

## 脓毒症合并急性肾损伤3期患者启动肾脏替代治疗时机的研究

李 旭<sup>1</sup> 阿丽娅<sup>1</sup> 刘加明<sup>1</sup> 梁彦平<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨早期启动肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT) 能否降低脓毒症合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 3期患者的90天全因病死率。**方法** 69例脓毒症合并AKI 3期患者随机分为早做组 ( $n=35$ , 入组后立即行RRT)、晚做组 ( $n=34$ , 出现紧急指征时开始RRT), RRT采用连续性血液透析滤过联合血液灌流模式。主要终点事件是90天内全因病死率。次要指标有机械通气时间, ICU住院天数、总住院天数。**结果** 90天全因病死率比较, 早做组 (42.9%) 略低于晚做组 (50%), 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.354, P=0.552$ )。早做组机械通气时间为  $(286 \pm 147)$  h, 晚做组为  $(334 \pm 172)$  h, 差异无统计学意义 ( $t = -1.125, P=0.265$ )。早做组ICU住院天数为  $[12(10, 16)]$  天, 晚做组为  $[16(12, 22)]$  天, 差异无统计学意义 ( $Z = -1.555, P=0.120$ ); 早做组总住院天数为  $[20(18, 24)]$  天, 晚做组为  $[26(19, 30)]$  天, 有显著差异 ( $Z = -2.440, P=0.015$ )。**结论** ①脓毒症并发AKI 3期患者早期RRT与推迟RRT的病死率无显著差异。②早期RRT可降低平均住院天数。

**【关键词】** 脓毒症; 急性肾损伤; 肾脏替代治疗; 病死率

中图分类号: R459.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-4091.2018.10.002

## Study on the beginning of renal replacement therapy for acute kidney injury stage 3 in sepsis patients

LI Xu<sup>1</sup>, A Li-ya<sup>1</sup>, LIU Jia-ming<sup>1</sup>, LIANG Yan-ping<sup>2</sup> <sup>1</sup>Department of Nephrology and <sup>2</sup>Emergency Clinic Center, Shihezi People's Hospital, Shihezi 832000, China

Corresponding author: LIANG Yan-ping, Email: 1341458589@qq.com

**【Abstract】Objective** To determine whether early initiation of renal replacement therapy (RRT) can reduce all-cause mortality within 90 days in sepsis patients complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** Sixty-nine sepsis patients with AKI stage 3 were enrolled in this study and randomly assigned into early group ( $n=35$ ) in which RRT was initiated immediately after randomization, or delayed group in which RRT was initiated when emergent indications appeared. Continuous hemofiltration combined with hemoperfusion was the RRT mode. The primary end point was all-cause mortality within 90 days after randomization. The secondary end points included mechanical ventilation period, staying in ICU period and hospitalization day. **Results** All-cause mortality within 90 days did not differ significantly between early group (42.9%) and delayed group (50%) ( $\chi^2=0.354, P=0.552$ ). Mechanical ventilation time was similar between early group and delayed group ( $286 \pm 147$  h vs.  $334 \pm 172$  h;  $t = -1.125, P=0.265$ ). The period staying in ICU was similar between the two groups [ $12(10, 16)$  days in early group vs.  $16(12, 22)$  days in delayed group;  $Z = -1.555, P=0.120$ ], but hospitalization day was significantly shorter in early group than in delayed group [ $20(18, 24)$  days vs.  $26(19, 30)$  days;  $Z = -2.440, P=0.015$ ]. **Conclusions** For sepsis patients complicated with AKI stage 3, there was no significant difference in mortality between early and delayed initiation of RRT. However, early RRT can reduce the average hospitalization day.

**【Key words】** Sepsis; Acute kidney injury; Renal replacement therapy; Mortality

脓毒症是指因感染引起宿主反应失调而导致危及生命的器官功能障碍, 其发病率不断升高, 每年全球新增数百万脓毒症患者, 其中超过1/4的患者死亡, 是全球面临的重大公共卫生问题<sup>[1]</sup>。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓毒症的常见并

发症, 约50%的脓毒症休克患者并发AKI, AKI增加了脓毒症的死亡风险<sup>[2]</sup>。严重的AKI常常需要肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT), 但对于RRT的干预时机目前尚无统一意见。早期启动RRT有助于维持水电解质酸碱平衡、清除肾功能下降累

基金项目: 新疆生产建设兵团重点领域科技攻关项目 (编号: 2016AD004)

作者单位: 832000 石河子市, 石河子市人民医院 <sup>1</sup>肾病内科 <sup>2</sup>急救中心

通讯作者: 梁彦平 832000 石河子市, 石河子市人民医院 <sup>2</sup>急救中心 Email: 1341458589@qq.com

积的毒素,从而有助于疾病的恢复,但RRT也会清除对机体有益的物质,并且使得部分能自行恢复肾功能的患者承担了RRT相关的风险(如导管相关并发症等),还可能导致肾功能的延迟恢复及透析依赖;而推迟RRT可能错过最佳的治疗时机。

近期发表的2项比较早做或推迟RRT的RCT研究显示了不一致的结果<sup>[3,4]</sup>,使得AKI何时启动RRT变得更加扑朔迷离,需要进一步研究。本项目选择脓毒症合并AKI 3期患者作为研究对象,探讨早做或推迟RRT 2种方式对其90天全因死亡率及其它指标的影响,发现早期启动RRT并未显著降低病死率。现总结报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究。所有患者均来自于2016年1月~2017年9月在新疆石河子市人民医院住院的脓毒症患者。入组标准:①明确诊断脓毒症<sup>[5]</sup>;②AKI 3期,按照改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南<sup>[6]</sup>推荐标准:血清肌酐升高达基础值(入组前7天内的血清肌酐值)的3倍或升高达 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 、尿量 $< 0.3 [\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})]$ 超过24h或无尿超过12h;③年龄 $\geq 18$ 周岁;④已取得患者或其家属知情同意。(KDIGO指南<sup>[6]</sup>将AKI分为1、2、3期,AKI 1期最轻,AKI 2期居中,AKI 3期最重)。排除标准:①已经进入肾脏替代治疗的患者;②无法提供基础血肌酐值的患者,慢性肾脏病患者估算小球滤过率 $< 30 [\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)]$ ,孤立肾,单侧肾切除、单侧肾动脉栓塞术后,急性肾损伤的病因为肾小球肾炎、间质性肾炎、血管炎、肾后梗阻、狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、溶血性尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜;③有紧急肾脏替代治疗的指征,如血钾 $> 6.5 \text{mmol/L}$ 并有相应的心电图改变、代谢性酸中毒 $\text{pH} < 7.15$ 、急性肺水肿经利尿剂治疗无效、尿素氮超过 $40 \text{mmol/L}$ ;④确诊或怀疑已经怀孕;⑤预期24h内将死亡的患者;⑥患有恶性肿瘤,肾移植,长期使用免疫抑制剂或免疫功能缺陷性疾病;⑦脑卒中后遗症卧床超过6个月;痴呆患者;⑧肝硬化、肝肾综合征;⑨有明显的出血倾向或活动性出血患者;⑩外科手术后急性肾损伤,预计需要外科手术的患者。根据入组标准及排除标准筛选合格的患者后,按区组随机分组方法1:1随机进入早做组、晚做组。本研究符合医学伦理学标准,经我院医学伦理学委员会批准,所有治疗均取得患者或其家属的知情同意。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 治疗方法

所有的患者均按照指南建议<sup>[1,7]</sup>,根据病情给予液体复苏、治疗感染、血管活性药物、机械通气、营养支持、预防应激性溃疡、碳酸氢钠等。肾脏替代治疗方法如下:留置双腔深静脉导管(股静脉或颈内静脉),给予连续性静-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)联合血液灌流模式治疗。使用AsahiKASEI PLASAUTO $\Sigma$ 连续性血液净化装置,REXEED™-18AC滤器(聚砜膜,膜面积 $1.8 \text{m}^2$ ),灌流器采用佛山市博新生物科技有限公司生产的MG350。采用低分子肝素抗凝,血流量 $150\sim 250 \text{ml}/\text{min}$ 、置换液流量 $25 \text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、前稀释法,透析液与置换液采用相同剂量及相同配方,治疗过程中每2h复查血气分析、血糖、电解质等指标,根据复查结果调整配方,单次治疗时间8h、超滤量根据患者病情。首先给予CVVHDF联合血液灌流(hemoperfusion, HP)治疗2h,而后去除灌流器,继续行CVVHDF治疗6h。每天治疗1次,当患者24h自然尿量(不使用利尿剂)超过 $1000 \text{ml}$ 时,停止肾脏替代治疗。早做组患者在随机分组后8h内予以肾脏替代治疗。晚做组患者在出现以下急诊指征之一时开始肾脏替代治疗:血钾 $> 6.5 \text{mmol/L}$ 并有相应的心电图改变、代谢性酸中毒 $\text{pH} < 7.15$ 、急性肺水肿经利尿剂治疗无效、尿素氮超过 $40 \text{mmol/L}$ 。

### 1.2.2 观察指标

1.2.2.1 主要指标:入组后90天病死率。

1.2.2.2 次要指标 ①肾脏替代治疗的启动时间及90天内的总治疗时间:从分组后开始计算时间。②90天内机械通气时间:从分组后开始计算时间。③90天内ICU住院天数、总住院天数:从分组后开始计算时间。④7天内危重症评分:治疗前、治疗后24h、治疗后48h、治疗后7天计算序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA评分)、急性生理及慢性健康评价(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II评分。⑤7天内血清炎症因子浓度:检测治疗前、治疗24h后、治疗48h后、治疗后7天的血清白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )。化学发光法测定IL-6、TNF- $\alpha$ ,试剂盒由德国SIMENS公司提供,检测仪器为IMMULITE1000免疫分析仪(德国SIMENS公司)。计算各炎症因子的改变量 $\Delta \text{IL-6} = \text{IL-6}_{\text{治疗前}} - \text{IL-6}_{7\text{d}}$ ,  $\Delta \text{TNF-}\alpha = \text{TNF-}\alpha_{\text{治疗前}} - \text{TNF-}\alpha_{7\text{d}}$ 。⑥肾脏替代治疗相关不良事件:导管相关不良事件(穿刺部位

出血、静脉血栓、感染)、体外循环和滤器内凝血。

1.3 统计学处理:

应用SPSS 22.0软件进行分析;计量资料中符合正态分布的以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,完全随机设计资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验;重复测量资料采用重复测量的方差分析,组内多个样本均数的两两比较采用Bonferroni法;不符合正态分布的以中位数(四分位数间距)即 *M(QR)* 表示,两组间比较采用Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验;COX回归分析死亡事件的危险因素,并计算HR值及其95%可信区间;*P* < 0.05认为有统计学差异。

2 结果

2.1 患者基本情况(见表1)

最终纳入69例患者作为研究对象,其中早做组35例,晚做组34例。早做组感染部位有肺部31例、其他4例(泌尿系2例、腹腔1例、消化道1例),晚做组感染部位有肺部29例、其他5例(腹腔2例、消化道2例、皮肤1例)。早做组与晚做组患者基线资料比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 早做组与晚做组90天内死亡情况比较(见表2)

所有患者均完成了90天的随访。入组后7天、28天、60天、90天病死率比较,早做组略低于晚做组,但均无显著差异(*P* > 0.05)。

2.3 早做组与晚做组肾脏替代治疗相关指标比较

早做组35例患者均接受了肾脏替代治疗,启动时间为入组后[4.6(4.4, 5.2)]h,晚做组22例患者达到了急诊肾脏替代治疗的指征,启动时间为入组后[41.7(34.9, 51.1)]h,2组比较差异显著(*Z* = -6.320, *P* < 0.001)。早做组患者入组后90天内总肾脏替代时间为[72(56, 96)]h,晚做组为[100(30, 148)]h(*Z* = -0.510, *P* = 0.610)。2组患者90天后仍然存活的患者均脱离了肾脏替代治疗。

2.4 早做组与晚做组治疗后90天内机械通气时间比较

早做组(*n* = 30)机械通气时间为(286 ± 147)h,晚做组(*n* = 27)机械通气时间为(334 ± 172)h,2组比较差异无统计

学意义(*t* = -1.125, *P* = 0.265)。

2.5 早做组与晚做组治疗后90天内ICU住院天数、总住院天数比较

ICU住院天数比较,早做组[12(10, 16)]天略低于晚做组[16(12, 22)]d,差异无统计学意义(*Z* = -1.555, *P* = 0.120)。总住院天数比较,早做组[20(18, 24)]d低于晚做组[26(19, 30)]天(*Z* = -2.440, *P* = 0.015)。

2.6 早做组与晚做组治疗后7天内SOFA评分及APACHE II评分比较(见表3)

早做组1周内5例死亡、晚做组6例死亡,未能获得第7天的数据,将早做组30例、晚做组28例1周内数据完整的患者纳入分析。治疗前2组间SOFA评分(*t* = 0.825, *P* = 0.413)及APACHE II评分(*t* = 1.738, *P* = 0.088)无显著差异。入组后7天内SOFA评分比

表1 早做组与晚做组基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ ], *n*(%)

项目	早做组( <i>n</i> = 35)	晚做组( <i>n</i> = 34)	$\chi^2$ / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别			0.729 <sup>1)</sup>	0.393
男	18(51.43)	14(41.18)		
女	17(48.57)	20(58.82)		
年龄(岁)	66.17 ± 7.48	64.76 ± 7.52	0.779 <sup>3)</sup>	0.439
体质量(kg)	69.07 ± 9.97	70.28 ± 10.74	-0.487 <sup>3)</sup>	0.628
基础血清肌酐(μmol/L)	93.06 ± 6.87	90.79 ± 6.69	1.394 <sup>3)</sup>	0.168
感染部位			0.002 <sup>2)</sup>	0.963
肺部	31(88.57)	29(85.29)		
其他	4(11.43)	5(14.71)		
合并疾病				
糖尿病	10(28.57)	8(23.53)	0.227 <sup>1)</sup>	0.633
高血压	14(40.00)	11(32.35)	0.437 <sup>1)</sup>	0.509
慢性阻塞性肺疾病	20(57.14)	22(64.71)	0.414 <sup>1)</sup>	0.520
冠状动脉粥样硬化性心脏病	7(20.00)	5(14.71)	0.336 <sup>1)</sup>	0.562
慢性心力衰竭	6(17.14)	5(14.71)	0.076 <sup>1)</sup>	0.782
SOFA评分	10.57 ± 3.86	9.91 ± 3.05	0.786 <sup>3)</sup>	0.434
APACHE II评分	21.06 ± 2.68	20.12 ± 2.59	1.480 <sup>3)</sup>	0.143
机械通气	30(85.71)	27(79.41)	0.477 <sup>1)</sup>	0.490
静脉用升压药物	31(88.57)	30(88.23)	0.000 <sup>2)</sup>	1.000
入组前24h尿量(ml)	461.43 ± 117.00	475.88 ± 104.57	-0.541 <sup>3)</sup>	0.591
入组时血清肌酐(μmol/L)	308.07 ± 20.16	302.44 ± 17.90	1.225 <sup>3)</sup>	0.225
胱抑素C(mg/L)	2.56 ± 0.05	2.55 ± 0.05	0.993 <sup>3)</sup>	0.324
eGFR[ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	17.32 ± 1.92	17.45 ± 1.97	-0.277 <sup>3)</sup>	0.782
血清尿素氮(mmol/L)	23.11 ± 2.76	22.75 ± 2.30	0.583 <sup>3)</sup>	0.562
血清乳酸(mmol/L)	6.38 ± 2.83	6.50 ± 3.08	-0.166 <sup>3)</sup>	0.868
血钾(mmol/L)	4.30 ± 0.60	4.27 ± 0.57	0.183 <sup>3)</sup>	0.856
动脉血碳酸氢盐(mmol/L)	20.70 ± 1.39	20.63 ± 1.83	0.190 <sup>3)</sup>	0.850
动脉血PH值	7.29 ± 0.03	7.28 ± 0.03	0.663 <sup>3)</sup>	0.510

注: <sup>1)</sup>表示 $\chi^2$ 值, <sup>2)</sup>表示校正 $\chi^2$ 值, <sup>3)</sup>表示*t*值;SOFA评分: 器官衰竭评分;APACHE II评分: 急性生理及慢性健康评价II评分;eGFR: 估算肾小球滤过率(计算公式为基于血清肌酐和胱抑素C的CKD-EPI公式<sup>[8]</sup>)。

表2 早做组与晚做组治疗后90天内死亡情况比较 [*n*(%)]

组别	7天死亡	28天死亡	60天死亡	90天死亡
早做组( <i>n</i> = 35)	5(14.2)	12(34.3)	14(40.0)	15(42.9)
晚做组( <i>n</i> = 34)	6(17.6)	12(35.3)	16(47.1)	17(50.0)
$\chi^2$ 值	0.145	0.008	0.350	0.354
<i>P</i> 值	0.703	0.930	0.554	0.552



表3 早做组与晚做组治疗后7天内SOFA评分及APACHE II评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SOFA评分		APACHE II评分	
	早做组( $n=30$ )	晚做组( $n=28$ )	早做组( $n=30$ )	晚做组( $n=28$ )
治疗前	9.6±3.2	9.0±2.4	20.3±1.8	19.4±2.2
治疗后24h	8.6±3.4 <sup>1)</sup>	8.9±2.6	18.3±2.1 <sup>3)</sup>	19.8±2.3
治疗后48h	8.0±4.0 <sup>1)</sup>	9.2±3.3 <sup>2)</sup>	17.6±2.0 <sup>3)</sup>	19.9±2.5 <sup>4)</sup>
治疗后7天	6.5±4.0 <sup>1)</sup>	8.2±4.0	16.4±2.1 <sup>3)</sup>	18.8±3.4
F值	0.578		5.178	
P值	0.450		0.027	

注: SOFA评分组内比较:早做组与治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.001$ ;晚做组与治疗前1周比较,<sup>2)</sup> $P=0.010$ 。APACHE II评分比较:早做组与治疗前比较,<sup>3)</sup> $P<0.001$ ;晚做组与治疗前1周比较(<sup>4)</sup> $P=0.002$ )。

较:组内比较,早做组治疗后逐渐降低,治疗后24h( $P<0.001$ )、48h( $P<0.001$ )、7天( $P<0.001$ )均低于治疗前;晚做组治疗后有升高趋势,治疗后48h最高,此后下降,治疗后1周低于治疗后48h( $P=0.010$ ),与治疗前无显著差异( $P=0.695$ );2组间比较,早做组治疗后24h、48h、1周均略低于晚做组,但差异无统计学意义( $F=0.578, P=0.450$ )。入组后7天内APACHE II评分比较:组内比较,早做组治疗后APACHE II评分逐渐降低,治疗后24h( $P<0.001$ )、48h( $P<0.001$ )、7天( $P<0.001$ )均低于治疗前;晚做组治疗后有升高趋势,治疗后48h最高,此后下降,治疗后1周低于治疗后48h( $P=0.002$ ),与治疗前无显著差异( $P=0.732$ );2组间比较,早做组治疗后低于晚做组( $F=5.178, P=0.027$ )。

### 2.7 早做组与晚做组治疗后7天内血清炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ TNF- $\alpha$ 比较

2组患者治疗7天内IL-6比较(见图1)。治疗前差异无统计学意义( $t=0.557, P=0.579$ )。早做组治疗后均逐渐下降,治疗后7天<治疗后48h<治疗后24h<治疗前(两两比较均为 $P<0.001$ );晚做组治疗后有升高趋势,治疗后48h最高,治疗后7天<治疗前<治疗后24h<治疗后48h(两两比较均为

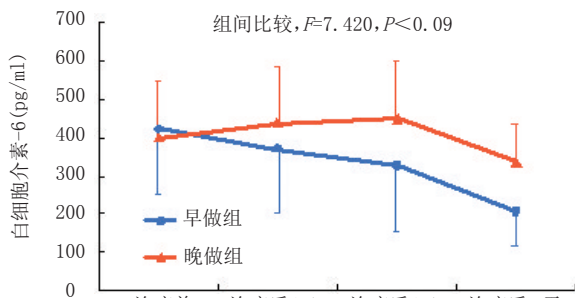


图1 早做组与晚做组治疗7天内血清IL-6浓度的比较

$P<0.001$ )。组间比较,早做组低于晚做组( $F=7.360, P=0.009$ )。

2组患者治疗7天内TNF- $\alpha$ 比较(见图2)。治疗前差异无统计学意义( $t=0.505, P=0.615$ )。早做组治疗后均逐渐下降,治疗后7天<治疗后48h<治疗后24h<治疗前(两两比较均为 $P<0.001$ );晚做组治疗后有升高趋势,治疗后48h最高,治疗后7天<治疗前<治疗后24h<治疗后48h(两两比较均为 $P<0.001$ )。组间比较,早做组低于晚做组( $F=32.405, P<0.001$ )。

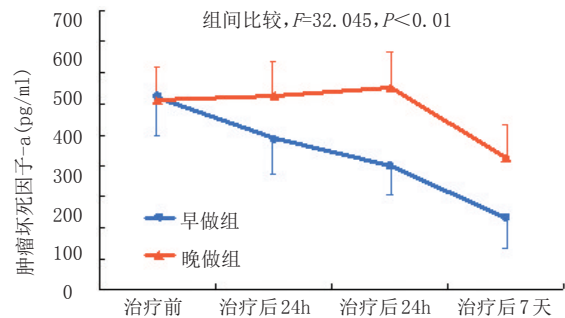


图2 早做组与晚做组治疗7天内血清TNF- $\alpha$ 浓度的比较

早做组IL-6的下降值 $\Delta$ IL-6高于晚做组[(168±51)pg/ml比(17±10)pg/ml,  $t=16.012, P<0.001$ ]。早做组TNF- $\alpha$ 的下降值 $\Delta$ TNF- $\alpha$ 高于晚做组[(18.2±3.2)pg/ml比(7.6±2.6)pg/ml,  $t=13.805, P<0.001$ ]。多因素COX回归分析显示(见表4):①治疗前IL-6、治疗前TNF- $\alpha$ 均为患者90天死亡的危险因素;② $\Delta$ TNF- $\alpha$ 降低了患者90天全因死亡风险。

### 2.8 早做组与晚做组RRT亚组肾脏替代治疗相关不良事件比较(见表5)。

2组患者导管留置时间比较,早做组为(12±5)天,晚做组RRT亚组为(13±8)天,差异无统计学意义( $t=-0.602, P=0.551$ )。2组患者导管相关不良事件(穿刺部位出血、静脉血栓、感染)、体外循环和滤器内凝血比较无显著差异(Fisher确切概率

表4 患者90天内死亡事件的多因素COX回归分析结果

变量	偏回归系数	Wald $\chi^2$	P	HR	HR的95% CI	
					下限	上限
治疗前IL-6( $n=69$ )	0.005	8.789	0.003	1.005	1.002	1.008
治疗前TNF- $\alpha$ ( $n=69$ )	0.122	6.413	0.011	1.130	1.028	1.242
$\Delta$ IL-6( $n=58$ )	0.008	2.770	0.096	1.008	0.999	1.018
$\Delta$ TNF- $\alpha$ ( $n=58$ )	-0.140	4.278	0.039	0.870	0.762	0.993

表5 早做组与晚做组RRT亚组肾脏替代治疗相关不良事件比较[n(%)]

不良事件	早做组 (n=35)	晚做组 RRT 亚组 (n=22)	Fisher 确切概率
导管相关			
穿刺部位出血	4(11.4)	2(9.1)	1.000
静脉血栓	0	0	-
感染	4(11.4)	3(13.6)	1.000
体外循环和 滤器内凝血(例次)	3(8.6)	2(9.1)	1.000

注：“-”表示无数据

1.000)。2组患者导管相关感染均为导管留置处局部皮肤感染,未出现导管相关血流感染。早做组3例、晚做组2例滤器内凝血均发生在更换灌流器后,重新换用新的滤器后完成治疗时间。

### 3 讨论

AKI患者何时启动RRT是临床医生经常面对的一个重要问题,目前对于紧急的RRT指征如严重的高钾血症、严重的代谢性酸中毒、急性肺水肿,已基本达成共识,但除此以外的AKI患者何时启动RRT目前尚无统一意见,各家研究报道结论也不一致。既往研究存在以下主要问题:①不同时期的研究采用AKI分期的标准不一致,2012年以前存在2种分期标准。一种是急性透析质量方案开发协作组基于肾功能损害逐步增加的严重程度进行分级,分别是危险、损伤、衰竭、丧失和终末期肾脏病(Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease, RIFLE),另一种是急性肾损伤协作组(Acute Kidney Injury Network, AKIN)标准,2012年统一为KDIGO指南的AKI分期标准<sup>[6]</sup>;②不同研究之间AKI的原发病不同,某些研究为外科疾病并发AKI<sup>[9,10]</sup>,某些研究为内科疾病并发AKI<sup>[3,11]</sup>,某些研究同时存在内科及外科疾病并发AKI<sup>[4,12]</sup>;③RRT启动时机早或晚的界定标准不一致,以2016年发表的两项RCT为例,Gaudry等<sup>[3]</sup>纳入的均为AKI 3期患者,研究设计早做RRT组在分组后6h内启动、晚做RRT组在分组后72h内启动,而Zarbock等<sup>[4]</sup>纳入的均为AKI 2期患者,研究设计早做RRT组在分组后8h内启动、晚做组在发展至AKI 3期后12h内启动。上述问题造成各研究之间的结论各异,其可比性差。2017年Wang等<sup>[13]</sup>将2016年以前发表的关于AKI启动RRT时机的相关研究进行荟萃分析,并根据研究的特征进行了亚组分析,结论是:①早做RRT组全因病死率较晚做RRT组降低25%(RR=0.75, 95% CI: 0.69~0.82);②亚组全因病死率分析显示,在外科疾病并发AKI的研究中,早做RRT组低于晚做RRT组(RR=0.61, 95% CI:

0.52~0.72),在混合疾病并发AKI的研究中,早做RRT组低于晚做RRT组(RR=0.79, 95% CI: 0.71~0.89),内科疾病并发AKI的研究中,早做RRT组及晚做RRT组无显著差异(RR=0.88, 95% CI: 0.76~1.03)。上述荟萃分析的结果是否为内、外科疾病并发AKI机制的差别所致,还需要未来的研究来证实。

本研究纳入的人群排除了外科手术患者,纳入的均为脓毒症并发AKI 3期的患者。结果显示早做组90天内病死率比晚做组低7.1%,但其差异无统计学意义(P=0.552)。Gaudry等<sup>[3]</sup>研究AKI 3期患者启动RRT早晚对60天全因病死率的影响,均为ICU患者(约80%合并脓毒症),结果显示早做RRT组(n=311)病死率48.5%、晚做RRT组(n=308)病死率为49.7%,2组差异无统计学意义(P=0.79)。上述研究结果需要考虑样本量对统计分析的影响。就本研究而言,按照目前的2组病死率、α=0.05的检验水准、80%的把握度,1:1随机分组,预计需要近1600例患者。因此需要多中心大样本RCT研究。目前2项关于AKI启动RRT时机早晚的多中心RCT研究STARRT-AKI试验预计纳入864例患者(NCT 01557361)<sup>[14]</sup>、IDEAL-ICU试验(NCT01682590)预计纳入2866例患者<sup>[15]</sup>正在进行,期待他们的结论。Zarbock等<sup>[4]</sup>的研究结果显示早做RRT可降低机械通气时间[早做RRT组126(41, 203)h比晚做RRT组181(65, 413)h, P=0.002]。本研究结果显示2组机械通气时间无显著差异,与Gaudry等<sup>[3]</sup>的研究结果相似。

SOFA评分、APACHE II评分是评估危重患者病情的常用指标,评分越高提示病情越重,病死率越高。尽管2组之间治疗后7天内SOFA评分无显著差异,但早做组APACHE II评分低于晚做组,且早做组平均住院天数也低于晚做组,因此推断早期启动RRT改善了患者某些方面的病情。

脓毒症本质上是由感染引起机体失控的炎症反应,进而导致多器官功能障碍<sup>[16]</sup>。脓毒症患者多种炎症因子(如IL-1β、IL-6、TNF-α等)水平上调,炎症因子促进了脓毒症的进展<sup>[17]</sup>,也可能是AKI的发病机制之一<sup>[18]</sup>。本研究结果显示IL-6、TNF-α是患者90天死亡事件的危险因素。那么清除炎症因子是否有助于降低脓毒症患者病死率呢?本研究RRT所用血滤器REXEED™-18AC为聚砜膜,具有非特异性吸附炎症因子的作用<sup>[19]</sup>;血液灌流采用的MG350灌流器中吸附剂为苯乙烯-二乙烯苯大孔吸附树脂,平均孔径10.05nm,可有效吸附炎症因子,并且采用亲水分子接枝包膜,生物相容性好。结果

显示2组患者治疗后7天IL-6、TNF- $\alpha$ 均较治疗前下降,且早做组显著低于晚做组( $P < 0.05$ ),提示连续性血液透析滤过联合血液灌流可清除炎症因子,与郭万里等<sup>[20]</sup>及彭川等<sup>[21]</sup>研究结果相似。本研究还发现TNF- $\alpha$ 的下降值 $\Delta$ TNF- $\alpha$ 为患者死亡的保护性因素。 $\Delta$ IL-6与 $\Delta$ TNF- $\alpha$ 在COX回归分析中不一致的原因尚不明确,期待进一步的研究。

综上所述,脓毒症并发AKI 3期患者早期RRT与推迟RRT的病死率无显著差异;早期RRT可降低平均住院天数;连续性血液透析滤过联合血液灌流有清除炎症因子的作用;TNF- $\alpha$ 水平的下降有助于降低患者病死率。

本研究为单中心研究,样本量少,所纳入患者为脓毒症并发AKI 3期,不能将结果应用于所有AKI患者。期待更多的多中心、大样本研究。

**作者贡献:**梁彦平提出研究思路并获得基金支持、督导研究实施全过程,李旭、刘加明设计本研究,李旭、阿丽娅、刘加明、梁彦平为本研究提供技术支持,李旭、阿丽娅收集相关数据,李旭对数据进行统计分析并撰写了本文,刘加明对本文进行修改。

**利益冲突声明:**本项目由新疆生产建设兵团重点领域科技攻关项目基金支持,无相关利益冲突。

### 参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- [2] Skube SJ, Katz SA, Chipman JG, et al. Acute Kidney Injury and Sepsis[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 216-224.
- [3] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit[J]. N Engl J Med, 2016, 375(2): 122-133.
- [4] Zarbock A, Kellum JA, 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.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl): 1-138.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [8] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 395-406.
- [9] Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Timing of continuous veno-venous hemodialysis in the treatment of acute renal failure following cardiac surgery[J]. Heart Vessels, 2011, 26(2): 183-189.
- [10] Wu SC, Fu CY, Lin HH, et al. Late initiation of continuous veno-venous hemofiltration therapy is associated with a lower survival rate in surgically critically ill patients with postoperative acute kidney injury[J]. Am Surg, 2012, 78(2): 235-242.
- [11] Shum HP, Chan KC. Timing for initiation of continuous renal replacement therapy in patients with septic shock and acute kidney injury[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(6): 643.
- [12] Wald R, Adhikari NK, Smith OM, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2015, 88(4): 897-904.
- [13] Wang C, Lv LS, Huang H, et al. Initiation time of renal replacement therapy on patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of 8179 participants[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(1): 7-18.
- [14] Smith OM, Wald R, Adhikari NK, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2013, 14: 320.
- [15] Barbar SD, Binquet C, Monchi M, et al. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2014, 15: 270.
- [16] 何小军, 马岳峰. 脓毒症:我们能做些什么?[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(5): 481-483.
- [17] Dolin HH, Papadimos TJ, Stepkowski S, et al. A Novel Combination of Biomarkers to Herald the Onset of Sepsis Prior to the Manifestation of Symptoms[J]. Shock, 2018, 49(4): 364-370.
- [18] Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J]. J Nephrol, 2018, 31(3): 351-359.
- [19] 谢红浪, 季大玺. 不同透析膜的生物特性及临床应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(4): 374-377.
- [20] 郭万里, 雷晋, 段鹏, 等. 严重烧伤早期间歇性血液滤过联合血液灌流防治脓毒症的临床研究[J]. 中华烧伤杂志, 2015, 31(4): 248-253.
- [21] 彭川, 韩文龙. 连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流在脓毒症急性肾损伤患者中的应用效果分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3626-3628.

(收稿日期:2018-05-11)

(本文编辑:于媛)