

脓毒症相关性急性肾损伤诊断与监测策略的研究进展

杨司宇, 刘冰洋, 金雨虹

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.002

【中图分类号】 R631;R692 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1544-04

脓毒症是一种危及生命的临床综合征,其特征是机体对感染反应失调引起的器官功能障碍,是院内死亡的重要原因^[1]。脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)是脓毒症常见并发症,我国脓毒症患者中急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率高达 40%~70%,与慢性肾脏病、心血管事件和死亡风险增加等不良结局密切相关^[2]。因此,早期识别和监测 SA-AKI 的发生发展对改善患者预后至关重要。目前,临床对 SA-AKI 的诊断和监测主要依赖传统的肾功能指标如血清肌酐和尿量等,但这些指标的变化滞后于肾损伤的发生,难以及时反映病情进展。本文对近年来 SA-AKI 诊断与监测策略的研究进展进行综述,期望提高临床实践中 SA-AKI 早期诊断和及时监测能力,改善患者预后。

1 SA-AKI 的定义及传统诊断标准

根据 28 届急性疾病质量倡议(ADQI)共识报告的脓毒症 3.0 诊断标准和改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的 AKI 标准^[3],SA-AKI 被定义为脓毒症诊断后 7 d 内发生的 AKI,是一种异质性综合征。为了对患者进行分层管理,ADQI 建议将脓毒症诊断

后 48 h 内发生的 AKI 定义为早期 SA-AKI,48 h 至 7 d 内发生的 AKI 定义为晚期 SA-AKI。AKI 的诊断标准是基于 KDIGO 标准框架内的血清肌酐和尿量水平,见表 1^[4]。尿液镜检也是检测肾脏疾病的常规方法之一。与非 SA-AKI 患者相比,SA-AKI 患者尿液有较多的颗粒管型成分和肾小管上皮细胞^[5],当尿液显微镜评分 ≥ 3 分时,其特异度可高达 95%,并且与尿液中损伤生物标志物[如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)等]表现出强相关性^[6]。因此,尿液镜检有助于确定 AKI 的病因及严重程度。

然而,基于 KDIGO 标准的 SA-AKI 诊断无法区分新发的 AKI 或潜在的慢性肾脏病(CKD),也就无法提供病程进展信息^[7-8]。此外,脓毒症期间,骨骼肌血液灌注量的减少会导致肌酐生成量下降,引起血清肌酐变化延迟,从而不能充分反映肾小球滤过率和肾小管损伤的变化,限制了 SA-AKI 的早期检测。临床上对 SA-AKI 患者给予积极的液体复苏,将稀释肌酐浓度,也会降低其诊断效能^[9]。尿量只有在留置导尿的情况下才能准确测量,很难在重症监护室之外进行追踪。利尿剂的使用也会影响尿量和其他尿液指标对 AKI 的诊断。因此,开发理想的生物标志物及可靠的检测技术意义重大^[9]。

2 生物标志物在 SA-AKI 中的应用

新型生物标志物的发现增加了人们对 SA-AKI 病理生理学的理解,并且可以帮助实现 SA-AKI 的早期诊断、筛查高危患者和识别特定亚型,为 SA-AKI 的管理提供指导。目前发现的应用于 SA-AKI 的生物标志物主要包括损伤性生物标志物、应激性生物标志物及功能性生物标志物三大类。

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY305)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(杨司宇);宁波市医疗中心李惠利医院(刘冰洋、金雨虹)

通信作者: 金雨虹,主任医师,硕士研究生导师。中国病理生理学会危重病医学专业委员会委员,中国医药教育协会重症康复专委会委员,浙江省康复医学会体外生命支持专委会主任委员,浙江省医师协会重症医学分会常务委员,浙江长三角健康科技研究院危重症医学工作委员会常务委员,浙江省抗癌协会肿瘤重症医学专委会常务委员,宁波市医学会重症医学分会主任委员。Email: 13989301727@163.com

表 1 急性肾损伤的诊断标准

分期	血清肌酐	尿量
1	基础值的 1.5 ~ 1.9 倍或升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($> 26.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$)	$< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 持续 6 ~ 12 h
2	基础值的 2.0 ~ 2.9 倍	$< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 持续 12 h
3	基础值的 3.0 倍或血清肌酐升至 $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$ ($353.6 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 或开始行肾脏替代治疗 或年龄 < 18 岁, eGFR 值降至 $< 35 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	$< 0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 持续 $\geq 24 \text{ h}$ 或无尿持续 $\geq 12 \text{ h}$

注: eGFR 为估算肾小球滤过率

2.1 损伤性生物标志物

2.1.1 NGAL NGAL 为抗炎和抗凋亡蛋白, 参与铁的合成和向肾小管上皮细胞的运输过程^[10-12]; 同时, 具有抑菌作用, 可限制细菌对铁的吸收^[12]。临床研究发现, 尿液 NGAL 比血浆 NGAL 更具有特异性^[13-14], Srisawat 等^[15]研究发现, 血浆 NGAL 可预测 SA-AKI 的预后。

2.1.2 肾损伤分子 1 (KIM-1) KIM-1 是 1 型跨膜糖蛋白, 对肾脏有抗炎作用, 参与肾脏恢复和肾小管再生^[10]。有研究发现, 死亡组 24、48 h 的尿 KIM-1 水平高于存活组, 入院后 24 h 内 KIM-1 水平预测 SA-AKI 的曲线下面积 (AUC) 为 0.91, 预测效能较高^[16]。

2.1.3 肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP) L-FABP 属于脂联素家族成员之一, 参与结合长链脂肪酸及其转运过程, 具有抗氧化作用, 可减轻细胞氧化应激压力^[17-18]。有研究发现, 死亡组 SA-AKI 患者入院时尿液中 L-FABP 水平高于存活组。另有研究发现, L-FABP 水平可预测脓毒症患儿的预后^[19]。

2.1.4 分泌趋化因子 14 (CCL14) CCL14 是单核细胞/巨噬细胞募集的重要趋化因子, 与多种炎症性疾病的发生有关。研究发现, 尿液中 CCL14 可预测持续性 AKI 患者的病情及预后^[20]。

2.2 应激性生物标志物

2.2.1 组织金属蛋白酶抑制剂-2/人胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (TIMP-2/IGFBP-7) TIMP-2、IGFBP-7 都能调节细胞的生长和凋亡。在细胞损伤情况下, TIMP-2 和 IGFBP-7 水平会出现上调, 并分别通过诱导 p27 和 p21 导致 G1 细胞周期停滞^[10, 21-22]。尿液中的 TIMP-2/IGFBP-7 对肾脏损伤的特异性最高; 其他器官损伤情况下, 尿液中的 TIMP2/IGFBP7 升高幅度很小。有研究发现, 脓毒性休克早期的高 TIMP-2 和 IGFBP-7 水平是未来 24 h 内恶化为严重 AKI 的独立风险因素^[23]。

2.2.2 Dickkopf 相关蛋白 3 (DKK3) DKK3 来源

于肾小管上皮细胞的糖蛋白, 可用于 AKI 的风险评估和预测。术前尿 DKK3 水平已被确定为术后 AKI 发生的独立预测因素。

2.3 功能性生物标志物

2.3.1 血清胱抑素 C (Cys C) Cys C 是一种由人体有核细胞产生的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在肾损伤后 12 ~ 24 h 内升高。Cys C 被认为在识别 GFR 降低方面比血清肌酐准确性更好, 对于检测 GFR 的轻微下降尤其有用^[24]。

2.3.2 前脑啡肽 A 前脑啡肽 A 是一种内源性多肽激素, 存在于各种组织中, 如肾上腺髓质、神经系统、免疫系统和肾组织等。前脑啡肽 A 是早期检测 AKI 和预测肾脏替代疗法的有效生物标志物。Cys C 和前脑啡肽 A 联合使用时, 有助于对 AKI 进行更全面的评估和准确的诊断^[24-25]。

3 监测技术在 SA-AKI 中的应用

目前脓毒症严重程度的评分工具在指导针对性治疗方面仍存在较大缺陷, 对脓毒症预后的效能也不高^[26-27]。为了更好地诊治 SA-AKI, 需要开发更为有效的风险分层标准。

3.1 动态对比增强超声 床旁多普勒超声是一种快速、无创、可重复的肾脏灌注评估工具, 广泛应用于危重患者^[28]。超声的肾脏阻力指数 (renal resistive index, RRI) 可监测肾脏血流和灌注变化, 在 AKI 病程中, RRI 的变化早于血清肌酐。RRI 的升高及肾脏灌注量的降低与脓毒症 AKI 发病风险和预后相关^[29]。但肾脏超声并不能区分肾脏恢复的模式及持续性 AKI 的风险分层^[30]; 此外, 腹内压和血管顺应性等一些生理因素也会影响 RRI 结果。因此, 需要进一步研究来完善基于超声的肾功能评估技术。

3.2 磁共振成像 (MRI) MRI 在诊治肾脏疾病中发挥着核心作用, 是临床中最常见的监测方法之一。有研究通过分析 SA-AKI 小鼠模型中内源性化

学交换饱和转移(CEST)MRI对比度的特征,发现相比其他影像技术,CEST MRI对损伤肾脏的病理变化更为敏感^[31]。此外,多参数磁共振成像(mpMRI)能深入了解肾脏血管和功能(动脉自旋标记、体内不连贯运动)、组织氧合(血氧水平依赖性)、组织损伤和纤维化,为实时无创监测SA-AKI的病程进展提供了可能。目前已有研究通过建立mpMRI工具评估发生SA-AKI的概率,结果显示,T₂弛豫时间和灌注图可作为SA-AKI治疗规划的一线诊断工具^[32]。

3.3 机器学习(ML)与多模态检测技术 ML是预测SA-AKI的可靠工具。有研究通过应用ML分析MIMIC-III数据库中脓毒症患者的数据发现,极梯度提升模型在判别、校准和临床应用方面的预测性能最佳,可用于协助临床医生识别SA-AKI高危患者^[33]。Fan等^[34]采用递归特征消除法确定了SA-AKI死亡的预测因子,并对预测效果进行了评估。此外,ML还能够结合其他生物标志物和组学数据,加快对新型生物标志物和关键信号通路的发掘。

4 总结与展望

在SA-AKI的诊断与监测策略方面,传统的肾功能检测方法如肌酐和尿素水平,虽然广泛应用,但往往无法及时反映肾脏损伤的病情变化。随着生物标志物、影像学技术和先进监测设备的不断发展,早期诊断和精准监测逐渐成为可能。此外,医疗大数据结合人工智能构建的实时监测系统为SA-AKI的精准诊疗提供了全新的思路。未来,精准医学将在SA-AKI的风险评估、早期预警及个体化治疗策略的选择上发挥更加关键的作用。尽管现有研究成果为SA-AKI的临床管理提供了有益的参考,仍有许多问题亟待解决,例如:新型生物标志物和监测技术的前瞻性验证、监测技术的标准化、医疗数据的整合及归一化等。此外,SA-AKI的病理机制尚未完全明晰,这需要进行进一步的基础研究支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143.
- [2] PEERAPORN RATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GOMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [3] ZARBOCK A, NADIM M K, PICKKERS P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Consensus report of the 28th acute disease quality initiative workgroup[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(6): 401-417.
- [4] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [5] BAGSHAW S M, HAASE M, HAASE-FIELITZ A, et al. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(2): 582-588.
- [6] MURRAY P T, MEHTA R L, SHAW A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th acute dialysis quality initiative consensus conference[J]. Kidney Int, 2014, 85(3): 513-521.
- [7] LEEDAHL D D, FRAZEE E N, SCHRAMM G E, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(7): 1168-1174.
- [8] PROWLE J R, LIU Y L, LICARI E, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients[J]. Crit Care, 2011, 15(4): R172.
- [9] MANRIQUE-CABALLERO C L, DEL RIO-PERTUZ G, GOMEZ H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 279-301.
- [10] SRISAWAT N, KELLUM J A. The role of biomarkers in acute kidney injury[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1): 125-140.
- [11] LI J Y, RAM G, GAST K, et al. Detection of intracellular iron by its regulatory effect[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(6): C1547-C1559.
- [12] MORI K, LEE H T, RAPOPORT D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury[J]. J Clin Invest, 2005, 115(3): 610-621.
- [13] ZHANG A, CAI Y, WANG P F, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2016, 20: 41.
- [14] MÅRTENSSON J, BELL M, OLDNER A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(8): 1333-1340.
- [15] SRISAWAT N, MURUGAN R, LEE M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia[J]. Kidney Int, 2011, 80(5): 545-552.
- [16] TU Y X, WANG H, SUN R H, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury[J]. Ren Fail, 2014, 36(10): 1559-1563.
- [17] DOI K, NOIRI E, SUGAYA T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care[J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(6): 545-549.

- [18] PELSERS M M A L, HERMENS W T, GLATZ J F C. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 352(1/2): 15-35.
- [19] YOSHIMATSU S, SUGAYA T, HOSSAIN M I, et al. Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(3): 185-191.
- [20] KELLUM J A, BAGSHAW S M, DEMIRJANS S, et al. CCL14 testing to guide clinical practice in patients with AKI: Results from an international expert panel[J]. *J Crit Care*, 2024, 82: 154816.
- [21] KASHANI K, AL-KHAFI A, ARDILES T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R25.
- [22] VIJAYAN A, FAUBEL S, ASKENAZI D J, et al. Clinical use of the urine biomarker[TIMP-2]×[IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(1): 19-28.
- [23] MAIZEL J, DAUBIN D, VONG L V, et al. Urinary TIMP2 and IGFBP7 identifies high risk patients of short-term progression from mild and moderate to severe acute kidney injury during septic shock: A prospective cohort study[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 3471215.
- [24] MÅRTENSSON J, MARTLING C R, OLDNER A, et al. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 576-581.
- [25] KIM H, HUR M, LEE S, et al. Proenkephalin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and estimated glomerular filtration rates in patients with sepsis[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(5): 388-397.
- [26] FERNANDO S M, TRAN A, TALJAARD M, et al. Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(4): 266-275.
- [27] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [28] DURANTEAU J, DERUDDRE S, VIGUE B, et al. Doppler monitoring of renal hemodynamics: Why the best is yet to come[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(8): 1360-1361.
- [29] YU A L, ZHAO Q H, QU Y M, et al. Renal Doppler ultrasound in the evaluation of renal function in patients with sepsis[J]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022: 3472405.
- [30] SAADE A, BOURMAUD A, SCHNELL D, et al. Performance of Doppler-based resistive index and semiquantitative renal perfusion in predicting persistent acute kidney injury according to operator experience: Post hoc analysis of a prospective multicenter study[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(4): e361-e369.
- [31] LIU J, HAN Z, CHEN G L, et al. CEST MRI of sepsis-induced acute kidney injury[J]. *NMR Biomed*, 2018, 31(8): e3942.
- [32] WANG B, WANG Y F, WANG J, et al. Multiparametric magnetic resonance investigations on acute and long-term kidney injury[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 59(1): 43-57.
- [33] YUE S R, LI S S, HUANG X Y, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 215.
- [34] FAN Z Y, JIANG J M, XIAO C, et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: Interpretable machine learning approach[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 406.

收稿日期: 2024-11-26

(本文编辑: 孙海儿)