症反应,治疗胰腺炎的目的^[16-18]。

3 血液滤过治疗重症急性胰腺炎的实验与临床研究

3.1 实验研究

国内外学者在血液滤过治疗急性 SAP 方面做了许多探索。有研究进行了一系列动物实验,证实持续静脉-静脉血液滤过能有效地降低实验性 SAP 猪血浆中肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C 反应蛋白、内毒素的水平,稳定血流动力学,延长实验动物的生存时间^[19-21]。国内 Li 等^[22]发现血液滤过能显著降低血液中的各种炎症因子,延迟动物生存时间,改善实验动物的体温、尿量等指标。关于血液滤过治疗胰腺炎猪的动物实验中发现,血液滤过不仅能显著降低实验动物血清中的 TNF- α 和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β),改善实验猪的肺功能和肾功能,还有助于调节促抗炎介质平衡,有助于炎症的恢复,有趣的是,实验中同时发现 TNF- α 和 IL-1 β 在胰、肝、肺组织中的转录水平也出现下降,这证实早期血液滤过在滤出炎症因子的同时还能减少其生成^[23-24]。Yan 等^[25]发现,持续性静脉-静脉血液滤过能够改善实验动物肺的氧合功能,减轻肺水肿和肺不张,降低肺损伤组织学评分。Tao 等^[26]的研究结果显示,血液滤过能起到免疫调节的作用,改善晚期 SAP 患者的免疫抑制状态。

3.2 临床研究

正如前文所说,自 Blinzler 等^[6]首先报道持续静

脉-静脉血液滤过应用于重症坏死性胰腺炎的治疗并取得良好的效果。随后国内外有很多学者投身到血液滤过治疗胰腺炎的研究中。研究结果均显示,应用血液滤过治疗能清除患者血浆中的炎症介质,减轻炎症反应进而控制病情的恶化。Guo 等^[18]的一项前瞻性研究将 SAP 患者随机(掷硬币法)分组(高容量血液滤过组和常规治疗组),发现高容量血液滤过组患者在器官功能障碍的发病率、病死率及住院时间、炎症因子水平、疾病严重程度评分都明显优于常规治疗组。Gong 等^[27]的研究证实,高容量血液滤过能显著降低患者血浆中 TNF- γ 、TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-5 和 IL-13 等炎症因子,同时调节免疫功能。Zhu 等^[9]研究发现,高容量血液滤过能改善患者的肾功能、酸碱平衡及其他临床症状并能改善患者的预后。血液滤过还能缓解 SAP 患者已经出现的器官功能障碍。Cui 等^[28]和 Guo 等^[10]的研究发现,血液滤过能改善 SAP 并发呼吸功能障碍患者的氧分压、肺顺应性和肺功能,加快呼吸功能的恢复。Pupelis 等^[13]和 Xu 等^[16]的研究发现,血液滤过有助于减少液体在第三间隙的聚集,并可减少腹内高压的发病率,对于发生 SAP 合并腹内高压的患者则能有效降低腹内压。另外,肠黏膜屏障功能障碍是 SAP 病情加重的重要因素。Zhang 等^[29]的研究证实,血液滤过能有效地改善 SAP 患者的肠道屏障功能,降低患者血浆中的内毒素水平。

4 血液滤过的时机及模式选择

何时开始对 SAP 患者进行血液滤过治疗,目前还没有定论。但大多数学者认为,开始时间越早疗效就越好。Yekebas 等^[19]研究发现,早期血液滤过治疗较晚期血液滤过治疗能显著改善猪胰腺炎模型的血流动力学指标和减轻实验动物的肺损伤,延长实验动物的生存期。临床研究也发现,早期血液滤过较晚期血液滤过能更有效地清除血浆中各种炎症因子,提高患者的生存率^[9,30]。在超滤速率的选择上,目前一般倾向于选择高容量血液滤过。动物实验研究发现,在猪胰腺炎模型中高容量血液滤过对实验动物生存期的延长、免疫抑制的调节、炎症介质的清除作用都优于低容量血液滤过^[20,22,26]。Jiang 等^[30]的研究发现,高容量血液滤过较低容量血液滤过能更有效地清除血浆中各种炎症因子,提高患者的生存率。宋雪霞和王英^[31]的研究发现,高容量血液滤过疗法比常规血液滤过疗法患者的血浆 C 反应蛋白、急性生理与慢性健康评估 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 评分降低更明显,病死率也更低。以上研究的病例数量都不多,研究质量不

高,目前仍缺乏高质量的临床研究。但根据血液滤过在脓毒症应用中的经验,增加血液滤过率能增加炎症介质的清除,改善临床症状及预后。也有研究显示,在持续低容量血液滤过的基础上进行短时的高容量血液滤过(脉冲式高容量血液滤过)较持续的低容量血液滤过临床效果好^[32-33]。血液滤过对包括炎症因子在内的各种溶质的清除依靠滤过膜的吸附作用,滤膜在使用过程中吸附力会逐渐减弱,定期更换滤膜有助于保持稳定的吸附滤过能力,有助于炎症因子的持续滤出。

5 血液滤过的适应证和停滤指征

目前关于血液滤过的应用指征临床上报道不一,没有统一的标准。一般选择 APACHE II 评分和出现器官功能障碍作为血液滤过的依据。孙备等^[34]认为,应该早期应用血液滤过,应用指征为:(1)暂无手术指征,无胆道梗阻性疾病;(2)无严重心血管疾病及出血倾向;(3)APACHE II 评分 ≥ 8 分;(4)发病 72 h 内,即出现腹痛后 72 h 内。李维勤等^[35]认为,SAP 早期床旁血液滤过的指征是,在 SAP 的急性反应期,伴 SIRS, APACHE II 评分 > 10 分,且符合以下条件之一:(1)伴 2 个以上器官功能障碍;(2)严重酸碱平衡紊乱;(3)持续高热;(4)全身水肿、心力衰竭、肺水肿。Abe 等^[36]采用日本卫生福利部(Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, JMHLW)严重程度评分 ≥ 2 分或者血浆中 IL-6 水平 ≥ 400 pg/ml 作为血液滤过开始的标准。Guo 等^[18]采用 APACHE II 评分 > 15 分作为血液滤过开始的指征。与血液滤过的适应证一样,临床上也没有统一的停滤指征。孙备等^[34]报道,血液滤过的停滤指征为:心率 < 90 次/min,呼吸频率 < 22 次/min,体温 < 38 ℃,满足以上 3 个指标时停止血液滤过。另有研究显示,血液滤过停滤指征为腹部症状、体征消失,心率下降至 100 次/min 以下,呼吸频率下降至 25 次/min 以下,肾功能恢复^[37]。Abe 等^[36]报道,血浆 IL-6 水平 < 100 pg/ml, APACHE II 评分 < 8 分, JMHLW 严重程度评分 < 2 分,满足以上任一条件即可停止血液滤过。停滤的标准很多,各家的说法不一,但笔者认为应该要考虑患者临床症状的缓解、内环境是否稳定和器官功能的恢复,综合作出判断。

6 血液滤过在高脂血症胰腺炎患者中的应用

在血液滤过对高脂血症胰腺炎的治疗方面,学者们也进行了很多探索,高脂血症性胰腺炎的治疗关键在于迅速降低血浆中甘油三酯的浓度。血液滤过虽不能直接滤出血浆中的甘油三酯,但血液滤过膜可以吸附甘油三酯,在更换滤过膜的过程中就去除了血浆

中的高浓度甘油三酯,起到降脂作用。与常规综合治疗相比,采用以血液滤过为主的治疗措施能更有效地降低高脂血症胰腺炎患者的血脂水平,更有效地改善 APACHE II 评分,从而降低总体病死率。

7 总结

随着血液滤过技术在重症疾病中应用的迅猛发展,其在 SAP 的治疗中也发挥着越来越重要的作用,特别是随着微型、便携的血液滤过机的出现,使得在患者床旁血液滤过成为可能;另外血液滤过对患者血流动力学的干扰小,对已存在血流动力学紊乱的危重患者也同样适用。临床研究发现无论是在患者症状的改善、临床生化指标的改善,还是存活率、器官功能障碍的预防和治疗方面,血液滤过都显示出其独特的重要价值。血液滤过在 SAP 的治疗中显示出不可替代的作用,适合推广应用。

当然血液滤过也存在一些争议和需要进一步研究的问题。体内的炎症因子分为促炎因子和抗炎因子,正常状态时处于动态平衡。发生胰腺炎时炎症细胞激活并释放大量的促炎因子,导致促、抗炎因子的平衡被打破。血液滤过清除过多的炎症因子,恢复促、抗炎因子的平衡,但它对炎症因子的清除是非选择性的,既能清除促炎因子,又能清除抗炎因子。清除过多的抗炎因子会导致炎症抑制综合征,引起免疫抑制可导致致死性的感染。因此如何正确地判断促、抗炎反应的平衡点,如何适当的清除体内过多的促炎因子,而又保证促、抗炎因子的平衡,成为下一步重点需要研究的问题,同时血液滤过在 SAP 治疗中的应用时机、方式以及停滤指征等方面仍无广泛的共识,需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hirota M, Takada T, Kitamura N, et al. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(1): 45-52. DOI: 10.1007/s00534-009-0210-7.
- [2] Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis[J]. Pancreatol, 2014, 14(5): 403-408. DOI: 10.1016/j.pan.2014.06.004.
- [3] Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? [J]. Int J Pancreatol, 1988, 3(2-3): 105-112. DOI: 10.1007/BF02798921.
- [4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655. DOI: 10.1001/jama.270.8.939.
- [5] Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. [Arteriovenous haemofiltration; a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics] [J]. Klin Wochenschr,

- 1977, 55(22): 1121-1122.
- [6] Blinzler L, Haussler J, Bödeker H, et al. Conservative treatment of severe necrotizing pancreatitis using early continuous venovenous hemofiltration[J]. *Contrib Nephrol*, 1991, 93: 234-236. DOI: 10.1159/000420226.
- [7] Gebhardt C, Bödeker H, Blinzler L, et al. Changes in therapy of severe acute pancreatitis[J]. *Chirurg*, 1994, 65(1): 33-40; discussion 40-41.
- [8] 毛恩强, 汤耀卿, 韩天权, 等. 短时血滤用于重症急性胰腺炎治疗及其机制探讨[J]. *外科理论与实践*, 1998(4): 231-235.
- [9] Zhu Y, Yuan J, Zhang P, et al. Adjunctive continuous high-volume hemofiltration in patients with acute severe pancreatitis: a prospective nonrandomized study[J]. *Pancreas*, 2011, 40(1): 109-113. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f83019.
- [10] Guo H, Suo DW, Zhu HP, et al. Early blood purification therapy of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 873-878.
- [11] Sun S, He L, Bai M, et al. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study[J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(5): 352-358. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.352.
- [12] Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6304-6309. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304.
- [13] Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, et al. Early continuous veno-venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension; retrospective review of 10 years' experience[J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2 Suppl 1: S21. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S21.
- [14] Petrov M, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 813-820. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010.
- [15] Kylänpää L, Rakonczay Z Jr, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it[J]. *Int J Inflam*, 2012, 2012: 360685. DOI: 10.1155/2012/360685.
- [16] Xu J, Cui Y, Tian X. Early Continuous Veno-Venous Hemofiltration is Effective in Decreasing Intra-Abdominal Pressure and Serum Interleukin-8 Level in Severe Acute Pancreatitis Patients with Abdominal Compartment Syndrome[J]. *Blood Purif*, 2017, 44(4): 276-282. DOI: 10.1159/000480223.
- [17] Zhu Y, Cui Y, Zhang YC, et al. [Efficacy of continuous blood purification in treatment of severe acute pancreatitis in children] [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2017, 55(5): 338-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.006.
- [18] Guo J, Huang W, Yang XN, et al. Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2014, 43(2): 250-254. DOI: 10.1097/01.mpa.0000437321.06857.fc.
- [19] Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, et al. Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4): 514-522.
- [20] Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1423-1430. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00021.
- [21] 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. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00607.x.
- [22] Li W, Yan X, Wang H, et al. Effects of continuous high-volume hemofiltration on experimental severe acute pancreatitis in pigs[J]. *Pancreas*, 2007, 34(1): 112-119. DOI: 10.1097/01.mpa.0000240605.03441.1f.
- [23] Yang Z, Wang C, Tao J, et al. Effect of early hemofiltration on pro-and anti-inflammatory responses and multiple organ failure in severe acute pancreatitis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2004, 24(5): 456-459. DOI: 10.1007/BF02831107.
- [24] 杨智勇, 王春友, 陶京, 等. 早期血液滤过对重症急性胰腺炎家猪 TNF- α 及 IL-1 β 水平的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2004, 11(5): 433-435. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2004.05.018.
- [25] Yan XW, Li WQ, Wang H, et al. Effects of high-volume continuous hemofiltration on experimental pancreatitis associated lung injury in pigs[J]. *Int J Artif Organs*, 2006, 29(3): 293-302.
- [26] Tao J, Gong D, Ji D, et al. Improvement of monocyte secretion function in a porcine pancreatitis model by continuous dose-dependent veno-venous hemofiltration [J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(8): 716-721. DOI: 10.1177/039139880803100805.
- [27] Gong D, Zhang P, Ji D, et al. Improvement of immune dysfunction in patients with severe acute pancreatitis by high-volume hemofiltration: a preliminary report[J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(1): 22-29. DOI: 10.1002/cnm.1255.
- [28] Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17): 2523-2526.
- [29] Zhang J, Yuan C, Hua G, et al. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment [J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(10): 706-715. DOI: 10.1177/039139881003301003.
- [30] Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(31): 4815-4821. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4815.
- [31] 宋雪霞, 王英. 高容量血液滤过治疗重症急性胰腺炎的效果[J]. *中国急救医学*, 2011, 31(6): 534-536. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.06.014.
- [32] 储腊萍, 俞娅芬, 周俊晶, 等. 脉冲式高容量血液滤过与连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎的疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(12): 2154-2156. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.12.022.

- [33] Chu LP, Zhou JJ, Yu YF, et al. Clinical effects of pulse high-volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(1): 78-83. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01104.x.
- [34] 孙备, 周尊强, 许军, 等. 早期血液滤过在治疗重症急性胰腺炎中的应用[J]. 临床外科杂志, 2003, 11(5): 306-308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2003.05.017.
- [35] 李维勤, 童智慧, 全竹富, 等. 1033 例重症急性胰腺炎治疗经验总结[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(19): 1472-1474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.19.009.
- [36] Abe R, Oda S, Shinozaki K, et al. Continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter for severe acute pancreatitis[J]. Contrib Nephrol, 2010, 166: 54-63. DOI: 10.1159/000314852.
- [37] 郑建臣, 程斌, 郑要初, 等. 高容量血液滤过对重症急性胰腺炎的治疗作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(23): 2379-2384. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.23.009.

(收稿日期:2018-10-18)