

· 临床研究 ·

连续性肾脏替代治疗毒蛇咬伤致多器官功能障碍的临床研究

廖汪洋[#], 刘琼[△]

(重庆医科大学附属第一医院中心 ICU 400016)

摘要:目的 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)对毒蛇咬伤致多器官功能障碍(MODS)患者的治疗效果。方法 回顾性分析 2002~2010 年本科收治的 83 例毒蛇咬伤致 MODS 病例,将其分为 CRRT 治疗组和非 CRRT 治疗组,酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 的水平,比较两组患者血气分析、电解质、肾功能、肝功能及预后转归的结果。结果 CRRT 治疗组患者治疗后患者血清炎症因子水平明显下降($P < 0.05$),而非 CRRT 治疗组改变不明显($P > 0.05$),两组治疗后血清炎症因子水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);CRRT 治疗组治疗后血气分析、血电解质水平及肝、肾功能较非 CRRT 治疗组有明显改善($P < 0.05$),总体治愈率也明显高于非 CRRT 治疗组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 毒蛇咬伤致 MODS 患者及时行 CRRT 治疗对清除炎症因子,纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,改善肝肾功能效果明显,对改善 MODS 患者预后有显著作用。

关键词:多器官功能障碍;连续性肾脏替代治疗;毒蛇咬伤;炎症因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.027

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)32-3280-03

The clinical study of the continuous renal replacement therapy on multiple organ dysfunction syndrome caused by venomous snake bite

Liao Wangyang[#], Liu Qiong[△]

(Department of ICU, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of continuous renal replacement therapy(CRRT) in patients with multiple organ disorder syndrome(MODS) caused by venomous snake bite. **Methods** 83 cases of MODS caused by venomous snake bite were divided into CRRT treatment group and non CRRT treatment group. Plasma levels of IL-1, IL-6, and TNF- α were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) before and after CRRT, and the outcomes of blood gas analysis, level of electrolytes, renal function and liver function were also detected. **Results** Plasma levels of TNF- α , IL-1, IL-6 were significantly decreased in CRRT treatment group compared with the baseline values before CRRT ($P < 0.05$), while there was no significant change in non CRRT treatment group. The levels of TNF- α , IL-1, IL-6 after CRRT in CRRT treatment group were lower than those in non CRRT treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** CRRT has significant role in clear inflammatory cytokines and make a prognostic improve merit for the venomous snake bite patients with multiple organ failure by venomous snake bite.

Key words: multiple organ failure; continuous renal replacement therapy; venomous snake bite; inflammatory factor

毒蛇咬伤后若不及时处理或处理不当,患者会很快出现急性肾衰竭及多脏器功能障碍(MODS),病情进展快,死亡率极高。连续肾脏替代治疗(CRRT)是近年来治疗 MODS 患者新的治疗手段之一,此技术在蛇咬伤患者的应用报道很少。近 6 年中本院用 CRRT 来治疗重症毒蛇咬伤致 MODS 患者取得了满意的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本科 2002~2010 年共收治毒蛇咬伤致 MODS 患者 83 例,其中男 61 例,女 22 例,平均年龄(46.8 \pm 9.6)岁;所有患者均发生不同程度的 MODS,发生时间最短为毒蛇咬伤后 7 h,最长为咬伤后 22 h,平均 11.2 h;其中合并呼吸衰竭需辅助呼吸 10 例、心肌损害 67 例、肝功能受损 72 例,均伴有少尿或无尿,不同程度的肝功能损害及严重的水、电解质和酸碱平衡紊乱。

1.2 分组与治疗方法

1.2.1 分组 83 例患者分为非 CRRT 治疗组(32 例)和 CRRT 治疗组(51 例)。两组患者均给予传统的治疗方案:(1)伤口切开冲洗和蛇药外敷;(2)抗蛇毒血清治疗;(3)纠正水电解质平衡紊乱;(4)呼吸机辅助呼吸及循环支持治疗;(5)营养

支持治疗;(6)抗生素预防感染;(7)甘露醇与激素、呋塞米交替使用预防和治疗脑水肿。CRRT 治疗组在传统治疗的基础上给予 CRRT 治疗。

1.2.2 CRRT 治疗方法 (1)CRRT 治疗组患者均采用 Seldinger 技术行中心静脉置管,建立 2 条静脉血管通路,本研究病例均行股静脉置管,血液从患者深静脉流出以血泵驱动经血滤器后从三腔管的静脉端回流患者体内。所有患者均使用 Baxter BM25 连续性血液净化系统,血泵流速 150~250 mL/min。心脏和血滤器处等高,滤液速度大约为 2.6 L/h。(2)抗凝剂的使用:对于凝血机制正常的患者采用普通肝素抗凝,首剂量 800 U,维持量 400 U/h;伴有轻度出血倾向者,用低分子肝素,开始予 0.1 mL,每 4 h 追加 0.1 mL 或不追加;伴有严重出血倾向给予无肝素治疗,每小时用生理盐水冲洗管道,以防堵塞。(3)治疗时间,滤过液量:所有患者一经确诊立即给予治疗,每次治疗持续 24~30 h,置换液总量 50~60 U,置换液流速 2 000~3 000 mL/h,根据患者病情调节脱水量。

1.2.3 炎症因子的测定 于 CRRT 治疗前及治疗后第 1 天分别取患者外周血 3 mL,1 500 g 离心 20 min,分离血浆后立

[△] 通讯作者, E-mail: liuqiong1966@126.com. [#] 现在重庆市第九人民医院妇科工作。

即用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平,试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司,严格按说明书步骤进行操作。

1.3 监测指标 监测并比较两组患者治疗前、后炎症因子的水平、血气分析、电解质、肾功能、肝功能的变化情况及治疗后的转归。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用自身配对 t 检验和 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后血清炎症因子水平的改变 与治疗前比较,试验组在治疗后血清中 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 水平均明显下降($P < 0.05$);与非 CRRT 治疗组相比,CRRT 治疗组患者治疗后血清中 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 水平下降水平更明显($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前、后血气分析的改变 CRRT 治疗组患者治疗前、后,动脉血二氧化碳分压(PCO₂)和动脉血氧分压

(PO₂)无明显变化($P > 0.05$),而血 pH 和 HCO₃⁻ 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后 pH 和 HCO₃⁻ 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗前、后血清炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	时间	TNF- α	IL-6	IL-1
CRRT 治疗组	治疗前	43.3 \pm 18.5	91.2 \pm 61.8	88.5 \pm 45.2
	治疗后	20.5 \pm 13.4* Δ	55.2 \pm 22.5* Δ	59.4 \pm 15.6* Δ
非 CRRT 治疗组	治疗前	46.5 \pm 17.7	93.5 \pm 58.1	86.2 \pm 46.7
	治疗后	40.8 \pm 25.6	84.6 \pm 49.8	80.6 \pm 41.2

*: $P < 0.05$,与非 CRRT 治疗组治疗后比较; Δ : $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 2 两组患者治疗前、后血气分析的结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	pH 值	PO ₂ (kPa)	PCO ₂ (kPa)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
CRRT 治疗组	治疗前	7.37 \pm 0.06	13.68 \pm 7.06	4.37 \pm 1.16	22.32 \pm 2.36
	治疗后	7.43 \pm 0.11* Δ	17.02 \pm 9.46	4.77 \pm 1.21	23.12 \pm 2.76* Δ
非 CRRT 治疗组	治疗前	7.36 \pm 0.07	13.57 \pm 7.03	4.34 \pm 1.09	21.89 \pm 2.74
	治疗后	7.39 \pm 0.13	16.98 \pm 9.47	4.82 \pm 1.22	22.83 \pm 2.33

*: $P < 0.05$,与非 CRRT 治疗组治疗后比较; Δ : $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前、后血电解质改变 CRRT 治疗组患者治疗前、后血电解质(K⁺、Na⁺、Cl⁻)水平无明显差异($P > 0.05$)。但是 CRRT 治疗组患者中治疗前有 21 例高血钾、12 例低血钾、4 例严重高钠、高氯血症患者,经治疗后得以纠正。两组患者治疗后血 K⁺ 浓度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前、后血电解质的结果比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	时间	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻
CRRT 治疗组	治疗前	5.5 \pm 0.6	135.3 \pm 7.0	101.0 \pm 5.9
	治疗后	4.2 \pm 0.4*	133.6 \pm 5.1	103.0 \pm 5.8
非 CRRT 治疗组	治疗前	5.4 \pm 0.5	135.4 \pm 7.1	102.1 \pm 5.6
	治疗后	3.9 \pm 0.4	134.9 \pm 7.4	103.4 \pm 5.5

*: $P < 0.05$,与非 CRRT 治疗组治疗后比较。

2.4 两组患者治疗前、后肾功能的改变 CRRT 治疗组患者治疗后,患者血尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)值均明显降低($P < 0.05$),而非 CRRT 治疗组患者治疗后血 BUN 和 Cr 值无明显改善($P > 0.05$);两组患者治疗后肾功能改善情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前、后肝功能的改变 CRRT 治疗组患者在治疗后肝功能谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和总胆红素(TB)值较治疗前均明显下降($P < 0.05$),而非 CRRT 治疗组患者肝功能在治疗前、后改善不明显($P > 0.05$);两组患者治疗后肝功能结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组患者治疗转归的比较 CRRT 治疗组 51 例患者,有

1 例因呼吸衰竭死亡、2 例放弃治疗,总共治愈 48 例,治愈率达 94.1%;而非 CRRT 治疗组 32 例患者有 21 例死亡,治愈率仅 21.9%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组患者治疗前、后肾功能的结果比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	时间	BUN	Cr
CRRT 治疗组	治疗前	36.9 \pm 7.6	475.3 \pm 91.3
	治疗后	8.2 \pm 1.3* Δ	265.6 \pm 33.7* Δ
非 CRRT 治疗组	治疗前	34.5 \pm 8.4	434.7 \pm 88.2
	治疗后	62.3 \pm 10.1	542.1 \pm 85.3

*: $P < 0.05$,与非 CRRT 治疗组治疗后比较; Δ : $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 两组患者治疗前、后肝功能的的结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TB (mmol/L)
CRRT 治疗组	治疗前	687.1 \pm 595.4	2 155.6 \pm 1 890.3	132.1 \pm 119.3
	治疗后	384.7 \pm 352.6* Δ	763.9 \pm 572.4* Δ	56.8 \pm 42.9* Δ
非 CRRT 治疗组	治疗前	720.4 \pm 688.7	2 155.6 \pm 1 890.3	131.7 \pm 116.6
	治疗后	564.9 \pm 437.4	1 270.9 \pm 821.6	97.4 \pm 25.5

*: $P < 0.05$,与非 CRRT 治疗组治疗后比较; Δ : $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨 论

尽管蛇咬伤患者致死的最主要原因是神经毒所致的神经-肌肉接头的冲动传递阻断致呼吸肌麻痹呼吸衰竭,但仍有大量患者死于伤后继发的 MODS^[1]。抗蛇毒血清虽然被公认为蛇

咬伤早期最有效的治疗药物,它可以中和游离蛇毒、降低蛇毒的吸收、避免重要脏器功能损害,但是抗蛇毒血清对已受损器官无保护作用,也不能减轻中毒症状^[2]。

本研究中所有蛇咬伤患者均发生程度不等的 MODS。而 MODS 的发生是全身炎症反应综合征(SIRS)逐渐加重的最终结果。国外已经有大量文献报道蛇毒中的金属蛋白酶以及磷脂酶 A2 能够导致机体产生大量的炎症因子^[3-5],实验证实其主要为 TNF- α 、IL-1、IL-6^[6-7],这些炎症因子协同参与蛇咬伤毒性反应的发病过程,促使 SIRS 的发生,血中二者升高越明显,患者病情越重,病死率越高^[8]。因此,对于重症蛇咬伤尤其是早期治疗不及时或者不彻底而致 MODS 患者,治疗的关键是减轻全身炎症反应,抑制激活的炎症细胞,从不同水平阻断其过度释放的炎性介质,控制 SIRS 进展,从而防治 MODS。应用细胞因子单克隆抗体以及抗细胞因子受体抗体阻断炎症反应,虽在实验室取得一定进展,但临床应用时均告失败^[9];特异性抗体和拮抗剂(TNF- α 抗体、STNFR、IL-1ra, sIL-1R 等)的应用也均未发现使病死率降低。CRRT 是近年来急重症领域最新成就之一,它以连续、缓慢清除水分和溶质的方式进行治疗,具有强大的对流、吸附作用,通过有效地吸附、对流、弥散等方式非选择性地清除促炎介质和抗炎介质降低其浓度,改善血流动力学、恢复单核细胞反应性,从而减轻 SIRS^[10]。本研究同样发现,两组患者治疗前血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平是显著增高的,而 CRRT 治疗组的患者治疗后 1 d 血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平较治疗前明显下降,同时临床症状及肝、肾功能等指标均有不同程度的改善,证实 CRRT 能够通过下调炎症递质,调控机体炎症反应过程,有效地改善 MODS 患者的预后。

毒蛇咬伤的患者合并急性肾衰竭尤为常见,若不及时有效处理,患者可短期内死亡,而治疗关键是要持续、平稳地纠正氮质血症及水、电解质紊乱^[11]。此时,提倡早期行 CRRT 治疗,本院的研究结果也证实,CRRT 治疗组患者在行 CRRT 治疗后仅 1 d,酸碱平衡以及电解质紊乱均得到有效的纠正,Cr 和 BUN 也较治疗前显著下降,肝功能也同时能够得到改善,说明 CRRT 可纠正电解质紊乱和代谢性酸中毒,改善肾功能,防止肾脏功能进一步损伤,同时在改善肝脏功能等方面也有十分显著的作用,达到短期又高效的治疗效果,这为其他的支持疗法创造条件,为患者提供了稳定、平衡的内环境,为进一步的成功抢救打下了坚实的基础。

目前临床上有多种可以选择的血液净化方式,但是对于蛇咬伤致 MODS 的患者,根据本院的研究结果,主张首选 CRRT。既往的研究显示间歇性血透在抢救危重患者中常会发生并低血压等^[12-13],妨碍机体多余液体的清除和内环境的稳定。与 IHD 相比,CRRT 具有以下优势:(1)血流动力学稳定;(2)更有利于纠正酸碱及电解质紊乱;(3)具有更高的溶质清除率;(4)可以清除体内更多的水分;(5)可以大量清除炎症介质;(6)更方便进行营养支持;(7)更符合生理状态等^[6],以上特点有利于危重患者度过急性期。本研究观察在 CRRT 治疗过程中患者的心率无明显改变,氧分压没有明显下降,血压影响也非常小,对于严重的体液过多以及对血压、心率控制要求很高的危重患者,必须在清除大量液体的同时还保持血流动力学的平稳,这时,CRRT 则能够提供很好的治疗环境,并能达到很好的治疗目的。

同时,本研究资料显示,治疗前两组基本情况相仿,但是两组治愈率有明显区别,这证实 CRRT 治疗重症毒蛇咬伤致

MODS 患者能明显缩短病程,提高抢救成功率,改善预后。

参考文献:

- [1] Alape GA, Yeo K, Wong HA, et al. Molecular cloning of a cardiotoxin structural gene from malayan spitting cobra [J]. *Toxicon*, 1996, 34(3): 369-380.
- [2] Theakston RD, Warrell DA. Antivenoms: a list of hyper-immune sera currently available for the treatment of envenoming by bites and stings [J]. *Toxicon*, 1991, 29(12): 1419-1470.
- [3] Moura-da-Silva AM, Butera D, Tanjoni I. Importance of snake venom metalloproteinases in cell biology: effects on platelets, inflammatory and endothelial cells [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(28): 2893-2905.
- [4] Cristina MF, Stella RZ, Juliana PZ, et al. Inflammatory effects of BaPl a metalloproteinase isolated from Bothrops asper snake venom: Leukocyte recruitment and release of cytokines [J]. *Toxicon*, 2006, 47(15): 549-559.
- [5] Zuliani JP, Fernandes CM, Zamuner SR, et al. Inflammatory events induced by Lys-49 and Asp-49 phospholipases A2 isolated from Bothrops asper snake venom: role of catalytic activity [J]. *Toxicon*, 2005, 45(3): 335-346.
- [6] Szold O, Ben-Abraham R, Weinbroum AA, et al. Antagonization of TNF attenuates systemic hemodynamic manifestations of envenomation in a rat model of *Vipera aspis* snakebite [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(5): 884-888.
- [7] Zamuner SR, Zuliani JP, Fernandes CM, et al. Inflammation Induced by Bothrops asper venom: release of proinflammatory cytokines and eicosanoids, and role of adhesion molecule5 in leukocyte infiltration [J]. *Toxicon*, 2005, 46(7): 806-813.
- [8] 夏成云,周京国,张国元,等.蜂螫伤中毒患者血清肿瘤坏死因子与血浆内皮素的变化及意义 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(7): 579-581.
- [9] Sachin SS, Amit PN, Gopal KA, et al. Using continuous renal replacement therapy to manage patients of shock and acute renal failure [J]. *J Emergencies Trauma Shock*, 2009, 2(1): 19-22.
- [10] Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(9): 521-529.
- [11] Palevsky PM, O'Connor T, Zhang JH, et al. Design of the VA/NIH acute renal failure trial network(ATN) study: intensive versus conventional renal support in acute renal failure [J]. *Clin Trials*, 2005, 2(5): 423-435.
- [12] 季大玺,谢红浪,黎磊石.连续性肾脏替代疗法在重症急性肾衰竭治疗中的应用 [J]. *中华内科杂志*, 1999, 38(12): 802-808.
- [13] 邓英辉,贾强.连续性肾脏替代治疗的研究进展及面临的问题 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(10): 615-617.