

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.01.014

论著·临床研究

# 连续性血液净化联合血液灌流在儿童溶血尿毒综合征中的应用

朱颖 董扬 徐达良 江家云

(安徽省立儿童医院肾内科,安徽 合肥 230051)

**[摘要]** **目的** 观察连续性血液净化(CBP)联合血液灌流(HP)治疗儿童溶血尿毒综合征(HUS)的疗效并初步探讨其治疗的可能机制。**方法** 在内科治疗基础上,急性期均采用CBP联合HP治疗HUS患儿8例。治疗前后采用化学发光法检测血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平,并测定血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、C反应蛋白(CRP)等水平。8例健康体检儿童作为对照组。**结果** 经CBP联合HP治疗后,8例HUS患儿均存活,病情好转;Hb、PLT水平较治疗前回升,血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、BUN、SCr、ALT、CK、CRP水平较治疗前下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** CBP联合HP治疗能迅速清除致病因子,又能持续清除炎症介质和毒素,逆转多脏器功能障碍,是治疗儿童HUS的有效方法之一。

[中国当代儿科杂志,2013,15(1):53-55]

**[关键词]** 溶血尿毒综合征;连续性肾脏替代治疗;血液灌流;儿童

## Application of continuous blood purification combined with hemoperfusion in the treatment of hemolytic-uremic syndrome in children

ZHU Ying, DONG Yang, XU Da-Liang, JIANG Jia-Yun. Department of Nephrology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China (Dong Y, Email: dongyangmail@163.com)

**Abstract:** **Objective** To observe the therapeutic effect of continuous blood purification (CBP) combined with hemoperfusion (HP) in children with hemolytic-uremic syndrome (HUS) and to investigate its possible mechanism. **Methods** Eight children with HUS received CBP combined with HP on the basis of internal medicine treatment in the acute stage. Before and after treatment, serum levels of interleukin-6 (IL-6), IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured by chemiluminescence method, and levels of blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), creatine kinase MB (CKMB), hemoglobin (Hb), platelet (PLT) and C-reactive protein (CRP) were measured. Eight healthy children undergoing physical examination were used as controls. **Results** The 8 children with HUS all survived after CBP combined with HP and showed improved conditions. They had increased Hb and PLT levels and decreased serum levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , BUN, SCr, ALT, CK and CRP after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** CBP combined with HP can quickly remove pathogenic factors, continually eliminate inflammatory mediators and toxins, and reverse multiple organ dysfunction, and is one of effective methods for treating HUS in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(1):53-55]

**Key words:** Hemolytic-uremic syndrome; Continuous blood purification; Hemoperfusion; Child

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是由多种病因引起,临床主要表现为微血管性溶血性贫血、血小板减少、急性肾衰竭三联征及其引起的多器官损害。主要见于婴幼儿及学龄期儿童,本病起病急,病死率高,发病机制尚未阐明,没有特效治疗,是小儿急性肾衰竭的常见原因之一<sup>[1]</sup>。近年来由于综合治疗特别是血液净化的应用,其病死率明显下降<sup>[2]</sup>。但血液净化治疗HUS的机制仍不明确。2009年6月至2012年4月在我院行连续性血液净化(continuous blood purification,CBP)联合血液灌流(hemoperfusion,HP)治疗的8例HUS患儿,疗效显著。本研究通过观察CBP联合HP治疗HUS患儿的临床疗效,初步分析二者治疗HUS的可能机制,报道如下。

[收稿日期]2012-07-16;[修回日期]2012-10-25  
[基金项目]安徽省卫生厅临床医学技术应用项目(2008B075)。  
[作者简介]朱颖,女,硕士,住院医师。  
[通信作者]董扬,教授。

1 资料与方法

1.1 临床资料

8 例患儿均符合 HUS 诊断标准<sup>[1]</sup>:微血管溶血性贫血、血小板减少、急性肾衰竭。根据有无腹泻前驱症状分为典型 HUS 和非典型 HUS,各 4 例。8 例患儿中,男 6 例,女 2 例,年龄为 7 个月至 11 岁。发病前有呼吸道感染史者 3 例,其中 1 例以肺炎起病,伴肺水肿、肺出血、胸腔积液,考虑肺炎链球菌感染可能,予机械通气、胸腔闭式引流治疗;腹泻起病者 4 例,均为黄色稀水样便,大便培养未检出致病菌;无明显诱因者 1 例。少尿或无尿 6 例,水肿 6 例,肉眼血尿 5 例,发热 3 例,高血压 2 例,并发肝功能和/或心脏受累 5 例,8 例血涂片见红细胞形态大小不一,可见异型红细胞及红细胞碎片。同时选择我院儿童保健科 8 例健康体检儿童作为对照组。

1.2 治疗方法

在内科治疗基础上,急性期均给予 CBP 联合 HP 治疗:采用 Seldinger 技术,单侧股静脉置入单针双腔导管建立临时血管通路。使用床旁 PrismaflexTM(瑞典金宝有限公司)CBP 机,金宝聚丙烯腈 AN69 滤器(M60),应用连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)模式进行床旁连续性血液净化治疗,治疗时间 8~12 h/次;应用健帆 JA-800A 血液灌流机,选择 HA330 树脂血液灌流器,治疗时间 2 h/次。

1.3 相关指标检测

对照组及观察组治疗前后分别采静脉血 3 mL,

4000 r/min 离心 5 min 取上清,-20℃ 保存。  
化学发光法检测 IL-6、IL-8、TNF-α 水平(试剂购自西门子公司,应用 DPC 全自动发光仪检测指标,按要求操作);采静脉血立即送检验科检测血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、C 反应蛋白(CRP)等水平。  
1.4 统计学分析  
采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

经 CBP 联合 HP 治疗后 8 例患儿均存活。出院时,患儿溶血均得到控制,尿量正常,尿检正常者 4 例,仍有蛋白尿和/或血尿者 4 例,随访 3 例恢复正常,1 例仍有蛋白尿。HUS 组治疗前 Hb、PLT、BUN、SCr、ALT、AST、CK、CKMB、CRP 水平与对照组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),治疗后与对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);HUS 组治疗前及治疗后 IL-6、IL-8、TNF-α 水平与对照组比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)。HUS 组治疗后 Hb、PLT 水平明显回升,IL-6、IL-8、TNF-α、BUN、SCr、ALT、CK、CRP 水平下降,较 HUS 组治疗前差异有统计学意义(*P*<0.05);而 AST、CKMB 水平较治疗前下降,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组实验室检测指标 (n=8,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | Hb<br>(g/L)         | PLT<br>( $\times 10^9/L$ ) | BUN<br>(mmol/L)        | SCr<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | ALT<br>(IU/L)      | AST<br>(U/L)         | CK<br>(IU/L)        | CKMB<br>(U/L)      | IL-6<br>(pg/mL)        | IL-8<br>(pg/mL)         | TNF-α<br>(pg/mL)       | CRP<br>(mg/L)          |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组   | 121±10              | 111.3±27.5                 | 5.3±0.8                | 8±10                         | 43±11              | 50±10                | 64±12               | 27±9               | 4.9±1.0                | 5.5±0.8                 | 6.2±1.0                | 3.0±2.5                |
| HUS 组 |                     |                            |                        |                              |                    |                      |                     |                    |                        |                         |                        |                        |
| 治疗前   | 59±11 <sup>a</sup>  | 23.8±2.9 <sup>a</sup>      | 34.8±10.7 <sup>a</sup> | 308±30 <sup>a</sup>          | 63±28 <sup>a</sup> | 255±114 <sup>a</sup> | 106±47 <sup>a</sup> | 95±43 <sup>a</sup> | 13.3±1.9 <sup>a</sup>  | 15.1±1.4 <sup>a</sup>   | 12.6±2.2 <sup>a</sup>  | 53.6±39.8 <sup>a</sup> |
| 治疗后   | 101±17 <sup>b</sup> | 103.9±21.2 <sup>b</sup>    | 5.5±3.0 <sup>b</sup>   | 82±27 <sup>b</sup>           | 44±20 <sup>b</sup> | 93±33                | 58±26 <sup>b</sup>  | 69±24              | 7.5±1.7 <sup>a,b</sup> | 9.0±1.34 <sup>a,b</sup> | 9.3±1.4 <sup>a,b</sup> | 4.7±3.4 <sup>b</sup>   |

a:与对照组比较,*P*<0.05;b:与治疗前比较,*P*<0.05

3 讨论

临床上根据有无腹泻,将 HUS 分为腹泻后 HUS 和无腹泻 HUS,其发病机制目前尚未阐明,但毛细血管内皮细胞损伤是其共同的致病途径。腹泻后 HUS 常见致病因素为细菌毒素,大肠杆菌在肠道内产生内毒素主要有两种:一种是志贺类毒素(Shiga

toxin,Stx),是导致微血管内皮细胞损伤的主要因素,可导致内皮细胞损伤或死亡<sup>[3-5]</sup>或引起血栓形成<sup>[6]</sup>。另一种为细菌脂多糖(lipopolysaccharide,LPS),LPS 以及一些细胞因子(TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8等),均可增强 Stx 的细胞毒作用,尤其是 LPS,本身就有损伤内皮细胞的作用<sup>[5]</sup>,还可以刺激内皮细胞表达黏附分子,从而增加中性粒细胞等炎性细胞对内皮细胞的黏附作用。另外,研究表明约 60%

无腹泻 HUS 患者的发病与遗传或获得性的基因突变致使大量补体调控因子的失衡有关<sup>[7-9]</sup>。

总之,内皮细胞损伤、炎症介质释放、免疫调节紊乱、凝血系统激活等在 HUS 发病中起到重要作用。其发病过程中多种有害物质,如 Stx、LPS、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、C<sub>3a</sub>、C<sub>5a</sub>、P 选择素、血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)、vWF 多聚体等参与其中,其多为中大分子物质。CBP 利用超滤、弥散及对流方式,在清除水分的同时也能非选择性地持续清除中小分子量、水溶性、不与蛋白或血浆等其他成分结合的物质。CBP 可无选择性地清除代谢毒素、细胞因子、PAF、白三烯、选择素、内毒素、补体活化产物等分子量小于 50 kD 的物质<sup>[10]</sup>,尚可改善免疫细胞的低反应状态、平衡凝血与纤溶紊乱,还能修复内皮细胞<sup>[11]</sup>。HA330 灌流器专为救治危重病人而设计,通过吸附原理,对水溶性、脂溶性及与蛋白结合的物质均有较好的清除作用,主要吸附多种内源性或外源性、分子量在 500 到十几万 D 的中大分子毒素和炎症介质<sup>[12]</sup>。二者合用可加强中大分子有害物质的清除。本研究中 8 例 HUS 患儿经 CBP 联合 HP 治疗后,血清 CRP、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平降低,Hb、PLT 水平明显回升,提示炎症反应、溶血、血小板破坏得到有效控制。分析 CBP 联合 HP 治疗 HUS 的可能机制是:清除 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等前炎性细胞因子,阻止二级炎症因子的释放;清除 C<sub>3a</sub>、C<sub>5a</sub> 等补体片段,从而抑制补体替代途径级联放大反应;清除 PAF、vWF 多聚体等,抑制血小板聚积;清除细菌内毒素,如 LPS、Stx 等,阻止其对炎性细胞的激活及对内皮细胞的损伤。

另外,CBP 能迅速纠正水电解质和酸碱失衡,维持内环境稳定,保护心、肝、肾、肺等器官,以及稳定血流动力学等多方面功能<sup>[11,13]</sup>。HP 能吸附多种有害物质,但灌流器易出现饱和现象,且对维持内环境稳定不及 CBP。本研究中 8 例 HUS 患儿中有 5 例伴多脏器受累,经 CBP 联合 HP 治疗后患儿均存活,临床表现得到显著改善,血 BUN、SCr、ALT、CK 水平显著下降;血 AST、CKMB 水平治疗后也有下降,但与治疗前比较差异无统计学意义,可能与样本数少有关。提示治疗后患儿心、肝、肾功能均得到有效改善。可见,将 CBP 和 HP 联合应用,可以取长补短,既能较好地清除血中各种毒物,又可以维持内环境的相对稳定,保护重要脏器,减少多器官功能衰竭的发生、发展,降低病死率。

综上,CBP 联合 HP 治疗儿童 HUS 能迅速清除致病因子,又能持续清除炎症介质和毒素,改善内皮细胞功能,逆转多脏器功能障碍,重建机体免疫系统稳态,为下一步救治赢得时间、创造条件,是治疗 HUS 的一种有效方法。但 HUS 发病机制尚未完全阐明,且血液净化治疗 HUS 仅见少数严重病例报道,其疗效及治疗机制有待于大样本的前瞻性随机对照临床研究,从而获得循证医学的证据。

## [参 考 文 献]

- [1] 赵季琳.溶血尿毒综合征[M]//胡亚美,江载芳.诸福堂实用儿科学(下册).第7版.北京:人民卫生出版社,2002:1659-1662.
- [2] Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, Solana MJ, del Castillo J, Ballester Y, et al. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 843-849.
- [3] Psotka MA, Obata F, Kolling GL, Gross LK, Saleem MA, Satchell SC, et al. Shiga toxin 2 targets the murine renal collecting duct epithelium[J]. Infect Immun, 2009, 77(3): 959-969.
- [4] Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(11): 2231-2240.
- [5] Ståhl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome [J]. Blood, 2011, 117(20): 5503-5513.
- [6] George JN, Terrell DR, Swisher KK, Vesely SK. Lessons learned from the Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry[J]. J Clin Apher, 2008, 23(4): 129-137.
- [7] Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP [J]. Br J Haematol, 2008, 143(3): 336-348.
- [8] Provaznikova D, Rittich S, Malina M, Seeman T, Marinov I, Riedl M, et al. Manifestation of atypical hemolytic uremic syndrome caused by novel mutations in MCP[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(1): 73-81.
- [9] Johnson S, Waters A. Is complements a culprit in infection-induced forms of haemolytic uraemic syndrome? [J]. Immunobiology, 2011, 26. [Epub ahead of print].
- [10] 王质刚.血液净化新概念:血液净化理论与技术的新进展[J].中国血液净化,2008,7(2): 59-60.
- [11] Chen ZH, Liu ZH, Yu C, Ji DX, Li LS. Endothelial dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: improved by continuous blood purification therapy[J]. Int J Artif organs, 2007, 30(5): 393-400.
- [12] Tsuchida K, Yoshimura R, Nakatani T, Takemoto Y. Blood purification for critical illness: cytokines adsorption therapy[J]. Ther Apher Dial, 2006, 10(1): 25-31.
- [13] 朱颖,董扬,徐达良,江家云,徐媛.连续性血液净化在儿童危重症中的应用[J].中国当代儿科杂志,2012,14(2):147-149.

(本文编辑:邓芳明)