

## 连续性肾脏替代治疗对重症急性胰腺炎诱导的肠黏膜屏障功能的影响\*

沈清,甘华,李正荣<sup>△</sup>,李曼丽,杜晓刚

(重庆医科大学附属第一医院肾内科,重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)对重症急性胰腺炎(SAP)诱导的肠黏膜屏障功能障碍的影响。**方法** 选取 SAP 患者 78 例,根据治疗方案的不同,分为 CRRT 组 43 例,非 CRRT 组 35 例,监测 SAP 患者治疗前后 APACHE II 评分变化,比较两组间的病死率。分别在 CRRT 治疗 0、12、24、48、72 h 等不同时间点检测血清肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白(CRP)、血浆二胺氧化酶(DAO)和 D-乳酸的变化。**结果** 治疗后 24、72 h CRRT 组 APACHE II 评分分别为 10.2 $\pm$ 3.8、6.4 $\pm$ 2.6,较非 CRRT 组明显改善( $P<0.05$ ),病死率(18.6%)也明显下降。CRRT 组治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、DAO、D-乳酸水平下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而非 CRRT 组患者经常规治疗后,血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、DAO、D-乳酸水平与治疗前比较无明显变化( $P>0.05$ )。**结论** CRRT 治疗对 SAP 诱导的肠黏膜屏障功能障碍具有改善作用。

**[关键词]** 胰腺炎;肾替代治疗;乳酸;肠黏膜屏障功能;血清 DAO

**[中图分类号]** R495.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)26-3640-03

## Effects of continuous renal replacement therapy on intestinal mucosal barrier dysfunction induced by severe acute pancreatitis\*

Shen Qing, Gan Hua, Li Zhengrong<sup>△</sup>, Li Manli, Du Xiaogang

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

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of continuous renal replacement therapy (CRRT) on intestinal mucosal barrier dysfunction induced by severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** 78 patients with SAP were enrolled and randomized to receive two different study therapeutic regimens: CRRT plus routine therapy (CRRT group,  $n=43$ ) and routine therapy alone (non-CRRT group,  $n=35$ ). Changes in APACHE II score and mortality between the two groups were compared. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid were determined at 0, 12, 24, 48, 72 hours during CRRT therapy. **Results** The APACHE II score in the CRRT group decreased significantly along with a lower mortality when compared with those in the non-CRRT group ( $P<0.05$ ). The serum TNF- $\alpha$ , CRP, DAO and D-lactic acid levels with CRRT decreased significantly ( $P<0.05$ ), while no change in these substances was found with non-CRRT therapy ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** Intestinal mucosal barrier dysfunction is an established condition in SAP. CRRT is not only shows a protective effect on the intestinal mucosal barrier dysfunction induced by SAP.

**[Key words]** pancreatitis; renal replacement therapy; lactic acid; intestinal mucosal barrier; DAO

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种常见的危重急腹症,常因全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),多器官功能衰竭死亡<sup>[1]</sup>。最近研究发现肠黏膜屏障功能障碍与 SAP 的不良预后密切相关<sup>[2]</sup>;SAP 患者早期就可出现肠黏膜屏障功能障碍,从而促使肠道内细菌和毒素发生移位,炎性介质经通透性增高的肠黏膜进入血液循环,使机体出现 SIRS,最终引起多器官功能衰竭的发生<sup>[3]</sup>。连续性肾脏替代治疗(continuous replacement therapy, CRRT)已成为 SAP 综合治疗的有效手段之一<sup>[4]</sup>。但 CRRT 能否改善肠黏膜屏障功能障碍,减轻 SIRS 的发生,目前少见报道。本研究观察了 CRRT 治疗对 SAP 患者肠黏膜屏障功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 1 月至 2012 年 6 月在本院确诊为 SAP 的患者 78 例,其中男 47 例,女 31 例;年龄 23~76 岁,平均(47.3 $\pm$ 14.8)岁;病因包括胆源性 23 例、饮酒 18 例、高脂饮食 15 例、暴饮暴食 13 例、不明原因 9 例。SAP 的诊断参照 1992 年 Atlanta International Conference on Pancreatic Diseases 制订的标准,所有患者全部符合 SAP 诊断标准,除了有急

性胰腺炎的临床和生化改变,还具备下列条件之一者:局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿或胰腺脓肿);发生器官衰竭;且 APACHE II 评分大于或等于 8 分。SAP 患者按入院时间先后分为 CRRT 组 43 例(常规治疗+CRRT),非 CRRT 组 35 例(常规治疗)。CRRT 组在内科综合治疗基础上增加连续性肾脏替代治疗;非 CRRT 组仅接受内科综合治疗。两组患者在性别、年龄、APACHE II 评分、CT 评分等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。健康对照组 20 例,其中男 12 例,女 8 例,平均年龄(41.2 $\pm$ 10.8)岁。研究计划经本院伦理委员会通过,所有患者或家属签署知情同意书。

## 1.2 治疗方法

**1.2.1 常规治疗方法** 根据患者病情给予个体化治疗措施,如禁食,胃肠减压,抑制胃酸分泌,生长抑素抑制胰腺分泌及抗感染,营养支持等综合治疗;根据呼吸状况和血气分析结果,予以高流量面罩吸氧或机械通气,部分患者使用血管活性物质维持血压的稳定。

**1.2.2 连续性肾脏替代治疗** 采用中心静脉置管建立血管通路,采用连续性血液滤过模式(continuous hemofiltration, CHF),使用德国贝朗 CRRT 机, GambroAN69 聚砜膜血液滤

器,血流量为 200~300 mL/min,置换液流量为 4 000~6 000 mL/h,超滤量根据病情需要调整,采用普通肝素或低分子肝素抗凝,严重出血倾向者不使用肝素。治疗时间 24~72 h,根据病情重复 3~5 次。

**1.3 患者的病情观察** 在 CRRT 治疗前、后每 1 小时记录患者生命体征、神志、腹部体征等的变化;每天检测血常规、肾功能、淀粉酶(AMS)、脂肪酶、血气分析、电解质等的变化;动态进行 APACHE II 评分,观察病情的变化。

**1.4 血清细胞因子的检测** 按实验设计分别在 CRRT 治疗 0、12、24、48、72 h 等不同时间点采集患者和健康志愿者静脉血 10 mL,离心后留取血清,-80 °C 冰箱编号冷冻保存。检测包括:肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ , ELISA 法,购自 Sigma 公司)、C-反应蛋白(CRP, ELISA 法,购自南京凯基公司)、血浆二胺氧化酶(DAO, ELISA 法,购自南京建成公司)、D-乳酸(ELISA 法,购自南京建成公司)。操作步骤和方法参照产品说明书。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,多组资料比较采用 ANOVA 分析,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 APACH II 评分、血生化指标的变化** 两组患者治疗前 APACHE II 评分分别为(13.8 $\pm$ 4.5)、(14.1 $\pm$ 3.7)分,比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CRRT 组经治疗后,患者 APACH II 评分、血 AMS 逐渐下降,与治疗前比较差异均有显著意义( $P < 0.05$ );而非 CRRT 组患者经常规治疗后,APACH II 评分,血淀粉酶虽较治疗前有所下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**表 1 2 组患者治疗前后 APACH II 评分、AMS 的变化( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	APACH II 评分(分)	AMS(U/L)
CRRT 组		
治疗前	13.8 $\pm$ 4.5	975.6 $\pm$ 424.3
治疗 24 h	10.2 $\pm$ 3.8 <sup>a</sup>	621.9 $\pm$ 385.6 <sup>a</sup>
治疗 72 h	6.4 $\pm$ 2.6 <sup>a</sup>	513.7 $\pm$ 385.5 <sup>a</sup>
非 CRRT 组		
治疗前	14.1 $\pm$ 3.7	843.7 $\pm$ 503.1
治疗 24 h	13.5 $\pm$ 4.1	836.7 $\pm$ 484.2
治疗 72 h	12.3 $\pm$ 2.8	785.2 $\pm$ 357.0

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

**表 2 CRRT 治疗前后 SAP 患者血清 DAO、D-乳酸、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平的变化( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	DAO(U/L)	D-乳酸(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	CRP(mg/L)
健康对照组	1.86 $\pm$ 0.77	0.43 $\pm$ 0.37	7.31 $\pm$ 4.60	9.75 $\pm$ 3.22
CRRT 组				
治疗前	6.01 $\pm$ 3.53 <sup>a</sup>	1.85 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	93.5 $\pm$ 23.5 <sup>a</sup>	248.7 $\pm$ 35.0 <sup>a</sup>
治疗 24 h	3.28 $\pm$ 1.35 <sup>b</sup>	0.78 $\pm$ 0.85 <sup>b</sup>	47.3 $\pm$ 12.8 <sup>b</sup>	138.2 $\pm$ 27.3 <sup>b</sup>
治疗 48 h	3.01 $\pm$ 1.58 <sup>b</sup>	0.71 $\pm$ 0.57 <sup>b</sup>	42.6 $\pm$ 18.3 <sup>b</sup>	125.7 $\pm$ 36.1 <sup>b</sup>
治疗 72 h	2.58 $\pm$ 0.93 <sup>b</sup>	0.67 $\pm$ 0.60 <sup>b</sup>	38.5 $\pm$ 13.1 <sup>b</sup>	115.6 $\pm$ 36.8 <sup>b</sup>
非 CRRT 组				
治疗前	6.16 $\pm$ 3.11 <sup>a</sup>	1.78 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>	98.4 $\pm$ 30.6 <sup>a</sup>	234.5 $\pm$ 47.0 <sup>a</sup>
治疗 24 h	6.02 $\pm$ 1.76	1.92 $\pm$ 0.45	70.1 $\pm$ 31.5 <sup>c</sup>	237.3 $\pm$ 58.4
治疗 48 h	5.92 $\pm$ 1.13	1.78 $\pm$ 0.48	69.2 $\pm$ 35.5 <sup>c</sup>	215.6 $\pm$ 43.5
治疗 72 h	6.05 $\pm$ 1.46	1.84 $\pm$ 0.73	71.8 $\pm$ 27.4 <sup>c</sup>	225.6 $\pm$ 47.4

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

**2.2 两组患者治疗效果及预后比较** CRRT 治疗组 43 例,治愈好转 35 例(81.4%),死亡 8 例(18.6%);非 CRRT 组 35 例,

治愈好转 22 例(62.9%),死亡 13 例(37.1%),两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 SAP 患者治疗前后血清细胞因子的变化** 两组 SAP 患者血清 DAO、D-乳酸、TNF- $\alpha$  和 CRP 均明显高于健康对照组,与治疗前相比,CRRT 组血清 DAO、D-乳酸、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平在 24 h 下降( $P < 0.05$ ),并一直持续到治疗 48 h( $P < 0.05$ ),其中 72 h 下降最明显。而非 CRRT 组患者经常规治疗后,血清 TNF- $\alpha$  有所下降,但与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 DAO、D-乳酸水平和 CRP 水平与治疗前无明显下降,部分指标甚至有所上升,表 2。

**3 讨 论**

SAP 是一种病情凶险、并发症多、病死率较高的危重急腹症,其病程早期即可出现 SIRS、多器官功能障碍,甚至多器官功能衰竭导致死亡,其病死率高达 30%<sup>[1]</sup>,临床治疗相当棘手。近来研究发现,直接威胁 SAP 患者的不是胰腺坏死,而是肠道细菌移位,肠源性内毒素血症及胰腺的继发感染<sup>[5]</sup>。SAP 早期就可出现肠黏膜上皮细胞通透性增高,促使肠道内细菌和毒素发生移位,炎性介质经通透性增高的肠黏膜进入血液循环,使机体出现内源性、自我破坏的全身炎症反应,导致组织和器官的损害,最终引起多器官功能障碍综合征的发生<sup>[3]</sup>。因此肠道被称为 SIRS 和多器官功能障碍的“枢纽器官”和炎症介质的扩增器<sup>[6]</sup>,减轻肠黏膜屏障功能障碍对阻止疾病的发展,改善 SAP 患者的预后显得至关重要。

CRRT 是近年来发展起来的新型血液净化治疗方式,已成为 SAP 综合治疗的有效手段之一<sup>[4]</sup>。一般认为这种作用与其去除炎症介质,减轻全身炎症反应,恢复免疫调节和改善内皮细胞功能有关<sup>[7]</sup>。虽然最近研究发现肠黏膜屏障功能障碍与 SAP 的预后不良密切相关<sup>[2]</sup>;但 CRRT 能否改善肠黏膜屏障功能障碍,从而减轻了 SIRS 的发生,改善了 SAP 的预后,目前少见报道。

本研究中分别给予两组患者常规治疗联合 CRRT 治疗和单独常规治疗,观察其病情变化。结果表明,与非 CRRT 组比较,治疗 72 h 后,CRRT 组病情改善明显,APACHE II 评分降低和血 AMS 明显下降、而对照组经 72 h 常规治疗后病情改善不明显,并且 CRRT 组病死率较非 CRRT 组明显下降,从而证实 CRRT 治疗与传统常规治疗相比较,能有效地减轻胰腺炎症,降低 APACHE II 评分,降低病死率,从而改善 SAP 患者的临床转归。

DAO 是一种与核酸和蛋白合成密切相关的细胞内酶,95% 以上存在于小肠的黏膜上皮细胞中,肠黏膜屏障功能受损,DAO 进入肠细胞间隙淋巴管和血流增加,导致血 DAO 水平升高。D-乳酸是细菌发酵的代谢产物,在正常情况下很少被吸收,肠黏膜上皮细胞受损时,肠道中细菌所产生的大量 D-乳酸经过受损的肠黏膜进入血液循环。因此认为血中 DAO 和 D-乳酸水平能灵敏地反映肠黏膜通透性,可作为急性肠黏膜损害早期诊断的标志物<sup>[8-9]</sup>。通过检测血清 DAO、D-乳酸水平的变化来判断 SAP 患者是否存在肠黏膜屏障功能障碍,以及 CRRT 对其的影响。研究结果显示,两组 SAP 患者血清 DAO、D-乳酸水平均较健康对照组增高,提示 SAP 存在肠黏膜屏障功能的损害。与非 CRRT 组比较,CRRT 组患者经 CRRT 治疗后,血清 DAO、D-乳酸水平逐渐下降,24 h 后与治疗前比较有明显差异,一直持续到治疗 48 h( $P < 0.05$ ),其中 72 h 下降最明显;而非 CRRT 组经常规治疗后,血清 DAO、D-乳酸水平与治疗前比较无明显变化。由于 DAO 相对分子质量为  $25 \times 10^4$ ,不能直接通过弥散和对流被 CRRT 清除,故其水平下

降反映了肠黏膜屏障功能改善。

TNF- $\alpha$  是一种重要的促炎介质,它可以增加血管内皮细胞及肠上皮细胞的通透性,降低上皮的屏障功能,在 SAP 病程中起着重要作用<sup>[10]</sup>。在 SAP 的早期阶段,由于全身炎症反应,大量的炎性介质包括 TNF- $\alpha$  的释放,导致肠黏膜上皮通透性增高,促使肠源性内毒素血症的发生<sup>[11]</sup>。本研究发现 SAP 患者在 CRRT 治疗前 TNF- $\alpha$ 、CRP 明显增高,但 CRRT 治疗后 TNF- $\alpha$  和 CRP 明显下降,24 h 已显著低于治疗前,72 h 更加明显。而非 CRRT 组经 72 h 常规治疗后 TNF- $\alpha$  和 CRP 无明显变化,提示 CRRT 能清除 TNF- $\alpha$  等炎症因子,减轻 SAP 患者体内炎症反应的作用,由于 CRP 的相对分子质量较大,CRRT 不能直接清除,故其浓度的降低与炎症反应的减轻有关。

本研究发现 CRRT 治疗后 SAP 患者血清 DAO、D-乳酸水平明显下降,同时 TNF- $\alpha$  和 CRP 水平明显下降,APACHE II 评分改善,提示 CRRT 治疗可能通过清除某些致肠上皮细胞通透性增加的因子(TNF- $\alpha$  等),降低肠黏膜上皮细胞的通透性,从而改善肠黏膜上皮的屏障功能,并有效阻止了肠源性内毒素血症的发生有关,减轻了全身炎症反应,降低 SAP 患者 APACHE II 评分和病死率。

#### 参考文献

- [1] Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? [J]. JOP, 2005, 6(5): 438-444.
- [2] Liu H, Li W, Wang X, et al. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2008, 36(2): 192-196.
- [3] Banan A, Choudhary S, Zhang Y, et al. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by growth

factors in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(5): 727-738.

- [4] Mayumi T, Ura H, Arata S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9(4): 413-422.
- [5] Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis[J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1): 26-35.
- [6] Leaphart CL, Tepas JJ. The gut is a motor of organ system dysfunction[J]. Surgery, 2007, 141(5): 563-569.
- [7] 季大玺, 龚德华, 徐斌. 连续性血液净化在重症监护病房中的应用[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(18): 1292-1294.
- [8] Li JY, Sun D, Lu Y, et al. Change in intestinal function in sepsis in rat[J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2004, 16(6): 352-354.
- [9] Caglayan F, Cakmak M, Caglayan O, et al. Plasma D-lactate levels in diagnosis of appendicitis[J]. J Invest Surg, 2003, 16(4): 233-237.
- [10] Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Effects of time interval for hemofiltration on the prognosis of severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(2): 373-376.
- [11] Zhang JB, Du XG, Zhang H, et al. Breakdown of the gut barrier in patients with multiple organ dysfunction syndrome is attenuated by continuous blood purification: effects on tight junction structural proteins[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(1): 5-14.

(收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-05-22)

(上接第 3639 页)

- al. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(1): 6-10.
- [3] Cho IY, Kim KW, Lee YH, et al. Measurement of nuchal skin fold thickness in the second trimester influence of imaging angle and fetal presentation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(31): 253-257.
- [4] 冉素真, 陈真, 魏俊, 等. 胎儿系统超声联合实时三维超声检查在胎儿耳郭诊断的临床价值[J]. 重庆医学, 2012, 41(32): 3418-3420.
- [5] 周朝辉, 付倩, 罗国阳, 等. 早孕期超声筛查新进展[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(1): 8-18.
- [6] Kypros H, Nicolaides. The 11-13+6 weeks scan[M]. London: Fetal medicine foundation, 2004: 21-22.
- [7] 戴晨燕, 茹彤. 产前超声检查与胎儿染色体异常的筛查[J]. 国外医学: 计划生育/生殖健康分册, 2007, 26(6): 337-341.
- [8] 杨瑞琦, 宋文龄. 胎儿心室强光点在产前筛查中的价值浅析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(26): 4131-4133.

- [9] 王晨虹, 林胜谋, 李胜利. 胎儿染色体异常的超声软指标分析[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(1): 12-15.
- [10] 石晓梅, 方群, 陈宝江, 等. 超声软指标在筛查胎儿 21-三体综合征中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 48(2): 81-85.
- [11] 顾莹, 赫飞, 张运平, 等. 超声在 18-三体综合征产前诊断中的意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(5): 340-343.
- [12] Chen M, Lee CP, Lam YH, et al. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 31(2): 136-146; discussion 146.
- [13] 丛林, 袁静, 付娟娟, 等. FISH 技术在产前诊断中应用及检测结果分析[J]. 安徽医学, 2010, 31(12): 1425-1427, 1575.
- [14] 王彦, 冯丽云, 郭邑, 等. 645 例羊膜腔穿刺产前诊断的临床分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2011, 3(3): 25-27.

(收稿日期: 2016-01-05 修回日期: 2016-03-10)