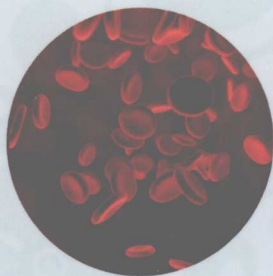


X U E Y E J I A N G X I F U L I A O F A

血液(浆)

吸附疗法

王质刚 主编



北京科学技术出版社

血液(漿) 吸附療法

編輯 謝國



謝國 謝國 謝國

血液(浆) 吸附疗法

主 编 王质刚

副主编 张广海



北京科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

血液 (浆) 吸附疗法/王质刚主编. —北京: 北京科学技术出版社, 2009. 10

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4267 - 8

I. 血… II. 王… III. ①血液 - 吸附 - 疗法②血浆 - 吸附 - 疗法 IV. R457

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 167297 号

血液 (浆) 吸附疗法

主 编: 王质刚

责任编辑: 张晓雪 李金莉

责任校对: 黄立辉

责任印制: 杨 亮

封面设计: 耕者设计工作室

正文制作: 北京京鲁创业科贸有限公司

出 版 人: 张敬德

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街 16 号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086 - 10 - 66161951 (总编室)

0086 - 10 - 66113227 (发行部) 0086 - 10 - 66161952 (发行部传真)

电子信箱: bjkjpress@163.com

网 址: www. bjkjpress. com

经 销: 新华书店

印 刷: 三河国新印装有限公司

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

字 数: 810 千

印 张: 42. 5

版 次: 2009 年 10 月第 1 版

印 次: 2009 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4267 - 8/R · 1178

定 价: 120. 00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

编者名单

主 编：王质刚

副主编：张广海

编 者（以姓氏笔画为序）

姓 名	工 作 单 位	职 称
王 成	中山大学附属第三医院肾内科	讲师，医学博士
王质刚	首都医科大学附属北京友谊医院肾内科	教授，博士生导师
王莉华	河北医科大学第二医院	主治医师
王芳华	珠海丽珠医用生物材料有限公司	硕士研究生
田英平	河北医科大学第二医院	主任医师
史振伟	首都医科大学附属北京友谊医院肾内科	主治医师，医学博士
叶增纯	中山大学附属第三医院肾内科	讲师，医学博士
佟 飞	河北医科大学第二医院	主任医师
李 宓	中山大学附属第五医院肾内科	教授
苏建玲	河北医科大学第二医院	副主任医师
张广海	珠海丽珠医用生物材料有限公司	高级工程师
邹贵勉	解放军第 181 医院（全军肾移植与透析治疗中心）	副主任医师
陈 慧	河北医科大学第二医院	主治医师
周亦伦	首都医科大学附属朝阳医院肾内科	副主任医师，医学博士
罗 洋	卫生部中日友好医院肾病中心	主治医师，医学博士
孟 娟	首都医科大学附属朝阳医院肾内科	主治医师，医学博士
姚冬奇	河北医科大学第二医院	主治医师
胡军利	河北医科大学第二医院	主治医师
姜建明	珠海丽珠医用生物材料有限公司	硕士研究生
娄探奇	中山大学附属第三医院肾内科	教授，博士生导师
高恒波	河北医科大学第二医院	主治医师
彭 晖	中山大学附属第三医院肾内科	副教授
霍书花	河北医科大学第二医院	副主任医师

内容提要

血液（浆）吸附疗法越来越显示其在血液净化中的地位与作用，目前国内关于吸附材料与吸附疗法的介绍请参见材料学和临床方面的专著。本书独辟蹊径，邀请国内材料方面卓有建树的专家及颇有经验的临床专家合作撰写，不失为一本基础与临床、理论与实际高水平相结合的范例。本书既使基础研究专家看到材料的临床妙用，又为临床专家揭开了吸附材料的神秘面纱，成为基础与临床不可多得的工具书。

本书分为上、中、下三篇。上篇介绍了吸附材料的发展史，材料的制备与分类，吸附原理与评价；中篇用大量篇幅描述了吸附疗法在临床疾病的应用，重点介绍吸附在肾病、心血管疾病、免疫疾病、血液疾病、神经系统疾病、肝病以及炎症疾病（多脏衰和脓毒症）方面的应用；下篇用很多笔墨勾勒了吸附在中毒领域的独特妙用。本书非常适合从事材料研究和临床治疗的专业人员阅读。

前言

吸附是血液净化清除溶质的重要原理之一，近年吸附原理的深入研究、吸附临床应用的广泛拓展，凸显吸附在治疗学中的璀璨。根据吸附剂与被吸附物之间的作用原理，吸附可分为生物亲和吸附型和物理化学亲和吸附型，生物亲和吸附剂中有抗原抗体结合型、补体结合型、Fc 结合型三种；物理化学亲和吸附剂中有静电结合型、疏水结合型两种。

人体内毒物大致可分为两类，即外源性毒物和内源性毒物。前者是指来自体外的物质，这些物质在人体内过多的聚集而引起病变；后者是指人体自身由于解毒系统、免疫系统和代谢系统的障碍，引起代谢产物积累而形成的致病物质，而且当疾病发生时，血液中某些成分的质和量将发生变化。此外，外源性毒性物质的摄入或药物的过量使用，也能够导致中毒反应。正常情况下，人体可以通过自身保护系统（肝脏解毒系统、自身免疫系统、排泄系统）进行解毒，清除或中和内、外源性毒物，如果毒物超过自身处理能力，则这些有害的代谢产物、细胞因子、炎症介质、自身免疫抗体、免疫复合物以及增高的体内正常成分都将成为致病物质。

血液灌流（HP）是最早广泛应用于临床的吸附疗法，主要用于清除身体内源或外来毒素及逾量的药物，如清除尿毒症毒素（如肌酐、吲哚、中分子物质等）及治疗一些特定的并发症（如瘙痒和末梢神经炎）；随着吸附技术发展和临床的需要增加，新的吸附材料不断问世，同时也派生出了许多新的吸附疗法，如血浆滤过吸附、微粒解毒系统、免疫吸附等多种，其临床应用范围也不断扩大，在自身免疫性疾病、代谢性疾病，特别在感染性疾病和多脏器功能障碍综合征等疾病的治疗中发挥了重要作用。

常用吸附剂包括活性炭、树脂、碳化树脂以及修饰后的离子型吸附剂和免疫吸附剂等几类。最原始的吸附材料是活性炭，它对中、小分子物质（相对分子质量 $< 5\ 000$ ）和与蛋白结合物质的吸附能力较强。后来发展的吸附树脂是一种球形合成交联共聚物，具有多孔、高比表面积等特性，在制备过程中可通过控制其化学、物理性状，改变其吸附特性。树脂吸附能力不受材料本身的影响，仅受材料表面包裹层孔径的制约，通过调节孔径和分布，可影响吸附分子的大小，对于相对分子质量为 $10^4 \sim 10^5$ 的物质有较强的吸附能力。树脂机械强度较好，不易脱落，按其化学结构可分为非极性树脂和极性树脂两类；碳化树脂（球形活性炭）是近年研制的新型吸附剂，其基本结构骨架与活性炭近似，对水溶性的极性物质和脂溶性物质均有很好的吸附性能，兼具活性炭和吸附树脂的结构和吸附性能，不经包裹可直接用于血液吸附；阴离子型吸附剂的吸附剂表面带有一些阳离子的功能基团，如固定有多黏菌素的纤维载体（PMX-F），聚乙烯酰胺（PEI）和二乙烯二胺（DEAE）等阳离子基团修饰和包裹的纤维素珠、琼脂糖、硅土及树脂等，可吸附血液中带阴离子的物质（如内毒素等）；免疫吸附柱中常用免疫吸附剂包括金黄色葡萄球菌蛋白 A、抗人免疫球蛋白抗体、补体 C1q、疏水性氨基酸、硫酸葡聚糖、己二异氰酸酯及合成的多肽（如乙酰胆碱受体多肽）等。吸附剂通常被交联在载体上，常见的载体材料包括

琼脂糖、聚乙烯醇、纤维素、聚丙烯酰胺等。

Stefoni 等研究了血液透析 + 血液灌流 (HD + HP) 联合治疗尿毒症的疗效, 结果发现患者血肌酐、尿素、尿酸等水平均明显改善, 同时还可以超滤除水, 患者一般情况良好。另外还有学者报道, 长期应用 HP 能改善神经传导速度, 减轻瘙痒和缓解心包炎, 并可治疗周围神经病变, 改善高凝状态。HP 可以清除血中氨、假性神经递质 (如羟乙苯乙醇胺)、游离脂肪酸、酚、硫醇、芳香族氨基酸, 并可提高支链与芳香族氨基酸的比例, 使脑脊液中 cAMP 的含量增加, 因而可以用来治疗肝性脑病。

脓毒症的治疗在临床上一一直是一个相对棘手的问题, 早在 20 世纪 70 年代就有作者报告用活性炭、树脂等材料来清除血中内毒素 (ET) 等毒性物质。80 年代开始对 ET 血症血液灌流吸附治疗的研究报告明显增多, 并取得了一定的突破。一般认为导致脓毒症及脓毒症休克的主要物质是细菌的脂多糖 (LPS) 及诱导宿主产生的炎症介质 (如 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1$ 、 $\text{IL}-6$ 等), 研究发现活性炭、树脂可以吸附内毒素、 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1$ 及 $\text{IL}-6$; 活性炭或树脂能下调 LPS、细胞因子引起的全身炎症反应 (SIRS), 改善脓毒血症休克的预后。

除脓毒症之外, 尚有学者应用 HP 清除烧伤引起的高、中相对分子质量的多肽, 认为可使患者中毒症状显著改善, 神志清楚, 治疗后患者血液中分子物质及蛋白分解活性成分减少, 有人甚至报道可使皮肤提前愈合。

目前不少业内人士都认为抗癌药与血液净化联合应用, 对癌症的治疗是有益的。Nakana 等研究中发现, 对注射化疗药物的家犬进行 HP 治疗, 能够使家犬周围血液及尿液中化疗药物浓度显著降低, 故认为 HP 治疗有利于减低化疗药物的肾毒性。有学者认为 HP 对于晚期肿瘤很有价值, 能够在一定程度上提高患者的生存率。另外, 还有脑瘤、肝癌采用区域性 HP 治疗的报道, 认为此疗法对于晚期脑瘤及肝癌是一种有前途的辅助治疗方法。

血液灌流技术的发展趋势体现了从经验设计向分子设计发展; 材料来源从天然材料向天然与聚合物综合性材料发展; 吸附特点从非选择性、选择性, 向特异性发展; 吸附剂的载体从疏水性向疏水与亲水混合型载体发展; 吸附对象从小分子物质向中、大分子毒物发展; 吸附机制从物理化学吸附向理化和生物亲和吸附双重吸附方向发展。

纵观上述血液吸附的发展历程使我们备受鼓舞, 发现在医学领域, 特别在治疗学中“吸附”具有不可取代的地位, 展现出广阔的发展前景与实践空间。如本书能成为临床医者一道学术大餐, 为科研工作者提供一些灵感飞跃, 也是本书作者的最大愿望。

王质刚

2009 年 9 月

目 录

上 篇

血液（浆）吸附材料

第一章 吸附材料发展历史	3
第一节 序言	3
第二节 医用吸附材料的发展历史	4
第二章 吸附疗法的现状及进展	18
第一节 吸附疗法的概念	18
第二节 血液（浆）吸附柱	18
第三节 吸附模式的发展和演变	21
第三章 吸附材料分类	33
第一节 吸附材料分类方法	33
第二节 活性炭吸附剂	36
第三节 高分子类吸附材料	48
第四节 无机材料吸附剂	67
第四章 吸附动力学	76
第一节 吸附动力学	76
第二节 吸附过程	77
第三节 大孔吸附树脂扩散方程	81
第四节 吸附平衡	83
第五章 吸附原理及其影响因素	88
第一节 物理吸附和化学吸附	88
第二节 生物亲和吸附	98
第六章 常见吸附剂的比较	104
第一节 广谱吸附剂	104
第二节 胆红素吸附剂	106
第三节 免疫吸附剂	111
第四节 内毒素吸附剂	122
第五节 LDL 吸附剂	125
第七章 吸附剂的再生	132



第一节	工业吸附剂再生的原理和方法	132
第二节	医用吸附剂的再生	133
第八章	吸附剂的性能评价	138
第一节	吸附剂生物相容性及评价	138
第二节	吸附剂物理化学性质要求及评价	143
第三节	吸附剂吸附性能评价	156
第九章	全血吸附与血浆吸附的比较	163
第一节	全血吸附	163
第二节	血浆吸附	170
第三节	吸附模式发展趋势	174
第十章	吸附疗法的临床应用以及发展前景	176
第一节	吸附疗法临床应用的概述	176
第二节	医用吸附剂发展前景	192

中 篇

疾病与血液(浆)吸附疗法

第十一章	中分子物质与疾病	197
第一节	中分子物质(MMS)概述	197
第二节	MMS在尿毒症中的意义	204
第三节	MMS与疾病	204
第四节	MMS的清除方法	213
第十二章	风湿性疾病的吸附疗法	219
第一节	系统性红斑狼疮和狼疮性肾炎	219
第二节	中国DNA吸附技术的发展与现状	229
第三节	类风湿关节炎	235
第十三章	肾脏疾病的吸附疗法	243
第一节	局灶性节段性肾小球硬化	243
第二节	过敏性紫癜肾炎	249
第三节	IgA肾病	254
第四节	急进性肾小球肾炎	259
第五节	吸附疗法在围器官移植期的应用	264
第六节	吸附在尿毒症治疗中的作用	274
第十四章	心血管系统疾病的吸附疗法	283
第一节	血脂吸附	283
第二节	顽固性高血压	294
第三节	扩张性心肌病的免疫吸附治疗	300

第十五章 急性重症胰腺炎	311
第十六章 肝脏疾病的吸附疗法	320
第一节 肝脏疾病的吸附疗法概述.....	320
第二节 以吸附功能为主的人工肝应用.....	323
第三节 高胆红素血症.....	338
第四节 肝肾综合征.....	341
第五节 肝性脑病.....	343
第六节 原发性胆汁性肝硬化.....	345
第十七章 神经系统疾病的吸附疗法	350
第一节 神经系统疾病的血液（浆）吸附疗法	350
第二节 格林-巴利综合征.....	357
第三节 慢性炎性脱髓鞘性多发神经炎.....	361
第四节 重症肌无力.....	362
第五节 Lambert-Eaton 肌无力综合征	366
第六节 多发性硬化症.....	367
第七节 神经性肌强直综合征.....	369
第八节 僵人综合征.....	370
第九节 Rasmussen 脑炎	371
第十节 Refsum 病	372
第十一节 多发性肌炎/皮肌炎	373
第十二节 血浆吸附疗法治疗有效的其他神经系统疾病.....	375
第十八章 血液系统疾病的吸附疗法	377
第一节 血栓性微血管病.....	377
第二节 免疫性血小板减少性紫癜.....	385
第三节 自身免疫性溶血性贫血.....	391
第四节 巨球蛋白血症.....	397
第五节 多发性骨髓瘤.....	402
第十九章 内分泌、代谢性疾病的吸附疗法	409
第一节 透析相关性淀粉样病变.....	409
第二节 继发性甲状旁腺功能亢进.....	411
第三节 甲状腺功能亢进危象.....	412
第四节 1 型糖尿病的吸附治疗	414
第五节 内分泌性眼病.....	415
第二十章 皮肤病的吸附疗法	418
第一节 银屑病.....	418
第二节 天疱疮.....	432
第三节 红皮病（剥脱性皮炎）.....	446
第四节 重症多形红斑.....	448
第五节 重症药疹.....	450

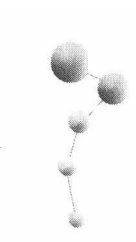
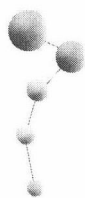
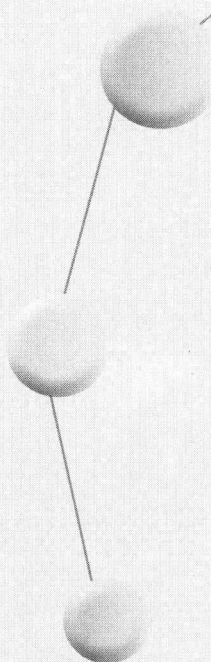


Figure 1 The structure of the molecule

第七节	亚硝酸盐中毒·····	608
第二十八章	药物中毒·····	611
第一节	镇静催眠药中毒·····	611
第二节	抗精神失常药中毒·····	614
第三节	抗癫痫药及抗惊厥药中毒·····	618
第四节	抗抑郁焦虑药中毒·····	623
第五节	抗肿瘤化疗药物的吸附·····	627
第二十九章	工业性毒物中毒·····	633
第一节	砷及固体化合物中毒·····	633
第二节	砷化氢中毒·····	636
第三节	铅中毒·····	638
第四节	急性铊中毒·····	641
第五节	汞中毒·····	645
第三十章	醇类中毒·····	649
第一节	急性甲醇中毒·····	649
第二节	乙醇中毒·····	652
第三十一章	毒品及体外循环戒毒疗法·····	657
第一节	吸毒概述·····	657
第二节	毒品分类·····	658
第三节	毒品成瘾的机制·····	659
第四节	现代脱毒、戒瘾方法·····	660
第五节	体外循环排毒疗法·····	662



上篇



血液(漿) 吸附材料

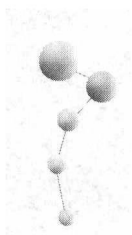
第一章 吸附材料发展历史

第一节 序 言

血液是人体最重要的体液之一，通过循环输送到身体的各个部位。血液中 50% ~ 60% 为血浆成分，40% ~ 50% 为细胞成分。血浆主要由 90% 的水、7% ~ 8% 的蛋白质（包括白蛋白、免疫球蛋白、纤维蛋白原等）、2% 的有机分子和 1% 的无机盐组成。而细胞成分包括红细胞、白细胞、血小板等，每种成分都具有各自重要的生理功能。血液通过全身循环系统，向器官和组织运送营养，同时将机体的代谢废物带到肾等器官进行排泄，维持体液平衡。

人体内的毒素大致可分为两类，外源性毒素和内源性毒素。前者是指来自体外的物质，这些物质在人体内过多的聚集继而引起病变。此外，外源性药物的过量使用，也能够导致中毒反应；后者是指人体自身代谢产物由于解毒系统、免疫系统和代谢系统障碍，引起代谢产物积累而形成的有毒物质。当发生某些疾病时，血液中某些成分的质和量会发生变化。同时，由于代谢或排泄障碍，也会在人体内积蓄大量正常或非正常的内源性产物。正常情况下，人体可以通过自身保护系统（肝脏解毒系统、自身免疫系统、排泄系统）进行解毒、去除或中和内、外源性毒物，但对某些急性药物中毒、尿毒症、肾衰竭、肝衰竭、高脂血症、系统性红斑狼疮等免疫性疾病，常需要用血液净化疗法进行治疗^[1]。虽然血液净化膜材料在血液透析、血液滤过及血浆置换中得到了广泛应用，但其治疗原理导致了膜材料在应用中存在以下不足，即：①对血液中的致病物质缺乏选择性；②尽管对血液中的小、中分子的滤除效果较好，但是对于相对分子质量较大、脂溶性好或与蛋白质结合的毒素，透析和滤过的清除效果不佳；③在血浆置换时，往往要向患者体内输入大量新鲜的置换血浆，费用较高，且增加了传染疾病的可能性。为了弥补膜材料的不足，提高血液净化过程中毒素的去除率，减少副作用，研制具有高选择性的吸附材料已成为临床治疗的迫切需要。

目前已有很多专家学者致力于血液净化吸附材料的研究，开发研制了多种新型吸附材料，部分吸附材料已经在临床上得到了应用。吸附材料在医学临床方面的应用发展成为生物医学工程学的一个重要分支，这不仅为吸附材料开辟了一个新的应用领域，同时也为医学临床提供了新的治疗手段。



第二节 医用吸附材料的发展历史

对医用吸附材料的研究始于上世纪中叶,常用吸附材料包括离子交换树脂、活性炭、吸附树脂和免疫吸附剂。随着临床医学和吸附材料的发展,吸附材料在临床上的应用范围已经非常广泛,吸附材料种类也越来越繁杂。近年来,材料专家学者对各类选择性或特异性吸附材料开展了大量的研究工作,尤其是对胆红素吸附材料、内毒素吸附材料、低密度脂蛋白吸附材料、类风湿因子吸附材料进行了大量的研究。

一、离子交换树脂的发展历史

离子交换树脂在医学领域的应用开始于 20 世纪 40 年代末期,1944 年 Steinberg 发表了为达到抗凝效果利用离子交换树脂除掉血液中的钙,以代替柠檬酸盐做抗凝剂的作用^[2],从而证明了用阴离子交换树脂处理血液,其抗凝效果与肝素化效果相同。1949 年 Cohn 等^[3]用离子交换树脂制成血液分离收集装置,目的是将血液除掉钙后分别分离出血小板、红细胞、白细胞、凝血酶原、 γ -球蛋白和稳定的血浆蛋白溶液,这一研究设想促进了很多领域中研究工作的发展。1948 年 Muirhead 和 Reid 首先提出了树脂型人工肾的概念^[4],用 Amberlite IR-100H 树脂进行了动物实验,结果表明能清除尿素和肌酐,但清除效率较低。此后 Rosenbaum 等人用 Amberlite IR-120,IRA-900 等各种离子交换树脂对尿毒症、急性肝衰竭患者进行血液灌流(HP)治疗^[5],发现对尿素氮、血氨有明显的清除效果,并发现阴离子交换树脂对未结合胆红素及巴比妥类药物有良好的清除效果,但对血小板破坏严重。又因离子交换树脂和血液中电解质发生交换反应,破坏血液中的电解质平衡,所以离子交换树脂在血液灌流方面的应用受到了限制。20 世纪 70 年代,日本学者对离子交换树脂 BR601 的实验研究表明该树脂对胆红素有较高的吸附率^[6],后对 BR601 用高分子材料包裹,提高了生物相容性,成功并广泛用于临床。日本旭化成医疗有限公司(BRS-350)、可乐丽医疗有限公司(BL-300)、国内丽珠医用生物材料有限公司(BS-330)、天津紫波高科技公司(HB-H-6)和爱尔血液净化器材厂(AR-350、AR-280、AR-180)对离子交换树脂进行包膜及其他医用处理,制成医用级胆红素吸附剂,用于高胆红素血症等疾病的治疗。

二、活性炭的发展历史

1964 年, Yatzidis 等^[7]首先用活性炭对尿毒症进行血液灌流(HP)治疗,发现对肌酐、尿酸、酚类化合物等小分子物质吸附较好,但炭粒易脱落形成血栓,血液相容性差。活性炭的血液相容性和微细炭粒的脱落,已经成为当时血液灌流领域的主要研究课题。在