

连续静-静脉血液滤过与连续静-静脉血液透析滤过对急性肾损伤患者治疗效果的比较*

杭成¹ 刘励军² 黄兆云¹

[摘要] 目的:通过比较连续静-静脉血液滤过(CVVH)与连续静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)治疗模式的溶质清除效率、滤器寿命,为临床决策中合理选择连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗模式提供依据。方法:选取2017年7月—2018年12月期间入住ICU需要行CRRT治疗的急性肾损伤患者,随机分组,通过交叉的研究设计,使用相同的处方剂量,分别先行CVVH或CVVHDF治疗,后行CVVHDF或CVVH治疗。比较两种治疗模式在不同时间点(治疗开始后0.5h,每12h及下机前),不同分子量溶质(尿素氮、肌酐、 β_2 微球蛋白、胱抑素C)的达成剂量。最后比较两种模式的滤器寿命的差异。结果:CVVH与CVVHDF治疗模式对于小分子溶质的清除效率在各个时间点上均差异无统计学意义($P>0.05$)。对于中分子溶质, CVVH模式的溶质清除效率优于CVVHDF模式,但仅出现在治疗的12h时间点($P<0.05$)。CVVH治疗模式与CVVHDF模式对于不同分子量溶质的达成剂量在下机前均较前有明显的下降($P<0.01$)。CVVHDF模式的滤器寿命显著长于CVVH模式($P<0.01$)。结论:CVVH模式与CVVHDF模式对小分子溶质的清除率相近。CVVH对中分子溶质的清除率优势仅出现在治疗后的12h。而CVVHDF滤器寿命更长, CVVHDF模式是更经济的选择。

[关键词] 急性肾损伤;肾脏替代治疗;溶质清除效率;达成剂量;滤器寿命

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.06.009

[中图分类号] R692 [文献标志码] A

Comparison of the therapeutic effect of continuous veno-venous hemofiltration versus continuous veno-venous hemodiafiltration in patients with acute kidney injury

HANG Cheng¹ LIU Lijun² HUANG Zhaoyun¹

(¹Department of Intensive Care Unit, Kunshan Hospital of TCM, Kunshan, 215300, Jiangsu, China; ²Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Soochow University)

Corresponding author: LIU Lijun, E-mail: liulijun@suda.edu.cn

Abstract Objective: To provide a basis for rational selection of continuous renal replacement therapy (CRRT) treatment modality in clinical decision-making by comparing the solute removal efficiency and filter life of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF). **Methods:** Patients with acute renal injury who were admitted to ICU and required CRRT were randomly assigned to receive either CVVH or CVVHDF treatment first followed by CVVHDF or CVVH treatment using the same prescribed dose in a crossover study design. The solute clearance efficiency was calculated with the delivered dose of different molecular weight solute (urea nitrogen, creatinine, β_2 microglobulin and cystatin C) at various time points (0.5 h after treatment, every 12 h and before treatment ceased). The difference between delivered doses of CVVH and CVVHDF were then compared, as well as the filter life span of the two modalities. **Results:** There was no significant difference between CVVH and CVVHDF treatment mode in the clearance efficiency of small molecule solute (urea nitrogen and creatinine) at each time point ($P>0.05$). For medium molecular solutes (β_2 microglobulin and cystatin C), the solute clearance efficiency of CVVH was superior than that of CVVHDF, but only exist at the 12h time point ($P<0.05$). The delivered doses of CVVH and CVVHDF for different molecular weight solutes all decreased significantly before the circuit change ($P<0.01$). The filter life of the CVVHDF was significantly longer than that of the CVVH ($P<0.01$). **Conclusion:** The CVVH mode and CVVHDF mode have

*基金项目:昆山市社会发展科技专项基金(No:KS18040)

¹昆山市中医医院重症医学科(江苏昆山,215300)

²苏州大学附属第二医院重症医学科

通信作者:刘励军, E-mail: liulijun@suda.edu.cn

similar clearance efficiency for small molecule solutes. The advantage of CVVH for medium molecular solutes clearance only occurs at 12h after treatment initiation. The CVVHDF filter has a longer life and CVVHDF is a more economical choice.

Key words acute kidney injury; renal replacement therapy; solute clearance efficiency; delivered dose; filter life

急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)是一组表现为肾功能在短时间内(数小时至数天)急剧减退的综合征,重症患者的发病率约为 34%, AKI 是影响重症患者预后的独立危险因素,其病死率可高达 62%^[1]。流行病学调查显示,中国每年有 140~290 万 AKI 患者入院,其中 28.5% 的患者进入 ICU 治疗,而需要肾脏替代治疗的约占 11.8%^[2]。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是目前 ICU 中最常用的肾脏替代治疗手段^[3]。连续静-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)和连续静-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)为临床常用的治疗模式^[4-5]。目前的理论认为, CVVHDF 模式对小分子溶质清除率较高;而 CVVH 对中分子溶质的清除效率更高,可能是对 AKI 更合适的治疗模式^[6-7]。

本研究为单中心随机交叉对照研究,通过比较 CVVH 模式与 CVVHDF 模式在处方剂量相同的情况下,达成剂量在整个治疗过程中的差异及变化情况,进而评价两种治疗模式溶质清除效率的优劣^[8],为临床决策中合理选择 CRRT 治疗模式提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2017 年 7 月—2018 年 12 月期间收治于苏州大学附属第二医院 ICU 并接受 CRRT 治疗的 AKI 患者。

入选标准^[9-10]:①年龄≥18 周岁;②符合全球改善肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)2012 年制定的 AKI 诊断标准的;③符合以下启动 CRRT 的指征:AKI 分级达到 KDIGO 分期 2 期或存在下列需要行 CRRT 的情况:高血容量性心功能不全、急性肺水肿、感染性休克血流动力学不稳定、严重酸碱及电解质紊乱、多器官功能障碍。

排除标准:①慢性肾衰竭或终末期肾病接受维持性透析的患者;②因病情需要无法采用本研究需要的治疗参数的;③治疗过程中因病情需要变更治疗模式及治疗参数的;④临床研究过程中受试者病情发生重大变化,不适合继续参加临床试验的;⑤因患者放弃治疗、死亡等原因而未完成治疗模式交叉的。

1.2 研究方法

本研究采用交叉设计的研究方法^[11],使用随机数及信封法将患者按入组顺序随机分为 A 组及 B 组。A 组患者先行 CVVH 治疗,后行 CVVHDF 治疗。B 组患者先行 CVVHDF 治疗,后行 CVVH 治疗。由于 CRRT 治疗无明显的后移效应,CRRT 治疗上下机更换治疗模式时需要 30~40 min 的非治疗时间,可以作为对前序治疗的充分洗脱^[12]。

CRRT 治疗参数:所有患者均使用股静脉置管为血管通路。CVVH 和 CVVHDF 处方剂量均设置为 35 mL/kg/h,100% 后稀释,其中 CVVHDF 透析液流速与置换液流速为 1:1。抗凝方案:开始 CRRT 治疗前,使用含有 37 500U 肝素的 3 L 生理盐水预冲滤器及管路。开始治疗时维持剂量为 3~5 U/kg/h,使滤器后血标本凝血功能检测部分凝血活酶时间(APTT)维持在正常值的 1.5~2.0 倍,并根据凝血功能 APTT 值,调整肝素用量。

观察指标:①患者临床特征相关指标:患者治疗前 APACHE II 评分、SOFA 评分、肌酐、尿素氮、β₂ 微球蛋白及胱抑素 C 血清浓度水平。②溶质清除效率及滤器寿命的相关指标:不同时间点不同溶质的达成剂量、不同治疗模式的滤器寿命。

标本采集及检测:采集每次 CRRT 治疗开始后 30 min(标本被预充液稀释),每 12 h 及下机前的动脉端血标本和废液标本送检,分别检测血及废液标本的尿素氮、肌酐、β₂ 微球蛋白及胱抑素 C 水平。

相关计算公式:①处方剂量^[8,13](K_P , mL/h/kg)

$$K_P = \frac{Q_D + Q_{UF}}{W}$$

$$Q_{UF} = Q_R + Q_{NET}$$

②达成剂量^[14](K_D , mL/h/kg),以尿素氮达成剂量为例,其他分子量溶质以相同方法计算。

$$K_D = \frac{Q_{EFF}}{W} \cdot \frac{FUN}{BUN}$$

Q_D 为透析液流量(mL/h), Q_{UF} 为超滤率(mL/h), W 为患者的体重(kg), Q_R 为置换液流量(mL/h), Q_{NET} 为净脱水量(mL/h)。FUN 为超滤液(废液)尿素氮浓度,BUN 为血液尿素氮浓度。 Q_{EFF} 为废液流量(mL/h)。

1.3 统计学方法

统计学处理应用 SPSS 23.0 软件,计数资料使用率(%)表示,使用 χ^2 检验分析。计量资料中正

态分布变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示,使用单因素 t 检验分析;非正态分布变量以中位数(四分位数)表示,独立样本使用 Mann-Whitney U 检验分析,配对样本比较使用 Wilcoxon 符号平均秩检验分析。不同治疗模式滤器寿命比较使用 Kaplan-Meier 生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

研究共纳入危重病患者 90 例,排除 26 例,共 64 例患者随机分组为 A 组和 B 组。治疗过程中放弃治疗 12 例,改变治疗参数 2 例,共 14 例未进行数据分析。实际进行数据分析的共 50 例,其中 A

组 27 例,B 组 23 例,两组患者各项基础临床特征见表 1。两组患者性别、年龄、SOFA 评分、A-PACHE II 评分、尿素氮、肌酐、 β_2 微球蛋白、胱抑素 C 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 CVVH 模式与 CVVHDF 模式达成剂量比较

CVVH 模式与 CVVHDF 模式在各时间节点上,尿素氮、肌酐的达成剂量均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1、2。CVVH 模式与 CVVHDF 模式 β_2 微球蛋白及胱抑素 C 的达成剂量在 12 h 时间节点上存在显著差异($P < 0.05$),其余时间节点上均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 3、4。

表 1 两组患者治疗前各项临床指标 例(%), $\bar{X} \pm S$

临床指标	A 组(27 例)	B 组(23 例)	$\chi^2/Z/t$	P
性别				
男	18(66.7)	16(69.6)	$\chi^2=0.118$	0.732
女	9(33.3)	7(30.4)	$\chi^2=0.250$	0.617
年龄/岁	62(38~79)	61(44~66)	$Z=-0.681$	0.496
身高/cm	167 \pm 8	169 \pm 9	$t=-0.870$	0.388
体重/kg	70(60~75)	70(57~75)	$Z=-0.283$	0.777
Apache II 评分/分	19(13~23)	17(13~20)	$Z=-0.946$	0.344
SOFA 评分/分	13(9~16)	11(8~17)	$Z=-0.078$	0.938
主要诊断				
感染性休克	17(63.0)	9(39.1)	$\chi^2=2.462$	0.117
其他脏器功能不全	1(3.7)	5(21.7)	$\chi^2=2.667$	0.102
药物或毒物	6(22.2)	2(8.7)	$\chi^2=2.000$	0.157
呼吸心搏骤停	2(7.4)	3(13.0)	$\chi^2=0.200$	0.655
未找到明确原因的 AKI	1(3.7)	4(17.4)	$\chi^2=1.800$	0.180
治疗前血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	28.9 \pm 17.2	26.3 \pm 16.8	$t=0.553$	0.583
治疗前血清肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	615 \pm 650	437 \pm 223	$t=1.249$	0.218
治疗前血 β_2 微球蛋白/(μ g·L ⁻¹)	7746.0 \pm 3891.4	7309.1 \pm 4696.8	$t=0.360$	0.721
治疗前血胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.77 \pm 0.72	1.86 \pm 0.73	$t=-0.414$	0.681

2.3 治疗过程中达成剂量的变化

在 CRRT 治疗过程中,随着治疗时间的延长,小分子溶质及中分子溶质的达成剂量均出现了下降,并且以中分子溶质的达成剂量的下降更为明显。见图 5~8。

CVVH 模式下机前尿素氮达成剂量下降 2.3 (0.4~4.0)%($P < 0.05$);肌酐达成剂量下降 1.9 (0.2~4.2)%($P < 0.05$); β_2 微球蛋白达成剂量下降 44.1(15.8~62.6)%($P < 0.05$);胱抑素 C 达成剂量较峰值下降 45.5(22.5~70.3)%($P < 0.05$)。

CVVHDF 模式下机前尿素氮达成剂量下降 3.5(0.5~5.1)%;肌酐达成剂量下降 2.5(0.5~6.2)%($P < 0.05$); β_2 微球蛋白达成剂量下降 41.5(16.9~54.8)%;胱抑素 C 达成剂量下降

45.1(1.8~68.4)%($P < 0.05$)。

2.4 滤器寿命

CRRT 中位滤器寿命 35(22-48) h。其中 CVVH 中位滤器寿命 23(17.25~36) h,CVVHDF 中位滤器寿命 44.5 h(30~60) h,两治疗法之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 9。

3 讨论

CRRT 治疗过程中的废液流量较常规透析低,可使废液中的小分子溶质充分饱和^[6,15]。本研究发现 CVVH 模式与 CVVHDF 模式的尿素氮及肌酐达成剂量在各个时间节点上均未发现显著差异亦是因为这一原理。本研究发现 CVVH 模式较 CVVHDF 对于 β_2 微球蛋白及胱抑素 C 有更高的达成剂量。但 CVVH 模式的优势仅出现在治疗的

第 12 h,随着治疗时间的延长, CVVH 模式和 CVVHDF 模式对中分子溶质的达成剂量,均出现了下降,与多项研究^[13,16-17]结果一致。其中 CVVH 模式下下降更明显,这一现象可能的原因是,浓差极化和膜积垢^[18]。在 CRRT 治疗过程中血浆蛋白质等大分子溶质因被截留而逐渐停留于膜的内表面,膜的内表面的溶质浓度会越来越高;在浓度梯度作用下,溶质又会由膜面向中空纤维中血液逆向弥散,造成流体阻力和跨膜压的升高。中大分子溶质因其在膜表面局部浓度增高,溶液饱和而逐渐析出,沉积在膜表面,膜孔径逐步减小。造成溶质的

清除率逐渐下降^[19]。处方剂量相同的情况下, CVVH 模式更高的超滤率更容易产生膜积垢^[18,20],溶质清除率下降幅度及速率更高,进而在治疗的后期导致两种治疗模式对中分子溶质的达成剂量趋向一致。这亦是 CVVH 模式滤器使用寿命不及 CVVHDF 模式的重要原因之一。一项荟萃分析显示 CVVHDF 较 CVVH 出现管路滤器凝血等问题的概率小 44%^[21]。因为减少了上下机、处理报警等宕机时间(Down-time), CVVHDF 模式对中分子总体的达成剂量可能并不比 CVVH 模式低^[22],但这有待于进一步研究。

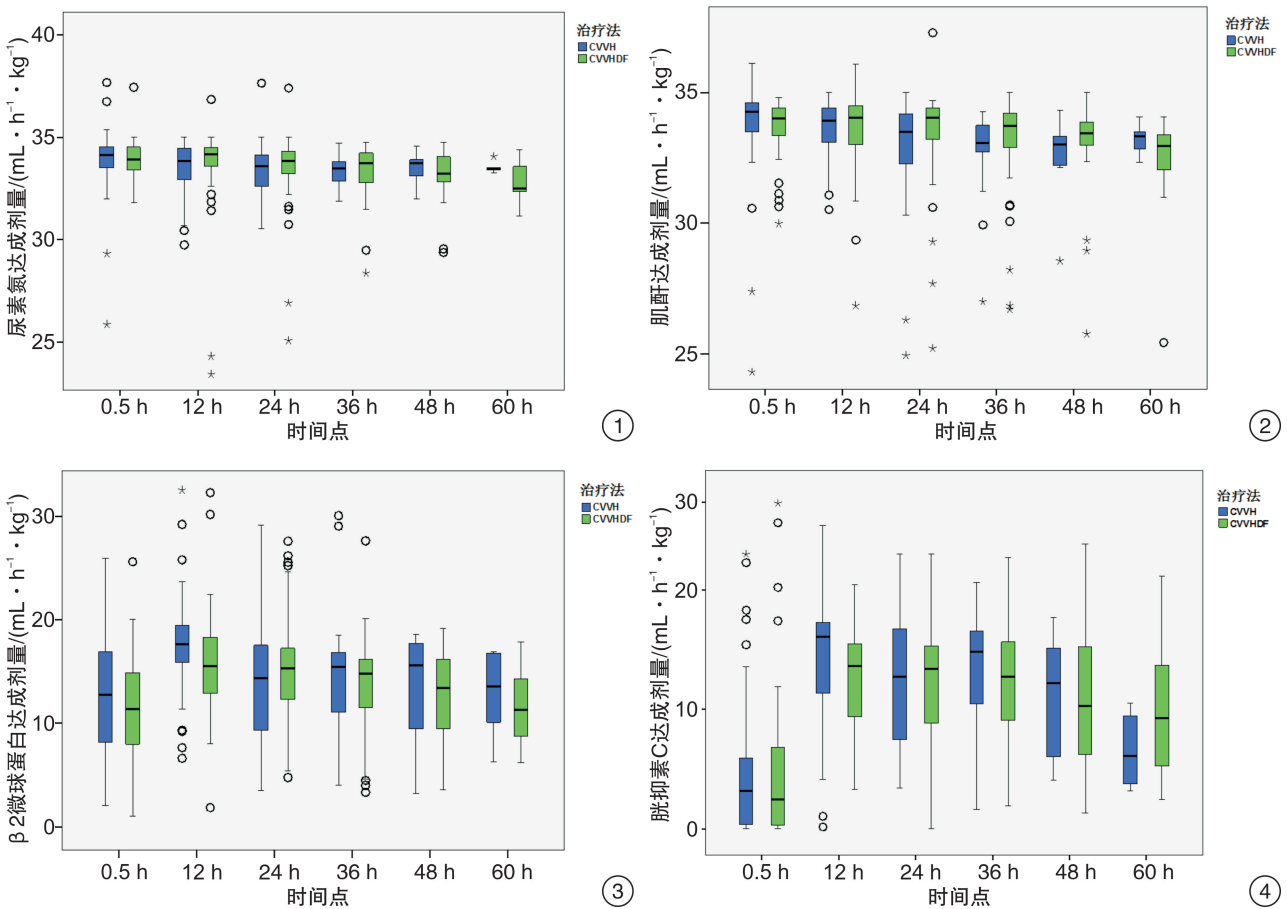


图 1 CVVH 和 CVVHDF 模式尿素氮达成剂量比较; 图 2 CVVH 和 CVVHDF 模式肌酐达成剂量比较; 图 3 CVVH 和 CVVHDF 模式 β2 微球蛋白达成剂量比较; 图 4 CVVH 和 CVVHDF 模式胱抑素 C 达成剂量比较

另外值得注意的是,本研究中发现,上机后 0.5 h 采集的中分子溶质的达成剂量显著低于后续时间点。造成这一现象的原因可能为膜对溶质的吸附作用,导致废液中溶质浓度下降,进而造成使用废液溶质浓度计算的达成剂量偏低。这一结果提示,膜对中分子物质的吸附可能占治疗早期中分子物质清除量的较大部分。Kellum 等^[23]进行的对脓毒症老鼠模型的研究表明,膜对于 IL-6 的吸附是 CVVH 对其清除的重要组成部分,但仅表现在治疗开始后的数小时内。吸附作用的具体维持

时间,以及其在 CRRT 对中分子溶质清除量中所占的比例,仍有待于进一步研究。

本研究中,在整个治疗过程中, CVVH 和 CVVHDF 模式对于小分子溶质的清除效率相近,而 CVVH 模式的滤器寿命显著短于 CVVHDF 模式,若治疗目标为清除小分子溶质,那么 CVVHDF 是更为经济的模式。以中分子溶质为治疗目标时,由于 CVVH 对中分子溶质的清除的优势仅表现在治疗的早期,若预期治疗时间较长,可仍考虑使用 CVVHDF 模式。

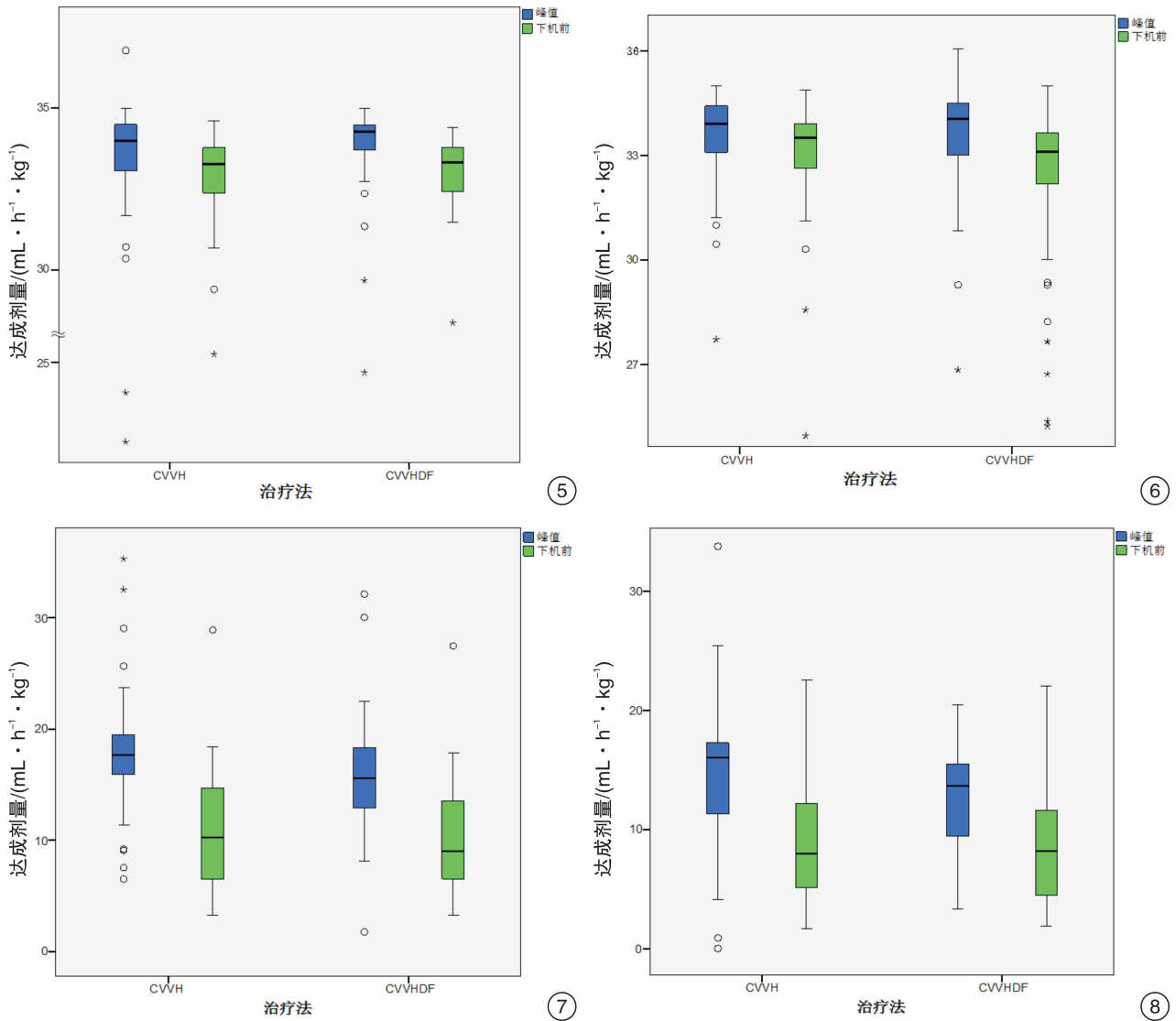


图 5 尿素氮下机前达成剂量与峰值比较；图 6 肌酐下机前达成剂量与峰值比较；图 7 β_2 微球蛋白下机前达成剂量与峰值比较；图 8 胱抑素 C 下机前达成剂量与峰值比较

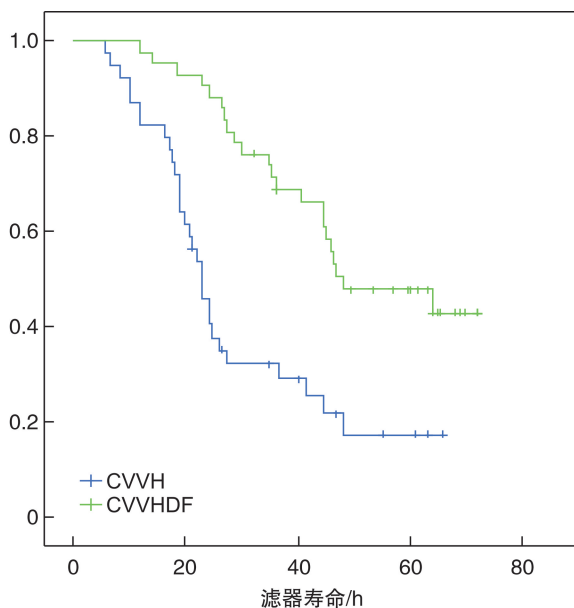


图 9 滤器寿命

本研究存在一定的局限性。首先本研究入选患者都是来自单中心的。其次本实验中只入选了 50 位患者,属于小样本实验。为了避免 ICU 患者的异质性所带来实验误差,本研究采用了交叉设计。没有办法回答 CVVH 模式及 CVVHDF 模式对于患者预后的影响上是否存在差异。两种模式对患者预后的影响有待进一步研究。

综上所述,治疗目标为小分子溶质时,或治疗目标为中分子溶质且预期治疗时间较长时,优先选择 CVVHDF 模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Chang CH, Fan PC, Chang MY, et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109649.

[2] Yang L, Xing G, Wang L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. The Lancet, 2015,

- 386(10002):1465-1471.
- [3] Digvijay K, Neri M, Fan W, et al. International Survey on the Management of Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapies: Year 2018[J]. *Blood Purif*, 2019, 47(1-3):113-119.
- [4] Monti G, Herrera M, Kindgen-Milles D, et al. The DOse REsponse Multicentre International Collaborative Initiative (DO-RE-MI) [J]. *Contrib Nephrol*, 2007, 156(4):34-43.
- [5] Clark WR, Ding X, Qiu H, et al. Renal replacement therapy practices for patients with acute kidney injury in China[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0178509.
- [6] Brunet S, Leblanc M, Geadah D, et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34(3):486-492.
- [7] Ricci Z, Ronco C, Bchetoni A, et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion[J]. *Crit Care*, 2006, 10(2):R67.
- [8] Lyndon WD, Wille KM, Tolwani AJ. Solute clearance in CRRT: prescribed dose versus actual delivered dose [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3):952-956.
- [9] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-184.
- [10] 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.
- [11] Mills EJ, Chan AW, Wu P, et al. Design, analysis, and presentation of crossover trials[J]. *Trials*, 2009, 10:27-28.
- [12] Smith JR, Zimmer N, Bell E, et al. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6):762-770.
- [13] Claure-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3):467-475.
- [14] Neri M, Villa G, Garzotto F, et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):318-329.
- [15] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9223):26-30.
- [16] Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2009, 13(2):R57-71.
- [17] Zhang Z, Ni H, Fan H, et al. Actually delivered dose of continuous renal replacement therapy is underestimated in hemofiltration[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(6):622-6226.
- [18] Calderaro V, Memoli B, Andreucci V, et al. Influence of Concentration Polarization in Post-Dilutional Hemofiltration of Human Plasma[J]. *Artificial Organs*, 1980, 4(4):317-321.
- [19] Marshall MR. Current status of dosing and quantification of acute renal replacement therapy. Part 1: mechanisms and consequences of therapy under-delivery [J]. *Nephrology(Carlton)*, 2006, 11(3):171-180.
- [20] Pasko DA, Churchwell MD, Salama NN, et al. Longitudinal hemodiafilter performance in modeled continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2011, 32(2):82-88.
- [21] 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.
- [22] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "downtime" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4):575-578.
- [23] Kellum JA, Dishart MK. Effect of hemofiltration filter adsorption on circulating IL-6 levels in septic rats[J]. *Crit Care*, 2002, 6(5):429-433.

(收稿日期:2022-03-05)