

理用药的同时预测疾病的转归。

参考文献

- 1 金晶,胡耀敏,刘伟. 中国人群 PAI-1 基因 4G/5G 多态性与 2 型糖尿病肾病关系的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(12):887-891
- 2 Choe EY, Wang HJ, Kwon O, *et al.* Variants of the adiponectin gene and diabetic microvascular complications in patients with Type 2 diabetes[J]. Metabolism Clinical and Experimental, 2013, 62(5):677-685
- 3 何泉,罗海明,朱宝生,等. 2 型糖尿病及其肾病与血管生成素 2 基因多态性的关联分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(1):72-76
- 4 尹雪瑶,李红,宣君丽,等. AGTR1 基因多态性与糖尿病肾病易感性相关[J]. 浙江大学学报·医学版, 2013, 42(1):45-51
- 5 左彦方,龙爱梅,黄晓青,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(9):1071-1075
- 6 Neves AL, Mohammedi K, Emery N, *et al.* Allelic variations in superoxide dismutase-1 (SOD1) gene and renal and cardiovascular morbidity and mortality in type2 diabetic subjects[J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2012, 106:359-365
- 7 孙艳荪,龙霞,史嵘,等. 解耦联蛋白 2 基因启动子-886G/A 多态性与中国人糖尿病肾病的关系[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(22):1-3
- 8 陈晓军,潘时中,曾建. 对氧磷脂酶 1, 2 基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性研究[J]. 武警医学, 2011, 22(2):153-156
- 9 陈军宁,李小励,韦家智,等. TGF- β 1 基因启动子区-869C/T1 多态性与 2 型糖尿病肾病尿蛋白的相关性[J]. 山东医药, 2010, 50(17):34-35
- 10 吕佳,蔡春友,魏凤江,等. TOX 和 SMAD3 基因多态性与中国汉族人群 2 型糖尿病患者微血管病变的易感性相关[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(1):9-12
- 11 Gu TW, Horova E, Mollsten A, *et al.* IGF2BP2 and IGF genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2012, 26(5):393-398
- 12 肖琴,张勇,张娜,等. VEGF 基因 C2587A 多态性与糖尿病肾病相关性研究[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2011, 8(1):24-26
- 13 Chakkeria HA, Hanson RL, Kobes S, *et al.* Association of variants in the carnosine peptidase 1 gene (CNDP1) with diabetic nephropathy in American Indians[J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2011, 103(2):185-190
- 14 王尧,黄欢,胡艳红,等. α 2 β 1 整合素 BgII 基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(11):818-820
- 15 张剑姝,张冰,周敏,等. 核因子 κ B 与糖尿病肾病的关系及其基因多态性研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(7):778-780
- 16 王芸,陈军宁. MCP-1 及其基因多态性与糖尿病肾病的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(37):112-113
- 17 陈军宁,尹友生,李小励,等. 白介素 18 基因型及血清水平与 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(6):416-419

(收稿日期:2013-04-19)

(修回日期:2013-05-07)

ARDS 合并 AKI 患者的管理

朱 英 刘长文

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是 ICU 的常见危重症。脓毒血症、严重创伤、胰腺炎等疾病常常诱发 ARDS,而这些疾病也经常导致 AKI 的发生。当 AKI 和 ARDS 合并存在时,患者 ICU 住院时间、医疗资源耗费和病死率均显著上升。数据显示,ARDS 患者机械通气 4 天内有 24% 发生 AKI,整个住院期间有 35% 发生 AKI,并发 AKI 的 ARDS 患者病死率明显上升,由 28% 上升至 60%^[1-3]。因此,ICU 医生和肾内科医生均需警惕 ARDS 合并 AKI 的高风险,并对这类患者早期复苏、支持治疗、脱离危

重阶段时的肺-肾相互作用机制深入了解,从而更好的管理这类患者。

一、定义

1. ARDS: Ashbaugh 等于 1967 年第 1 次提出“成人急性呼吸窘迫”这一概念,1994 年欧美共识会议(AECC)发表了有关 ALI/ARDS 的定义与诊断标准,将 ALI/ARDS 定义为多种病因引起的急性呼吸功能衰竭综合征,其病理生理特点为非心源性肺水肿、低氧血症和弥漫性肺实质实变^[4]。内容包括 4 项:①急性发病;②氧合指数 ≤ 300 mmHg(无论 PEEP 大小);③正位 X 线胸片显示双肺浸润影;④肺动脉嵌压 ≤ 18 mmHg,或没有左房压升高的临床表现。ARDS 为 ALI 的严重阶段(氧合指数 ≤ 200 mmHg,无论 PEEP 大小),这一定义已在临床上得到了广泛采

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009B128)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院 ICU。

用,但其存在一定缺陷。

欧洲危重病医学会 (ESICM) 与美国胸科学会 (ATS)组成的委员会于 2012 年发表了 ARDS 的柏林定义,对于 1994 年的 ALI/ARDS 定义进行了一些修正,将 ARDS 分为轻度(氧合指数 200 ~ 300mmHg)、中度(氧合指数 100 ~ 199mmHg)和重度(氧合指数 < 100mmHg),并要求最小 PEEP 为 5cmH₂O,取消了 ALI 的定义^[5]。此外,对于 1994 年定义中一些不确定的内容进行了阐明:①发病时机:在已知诱因后,新出现或原有呼吸系统症状加重后 1 周内发病;②影像学表现:双肺透光度减低,且不能完全用胸腔积液、肺叶不张或结节解释;③肺水肿来源:无法用心力衰竭

或液体负荷过多解释的呼吸衰竭,如果没有危险因素,则需要客观评估(如心脏超声检查)排除静水压升高的肺水肿。

2. AKI :定义为 48h 内 SCr 增加 ≥0.3mg/dl (≥ 26.5μmol/L);已知或推测在过去 7 天内 SCr 增加至 ≥基础值的 1.5 倍;或尿量 <0.5ml/(kg · h) 超过 6h。2004 年制定的 RIFLE 标准将 AKI 分为 5 级^[6](表 1)。2012 年的 KDIGO 急性肾损伤临床治疗指南将 AKI 分级进行了修正^[7](表 2)。由此可见,AKI 的发生相当常见,但是研究显示,在大量液体复苏的 ICU 患者中,AKI 的发生率常常是被低估的,它将对患者预后产生重大影响,即使其程度未达 CRRT^[8]。

表 1 AKI 的 RIFLE 标准

分级	血清肌酐	尿量
Risk (风险)	> 基础值 1.5 倍或 GFR 下降 > 25%	<0.5ml (kg · h) 持续 6h
Injury (损伤)	> 基础值 2 倍或 GFR 下降 > 50%	<0.5ml (kg · h) 持续 12h
Failure (衰竭)	> 基础值 3 倍或 GFR 下降 > 75% 或肌酐 ≥4mg/dl (或急性上升 ≥0.5mg/dl)	<0.3ml (kg · h) 持续 24h 或少尿 12h
Lost (丢失)	ARF > 4 周	
End stage kidney disease (终末期肾病)	ARF > 3 个月	

表 2 KDIGO 急性肾损伤临床治疗指南 AKI 分级

分级	血清肌酐	尿量
1	基础值的 1.5 ~ 1.9 倍或增加 ≥0.3mg/dl (≥ 26.5μmol/L)	<0.5ml (kg · h) 持续 6 ~ 12h
2	基础值的 2.0 ~ 2.9 倍	<0.5ml (kg · h) 超过 12h
3	基础值的 3.0 倍或肌酐升高至 ≥ 4.0mg/dl (≥ 353.6μmol/L) 或开始进行肾脏替代治疗或年龄 < 18 岁时, eGFR 下降至 < 35ml/(min · 1.73m ²)	<0.3ml (kg · h) 超过 24h 或无尿超过 12h

二、肺 - 肾相互作用

危重患者肺 - 肾相互作用的确切机制尚未完全阐明,但是新近的基础和临床研究显示,ARDS 会诱发和加剧 AKI,而 AKI 会改变炎症介质运输和肺血管通透性,因此,肺损伤和肾损伤可彼此影响。肺和肾脏时刻暴露于高循环血容量中(肺接受 100% 的心排出量而肾脏接受 22% 的心排出量),两个脏器均拥有庞大的毛细血管网,这也使得它们在脓毒血症和创伤时更容易受到循环中炎症介质、中性粒细胞、单核细胞等因子的攻击。动物实验显示,AKI 时通过两种机制影响肺功能,增加炎症因子的产出,下调肺离子和水的转运通道。通过缺血再灌注或者双侧肾脏切除制造的肾衰竭动物模型研究发现,体内炎症介质如 IL-1β、IL6、TNF 水平显著上升,且清除减少,这些炎症介质导致肺中性粒细胞积聚和肺血管通透性增加(其中 IL6 可能是最主要的炎症介质)^[9]。同时,AKI 时肺离子通道(如钠 - 钾 - ATP 酶)和水通道(水通

道蛋白 - 5) 显著下调,使得损伤肺泡无法清除过多的水分和溶质,进一步损伤肺功能^[10]。

三、治 疗

1. 机械通气:ARDS 治疗的基础是保护性肺通气和脏器功能的支持。美国国立卫生研究所心肺血液研究所 (NHLBI) 1994 年建立的急性呼吸窘迫综合征网络 (ARDSnet) 进行了大规模的临床试验,从而为 ARDS 的治疗构建循证学基础框架。2000 年,ARDSnet 对小潮气量 (6ml/kg, 为了保持平台压 < 30cmH₂O,有时潮气量甚至降至 4ml/kg) 和常规潮气量 (12ml/kg) 机械通气策略进行了研究,结果显示,小潮气量组为了保证氧合相对应的呼气末气道正压 (positive end expiratory pressure, PEEP) 和吸氧浓度 (FiO₂) 都调高了,但是病死率也显著下降 (31% vs 40%, P = 0.007),并且缩短了机械通气时间、ICU 住院时间,减少了肺外脏器衰竭。后续的 ALVEOLI 试验则显示应用较高或较低的 PEEP 水平,对于病死率

没有显著影响^[11]。

这一肺保护性通气策略目前已被 ICU 医生广为接受,它对于肾内科医生也有重要意义。首先,小潮气量通气减少了肺外器官包括肾脏发生衰竭的风险,也减少了严重 AKI 需要 CRRT 的风险。肺保护性通气导致的允许性高碳酸血症具有抗炎和肺保护作用,但当高碳酸血症合并 AG 增高型代谢性酸中毒(在脓毒血症和创伤时多见),动脉血 pH 值大幅下降,将导致血流动力学不稳定和心律失常^[12,13]。此时为了纠正这一混合型酸中毒使用碳酸氢盐,产生的二氧化碳可能进一步加重动脉血、细胞内酸中毒,并且显著增加呼吸负担。对于非少尿型 AKI,可是使用三羟甲基氨基甲烷替代碳酸氢盐,因其化学惰性不会生产二氧化碳,利于肾脏的离子排泄,而对于少尿型 AKI 可使用 CRRT 升高动脉血 pH,改善伴高碳酸血症严重酸的血流动力学不稳定和心律失常。此外,目前尚在研究中的体外二氧化碳清除装置或许能在未来替代 CRRT 用于严重肺损伤时的顽固性高碳酸血症^[14]。

但是肺保护通气策略使用的高水平 PEEP 可能对于血流动力学存在不利影响,将减少心排出量和肾脏灌注。研究显示,PEEP 从 0 上升至 10cmH₂O 时,尽管平均动脉压没有变化,但是心排出量下降了 15%,尿量减少 34%,肾小球滤过率减少 19%,肾脏血流减少 32%。此外,还发现高 PEEP 升高血浆肾素和醛固酮浓度,这些均可能进一步损伤肾脏功能^[15]。因此,当严重 ARDS 应用 PEEP > 10cmH₂O 时将对肾脏血流动力学和肾素-血管紧张素-醛固酮轴产生重要影响,在患者容量复苏不充分时影响尤其显著,此时需要警惕。

2. 液体管理:ARDS 常常继发于脓毒血症、严重创伤、胰腺炎等疾病,这些疾病早期均需要积极的液体复苏,但是在血流动力学稳定之后,继续大量液体输注被证明是有害的。ARDSnet 2006 年报道了 FACTT 试验结果,该试验比较了两种液体管理策略——积极的补液策略(保证肾脏灌注角度考虑)和保守补液策略(改善 ARDS 氧合考虑)对患者预后的影响。试验将多个中心的 1000 例 ARDS 前 7 天的液体治疗方案随机纳入积极补液(目标 CVP10 ~ 14mmHg 或 PAWP14 ~ 18mmHg)组和保守补液组(休克纠正后目标 CVP < 4mmHg 或 PAWP < 8mmHg)。结果显示,两组患者 60 天病死率无显著差异,但是保守补液组氧合改善、非机械通气天数增加、ICU 住院时间缩短。

FACTT 和其他研究结果显示,为了最大程度地保证危重患者肾脏灌注而进行积极的补液,并不能改善未合并休克的 AKI 患者的肾功能,相反可能不利于 ARDS 的治疗。曾有担心太过积极的利尿治疗可能导致肾脏灌注不足甚至 AKI,但 FACTT 试验并未得出这样的结论,FACTT 显示在前 7 天的液体治疗中,积极补液组液体正平衡约 7L,而保守补液组基本为零平衡,提示在未合并休克的 ARDS 患者,积极利尿并不会使得患者更易于罹患 AKI,相反,可能更有利于肺损伤、肺水肿的吸收,利于尽早脱离呼吸机和拔除气管插管。而其他研究也显示,ICU 期间液体正平衡增多与更差的预后相关,包括延长呼吸机支持和 ICU 逗留时间^[16,17]。但这些研究是排除了存在持续血管渗漏和休克患者的,今后将进一步对这类患者进行研究,以得出更为客观的结论。尽管如此,目前对于未合并休克的 ARDS 患者进行限制液体治疗仍未得到广泛的接受和应用,最大的原因可能还在于部分临床医生对于 AKI 风险的顾虑。

3. 镇静和肌松:过去的 10 多年来,ICU 危重患者的镇静镇痛治疗已得到广泛的认同和应用,尤其对于实施肺保护性通气策略的 ARDS 患者,使用苯二氮䓬类等药物进行镇静治疗能改善患者人机协调和舒适度。目前主张每日中断镇静以利于患者更早脱离呼吸机和医生对于患者意识状态的评估。多个研究显示,每日中断镇静治疗可以缩短呼吸机支持和 ICU 住院时间。新近的研究还显示,右美托咪定是一种选择性 α_2 受体激动剂,对于呼吸没有抑制,较之于传统的苯二氮䓬类等常用镇静药物更能缩短机械通气和插管时间、利于患者和医务人员之间进行交流^[18]。而且,该药经肝脏代谢为无活性成分后经肾脏排泄,对于存在肾脏功能损伤的患者也可以安全使用。对于 ARDS 的肌松治疗,很多学者并不认同,它们担心肌松可能导致危重患者肌病的发生,而新近的一项研究显示,对于严重 ARDS(氧合指数 < 150mmHg),应用顺阿曲库铵进行神经肌肉阻断治疗可以改善 90 天病死率,而并不增加患者发生神经肌肉无力的风险。顺阿曲库铵经 Hoffman 消除,肾功能损害时或者 CRRT 不改变其药代动力学。

ARDS 是 ICU 中高发病率、高病死率和占用医疗多的危重病之一,当合并 AKI 时,其住院时间显著延长、病死率急剧升高。所有医疗提供者尤其是肾内科医师和 ICU 医师对于这类患者需投入更多重视,对 AKI 进行早期诊断(目前已有胱抑素 C 等为代表的生

物标志物研究)并深入了解和掌握肺肾相互作用机制,从而对于此类患者提供更全面有效的治疗^[19]。下一步研究重点可能需放在 ARDS 合并 AKI 患者 CRRT 的时机、剂量、方法甚至死亡患者的病理生理研究上,从而为这类患者摸索更多有效的治疗手段,改善预后。

参考文献

- Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2): 578 - 586
- Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, *et al.* Predictors of hospital mortality in a population - based cohort of patients with acute lung injury [J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1412 - 1420
- Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, *et al.* Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2007, 35(12): 2755 - 2761
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* The American - European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 Pt 1): 818 - 824
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome, the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307: 2526 - 2533
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204 - 212
- KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney International Supplements, 2012, 2: 131 - 138
- Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, *et al.* Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes[J]. Crit Care Med, 2011, 39(12): 2665 - 2671

- Andres - Hernando A, Dursun B, Altmann C, *et al.* Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, [Epub ahead of print].
- Rabb H, Wang Z, Nemoto T, *et al.* Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels[J]. Kidney Int, 2003, 63(2): 600 - 606
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, *et al.* Higher versus lower positive end - expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2004, 351(4): 327 - 336
- Ismaiel NM, Henzler D. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on attenuation of ventilator - associated lung injury[J]. Minerva Anesthesiol, 2011, 77(7): 723 - 733
- Pelteková V, Engelberts D, Otulakowski G, *et al.* Hypercapnic acidosis in ventilator - induced lung injury[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 869 - 878
- Terragni PP, Birocco A, Faggiano C, *et al.* Extracorporeal CO2 removal[J]. Contrib Nephrol, 2010, 165: 185 - 196
- Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, *et al.* Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins[J]. Anesthesiology, 1983, 58(2): 136 - 141
- Grams ME, Estrella MM, Coresh J, *et al.* Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(5): 966 - 973
- Schrier RW. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(4): 733 - 739
- Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials[J]. JAMA, 2012, 307(11): 1151 - 1160
- 鲁彦, 袁秀梅, 李德红, 等. 胱抑素 C 在脑外伤并急性肾功能损伤的早期诊断价值[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(3): 41 - 43
(收稿日期: 2013 - 05 - 16)
(修回日期: 2013 - 05 - 27)

(上接第 161 页)

- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism[J]. Thorax, 2003, 58(6): 470 - 483
- Kearon C, Gent M, Hirsh JA, *et al.* comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 1999, 340(12): 901 - 907
- Tormoen GW, Haley KM, Levine RL, *et al.* Do circulating tumor cells play a role in coagulation and thrombosis? [J]. Front Oncol, 2012, 10(2): 115
- Torbicki A, Konstantinides S, Perrier A, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276 -

2315

- Koracevic GP. Importance of meta - analysis of long - term trials of low - molecular - weight heparin vs vitamin K antagonist in pulmonary embolism[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(3): 627 - 628
- Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M. Paradoxical thrombosis part 1: factor replacement therapy, inherited clotting factor deficiencies and prolonged APTT[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 34(3): 360 - 366
- Anand S, Bates S, Ginsberg J, *et al.* Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(17): 2029 - 2032
- Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, *et al.* Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population - based cohort study[J]. Blood, 2011, 3(18): 4992 - 4999
(收稿日期: 2013 - 04 - 14)
(修回日期: 2013 - 05 - 30)