

重症患者 CRRT 治疗时机的研究进展

萧意颖, 江荣林

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.001

【中图分类号】 R459.5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1541-03

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)作为重症监护单元(ICU)的核心生命支持技术,主要用于治疗急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[1]。近年来,CRRT 在 ICU 中的使用日益增多,成为维持体液平衡、电解质及酸碱平衡的重要手段。然而,启动 CRRT 治疗的最佳时机,仍存在较大争议^[2]。本文对近年来关于 CRRT 治疗时机的相关研究进行综述,探讨启动时机的选择依据及其影响因素,以期为临床实践提供参考。

1 CRRT 的定义与应用

CRRT 是一种通过体外循环、透析及滤过技术,运用“扩散”和“对流”等原理,持续、缓慢地清除多余水分和代谢废物的治疗方法。与间歇性血液透析(IHD)相比,CRRT 能更好地模拟肾脏功能,维持血流动力学稳定,减少并发症的发生^[3]。CRRT 不仅能替代肾脏功能,同时还担负多器官功能支持,故提出了肾脏替代治疗和器官支持治疗两部分的 CRRT 指征^[4]。肾脏替代治疗指征包括:急诊情况下的高钾血症、酸中毒、肺水肿及尿毒症并发症,如心包炎、出血等;非急诊情况下需要控制溶质水平,清除过多液体负荷,纠正酸碱和电解质紊乱等。器官支持治疗指征包括:营养支持、容量控制、持续给药、调节水电酸碱平衡

及调节溶质水平,如溶瘤综合征等。

采用 CRRT 的主要有以下两大类^[5-6]:(1)重症患者并发肾功能损害;(2)非肾脏疾病或肾功能损害的重症状态,主要用于器官功能不全的支持、稳定内环境、免疫调节等。特别是在 AKI、重度水电解质异常、严重感染、顽固性心力衰竭、全身炎症反应综合征、横纹肌溶解、心脏术后及中毒患者中,CRRT 的及时应用对抢救患者生命、改善预后尤为重要。

目前国际上为监测 AKI 进展、严重程度分类及标准化诊断提出了 RIFLE、AKIN 和 KDIGO 三种 AKI 诊断标准及分级^[7],均重点关注血肌酐和肾小球滤过率(GFR)的变化及肾损伤不同阶段的尿量。这些标准有助于对患者病情做出精确评估,并采取相应的治疗措施。2009 年 Bagshaw 等^[8]提出危重患者肾脏替代治疗的“3A steps”流程,用于判断 AKI 患者是否需行 CRRT 治疗。流程首先通过一系列绝对指征评估患者是否需要立即进行肾脏替代治疗,这些指征包括氮质血症($\text{BUN} \geq 36 \text{ mmol/L}$)、尿毒症并发症(如脑病、心包炎、出血)、高钾血症($\text{K}^+ \geq 6 \text{ mmol/L}$ 和/或心电图异常)、高镁血症($\text{Mg}^{2+} \geq 4 \text{ mmol/L}$)、严重酸中毒($\text{pH} \leq 7.15$)、少尿/无尿(尿量 $< 200 \text{ ml/12 h}$ 或无尿)及利尿剂抵抗导致的容量超负荷性器官水肿(如肺水肿)。若患者满足任一绝对指征,则应立即启动肾脏替代治疗;若患者不满足绝对指征,则进一步评估患者是否出现 AKI 及其严重程度。若患者无 AKI,流程将考虑潜在的非肾脏指征,这些指征包括顽固性容量超负荷、顽固性脓毒性休克、急性肝衰竭、严重肿瘤溶解综合征、严重电解质失衡、体温调节紊乱或需选择性清除毒素等。若存在非肾脏指征,亦可考虑 CRRT 的辅助治疗作用。对于严重 AKI 患者(如 RIFLE-F/AKIN III 或无尿),流程建议启动 CRRT。对于轻中度 AKI 患者(RIFLE-R 或 I/AKIN

基金项目: 国家自然科学基金(82474257)

作者单位: 310000 杭州,浙江中医药大学(萧意颖);浙江中医药大学附属第一医院(江荣林)

通信作者: 江荣林,主任医师,教授,博士生导师。中国中西医结合学会重症医学专业委员会常务委员,中华医学会重症医学分会委员,中国医师协会重症医学医师分会委员,浙江省医学会重症医学分会主任委员,浙江省中西医结合学会感染病学专业委员会前任主任委员,浙江省医学会细菌感染与耐药防治分会副主任委员,浙江省康复医学会重症康复专业委员会副主任委员。Email:jiangronglin@126.com

I 或 II), 则需根据患者是否出现病情的急剧恶化等综合判断, 以决定是否启动 CRRT。

2 CRRT 治疗时机

关于 CRRT 的启动时机, 目前存在两种主要观点: 早期启动^[2]和延迟启动^[9]。早期启动 CRRT 的优点在于能迅速纠正 AKI 患者的内环境紊乱和代谢异常, 有助于维持患者生命体征的稳定; 此外, 还可能减少因代谢废物和毒素蓄积导致的多器官功能损害。然而, 对部分患者而言, 肾脏功能可能会自行恢复, 无需 CRRT 治疗; 此时, 早期启动 CRRT 会增加 CRRT 不良反应风险和医疗资源消耗^[10]。延迟启动 CRRT 的优点在于能够避免可自行恢复肾脏功能患者进行不必要的治疗, 从而减少不良反应风险和医疗资源消耗。然而, 对于病情严重患者而言, 延迟启动可能错过最佳治疗时机, 导致预后不良; 此外, 患者可能因代谢废物和毒素蓄积而出现新的多器官功能损害^[11]。

2016 年, ELAIN 研究^[12]表示, 在 AKI 危重患者中, 早期 CRRT (KDIGO 2 期后 8 h 内启动 CRRT, $n=112$) 降低了 90 d 死亡率, 且患者肾功能恢复更好, CRRT 的持续时间和住院时间均明显短于延迟组 (KDIGO 3 期 12 h 内启动 CRRT 或未开始 CRRT 干预, $n=119$)。同年, AKIKI 研究^[6]纳入 619 例 KDIGO 3 期患者, 并随机分为早期 CRRT 组 (分组后立即启动 CRRT, $n=311$) 与延迟 CRRT 组 (若出现严重高钾、代酸、肺水肿、 $BUN \geq 112$ mg/dl、少尿 ≥ 72 h 中任一者再启动 CRRT, $n=308$)。结果显示, 两组患者 60 d 总死亡率差异无统计学意义; 延迟组中有 151 例患者未接受 CRRT 治疗; 从未接受过 CRRT 治疗的患者 60 d 死亡率最低 (37.1%), 延迟组接受 CRRT 治疗的患者死亡率最高 (61.8%)。IDEAL-ICU 研究^[4]入选符合 AKI RIFLE-Failure 标准的早期脓毒症休克患者 488 例, 比较早期 (确诊后 12 h 内) 与延迟 (48 h 内肾功能未自发恢复) CRRT 策略对 90 d 死亡率的影响, 结果显示两组患者 90 d 总死亡率差异无统计学意义, 延迟组中未行 CRRT 的患者死亡率最低。

为进一步确定 CRRT 的最有效启动时机, STAR-AKI 多中心试验^[13]纳入 2 927 例患者, 按 1:1 比例随机分配至早期组 (AKI 2 ~ 3 级 12 h 内) 或延迟

组 (出现血钾 ≥ 6.0 mmol/L、 $pH \leq 7.2$ 、 $HCO_3^- \leq 12$ mmol/L、 $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ 、容量过负荷或 $AKI \geq 72$ h 任一者)。结果显示两组 90 d 全因死亡率差异无统计学意义, 过早行 CRRT 治疗并未降低 90 d 全因死亡率, 反而增加 CRRT 依赖和不良事件发生率。

以上研究均提示, 对于无明确适应证的 AKI 患者应谨慎考虑 CRRT 治疗, 避免不必要的过早干预。而对于时机的选择, 若患者不符合 CRRT 的绝对适应证时, 速尿压力实验 (furosemide stress test, FST)、血或尿液生物标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、胱抑素 C (Cys C) 和肾损伤分子-1 (KIM-1) 等可以帮助判断。研究指出^[14], FST 有反应的患者中, 仅少部分患者最终接受了 CRRT; 而在无反应性患者中, 大部分均需进行 CRRT 治疗或在治疗前后死亡, 这说明了 FST 筛选高风险 CRRT 患者的可行性。此外, 生物标志物 NGAL、Cys C、KIM-1 等^[15-17]也被用于预测 AKI 患者是否需要 CRRT 治疗, 但其截断值在不同研究中尚存在差异, 具体应用价值尚需进一步验证。

3 CRRT 时机选择共识及考量因素

国际脓毒症与脓毒症休克管理指南对肾脏替代治疗的推荐意见明确^[18], 成人脓毒症/脓毒性休克发生 AKI, 需肾脏替代治疗的患者, 建议使用连续或者间断的肾脏替代治疗 (推荐 67, 弱推荐, 低质量证据); 成人脓毒症/脓毒性休克发生 AKI, 无明确肾脏替代治疗指征的患者, 建议不使用肾脏替代治疗 (推荐 68, 弱推荐, 中等质量证据)。有研究总结了 AKI 患者启动 CRRT 的绝对适应证和相对适应证^[19], 绝对适应证包括: 难治性高钾血症 ($K^+ > 6$ mmol/L)、难治性酸血症 (代谢性或混合性酸中毒, $pH < 7.15$)、尿毒症的体征和症状 (出血、心包炎、脑病)、难治性容量超负荷伴器官水肿、易透析的药物中毒; 相对适应证包括: 少尿/无尿 (尿量 < 200 ml/24 h)、氮质血症、肾功能衰竭患者出现高镁血症伴肌腱反射丧失、肿瘤溶解综合征、横纹肌溶解等^[19]。

2016 年急性疾病质量倡议 (ADQI) 中提出 CRRT 时机选择共识^[20]。共识 1.1: 当代谢和液体管理需求超出肾脏能力, 就需要考虑急性 RRT; 共识 1.2: 肾脏功能的需求由非肾性合并症、疾病的危重程度及溶

质和液体负荷所决定;共识 1.3: 总体肾功能由一系列不同的方法来评估, 肾功能变化和受损持续时间可用肾脏损伤标志物来预测;共识 1.4: 肾脏功能的“需求-能力”失衡是动态变化, 应当定期评估;共识 1.5: 对于需要多种器官支持的患者, RRT 的开始和结束时机应当和其他治疗合并考虑;共识 1.6: 一旦决定启动 RRT, 就需要立刻实施, 通常在 3 h 内。

笔者建议对启动 CRRT 治疗时, 应综合考虑以下因素: (1) AKI 严重程度, 如肌酐/尿素氮的变化趋势、尿量/液体状态、电解质酸碱失衡状态、氮质血症的并发症; (2) 患者疾病严重程度, 如导致 AKI 的原发病、非肾脏的器官功能障碍、液体过负荷程度及基础疾病; (3) CRRT 治疗风险, 如导管放置、CRRT 治疗过程中的低血压及有益物质的清除等; 此外, 还需考虑 CRRT 机器选择、上机操作人员是否规范、家属意愿、患者长期预后等方面, 最大程度为患者健康保驾护航。

4 总结

CRRT 的基本作用是连续清除血管内的水和溶质。当 AKI 或重症患者出现水或溶质过负荷, 对机体产生严重影响, 常规治疗无效且进行性加重时, 应尽早开启 CRRT 治疗。当患者暂无绝对适应证时, 可以采用 FST 协助评估患者 CRRT 上机时机。生物标志物对 CRRT 治疗时机的选择有指导作用, 但尚需要进一步深入研究截断值、时机及影响因素等。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] TEIXEIRA J P, MAYER K P, GRIFFIN B R, et al. Intensive care unit-acquired weakness in patients with acute kidney injury: A contemporary review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(3): 336-351.
- [2] LI X M, LIU C, MAO Z, et al. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 15.
- [3] GRIFFIN B R, THOMSON A, YODER M, et al. Continuous renal replacement therapy dosing in critically ill patients: A quality improvement initiative[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(6): 727-735.
- [4] BARBAR S D, CLERE-JEHL R, BOURREDJEM A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(15): 1431-1442.
- [5] MEHTA R L. Indications for dialysis in the ICU: Renal replacement vs. renal support[J]. *Blood Purif*, 2001, 19(2): 227-232.
- [6] GAUDRY S, HAJAGE D, SCHORTGEN F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 122-133.
- [7] DA HORA PASSOS R, RAMOS J G R, GOBATO A, et al. Inclusion and definition of acute renal dysfunction in critically ill patients in randomized controlled trials: A systematic review[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 106.
- [8] BAGSHAW S M, CRUZ D N, NOEL GIBNEY R T, et al. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2009, 13(6): 317.
- [9] GAUDRY S, HAJAGE D, BENICHO N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: A systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1506-1515.
- [10] SILVER S A, LONG J, ZHENG Y C, et al. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients[J]. *J Hosp Med*, 2017, 12(2): 70-76.
- [11] NIEUWENHUIS-MOEKE G J, SANDERS J S F. Timing of renal replacement therapy in acute kidney injury: Case closed[J]? *Lancet*, 2020, 395(10235): 1465-1467.
- [12] ZARBOCK A, KELLUM J A, SCHMIDT C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(20): 2190-2199.
- [13] INVESTIGATORS S A, GROUP C C C T, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 240-251.
- [14] LUMLERTGUL N, PEERAPORN-RATANA S, TRAKARNVANICH T, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial)[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 101.
- [15] ALBERT C, ZAPF A, HAASE M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(6): 826-841.
- [16] KOYNER J L, DAVISON D L, BRASHA-MITCHELL E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(8): 2023-2031.
- [17] KLEIN S J, BRANDTNER A K, LEHNER G F, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(3): 323-336.
- [18] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [19] KARAKALA N, TOLWANIA J. Timing of renal replacement therapy for acute kidney injury[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(2): 94-103.
- [20] OSTERMANN M, JOANNIDIS M, PANI A, et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(3): 224-237.

收稿日期: 2024-11-19
(本文编辑: 孙海儿)