

肾脏替代治疗的临床应用

周威¹, 何梦静²

1. 南京高淳人民医院肾内科, 江苏 南京 211300;
2. 南京高淳人民医院门诊药房, 江苏 南京 211300

摘要: 肾脏替代治疗由于其特点, 现今不仅在肾脏疾病中应用, 在其他许多临床科室中都得到广泛的应用, 且治疗效果好。肾脏替代治疗使用的范围广, 效果好, 值得临床使用和推广, 但需要注意个体化治疗。

关键词: 肾脏替代治疗; 血液透析; 血液滤过; 血液透析滤过; 肾脏衰竭; 热射病

中图分类号: R 459.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1127-03

肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)是利用血液净化技术清除溶质^[1],以替代受损肾功能以及对脏器功能起保护支持作用的治疗方法,基本模式有三类,即血液透析(hemodialysis, HD)、血液滤过(hemofiltration, HF)和血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)。HD 对小分子物质有较高的清除效率,主要是通过弥散机制清除物质的;HF 主要通过对流机制清除溶质和水分,对炎症介质等中分子物质的清除效率优于透析;HDF 通过弥散和对流两种机制清除溶质。滤过膜的吸附作用是 RRT 的第三种溶质清除机制,部分炎症介质、内毒素、药物和毒物可能通过该作用清除。临床上一般将单次治疗持续时间 < 24 h 的 RRT 称为间断性肾脏替代治疗(intermittent renal replacement therapy, IRRT);将治疗持续时间 ≥ 24 h 的 RRT 称为连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。IRRT 主要包括间断血液透析(IHD)、间断血液透析滤过(IHDF)、缓慢低效血液透析(SLED)、脉冲式高流量血液滤过(PHVHF)及短时血液滤过(SVVH)等;CRRT 主要包括持续血液透析(CHD)、持续血液滤过(CHF)、持续血液透析滤过(CHDF)及缓慢连续超滤(SCUF)等。现今,肾脏替代治疗不仅用于肾脏疾病,还用于临床的很多疾病中,特别是一些危急重患者。

1 RRT 的治疗时机

1.1 RRT 开始时机 目前公认的开始 RRT 的指征为威胁生命的水、电解质、酸碱平衡紊乱,包括高钾血症、严重的代谢性酸中毒、容量负荷过重、明显的尿毒症症状、中毒等^[2-3]。大部分临床医师认为,早期开始 RRT 有利于患者疾病的尽快治疗,但是至今为止,“早期”的标准仍然取决于医生的主观判断,没有一个确切的标准。笔者认为,应根据患者的具体病情的具体阶段进行个体化的治疗才是最为重要的。

1.2 RRT 停止时机 在满足以下情况时可以考虑停机^[4]:开始 RRT 的指征得到缓解、肾功能大致恢复(即主要的生理、生化指标如尿量 > 400 ml/24h、血肌酐(SCr)呈下降趋势、内生肌酐清除率(CCr) > 20 ml/min,以及新兴生物标志物如中性粒

细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、血清肝细胞生长因子(HGF)、白介素(IL)-6、IL-10、尿管损伤分子 1(KIM-1)等水平有恢复正常的趋势,血流动力学稳定,液体平衡能力能满足需求,同时还应综合患者年龄、基础疾病、合并症等个体情况。

2 RRT 的临床应用

2.1 RRT 在肾衰患者中的应用 RRT 缓慢,但长时间持续性清除血液中的毒素和水分,这种方式可以代替人体原本的肾脏部分功能,减轻肾脏的负担^[5]。对于肾衰患者,可以稳定尿毒素的稳态浓度,将其维持在一个相对固定水准,使机体内血液动力学保持稳定,保持体内环境平衡,降低炎症状态和炎症反应,同时减少脑水肿等严重并发症发生的危险^[6-7]。RRT 最大的优势在于适合人体本身固有的生理状态,在使用过程中提供血流动力学环境比较稳定,其持续缓慢的与血浆交换溶质与水分,使机体内部环境改变相对温和,减少因血浆渗透压快速下降而血压明显波动情况的发生^[8-10]。RRT 在治疗的同时还保护人体残余的肾功能;清除 β_2 微球蛋白(β_2 -MG),降低淀粉样病变、囊性骨病、腕管综合征等不良并发症的发生几率;降低血磷和甲状旁腺激素(PTH),保持血清钙在正常范围内。在用 RRT 法治疗一段时间后,包括肾脏在内的很多器官的功能都能改善,肾脏代替治疗的需求会缓慢下降^[11-13],所以在治疗一段时间后,需要针对患者的病情进行调整,做到个体化治疗^[14]。

2.2 RRT 在热射病(HS)中的应用 HS 即重症中暑,发病急骤,病残率高,死亡率较高。横纹肌溶解症(RM)是一组由于各种原因所致的骨骼肌损伤、细胞破坏、细胞内容物(如酶类、钾、磷、肌酐和肌红蛋白等)释放入血的临床综合征,常合并急性肾衰竭(ARF)和多器官功能衰竭综合征(MODS)^[15]。

CRRT 辅助用于 HS 合并 RM 的治疗,有较好的疗效。有研究表明,HS 患者常规治疗和辅助应用 CRRT 治疗比较,CRRT 治疗后 24 h、48 h、7 d 时间点,患者生命体征均明显改善,包括体温降低、心率减慢、平均动脉压升高;急性生理与慢性健康状况评分(APACHE) II 评分降低, Glasgow 昏迷量表

(GCS)评分升高。生物化学指标显著改善,包括 SCr、肌酸磷酸激酶、肌红蛋白、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、C 反应蛋白和钾离子的降低。这些数据表明,CRRT 对于治疗 HS 合并 RM 患者是有效的,同时也可以改善该病的预后。

临床经验表明,想要治疗 HS,早期快速降低体温是极为关键的措施之一。高热能引起神经细胞尤其是小脑蒲肯野细胞快速死亡,引起脑部后遗症。传统的降温方法如乙醇擦浴、冰水擦浴等难以实现早期快速降低体温。而 CRRT 因其置换液量大,温度约 37℃,可以实现早期快速降低体温,尤其可以快速降低脑部的温度,很大程度上减轻 HS 的伤害;同时,还可以通过调节置换液的温度来降低中心体温,避免低体温发生。CRRT 治疗 24 h 后,患者体温明显下降。

HS 还可以升高体内的炎症因子水平,CRRT 早期应用能够降低炎症介质水平,因为 CRRT 以膜滤过或膜吸附方式减少血液中炎症介质,切断炎症因子连锁反应,从而使促炎和抗炎性细胞因子达到动态平衡,使人体内的免疫内环境改善。

2.3 RRT 在脓毒症中的应用 脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征,进一步发展可导致脓毒症休克甚至 MODS,是导致临床创伤、感染等危重患者死亡的主要原因之一^[16-18]。脓毒症早期可导致过度的炎症反应,后期可导致免疫抑制,这种病理生理机制使患者易受到二次感染,进一步加重病情,不易痊愈。现今,严重脓毒症的病死率仍然很高,是影响患者预后的一个主要问题。

脓毒症早期机体全身性炎症反应的最强启动因子是肿瘤坏死因子(TNF)- α ,通常在疾病早期就可达到峰值^[19]。IL-8 和 IL-12 是早期炎症介质中核心因子^[20],亦是炎症介质级联反应的始发因子,在脓毒症发生中能直接诱导其他细胞因子高表达。中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞等在 IL-1、TNF- α 、脂多糖等刺激可产生 IL-8,IL-8 活化中性粒细胞,进而产生大量溶菌酶,增强溶菌酶活性和吞噬作用,使组织变性和坏死的速度加快。感染时中性粒细胞增高,又可以成为产生 IL-8 的主要细胞,如此下去成为一个恶性循环。高迁移率族蛋白 B1(HMGB-1)持续时间较长,但是相对来说产生比较晚,被称为“晚期”炎症介质。HMGB-1 可以经坏死组织细胞直接释放,参与并促进炎症反应的发展,导致感染过程后期免疫功能的紊乱。其作用机制的关键一般认为是使一些巨噬细胞和单核细胞被释放到细胞外,而这些巨噬细胞和单核细胞的细胞核内 DNA 结合蛋白是被活化的,从而产生炎症效应。

RRT 具有强大的超滤、液体置换和吸附作用^[21-23],对清除大量的大、中分子物质,毒素与炎症介质相当有效。现今,RRT 技术日益成熟,对于 IL-8 和 IL-12、HMGB-1 这些炎症介质可以清除,同时对于不论是致炎还是抗炎介质,早期还是晚期都会非选择性的进行清除。RRT 可以使炎症介质的峰值浓度下降,细胞因子的瀑布反应终止,有害物质对内皮细胞和血流动力学的影响下降,并使炎症介质浓度下降,使细胞对内毒素血症和菌血症的反应性得以保持,从而使机体的免疫能力得到恢复。

有临床试验证实,在脓毒症发生、发展过程中凝血系统异常起着重要的作用^[24]。炎症与凝血系统的紊乱并存。脓毒

症可活化凝血系统,使炎症加剧,而炎症也可以活化凝血系统,二者互为因果,互为影响,产生恶性循环,加重疾病。炎症可引起高凝状态,大量消耗促凝和抗凝物质,最终导致血液的低凝状态,临床上出血倾向明显出现。RRT 对于清除大量的大、中分子物质,毒素与炎症介质相当有效,可有效清除脓毒症患者体内的细胞因子和炎症介质,有效调整水、电解质酸碱平衡,有效调节机体免疫功能,从而使得脓毒症患者凝血纤溶系统异常平衡得以恢复,打破炎症和凝血系统异常的恶性循环。基于以上治疗,患者的血液低凝状态得到改善,血小板抑制也得到纠正,从而使得患者对机械通气依赖及血管活性药物依赖的时间显著缩短,生存率明显提高。

2.4 RRT 在肾移植术后的应用 肾移植术后患者常有多种基础疾病,同时伴随着休克、严重感染等,急性肾损伤在此时极易出现,所以肾移植术后经常需要尽早干预,并不是在出现肾衰时才能进行 RRT^[25-27]。RRT 能稳定机体内的血流动力,调节液体出入量从而使治疗及营养液的供给得到保证,调整电解质和酸碱平衡,降低温度和炎症反应,使高分解代谢状态得到改善,使内环境恢复稳定,达到代谢调理的目的^[28]。

在肾移植术后,常出现的并发症是肺部感染,因免疫抑制剂应用肺部感染患者一般病情均较重,血流动力学不稳定,这时候就更需要进行 RRT 治疗^[29-30]。RRT 可使透析膜上特定的促炎症物质被持续性清除或吸收,使肺间质中的液体被持续性清除,而这些液体是由于进行性血管再灌注而出现的。这些机制使肺血管的炎症得以调节,从而可以早期改善患者的氧合指数,降低患者的机械通气的发生率及病死率。研究显示,早期应用 RRT 治疗的患者肺部病变明显得到改善,并发症减少,死亡率下降。但 RRT 的治疗次数需要根据患者的病情而定,做到个体化治疗^[31]。

综上所述,RRT 作为一项比较成熟的技术,不仅应用于肾脏疾病的治疗,而且成为 ICU、血液科等许多临床科室的辅助,但又是必不可少的治疗技术。笔者相信,今后 RRT 在临床的应用会越来越广泛。

参考文献

- [1] Bion J, Jaeschke R, Thompson BT, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Intensive Care Medicine, 2008, 34 (6): 1163 - 1164.
- [2] 王永芳,姚建英,黄建. 连续性肾脏替代治疗在危重病中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(7): 818 - 819.
- [3] Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review [J]. JAMA, 2008, 299(7): 793 - 805.
- [4] 季大玺,龚德华. 连续性肾脏替代治疗在急性肾衰竭抢救中的应用[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(1): 8 - 11.
- [5] 胡家昌,丁小强,滕杰. 急性肾损伤肾脏替代治疗时机的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(9): 715 - 720.
- [6] 陆翠玲,耿苗苗,郭立,等. 连续肾替代治疗护理问题及管理对策[J]. 护理研究, 2008, 22(32): 2933 - 2934.
- [7] 张智敏,程圣英,张五星,等. 维持性血液透析患者内瘘情况分析

- [J]. 中国血液净化, 2007, 6(6): 312-313.
- [8] 严海东. 急性肾损伤与血液净化[J]. 中国血液净化, 2010, 9(7): 357-360.
- [9] 肖观清, 黄英伟, 邵咏红, 等. 连续性血液净化中不同配方置换液的疗效比较[J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8(3): 126-128.
- [10] 郑蓓蓓. 连续性肾脏替代治疗开始时机对合并急性肾损伤重症患者预后的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(9): 49.
- [11] 李冰心, 周小兵, 杨林, 等. 连续肾脏替代治疗联合血液灌流对 MODS 合并急性肾损伤患者炎症反应的影响[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(3): 253-255.
- [12] 张丽琴, 邢昌赢, 解林花, 等. 重症急性肾损伤患者经连续性肾脏替代治疗后肾功能恢复的影响因素[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(8): 1490-1493.
- [13] 李涌泉, 张欣洲, 张万帆, 等. CRRT 对 ICU 中 MODS 患者细胞因子和与 CRRT 相关脏器功能的影响[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(7): 1183-1184.
- [14] 无, 王欣, 余学清. 急性肾损伤诊断与分类专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(11): 661-663.
- [15] 王莹, 缪时星, 李云生, 等. CRRT 治疗 59 例危重病患者临床资料分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(6): 532-533.
- [16] 刘辉, 姚咏明, 盛志. 凝血系统与脓毒症的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2004, 20(2): 60-62.
- [17] 国丽娜, 冯星火. CRRT 治疗多器官功能障碍综合征 11 例分析[J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(4): 360-361.
- [18] 梁艳梅, 陈玉叶, 叶嫦青. 46 例 ICU 多脏器功能衰竭患者 CRRT 治疗的临床护理分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(15): 722-723.
- [19] 李照辉, 徐丽娟, 卢晓昭, 等. 连续性肾脏替代治疗对脓毒症患者血清 IL-1 β 、IL-6、CRP 的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(37): 65-66.
- [20] 韩静, 邱俏檬, 吴斌, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患者临床特点及预后因素分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2014, 7(1): 30-34.
- [21] 倪妮, 王代红, 王沂芹, 等. 主动脉夹层术后急性肾损伤行肾脏替代治疗 1 例[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(12): 1344.
- [22] 曾嵘, 范瑞新, 范小平, 等. 急性 A 型主动脉夹层患者术后急性肾损伤的危险因素[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(1): 30-32, 37.
- [23] 霍春颖. Stanford A 型主动脉夹层术后多器官功能障碍患者的护理[J]. 护理学杂志, 2012, 27(12): 34-36.
- [24] 刘翔, 龚德华, 季大玺, 等. 连续性肾脏替代治疗患者体外循环凝血的危险因素及护理研究进展[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(4): 377-379.
- [25] 余青春, 任文杰, 宋英华, 等. 连续性血液净化治疗急性重症肾功能衰竭[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9): 571.
- [26] 伊玲丽. 连续性肾脏替代治疗应用于 ICU 危重症患者的护理研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(2): 65-67.
- [27] 秦波, 郗春花, 张大志, 等. 人工肝支持系统对慢性重型肝炎患者血清细胞因子影响的动态研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(5): 293-295.
- [28] 徐敏, 徐建国, 潘娅静. 连续性肾脏替代治疗在多器官功能障碍综合征救治中的应用[J]. 浙江实用医学, 2011, 16(5): 323-324.
- [29] 陈彩妹, 王凉, 薛婧, 等. 肺移植术后急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. 中国血液净化, 2015, 14(3): 155-158.
- [30] 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜氧合治疗成人重症呼吸衰竭临床操作推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 572-578.
- [31] 马敏, 惠杰, 程绪杰, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过在重症急性病毒性心肌炎中的应用[J]. 中国急救医学, 2009, 29(11): 1010-1014.

收稿日期: 2018-03-06 修回日期: 2018-04-15 编辑: 王宇