

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.03.03

## 体外膜氧合合并急性肾损伤患者 联合不同肾替代治疗模式的临床疗效研究

刘淼淼, 郭锋伟, 曹先通, 王 雪, 闫 炆

**[摘要]:目的** 通过分析发生急性肾损伤(AKI)的体外膜氧合(ECMO)辅助患者,探讨连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)和连续静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)两种模式在ECMO与连续性肾替代治疗(CRRT)联合使用中对治疗效果的影响。**方法** 选取本中心自2019年1月至2021年1月期间收治的发生AKI的ECMO辅助患者联合CRRT治疗共21例。根据CRRT不同模式分为CVVH组( $n=11$ )和CVVHDF组( $n=10$ ),分析两组患者的一般资料、ECMO及CRRT辅助参数、肝功能、肾功能及血常规等变化。**结果** ECMO辅助时间CVVH组为4(2,9)d, CVVHDF组为7(6,12)d, ( $Z=1.1019$ ,  $P=0.2705$ )。ICU住院时间CVVH组平均为(11±8.75)d, CVVHDF组平均为(13.9±12.41)d, ( $t=0.62$ ,  $P=0.5404$ )。小样本采用精确logistic回归探索,经分析两组除血红蛋白治疗前后有差异( $OR=1.041$ , 95%CI:1.001~1.096,  $P=0.0435$ ),其余临床指标治疗两组前后均无统计学差异。**结论** 本研究发现CVVHDF和CVVH两种模式治疗的ECMO患者均能达到滤器较长使用时间和内环境稳定。ECMO辅助时间、总液体平衡状态、ICU住院时间及各项临床指标均无差异,且不影响预后。

**[关键词]:** 体外膜氧合;连续性肾替代治疗;连续静脉-静脉血液滤过;连续静脉-静脉血液透析滤过;急性肾损伤

### The clinical effects of different continuous renal replacement therapy modes in patients with extracorporeal membrane oxygenation complicated with acute kidney injury

Liu Miaomiao, Guo Fengwei, Cao Xiantong, Wang Xue, Yan Yang

Department of Cardiovascular surgery, Xi'an Jiaotong University Medical College First Affiliated Hospital, Shannxi Xi'an 710007, China

Corresponding author: Yan Yang, Email: yyang376@126.com

**[Abstract]: Objective** To explore the effects of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) on the treatment of acute kidney injury (AKI) in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods** A total of 21 ECMO patients with AKI treated with CRRT were selected from February 2019 to February 2021 in our center. The patients were divided into CVVH group and CVVHDF group according to different modes. The demographic data, ECMO and CRRT auxiliary parameters, renal function, liver function and blood routine of the two groups were analyzed. **Results** The ECMO duration was 4 (2,9) days in CVVH group and 7 (6,12) days in CVVHDF group,  $z=1.1019$ ,  $P=0.2705$ . The mean time of ICU stay was (11±8.75) days in CVVH group and (13.9±12.41) days in CVVHDF group ( $t=0.62$ ,  $P=0.5404$ ). The exact logistic regression was used to explore the effects of CVVHDF and CVVH mode in small samples. Before and after treatment there was no significant difference in other parameters between the two groups except hemoglobin ( $OR=1.041$  (95%CI:1.001-1.096),  $P=0.0435$ ). **Conclusion** This study found that ECMO patients treated with CVVHDF and CVVH mode could both achieve longer using time of filter and homeostasis. There were no differences in ECMO duration, total fluid balance, time of ICU stay and other clinical indicators except hemoglobin before and after treatment. There was no effect on prognosis as well.

**[Key words]:** Extracorporeal membrane oxygenation; Continuous renal replacement therapy; Continuous veno-venous hemofiltration; Continuous veno-venous hemodiafiltration; Acute kidney injury

基金项目:陕西省自然科学基金项目(青年)(2020JQ-535)

作者单位:710007 西安,西安交通大学第一附属医院心血管外科

通信作者:闫 炆,Email:yyang376@126.com

在体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助过程中,成人急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的死亡率为 78%,而非 AKI 患者仅为 20%<sup>[1]</sup>。AKI 所表现出来的液体超负荷和机体代谢异常,导致患者病情加重、进展迅速,与危重患者死亡率增加密切相关<sup>[2]</sup>,治疗通常联合使用连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。CRRT 将患者血液引出体外,通过滤器弥散和吸附作用,清除血液中的水和代谢产物。临床常用的 CRRT 模式包括血液灌流、缓慢连续单纯超滤、连续静脉-静脉血液透析、连续静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH),连续静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)等,其中 CVVH 和 CVVHDF 两种模式为临床最常用<sup>[3]</sup>。对于单独使用 CRRT 的 CVVH 或 CVVHDF 模式治疗各类疾病已有不少研究报道<sup>[3-5]</sup>,然而,在 ECMO 联合 CRRT 治疗时 CRRT 相关模式的探讨甚少。本研究通过分析发生 AKI 的 ECMO 辅助患者,探讨 CVVH 和 CVVHDF 两种模式在 ECMO 与 CRRT 联合使用中对治疗效果的影响。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选取本中心自 2019 年 1 月至 2021 年 1 月期间收治的发生 AKI 的 ECMO 辅助患者共 21 例,均采取 ECMO 与 CRRT 联合治疗,CRRT 机器和管道经 ECMO 管道侧枝并联。根据不同的 CRRT 模式将患者分为 CVVH 组( $n=11$ )和 CVVHDF 组( $n=10$ )。AKI 参考改善全球肾脏病预后组织 2012 年诊断标准<sup>[6]</sup>:①48 h 内血肌酐水平升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ( $0.3 \text{ mg/dl}$ );②已知或推测在过去 7 d 内肌酐值增加至基础值的 1.5 倍及以上;③持续 6 h 尿量 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。

根据患者情况选择合适型号的 ECMO 插管。本研究中所有患者均使用 ECMO 机器和耗材套包(迈柯维,德国)、血液净化机(百特,瑞典)、血液滤过器及管道(百特,瑞典,ST100)。4 000 ml 成品置换液(青山利康,成都),同时需酌情补充碳酸氢钠。常规肝素全身抗凝,维持活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)50~60 s、全血活化凝血时间(activated clotting time, ACT)180~200 s。

**1.2 研究方法** 回顾收集各组患者的一般资料、ECMO 辅助时间、CRRT 滤器使用时间、内环境稳定时间、总液体平衡状态、ICU 住院时间、感染情况及

转归,对比治疗前后血气分析、肝功能、肾功能、血常规、感染生化指标等临床指标的变化等,分析两种连接方法可能对发生 AKI 的 ECMO 患者的影响。

**1.3 统计方法** 定量变量符合正态分布使用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,不符合正态分布采用中位数(四分位数)Q(Q1, Q3)表示;分类变量采用频数(构成比)[ $n(\%)$ ]形式表示。定量变量若满足正态分布,采用两独立样本  $t$  检验分析组间差异,不满足正态分布,采用 wilcoxon 秩和检验比较两组间差异。分类变量采用 Fisher 精确检验比较两组间差异。Logistic 回归采用最大似然法估计参数,但样本量较小,可能会导致误差过大。而 Cox 等人提出的确切 Logistic 回归,该方法可应用于小样本数据,或最大似然法结果不可靠的数据<sup>[7]</sup>。本研究小样本采用精确 logistic 回归,分析 CVVHDF、CVVH 二分类结局,以 CVVH 模式为参考基准,以性别、年龄、主动脉内球囊反搏辅助、ECMO 模式、ECMO 辅助时间和流量、CRRT 滤器寿命、总液体平衡、内环境正常时间、ICU 住院时间、转归、肌酐、尿素氮、肾小球滤过率、N 端前脑钠肽、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总胆红素、白蛋白、氧合指数、乳酸、血红蛋白、白细胞、血小板、C 反应蛋白、降钙素原、病原学明确感染等为自变量,探索 CVVHDF 模式相对于 CVVH 模式,自变量的变化情况,采用 SAS 9.4 软件做统计分析, $P < 0.05$  认为统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基本情况** CVVH 组与 CVVHDF 组患者人数、性别、年龄、ECMO 辅助时间、住院时间等见表 1。

**2.2 CRRT 不同模式与指标间关系** 小样本采用精确 logistic 回归, CVVH、CVVHDF 模式为二分类结局,以 CVVH 模式为参考基准,探索 CVVHDF 模式相对于 CVVH 模式,预测变量的变化情况,见表 2。

## 3 讨论

ECMO 患者均为急危重症患者,病情复杂,AKI 发病率极高。CRRT 是 AKI 的有效治疗手段,ECMO 与 CRRT 联合使用已得到各 ECMO 中心的认同<sup>[2]</sup>。两种治疗方式联合使用可在心肺功能充分支持的基础上,严格液体管理,清除毒素和炎性介质,维护机体内环境稳态<sup>[8-10]</sup>,可能改善患者预后<sup>[11]</sup>。

CRRT 临床采用哪种模式需根据患者病种、病情个体化选择。CVVH 模式和 CVVHDF 模式作为 CRRT 的常用模式,均能进行有效的液体管理,清除

表 1 CVVHDF 组和 CVVH 组临床指标比较

项目	CVVHDF(n=10)	CVVH(n=11)	t/Z 值	P 值/Fisher 精确检验 P 值
性别				0.6351 <sup>a</sup>
男(n)	7	9		
女(n)	3	2		
年龄(岁)	57.6±14.14	51.64±15.25	0.93	0.3659 <sup>b</sup>
主动脉内球囊反搏				1.000 <sup>a</sup>
是(n)	6	9		
否(n)	4	2		
ECMO 模式				1.000 <sup>a</sup>
V-V(n)	2	2		
V-A(n)	8	9		
ECMO 辅助时间(d)	7(6,12)	4(2,9)	1.1019	0.2705 <sup>c</sup>
ECMO 辅助流量(L/min)	2.65(2.2,3.0)	2.75(2.5,3.5)	-0.920	0.3576 <sup>c</sup>
滤器寿命(h)	66(24,72)	50(12,72)	0.954	0.3401 <sup>c</sup>
总液体平衡				0.6699 <sup>a</sup>
正(n)	4	6		
负(n)	6	5		
内环境正常时间(h)	42.00±18.97	55.56±30.75	-1.17	0.2581 <sup>b</sup>
ICU 住院时间(d)	13.9±12.41	11.00±8.75	0.62	0.5404 <sup>b</sup>
转归				1.000 <sup>a</sup>
好转(n)	4	4		
死亡(n)	6	7		
Cr(μmol/L)	-12±59.22	30.91±88.42	-1.29	0.2118 <sup>b</sup>
BUN(mmol/L)	-0.17±8.56	4.54±9.16	-1.21	0.2394 <sup>b</sup>
GFR(ml/min)	10.89±24.84	-9.48±25.72	1.79	0.0904 <sup>b</sup>
NT pro-BNP(ng/L)	-1 145.25±15 268.02	-2 382.16±14 903.28	0.17	0.8647 <sup>b</sup>
AST(U/L)	-104.5(-1 706,-19)	84(-147,4 353)	-1.4436	0.1489 <sup>c</sup>
ALT(U/L)	-10.5(-1 106,12)	-15(-797,1 546)	-0.5281	0.5974 <sup>c</sup>
TBIL(μmol/L)	3.2(-29.5,20.6)	20.6(3.5,65.4)	-1.3027	0.1927 <sup>c</sup>
白蛋白(g/L)	8.02±11.42	2.93±5.22	1.34	0.1975 <sup>b</sup>
Lac(mmol/L)	-2.6(-3.9,-1.3)	-0.7(-4.0,1.9)	-1.1396	0.2545 <sup>c</sup>
Hb(g/L)	12.30±19.45	-11.91±30.01	2.17	0.0431 <sup>b</sup>
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	3.44±24.92	8.59±9.23	-0.64	0.5314 <sup>b</sup>
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	-84.50±101.62	-69.09±104.58	-0.34	0.7363 <sup>b</sup>
CRP(mg/L)	1.77±105.75	-5.17±69.21	0.17	0.8641 <sup>b</sup>
PCT(ng/ml)	0.0354(-4.59,15.00)	-0.44(-6.00,3.99)	0.5318	0.5949 <sup>c</sup>
氧合指数(mmHg)	61.34±171.21	-20.99±117.97	1.27	0.2198 <sup>b</sup>
病原学明确的感染				1.000 <sup>a</sup>
阳性(n)	7	8		
阴性(n)	3	3		

注:a;Fisher 精确检验;b;t 检验;c;秩和检验;Cr:肌酐;BUN:尿素;GFR:肾小球滤过率;NT pro-BNP:B 型氨基端利钠肽原;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TBIL:总胆红素;氧合指数:氧分压/吸入氧浓度;Lac:乳酸;Hb:血红蛋白;WBC:白细胞计数;PLT:血小板;CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原

表 2 CVVH 和 CVVHDF 模式精确 logistic 回归

变量	参数估计值	标准误	P 值	OR 估计值	95% CI
性别					
男				ref	
女	0.6252	1.0171	0.9005	1.869	0.164~28.335
年龄	0.0284	0.0309	0.3669	1.029	0.969~1.097
主动脉内球囊反搏					
是				ref	
否	1.0447	0.9875	0.5356	2.843	0.294~41.145
ECMO 辅助时间	0.1107	0.0935	0.1665	1.117	0.972~1.409
滤器寿命	0.0151	0.0176	0.4039	1.015	0.981~1.053
总液体平衡					
正				ref	
负	0.5594	0.8628	0.8200	1.750	0.237~14.248
内环境正常时间	-0.022	0.0195	0.2761	0.978	0.938~1.016
ICU 住院时间(d)	0.0271	0.0435	0.5688	1.027	0.943~1.129
Cr	-0.0079	0.0065	0.2148	0.992	0.978~1.004
BUN	-0.0644	0.0561	0.2424	0.938	0.829~1.039
GFR	0.0438	0.0308	0.0872	1.045	0.995~1.123
NT pro-BNP	5.7922E-06	0.0000	0.8664	1.000	1.000~1.000
AST	-0.0002	0.0001	0.2033	1.000	1.000~1.000
ALT	-0.0004	0.0003	0.2489	1.000	0.999~1.000
TBIL	-0.0074	0.0071	0.2905	0.993	0.976~1.005
白蛋白	0.0695	0.0555	0.2001	1.072	0.967~1.210
乳酸	-0.0431	0.061	0.5182	0.958	0.836~1.074
Hb	0.0402	0.0226	0.0435	1.041	1.001~1.096
PLT	-0.0015	0.0044	0.7347	0.998	0.99~1.007
WBC	-0.0178	0.0281	0.5801	0.982	0.924~1.036
CRP	0.0009	0.0052	0.8681	1.001	0.991~1.012
PCT	0.0336	0.0391	0.1954	1.034	0.993~1.140
氧合指数	0.0041	0.0034	0.2178	1.004	0.998~1.011
病原学明确的感染					
阳性				ref	
阴性	0.1272	0.9433	1.0000	1.136	0.112~11.531

注:Cr:肌酐;BUN:尿素;GFR:肾小球滤过率;NT pro-BNP:B 型氨基端利钠肽原;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TBIL:总胆红素;氧合指数:氧分压/吸入氧浓度;Lac:乳酸;Hb:血红蛋白;WBC:白细胞计数;PLT:血小板;CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原

患者体内的代谢产物和炎性介质等,维持水电解质平衡<sup>[12-13]</sup>。前者主要通过血液滤过的方式清除血液的中小分子物质,后者在滤过清除中小分子的同时,通过血液透析方式使细胞因子、炎性介质等大分子物质得以清除<sup>[14-15]</sup>。因此, CVVHDF 在 CVVH 基础上增加了透析模式,加强物质交换,能缓慢、连续地清除血液中的毒素物质,可能有利于提高患者治疗效果<sup>[16]</sup>。差异相关研究显示,在非 ECMO 的 AKI 患

者中,单独使用 CVVHDF 模式比 CVVH 模式在死亡率、ICU 费用及 ICU 住院时间等临床指标上取得了更好的效果<sup>[3]</sup>,而对于脓毒症合并 AKI 的患者来说,当以清除和控制炎症反应为目标时, CVVH 模式可能更有效改善患者全身炎症反应及电解质紊乱,从而促进患者肾功能的恢复,应得到优先选择<sup>[4-5]</sup>。

本研究分析了 ECMO 联合使用 CRRT 过程中不同 CRRT 模式对 AKI 患者的影响。研究发现 CVVH-

DF 和 CVVH 两种模式下患者的总液体平衡状态、CRRT 滤器使用时间、ECMO 辅助模式及辅助时间、ICU 住院时间及转归均无统计学意义。在 ECMO 应用过程中联用 CRRT 最常见的应用原因是治疗和预防液体超负荷<sup>[17]</sup>。21 例患者其中 11 人达到总液体平衡或负平衡,由于基础疾病严重,循环极不稳定,10 人未能达成液体平衡。两组患者滤器寿命均大于 48 h,无论哪种 CRRT 模式,ECMO 的抗凝均可达到滤器较长时间使用的要求。本研究 ECMO 辅助模式及时间亦无统计学差异,说明 CRRT 并联入 ECMO 管道使用,无论哪种 ECMO 模式,均不增加 ECMO 循环系统负担且不需增加抗凝强度。两组患者预后无统计学差异,CRRT 模式对患者临床结局未产生影响,未能减少 ECMO 患者的死亡率,与 Antonucci 等的学者的研究成果一致<sup>[18]</sup>。

除血红蛋白外,CVVHDF 模式与 CVVH 模式下各项临床指标血气分析、肝功能、肾功能、血常规、感染生化等在治疗前后的变化均无差异。对比治疗前后,两种 CRRT 模式均可清除肌酐、尿素、胆红素、乳酸等代谢产物,维持或改善肝肾功能,纠正电解质和酸碱平衡紊乱,21 例患者经治疗最终均达到内环境稳定的治疗目的,且不增加或降低感染风险。CVVH 模式中血红蛋白偏低,可能与临床治疗中为达到更长时间的滤器使用寿命而提高前稀释比例有关。

本研究结果显示 ECMO 联合使用 CRRT 中 CVVH 模式和 CVVHDF 模式,均可达到一定的治疗效果,两种模式在各临床指标上不存在显著差异,且不影响预后。虽然本研究样本量相对小,可能存在研究偏倚,但仍可以继续探索相关研究方向提供积极参考。

#### 参考文献:

- [1] Lin CY, Chen YC, Tsai FC, *et al*. RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(10): 2867-2873.
- [2] 血液净化急临床应用专家共识组. 血液净化急临床应用专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(1): 24-36.
- [3] 李晓雷, 刘星, 赵丹, 等. CVVHDF 与 CVVH 改善尿毒症合并急性心力衰竭患者肌钙蛋白的对照研究[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(15): 233-235.
- [4] 周瑞祥, 翁方中, 戴伟, 等. 严重脓毒症早期应用连续性血液净化的时机及其器官保护作用: 一项随机双盲对照研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(3): 241-245.
- [5] 申庆民, 李文雄, 赵松, 等. 持续静脉-静脉血液滤过治疗对早期严重脓毒症患者细胞免疫功能的影响[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2016, 2(2): 100-103.
- [6] Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 204.
- [7] 顾彩姘, 韩婷, 王慧, 等. 解决 Logistic 回归中分离问题的统计方法比较[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(3): 307-311.
- [8] Kilburn DJ, Shekar K, Fraser JF. The complex relationship of extracorporeal membrane oxygenation and acute kidney injury: causation or association [J]? *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 1094296.
- [9] Luo X, Jiang L, Du B, *et al*. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): R144.
- [10] Fleming GM, Askenazi DJ, Bridges BC, *et al*. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the kidney intervention during extracorporeal membrane oxygenation (KIDMO) group [J]. *ASAIO J*, 2012, 58(4): 407-414.
- [11] Shum HP, Kwan AM, Chan KC, *et al*. The use of regional citrate anticoagulation continuous venovenous hemofiltration in extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2014, 60(4): 413-418.
- [12] Murugan R, Hoste E, Mehta RL, *et al*. Precision fluid management in continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2016, 42(3): 266-278.
- [13] 赵洪民. 持续血液滤过治疗脓毒症合并急性肾衰竭疗效观察[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(7): 758-760.
- [14] 林新强, 陈利群. 连续性肾脏替代治疗在脓毒症救治中的应用进展[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(23): 3301-3304.
- [15] 康伟平. 慢性肾衰竭患者心肌肌钙蛋白水平的临床观察 [D]. 大连医科大学, 2009.
- [16] Dabrowski W, Kotlinska-Hasiec E, Schneditz D, *et al*. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure [J]. *Clin Nephrol*, 2014, 82(1): 41-50.
- [17] Seczynska B, Krolikowski W, Nowak I, *et al*. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation in patients treated in medical intensive care unit: technical considerations [J]. *Ther Apher Dial*, 2014, 18(6): 523-534.
- [18] Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, *et al*. The impact of renal failure and renal replacement therapy on outcome during extracorporeal membrane oxygenation therapy [J]. *Artif Organs*, 2016, 40(8): 746-754.

(收稿日期: 2021-06-07)

(修订日期: 2021-09-09)