

## 连续性肾脏替代治疗在心力衰竭中的应用

杨璐<sup>1</sup> 周丽华<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010000; <sup>2</sup>内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 内蒙古自治区呼和浩特 010050

通信作者: 周丽华, Email: xiulika@163.com

**【摘要】** 心力衰竭(HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和(或)射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和(或)体循环淤血,器官、组织血流灌注不足为临床表现的一组综合征,主要表现为呼吸困难、体力活动受限和体液潴留。目前 HF 的患病率和住院率呈逐年上升趋势,已成为主要的公共卫生问题之一。HF 的常规治疗方法包括消除诱因、限制液体入量,强心、利尿、扩血管等药物治疗。减少体内水钠潴留,减轻心脏前负荷及调节心脏神经内分泌功能是治疗 HF 的重要组成部分。连续性肾脏替代治疗(CRRT)通过超滤作用清除患者体内多余的水分及调节神经内分泌功能,可有效改善患者的 HF 症状,目前已广泛应用于临床。本文将对 CRRT 在 HF 患者中的应用进行综述,以期更好地指导 CRRT 在 HF 患者中的应用。

**【关键词】** 心力衰竭; 连续性肾脏替代治疗; 应用

**基金项目:** 内蒙古自治区卫生计生科研项目(201703108)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.030

### Application of continuous renal replacement therapy in patients with heart failure Yang Lu<sup>1</sup>, Zhou Lihua<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Zhou Lihua, Email: xiulika@163.com

**【Abstract】** Heart failure (HF) is a variety of structural or functional diseases of the heart that result in impaired ventricular filling and/or ejection. Cardiac output cannot meet the needs of tissue metabolism. Pulmonary circulation or systemic circulation congestion, organ, tissue blood insufficiency as the main clinical manifestations. The main manifestations are dyspnea, limited physical activity, and fluid retention. At present, the prevalence and hospitalization rate of HF are increasing year by year, and it has become a major public health problem. Treatment for HF includes elimination of triggers, fluid restriction, medications to strengthen the heart, diuretic, and dilate blood vessels. Reducing water and sodium retention, alleviating cardiac preload and regulating cardiac neuroendocrine function are important components in the treatment of HF. Continuous renal replacement therapy (CRRT) can effectively improve the symptoms of HF in patients by removing excess water and regulating neuroendocrine function through ultrafiltration, and has been widely used in clinical practice. This article will review the application of CRRT in HF patients, in order to better guide the application of CRRT in HF patients.

**【Key words】** Heart failure; Continuous renal replacement therapy; Application

**Fund program:** Inner Mongolia Health and Family Planning Scientific Research Project (201703108)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.030

心力衰竭(HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和(或)射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和(或)体循环淤血,器官、组织血流灌注不足为临床表现的一组综合征,其患病率随年龄增长而上升。在我国 HF 患病率为 0.9%<sup>[1]</sup>,与欧美国家患病率基本一致。目前除常规治疗如消除诱因、限制液体及钠盐摄入,强心、扩张血管、利尿等药物治疗外,还有非药物治疗如心脏再同步化治疗、连续性肾脏替代治疗(CRRT)、心脏移植、干细胞疗法和基因疗法等。其中 CRRT 是一项长时间、连续的血液净化新技术。是一种持续的水和溶质的清除手段,可以实现医生对患者内环境及液体负荷的精确调控。CRRT 除了用于肾功能衰竭患者外,还用于 HF、炎性介质性疾病、败血症等的治疗。近年来越来越多的应用在心血管领域。CRRT 通过超滤作用清除患者体内多余水分及调节神经内

分泌功能,可有效改善患者的 HF 症状,目前已广泛应用于临床。本文将对 CRRT 在 HF 患者中的应用进行综述。

### 1 CRRT 在 HF 中的应用

有研究表明,在常规治疗基础上联合 CRRT 治疗,可显著改善难治性 HF 患者的心功能指标,降低患者血肌酐(SCr)及脑钠肽水平<sup>[2]</sup>。此外 CRRT 还可以纠正 HF 患者的电解质紊乱<sup>[3]</sup>、减少血清炎症因子水平<sup>[4]</sup>、调节神经内分泌功能<sup>[5]</sup>、降低利尿剂抵抗<sup>[6-7]</sup>,从而改善患者心功能。张颖萍等<sup>[8]</sup>将老年难治性 HF 患者分为接受传统治疗组和传统治疗联合 CRRT 治疗组,证实 CRRT 不仅可以改善老年难治性 HF 患者的心功能,还可以减少或改善肝、肾、肺、脑等多个器官并发症的出现或损伤程度,对多个器官有保护作用。

**1.1 CRRT 治疗 HF 患者的作用机制:** ①持续缓慢地清除水和溶质,对患者循环影响小,血流动力学保持相对稳定<sup>[5]</sup>;

②使肾脏血流增加,肾素血管紧张素醛固酮系统得以改善,从而降低心脏的前后负荷;③纠正酸碱失衡及电解质紊乱,稳定内环境<sup>[9]</sup>;④清除体内的氧自由基、中分子物质、损伤内皮细胞成分及炎性介质<sup>[10]</sup>;⑤CRRT治疗期间可以不限液体入量,为患者提供需要的营养物质,促进机体早日恢复。

**1.2 CRRT 治疗 HF 的适应证:**目前没有证据支持超滤作为 HF 患者的一线治疗。临床大多是在利尿剂发生抵抗时或严重代谢紊乱情况下使用。2018 年我国的 HF 诊断和治疗指南指出:患者有高容量负荷,如肺水肿、严重外周水肿,且存在利尿剂抵抗的患者,可考虑进行超滤治疗;难治性容量负荷过重并出现以下情况时可考虑使用肾脏替代治疗:液体复苏后持续少尿,血钾 $>6.5$  mmol/L, pH $<7.2$ ,血尿素氮 $>25$  mmol/L, SCr $>300$  mmol/L<sup>[11]</sup>。

**1.3 CRRT 治疗 HF 的模式:**CRRT 治疗模式主要包括连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)、连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)、连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)、缓慢连续单纯超滤(SCUF)等模式,临床中最常用的有 CVVH、CVVHD、CVVHDF。CVVHD 采用弥散的原理将小分子有毒物质、代谢物排出体外,如尿素氮和肌酐,常常用于治疗急性肾功能衰竭患者。CVVH 的机制是对流,主要清除中小分子物质、体内多余水分和溶质,更有利于维持患者内环境稳定。CVVHDF 则将血液滤过的对流原理与透析的扩散原理相结合,以增强血液净化和液体清除<sup>[11]</sup>。龙永健等<sup>[12]</sup>将 60 例 HF 合并急性肾损伤(AKI)的患者分为对照组、CVVH 治疗组和 CVVHDF 治疗组,结果显示 HF 合并 AKI 的患者应用 CVVHDF 治疗可以更显著改善左室射血分数,降低患者的尿素氮、SCr 及血清脑钠肽水平。

**1.4 CRRT 治疗 HF 的剂量:**CRRT 的治疗剂量指单位时间内通过超滤作用清除血浆中的溶剂量,也就是超滤率(UFR)。治疗剂量的评估往往局限于测定小溶质清除率,例如尿素的清除率。但危重患者常常涉及液体平衡、酸碱平衡等问题,所以治疗剂量的评估不应该仅限于测定小溶质的清除率,还应该扩大到如液体平衡、酸碱平衡、炎性介质清除等方面。关于 CRRT 治疗剂量问题的探讨大多局限在脓毒症致 AKI 领域,但在 HF 疾病中的 CRRT 治疗剂量问题鲜有涉及。有研究表明,高治疗剂量 $>35$  mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>能更有效地清除炎性介质<sup>[13]</sup>。当 HF 发生时,组织血流灌注不足,引起氧化应激反应,组织释放多种炎性因子引起持续的炎症损伤,炎症损伤可引起血管损伤及痉挛,加重血流动力学紊乱。Ronco 等<sup>[14]</sup>招募了 425 名有 AKI 的重症监护患者,分为第 1 组(UFR 20 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>)、第 2 组(UFR 35 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>)和第 3 组(UFR 45 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>),结果显示第 1 组生存期短于第 2、3 组,第 2、3 组的生存率无显著性差异,得出结论建议 UFR 根据患者体重而定,至少达到 35 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>。赵继翠等<sup>[15]</sup>把 CRRT 治疗慢性 HF 患者随机分为高剂量组

( $>35$  mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>)和低剂量组( $\leq 35$  mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>),高剂量组 CRRT 治疗时间明显延长、工作量增加,且在临床疗效及预后方面均未显示出明显优势,建议针对慢性 HF 患者的 CRRT 治疗剂量选择应 $<35$  mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>。目前认为个体化的 UFR 治疗可能是治疗液体超负荷 HF 患者的适当策略,可以使血流动力学更稳定和对神经内分泌的影响更小<sup>[16]</sup>。

**1.5 CRRT 治疗 HF 的抗凝选择:**CRRT 治疗成功的关键是抗凝,临床常用的抗凝药物有肝素、低分子肝素、阿加曲班、枸橼酸等。研究表明低分子肝素抗凝较肝素抗凝效果更好,可以避免血小板减少的发生,降低出血事件的发生率<sup>[17]</sup>。阿加曲班主要由肝脏代谢,适合于急性肾衰竭而无肝衰竭的患者<sup>[18-19]</sup>。改善全球肾预后组织(KDIGO)指南建议:阿加曲班可用于无严重肝功能衰竭的肝素诱导血小板减少症患者<sup>[20]</sup>。目前临床广泛应用枸橼酸抗凝,一项比较枸橼酸盐与肝素抗凝的荟萃分析显示,枸橼酸在延长管路寿命和降低出血风险方面更有效,特别在 CVVH 和前稀释亚组中,推荐作为需要 CRRT 的危重患者首选抗凝药物<sup>[21]</sup>。该荟萃分析也显示,在成人 AKI 患者中,枸橼酸抗凝组和肝素抗凝组之间死亡率、低钙血症相关不良事件或炎性因子清除方面没有明显差异,即使患者有严重肝功能障碍,枸橼酸抗凝也可以安全使用<sup>[21]</sup>。研究显示,局部枸橼酸抗凝可以安全的用于肝功能衰竭和血风险较高的患者<sup>[22]</sup>。国际指南已建议,如果患者由于其他原因没有抗凝,并且没有枸橼酸盐禁忌证,建议行枸橼酸抗凝<sup>[20]</sup>。还有其他抗凝剂,如前列腺素、磺达肝素、比伐卢定、奈莫司他和达那肝素,主要用于血小板减少的患者,这些抗凝剂临床应用较少。总之,需要正确评估患者的凝血情况,个性化选择抗凝剂治疗,使患者更好地受益于 CRRT。

**1.6 CRRT 治疗 HF 的时机:**在急性 HF 患者中,缺乏关于 CRRT 开始时间的证据,仍需大量实验来解决。欧洲心脏病学会(ESC)的指南建议对利尿剂治疗无效的急性心力衰竭(AHF)患者进行超滤治疗<sup>[23]</sup>,但是目前缺乏利尿剂抵抗的确切定义,所以决定开始超滤的时机没有统一定论。临床中 CRRT 治疗 HF 患者的时机大多是到患者的病情严重恶化,甚至无尿时才考虑应用,但随着 CRRT 技术的改进及越来越多的文献支持,CRRT 可以更早地应用于 HF 的治疗<sup>[24-25]</sup>。赵苗苗和张雪娟<sup>[26]</sup>研究表明,在 HF 合并 AKI 的患者中,早期应用 CRRT 可以更好地改善心功能和肾功能。随着 HF 的进展,利尿剂的治疗效果越来越差,早期超滤可以恢复患者对利尿剂的反应性,不必等到利尿剂治疗无效后再将超滤作为一种补救性治疗措施<sup>[27-28]</sup>。李银等<sup>[29]</sup>对 48 例 HF 患者进行分组,将中心静脉氧饱和度 $\geq 70\%$ 作为早期治疗组,中心静脉氧饱和度 $<70\%$ 作为晚期治疗组,研究显示以中心静脉氧饱和度为切点的早期 CRRT 治疗可以进一步降低治疗强度,减少治疗费用。赵苗苗和张雪娟<sup>[26]</sup>将入科 48 h 内出现少尿但无高血钾及 SCr $<200$   $\mu$ mol/L 作为早期

组,将 $\geq 72$  h 持续少尿,出现高血钾或  $\text{SCr} > 200 \mu\text{mol/L}$  作为晚期组,结果显示早期应用 CRRT 对 HF 合并 AKI 患者进行治疗,可以显著减少血清炎症因子水平,改善心、肾功能,且缩短重症监护病房 (ICU) 住院时间。无论是以何种指标作为 CRRT 开始治疗的时机,现有的一些研究都显示出 HF 患者早期进行 CRRT 治疗的益处。有关 CRRT 的停机时机的研究较少,多数情况下都是临床医师根据患者临床症状、SCr 和尿量来综合判断<sup>[30]</sup>。一项多中心回顾性研究显示,CRRT 停止的有意义变量包括停止时的尿量,SCr 水平及 CRRT 持续时间<sup>[31]</sup>。目前用来判断成功停机的尿量及 SCr 阈值尚无定论,仍需进一步研究。

## 2 总结

CRRT 在 HF 患者中已得到广泛应用,但仍存在许多问题需要去解决,如 CRRT 应用的最佳开始时间、最佳治疗剂量、停机指征及受益人群,目前尚无定论,仍需开展大规模、多中心的随机对照试验 (RCT) 研究。期待 CRRT 在 HF 患者的治疗中得到更广泛应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志 (中英文), 2018, 2 (4): 196–225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [2] 吴海宾,曾汇霞,黄滔. 持续性肾脏替代治疗难治性心衰患者的临床效果及对血肌酐值、B 型利钠肽的影响 [J]. 中国医学创新, 2020, 17 (19): 4–8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.19.002.
- [3] 左丽娅. 心衰合并急性肾衰竭患者连续性血液净化的临床疗效分析 [J]. 当代医学, 2016, 22 (13): 88–89. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.13.059.
- [4] 吴应强,陈小燕,肖雪. 连续性血液净化对多器官功能障碍综合征患者辅助性 T 细胞及炎症因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (3): 306–310. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.012.
- [5] Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DiureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13 (3): 337–346. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq207.
- [6] 刘新叶,杨东伟,李勇,等. 连续性肾脏替代治疗对心力衰竭合并利尿剂抵抗的治疗效果 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45 (11): 59–61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.11.019.
- [7] Hu JY, Wan QL, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of early ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure with volume overload: a prospective, randomized, controlled clinical trial [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20 (1): 447. DOI: 10.1186/s12872-020-01733-5.
- [8] 张颖萍,秦龙. 连续性肾脏替代疗法对老年难治性心衰患者多器官的保护作用 [J]. 实用老年医学, 2016, 30 (2): 114–117. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2016.02.009.
- [9] Peng YZ, Yuan ZQ, Li HB. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis [J]. Burns, 2005, 31 (5): 623–628. DOI: 10.1016/j.burns.2005.02.004.
- [10] 王建文,彭佑铭,刘伏友,等. CRRT 治疗 MODS 患者血清对体外培养血管内皮细胞分泌 TF 及 PAI-1 的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25 (6): 534–536, 539. DOI: 10.3321/j.issn.1007-8738.2009.06.019.
- [11] 刘安平,杨欠,叶鹏,等. 不同血液净化方式治疗多器官功能障碍综合征的临床疗效比较 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (4): 415–418. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.019.
- [12] 龙永健,罗炬辉,苏嘉怡,等. 持续血液净化在心力衰竭合并急性肾损伤患者中的应用及对 LVEF 的影响 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (15): 248–251. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.15.068.
- [13] 吴茂青. 不同持续性肾脏替代疗法治疗剂量对感染性休克患者临床疗效观察 [J]. 智慧健康, 2018, 4 (16): 54–56. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2018.16.023.
- [14] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2.
- [15] 赵继翠,黎敬锋,李银,等. 不同治疗剂量的连续性肾脏替代治疗对慢性心力衰竭患者疗效的影响 [J]. 吉林医学, 2020, 41 (9): 2114–2117. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2020.09.023.
- [16] Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, et al. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure: current status and prospects for further research [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69 (19): 2428–2445. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.528.
- [17] 董小伟,张文贤,刘伯英,等. 不同抗凝方案对急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗中的应用研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46 (9): 1040–1042. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.09.011.
- [18] Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2014, 18 (5): 588. DOI: 10.1186/s13054-014-0588-8.
- [19] 王平,王兵. 阿加曲班与普通肝素抗凝在连续性血液净化中的疗效比较 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (5): 512–514. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.015.
- [20] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120 (4): c179–c184. DOI: 10.1159/000339789.
- [21] Liu C, Mao Z, Kang HJ, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1299-0.
- [22] Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study [J]. Crit Care, 2015, 19: 349. DOI: 10.1186/s13054-015-1066-7.
- [23] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [24] Sharma A, Hermann DD, Mehta RL. Clinical benefit and approach of ultrafiltration in acute heart failure [J]. Cardiology, 2001, 96 (3–4): 144–154. DOI: 10.1159/000047398.
- [25] Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, et al. A novel approach to the treatment of chronic fluid overload with a new plasma separation device [J]. Cardiology, 2001, 96 (3–4): 202–208. DOI: 10.1159/000047405.
- [26] 赵苗苗,张雪娟. 早期持续性肾脏替代对心力衰竭合并急性肾损伤的干预效果 [J]. 实用医药杂志, 2018, 35 (6): 481–483. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2018.06.001.
- [27] Marenzi G, Lauri G, Grazi M, et al. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38 (4): 963–968. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01479-6.
- [28] 万千里,胡静轶,周军,等. 早期超滤对急性失代偿性心力衰竭伴容量超负荷的疗效 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2021, 41 (3): 344–349. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.03.010.
- [29] 李银,黎敬锋,汪菲,等. 不同时机连续性肾脏替代治疗对心力衰竭病人的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42 (7): 941–944. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.07.034.
- [30] 王铁民. 不同连续性血液净化介入时机对老年多脏器衰竭合并急性肾损伤预后的影响 [J]. 中国民康医学, 2018, 30 (6): 53–54. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2018.06.026.
- [31] Katayama S, Uchino S, Uji M, et al. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy [J]. Anaesth Intensive Care, 2016, 44 (4): 453–457. DOI: 10.1177/0310057X1604400401.