



连续性肾脏替代治疗在新型冠状病毒感染的肺炎危重患者中的治疗建议

陈蕾¹, 魏萌¹, 党喜龙¹, 严森辉¹, 张春², 刘昌², 蒋红利^{1*}

(西安交通大学第一附属医院: 1. 血液净化科; 2. 外科重症监护病房, 陕西 西安, 710061)

自 2019 年 12 月以来, 我国湖北武汉市出现了一系列新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 病例, 随着疫情进展, 我国其他省市及境外都陆续发现了 COVID-19 病例。截止 2020 年 2 月 18 日, 全球共确诊 COVID-19 病例 70 644 例, 其中重症 10 644 例。2020 年 2 月 4 日国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》首次将体外血液净化技术列入 COVID-19 危重患者治疗措施。作为危重症患者最常用的体外血液净化技术, 连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 在既往 SARS、MERS 等冠状病毒相关性肺炎治疗中得到了广泛应用。为指导 CRRT 在 COVID-19 中的应用, 根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》、《新型冠状病毒肺炎救治中 CRRT 应用的专家意见 (国家肾病专业医疗质量管理与控制中心)》等, 结合国内外已报道的 CRRT 在冠状病毒相关肺炎中的应用经验以及我中心对 COVID-19 危重患者的救治体会, 提出以下治疗建议, 供各血液净化中心参考, 现报道如下。

1 治疗适应证及启动时机

1.1 肾脏相关适应证及启动时机

1.1.1 COVID-19 合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)。现有研究显示, COVID-19 患者发展为 AKI 的比例 3%~7%, 接受 CRRT 治疗比例为 7%~9%, 而 ICU 中患者接受 CRRT 的比例高达 23%^[1-2]。最新研究报道显示, 新型冠状病毒的关键受体 ACE2 在肾脏的表达量比肺部高近 100 倍^[3], 肾脏可能是该病毒的主要攻击靶点之一, 其引发的肾损伤最终可导致多器官衰竭和死亡。COVID-19 并发 AKI 是其接受 CRRT 的主要适应证。AKI 进展为 KIDGO2 期及以上要考虑肾脏替代治疗; 如果存在危及生命的水、电解质、酸碱紊乱, 紧急开始 CRRT^[4]。

1.1.2 COVID-19 合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。^①合并 COVID-19 的维持性血液透析患

者, 如未行血液透析治疗 2 d 以上, 需行 CRRT 治疗;
^②对既往存在 CKD 但未开始维持性血液透析的 COVID-19 患者, 如果出现全身浮肿、急性肺水肿、慢性心衰及严重代谢紊乱时, 应尽早开始 CRRT 治疗。

1.2 肾外适应证及启动时机

1.2.1 高炎症反应状态。^①全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS): SIRS 是免疫失衡引起的全身炎症反应。急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 作为 SIRS 在肺部的表现, 是 COVID-19 危重患者的主要临床表现。既往研究表明, ARDS 是 SARS 或 MERS 患者的主要死亡原因, 而免疫失衡引起的“细胞因子风暴”在 ARDS 的发病过程中起着关键作用^[5]。COVID-19 危重患者细胞因子水平明显高于普通患者, 其病情严重程度可能与细胞因子风暴相关。因此, ARDS 时, 特别是在细胞因子风暴期, 可行 CRRT 清除细胞因子等炎症介质; 同时, CRRT 精细化的液体管理可改善 ARDS 引起的肺水肿。当 ARDS 合并多器官功能衰竭 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 建议早期 (A-PACHE II 评分 < 27 分) 行 CRRT 治疗^[6]。^②脓毒性休克: COVID-19 患者可因肠道微生态紊乱等原因继发细菌感染, 严重者可并发脓毒症休克, CRRT 能够有效清除炎症介质, 显著改善患者的血流动力学, 可作为感染性休克和 MODS 的辅助治疗手段。^③联合体外膜式氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 治疗: COVID-19 患者在接受 ECMO 治疗时, 其管路及膜肺暴露也可引起细胞因子风暴, 故联合 CRRT 去除细胞因子, 降低巨噬细胞和单核细胞活性, 保护肺实质^[7]。

1.2.2 酸碱平衡紊乱。COVID-19 危重患者往往表现出难以纠正的代谢性酸中毒, 这可能与长期低氧血症相关, 如患者出现严重的代谢性酸中毒 (pH < 7.1) 或严重的乳酸堆积 (乳酸 > 15 mmol/L), 且经积极的内科治疗无效, 建议启动 CRRT。

1.2.3 其他。合并 COVID-19 的重症胰腺炎、慢性心力

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (NO. 81570670); 国家自然科学基金面上项目 (NO. 81870507)。

作者简介: 陈蕾 (1987-), 女, 汉族, 陕西汉中, 助理研究员, 博士。研究方向: 慢性肾脏病与血液净化。

* 通讯作者: 蒋红利, E-mail: j92106@sina.com.



衰竭等。

2 血管通路选择

2.1 无 ECMO 时血管通路选择

2.1.1 导管的选择。①对于 AKI 患者, 建议选择无涤纶套、无隧道的临时导管进行 CRRT, 而非带涤纶套的长期导管。AKI 患者平均 CRRT 治疗时间为 12~13 d, 后者在留置时间上并无优势, 且操作难度大、延误治疗时机、增加感染风险。②对于 CKD 患者或者已进入透析的患者, 可考虑使用带隧道、带涤纶套的长期导管。

2.1.2 置管位置。导管置入应考虑如下顺序: ①右侧颈内静脉; ②股静脉; ③左侧颈内静脉; ④优势肢体测的锁骨下静脉。值得注意的是, 合并 ARDS 患者如同时行气管切开辅助通气, 考虑到实际操作难度及可能增加的感染, 可优先选择股静脉置管。

2.1.3 辅助检查增加安全性。①使用超声引导进行置管操作。②在颈内静脉或者锁骨下静脉置管后并在第一次透析使用前尽快行胸部放射影像学检查。

2.1.4 俯卧位通气对血管通路选择的影响。COVID-19

危重患者常合并 ARDS, 俯卧位通气是改善其氧合的有效方法。Goettler 等^[8]研究发现, 俯卧位通气对不同位置导管功能的影响无明显差异。因而, 俯卧位通气对置管位置无特殊要求。

2.2 与 ECMO 联用时血管通路选择

如在 ECMO 治疗同时行 CRRT, 除采用独立血管通路开展平行 CRRT 外, 亦可将 CRRT 整合入 ECMO 系统。具体方法包括①CRRT 动静脉端均接入 ECMO 离心泵前, 静脉端在前、动脉端在后(图 1A); ②CRRT 动静脉端均接入 ECMO 离心泵与流量表之间, 动脉端在前、静脉端在后(图 1B); ③CRRT 静脉端接于 ECMO 离心泵前, 动脉端接于 ECMO 离心泵与流量表之间(图 1C); ④CRRT 动脉端接于氧合器动脉端 Luer 锁, 静脉端接于氧合器静脉端 Luer 锁(图 1D)^[9]。无论是哪种连接方法, 血液应该总是在氧合器之前回到 ECMO 回路。关于 CRRT 与 ECMO 的最佳连接方法, 目前没有明确建议, 在具体的临床实践中, 决策通常取决于现场医护人员和工程师的专业知识、熟悉程度以及技术的可行性。

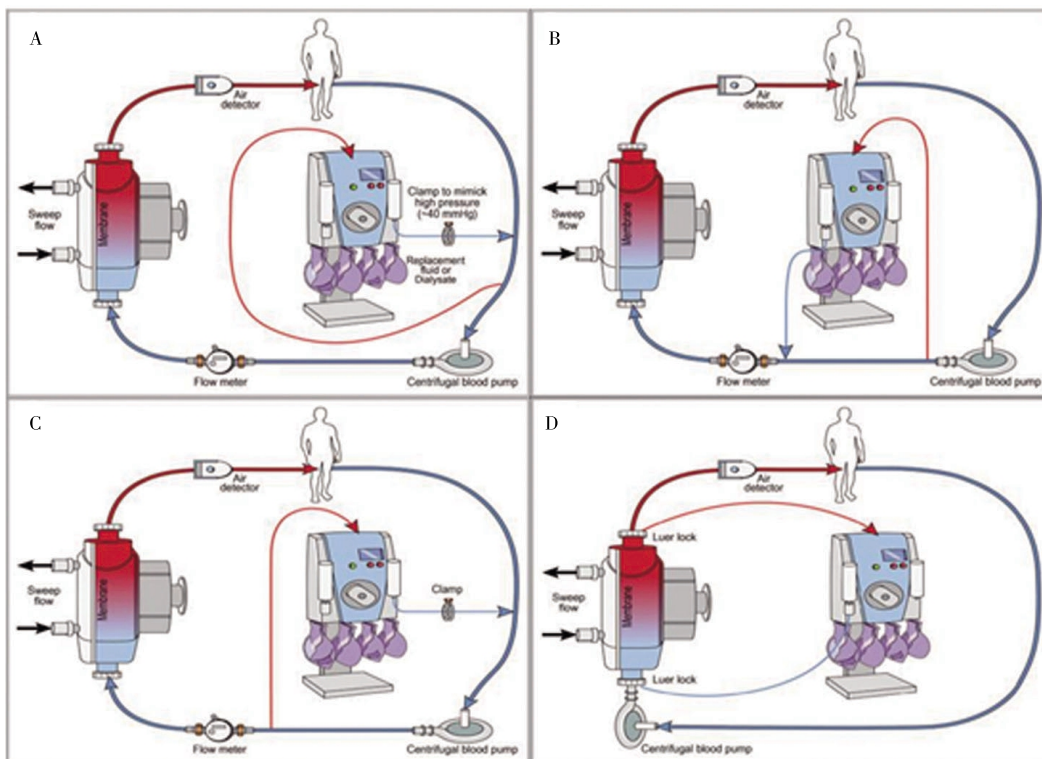


图 1CRRT 与 ECMO 连接方式

注: A. CRRT 动静脉端均接入 ECMO 离心泵前; B. CRRT 动静脉端均接入 ECMO 离心泵与流量表之间; C. CRRT 动静脉端分别接于 ECMO 离心泵前后; D. CRRT 动静脉端分别接于 ECMO 氧合器前后。

3 抗凝方式选择

3.1 无 ECMO 时抗凝方式选择

CRRT 抗凝治疗方案应在充分评估患者凝血状态

和是否存在抗凝药物禁忌证的基础上实施^[10]。

3.1.1 危重型 COVID-19 患者往往伴随低氧血症及组织灌注不足, 部分患者凝血功能亢进, 对于此类患者治疗如下。(1)如无活动性出血及出血倾向, 且无肝素类药物



物使用禁忌者,首选低分子肝素或普通肝素抗凝,具体用法为①低分子肝素。方案一:首剂量 60~80 IU/kg 静脉注射,每 4~6 h 给予 30~40 IU/kg 追加剂量静脉注射^[10];方案二:首剂量 30~60 IU/kg 静脉注射,5~10 IU/(kg·h)^[11]。使用期间注意监测 Xa 浓度,将其控制于 0.25~0.35 IU/mL。②普通肝素。前稀释时,普通肝素首剂量 15~20 mg 静脉注射,追加剂量 5~10 mg/h 持续性静脉输注;后稀释时,首剂量 20~30 mg 静脉注射,追加剂量 8~15 mg/h 持续性静脉输注;治疗结束前 30~60 min 停止追加^[10]。注意监测活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)/活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),使其延长至正常值 1.5~2.0 倍。

(2)如合并活动性出血或存在出血倾向,治疗前国际标准化比值(international normalized ratio, INR)≥1.5 的患者,可不用抗凝药物;对于治疗前 INR<1.5 的患者,无禁忌证时可选用阿加曲班抗凝,1~2 μg/(kg·min)持续滤器前给药,或首剂量 0.05~0.10 mg/kg 后 0.02~0.05 mg/(kg·h)持续滤器前给药,注意控制外周静脉或 CRRT 管路动脉端采血样本的 APTT 或 INR<基础值的 1.5 倍,CRRT 管路静脉端采血样本的 APTT 或 INR 为基础值的 1.5~2.5 倍^[10];对于阿加曲班使用禁忌者,可采用肝素局部抗凝,肝素首剂量 30 IU/kg 后 1 000~1 500 IU/h 由动脉端输入,以 1 mg 鱼精蛋白:100 IU 肝素的起始比例从静脉端输入鱼精蛋白,根据体内及循环管路内 APTT 调整肝素与鱼精蛋白比例,使体内 APTT 处于正常范围且循环管路内 APTT 为正常值的 2.0 倍^[11]。使用时应注意鱼精蛋白副作用。

3.1.2 对于低氧血症和/或组织灌注不足已纠正,且无其他枸橼酸使用禁忌的 COVID-19 患者,可采用枸橼酸局部抗凝。4%枸橼酸钠溶液以血流速度(mL/min)的 1.2~1.5 倍剂量滤器前持续给药,滤器后游离钙 0.25~0.35 mmol/L,静脉血游离钙 1.0~1.35 mmol/L,ACT 延长 1.5~2.0 倍。

3.2 与 ECMO 联用时抗凝方式选择

由于 ECMO 主要以全身肝素化为主要抗凝方式,故目前普遍认为 CRRT 过程中可不再单独应用抗凝剂。近来也有研究认为^[12],在无明显禁忌证时,选择枸橼酸局部抗凝作为 ECMO 期间 CRRT 回路的附加抗凝可降低 CRRT 循环的凝血率。

4 透析器及膜材料选择

4.1 膜材料的吸附性能

COVID-19 危重患者常伴有炎症介质显著增高,

推荐选用带有吸附性能的滤器,增加炎症介质清除、减轻器官功能障碍。目前 AN69ST 膜、oXiris 膜及 CytoSorb 吸附系统对细胞因子均具有吸附能力;oXiris 膜及 Toraymyxin 具有内毒素吸附能力。如 COVID-19 患者伴发严重的细菌感染,可选用 oXiris 同时清除细胞因子及内毒素。但在使用过程中,需要注意高吸附膜对治疗性物质的吸附清除,必要时监测血药浓度。

4.2 膜材料的辅助抗凝作用

AN69ST 膜具有肝素吸附能力而 oXiris 膜预嫁接了 4500 IU/m² 肝素,即使在无全身抗凝的情况下二者均有一定局部抗凝效果,尤其适用于活动性出血或出血风险高的患者,但既往有肝素过敏或肝素诱导性血小板减低的患者需谨慎使用。

4.3 膜材料的截留性能

高截留膜增加了对炎症介质通透性,适宜用于炎症介质清除,但需注意高截留膜增加了白蛋白等大分子及抗生素等药物的清除,应用时应注意监测,及时予以补充。

4.4 滤器更换频率

目前对于滤器更换频率尚存较大争议。AN69ST 及 oXiris 说明书建议每 24 h 更换一次滤器,但最多可以使用 72 h。如主要治疗目的为清除炎症介质,考虑到膜吸附能力饱和问题,可提高更换频率。

5 治疗模式与剂量选择

参考《新型冠状病毒肺炎救治中 CRRT 应用的专家意见》^[10],建议采用以下治疗模式与剂量。

(1)COVID-19 合并 AKI 时,建议采用连续性静-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)。后稀释时,治疗剂量 20~25 mL/(kg·h);前稀释时,剂量应增加 5%~10%。

(2)合并 COVID-19 的维持性血液透析患者,可采用连续性静-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)或 CVVH,建议治疗时间隔日 6~8 h。

(3)合并严重的全身感染或以改善高炎症状态为治疗目的时,建议采用 CVVH 或 CVVHDF。后稀释时,治疗剂量应≥35 mL/(kg·h);前稀释时,应将 2 L/h 的超滤量增加 10%,将 4.5L/h 的超滤量增加 40%。可考虑应用杂合式 CRRT,例如,在回路中串联吸附装置(CRRT+Cytosorb、CRRT+Toraymyxin)、将 CVVH 与血浆置换或血液灌流联用等;也可根据病情需要应用连续性血浆滤过吸附。



(4)以严重电解质和酸碱平衡紊乱为治疗目的时,可采用 CVVH 或 CVVHDF,并依据病情程度和治疗效果适当增加治疗剂量。

(5)以单纯清除严重容量负荷为治疗目的时,可采用缓慢连续超滤 (slowcontinuous ultrafiltration, SCUF),超滤率一般设定为 2~5 mL/min,可根据临床实际情况适时调整,原则上一次 SCUF 的超滤液总量不宜超过 4L。

(6)治疗严重 ARDS 联合 ECMO 治疗时,建议治疗模式为 CVVH,治疗剂量 ≥ 35 mL/(kg·h)。

6 液体管理策略

对于 COVID-19 危重患者建议采取三级液体管理,即通过调节每小时的净平衡,从而达到特定的血流动力学要求。须根据中心静脉压、肺动脉楔压或平均动脉压等血流动力学指标,调整液体出入量,以达到更符合生理的最佳容量状态。对于存在 ARDS 的患者,休克期主张充分的液体复苏,血流动力学稳定后给予以积极的器官支持,随后建议采取保守的液体管理,达成液体负平衡^[13],ARDS 液体管理策略见表 1。

表 1 ARDS 液体管理策略

| 第一阶段 | 第二阶段 | 第三阶段 | 第四阶段 |
|-------------------|---------------------|---------|-----------|
| 液体复苏,迅速获得可接受的最低血压 | 供给充足的氧气 | 器官支持 | 停止使用血管活性剂 |
| 开展挽救生命治疗措施 | 改善心输出量、静脉血氧饱和度及乳酸水平 | 减少并发症发生 | 实现液体负平衡 |

7 停机指征

目前 CRRT 的停机指征仍存在较大争议,根据已有文献,建议在以下情况考虑停机^[11-12]。

(1)生命体征稳定、血流动力学正常、心肺等重要器官功能恢复、水电解质和酸碱平衡紊乱纠正、监测细胞因子降至正常或接近正常,以及未使用利尿剂尿量 $\geq 1\ 000$ mL/d。

(2)仅仅肾功能未恢复且 COVID-19 未痊愈的患者,可改为隔日 6~8 h 的间断 CRRT 治疗。

(3)肾功能未恢复、但 COVID-19 痊愈的患者可进行血液透析或腹膜透析。若患者尿量 $>1\ 500$ mL/d 且能维持容量平衡,血肌酐降至 26 $\mu\text{mol/L}$ 以下,可停止肾脏替代治疗,否则需考虑长期维持血液透析或腹膜透析治疗。

8 药物剂量调整

CRRT 治疗过程可引起药物的体外清除,为达到有效治疗效果,需对部分药物进行剂量调整。药物调整应注意:①当 CRRT 清除的药物量占机体药物总清除量的比例 $<25\% \sim 30\%$ 时,可忽略体外清除的影响;②某些蛋白结合率高的药物被 CRRT 清除量极微,可予忽略;③膜通透性、膜结合力等因素也会影响药物清除;④CRRT 采取的溶质清除原理(弥散或对流)对药物的清除起着十分重要的作用^[14]。

除上述因素外,药物剂量调整还与患者自身的病理生理因素有关,具有个体差异,故在有条件时,应通过严密监测血药浓度指导剂量调整以达理想治疗目标。

9 安全治疗注意事项

(1)治疗时应限制与 COVID-19 患者接触的医护人员数量,固定 CRRT 机器并尽可能固定实施治疗的医生及护士;凡参与治疗过程的医护人员,均须采取三级防护措施。

(2)建立血管通路时严格采用无菌技术和最大化无菌屏障预防措施,有条件的医疗机构操作前行紫外线照射消毒(注意为患者提供适当的保护措施)。

(3)如在透析中心(室)内进行的 CRRT,治疗结束后应立即在感控专家协助下进行终末消毒,经感控专家检查合格后方可再次使用。

(4)治疗结束后,参考《基层血液净化中心(室)新型冠状病毒感染防控建议》^[14]进行机器消毒。

(5)如 CRRT 机需转运至清洁区,消毒后应即转运;如 CRRT 机需要维修,须在终末消毒后进行。

目前,笔者对 COVID-19 的认识尚不充分,CRRT 在 COVID-19 危重患者治疗的实战经验还很欠缺,因此,当前的治疗建议存在一定的局限性,还需要笔者在对 COVID-19 病理生理机制认识的不断加深和治疗经验的逐渐累积中予以修订和完善。

参考文献:

- [1] HUANG C,WANG Y,LI X,et al.Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,China[J].The Lancet,Published online January 24,2020.
- [2] 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,2020,395(10223):507-513.
- [3] Anti-2019 n-Cov-volunteers,LI Z,WU M,et al.Caution on kid-



- ney dysfunctions of 2019-nCoV patients[J].medRxiv 2020.02.08. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212.
- [4] Kidney Disease.Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J].Kidney international,Supplement,2012,2(1):1-138.
- [5] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S.Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J].Semin Immunopathol,2017,39(5):529-539.
- [6] 徐远达,黎毅敏,萧正伦,等.连续性血液净化对重症肺炎合并多器官功能衰竭的回顾性分析[J].中国危重病急救医学,2005,17(12):747-751.
- [7] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会,中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组.体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(9):660-684.
- [8] GOETTLER CE, PRYOR JP, HOEY BA,et al.Prone positioning does not affect cannula function during extracorporeal membrane oxygenation or continuous renal replacement therapy [J]. Crit Care,2002,6(5):452-455.
- [9] OSTERMANN M,CONNOR M JR,KASHANI K.Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: why, when and how? [J].Curr Opin Crit Care,2018,24(6):493-503.
- [10] 国家肾病专业医疗质量管理与控制中心,中国医促会血液净化治疗与工程技术分会,全军血液净化治疗学专业委员会.新型冠状病毒肺炎救治中 CRRT 应用的专家意见 [J].2020.
- [11] 付平.连续性肾脏替代治疗[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [12] GIANI M,SCARAVILLI V,STEFANINI F,et al.Continuous renal replacement therapy in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective study on regional citrate anticoagulation[J].ASAIO J,2020,66(3):332-338.
- [13] VINCENT JL,DE BACKER D.Circulatory shock[J].The New England journal of medicine,2014,370(6):583.
- [14] 《基层血液净化中心(室)新型冠状病毒感染防控建议》制订专家组.基层血液净化中心(室)新型冠状病毒感染防控建议 [J].中华全科医师杂志,2020,19(00):e001.doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2020.0001.