

血液净化 新理论新技术

XUEYE JINGHUA
XINLILUN XINJISHU

主 编 / 孙世澜 余 毅 张燕林



血液净化新理论新技术

XUEYE JINGHUA XINLILUN XINJISHU

主 编 孙世澜 余 毅 张燕林

河南科学技术出版社

· 郑州 ·

内容提要

本书介绍了国内、外近3年血液净化领域的新理论和新技术,由华中科技大学同济医学院、南京军区福州总医院、厦门大学附属第一医院的专业人员和专家结合自身的临床经验并参阅新文献编著而成。全书约50万字,内容新颖,编辑规范,语言流畅,图表文字结合得体。本书适合肾内科、血液净化科、重症监护病房的医务人员和相关的研究生及高年级的医学生阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

血液净化新理论新技术/孙世澜,余毅,张燕林主编. —郑州:河南科学技术出版社,2017.9
ISBN 978-7-5349-8660-4

I. ①血… II. ①孙… ②余… ③张… III. ①血液透析 IV. ①R459.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第084142号

出版发行:河南科学技术出版社

北京名医世纪文化传媒有限公司

地址:北京市丰台区丰台北路18号院3号楼511室 邮编:100073

电话:010-53556511 010-53556508

策划编辑:王璐

文字编辑:韩志

责任审读:周晓洲

责任校对:龚利霞

封面设计:吴朝洪

版式设计:王新红

责任印制:陈震财

印刷:北京盛通印刷股份有限公司

经销:全国新华书店、医学书店、网店

幅面尺寸:206 mm×283 mm 印张:20.75 字数:610千字

版次:2017年9月第1版 2017年9月第1次印刷

定价:125.00元

如发现印、装质量问题,影响阅读,请与出版社联系并调换

编者名单

主 编 孙世澜 余 毅 张燕林

编 者 (以编写章为序)

韩世武	孙世澜	孙淑清	余 毅
张恒远	张燕林	王 茵	周凌辉
程骏章	胡守亮	简永红	杨定平
贾汝汉	毕智敏	陈 今	侯香华
刘小聪	程 翱	林曰勇	薛 雪
柳 强	王小琴	王 佳	谢文健
曾红兵	吴艳萍	黄海明	周 全
肖晓芬	凌 河	王 琰	陈 幸
王 岚	蔡锐涛	郭明慧	王筱雯
杨 晓	胡伟平		

前 言

目前,在中国登记接受维持性血液净化治疗的慢性肾衰竭患者有40万人,大大小小的透析中心约4000余个。血液净化设备已渗透到部分镇一级的医院,从事血液净化的医师、护士和技术人员不断增长。

从20世纪60年代至今,这门年轻的学科在技术、机器、透析器乃至方法学上发展较快,使终末期肾病患者生命得以延长;但与此同时血液透析相应的远期并发症的发生亦增多,有的在目前难以治疗或控制,严重影响患者的生活质量。尽管不少的学者进行方法的改良和创新,在延长患者生命的同时生活质量有所改善,但任重道远,还有许多的事要做。

另外,血液净化治疗领域亦在拓宽,许多疾病尤其是自身免疫性疾病,在内外科治疗效果欠佳时,血液净化治疗(或作为独立或作为辅助治疗)能达到一定的效果。这表明血液净化疗法新学科在治疗学中的地位渐显突出和重要。

第一主编约请福州总医院余毅主任,厦门大学第一附属医院张燕林主任及他们的团队和武汉地区部分医院既有良好专业知识又有丰富临床经验的相关专家和专业工作者编著此书。他们在总结自身经验的同时查阅了大量的近期文献,可谓是理论与实践相结合的产物。全书35章,涉及血液净化常见的问题和最新进展。

诚然,于网络时代,信息更新迅速情况下,我们往往跟不上信息更新的步伐,加之编者文风不一,写作经验不足,全书取舍多有不当或遗漏之处,恳请读者不吝指正。

孙世澜 余毅 张燕林

2016年仲夏

目 录

第 1 章 血液净化历史回顾及展望·····	(1)	第 9 章 血液净化抗凝剂及抗凝方法·····	(90)
一、血液净化的历史发展·····	(1)	一、常用抗凝剂·····	(91)
二、血液净化技术的展望·····	(3)	二、抗凝剂的使用禁忌·····	(96)
第 2 章 血液净化的血管通路·····	(7)	三、血液净化治疗抗凝监测指标·····	(97)
一、血管通路选择的一般原则·····	(7)	第 10 章 血液透析充分性的评价·····	(99)
二、血管通路分类·····	(8)	一、小分子毒素清除测定方法·····	(99)
三、临时性血管通路·····	(8)	二、中、大分子毒素清除的测定方法·····	(104)
四、长期深静脉置管术的评价·····	(10)	三、干体重的评估·····	(104)
五、自体动静脉内瘘·····	(16)	四、在线尿素清除率监测·····	(105)
六、移植血管动静脉内瘘·····	(26)	五、不同血管通路对血液透析患者透析充分性的影响·····	(106)
七、其他类型的血管通路·····	(32)	六、血液透析充分性评价小结·····	(106)
八、影像学检查对血管通路的评估·····	(33)	第 11 章 透析患者贫血的诊断与治疗·····	(108)
第 3 章 透析膜和透析器的进展·····	(36)	第 12 章 透析患者蛋白质能量消耗与营养补充·····	(116)
第 4 章 血液透析机的现在与未来·····	(45)	第 13 章 脓毒血症的血液净化·····	(124)
一、血液透析机的结构和功能·····	(45)	一、脓毒血症的概述·····	(124)
二、血液透析机的发展·····	(47)	二、脓毒血症与肾脏损伤·····	(126)
第 5 章 透析用水和透析液的发展·····	(53)	三、脓毒血症的临床表现·····	(128)
一、反渗透水装置·····	(53)	四、脓毒血症的治疗·····	(129)
二、透析液·····	(58)	五、脓毒血症的血液净化治疗·····	(131)
第 6 章 杂合肾脏替代治疗·····	(64)	第 14 章 多器官功能障碍综合征·····	(136)
第 7 章 腹膜/血液透析联合治疗慢性肾衰竭·····	(69)	一、定义·····	(136)
一、联合透析的目的·····	(69)	二、病因和发病机制·····	(136)
二、联合透析的原因·····	(71)	三、临床表现·····	(138)
三、联合透析的方法和处方·····	(71)	四、诊断要点·····	(139)
四、联合透析的疗效·····	(72)	五、一般治疗·····	(140)
五、联合透析存在的问题·····	(74)	六、血液净化治疗·····	(141)
第 8 章 腹膜透析的相关进展·····	(76)	七、预后·····	(144)
一、腹膜透析管及植管术·····	(76)	第 15 章 体外膜肺氧合疗法·····	(145)
二、腹膜透析液的研发·····	(78)	一、ECMO 的基本结构与原理·····	(145)
三、残余肾功能的重要性·····	(80)	二、ECMO 的应用·····	(147)
四、腹膜透析方式·····	(82)	三、ECMO 技术的最新进展·····	(151)
五、腹膜透析性腹膜炎·····	(83)	四、ECMO 在我国的应用现状·····	(153)
六、腹膜功能衰竭的防治·····	(87)		

第 16 章 心肾综合症的血液净化治疗 … (155)	五、诊断 …………… (205)
一、定义及分型 …………… (155)	六、一般治疗 …………… (206)
二、流行病学 …………… (156)	七、血液净化对淀粉样变的防治 …………… (207)
三、病理生理机制 …………… (156)	第 23 章 继发性甲状旁腺功能亢进的防
四、内科治疗 …………… (157)	治 …………… (210)
五、血液净化治疗 …………… (158)	一、发病机制 …………… (210)
第 17 章 血液净化用于重症急性胰腺炎	二、临床表现 …………… (213)
…………… (164)	三、诊断 …………… (215)
第 18 章 肝衰竭的血液净化治疗 …………… (173)	四、治疗 …………… (218)
一、病因 …………… (173)	五、血液净化治疗 …………… (223)
二、发病机制 …………… (173)	第 24 章 透析患者钙化防御的防治 …… (227)
三、肝衰竭的诊断及分型 …………… (174)	一、发病机制 …………… (227)
四、肝衰竭的组织病理学表现 …………… (174)	二、临床表现 …………… (228)
五、肝衰竭的内科治疗 …………… (175)	三、诊断 …………… (228)
六、血液净化支持治疗 …………… (176)	四、病理 …………… (229)
第 19 章 急性肾损伤的透析时机、方式选	五、治疗 …………… (229)
择及治疗剂量 …………… (182)	六、血液净化治疗 …………… (230)
一、AKI 的诊断标准及分期 …………… (182)	七、预防及预后 …………… (230)
二、AKI 的诊断及鉴别诊断 …………… (183)	第 25 章 高渗性昏迷的血液净化治疗 … (232)
三、AKI 开始 RRT 的指征和治疗的时机	一、病因及发病机制 …………… (232)
…………… (184)	二、临床表现 …………… (233)
四、AKI 透析方式的选择 …………… (185)	三、实验室检查 …………… (234)
五、AKI 的透析剂量及透析膜的选择	四、诊断与鉴别诊断 …………… (234)
…………… (185)	五、治疗 …………… (235)
第 20 章 FSGS 的血液净化治疗 …………… (189)	第 26 章 系统性红斑狼疮的血液净化治
一、病因学及发病机制 …………… (189)	疗 …………… (238)
二、病理改变 …………… (190)	一、病因及发病机制 …………… (238)
三、临床表现 …………… (190)	二、临床表现 …………… (238)
四、诊断要点 …………… (190)	三、诊断要点 …………… (240)
五、药物治疗 …………… (191)	四、治疗 …………… (241)
六、血液净化治疗 …………… (192)	五、结语 …………… (245)
第 21 章 溶血性尿毒症综合征 …………… (194)	第 27 章 类风湿关节炎的血液净化治疗
一、HUS 的流行病学 …………… (194)	…………… (248)
二、HUS 的病因及发病机制 …………… (194)	一、病因及发病机制 …………… (248)
三、HUS 的临床表现 …………… (195)	二、病理 …………… (248)
四、HUS 的诊断及鉴别诊断 …………… (196)	三、临床表现 …………… (248)
五、HUS 的治疗 …………… (196)	四、疾病诊断 …………… (249)
第 22 章 淀粉样变性疾病 …………… (201)	五、治疗 …………… (250)
一、概述 …………… (201)	六、血液净化治疗 …………… (251)
二、病因与发病机制 …………… (202)	七、展望 …………… (254)
三、临床表现 …………… (203)	第 28 章 重症肌无力 …………… (255)
四、实验室检查 …………… (205)	一、病因 …………… (255)

二、发病机制	(255)	六、连续性肾脏替代在治疗热射病中的 作用	(278)
三、临床表现和分型	(256)	七、预防	(280)
四、实验室检查	(257)	第 31 章 老年患者的急、慢性肾衰竭的 透析治疗	(281)
五、诊断与鉴别诊断	(257)	一、老年患者的透析	(281)
六、治疗	(260)	二、老年患者的血液净化	(285)
七、血液净化治疗	(264)	第 32 章 透析-妊娠与妊娠-分娩肾衰竭的 治疗	(287)
八、前景	(265)	一、透析-妊娠患者的治疗	(287)
第 29 章 吉兰-巴雷综合征	(266)	二、妊娠-分娩肾衰竭的治疗	(289)
一、病因及发病机制	(266)	三、产后溶血性尿毒综合征	(293)
二、病理	(267)	四、妊娠期急性脂肪肝	(295)
三、临床表现	(267)	第 33 章 肾衰竭儿童的透析	(298)
四、实验室及相关检查	(268)	一、儿童肾脏结构与功能特点	(298)
五、诊断	(268)	二、急性肾衰竭患儿的透析	(298)
六、鉴别诊断	(269)	三、慢性肾衰竭患儿的透析	(303)
七、治疗	(269)	四、维持性透析患儿的管理	(306)
八、血液净化治疗	(270)	第 34 章 高脂血症吸附治疗	(308)
九、预后	(272)	第 35 章 透析患者的运动疗法与康复	(317)
第 30 章 热射病的救治	(273)	一、透析患者运动疗法	(317)
一、发病机制	(273)	二、透析患者的康复	(322)
二、临床表现	(275)		
三、实验室检查	(276)		
四、诊断	(277)		
五、治疗	(277)		

第 1 章

血液净化历史回顾及展望

血液净化(blood purification, BP)一般是指把患者血液引出体外并通过某种材料和技术构成的净化装置,除去某些致病物质或异常成分称之净化;被净化的血液再输回身体,达到治疗疾病目的的过程的统称。血液净化从最初的概念提出至今已有一百多年的历史,逐步发展出一系列具有不同特点和适应证的治疗模式,目前已经得到广泛的应用,成为临床治疗领域不可或缺的一项重要治疗手段,并且仍保持着旺盛的发展活力。血液净化是 20 世纪伟大医学成就之一,目前仍是一

门年轻的边缘学科,一个进展较快的跨学科领域。在广大从事血液净化的工作者的不懈努力下,血液净化相关的基础和临床研究均得到迅速发展,血液净化设备、技术、治疗模式不断更新,临床应用范围不断扩大、治疗效果不断提升。回顾血液净化的发展历史,把握这一领域的整体理念,将有助于我们不断更新血液净化的相关知识,使血液净化技术能够更好地应用于临床,取得更大的成就。

一、血液净化的历史发展

(一)血液净化的萌芽阶段

血液净化的萌芽最早是在 1854 年,由苏格兰人 Thomas Graham 用发现的半透膜现象提出透析(dialysis)概念,但如果考虑广义的血液净化治疗方法,其实早在古希腊甚而远古时期就已经有了原始的血液净化技术。当然真正意义上的血液净化技术的形成,还是得益于近代生理学、化学以及工程技术的进展。1912 年,血液净化的先驱 John Abel 第一次对活体动物进行弥散实验,次年用火棉胶(colliding)制成管状透析器,这种透析膜所生产的透析器主要是针对水分和毒素的,故命名为人工肾(artificial kidney)。用这个透析器放在生理盐水中,水蛭素作为抗凝剂,对实验兔做了 2h 的血液透析,这就是血液透析事业真正意义的开端。1944 年荷兰学者 Willem Kijff 设计出转鼓式人工肾,首次治疗肾衰竭的病人获得成功,被称为人工肾临床的先驱。

(二)血液净化技术形成的重要事件

在血液净化技术的百年历史中,不同的时段,有不同的辉煌,推动着这项事业的发展。诸多学者从不同角度做出了开拓性的工作,其中对血液净化技术的形成和发展具有关键作用的有以下几个重要事件。

1. 肝素抗凝技术的兴起和应用标志着安全有效的血液净化治疗成熟 对于绝大多数血液净化治疗技术来说,其实现依赖于有效的体外循环,因而如何取得稳定的抗凝效果是其先决条件。早期的血液净化实验采用水蛭素作为抗凝剂,效果并不理想且难以提取。1916 年霍普金斯医学院的学生 McLean 发现了肝提取物具有阻止血液凝固的作用,其导师 Howell 教授随后通过实验从犬肝中萃取出一种强力抗凝物质,取名为肝素,但由于提取价格昂贵,仅用于实验。1937 年加拿大的查斯发现人体的许多组织都含有肝素,尤其在

肺中其含量比肝还多,经不断尝试从动物的肺组织提取物中分离并纯化了肝素,该技术使得肝素的大规模生产成为可能。同年,临床上首次用肝素预防血栓形成获得成功,从此肝素成为临床上常用的抗凝剂,并沿用至今。1976年研究发现肝素的抗凝活性只与其分子中能与抗凝血酶结合的一小段有关,1978年法国 Choay 研究所根据此理论将普通肝素经物理过滤、化学和酶解聚方法形成分子量在 3000~8000Da 之间的片段,获得了低分子量肝素(LMWH),抗血栓活性更优,生物利用度高,半衰期长,不良反应少,目前在临床应用不断增多。

2. 动静脉内瘘手术的完善使得长期的肾替代治疗成为可能 尽管血液净化早期在重症疾病急性肾损伤领域获得了成功,但能否用于临床更多见的慢性肾衰竭的治疗,血管通路尤其是永久性血管通路的建立是关键。1960年美国人 Scribner、Quinton 用两根聚氯乙烯管分别插入桡动脉和头静脉创建动静脉外分流,可供长期透析治疗之用,非透析时用一根弯形管连接即可,初步解决了需反复动静脉穿刺置管的难题,使得慢性肾衰的肾替代治疗开始进入实用阶段,使尿毒症患者赖以维生的血液透析取得突破性进展,治疗的血流量能得以保证,透析的充分性提高,生存时间大大延长。但是随后人们也发现外瘘具有出血、凝血、感染、失功能等风险和并发症。1966年 Brescia 等报道用手术方法直接把桡动脉和邻近的浅表静脉吻合创建了皮下动静脉内瘘,减少了操作风险和感染环节,方便了患者,这又是一个重要的里程碑,使得血液透析技术的应用日益广泛,让全世界数以百万的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者得以长期生存,改写了肾病学治疗领域,尿毒症患者的生存时间开始不断创造新的纪录。针对部分血管耗竭患者,后来又出现了人工血管、移植搭桥、介入技术、留置导管,使得血管通路技术不断完善。

3. 连续性血液净化理念的提出及应用大大提升了血液净化的治疗地位 1977年 Peter Kramer 对一名水负荷患者采用连续性动静脉血液滤过(continuous arterio-venous hemofiltration, CAVH)取得了成功,标志着血液净化的一个重要领域——连续性血液净化治疗初露端倪。

1982年 Bishoff 等提出连续性静-静脉血液滤过(continuous venous-venous hemofiltration, CV-VH),1985年 Ronco 创立了连续性动静脉血液透析滤过(continuous arterio-venous hemodialysis filtration, CAVHDF)及连续性静-静脉血液透析滤过(continuous venous-venous hemodialysis filtration, CVVHDF),提高了溶质清除效率。其后更多的专家在这一理念启发下进行了多样化的临床实践,创建了连续性血液净化的多种模式,发展成为多种类型的连续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。1982年美国 FDA 批准 CAVH 在 ICU 应用。在 1984年召开国际 CRRT 学术会议上,这一技术被全世界大多数学者认可。由于其对治疗多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和多脏器衰竭(multiple organ failure, MOF)效果肯定,可显著提高患者存活率,使得这一技术逐步在临床上得到广泛应用,具备了血液净化和器官支持双重作用。随着治疗理念更新,技术方法层出不穷,CRRT 逐步衍生成 CBP,使血液净化向更深更广的领域拓展。

加之,血液透析机器的进步,从跨膜压超滤进展至容量超滤(超率量达 2000ml/h),大容量超滤的 CRRT,以及透析机器的多样化。透析膜从铜仿膜发展至醋酸膜、合成膜、高截留膜,血浆分离器等,多种材料的吸附器相继问世,使得血液净化技术发展成为临床重要的基础生命支持技术。

(三)血液净化技术在多学科应用

血液净化是治疗某些特殊疾病(如急、慢性肾衰竭,血液中毒等)最为有效的手段。随着血液净化技术的不断完善和拓展,由于不同领域的专家的介入,在其基本理念的基础上逐步形成了广泛多样的血液净化应用范畴,除主要的肾病、急救医学外,还包含了诸多临床学科及基础应用,可谓百花齐放、方兴未艾。笔者以为,从应用角度划分,主要领域有以下方面。

1. 维持性肾替代治疗 包括维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)和腹膜透析,其中血液透析是目前最常用、最基本的血液净化治疗类型,在世界各血液净化治疗中心治疗量占 80%以上,腹膜透析以非卧床腹膜透析(con-

tinuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)为主,占血液净化治疗中心治疗量10%~15%。经过数十年来的不断完善,各种临床指南、标准操作规范(SOP)的实施,医疗保障体系的完善,患者的治疗质量、生活质量、生存时间都得到了大大的提高,透析人群的社会回归率也在不断增加,从事血液净化的技术人员队伍逐步壮大,为这一学科领域的发展提供了坚实的基础。

2. 连续性肾替代治疗 是血液净化技术在急救医学危重症治疗领域的应用,当前进展迅猛,包括连续性血液透析滤过,连续性血液滤过吸附等。近年来由于新的技术不断加入,新的材料不断应用,CRRT技术日趋成熟和多样化,临床应用范围远远超过了肾替代治疗领域,已经从最初提高重症急性肾衰竭的疗效的治疗目的,扩展到对各种急救医学中危急重症的支持治疗,疗效不断提高,从肾科范畴扩展至治疗学的一部分,在临床救治中的重要性日益凸显。

3. 人工肝技术 包括非生物性人工肝支持技术如血液灌流、血浆置换、胆红素吸附、清蛋白透析系统等,以及生物性人工肝。由于肝具有强大的解毒、代谢功能,因而人工肝治疗运用了血液净化各种治疗模式,是血液净化治疗中最具挑战

性的领域。当前对重症肝衰竭和肝移植的过渡治疗取得了一定成功,李兰娟用人工肝支持系统治疗肝衰竭,存活达50%,孙世澜用血浆置换并胆红素吸附为肝移植受体的准备亦有初步成效。但对于长期的肝衰竭的替代治疗,受制于材料和成本,目前尚未能广泛用于临床,期待技术进步和生物材料的进展。

4. 血液(浆)吸附治疗 血液(浆)吸附(Plasmapheresis)的概念是由Abel在1914年首先提出的,主要是针对体内各种异常血液成分或物质的特异性清除技术。吸附治疗除针对各种自身抗体、抗原、补体及其他免疫活性物质外,也可清除异常体液成分、细胞物质,主要技术有针对不同致病物质的血液吸附、血浆吸附、免疫吸附、链球菌蛋白A吸附等。此外血液成分分离技术如双重血浆滤过、肝素诱导体外沉积脂蛋白(heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation, HELP)系统等也可部分选择性清除致病物质,与吸附治疗作用相仿,也归于血浆净化治疗范畴。吸附疗法的治疗范围非常广泛,可用于治疗系统性红斑狼疮、重症肌无力、自身免疫性贫血、血友病、肿瘤等各类疾病,是目前血液净化多学科发展中较为活跃的领域。

二、血液净化技术的展望

当前血液净化学已经演化成为新的边缘学科,涉及了生物学、医学、工程学、管理学等学科内容,主要包含工程技术和临床应用两个方面的内容。随着各种学科的发展和技术进步,其理论和技术都在日新月异的发展之中,目前主要的热点方向有几个方面。

1. 组合型血液净化技术 血液净化技术除了用于肾功能衰竭病人的治疗外,在医学其他领域应用也越来越普遍。临床上除各种血液透析方法以外,根据病情常采用各种组合型血液净化技术,如血液透析滤过、血液透析组合血液灌流、血液透析滤过组合血液灌流、连续性血液透析滤过联合血浆置换、配对血液透析滤过、血浆吸附滤过疗法(CPFA)、大容量血液滤过联合内毒素吸附、组合式连续性血液滤过联合胆红素吸附、血液滤过联合体外膜肺等。上述血液净化技术的应用通

过综合应用多种材料和血液净化技术,能最大限度地清除各种致病物质,使很多生命垂危的病人如多脏器功能衰竭、成人呼吸窘迫综合征、严重心脏衰竭、严重肝功能衰竭、吉兰-巴雷综合征、血栓性微血管病、重症皮肤病、重症胰腺炎、甲亢危象、严重药物毒物(如安眠药、农药、鼠药)中毒等病人转危为安,特别对药物毒物中毒病人的抢救效果更为快速而明显。如何选择合适的组合方式,互相取长补短,发挥最佳作用,是组合型血液净化技术研究的主要方向。其发展有待于对疾病病理变化和致病因子调控机制的深入认识和材料方法学的不断进步。可以预见,把不同血液净化技术组合,如用各种不同材料的吸附剂和不同截留分子量的滤过膜组合,去除血液中的致病物质,构成适合于不同患者的个体化方案,是血液净化技术发展的一个趋势,有学者进一步提出“组合式体外多

器官功能支持治疗系统”的理念,即在体外器官功能支持技术不断发展的基础上,研发出对肾、肝、肺、造血功能、脑功能和肠功能的组合式、模块化的体外多器官功能支持治疗系统,使血液净化技术对 MODS/MOF 的救治水平跨越到一个崭新的阶段。

2. 生物型血液净化技术 生物型血液净化技术又称为生物性人工肾,是指联合了传统滤过装置(模拟肾小球功能)和含肾小管上皮细胞的生物装置(模拟肾小管功能)的血液净化技术。1987年,Aebischer 及其同事首次提出了生物性人工肾的概念,试图把肾细胞引入人工肾设备,以弥补传统人工肾不能替代肾脏重吸收和内分泌的缺陷。1997年美国密执安大学 Humes 首次用犬肾近端小管细胞株(MDCK)成功完成构建生物人工肾小管辅助装置(RAD),并在此基础上研制出仿生(Bionics)人工肾,由多个微型化过滤器、去抗原膜、遗传密码细胞、生物传感器和计算机模拟系统组成,期望通过生物、电子等多方面的调控,创造一个接近人体器官功能的生物人工器官,用于从生物学角度恢复患者的肾功能。基本组成系统包括临床计算机透析程序、相互作用生物材料、选择性透析膜、特异性吸附剂、联机自调节生物传感器、联机生物监护生物反应器、包囊细胞等。该系统在试验犬模型上取得了成功,2002年用于治疗急性肾衰竭合并多器官功能衰竭患者9例,6例存活。我国王笑云等2000年用猪近曲小管上皮细胞株(LLC-PK1)植入中空纤维滤器,成功构建RAD,2003年用RAD及CVVH联合救治重症腹腔感染导致多脏器衰竭的模型猪,可延长存活时间,改善生命指标,标志我国生物性人工肾的研究逐步与世界同步。新近有学者提出肾单位芯片,包括肾小球、肾小管和Henle管。但当前在这一领域,需要解决的问题仍较多,如人近端肾小管细胞(human proximal tubular cells, HPTCs)来源受限,寿命短,预期使用量大,商业投入受限,HPTCs注入体内后可发生去分化和转分化等行为,使其标准化存在困难;另外,HPTCs不能在PES/PVP膜、PSF膜等生物人工肾中存活,无法形成通过紧密连接连成的细胞群发挥生物人工肾的作用。近年有学者利用遗传工程细胞结合人工细胞微包囊方法所制成的大肠埃希菌DH5细胞,

其具有去除血浆尿素氮的功效,具体包括柱形生物反应器和口服制剂两种形式,实验获得初步成功,目前正在进行安全性试验。

当前生物型人工肾临床实施技术复杂且清除效率低,不能达到规模应用要求,还期待对基因调控、生物信号传导等多种基础理论和实验技术的突破,仿生肾也许是一个很好的方向。

3. 便携式透析装置 便携式透析装置(wearable dialysis device, WDD)或称可穿戴式透析一直是血液净化领域的一个研究热点。WDD的核心技术是吸附技术联线再生及循环使用透析液,包括便携式血液透析装置及便携式连续腹膜透析装置,采用碳、尿素酶、磷酸钙、活性炭等再生透析液,通过吸附技术清除透析液中的尿毒症毒素。1975年Kolff开始研究可穿戴型人工肾(9kg),1978年日本阿岸山制成夹克式人工肾(4.5kg),在这一领域做出了不断的尝试,当前此类装置的弊端在于需持续肝素抗凝,同时需补充钙、镁及碳酸氢钠以保证酸碱及电解质平衡。受制于当前材料和技术限制,仍存在能源、材料、抗凝等问题,尚不具备规模实用化价值,未能广泛应用。便携式透析装置的好处在于使透析摆脱对医院的依赖,使患者得到更大自由,也适用于特定环境如地震灾难、战争或条件缺乏时开展血液净化治疗。目前WDD仍处于临床应用初级阶段,尚未常规用于临床。但随着现代工业新材料、新能源、信息控制自动化技术的迅猛发展,其前景值得期待。

4. 干细胞肾再生治疗 干细胞修复肾的研究成为近10年血液净化研究的最新热点。通过干细胞治疗可望促进肾细胞再生,取代受损细胞,阻断和修复肾纤维化,目前肾修复的干细胞治疗主要有内源性干细胞和外源性干细胞。

内源性干细胞研究肾组织细胞多由后肾的间充质细胞发育产生。在肾小管鲍曼囊、乳头区、皮质间隙区发现存在肾祖细胞。研究表明多种内源性细胞可表现出干细胞行为,表现为活跃的细胞再生和迁移的能力,参与肾修复。Romagnani等发现,位于肾小球尿极和血管极之间的人CD133⁺/CD24⁺/PDX⁺细胞可诱导成为足细胞。而位于肾小球尿极附近的CD133⁺/CD24⁺细胞可诱导分化成小管上皮细胞和足细胞,提示肾祖

细胞和成熟的肾细胞在肾修复和疾病中均可再生。目前内源性干细胞的研究主要集中于 AKI 模型,如缺血再灌注模型、顺铂诱导的急性肾衰竭模型或单侧肾小管梗阻模型等。慢性肾病模型如阿霉素诱导肾病中也有肾祖细胞的研究,其修复肾的机制仍待进一步阐明。外源性干细胞研究目前主要有骨髓干细胞、羊水干细胞和间充质干细胞。骨髓干细胞移植临床和动物实验显示,部分模型经治疗后肾小球硬化和肾纤维化减轻,肾功能改善。羊水干细胞的注入也可促进 AKI 的肾修复,其修复机制可能与直接转分化、自分泌或者旁分泌的方式向微环境中分泌不同细胞因子等有关。将间充质干细胞直接注入 AKI 动物模型可促进肾小管上皮细胞再生、有利于肾早期修复。Lee 等发现,对肾部分切除的小鼠模型反复注射间充质干细胞,对残留肾有保护功能,这是通过旁分泌功能实现。在 5/6 肾切除的模型中注射间充质干细胞可减少蛋白尿,但对肾功能保护无益。

尽管干细胞治疗修复肾的早期结果令人鼓

舞,但该疗法安全性和远期效果不明朗,距离临床还有很多的基础和技术难关,尚须深入研究。如能获得成功,将可以从根本上解决慢性肾衰竭患者的肾替代问题,使其得到完全治愈。

由于透析人群的日益增长和生存时间的延长,血液净化治疗惠及的患者群的巨大需求,给各个国家的医疗保障都带来巨大挑战,也给从事血液净化技术的科研人员突破当前的研究瓶颈提出了迫切需求,成为重要的民生科技攻关难题。肾是人类第一个成功获得长期维持替代治疗和移植治疗的脏器,我们有理由相信肾也会是第一个应用生物组织工程能完全代替功能的脏器。可以预计,随着基础、技术、临床相结合的深入研究,我们可以在不久的将来生产出易携带或可移植的生物人工肾。最终通过基因工程使得肾组织细胞获得再生,使所有尿毒症患者最终摆脱血液净化治疗的束缚。

(韩世武 孙世澜)

参考文献

- [1] 刘志红.血液净化技术新进展与发展设想.解放军医学杂志,2001,36(2):99-103.
- [2] 季大玺.回眸血液透析的过去、展望未来.中国血液净化,2012,11(2):6-10.
- [3] 王笑云,陈靖.血液净化关键技术.南京:江苏科学技术出版社,2012:1-3.
- [4] 欧阳德伟.连续性血液净化在多器官衰竭中应用的研究进展.医学综述,2013(3):98-101.
- [5] 韩志武.多器官衰竭的血液净化治疗.临床肾脏病杂志,2012,12(7):299-301.
- [6] 李兰娟,黄建荣,朱玉宗.人工肝支持系统治疗重型肝炎 13 例报告.中华传染病杂志,1997,15(1):47-48.
- [7] 孙世澜,曾红兵.肝移植前的改良人工肝辅助治疗.中华器官移植杂志,2001,22(3):190.
- [8] 应旭旻,王笑云,沈霞.生物人工肾小管体外构建的研究.南京医科大学学报:自然科学版,2001,21(3):263-265.
- [9] Weinberg E, Kaazempur MM, Borenstein J. Concept and computational design for a bioartificial nephron-on-a-chip. J Artif Organs, 2008, 31: 508-514.
- [10] Verhulst A, Sayer R, De Broe ME, et al. Human proximal tubular epithelium actively secretes but does not retain rosuvastatin. Mol Pharmacol, 2008, 74:1084-1091.
- [11] Zay YO, Rensheng D, Min H, et al. The performance of primary human renal cells in hollow fiber bioreactors for bioartificial kidneys. Biomaterials, 2011, 32: 8806-8815.
- [12] Shi T, Moulton VR, Lapchak PH, et al. Ischemia-mediated aggregation of the actin cytoskeleton is one of the major initial events resulting in ischemia reperfusion injury. Am J Physiol Gastro-intest Liver Physiol, 2009, 296: 339-347.
- [13] Hauser PV, Fazio RD, Bruno S, et al. Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery. Am J Pathol, 2010, 177: 2011-2021.
- [14] Lee SR, Lee SH, Moon JY, et al. Repeated administration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improved the protective effects on a remnant kidney model. Ren Fail, 2010, 32: 840-848.
- [15] Song JJ, Guyette JP, Gilpin SE, et al. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bio-



- engineered kidney. *Nat Med*, 2013, 19: 646-651.
- [16] Zay YO, Rensheng D, Min H, et al. The performance of primary human renal cells in hollow fiber bioreactors for bioartificial kidneys. *Biomaterials*, 2011, 32: 8806-8815.
- [17] Jeremy JS, Jacques PG, Sarah EG, et al. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bio-engineered kidney. *Nature Medicine*, 2013, 19 (5): 646-651.

第 2 章

血液净化的血管通路

血管通路是指把血液从体内引出来进入体外循环净化后再回到体内的途径。建立和维护良好的血管通路,是保证血液透析顺利进行和透析充分的首要条件,血管通路是伴随着血液净化技术的发展而发展起来的一项专业技术。1960年Quinton和Scribner等首次将患者的肢体动静脉血管在体外用聚四氟乙烯(PTFE)导管连接起来,建立了动静脉外瘘,使得长期血液透析成为可能。1966年,Brescia及Cimino把动脉和静脉在皮下吻合起来,发明了自体动静脉内瘘,使血液透析技术进入了新的时代。直至今日自体动静脉内瘘仍是慢性肾功能衰竭患者最安全、最有效、开放时间最长的血管通路。世界多个指南以及2014年中国血液透析用血管通路专家共识均推荐自体动静脉内瘘是维持性血液透析患者血管通路的首选。随着透析技术的普及和发展,维持性血液透析患者寿命不断延长,需要反复建立血管通路以及糖尿病肾病、高血压、老龄透析患者的发病率逐年增加,使得自体动静脉内瘘的建立越来越困难。在此情况下,相继出现了各种移植血管内瘘及隧道式中心静脉留置导管等。但这些血管通路使用起来并不令人十分满意。费用高、并发症多、开放

时间短。越来越多的资料显示,血管通路问题导致的住院时间及治疗费用正急剧增加。美国肾脏资料系统(USRDS)2013年度报告显示:透析患者因血管通路原因的住院率达到每年192次/1000患者,昂贵的治疗费用被用于血管通路的建立和维护,年人均花费达7871美元,占终末期肾脏病患者总医疗费用的15%。近期资料提示血管通路的相关费用还可能要加速增长。肾病预后及生存质量指南(K/DOQI)推荐在终末期肾脏病需要接受血液透析的患者中,至少50%的患者应主要依赖自体动静脉内瘘作为血管通路,而最终这个比例应达到65%,而透析用静脉导管不宜作为长期血管通路应用,这部分患者的比例应控制在10%以下。根据中国国情2014年中国血液透析用血管通路专家共识,推荐自体动静脉内瘘应 $>80\%$,移植物动静脉内瘘应 $>10\%$,而隧道式静脉导管应 $<10\%$ 。目前在国外血管通路的建立已形成一个特殊的专业。我国尚缺乏专门从事这项工作的专业人员,各地发展也不平衡。因此,血管通路高质量的设计、建立、使用和维护应是血液净化领域关注的重要内容。

一、血管通路选择的一般原则

维持性血液透析患者的血管资源非常有限,且不能再生。应根据患者的具体条件,合理使用有限的血管资源,有利于延长患者的生存时间及提高患者的生活质量。理想的血管通路应包括以下特点:

1. 血流量充分 保证透析时有足够的血流

量是各种血管通路的基本要求。对成年患者,总体上要求临时性中心静脉导管透析时血流量应不低于200ml/min,永久性血管通路至少达到250ml/min。为达到上述要求,动静脉内瘘要求有足够的自然血流量,大多数自体动静脉内瘘的自然血流量为800~1200ml/min,移植血管内瘘

为 800~1600ml/min, 该血流量一般不会影响患者的心脏功能, 但由于患者的个体差异及病情不同, 内瘘分流量可能引起高输出量心力衰竭, 目前的观点是, 应尽量避免分流量大于心排出血流量的 20%, 以免发生高输出量心力衰竭。

2. 安全 建立血管通路要求术中及术后具有足够的安全性, 严重并发症发生率低。

3. 手术成功率高 选择手术方式应坚持从一般到特殊的原则, 努力提高术者的操作技巧, 提高手术的成功率。

4. 不浪费血管 维持性血透患者的自身血

管十分宝贵, 不论建立何种血管通路, 都要注意对血管的保护。

5. 有足够的血管穿刺部位 建立动静脉内瘘时要考虑到日后要有足够的穿刺血管, 足够的穿刺部位可以避免透析时定点穿刺, 减少并发症, 延长内瘘的使用寿命。

6. 长期通畅率高 对于永久性血管通路, 应该具有较高的长期通畅率, 这就要求此类血管通路具有较低的血栓形成、非血栓性狭窄以及感染的发生。

二、血管通路分类

根据血管通路的使用寿命, 主要分为两大类, 即临时性血管通路与永久性血管通路。

(一)临时性血管通路

临时性血管通路指能迅速建立, 立即使用的血管通路。使用时间从一次透析到数月不等。目前常采用中心静脉留置导管。

1. 直接穿刺法 动脉-静脉、静脉-静脉直接穿刺。

2. 中心静脉经皮插管法 包括颈内静脉经

皮插管、股静脉经皮插管及锁骨下静脉经皮插管。

(二)永久性血管通路

永久性血管通路是指能够在长期血液净化治疗时, 经受长期反复使用, 并保证提供有效的体外循环血流量。

1. 自体动静脉内瘘。

2. 移植血管动静脉内瘘。

3. 隧道式中心静脉留置导管。

三、临时性血管通路

临时性血管通路与永久性血管通路相比, 具有建立快速、使用即时、没有血流动力学紊乱等优点, 主要作为永久性血管通路成熟期间的过渡或短期透析时使用。各种不同临时性血管通路具有不同的特点, 可以依据患者的身体状况、血管情况、经济情况以及可能面临的风险等因素选择。

(一)临时性血管通路的适应证

1. 急性肾功能衰竭患者。

2. 因药物过量或中毒需要进行血液透析和血液灌流的患者。

3. 慢性肾功能衰竭患者需要进行透析但无成熟的血管通路患者。

4. 长期透析患者内瘘失去功能需要建立临时性血管通路患者。

5. 腹膜透析患者因腹膜炎等需暂停腹膜透析而行血液透析患者。

(二)临时性血管通路的建立方法

1. 动脉-静脉直接穿刺法 一般选择表浅的动脉穿刺, 如桡动脉、足背动脉和肱动脉, 肱动脉穿刺容易出现出血、血肿、动脉瘤等并发症, 较少使用。直接穿刺法, 对周围血管的损害较大, 且影响日后患者永久性血管通路的建立, 现多不主张采用该方法。目前国内只有少部分基层单位仍有使用。

2. 静脉-静脉直接穿刺法(双静脉穿刺法) 一般认为, 因外周静脉血流量相对较低, 直接穿刺很难达到血液透析需要的血流量。但福州总医院采用双静脉穿刺法作为临时性血管通路及长期血

管通路已有 10 余年临床经验,并做了深入研究,有多篇回顾性研究和 RCT 研究,目前在福州总医院双静脉穿刺法作为首选的临时性血管通路,有效减少了中心静脉导管的使用率。双静脉穿刺方法:上臂用弹力绷带阻断回流静脉血,用内瘘针直接穿刺肘正中静脉,透析过程中,患者模仿献血员献血时手部握皮球或橡皮圈,不断做握球运动,作动脉端引血,静脉端选择另一侧肘正中静脉或下肢大隐静脉穿刺(图 2-1)。笔者透析中心在 2012 年共有 1282 例新进入血液透析治疗的患者,其中 732 例(占 57.1%)采用双静脉穿刺作为血管通路,成功过渡到长期血管通路,血流量可达 180~200ml/min。另有 18 例自身血管耗竭,无法行自体动静脉内瘘的患者双静脉穿刺作为长期血管通路,最长一例已使用 7 年余。另 2 项 RCT 研究结果显示:双静脉穿刺与动静脉内瘘和中心静脉导管相比:透析充分性无明显差异,通畅率则明显优于导管组,通路再循环阳性率优于动静脉内瘘组及导管组。笔者认为双静脉穿刺操作简单、无通路再循环、并发症少,在透析间期对患者日常生活无明显影响,患者相对较易接受,适合大部分患者,可大大减少中心静脉导管的使用率,避免留置导管引起中心静脉血栓、狭窄、导管相关感染等风险。因此,静脉-静脉直接穿刺法是一个比较理想的临时性血管通路。同时因肘正中静脉较粗,血流量、静脉压相对动静脉内瘘低,局部反复穿刺损伤内膜后形成狭窄、局部静脉瘤样扩张等并发症的概率相对较低,不影响日后同侧肢体动静脉内瘘的建立。其缺点是透析过程中需要患者不断做握球运动,容易疲劳,但经过透析诱导期训练大部分患者血流量可以达到 200~250ml/min 并能坚持完成每周 3 次,每次 4h 的透析治疗。



图 2-1 双静脉穿刺

很多,如就诊肾脏专科时间过晚,等待动静脉内瘘手术时间过长,缺乏足够的透析前肾脏专科知识教育等。

(1)置管位置:临床上可用于中心静脉插管的血管主要有颈内静脉、锁骨下静脉及股静脉。锁骨下静脉插管引起锁骨下静脉狭窄的发生率很高,有报道,其发生率可高达 30%~50%,对日后同侧肢体建立动静脉内瘘产生直接影响。因此,对日后需要制作动静脉内瘘的患者,应禁止做锁骨下静脉插管。

(2)中心静脉导管材料:常用材料有聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯甲酯(polyurethane)、聚乙烯(polyethylene)和硅胶(silicagel)等。PTFE 和聚乙烯导管质地较硬,容易操作,但易引起血管机械损伤,继而形成血栓。聚氨酯甲酯导管硬度适中且易操作,导管进入血管腔后,在体温的作用下可以变柔软。硅胶导管比较柔软,可以插入右心房,而无损伤心脏的风险,并能获得足够的血流量,目前公认聚氨酯甲酯和硅胶导管血栓形成率低,是较为理想的导管材料。

(3)置管深度:正确放置的导管要求血流量充分,并能避免导管尖端对血管的机械损伤。不同部位的置管深度不尽相同,颈内静脉和锁骨下静脉置管时,导管尖端应位于上腔静脉与右心房连接处上方 1~2cm 处,软导管可以置入右心房,通常右锁骨下和右颈内静脉的导管长度不超过 15cm,左侧不超过 19~20cm。股静脉插管应插入下腔静脉,在成人需插入 19~30cm,方可保证