杂合血液净化技术在心脏手术后的疗效观察

孙凌霜　刘淼淼　薛瑾虹　何荃　薛小红　蒋红利

摘　要　目的　探讨杂合血液净化技术在心脏手术后的临床疗效。**方法**　选取半量血浆置换 + 双重血浆分子吸附 + 连续静脉 – 静脉血液滤过治疗施行体外循环心脏手术后患者,观察治疗前后血尿素氮、血肌酐(serum creatinine, Scr)、肝酶、胆红素、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)等的变化情况,及随访治疗后 3 个月、6 个月、1 年的肝功能、肾功能及存活率。**结果**　本研究最终纳入 15 例患者,共计 28 次治疗;杂合血液净化第 2 次治疗后 96h Scr、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK – MB)与术前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);第 2 次治疗后 0h 总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、降钙素原(procalcitonin,PCT)、CRP 与术前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);血小板治疗后持续降低;治疗后 1 年,患者存活率为 80%。**结论**　心脏手术后多脏器衰竭的患者应用杂合血液净化技术较理想,可以有效提高患者的生存率。

关键词　杂合血液净化　体外循环　心脏手术　多脏器衰竭

中图分类号　R459.5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.023

Observation of Clinical Efficacy of Hybrid Blood Purification Technology after Cardiac Surgery.

SUN Lingshuang, LIU Miaomiao, XUE Jinhong, et al. Department of Blood Purification, Nephrology Hospital, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi 710061, China

Abstract　Objective　To investigate the clinical effect of hybrid blood purification technique after cardiac surger. **Methods**　Patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery were selected for half plasma exchange + double plasma molecular adsorption + continuous venous – venous hemofiltration therapy, the changes of blood urea nitrogen, serum creatinine (Scr), liver enzymes, bilirubin, C reactive protein (CRP) were observed before and after treatment, and the liver function, renal function and survival rate were followed up at 3months, 6months, and 1 year after treatment. **Results**　Fifteen patients were finally included in this study, with a total of 28 treatments. There were no statistical difference in the level of Scr, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatine kinase (CK) and creatine kinase isoenzyme (CK – MB) at 96h after the 2nd treatment of hybrid blood purification compared with those before surgery ($P > 0.05$); there were no statistical difference in the level of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), CRP and procalcitonin (PCT) at 0h after the 2nd treatment compared with those before surgery ($P > 0.05$). Platelets continue to decrease after treatment. One year after treatment, the survival rate of patients was 80%. **Conclusion**　The application of Hybrid blood purification technology is ideal for patients with multiple organ failure after cardiac surgery, which can effectively improve the survival rate of patients.

Key words　Hybrid blood purification; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Multiple organ failure

将两种或两种不同原理、不同方式的血液净化技术组合起来的技术统称为杂合(Hybrid)血液净化,近年来越来越多地应用于重大手术后危重患者中[1]。由于心外科技术的进步和材料的改进,越来越多的心脏重症、中老年患者有外科手术治疗机会,但随之而来的是术后并发症增多,往往合并多脏器功能障碍,例如急性肾衰竭、急性肝衰竭、呼吸和循环功能不全、全身炎症反应综合征等,造成病死率升高[2]。重大手术的实施决定了医院的技术水平,围术期患者管理、术后患者脏器功能恢复情况体现了医疗水平,减少术后并发症,降低病死率,缩短住院时间,因此特开展本研究。

对象与方法

1. 研究对象:本研究为回顾性自身前后对照研

基金项目:陕西省社会发展攻关计划项目(2020SF – 120);西安交通大学 2019 年临床新技术项目(XJLS – 2019 – 008);西安交通大学第一附属医院 2019 年院级新医疗新技术项目(XJYFY – 2019N18)

作者单位:710061　西安交通大学第一附属医院肾脏病医院血液净化科(孙凌霜、薛瑾虹、何荃、薛小红、蒋红利),心血管外科 (刘淼淼)

通信作者:蒋红利,主任医师,电子信箱:j92106@ sina. com

究，收集2019年1月～2021年3月在西安交通大学第一附属医院心血管外科住院患者。纳入标准：①年龄≥18岁；②既往肾脏、肝脏功能正常且没有肾脏、肝脏病史，施行体外循环心脏手术后48h后符合急性肾损伤（根据KDIGO指南[3]推荐的分期和标准，确定急性肾损伤的诊断标准）或急性肝衰竭诊断标准；③无免疫吸附/血浆置换禁忌；④签署知情同意书。排除标准：①合并恶性肿瘤，如消化道肿瘤、肺癌、膀胱癌、多发性骨髓瘤等；②近3个月内有癫痫发作、脑卒中、血栓栓塞事件；③有高危出血风险的患者；④对血液有严重过敏反应的患者；⑤精神疾病或难以配合治疗。本研究最终纳入15例患者，平均年龄为52.73±9.72岁，其中男性10例（66.67%）。10例患者诊断为主动脉夹层（stanford A型），行升主动脉置换+全弓置换+象鼻手术；4例诊断为风湿性心脏瓣膜病、二尖瓣狭窄、肺动脉高压，行象鼻术+二尖瓣置换术+三尖瓣成形手术；1例诊断为急性冠脉综合征、PCI术后、左心室壁瘤、室间隔穿孔，行室间隔穿孔修补+左心室壁瘤切除+三尖瓣成形环成形术。15例患者均符合急性肝衰竭和急性肾损伤（1期患者1例，2期患者4例，3期患者10例）诊断。研究患者均签署知情同意书，本研究经西安交通大学第一附属医院医学伦理学委员会批准［伦理学审批号：2019伦审医字第（N18）］。

2. 研究方法：半量血浆置换联合双重血浆分子吸附+连续静脉-静脉血液滤过：股静脉或颈内静脉置管，采用Prismaflex床旁血滤机机器配套管路，治疗模式为连续性静脉——静脉血液滤过（continuous veno-venous hemofitration，CVVH）治疗，穿插进行半量血浆置换（血浆量1000ml），血浆分离器使用Prisma TPE 2000（法国Gambro公司）将血液的有形成分（血细胞、血小板）和血浆分开，有形成分输回患者体内，血浆再进行双重血浆分子吸附即HA330-Ⅱ（珠海健帆生物科技股份有限公司）联合BS-330（珠海健帆生物科技股份有限公司）串联，吸附后的血浆回输至患者体内，血浆处理量4500～6500ml，体外循环用普通肝素抗凝，详见图1。第1次治疗24～48h后根据病情判断是否需要施行第2次治疗。

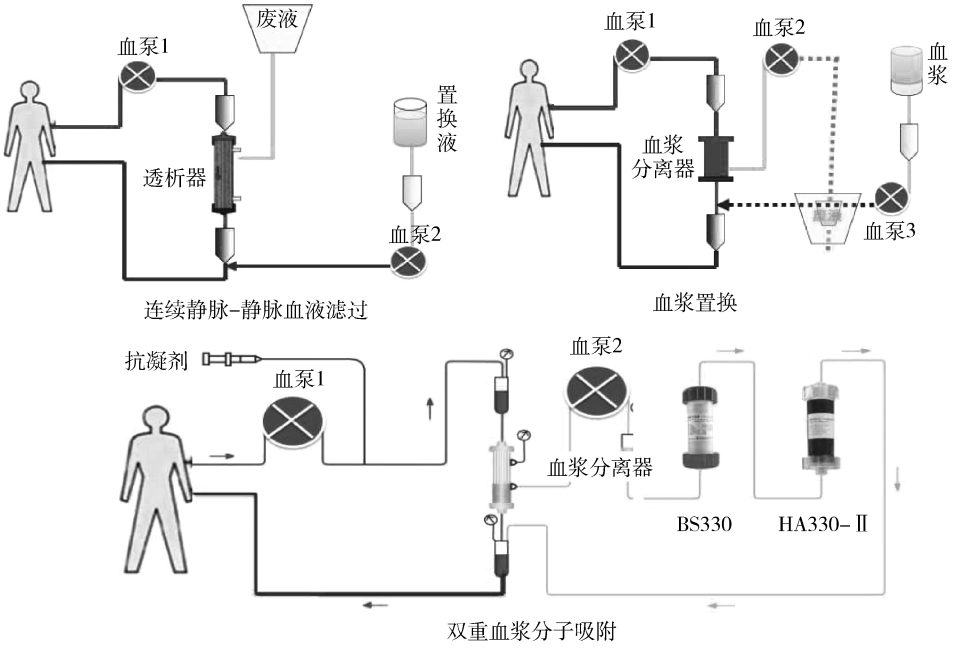

图1　杂合血液净化示意图

3. 研究指标：①治疗过程观察不良反应；②每例次治疗前后检测尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）、间接胆红素（indirect bilirubin，IBIL）、白细胞计数（white blood cell，WBC）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、血小板计数（platelet，PLT）、血红蛋白（hemoglobin，HGB）、白蛋白（albumin，ALB）、肌红蛋白（myoglobin，Mb）、肌酸激酶（creatine kinase，CK）、肌酸激酶同工酶（creatine ki-

nase isoenzyme，CK－MB）的变化情况；③随访指标：治疗后每个月电话随访 1 次，并且治疗后 3 个月、6 个月、1 年门诊复诊随访 1 次，计算 3 个月、6 个月、1 年 BUN、Scr、AST、ALT 及存活率。

4. 统计学方法：应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示；不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）［M（Q1，Q3）］表示。多组组内比较采用 *Friedman* 检验，事后两两比较采用 *Bonferroni* 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 治疗相关的不良反应：15 例患者共计 28 例次治疗（13 例患者行 2 次治疗，2 例行 1 次治疗），杂合血液净化治疗过程生命体征平稳，未出现因严重出血、过敏、体外循环不稳定等难以耐受治疗的不良反应。

2. BUN、Scr 水平：经 *Friedman* 检验发现，治疗前后 BUN 的组内比较，差异无统计学意义（$F=11.072$，$P=0.136$，图 2A）；治疗前后 Scr 的组内比较，差异有统计学意义（$F=14.586$，$P=0.042$），其中与术前比较，第 1 次治疗后 24h、第 2 次后 0h、第 2 次后 96h Scr 比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），其余时间点比较得分均增高（$P<0.05$，图 2B）。

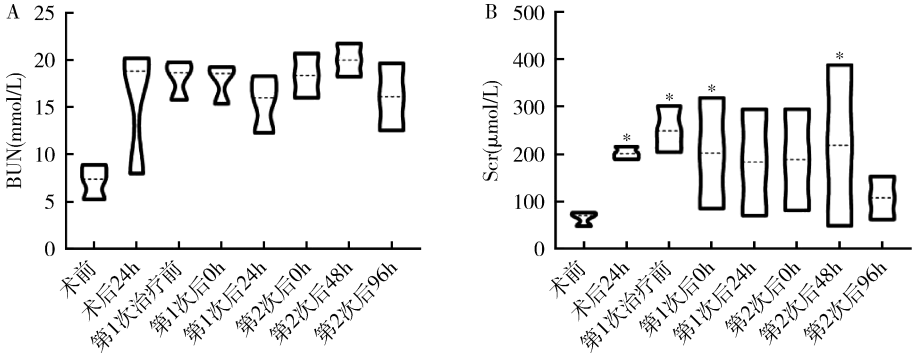

图 2　治疗前后 BUN 及 Scr 变化情况

A. BUN；B. Scr。与术前比较，* $P<0.05$

3. AST、ALT 水平：经 *Friedman* 检验发现，治疗前后 AST 指标的组内比较，差异有统计学意义（$F=47.148$，$P<0.001$），其中与术前比较，第 2 次治疗后 96h AST 指标差异无统计学意义（$P>0.05$），其余时间点比较得分均增高（$P<0.05$，图 3A）；治疗前后 ALT 指标的组内比较，差异有统计学意义（$F=45.370$，$P<0.001$），其中第 2 次治疗后 96h AST 指标与术前比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），其余时间点比较得分均增高（$P<0.05$，图 3B）。

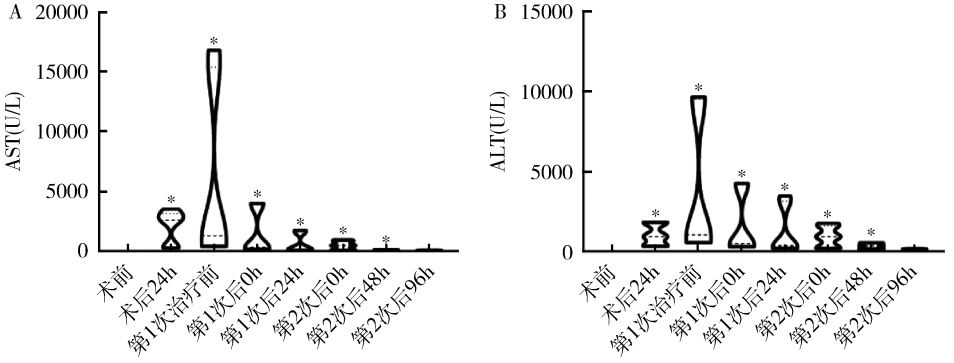

图 3　治疗前后 AST 及 ALT 变化情况

A. AST；B. ALT。与术前比较，* $P<0.05$

4. TBIL、DBIL、IBIL 水平：经 *Friedman* 检验发现，治疗前后 TBIL 指标的组内比较，差异有统计学意义（$F=50.222$，$P<0.001$），其中第 2 次治疗后 0h TBIL 指标与术前比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），其

余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 4A);治疗前后 DBIL 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=53.932$,$P<0.001$),其中第 2 次治疗后 0h TBIL 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 4B);治疗前后 IBIL 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=45.000$,$P<0.001$),其中第 2 次治疗后 0h、第 2 次治疗后 48h TBIL 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 4C)。

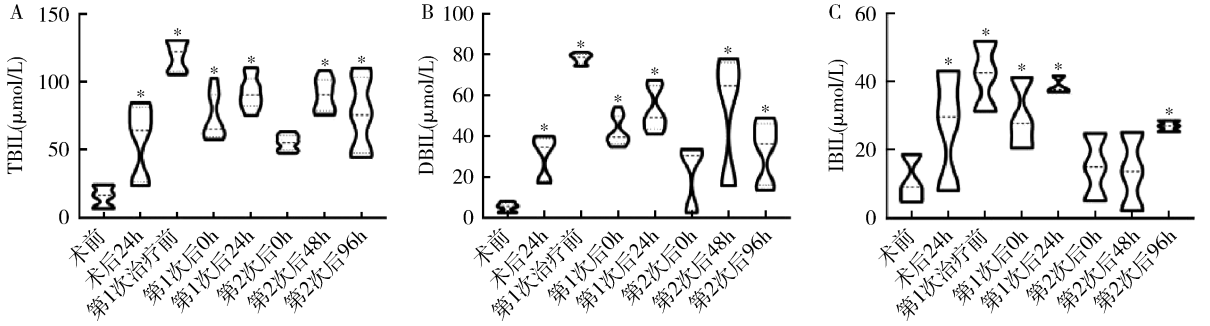

图 4　治疗前后 TBIL、DBIL、IBIL 的变化情况

A. TBIL;B. DBIL;C. IBIL。与术前比较,* $P<0.05$

5. CRP、PCT、Mb 水平:经 *Friedman* 检验发现,治疗前后 CRP 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=55.667$,$P<0.001$),其中第 2 次治疗后 0h CRP 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 5A);治疗前后 PCT 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=56.667$,$P<0.001$),其中第 1 次治疗后 0h、第 2 次治疗后 0h PCT 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 5B);治疗前后 Mb 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=42.000$,$P<0.001$),其中第 1 次治疗后 0h Mb 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 5C)。

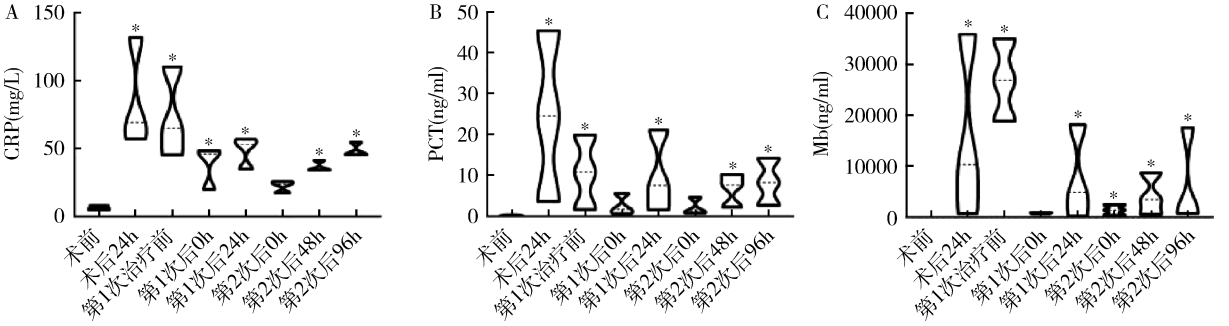

图 5　治疗前后 CRP、PCT 及 Mb 变化情况

A. CRP;B. PCT;C. Mb。与术前比较,* $P<0.05$

6. CK、CK－MB 水平:经 *Friedman* 检验发现,治疗前后 CK 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=15.222$,$P=0.033$),其中术后 24h、第 1 次治疗后 0h、第 2 次治疗后 0h、第 2 次治疗后 96h CK 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 6A);治疗前后CK－MB 指标的组内比较,差异有统计学意义($F=17.889$,$P=0.012$),其中第 2 次治疗后 0h、第 2 次治疗后 48h、第 2 次治疗后 96h CK 指标与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余时间点比较得分均增高($P<0.05$,图 6B)。

7. WBC、PLT、HGB、ALB 水平:WBC、HGB、ALB 水平在治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PLT 治疗后持续降低(表 1)。

8. 随访:15 例治疗后均随访 12 个月,治疗后 3 个月内因呼吸循环衰竭死亡 1 例、6 个月内因肺部感染死亡 1 例,1 年内因心力衰竭死亡 1 例。治疗后 3 个月AST、ALT、BUN、Scr及患者存活率分别是61.29 ±

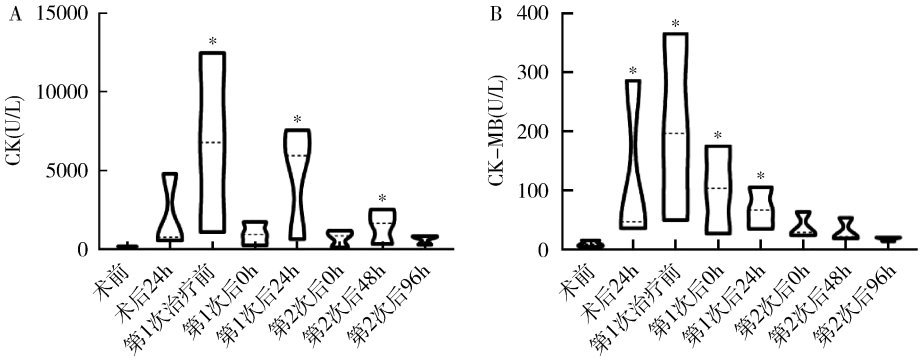

图 6　治疗前后 CK 及 CK－MB 的变化情况

A. CK；B. CK－MB。与术前比较，* $P<0.05$

表 1　治疗前后 WBC、PLT、HGB、ALB 变化（$\bar{x}\pm s$）

项目	术前	术后 24h	第 1 次治疗前	第 1 次后 0h	第 1 次后 24h	第 2 次后 0h	第 2 次后 48h	第 2 次后 96h
WBC（$\times10^9$/L）	8.1±2.3	16.3±3.7	14.6±3.4	14.1±7.4	14.5±2.7	18.7±4.3	19.4±16.0	13.6±8.2
PLT（$\times10^9$/L）	137.3±59.1	65.3±11.1	53.3±4.0	50.1±2.7	45.2±2.1	47.3±2.1	61.3±25.1	58.5±27.2
HGB（g/L）	118.3±26.3	141.2±33.8	137.5±3.5	128.2±19.1	108.2±19.1	110.2±18.3	115.3±5.8	96.3±1.2
ALB（g/L）	34.5±3.3	43.4±3.3	45.3±3.8	35.6±6.4	39.6±1.8	38.5±2.3	37.1±1.3	27.7±16.3

22.89U/L、52.33 ± 9.48U/L、6.50 ± 1.70mmol/L、97.57±64.98μmol/L、14/15（93.33%）；治疗后 6 个月 AST、ALT、BUN、Scr 及患者存活率分别是 47.85±15.96U/L、47.08 ± 19.11U/L、7.56 ± 2.18mmol/L、87.08±28.62μmol/L、86.67%；治疗后 1 年 AST、ALT、BUN、Scr 及患者存活率分别是 58.00±22.08U/L、42.00± 9.49U/L、6.55 ± 2.25mmol/L、61.58 ± 17.32μmol/L、80%。

讨　　论

成人心脏术后急性肾损伤发生率为 1%～30%，需要接受 RRT 的危重患者急性肾损伤发生率为 1%～5%，急性肾损伤患者病死率为 15%～30%[4]。急性肾损伤不仅使心脏手术患者 ICU 时间延长，治疗费用增加，而且急性肾衰竭的进展被认为是心脏手术患者死亡独立的、严重的危险因素之一[5]。对 397 例体外循环心脏手术后发生肝功能损害的相关因素进行分析，报道肝功能损害占 83%[6]。这些肝功能损害患者严重者可发展至肝衰竭，药物治疗效果差，预后较差，病死率高。心脏手术的体外循环可诱发非感染性全身炎症反应综合征，主要是由于血液成分与体外循环管道非生理性的人工界面接触，心肌缺血再灌注损伤，激活中性粒细胞、补体、凝血、纤溶系统，继而巨噬细胞、淋巴细胞等细胞防御系统被激活，从而释放大量炎性介质，最终导致炎性细胞溢出、脂质过氧化、细胞水肿及死亡。心脏手术后患者心功能障碍的发生率达 3%～5%，其中右心力衰竭是心脏术后一种极其凶险的并发症，病死率高，文献报道病死率为 70%～75%，过度容量负荷会引起右心室扩张从而影响左心排出量，同时也会加重三尖瓣反流[7,8]。

心脏术后重症患者由于各种原因导致多脏器功能障碍，对这些患者需要提供有力的脏器支持，使之有机量血浆置换很好地解决了上述问题，其中 HA330－Ⅱ中的树脂具有大孔结构和极大的比表面积，依靠范德华力及骨架分子筛作用吸附中高分子毒素，如 CRP、PCT 等炎性介质；BS330 吸附器内的树脂依靠静电作用力及亲脂结合性特异性吸附胆红素、胆汁酸。两种吸附器联合可以改善黄疸症状的同时清除炎性介质等有害物质，肝细胞本身就具有极强的再生能力，积极地功能替代可以给受损的肝细胞以“休养生息”的机会，从而达到标本兼治的效果，提高救治成功率，改善患者预后[9～11]。

本研究中 15 例患者均能耐受治疗，说明本方法在临床中安全可行；治疗后各时间点 BUN 与术前比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；第 2 次杂合血液净化治疗后 96h Scr、AST、ALT、CK、CK－MB 水平与术前比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；第 2 次治疗后 0h TBIL、DBIL、IBIL、CRP、PCT 水平与术前比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），说明本方法治疗后可使相关指标降至术前水平，临床应用合理且治疗有效。PLT 治疗后持续降低，考虑与持续血液净化治

疗机械磨损血小板以及灌流吸附有关,后续应注意定期输注补充 PLT。本研究治疗后 1 年患者存活率 80%,远高于文献未进行杂合血液净化治疗的数据[12]。因此本研究的杂合血液净化技术较传统的 CVVH 模式可以有效改善脏器功能,提高手术后生存率。

综上所述,使用杂合血液净化技术安全有效,可以改善心血管外科重大手术后急性肝肾衰竭等急性脏器功能不全,并且有效提高患者生存率。

参考文献

1 Daza JL, Ferro M, Cardenas AD, *et al*. Multiple - organ extracorporeal support therapies in critically Ⅲ patients[J]. Kidney Disease, 2021, 11(2): 281 - 293

2 Sanfilippo F, Palumbo GJ, Bignami E, *et al*. ARDS in the perioperative period of cardiac surgery: predictors, diagnosis, prognosis, management options and future directions[J]. J Cardiothor Vas An, 2022, 36(4): 1169 - 1179

3 Kdigo K. Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2012, 2(1): 123 - 138

4 Wittlinger T, Maus M, Kutschka I, *et al*. Risk assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(4): 1 - 7

5 Seese L, Sultan I, Gleason TG, *et al*. The impact of major postoperative complications on long - term survival after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 110(1): 128 - 135

6 Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences[J]. Hepato - Gastroenterology, 1997, 44(15): 779 - 783

7 Cribben N, Gonoud D, Kevin LG. Cardiopulmonary bypass[J]. Anaesth Inten Care, 2021, 22(4): 232 - 237

8 Haddad F, Couture P, Tousignant C, *et al*. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: i. anatomy, physiology, and assessment[J]. Anesthesia & Analgesia, 2009, 108(2): 407 - 421

9 戴乌例, 周锦华, 应用 CVVH 治疗心脏 CPB 术后 AKI 的临床效果观察[J]. 心血管病防治知识, 2018, 16(2): 64 - 65

10 Vives M, Karkouti K, Rao V, *et al*. Acute kidney injury after cardiac surgery: sustained low efficiency compared to continuous renal replacement therapy[J]. J Clin Anesth, 2022, 77(2): 1 - 6

11 Yao J, Li S, Zhou L, *et al*. Therapeutic effect of double plasma molecular adsorption system and sequential half - dose plasma exchange in patients with HBV - related acute - on - chronic liver failure[J]. J Clin Apher, 2019, 34(4): 392 - 398

12 Jiao R, Liu M, Lu X, *et al*. Development and validation of a prognostic model to predict the risk of in - hospital death in patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy after acute type a aortic dissection[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9(5): 89 - 103

(收稿日期: 2022 - 09 - 15)
(修回日期: 2022 - 12 - 07)

骨髓间充质干细胞外泌体源性 miR - 128 调控 GSK3B 参与脑梗死进展

李云莹　梁　栋　张伟华　吕亚楠　王　芳　刘　敬

摘　要　目的　探索骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM - MSCS)外泌体源性 miR - 128 调控 GSK3B 对脑梗死大鼠自噬与炎性反应的影响。**方法**　分离 BM - MSCS 及外泌体,实时荧光定量聚合酶链反应(real - time quantitative polymerase chain reaction, RT - qPCR)对 miR - 128 与 GSK3B 的表达量进行检测,双荧光素酶报告实验验证 miR - 128 和 GSK3B 的靶向关系,Western blot 法检测自噬相关蛋白(LC3 - Ⅰ、LC3 - Ⅱ)的表达,酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测组织中炎性细胞因子(TNF - α、IL - 6)分泌水平。**结果**　与 sham 组大鼠比较,大脑中动脉闭塞模型(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠脑组织中 miR - 128 表达下调,但 miR - 128 在 BM - MSCS 外泌体中表达上调($P < 0.05$)。外泌体处理或上调外泌体中 miR - 128 表达能降低 MCAO 大鼠脑组织中 LC3 - Ⅱ/LC3 - Ⅰ表达,抑制 TNF - α、IL - 6 浓度($P < 0.05$)。但下调外泌体中 miR - 128 表达则相反。miR - 128 与 GSK3B 的靶向关系被验证,下调 miR - 128 的作用被 si - GSK3B 部分抵消。**结论**　BM - MSCS 外泌体源性 miR - 128 通过靶向 GSK3B 抑制脑梗死大鼠自噬与炎性反应。

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202003071335)
作者单位:274000　菏泽医学专科学校附属医院神经内科(李云莹、梁栋、张伟华、吕亚楠、刘敬);274000　菏泽医学专科学校(王芳)
通信作者:刘敬,电子信箱:liujing150420@126.com