

# 急性肾损伤的体外肾脏替代疗法

## Extracorporeal Kidney–Replacement Therapy for Acute Kidney Injury

Stéphane Gaudry, M.D., Ph.D., Paul M. Palevsky, M.D., and Didier Dreyfuss, M.D.

其他 | 2022.03.10 | 综述

☆ 收藏    分享    原文

急性肾损伤 (AKI) 指的是肾功能突然下降, 其评估指标是肾小球滤过率<sup>1</sup>。未直接评估肾小球滤过率的情况下, AKI的诊断依据是肌酐 (一种由肾脏排泄的含氮废物) 累积或者尿量减少或无尿; 严重程度分级基于上述变化的幅度或持续时间<sup>1</sup> (AKI分级见补充附录, 补充附录与本文全文可在NEJM.org获取)。AKI可能属于功能性, 由血流动力学因素介导 (肾前性AKI); 可能是由尿液排泄受阻引起的 (肾后性AKI); 也可能是由涉及肾脏一种或多种结构 (如血管系统、肾小球、间质或肾小管) 的内在过程引起的。由于脓毒症、休克和暴露于肾毒素, 危重患者易发生内源性AKI, 这通常归因于急性肾小管损伤。

尿素和肌酐水平升高决定了AKI进展情况和严重程度, 而与这两种物质累积同步发生的是代谢物累积, 后者可介导尿毒症的毒性作用, 且目前仍不太明确其特征<sup>2,3</sup>。AKI患者发生液体和电解质平衡紊乱, 因此水钠累积导致容量超负荷, 钾和酸排泄障碍导致高钾血症和代谢性酸中毒。这些异常的严重程度取决于肾功能损害的程度和分解代谢的速度。肾脏替代疗法 (狭义地称为透析) 的主要目的是减轻这些危及生命的后果, 从而避免尿毒症所致死亡。

从20世纪50年代首次应用于临床以来, 启动肾脏替代疗法的适应证一直争议不断, 这反映出人们在权衡获益和风险方面所做的努力, 即尿毒症受到控制所带来的获益和治疗本身所带来的风险<sup>4</sup>。尽管肾脏替代疗法的技术和安全性已大幅提高, 但此类疗法仍可伴发重度并发症, 包括肾功能恢复延迟<sup>5-7</sup>。AKI肾脏替代疗法最常见的形式是血液透析和血液滤过, 但在医疗资源匮乏的地区, 腹膜透析的应用也再次增多<sup>8</sup>。

2012年一篇关于AKI连续性肾脏替代疗法的综述<sup>9</sup>介绍了该疗法的技术方面, 并总结了当时尚未解决的诸多问题。本文介绍了危重AKI患者体外肾脏替代疗法的最新进展, 包括技术、适应证和治疗强度。

### 技术原理

各种形式体外肾脏替代疗法的核心都是血管通路和泵驱动的体外回路, 该回路使血液流经半透膜, 并在此对累积的溶质、盐和水进行交换 (图1)。在肾脏替代疗法中用作人工肾的血液透析机或血液滤过机通常包含制成中空纤维的半透纤维素膜或合成聚合物膜, 血液流经这些中空纤维, 这样可以在体积很小的血液灌流器内实现较大的交换表面 (1~2.5 m<sup>2</sup>) (图2)。建立血管通路的方法是将大口径双腔导管插入颈内静脉 (首选右侧静脉) 或股静脉。目前认为上述两个部位在效力和安全性方面等同, 且具有相似的出血风险。在体质指数 (体重[kg]除以身高[m]的平方) 大于28的患者中, 与股静脉导管相关的感染率高于与颈内静脉导管相关的感染率<sup>10</sup>。应避免采用锁骨下静脉插管, 因为插入过程中出现并发症的风险较大, 并且如果患者肾功能未能恢复, 后续静脉狭窄或闭塞将妨碍动静脉通路。

### 相关阅读

维持性血液  
论著

用于终末期  
对临床实践的



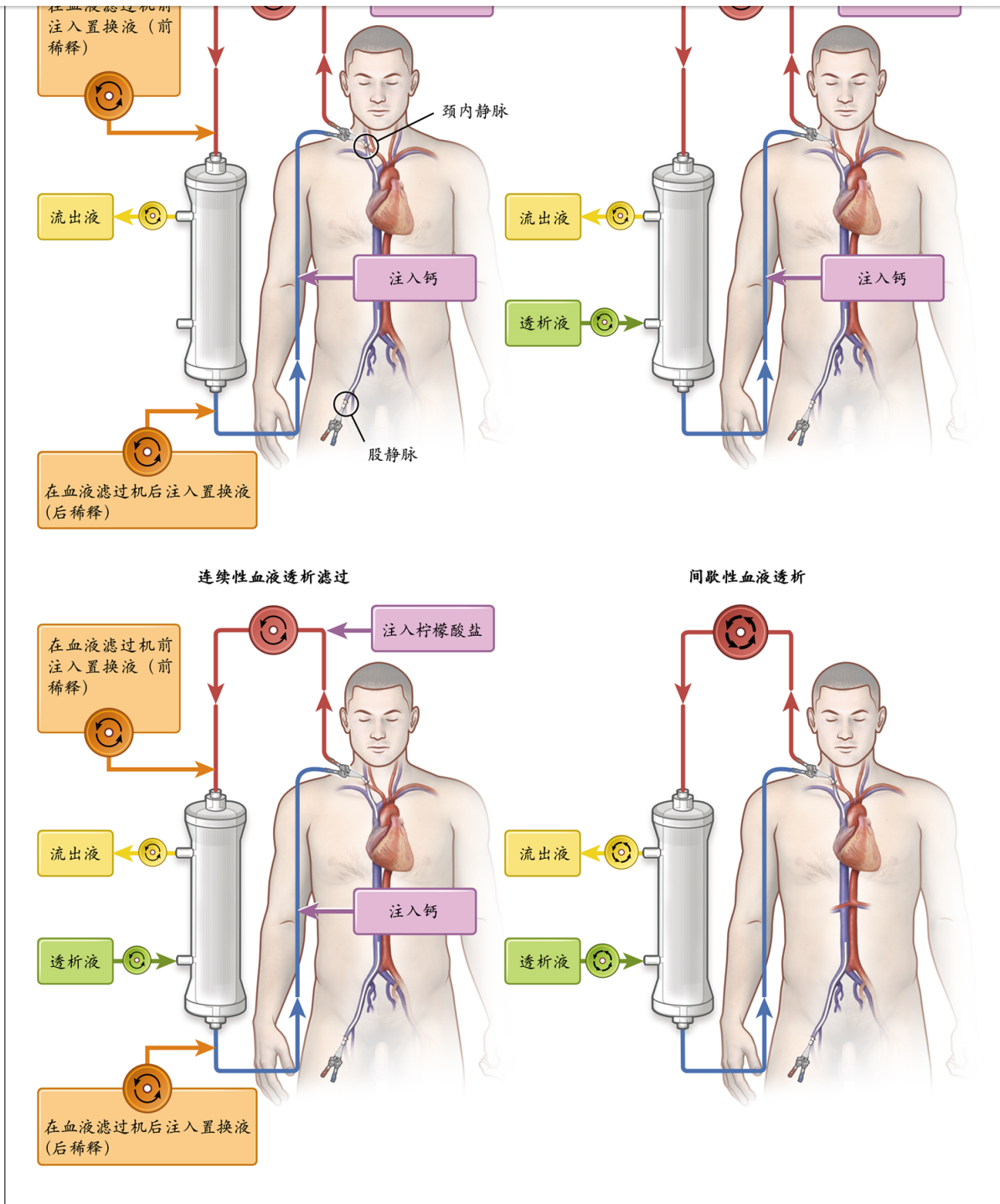


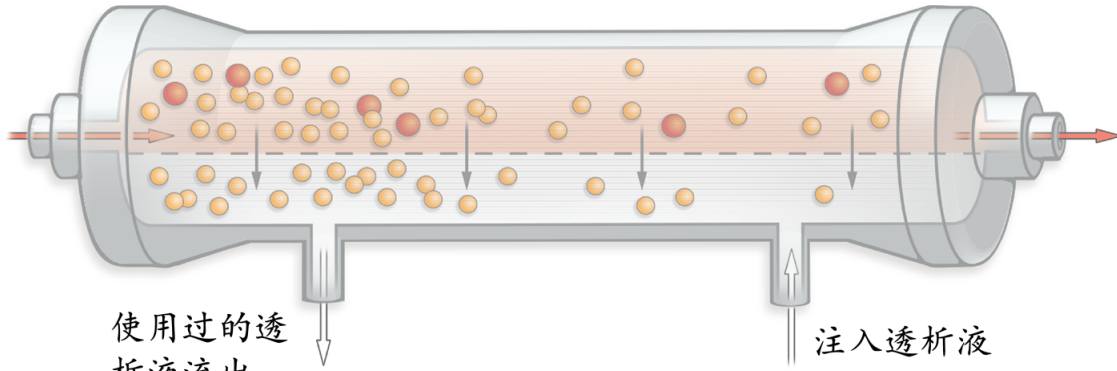
图1. 肾脏替代疗法 (KRT) 的回路

将双腔大口径导管置入中央静脉（避免采用锁骨下静脉）。在泵驱动下，血液流经血液灌流器，血液灌流器内是通常制成中空纤维的半透膜（根据治疗方法，称为血液滤过机或血液透析机）。在血液滤过过程中（左上图），含有高浓度尿素和其他溶质的液体（超滤液）在流体静压梯度驱动下流经膜，并通过流出口排出。在血液滤过机之前（前稀释）或之后（后稀释）注入置换液（电解质成分接近血浆滤液的晶体溶液），用于置换超过液体理想减少量的超滤液体积。在血液透析过程中（右上图），透析液以与血流相反的方向流经中空纤维膜的外表面，以便溶质弥散，同时提供超滤，直至达到液体理想减少量所需的程度。在血液透析滤过过程中（左下图），较高的超滤速率与透析液流速相结合，并且在血液滤过机之前或之后注入置换液，像血液滤过中一样置换过量的超滤液。流出液含有使用过的透析液和超滤液。在连续性KRT过程中，可通过在血液灌流器前注入柠檬酸盐（用于整合体外回路中的钙）和在血液灌流器后（或全身性）注入钙的方式提供局部抗凝治疗，以维持正常的全身离子钙水平。或者，连续性KRT可使用肝素抗凝或不使用抗凝。间歇性血液透析（右下图）的体外回路配置与连续性血液透析相似，但采用了更高的血液和透析液流速。间歇性血液透析可不使用抗凝或使用肝素抗凝。



出的血液

体内的血液



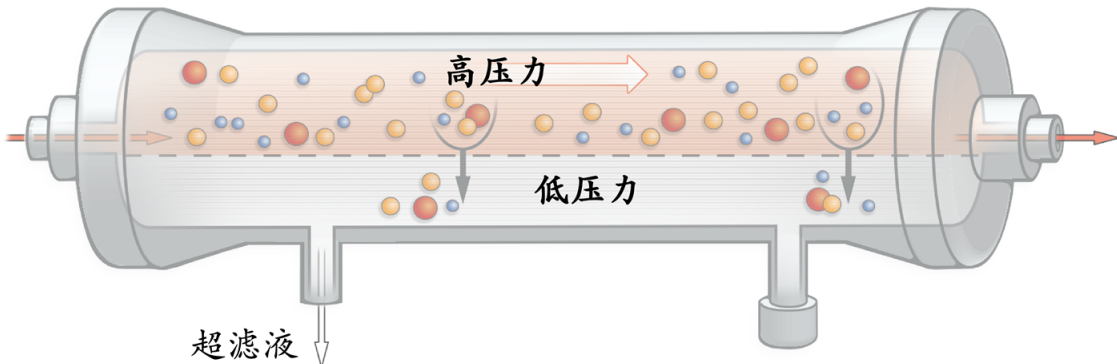
● 中分子量溶质

● 低分子量溶质

### B 对流

患者体内流  
出的血液

回流到患者  
体内的血液



● 中分子量溶质

● 低分子量溶质

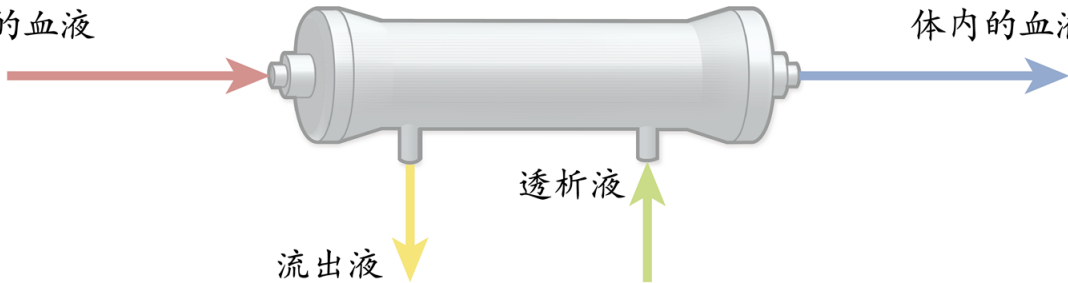
● 水分子

超滤液

### C 血液透析

患者体内流  
出的血液

回流到患者  
体内的血液



### D 血液滤过

患者体内流  
出的血液

回流到患者  
体内的血液



## E 血液透析滤过

患者体内流  
出的血液

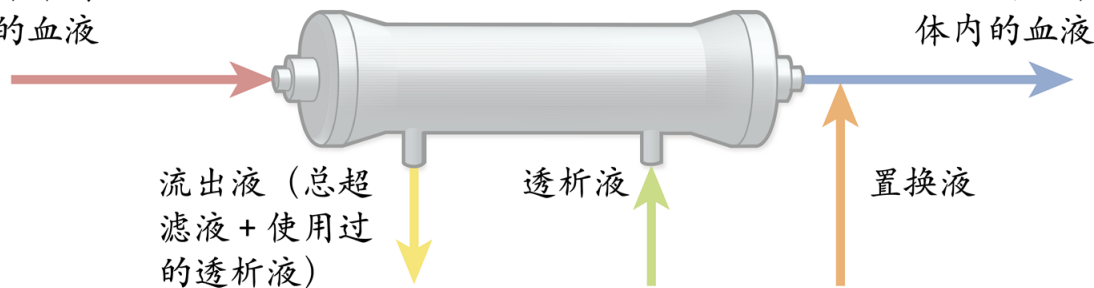


图2. KRT过程中的液体和溶质转运机制

KRT过程中的溶质转运有两种物理机制：弥散（图A）或对流（图B）。在血液透析过程中，低分子量溶质在浓度梯度驱动下以弥散方式经过透析膜（图A）。透析液以与血流相反的方向流经透析膜，这样有助于维持血液透析机纤维全长的浓度梯度。在血液和透析液之间的流体静力压梯度驱动下，通过超滤方式控制液体和钠平衡。在血液滤过过程中，由于跨膜流体静力压梯度，产生了大量超滤液，超过控制液体和钠平衡所需的体积，并且溶质被跨膜大量流动的血浆滤液所携带（图B）。弥散速率与溶质的分子量成反比，而对流通量的主要限制因素是溶质分子直径与膜孔径之比。因此，对于较高分子量的物质，对流是比弥散更高效的跨膜转运方式。KRT的回路见图C、D和E，其中血流方向是从左向右。在血液透析中（图C），透析液以与血流相反的方向流经血液透析滤器，流出液含有使用过的透析液和用于管理容量的超滤液。在血液滤过过程中（图D），没有透析液流经血液滤过机，流出液仅含有超滤液。考虑到充分清除溶质所需的高速超滤，应注入含有生理浓度电解质的晶体溶液，避免血容量减少。液体和钠平衡由产生的超滤液和再次注入的置换液之间的体积差决定。置换液可在血液滤过机之后注入（后稀释），但这样与血液滤过机内血液浓缩相关，可增加滤器凝血的风险，置换液也可在血液滤过机之前注入（前稀释），这样可减轻血液浓缩的程度，但会稀释进入血液滤过机的血液中的溶质浓度，因而降低了治疗效率。血液透析滤过（图E）结合了弥散和对流两种溶质转运方式，透析液流经血液滤过机，同时产生比平衡容量所需速率更快的超滤速率，因此需要再次注入置换液（图中是在血液滤过机之后注入，但也可在血液滤过机之前注入）。在连续性治疗过程中，透析液流速和超滤速率远低于血液流速，流出液中的小分子溶质浓度（使用过的透析液和总的超滤液）接近血浆中的浓度。因此，连续性KRT的剂量可根据总流出物流速来量化，通常表示为每小时每千克体重的毫升数。透析液和回输液的成分（包括钾、钠、缓冲液和其他成分）可根据具体的代谢紊乱进行调节。

## 治疗方法

体外肾脏替代疗法采用常规或延时间歇性血液透析，或者某一形式的连续性肾脏替代疗法（图2和表1）。

表1. 间歇性血液透析和连续性肾脏替代疗法（KRT）的比较\*

Variable	Intermittent Hemodialysis	Prolonged Intermittent KRT	Continuous KRT		
			Hemofiltration	Hemodialysis	Hemodiafiltration
Session duration (hr)	3–6	8–16	24/day	24/day	24/day
Solute transport	Predominantly diffusion	Predominantly diffusion	Convection	Predominantly diffusion	Diffusion and convection
Blood flow (ml/min)	200–500 <sup>†</sup>	200–400	100–300	100–300	100–300
Dialysate flow (ml/min)	300–800	100–300	0	17–100	17–50
Replacement fluid (ml/min)	0	0	17–100	0	17–50
Urea clearance (ml/min)	>150	50–200	<100	<100	<100
Net ultrafiltration (ml/min)	0–17	0–10	0–5	0–5	0–5
Total effluent flow (ml/kg of body weight/hr) <sup>‡</sup>	NA	NA	10–80	10–80	10–80

\* NA表示不适用。

<sup>†</sup> 由于血流动力学不稳定或导管故障，可能难以达到很高的血液流速。

<sup>‡</sup> 用作连续性KRT剂量指标的总流出物流速等于透析液流速、注入的置换液和净超滤的总和。

### 间歇性血液透析

在间歇性血液透析中，溶质主要通过弥散的方式清除。治疗频率通常为每周3~7次，每次持续3~6小时。为了在上述相对短的时间内充分清除溶质和液体容量，要求的透析液和血液流速高。快速清除溶质有助于治疗危及生命的酸碱和电解质紊乱（如高钾血症），以及药物中毒或由可透析物质引起的中毒<sup>11–14</sup>（表2）。此外，每次较短的治疗时间便于患者移动，从而接受护理、复健和医疗操作。然而，为了在每次相对短的时间内控制容量超负荷，需要快速超滤，此外血液内的尿素和其他溶质水平快



持续较短时间和采用较低血液流速（尽可能减小渗透压应激）有可能降低发生失衡的风险<sup>20</sup>。在间歇性血液透析过程中，某些抗生素被快速清除，因此需要调整药物剂量，以维持药物的治疗水平，这是治疗危重脓毒症患者时需要特别关注的问题<sup>21</sup>。有一种延长血液透析时间的方法是降低血液和透析液流速，并将每次治疗的持续时间延长至8~16小时，这个称为延时间歇性肾脏替代疗法，它可作为连续性血液透析的替代方案，用于血流动力学不稳定患者<sup>22</sup>。

### 连续性肾脏替代疗法

研发连续性肾脏替代疗法的目的是降低间歇性血液透析期间发生血流动力学不稳定的风险。连续性治疗可采用以下形式：连续性血液滤过（以对流方式清除溶质）、连续性血液透析（主要通过弥散方式清除溶质）或连续性血液透析滤过（将弥散方式和对流方式相结合）。对流方式对较高分子量物质（1,500~50,000Da）的清除率高，此类物质理论上包括促炎介质。然而，标准血液滤过膜的截留分子量决定了无法有效清除细胞因子<sup>23</sup>，而且连续性治疗策略并未降低死亡率<sup>24-26</sup>，在某些情况下甚至导致患者预后恶化<sup>24</sup>。顾名思义，连续性肾脏替代疗法将持续24小时（或更长时间）；该疗法的溶质和液体清除速率比间歇性血液透析慢，但随时间推移可达到类似或更高的清除率。目前认为，较慢的液体清除速率引起的血流动力学应激较少，尤其是在依赖血管加压药的患者中，但这一点从未得到严格证实<sup>27</sup>。鉴于这一疗法是连续实施，因此随着时间推移，对相关抗生素的清除速率比较一致，但可能需要增加药物剂量，以补充被清除的抗生素<sup>28</sup>。

### 抗凝治疗

体外回路凝血是常见并发症。为了维持回路畅通，通常会采用抗凝治疗，但这样做可能增加出血风险，并且有时可省略，尤其是治疗持续时间较短或血液流较高速时（间歇性血液透析通常属于这一情况）。有关抗凝治疗的决策应基于以下两方面的权衡，一方面是出血风险，另一方面是体外回路凝血导致的失血和治疗中断风险。最常采用的抗凝策略是普通肝素或低分子量肝素，或者在连续性治疗过程中向体外回路注入柠檬酸盐（用于螯合钙）和注入钙（用于维持全身离子钙水平），从而局部抑制凝血级联反应<sup>29</sup>（图1）。

### 临床结局的比较

关于连续性肾脏替代疗法可否比间歇性血液透析带来更好的临床结局，一直存在大量争论。尽管观察性研究提示连续性治疗在血流动力学耐受性、患者生存率和肾功能恢复方面具有优势<sup>30-32</sup>，但这些观察结果并未得到随机对照试验的证实<sup>33-36</sup>。在最大规模的试验中，采用间歇性血液透析和连续性肾脏替代疗法的60日生存率相似（分别为32%和33%； $P=0.98$ ），而且在与治疗相关的低血压发生率或肾功能恢复方面并无显著差异<sup>33</sup>。其他试验报告了一致结果，并且荟萃分析并未发现在不同治疗方法之间，患者生存率或肾功能恢复情况存在差异<sup>27,37-39</sup>。在延时间歇性治疗和连续性治疗的比较中，结局也相似<sup>39</sup>。脑压升高、脑水肿或两种情况均有的患者（如急性脑损伤或暴发性肝功能衰竭患者）在间歇性血液透析过程中易因渗透失衡和透析性低血压而发生脑灌注减少。因此，此类患者首选持续肾脏替代疗法<sup>15</sup>。

## 肾脏替代疗法的启动时间和强度

肾脏替代疗法的启动时间和强度存在关联。在过去20年间，它们一直是研究的重点，推动此类研究的是以下假设：旨在避免容量超负荷并将体液成分恢复到接近正常值的更早期、更高强度治疗可降低危重AKI患者的发病率和死亡率。

### 启动时间

决定启动肾脏替代疗法时，应考虑几个因素。表2总结了对危重患者应用此类治疗的适应证。避免或治疗容量超负荷常被列为早期启动肾脏替代疗法的适应证。观察性数据表明，在AKI患者中，液体累积量与死亡率强相关<sup>40,41</sup>。然而，这一相关性未能确立因果关系，因为血流动力学受损较严重和死亡风险较高的患者往往需要较大的复苏液体量。我们需要开展严格的研究来评估容量超负荷在多大程度上介导了较高死亡率，以及较早启动超滤可否降低这一风险。



重度高钾血症是根据其对心脏传导的影响进行定义。AKI患者如果出现有临床意义的传导异常，通常需要紧急启动肾脏替代疗法，而对于中度高钾血症，药物治疗通常已经足够（表2）<sup>15,19</sup>。

表2. 危重患者的KRT适应证\*

## AKI 患者的紧急适应证

难治性重度高钾血症 †

难治性重度代谢性酸中毒 †

难治性重度肺水肿 †

尿毒症并发症：心包炎、出血和脑病 ‡

## 无 AKI 患者的紧急适应证

锂剂、有毒醇类中毒（尤其是乙二醇或甲醇）、二甲双胍  
或水杨酸盐的重度中毒

## 非紧急适应证

持续性重度 AKI 合并血尿素氮水平 >112 mg/dL，少尿或无  
尿超过 72 小时，或两者均有 §

## 无适应证

无并发症的重度 AKI（KDIGO 3 期）¶

未并发 AKI 的脓毒症

\* AKI表示急性肾损伤。

† 本文中的“难治性”指的是标准药物治疗不足以控制异常。例如，高钾血症可通过药物治疗进行控制，包括离子交换树脂、静脉注射胰岛素（同时输入葡萄糖）、β2受体激动剂，伴发代谢性酸中毒时静脉注射碳酸氢盐，以及咪唑米（用于未发生少尿的患者），并且可能的情况下纠正呼吸性酸中毒。另一个例子是应用利尿剂治疗肺水肿。这些异常的严重程度不仅取决于某一特定的实验室数值，还取决于其他几个因素：异常的发生率、其临床和心电图结果（尤其是高钾血症患者的房室结传导阻滞和QRS波群增宽），以及潜在生理问题的持久性。虽然尚无随机对照试验分析KRT患者的危及生命的适应证，但普遍认为达到重度且药物治疗难治的高钾血症、代谢性酸中毒和肺水肿是KRT的紧急适应证<sup>15</sup>。

‡ AKI患者很少出现尿毒症并发症。此外，在发生感染性休克的危重患者中（这些患者通常接受插管、镇静治疗和机械通气），这些并发症可能难以确定。

§ 这些相对适应证得到AKIKI 2试验结果的支持<sup>16</sup>。

¶ 将血尿素氮数值转换为mmol/L需乘以0.357。

¶ KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，改善全球肾脏病预后组织）分期范围是1~3期，分期较高表示肾损伤较严重。3期的定义为血清肌酐水平达到或高于基线水平的3倍或4 mg/dL（354 μmol/L），并且每小时尿量少于0.3 mL/kg体重的情况持续24小时或更长时间或无尿的情况持续12小时或更长时间。

重度代谢性酸中毒常被视为紧急启动肾脏替代疗法的适应证。然而，一项随机试验表明，输入碳酸氢盐的药物治疗法与生存率提高及对肾脏替代疗法的需求减少相关，这提示即使在有该适应证的患者中，替代疗法也可发挥作用<sup>44</sup>。除二甲双胍中毒外，肾脏替代疗法对大多数乳酸性酸中毒的作用有争议<sup>45</sup>。体外疗法的乳酸清除率远低于体内转换率，这限制了该方法在改变临床结局方面的效力<sup>46</sup>。

晚期氮质血症的并发症（包括脑病、出血和心包炎）通常也被列为启动肾脏替代疗法的正式适应证<sup>15</sup>。然而，这些并发症在晚期慢性肾脏病患者中比在AKI患者中更为常见。

有研究提示，生物标志物有助于诊断AKI，如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白，以及组织金属蛋白酶抑制物2与胰岛素样生长因子结合蛋白7的乘积。然而，目前尚未证明它们有助于确定何时启动肾脏替代疗法<sup>47</sup>。

一般而言，对于重度AKI患者，如果并无客观适应证，则在启动肾脏替代疗法方面可采用两种策略：在重度并发症出现之前早期（抢先）启动，或者进行密切的临床和生物学监测（延迟启动），并将治疗延迟至出现客观适应证<sup>50</sup>。观察性研究提示早期启动肾脏替代疗法有生存优势<sup>51-53</sup>。然而，这些研究大多只纳入了最终启动了肾脏替代疗法的病例，排除了未接受肾脏替代疗法的重度AKI病例，因此引入了显著偏倚。临床上真正面临的问题并非肾脏替代疗法应早期启动还是延迟启动，而是在特定时间点应启动还是延迟肾脏替代疗法<sup>50</sup>（图3）。

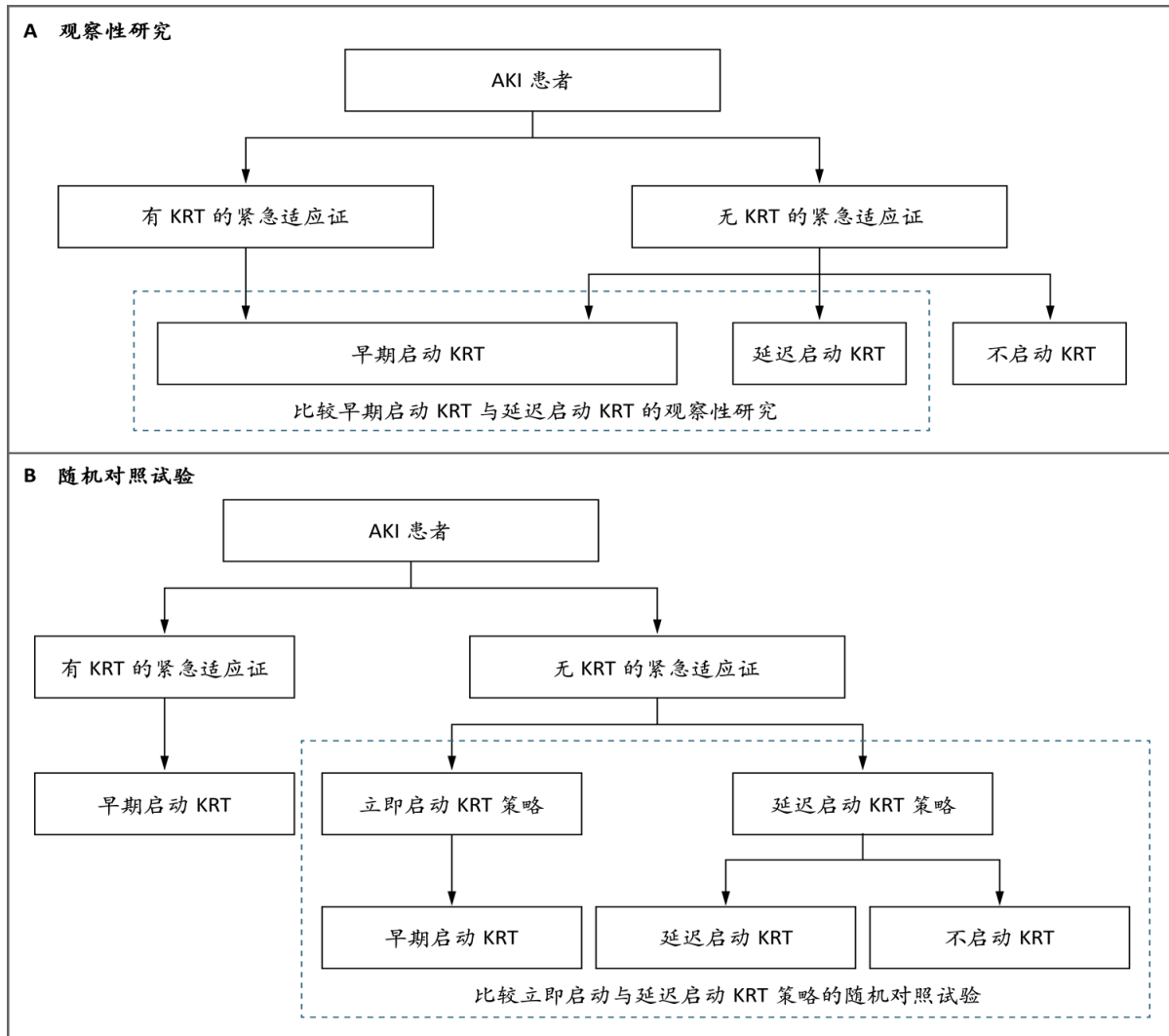


图3. 在关于KRT启动时间的观察性和随机对照研究中，参与者的差异

重度急性肾损伤（AKI）患者可能有，也可能没有KRT的紧急适应证。观察性研究（图A）通常只是比较早期启动和延迟启动KRT（虚线框）的研究，早期启动KRT队列纳入有KRT紧急适应证的患者，排除无KRT紧急适应证，接受期待治疗，并且从未接受KRT的患者。然而，关于KRT启动时间的争议仅限于无KRT紧急适应证的患者。随机对照试验（B图）仅限于无KRT紧急适应证的患者，并比较了立即启动KRT策略和延迟启动策略（虚线框）。在这些研究中，被分配到延迟启动KRT组的参与者只有一部分最终接受了KRT；其他人在未接受KRT的情况下肾功能恢复并且存活，或者死亡。这些研究排除了因紧急适应证（如难治性容量超负荷、高钾血症或代谢性酸中毒）而早期启动KRT的患者。

研究者设计了三项多中心、随机、对照试验来比较肾脏替代疗法的抢先启动策略和延迟启动策略，这些试验纳入了共计4,034例无预设客观适应证的重度AKI患者<sup>5,6,54</sup>。被分配到早期启动策略组的患者在随机分组后数小时内接受肾脏替代疗法，对于被分配到延迟启动策略组的患者，肾脏替代疗法延迟至达到预设标准（表S1）。死亡率（根据研究设计，在第60日或第90日进行评估）为44%~54%，并且三项试验均未观察到显著组间差异。值得注意的是，被分配到延迟启动策略组的患者有很大一部分最终未接受肾脏替代疗法，三项试验的总比例为40%<sup>5,6,54</sup>。在对2010—2020年发表的9项研究中的个体患者数据所做的荟萃分析中，结果一致<sup>55</sup>。

这些数据令人信服地表明，对于并无潜在重度并发症的重度AKI患者，只要进行了密切监测和积极药物治疗，就并无必要启动肾脏替代疗法。这一方法在最新建议中得到体现<sup>56</sup>。虽然这些试验表明延迟启动肾脏替代疗法的策略与死亡率增加并不相关，



差异最大的一项研究<sup>5</sup>。

延迟启动治疗可降低医源性并发症的风险，但到了某一程度，尿毒症毒素的累积可能会增加发病率和死亡率。近期一项多中心、随机、对照试验对这一问题进行了研究，该试验在无客观适应证的重度AKI患者中比较了中度延迟启动肾脏替代疗法与大幅延迟启动肾脏替代疗法<sup>16</sup>。中度延迟启动策略与既往一项试验中的延迟启动策略相同<sup>5</sup>（即启动治疗的触发因素是血尿素氮水平高于112 mg/dL[40.0 mmol/L]或少尿超过72小时），而大幅延迟启动策略的触发因素是血尿素氮水平为140 mg/dL（50.0 mmol/L）。多变量分析表明，采用大幅延迟启动策略时，死亡率增加（60日内死亡的比值比，2.16 [95%置信区间{CI}，1.17~4.01]； $P=0.01$ ）。

### 治疗强度

数项单中心研究提示，较高强度的肾脏替代疗法与临床结局改善相关<sup>57-59</sup>。然而，并非所有研究均获得上述结果<sup>60,61</sup>，而且并未得到更大规模的多中心、随机、对照试验的证实<sup>62,63</sup>。肾脏替代疗法的强度（或剂量）量化方法因治疗方法不同而异。对于间歇性治疗，剂量是基于每次治疗的清除率和治疗频率，而对于连续性治疗，剂量是根据总流出物流速来量化（图2）。两项大规模、多中心、随机试验<sup>62,63</sup>分析了危重AKI患者的肾脏替代疗法强度：一项研究专门关注连续性治疗，另一项研究允许根据患者血流动力学状态，在间歇和连续性治疗之间反复转换。两项研究均未证明，将连续性治疗的流出物流速增加至每小时每千克体重20~25 mL以上，或者将间歇性血液透析的频率增加至每周3次以上（每次治疗的标准化尿素清除率 [ $Kt/V_{urea}$ ，其中K代表透析机的尿素清除率，t代表透析持续时间，V代表尿素在患者体内的分布容积]目标至少为1.2) 可提高生存率。

这些结果在对7项试验进行的患者层面荟萃分析中得到证实，该分析还显示，采用较高强度治疗时，患者肾功能恢复延迟<sup>64</sup>。即使采用更高的流出物流速（高达每小时每千克体重120 mL）也未能改善结局<sup>25,26,65</sup>。较高强度的肾脏替代疗法还与电解质紊乱风险增加（最显著的是低磷血症）和依赖呼吸机的时间延长相关<sup>62,63,66</sup>，此外，较高强度的间歇性血液透析与低血压风险增加相关<sup>62</sup>。基于这些数据，如果患者并无重度分解代谢过度，连续性肾脏替代疗法的推荐强度为流出物流速每小时每千克体重20~25 mL，间歇性血液透析的推荐强度为每周3次，每次 $Kt/V_{urea}$ 至少为1.2。如果无法达到溶质清除率阈值，可能需要提高血液透析频率。

容量管理是确定所需肾脏替代疗法强度的独立指标。超滤速率取决于患者的整体状态和复苏阶段。超滤在复苏的初始阶段并不合适。患者状态稳定之后，为了维持液体净平衡进行适度超滤可能是合适的，患者达到血流动力学稳定，并且不再需要容量复苏，也不需要输入血管加压药之后，可进行更积极超滤。旨在确定最佳超滤速率的研究未能得到一致结果<sup>67,68</sup>。在连续性肾脏替代治疗过程中，可独立于溶质清除率对净超滤进行管理；对于接受间歇性血液透析的患者，为了达到所需的液体清除量，可能需要延长每次的治疗时间，或者将频率增加至每周3次以上，或者额外单纯超滤。

## 肾功能恢复和停止治疗

肾脏替代疗法通常在肾功能“恢复”后停止，但“恢复”一词尚无统一定义。临床实践中应用几条简单标准：排尿恢复或者血尿素氮水平、肌酐水平或这两项均自发下降。尚无任何研究对这些停止治疗标准进行严格评估，但它们已被用于关于肾脏替代疗法时机的三项最大规模试验<sup>5,6,54</sup>。

早期启动肾脏替代疗法和高强度治疗均与肾功能恢复延迟相关。一项研究表明，在分配到延迟启动策略组的患者中，排尿恢复和血浆肌酐水平自发下降的时间较早<sup>5</sup>，另一项研究表明，在分配到早期启动策略组的患者中，第90日后对透析的依赖程度较高<sup>6</sup>。这些发现非常重要，因为第90日有持续性肾衰竭即可定义为终末期肾疾病。关于肾脏替代疗法强度的7项研究的汇总数据也表明，肾脏替代疗法强度较高与第28日时对透析的依赖程度较高相关<sup>64</sup>。从概念上讲，肾脏替代疗法可通过独立于治疗方法的机制干扰肾脏恢复。透析性低血压是一个明显机制<sup>69</sup>，但其他因素也可能相关。尤其重要的一点是，尽管半透膜的生物相容性有所改善，但尚无任何半透膜达到完全生物相容<sup>70</sup>。有数据提示，在促炎过程的驱动下，肾脏替代疗法和肾功能恢复之间存在干扰<sup>71</sup>。这些发现可能提示，肾脏替代疗法对患病肾脏造成了第二次打击。如果这一假设得到证实，肾脏替代疗法诱发肾损伤将是一个严重顾虑<sup>72</sup>，这可能类似于呼吸机诱发肺损伤<sup>73</sup>。





## 结论和未来方向

研发和改进肾脏替代疗法以及确定AKI患者的适应证花费了多年时间。通过进一步了解适应证以及提高各种疗法的可及性，我们将更加合理地应用肾脏替代疗法，并降低医疗成本。最近在COVID-19疫情期间，肾脏替代疗法机器出现了供应危机，这凸显出优化技术的重要性。精心开展的随机对照试验和荟萃分析表明，如果无AKI的重度并发症，可采用密切监测结合积极药物治疗的策略。该策略可在AKI激增期间减少对肾脏替代疗法的需求。类似地，流出物流速超过每小时每千克体重20~25 mL的连续性治疗，以及每周3次以上，每次达到充足剂量的间歇性治疗与结局改善并不相关。最后，除极少数情况外，并无证据表明连续性治疗优于间歇性治疗，亦无证据表明后者优于前者，这提示选择具体治疗时，应考虑各医院专业技能和人员配置等因素。为了改进患者监测并确定哪些患者最终需要肾脏替代疗法，我们应制定相应策略。

### 作者信息

Stéphane Gaudry, M.D., Ph.D., Paul M. Palevsky, M.D., and Didier Dreyfuss, M.D.

From INSERM, UMR\_S1155, Common and Rare Kidney Diseases, Hôpital Tenon, Sorbonne Université (S.G., D.D.), and Université de Paris (D.D.), Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, and the Health Care Simulation Center, UFR SMBH, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Bobigny (S.G.), and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Médecine Intensive-Réanimation, Hôpital Louis Mourier, Colombes (D.D.) — all in France; and the Kidney Medicine Section, Medical Service, Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, and the Renal-Electrolyte Division, Department of Medicine, University of Pittsburgh — both in Pittsburgh (P.M.P.). Dr. Dreyfuss can be contacted at didier.dreyfuss@aphp.fr or at Unité INSERM, Common and Rare Kidney Diseases, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France.

### 参考文献

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 2: AKI definition. *Kidney Int Suppl* 2012;2:19–36.
2. Falconi CA, da Cruz Junho CV, Fogaça-Ruiz F, et al. Uremic toxins: an alarming danger concerning the cardiovascular system. *Front Physiol* 2021;12:686249–686249.
3. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1360–1370.
4. Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, McCracken BH. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961;1:129–134.
5. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016;375:122–133.
6. The STARRT-AKI Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med* 2020;383:240–251.
7. Vijayan A, Delos Santos RB, Li T, Goss CW, Palevsky PM. Effect of frequent dialysis on renal recovery: results from the Acute Renal Failure Trial Network study. *Kidney Int Rep* 2017;3:456–463.
8. Teitelbaum I. Peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:1786–1795.
9. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2012;367:2505–2514.
10. Parienti J-J, Thirion M, Mégarbane B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2413–2422.
11. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005;31:189–195.
12. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:666–674.
13. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191–2196.
14. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J* 2002;19:206–209.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 5: dialysis interventions for treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* 2012;2:89–115.
16. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefèvre L, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:1293–1300.
17. Paganini EP, Sandy D, Moreno L, Kozłowski L, Sakai K. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:Suppl 8:32–37.
18. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:197–202.
19. Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128–1155.
20. Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008;21:493–498.
21. Boyer A, Timsit J-F, Klouche K, et al. Aminoglycosides in critically ill septic patients with acute kidney injury receiving intermittent hemodialysis: a multicenter, observational study. *Clin Ther* 2021;43:1125–1131.
22. Dreese F, Li T, Vijayan A. Prolonged intermittent renal replacement therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:195–202.



26. Quenot J-P, Binquet C, Vinsonneau C, et al. Very high volume hemofiltration with the Cascade system in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015;41:2111-2120.
27. Rabinathan K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003773-CD003773.
28. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy study. *Clin Infect Dis* 2021;72:1369-1378.
29. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1629-1639.
30. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N. Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992;38:M654-M657.
31. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995;15:192-200.
32. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, Morton AR. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993;39:M778-M781.
33. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-385.
34. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-1163.
35. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-1637.
36. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-1007.
37. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:610-617.
38. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793-805.
39. Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care* 2017;41:138-144.
40. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16:R197-R197.
41. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-427.
42. 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. *JAMA* 2016;315:2190-2199.
43. Lameire N, Vanmassenhove J. Timing of dialysis in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:4-5.
44. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:31-40.
45. Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG. Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. *Kidney Int* 2012;82:9-18.
46. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:58-62.
47. Wald R, Adhikari NKJ, Smith OM, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88:897-904.
48. Levinsky NG, Alexander EA, Venkatachalam MA. Acute renal failure. In: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The kidney*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1981:1181-1236.
49. Kaplan AA. Renal replacement therapy for acute renal failure. In: Glasscock RJ, ed. *Current therapy in nephrology and hypertension*. 3rd ed. St. Louis: BC Decker, 1992:264-274.
50. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:Suppl 4:S224-S228.
51. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:272-284.
52. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R72-R72.
53. Wang X, Jie Yuan W. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2012;34:396-402.
54. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 2018;379:1431-1442.
55. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2020;395:1506-1515.
56. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49(11):e1063-e1143.
57. 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. *Lancet* 2000;356:26-30.
58. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-310.
59. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-1317.



63. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-1638.
64. Wang Y, Gallagher M, Li Q, et al. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1017-1024.
65. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:R7-R7.
66. Sharma S, Kelly YP, Palevsky PM, Waikar SS. Intensity of renal replacement therapy and duration of mechanical ventilation: secondary analysis of the Acute Renal Failure Trial Network study. *Chest* 2020;158:1473-1481.
67. Murugan R, Balakumar V, Kerti SJ, et al. Net ultrafiltration intensity and mortality in critically ill patients with fluid overload. *Crit Care* 2018;22:223-223.
68. Murugan R, Kerti SJ, Chang C-CH, et al. Association of net ultrafiltration rate with mortality among critically ill adults with acute kidney injury receiving continuous venovenous hemodiafiltration: a secondary analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy trial. *JAMA Netw Open* 2019;2(6):e195418-e195418.
69. Douvris A, Zeid K, Hiremath S, et al. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45:1333-1346.
70. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD005283-CD005283.
71. Itoh S, Susuki C, Tsuji T. Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. *J Biomed Mater Res A* 2006;77:294-303.
72. Benichou N, Gaudry S, Dreyfuss D. The artificial kidney induces acute kidney injury: yes. *Intensive Care Med* 2020;46:513-515.
73. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
74. Legouis D, Galichon P, Bataille A, et al. Rapid occurrence of chronic kidney disease in patients experiencing reversible acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2017;126:39-46.
75. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179-1185.
76. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.