

脓毒症急性肾损伤的血流动力学机制进展

彭相虹 赵鸣雁

摘 要 长期以来,我们一直认为肾脏缺血是脓毒症急性肾损伤(septic acute kidney injury, SAKI)的关键病理生理机制。因而,在处理 SAKI 时注重恢复肾脏的灌注,并且在实验研究中也重视这一点。但事实上,SAKI 患者则往往处于高血流动力学状态,而且临床和实验证据明确了炎性机制和微循环障碍在 SAKI 发生、发展中扮演了重要的角色。本文将探究 SAKI 时的全身、局部以及微循环动力学变化,试图为 SAKI 的血流动力学处置提供一些思路。

关键词 急性肾损伤 脓毒症 血流动力学

中图分类号 A **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.045

在危重病患者中,脓毒症和脓毒症休克仍然是急性肾损伤(AKI)最重要的原因。ICU 内大约 50% 的 AKI 患者是由脓毒症引起的^[1]。在入 ICU 时的脓毒症患者中,15%~20% 并发了危重的 SAKI,并且脓毒症促发了 2%~3% 的入 ICU 患者行 CRRT 治疗。需行 CRRT 的 AKI 危重患者病死率仍然高达 40%~55%^[2]。另外,流行性病学研究显示 AKI 与后期的慢性肾疾病、终末期肾疾病和后期的病死率相关联。这些研究说明短期的 AKI 发作可能会增加患者长期器官功能障碍、致病率和致死率风险。而目前 SAKI 的治疗推荐仍然局限于潜在感染的及时有效治疗、避免二次损害、以及监测和优化全身的血流动力学状态^[3]。既然血流动力学处理在 SAKI 患者及具有 AKI 高危因素的患者治疗中起到了关键的作用,那么搞懂全身血流动力学、肾脏血流变化和肾小球滤过率就尤其重要。本综述就此将讨论 SAKI 患者血流动力学变化的病理生理机制和介导肾小球滤过率下降的机制,进而深入探讨一下相关的符合生理的血流动力学处理措施。

一、低血流动力学与 SAKI 的发生

在临床上,急性肾衰竭和急性肾小管坏死尽管存在着差异。传统认为,SAKI 主要是由缺血所导致的肾小管细胞损伤和死亡,这种结论则来源于对低心排出量动物模型和临床患者的观察,而造成这种低心排出量的原因是大出血、心源性休克和超长未复苏的脓

毒症。脓毒症会增加静脉容量及静脉血的淤积、血管的通透性及液体向组织的渗漏和全身低血压,其中低血压似乎是介导 SAKI 的首要因素,并且是可逆的。但如果肾脏的低灌注一直持续以及肾脏的代偿功能缺失,SAKI 就会由一个上述的肾前因素进展而来,因此迅速恢复足够的肾脏血流是危重患者肾脏保护主要手段^[4-6]。

但相当多的事实证据说明部分肾缺血不足以引起 AKI 发生。在大动物模型中,阻断肾动脉减少肾脏血流至基础值的 10%,仅能导致肾小球滤过率的一过性减少,而在恢复灌注后,肾功能也随之恢复^[7]。同样,心肺复苏成功且未并发心源性休克的患者发生 AKI 并不常见,这说明心脏复苏期间,仅轻度的肾脏缺血并不足以引发 AKI,其中完全由缺血导致尿毒症所需时间比较长,兔子模型需 1h 以上,狗模型则需 3h 以上^[8]。同样,在狗模型中,静脉切开放血导致休克,减少了肾脏血流,直到肾脏灌注低于正常的 1%,再进行复苏,则没有引发不可逆的急性肾衰竭^[9]。因而肾脏血流减少并不能单独地引发 AKI。

尽管低心排出量的脓毒症患者早期阶段肾脏血流可能是减少的,会促进 AKI 的发生。但有研究报道,低血流动力学脓毒症在临床上比较少见^[10]。虽然 90% 的低血流动力学动物模型均显示肾脏血流是减少的,但动物实验大多数使用了全身麻醉,因而制作的脓毒症模型出现了低全身血流动力学的表现可能与麻醉不无关系,并且有研究证实低血压状态与危重脓毒症患者的 AKI 不相关^[11]。

二、高血流动力学与 SAKI 的发生

在临床上高血流动力学的脓毒症休克非常常见。有研究发现肾脏血管在危重脓毒症/脓毒症休克时处

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171785)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一临床教学医院重症医学科

通讯作者:赵鸣雁,教授,博士生导师,电子邮箱:mingyan1970@126.com

于舒张状态,整个肾脏血流则并未减少,而 SAKI 仍然发生。而心排出量在全身血管扩张和低血压的情况下是增加的。在这种情况下,全身血管舒张必然影响到肾脏。因为出球小动脉的基础张力高于入球小动脉,所以这会导致偏向性出球小动脉舒张,形成高血流-低压的肾脏循环,肾小球滤过率(GFR)就不再随肾脏血流增加而增加。如果高血流动力学的脓毒症一直持续下去,肾脏血流增加保持多长时间仍不明确。然而,有研究使用大肠杆菌连续静脉滴注,制作长期的 SAKI 模型(48h),发现心排出量增加了3倍,肾脏血流增加比率也几乎一模一样,而两者都与尿量进行性减少、无尿和肌酐清除率减少80%是相关的^[12]。

基础和临床研究表明肾脏血流在脓毒症和 AKI 形成期间可能是正常的,甚至是增加的。有研究回顾了 AKI 动物模型的肾灌注研究,发现仅有少量报道了肾血流量和心排出量的变化。在这些研究中,如果动物模型处于高动力型血液循环和高心排出量状态,肾脏血流应该保持不变或者增加,分析也发现仅有心排出量是肾脏血流预测的有效指标。在 AKI 期间,肾脏血流的自身调节是受损的,以致于肾脏血流随着心排出量发生变化,肾脏血流可能是正常的、增加的或者减少的,这些都要取决于患者全身的血流动力学状态和 AKI 动物模型的特点^[13]。因而,高血流动力学的大动物脓毒症模型可能更接近于临床上的脓毒性休克和 AKI。有研究使用大肠杆菌静脉注射的方法到制作羊脓毒症模型,发现肾脏血流是显著增加的,但 AKI 发生率是100%。因此,肾脏血流增加与肾脏的血管舒张、少尿和肌酐清除的减少是相关的,同时在肾脏血流增加和肾血管舒张的状态下,AKI 依然能够发生。

在羊模型中,内皮和神经源性一氧化氮合酶介导了一氧化氮(NO)生成,可能造成了肾脏血管的舒张,但抑制一氧化氮合酶则未能够恢复肾脏功能。在该模型型中,轻度的高血流动力学脓毒症减少了肌酐清除率,与心排出量的增加相关,而与低血压没有关系^[14]。这些研究表明肾脏内的血流动力学和炎症反应的变化导致 GFR 的减少,而非肾脏血管阻力所致。而这些变化可能包括肾小球前后血管阻力的不平衡(影响肾小球滤过压)和肾脏微循环的变化(影响到了肾小管和肾小球的功能)。还一种可能的解释是:SAKI 时,尽管肾脏的血流是恒定的或者增加的,但是维持肾脏皮质功能的肾内血流发生了重新分布,导致

了皮髓质交界处的缺血,继而介导了肾小管的损伤和 SAKI 的发生。但是,没有事实证据证实高血流动力学脓毒症的这种机制。有研究使用多普勒持续监测羊脓毒症模型的髓质和皮质血流,发现两处血流都没有发生变化,而升压药均导致两者的显著增加^[15]。因而,至少在危重脓毒症的早期,除了肾小管缺血损伤,全身的和区域性的血流变化可能不会使 GFR 下降。

三、SAKI 的肾脏血流变化

虽然肾脏血流和肾脏氧供减少不一定引发 SAKI,但大量临床研究已证实,所有形式的 AKI 也都与肾脏血流减少相关,即使全身血压和心排出是正常的。特别是,既定的 AKI 可能与肾脏血流/心排出量比值减少相关。这表明肾内因素在 AKI 时导致肾血管阻力增加,减少了肾脏血流和肾分数。此外,有临床研究测定了 GFR 和肾脏血流两个参数,发现 AKI 时 GFR 下降比例大于肾脏血流的减少比例,因而肾血管收缩可能偏向于肾小球前动脉,继而导致肾小球毛细血管静水压不成比例的下降。

再次,炎性机制可能直接或间接地介导 SAKI 时的肾血管阻力变化,在猪败血症模型中,诱导脓毒症后 18~22h 后,肾内肾血管阻力进一步增加,但仅限于 AKI 动物模型^[16]。但是这之前血浆炎症因子是显著增加的,表明肾脏循环的特异性改变与全身和局部明显的炎症反应相关。

四、SAKI 的血流动力学应对策略

静脉补液是脓毒症血流动力学管理的基石。很多动物实验研究证实了补液在肾脏灌注方面的某些效应。在健康的羊体中,晶体液或者胶体液的输注能够有效地增加心排出量、肾脏血流量和血压,但是该效应是短暂的,由于血液稀释抵消了肾脏血流的增加,肾脏的氧输送并没有得到增加^[17]。在大鼠出血性休克模型中,恢复血压的补液措施并不能够改善肾脏组织氧合^[18]。同样,在脓毒性休克模型中,快速的液体复苏减轻了肾脏的炎症,但是并没有防止肾脏微循环氧合的下降。在急性失代偿性心力衰竭患者和脓毒症休克的危重病患者中,增加的中心静脉压能更好地预测肾功能的恶化,说明了静脉淤血在 AKI 病理生理机制的潜在性作用^[18]。液体过负荷以及中心静脉淤血可能潜在性地增加了肾间质压力。除此以外,液体成分对肾功能也可能有不良反应。如羟乙基淀粉、高氯的晶体溶液对肾脏可能有不良反应^[19,20]。

与补液相比,升压药物能够直接对抗高血流动力

学脓毒症休克的血管舒张。但是由于担心过度的血管收缩可能减少肾脏血流,以致于升压药物的使用一直都受到限制。然而,升压药很可能改变肾小球的血流动力学和逆转了高血流-低滤过压的异常循环状态,继而改善了肾脏功能,还可能增加肾脏灌注压和出球小动脉的张力^[21]。逆转出球小动脉舒张可能对肾小球滤过率的恢复和尿量的改善特别重要,偏向性收缩出球小动脉可能改善肾小球滤过率,例如,精氨酸血管加压素(AVP)、血管紧张素Ⅱ等。

五、展 望

早期的脓毒症休克与高血流动力学状态普遍相关,并且可能跟肾脏的高血流-低滤过压循环相关。及时的使用升压药物逆转这些循环异常可能有助于肾功能保护,在高血压患者可能需要一个高的目标血压。当然现在还不明确最佳的升压药物。同时应该注意液体的过负荷可能恶化肾脏功能,造成静脉血液淤积,增加肾间质的压力。在任何患者、任何时间,液体过负荷均能导致不良后果,应当避免。

参考文献

- 1 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818
- 2 Zhang P, Yang Y, Lv R, *et al.* Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3): 967-973
- 3 Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672
- 4 Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(2): 159-169
- 5 Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15(6): 467-473
- 6 杨荣利,王小亭,刘大为. 感染性休克致急性肾损伤的血流动力学特征及对预后的意义 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(9): 715-719
- 7 Saotome T, Ishikawa K, May CN, *et al.* The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 533-540
- 8 Chua HR, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2012, 83(6): 721-727
- 9 Phillips RA, Dole VP, *et al.* Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs [J]. *Am J Physiol*, 1946, 145: 314-336
- 10 Langenberg C, Bellomo R, May C, *et al.* Renal blood flow in sepsis [J]. *Crit Care*, 2005, 9(4): R363-374
- 11 Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, *et al.* Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(1): 22-30
- 12 Langenberg C, Wan L, Egi M, *et al.* Renal blood flow in experimental septic acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 1996-2002
- 13 杨荣利,王小亭,刘思伯,等. 内毒素休克犬的肾脏血流动力学变化 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(3): 223-226
- 14 Langenberg C, Wan L, Egi M, *et al.* Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(9): 1614-1618
- 15 Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, *et al.* Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: effect of norepinephrine [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(10): 2509-2513
- 16 Benes J, Chvojka J, Sykora R, *et al.* Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study [J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R256
- 17 Wan L, Bellomo R, May CN. A comparison of 4% succinylated gelatin solution versus normal saline in stable normovolaemic sheep: global haemodynamic, regional blood flow and oxygen delivery effects [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(6): 924-931
- 18 Legrand M, Mik EG, Balestra GM, *et al.* Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats [J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(1): 119-127
- 19 邢玉英,赵丽娜,刘华琴,等. 不同剂量羟乙基淀粉 130/0.4 对失血性休克大鼠肾损伤的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2010, 9(2): 88-90
- 20 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, *et al.* Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults [J]. *JAMA*, 2012, 308(15): 1566-1572
- 21 王翔,袁受涛,穆心苇,等. 去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 11: 826-830

(收稿日期:2015-11-06)

(修回日期:2015-12-21)

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统的启事

《医学研究杂志》已经启用远程稿件处理系统,请各位作者登录《医学研究杂志》网站: <http://www.yxyjzz.cn>,注册登陆投稿系统,填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话:010-52328677(路编辑)。

《医学研究杂志》编辑部