

· 实验研究 ·

连续性血液透析滤过治疗肠穿孔 腹膜炎 SIRS 幼猪疗效观察

龚敬宇¹, 陆国平¹, 董焱然², 陆铸今¹, 张灵恩¹

(复旦大学附属儿科医院 1. 重症监护室; 2. 外科, 上海 200032)

【摘要】目的 全身炎症反应综合征(SIRS)是各种原因引起多脏器功能障碍综合征的共同通路,目前临床缺乏有效的治疗措施。该研究旨在对肠穿孔腹膜炎诱导的 SIRS 幼猪行早期连续性血液透析滤过,观察 SIRS 动物的体温、心率、呼吸、血压、血气分析和外周血细胞计数,为临床治疗提供实验依据。**方法** 12 只上海种小白猪,体重 7~9 kg,雌雄不限。随机分为 2 组:对照组($n=6$);治疗组($n=6$,连续性血液透析滤过, CVVHDF)。以盲肠穿孔术诱导 SIRS,造模成功后治疗组行 CVVHDF 6 h,血流速度 20 mL/min,透析液速度 600 mL/h,置换液速度 300 mL/h,零平衡。于动物基础状态、成模时、成模后 2, 4, 6 h 分别记录两组动物的心率、呼吸、血压、体温、外周血细胞计数和血气分析结果。**结果** 所有动物经造模后均出现心率、呼吸频率上升,血压、动脉血氧分压、白细胞计数下降。成模时对照组动物心率和呼吸增快在 6 h 内持续保持较高水平;治疗组动物成模 2 h 后心率下降,6 h 后呼吸频率下降与对照组相比差异有显著性, $P<0.05$ 。对照组动物成模 4 h 后平均动脉压下降,与治疗组比较差异有显著性, $P<0.05$ 。两组动物成模后动脉血氧分压均较基础状态降低,6 h 内对照组动物保持低水平,治疗组动物动脉血氧分压有上升趋势,但组间差异无显著性。实验中动物体温及外周血细胞计数变化组间比较差异无显著性。**结论** 早期 CVVHDF 可稳定肠穿孔腹膜炎诱导的 SIRS 幼猪血流动力学,改善血氧分压,可能对改善疾病预后有益。
[中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 237-240]

【关键词】 腹膜炎; 全身炎症反应综合征; 连续性血液透析滤过; 幼猪

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)03-0237-04

Therapeutic effect of continuous veno-venous hemodiafiltration on systemic inflammatory response syndrome induced by cecum perforate peritonitis in piglets

GONG Jing-Yu, LU Guo-Ping, DONG Kui-Ran, LU Zhu-Jin, ZHANG Ling-En. Intensive Care Unit, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China (Lu G-P, Email: luxy2005@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective Most of the therapeutic strategies for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is not effective. This study was to investigate the effect of continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) on SIRS induced by cecum perforate peritonitis in piglets. **Methods** Twelve piglets (weighing 7-9 kg) were randomly divided into two groups: control and CVVHDF ($n=6$). The piglets of both groups were subjected to a cecum puncture to induce peritonitis which caused SIRS. After SIRS occurred the piglets of the CVVHDF group immediately received the CVVHDF therapy for 6 hrs, with a blood flow rate of 20 mL/min, a replacement rate of 300 mL/h, and a dialysis rate of 600 mL/h. The heart rate (HR), mean artery blood pressure (MABP), respiratory rate (RR), arterial blood gas analysis and blood cells count were measured and recorded at baseline and onset of SIRS, and 2, 4 and 6 hrs after SIRS occurred. **Results** When SIRS occurred, the HR and RR increased and the MABP, artery oxygen pressure (PaO_2) and the count of white cells decreased in both groups. The HR of the CVVHDF group decreased significantly at 2 hrs ($P<0.05$) and remained lower until 6 hrs after CVVHDF therapy ($P<0.01$) compared with that of the control group. The RR of the CVVHDF group was significantly lower than that of the control group 6 hrs after CVVHDF therapy ($P<0.05$). The MABP of the CVVHDF group increased significantly 4 and 6 hrs after therapy compared with that of the control group ($P<0.01$, $P<0.05$ respectively). There were no significant differences in temperature, PaO_2 and blood cells count between the two groups during the experiment. **Conclusions** CVVHDF has a positive effect on hemodynamics in piglets with SIRS induced by cecum perforate peritonitis.
[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(3): 237-240]

Key words: Peritonitis; Systemic inflammatory response syndrome; Continuous veno-venous hemodiafiltration; Piglets

[收稿日期] 2006-11-07; [修回日期] 2007-02-24

[作者简介] 龚敬宇, 女, 在读硕士, 主治医师。主攻方向: 小儿急救。

[通讯作者] 陆国平, 主任医师, 复旦大学附属儿科医院重症监护室, 邮编: 200032。

目前已经明确全身炎症反应综合征/脓毒症(SIRS/SEPSIS)与多脏器功能障碍综合征(MODS)存在关系。严重的感染、创伤可以导致机体释放大炎症介质,超出机体代偿能力,发生过度炎症反应SIRS,引起广泛组织细胞损伤,最终导致MODS^[1]。目前尚缺乏有效治疗。研究表明连续性血液净化可以非选择性清除大量炎症介质,稳定血流动力学状态,可能改善SIRS/MODS的预后^[2]。盲肠穿孔术通过手术创伤和肠内容物所致腹腔感染两大始动因素诱导SIRS发生,与临床上肠穿孔发病类似。本研究的目的是通过对肠穿孔腹膜炎诱导的SIRS幼猪进行早期连续性血液透析滤过(CVVHDF)治疗,观察其是否能改善肠穿孔导致的SIRS的临床表现,从而改善重症肠穿孔病例的预后。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

12头上海小白猪(由上海嘉定实验动物养殖场提供),体重7~9 kg,雌雄不限,随机分为对照组($n=6$)和治疗组($n=6$)。采用盲肠穿孔术建立SIRS模型。造模成功后对照组动物不做任何干预措施,观察6 h,治疗组即刻使用金宝公司Hospal血液净化机行CVVHDF,滤器采用金宝M60膜。肝素维持活化凝血时间(ACT)于170~250 s之间。透析液速度600 mL/h,置换液速度300 mL/h,血流速度20 mL/min,零平衡,持续进行6 h。

1.2 模型制作

术前氯胺酮30 mg/kg肌注麻醉,建立耳缘静脉通路氯胺酮每小时10 mg/kg维持麻醉。连接Philips医学监护仪,分离一侧颈内静脉留置导管行中心静脉压监测且给予乳酸林格氏液每小时10 mL/kg输注;左侧股动脉留置行有创动脉血压监测;左侧股静脉留置8F单针双腔管行CVVHDF。置管结束动物稳定30 min为基础状态。所有动物记录基础状态各参数后行盲肠穿孔术,于右下腹做垂直切口逐层分离皮肤、皮下组织,打开腹腔,在盲肠最游离端作一直径为1 cm的孔,腹腔内涂抹肠内容物,将盲肠放回腹腔原位,逐层关闭腹腔。

1.3 动物SIRS标准

参照动物SIRS诊断标准^[3]并结合本实验特点制定幼猪SIRS诊断标准:①直肠温度下降或上升超过基础值至少0.8℃;②心率大于基础值至少2倍;③呼吸频率大于基础值至少2倍或呼气末二氧化碳分压小于基础值75%;④外周血白细胞计数大于基

础值2倍或小于基础值50%,分叶核总数大于10%。满足以上条件中至少两项认为造模成功。

1.4 观察指标

两组动物分别于基础状态、成模时、成模后2, 4, 6 h记录心率(HR)、呼吸(RR)、平均动脉血压(MABP)、中心静脉压(CVP)、采血测血气分析、外周血细胞计数。

1.4.1 动脉血气 丹麦ABL700血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO_2)和二氧化碳分压(PaCO_2)。

1.4.2 外周血细胞计数 美国CELL-DYN 1700全血细胞分析仪行外周血细胞计数。

1.5 统计方法

采用Stata6.0软件行数据统计分析,结果以均数±标准差表示,每一时点两组间比较采用两独立样本均数的 t 检验,同组各时点比较采用配伍组设计资料的方差分析。组间率的比较采用四格表确切概率计算法。 $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 实验结果

12只幼猪经手术诱导后于4~6 h内出现体温改变,心率、呼吸频率上升,血压、动脉血氧分压、外周血白细胞计数下降,达到SIRS模型标准。以体温和外周血白细胞计数改变最为明显。治疗组经过连续性血液透析滤过后心率、呼吸、血压等结果均有好转与对照组相比有统计学差异。

2.1 对体温的影响

对照组幼猪基础状态平均体温与治疗组无统计学差异,经肠穿孔造模后对照组2头幼猪出现体温下降 $>0.8^\circ\text{C}$,4头体温上升 $>0.8^\circ\text{C}$,达到成模标准;2头于成模后4 h体温恢复,2头于成模后6 h恢复。治疗组3头幼猪体温下降 $>0.8^\circ\text{C}$,3头体温上升 $>0.8^\circ\text{C}$,达到成模标准;3头于成模后4 h体温恢复,1头于成模后6 h恢复。成模后4 h,6 h两时点体温恢复率以四格表确切概率计算法进行组间统计学检验,均 $P>0.05$,未检出统计学差异。

2.2 对心率、血压、中心静脉压的影响

12头幼猪诱导成模后均出现心率上升,对照组基础状态、成模时与治疗组比较无统计学差异。成模后2 h治疗组心率开始下降,对照组持续保持较高水平。2 h,4 h,6 h组间比较,差异具有统计学意义。

所有动物诱导成模后平均动脉压均有明显下降,对照组动物基础状态和成模时平均动脉压与治疗组比较无统计学差异。经CVVHDF治疗4 h治疗

组血压上升与对照组比较,差异有统计学意义 $P < 0.01$ 。6 h 两组比较,差异仍有统计学意义 $P < 0.05$ 。两组动物各时点中心静脉压比较差异无统计学意义。见表1。

2.3 对呼吸、血氧分压、二氧化碳分压的影响

所有动物诱导成模后均有呼吸频率增快,血氧分压下降。基础状态和成模时,对照组动物呼吸和血氧分压与治疗组比较差异无统计学意义。实验过程中对照组动物呼吸频率维持于较高水平,血氧分压维持于低水平,治疗组动物则于 CVVHDF 后 2 h 呼吸频率即下降,6 h 与对照组比较差异有显著性, $P < 0.01$ 。治疗组血氧分压于治疗 2 h 有上升趋势,但组间比较未检出统计学意义。二氧化碳分压两组

动物于整个实验过程中有下降趋势,组间比较无统计学差异。见表2。

2.4 对外周血细胞计数的影响

两组动物诱导成模后白细胞计数均有下降,且均于成模后 4 h 开始恢复。两组各时点间比较无统计学差异,红细胞计数两组动物组间组内各时点间比较无统计学差异。对照组血小板计数于基础状态、成模时、成模后 6 h 以配伍组方差分析方法行组内比较, $P < 0.05$;治疗组基础状态、成模时、6 h 行组内比较, $P > 0.05$,实验中尽管治疗组血小板计数有下降趋势但是组间组内各时点比较均无统计学差异。见表3。

表1 动物体温、心率、血压、中心静脉压变化

指标	分组	基础	成模	2 h	4 h	6 h
T(℃)	对照组	38.5 ± 0.7	38.6 ± 1.6	38.6 ± 2.3	38.7 ± 2.0	38.5 ± 1.8
	CVVHDF	38.7 ± 1.1	38.5 ± 1.5	37.9 ± 1.3	37.4 ± 1.9	37.3 ± 1.2
HR (次/min)	对照组	162.0 ± 21.4	217.0 ± 61.0	228.2 ± 45.6	233.0 ± 40.1	228.4 ± 34.1
	CVVHDF	147.8 ± 41.5	177.0 ± 22.6	157.2 ± 12.6 ^a	141.2 ± 20.7 ^b	140.2 ± 17.2 ^b
MABP (mmHg)	对照组	99.6 ± 18.7	88.4 ± 12.2	81.2 ± 18.8	78.0 ± 12.0	85.0 ± 11.0
	CVVHDF	98.4 ± 5.1	88.6 ± 7.2	93.4 ± 4.9	100.0 ± 6.2 ^b	102.0 ± 7.1 ^a
CVP (mmHg)	对照组	7.8 ± 1.5	8.4 ± 1.1	8.4 ± 1.1	8.4 ± 1.1	8.4 ± 1.1
	CVVHDF	8.0 ± 1.6	7.4 ± 1.1	7.4 ± 1.1	7.6 ± 1.1	8.4 ± 1.1

a $P < 0.05$; b $P < 0.01$

表2 动物呼吸、动脉血氧分压、二氧化碳分压变化

指标	分组	基础	成模	2 h	4 h	6 h
RR (次/min)	对照组	41.4 ± 18.5	94.4 ± 20.6	97.0 ± 15.5	90.0 ± 21.4	90.4 ± 14.4
	CVVHDF	45.6 ± 7.1	97.2 ± 17.0	81.2 ± 7.8	70.8 ± 9.7	62.2 ± 7.3 ^a
PaO ₂ (mmHg)	对照组	86.1 ± 8.5	75.0 ± 14.2	76.4 ± 11.1	78.5 ± 14.2	78.9 ± 12.7
	CVVHDF	87.5 ± 14.4	73.2 ± 12.5	84.3 ± 15.2	96.2 ± 18.5	98.9 ± 14.9
PaCO ₂ (mmHg)	对照组	36.16 ± 6.0	30.9 ± 6.0	29.9 ± 5.1	27.1 ± 4.9	27.4 ± 3.2
	CVVHDF	36.04 ± 5.3	30.9 ± 7.3	31.5 ± 4.0	29.2 ± 3.9	27.8 ± 2.4

a $P < 0.05$

表3 动物外周血白细胞、红细胞、血小板计数变化

指标	分组	基础	成模	2 h	4 h	6 h
WBC(×10 ⁹ /mL)	对照组	22.0 ± 7.8	5.6 ± 1.9	5.1 ± 1.4	6.9 ± 2.3	7.9 ± 2.9
	CVVHDF	25.7 ± 7.7	8.6 ± 3.4	8.2 ± 3.0	10.7 ± 5.6	11.3 ± 5.7
RBC(×10 ¹² /mL)	对照组	4.9 ± 0.8	5.3 ± 1.0	5.3 ± 0.9	5.4 ± 0.6	5.2 ± 0.4
	CVVHDF	4.6 ± 0.6	5.1 ± 1.1	4.6 ± 1.5	4.1 ± 0.7	4.5 ± 0.8
PLT(×10 ⁹ /mL)	对照组	388.6 ± 137.5	500.8 ± 293.4	512.4 ± 267.1	476.4 ± 274.2	418.0 ± 184.9
	CVVHDF	480.0 ± 118.3	475.4 ± 157.8	382.0 ± 171.9	381.4 ± 124.5	339.4 ± 159.6

3 讨论

近30年来,连续性血液净化技术不断发展,由于其稳定的血流动力学以及非选择性清除大量炎症

介质的特点^[4],成人中已被较广泛地用于救治由创伤、感染等各种原因导致的 SIRS/MODS^[5]。近年的研究多集中于高容量血液滤过,大量的动物实验和临床研究证实其能更有效地清除炎症介质^[6],改善危重患者的氧合^[7]、稳定血流动力学^[8]、改善脓毒

症患者的免疫紊乱状态^[9]。同时,对内皮细胞功能的恢复有帮助^[10]。然而由于治疗本身的创伤性及风险使其在无肾功能异常病患中的治疗还未得到认同。儿童中由于其特定的生理状态无法达到高容量血液滤过所要求的血流速度和置换剂量,更使其应用受到限制。目前主要用于中毒、原发和各类继发性肾功能衰竭,对于 SIRS/SEPSIS 及 MODS 的治疗尚缺乏足够有效的前瞻性、随机对照试验证据^[11]。

肠穿孔腹膜炎是小儿外科常见的危重症,延迟治疗将导致 SIRS 甚至 MODS,死亡率明显增加^[12]。连续性血液透析滤过将透析与滤过相结合,加强了中小分子物质的清除,同时新型的高分子合成膜生物相容性好,且具有一定的吸附作用可加强对大分子物质的清除。早期使用可望阻断 SIRS 的发展,改善病患的预后。故本实验采用连续性血液透析滤过治疗肠穿孔腹膜炎诱导的 SIRS 幼猪,探讨其疗效,为临床对该类病人实施早期干预提供依据。进一步为临床治疗各类原因导致的 SIRS/MODS 提供依据。本研究采用的盲肠穿孔术是在以往盲肠结扎穿孔术^[13]的基础上加以改进,更符合临床肠穿孔病例的发生。同时选用幼猪为实验对象,是由于其心肺功能状态与儿童更为接近。

本研究对 6 头肠穿孔腹膜炎诱导的 SIRS 幼猪行 CVVHDF,无 1 例出现低血压、出血倾向。提示该项治疗是安全的。结果表明 CVVHDF 对 SIRS 动物的体温恢复在组间比较并无优势。但是明显改善 SIRS 动物的心率和血压,稳定血流动力学状态,考虑与炎症因子的清除有关。值得一提的是对照组在成模后 6 h 也观察到平均动脉压的上升但是未观察到持久的改善。尽管血氧分压组间未检出统计学差异(可能与样本量等因素有关),但是可以看出治疗组随着 CVVHDF 的治疗,动脉血氧分压有明显改善,其原因考虑与炎症因子清除、组织间质水肿减轻、循环状态好转有关。

动物成模后白细胞计数均有明显下降,4 h 后开始恢复,组间变化基本一致,提示 CVVHDF 本身对白细胞无明显影响。红细胞计数在组间组内均无统计学差异,提示 CVVHDF 对红细胞计数无明显影响。虽然治疗组血小板有进行性下降趋势,但是无论是组内还是组间均未检出统计学差异,因此尚无

证据表明 CVVHDF 对血小板有影响。

本研究结果提示 CVVHDF 对改善早期 SIRS/SEPSIS 患者的血流动力学有效,而无明显的副作用。研究初步证实了 CVVHDF 可以改善肠穿孔腹膜炎导致的 SIRS/SEPSIS 临床表现,但是由于条件限制,本实验尚有一定的局限性,如观察时间偏短,可能未观察到长期副作用,其次动物例数偏少。因此尚需更大量、更全面的研究以阐明其有效性和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] 马朋林. 全身炎症反应综合征发生机制及临床干预[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(8): 599-601.
- [2] 黎磊石, 季大玺. 连续性血液净化[M]. 南京: 东南大学出版社, 2004, 194-196.
- [3] 毛宝龄, 钱桂生, 陈正堂. 急性呼吸窘迫综合征[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 237.
- [4] Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Benello M, Bordoni V, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis[J]. Artificial Organs, 2003, 27(9): 792-801.
- [5] Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients[J]. Nephrol Dialysis Transplant, 2001, 16(5): 67-72.
- [6] 孙惠力, 甘华. 不同连续性血液净化技术对炎症介质的影响[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2003, 23(4): 391-393.
- [7] DiCarlo JV, Alexander SR, Agarwal R, Schiff J. Continuous venovenous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy[J]. Pediatr Ther, 2003, 25(10): 801-805.
- [8] Iakovleva II, Timokhov VS, Pestriakov EV, Moroz VV, Muravev OB, Sergeev AIU. Acute lung injury syndrome and hemodiafiltration[J]. Anesteziol Reanimatol, 2001, 5(6): 15-18.
- [9] 余晨, 刘志红, 郭啸华, 陈朝红, 季大玺, 黎磊石. 连续性血液净化治疗全身炎症反应综合征及脓毒症机体免疫功能的影响[J]. 肾脏病与肾透析移植杂志, 2003, 12(1): 2-9.
- [10] 陈朝红, 刘志红, 余晨, 季大玺, 黎磊石. 连续性血液净化对全身炎症反应综合征及脓毒症患者内皮细胞功能的影响[J]. 肾脏病与肾透析移植杂志, 2003, 12(5): 461-464.
- [11] Bock KR. Renal replacement therapy in pediatric critical care medicine[J]. Curr Opin Pediatr, 2005, 17(3): 368-371.
- [12] 王丽杰, 赵亚娟, 刘春峰. 小儿危重病与胃肠功能障碍关系探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 134-136.
- [13] 胡森, 盛志勇, 薛立波, 周宝桐, 陆江阳, 晋桦, 等. 多器官功能障碍综合征动物模型的系列研究[J]. 解放军医学杂志, 1996, 21(1): 5-9.

(本文编辑: 吉耕中)