

## 肾脏替代治疗在儿童的应用进展

高岩

(广州市儿童医院肾内科, 广东 广州 510120)

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)02-0104-03

近10年来,由于重症新生儿、重症儿童救治技术、婴儿先天性心脏病手术、儿童骨髓移植及器官移植术的发展使儿童的肾脏替代治疗(renal replacement therapies, RRT)的疾病谱发生了很大的变化。在上世纪80年代,肾脏本身的疾病和烧伤所致的急性肾衰(ARF)是需要RRT的主要疾病,近年来更多的证据表明婴儿、儿童ARF主要是其他系统疾病的并发症,因而导致儿童肾脏替代治疗的疾病谱明显增多。

### 1 儿童 RRT 治疗模式的进展

在上世纪80年代,腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)相对于间歇的血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)和连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)来说因其具有应用经验丰富,不需要更多的技术性训练和设备,PD管道容易置入,在缺乏透析相关的特定支持与人员时,它相对简单,透析相关并发症少,且花费较少等优点,成为儿童连续性透析治疗的一个主要模式。但是PD不能提供足够的溶质和毒素清除率,特别是对于肿瘤溶解综合征和遗传代谢缺陷病等重症患儿,尽管IHD可以短时间内显著快速降低溶质和毒素水平,但由于溶质和毒素的反跳,也不是令人满意的一种透析模式。自上世纪80年代中期CRRT被首次应用治疗重症婴儿以来,由于CRRT技术的发展,重症儿童RRT主要模式已由PD转向CRRT。Bradley A报道北美和欧洲一份联合调查结果示在1995年45%的儿童治疗中心选用PD,仅18%的中心选用CRRT作为治疗ARF的主要模式,到了1999年,31%的中心选用PD,而36%的中心选用CRRT。

### 2 CRRT 在儿科的应用

第一种CRRT模式在构置上是动-静脉模式(CAVH),体外循环量小,超滤受患儿的灌注压影响,但过多超滤可导致患儿低血压的危险。此后静-静脉通路模式(CVVH)的发展,借助了血泵驱动血液循环,准确控制血流量和超滤率的自动化的容量控制或血泵驱动的CRRT仪器,提高了儿童CRRT治疗的安全性,避免了动脉穿刺引起的各种并发症而使儿童CRRT治疗的安全性得到进一步提高。

#### 2.1 CRRT 的主要优点

①血流动力学稳定,CRRT缓慢持续地清除水和溶质,有利于更好的调整水电解质、酸碱平衡,对血流动力学影响较小,更符合生理状态。同时,由于清除炎症介质等具有血管活性的物质,有助于血流动力学的稳定。②溶质清除率高,CRRT滤器可清除物质包括:各种炎症介质、细胞因子和活化的补体成分如 $\beta_2$ -微球蛋白、甲状旁腺激素,多种药物及毒物等,尿素氮、肌酐、胍类等小分子溶质。CRRT清除大分子溶质优于IHD。CRRT对尿素清除率可 $>30$  L/d (20 mL/min),而IHD很难达到,因此能更好地控制氮质血症。③改善营养,CRRT能满足大量液体的摄入,不存在输液限制,有利于营养支持治疗,保证了每日能量及各种营养物质的供给,并维持正氮平衡。④置换液补充个体化,CRRT时根据患者电解质和血气分析情况,配制个体化置换液,可较好地解决水、电解质和酸碱平衡等内环境紊乱问题。近年来,CRRT已被应用于新生儿、婴儿、儿童重型ARF、慢性肾衰竭合并严重并发症如尿毒症脑病、尿毒症心包炎、全身性炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、急性呼吸窘迫综合征

[收稿日期] 2006-12-26

[作者简介] 高岩,女,主任医师。主攻方向:小儿肾脏病。

(ARDS)、干细胞移植术后、体外循环心脏术后、肿瘤溶解综合征和遗传代谢缺陷病等重症患儿的救治中。

## 2.2 开始 CRRT 的时机和指征

重症患儿接受 CRRT 的时机,目前尚无统一认识。但是 Proulx 报道在 ICU 病程中,相对成年患者来说儿童发展为严重和危及生命的 MODS 时间非常早,死亡也早。87% 儿童在进入 ICU 的 72 h 内发展为 MODS,84% 患儿在诊断 MODS 的 7 d 内死亡。因此迅速证实患儿有发展为 MODS 的危险,从而早期积极开始包括 RTT 在内的支持治疗可提高患儿预后。早期预防性透析可减轻液体负荷和清除炎症介质,理论上可改善重症患儿预后。但因为儿童的血管通路建立相对困难,预充量等 CRRT 技术问题使重症患儿早期应用 CRRT 支持治疗的报道少见。少数研究表明给予严重败血症、MODS、干细胞移植术后、先天性心脏病术后等患儿更积极、早期的 CRRT 支持治疗以维持机液体平衡,清除炎症介质可以降低其死亡率。DiCarlo 报道予骨髓移植术后或化疗后合并 ARDS 的 10 例患儿早期 CRRT 治疗,其中 6 例肾功能正常,尿量每小时  $>0.5$  mL/kg,4 例血肌酐为  $1.7$  mg/dL  $\sim 2.4$  mg/dL (正常值  $<1.2$  mg/dL)或有液体负荷过重,结果示 9 例患儿 ARDS 好转,8 例出院,生存率明显比文献曾报道的骨髓移植术后或恶性肿瘤化疗合并 ARDS 的生存率高。Bock 推荐了重症儿 CRRT 介入指征:非阻塞性少尿 ( $<200$  mL/12 h)或无尿;严重酸环境 ( $\text{pH} < 7.10$ );氮质血症 ( $\text{BUN} > 30$  mmol/L);高钾血症 ( $(\text{K}^+ > 6.5$  mmol/L);尿毒症脑病、尿毒症心包炎、神经病、肌病等终末尿毒症器官受累;无法控制的高体温 ( $T > 39.5^\circ\text{C}$ ),进展性、无法控制的高钠血症;利尿无效的显著器官水肿;药物过量;凝血功能紊乱需要快速大剂量血液制品治疗者。

## 2.3 治疗剂量

CRRT 应用日趋广泛,如何确定满意的治疗剂量,目前尚无统一的意见,有专家提出借用普通血液透析的方法,评估尿素氮的清除,以此来确定治疗剂量。但是危重患者的基础疾病各异,病理生理状态和营养代谢状况均极不稳定,要确定患者血清尿素氮控制在什么水平最佳,是一个尚待解决的问题。CRRT 治疗的置换量通常在  $1 \sim 2$  L/h,在此剂量下一般可以维持患者水电解质、酸碱平衡以及控制氮质血症。理论上高剂量置换液流量可提高对流率、弥散率,加快代谢毒素和炎症介质的清除而改善重症患者预后;但是同时有益的生化分子和药物清除

也增加,血钾、钠、钙离子水平波动大,需要更频繁的实验监测,药物剂量及营养物质的补充均要随之增加。权衡其利弊有助于决定是否采用此种高剂量治疗方案。败血症猪的模型研究证实高剂量置换液  $> 6$  L/h 可以清除更多的炎症介质,改善其预后。Ronco 等报道一个包括 425 名成人 (平均年龄 61 岁)随机分入 3 种不同剂量的 CVVH 治疗组的前瞻性研究,结果示当 CVVH 超滤率每分钟  $>35$  mL/kg 时患者病死率显著下降。儿童暂未见这方面的前瞻性研究报道,但 Gillespie 通过一回顾性研究包括 88 例儿童接受 CRRT 治疗 (平均年龄  $5.1 \pm 5.7$  岁),其置换液体剂量为最小每小时 2 mL/kg,最大每小时 106 mL/kg,中位数为每小时 24.7 mL/kg,以每小时 25.6 mL/kg 为界分为高剂量与低剂量组两组,结果示两组死亡的危害比 (HR) 差异并无显著性,与 Ronco 报道的成人的结果不同。考虑到高容量超滤而相关的治疗复杂性及危险因素,因而作者建议在儿童广泛开展高剂量 CRRT 治疗前应进一步研究其疗效及安全性。

## 2.4 CRRT 的预后及影响因素

Goldstein 报道一多中心的接受 CRRT 治疗的 116 例 MODS 患儿总体存活率为 57%,PRISM2、中心静脉压、液体超负荷百分比在存活者中显著低于未存活者;经 PRISM2 控制疾病的严重程度示即使是接受了机械通气与血管升压药,液体超负荷百分比仍是接受 CRRT 的 MODS 患儿死亡的独立危险因素。Michael 观察到干细胞移植术 (SCT) 后发生 ARF 患儿,存活患儿其液体负荷百分比小于 10%,建议早期应用利尿剂和早期应用 CRRT 防止患儿液体负荷进一步恶化有利于提高 SCT 存活率。Foland 亦报道 113 例接受 CVVH 的患儿 69 例 (61%) 存活,其中 103 例 MODS 有 59 (57%) 例存活。液体超负荷百分比在存活患者中显著低于死亡者 (7.8% vs 15.1%,  $P < 0.05$ )。儿童死亡危险评分也与存活率有关。但经多重分析后示液体超负荷百分比是接受 CVVH 的 3 个和 3 个以上器官衰竭的 MODS 患儿死亡的独立危险因素。Symons 报道一个多中心的小于 10 kg 的患儿接受 CRRT,共 655 治疗天数,38% (32 例) 病人存活,16 例  $<3$  kg 的患儿中 4 例 (25%) 存活,最小存活者  $<2.3$  kg,  $>3$  kg 的 69 例中 28 例 (41%) 存活,存活者升压药数量低于死亡者 ( $0.96 \pm 1.1$  vs  $1.6 \pm 1.1$ ,  $P < 0.03$ )。Somger 回顾了 98 例接受 CAVH/CVVH 的 ARF 婴儿和儿童,发现需使用升压药物的患儿死亡率高。以上数据提示接受 CRRT 患儿的预后因素不是由 CRRT 本

身而是主要由 CRRT 治疗开始时原发疾病的状况所决定,但血流动力学不稳定如液体超负荷或需升压药维持血压者预后差。

### 3 CRRT 治疗中技术问题

儿童 CRRT 选择有不同于成人的考虑因素:体重、年龄、体外循环量占有效循环血量的比例、精确的超滤量、血流速率是儿童 CRRT 治疗的决定性因素。如何合理解决小儿 CRRT 治疗中特有的技术问题有助于小儿 CRRT 的进一步开展。

#### 3.1 抗凝

肝素是 CRRT 常用的抗凝剂,标准化投入为首剂(每小时 10 ~ 30 U/kg),然后持续给与维持量(10 ~ 30 U/kg)以达到活化凝血时间(ACT)为 170 ~ 220 s 和 PTT 为正常值的 2 倍。肝素已为大多数临床医生接受,根据监测的 ACT 容易床边调整,但肝素应用可能出现全身性出血等严重并发症。近年来局部应用枸橼酸盐抗凝在 CRRT 儿童应用较广泛,其原理是枸橼酸根通过络合滤器中血液的离子钙,生成枸橼酸钙,使离子钙减少,阻止凝血酶原转化为凝血酶,而抑制凝血过程。在血液回路中补充足够的离子钙,可使回血的凝血过程恢复正常。枸橼酸根进入体内后,很快被肝脏代谢为碳酸氢根,是一种较理想的抗凝方法,但需监测血浆游离钙水平。Elhanan 报道用枸橼酸葡萄糖(ACD)维持滤器前离子钙水平为 0.25 ~ 0.4 mmol/L,病人离子钙水平为 1.1 ~ 1.3 mmol/L,安全可靠,因抗凝而致的全身性出血并发症显著下降。Brophy 报道一多中心 CRRT 抗凝评估中(共 18 208 h CRRT 共 442 CRRT 回路),平均回路维持时间在肝素和局部枸橼酸盐抗凝法中差异无显著性( $42.1 \pm 27.1$  h vs  $44.7 \pm 35.9$  h),但无抗凝组维持时间短( $27.2 \pm 21.5$  h)凝固率在在肝素和局部枸橼酸盐抗凝相似(25% vs 27%),无抗凝组凝固率高(50%,  $P < 0.01$ )。由于抗凝而引起的危及生命的出血并发症在肝素抗凝组中可见到,但在枸橼酸盐抗凝组中则无。标准化肝素抗凝和枸橼酸抗凝可致相似的滤器维持时间且都优越于无抗凝者,枸橼酸抗凝可使危及生命的出血并发症减少。

#### 3.2 CRRT 预充量和对策

小儿有效循环血量低于成人,体外循环回路预充容量占有效循环量较大比例,特别是 CRRT 开始

和结束时将对患儿循环产生很大的影响。因为循环量小,超滤控制很重要,一个小的水的失衡也会导致大于成人的较大的血流动力学的不稳定。采用儿童专用的小透析管道,小面积滤器可以减少小婴儿和新生儿的体外循环量。Hidetoshi 报道在 CRRT 开始前用胶体液、新鲜血浆或全血预充,并在预充管路连接病人前,先使预冲液进行一个短时间的透析以清除预充液中较多的钠钾、ACD 而达到酸碱、电解质平衡,在 CRRT 结束时将血弃除入一个新的回路中,可以减少预充量在 CRRT 开始和结束时对患儿循环产生的影响。Hackbarth 也报道在病人与 CRRT 机器连接前应用零平衡超滤使预充液初期电解质酸碱正常化是一个简单有效的减少因预充而带来的病人不稳定的电解质酸碱失衡的方法。应用床旁操纵台实施监测控制和 3 个输注泵分别控制患儿血流量、透析液流量、超滤量,尽量减少水短暂失衡。Peter 报道 < 15 kg 的患儿在一次 CRRT 的短暂停顿后开始另一次 CRRT 可通过快速 CRRT 交换技术将枸橼酸盐抗凝化的血从前一台 CRRT 机转输入序列连接的另一台 CRRT 机,以减少血预充和避免酸碱电解质紊乱和血流动力学不稳定。

#### 3.3 CRRT 的其他技术问题

小儿产热相对少,体表面积相对大,散热快,对低体温更不耐受,加温置换液和铝箔包裹透析管道和血滤器可以维持患儿体温;小儿血管细小,血管通路建立困难,维持高血流量困难。采用许可范围内最大直径最小长度的导管以保证患儿可能的最大血流和最小的血流阻力,可能增大小儿血流量。目前如何合理解决小儿 CRRT 治疗中特有的技术问题的系统文献少,尚需要进一步的研究。

### 4 治疗前景

CRRT 作为一种新技术是近 20 年来血液净化领域最新成就之一,已成为治疗重症患儿的主要方法。但目前文献多为回顾性分析,我们期待大规模、多中心、前瞻性的随机对照临床研究,以进一步探讨儿童重症患儿 CRRT 的病理生理作用,CRRT 治疗的时机,适应证,剂量以及预后的影响因素。对于危重患者,掌握应用的指征,早期应用 CRRT 将是未来趋势。

(本文编辑:吉耕中)