



实用肾脏病学——诊治重点与典型病例丛书

总主编 刘冰

急性肾损伤

——诊治重点与典型病例

主 编 薛兰芬 聂丽敏 牛文明 陈敏 康希

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

实用肾脏病学——诊治重点与典型病例丛书

总主编 刘冰

急性肾损伤

——诊治重点与典型病例

主编 薛兰芬 聂丽敏 牛文明 陈敏 康希

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

急性肾损伤——诊治重点与典型病例/薛兰芬等主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 3

ISBN 978 - 7 - 5189 - 4102 - 5

I. ①急… II. ①薛… III. ①肾疾病—急性病—诊疗IV. ①R692. 059. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 058850 号

急性肾损伤——诊治重点与典型病例

策划编辑: 张 微 责任编辑: 张 微 责任校对: 赵 瑗 责任出版: 张志平

出版者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京九州迅驰传媒文化有限公司

版 次 2018 年 3 月第 1 版 2018 年 3 月第 1 次印刷

开 本 787 × 1092 1/16

字 数 416 千

印 张 18

书 号 ISBN 978 - 7 - 5189 - 4102 - 5

定 价 95.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

科学技术文献出版社
223811 XINGTU TRADING HOUSE

实用肾脏病学——诊治重点与典型病例丛书

总主编

刘 冰

《急性肾损伤——诊治重点与典型病例》

编委会

主 编

薛兰芬 聂丽敏 牛文明
陈 敏 康 希

副主编

张珊珊 姚 杏 石 蕾
安会欣 张平安

前 言

急性肾损伤系因多种疾病致使两肾在短时间内丧失排泄功能。在发达国家，住院成人患者中急性肾损伤的发生率约为 15%，尤其是老年患者发生较多。为了进一步促进临床医师对急性肾损伤的正确认识，提高其临床技能，从而满足广大肾脏内科专业医师的临床需要，在参阅国内外相关资料的基础上结合我们的临床经验，特编此书。

本书共分为两篇。第一篇为基础与临床，即第一章至第十八章，分别详尽地介绍了急性肾损伤的概述、急性肾损伤的发病机制、急性肾损伤发病的危险因素、急性肾小管坏死病理及病理生理、急性肾损伤时机体的病理生理变化、急性肾损伤的临床表现、急性肾损伤的辅助检查、急性肾损伤的诊断、急性肾损伤的鉴别诊断、急性肾损伤的保守治疗、急性肾损伤的血液净化治疗、急性肾损伤的并发症及治疗、肾脏疾病相关的急性肾损伤、各系统疾病所致的急性肾损伤、肾移植相关急性肾损伤、外科创伤相关急性肾损伤、小儿急性肾损伤及老年急性肾损伤。第二篇为典型病例，分别为 ANCA 相关的系统性血管炎、狼疮性肾炎并发急性肾损伤、抗 GBM 抗体介导的急进性肾小球肾炎、高血压所致急性肾损伤、产后急性肾损伤、汞中毒致急性肾损伤、心肾综合征、肾病综合征合并急性肾损伤、IgG4 相关肾病、肾盂肾炎和尿路梗阻所致急性肾损伤、急性肾损伤及急性肾衰竭疾病的典型病例介绍。可以使读者更清楚地了解急性肾损伤的诊疗过程。本书侧重实用性，并力求详尽准确。

本书读者对象为肾内科及其他相关专业的临床医师。其中包括省市级医疗单位，广大基层医疗机构，省、市、县级医院，乡镇医院以及社区医疗服务中心的临床医生；同时还包括广大研究生、进修生、医学院校学生等，可作为其工作和学习的工具书及辅助参考资料。

本书编写过程中，得到了多位同道的支持和关怀，他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余参与撰写，在此表示衷心的感谢。

由于时间仓促，书中存在的不妥之处和纰漏，敬请读者和同道批评指正。

编者

2017年10月18日

目 录

第一篇 基础与临床

第一章 急性肾损伤概述	(1)
第二章 急性肾损伤的发病机制	(7)
第一节 肾脏血浆灌注减少和血液重新分布	(7)
第二节 肾小球滤过膜受损	(11)
第三节 肾脏缺血 - 再灌注损伤	(13)
第四节 滤过液回漏	(15)
第五节 肾小管上皮细胞脱落及肾小管阻塞	(16)
第六节 肾外梗阻	(19)
第三章 急性肾损伤发病的危险因素	(20)
第四章 急性肾小管坏死病理及病理生理	(25)
第五章 急性肾损伤时机体的病理生理变化	(33)
第一节 水电解质及酸碱平衡失调	(33)
第二节 代谢产物潴留	(38)
第三节 物质和能量代谢异常	(44)
第四节 全身炎症反应综合征	(47)
第六章 急性肾损伤的临床表现	(49)
第七章 急性肾损伤的辅助检查	(53)
第八章 急性肾损伤的诊断	(66)
第九章 急性肾损伤的鉴别诊断	(69)
第十章 急性肾损伤的保守治疗	(73)
第一节 急性肾损伤的药物治​​疗	(73)
第二节 急性肾损伤的营养治​​疗	(77)
第三节 急性肾损伤中医治​​疗要点	(82)
第十一章 急性肾损伤的血液净化治​​疗	(84)
第一节 急性肾损伤血液净化模式	(84)
第二节 急性肾损伤血液净化治​​疗的指征	(89)

第三节	急性肾损伤的腹膜透析	(96)
第四节	间歇性血液透析在急性肾损伤替代治疗中的应用	(107)
第五节	连续性肾衰竭替代治疗	(110)
第十二章	急性肾损伤的并发症及治疗	(131)
第一节	感染	(131)
第二节	心血管系统并发症	(133)
第三节	神经系统并发症	(137)
第四节	消化系统并发症	(139)
第五节	水、电解质代谢紊乱	(141)
第六节	血液系统并发症	(142)
第十三章	肾脏疾病相关的急性肾损伤	(145)
第一节	肾小球疾病所致急性肾损伤	(145)
第二节	原发性肾病综合征并发特发性急性肾损伤	(160)
第三节	急性间质性肾炎所致急性肾损伤	(165)
第四节	肾毒素所致急性肾损伤	(174)
第五节	肾血管疾病所致急性肾损伤	(184)
第十四章	各系统疾病所致的急性肾损伤	(188)
第一节	循环系统疾病伴发的急性肾损伤	(188)
第二节	消化系统疾病继发的急性肾损伤	(194)
第三节	代谢性疾病所致的急性肾损伤	(204)
第四节	血液系统疾病所致的急性肾损伤	(208)
第五节	妇产科疾病所致的急性肾损伤	(224)
第十五章	肾移植相关的急性肾损伤	(227)
第十六章	外科创伤相关的急性肾损伤	(238)
第十七章	小儿急性肾损伤	(248)
第十八章	老年急性肾损伤	(251)

第二篇 典型病例

病例 1:	ANCA 相关的系统性血管炎	(258)
病例 2:	狼疮性肾炎并发急性肾损伤	(260)
病例 3:	抗 GBM 抗体介导的急进性肾小球肾炎	(262)
病例 4:	高血压所致急性肾损伤	(264)
病例 5:	产后急性肾损伤	(265)
病例 6:	汞中毒致急性肾损伤	(267)
病例 7:	心肾综合征	(268)

病例 8: 肾病综合征合并急性肾损伤	(269)
病例 9: IgG4 相关肾病	(270)
病例 10: 肾盂肾炎和尿路梗阻所致急性肾损伤	(272)
病例 11: 急性肾损伤	(273)
病例 12: 急性肾衰竭	(274)
参考文献	(276)

第一篇 基础与临床

第一章 急性肾损伤概述

一、急性肾损伤现代概念的沿革

早在 1796 年肾损伤由 Batista Morgagni 提出了“少尿”的概念。1917 年, Davie 提出了“战争性肾炎”。1941 年, Bywater 和 Beall 提出“挤压综合征”概念, 又称 Bywater 综合征。1951 年, Smith 等提出“急性肾衰竭(ARF)”, 并沿用至今。但目前 ARF 的诊断和分期仍无统一标准, 文献使用的定义至少有 35 种, 由于定义不统一, 不同研究报道 ICU 中 ARF 的发生率与病死率存在极大差异, 如 ICU 中 ARF 的发生率为 1% ~ 25%, 但病死率为 15% ~ 60%。鉴于此, 近年来国际多学科专家提出了急性肾损伤(AKI)的概念。

2002 年, 美国匹兹堡大学医学院由肾脏科与急重症科医师组成的“急性透析质量导向组(acute dialysis quality initiative, ADQI)”建议为肾脏急性损害规定一个新的统一的定义, 以为临床工作提供一个公共平台, 使研究结果容易整合比较, 进而促进流行病学对该病的认识及临床治疗的进步。他们提议直接用“急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)”一词来表述肾脏功能的急性受损, 并把急性轻度肾功能减退也包含其中, 因为研究指出, 即使轻度肾功能减低对患者的预后及死亡率也有显著的影响。这个新的定义标准就是 RIFLE, 它主要根据血清肌酐及尿量的动态变化情况采取了分层诊断原则将病情分为三等: “风险(risk)”“损伤(injury)”“衰竭(failure)”, 再将患者的预后分成“功能受损(loss)”与“终末阶段(end stage renal disease, ESRD)”两类, 此五种情况英文头一字母的组合即为“RIFLE”。后续研究进一步显示, RIFLE 的定义对死亡率及肾功能预后有良好的预测能力, 它除能提醒临床及时介入干预外, 还体现了急性肾损伤不断发展变化的动态特性, 颇似“急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)”定义向“急性肺损伤(acute lung injury, ALI)”的改动。

但 RIFLE 未能明确血清肌酐(Scr)和尿量的具体观察时限, 故该标准的灵敏度和特异度仍不够理想。2005 年 9 月, ADQI 发起更多学者在荷兰阿姆斯特丹组织的“急性肾损伤工作网络(acute kidney injury network, AKIN)”, 他们基于肾功能的轻度异常如未得及

时纠正亦可明显影响预后这一事实,重申建立“AKI”概念的必要性和科学性,并制定了AKI新的判定标准,即AKIN标准。该标准废除了已在临床应用多年的肾功能判断指标——内生性肌酐清除率(Ccr),正式确定以单位时间内血清肌酐(Scr)增高幅度、尿量减少程度和持续时间作为AKI的判定标准,并明确规定以48小时作为观察上述变化的具体时限,淡化了年龄、慢性肾脏疾病等因素对正确判断的干扰,并将AKI病情分级简化为3期:Ⅰ期指48小时内血清肌酐(Scr)升高1.5倍或升高值达到 $26.5\mu\text{mol/L}$ (3mg/L),或尿量持续 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 达6小时;Ⅱ期指48小时内血清肌酐(Scr)升高2倍,或尿量持续 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 达12小时;Ⅲ期指48小时内血清肌酐(Scr)升高达3倍,或血清肌酐(Scr)已经高达 $353.3\mu\text{mol/L}$ (40mg/L)后仍继续升高,48小时升高幅度已超过 $44.2\mu\text{mol/L}$ (5mg/L),尿量持续 $<0.3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 达24小时或无尿持续12小时以上。AKIN提出的这一AKI新的诊断分期标准,使用更为准确、快捷,能使临床医师更为早期地发现AKI。

此标准的最大优点是将判断AKI的时间范围明确定义为48小时,且将血清肌酐(Scr)上升值达到 3mg/L 这样的轻微肾功能损伤也纳入诊断视野,明显地提高了诊断敏感度。不足之处是肾功能改变尚不明显之AKI仍未得纳入其视野,此外,尚存在假阳性概率较高的可能,使一些并非AKI的患者被误诊为AKI,但此缺点远比AKI患者被贻误诊断从而错失治疗时机所造成的后果为好。这样的诊断标准在提出后已快速且广泛地被公众接受,目前已经有临床研究开始探讨AKIN有关急性肾损伤定义的科学性,并比较其与RIFLE在诊断及预测预后方面的差别。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是近年来提出的一个新名词,用于取代使用多年的急性肾衰竭(acute renal failure, ARF),并已获得广泛认可。它是一种常见的临床综合征,主要表现为肾功能的快速下降及代谢废物的蓄积。AKI发病率高,且呈逐年上升趋势。国外报道近10年来AKI的发病率从0.65%增长到5%,需要透析的AKI发病率为0.295%。住院患者AKI发生率为1.9%,重症监护病房则可高达60%。目前尚没有治疗AKI的特效药物,重症患者需要肾脏替代治疗。AKI的预后亦不容乐观,ATN和RENAL研究报道重症患者发生AKI后的病死率分别为53.0%和44.7%,且存活的患者也容易进展至慢性肾病乃至终末期肾病。因此,AKI越来越引起临床医师的重视。迄今为止,AKI的诊治仍然存在很多难题,需要不断地研究和探索。

二、急性肾损伤的流行病学

急性肾损伤的发病率呈逐年上升的趋势。据美国USRD资料库分析,自1992—2001年急性肾损伤的总发病率为每1000名住院患者中23.8人;由1992年14.6人增至2001年34.6人,每年增加11%,在老龄、男性和黑人中发病尤高。据美国住院患者资料库(CIS),Waikar等根据1988年至2002年美国国家住院患者数据库的部分数据分析发现,急性肾损伤的发生率从1988年每百万人中610例增至2002年的每百万人中2880例;需要透析的急性肾损伤患者从1988年每百万人中40例增至2002年的每百万人中270例。

以社区为基础的急性肾损伤人群发病调查报道并不多,而且由于急性肾损伤的诊断标准不一,各组报告之间数值差别较大。英国于20世纪90年代初报道,血清肌酐(Scr) $\geq 500\mu\text{mol/L}$ 的急性肾损伤发病率为1.4pmp。近年苏格兰三个区域的回顾性人群调查

发现,需要进行肾脏替代治疗的急性肾损伤发病率为 2.03pmp,为该地区 ESRD 发病率的一倍。西班牙马德里地区社区的多中心、前瞻性调查结果显示发病率为 2.09pmp。我国目前尚缺乏全国性调查资料,如按以上数据粗略估计,我国每年急性肾损伤的发病数应为 20 万~50 万人。据北京市血透质控中心统计,2002 年、2003 年、2004 年中因急性肾损伤进入透析者分别占总透析人数的 4.4%、7.0% 和 9.7%。据交流资料 2004 年因急性肾损伤而进行持续性肾脏替代治疗(CRRT)者约 1.5 万例,推算全国每年内急性肾损伤进入血液净化治疗者应为 3 万人以上。

急性肾损伤是一种较常见的临床重症、危症、急症,院内发生的急性肾损伤见于各科患者(如内、外、妇产、儿科,偶见于眼、耳鼻喉科及皮肤科)。于 20 世纪 70 年代占住院患者约 5%,90 年代增长到 3%~7.2%。而在重病监护室(ICU)患者中占 5%~30%。其中发生率最高的为异体造血干细胞移植后(平均为 40%),心脏、肝脏移植术后(30%~50%),艾滋病患者(20%~40%)及严重创伤(20%~40%)。由于这一病因谱的改变,Ronco 等提出了“重症监护肾脏病学”(critical care nephrology),国际肾脏病学会已有重症监护肾脏病及急性肾损伤的专门委员会并多次围绕此专题组织学术活动。国内近年随着心脏手术、器官移植的开展,也屡有合并急性肾损伤的报道。但总的来看对各种高危人群中急性肾损伤的发病率、特点及防治经验总结的还很不够,可能与分科过细、缺乏跨学科合作有关。值得注意的是,在中国及其他发展中国家,药物、感染、脱水及肾小球疾病仍是引起急性肾损伤的重要原因。

过去半个世纪以来,急性肾损伤的病死率并没有随着医疗水平的提高而下降。据各组报告总死亡率为 28%~82%,包括轻症患者在内的总死亡率为 20%,而血清肌酐(Scr)注射 $265\mu\text{mol/L}$ (3mg/dl) 者死亡率为 40%~50%。一组国际性前瞻研究(BEST Kidney)报道,在 ICU 急性肾损伤的住院病死率超过 60%,而存活者中 13% 在出院时不能脱离透析。一组前瞻性病例对照研究表明,住院患者一旦出现急性肾损伤则其死亡率上升 6.2 倍、住院时间由 13 日延至 23 日。但值得注意的是,2006 年初美国的两个全国性统计均表明,在过去的十余年中,急性肾损伤的死亡率有着肯定的下降。USRDS 资料表明需要透析的急性肾损伤者 90 日内死亡率由 1992 年的 45.7% 降至 2001 年的 44.8%;而不需透析组死亡率下降更为明显,由 49.7% 降至 40.3%;美国住院患者资料库材料表明,1988—2002 年住院急性肾损伤患者死亡率稳定下降,FR 40.4% 降至 20.3%。这一发生在美国的死亡率下降现象,给急性肾损伤的预后带来令人鼓舞的前景。

导致患者死亡率增高的因素各家报道结果不完全一致。近年一组较大样本的报告显示:①伴多器官衰竭,其中伴血液系统衰竭 OR 3.40,伴肝衰竭 OR 3.60,伴呼吸衰竭 OR 2.62;②男性(OR 2.36);③年龄每增加一岁危险度增加 2%;④肾衰竭的严重程度:血清肌酐(Scr)值因受患者营养状态的影响,故判断预后价值尚有争议:近年的一项观察性研究表明血清肌酐(Scr)值与生存率直接相关(OR 0.71);但另外一些研究却得到相反结果,可能与患者年老、衰弱、肌萎缩、肝病等因素影响血清肌酐(Scr)值有关。国内资料也表明老年、伴有多器官衰竭、低血压、昏迷、酸中毒等均是病死率高的因素。国内外研究均表明,败血症所致急性肾损伤患者预后差,Brivet 等比较有败血症的急性肾损

伤死亡率为73%，而不伴败血症者为45%，其高病死率与少尿、在ICU中出现急性肾损伤、合并慢性疾病的数目和多脏器衰竭有关。近年研究还提示人群的遗传背景可能也影响急性肾损伤的预后。应用TNF α 基因型研究发现：高表达组病死率显著高；TNF α 高表达组伴低IL-10者病死率更高。

随着当前我们所处置的急性肾损伤患者的复杂程度和严重程度增高、年龄增大，决定了其病死率居高不下，而且治疗费用也明显增长。美国的一个十余年前的研究表明，应用包括透析治疗在内的积极方法治疗一个非常严重的住院急性肾损伤患者（患者为老年、伴多器官衰竭、严重感染、甚至恶性肿瘤），每质量生存年（quality adjusted life year）估计需128 200美元，其中预后差的患者耗费更大，达到每例274 000美元。因此，在急性肾损伤救治过程中，甚至发达国家也面临着昂贵的先进救治技术与实际医疗经济支付能力之间的严峻矛盾。

近年来人们更注意到有部分急性肾损伤患者如不及时救治转为慢性肾衰竭，将引致更长期、大量的经济和社会负担。比利时Ghent大学医院1993—1997年中急性肾损伤转为慢性透析者占5%，而1998—2003年竟达20%。对267例急性肾损伤需要短期透析治疗的患者追踪资料表明，41%患者存在肾功能损害，10%患者需要持续性透析治疗，出院后5年生存率仅50%。所以，急性肾损伤后的慢性肾脏病（Post-ARF CKD）是一个值得重视的问题，应对急性肾损伤患者进行追踪观察，特别是在前3~5年的专科追踪、及时干预是十分重要的。

近几年研究资料表明，ARF发病率为0.17%，明显低于国内文献报道，可能与非肾内科医生对ARF认识不足有关。近年来每年急性肾损伤发病的总人数在缓慢增加，但每年的增长率较缓慢。急性肾损伤的病死率27%明显高于全院总病死率（1.3%），自动出院患者占了相当大的比重，自动出院患者多病情危重或因贫穷而放弃治疗，故实际病死率应远高于9.27%。

内科发病率高于外科，肾内科的发病率高居首位，其次为泌尿外科，内科因素仍是导致ARF发病的最重要因素，这与文献报道结果一致。ARF在农村明显高发，鱼胆中毒较多见，故应加强对农村人口肾病知识普及教育。肾内科收治的ARF患者通常并发症较少，常能给予及时合理的血液净化治疗，病死率也相对较低。

农村与城市病因分布不同，农村结石高发，城市肝胆胰疾病多发，考虑与饮食习惯及饮水差异有关。梗阻性肾病较国内报道明显高发，其病因以肾结石为主，且患者多来源于农村，提示肾后性ARF发病率存在明显地域差异。消化系统疾病致ARF占病因的第三位，主要是腹泻及肝胆胰疾病，常合并重症感染。国外曾有报道艰难梭状芽孢杆菌相关腹泻导致的ARF，主要与容量不足有关。艰难梭菌毒素可以直接对肾小管细胞产生影响，这可能也是引起ARF的一个原因。肝胆胰疾病常有血容量不足，多为革兰阴性杆菌感染，其内毒素（LPS）对组织损伤起主要作用，易致ARF。

急性肾损伤是临床上常见的危重症之一，它是由多种病因引起肾脏排泄功能在短时间内（可数小时至数周）急剧下降而出现的一组临床综合征，表现为血尿素氮（BUN）及血清肌酐（Scr）水平升高、水、电解质和酸碱失衡以及全身各系统症状，可伴随有少尿（ $<400\text{ml}/24\text{h}$ 或 $17\text{ml}/\text{h}$ ）或无尿（ $<100\text{ml}/24\text{h}$ ）。急性肾损伤按照病因可分为肾前性、

肾性和肾后性3类。

急性肾损伤可发生于临床多个学科,占住院患者的1%~5%,重症监护病房(ICU)中高达20%~30%。20世纪50年代,急性肾损伤的死亡率为50%~60%,近年来、尽管血液净化治疗技术持续发展,连续性血液净化临床应用日益广泛,多器官功能障碍综合征伴急性肾损伤的死亡率仍高达40%~80%。早期诊断、明确病因和积极治疗,才能提高患者的生存率。

过去半个世纪以来,急性肾损伤的病死率并没有随着医疗水平的提高而下降。据各组报告总死亡率为28%~82%。包括轻症患者在内的总死亡率为20%,而血清肌酐(Scr)≥265μmol/L(3mg/dl)者死亡率为40%~50%。影响急性肾损伤预后常见因素有:①伴多器官衰竭,其中伴血液系统衰竭OR 3.40,伴肝衰竭OR 3.6,伴呼吸衰竭OR 2.62;②男性OR 2.36;③年龄每增加一岁危险度增加2%;④肾损伤的严重程度:另国内外研究均显示,败血症引起急性肾损伤预后差。

三、急性肾损伤(AKI)的诊治进展

AKI是常见的急性危重症,病死率高,应引起广大肾内科、急救科、ICU和儿科医师的重视。

2012年,KDIGO公布的AKI临床实践指南提出了许多详细的建议,对指导AKI的诊治有重要意义,值得我们学习和运用,但临床工作中也要结合患者的实际情况,而不是生搬硬套。此外,AKI的诊治还存在很多不完善之处,这就需要我们积极参与,发挥丰富的患者资源优势,多做一些开创性的研究工作,为提高AKI的诊治水平做出自己的贡献。

近年来,对AKI的定义及分期标准不断更新,为不同研究、不同疾病AKI发生率的比较及临床AKI的早期诊断,促进AKI肾功能恢复的干预治疗研究及AKI预后的预测提供了依据。国内文献报道,住院患者AKI发生率高,AKI平均病死率仍达50%,早期诊断与早期干预明显改善预后,但AKIN和RIFLE标准均存在不足之处,都可能会漏诊部分患者;有时依据血清肌酐(Scr)或尿量也不能早期诊断AKI。目前,临床还在寻找能更好反映肾小管损伤的血浆或尿的生物学标记,以达到更早、更及时诊断AKI的目的。同时,仍需制订更科学合理的AKI诊断和分期标准,以便及早诊断和干预,避免漏诊。

据报道,ICU中AKI的发生率达35%,脓毒症是AKI发生的主要原因,脓毒症休克患者AKI的发生率约为50%,脓毒症合并AKI需要肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)患者的死亡率高达60%,给治疗带来很大挑战。RRT是治疗危重症AKI的重要手段,其不仅能够替代肾脏功能,还能通过清除炎性介质发挥免疫调节作用。目前,关于危重症患者AKI的RRT还存在很多争议:如RRT的适应证、开始及停止的时机、RRT的剂量、理想的治疗模式、如何避免透析创伤等,许多观点都需要大规模的研究进行论证。

危重症患者AKI何时开始RRT?何时停止治疗?这些都是悬而未决的问题。目前公认的开始RRT的指征指威胁生命的水、电解质、酸碱平衡紊乱,包括高钾血症、严重的代谢性酸中毒、容量负荷过重、明显的尿毒症症状、中毒。除上述这些情况,还没有在治疗时机方面达成共识。而何时停止RRT,改善全球肾脏病预后组织(kidney disease impro-

ving global outcome, KDIGO)则模糊地指出：当肾功能逐渐恢复至可以满足机体需要时考虑停止。

危重症特别是脓毒症合并 AKI 患者的氮质血症并不突出。有学者提出，为发挥免疫调节而不是肾脏替代作用，可早期行 RRT。令人困惑的是，对于早期和晚期划分存在各种分类方法，如根据肌酐、尿素氮水平、尿量、容量负荷状态划分。这增加了临床研究的异质性，也使得研究结果缺乏可比性。

目前 RRT 模式主要有：间断性肾脏替代治疗 (intermittent renal replacement therapy, IRRT, 以 IHD 为代表)、CRRT (包括 CVVH、CVVHD、CVVHDF) 和介于两者之间的 SLED。近年来，针对危重症合并 AKI 还出现了 HVHF，血浆滤过吸附 (coupled plasma filtration and adsorption, CPFA)、高截留量血液透析 (high cut-off haemodialysis, HCO-HD) 及吸附治疗等模式。

第二章 急性肾损伤的发病机制

第一节 肾脏血浆灌注减少和血液重新分布

肾的血液供应很丰富,正常成人安静时每分钟约有 1200ml 血液流过双肾。人两肾的重量约 300g,仅占体重的 0.5%,但其供血量却相当于心排血量的 20%~25%。其中约 94% 的血液供应肾皮质层,约 5% 供应外髓,其余不到 1% 供应内髓。通常所说的肾血流量主要指肾皮质血流量。同时,肾的血流速率很快,远大于血供丰富的其他器官如心脏、肝脏和脑等,大约是每 100g 组织 400ml/min,这种高速率的血流有利于尿的生成。

正常肾血流量约为 1200ml/min,占心排血量的 20%~25%,是机体血液灌注最多的器官。正常情况下肾脏具有自身调节能力,可以保证肾血流量在一定程度的变动仍维持稳定的肾小球滤过率。在肾脏血流灌注下降超过自身调节的范围引起的肾脏缺血、缺氧及肾小球滤过功能下降时,即出现肾前性急性肾损伤。传统的肾前性急性肾损伤病因已得到普遍的公认,如各种原因引起的血容量下降(胃肠道丢失、皮肤丢失、尿液丢失或体液间第三体腔重新分布等)或心排血量下降引起整个肾脏血供下降等。肾脏大血管疾病也可导致肾脏灌注不良,进而发生急性肾损伤。通常为肾动脉病变所致,可能发生在慢性肾衰竭或孤立肾基础上,或是双侧肾血管同时受阻,临床上相对少见。可见到介入治疗或血管手术后的急性动脉粥样斑块栓塞、血栓栓塞、急性血栓形成或夹层动脉瘤破裂等。肾脏中小动脉被胆固醇栓塞所致的炎症反应也是肾血管阻塞的原因之一。双侧肾静脉血栓形成引起急性肾损伤很少见。偶尔见于严重肾病综合征和儿童严重脱水。

急性肾损伤时,由于肾缺血和(或)肾毒性物质的刺激,可引起调节肾血流动力学平衡的血管活性物质分泌和释放异常,引起肾血流灌注减少、肾小球滤过率急剧下降,从而导致急性肾损伤的发生。采用微穿刺技术研究表明,急性肾损伤发生时,肾内和单个肾单位的血流量可减少至正常时的 30%~50%,由于肾皮质外 1/3 的肾小球入球小动脉对血管收缩活性物质的敏感性较高,故肾皮质的缺血较为严重,而近髓质的肾小球出球小动脉较粗、阻力较小,故流入肾髓质的血流相对增多,出现肾内的所谓血流短路现象。一般认为,任何原因引起的急性肾损伤都在不同程度上存在肾血流灌注减少和肾血管尤其肾小球前血管收缩过强。这些因素的共同作用可以使肾小球有效滤过压、滤过分数及超滤系数值降低,引起少尿或无尿。

在缺血性急性肾小管坏死(ATN),由于肾缺血和(或)肾毒性物质的刺激,微血管内皮受损,血管活性物质分泌释放异常,主要包括肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活、ET/NO 系统的失常、前列腺素系统功能的异常、心房钠尿肽(ANP)分泌的异常等。这些

变化最终导致肾内扩血管物质/缩血管物质比例失衡,肾血管收缩,使肾血流量下降;由内皮细胞产生的内皮素和一氧化氮的正常平衡被破坏,是引起肾内血管持续收缩的主要机制。

正常肾脏血流量的94%分布在肾皮质,5%~6%分布在外髓质,其余不到1%分布在内髓质。皮质血流分布多、速度快、氧分压高(约50mmHg),髓质血流分布少、血流速度慢、氧分压低(10~20mmHg),但需氧量相对较高。通常当肾灌注压发生大幅度变化时,肾皮质在一定程度上可通过自身调节机制来维持血流量相对恒定,但髓质缺乏这种机制。因此,一旦发生缺氧低灌注会使髓质的低氧进一步加重,并使缺血损伤恶化且难以恢复。缺血性ATN肾内血流动力学改变的主要特点是出现肾内血管收缩,肾血浆流量下降,肾内血流重新分布,表现为肾皮质血流量减少和肾髓质淤血。这些变化主要影响肾脏皮髓质交界区的血流和供氧,尤其对耗氧量较大的近曲小管直段和髓襻升支厚壁段影响显著。

采用微穿刺技术研究表明,ATN时肾血流减少同时肾内血流分布也出现显著变化,由于肾皮质外1/3的肾小球入球小动脉对血管收缩性活性物质敏感性较高,故肾皮质缺血较为严重,而流入髓质的血流相对增多,出现肾内所谓血流短路,肾血管的收缩和肾血流重新分布导致肾小球滤过率急剧下降,而且肾血管的强烈收缩最终导致肾小管坏死。若试图通过补液或一般的扩容药物来提高肾血流量和改善肾功能,则效果较差,因为这些措施并不能改善皮髓质交界区的血液供应,原因在于肾缺血可导致血管内皮细胞功能紊乱、缩血管与舒血管生物活性物质的产生及作用失衡,因而使肾脏局部自动调节功能丧失、肾内血管持续收缩,使缺血性急性肾损伤持续发展。

下面介绍几种在肾缺血和血液重新分布中起主要调节作用的血管活性物质。

一、肾素-血管紧张素系统(RAS)在急性肾损伤发病中的作用

RAS是机体调节血压和体液容量的重要因素之一,通过内分泌、自分泌和旁分泌等方式作用于心血管和肾脏等靶器官,肾脏内源性RAS的重要作用是调节肾血流量和肾小球滤过率(GFR)来影响全身血液循环压力及内环境的稳定。在急性肾损伤患者和动物模型中发现,血浆肾素活性以及醛固酮含量升高,肾皮质肾素浓度最高,微穿刺法证实肾小管液中有高浓度的血管紧张素(Ang I和Ang II),并发现肾皮质中Ang II的浓度比血浆高1000倍。Ang II受体主要是AT₁和AT₂,Ang II在肾脏中的作用主要通过AT₁受体介导完成。在缺血性急性肾损伤,肾缺血致交感神经兴奋,激活RAS,导致肾血管收缩。肾缺血亦可刺激JGC的增生和细胞内肾素的合成与分泌。Ang II且对肾出球小动脉的收缩作用比对入球小动脉强,从而提高肾小球毛细血管压和滤过压,使滤过分数(FF)升高,代偿性升高GFR。

对中毒所致急性肾损伤研究发现,给予硝酸铯等肾毒性物质,可引起肾血管广泛收缩,血浆肾素和Ang水平明显升高。硝酸铯等所致的肾组织形态学改变与给予外源性的Ang II所引起的肾组织形态学改变十分相似,而且给予ACFI后可以使硝酸铯肾毒性实验大鼠的肾脏血流动力学改善。表明RAS可能在肾毒性物质所致的ATN的产生中起一定的作用。急性肾损伤初期,RAS活性明显增强,ACEI及血管紧张素受体阻滞药可阻断Ang II的作用,理论上对肾缺血和某些中毒所致的急性肾损伤可能有作用,但早期应用