

急性肾损伤与急性肺损伤相互关系的研究进展

陈星华 朱 凯

摘 要 急性肾损伤(AKI)是重症患者的常见并发症,病死率高。AKI患者因为容量超负荷、细胞因子及其他因素容易出现急性肺损伤(ALI)。同样,ALI大多需要机械通气治疗,血气紊乱、机械通气也常导致AKI。大量研究表明在AKI或ALI时发生肺-肾串话,两者通过多种因素相互作用,增加患者的病死率。本文综述AKI和ALI的相互影响、相互作用机制及治疗策略,以加深对两种疾病的认识、改善患者预后。

关键词 急性肾损伤 急性肺损伤 机械通气 细胞因子

中图分类号 R563.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.040

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症监护室一种常见的疾病,发生率超过50%,且患者病死率与AKI病情严重程度呈正相关^[1]。2005年在荷兰阿姆斯特丹召开的AKI合作研讨会,建立了AKI网络组(AKIN),将AKI定义修正为:48h内血肌酐较基线上升1.5倍(或绝对值上升 $26.4\mu\text{mol/L}$)或尿 $0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,持续6h^[2]。AKI由多种因素引起,同时AKI也会导致其他器官损伤,例如急性肺损伤(acute lung injury, ALI)。根据1992年欧美ARDS联合委员会的意见,ALI的定义为氧合指数(动脉血氧分压/吸入氧浓度, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 300mmHg ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的定义为动脉血氧分压/吸入氧浓度 200mmHg ,并指出ALI为ARDS的前期,ARDS为ALI的严重阶段,ALI/ARDS的临床表现为突发(7天)的严重低氧血症和双肺渗出,诊断需排除急性左心力衰竭^[3]。美国胸科协会对动物急性肺损伤的定义为满足下列4个条件中的3个,即肺组织的病理性损伤证据、肺泡毛细血管屏障改变导致的肺水肿、炎症、生理功能的异常^[4]。AKI与ALI的关系密切,相互影响,本文对两者的相互影响及机制做一综述。

一、ALI对肾脏的影响

1. 高碳酸血症对肾脏酸化反应的影响:人体在气体交换过程中,肺发挥着重要的作用,例如氧气的摄取、 CO_2 的排出。在机体酸碱平衡维持过程中,肾脏也发挥着重要作用。肺和肾脏均在血气紊乱、肾脏酸

化异常的调节过程中发挥重要的生理作用^[5]。高碳酸血症早期,肾脏及血液的缓冲碱发挥重要的作用。慢性肺病引起的高碳酸血症中,机体通过肾脏调节氨和可滴定酸的生成,血液碳酸氢盐逐步升高,后续出现血液 CO_2 分压升高,机体经过代偿,临床表现无明显异常。但ARDS引起的高碳酸血症与慢性肺病不同,迅速出现酸碱失衡,肾脏来不及代偿,大多需要机械通气治疗^[5]。

2. 血气异常对肾血流的影响:机体全身血液变化主要通过心脏调节,而肾脏局部血流供应和自身调节机制,主要与肾小球-肾小管反馈系统相关,且肾脏是继心脏之外第二大耗氧脏器,所以肾脏对低氧损伤十分敏感^[6]。研究显示,急性高碳酸血症可引起全身血管舒张,系统血压下降,相应神经体液因子的分泌,肾脏血流减少,以及肾小球滤过率下降;而当急性高碳酸血症改善时,肾血流量和肾小球滤过率得到改善^[7]。

3. 机械通气对肾脏的影响:AKI/ARDS患者常需要机械通气治疗,机械通气导致患者AKI的发生率增加3倍^[8],其发生机制如下:(1)机械通气对肾脏血流动力学的影响:呼气末正压通气常伴随肾血流量降低、肾小球滤过率下降、钠排泄减少以及尿量减少^[5]。机械通气还会导致腹内压升高,进一步导致腹腔微循环减弱,肾脏血流减少,其机制类似于大量腹腔积液导致腹腔压力增加,腹腔脏器微循环减少,腹腔积液穿刺后腹腔脏器微循环改善。(2)机械通气对神经体液因子的影响:大多研究认为抗利尿激素、肾素、醛固酮、A型利尿钠肽等神经体液因子的释放,可导致肾血流量减少,但是也有研究显示神经体液因子对肾脏影响较小,具体作用还需进一步研究证

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81500516)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:朱凯,电子邮箱:13484200@qq.com

实^[5]。(3)机械通气时细胞因子的改变:机械通气引起的肺生物性创伤会释放细胞因子,例如 IL-6、IL-8、TNF- α 、MCP-1、NO 合酶以及黏附分子,这些因子进入血液循环,可导致 AKI。机械通气可通过细胞因子的释放诱导肾小管上皮细胞凋亡^[9]。

二、AKI 对肺的影响及分子机制

1. AKI 对肺的影响:AKI 患者较非 AKI 患者更容易出现呼吸系统并发症,并且接受肾脏替代治疗的 AKI 患者需要机械通气的比例更高,接受与未接受机械通气的 AKI 患者的病死率分别为 81%、29%^[10]。AKI 患者引起的呼吸系统并发症有心源性和非心源性肺水肿,其所致液体潴留最后可导致呼吸衰竭。AKI 可引起肺泡上皮细胞的钠-水转运体、钠-钾 ATP 酶和水通道蛋白-5 表达下调,导致肺血管通透性增加,肺泡液体清除率减少^[11]。

2. AKI 引起肺损伤的分子机制:(1)细胞因子在 AKI 引起肺损伤中的作用:越来越多的研究表明,AKI 后很多细胞因子促进肺部炎症反应,介导了肺损伤,例如 AKI 后循环中 IL-6 水平升高,直接导致了肺损伤,其他促炎性细胞因子 IL-8、TNF、NF- κ B 等均参与 AKI 后的肺损伤^[12,13]。(2)中性粒细胞的作用:中性粒细胞是一线免疫细胞,最先达到炎症部位,肺部募集中性粒细胞在 ARDS 的发展过程中发挥重要作用。虽然肺泡毛细血管网是阻断中性粒细胞从血管侧渗透到肺泡腔的物理性隔膜,但仍有约 50% 的中性粒细胞能穿过肺泡毛细血管^[14]。凋亡细胞、炎症介质例如 IL-6、IL-8 在 AKI 的炎症反应中也介导白细胞的募集^[15]。在 ARDS 中,中性粒细胞弹性蛋白酶增加血管内皮细胞的损伤以及血管通透性^[16]。(3)氧化应激:氧化应激及其引起的后续反应在 AKI 诱导的肺损伤中发挥重要作用。目前认为氧化应激源有多种:肺循环中性粒细胞活化后释放的大量活性氧自由基、AKI 后肺损伤引起巨噬细胞的局部聚集、巨噬细胞发挥吞噬作用后死亡细胞释放的活性氧自由基^[17]。研究显示,ARDS 接受高浓度氧气的机械通气的患者肺组织中的抗氧化活性下降,进一步促进氧化应激在肺损伤中发挥作用^[18]。AKI 后的炎症反应可激活氧化应激以及活性氧自由基的释放,其主要机制有脂质过氧化、直接氧化性损伤、DNA 突变、氧化酶所致细胞活性的改变等^[19]。(4)细胞凋亡:前期研究发现,AKI 激活肺相关的凋亡基因肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)引起肺血管内皮细胞程序性死亡以及肺微血管屏障的破坏,启动细胞程序性死亡^[20]。肺

泡内皮细胞损伤,导致液体从血管腔转移到肺泡腔,引起炎症反应。AKI 也增加肺凋亡相关基因 caspase 表达,给予 caspase 抑制剂,AKI 所致肺损伤减轻^[21]。

三、同时影响肺和肾的全身性疾病

除了 AKI 可导致肺损伤,ALI 可导致肾损伤外,还有其他全身性疾病可同时导致肾脏和肺损伤。这些“肺肾综合征”大多时伴有肺泡出血引起咯血、急性肾小球肾炎或其他血管炎。这些全身性疾病包括韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎、混合型冷球蛋白血症、过敏性紫癜、免疫复合物性肾小球肾炎、寡免疫复合物肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、肺出血-肾炎综合征(good pasture 综合征),血栓性血小板减少性紫癜和过敏性肉芽肿性血管炎^[22]。

四、AKI 合并 ALI 的治疗

1. 机械通气:有效的机械通气是指足够的氧气携带入血和 CO₂ 的充分排出。合适的机械通气促进肺部疾病的修复,错误的机械通气可能会增加患者病死率。20 世纪 80 年代研究者认为传统的机械通气可能加速肺损伤,为了减少机械通气对肺的损伤,最大程度发挥肺保护作用,ARDS 网络工作组通过病例回顾性分析对机械通气的参数提出了一些要求,例如小气道和肺泡的最大压力需低于 30mmH₂O (1mmH₂O = 9.807Pa),允许患者出现高碳酸血症,潮气量推荐为 6ml/kg 体重,最低可设置为 4ml/kg 体重,维持动脉血 pH 值 7.15 以上即可^[23]。ARDS 网络工作组随后开展了临床试验,证实相对于高通气量、中等通气量的机械通气治疗,低通气量患者病死率下降 26%,机械通气时间明显缩短,ICU 入住时间缩短,肺外脏器功能衰竭减少^[24]。这种保护性的机械通气可改善 ALI 和 AKI 患者的结局。轻度的高碳酸血症,可避免 AKI 进展,具有抗炎性反应以及细胞保护作用^[25]。

2. 液体管理:传统观点认为,ALI/ARDS 时为改善肾脏低灌注,往往静脉大量输注液体,但是较多研究发现,对于不伴休克的 ALI/ARDS 患者,不能改善肾功能,反而延缓肺功能的恢复^[12]。AKI 合并 ALI 时常合并液体潴留,液体潴留对心肌有一定的稀释作用,以至于 ALI 时 AKI 不易诊断。AKI 合并 ALI 时液体管理较复杂,因为保证肾脏血液灌注需要一定的液体量,不必严格限制液体入量;而保守的方案建议使用利尿剂减轻肺水肿。一项纳入 1000 例患者的研究比较了两种液体方案对患者预后的影响,结果显示使用利尿剂减轻肺水肿,可改善患者的预后,包括机械通气时间、ICU 住院时间^[26]。另外一些研究也显

示,液体超负荷的 ALI/ARDS 患者机械通气时间更长、ICU 住院时间更长^[12]。

3. 镇静镇痛治疗:传统观点认为对于保护性机械性肺通气患者,早期为减少患者对呼吸机的抵抗,往往短暂使用镇静剂;近年来,为了更好地评估重症患者的病情和神经肌肉状态,主张减少镇静剂剂量及使用时间。有研究显示,间段日间使用镇静剂,可以减少患者机械通气以及 ICU 住院时间。但是过量使用镇静剂,需要考虑药物对患者的呼吸抑制作用,尽管有些新型镇静剂、麻醉剂应用于临床,但是仍需考虑镇静、麻醉药物对患者神经肌肉功能的影响,对于 ALI/ARDS 患者,目前主张早期使用镇静剂,一旦患者病情好转,及时停止使用镇静剂^[12]。

4. 药物治疗:临床多项研究显示,使用糖皮质激素、表明活性剂、吸入一氧化氮、抗氧化剂、蛋白酶抑制剂、 β_2 激动剂治疗 ARDS,但是以上药物均不能降低患者病死率、ICU 住院时间、机械通气时间等^[12]。在 AKI 诱导 ALI 的过程中,中性粒细胞弹性蛋白酶发挥着重要的致病作用,中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂 Sivelestat 可阻止 ARDS 和 AKI 的进展^[27]。维生素 A、维生素 C、维生素 E、微量元素锌、硒等抗氧化剂的治疗可使 ARDS 合并 AKI 患者获益^[28]。

五、展 望

AKI 患者常出现肺部损伤,ALI 患者也常出现肾损伤,两种脏器损伤通过机械通气、神经体液因子、细胞因子、氧化应激等作用机制相互影响,两者同时发生时增加了患者病死率。肺-肾串话是复杂的生物学过程,早期识别并及时阻断其恶性循环,可阻止多脏器功能不全的发生,改善患者预后。尽管多种药物应用于 ARDS,但均未显示这些药物可以降低患者病死率,减少机械通气时间。支持治疗、保守的液体治疗策略、最少的短时镇静治疗可以降低 ARDS 患者的病死率。研究者还需设计更多的临床试验,将基础研究结果应用于临床,寻找 AKI 后的 ALI、以及 ALI 后的 AKI 早期诊断标志物,针对干预靶点治疗。

参考文献

- 1 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI - EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015,41(8):1411 - 1423
- 2 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007,11(2):R31
- 3 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* The American - European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, rele-

- vant outcomes, and clinical trial coordination[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994,149(3 Pt 1):818 - 824
- 4 Matute - Bello G, Downey G, Moore BB, *et al.* An official American thoracic society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011,44(5):725 - 738
- 5 Husain - Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung - kidney cross - talk in the critically ill patient[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016,194(4):402 - 414
- 6 Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013,17(2):221
- 7 Hemlin M, Ljungman S, Carlson J, *et al.* The effects of hypoxia and hypercapnia on renal and heart function, haemodynamics and plasma hormone levels in stable COPD patients[J]. *Clin Respir J*, 2007,1(2):80 - 90
- 8 van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Crit Care*, 2013,17(3):R98
- 9 Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, *et al.* Injurious mechanical ventilation and end - organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome[J]. *JAMA*, 2003,289(16):2104 - 2112
- 10 Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, *et al.* Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis [J]. *Arch Intern Med*, 1995,155(14):1505 - 1511
- 11 Campanholle G, Landgraf RG, Goncalves GM, *et al.* Lung inflammation is induced by renal ischemia and reperfusion injury as part of the systemic inflammatory syndrome[J]. *Inflamm Res*, 2010,59(10):861 - 869
- 12 Seeley EJ. Updates in the management of acute lung injury: a focus on the overlap between AKI and ARDS[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013,20(1):14 - 20
- 13 Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, *et al.* Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine - mediated pulmonary injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007,18(1):155 - 164
- 14 Rimensberger PC, Fedorko L, Cutz E, *et al.* Attenuation of ventilator - induced acute lung injury in an animal model by inhibition of neutrophil adhesion by leumedins (NPC 15669) [J]. *Crit Care Med*, 1998,26(3):548 - 555
- 15 Awad AS, Rouse M, Huang L, *et al.* Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2009,75(7):689 - 698
- 16 Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001,164(5):896 - 904
- 17 Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury[J]. *Mol Med*, 2011,17(3 - 4):293 - 307
- 18 Sabarirajan J, Vijayaraj P, Nachiappan V. Induction of acute respiratory distress syndrome in rats by lipopolysaccharide and its effect on oxidative stress and antioxidant status in lung[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2010,47(5):278 - 284

(下转第 183 页)

- 6 Strayer DS, Korutla L. Activation of surfactant protein - B transcription: signaling through the SP - A receptor utilizing the PI3 kinase pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184(2):229 - 238
- 7 Dodd CE, Pyle CJ, Glowinski R, *et al.* CD36 - Mediated uptake of surfactant lipids by human macrophages promotes intracellular growth of mycobacterium tuberculosis [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (12) : 4727 - 4735
- 8 Bae CW, Chung SH, Choi YS. Development of a synthetic surfactant using a surfactant protein - C peptide analog: in vitro studies of surface physical Properties[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(1):203 - 208
- 9 Munk HL, Fakh D, Christiansen L, *et al.* Surfactant protein - D, a potential mediator of inflammation in axial spondyloarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(10):1861 - 1865
- 10 Sorensen GL. Surfactant protein D in respiratory and non - respiratory diseases[J]. *Fronti Med*, 2018, 5:18
- 11 Guo CJ, Atochina - Vasserman EN, Abramova E, *et al.* S - nitrosylation of surfactant protein - D controls inflammatory function [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(11):2414 - 2423
- 12 Djiadeu P, Farmakovski N, Azzouz D, *et al.* Surfactant protein D regulates caspase - 8 - mediated cascade of the intrinsic pathway of apoptosis while promoting bleb formation [J]. *Mol Immunol*, 2017, 92: 190 - 198
- 13 Martinez - Calle M, Olmeda B, Diel P, *et al.* Pulmonary surfactant protein SP - B promotes exocytosis of lamellar bodies in alveolar type II cells [J]. *FASEB J*, 2018, 32(8):4600 - 4611
- 14 Tang X, Snowball JM, Xu Y, *et al.* EMC3 coordinates surfactant protein and lipid homeostasis required for respiration [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(12):4314 - 4325
- 15 Mikolka P, Kopincová J, Košťátová P, *et al.* Lung inflammatory and oxidative alterations after exogenous surfactant therapy fortified with budesonide in rabbit model of meconium aspiration syndrome [J]. *Physiol Res*, 2016, 65(5):S653 - S662
- 16 Beers MF, Mulugeta S. The biology of the ABCA3 lipid transporter in lung health and disease [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3):481 - 493
- 17 Awasthi S, Singh B, Ramani V, *et al.* TLR4 - interacting SPA4 peptide improves host defense and alleviates tissue injury in a mouse model of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection[J]. *PLoS One*, 2019, 14 (1) : e0210979
- 18 Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1):45 - 56
- 19 Atul Gupta, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate [J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(1):84 - 90
- 20 López - Cano C, Lecube A, García - Ramírez M, *et al.* Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11):4109 - 4116
- 21 Choi YS, Chung SH, Bae CW. A combination of short and simple surfactant protein B and C analogues as a new synthetic surfactant: in vitro and animal experiments [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58 (4) : 823 - 828
- 22 Blackwell TS. Lung injury and fibrosis induced by a mutant form of surfactant protein C [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3745 - 3746
- 23 Dongmei Lu, Nanfang Li, *et al.* Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(1):47 - 53
- 24 Schindlbeck U, Wittmann T, Höppner S, *et al.* ABCA3 missense mutations causing surfactant dysfunction disorders have distinct cellular phenotypes[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(6):1 - 10
- 25 Rindler TN, Stockman CA, Filuta AL, *et al.* Alveolar injury and regeneration following deletion of ABCA3 [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (24) : 1 - 14
(收稿日期:2019 - 02 - 20)
(修回日期:2019 - 03 - 12)

(上接第 179 页)

- 19 Chow CW, Herrera AM, Suzuki T, *et al.* Oxidative stress and acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29(4):427 - 431
- 20 White LE, Santora RJ, Cui Y, *et al.* TNFR1 - dependent pulmonary apoptosis during ischemic acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(5):L449 - L459
- 21 Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, *et al.* Kidney ischemia - reperfusion injury induces caspase - dependent pulmonary apoptosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(1):F125 - F137
- 22 Malek M, Hassanshahi J, Fartootzadeh R, *et al.* Nephrogenic acute respiratory distress syndrome: a narrative review on pathophysiology and treatment[J]. *Chin J Traumatol*, 2018, 21(1):4 - 10
- 23 Brower RG, Mathay MA, Morris A, *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18):1301 - 1308
- 24 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
- 25 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
- 26 Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, *et al.* Comparison of two fluid - management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2564 - 2575
- 27 Ishii T, Doi K, Okamoto K, *et al.* Neutrophil elastase contributes to acute lung injury induced by bilateral nephrectomy [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4):1665 - 1673
- 28 Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness [J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(4):457 - 474
(收稿日期:2019 - 02 - 27)
(修回日期:2019 - 03 - 28)