

专题·老年肾脏疾病



专家简介:赵佳慧,医学博士、主任医师、副教授、硕士研究生导师;中国人民解放军总医院第二医学中心肾脏病科副主任;中华医学会老年医学分会老年肾病学组委员,北京医学会老年医学分会老年肾病学组副组长,《中华老年医学杂志》编委;承担并参与多项国家自然科学基金项目及军队科研课题。担任《肾脏内科常见病用药处方分析》一书的副主编,参编《临床心肾交集性疾病》《老年心血管急危重症诊治策略》《老年保健专家谈》等十余部医学著作;曾参与获得中国中西医结合学会科学技术奖一等奖、军队医疗成果三等奖等。Email: zjhpk301@163.com

脓毒症与急性肾损伤

赵佳慧

(中国人民解放军总医院第二医学中心老年肾科,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

[摘要] 脓毒症是急性肾损伤(AKI)的主要病因,AKI是增加脓毒症病死率的独立危险因素。本文以一例经典病例:96岁老年男性脓毒症后AKI的诊治过程为例,结合脓毒症、AKI相关指南建议及解放军总医院老年肾科的诊治经验,详细阐述老年脓毒症、脓毒症休克后AKI的诊治建议,包括脓毒症的诊断标准、抗休克、抗感染、肾脏替代治疗、营养支持等综合治疗措施。为老年脓毒症后AKI的诊治提供帮助。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;抗感染药

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.006

Sepsis and acute kidney injury Zhao Jiahui (Department of Nephrology, the 2nd Clinical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] Sepsis is a major cause of acute kidney injury (AKI). AKI is an independent risk factor for increased sepsis mortality. A classic case of AKI after sepsis in a 96-year-old male was taken as an example to elaborate on the diagnosis and treatment recommendations for AKI after sepsis and septic shock. This recommendation is a combination of sepsis, AKI related guidelines and experience of geriatric nephrology in PLA general hospital. It includes the diagnostic criteria of sepsis, anti-shock, anti-infection, renal replacement therapy, nutritional support and other comprehensive treatment. This review aims to provide help for the diagnosis and treatment of AKI after sepsis in the elderly.

[Keywords] Sepsis; Acute kidney injury; Anti-infective agents

脓毒症是重症监护病房(ICU)中急性肾损伤(AKI)的首位病因,45%~70% AKI的病因为脓毒症,且死亡率往往超过50%。中国一项纳入3 687例ICU住院患者的研究显示,约54.7%的患者发生AKI,脓毒症是最常见的原因,约占49.2%,同时AKI又是增加脓症患者病死率的独立危险因素^[1]。在老年人群中更是如此,中国人民解放军总

医院的一项回顾性研究显示,81%的老年患者AKI是由感染导致^[2]。发生脓毒症后可能导致肾脏缺血、低灌注、肾内血流重新分布等肾脏血流动力学异常、炎症反应和自噬等病理生理机制而发生AKI。

典型案例:男性,96岁,主因“间断、反复发热3周,血压下降伴尿量减少1 d”请肾内科会诊。患者长期卧床、肺部感染、发热,体温最高38.3℃,痰量

多,血白细胞 $13.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞 0.84, C 反应蛋白(CRP) 16.4 mg/dL,脑利钠肽前体(pro-BNP) 5 966 pg/mL,痰培养提示为鲍曼不动杆菌,先后给予多种抗菌药物抗感染治疗,但感染未见显著好转,后出现血压下降至 87/44 mm Hg,并逐渐出现尿量减少至无尿,血清肌酐由入院时 $132 \mu\text{mol/L}$ 升高至 $282 \mu\text{mol/L}$,尿素 30.5 mmol/L ,请肾内科会诊。患者既往有慢性喘息性支气管炎、高血压、持续性心房颤动、慢性肾功能不全病史多年。接诊患者后明确诊断为慢性肾功能不全基础上急性肾损伤,与感染、应用抗菌药物及血压降低有关,给予调整、加强敏感抗菌药物治疗,改用美罗培南、替加环素、卡泊芬净联合应用。同时给予重酒石酸去甲肾上腺素静脉泵入,维持血压在 112 ~ 140/60 ~ 82 mm Hg 之间,应用呋塞米、托拉塞米利尿、输注血浆、营养支持等综合治疗,但患者仍无尿,并且出现全身重度水肿、双侧胸腔积液、代谢性酸中毒。为判断肾脏灌注情况,行肾脏超声造影检查,显示右肾皮质基本无血流灌注,左肾皮质仅见少量血流灌注。决定开始行床旁日间间断血液滤过治疗,每天 6 ~ 8 h,超滤量依据每日出入量调整,同时继续其他原有治疗。共治疗 6 d,后患者感染情况显著好转,血压水平升高,停用去甲肾上腺素,尿量逐渐增多至每日约 2 000 mL,停止床旁血液滤过治疗。后患者体温逐渐恢复正常,痰量明显减少,停用抗菌药物。复查:血白细胞 $8.3 \times 10^9/L$;中性粒细胞 0.65;CRP 2.05 mg/dL;pro-BNP 4 750 pg/mL。尿量恢复后复查肾脏超声造影,提示双肾皮质、髓质均有血流灌注,较前明显改善。

总结此病例特点:①男性,96 岁,基础疾病多,长期卧床;②发热、肺部感染;③血压降低至休克状态;④血清肌酐、尿素氮逐渐升高,尿量进行性减少至无尿;⑤心功能不全。全身性感染相关性器官功能衰竭评分(SOFA)评分为 7 分。2016 年脓毒症与脓毒性休克国际处理指南(Sepsis 3.0)将脓毒症重新定义为宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能损害的临床综合征^[3],SOFA ≥ 2 分。本例患者感染后出现多器官损伤,SOFA 评分为 7 分,应诊断为脓毒症。脓毒症休克的定义为循环功能衰竭,经过充分的液体复苏后,需给予血管活性药才能维持平均动脉压(MAP) $\geq 65 \text{ mm Hg}$,同时血乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$ 。与诊断标准对照后本例患者达到了脓毒症休克的标准。2012 年 KDIGO 指南中 AKI 的定

义为符合以下情况之一者即可被诊断为 AKI:①48 h 内血清肌酐(SCr)升高超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$;②确认或推测 7 d 内发生 Scr 升高超过基线 1.5 倍;③尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,且持续 6 h 以上(单用尿量改变作为判断标准时,需要除外尿路梗阻及其他导致尿量减少的原因)。本例患者符合 AKI 的诊断,依据 AKI 的分期应诊断为 AKI 3 期,急性肾损伤程度重,无尿。本例患者的诊断为:肺部感染,脓毒症,脓毒症休克,慢性肾功能不全基础上 AKI 3 期。

明确诊断为脓毒症后 AKI,进一步讨论治疗措施。2018 版拯救脓毒症运动建议脓毒症后 AKI 治疗第一时间应集中处理的问题是^[4]:①测量乳酸水平,如果初始测量血乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$,应重复测定;②在使用抗菌药物之前应取得血培养标本;③使用广谱抗菌药物;④快速给予 30 mL/kg 晶体液纠正低血压或乳酸 $\geq 4 \text{ mmol/L}$;⑤如果患者在液体复苏后仍存在低血压,应用血管加压药维持 MAP $\geq 65 \text{ mm Hg}$ 。对于此例患者我们也是首先积极纠正脓毒症休克,保证充足的入量后患者仍为休克状态,但 BNP 已经升高至 $7 039 \text{ pg/mL}$,因患者心功能差,改为量出为入。因仍为休克状态,开始加用血管活性药物,重酒石酸去甲肾上腺素(约 $6 \mu\text{g}/\text{min}$)联合多巴胺($2.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)持续静脉泵入,同时静点碳酸氢钠纠正酸中毒,因为严重酸中毒时心肌及周围血管对儿茶酚胺的反应性降低,抗休克能力下降。此后患者血压维持在(110 ~ 140)/(60 ~ 80) mm Hg。目前指南建议血管活性药首选去甲肾上腺素(1B);多巴胺仅在某些患者(如快速性心律失常低风险或绝对或相对心律过缓)中可以作为去甲肾上腺素的替代药物(2C);不要使用小剂量多巴胺作为肾脏保护剂使用(1A)。研究发现小剂量的去甲肾上腺素($\leq 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)能有效提升动脉压,不良反应较少;较大剂量的去甲肾上腺素($> 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)可减少内脏和肾内血流量,不良反应明显增加,故不宜盲目增加剂量;如需要可合用其他血管活性药物,如垂体后叶素、特利加压素等。注意使用去甲肾上腺素需要中心静脉置管。但去甲肾上腺素的应用仍有争议,例如研究发现去甲肾上腺素可以提升 MAP 和肾血流量,但是骨髓质内的血流灌注和氧合能力却明显下降^[5]。中国台湾的一项多中心观察性研究发现 81.2% 的感染性休克 AKI 患者在出院后 90 d 内死亡,去甲肾上腺素的使用与其他血管活性药物相比具有更高的 90 d

死亡率,且其有害作用为剂量依赖性^[6]。

脓毒症后 AKI 的治疗离不开积极的抗感染治疗。脓毒症休克抗菌药物治疗总体原则为:早期(1 h以内);广谱;涵盖所有可能的致病原(常见细菌、耐药细菌、真菌);针对最可能的致病原采用两类药物联合;合适的剂量,要依据肝肾等脏器功能调整剂量,如应用肾替代治疗需要进行药物补充等;合适疗程,需密切结合降钙素原等感染指标,在临床症状改善后行降阶梯治疗。本例患者依据细菌培养及药物敏感试验后给予三联强效抗菌药物联合治疗,感染逐渐好转。

另外,对于脓症患者应给予积极的支持对症治疗,包括血浆、营养(充足热卡)等。一般指南建议多器官功能不全(MODS)患者肠内、外营养能量支持为 $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[7]。但是有足够证据表明绝大多数脓毒症后 MODS 患者平均能量需求为 $23 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,在急性应激期可以为“允许性低热卡”为 $15 \sim 20 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。我院的临床经验建议老年患者可放宽至 $17 \sim 23 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,本例患者即按照此标准被给予充分的支持治疗。

针对 AKI 的治疗,2012 年 KDIGO 指南明确指出目前无特殊的药物用于治疗继发于低灌注损伤/脓毒症血症的 AKI (1B)。2016 年脓毒症与脓毒性休克国际处理指南中建议:①对于脓症患者出现 AKI,建议使用连续性肾脏替代治疗(CRRT)或者间断性 RRT(IRRT);②在血流动力学不稳定的脓症患者中,建议使用 CRRT 对液体平衡进行管理;③对于脓症患者,出现 AKI(包括血肌酐升高或者少尿),但是无其他明确的透析指征,不建议使用肾脏替代治疗(RRT)。2018 年感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识:建议脓毒症后合并严重急性肾衰竭的患者适时采用 RRT。RRT 可控制容量平衡、稳定内环境、清除毒素、清除炎症介质、改善免疫功能等;建议在条件允许时早期使用 RRT 治疗。早期进行 RRT 治疗可以避免炎症介质的级联效应,重建机体免疫内稳态,阻断各脏器的进一步损害,为进一步救治创造条件。

但如何界定 RRT 治疗 AKI 的“早”与“晚”一直是医学界争论的问题,2012 年 KDIGO 指南中提出当 AKI 作为多脏器功能衰竭的一部分,需要提前进入肾脏替代治疗(1C);AKI 患者临床症状改善并出现肾功能恢复的早期征象应适当推迟 RRT (1D);过早行 RRT 带来许多并发症,例如静脉血栓、导管

相关性感染、出血等。本例患者已经为无尿状态,但 96 岁高龄,是否开始 RRT 治疗,需要全面综合分析治疗的利弊。所以在我院的临床工作中创新性地应用肾脏超声造影来观察、评价肾脏的血流灌注水平,在应用超声造影剂(六氟化硫微泡)后取双侧肾脏血流灌注的图像,结合后期 QLAB 定量分析软件进行定量分析,获取时间 A 密度曲线(TIC)及相关灌注参数,计算出曲线的达峰时间、达峰强度及曲线下面积来判断肾脏皮质区域的血流灌注水平。目前这项工作在我科救治 AKI 的临床工作中取得了良好的效果,可以帮助医生判断肾脏皮质区域的血流灌注水平结合临床其他指标综合判断患者的肾脏功能,帮助掌握开始血液净化的合理时机。本例患者正是经过肾脏超声造影检查提示双肾血流灌注极差,考虑到患者 96 岁高龄,心功能差后决定开始床旁血液滤过治疗,这样可以保证抗菌药物、血浆、营养热量的充分供给,同时可清除部分炎症介质。本例患者采用日间床旁 IRRT,置换液量 $24 \sim 28 \text{ L/次}$,早期为无肝素治疗,第 3 次开始给予少量肝素,先后共进行 6 d。我院的经验为老年 AKI 患者更适合应用延长式间歇性肾脏替代治疗(PIRRT),血流动力学稳定、安全、有效,可以减少肝素等抗凝剂的使用剂量,减少出血并发症,同时可保障给予其他药物治疗,例如抗菌药物、营养支持等。剂量上建议 CRRT 的治疗剂量为 $20 \sim 25 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,PIRRT 的剂量应达到 $30 \sim 35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。近年来,脓毒症后 AKI 的血液净化方式有很多种杂合式治疗模式,包括:①可以吸附内毒素、炎症因子的血液灌流器;②可以吸附内毒素的血液过滤器,例如 AN69 oXiris 特殊膜材料可以吸附内毒素及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6 等,用于 G⁻ 杆菌感染;③配对血浆滤过吸附治疗(CPFA)。目前这些模式均可服务于临床,但仅有临床个案或小样本观察研究支持,现有 RCT 证据不足,需要更好的 RCT 研究。

综上所述,脓毒症后 AKI 一旦确诊后需要即刻通过补液、应用小剂量去甲肾上腺素等血管活性药物纠正休克状态,尽早给予广谱抗菌药物联合抗感染治疗,同时给予血浆、合理营养热卡支持治疗,并在恰当的时机开展肾脏替代治疗。肾脏超声造影技术有利于判断 AKI 时肾脏的血流灌注水平。更多的血液净化模式有利于脓毒症后 AKI 的治疗。脓毒症伴严重 AKI 时,连续性血液滤过联合血液吸附治疗技术应该是未来的治疗方向。