

持续性肾脏替代疗法治疗横纹肌溶解征的时机选择

咸宁市中心医院 湖北科技学院附属第一医院 文业 王定森* 陈勇 杜金龙 李星 潘阳 程欣, 咸宁 437100

摘要 目的: 探讨早晚期应用持续性肾脏替代疗法(CRRT)治疗横纹肌溶解征(RM)的临床效果。方法: 回顾性分析 43 例接受 CRRT 治疗的 RM 患者的临床资料, 根据患者发病到开始进行 CRRT 治疗的时间分为早期组和晚期组, 其中早期组 22 例, 发病起至肌酸磷酸激酶(CPK)升高超过 5 万 U/L 或者较入院时升高 3 倍以上时行 CRRT 治疗; 晚期组 21 例, 发病起至出现急性肾损伤(AKI)时行 CRRT 治疗。比较其治疗前、后的血肌红蛋白(Mb)、CPK、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)等指标和急性生理与慢性健康评分(APACHE II)的变化, 探讨应用 CRRT 治疗 RM 的时机及对预后的影响。结果: 早期组的死亡率和平均住院日均明显低于晚期组[9.1% vs 33.3%; (18.5 ± 5.8) d vs (27.8 ± 4.7) d, 均 $P < 0.05$]; 经过 CRRT 治疗后, 早期组血 Mb、CPK、SCr、BUN 等各指标亦明显低于晚期组($P < 0.05$)。结论: 早期 CRRT 治疗 RM 效果更显著。

关键词 横纹肌溶解征; 持续性肾脏替代疗法; 急性肾损伤; 多器官功能障碍综合征

中图分类号 R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190410

Rhabdomyolysis treated by continuous renal replacement therapy in different periods WEN Ye, WANG Ding-miao*, CHEN Yong, DU Jin-long, LI Xing, PAN Yang, CHENG Xin. Xianning Central Hospital, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

Abstract Objective: To study the clinical effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) to treat rhabdomyolysis (RM) during the early and late stages. Methods: Clinical data of 43 patients with RM undergoing CRRT were retrospectively analyzed. According to the time period from the onset of RM to CRRT, the patients were divided into early group (CRRT was given when the CPK went up over 50 000 U or it was 3 times higher than that at admission) ($n = 22$), and late group (CRRT was given when acute kidney injury occurred) ($n = 21$). The changes in Mb, CPK, SCr, and BUN, and APACHE II scores were analyzed before and after CRRT to explore the appropriate opportunity using CRRT for RM. Results: The mortality was significantly lower and the average hospital stay was significantly shorter in the early group than in the late group [9.1% vs. 33.3%; (18.5 ± 5.8) d vs. (27.8 ± 4.7) d]. After the therapy, Mb, CPK, SCr and BUN in the early group were significantly lower than those in the late group ($P < 0.05$). Conclusion: Early CRRT is more effective in treating RM.

Key words Rhabdomyolysis; Continuous renal replacement therapy; Acute kidney injury; Multiple organ dysfunction syndrome

横纹肌溶解征(rhabdomyolysis, RM)是指由物理、化学或中毒性损伤等各种因素引起的横纹肌(骨骼肌)细胞受损、溶解,从而使肌细胞内容物(包括肌红蛋白、肌酸激酶和钾等)释放进入循环系统,进一步引起代谢紊乱和器官功能障碍的临床综合征^[1]。其中约有 15% ~ 40% 患者可继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),持续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)在治疗 RM 过程中发挥重要作用。本文比较早期行 CRRT 治疗与出现急性肾损伤症状后进行 CRRT 治疗的临床效果。

资料与方法

一般资料 选择咸宁市中心医院 2014 年 3 月 ~ 2017 年 10 月接受 CRRT 治疗的 RM 患者 43 例(男 29, 女 14), 年龄 16 ~ 68 岁, 平均年龄(36.7 ± 7.2)岁, 发生 RM 的原因分别为: 毒蕈中毒 22 例, 药物中毒 8 例, 蜂蛰伤 6 例, 挤压伤 2 例, 过度运动 2 例, 电击伤、烧伤、热射病各 1 例。所有患者既往无肾脏病史, 在发生横纹肌溶解前均排除肌肉神经系统疾病和急性心肌梗死病史。根据患者发病到开始进行 CRRT 治疗的时间分为早期组和晚期组, 其中早期组 22 例, 发病起至肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)升高超过 5 万 U/L 或者较入院时

* 通信作者: 王定森, E-mail: wangmiao23235@126.com

升高 3 倍以上时行 CRRT 治疗;晚期组 21 例,发病起至出现 AKI 时行 CRRT 治疗。早、晚期治疗分组情况,见表 1。

诊断标准 RM 诊断标准:①有产生肌红蛋白尿的病因;② CPK 高于正常值的 5 倍(或 $> 1\,000\text{ U/L}$);③尿中发现棕褐色颗粒管型;④尿中肌红蛋白呈阳性。AKI 标准^[2]:①在 48 h 内血清肌酐(SCr)上升 0.3 mg/dL ($\geq 26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$);②已知或假定肾功能损害发生在 7 d 之内,SCr 上升至 $>$ 基础值的 1.5 倍;③尿量 $< 0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,持续 6 h。

临床表现 43 例患者中出现颈肩部及四肢肌肉胀痛或肌无力等肌肉受累的情况有 33 例,出现茶色或酱油色尿的有 28 例,少尿或无尿 5 例,昏迷 4 例,呕血 2 例,全部患者尿肌红蛋白阳性,CPK 明显升高。

治疗 常规治疗:①处理原发病、积极抗感染对症处理;②适当补液,纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱;③静脉滴注 5% 碳酸氢钠,碱化尿液,减轻其对肾脏的损害。CRRT 治疗:采用百特公司生产的金宝 Prismaflex 床旁血液净化机,滤器及管路配套型号为 Prismaflex ST100。血管通路均为临时股静脉穿刺留置单针双腔导管。采用连续静脉-静脉血液透析滤过模式,应用 4% 枸橼酸钠局部抗凝法(成都青山利康公司),置换液也采用成都青山利康公司生产的血液滤过成品置换液,根据患者的情况调整电解质浓度及酸碱度,根据患者全天治疗量、生理需要量及治疗要求脱水量而设定超滤量,血液流量设定 $100\sim 150\text{ mL/min}$,置换液速度设定 $30\sim 35\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,根据外周血、滤器后血气结果酌情调整枸橼酸钠及碳酸氢钠速度。平均每次治疗时间(28.6 ± 6.5)h。

监测指标 监测患者治疗前、后血 CPK、肌红蛋白(Mb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、BUN、SCr、C 反应蛋白(CRP)等指标,并采用急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation,APACHE II 评分)判断患者病情变化。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件,计

量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床转归 22 例早期行 CRRT 治疗组中,1 例广泛面积烧伤患者,最终因多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)导致死亡;另 1 例老年患者(食用毒蘑菇并大量饮酒)多次行 CRRT,治疗未达到理想效果,最后要求出院,列入死亡组;其余 20 例,病情稳定后转入普通病房,继续血液透析及支持等对症治疗,最终治愈出院,死亡率 9.1%。早期组 ICU 住院时间 7~15 d,普通病房住院时间 8~20 d,平均住院日(18.5 ± 5.8)d。

21 例晚期行 CRRT 治疗组中,5 例因弥散性血管内凝血、MODS 等原因导致死亡,2 例放弃治疗出院,归为死亡组,其余 14 例病情稳定后转入普通病房继续治疗,最终治愈出院,死亡率 33.3%。晚期组 ICU 住院时间 10~23 d,普通病房住院时间 15~32 d,平均住院日(32.8 ± 6.7)d。

43 例患者经过 CRRT 首次治疗后,其血 CPK、Mb、BUN、SCr、CRP 等值均较前明显下降(均 $P < 0.05$),其中早期组治疗前各指标均低于晚期组($P < 0.05$),经过首次 CRRT 治疗后,早期组各指标亦明显低于晚期组(均 $P < 0.05$),见表 2。

43 例患者经过 CRRT 首次治疗后,其 APACHE II 评分也均较前明显下降($P < 0.05$),且早期组明显低于晚期组($P < 0.05$),见表 3。

讨 论

RM 是指横纹肌细胞受损后细胞膜的完整性受到破坏,细胞内容物释放入血,进一步导致电解质紊乱和 MODS,死亡率高达 20%^[3],本研究中死亡率 21%(2 + 7/43)与之相符。RM 导致急性肾衰竭(acute renal failure,ARF)的确切机制目前尚不清楚,目前大量研究认为上述释放入血的物质通过肾脏排泄,加重肾脏负担,同时损伤的肌肉组织水肿引起血管内低血容量、肌红蛋白阻塞并损害肾小管、血

表 1 早、晚期 CRRT 患者分组情况

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	体重 (kg)	致病因素(例)					其他(例)		
		男	女			毒草 中毒	药物 中毒	蜂蛰伤	挤压伤	过度 运动	电击伤	烧伤	热射病
早期组	22	15	7	36.7 ± 7.1	62.2 ± 4.2	12	4	3	1	1	0	1	0
晚期组	21	14	7	35.8 ± 7.5	64.3 ± 6.5	10	4	3	1	1	1		1

表 2 43 例患者生化指标变化

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CPK(U/L)		Mb(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
早期组	22	4870.2 $\pm$ 1423.7	345.4 $\pm$ 106.6 *	3287.8 $\pm$ 765.3	213.7 $\pm$ 23.5 *
晚期组	21	28357.5 $\pm$ 2453.2 Δ	1465.4 $\pm$ 535.6 * Δ	4687.3 $\pm$ 867.7 Δ	638.7 $\pm$ 67.5 * Δ

组别	例	ALT(U/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
早期组	22	289.2 $\pm$ 127.6	45.3 $\pm$ 13.6 *	307.6 $\pm$ 135.4	56.8 $\pm$ 21.3 *
晚期组	21	486.4 $\pm$ 156.3 * Δ	132.2 $\pm$ 89.5 * Δ	468.7 $\pm$ 142.5 Δ	147.5 $\pm$ 78.6 * Δ

组别	例	BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
早期组	22	14.7 $\pm$ 2.8	5.4 $\pm$ 1.8 *	213.7 $\pm$ 67.4	86.8 $\pm$ 32.3 *	18.8 $\pm$ 3.6	10.2 $\pm$ 1.8 *
晚期组	21	28.5 $\pm$ 3.7 Δ	16.3 $\pm$ 4.2 * Δ	835.3 $\pm$ 217.6 Δ	417.6 $\pm$ 87.2 * Δ	33.5 $\pm$ 8.7 Δ	18.6 $\pm$ 5.2 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与早期组同时间比较, $\Delta P < 0.05$ 表 3 43 例患者 APACHE II 评分变化 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后
早期组	22	24.7 $\pm$ 3.6	13.4 $\pm$ 4.2 *
晚期组	21	32.4 $\pm$ 4.5	22.7 $\pm$ 3.3 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与早期组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

管活性物质引起肾脏缺血和肾小球滤过率下降等都是引起 AKI 发生的因素^[4,5]。RM 的病因很多,任何原因引起的横纹肌细胞坏死均可导致 RM 的发生,国外有学者在有关 RM 的综述中表明获得性病因已达 190 余种,Torres 等^[6,7]也报道其病因有创伤性和非创伤性,创伤性如挤压综合征、过度运动等,非创伤性如酒精戒断综合征、肌肉缺氧、遗传缺陷、感染、机体温度改变、代谢和电解质紊乱、药物和中毒、特发性等。最近也有食用小龙虾所致 RM 的报道^[8]。因其病因多样,其临床表现也无特异性。当大量横纹肌被破坏溶解时,超过肾阈值,可出现大量的肌红蛋白尿,表现为茶色或酱油色尿,严重者可出现急性心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征、消化道出血、代谢性酸中毒、低血容量性休克、ARF、肝损害、弥散慢血管内凝血、间隔综合征等多器官功能衰竭。创伤导致的横纹肌溶解在临床容易早发现、早诊断,但非创伤性因素导致的 RM 往往不易发现,容易忽略。然而,导致 RM 发生的非创伤因素发病率往往数倍于创伤性因素,并且与年龄和性别无明显相关性。本研究中,非创伤因素 39 例,创伤因素 4 例,男女比 29:14,年龄为 16~68 岁,均符合相关报道。临床实际中也证实大部分 RM 患者都是因其并发症而就医。RM 在临床上并不少见,病情轻重缓急不一,我们要加强对疾病的认识,尽量做到早发现、早治疗,提高治愈率。

对于 RM 的治疗,除了常规病因处理、静脉补

液、纠正电解质紊乱、碱化尿液外,CRRT 作为一种新型肾脏替代疗法,明显优于传统的血液滤过,目前已广泛应用于临床^[9]。

近年来,对于何时开始 CRRT 治疗的时机研究也逐渐增多,同时也存在争议。不少临床医生认为在保守治疗无效,出现严重电解质紊乱、AKI 时才可以进行 CRRT,然而,这种标准对于单纯 AKI 可能是合理的,但是 RM 所致肾衰竭不仅仅是单纯 AKI,往往伴发 MODS^[10]。Jeffrey 等^[11]研究称目前 CRRT 已成为治疗 MODS、全身炎症反应综合征、RM、顽固性充血性心力衰竭、肝性脑病、脑水肿、急性呼吸窘迫综合征、重症急性胰腺炎等重症非肾脏疾病的主要方法。RM 病理复杂,其释放入血的 Mb 是一种低分子量亚铁血红素蛋白,相对分子量 17 000,它一方面堵塞肾小管,另一方面诱发 OH-自由基形成造成肾小管氧化损伤;Huerta-Alardin 等^[12]研究表明横纹肌溶解过程可产生可溶性炎症介质(细胞因子、趋化因子、补体活化成分等),炎症介质参与病理过程引发 MODS,ARF 是 RM 最常见并发症,MODS 是 RM 死亡的最主要原因。因此,早期行 CRRT 治疗,通过膜滤过或吸附方式清除体内异常增高的 Mb 和可溶性介质,阻断连锁反应,可防止 RM 所致的 MODS 进展,提高治愈率。于颖等^[13]证实,在 RM 早期即进行 CRRT 治疗,血中肌酐和尿素水平明显降低,对病情的改善有着非常重要的作用。陈大鹏等^[14]研究也表明,及早进行血液净化是抢救 RM 患者成功的关键,越晚治疗越加大患者生命危险。然而,也有部分研究表明,早期开始 CRRT 不能改善患者预后,反而会使患者承担不必要的血液净化风险,比如治疗药物丢失、导管相关性感染等,这些不良事件的发生可能会延迟肾功能恢复,降低生存率。

本研究早期治疗组死亡率明显低于晚期治疗组,首次治疗后早期组 CPK、Mb、肝肾功能等指标下降也明显优于晚期组。与 Karvellas 等^[15]关于近年来 15 项 CRRT 治疗时机的荟萃分析显示结果相一致。

综上, RM 临床表现不一, 我们应尽早发现、早诊断, 早期应用 CRRT 治疗, 不仅阻断向 AKI 或 MODS 的进展、缩短住院时间减少费用, 更能提高治愈率, 值得临床推广应用。

参考文献

- Reeder BJ, Grey M, Silaghi-Dumitrescu RL, et al. Tyrosine residues as redox cofactors in human hemoglobin: Implications for engineering non-toxic blood substitutes[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45):30780-30787.
- Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5):649-672.
- Gonzalez-sanchez MI, Manjabacas MC, Garcia-carmona F, et al. Mechanism of acetaminophen oxidation by the peroxidase-like activity of methemoglobin[J]. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22(11):1841-1850.
- Olazo E, Rivera F, Ferreras I. Massive hypercalcaemia in rhabdomyolysis associated with acute renal failure[J]. *Nefrologia*, 2012, 32(5):690-692.
- Lau SY, Yong TY. Rhabdomyolysis in acute primary adrenal insufficiency complicated by severe hyponatraemia[J]. *Intern Med*, 2012, 51(17):2371-2374.
- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogene-

- sis, diagnosis, and treatment[J]. *Ochsner J*, 2015, 15(1):58-69.
- Kim J, Lee J, Kim S, et al. Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: a literature-view[J]. *J Sport Health Sci*, 2016, 5(4):324-333.
- 陈旭峰, 黄培培, 张劲松, 等. 小龙虾致横纹肌溶解症 197 例临床分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(12):1269-1272.
- Zeng X, Zhang L, Wu T, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 15(6):CD008566.
- 赵平, 郑瑞强. 连续性肾脏替代治疗严重感染所致急性肾损伤的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, (2):118-120.
- Jeffrey JC, Wayne SM, Kyle M, et al. Therapeutic drug monitoring of continuous-infusion acyclovir for disseminated herpes simplex virus infection in a neonate receiving concurrent extracorporeal life support and continuous renal replacement therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(2):229-233.
- Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: rhabdomyolysis-an overview for clinicians[J]. *Crit care*, 2005, 9(2):158-169.
- 于颖, 孟建中, 王素霞. CRRT 抢救重症横纹肌溶解症致急性肾功能衰竭(附 3 例报告)[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(3):465-467.
- 陈大鹏, 李文歌. 连续性肾脏替代治疗临床应用的时机[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(4):221-223.
- 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[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):1-10.

(2018-09-01 收稿 2018-11-07 修回)

(上接第 294 页)

- 中华医学会结核病学分会临床检验专业委员会. 结核病病原学分子诊断专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(9):688-695.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2):e1-e33.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization. 2018. 1-162.
- Shi XC, Liu XQ, Zhou BT, et al. Major causes of fever for unknown origin from Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:808-812.
- Tan Y, Liu X, Shi X. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown origin: a retrospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):198-204.
- Takwoingi Y, Whitworth H, Rees-Roberts M, et al. Interferon gamma release assays for diagnostic evaluation of active tuberculosis (IDEA): test accuracy study and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23(23):1-152.
- Whitworth HS, Badhan A, Boakye AA, et al. Clinical utility of existing and second-generation interferon- γ release assays for diagnostic evaluation of tuberculosis: an observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(2):193-202.
- Chin-Chung Shu, Vin-Cent Wu, Feng-Jung Yang, et al. Predictors and prevalence of latent tuberculosis infection in patients receiving long-term hemodialysis and peritoneal dialysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42592-e42597.
- Hakimian S, Popov Y, Rupawala AH, et al. The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor

- initiation[J]. *Biologics*, 2018, 12(1):61-67.
- Kaur M, Singapura P, Kalakota N, et al. Factors that contribute to indeterminate results from the QuantiFERON-TB gold in-tube test in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(10):1616-1621.
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with mycobacterium tuberculosis: a prospective study[J]. *Lancet*, 2006, 367(9519):1328-1334.
- Shin HJ, Kim TO, Oh HJ, et al. Impact of diabetes mellitus on indeterminate results of the QuantiFERON TB gold In-tube test: a propensity score matching analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181887-e0181897.
- Lange B, Vavra M, Kern WV, et al. Indeterminate results of a tuberculosis-specific interferon-gamma release assay in immunocompromised patients[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(5):1179-1182.
- Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of QuantiFERON-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(12):2797-2801.
- Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Meta-Analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57:1366-1372.
- Kiwon Cho, Eunha Cho, Soohoon Kwon, et al. Factors associated with indeterminate and false negative results of QuantiFERON-TB gold In-tube test in active tuberculosis[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2012, 72(5):416-425.

(2019-04-04 收稿 2019-07-01 修回)