

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210322.1055.013.html\(2021-03-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210322.1055.013.html(2021-03-23))

介入时机对 CRRT 治疗脓毒症致 AKI 的疗效影响

甘伟忠¹, 卢彩宝², 李芙蓉², 冷 静³, 冯俊飞^{3△}

(1. 江西省吉水县人民医院急诊科 331600; 2. 陆军军医大学第二附属医院肾内科, 重庆 400037; 3. 云南省第三人民医院呼吸与危重症医学科, 昆明 650011)

[摘要] **目的** 比较不同介入时机的连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗脓毒症致急性肾损伤(AKI)的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 3 月至 2020 年 2 月收治的 120 例脓毒症致 AKI 患者, 分为早期肾脏替代治疗(RRT)组($n=61$, RIFLE 受损期启动 CRRT)与延迟 RRT 组($n=59$, RIFLE 衰竭期启动 CRRT)。比较两组 28 d 死亡率和治疗 5 d 后肾功能指标[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)]、炎症指标[白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)]和疾病严重程度评分[序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分]。**结果** 早期 RRT 组治疗 5 d 后 Scr、BUN、IL-6 水平及第 28 天死亡率均低于延迟 RRT 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 早期 CRRT 可以有效缓解脓毒症患者的肾脏损伤程度。

[关键词] 连续性肾脏替代治疗; 脓毒症; 炎症介质; 急性肾损伤; 介入时机; 预后

[中图分类号] R572.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1385-04

Influence of interventional timing on effect of CRRT in treating sepsis-induced AKI

GAN Weizhong¹, LU Caibao², LI Furong², LI Jing³, FENG Junfei^{3△}

(1. Department of Emergency, Jishui County People's Hospital, Jishui, Jiangxi 331600, China; 2. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yunnan Provincial Third People's Hospital, Kunming, Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To compare the clinical effects of different interventional timing of continuous renal replacement therapy (CRRT) in the treatment of acute kidney injury (AKI) caused by sepsis. **Methods** A total of 120 patients with sepsis-induced AKI admitted and treated from March 2018 to February 2020 were selected and divided into the early renal replacement therapy (RRT) group ($n=61$, CRRT was initiated during the RIFLE impaired period) and delayed RRT group ($n=59$, CRRT was initiated during the RIFLE failure period). The 28 d mortality rate and renal function indexes [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN)], inflammation indexes [white blood cell count (WBC), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6)] and disease severity score [sequential organ failure (SOFA) score, acute physiology and chronic health (APACHE II) score] after 5 d treatment were compared between the two groups. **Results** The levels of Scr, BUN, IL-6 after 5 d treatment and the 28 d mortality rate in the early RRT group were lower than those in the delayed RRT group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Early CRRT can effectively alleviate the degree of kidney damage in the patients with sepsis.

[Key words] continuous renal replacement therapy; sepsis; inflammatory mediator; acute kidney injury; interventional timing; prognosis

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。它是导致重症监护室(ICU)患者发生急性肾损伤(AKI)的首要原因, 40%~70%的 AKI 都因脓毒症所致^[2]。而在脓毒症患者中, 40%~50%合并不同程度的 AKI^[3]。AKI 的发生将增加脓症患者死亡风险, 患者病死率与 AKI

损伤程度直接相关^[4]。肾脏替代治疗(RRT)因其能很好控制循环容积、维持血流动力学稳定, 有效纠正酸碱和电解质紊乱、清除循环代谢毒素, 在脓毒症致 AKI 患者急救中得到较为广泛应用^[5], 但 RRT 启动的最佳时机一直存在争议^[6]。鉴于此, 本项目通过一项多中心对照研究, 比较不同 RRT 介入时机对救治

脓毒症并 AKI 患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 2 月吉水县人民医院 ICU、陆军军医大学第二附属医院肾内科透析中心及云南省第三人民医院呼吸与危重症医学科收治的 120 例脓毒症患者为研究对象,其中男 78 例,女 42 例,年龄 25~65 岁,平均(55.7±11.8)岁。纳入标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)符合脓毒症诊断标准及 AKI 诊断标准,RIFLE 分级达到损伤期(诊断标准:持续 12 h 尿量小于 0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹;血肌酐(Scr)升高大于 2 倍或肾小球滤过率(GFR)下降大于 50%^[7]。排除标准:(1)慢性肾脏替代治疗患者;(2)合并有慢性肾病、肾功能不全;(3)合并梗阻或其他因素造成的肾损害;(4)存在免疫功能缺陷或曾接受器官移植手术治疗;(5)入组前急诊透析指针或已接肾脏透析治疗;(6)临床评估为终末期疾病患者;(7)存在精神障碍或沟通障碍。所有研究对象分为早期 RRT 组(*n*=61)和延迟 RRT 组(*n*=59),其中早期 RRT 组 56 例患者接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗,延迟 RRT 组 43 例患者接受 CRRT 治疗。本研究获得医院伦理委员会批准,入组均对参与研究的风险及获益知情,并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者临床一般数据,包括人口统计学特征、疾病史、病因、入组前药物治疗方案。所有患者入组后接受抗感染、维持酸碱、水、电解质平衡等治疗。此外,早期 RRT 组在确诊进入 RIFLE 损伤期即刻启动 CRRT。延迟 RRT 组则在发生以下情况时,经临床评估后即开始接受 CRRT 治疗:(1)确诊进入 RIFLE 衰竭期或出现药物不能纠正的异常,其中 RIFLE 衰竭期诊断标准:①持续 24 h 以上尿量小于 0.3 mL·kg⁻¹·h⁻¹或持续 12 h 以上无尿;②Scr 升高大于 3 倍或 GFR 下降大于 75%或 Scr>354 μmol/L^[7]。(2)血钾(K⁺)≥6.5 mmol/L 或心电图提示高 K⁺。(3)血 pH<7.2 或血碳酸氢根小于 15 mmol/L。(4)严重水潴留致肺水肿、脑水肿、药物不能纠正的高血压等情况。

1.2.2 CRRT 方法

颈内静脉穿刺置管建立临时透析通路,选择连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)方式,使用瑞士金宝 Prismaflex 透析机,M100/M60 滤器进行不间断治疗,血流量为 100~200 mL/min,置换液速度 20~35 mL·kg⁻¹·h⁻¹,根据患者病情选择采用低分子肝素抗凝或无肝素抗凝法。CRRT 持续治疗不超过 3 d,3 d 后如果患者病情需要继续 RRT 治疗,则改为间歇

性血液透析模式。为降低各中心治疗异质性,入组治疗方案,包括启动 RRT 与撤机时机,改变透析模式及其他综合治疗,统一由项目组多中心联合会诊后确定。

1.2.3 观察指标

主要观察指标为第 28 天病死率。次要观察指标为患者治疗 5 d 后相关指标参数,包括(1)肾功能指标:Scr、血尿素氮(BUN)、K⁺、血 pH 值;(2)炎症指标:白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6);(3)疾病严重程度评分:序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组一般资料比较				
项目	早期 RRT 组 (<i>n</i> =61)	延迟 RRT 组 (<i>n</i> =59)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.8±16.1	61.9±12.1	1.58	0.12
性别[<i>n</i> (%)]				
男	41(67.2)	37(62.7)	0.27	0.61
女	20(32.8)	22(37.3)	0.27	0.61
Scr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	197.0±35.5	187.8±29.5	1.54	0.13
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	16.0±7.0	17.0±7.4	0.86	0.39
K ⁺ ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.8±0.6	4.7±0.6	1.30	0.17
pH($\bar{x}\pm s$)	7.3±0.1	7.3±0.1	1.43	0.15
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	15.8±6.7	16.3±7.1	0.40	0.69
PCT($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	13.5±7.1	14.5±7.0	0.85	0.40
IL-6($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	768.1±251.6	794.4±215.7	0.61	0.54
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	9.3±2.9	8.6±2.5	1.28	0.18
APACHEII 评分($\bar{x}\pm s$,分)	18.1±6.5	17.8±4.4	0.25	0.81
基础疾病[<i>n</i> (%)]				
高血压	23(37.7)	17(28.9)	1.07	0.30
糖尿病	10(16.4)	9(15.3)	0.03	0.86
慢性阻塞性肺疾病	20(32.8)	22(37.3)	0.27	0.61
病因[<i>n</i> (%)]				
肺部感染	25(41.0)	26(44.1)	0.12	0.73
手术	15(24.6)	11(18.6)	0.63	0.43
泌尿系感染	6(9.8)	8(13.6)	0.40	0.78
消化道感染	4(6.6)	5(8.5)	<0.01	0.74
其他	11(18.0)	9(15.3)	0.17	0.68

2.2 两组疗效比较

早期 RRT 组治疗 5 d 后 Scr、BUN、IL-6 水平及第 28 天病死率均低于延迟 RRT 组 ($P<0.05$), 但 WBC、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 两组疗效比较

项目	早期 RRT 组 (<i>n</i> =61)	延迟 RRT 组 (<i>n</i> =59)	χ^2/t	<i>P</i>
治疗 5 d 后($\bar{x}\pm s$)				
Scr($\mu\text{mol/L}$)	138.1 $\pm$ 22.5	167.5 $\pm$ 29.5	6.16	<0.01
BUN(mmol/L)	11.1 $\pm$ 5.6	15.1 $\pm$ 5.9	3.85	<0.01
K ⁺ (mmol/L)	4.1 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.5	1.91	0.16
pH	7.3 $\pm$ 0.1	7.3 $\pm$ 0.2	0.50	0.61
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	13.0 $\pm$ 4.4	14.1 $\pm$ 5.0	1.30	0.20
PCT(ng/mL)	6.9 $\pm$ 4.1	7.8 $\pm$ 4.1	1.17	0.25
IL-6(pg/mL)	379.3 $\pm$ 133.4	637.5 $\pm$ 191.3	4.20	0.04
SOFA 评分(分)	8.4 $\pm$ 3.3	9.1 $\pm$ 3.1	1.20	0.24
APACHE II 评分(分)	15.6 $\pm$ 4.0	17.2 $\pm$ 5.3	1.85	0.07
第 28 天病死率[%(<i>n</i>)]	16(26.2)	26(44.1)	8.60	<0.01

3 讨 论

脓毒血症是临床危重患者的常见病因及严重并发症, 机体任何脏器感染都可能引发脓毒症。在 ICU 收治的脓毒症患者中, 最常见感染部位为肺, 约占 46%^[8]。本研究中, 肺部感染也是首要病因(41%)。随着脓毒症病程进展, 患者常出现多种器官功能障碍甚至衰竭, 严重威胁患者生命。目前脓毒症已成为 ICU 非心脏患者死亡的最主要原因, 美国统计数据显示 1/3~1/2 住院患者死亡与脓毒症密切相关^[9]。

肾脏是脓毒症最易受累的靶器官之一, 大部分脓毒症患者收治时已发生 AKI, 预防困难^[2]。而脓毒性 AKI 对患者危害极大, 可导致住院期间及远期病死率显著增加^[3,10]。目前认为肾脏微血管功能障碍、炎症级联反应和代谢重编程是脓毒症性 AKI 发生的三大主要发生机制^[2]。理论上讲, 早期启动 RRT 有利于清除血液中炎性因子(IL-6 等), 抑制炎症级联反应, 促进肾功能恢复及提高生存率, 尽管存在过度治疗可能, 患者也将接受透析相关风险; 而过晚介入对患者预后将产生不良影响^[11]。但部分研究结果与预期并不相符。CHOU 等^[12]回顾性分析 370 例接受 RRT 治疗的脓毒症性 AKI 患者, 按 RRT 介入时机分为早期组(介入时机为 AKI 进入 RIFLE 损伤期前)和晚期组(介入时机为 AKI 进入 RIFLE 损伤期或衰竭期), 结果发现两组住院期间病死率并无明显差异(70.8% vs. 69.7%), Cox 回归分析显示早期 RRT 不能改善患者住院期间病死率。近期的一项多中心随

机对照临床研究, 对 477 例脓毒症休克合并 AKI RIFLE 衰竭期患者随机分为早期 CRRT 组(RIFLE 衰竭期 12 h 内接受 CRRT)与延迟 CRRT 组(RIFLE 衰竭期 48 h 后肾功未恢复接受 CRRT), 两组 28、90、180 d 总死亡率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[13], 而一些研究建议脓毒症性 AKI 早期接受 RTT 治疗。一项来自我国的回顾性研究, 对 160 例脓毒症性 AKI 患者进行比较分析, 患者按照 AKI 损伤分级 1、2、3 级分为 3 组, 各组内患者按是否接受 CRRT 分为 CRRT 组与对照组, 结果发现 AKI 2、3 级患者, 接受 CRRT 治疗比对照组 28 d 病死率明显降低 ($P<0.05$), 所以该研究认为脓毒症性 AKI 损伤达到 2 级是启动 CRRT 时最佳时机^[14]。PÉREZ-FERNÁNDEZ 等^[15]回顾性分析纳入 433 例脓毒症休克并 AKI 损伤 3 级以上患者, 以小时尿量 $0.05 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 为启动 CRRT 临界标准, 分为早期组 ($>0.05 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 与晚期组 ($\leq 0.05 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), 结果显示早期组 90 d 生存率明显高于晚期组。另一项德国的单中心随机对照研究显示, 相比 AKI 患者在诊断 KDIGO 3 级后 12 h 内启动 CRRT 治疗(延迟组), 在诊断 KDIGO 2 级后 8 h 内启动 CRRT 治疗(早期组)患者 90 d 病死率的明显降低^[16]。本研究也支持脓毒症性 AKI 患者接受早期 RRT 干预。

本研究局限性: 仅为小样本量研究, 主要观察指标为 28 d 患者病死率, 缺乏长期随访结果及对患者预后风险因素回归分析, 对 RRT 介入时机评价价值有限。未来要形成脓毒症性 AKI 救治中启动 RRT 指针共识, 还需要多中心、大样本量、前瞻性临床随机对照实验, 对脓毒症性 AKI 损伤分期标准、损伤及预后评价生物标志物、独立风险因素对患者预后影响权重等方面研究, 获取充足可靠的数据及证据支撑。

综上所述, CRRT 可以有效清除脓毒症性 AKI 患者血液中炎性介质, 控制疾病进展, 早期 CRRT 介入有利于改善患者整体预后。

参考文献

[1] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and septic shock-basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 573-585.

[2] PEERAPORN RATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and

- treatment[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [3] MONTOMOLI J, DONATI A, INCE C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? [J]. *Nephron*, 2019, 143(3): 170-173.
- [4] PETERS E, ANTONELLI M, WITTEBOLE X, et al. A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from The Intensive Care Over Nations audit[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 188.
- [5] ROMAGNOLI S, RICCI Z, RONCO C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6): 483-492.
- [6] AGAPITO F J, GAMEIRO J, MARQUES F, et al. Timing of initiation of renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1413.
- [7] BELLOMO R, KELLUM J A, RONCO C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(3): 409-413.
- [8] VINCENT J L, RELLO J, MARSHALL J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [J]. *JAMA*, 2009, 302: 2323-2329.
- [9] LIU V, ESCOBAR G J, GREENE J D, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts [J]. *JAMA*, 2014; 312: 90-92.
- [10] FIORENTINO M, TOHME F A, WANG S, et al. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery[J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0198269.
- [11] GIBNEY R T, BAGSHAW S M, KUTSOGI ANNIS D J, et al. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? [J]. *Blood Purif*, 2008, 26(5): 473-484.
- [12] CHOU Y H, HUANG T M, WU V C, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R134.
- [13] BARBAR S D, CLERE-JEHL R, BOURRED-JEM 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.
- [14] TIAN H, SUN T, HAO D, et al. The optimal timing of continuous renal replacement therapy for patients with sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(10): 2009-2014.
- [15] PÉREZ-FERNÁNDEZ X, SABATER-RIERA J, SILEANU F E, et al. Clinical variables associated with poor outcome from sepsis-associated acute kidney injury and the relationship with timing of initiation of renal replacement therapy[J]. *J Crit Care*, 2017, 40: 154-160.
- [16] 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.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2020-12-23)