



连续性肾脏替代疗法治疗脓毒症合并急性肾损伤的研究进展

王荣辉

(广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要: 评估不同血液净化模式对治疗脓毒症合并急性肾损伤的预后情况。采用回顾性分析方法分析纳入的 25 篇文章提及的不同连续血液净化模式对于脓毒症合并急性肾损伤患者的治疗进展。结果显示连续性静-静脉血液滤过(CV-VH)、连续性静-静脉血液透析(CVVDH)、连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)对治疗脓毒症合并急性肾损伤均有一定的治疗效果。在临床治疗中,应根据患者的实际情况选择不同的血液净化模式。

关键词: 脓毒症;急性肾损伤;连续性血液净化

中图分类号: R631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)03-0369-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.025

脓毒症是机体对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍的一种综合征,具有病情发展迅速、病死率高的特点,常常合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),已经成为造成患者死亡的主要原因之一。其发生机制^[1-2]可能与脓毒性休克时肾灌注减少导致的急性肾小管坏死炎症因子诱导肾小管细胞凋亡,内毒素和肿瘤坏死因子释放组织因子激活外源性凝血途径,加重免疫炎症反应和微循环障碍等有关。有研究发现在治疗脓毒症方面,连续性肾脏替代治疗(CRRT)或血液净化能够消除炎症介质如血清中高迁移率族蛋白-1(high mobility group-1 protein, HMG-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),持续、稳定地维持水、电解质及酸碱平衡,维持内环境的稳定,缩短脓毒症患者机械通气时间,降低急性生理与慢性健康状况评分(Acute Physiological and Chronic Health Status Score, APACHE II)^[3];体外连续性肾脏替代治疗是治疗脓毒症相关性 AKI 的基石,通过清除体内的排泄废物、炎症介质和细菌毒素等来控制炎症反应,改善和稳定机体内环境。本文旨在探讨近年来血液净化在治疗脓毒症合并 AKI 方面的研究进展。

脓症患者体内会释放大量的毒素物质,并通过 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)识别和激活后,刺激炎症介质的释放加剧,进一步造成细胞和机体的损伤^[4]。既往对脓毒症死亡患者尸检发现其体内的免疫机制是被抑制的,这也说明脓毒症患者的免疫调节系统是紊乱的,既有免疫激活也有免疫抑制。连续性肾脏替代治疗(CRRT)可以通过清除体内炎症介质,

调节体内免疫,达到改善脓毒症患者的预后。研究认为,血液净化机制可能与以下几个方面有关^[5-6]:①血液净化早期清除炎症介质,抑制炎症级联反应,减少器官损伤及衰竭;②血液滤过时大量的液体置换使炎症介质进入血液从而被排出体外;③血液净化去除了血液部分炎症因子,促使体内被感染组织与血液间的炎症因子浓度变化,白细胞聚集至感染组织,致使病原体被清除。目前血液净化模式包括连续静-静脉血液滤过(CVVH)、连续静-静脉血液透析(CVVDH),连续静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)。

1 连续静-静脉血液滤过(CVVH)

CVVH 是临床上治疗脓毒症最常见的血液净化模式。传统的血液透析治疗能够通过弥散、对流及吸附炎症介质、代谢毒素进行有效的清除,并有效纠正水电解质紊乱及酸碱平衡^[7]。不同的治疗模式对不同溶质的清除效率不一, CVVH 对大分子的清除有明显的优势,而且能更好地维持稳定的血流动力学^[8]。刘峰等^[9]发现在脓毒症早期使用血液滤过治疗后 TNF- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8 等炎症因子水平下降,临床肺部感染评分(Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)、APACHE II 评分均明显低于治疗前,能有效抑制全身炎症反应综合征,维持血清的电解质平衡。Wu J 等^[10]探讨 CVVH 对败血症急性肾损伤患者结局相关损伤分子模式(DAMP)水平的影响,结果显示 CVVH 可去除炎症介质,减少尿 DAMPs,并去除血浆 DAMPs。DAMP 的子集是核或胞质分子,例如线粒体 DNA(mtDNA)、核 DNA(nDNA)。研究表明^[11-12],尿液中 nDNA 和 mtDNA 的水平是 AKI 的新型生物学

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018029);广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198217)

作者简介: 王荣辉(1974—),男,硕士,副主任医师,研究方向:重症医学相关疾病尤其是脓毒症的中西医结合防治研究, E-mail: wangronghui120@126.com

标志物,可作为败血症后 AKI 引起的肾线粒体损伤的证据。患者接受 CVVH 后尿中 nDNA 和 mtDNA 的水平均下降,血尿素氮和肌酐的水平也相应下降。虽然 CVVH 可以减轻肾脏损伤,但是, CVVH 去除细胞因子和 DAMPs 的效能是可变且复杂的。因此,不建议在脓毒症合并 AKI 患者没有其他明确 CVVH 指征的情况下仅用来清除炎症介质。王露等^[13]认为连续高容量血液滤过[70 ml/(kg·h)]清除体内炎症介质、改善肾功能的效果优于标准容量滤过,两者相比较,高容量滤过(HVHF)可在较短的时间内改善 IL-6、TNF- α 及肾功能,患者存活率高于标准容量。HVHF 通过增加置换液的剂量能够显著提高清除炎症因子的效率,恢复内皮细胞功能,改善患者预后。由于经济成本及滤过膜效应,储腊萍等^[14]认为脉冲式高容量血液滤过(PHVHF)治疗脓毒症合并 AKI 的患者也有良好疗效,即每天 6~8 h 的 HVHF 滤过后改用 CVVH 维持,在高容量的滤过之后患者乳酸下降、灌注逐渐恢复, CVVH 维持血流动力学的稳定,还能下调炎症介质,清除代谢产物,改善序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA),对危重患者的病情和预后有良好的作用。血液灌流(HP)是指通过将血液经体外循环后吸附血液内的有毒物质、炎症介质及代谢废物,能够清除血液内的大分子有害物质,但是不能纠正水电解质和酸碱的紊乱^[15],故马秉博等^[16]将 CVVH 联合 HP 治疗脓毒症,结果显示两者联合治疗后患者 APACHE 评分及 PCT、CRP、Scr 等实验室指标较单用 HP 治疗后水平下降更明显。CVVH 联合 HP 不仅可以清除一些大分子的毒素及炎症因子,还能够弥补 HP 的不足,调节水电解质和酸碱平衡,改善患者的血流动力学。

2 连续静-静脉血液透析(CVVHD)

炎症介质按照分子量分类,大多数属于中分子类, CVVHD 主要通过扩散清除溶质,并且在清除小分子方面优于 CVVH。但是传统的滤过膜不能很好的清除炎症因子,中分子和蛋白质结合的毒素仍然不能通过高通量血液透析充分去除。高截止膜(HCO膜)是 50~60 kDa 的具有更高的分子量截止值的滤过膜,高于标准的孔径(即 0.008~0.01 μm)使它去除中分子及大分子。高截止膜的连续静-静脉血液透析(HCO-CVVHD)常被用作脓毒症 AKI 患者的辅助治疗。Balgobin S 等^[17]研究 HCO-CVVHD 与高通量膜的连续静-静脉血液透析(HFM-CVVHDF)在治疗脓毒症合并 AKI 的疗效对比,发现与 HFM-CVVHD 相比,尽管 HCO-CVVHD 的流量和透析剂量较低,但可以较好地去除小分子(尿素和肌酐),同时还可以去除包括肌红蛋白、自由轻链和其他尿毒症毒素等中等分子量的分子。大孔膜无法避免白蛋白的流失,与高通

量膜血液透析滤过(HFM-HDF)相比, HCO 同样在治疗 24 h 后出现了低蛋白血症,但实际上,流失的白蛋白在可接受的 4 g/24 h,其清除炎症因子效率优于 HFM-HDF。Villa G 等^[18]发现对于脓毒症合并 AKI 使用 HCO-CVVHD 治疗的患者,早期治疗后 SOFA 评分趋势的评估器官功能显著改善,可能与血流动力学的稳定和血管活性药物的减少使用有关。HCO-CVVHD 后 6 h 已明显降低了去甲肾上腺素的剂量,血液动力学稳定性与 HCO-CVVHD 清除的炎症介质减少有关,研究表明^[19],炎症介质 IL-6 和 TNF- α 可通过 HCO-CVVHD 有效跨膜去除,从而提高患者短期存活率。

3 连续静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)

CVVH 是 ICU 中的标准 CRRT 治疗,主要通过对流去除溶质,清除中等及大分子,清除小分子的速度很慢。CVVHD 主要通过扩散去除溶质,所以 CVVHDF 在 CVVH 的对流效果的基础上提高扩散效果,提高小分子的清除效率^[20]。廖卓峰等^[21]评价 CVVHDF 与 CVVH 在治疗脓毒症合并 AKI 疗效发现,干预治疗后两组的 Scr、Bun、内毒素、CRP、APACHE II 评分均较治疗前降低,但组间对比无明显差异,都能控制脓毒症合并 AKI 的病情进展,但 CVVH 组对 β_2 -微球蛋白滤过大于 CVVHDF 组,说明 CVVHDF 对大分子的滤过作用低于 CVVH。卢蓉等^[22]探讨 CRRT 强度与常规剂量对炎症细胞因子清除的影响,将 CVVHDF 分为常规剂量组[25 ml/(kg·h)]和高剂量组[40 ml/(kg·h)],发现与常规剂量组相比,高剂量组虽然没有表现出相对于常规剂量组的存活优势,但在脓毒症诱导的 AKI 患者中显著降低了 IL-6 和 TNF- α 炎症因子的清除,循环细胞因子被清除,而抗炎因子 IL-10 的清除未见明显差异。Park JT 等^[23]发现大剂量 CVVHDF 比常规剂量可显著降低 IL-6, IL-8, IL-1b 水平;在常规组和大剂量组之间,电解质紊乱的发生率没有差异;两者的预后改善没有显著性差异。Premuzic V 等^[24]研究发现脓毒症合并 AKI 的患者,尤其是没有保留肾功能的患者,用 CVVHDF 治疗比用 CVVH 治疗的死亡风险更低。每小时尿量与肾脏功能的恢复有关,是脓毒性 AKI 患者生存预后的敏感指标, CVVHDF 在低尿/无尿患者中能够增加肌酐、尿素氮等小分子物质的滤过,维持并改善患者的每小时尿量,提高患者存活率。

4 结语

脓毒症的早期治疗主要以病因控制、尽早应用敏感的抗生素、静脉营养补液为主,但尽管如此,患者在出现休克之后病死率仍然很高,主要的死亡原因是难治性多器官功能衰竭及低血压^[25]。基于炎症介质过度释放的理论、血流动力学改变以及脏器衰竭的临床

指标,CRRT已经成为治疗脓毒症合并急性肾损伤患者的重要辅助支撑措施,能够减缓脓毒症病程的发展和恶化,改善脓毒症相关性AKI的预后。不同的血液净化模式均能够显著地清除炎症因子、改善乳酸水平、维持酸碱平衡及血流动力学、纠正电解质紊乱、控制急性肾损伤的进程,降低对心血管系统的不良影响,不同程度地提高脓毒症合并AKI患者的生存率。另一方面,不同模式的血液净化对分子量不同的炎症因子的滤过率不一致,临床效果的改善也不尽相同。体外血液净化治疗作为脓毒血症的支撑辅助治疗,随着认识的深入和技术的发展,治疗的时机、剂量以及滤过膜的应用在不断进步,对脓毒血症整体治疗的效果也会不断提高,不同的净化模式将会衍生更多的治疗方案,值得我们继续研究。

参考文献:

- [1] 徐大民,杨莉.脓毒症相关急性肾损伤[J].中国实用内科杂志,2016,36(6):441-444.
- [2] Shum HP, Yan WW, Chan TM. Recent knowledge on the pathophysiology of septic acute kidney injury: A narrative review[J]. J Crit Care, 2016, 31(1): 82-89.
- [3] 黄高,李军,尧国胜,等.连续性血液净化治疗脓毒症的效果观察[J].右江民族医学院学报,2019,41(1):58-60.
- [4] 张莹.体外血液净化治疗脓毒血症的最新进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2017,31(4):364-368.
- [5] Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis[J]. Artif Organs, 2003, 27(9):792-801.
- [6] Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis[J]. Int J Artif Organs, 2005, 28(8):777-786.
- [7] 许涛,盛晓华,崔勇平,等.CRRT在脓毒血症急性肾损伤患者救治中的临床研究[J].中国血液净化,2013,12(12):646-650.
- [8] 邹贻武,莫代伟.连续性静脉-静脉血液滤过在脓毒血症急性肾衰竭合并脂肪肝患者中的应用及对肾功能的影响[J].医疗装备,2019,32(1):96-97.
- [9] 刘峰,曾庆,郭智勇,等.血液滤过对严重脓毒血症炎症因子与血流动力学影响[J].临床军医杂志,2017,45(10):1058-1060.
- [10] Wu J, Ren J, Liu Q, et al. Effects of Changes in the Levels of Damage-Associated Molecular Patterns Following Continuous Veno-Venous Hemofiltration Therapy on Outcomes in Acute Kidney Injury Patients With Sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 9:3052.
- [11] Jansen MPB, Pulskens WP, Butter LM, et al. Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction [J]. Shock, 2018, 49: 301 - 10. 1097/S - HK.
- [12] Hu Q, Ren J, Ren H, et al. Urinary mitochondrial DNA

identifies renal dysfunction and mitochondrial damage in sepsis-induced acute kidney injury [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018; 8074936.

- [13] 王露,徐磊.连续性高容量床旁血液滤过治疗脓毒血症的临床效果[J].中国校医,2018,32(5):398,401.
- [14] 储腊萍,俞娅芬,彭俊琼,等.脉冲式高容量血液滤过治疗脓毒症合并急性肾损伤患者的疗效及预后分析[J].临床急诊杂志,2019,20(10):784-788,794.
- [15] 张琪,姜利,席修明,等.连续性肾脏替代治疗对ICU脓毒血症患者疗效的影响[J].广西医学,2016,38(9):1215-1218.
- [16] 马秉博.连续静脉-静脉血液滤过联合血液灌流治疗ICU脓毒血症患者的疗效观察[J].吉林医学,2019,40(10):2349-2350.
- [17] Balgobin S, Morena M, Brunot V, et al. Continuous Veno-Venous High Cut-Off Hemodialysis Compared to Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration in Intensive Care Unit Acute Kidney Injury Patients[J]. Blood Purif, 2018, 46(3):248-256.
- [18] Villa G, Chelazzi C, Moretini E, et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172039.
- [19] Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A, et al. Effectiveness of High Cut-Off Hemofilters in the Removal of Selected Cytokines in Patients During Septic Shock Accompanied by Acute Kidney Injury-Preliminary Study[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:4338-4344.
- [20] Zha J, Li C, Cheng G, et al. The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA-compliant network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(16): e15257.
- [21] 缪卓峰,夏秀琼,林宇鹏,等.持续血液滤过和静脉血液透析滤过治疗脓毒血症并急性肾衰竭的效果对比[J].首都食品与医药,2019,26(8):15-16.
- [22] 卢蓉,尚小珂,万微波,等.连续静脉血液透析滤过高剂量与常规剂量对脓毒血症相关性急性肾损伤患者的疗效对比研究[J].中国实用内科杂志,2018,38(10):940-944.
- [23] Park JT, Lee H, Kee YK, et al. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(4):599-608.
- [24] Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, et al. Differences in CVVH vs. CVVHDF in the management of sepsis-induced acute kidney injury in critically ill patients[J]. J Artif Organs, 2017, 20(4):326-334.
- [25] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: A Review of Advances in Management[J]. Adv Ther, 2017, 34(11):2393-2411.

收稿日期:2020-01-22;修回日期:2020-04-28