



专家简介:程庆砾,主任医师,教授,博士研究生导师;中国人民解放军总医院第二医学中心肾脏病科主任,中央保健委员会会诊专家;兼任中国老年医学学会常务理事等多个学术职务;主编 6 部、副主编 3 部、参编十余部专著或教材;获得"中央保健工作先进个人"等荣誉;主持承担了 1 项国家重点研发计划项目、1 项军队后勤科研基金重点课题和 4 项国家自然科学基金课题,以第一作者或通信作者发表论文 200 余篇;曾获得过国家科技进步奖二等奖,军队科技进步奖一、二、三等奖及中国中西医结合学会科学进步奖一等奖等奖项。Email:qlcheng64@163.com

肾脏储备功能最新评估方法简介

刘洋,程庆砾

中国人民解放军总医院第二医学中心肾脏病科 国家老年疾病临床研究中心,北京 100853

【摘要】 肾脏储备功能(RFR)下降可提示亚临床肾功能丧失、慢性肾脏病早期阶段以及患者对急性肾损伤(AKI)易感性。在进行有潜在的肾损害治疗(如手术、化疗等)之前,评估患者对肾脏损害的易感性可能有助于进行个体化治疗和预防 AKI。目前常用口服蛋白和静脉输注氨基酸的方法激发并测定 RFR,此方法操作复杂、费时且有创,特别是在诊断时间有限,或需要筛查大量人群时更为不便。因此,开发简易、便捷的方法来评估 RFR 尤为迫切。肾实质内肾抵抗指数变异(IRRI)与 RFR 有很好的相关性,应用彩色多普勒超声即可测量 IRRI,是一种安全、可重复、廉价和便捷的测量方法,可用于评估健康受试者的 RFR。

【关键词】 肾;功能状态;监测,生理学;诊断技术,泌尿科;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2024.01.010

Introduction to the latest evaluation methods for renal reserve function

Liu Yang, Cheng Qingli

Department of Nephrology, the Second Medical Center & National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Cheng Qingli, Email: qlcheng64@163.com

【Abstract】 The level of renal functional reserve (RFR) indicates subclinical renal function loss, early stages of chronic kidney disease, and susceptibility to acute kidney injury (AKI). Assessing the patient's susceptibility to kidney damage may help develop personalized treatments and prevent AKI. At present, we commonly give oral protein and intravenous amino acid infusion to stimulate and measure RFR. These methods are complex, time-consuming, and invasive, especially when diagnostic time is limited or a large population needs to be screened. Therefore, developing simple and convenient methods to evaluate RFR is particularly urgent. Recent studies have reported a good correlation between intraparenchymal renal resistance index variation (IRRI) and RFR. And, the IRRI can be measured with color Doppler ultrasound. So, this is a safe, repeatable, inexpensive, and convenient method that can be used to evaluate RFR in healthy subjects.

【Keywords】 Kidney; Functional status; Monitoring, physiologic; Diagnostic techniques, urological; Aged

基金项目:中国人民解放军总医院青年自主创新科学基金项目(22QFC007)

作者简介:刘洋,主治医师,Email:fireonnow1988@163.com

通信作者:程庆砾,教授,博士研究生导师,Email:qlcheng64@163.com

肾小球滤过率(GFR)是评估肾功能最常用的方法,能反映肾脏的基础功能,不能表达肾脏在特定刺激下增加滤过的能力。健康人在正常情况肾脏未发挥最大的滤过功能,但在应激状态下可动用其储备功能,即肾脏储备功能(RFR),定义为 GFR 由基础值(或静息状态值)增加到最高限度的能力^[1-2]。研究^[3-4]发现高蛋白刺激可使肾血浆流量和 GFR 增加 20%~60%,并持续数小时。RFR 值为接受蛋白负荷后 GFR 上升峰值与基线 GFR 之间的差值。RFR 水平的差异可以更好地解释不同个体对生理刺激或外界变化的适应能力的不同。

RFR 下降可反映亚临床肾功能丧失、慢性肾脏病早期阶段和患者对急性肾损伤(AKI)易感性。在进行有潜在的肾损害治疗(如手术、化疗等)之前,评估患者对肾脏损害的易感性可能有助于进行个体化治疗和预防 AKI。目前常用口服蛋白和静脉输注氨基酸的方法激发并测定 RFR,这种方法操作较为复杂、费时且有创,特别是在诊断时间有限,或需要筛查大量人群时更为不便。因此,开发更简易、更便捷和更便宜的方法来评估 RFR 尤为迫切。

肾阻力指数(RRI)是最常用的评估肾血管血流的方法。RRI 的计算公式为收缩期峰值流速和舒张末期流速的差与收缩期峰值流速的比值,它是反映肾内血流阻力的一个指标,也是评估肾脏灌注变化的一个有价值的指标^[5-6]。因此,推测肾脏小叶间动脉 RRI 的下降可能是肾入球小动脉扩张的间接指标。肾实质内肾抵抗指数变异(IRRIV)定义为基线 RRI 和应激 RRI 之间的百分比差异。研究发现 IRRIV 与 RFR 有很好的相关性,而且,应用彩色多普勒超声即可测量 IRRIV,是一种安全、可重复、廉价和便捷的测量方法,可用于评估健康受试者的 RFR^[3,5]。

IRRIV 试验是基于这样一种假设,即肾脏的自我调节和蛋白质负荷后 GFR 的升高具有相同的肾入球小动脉扩张机制。IRRIV 试验的基本原理是腹腔内压力的增加(由外压引发)会降低肾灌注。通过外部施加压力压迫肾动脉和静脉,从而减少血流,继而激活肾脏自我调节机制,引起肾入球小动脉扩张,以维持肾小球灌注。在蛋白质负荷后(1 h 内)肾脏血流动力学的改变和随后 GFR 的最大上升(2~2.5 h)之间观察到的时间变化同样支持肾入球小动脉扩张这一机制。

2016 年, Samoni 等^[3]首次报道了健康受试者 IRRIV 变化与 RFR 的关系。研究招募了 14 名男性

和 16 名女性受试者[年龄(38±14)岁],肌酐清除率为(106.2±16.4) mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。RFR 是通过口服蛋白质负荷试验(熟牛肉,1 克蛋白质/千克体重)来测定。RFR 介于-1.9~59.7 之间,平均值为(28.9±13.1) mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。以受试者体重的 10% 进行腹部加压,记录每分钟小叶间动脉的 RRI,共 10 min,以评估与肾动静脉受压相关的 RRI 的变化以及由此引起的血流量减少。以腹部受压后达到的最低 RRI 作为应激 RRI。测量每个肾脏的 3 个小叶间动脉(上、中、下)的 RRI,取其平均值为基线 RRI。IRRIV 为基线 RRI 和应激 RRI 之间的百分比差值。结果显示平均基线 RRI 为 0.61±0.05,腹部加压时应激 RRI 为 0.49±0.06,IRRIV 为 19.6%±6.7%,范围为 3.1%~29.2%;RFR 与 IRRIV 之间的 Pearson 系数为 74.16% (P<0.001)。当 RFR<10 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²时,RFR 与 IRRIV 的相关性较低,表明受试者无 RFR。该研究证实了 IRRIV 和 RFR 之间的相关性,为快速筛查 RFR 提供一种新的方法。所有受试者均无临床或亚临床 AKI 情况,表明该方法是安全。但该研究样本量较小,还需进一步验证。

2021 年, Samoni 等^[5]进一步验证了 IRRIV 和 RFR 之间的相关性。研究招募了 47 名健康受试者。所有健康受试者均在同一天接受蛋白负荷试验及 IRRIV 试验。在 3 个不同的小叶间动脉(上、中、下)重复测量,取平均值以获得平均 RRI 值(基线 RRI)。所有健康受试者仰卧位,休息至少 5 min 后进行 IRRIV 试验,将受试者体重的 10% 置于腹壁,每分钟记录小叶间动脉的 RRI,共 10 min。以 RRI 的最低值为应激 RRI,IRRIV 为基线 RRI 与应激 RRI 之间的百分比差值。在多普勒超声的临床应用中,当 2 个 RRI 值相等或大于 0.05 时,常认为差异有统计学意义。因此,基线 RRI 与超声肾负荷试验中测量的最低 RRI (DRRI) 之间的差值,如果 ≥0.05,认为是有意义的,即 IRRIV 试验阳性(存在肾脏自我调节以抵消肾脏低灌注)。所有受试者在禁食至少 12 h 后都进行了蛋白质负荷试验,RFR 通过蛋白质负荷(熟牛肉,1.2 克蛋白质/千克体重)试验得出。肌酐清除率(CrCl)公式为:CrCl=尿肌酐(g/L)/血肌酐(g/L)×尿量(mL)/时间(min)×1.73/体表面积(m²)。基线 CrCl 为静息条件下获得的 2 次 1 h CrCl 的平均值。蛋白质负荷后,连续 3 次测量应激 1 h 的 CrCl。RFR 为最高应激 CrCl

(蛋白质负荷后获得)和基线 CrCl(静息条件下测量)的差值。先前研究发现,术前 $RFR \geq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 可认为存在肾脏储备功能; $RFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 认为无肾脏储备功能。

研究结果发现肾负荷试验前基线 CrCl 为 $(101.4 \pm 23.3) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 蛋白负荷后获得的最高 CrCl 为 $(131.6 \pm 27.2) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, RFR 值为 29.7 ± 19.1 , IRRIV 与 RFR 之间存在显著相关性, Pearson 相关系数 = 0.83 (95% CI: 0.71 ~ 0.90; $P < 0.01$)。45 例 (95.7%) 患者 RFR 和 IRRIV 试验结果具有一致性, 即肾功能储备 $\geq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者 IRRIV 同样为阳性。特别是, IRRIV 阴性正确预测了 5 名受试者 RFR 的缺乏, 而 IRRIV 阳性试验正确预测了 40 名受试者 RFR。只有 2 名受试者被 IRRIV 试验错误地分类。IRRIV 试验的敏感性为 100%, 特异性为 95.4%, 阳性预测值为 71.4%, 阴性预测值为 100%。IRRIV 预测肾功能储备的 ROC 曲线下面积为 0.86 (95% CI: 0.68 ~ 1.00), $OR = 178.2$, $P = 0.03$ 。由此可见, IRRIV 试验阳性可显著预测健康受试者 RFR 的存在和程度。

2022 年 Samoni 等^[7]应用 IRRIV 对心脏手术前的患者进行 RFR 评估, 心脏手术相关的 AKI (CSA-AKI) 是心脏手术患者的常见并发症。术前 RFR 水平已被证明是 CSA-AKI 的高度预测指标。研究纳入拟接受心脏手术的患者 31 例, 所有患者于心脏手术前 2 d 进行蛋白负荷试验和 IRRIV 试验。研究结果显示, IRRIV 和 RFR 之间存在显著相关性 ($r = 0.81$; 95% CI: 0.63 ~ 0.90; $P < 0.01$)。心脏手术后 1/31 (3.2%) 患者发生 AKI, 12/31 (38.7%) 患者发生亚临床 AKI。IRRIV 可预测亚临床 AKI ($OR = 0.79$, 95% CI: 0.67 ~ 0.93, $P = 0.005$)。IRRIV 试验的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 46.1%、100%、100% 和 72%, 曲线下面积为 0.73 (95% CI: 0.58 ~ 0.87)。研究表明, 在拟心脏手术患者中, IRRIV 试验和 RFR 同样具有很好的相关性。蛋白负荷试验或 IRRIV 试验测定的 RFR 可预测心脏术后亚临床 AKI 的发生。

2022 年, Nalesso 等^[8]在乙型地中海贫血综合征 (β -TM) 患者中评估 IRRIV 的作用及意义。输注红细胞为 β -TM 的主要治疗手段, 但会引起铁超载出现, 因此, 需要铁螯合预防或逆转铁超载。铁超载及铁螯合剂的应用可引起肾小管功能障碍和 AKI, 因

此, 对 β -TM 患者评估 RFR 非常必要。研究显示, 铁蛋白与 DRRI 呈负相关 ($r = -0.51$, $P = 0.03$), 铁蛋白与 IRRIV 呈负相关 ($r = -0.57$, $P = 0.01$), 铁蛋白与 IRRIV_{sc} 呈负相关 ($r = -0.47$, $P = 0.04$); 未发现 IRRIV 和铁螯合剂治疗之间有相关性。结果提示铁超载可能影响 RFR。IRRIV 试验可以发现早期、亚临床或临床降低的 RFR, 来及时调整 β -TM 患者治疗方法, 从而预防 AKI 的发生。

IRRIV 试验是一种安全、可重复、廉价的超声检查方法, 在一些特定场景如手术、应用造影剂或肾毒性药物时, 可根据 IRRIV 检测结果制定更为个体化的方案来预防肾脏损害。另外, 在活体肾捐赠时, 如 IRRIV 阴性 (100% 无储备), 直接判定其不符合捐赠条件。总之, IRRIV 与 RFR 具有很好的相关性, 早期识别可能有亚临床或临床 AKI 倾向的患者, 临床应用前景广阔。

参 考 文 献

- [1] JUFAR A H, LANKADEVA Y R, MAY C N, et al. Renal functional reserve: from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2020, 319(6): 690-702.
- [2] LILLÅS B S, TØNDEL C, MELSOM T, et al. Renal functional response-association with birth weight and kidney volume [J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(5): 1034-1042.
- [3] SAMONI S, NALESSO F, MEOLA M, et al. Intra-Parenchymal Renal Resistive Index Variation (IRRIV) describes Renal Functional Reserve (RFR): pilot study in healthy volunteers [J]. Front Physiol, 2016, 7: 286.
- [4] HUSAIN-SYED F, EMLET D R, WILHELM J, et al. Effects of pre-operative high-oral protein loading on short-and long-term renal outcomes following cardiac surgery: a cohort study [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 204.
- [5] SAMONI S, VILLA G, DE ROSA S, et al. The relationship between intra-parenchymal renal resistive index variation and renal functional reserve in healthy subjects [J]. J Nephrol, 2021, 34(2): 403-409.
- [6] DARABONT R, MIHALCEA D, VINEREANU D. Current insights into the significance of the renal resistive index in kidney and cardiovascular disease [J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(10): 1687.
- [7] SAMONI S, VILLA G, DE ROSA S, et al. Ultrasonographic intraparenchymal renal resistive index variation for assessing renal functional reserve in patients scheduled for cardiac surgery: a pilot study [J]. Blood Purif, 2022, 51(2): 147-154.
- [8] NALESSO F, RIGATO M, CIRELLA I, et al. The assessment of renal functional reserve in beta-thalassemia major patients by an innovative ultrasound and doppler technique: a pilot study [J]. J Clin Med, 2022, 11(22): 6752.

(收稿日期: 2023-11-20)