

## 【综述】

Vinsonneau 等<sup>[9]</sup>认为,临床工作中最实际的问题是区分哪些患者适合行早期肾脏替代治疗而哪些患者不适合。在有效诊断标志物缺乏及前瞻性临床实验验证结果未明时,大范围地早期开展血液净化治疗反而会导致并发症的增加和病死率的升高。AKI 的早期诊断是目前临床研究的热点,早期诊断标志物的应用有利于 AKI 的治疗,但目前大部分标

志物尚处于评估阶段,确切的临床价值还有待更大样本量及多中心的临床研究进一步证明。目前具有代表性的 AKI 早期诊断标志物有中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)<sup>[10-11]</sup>、肾损伤分子-1(kidney injury molecules-1, KIM-1)、血清胱抑素 C<sup>[12]</sup>等。Yang 等<sup>[13]</sup>建议条件允许时将尿 NGAL 作为 AKI 患者可靠的临床结局预测因子。尿 KIM-1 的定量检测也有可能成为评估 AKI 的一种无创、灵敏的方法,还可能应用于 AKI 治疗效果的监测<sup>[14]</sup>。AKI 早期诊断标志物的运用可能会对血液净化治疗开展的时机确定提供很好的依据。

欧洲肾脏最佳实践和国际肾脏学会的肾脏灾难救助工作小组指出,考虑到潜在的并发症,对 CS 患者应给予更宽松的开始透析治疗的指征<sup>[15]</sup>。CS 绝对的透析指征包括:(1)血钾 $\geq 6.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,或对其他治疗无反应的血钾快速升高;(2)酸中毒:血 pH $\leq 7.1$ ;(3)血尿素氮 $\geq 10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ( $30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )或血肌酐 $\geq 0.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ( $700 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ );(4)尿毒症症状,如容量负荷过重、心包炎、出血或不能解释的精神状态改变;(5)给予足够的液体复苏后仍持续存在的少尿或无尿。

由于 CS 绝大多数发生于地震后,如汶川地震时,医学救援人员到达重灾区的时间为震后 48 h 甚至更晚<sup>[16]</sup>,在后送过程中,血液净化治疗的最佳救治时机延误,有的患者甚至还未进行血液净化治疗之前已死亡。如能在 CS 患者获救后立刻对其进行血液净化治疗,将会为灾害现场的抢救争取时机,最大限度地挽救患者生命并改善预后。目前上市的血液净化机由于机器本身对平稳性要求较高,不能在地震现场等特殊环境实施 CBP 治疗,较大地延迟了血液净化的时机。因此,研制一种体积小且重量轻、方便携带至震后救援现场、治疗过程不受震动等恶劣环境影响,且适应现场救援需要的便携式 CBP 机成为最迫切的需求。

## 2 血液净化治疗模式的选择

CBP 的治疗模式包括连续性动-静脉血液滤过,连续性静-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH),连续性高流量透析、高容量血液滤过,连续性血浆分离吸附、分子吸附再循环系统及部分血浆分离吸附系统等。Naka 等<sup>[17]</sup>提出使用超高流量透析膜行持续血液滤过,筛选系数可达 0.69~0.72,清除量为  $4.4 \sim 5.1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,清除率为  $30.5 \sim 39.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,均超过普通量滤器,对于肌红蛋白的清除优于任何以前的报道。采用超高通量血液滤过进行治疗 48 h 后血肌红蛋白从  $> 100\,000 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  降至  $16\,542 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。谢红浪等<sup>[18]</sup>应用高通量滤器行 CBP 治疗,虽达不到超高通量血液

滤过的清除效果,但也可以得到理想的效果。且 CS 患者中 AKI 的发病原因还包括炎性介质、氧化自由基等,而只有高通量的滤过膜才能把这些大分子物质清除。Zhang 等<sup>[19]</sup>应用不同的血液净化模式对 15 例由 CS 相关 AKI 患者进行救治,并分别记录了应用 CVVH 后 2、6、12、24 h、3、7 d 时血肌红蛋白和血肌酐的浓度,7 d 后患者均进入多尿期,结果证明, CVVH 较其他模式更能有效清除肌红蛋白。Rabindranath 等<sup>[20]</sup>分析了 15 个随机对照试验研究的 1 550 例 AKI 患者得出的结论是:连续性肾脏替代治疗和间歇性血液透析治疗对危重症 AKI 患者预后指标,包括住院病死率、ICU 病死率、住院时间及存活患者肾脏恢复的影响是相似的。近期提出的高容量血液滤过、连续性血浆滤过吸附等新技术已逐渐开始在临床应用,由于 CS 患者损伤程度、面积、持续时间、机体代谢状态及本身健康情况等方面均不同,故建议根据患者病情及病程的不同,可以灵活应用连续性肾脏替代治疗的不同模式进行救治,以期达到最好的治疗效果。

## 3 血液净化治疗剂量的选择

关于 CS 相关 AKI 患者的理想透析强度(频率和剂量)仍存在争议。以目标肌酐和尿素氮水平决定透析剂量较片面,因为它们受到很多肾外因素的影响,如年龄、性别、营养、肝病、脓毒症、肌肉损伤及药物等。因此,在设置透析参数时,除了溶质的清除外,液体平衡、电解质紊乱、酸碱状态及营养状态均需考虑。

在 AKI 患者中,平均透析治疗周期为 12~13 d<sup>[21]</sup>。这个周期同横纹肌溶解综合征相关 AKI 患者的透析期(平均 14.6 d)及大型灾害 CS 相关 AKI 病例相似(如马尔马拉地震平均是 13.4 d)<sup>[22]</sup>。有研究表明,采用每日透析治疗代替隔日透析治疗,可更好控制尿毒症,防止透析中低血压,降低病死率<sup>[23]</sup>。然而在一些 AKI 的研究中发现,强化的肾脏替代治疗与非强化治疗相比,未能改善肾脏病变及患者的预后<sup>[24]</sup>,尽管疾病及并发症的严重性可能是混杂因素。测量每次透析治疗实际剂量对于下一次透析处方的制定有帮助<sup>[25]</sup>。董伟<sup>[26]</sup>的研究发现, CVVH 对 CS 患者有显著的疗效。在设定置换量  $4 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  和  $2 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  的条件下,计算对肌红蛋白的清除率分别为  $9.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  和  $5.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。Ronco<sup>[27]</sup>的研究表明, CVVH 模式下置换液剂量从常规剂量  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  增加到  $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , AKI 患者的生存率可以从 41% 增加到 57%。Palevsky 等<sup>[21]</sup>比较了 1 124 例应用 CRRT 治疗 AKI 患者的置换液流量为  $35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  与  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的 2 组患者,结果显示,2 组患者之间在病死率(60 d)、肾功

能恢复情况及其他脏器功能衰竭上无明显差别。Palevsky 等<sup>[28]</sup>指出,这些结果并非意味着 CRRT 剂量不重要(已有众多研究显示剂量与预后的关系),而是意味着可能存在一个阈值剂量,当达到这一阈值后再提高剂量意义不大。但是目前如何评价剂量及如何确定阈值剂量还未可知,期待后续的研究能给出一个明确的答案。

## 4 展望

综上所述,CBP 是目前治疗 CS 的最有效措施之一。但在具体应用过程中仍有诸多争议,包括 CBP 开始治疗的时机、治疗剂量的选择、治疗模式的选择,乃至治疗中评估指标等均需进一步实验阐明。大批量的 CS 患者往往出现在大灾难(如地震)后,很多 CS 患者运送至后方医院开始 CBP 治疗时,肾功能已严重受损,错过了 CBP 治疗的最佳时机。目前临床应用的 CBP 机体积大、操作复杂,尤其是 CBP 机内设的平衡系统(重量控制平衡系统),不适用于灾害现场救援所面对的复杂而不稳定的环境,也无法在随时有余震发生的地震现场等实施连续性救治。因此,研制一种体积小、操作简单、治疗过程不受震动等恶劣环境影响,适应现场救援需要的便携式 CBP 机,可以大大提高灾害医疗救援队在“肾灾难”救援中的救治效力。

## 参考文献:

- [1] Sever M S, Vanholder R. Management of crush victims in mass disasters: highlights from recently published recommendations [J]. *Clin J Am Soci Nephrol*, 2013, 8(2): 328-335.
- [2] Sever M S, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters [J]. *N Eng J Med*, 2006, 354(10): 1052-1063.
- [3] Aoki N, Demsar J, Zupan B, et al. Predictive model for estimating risk of crush syndrome: a data mining approach [J]. *J Trauma*, 2007, 62(4): 940-945.
- [4] 王质刚. 挤压综合征血液净化时机、模式、剂量的探讨 [J]. 中国血液净化, 2008, 7(9): 498-500.
- [5] Shiao C C, Wu V C, Li W Y, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery [J]. *Crit Care*, 2009, 13(5): R171-R175.
- [6] 朱艳姬, 孙书珍, 李倩, 等. 急性肾衰竭临床特点的变迁 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(17): 1334-1336.
- [7] Karvellas C J, Farhat M R, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R72-R77.
- [8] Elseviers M M, Lins R L, Van der Niepen P, et al. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R221-R224.
- [9] Vinsonneau C, Monchi M. Too early initiation of renal replacement

- therapy may be harmful [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): 1-2.
- [10] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(6): 1012-1024.
- [11] 焦路阳, 郭庆合, 宋志善, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和血清胱抑素 C 在糖尿病肾病中的诊断价值 [J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(5): 594-595.
- [12] 曹龙翎, 黎雪英, 林梓波, 等. 尿微量白蛋白和血清胱抑素 C 联合检测对评估 2 型糖尿病患者早期肾损伤的价值 [J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(4): 304-305.
- [13] Yang H N, Boo C S, Kim M G, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(6): 501-509.
- [14] Bonventre J V. Kidney injury molecule-1: a urinary biomarker and much more [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(11): 3265-3268.
- [15] Sever M S, Vanholder R. Recommendation for the management of crush victims in mass disasters [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4): 4231-4237.
- [16] He Q, Wang F, Li G, et al. Crush syndrome and acute kidney injury in the Wenchuan earthquake [J]. *J Trauma*, 2011, 70(5): 1213-1218.
- [17] Naka T, Jones D, Baldwin I, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report [J]. *Crit Care*, 2005, 9(2): R90-R95.
- [18] 谢红浪, 刘志红, 季大玺, 等. 连续性血液净化在地震致挤压综合征伴多器官功能障碍综合征救治中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(3): 206-215.
- [19] Zhang L, Kang Y, Fu P, et al. Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: a case series [J]. *Injury*, 2012, 43(5): 619-623.
- [20] Rabindranath K, Adams J, Macleod A M, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18(3): 658-664.
- [21] Palevsky P M, Zhang J H, O'Connor T Z, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(1): 7-20.
- [22] Sever M S, Ereke E, Vanholder R, et al. Renal replacement therapies in the aftermath of the catastrophic Marmara earthquake [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(6): 2264-2271.
- [23] Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(7): 1312-1317.
- [24] Weisberg L S. Management of severe hyperkalemia [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(12): 3246-3251.
- [25] Cano N J, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure [J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(4): 401-414.
- [26] 董伟. 连续性静-静脉血液滤过在挤压综合征中的治疗作用 [J]. 临床医学, 2005, 25(11): 18-20.
- [27] Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance [J]. *Crit Care*, 2005, 9(2): 141-142.
- [28] Palevsky P M. Renal support in acute kidney injury: how much is enough [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(17): 1699-1701.

(本文编辑: 徐刚珍)