

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.032>

## 急性肾损伤的研究进展

闫文娟<sup>1</sup> 综述 张炯<sup>2</sup> 审校

[1. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)血液净化中心, 南京 210006; 2. 南京总医院肾脏科, 南京 210002]

**[摘要]** 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)作为一种常见的临床症候与慢性肾脏病的发生和重症患者的不良预后密切相关。AKI发生的一个重要临床指标即血清肌酐(serum creatinine, SCr)升高, 而造成AKI的常见重要危险因素包括脓毒血症和低血容量。2012年, KDIGO(kidney disease improving global outcomes)推出了AKI的临床实践指南, 为临床认识和处理AKI提供了较为详细的循证医学证据。但有关AKI早期预测的分子标志物、AKI发生的病理生理机制特点以及AKI进展的血清学和组织学特点的临床基础研究十分匮乏。本文将在复习KDIGO关于AKI指南的基础上, 综述近年来关于AKI基础研究的相关文献, 概括AKI的发生机制特点和AKI的分子诊断标志物特点, 为探讨今后深入AKI的研究提供知识储备和方向参考。

**[关键词]** 急性肾损伤; 肌酐; 生物学标志物; 诊断; 治疗

## Research progress of acute kidney injury

YAN Wenjuan<sup>1</sup>, ZHANG Jiong<sup>2</sup>

(1. Department of Blood Purification Center, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006;

2. Department of Nephrology, Nanjing General Hospital, Nanjing 210002, China)

**Abstract** Acute kidney injury (AKI), as a common clinical symptom, is closely related to the occurrence of chronic kidney disease and poor prognosis of severe patients. An important clinical indicator of AKI is increased serum creatinine, and common important risk factors for AKI include sepsis and low blood volume. In 2012, KDIGO (kidney disease improving global outcomes) introduced the clinical practice guidelines for AKI, providing more detailed evidence based medical evidence for clinical understanding and treatment of AKI. However, early prediction of molecular markers of AKI, pathophysiological mechanism characteristics of AKI occurrence, and serological and histological characteristics of AKI progression are very scarce in clinical and basic studies. Based on the review of the KDIGO guidelines on AKI, this paper reviewed the literatures related to the basic researches on AKI in recent years, focusing on the characteristics of AKI occurrence mechanism and molecular diagnostic markers, so as to provide knowledge reserves and direction references for further studies on AKI.

**Keywords** acute kidney injury; serum creatinine; biomarker; diagnosis; treatment

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-25

通信作者 (Corresponding author): 张炯, Email: [jiongzhang@live.com](mailto:jiongzhang@live.com)

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)作为一种常见的临床症候, 不仅见于肾脏科, 也多见于ICU。AKI不仅可以发生在既往无慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)病史的人群中, 作为新发症候造成CKD的后遗症; 也可以继发于CKD, 并与CKD的不良预后密切相关。AKI的一个重要临床指标即血清肌酐(serum creatinine, SCr)升高, 而造成AKI的常见重要危险因素包括脓毒血症和低血容量。在重症患者中, AKI的发生与患者的治疗预后、病死率和医疗费用之间有密切关系<sup>[1]</sup>。AKI的发生率很高, 给患者增加不良预后, 给社会医疗带来沉重负担。2012年, KDIGO(kidney disease improving global outcomes)<sup>[2]</sup>推出了AKI的临床实践指南, 为临床认识和处理AKI提供了较为详细的循证医学证据。在过去十余年中, 从AKI概念的提出, 到指南的制定推广, AKI在临床工作中越来越被人们所认识和重视, 但有关AKI早期预测的分子标志物、AKI发生的病理

生理机制特点以及AKI进展的血清学和组织学特点的临床基础研究十分匮乏。

## 1 AKI 的临床定义

目前被学界广泛认可的AKI临床定义, 如符合下列标准之一即可诊断: 1)48 h内SCr上升 $\geq 0.3 \text{ mg/mL}$ ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ); 2)过去7 d内SCr上高超过极限的1.5倍; 3)6 h内尿量 $\leq 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。KDIGO指南不仅对AKI给出了详细的临床定义, 还指出AKI的诊断应根据病情轻重缓急进行临床分期。KDIGO指南制定者根据AKI相关患者对应的需要肾替代治疗风险和死亡风险, 将AKI分为3期(表1)<sup>[3-6]</sup>。AKI的发生还会增加重症患者的死亡风险, 以及发生CKD和心血管疾病的风险<sup>[7-8]</sup>。KDIGO指南中尤其指出, AKI患者会增加未来发生CKD的风险, 因此AKI患者在获得近期治疗缓解后, 需要密切随访, 注意是否发生CKD。

表1 KDIGO关于AKI的分期

Table 1 KDIGO staging of AKI

AKI 分期	SCr	尿量
1	升高超过基线 1.5~1.9 倍, 或升高 $\geq 0.3 \text{ mg/mL}$ ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ )	6~12 h 内 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$
2	升高超过基线 2.0~2.9 倍	超过 12 h $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$
3	升高超过基线 3 倍, 或升高 $\geq 4.0 \text{ mg/mL}$ ( $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ ), 或开始肾替代治疗, 或 18 岁以下患者 $\text{eGFR}<35 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$	超过 24 h $<0.3 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , 或超过 12 h 无尿

然而, 与其他依赖SCr进行分类的标准相似, 由于SCr受干扰因素较多, 因此AKI的分期也具有不准确性和局限性。年龄、机体肌肉含量等因素应该考虑在AKI的分期中, 但具体相关的研究并不多。由此可见, 对于AKI高危人群, 如一些危重患者, 门诊或入院基线的SCr检查尤为重要。与SCr相比, 尿量的实时监测同样不容易实施, 对于门诊或普通病房患者, 在短期内判断尿量变化比较困难。因此, 基线SCr水平、短期内的复查和SCr变化值, 对于AKI分期的准确性和临床意义重大。

## 2 AKI 的病理生理学机制

AKI是涉及到肾脏结构和功能改变的一个临床病理生理状态。虽然广义上认为AKI指突然的肾

功能下降, 包括但不局限于急性肾功能衰竭(acute kidney failure, ARF)。AKI是一个比较宽泛的临床综合征, 涉及多种不同的病因, 包括某些特殊的肾疾病(如急性间质性肾炎、急性肾小球肾炎、急性肾血管病变), 还有其他一些非特异性的病因(如肾前性的氮质血症、急性肾后梗阻性肾病)。上述这些病症有可能同时发生在同一个患者身上。不论什么原因导致的AKI, 即便是可逆转的、轻度的肾功能异常, 仍然是后续临床诊疗中必须顾及的重要问题<sup>[1]</sup>。因此, AKI更像临床上的急性肺损伤或者急性冠脉综合征。需要注意的是, AKI的发生过程中其实包括2个方面: 一方面伴随着肾实质性的组织损伤, 即病理形态学改变; 另一方面表现为功能上的急性减退。

AKI的病因涉及很多暴露高危因素和相关的风险因素。暴露高危因素包括脓毒症、重症系统疾

病、心源性休克、烧伤、创伤、心血管手术、肾毒性药物、造影剂、中毒。可能诱发AKI发生的危险因素包括脱水、高龄、女性、黑人、CKD、慢性的心肺肝疾病、糖尿病、肿瘤及贫血等。在临床工作中,不论是有高危因素,还是相关危险因素存在时,均需考虑AKI发生的可能。KDIGO指南<sup>[2]</sup>中强调,低血容量、造影剂以及氨基糖甙类和两性霉素类药物等因素在AKI的发生病因中最为常见。

造影剂导致的AKI(contrast-induced AKI, CI-AKI)是一个非常重要的临床问题,其发生率约为10.5%<sup>[9]</sup>。据报道<sup>[10]</sup>,需要肾替代治疗的CI-AKI患者的病死率高达35%。KDIGO指南针对这类患者给出了以下几点实用的建议:1)对于CI-AKI高危人群需要谨慎使用造影剂,这些人群包括糖尿病患者、心血管疾病患者以及已经存在CKD的患者;2)对于高危人群需要尽可能减少造影剂使用剂量;3)对于高危人群在影像学检查结束以后需要使用碳酸氢钠进行水化,可减轻造影剂带来的肾损害<sup>[11]</sup>。且在影像学检查结束以后,静脉用药水化的效果远远好于口服补液水化。但关于这一点的临床实践尚存争议。对于门诊接受造影剂检查患者,应尤其需要留意、随访肾功能变化情况,必要时对高危人群需留院观察并水化治疗。

上述暴露或危险因素除发生在既往无肾脏病基础的患者外,有肾脏疾病基础者也可能出现AKI,即短期内肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降,如微小病变肾病(minimal change disease, MCD)合并AKI的发生<sup>[12-13]</sup>。在临床中,部分MCD患者,不论初次发病还是肾病综合征复发,都可能合并AKI的发生。MCD的病理学特征是光镜下病变轻微,仅在电镜下可见足细胞足突融合<sup>[14]</sup>,一般不存在血管病变和间质肾小管病变。但肾病综合征状态下外周水肿、有效循环血容量不足会导致GFR下降,在该过程中,GFR下降与微小病变中的肾小球和血管轻微病变并无关联。研究<sup>[13]</sup>发现:MCD患者合并AKI的组织形态改变可能存在血管病变、急性肾小管损伤。血管病变并不罕见,这一点在恶性高血压相关的AKI中,突出表现为血管的闭锁和肾单位缺血、皱缩,导致GFR下降<sup>[15]</sup>。在肾移植急性排斥反应中,管周毛细血管数量的改变与AKI的发生和移植物功能的预后有关<sup>[16]</sup>。

由于肾小管上皮细胞损伤在很多AKI患者的组织病理改变中可见,因此也有针对肾小管上皮细胞的AKI生物学标志物检测。在临床工作中,还常

常会碰到非少尿型AKI。这类患者尿量正常或尿量多于常人,但氮质血症进行性加重。上述常见的危险因素均可能导致非少尿型AKI,其基本的病理生理机制假说。

### 3 AKI 的诊断指标

#### 3.1 尿量和 SCr

目前AKI的预测、诊断和评估指标中主要的生物学标志物还是尿量和SCr水平。这两项指标主要用来评估GFR的短期内的变化。理论上讲,尿量比SCr可能更敏感。因为在AKI发生早期,GFR急剧下降到零的时候,肾尿液产生迅速减少,甚至出现连续数小时无尿,这可以很快被临床监测到,但SCr的上升往往要在数小时后才能被监测到。尿量的监测虽然简便,但是在非ICU病房,尤其是没有进行留置导尿的患者中,也很难连续数小时观察到尿量的细微变化。单独用SCr评估,在临床中会漏诊部分病例。因此,目前临床上还是将尿量变化和SCr升高联合起来进行AKI的预测和诊断。

#### 3.2 新型尿液生物学标志物

除尿量和SCr变化之外,一些尿液中的生物学标志物对于早期预测AKI风险很有帮助。这些指标主要包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、白介素-18(IL-18)、肾脏损伤分子-1(kidney injury molecules-1, KIM-1)、光抑素C(CysC)。在新生儿AKI中,尿NGAL和IL-18会明显升高<sup>[17]</sup>。在心血管手术后AKI患者中,尿中NGAL, IL-18, CysC均有明显上升<sup>[18]</sup>。既往研究<sup>[19]</sup>发现:脓毒症患儿不论血和尿中的NGAL, KIM-1均升高明显,并可能发生AKI。上述这组儿科研究的数据均反映这些指标较SCr更为敏感,因为儿童,尤其是婴儿的SCr水平很低,如果单纯依靠SCr升高,会漏诊AKI的发生<sup>[19]</sup>。

早年的一些研究虽然已经证实一些分子标志物与GFR下降的关系,甚至与患者预后、多器官功能衰竭患者病死率之间的关系。但由于AKI的组织形态学研究并不十分清楚,因此这些标志物与具体的形态学改变之间的关联还在研究中。NAG, L-FABP, KIM-1, NGAL可能与肾小管急性损伤有关,但并不表示未来一定会发生CKD<sup>[20-21]</sup>。

#### 3.3 新型功能磁共振成像

近来,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)已经被广泛用于器官

功能和病理生理改变的研究和临床诊断。随着腹部MRI技术的进步,一些fMRI技术已被应用于评估肾组织灌注、肾组织氧合、肾间质弥散以及细胞代谢和分子表达等,如磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、弥散张量成像(diffusion-tensor imaging, DTI)、血氧水平依赖成像(blood oxygen level dependent, BOLD)和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)等。Tewes等<sup>[22]</sup>在动物模型中发现, fMRI可以识别AKI肾脏的灌注情况和组织水肿。应用DWI成像,可以在早期识别模型动物AKI的发生<sup>[23]</sup>。但这些研究还没有在临床患者中得到有效的证实和临床应用。

#### 4 AKI的预防和非肾替代治疗

AKI发生的病理生理机制中重要的一点是血容量不足,进而造成肾缺血, GFR下降。因此,不论在AKI的预防还是开始治疗过程中,稳定血压、提高有效循环血容量尤为重要。针对该原则,目前尚无统一的标准明确表示药物的应用方案,提示需要个体化用药,针对具体的基础病症进行治疗,而非单纯强调多巴胺等血管活性药物的使用。KDIGO指南有几条比较明确的值得推荐的意见:1)使用等张的晶体溶液,而不是胶体溶液扩容<sup>[11,24]</sup>;2)对于感染相关的重症患者,首先避免使用氨基糖甙类抗生素,其次推荐使用两性霉素B、氮唑类或棘球白素类抗生素治疗真菌和寄生虫感染;3)避免使用N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)。

#### 5 AKI的肾替代治疗

目前针对AKI的诊断、评估和治疗方案选择,主要还是从功能角度出发,因此反映AKI的肾功能指标监测十分关键。在AKI的治疗中,肾替代治疗(renal replacement therapy, RRT)占重要位置。KDIGO指南中对于AKI患者开始RRT时机的选择、抗凝方案、透析滤器的选择、透析频次、透析液的配比等均做了介绍。既往研究<sup>[25-26]</sup>建议的等级有所不同。在抗凝方案方面,推荐使用枸橼酸盐抗凝,但是对于重症患者,需要密切监测血钙情况,而对于多脏器功能衰竭,尤其存在肝功能严重异常或休克状态的患者,枸橼酸盐的应用将受到限制。

此外,体外循环中也可局部使用低分子肝

素,而不是全身的肝素化处理,这样有助于保护机体凝血功能,避免增加危重患者出凝血功能障碍,增加出血风险。当出现肝素介导的血小板减低时,应暂停所有肝素类用药,而使用直接的抗血栓药物(阿加曲班)或Xa因子抑制剂(达那肝素或磺达肝癸钠),如果有肝功能异常,则优选阿加曲班。

#### 6 AKI的未来研究方向

除SCr外,其他的生物学标志物在早期诊断、鉴别诊断和AKI的进展中的应用将是未来临床和基础医学需要研究的方向。纳入新型的分子标志物和诊断方法、参与AKI的分期也是未来可以考虑的工作。早期诊断的分子标志物应该有别于SCr和尿量,能够早期鉴别出AKI。发生AKI以后,应该有分子标志物能判断AKI的分期进展和疾病预后。在RRT患者中,应该有分子标志物协助诊断判断AKI的恢复可能性和患者人、肾存活风险。

其次,在尿量评估上,应进一步结合患者整体的容量平衡,而不是简单评估尿量情况。SCr和eGFR在AKI发生、进展中的变化与RIFLE分级的关系,还需要在更大样本及不同种族人群中的验证研究。我国同样需要建立多级别医疗结构的、广泛人群的AKI预防监控,这对于有效防止和降低高CKD发病率将起到积极作用。

#### 7 结语

AKI在临床工作中不容忽视,早期检测、早期诊断对于AKI的防治尤为重要。根据AKI发生的病理生理机制特点,寻找并验证早期诊断分子标志物和方法对于研究AKI和临床应用具有重要意义。

#### 参考文献

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3365-3370.
2. Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury 2012[EB/OL]. [2012-03]. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/AKI.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php).
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report on an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11: R31.

4. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1292-1298.
5. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAP 3 database[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 1692-1702.
6. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 2552-2558.
7. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53: 961-973.
8. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis[J]. *JAMA*, 2009, 302(11): 1179-1185.
9. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1657-1662.
10. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality[J]. *Am J Med*, 1997, 103: 368-375.
11. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(9): 631-638.
12. Zhang Q, Zeng C, Cheng Z, et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in nephritic patients: common complications and risk factors[J]. *J Nephrol*, 2012, 25(5): 679-688.
13. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 94: 861-869.
14. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal change disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(2): 332-345.
15. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(3): 441-451.
16. Ishii Y, Sawada T, Kubota K, et al. Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 321-332.
17. Oncel MY, Canpolat FE, Arayici S, et al. Urinary markers of acute kidney injury in newborns with perinatal asphyxia[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(6): 882-888.
18. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(4): 861-867.e1.
19. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns[J]. *J Pediatr*, 2012, 161: 270-275.e1.
20. Hsu CY, Xie D, Waikar SS, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 196-203.
21. Garlo KG, White WB, Bakris GL, et al. Kidney biomarkers and decline in eGFR in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(3): 398-405.
22. Tewes S, Gueler F, Chen R, et al. Functional MRI for characterization of renal perfusion impairment and edema formation due to acute kidney injury in different mouse strains[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173248.
23. Kong H, Wang C, Gao F, et al. Early assessment of acute kidney injury using targeted field of view diffusion-weighted imaging: an in vivo study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 57: 1-7.
24. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2247-2256.
25. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 545-552.
26. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 3: CD003773.

本文引用: 闫文娟, 张炯. 急性肾损伤的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1571-1575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.032

Cite this article as: YAN Wenjuan, ZHANG Jiong. Research progress of acute kidney injury[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1571-1575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.032