

连续性肾脏替代治疗在新型冠状病毒肺炎中应用的不同看法

张凌¹ 唐新¹ 康焰² 王国彬³ 于朝霞⁴ 石秦东⁵ 张春⁶ 周晓阳⁷ 付平¹

(1. 四川大学华西医院肾脏内科, 肾脏病研究室, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院重症医学科, 四川 成都 610041; 3. 浙江大学附属第一医院重症医学科, 浙江 杭州 310003; 4. 新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 5. 西安交通大学第一附属医院重症医学科, 陕西 西安 710061; 6. 西安交通大学第一附属医院外科 ICU, 陕西 西安 710061; 7. 武汉大学人民医院心脏内科, 湖北 武汉 100191)

【摘要】 连续性肾脏替代治疗(CRRT)是一项新型的血液净化技术,模式多样,可以提供肾脏替代、容量控制、内毒素吸附、细胞因子及二氧化碳清除等多方面作用,可用于新型冠状病毒肺炎患者的救治。但 CRRT 治疗过程中存在一定风险和并发症,在新冠肺炎的救治中需要根据患者的客观需求,谨慎开展,该文主要陈述笔者关于 CRRT 在新型冠状病毒肺炎中应用的不同理解与看法。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;连续性肾脏替代治疗;炎症介质清除;二氧化碳清除

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A **doi:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 06. 001

Different viewpoints about the application of continuous renal replacement therapy in Corona Virus Disease 2019

ZHANG Ling¹, TANG Xin¹, KANG Yan², WANG Guobin³, YU Zhaoxia⁴, SHI Qindong⁵,
ZHANG Chun⁶, ZHOU Chunyang⁷, FU Ping¹

(1. Department of Nephrology, Kidney Research Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
2. Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
3. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China;
4. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830000, China;
5. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
6. Department of Surgical ICU, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
7. Department of Cardiology, The People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 100191, China)

【Abstract】 Continuous renal replacement therapy (CRRT) is a new term of blood purification technology with various modes, which can provide kidney replacement, capacity control, endotoxin adsorption, cytokine removal, carbon dioxide removal and other functions. It can be used for the treatment of patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). However, there are certain risks and related complications during CRRT, so the application of CRRT should be carefully in COVID-19 according to the objective needs of patients. This paper mainly states the author's different understandings and views about the application of CRRT in COVID-19.

【Key words】 COVID-19; Continuous renal replacement therapy; Removal of inflammatory mediators; Carbon dioxide removal

近期国家卫生健康委员会颁布的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)诊疗方案中提到对于高炎症反应的重危患者,可以采用多种体外血液净化的方式对炎症进行清除^[1],同时中华医学会等专家共识也提到了该项技术可应用于重危新冠肺炎的救治^[2-3]。笔者通过参与成都及武汉的重症新冠肺炎的救治,对连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement ther-

apy, CRRT)在新冠肺炎中的应用,有一些不同的理解与看法。

1 关于肾脏受累的问题

2020年2月8日发表的一篇文章《警惕新冠肺炎患者的肾脏损害》^[4]指出超过60%的患者存在蛋白尿,40%的患者存在电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像学的损害,20%的患者存在血

肌酐的升高。但是另一篇发表在 JAMA 杂志上的文章显示只有 3.6% 的新冠肺炎患者发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)^[5]。在笔者所在的湖北省人民医院东院救治的 100 多例重型及危重患者中,基本上未发现蛋白尿,仅有极少量患者存在血尿,肾功能异常的患者也较少,大概有 2% 的患者存在 1~2 期的 AKI,且大部分是可逆性的(例如容量不足导致的肾前性因素)。这一差异可能和纳入患者本身有关,例如有较高的比例存在高血压,糖尿病及慢性肾脏病的基础疾病。AKI 的早期出现的最可能原因还是由于隔离后的纳差、消化道症状所致的容量不足导致的,所以营养支持和补液是早期处理 AKI 的关键。

2 关于炎症介质清除的问题

CRRT 炎症清除中的作用是指南和专家共识里面提到最多的,也是争论最大的地方。救治过程中常采用 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)来反应炎症水平,大部分重型及危重患者的 CRP 和 IL-6 都有不同程度的升高,钟南山院士团队发表在《新英格兰医学杂志》上的一篇研究表明有 60.7% 的新冠肺炎患者 CRP ≥ 10 mg/L^[6]。但需要注意的是:①CRP 水平的影响因素较多,但 IL-6 与预后不良的关系是密切的,关键是 IL-6 水平高到多少需要开始干预。笔者所见的至少 100 多例重型及危重型患者中,除了有 1 例患者上了体外膜肺氧合(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的患者,IL-6 水平接近 1000pg/ml,其他的所有患者没有一例高于 500pg/ml。虽然大部分重型及危重型患者的 IL-6 水平高于正常^[7-8],但是否需要血液净化干预有待商榷。相比于高炎症状态的脓毒血症及重症急性胰腺炎(IL-6 甚至大于 5000pg/ml)^[9-10],新冠肺炎的炎症是不重的。华西医院重症医学科主任康焰教授团队的纤支镜中,可以看到气道是非常干净的,并未见很多的炎性分泌物,推测病变至少在 4 级气道以下的部位,很可能就是病变累及肺泡本身。虽然机制不明,但这与单核巨噬细胞系统激活,炎症介质释放导致的全身炎症反应是不一样的,而且所有新冠患者的 PCT 都不是很高^[11](相对于脓毒血症而言)。②血液净化技术清除高炎症状态需要慎重选择,并不是所有 IL-6 等炎症介质高的时候都需要血液净化干预,因为血液净化会带来药物微量元素丢失、导管相关性感染、出血事件、血栓(患者属于高风险人群)、护理强度受限等一系列问题,而且目前有托珠单抗这样的针对性药物^[1]。笔者认为 IL-6 大于 1000pg/ml 可以作为血液净化干预的分水岭,这个时候代表着真正意义的高炎症状态,往往出现在新冠肺

炎 2-3 周以后的继发细菌感染的阶段,或者 ECMO 上机后的高炎症状态,这个时候干预可能有积极作用。③在模式方面,单纯为了清除炎症介质,而不是肾脏替代或内毒素清除,血液净化应该以“短频快”为主,减少 CRRT 的护理强度,推荐双重滤过血浆置换疗法(Double filtration plasmapheresis, DFPP)或者单膜血浆置换疗法(Plasma exchange, PE)为首选,也可以选择血液灌流(Hemoperfusion, HP)或连续性血浆滤过吸附(Continuous plasma filtration adsorption, CPFA),例如健帆的 HA330 或 HA380 系列,需要注意的是,吸附的饱和时间不是 2h,可以做更长的时间,例如 6~8h,这里血浆透析滤过(Plasma dialysis filtration, PDF)的治疗方式可以清除炎症介质,但治疗时间较长(8~10h),单位时间效率低于上述治疗模式,在人力资源相对紧张的前提下,不作为首选推荐。

3 关于二氧化碳潴留与清除的问题

可能由于新冠病毒广泛累积到肺泡,导致肺泡的通气及换气功能严重受损,较多机械通气的患者会出现严重的二氧化碳潴留^[6,11],但是,没有做 CRRT 的患者往往可以很好的代偿(严重呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒),碱剩余甚至升到 40mmol/L;而上了 CRRT 的患者,往往出现了严重的呼吸性酸中毒(pH < 7.2)。我们救治过程中有如下体会:①机械通气的患者由于绝大多数是以肠外营养为主,再加上各种输液泵的液体,总液体负荷往往较重,过多的肺水会加重二氧化碳的潴留,因此容量一定要精确计算,对于危重症患者而言,液体管理尽量做到二级管理(容量的小时平衡)或者更高要求的三级管理(血流动力学参数调整容量平衡)。值得注意的是,容量的“记录平衡”和“实际平衡”往往存在较大的差距,而且有时候相差很大。比如说营养液是一次性计入容量还是每小时用多少记录多少,比如说微泵的载液,比如说尿量是每小时评估一次还是 4~6 小时评估一次,交班护理老师是否重复叠加或者漏算等。所以容量管理需要非常严谨的护理团队进行真实准确的记录,才能保证容量的“实际平衡”而不是“记录平衡”。②较多患者的容量管理需要利尿剂的维持,容量“干一点”可能对肾脏也是有好处的,很多患者通过限制液体后 AKI 就自行恢复了,可能和右心功能不全,体循环淤血,肾间质水肿有关;此外,利尿剂持续泵入有利于液体二级管理(小时平衡)的实现,但同时长期持续使用也带来了新的问题,例如速尿的大量使用容易导致低氯性碱中毒,加重酸碱代谢紊乱,可以采用和托拉塞米交替使用的方式。③患者出现的代谢性碱中毒可能是机体“保护性”的措施之一,源头还是高碳酸血症

所致,所以在做 CRRT 干预的时候,一定要注意酸碱的“调定点”,不能按照惯性思维认为把 BE 调定到-3 到+3 之间,需要按照患者的状态动态的调整碱基,可能造成“代谢性碱中毒”对患者反而是有利的,避免患者出现失代偿的呼吸性酸中毒。④随着新冠肺炎的进展,特别是双肺的广泛实变期,常常伴有严重的低氧血症,在充分应用镇静肌松药物、机械通气模式的同时,患者的二氧化碳潴留会越来越明显,这对患者的预后显然是不利的。当通过充分的容量平衡调整、呼吸机的应用及俯卧位通气的充分实施后,患者的高碳酸血症仍然不能得到改善,可以采用体外二氧化碳清除的方式进行处理^[12-14],可以在 CRRT 机器上进行操作。目前在武汉大学人民医院针对新冠肺炎和并高碳酸血症患者首次实施了体外二氧化碳清除技术,目前已成功开展 3 例患者,二氧化碳均清除明显,为疾病的恢复提供了“安全”的等待时间(见图 1)。这里需要强调的是,体外二氧化碳清除的效能是远不如 ECMO 的,但 CRRT 清除二氧化碳相对简易(CRRT 机器完成)、抗凝风险低、经济、可操作性强的优势。如果常规处理手段(容量平衡调整、呼吸机的应用及俯卧位通气的充分实施)后二氧化碳分压仍然持续高于 80mmHg,可考虑体外二氧化碳清除治疗模式,同时应针对病因进行积极控制。

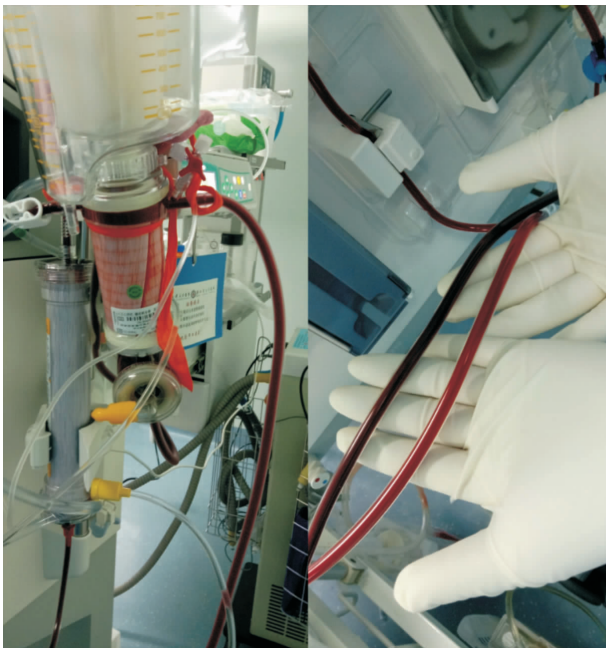


图 1 新冠肺炎合并高碳酸血症的体外二氧化碳清除技术

Figure 1 Extracorporeal carbon dioxide removal in COVID-19 with hypercapnia

注:四川大学华西医院张凌教授联合武汉大学人民医院、浙江大学附属第一医院、新疆医科大学附属第一医院团队首次开展的新冠肺炎合并高碳酸血症的体外二氧化碳清除技术

4 关于 CRRT 干预的指征与特殊性

目前武汉的 CRRT 护理人力资源是非常紧缺的,从医疗安全角度上出发,需要因地制宜的调整 CRRT 的治疗方案。CRRT 干预的人群主要分为三类。第一类是新冠肺炎的尿毒症患者,从管理简便,快速实施的角度考虑,这类患者短暂的接受 CRRT 治疗是比较恰当的。如果患者血流动力学比较稳定,建议采用隔日 8~12h 的 CRRT 治疗方式,抗凝方式建议以肝素类或局部枸橼酸抗凝方式为主^[15-16],从降低护理强度及避免风险而言,在新冠肺炎的特殊时期,肝素类抗凝的优先级高于局部枸橼酸抗凝。第二类患者,是新冠肺炎合并重症 AKI 的患者,该类患者往往合并脓毒症或者感染性休克,该类患者这的早期 CRRT 应用还是建议按照指南的要求,做到持续的 24h,局部枸橼酸抗凝为首选^[15,17],治疗剂量控制在 20~35ml/kg/h^[18],没有必要盲目使用过大的剂量,可能对营养微量元素丢失、抗生素剂量调整带来潜在的风险^[19-20]。如果有条件使用百希瑞(oXiris)滤器,可能优化治疗效果,一方面可以额外对内毒素及炎症介质进行高效的吸附,另外一个优点就是 oXiris 滤器膜表面包被了约 9000IU 的肝素,可以非常顺畅安全的运行,这个时候滤器使用寿命的延长不仅仅提高了治疗效率,减少并发症,在新冠肺炎的特殊时期,对 CRRT 人力资源的节约(照看强度下降)也是值得重视的^[21-22]。第三类就是需要特殊血液净化治疗方式的人群,例如 DF-PP,PE,HP,双重血浆分子吸附系统(DPMAS),PDF 或者二氧化碳清除等方式,由于这种方式时间段,治疗技术要求高,建议由丰富 CRRT 操作经验的资深护理人员完成,最大限度的减少治疗并发症。最后,需要注意的是在目前的防护背景及人力资源紧缺的前提下,CRRT 的并发症会被放大,临床上需要警惕,只有将 CRRT 的并发症控制好了,其优势才能最终体现。

5 关于 CRRT 与 ECMO 并联的问题

根据经验及本次新冠肺炎的应用,大概 30% 的患者在进行 ECMO 的同时需要进行 CRRT 干预。由于目前没有 ECMO 并联 CRRT 的成熟方案,因此,ECMO 并联 CRRT 的操作风险在新冠肺炎中是比较大的,临床上需引起重视,这里有几点建议:①如果患者先进行 CRRT,再进行 ECMO,血管通路分开建立是最为安全的方式。②如果患者在进行 ECMO 治疗的基础上再进行 CRRT,由于抗凝出血风险及穿刺难度,建议 CRRT 并联在 ECMO 的侧支循环上,同时需要根据 ECMO 模式、血流量及压力进行动态管理。③如果患者在进行 ECMO 治疗的基础上再进行 CRRT,

而缺乏足够的 CRRT 护理管理人员,可考虑将滤器安置在 ECMO 的侧支循环上进行超滤,优点是操作简便,缺点是超滤不够精确,易导致血流动力学不稳定。④对于抗凝而言,由于 CRRT 的血流速度显著低于 ECMO,因此 CRRT 的抗凝效果需要单独进行评估,可以观察在 ECMO 肝素抗凝的背景下,CRRT 的滤器寿命,如果大于 24h,不用额外进行抗凝,如果滤器寿命小于 24h,可考虑联合在 CRRT 循环上进行局部枸橼酸抗凝,保证治疗的安全顺畅性。

6 小结

CRRT 是一项新型的血液净化技术,模式多样,可以提供肾脏替代、容量控制、内毒素吸附、细胞因子清除、二氧化碳清除等多方面作用,但同时也存在药物微量元素丢失、导管相关性感染、出血事件、血栓(患者属于高风险人群)、护理强度受限等相关并发症,在新冠肺炎中的救治中需要根据患者的客观需求,谨慎开展。

【参考文献】

[1] 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[A-vailable from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>].

[2] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会与中国研究型医院学会危重医学专委会青年委员会. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识.

[3] 杨向红, 孙仁华, 赵鸣雁, 等. 重症新型冠状病毒肺炎患者血液净化治疗流程的专家建议[J]. 中华医学杂志, 2020.

[4] LI Z, WU M, GUO J, *et al.* Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients[J]. medRxiv, 2020;2020.02.08.20021212.

[5] WANG D, HU B, HU C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.

[6] GUAN WJ, NI ZY, HU Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. *The New England journal of medicine*, 2020.

[7] CHEN L, LIU HG, LIU W, *et al.* [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia] [J]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 2020;43(0):E005.

[8] CHEN N, ZHOU M, DONG X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet (London, England)*, 2020,395(10223):507-513.

[9] LI N, WANG BM, CAI S, *et al.* The Role of Serum High Mobility Group Box 1 and Interleukin-6 Levels in Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 616-624.

[10] MOLANO FRANCO D, AREVALO-RODRIGUEZ I, ROQUE IFM, *et al.* Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,

2019,4:Cd011811.

[11] HUANG C, WANG Y, LI X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet (London, England)*, 2020,395(10223):497-506.

[12] LI M, GU SC, WU XJ, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation support in 2019 novel coronavirus disease: indications, timing, and implementation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020.

[13] MUNSHI L, WALKEY A, GOLIGHER E, *et al.* Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019,7(2):163-172.

[14] ALLARDET-SERVENT J, CASTANIER M, SIGNOURET T, *et al.* Safety and Efficacy of Combined Extracorporeal CO₂ Removal and Renal Replacement Therapy in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Kidney Injury: The Pulmonary and Renal Support in Acute Respiratory Distress Syndrome Study[J]. *Critical care medicine*, 2015,43(12):2570-2581.

[15] BAI M, ZHOU M, HE L, *et al.* Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs[J]. *Intensive Care Med*, 2015,41(12): 2098-2110.

[16] ZHANG Z, HONGYING N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2012,38(1):20-28.

[17] OUDEMANS-VAN STRAATEN HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill[J]. *Blood purification*, 2010,29(2):191-196.

[18] KELLUM JA, RONCO C. The 17th Acute Disease Quality Initiative International Consensus Conference: Introducing Precision Renal Replacement Therapy[J]. *Blood purification*, 2016, 42(3):221-223.

[19] ROBERTS DM, LIU X, ROBERTS JA, *et al.* A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics[J]. *Critical care (London, England)*, 2015,19:84.

[20] SUSLA GM. The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009,86(5):562-565.

[21] BROMAN ME, HANSSON F, VINCENT JL, *et al.* Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study[J]. *PloS one*, 2019,14(8):e0220444.

[22] SCHWINDENHAMMER V, GIRARDOT T, CHAULIER K, *et al.* oXiris(R) Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres[J]. *Blood purification*, 2019,47(3):1-7.

[23] CHEN H, YU RG, YIN NN, *et al.* Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review[J]. *Critical care (London, England)*, 2014,18(6):675.

[24] SANTIAGO MJ, SANCHEZ A, LOPEZ-HERCE J, *et al.* The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Kidney international*, 2009,76(12):1289-1292.