

连续性肾替代治疗对严重创伤后急性肾损伤患者的干预效果*

李代彪¹, 陈晓华²

(1. 南充市中心医院 急诊科, 四川 南充 637000; 2. 南充市中心医院 重症监护室, 四川 南充 637000)

[摘要] 目的: 探讨连续性肾替代治疗(CRRT)对严重创伤后急性肾损伤(AKI)患者的干预效果。方法: 严重创伤后 AKI 患者 160 例随机均分为实验组与对照组, 2 组患者入院后均给予手术及对症综合治疗, 实验组还给予 CRRT 治疗、治疗时间 > 24 h; 于治疗前后, 比较 2 组患者肾功能指标血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN), 凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、凝血时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FIB)], 血及尿中 AKI 标记物肝型脂肪酸结合蛋白(sL-FABP、uL-FABP)水平, 检测血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果: 与治疗前比较, 治疗后实验组患者血清 Scr、BUN 及 sL-FABP、uL-FABP 水平均明显降低, 对照组患者上述指标水平均明显升高($P < 0.05$), 且实验组明显低于对照组($P < 0.01$); 与治疗前比较, 治疗后实验组患者 PT、TT 及 APTT 均明显延长, 且明显长于对照组($P < 0.01$); 血清 FIB 水平明显降低、且明显低于对照组($P < 0.01$), 对照组患者上述指标均无明显变化($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后实验组患者血清 IL-10 水平明显升高、且明显高于对照组($P < 0.05$), TNF- α 水平明显降低、且明显低于对照组($P < 0.05$); 实验组患者血清 IL-6、IL-1 β 及对照组上述炎症因子水平均无明显变化($P > 0.05$)。结论: CRRT 可清除部分严重创伤后 AKI 患者机体促炎因子、降低血及尿中 AKI 标记物 sL-FABP 和 uL-FABP、改善患者肾功能, 但 CRRT 过程中应及时监测患者凝血功能以预防出血。

[关键词] 肾替代疗法; 创伤; 急性肾损伤; 肾功能试验; 凝血功能; 炎症因子; 肝型脂肪酸结合蛋白

[中图分类号] R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)06-0735-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.06.024

Intervention Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Patients with Acute Kidney Injury after Severe Trauma

LI Daibiao¹, CHEN Xiaohua²

(1. Emergency Department, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Intensive Care Unit, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the intervention effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) on patients with acute kidney injury (AKI) after severe trauma. **Methods:** 160 patients with AKI after severe trauma in our hospital from January 2016 to January 2017 were selected and randomly divided into the experiment group and the control group, 80 cases in each group. All patients were given comprehensive treatment after admission, and the experiment group was given CRRT on the base of the control group, the treatment time exceeded 24 h. The renal function, coagulation function, the levels of serum inflammatory factors and blood/urine AKI markers were compared before and after treatment in the 2 groups. **Results:** Compared with those before treatment, the levels of serum Scr, BUN and sL-FABP, uL-FABP after treatment in the experiment group decreased significantly, and the levels of above-mentioned indicators in the control group increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and

*[基金项目] 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(2016Q3125)

网络出版时间: 2019-06-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190622.0723.024.html>

the experiment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). Compared with those before treatment, the PT, TT, and APTT after treatment in the experiment group significantly prolonged, and they were significantly longer than those of the control group ($P < 0.01$), the level of serum FIB significantly decreased, and which was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$); there was no significant change of the above-mentioned indicators in the control group ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the level of serum IL-10 in the experiment group significantly increased, and which was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); the level of TNF- α significantly decreased, and which was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); there was no significant change of the levels of serum IL-6, IL-1 β in the experiment group and the levels of above-mentioned indicators in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** CRRT can partially eliminate proinflammatory cytokines in patients with AKI after severe trauma, improve renal function, and effectively reduce the levels of blood/urine AKI markers, but during the CRRT process, the coagulation function of patients should be monitored in time to prevent bleeding.

[**Key words**] renal replacement therapy; trauma; acute kidney injury; renal function test; coagulation function; inflammatory factors; liver type fatty acid binding protein

急性肾损伤(AKI)是严重创伤患者最为常见的临床并发症,也是影响患者预后的重要因素之一。目前,临床对AKI患者主要处理其原发疾病、延缓病情进展,进而改善患者预后^[1-2]。近些年,连续性肾替代治疗(CRRT)的应用,对降低AKI、多器官功能障碍综合征及脓毒症患者的死亡率起到不可替代的作用^[3-4],但对CRRT治疗时机、持续时间等问题尚未统一,对CRRT的疗效评估机制及标准化治疗措施亦未建立^[5]。有研究证实CRRT对AKI治疗是安全及有效的^[6],但也有研究显示CRRT对患者血清炎症介质的清除能力有限^[7]。本研究采用CRRT对严重创伤后AKI患者进行治疗,观察患者的肾功能、血及尿中AKI标记物、凝血功能及血清炎症因子水平,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月~2017年1月接受治疗的严重创伤后AKI患者160例,均符合《实用肾脏病学》^[8]中AKI相关诊断标准,且依据创伤病情严重程度判断标准^[9]均判定为重伤。纳入标准:符合上述诊断标准,年龄 > 18 岁者;48 h肾功能内急剧下降,尿量 < 0.5 mL/(kg·h)且持续时间 > 6 h者;签署知情同意书者。排除标准:原发性肾脏疾病或泌尿系统感染者,糖尿病肾病者,非严重创伤等其他原因所致急慢性肾衰竭者,有肾移植史者,

恶性肿瘤患者,入组前接受肾毒性药物或透析治疗者,合并心、脑及造血系统等严重功能障碍等患者。本研究经医院伦理委员会同意。160例患者随机分为实验组与对照组,各80例。实验组:男43例、女37例,平均年龄(43.7 ± 4.2)岁;致伤原因,交通事故伤26例、高空坠落伤21例、刀刺伤17例、工程事故伤14例、火药枪伤2例;单一部位伤29例、多发伤51例,伤后入ICU平均时间(8.7 ± 2.4)h;合并症,感染19例(创口感染17例,肺部感染2例)、心功能障碍8例、呼吸功能障碍综合征8例、腹腔间隙综合征3例、脑功能障碍2例。对照组:男40例、女40例,平均年龄(42.1 ± 4.7)岁;致伤原因,交通事故伤21例、高空坠落伤24例、刀刺伤20例、工程事故伤14例、火药枪伤1例;单一部位伤26例、多发伤54例,伤后入ICU平均时间(8.2 ± 2.8)h;合并症,感染24例(创口感染20例,肺部感染4例)、心功能障碍7例、呼吸功能障碍综合征10例、腹腔间隙综合征2例、脑功能障碍2例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

2组患者入院后均给予外科手术处理,术后采用器官功能支持、营养维持等综合治疗,实验组在此基础上给予CRRT,即连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH),经皮穿刺颈内静脉或股静脉留置单管双腔血滤导管,以建立体外循环。使用血滤机及配套聚砜膜滤器,滤器每12 h更换1次,转换液按照

如下比例进行配制:1份为5%葡萄糖1 000 mL、0.9% NaCl 3 000 mL、25% MgSO₄ 3.2 mL、10% CaCl₂ 6.4 mL、10% KCl(用量根据患者血钾水平进行调整),另1份为5% NaHCO₃ 溶液250 mL(用量根据患者血气分析结果进行调整),从不同通路以2 500~3 500 mL/h 流速持续泵入2份液体,血流量为200 mL/min,超滤设置<400 mL/h,首剂皮下注射低分子肝素钙2 500 U,之后以500 U/h 进行追加,CRRT 治疗时间>24 h。

1.3 观察指标

于治疗前后,采集两组患者空腹静脉血4~6 mL,2 500 r/min 离心10 min,分离血清,备用。采用全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN);采用ACL Futura plus 全自动血凝分析仪检测凝血酶原时间(PT)、凝血时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FIB);采用

酶联免疫吸附法(ELISA)检测血及尿中AKI标记物肝型脂肪酸结合蛋白(sL-FABP、uL-FABP)水平,采用ELISA检测炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),所有操作严格按照使用说明进行。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0做数据分析,计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能、血及尿AKI标记物水平

与治疗前比较,治疗后实验组患者血清Scr、BUN及sL-FABP、uL-FABP水平均明显降低,对照组患者上述指标水平均明显升高($P < 0.05$),且实验组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后肾功能、血及尿中AKI标记物水平变化($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Changes of renal function and serum/urine AKI markers before and after treatment in the 2 groups

指标	实验组($n=80$)		对照组($n=80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Scr($\mu\text{mol/L}$)	194.36 \pm 14.58	138.58 \pm 11.42 ⁽¹⁾⁽²⁾	190.64 \pm 14.94	221.06 \pm 17.35 ⁽¹⁾
BUN(mmol/L)	22.44 \pm 3.64	17.38 \pm 2.96 ⁽¹⁾⁽²⁾	21.57 \pm 3.13	22.87 \pm 3.89 ⁽¹⁾
sL-FABP($\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$)	746.47 \pm 34.38	657.75 \pm 30.56 ⁽¹⁾⁽²⁾	739.39 \pm 32.77	854.92 \pm 44.03 ⁽¹⁾
uL-FABP($\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$)	1 163.58 \pm 68.55	1 010.46 \pm 43.28 ⁽¹⁾⁽²⁾	108.36 \pm 62.26	1 297.47 \pm 64.59 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与治疗前比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与对照组比较, $P < 0.05$

2.2 凝血功能

与治疗前比较,治疗后实验组患者PT、TT及APTT均明显延长,且明显长于对照组($P < 0.01$),

血清FIB水平明显降低,且明显低于对照组($P < 0.01$);对照组患者上述指标均无明显变化($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后凝血功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Changes of coagulation function index before and after treatment in the 2 groups

指标	实验组($n=80$)		对照组($n=80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PT(s)	14.37 \pm 2.57	17.45 \pm 2.04 ⁽¹⁾⁽²⁾	14.28 \pm 2.31	13.96 \pm 2.19
TT(s)	16.56 \pm 2.53	20.42 \pm 2.28 ⁽¹⁾⁽²⁾	16.40 \pm 2.25	16.12 \pm 2.41
APTT(s)	37.42 \pm 3.55	42.41 \pm 3.20 ⁽¹⁾⁽²⁾	37.74 \pm 3.64	37.27 \pm 3.44
FIB(g/L)	1.55 \pm 0.63	1.05 \pm 0.44 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.51 \pm 0.48	1.43 \pm 0.51

⁽¹⁾与治疗前比较, $P < 0.01$;⁽²⁾与对照组比较, $P < 0.01$

2.3 血清炎症因子水平

与治疗前比较,治疗后实验组患者血清IL-10水平明显升高,且明显高于对照组($P < 0.05$);TNF- α 水平明显降低,且明显低于对照组($P < 0.05$);实验组患者血清IL-6、IL-1 β 及对照组上述指标水平均无明显变化($P > 0.05$)。见表3。

3 讨论

由于严重创伤后AKI患者易并发感染、休克等,需要外科进行通畅引流、抗休克等治疗,以预防器官功能障碍的发生。一旦发生感染性休克、脓毒

表3 两组治疗前后炎症因子水平变化($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab.3 Changes of inflammatory factors before and after treatment in the 2 groups

指标	实验组($n=80$)		对照组($n=80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6	324.57 ± 33.28	317.59 ± 28.48	319.97 ± 26.54	325.46 ± 31.29
IL-10	48.57 ± 4.37	49.89 ± 3.26 ⁽¹⁾⁽²⁾	49.04 ± 4.18	48.48 ± 5.17
IL-1 β	2.57 ± 1.04	2.35 ± 1.28	2.62 ± 1.13	2.63 ± 1.03
TNF- α	274.58 ± 22.49	261.49 ± 27.56 ⁽¹⁾⁽²⁾	270.46 ± 23.53	272.55 ± 28.36

⁽¹⁾ 与治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$

症或多器官功能障碍综合征,则死亡率急剧升高^[10-11]。CRRT应用于感染性脓毒症、多器官功能障碍综合征等疾病已有一段时间,其主要通过清除患者体内代谢产生的毒素、废物、炎症介质及多余的水分,纠正水电解质紊乱,调节机体免疫状态、稳定血流动力学等达到促进肾功能恢复及清除各种炎症介质和细胞因子的治疗目的^[12-13]。

促炎及抗炎介质的动态平衡在机体免疫反应中起着举足轻重的作用,促炎介质水平高低与AKI患者疾病严重程度、并发症的发生及预后等密切相关。一旦机体发生组织损伤或引发感染,则刺激促炎因子大量释放^[14-15]。CRRT主要是采用连续的体外血液净化治疗手段替代患者受损的肾功能,CRRT开始时机及持续时间等对患者肾功能的恢复、感染与脓毒症的控制及预后等都有一定影响,CRRT非计划性下机受患者体质、低血压等多种因素的影响,但截至目前,关于CRRT治疗时机、持续时间等问题并未统一,本研究CRRT治疗时间至少>24h,以避免治疗时间不够无法替代受损的肾脏。研究显示,CRRT主要通过吸附方式清除机体代谢产生的炎症介质,在AKI患者肾功能的恢复方面具有明显优势^[16-17]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后对照组患者Scr、BUN水平明显升高,实验组患者Scr、BUN水平明显降低,且明显低于对照组,提示CRRT对严重创伤后AKI患者肾功能的恢复有明显作用。IL-6、IL-1 β 及TNF- α 均是促炎因子,而IL-10是抗炎因子,本研究中与治疗前比较,治疗后实验组患者血清IL-10水平明显升高,且明显高于对照组,TNF- α 水平明显降低,且明显低于对照组,实验组患者血清IL-6、IL-1 β 及对照组上述指标水平均无明显变化。提示CRRT可以清除部分促炎因子如TNF- α ,维持促炎及抗炎介质的动态平衡,而对某些促炎因子如IL-6、IL-1 β 的清除能力有限,因此,单纯采用血清炎症因子水平衡量严重创伤后AKI患者肾功能的改

善情况并不科学。

Scr曾经是诊断AKI及评估CRRT治疗效果的主要依据,然而由于Scr受机体年龄、药物、肝功能等多种因素影响,因此,Scr并不是诊断AKI及评估CRRT治疗效果的最佳指标^[18]。L-FABP主要参与游离脂肪酸的代谢,组织创伤或感染等应激状态下,近曲小管上皮细胞内L-FABP大量表达,肾脏损伤后3h内,即可在患者尿液中检测到,相比于Scr,L-FABP可准确、迅速、敏感地反映患者肾功能变化,成为CRRT疗效判定的可靠指标^[19-20]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后对照组sL-FABP、uL-FABP水平均明显升高,实验组sL-FABP、uL-FABP水平均明显降低,且明显低于对照组,提示CRRT可明显降低严重创伤后AKI患者血及尿中AKI标记物水平,或许与CRRT可清除部分促炎因子,改善患者肾功能有关。此外,本研究还考察了CRRT对严重创伤后AKI患者凝血功能的影响,结果显示,与治疗前比较,治疗后实验组患者PT、TT及APTT均明显延长,且明显长于对照组,血清FIB水平明显降低,且明显低于对照组,对照组患者上述指标均无明显变化,提示CRRT可影响严重创伤后AKI患者凝血功能,但考虑到CRRT过程中使用低分子肝素钙进行抗凝,也会影响患者凝血功能,因此,对于AKI患者凝血功能改善的具体机制仍需进行更深一步的研究以证实,本组患者虽无临床出血病例发生,但该种抗凝方法还是有出血的可能,应提高警惕,及时监测患者凝血功能以预防出血。

综上,CRRT可部分清除严重创伤后AKI患者机体促炎因子,改善患者肾功能,有效降低患者血及尿中AKI标记物水平,但单纯采用血清炎症因子水平衡量患者肾功能的改善情况并不科学;此外,CRRT过程中应及时监测患者凝血功能以预防出血。

4 参考文献

- [1] 朱建刚, 张茂. 严重创伤后发生急性肾损伤并接受肾脏替代治疗患者的临床特点分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(5): 349-353.
- [2] HOSTE E, VANDENBERGHE W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2017, 31(3): 299-303.
- [3] BRAIN M, WINSON E, ROODENBURG O, et al. Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 69-73.
- [4] UENO T. The roles of continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury[J]. Artif Organs, 2017, 41(7): 667-672.
- [5] 季大玺, 吴从业. 肾脏替代治疗在急性肾损伤应用中的争议和共识[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(9): 897-903.
- [6] SHAO Y, FAN Y, XIE Y, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 3594-3602.
- [7] 陈晓梅. 严重创伤后急性肾损伤行连续性肾替代治疗对凝血功能及炎症介质的影响[J]. 创伤外科杂志, 2015, 17(6): 538-541.
- [8] 董德长. 实用肾脏病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [9] 江学成. 创伤严重程度评分工具演变发展及其临床应用[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13(2): 69-72.
- [10] 叶声, 方丽, 王迪芬, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患者 RAAS 水平与 GFR 的关系[J]. 贵州医药, 2016, 40(6): 581-583.
- [11] 袁志强, 彭毅志. 重视烧伤后脓毒症导致的急性肾损伤[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(2): 69-72.
- [12] KOVACS B, SULLIVAN K J, HIREMATH S, et al. The effect of sustained low efficient dialysis versus continuous renal replacement therapy on renal recovery after acute kidney injury in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis[J]. Nephrology, 2017, 22(5): 343-353.
- [13] KYUNG K Y, JIN K E, SOOK P K, et al. The effect of specialized continuous renal replacement therapy team in acute kidney injury patients treatment[J]. Yonsei Medical Journal, 2015, 56(3): 658-665.
- [14] 李鑫宇, 刘丹颖, 马路, 等. 连续性血液净化对脓毒症致急性肾损伤患者血浆炎症介质的影响及治疗机制的探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(7): 620-621.
- [15] 陈玉红, 郑明, 李斌, 等. 不同连续性肾脏替代治疗模式及其剂量对脓毒症合并急性肾损伤患者溶质清除效果的研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(18): 2145-2150.
- [16] 刘成, 邹琪. 正-反向连接血液透析导管对首次连续性肾脏替代治疗急性肾损伤患者影响的初步探讨[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(4): 236-238.
- [17] 王婷, 张燕, 李保华. 连续性肾脏替代治疗对重症肺炎所致急性肾损伤患者 TLR2 和 TLR4 的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(2): 188-191.
- [18] 胡明磊, 金献冠, 李钰. 脓毒症 AKI 生物学标志物在 CRRT 中的临床价值[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(9): 100-103.
- [19] 郝晓萍, 邬碧波, 张黎明, 等. 连续性肾脏替代治疗对急性肾损伤患者尿肝型脂肪酸结合蛋白表达的影响[J]. 中国血液净化, 2016, 15(1): 26-30.
- [20] COOPER D S, BASU R K, PRICE J F, et al. The kidney in critical cardiac disease: proceedings from the 10th international conference of the pediatric cardiac intensive care society[J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2016, 7(2): 152-163.

(2019-03-13 收稿, 2019-06-05 修回)

中文编辑: 潘 娅; 英文编辑: 冉海勇