

• 综述 •

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

赵平, 郑瑞强

(扬州大学临床医学院 江苏省苏北人民医院 ICU, 江苏 扬州 225001)

严重感染和感染性休克是急性肾损伤 (AKI) 的最常见发病原因之一,在重症监护病房 (ICU) 内有 50% 以上的 AKI 患者是由于重症感染导致的^[1]; AKI 发生后,又会促进和加重其他器官的损伤,导致多器官功能障碍综合征 (MODS),增加病死率,严重感染所致 AKI 的病死率明显高于其他原因所致 AKI 的病死率。连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 可连续、缓慢清除体内水和溶质,是肾脏疾病的重要治疗手段之一,连续性静-静脉血液滤过 (CVVH) 更是在 ICU 内广泛应用。一些小规模的研究表明,CRRT 治疗严重感染所致 AKI 可能有效,并在 CRRT 治疗流量、治疗时机、治疗模式以及设备本身等方面取得了进一步的研究成果。但迄今为止尚无研究表明 CVVH 及其衍生的相关技术是感染性休克合并 AKI 的代表性治疗。本研究主要对 CRRT 治疗严重感染所致 AKI 的研究进展进行阐述。

1 脓毒性 AKI 的病理生理机制

严重感染、感染性休克除了经典的炎症介质及免疫细胞损伤所致的 AKI 机制外,在病理生理方面的机制上也具有特殊的表现。

1.1 严重感染时肾小球滤过率 (GFR) 下降:严重感染所致 AKI 发生血流动力学变化具有独特病理生理表现。理论上讲,严重感染、感染性休克为高排低阻型血流动力学表现,但由于严重感染患者的肾脏血流变化非常复杂,并且难以持续监测,因此比较依赖于动物实验。大部分的动物实验研究表明,严重感染导致的 AKI 发生主要是由于肾脏组织的缺血/再灌注 (I/R) 损伤,而那些动物模型并没有完全表现出上述典型的血流动力学改变^[2-3];甚至在一些实验中,通过注射一定量的内毒素,在发生休克的早期阶段肾脏血流明显下降,肾小球滤过压下降^[4-5]。另一项感染性休克液体复苏后的动物模型表明,心排血量正常或增加,肾脏血流量显著增加,但仍不可避免发生 AKI,监测结果显示,其机制与肾脏血管的舒张功能明显相关^[6]。因此,严重感染时肾脏血管的舒张可能导致了肾小球滤过压的下降,GFR 降低,心肌酐水平升高^[7]。

1.2 严重感染时肾脏微血管系统对缩血管药物的反应性与全身不同:严重感染、感染性休克血流动力学特点是动脉血管舒张和全身血管床的阻力下降。感染性休克时肾血管阻力明显下降,这与诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达上调有关,研究证实“瀑布样”炎症反应导致肾小球系膜细胞和肾脏血管内皮细胞 iNOS 表达增加,从而引起一氧化氮 (NO) 大量、持久释放,造成感染性休克时血管床对升压物质的抵

抗,引起血管舒张,肾血管阻力明显下降^[8],并且炎症介质诱导的 iNOS 表达上调不均一性是引起严重感染时微循环血液分流的重要机制之一^[9]。另一方面,感染性休克固有的酸中毒,以及平滑肌细胞的 ATP 水平下降可导致细胞超极化的发生,同样对儿茶酚胺和血管紧张素 II 产生抵抗,肾血管阻力明显下降^[10]。

1.3 严重感染可导致细胞凋亡程序的启动:Honoré 等^[11]最新的研究指出,严重感染所致 AKI 是细胞凋亡的过程,发生凋亡的细胞有可能被调整,从而能够维持细胞的活性;在严重感染所致 AKI 或细胞凋亡-炎症反应致 AKI 的治疗途径上,蛋白酶抑制剂能够改善其 I/R 损伤。国内刘勇等^[12]研究指出,在脓毒症导致 AKI 的发展过程中,肾组织细胞的物质能量代谢、炎症与免疫反应、信号转导等一系列相关基因表达都发生了紊乱,给予蛋白酶抑制剂预处理,过度炎症反应所致基因表达异常得以不同程度的纠正,从而使组织器官得到有效的保护。除了蛋白酶抑制剂之外,细胞凋亡的途径也为预防肾小管细胞凋亡的治疗手段提供了很多潜在的靶点。在一项通过甘油诱发的 AKI 小鼠模型中,结果显示蛋白酶参与了引起 AKI 的不同致病途径,包括炎症反应、细胞凋亡、血管收缩和肾小管坏死,而蛋白酶抑制剂的早期作用能够减弱这些反应途径,并且能够减少肾功能损害;在内毒素诱发的 AKI 细胞凋亡中同样发生^[13]。这些研究结果促进多种治疗措施的产生,例如通过提取严重感染患者血液中的抗体来结合和消除内毒素抗原,阻止细胞凋亡的多个途径,甚至通过体外使用高流量、高通透性的血液滤过或联合使用血浆置换和血浆吸附来清除循环血液中的毒性物质。最新的研究表明,在培养的肾脏细胞中使用多黏菌素 B 治疗能够降低严重感染患者血浆中的促细胞凋亡活性,更进一步证实了细胞凋亡在严重感染相关 AKI 中的重要作用,并且可以通过血浆分离技术去除促凋亡的细胞因子,从而对肾脏损伤的恢复有益^[14]。

2 CRRT 治疗脓毒性 AKI 的机制

由于 CRRT 能够清除患者体内的炎症因子,更有效地调节容量状态,CRRT 不再局限于“肾脏替代”,在严重感染患者的治疗中也发挥着越来越重要的作用。

2.1 肾脏替代:严重感染、感染性休克可以导致包括肾脏在内的多器官功能不全或衰竭,早期进行 CRRT 能够减轻肾脏负担,减少炎症因子、细胞毒素对肾脏的损害,对尽早恢复肾功能有益。最新的 2 篇研究指出,AKI 是危重患者中较为常见和严重的并发症,其发生与临床多种危险因素密切相关,主要是由于 GFR 下降导致排泄含氮废物能力下降,不能有效维持水和电解质的平衡,早期干预这些危险因素以及进行肾脏替代治疗有助于阻止病情的进一步发展^[15-16]。因此,对于 ICU 合并 AKI 患者早期实施肾脏替代治疗是非常必要的。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.02.023

基金项目:江苏省“333 高层次人才培养工程”基金资助项目 (2007-58)

通信作者:郑瑞强, Email: rqzh7@yahoo.com.cn

2.2 炎症因子的清除:病原菌侵入机体后,大量的促炎/抗炎因子释放,进而导致全身炎症反应失衡,其在感染的发生发展过程中发挥着重要作用,其中肾脏是最易受损的器官之一。吴玉霞等^[17]的研究发现,脓毒症大鼠肾损伤组织病理评分与核转录因子- κ B (NF- κ B) 的表达、血浆的炎症介质水平呈明显正相关。因此有效清除过度释放的细胞因子显得至关重要。但由于炎症反应具有复杂的网络特性,针对某一个或一些炎症因子的治疗不会有效,而维持机体促炎/抗炎之间的平衡对治疗脓毒症极其重要。常见的炎症因子多为中大分子物质,主要通过吸附及对流的原理进行清除;而脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 多聚体等相对分子质量更高,仅能通过吸附进行清除,因此,临床上多采用血液滤过、血浆吸附、血液灌流(HP)等多种模式联合治疗。

2.3 容量管理:感染性休克患者早期积极有效地进行液体复苏能明显降低患者的病死率,但是液体超负荷亦能够明显增加患者的器官发病率和病死率^[18]。由于重症患者血管通透性增加,血管内液体大量外渗,导致组织器官水肿。在 AKI 发生时通过使用利尿剂往往并不能改善病情,而 CRRT 不仅能够精确调控患者的容量管理,而且能够通过清除炎症介质改善感染性休克患者的器官功能。Van Biesen 等^[19]研究发现,在伴有肾衰竭的严重感染患者中进行液体复苏,患者的氧合明显恶化,并且液体超负荷是重症患者死亡的独立危险因素。王国立^[20]在 CRRT 治疗严重脓毒症患者的研究中发现,HP 联合 CRRT 能够明显降低患者呼吸频率,提高氧合指数,改善呼吸功能。但到目前为止,对于严重感染早期临床治疗中是否需要常规 CRRT 进行容量调节尚无统一的定论,需要根据患者组织水肿情况及肾脏基础状况综合考虑。

3 CRRT 在严重感染所致 AKI 中的应用现状

3.1 CRRT 滤膜的改进:CRRT 对溶质的清除主要是依赖半透膜,炎症介质可被透析膜吸附和滤过时直接清除,因此透析膜的种类及孔径的大小都会影响炎症介质的清除程度。血液滤过清除溶质的能力主要是模拟肾小球的对流原理进行的,因此其对溶质的清除效率与透析膜面积大小直接相关。Messer 等^[21]对比了滤膜面积分别为 0.4 m^2 和 2.0 m^2 时 CVVH 及连续性静-静脉血液透析(CVVHD)的滤过效果,结果提示,两组内使用滤过膜面积为 2.0 m^2 的透析器对中分子的清除率均较使用 0.4 m^2 的透析器高。这项研究证实了通过不同面积的滤膜与治疗模式相结合对炎症介质的清除各有不同。同时,滤过膜孔径可能也会影响滤过率,有研究证实大孔径的滤膜更具有优越性^[22]。但是并不代表滤过膜的面积和孔径越大越好,因为随着滤过膜面积及孔径的增加,体内较多有用的物质也会流失。

除了滤过膜面积和孔径大小影响炎症介质清除效率,不同材质的滤膜对清除率亦有影响。从血液透析应用于临床以来,滤过膜逐渐由原先的纤维膜发展至现在的合成膜,合成膜除了具有较好的生物相容性外,滤过能力较前亦有了很大的提高。Matsuda 等^[23]研究发现,对合并急性肾衰竭(ARF)的感染性休克患者分别用聚甲基丙烯酸酯滤膜(PMMA)和聚丙烯腈膜(PAN)进行连续性血液透析滤过(CHDF)治疗,结果显示 PMMA-CHDF 组患者收缩压、尿量及 28 d 生存率均明显优于 PAN-CHDF 组。Hirasawa

等^[24]研究发现,通过 PMMA-CHDF 进行 CRRT 后能够提高人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达,恢复脓毒症患者正常白细胞的凋亡程序。因此,使用 PMMA-CHDF 的 CRRT 对于严重感染患者是一项非常有效的治疗手段。目前临床上 CRRT 常用的滤膜材料主要包括 PAN、聚酰胺膜、聚砜膜和 PMMA 等,这些均为合成膜,生物相容性好,并且不易引起炎症反应,对炎症介质亦有吸附作用,同时,多黏菌素类抗菌药物具有抗菌和灭活内毒素的作用,但其肾毒性的影响限制了临床应用,因此可将多黏菌素 B 的成分标记到滤膜上来特异性结合体内外的内毒素,提高炎症介质的清除率,中断炎症的级联反应,并且避免肾脏损害。近期意大利 Berto 等^[25]通过统计 2004 年至 2007 年 ICU 内由于腹部外伤导致的感染性休克患者的平均费用时发现,采用多黏菌素 B 纤维柱血液滤过联合常规治疗能够明显提高患者的预期生存率,并且获得较好的增量成本-效果比率。

3.2 CRRT 超滤率的选择:目前关于 CRRT 对于脓毒症超滤率的选择存在争论。Ronco 等^[26]的研究提示, CVVH 治疗 AKI 的超滤率为 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 及 $45 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时,存活率明显提高,并且进一步分析发现,严重感染并发 AKI 的患者在超滤率为 $45 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时效果更好,最后他们认为对于 ICU 中的 AKI 患者, CVVH 的最小流量不能低于 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 并发严重感染者可能需要更大流量,如高容量血液滤过(HVHF)。

很多研究将高、低流量血液滤过对脓毒症治疗效果进行了比较,发现高流量较低流量在改善脓毒症并发 AKI 患者肾功能的同时也可减少血管活性药物的使用,但并不能改善预后。更大治疗剂量是否能改善预后? 近期 Joannes-Boyau 等^[27]发起了一项针对严重感染患者并发 AKI 进行 CRRT 的多中心大型临床研究,入选的患者将接受 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或 $70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的治疗流量,从收集到的资料来看并没有显示出 $70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 流量对预后具有更好的优势,反而提示对于严重感染所致 AKI 在 RIFLE 损伤分级(危险、损伤、衰竭、肾功能丧失、终末期肾病)早期阶段就需要开始使用 CRRT,但是最终结论尚未得出。Rimmelé 和 Kellum^[28]回顾了近年来临床 HVHF 的研究,剂量从 $40 \sim 200 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 分析得出常规肾脏替代治疗剂量对于严重感染无益,而 HVHF 治疗大多数能够改善血流动力学及生存率,但有益于严重感染的 HVHF 治疗剂量仍不能统一。总之,目前有很多对严重感染所致 AKI 时进行不同超滤率的血液滤过研究,但多为小规模单中心研究,至今仍没有统一的流量及模式,只能根据临床患者的个体特殊性选择。

3.3 CRRT 治疗时机的选择:开始 CRRT 的合适时间目前仍是讨论的焦点。主要原因在于临床上患者病情的轻重不一,很难依照肾脏损伤程度给不同患者一个明确、统一的 AKI 时 CRRT 标准,并且很难根据研究目的来获得完全一样的病例组。AKI 的 RIFLE 标准和急性肾损伤网络(AKIN)分级是两种最新的具有代表性的分类方法^[29]。这两种分类方法能够尽早提醒临床医师 AKI 的出现并进行早期干预。

关于早期进行 CRRT 的大规模随机对照研究仍在进行中。专家推荐尽早开始 CRRT,但通过 AKIN 分级和 RIFLE 标准来指导 CRRT 治疗时机仍存在局限性, Oh 等^[30]回顾分

析了收住 ICU 内严重感染所致 AKI 患者进行 CRRT 的资料, 将开始使用血管活性药物与临床由于 AKI 进行 CRRT 治疗之间的间隔时间短于 2 d 定义为“早期 CRRT”, 分析结果显示早期进行 CRRT 是有益的, 表现为 28 d 病死率明显低于“晚期 CRRT”, 并且“早期 CRRT”是低病死率的独立影响因素。然而至今仍没有实质性证据能够明确指导临床医师对 AKI 进行有效的预防治疗, 其中亦包括肾脏替代治疗^[15], 因此在临床工作中更多的是根据患者病情来决定, 如严重感染所致 AKI 合并急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者存在液体超负荷, 利尿剂治疗往往无效, 这时早期进行 CRRT 可以明显降低患者体外膜肺氧合 (ECMO) 的使用率。

4 结论和展望

对于严重感染所致 AKI 病理生理学机制的新认识可以为将来治疗研究提供很好的证据和观点, 可对蛋白酶的级联反应和肾内的炎症反应通路进行有效的干预和处理。在过去的 20 年内, 血液滤过已经从单纯的一个适合 AKI 的净化治疗转变为适合脓毒症和其他炎症疾病 (如急性胰腺炎) 的重要治疗方式。伴随着对于免疫-炎症反应通路的更深入认识和新治疗技术的出现, 能够更有效地选择合适的治疗时机, 制定血液滤过的流量, 提高治疗效果。我们相信, 在不久的将来, 血液净化技术在严重感染、感染性休克中的应用会更加广阔。

参考文献

- [1] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 2005, 294 (7): 813-818.
- [2] Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, et al. Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care*, 2002, 8 (6): 526-534.
- [3] Wan L, Bellomo R, Di Giandomasso D, et al. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2003, 9 (6): 496-502.
- [4] Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, et al. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol*, 1986, 250 (6 Pt 2): F1098-1106.
- [5] Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, et al. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 1986, 30 (4): 474-480.
- [6] Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int*, 2006, 69 (11): 1996-2002.
- [7] 杜斌, 胡小芸. 与全身性感染相关急性肾损伤的诊断与治疗. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (12): 709-710.
- [8] Spain DA, Wilson MA, Garrison RN. Nitric oxide synthase inhibition exacerbates sepsis-induced renal hypoperfusion. *Surgery*, 1994, 116 (2): 322-330.
- [9] 卢院华, 潘纯, 邱海波. 严重感染导致的微循环功能障碍及其治疗进展. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (2): 122-124.
- [10] Regueira T, Andresen M, Mercado M, et al. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva*, 2011, 35 (7): 424-432.
- [11] Honoré PM, Jacobs R, Boer W, et al. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif*, 2012, 33 (1-3): 44-51.
- [12] 刘勇, 林建东, 肖雄箭, 等. 乌司他丁预处理对脓毒症大鼠肾脏组织基因表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (9): 547-552.
- [13] Homsy E, Janino P, de Faria JB. Role of caspases on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 2006, 69 (8): 1385-1392.
- [14] Guo R, Wang Y, Minto AW, et al. Acute renal failure in endotoxemia is dependent on caspase activation. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (12): 3093-3102.
- [15] Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Platakis M, et al. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract*, 2012, 2012: 691013.
- [16] Valette X, du Cheyron D. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining "acute kidney insufficiency" in critically ill patients. *J Crit Care*, 2013, 28 (2): 116-125.
- [17] 吴玉霞, 吴大玮, 彭苗苗, 等. 小剂量氢化可的松对脓毒症大鼠肾脏糖皮质激素受体- α 表达影响及其肾保护作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (7): 426-429.
- [18] Labib M, Khalid R, Khan A, et al. Volume management in the critically ill patient with acute kidney injury. *Crit Care Res Pract*, 2013, 2013: 792830.
- [19] Van Biesen W, Yegena I, Vanholder R, et al. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol*, 2005, 18 (1): 54-60.
- [20] 王国立. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗在严重脓毒症患者中的应用. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (4): 228-230.
- [21] Messer J, Mulcahy B, Fissell WH. Middle-molecule clearance in CRRT: in vitro convection, diffusion and dialyzer area. *ASAIO J*, 2009, 55 (3): 224-226.
- [22] Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50 (2): 296-304.
- [23] Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, et al. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib Nephrol*, 2011, 173: 182-190.
- [24] Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. *Blood Purif*, 2012, 34 (2): 164-170.
- [25] Berto P, Ronco C, Cruz D, et al. Cost-effectiveness analysis of polymyxin-B immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. *Blood Purif*, 2011, 32 (4): 331-340.
- [26] Ronco C, Belomo 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*, 2002, Suppl 2 (9223): 7-12.
- [27] Joannes-Boyau O, Honore PM. Hemofiltration Study: IVOIRE [EB/OL]. [2010-10-12].
- [28] Rimmelé T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology*, 2012, 116 (6): 1377-1387.
- [29] Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. *Crit Care*, 2009, 13 (3): 211.
- [30] Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe progressive septic acute kidney injury. *J Crit Care*, 2012, 27 (6): 743.e9-18.

(收稿日期: 2012-02-14)
(本文编辑: 李银平)