

全军首届血液净化学术会议

2006南京连续性血液净化学术论坛



中国·2006年5月14日~5月16日·南京

目 录

5月14日(星期日)

大会报告

- 免疫吸附的基础理论及临床应用.....黎磊石(1)
- 连续性血液净化在危重症救治中的疗效机制.....刘志红(10)
- 急性肾损伤:定义、诊断及治疗.....梅长林(20)
- 多器官功能支持治疗及发展方向.....季大奎(25)
- 连续性血液净化治疗在大器官移植中的应用.....吴雄飞(37)
- Sepsis与多器官功能障碍.....黎介寿(42)
- 危重病患者的营养支持.....赵允召(49)
- 重症急性胰腺炎管理的新模式——以外科ICU为基础的多专业治疗模式
.....李维勤(55)

第一分会场

- 连续血液净化治疗的抗凝技术.....吴燕(57)
- 药物清除和剂量调整.....王金泉(66)
- 连续性血液净化液体的配制与管理.....任冰(80)
- 连续性血液净化的适应证及并发症.....徐斌(86)

第二分会场

- 尿毒症钙化防御的机制及其诊治进展.....袁伟杰(92)
- 透析患者心血管疾病治疗.....姚国乾(96)
- 血管通路的建立和并发症防治.....叶朝阳(100)
- 从透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DOPPS)结果看透析未来发展.....孟建中(103)
- 血液透析并发症的新认识.....袁发焕(106)

第三分会场

- 连续性血液净化的设备和技术.....刘芸(111)
- 透析器复用现状.....季大奎(123)

5月15日(星期一)

大会报告

危重急性肾功能衰竭的血液净化治疗·····	陈楠 (124)
体外生命支持系统治疗 MOF 的初步实验研究·····	王质刚 (126)
体外循环血液净化治疗 SIRS/Sepsis·····	谢红浪 (132)
白蛋白透析·····	龚德华 (144)
维持性血液透析与微炎症反应·····	陈香美 (154)
高通量血液透析的临床应用实践·····	季大玺 (157)
容量负荷因素对腹膜透析的影响·····	俞雨生 (169)

第一分会场

血浆置换治疗血栓性微血管病的临床应用·····	陈惠萍 (177)
急性肾功能衰竭的病因和预后·····	唐政 (187)
血管活性药物在顽固性休克中的应用·····	胡伟新 (192)

第二分会场

急性胰腺炎与 CBP·····	龚德华 (198)
CBP 与 ARDS 治疗·····	陶静 (208)
CVVH 治疗严重低钠血症·····	谢红浪 (213)
连续性血液净化 (CBP) 在心脏外科 ICU 中的应用·····	陈威 (221)

第三分会场

New Acute Blood Purification Trends in the R&D Field ·····	Jean-Paul Menneguerre (226)
Enhancements in Technology: Modified Membranes·····	William R. Clark (227)
CRRT and multifiltrate: practical Aspects and Options·····	Achim Jörres (232)

5月16日 (星期二)

大会报告

High Volume Hemofiltration in sepsis·····	Claudio Ronco (233)
Determinants of Treatment Dose in CBP Therapy·····	William R. Clark (239)
Dose of Dialysis in Critically Ill Patients: is more better? ·····	Claudio Ronco (246)
Extracorporeal Treatment Strategies in ARF Management·····	Achim Jörres (257)
Delivery of High-Dose CRRT: Technology Considerations ·····	William R. Clark (258)
腹膜透析的现状与进展·····	余学清 (263)
腹膜透析中心的管理·····	汪涛 (267)

免疫吸附的基础理论与临床应用

Immunoabsorption: Basic Principles & Clinical Practice

黎磊石 院士

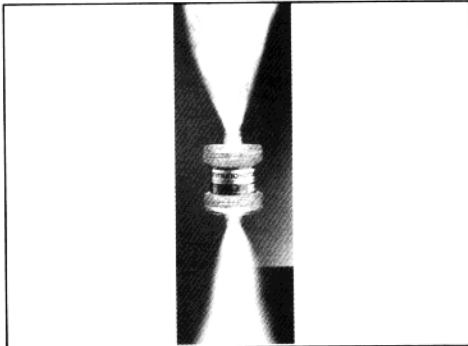
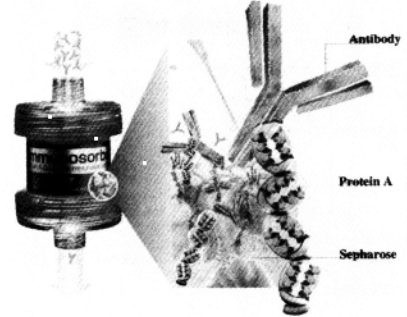
解放军肾脏病研究所
南京大学医学院

体外循环治疗技术 Extracorporeal Therapy (ECT)(CBP)(CRRT)

- * 清除效应 (Clearance)
炎症因子, 免疫介质, 毒素.....
- * 调节内稳机制 (Homeostasis)
水电解质、酸碱、血压、免疫功能、细胞功能

免疫吸附的原理 Immunoabsorption (IA)

IA是将高度特异性的抗原抗体或有特定物理化学亲和力的物质(配基)与吸附材料(载体)结合制成吸附剂(柱)选择性或相对特异性地清除全血和血浆中致病因子的治疗方法。



- * 理论及技术
- * 治疗作用及适应征
- * 临床实践

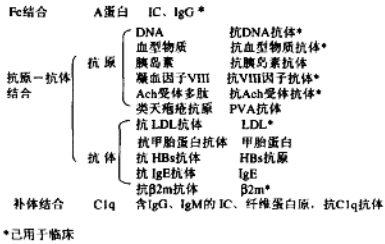
发展历史

- * 1979年Terman首次将IA应用于临床 (SLE)
- * 1981年Nilsson等报告用IA治疗血液病 (抗IX)
- * 1986Larsson等用IA治疗肺出血肾炎综合征
- * 1984年Wallmark等报告用IA治疗转移性肿瘤
- * 1991年Wingard等报告用IA治疗FHC
- * 1999年黎磊石等首次用IA治疗膜蛋白肾病

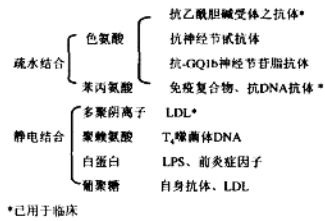
免疫吸附剂的分类

- * 生物亲和型
- * 物理化学亲和型

生物亲和型



物理化学亲和型



目前最常用的免疫吸附剂 葡萄球菌A蛋白 (staphylococcal protein A)

- 分子量42000，单链多肽
- N端有4个高度类同的Fc结合区，可与人和哺乳动物免疫球蛋白Fc段结合
- C端为非免疫球蛋白结合区，可以交联至各种支架结构上，与交叉连接珠状琼脂(Sepharose)共价耦合
- 对温度、pH变化和变性剂的作用稳定
- 解离(pH2.3-2.5)，再生(pH7.0)

常用的载体

- 琼脂糖
- 聚乙烯醇
- 纤维素
- 聚丙烯酰胺

免疫吸附与血浆置换的异同

相同：清除体内致病因子，适应症常相似。

不同：1. IA清除率更彻底，单次清除率为血浆置换的2-3倍，疗效更好。

2. IA选择性强，对正常血浆成分影响小，不影响药物治疗。

3. IA避免输血浆的并发症。

4. IA（国产）更为经济。

国产A蛋白免疫吸附柱的性能

体外试验：IgG及C3,C4的结合率

	PAIA*	Moks reported results
IgG	95.1±4.0	95
IgM	30.8±10.3	30
IgA	25.2±13.7	30
C ₃	14.1±9.4	
C ₄	12.1±10.7	

国产/进口 蛋白A吸附柱单次治疗前后Ig及补体下降率（%）

	国产柱下降率（%） 进口柱下降率（%）	
IgG	63.1±16.5	57.5±25.0
IgM	25.2±13.7	21.4±13.3
IgA	30.8±10.3	27.2±14.6
C ₃	14.1±9.4	
C ₄	12.1±10.7	

国产/进口 蛋白A吸附柱单次治疗前后总蛋白及IgG总清除量（g/次）

	国产柱	进口柱
总蛋白	19.7±5.2	16.5±7.1
IgG	9.49±4.4	4.5±2.5

204例次IA的不良反应

- 寒战 5例次
- 过敏反应 2例次
- 低血压 1例次
- 恶心、呕吐 1例次
- 口周麻木 1例次

季大玺,刘志红,黎磊石等.免疫吸附的临床应用及疗效.CNDT.2003;13:408

临床应用范围

- ◆ 神经系统疾病
 - 重症肌无力
 - Guillain-Barre 症候群
 - Chronic inflammatory demyelinating polyneurapathy (CIDP)

临床应用范围

- ◆ 自身免疫性疾病
 - 系统性红斑狼疮
 - 类风湿性关节炎
 - 皮炎
 - 结节性多动脉炎
 - 冷球蛋白血症
 - 抗心磷脂抗体综合征
 - 肺出血-肾炎综合征

临床应用范围

- ◆ 肾脏疾病
 - 脂蛋白肾病
 - ANCA相关性血管炎
 - Wegener肉芽肿
 - 微型多动脉炎 (MPA)
 - 原发和复发性FSGS
 - 癌症并发的溶血性尿毒综合征?

临床应用范围

- ◆ 血液系统疾病
 - 血友病(Ⅷ或Ⅸ因子)
 - 血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)
 - 免疫性溶血性贫血
 - 伴有白细胞抗体的白细胞减少症
 - 伴有免疫复合物的过敏性紫癜
 - Rh血型不合
 - 化学药物引起的HUS (C-HUS)

临床应用范围

- ◆ 内分泌、代谢疾病
 - 胰岛素抵抗性糖尿病
 - 高脂血症
- ◆ 其它
 - 扩张性心脏病
 - 伴有抗精子抗体的不孕症
 - β2-微球蛋白相关淀粉样变
 - 无孢瘤

临床应用范围

- ◆ 肾(或其它器官)移植
 - 移植前: 高PRA和CDC、再次移植
 - 移植后: 急性体液免疫性排斥, 强化IA联合抗排斥药物, 可使排斥反应逆转
 - ABO血型不合的器官移植

Immunosorba治疗血友病（8因子）

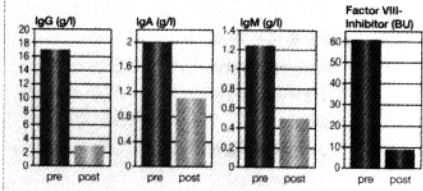


Figure according to data from Nègrier et al, Acta Haematol 1991 (85):107-110

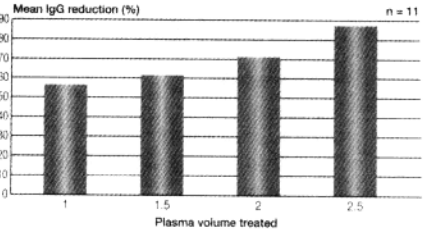


Figure according to Belák et al, Transfus Sci 1994 (15):419-422

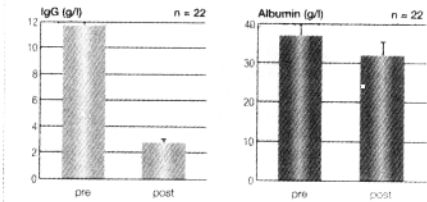


Figure according to Gjørstrup et al, Transfus Sci 1990 (11):281-302

解放军肾脏病研究所 免疫吸附临床应用情况

2002至2005年先后治疗50例患者，男31，女19，平均年龄 38.25 ± 10.69 (18-50)。

50例患者共治疗292次，平均每人治疗5.83次（1-30次），血浆吸附总量 6142.3 ± 1120.9 (4100-8600)ml。286例次中，寒颤5例次，低血压3例次，恶心、呕吐、口周麻木各1例次，经对症处理均在1小时内缓解。治疗中3例患者血浆循环建立后1分钟出现过敏反应（面颊潮红，心率增快及血压下降），即停止治疗，其中10人采用进口吸附柱治疗，40人采用国产吸附柱治疗（浙江玉环）。

50例患者原发病因

系统性红斑狼疮性肾炎	11例	过敏性紫癜肾炎	1例
抗肾小球基底膜抗体疾病	7例	高冷球蛋白血症	1例
肾移植术后急性排斥反应	11例	干燥综合征	1例
二次移植	1例	格林-巴利综合征	1例
移植术前高PRA	1例	药物中毒	1例
脂蛋白肾病	10例	膜增殖性肾炎	1例
系统性血管炎	2例	AI淀粉样变	1例

吸附治疗前后Hb, WBC及PLT的变化 (n = 36)

	治疗前	治疗后	P
Hb (g/L)	116.3 ± 10.7	112.1 ± 9.6	0.04
WBC (/mm ³)	11550 ± 3033	12850 ± 4587	>0.05
PLT (/mm ³)	16.1 ± 2.01	15.5 ± 1.98	>0.05

SLE患者治疗过程中自身抗体滴度变化

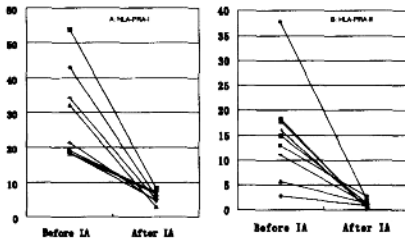
	第一次		第二次		第三次		第四次	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgG(g/L)	6.95	2.02	5.22	1.81	5.62	2.78	4.51	2.0
ANA	1:1024	1:512	1:1024	1:512	1:512	1:256	1:256	1:64
ds-DNA	1:64	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性

ANCA相关血管炎患者治疗过程中ANCA滴度变化

	第一次		第二次		第三次	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgG(g/L)	14.1	10.6	9.05	3.7	3.24	1.4
Mpo-ANCA(RU/ml)	167	78.7	141	51.32	31.02	0
p-ANCA	1:160	1:160	1:160	1:160	1:160	1:40

抗GBM抗体综合征患者治疗过程中抗体滴度变化

	第一次		第二次		第三次	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgG(g/L)	4.58	2.96	4.55	2.12	3.85	0.94
Anti-GBM	1:20	1:20	1:20	1:10	阴性	阴性
Anti-TBM	1:20	1:10	1:10	阴性	阴性	阴性



免疫吸附前后血清IgA-PRA水平(%, A, B)的变化

免疫吸附治疗抗GBM疾病

5例抗GBM疾病患者的临床表现

临床特征	Hb (g/L)	Upro (g/24h)	U _{abc} (10 ⁶ /ml)	Scr (mg/dL)	A-GMB (RU/ml)
1 PH+RPGN	47/111	5.2/1.0	GH/46	5.7/1.8	84.5/18.6
2 RPGN	112/95	7.49/2.6	GH/265	3.5/2.8	40.6/16.2
3 PH+RPGN	92/93	2.94/2.3	GH/2700	14.6/6.9	78.5/26.3
4 PH+RPGN	59/64	ND/ND	ND/ND	11.0/8.9	206.2/76.5
5 PH+RPGN	53/84	8.0/9.27	635/1250	8.8/6.7	144.8/17.5

pre-1A/post-1A
胡伟新,李大军,刘志红,黎磊石等.免疫吸附治疗抗肾小球基底膜抗体疾病—附5例报告. CNDT.2003;12:102

免疫吸附方案

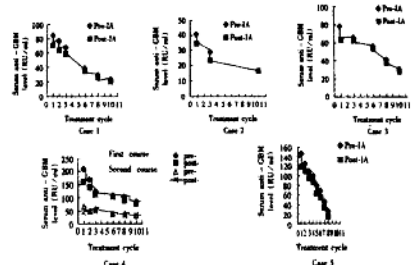
- *例1、例2、例3: 血浆流速30ml/min, 每次10循环, 每次再生血浆3000ml, 10次/疗程, 总再生血浆30L.
- *例4: 血浆流速30ml/min, 每次10循环, 每次再生血浆3000ml, 10次/疗程*2疗程, 总再生血浆60L.
- *例5: 血浆流速50ml/min, 每次15循环, 再生血浆7500ml, 共进行8次, 总再生血浆60L.

胡伟新,李大军,刘志红,黎磊石等.免疫吸附治疗抗肾小球基底膜抗体疾病—附5例报告. CNDT.2003;12:102

免疫抑制方案

- * 甲基强的松龙0.5g/d × 3~6d
- * 强的松45mg/d
- * MMF 2.0g/d

抗GBM抗体滴度的变化



胡伟新,李大军,刘志红,黎磊石等.免疫吸附治疗抗肾小球基底膜抗体疾病—附5例报告. CNDT.2003;12:102

临床疗效

- * 对肺出血的影响: 4例肺出血消失、低氧血症改善。
- * 对肾功能的影响: 1例摆脱血液透析, 另3例维持血液透析(100%新月体形成), 1例肾功能稳定。

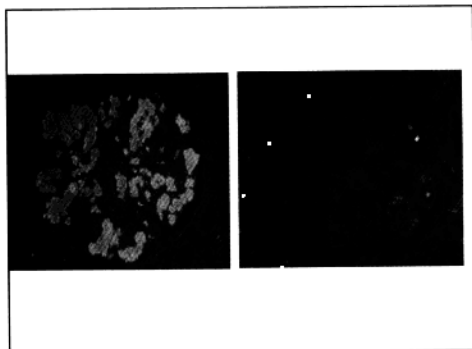
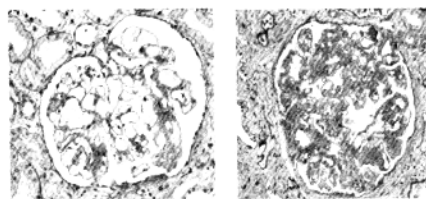
胡伟新,李大军,刘志红,黎磊石等.免疫吸附治疗抗肾小球基底膜抗体疾病—附5例报告. CNDT.2003;12:102

脂蛋白肾病 (Lipoprotein Glomerulopathy)

脂蛋白代谢异常导致Apoprotein E在肾小球内沉积引起肾小球栓塞, 大量蛋白尿, 肾病综合症, 慢性肾功能衰竭, 目前公认无有效治疗。

脂蛋白肾病8例应用CBP的疗效

- ◊ 蛋白消失或明显减少
- ◊ 原有肾功能减退者恢复正常
- ◊ 原有肾病综合症表现者消失
- ◊ 肾活检显示肾组织病变改善，原有脂性栓塞物消失



小 结

- ◊ IA在近五年来有迅速的发展，具有广阔的临床应用前景。
- ◊ 免疫吸附柱已进入国产化，治疗技术不断改进，在免疫性疾病的治疗显示了良好的疗效及安全性，有临床推广意义。



连续性血液净化在危重症救治中的疗效机制

刘志红
解放军肾脏病研究所
全军肾脏病重点实验室

Sepsis的病理生理基础

Sepsis病死率

Sepsis	28~60%
Sepsis +MODS	80~90%

Sepsis病理生理机制

1. 炎症反应---抗炎反应不断升级, 致机体免疫系统功能紊乱, 失去防御和自我调控能力
2. 血管内皮细胞受损, 功能紊乱, 致微循环衰竭, 组织损伤, 多脏器功能衰竭

Sepsis患者免疫系统功能变化

Sepsis触发机体的病理生理过程

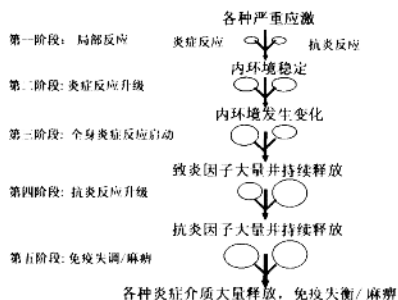
- * 中性粒细胞活化 (细胞因子、活性氧、蛋白水解酶, 活化淋巴细胞)
- * 单核细胞活化 (活化淋巴细胞, 免疫调节功能紊乱)
- * 炎症细胞因子(Th1)/抗炎细胞因子(Th2)大量释放
- * 补体系统活化 (炎症反应、脏器损伤)
- * 神经内分泌体液系统功能紊乱, 重要脏器间的功能联系被打破

参与Sepsis的致病介质

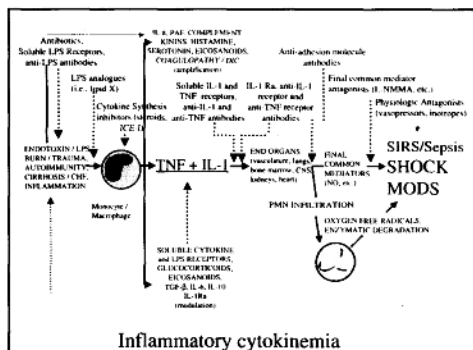
- ◆ 细菌毒素 (内毒素, 外毒素)
- ◆ 细胞因子 (TNF- α , IL-1, IL-8, IL-6, TGF- β , IL-4, IL-10, G-CSF等)
- ◆ 粘附分子 (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin)
- ◆ 炎症介质 (补体片段C3a, C5a, D因子)
- ◆ 血管活性因子 (白三烯, 前列腺素, PAF, 血栓调节素, NO, 内皮素等)
- ◆ 急性期反应蛋白 (C-反应蛋白, α -抗胰蛋白酶, 血清淀粉样蛋白)
- ◆ 其它 (心肌抑制因子, 组织因子, 激肽, β -内啡肽, 热休克蛋白等)

Immunodynamics of Sepsis

免疫炎症反应的发展演变过程



Inflammatory cytokinemia 炎症性细胞因子血症



Sepsis病人发生免疫抑制的机制

1. 巨噬细胞表达II型主要组织相容复合物和协同刺激分子的能力衰减
2. 免疫活性细胞 (CD4细胞, B细胞和树突状细胞) 因凋亡而消失
3. 从炎症反应 (Th₁) 到抗炎反应 (Th₂) 的转变

Sepsis病人单核细胞功能的变化

	正常人	早期	晚期
抗原提呈			
HLA-DR表达(%)	94.38±4.15	28.03 ±12.72	17.28 ±10.31
分泌功能			
TNF-α(pp/ml)	1095.43 ±253.19	1231.16 ±192.8	307.32 ±192.0
IL-6(pp/ml)	2184.11 ±508.02	2406.2 ±390.27	1161.18 ±499.07

南京 解放军肾脏病研究所 2003

Sepsis病人血清中炎症/抗炎因子水平的变化

	正常人	早期	晚期
炎症因子			
IL-6(pp/ml)	<10.0	289.32 ±127.42	307.98 ±159.79
TNF-α(pp/ml)	33.17 ±19.52	124.41 ±29.36	74.11 ±48.49
抗炎因子			
IL-10(pp/ml)	<6.32	57.42 ±21.89	68.75 ±17.59
Th2/Th1			
IL-10/TNF-α	0.19	0.46	0.93

南京 解放军肾脏病研究所 2003

Sepsis病人单核细胞功能状态

早期

- ◆抗原提呈功能减低 → 单核细胞功能低下
- ◆分泌功能相对亢进

晚期

- ◆抗原提呈功能严重损伤 → 单核细胞功能麻痹
- ◆分泌功能明显受抑制

血管内皮细胞

内皮细胞功能异常致微循环系统异常

- * 内皮细胞屏障功能受损——组织水肿
炎细胞浸润
- * 启动血管内凝血 —— DIC
- * 外周血管阻力下降, 动-静脉分流,
组织灌注不足 —— 休克, MODS
- * 组织缺氧 (cytopathic hypoxia) ——
细胞功能受损 (线粒体功能障碍)

急性肾功能衰竭发生机制

- 肾脏血运障碍
- 肾小管上皮细胞受损

急性肾功能衰竭发生机制新认识

- * 血管内皮细胞功能障碍
Endothelial dysfunction
- * 炎症反应
Inflammatory reaction

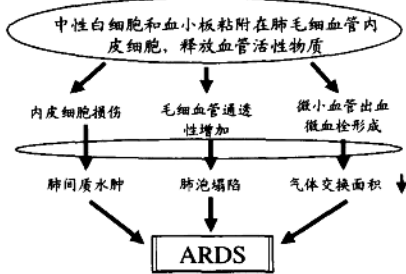
ARF内皮细胞损伤

诱因： 缺氧， 缺血/再灌注、 细菌毒素
病毒， 炎症因子， 补体成分

形态学改变：

- 内皮细胞间紧密连接受损
- 内皮细胞肿胀， 空泡变性
- 内皮细胞坏死、 脱落

Sepsis肺功能损伤机制



肾-肺功能间的相互影响 Kidney-Lung Cross Talk

急性肾功能不全对肺功能的影响

- * 水钠潴留， 容量负荷↑
- * 肺间质水肿， 肺气体交换受损
- * 代谢性酸中毒致代偿性呼吸急促， 呼吸机疲劳
- * 补体活化， T淋巴细胞异常活化
- * 循环炎症因子 (TNF- α , IL-1, IL-6) 增加

急性肾衰导致肺损伤的实验研究

	动物	肺组织变化
30 min IRI	大鼠	肺血管通透性 ↑ 肺间质水肿 肺泡炎症、 单核细胞浸润
40 min IRI	小鼠	肺间质水肿， 粘附分子 表达 ↑ 中性粒细胞浸润

IRI: Ischemia-reperfusion injury 缺血再灌注损伤

Sepsis患者内皮细胞功能变化

Sepsis病人内皮细胞功能变化

	Normals (n=10)	早期 (n=5)	晚期 (n=7)
sE-selectin(ng/ml)	51.3±15.1	108.2±100.3	148±110.6*
sTM(ng/ml)	5.2±1.1	5.98±3.0	7.77±7.0
Permeability(%)	14.9±1.9	17.4±3.2**	26.9±3.8**
Intracellular [Ca ²⁺] _i (nmol/L)	77.0±10.0	87.4±13.4*	157.8±77.9**

* p < 0.05 vs control. **p<0.01 vs control
^^ p<0.01 vs SIRS. ^p<0.05

南京解放军肾脏病研究所 2003

Sepsis 病人内皮细胞功能改变与病情的关系

	with shock (n=3)	Without shock (n=9)
sE-selectin(ng/ml)	120.1±115.6	126.3±95.0
sTM(ng/ml)	13.3±4.4*	5.2±3.0
Permeability (%)	29.3±2.1*	19.6±8.0
Intracellular [Ca ²⁺] _i (nmol/L)	155.9±76.7	103.7±44.8

P<0.01 vs without shock

南京解放军肾脏病研究所 2003

Sepsis 病人内皮细胞功能改变与病情的关系

	with ARDS (n=5)	without ARDS (n=7)
sE-selectin(ng/ml)	189.4±94.2**	60.1±45.7
sTM(ng/ml)	7.3±5.8	7.2±3.6
Permeability(%)	24.8±5.6*	18.4±4.5
Intracellular [Ca ²⁺] _i (nmol/L)	149.2±80.4	93.2±13.6

*P<0.05 vs without ARDS

** P<0.01 vs without ARDS

南京解放军肾脏病研究所 2003

Sepsis病人内皮细胞功能异常

1. 内皮细胞通透性增加
2. 血清中粘附分子(E-selectin)水平升高
3. 血清中凝血因子(thrombomodulin)水平升高
4. 血清中IL-6水平显著增加
4. 内皮细胞内钙离子浓度增加

内皮细胞功能异常与病情密切相关

