

血液净化与血液灌流*

何炳林 郭贤权 陈友安

(吸附分离功能高分子材料国家重点实验室 南开大学高分子化学研究所, 天津 300071. Email: yachen@public.tpt.tj.cn)

摘要 血液净化疗法是近年来迅速发展起来的一门新兴的交叉边缘学科,它打开了攻克许多重大、疑难性疾病乃至“不治之症”的大门。由于它具有神奇的疗效,其治疗方法新颖,已成为医院现代化的重要标志之一。

关键词 血液净化 血液灌流 生物材料 吸附

血液灌流是血液净化疗法的组成部分。血液灌流是将患者血液借助体外循环,通过具有特异性清除血中内源性或外源性毒物或致病物质的高分子吸附材料的装置——血液灌流器,达到净化血液、调整体液内微环境的平衡和稳定,缓解和治疗疾病的目的(图1)。半个世纪以来,生物医学材料和人工器官的研究进展十分迅速,这在最大程度上要归功于高分子材料科学及其工业的迅速发展。

60年代以来,特殊高分子材料不断研制成功,引起国内外学者十分关注并广泛开展研究工作,形成高分子医学材料和生物医学工程材料的新兴工业。血液净化是生物医学工程的组成部分。它在医学史上是一门年青的交叉边缘学科。近年来发展十分迅速^[1~3]。当初主要是治疗尿毒症,但很快扩展到其他领域,特别是一般药物治疗无效的重大疑难性疾病。现今,血液净化疗法已包括有血浆交换(Plasma Exchange, PE)、血液透析(Hemodialysis, HD)、血液滤过(Hemofiltration, HF)、血液灌流(Hemoperfusion, HP)乃至发展如血液透析滤过(HDF)、血液透析灌流(HDP)、血浆交换灌流(PEP)等联合疗法,功效更神奇,甚至出现“起死回生”般的奇迹,已成为医院现代化的重要标志之一。

确切来说,血液灌流就是血液吸附(Hemosorption),即溶解在血中的毒物被吸附剂吸附,清除血中毒物。临床上一般用于抢救重症药物中毒,如今可用于治疗许多慢性、顽固性和疑难性疾病,疗效是显著的。

早在1948年,国外学者用离子交换树脂进行HP的动物实验,清除尿素氮、肌酐,但清除率很低。后来用树脂对尿毒症、急性肝衰患者进行血灌。发现对尿素氮和血氨有较好的清除率,但其血液相容性不好,临床应用难于推广。1964年, Yatzidis^[4]首先用活性炭对尿毒症进行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,且血液相容性差。直至1970年,华裔加籍学者张明瑞教授开创性地用火棉胶——白蛋白包裹

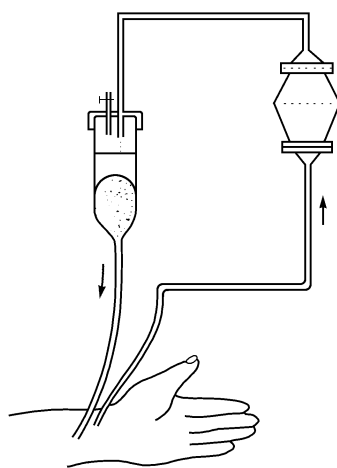


图1 血液灌流器

* 为纪念《科学通报》创刊50周年而作

活性炭，才克服活性炭的弊端，成功用于临床。而高分子吸附材料用于 HP，是 1970 年由 Rosenbaum 等人^[5]首先提出和研究的，他们采用吸附树脂进行了药物中毒 HP 治疗取得较好的效果，国内在这方面的研究，虽然起步较晚，但发展十分迅速。

医用吸附剂可分两大类：一类是天然吸附剂，如活性炭包膜；另一类是人工合成高分子吸附剂，如吸附树脂。由于后者可以根据不同需要人为设计合成出不同孔径、孔分布及比面积的吸附树脂，从而其性能优于天然吸附剂。这些吸附材料要直接与人体血液接触，因此，必须符合以下要求^[6]：

- (1) 对人体无毒，安全。
- (2) 具有稳定的化学性质，与人体血液接触时，不发生任何化学和生理变化。
- (3) 吸附剂具有较高机械强度、颗粒稳定、不易变形、破碎和脱落。
- (4) 具有良好的血液相容性；即不引起血栓；不破坏血细胞；不致使血浆蛋白变形；不破坏酶系统，不扰乱电解质系统；不引起有毒的免疫反应和过敏反应；不损害邻近的组织；不致癌；不产生毒性反应等。
- (5) 易消毒和灭菌，易贮存。
- (6) 疗效明显、可靠。

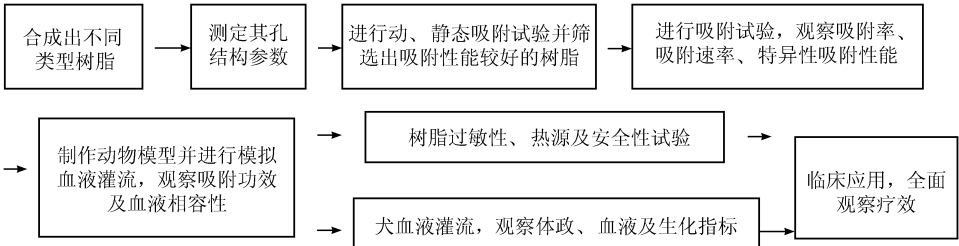
20 多年来，我所开展了生物医用高分子吸附材料的合成、性能及其应用开发方面的大量工作，取得了显著的成果。本文着重从 3 方面做一介绍：

(1) 80 年代初，成功研制出 H-系列吸附树脂用于抢救重症安眠药中毒者，迄今已挽救了千余人的生命。目前全国各大医院已广泛使用。

(2) 80 年代中、末期，成功研制出具有特异性吸附中分子物质(Middle Molecular substances MMS)的吸附树脂，用于临床治疗肾功能衰竭、尿毒症患者，使其病情缓解、提高生命质量。本项目于 1993 年通过国家级技术鉴定，随后转让珠海丽珠生物医用材料厂，现已进入市场。

(3) 90 年代初，成功研制出具有特异性吸附大分子病理物质——抗-DNA 抗体及其免疫复合物，用于临床治疗系统性红斑狼疮患者，使患者病情获得缓解，本项目也于 1993 年通过国家级技术鉴定并转让珠海丽珠生物医用材料厂，预计今年可上市。

人体血液里的毒素是否能清除，取决于吸附树脂的性质，结构及其对人体是否有害，如发生血栓、过敏及是否会损害人体的白细胞、红细胞等，对这些因素，都必须检测。根据树脂的合成、结构性能以及临床应用，实验方案及技术路线如下：



70 年代末，80 年代初，南开大学高分子教研室已由苯乙烯-二乙烯苯合成大孔共聚物，再经氯甲基化及付氏反应，获得广谱性 HA 系列吸附树脂(亦称 NK 系列树脂)。这个系列树脂的

机械强度高, 比表面积特大($600 \sim 1\,370\text{ m}^2/\text{g}$)平均孔经为 $12.3 \sim 19.3\text{ nm}$, 孔容 $48 \sim 60\text{ mL/g}$, 孔隙率 $5.5\% \sim 6.5\%$. 根据上述对医用吸附剂的要求还应对患者血中病理物质或毒素的初步探索, 利用我所的经验合成具有不同孔径、孔分布及高比表面积的吸附剂来吸附或清除内源性 & 外源性毒素.

上述的 HA 系列树脂就是为了去除血液里的毒物而合成的. 合成后首先检测其物理性质 (表 1)及对安眠药的吸附性能, 结果见表 2.

表 1 树脂的物理性质^[6]

树脂	比重/ $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	比表面/ $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$	孔径/ nm	孔度/%	孔体积/ $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$	粒度/ mm
H-107(NK-107)	0.37	1 086	9	64	1.27	0.6 ~ 1.2
H-103(NK-103)	0.37	1 000	8.9	57	1.10	0.6 ~ 1.2
XAD-4	-	750	5	51	-	0.3 ~ 0.2

表 2 不同树脂对安眠药的吸附量^[6]

树脂	安眠药吸附量 mg/g				
	氯丙嗪	安眠酮	安定	苯巴比妥钠	巴比妥
H-107	43.3	38.1	31.4	31.4	20.2
H-103	-	40.1	25.7	22.0	10.7
XAD-4	37.0	31.6	19.8	18.2	9.5
XAD-2	33.6	24.3	9.7	7.5	3.0
活性炭	44.7	35.5	27.6	36.6	34.3

随后将树脂进行动物血液灌流实验及血液相容性、毒性等安全性试验后, 认为以上指标均符合国家要求后, 将其应用于临床试验, 22 例病人中, 除 2 人因大脑水肿未获救外, 其余 20 人均获救^[7]. 因此, H-107 树脂抢救重症安眠药中毒患者获得成功. 于 80 年代初期已挽救了天津市 70 多名病人, 连北京病人在内共救活了 100 多人. 据悉, 迄今 20 多省市中安眠药中毒的病人, 被挽救的已有数百人以至近千人之多, 取得良好的效果. 随后相继研制出炭化吸附树脂, 即以大孔吸附树脂用浓硫酸初步炭化, 在惰性气体存在下高温裂解, 然后经活化处理, 即制得与活性炭相似的炭化吸附树脂, 其机械性能较好, 在使用时不破碎, 具有一定的吸附选择性. 由于炭化温度不同, 吸附作用也不同, 见表 3.

表 3 树脂裂解温度与对人体血液毒素吸附量比较

树脂裂解温度与对 人体毒素吸附量	炭化树脂编号					椰壳活性炭	BAC-MU(日本)
	38	40	42	45	47		
炭化温度/ $^{\circ}\text{C}$	388	441	762	960	960		
肌酐吸附量/%	86.7	90.0	91.3	98.7	97.7	97.7	99.8
尿酸吸附量/%	78.7	88.0	98.3	98.3	99.3	99.3	99.8
吸附后溶液(pH)	5.5	6.0	6.1	6.5	6.5	6.5	6.5

人工合成生物医用高分子吸附材料可以人为地控制它们的物理及化学结构, 并针对不同毒物, 可以有有的放矢地设计合成不同的炭化吸附剂. 因此, 活性炭能吸附的物质, 几乎所有炭化树脂都能吸附, 而且效率不差.

中分子物质是尿毒症、肝昏迷和流行性出血热等重症疾病患者血液中积聚的主要毒性物质, 高选择性清除患者血液中的中分子物质在临床上具有重要的意义, 通过高分子吸附剂血液灌流清除中分子物质是缓解和辅助治疗这些疾病的有效方法. HA 系列中分子物质吸附剂除

了具有高比表面积和合适的平均孔径外,其孔径分布较窄,其有效的中孔及微孔区所占的比例高,对中分子物质的吸附速率、吸附率和选择性都明显优于国内外同类吸附剂^[8~10].经过纤维素包膜的HA吸附剂安全、无毒副作用,血液相容性得到了大大的改善.动物模拟血液灌流试验表明,HA吸附剂对急性肾衰大鼠血液中的中分子物质有较高的特异性吸附,清除率达到49.5%.临床上治疗尿毒症、肾衰患者共67人次,治疗过程中,患者感觉良好,血压稳定,灌流后食欲增加,各项生化指标治疗前后无明显差别.血液灌流/血液透析联合治疗尿毒症3h与血液透析治疗5h疗效相同,对尿素氮、肌酐和中分子物质的清除率分别达到了50.89%,54.87%和29.58%,有效地缩短了治疗时间,对中分子物质的清除率明显提高^[11].以HA吸附剂血液灌流/血液透析联合治疗流行性出血热并发急性肾功能衰竭患者共42人次,对中分子物质的吸附率达到52%,其疗效明显优于单独血液透析治疗,病人的死亡率由16.26%下降至7.5%^[12~14].

中分子物质的毒性. Babb 等人^[15]指出,中分子物质具有一定的神经趋向,当给小白鼠静脉注射轻度慢性肾功能不全患者的血清时,可观察到直接的神经趋向效应,表现为动物行为状态的改变;静脉注射严重慢性肾功能不全患者的血清时,则可能引起30%~50%动物死亡,而且注入的血清中分子浓度越大,则动物死亡率越高. Furst 等人^[16]给小白鼠静脉注射从烧伤的犬血中分离出来的中分子物质时,瞬间就引起痉挛性抽搐,随后即不能活动,注射20~40s后,小白鼠的呼吸停止,而心脏机能活动尚能保持10~15s, LD₅₀(半数致死量)为2.23~2.33mg/kg. 上述表明中分子物质具有显著的致病作用,有一定的神经毒性. 中分子物质的生物学作用是多方面的,它的不同组分具有各不相同的生物学作用,主要有:抑制红细胞生成;抑制白细胞的游走和吞噬活性;抑制成纤维细胞的增殖,抑制多种酶的活性;由于中分子物质对体内很多酶具有抑制作用,从而导致糖、脂肪、蛋白质和能量代谢障碍,阻碍生物膜的运输功能,这可能与中分子物质抑制Na⁺, K⁺, ATP酶活性有关. 中枢神经系统的离子转运障碍是中分子物质的神经毒性作用的可能机制之一.

中分子物质来源目前尚不清楚,估计至少有下面3种途径:

(1) 外源性来源. 可能是从食物来的,它是从胃肠道进入血液的食物分解物. 缺乏蛋白质进食的病患者,血浆中中分子物质明显降低,这是间接证明的一点.

(2) 内源性来源. 由蛋白质分解代谢而来. 这是中分子物质的主要来源,因从尿毒症患者的透析液中分离出有三肽,即组-甘-赖及七肽,即组-脯-丙-谷-门-甘-赖.

(3) 细菌性来源.

因此,很多学者研究认为中分子物质来源于以下4种物质之一或其混合物:

(1) 高浓度积聚的正常废物;

(2) 异常高浓度的正常激素;

(3) 继发于疾病导致的细胞代谢障碍的异常肽类的积聚;

(4) 细胞或细菌的降解产物.

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种常见的自身免疫性疾病,其广泛的免疫损害引起了多系统的病变,有一系列内脏器官受累现象,死亡率较高. 典型的病例面部出现蝶形红斑同时累及肾脏、心脏、肺、脑、关节及血管系统. 这种病多见于青年女性,一般情况女性发病率是男性的5倍.

目前,认为抗-DNA 抗体及其免疫复合物在血中异常增高并引起组织严重炎症,是本病的主要机制之一^[17,18]. 迄今为止,治疗 SLE 主要采用:(1) 肾上腺皮质激素,(2) 细胞毒性药物,(3) 环孢素 A,(4) 抗凝药剂,(5) 中药雷公藤等. 这类药物能广泛而非特异地抑制机体免疫反应,导致许多不良后果^[19]. 为避免药物治疗的副作用,近年来,应用血浆置换取得很好的疗效,但这一疗法需用大量新鲜血液,费用昂贵,且易引起感染. 国内外学者进行了大量研究用血液灌流免疫吸附疗法治疗 SLE,通过体外循环,吸附血中病理性抗-DNA 抗体及其免疫复合物,达到血液净化和治疗的目的. 杨彦等人在前人工作之基础上,创造出国产原材料并以共价键联结的 DNA-VT 免疫吸附剂,其化学性能稳定,亲水性强,机械强度高,固载 DNA 的量达 46.5 mg/g,较包埋法^[20]固载 0.92 mg DNA/g 提高了数十倍,解决了临床应用遇到装罐(血液灌流器)限量的矛盾,且固定到载体上的 DNA 主要是双链结构类型,常规蒸汽灭菌条件下具有较好的热稳定性,对 SLE 阳性血清的抗-DNA 抗体专一性吸附率每克每小时可达 42%~53%,经临床初步试应用疗效显著.

研究的主要内容:

(1) 合成 IA 系列醋酸乙烯酯/三烯丙基异氰尿酸酯大孔免疫吸附剂(Immune Adsorba IA)筛选出性能良好的共聚物作为载体.

(2) 共聚物的皂化和活化反应,选定最佳的皂化和活化条件,以取得最高的活化率.

(3) 采用压汞法、红外光谱、电子显微镜等方法来检测载体的孔结构,组成和表面形态.

(4) 静态及动态体外阳性 SLE 患者血清的吸附试验,观察廓清率和吸附速率.

(5) 大鼠模拟体外血液灌流实验. 考察其吸附功效和血液相容性.

(6) 测定免疫吸附剂的过敏性反应及安全性试验.

(7) 进行实验动物犬的体外血液灌流,进一步观察吸附剂对血液相容性及对动物各脏器组织形态的影响.

(8) 初步进行临床应用,全面观察吸附功效.

研究工作首先从合成系列具有亲水性较强的大孔醋酸乙烯酯/三烯丙基异氰尿酸酯(Vac/TAIC 简称 VT)共聚物,选用不同交联度,致孔剂性质和用量合成一系列共聚物^[21, 22]. 选择出孔径较大、比表面积较高、机械强度良好的作为载体. 随后对筛选出的 VT 共聚物进行皂化、活化及固载 DNA,制得含 DNA 配体的 VT 免疫吸附剂,测定各产物的孔结构参数、组成及表面形态,经动物实验表明其血液相容性良好,对血小板粘附率为 10%,对白细胞无破坏. 阳性 SLE 患者血清体外吸附试验结果,对抗-DNA 抗体专一性廓清率为每克每小时 42%~53%,用常规蒸汽灭菌消毒未发现 DNA 脱落,变形或损坏,表明其热稳定性良好,固定化率可达 95%以上^[23,24]. 在上述小试之基础上,进行了小试放大试验,采用 20 L² 反应器进行制备,结果与小试基本一致,证明上述工艺是合理的,技术路线完全正确的. 为确保临床应用安全,一方面委托天津市医药科学研究所协助检测免疫吸附剂的过敏反应及安全性实验,结果完全合格,另一方面得到南方医院的支持和协助下进行试验动物犬的体外血液灌流,结果表明:血液相容性良好,术前、后动物各脏器组织对比无显著异常,即该免疫吸附剂可作为血液灌流吸附剂用于临床治疗自身免疫性疾病^[25].

1991 年 11 月,我们在广西 303 医院的领导和医务人员的支持和帮助下进行了 6 例患者的临床治疗,有 5 例有显著疗效,表明采用固定化的共价键合法制备免疫吸附剂用于血液灌

流治疗 SLE 患者具有巨大的应用前景, 其社会效益及经济效益均是很可观的.

致谢 本工作为国家自然科学基金资助项目(批准号: 89170133; 86020283)、国家重点基金发展规划(九七三)和教育部博士点专项基金(批准号: 98005504) 资助项目.

参 考 文 献

- 1 马腾骧. 近二年来血液净化的进步. 第四届全国体外循环学术交流会论文集, 深圳, 1991, 10. 1~6
- 2 王质刚主编. 血液净化学. 北京: 北京科学技术出版社, 1992
- 3 余宗周编. 现代血液净化疗法. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1986
- 4 Yatizidis H. A convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication. Its use as a artificial kidney. *Pro Enr Dial Trans Accos*, 1964, 1: 83
- 5 Rosenbaum J L. Hemoperfusion for Acute drug intoxication. *Kidney Int*, 1970, 18 Suppl (10): 106
- 6 虞颂庭, 翁铭庆主编. 生物医学工程的基础与临床. 天津: 天津科学技术出版社 1988. 159, 164, 167
- 7 何炳林. 中国化学会第三届离子交换与吸附科学技术讨论会论文集, 宁波, 1987. 1~7
- 8 郭贤权, 于占如, 何炳林. 大孔吸附树脂对尿毒症和烧伤毒血症血浆中分子物质体外吸附的研究. *高等学校化学学报*, 1991, 12(8): 1130~1133
- 9 郭贤权, 何炳林, 安民. HA-1 型吸附剂血液透析与血液灌流联合清除中分子物质治疗尿毒症的临床应用研究. *离子交换与吸附*, 1993, 9(4): 352~355
- 10 陈友安, 陈政, 郭贤权, 等. 大孔吸附树脂对流行性出血热血浆中分子物质的吸附剂其血液相容性的研究. *离子交换与吸附*, 1996, 12(4): 304~308
- 11 郭贤权, 陈友安, 何炳林. HA-2 型大孔吸附剂用于血液灌流与血液透析联合清除中分子物质治疗流行性出血热并发急性肾衰的临床应用研究. *离子交换与吸附*, 1995, 11(4): 289~293
- 12 安民, 陈华华, 郭贤权, 等. HA-1 型吸附剂用于血液灌流/血液透析联合治疗与单独血液透析治疗尿毒症疗效对比研究. *离子交换与吸附*, 1994, 10(2): 97~100
- 13 郝雅俐, 梁国政, 郭贤权. 血透与灌流联合治疗肾综合症及其性能. *中华传染病杂志*, 1995, 13(3): 152~155
- 14 郭贤权, 宋正纪, 陈友安, 等. 吸附型“人工肾”辅助材料的制备及其临床应用研究. *医学与社会*, 1997, 10(增刊): 51~57
- 15 Babb A L, Povich R P. The genesis of square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Intern Organs*, 1971, 17: 81
- 16 Furst P, Zimmerman L, Bergstrom J. Determination of endogenous in normal and uremia body fluids. *Clin Nephrol*, 1976, 5: 178~188
- 17 杨彦. 用 ELISA 测定抗 DNA 抗体的研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1986, 6(6): 353
- 18 Yang Y, Yu Yaoting. New DNA Immune adsorbent for hemoperfusion in SLE therapy: a clinical trial. *Artif Organs*, 1988, 12(5): 444
- 19 杨彦, 李乃宏. 用 DNA-球型炭化聚合物吸附剂由血液灌流除去哺乳动物血中 DNA 抗体及其免疫复合物. *高等学校化学学报*, 1985, 6(9): 843
- 20 杨彦, 张叙伦, 郭贤权. VT 共聚物上 DNA 的固定化研究. *离子交换与吸附*, 1990, 6(3): 172-176
- 21 何炳林, 郭贤权, 杨志欣. 异氰尿酸三烯丙基交联共聚物的合成及其色谱性能研究 I. *高等学校化学学报*, 1990, 11(7): 739~742
- 22 何炳林, 郭贤权, 杨志欣. 异氰尿酸三烯丙基交联共聚物的合成及其色谱性能研究 II. 醇解物的制备、结构及其性能. *高等学校化学学报*, 1990, 11(10): 1120~1123
- 23 杨彦, 俞耀庭, 郭贤权. 含 DNA 配体的 VT 吸附剂结构及其血液相容性研究. *高分子学报*, 1991, 2(2): 169~174
- 24 郭贤权, 陈政, 陈友安, 等. IA 免疫吸附剂血液灌流治疗系统性红斑狼疮病例研究. *离子交换与吸附*, 1997, 2(2): 169~174
- 25 郭贤权, 陈政, 陈友安, 等. IA 免疫吸附剂血液灌流对血液某些指标及脏器组织形态学影响实验研究. *离子交换与吸附*, 1997, 13(1): 9~15

(1999-12-07 收稿, 2000-01-21 收修改稿)