

聚焦新冠重症患者 AKI 早期精准治疗

既往报道显示，新冠肺炎 2019（COVID-19）不仅表现为病毒性肺炎为特征的呼吸系统病变，重症患者还合并肾脏、心脏、血液、神经系统等多系统器官损伤。随着对疾病认识的加深，COVID-19 合并急性肾损伤的严重影响日益被重视。《柳叶刀》杂志发表的对确诊的 41 例新冠病毒感染患者分析提示，超 10% 的患者出现肌酐升高，在重症监护病房（ICU）治疗的患者中，有 23% 合并急性肾损伤（AKI）。本期特邀重症领域专家聚焦 AKI 的早期精准治疗。

指南解读

新冠病毒感染合并急性肾损伤诊治共识解读

近日，中华医学会肾脏病学分会专家组发布《新型冠状病毒感染合并急性肾损伤诊治专家共识》。共识显示，冠状病毒感染后引起急性肾损伤（AKI）并不少见。既往 SARS 病例研究显示，合并 AKI 者占 6.7%，死亡率高达 91.7%。MERS-CoV 报道，合并 AKI 的死亡率为 67%。有单中心连续住院 710 例确诊 COVID-19 患者数据显示，AKI 发生率为 3.2%。

共识提示，新冠病毒感染导致肾脏损伤的机制仍不十分清楚，可能是由病毒直接介导，新冠病毒借助细胞膜表面的血管紧张素转化酶 2（ACE2）作为入口受体，进入细胞，而 ACE2 蛋白在肾脏表现为高表达，病毒进入后，根据受体结合蛋白和细胞表面受体的结合能力不同，造成严重程度不同的器官靶向性损伤。也可能由异常免疫反应释放的细胞因子和其他因素间接引起。

新型冠状病毒感染导致肾脏损伤的患者主要表现为蛋白尿、血尿、少尿、BUN、SCr 升高以及肾脏影像学改变，部分患者发展为 AKI。单中心 710 例 COVID-19 住院患者资料显示，入院时 44% 患者有蛋白尿和血尿，26.9% 有血尿，14.1% SCr 升高，AKI 发生率 3.2%，AKI 是独立的死亡风险因素。

对重症新冠肺炎合并 AKI 患者，及时开展血液净化等肾脏替代疗法具有非常重要的意义，特别是连续性肾脏替代治疗（CRRT）。研究证明，脓毒症采用高容量血液滤过（HVHF）治疗 6 h 后，IL-6 水平显著降低，全身性器官衰竭估计评分（SOFA）改善，提示 CRRT 在抢救 COVID-19 重症感染患者中有可能发挥十分重要的作用。

共识最后提醒，COVID-19 合并的 AKI 是临床新出现的问题，AKI 对患者预后十分重要的影响，增加患者死亡的风险。在治疗 COVID-19 疾病过程中，一定要重视 AKI 的早期诊断，积极研究此类患者 AKI 的临床特点，尽早采取综合手段，保护肾功能。



黄英姿 教授

探索 AKI 早期识别与精准治疗

▲东南大学附属中大医院重症医学科 张曦文 黄英姿

AKI 是重症医学科常见危重症之一。近年来，随着对 AKI 病理生理过程及发病机制研究的不断深入，基于不同器官交互作用重新认识并解读 AKI 备受关注。使用新型生物标记物、评分系统、模型等手段早期识别和诊断 AKI 也已成为临床热点。尽管 AKI 的治疗，尤其是肾脏替代治疗（RRT）时机和剂量等仍存在诸多争议，但有关 AKI 损伤和修复机制研究的巨大进展为 AKI 的治疗前景带来了曙光。

基于不同器官交互作用 重新认识 AKI 病理生理

在大多数情况下，AKI 都可能是由于疾病状态下的器官交互作用发生发展而来，其中包含了 Sepsis-AKI、大手术后 AKI、肾脏低灌注 AKI 及肾毒性药物暴露 AKI。

另外，AKI 的发生发展也可能反作用于其他器官，如 AKI 导致的心、肺、脑、肝脏和免疫系统等的损伤，影响患者预后。在 3 型心肾综合征中，AKI 会诱导心脏组

织中炎症细胞浸润，导致心肌收缩力下降，进一步加重心功能不全。

AKI 的发展还会导致炎症细胞对肺泡上皮细胞及血管内皮细胞的损伤，同时诱导肺血

管内血栓形成，加重 ARDS 患者的病理损伤。

因此，重新解读和认识 AKI 的病理生理有助于探索重症患者不同器官间的相互作用，降低 AKI 患病率及病死率。

新型生物标记物、评分系统及模型助力早期识别与诊断

早期识别、早期诊断 AKI 一直是治疗 AKI 的重要前提。临床上目前仍用 KDIGO 指南所推荐的血清肌酐及尿量来评估肾脏损害程度，但有一定的延迟性。第二代 AKI 生物标记物的发现及发展为早期识别和诊断 AKI 提供可能。其中金属蛋白酶组织抑制

剂 2（TIMP-2）和胰岛素样生长因子结合蛋白 7（IGFBP7）已被纳入 FDA 批准的首例 AKI 诊断试验——Nephrocheck 研究中。两项单中心研究表明，术后患者检测尿液 [TIMP-2×IGFBP7] 对于急性肾脏应激（AKS）和 AKI 具有良好预测价值。

除生物标志物外，使用特异性的技术及临床评估手段也可能提高 AKI 的评估和诊断效率。其中包括实时 GFR 测量、肾功能储备功能评估（肾小球应激试验）、肾小管储备功能评估（速尿应激试验）和新型评分系统及预测模型。但因缺乏大型 RCT 研究，

均未在临床实践中广泛使用。

大数据 - 人工智能在 AKI 风险预测领域极具前景。目前已有证据表明，通过专家或机器学习进行电子数据收集和后续分析可以为 AKI 监测、早期诊断和预防提供准确支持。但也缺乏大规模临床研究。

AKI 精准治疗仍在探索中

RRT 时机

关于 RRT 的最佳时机尚无明确共识。2019 年一项关于重症患者 Meta 分析显示，早期实施 RRT 不能改善 AKI 重症患者病死率和依赖 RRT 生存率。而另一项关于 Septic-AKI 患者的 Meta 分析显示，AKI 发病后 16.5 h 才开始 CRRT 的患者，其累积病死率明显高于在 16.5 h 内开始 CRRT 的患者。总之，根据器官功能状态、主要急、慢性疾病及并发症、药物、营养需要和液体平衡状况进行精细化分层，有助于明确恰当的 RRT 启动时机。

关于 AKI 患者 RRT 的终止时机亦存在很大争议。2019 年 Kelly 等提出了 RRT 终止时机的标准，强调当 AKI 患者肌酐清除率 > 15 ml/min 和（或）无利尿剂干预下尿量 > 400 ml/24 h、或利尿剂干预下尿量 > 2000 ml/24 h，应反复评估是否终止 RRT。同时，新型生物标志物、GFR 评估和影像学评估，也可能为 RRT 的终止提供有利依据。

液体平衡

AKI 患者液体平衡与病死率息息相关。DoReMIFA 研究显示，ICU 患者液体正平衡每增加 1%，住院病死率就会增加 1.075。且研究表明，液体增加的速度是 ICU 病死率的独立危险因素。与此同时，RENAL 研究后期分析发现，对于合并严重 AKI 的重症患者，在入院前 2~3 d 尽快达到液体负平衡也是生存率改善的独立影响因素。

新型 RRT 膜材

近年来，为增加重症患者的治疗效率，适用于 Septic-AKI 患者的 RRT 膜材和滤器取得了突破性进展，如多黏菌素 B 纤维吸附柱、内毒素吸附柱、高截留量透析膜、聚甲基丙烯酸甲酯膜等。细胞因子 / 内毒素吸附滤器是否能在不久的将来成为 Septic-AKI 有效辅助治疗仍需进一步研究。

AKI 治疗药物的新靶点

AKI 损伤和修复机制研究的巨大进展为其治疗药物的研发寻找到了新靶点。近期研究揭示，miR-709 在急性肾小管损伤中发挥重要致病作用，其可能是 AKI 治疗的新靶点。此外， α -氨基- β -羧基粘康酸- ϵ -半醛脱羧酶（ACMSD）是控制 NAD⁺ 水平、sirtuin 活性和线粒体内稳态的关键调节因子，目前已鉴定出 ACMSD 的两个选择性抑制剂，在动物疾病模型中对肾和肝功能具有保护作用。

AKS 评分系统

AKS 评分系统有望为 AKI 预防提供新举措。近年来，急性肾脏应激（AKS）的概念被提出并定义为 AKI 损伤的前期阶段。这一概念更好地诠释了对于 AKI 的理解，并反映了导致 AKI 的危险因素。2019 年 Katz 等提出，AKS 评分系统，包括尿量、平均动脉压、氧输送和细胞周期停滞生物标志物等在内的评分标准，有助于早期诊断 AKS，并制定正确的治疗方案及预防措施，从而有效预防或减少 AKI。