

与全身性感染相关急性肾损伤的诊断与治疗

杜斌 胡小芸

全身性感染是重症监护病房(ICU)的常见临床综合征,常导致多器官功能衰竭。急性肾损伤(AKI)是全身性感染最常见的并发症之一。研究表明,严重全身性感染和感染性休克患者 AKI 的罹患率分别为 19% 和 51%^[1]。肾脏支持治疗的开始与结束研究(BEST-kidney 研究)报道,全身性感染是 ICU 患者发生 AKI 的最常见原因(约占 47.5%)^[2]。近期研究表明,与其他病因相比,感染相关 AKI 的发病机制有所不同,病情进展更迅速,肾脏损害更严重,ICU 病死率更高^[2]。现对近年来感染相关 AKI 的诊断和治疗进展进行总结。

1 定义和诊断

目前,全身性感染的定义和诊断标准普遍采用 1992 年美国胸科医师协会和危重病医学会制定的共识标准^[3]。2004 年 Bellomo 等^[4]提出了 AKI 的 RIFLE 分级标准,2007 年 Mehta 等^[5]又提出了急性肾损伤网络(AKIN)标准,将 AKI 定义为 48 h 内肾功能突然恶化,表现为血肌酐(SCr)升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl) 或 $\geq 50\%$;或连续 6 h 尿量减少 ($< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。基于上述标准,全身性感染相关 AKI 定义为:①同时满足全身性感染和 RIFLE 或 AKIN 分级标准;②除外其他可以导致 AKI 的原因(如造影剂、肾毒性药物等)^[6]。

ICU 患者中 15%~20% 罹患感染相关 AKI^[6]。RIFLE 分级越严重,病死率越高。研究表明,感染相关 AKI 患者中,危险、损伤和衰竭分别占 38.5%、38.8% 和 22.7%,ICU 总病死率为 19.8%,是单纯 AKI 的 1.6 倍,是单纯全身性感染的 3.07 倍^[7]。

根据 RIFLE 分级标准,SCr 轻度升高或尿量减少即可诊断 AKI。然而,SCr 升高并非肾脏损害的早期表现,此时往往提示部分干预措施已经错过了最佳治疗时间窗。在感染相关 AKI,反映肾脏功能的传统指标(包括尿常规、SCr、尿素氮(BUN)以及肾小管功能检查)对于早期诊断、指导治疗以及预后判断并无价值。研究发现,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)与早期 AKI 具有较好的相关性。动物实验证实,肾脏损害发生 2 h 后,血浆和尿中 NGAL 水平开始升高,且与损伤严重程度相关^[8]。尽管尚缺乏大规模临床试验证实,但 NGAL 有可能成为 AKI 的早期生物学标志物。

2 发病机制

由于 ICU 患者的病情通常不允许进行肾活检,因此有关感染相关 AKI 的研究多根据尿量及尿成分分析等间接手段做出推断,而 AKI 动物模型也大多采用缺血/再灌注损伤或药物损伤模型。而近期研究表明,全身感染时 AKI 具有特殊的病理生理学表现^[6]。

肾缺血是低动力休克时 AKI 的重要原因。与此不同,感

染性休克多表现为高动力休克,心排血量(CO)正常甚至升高。肾血管阻力显著降低,肾脏血流(RBF)相应增加,且与 CO 相关。此时,肾小球滤过率(GFR)显著下降,SCr 水平升高。在休克恢复期,CO 降低,RBF 减少,肾脏功能逐渐恢复。这说明在感染最初的 24~48 h,肾血管张力的变化可能降低肾小球滤过压,从而导致 AKI,而肾缺血并非感染相关 AKI 的发病机制。Brenner 等^[9]亦通过经皮肾静脉热稀释技术证实,全身性感染患者即使 RBF 正常也会发生 AKI。因此,充血性 AKI 可能是全身性感染的独特病理生理学表现。

但是,肾脏的血流动力学改变并不能完全解释感染相关 AKI 的发病过程。非血流动力学损伤因素主要包括免疫学损伤和毒素损伤,如炎症细胞因子、花生四烯酸代谢产物、血管活性物质及血栓素等。

3 肾脏保护策略及 AKI 的预防

很多情况下,肾脏损害较全身性感染征象出现更早。因此,对于感染相关 AKI,尽管许多肾保护药物及措施已用于高危患者,但研究并未证实其保护或预防作用。

如前所述,缺血性损伤可能并非感染相关 AKI 的主要原因。但在感染性休克时,相对循环容量不足、CO 降低和低血压都会减少 RBF,故保证肾脏有效灌注仍是肾脏保护的重要措施。此时,在早期充分液体复苏的前提下,加用血管活性药物是保持靶器官有效灌注的基本原则。在肾脏保护方面,液体复苏的时机以及液体选择也十分重要。严重全身性感染的容量替代与胰岛素治疗结果研究(VISEP 研究)发现,与明胶相比,羟乙基淀粉会增加急性肾衰竭的风险^[10]。然而,羟乙基淀粉的种类和分子质量各不相同,上述结果是否能够推广到所有羟乙基淀粉制剂尚需进一步验证。白蛋白在液体复苏中的作用仍然存在争议。生理盐水与白蛋白评估研究(SAFE 研究)发现,与晶体液相比,白蛋白用于液体复苏虽然没有额外获益,但也没有额外的风险^[11]。

除维持循环容量外,对于感染性休克,及时应用升压药物维持灌注压同样重要。研究表明,去甲肾上腺素在改善血流动力学的同时,能够增加尿量,改善肾脏功能。此外,在感染性休克,大量炎症介质能够降低血管内皮对儿茶酚胺的敏感性。因此,有研究尝试联合应用血管加压素与儿茶酚胺,但并没有发现这一治疗对预后或 AKI 的有益作用。

严格血糖控制的措施自从提出后即饱受争议。van den Berghe 等^[12-13]的研究表明,严格控制血糖能够降低 AKI 发生率,这可能与胰岛素自身的抗炎及抗凋亡作用有关。然而,上述研究中血行感染比例不足 10%。而针对全身性感染的使用血糖控制方案维持正常血糖评估危重病患者存活率研究(NICE-SUGAR 研究)并未发现严格血糖控制对 AKI 的有益作用,反而显著增加低血糖的风险^[14]。

动物实验表明,对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)采用大潮气量通气可增加小肠及肾脏上皮细胞凋亡,提示保护性肺通气策略可能具有肾脏保护作用^[15]。因此,指南推荐对全身

性感染患者也应采取小潮气量通气策略,但是否能够降低 AKI 的发生率,尚缺乏临床研究的支持。

4 药物治疗

利尿剂对于 AKI 的治疗作用尚存在争议。至今尚无大规模临床试验证实利尿剂可以改善 AKI 病死率或加速肾功能恢复,但临床仍普遍应用利尿剂治疗 AKI。小剂量多巴胺虽长期用于 AKI 的预防和治疗,但其疗效并未得到临床研究的证实。

非诺多泮是一种多巴胺受体激动剂,除具有升压作用外,还可预防肾脏损害。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)抑制剂是一种抗凋亡剂,动物实验证实其能够预防感染相关的心肌损伤。但目前仅有体外研究发现,caspase-8 抑制剂能够阻断鼠肾小管上皮细胞的凋亡,但动物实验提示其有增加肾衰竭风险,推测可能与抑制 caspase 后氧自由基的过度产生有关。此外,内源性磷脂生长因子的抗凋亡作用也在研究中^[16]。

5 连续性肾脏替代治疗(CRRT)

研究已发现,CRRT 能够通过清除炎症介质改善感染性休克患者的呼吸功能^[17]。2000 年 Ronco 等^[18]发现,增加 CRRT 治疗剂量可以改善急性肾衰竭的病死率。部分研究者认为,除肾功能支持外,CRRT 具有免疫调节作用。然而,对于感染相关 AKI 进行 CRRT 的时机和剂量并未达成共识。

由于传统血液透析不能清除炎症介质,对于血流动力学稳定的患者,越来越多的研究倾向于采用高容量 CRRT。高容量 CRRT 指溶质清除率超过 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,旨在清除包括炎症介质在内的中分子物质。研究发现,难治性感染性休克患者采用短时间高容量血液滤过(35 L/4 h)可改善血流动力学^[19],但尚需大规模临床试验证实。高容量 CRRT 对感染相关 AKI 的作用尚有争议。

此外,血液吸附、血液灌流和血浆置换对感染性休克的作用尚有待研究。对于感染性休克,采用含多黏菌素 B 的滤器进行血液吸附治疗,能够升高血压,降低多巴胺剂量,并改善氧合^[20-21]。

6 结论

尽管全身性感染相关 AKI 的发生非常普遍,但其预防和治疗措施非常有限,且缺乏大规模随机对照临床研究的证实。有理由相信,随着对 AKI 认识的不断深入,早期发现和诊断感染相关 AKI 有可能改善此类患者的预后。

参考文献

- [1] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA*, 1995, 273; 117-123.
- [2] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2; 431-439.
- [3] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, 101; 1644-1655.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*, 2008, 36; S198-203.
- [7] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*, 2008, 12; R47.
- [8] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14; 2534-2543.
- [9] Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermolution renal vein catheter. *Chest*, 1990, 98; 170-179.
- [10] Bagshaw SM, Bellomo R. Fluid resuscitation and the septic kidney. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12; 527-530.
- [11] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004, 350; 2247-2256.
- [12] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345; 1359-1367.
- [13] van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006, 354; 449-461.
- [14] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360; 1283-1297.
- [15] Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 2003, 289; 2104-2112.
- [16] Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, et al. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3; 531-544.
- [17] Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, et al. Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis, preliminary report. *Crit Care Med*, 1984, 12; 997-1000.
- [18] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, 2000, 356; 26-30.
- [19] Honoré PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med*, 2000, 28; 3581-3587.
- [20] Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care*, 2007, 11; R47.
- [21] Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301; 2445-2452.

(收稿日期: 2010-09-02)

(本文编辑: 李银平)