

## 从急性肾衰竭到急性肾损伤

席修明

早在古希腊时代,医学研究者就已经对肾脏疾病有所认识。作为临床肾病学奠基人,希波克拉底曾经这样描述:“尿液表面出现泡沫可以表明肾脏疾病的发生和迁延。”这可能是关于肾脏疾病最早的临床记录。在 20 世纪的两次世界大战中,大量伤员死于休克后的肾衰竭,而当时将这种疾病描述为“战争性肾炎”。直到 1951 年,急性肾衰竭(ARF)这一名称才首次出现在 Smith 所编写的教科书中,他从生理学、病理学和临床方面对其进行了全面描述并提出了治疗原则<sup>[1]</sup>。直至 2002 年,一个由肾脏科与危重症医师组成的团体——“急性透析质量指导组”(ADQI)建议使用急性肾损伤(AKI)代替 ARF,这样就把轻度的急性肾功能减低也包含其中,更加有利于早期诊断和干预<sup>[2]</sup>。无论称谓如何变迁,ARF 的主要临床特点仍然是肾小球滤过率(GFR)下降,以及由此导致的代谢产物潴留、水和电解质及酸碱平衡紊乱等一系列病理生理改变,并伴随着血液中某些反映肾功能的标志物如血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)等明显升高。

### 1 病因与分类

按照导致肾衰竭的病因,临床上将其分类为肾前性、肾性(急性肾小管坏死,即 ATN)和肾后性肾衰竭。肾前性肾衰竭多是由于出血、休克和严重感染等原因引起的肾血液灌注不足,是机体对肾脏低灌注的功能性反应,这种情况下肾脏的组织结构是正常的。肾性肾衰竭是由肾实质的血管、肾小球、肾小管和肾间质等组织缺血或中毒损伤造成的。肾后性肾衰竭是尿路梗阻导致肾小囊压力升高影响肾小球滤过造成的。一般而言,肾前性和肾后性肾衰竭在病因去除后 1~2 d 肾功能可以完全恢复。

### 2 诊断

ARF 常用诊断标准为 SCr 升高超过基础值 44.2  $\mu\text{mol/L}$ , 肌酐清除率(CCr)计算值降低 50%,或需要血液透析。ARF 可以有少尿(24 h 尿量 < 400 ml),也可以没有少尿<sup>[3]</sup>。长期以来全球都采用 SCr 和尿量作为判断肾小球滤过功能的指标,但临床诊断标准却难以达成共识。据 ADQI 的报告,2002 年发表的医学论文中使用不同的 ARF 诊断标准超过 35 个<sup>[4]</sup>。这些诊断标准涵盖了从轻到重不同程度的肾损伤,而使用不同的标准得到的 ARF 发病率为 1%~25%,病死率为 15%~60%<sup>[5-7]</sup>,造成不同研究 ARF 的发病率和病死率有很大差异,给 ARF 的流行病学研究带来很多问题,也难以指导临床进行肾脏替代治疗。因此,肾病学和重症医学的部分专家提出,必须建立统一的诊断标准,并提出肾衰竭是一个从轻到重的过程,应当分期或分级诊断,分级概念至少应包括:肾损伤的程度、损伤的时间、损伤前是否有肾功能障碍<sup>[8]</sup>。2002 年 ADQI 根据上述想法提出了新的诊断标准,建议将 ARF 更名为 AKI,并将其分为危险(Risk)、损伤(Injury)、衰

竭(Failure)、功能丧失(Loss)和终末期肾病(ESKD),也称为“RIFLE”分级。前 3 级是根据 SCr 升高和尿量减少程度决定的,后 2 级是由肾脏替代治疗时间决定的<sup>[2]</sup>。近期另一个国际多学科专家组成的学术组织——“急性肾损伤网”(AKIN)提出了新的分级标准,他们将 AKI 分为 3 级,大体相当于 RIFLE 分级的前 3 级,取消了以转归为标准后的 2 级<sup>[9]</sup>。AKIN 第一期将 SCr 绝对值升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/dl) 的轻度肾损伤也纳入分级,并将诊断 AKI 的时间范围限定在 48 h 内。RIFLE 和 AKIN 的分级诊断体系不仅方便了临床诊断,也为研究提供了依据,研究者可以对人群进行交叉对照研究。最近的流行病学研究证明, RIFLE 和 AKIN 对 ARF 的诊断结果并无明显差异<sup>[10-11]</sup>。AKI 传统的诊断工具是 SCr、尿量和其他相关资料,如病史、物理检查、肾脏超声、钠排泄分数(FENa)、尿素排泄分数、BUN、尿显微镜检查等。这些方法目前仍然是重症监护病房(ICU)临床诊断的基础。必须指出,使用 SCr 判断 GFR 的可靠性并不确定,特别是危重症患者机体很少处于稳定状态,因此 SCr 的变异很大。另外,某些药物如西咪替丁可以减少 SCr 的排泄,此时 SCr 的升高并不反映 GFR 的降低。此外,SCr 判断肾功能障碍的敏感性不够,当 GFR 下降 50% 时,SCr 仅升高 88.4  $\mu\text{mol/L}$  左右,这样就不能用 SCr 实时准确地评估 GFR。而且,尽管 SCr 和尿量的异常能够反映肾功能的异常,但不是诊断肾脏病理改变的依据,而某些肾脏病理改变,如肾小球肾炎,并不一定影响肾功能。

从肾前性氮质血症到肾小管坏死是一个连续的过程,在临床上对二者进行区分非常重要,但也十分困难。常用的方法是计算 FENa 和尿显微镜检查。FENa < 1% 提示为肾前性肾衰竭, FENa > 2% 提示为肾性肾衰竭。ATN 时可出现颗粒管型和肾小管上皮细胞管型,尿沉渣检查也可帮助区别肾前性氮质血症和 ATN。但 FENa 和尿显微镜检查并不是 ARF 早期诊断的指标。肾前性肾衰竭常常需要在快速扩容后根据患者的反应才能做出诊断,仍然是回顾性的诊断。AKI 早期诊断的想法应当是在没有出现肾功能障碍前发现肾脏的病理改变。由于传统的诊断工具存在明显缺陷,因此需要积极地寻找新的、敏感性与特异性较高的 AKI 生物学标志物。

### 3 流行病学

多数流行病学的调查表明,社区获得性 AKI 和医院获得性 AKI 的发病率明显增加,合并 AKI 的住院患者病死率、住院时间和医疗费用明显高于未合并 AKI 的患者。1983 年 Hou 等<sup>[12]</sup>发表了第一篇前瞻性队列研究,高危人群入选标准为:入院时 SCr < 168.0  $\mu\text{mol/L}$  (1.9 mg/dl), SCr 增加 > 44.2  $\mu\text{mol/L}$  (0.5 mg/dl);或入院时 SCr 176.8 ~ 433.2  $\mu\text{mol/L}$  (2.0 ~ 4.9 mg/dl), SCr 增加 > 88.4  $\mu\text{mol/L}$  (1.0 mg/dl);或入院时 SCr > 442.0  $\mu\text{mol/L}$  (5.0 mg/dl), SCr 增加 > 132.6  $\mu\text{mol/L}$  (1.5 mg/dl);共有 2 216 例患者,

其中 4.9% 符合肾功能不全诊断标准, 医院获得性肾功能不全的主要原因是肾灌注降低(42%)、大手术(18%)、使用造影剂(12%)和氨基糖苷类抗生素(7%), 医院病死率 32%; 而病死率与 SCr 升高和少尿相关。Hsu 等<sup>[13]</sup>报道, 1996 年美国未透析患者的社区获得性 ARF 年发病率为 322.7/10 万, 而到 2003 年增加到 522.4/10 万。在不同的诊断标准情况下, 医院获得性 ARF 的发病率约为 7%, 危重症患者可达 36%~67%<sup>[3,5,7,12,14]</sup>。Liagos 等<sup>[14]</sup>对 2001 年美国住院患者 ARF 的情况进行了流行病学调查, 发现 ARF 的发病率 1.92%, 危险因素包括年龄、男性、种族(黑人)、慢性肾病、充血性心力衰竭、慢性肺病、全身性感染和心脏手术, 死亡风险明显增加[相对危险度( $RR$ )=4.1], 住院时间明显延长。2007 年 Bagshaw 等<sup>[15]</sup>报道, 在对 1996 年至 2005 年澳大利亚和新西兰 20 个 ICU 的危重症患者进行回顾性调查发现, 以  $SCr > 133 \mu\text{mol/L}$ , 24 h 尿量  $< 410 \text{ ml}$  为诊断标准, AKI 的发病率为 5.2%。同年 Ali 等<sup>[16]</sup>报道了苏格兰 AKI 的流行病学调查结果, 他们选择了人口约 52.339 万的 Grampain 地区 3 家医院 6 个月的住院资料, 采用 RIFLE 诊断标准, AKI 的发病率为 2 147/100 万, 其中全身性感染是主要危险因素; 同时研究发现, RIFLE 分级与预测肾功能是否恢复, 以及是否需要肾脏替代治疗、患者住院时间、患者病死率有良好的相关性。2007 年, 英国和德国 22 个 ICU 同样采用 RIFLE 分级诊断标准, 统计得到的 AKI 发病率为 35.8%, 其中危险期为 17.2%, 损伤期为 11.0%, 衰竭期为 7.6%<sup>[17]</sup>。2008 年 Ricci 等<sup>[18]</sup>发表的荟萃分析中收集了 2004 年至 2007 年的 24 项研究, 共有 7.1 万例 AKI 患者使用了 RIFLE 分级诊断, 结果显示, 与无 AKI 患者相比, AKI 患者的死亡风险随分级而增加(危险期  $RR = 2.40$ , 损伤期  $RR = 4.15$ , 衰竭期  $RR = 6.37$ ,  $P < 0.0001$ ), 作者认为, RIFLE 是一个简单、便捷的临床 AKI 诊断分级工具, 可用来判断预后。

#### 4 结论

AKI 在 ICU 中最常见, 肾功能轻微改变就可影响住院患者短期和长期预后, 从 ARF 到 AKI 称谓的变化, 反映了人们对其认识的改变, 它像全身性感染、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)一样, 从危险因素到损伤, 从损伤到衰竭或恢复, 有着一个明确的由轻到重的病理生理过程。若能早期诊断和干预, 特别是发现开始肾脏替代治疗的早期指标, 将有助于提高 AKI 患者的生存率。RIFLE 和 AKIN 的分级诊断方法为我们提供了 ARF 相对统一的诊断标准。研究显示, RIFLE 的分级与患者疾病的严重程度、肾脏替代治疗比例和患者的病死率有良好的相关性, 这为今后的临床工作和科学研究奠定了基础。但是新的诊断标准仍存在一些问题, SCr 和尿量受多种因素的影响, 特别是 ICU 的危重症患者, 如营养状况、肝功能、血容量和使用利尿剂等。使用某些公式, 如用改良的肾脏疾病饮食(MDRD)计算患者既往 SCr 值与实测值会有明显的差异, 这样就无法准确计算 SCr 升高的绝对值和比例<sup>[19]</sup>。因此, 单纯依靠 SCr 和尿量作为判断肾功能或 GFR 的状况是无法对 AKI 进行早期诊断的, 需要寻找更为敏感的生物标志物。目前我国尚未形成统一的 AKI 临床诊断标准, 这需要多学科间的积极合作,

尽快建立与国际接轨的诊断标准, 必将大大提高 AKI 的诊断与治疗水平。

#### 参考文献

- [1] Smith HJ. The Kidney: structure and function in health and disease. London: Oxford University Press, 1964.
- [2] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs; the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care, 2004, 8: R204-212.
- [3] Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. Chest, 2005, 128: 2847-2863.
- [4] Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? Crit Care Med, 2008, 36: S146-151.
- [5] Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Kidney Int, 1996, 50: 811-818.
- [6] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. Crit Care Med, 1996, 24: 192-198.
- [7] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA, 2005, 294: 813-818.
- [8] Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. Intensive Care Med, 2001, 27: 1685-1688.
- [9] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care, 2007, 11: R31.
- [10] Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. Crit Care, 2008, 12: R110.
- [11] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23: 1569-1574.
- [12] Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med, 1983, 74: 243-248.
- [13] Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. Kidney Int, 2007, 72: 208-212.
- [14] Liagos O, Wald R, O'Bell JW, et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1: 43-51.
- [15] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. Crit Care, 2007, 11: R68.
- [16] Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol, 2007, 18: 1292-1298.
- [17] Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. Crit Care Med, 2007, 35: 1837-1843.
- [18] Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. Kidney Int, 2008, 73: 538-546.
- [19] Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24: 2739-2744.

(收稿日期: 2010-07-21)

(本文编辑: 李银平)