

脓毒症相关性急性肾损伤的发病机制

贺蛟龙¹, 聂芳菲¹, 胡 龙¹, 徐云玲²

(1. 吉首大学第一附属医院/湘西土家族苗族自治州人民医院重症医学科, 湖南 吉首 416000;

2. 浙江省立同德医院/浙江省中医药研究院基础实验研究所, 浙江 杭州 310007)

摘要:脓毒症是由严重感染引起的炎症反应, 可导致多器官损伤, 包括急性肾损伤(AKI)。本文主要对脓毒症相关性急性肾损伤(S-AKI)的发病机制、危险性因素、诊断与治疗情况进行综述, 以期为临床上更好地诊治脓毒症, 改善患者的预后提供指导。

关键词:脓毒症; 急性肾损伤; 炎症反应; 发病机制

中图分类号: R631

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.033

文章编号: 1006-1959(2024)05-0174-05

Pathogenesis of Sepsis-associated Acute Kidney Injury

HE Jiao-long¹, NIE Fang-fei¹, HU Long¹, XU Yun-ling²

(1. Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Jishou University/People's Hospital of Xiangxi Tujia

and Miao Autonomous Prefecture, Jishou 416000, Hunan, China;

2. Institute of Basic Experiment, Tongde Hospital of Zhejiang Province/Zhejiang Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang, China)

Abstract: Sepsis is an inflammatory response caused by severe infection, which can lead to multiple organ damage, including acute kidney injury (AKI). This article mainly reviews the pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of sepsis-associated acute kidney injury (S-AKI), in order to provide guidance for better clinical diagnosis and treatment of sepsis and improve the prognosis of patients.

Key words: Sepsis; Acute kidney injury; Inflammatory reaction; Pathogenesis

脓毒症(sepsis)是指病菌入侵血液循环后机体内免疫反应紊乱,引起全身炎症反应的综合征,以发热、心慌、气促和精神状态变化为主要症状,严重的脓毒症常出现循环障碍和(或)器官功能障碍^[1]。是一种在严重创伤、烧伤、休克、感染和外科大手术中常见的并发症。脓毒症可按其严重程度分为脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克 3 种,如果进一步发展可导致危及生命的器官功能障碍,是导致重症患者死亡的重要因素之一^[2,3]。脓毒症最容易引起肾脏损伤,临床定义为脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, S-AKI),即 7 d 内肌酐较基础水平增加至 1.5 倍及以上或 48 h 内肌酐增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 。据统计^[4-6], S-AKI 的发病率和病

死率均相对较高。目前 AKI 的全球发病率持续上升,病死率仍未改善。欧美住院患者中 AKI 的发病率为 7%~18.3%, 日韩 ICU 患者中 AKI 的发病率为 38.4%~77.2%。然而,我国对 S-AKI 的认识不足、关注程度不够,使得其临床治疗效果与发达国家存在明显差距。S-AKI 已然成为威胁患者生命的重要因素^[5],因此预防和治疗 S-AKI 是重症医学面临的重大挑战。由于 S-AKI 发病机制的复杂性,脓毒症致肾功能损伤的确切发病机制目前仍不清楚,通常认为是多因素致病^[6-9]。基于此,本文主要对 S-AKI 的发病机制、危险性因素、诊断与治疗情况进行综述,以期为临床上更好地诊治脓毒症,改善患者的预后提供更有价值的指导。

1 S-AKI 的发病机制

1.1 肾脏血流动力学改变 S-AKI 的发病与多种因素相关,比较常见的是发生在患者低血容量的情况下。临床观察发现 S-AKI 患者多数在经历严重创伤、手术或者感染等情况后,在其血容量明显下降时发病,其机体更容易表现出肾脏灌注不足等不良情况。所以,机体如果存在肾脏血流灌注不足的情况,则很容易引发机体产生 S-AKI,这可能是发病的主

基金项目: 1. 湖南省卫生健康委科研计划项目(编号: 202217014301); 2. 浙江省中医药科技计划项目(编号: 2023ZR006)

作者简介: 贺蛟龙(1986.6-),男,湖南衡阳人,硕士,副主任医师,主要从事急危重症医学基础研究与临床诊治工作

通讯作者: 徐云玲(1986.11-),女,湖北广水人,博士,助理研究员,主要从事基础实验研究

要诱因之一。当然,随着研究的不断深入,少数病例中 S-AKI 的发生患者肾脏血流的灌注是没有明显下降的,部分患者还会出现肾脏灌注增加的情况^[7]。此前研究显示^[8,9],脓毒症引起的血管功能和张力变化可导致肾血流量减少,继而导致氧气和代谢底物输送不足以及细胞副产物(例如乳酸等)清除不足。S-AKI 可在肾灌注和氧合保留的情况下发生。微循环血流动力学也可能在 S-AKI 期间起关键作用。脓毒症发生期间,肾内血流重新分布,使血流远离髓质。此外,存在绕过肾小球并将传入直接连接到传出小动脉的毛细血管,这可能部分解释了 S-AKI 期间提出的血液分流^[10]。总而言之,增加血流的重新分布和分流可以解释 S-AKI 期间可能存在缺血风险的异质区域机制。

1.2 炎症和氧化应激的损伤

1.2.1 炎症引起的损伤 脓毒血症是十分危险的,常危及患者的生命。发病后会使得机体内毒素水平显著升高,继而诱发 S-AKI。分析其具体的过程,一方面是由于这一过程中内毒素脂多糖是可以和脂多糖结合蛋白进行结合的,然后这一生成物还能够与复合物受体(CD14)进行结合,使得机体表现出免疫反应,最终造成炎性介质的生成。另一方面,在 CD14 的参与下,促进了炎症反应的发生,最终会产生代谢产物花生四烯酸、白三烯类等各种致炎物质,还包括释放 TNF、IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子的过程。此外,这些炎症物质还可以直接作用于肾小管上皮细胞和肾脏局部内皮细胞,直接损害肾小管。佟庆等^[11]分析了血清白细胞介素 18 结合蛋白(IL-18BP)、斯钙素 1(STC-1)水平与 S-AKI 及其预后的相关性,结果表明血清 IL-18BP、STC-1 在 S-AKI 患者中明显升高,说明 IL-18BP、STC-1 可作为评估患者病情及预后的血清标记物。

1.2.2 缺血再灌注损伤 机体受脓毒症的影响,会增加发生各种意外的风险,最主要的是脓毒症性休克、内皮细胞损伤以及一系列的其他病变,如内皮素释放增多、肾脏微循环血栓形成等,这些情况的发生都会使得肾动脉血流受限,继而造成组织缺血、缺氧等情况的出现,从而影响机体的正常循环。当机体的病情经过治疗后会有所缓解,机体的肾脏动脉血液得到一定的恢复,随着治疗的推进,机体的整体情况

发生好转,组织灌注得到逐步恢复,这些都会增加氧自由基及羟自由基的发生^[12]。然而,这些情况对于机体的正常循环是不利的。机体产生的这些自由基,经过该系列的反应,最终会破坏机体的其他方面,使得机体再次发生缺血再灌注损伤的情况。除了发生以上情况,氧自由基还会因某些直接、间接的因素,使得机体发生再灌注损伤的情况。

1.3 凝血功能异常

1.3.1 凝血和血管内皮细胞功能紊乱 脓毒症对机体的影响比较大,当机体发生这一疾病以后,细胞及炎症因子释放剧烈,造成相关因子的激活,然后影响到机体的凝血反应。机体存在纤维蛋白的沉积,使得机体的各方面受到影响,尤其是肾脏血流受到影响,造成了机体肾功能的异常^[13]。

1.3.2 微粒与血管内皮细胞的损伤 微粒(microparticles, MPs)是在细胞膜响应内/外源性刺激时从细胞表面出芽脱落形成的。在机体中,红细胞、血小板、单核细胞等这些都是能够产生 MPs。在机体中,MPs 所含有的脂质及蛋白质虽与亲本细胞同源,亦含有细胞膜表面的特异性抗原。因此,一般认为 MPs 具有一定的促炎效果,亦可影响到微循环微血栓的形成^[14]。

1.4 肾小管上皮细胞能量代谢的适应性机制 脓毒症对肾小管上皮细胞能量代谢的影响十分明显,其主要的病理改变是肾小管坏死,这也是既往研究公认的机制。然而,随着研究的深入,对于患有 S-AKI 患者进行尸检结果显示,仅有 78% 的患者存在这一情况,其他的患者不存在这样的情况。

1.5 S-AKI 中的基因差异性及其表达 对于病情类似的脓毒症患者,常存在不同的 S-AKI 发病率。其主要原因可能在于不同的患者其本身机体所表达的基因有一定的差异,使得同等程度的脓毒症刺激反应产生的炎症因子数目、种类有所差异,因而表现出不同的临床症状,当接受治疗以后患者也会反馈不同的治疗效果。龚光远等^[15]探讨了外周血单个核细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)的表达与脓毒症急性肾损伤发生及进展的相关性,结果表明 NLRP3 参与了脓毒症急性肾损伤的发生、发展过程,对于脓毒症急性肾损伤患者预后的评估,具有一定的临床应用价值。有资料显示^[16],

miRNA 是 SAKI 的调节分子,参与肾纤维化和介导的足细胞凋亡的病理过程,miRNA 可以通过调节 FOXO3、NRP1 和 THBS2 等的表达来加重或缓解 SAKI。因此,通过抑制介导肾损伤的特异性 miRNA 活性,能够降低机体脓毒症时对肾脏造成的一些可逆或不可逆的损伤,该方向的研究或将为 S-AKI 治疗新靶点提供有力论据。

1.6 细胞凋亡 自噬是一种细胞消化自身内部结构的程序,在潜在的外源性底物缺乏期间被激活以提供能量并回收受损的细胞成分。肾功能不全或与自噬减少有关,线粒体功能和结构的变化也可能发生在暴露于脓毒症的生物体的肾脏中。研究表明^[17],脓毒症患者线粒体能量产生及其伴随的耗氧量减少与肾氧输送减少相称,这可能是一种适应性现象。电子传递链的功能障碍会导致过多的 ROS 产生,对细胞施加氧化应激。随后的线粒体膜通透性可导致产生 ATP 所需的电化学梯度耗散和线粒体肿胀,从而可能导致细胞凋亡。

1.7 其他 对于脓毒症发病的患者,其自身的遗传基因易感性,还有一些肾毒性药物的过度使用,都会使得机体发生 S-AKI,这也可能成为患者发病的关键因素。另外,其他人体重要器官的损伤,都会对疾病的发生产生一定的影响,例如当机体发生肺损害的时候,机体组织缺氧、神经-内分泌异常,导致肾血管收缩,肾血流量减少,损伤甚至加重肾功能。此外,在实施机械通气治疗的过程中,将会进一步引起肺内及血液中的炎性介质及细胞因子的释放,使得病情进一步进展。

2 S-AKI 的危险因素

S-AKI 的危险因素较多,既往研究认为其多与肥胖、糖尿病、血小板减少等有关。Gameiro J 等^[18]采用 Logistic 逐步回归分析 S-AKI 的危险因素,结果显示肥胖会增加脓毒症患者对 S-AKI 的易感性:一方面,肥胖患者腹内压增高会引起血流动力学的改变,并且肥胖的脓毒症患者的肾小球滤过率较高;另一方面,肥胖患者肾小管上皮细胞的自噬减少,细胞内降解物积累致使肾小管上皮细胞更易死亡,继而影响肾脏功能^[19]。同时,研究显示^[20],糖尿病可能是 S-AKI 的危险因素,这是可能是因为患有糖尿病的脓毒症患者的高血糖可激活核因子 κ B,从而提高肾

脏中细胞内的氧化应激水平,因而更易于出现肾损伤。而祝娟等^[21]认为血小板减少或许可作为 S-AKI 患者的“预警系统”,亦应当得到临床研究人员的重视。Emara M 等^[22]发现与血小板正常的脓毒症患者相比,血小板减少的脓毒症患者预后会更差。此外,亦有研究发现^[23,24],脓毒症患者血液中血小板衍生微粒增加导致凝血功能紊乱,从而参与 S-AKI 的发生与发展。可见,血小板减少参与 S-AKI 的进程,也是 S-AKI 的危险因素。肖涛等^[25]分析了 S-AKI 的危险因素,进一步证实了糖尿病、肥胖和血小板减少是 S-AKI 的危险因素。

3 S-AKI 的诊断与治疗

诊断 S-AKI 时,既要排除其他导致 AKI 的病因,又要满足脓毒症和 AKI 的诊断要求。脓毒症与 AKI 可以相互促进。脓毒症可以导致 AKI 的发生,反过来 AKI 可使发生脓毒症患者的危险性同样会增加^[26]。S-AKI 起病较急,对肾功能的损害较为严重,常伴有严重的全身性炎症反应。目前对 S-AKI 的病理过程的认识不足,因此临床上缺乏有效预防和治疗 S-AKI 的方案,因而 S-AKI 的病死率居高不下。

S-AKI 发病机制较为复杂,血流动力学机制、炎症、凝血功能障碍和凋亡均可参与 S-AKI 的发病过程,为 S-AKI 的预防和治疗提供新的思路。陈骥等^[27]评价了肾动脉阻力指数(RRI)在重症 S-AKI 的患者可逆性诊断中的预测价值,结果表明 RRI 是简便无创的肾功能评价指标,RRI 值能够更早地预测持久性 AKI 的发生风险,在脓毒症休克的患者中能够比较敏感和准确地识别出短暂性 AKI 和持续性 AKI。刘文等^[28]探讨了血浆降钙素原(PCT)水平与 S-AKI 早期危险因素的相关性,结果表明 PCT 是早期诊断 AKI 的敏感指标,与动脉血乳酸含量、急性生理与慢性健康评分、MAP 综合分析能提高 S-AKI 的诊断率。此外,袁祝康等^[29]探讨了尿可溶性髓样细胞触发受体 1(sTREM-1)在脓毒症儿童急性肾损伤早期诊断、病情及预后评估中的价值,结果显示尿 sTREM-1 可以作为儿童脓毒症相关性急性肾损伤早期诊断的生物标志物,并优于传统的肾功能标志物如血清肌酐,且使用尿液作为检测标本具有无创、简便易行的优点。

S-AKI 通常被定义为存在脓毒症时的 AKI, 当前其诊断常基于血清肌酐浓度升高和/或尿量减少。然而在临床实践中,血清肌酐可能是肾脏损伤的不敏感指标,少尿更是非特异性 S-AKI,且排尿标准在 ICU 外往往难以确定。因此,对于 S-AKI 临床上一般建议早期预期、早期诊断。当前临床对于 S-AKI 仍无药物可预防,甚至有些药物还可能会加重病情。临床药物治疗一般从改善肾脏灌注、调节肾脏病理生理学机制方面着手,肾脏替代治疗是当前治疗 S-AKI 的主要手段,当然这需要临床医师针对不同患者的不同病因和病情制定个性化的治疗方案。

4 总结

脓毒症可造成全身多脏器功能损伤,常累及肾脏,其中的发病机制错综复杂。总体而言,S-AKI 的发病机制主要包括血流动力学机制、炎症、凝血功能障碍和凋亡等方面,糖尿病、肥胖和血小板减少等是诱发 S-AKI 的危险因素,当前用于定义和诊断 S-AKI 的方法仍有一定的局限性。随着研究的深入,对脓毒症相关性急性肾损伤的研究将会越来越清晰,特别是通过联合多种标志物,人工智能提前预测脓毒症的发生,通过更早期的干预,阻断脓毒症的始动环节,能更好地改善脓毒症患者的预后,降低患者的死亡率。

参考文献:

- [1]Doi K,Nishida O,Shigematsu T,et al.The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016 [J].Clin Exp Nephrol,2018,22(5):985-1045.
- [2]王佳,孟文格,刘红娟,等.脓毒症相关急性肾损伤患者血清 NGAL、PCT 水平与肾功能转归相关性的研究[J].临床肾脏病杂志,2020,20(5):371-376.
- [3]张珍,王新庄.脓症患者血清 YKL-40 水平检测与急性肾损伤早期诊断的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志,2021,36(3):148-150.
- [4]马朝阳.液体容量负荷与严重脓毒症急性肾损伤患者预后的相关性[J].医药论坛杂志,2021,42(8):76-78,82.
- [5]Holditch SJ,Brown CN,Lombardi AM,et al.Recent Advances in Models, Mechanisms, Biomarkers, and Interventions in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury [J].Int J Mol Sci,2019,20(12):3011.
- [6]陈晨,陶向宏,许晓蓉,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值与脓毒症患者急性肾损伤发生的相关性[J].临床急诊杂志,2020,21(7):530-534,540.
- [7]陈一欢,蔡成,裘刚,等.连续性肾脏替代治疗救治新生儿脓毒症相关性急性肾损伤临床分析[J].中华新生儿科杂志(中英文),2019,34(6):443-447.
- [8]Ostermann M,Bellomo R,Burdmann EA,et al.Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference [J].Kidney Int, 2020,98(2):294-309.
- [9]Post EH,Kellum JA,Bellomo R,et al.Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation [J].Kidney Int,2017,91(1):45-60.
- [10]McSweeney KR,Gadanec LK,Qaradakh T,et al.Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations [J].Cancers (Basel),2021,13(7):1572.
- [11]佟庆,侯燕燕,田颖,等.血清 IL-18BP、STC-1 水平与脓毒症急性肾损伤及其预后的相关性分析 [J]. 川北医学院学报, 2021,36(7):882-885.
- [12]王晶晶,李竞,王勇强,等.集束化治疗对脓毒症相关性急性肾损伤的影响[J].中国急救医学,2019,39(7):654-658.
- [13]Zhao B,Lu Q,Cheng Y,et al.A Genome-Wide Association Study to Identify Single-Nucleotide Polymorphisms for Acute Kidney Injury [J].Am J Respir Crit Care Med,2017,195(4):482-490.
- [14]郑静,何海兰,张国英.人中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白对 ICU 儿童脓毒症致急性肾损伤的预测诊断价值[J].第三军医大学学报,2017,39(2):196-200.
- [15]龚光远,张文军,陈兰.外周血单个核细胞 NLRP3 的表达与脓毒症急性肾损伤发生及进展的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(19):2342-2346.
- [16]Chen Y,Jing H,Tang S,et al.Non-Coding RNAs in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury [J].Front Physiol,2022,13:830924.
- [17]Hasson D,Goldstein SL,Standage SW.The application of omic technologies to research in sepsis-associated acute kidney injury [J].Pediatr Nephrol,2021,36(5):1075-1086.
- [18]Gameiro J,Gonçalves M,Pereira M,et al.Obesity, acute kidney injury and mortality in patients with sepsis: a cohort analysis [J].Ren Fail,2018,40(1):120-126.
- [19]Danziger J,Chen KP,Lee J,et al.Obesity, Acute Kidney Injury, and Mortality in Critical Illness [J].Crit Care Med,2016,44(2):328-334.

(下转第 187 页)

(上接第 177 页)

- [20]王扬天,王坚,马驰原.核因子- κ B 与糖尿病的关系[J].医学研究生学报,2007,20(3):310-314.
- [21]祝娟,王阳,曾其毅.血小板减少在脓毒症严重程度和预后判断中的意义[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(5):391-393.
- [22]Emara M,Shoeib S,Reda A,et al.Platelet indices as an assessment tool of septic acute kidney injury [J].Saudi J Kidney Dis Transpl,2021,32(5):1330-1339.
- [23]Greco E,Lupia E,Bosco O,et al.Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis[J].Int J Mol Sci,2017,18(10):2200.
- [24]de Stoppelaar SF,van 't Veer C,van der Poll T.The role of platelets in sepsis[J].Thromb Haemost,2014,112(4):666-677.
- [25]肖涛,吴锡平,关云艳,等.脓毒症相关性急性肾损伤的危险因素分析[J].医学综述,2018,24(20):4133-4136.

- [26]王娜,李培兰.脓毒症合并急性肾损伤的危险因素及预后分析[J].内科急重症杂志,2018,24(3):198-200,209.
- [27]陈骥,伍海斌,孙小聪,等.肾动脉阻力指数对脓毒症相关性急性肾损伤可逆性诊断的预测价值[J].广东医学,2019,40(13):1971-1973.
- [28]刘文,张建楠,田阔,等.血浆降钙素原与脓毒症急性肾损伤早期危险因素的相关性研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(29):3272-3273,3274.
- [29]袁祝康,方芳,刘成军,等.尿可溶性髓样细胞触发受体 1 在脓毒症相关性急性肾损伤中的早期诊断价值[J].中华儿科杂志,2018,56(5):342-346.

收稿日期:2023-01-12;修回日期:2023-03-27

编辑/王萌