

连续性肾脏替代治疗在 1 型心肾综合征中的应用价值

徐建国 徐 敏 李 钰 金献冠

摘 要 **目的** 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)在 1 型心肾综合征中的应用价值。**方法** 本研究回顾性分析温州市人民医院 ICU 2008 年 6 月~2014 年 8 月就诊并给予 CRRT 治疗的 1 型心肾综合征患者,观察 CRRT 治疗前后平均动脉压、中心静脉压、休克指数、浅快呼吸指数、氧合指数、尿量、血浆氨基末端 B 型利钠肽前体、肌酐及碳酸氢根等临床数据的变化,以了解 CRRT 在 1 型心肾综合征中的应用价值。**结果** 37 例 1 型心肾综合征患者入选,其中男性占 51.4%,患者年龄 27~88 岁,平均年龄 67.9 ± 18.7 岁。统计结果显示,CRRT 治疗后,患者在平均动脉压、中心静脉压、休克指数、浅快呼吸指数、氧合指数、尿量、血浆氨基末端 B 型利钠肽前体、肌酐及碳酸氢根均明显好转,同治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CRRT 对 1 型心肾综合征,尤其是伴严重利尿剂抵抗的重症 CRS 患者有极大的应用价值,甚至是唯一的治疗选择。

关键词 连续性肾脏替代治疗 1 型心肾综合征 治疗

中图分类号 R459.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.028

Value of Continuous Renal Replacement Therapy in the Treatment of the Type 1 Cardiorenal Syndrome. Xu Jianguo, Xu Min, Li Yu, Jin Xianguan. Intensive Care Unit(ICU), The People's Hospital in Wenzhou, Zhejiang Province, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To evaluate the value of Continuous renal replacement therapy(CRRT) in the treatment of the type 1 cardiorenal syndrome. **Methods** From June 2008 to August 2014, the type 1 cardiorenal syndrome patients receiving continuous renal replacement therapy in Wenzhou People's Hospital ICU were retrospectively analyzed. Before and after treatment, the mean arterial pressure, central venous pressure, shock index, rapid shallow breathing index, oxygenation index, urine, plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide precursor, creatinine and bicarbonate and other clinical data were observed in order to understand CRRT's value in type 1 cardiorenal syndrome patients. **Results** Total 37 patients [aged from 27-88 (67.9 ± 18.7) years, 51.4% male] with type 1 cardiorenal syndrome were enrolled in this study. Statistics showed that after CRRT treatment, the mean arterial pressure, central venous pressure, shock index, rapid shallow breathing index, oxygenation index, urine, plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide precursor, creatinine and bicarbonate were significantly improved, and there was a significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** For type 1 cardiorenal syndrome, especially critical patients with serious diuretic resistance, CRRT has great therapeutic value, even the only treatment option.

Key words Continuous renal replacement therapy; Type 1 cardiorenal syndrome; Treatment

心脏和肾脏关系密切,不仅通过血管连接,还通过神经内分泌系统互相影响,之间的相互作用绝非仅为泵血和滤过;作为控制机体循环和血流动力学稳定的两个重要器官,在生理功能上相互依存,在病理状态下相互影响,在治疗上又有许多共同之处,两者间特殊的相互作用和内在联系,使某一器官功能减退极易导致另一脏器受损,并能互为因果引起和(或)加重对方疾病,当二者并存时病情更复杂、更难治,显著增高病死率。因此,近年心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)这个概念被人提出并逐渐引起人们的重

视,其中 1 型 CRS 是临床常见类型,因其发病机制的多元性,治疗极为棘手^[1]。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是近年来重症医学最重要的进展之一,本研究将 CRRT 应用于 1 型 CRS 患者,取得一定经验,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:本研究采用回顾性分析方法,收集 2008 年 6 月~2014 年 8 月于温州市人民医院 ICU 收治的资料完整的并予 CRRT 治疗的 1 型心肾综合征患者。心肾综合征的诊断标准:①各种原因所致患者出现胸闷憋气、下肢水肿,或胸片示双下肺斑片影、胸腔积液、心影增大,或超声心动图显示室壁运动减弱、射血分数降低,即具有心力衰竭的症状、体征、辅助检查结果,临床诊断为急性心力衰竭(包括慢性心功能不全急性发作)的患者均为入选对象,按美国纽约心脏病协会(NY-

基金项目:温州市科技局基金资助项目(Y20130086)

作者单位:325000 温州市人民医院 ICU

通讯作者:徐建国,电子信箱:546488021@qq.com

HA)标准进行分级,心功能为Ⅲ~Ⅳ级;②肾功能损害及恶化的诊断指标:血肌酐出现明显异常、血肌酐(Scr)升高超过 $26.4 \sim 44.0 \mu\text{mol/L}$ 或Scr升高大于基础值50%,或尿量减少 $[<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})]$ 超过6h。同时具备上述两个条件诊断为心肾综合征^[2,3]。排除标准:①3个月以内行心肺复苏及其他抢救的危重病患者;②严重疾病的终末期患者;③既往有明显的肝脏、肾脏、血液系统疾病患者;④近期有明显重症感染患者;⑤存在其他明显影响心肾功能的基础疾病,如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、Cushing综合征、原发性醛固酮增多症等内分泌疾病、恶性肿瘤及瘤外综合征等;⑥入院后48h内死亡的危重患者。

2. 治疗方法:在针对原发病治疗的基础上,采用利尿、强心、吸氧、抗感染、镇静及营养支持等常规处理,在常规治疗后患者的发绀及呼吸困难等心力衰竭症状未得到明显缓解,无尿或尿量较少,即予以连续性血液净化治疗。连续性血液净化的技术参数包括:①采用Seldinger术,采取股静脉或颈内静脉留置双腔血滤管,建立有效临时血管通路;②透析机器有两种:瑞典Prisma TM (Hosval lyon France)机器,以及配套的Prisma M100 PRE SET管路及滤器(面积 0.9 m^2 ,AN69HF空心纤维);或使用德国Fresenius muhifihrate血滤机,AV600型聚砜膜血滤器(1.4 m^2);③置换液及透析液选择:瑞典Prisma TM血液透析机配方:复方氯化钠注射液3000ml+注射用水600ml+5%碳酸氢钠200ml+5%葡萄糖100ml+硫酸镁3.2ml+10%葡萄糖酸钙15ml;德国Fresenius血滤机配方:复方氯化钠注射液3000ml+注射用水600ml+5%葡萄糖100ml+硫酸镁3.2ml+10%葡萄糖酸钙5ml,碳酸氢钠采用外输液泵持续泵入的方式,一般速度为150ml/h,具体速度根据动脉血气分析结果调节;以上置换液及透析液均由笔者医院制剂室配置,即配即用;具体针对不同患者可依据生化检查结果与血气分析对置换液及透析液中碳酸氢钠的用量、葡萄糖的用量或电解质的含量进行调整;④抗凝选择:肝素抗凝;⑤治疗方式:采取连续性静-静脉血液透析滤过的治疗模式(continuous venous-venous hemodiafiltration, CVVHDF),血流量为150~200ml/min,透析液流速:1500~2000ml/h,置换液流速:

1500~2500ml/h,瑞典Prisma TM血滤机采用前稀释(1000ml/h)和后稀释结合方法,德国Fresenius血滤机采取后稀释法;⑥治疗目标:在48~72h内使中心静脉压(CVP)降至 $8 \sim 12 \text{ cmH}_2\text{O}$,具体脱水量及超滤速度根据患者心肾功能及循环情况决定。CRRT禁忌证:对于伴严重利尿剂抵抗的重症1型CRS患者,CRRT无绝对禁忌证,相对禁忌证为:①严重的活动性出血,特别是颅内出血;②严重的凝血功能障碍;③广泛上腔或下腔静脉系统血栓形成;④无法建立合适的血管通路;⑤穿刺局部皮肤或软组织有感染;⑥不合作,躁动不安的患者。

3. 监测指标:CRRT治疗前和治疗48h后,监测患者在平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、休克指数、浅快呼吸指数(f/VT)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、尿量 $[\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})]$ 、血浆氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、肌酐及碳酸氢根(HCO_3^-)上的变化。

4. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计分析软件处理。计量数据用Kolmogorov-Smirnow法进行正态性检验,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布数据以中位数(第25百分位数,第75百分位数)表示。正态分布数据两组间比较用 t 检验;非正态分布数据经以10为底对数正态转换后进行计算,结果以反转换结果报告,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床共收集病例37例,急性冠状动脉综合征导致的急性心力衰竭15例,慢性心功能不全急性加重16例,产后急性左心力衰竭4例,重症病毒性心肌炎2例;患者年龄27~88岁,平均年龄 67.9 ± 18.7 岁,男性19例,占51.4%;其中9例患者死亡,病死率高达23.7%。患者CRRT治疗后在平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、休克指数、浅快呼吸指数(f/VT)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、尿量 $[\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})]$ 、血浆氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、肌酐及碳酸氢根(HCO_3^-)较治疗前明显好转,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 治疗前后患者临床指标比较

临床特征	治疗前	治疗后	t	P
例数(n)	37	37		
平均动脉压(mmHg)	58.8 ± 13.7	72.1 ± 19.8	3.351	0.001
中心静脉压(cmH_2O)	16.6 ± 6.1	9.5 ± 2.6	6.542	0.000
休克指数	1.46 ± 0.60	0.96 ± 0.37	4.274	0.000
浅快呼吸指数	60.0 ± 16.3	35.9 ± 9.9	7.690	0.000
氧合指数	108 ± 65.9	259 ± 128	6.375	0.000
尿量 $[\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})]$	0.41 ± 0.19	0.56 ± 0.23	3.015	0.004
NT-proBNP(pg/ml)	6710(2036,30685)	1043(152,2748)		
lg10(NT-proBNP)	3.82 ± 0.62	2.82 ± 0.73	6.293	0.000
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	213 ± 197	66 ± 16	4.492	0.000
碳酸氢根(mmol/L)	18.1 ± 5.5	21.7 ± 3.9	3.325	0.001

休克指数=心率(次/分)/收缩压(mmHg);呼吸浅快指数=呼吸频率(次/分)/潮气量(L);氧合指数=动脉血氧分压(mmHg)/给养浓度

讨 论

心肾综合征(cardiorenal syndromes, CRS)并不是一种新的疾病,而是近年来新提出的一个概念,描述的是心肾相互作用的一种特殊的病理状态,根据 2008 年急性透析质量改善计划共识会议就 CRS 定义的共识,心肾综合征分成 5 型,即急性心肾综合征(1 型)、慢性心肾综合征(2 型)、急性心肾综合征(3 型)、慢性心肾综合征(4 型)、继发性心肾综合征(5 型)^[4]。1 型 CRS 系指心功能突然恶化(如急性心源性休克、失代偿性心力衰竭等)引起的急性肾损害,是被普遍接受而且是临床最常见的类型之一,其发生机制复杂,目前普遍认为其主要的发病机制是肾脏低灌注和(或)肾脏淤血造成,但这是片面的^[5,6]。正确认识 CRS 应纠正一个常见的误解,即心力衰竭患者出现肾衰竭的直接原因是左心室收缩功能下降,导致肾血流减少。多项研究显示不能将这一观点作为解释 CRS 的唯一机制,事实上很多心肾综合征患者的射血分数正常^[7]。充血性心力衰竭和肺动脉导管插入术的有效性评估(evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness, ESCAPE)研究也显示基线肾功能和心脏指数之间并无相关性,左心室射血分数的升高也并不引起肾功能的改善,只有右房压力而非动脉血流与基线肌酐水平显著相关^[8]。Mullens 等^[9]研究也表明,只有中心静脉压力与心力衰竭时肾功能恶化显著相关。近来也有研究报道心力衰竭患者肾静脉压力的升高是导致进行性肾衰竭的重要原因^[10]。Shamseddin 等^[11]研究提示炎症状态可能是 1 型及 2 型 CRS 主要发病机制,因此,心肾综合征的病理生理机制远非心排出量下降一个因素所能解释,中心静脉淤血、过度炎症、神经内分泌激活、贫血和氧化应激等都可能是导致 CRS 的重要原因。

目前对于 1 型 CRS 的治疗方面,除了对于原发疾病的治疗外,药物治疗中最重要的当属利尿药治疗;与其他治疗心力衰竭药物相比,利尿剂是唯一能迅速缓解心力衰竭症状的药物,因此虽然存在很多争议、不良反应及对患者预后的不确定性,利尿治疗仍是当前 CRS 最基本的治疗之一,但随着 CRS 病情的发展,大多数患者将会并发利尿剂抵抗,且逐渐进行性加重,利尿治疗必将走进死胡同,因此,临床迫切需要一种能更好的代替利尿治疗的方案,而各种类型的血液透析治疗就是目前国内外普遍认为的最好的、基本上是唯一的替代治疗方案^[12]。但目前国内外普

遍将血透治疗仅作为终末期 CRS 患者的姑息治疗,不作为优先治疗选择^[13]。

连续性肾脏替代治疗是近年来急重症医学中最重要的进展之一,拥有治疗过程中血流动力学稳定、溶质清除率高、生物相容性较好、稳定内环境能力极强等优点,在临床上得到广泛应用,目前已是正规 ICU 的基本配套设备之一。CRS 患者肾功能均有损害,其血流动力学不稳定、体内毒素积蓄、利尿剂抵抗、神经体液机制激活,相对于其他治疗方法,CRRT 尤其适合。CRRT 能够连续、缓慢、等渗的清除体内过多的水分、溶质、毒素及炎性介质等,纠正内环境紊乱,平衡神经内分泌炎症系统,维持循环系统的稳定,符合 CRS 患者生理状况,更安全有效,不良反应及治疗风险也极低^[14]。在理论上,CRRT 对 CRS 及其利尿剂抵抗发生、发展过程中的多种原因及机制均可以发生阻断作用,发挥标本兼治的治疗作用。

本研究显示,37 例 1 型 CRS 患者经过 CRRT 治疗后,临床指标全面好转,包括平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、休克指数、浅快呼吸指数(f/V_T)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、尿量[ml/(kg·h)]、血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、肌酐及碳酸氢根(HCO₃⁻),而且差异具有统计学意义($P < 0.01$)。平均动脉压、中心静脉压、休克指数及碳酸氢根好转提示患者心功能好转,休克及循环改善;浅快呼吸指数及氧合指数好转提示患者肺水肿减轻,从另外一个侧面提示患者心功能好转;尿量增多提示患者肾功能好转;血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)及肌酐好转从生化检查的方面提示患者肾功能好转,但这两种生物学标志物可以通过 CRRT 置换出来,治疗后出现明显下降也有可能是由于 CRRT 直接置换出来的原因,临床需要考虑。

CRS 患者进行 CRRT 治疗应注意下列问题,这将直接关系到血液净化治疗的疗效:(1)CRRT 治疗的时机:近年临床已经认识到 CRRT 治疗应该早开始,一旦患者出现利尿剂抵抗即应开始,以免失去最佳治疗时机,如此能早期解除高容量负荷、改善心功能、避免严重神经炎症紊乱发生,有利于延缓患者利尿剂抵抗的发生而改善预后。本研究 37 例患者中 9 例患者死亡,病死率高达 23.7%,就是因为治疗时机太晚所致,37 例患者中仅 7 例是在 CRS 早期,即刚出现心力衰竭症状而尚未并发严重利尿剂抵抗时就予 CRRT 治疗,结果均预后良好,而其余 30 例患者是在内科治疗完全失败,患者心源性休克难以纠正,还并发顽固

性利尿剂抵抗后才被迫选择 CRRT 治疗,治疗时机太晚,导致病死率极高。(2)CRRT 脱水量:1 型 CRS 患者心肾功能均严重受损,对液体容量负荷窗很窄,脱水不够,心力衰竭不能有效缓解;脱水过度,可能加重肾损害,必须在这二者间寻获平衡,具体脱水量及速度根据不同患者制定。(3)治疗过程中,应加强监测与评估,防止不良反应;CRRT 治疗中,应注意因治疗不当带来的再次肾损伤。如果患者在治疗中能监测胱抑素、血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等相关早期肾损伤的生物学标志物的动态变化,及时调整 CRRT 方案,就能减少或避免再次急性肾损伤的发生^[15]。Ronco 等^[16]提出在血液净化过程中应遵循 5B 方法,即综合评价患者的液体平衡状态(以体重反映)、血压、生物标志物、生物电阻抗及血容量,以避免不当脱水带来的不良反应。此外尚应注意 CRRT 技术自身的常见并发症,如导管相关并发症、出血、感染、血栓形成等。

本研究提示经过积极常规治疗无效的 1 型 CRS 患者,应用 CRRT 治疗后患者心肾功能得以改善,效果显著,但本研究只是小样本的回顾性分析,缺乏对照组,至于其结论是否具有普遍性,还有待于大规模、多中心、前瞻性的随机对照临床研究来进一步探讨和证实,但其至少为 1 型 CRS 治疗提供了一个新的思路。

参考文献

- Shchekochikhin D, Schrier RW, Lindenfeld J. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and treatment[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15(7):380
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, *et al.* Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6):703-711
- Di Lullo L, Floccari F, De Pascalis A, *et al.* Pathophysiology and diagnosis of cardiorenal syndrome: actual picture and future perspectives

[J]. *G Ital Nefrol*, 2013, 30(5):305-9

- Ronco C, Haapio M, House AA, *et al.* Cardiorenal syndmme[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 52(19):1527-1539
- 谌贻璞. 心肾综合征:概念、分类与思考[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(7):553-554
- 江薇, 严海东, 庄守纲. 心肾综合征防治研究的进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(2):151-154
- Forman DE, Butler J, Wang Y, *et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1):61-67
- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, *et al.* Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(13):1268-1274
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7):589-596
- Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22:615-621
- Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5:641-649
- 石明, 贾汝汉. 心肾综合征的血液净化治疗[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(3):135-137
- Mahapatra HS, Lalmalsawma R, Singh NP, *et al.* Cardiorenal syndrome[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2009, 3:61-70
- 王玉娟, 李月红. 心肾综合征研究进展[J]. *中华老年多器官杂志*, 2012, 11(1):6-10
- Ronco C, Cruz D, Noland BW. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin curve and neutrophil gelatinase-associated lipocalin extend-range assay: a new biomarker approach in the early diagnosis of acute kidney injury and cardiorenal syndrome[J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(1):121-128
- Ronco C, Kaushik M, Valle R, *et al.* Diagnosis and management of fluid overload in heart failure and cardiorenal syndrome: the "5B" approach[J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(1):129-141

(收稿日期:2014-09-04)

(修回日期:2014-09-30)

(上接第 102 页)

- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, *et al.* Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30):10513-10518
- Shen J, Todd NW, Zhang H, *et al.* Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(4):579-587
- Gao W, Shen H, Liu L, *et al.* MiR-21 overexpression in human primary squamous cell lung carcinoma is associated with poor patient prognosis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(4):557-566
- Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14):6029-6033
- Pezzolesi MG, Platzer P, Waite KA, *et al.* Differential expression of

PTEN-targeting microRNAs miR-19a and miR-21 in Cowden syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(5):1141-1149

- Zhu S, Si ML, Wu H, *et al.* MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1)[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19):14328-14336
- Liu ZL, Wang H, Liu J, *et al.* MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes growth, metastasis, and chemo- or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1-2):35-45
- Le HB, Zhu WY, Chen DD, *et al.* Evaluation of dynamic change of serum miR-21 and miR-24 in pre- and post-operative lung carcinoma patients[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5):3190-3197

(收稿日期:2014-07-31)

(修回日期:2014-09-26)