

肾科重症监护病房脓毒症急性肾损伤患者的临床特征及转归

张志宏^{1,2} 李世军² 谢红浪² 许书添² 何群鹏² 郭锦洲² 刘志红²

摘要 目的:分析肾科重症监护病房(RICU)脓毒症急性肾损伤(AKI)患者的临床特征及肾功能转归。

方法:回顾性分析2009年7月~2013年1月收住南京军区南京总医院RICU患者的临床资料。根据转出RICU时病情,将脓毒症AKI患者分为3组:组I(死亡)、组II(肾功能无改善)和组III(肾功能改善),比较3组患者进入RICU时临床特征及RICU治疗过程的差异,并应用多因素Logistic回归分析肾功能转归相关因素。**结果:**1425例患者发生AKI 321例(22.5%),其中脓毒症AKI 32例,占AKI总数9.9%,占全部患者2.2%。32例脓毒症AKI男性17例,女性15例;年龄47.4±18.9岁(18~78岁);21例(65.6%)近期接受免疫抑制治疗,19例(59.3%)感染源自肺部。AKI分期1期4例(12.6%)、2期14例(43.7%)、3期14例(43.7%),合并脓毒性休克16例(50%),接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)26例(81.2%),CRRT时程77.5±58.5h(12~230h)。转出RICU时组I 5例(15.6%),组II 9例(28.1%),组III 18例(56.3%)。三组患者转入RICU时体质量指数(BMI)、多器官功能衰竭(MODS)评分、脓毒性休克例数、真菌培养阳性率、血液白细胞计数(WBC)、血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、IgM及乳酸(Lac)水平的差异均有统计学意义;RICU期间气管插管例数、CRRT持续时程、CRRT出超量与体质量比值、输注胶体病例数、应用血管活性药物病例数、联合应用抗生素种类的差异均有统计学意义;多因素Logistic回归分析显示脓毒症AKI患者肾功能转归的相关因素有MODS、Lac水平和CRRT持续时程。**结论:**RICU脓毒症AKI发生率相对较低,近期接受免疫抑制治疗患者发病风险高;主要感染途径为肺部;多器官受累、Lac水平和CRRT时程与预后相关。

关键词 肾科重症监护病房 脓毒症 急性肾损伤 预后

Clinical characteristics and renal outcome in acute kidney injury patients with sepsis

ZHANG Zhihong, LI Shijun, XIE Honglang, XU Shutian, HE Qunpeng, GUO Jingzhou, LIU Zhihong

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210016, China

Corresponding author: LIU Zhihong (E-mail: liuzhihong@nju.edu.cn)

ABSTRACT Objective: To investigate clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis in a renal intensive care unit (RICU). **Methodology:** Three hundred twenty one patients were diagnosed as AKI and admitted to the RICU from July 2009 to January 2013. Among them, 32 cases with sepsis were enrolled this retrospective study. According to the clinical outcomes when they were discharged from RICU, they were divided into 3 groups: group I (n=5) was death, group II (n=9) was no improvement of renal function, and group III (n=18) was renal function improvement. Their clinical characteristics and outcomes were investigated. **Results:** 32 cases with sepsis were accupied 9.5% in a total of AKI patients in our RICU. They were 17 male and 15 female with the mean age of 47.4±18.9 years old. There were 21 cases with pre-existing CKD and receiving immunosuppressive therapy, 19 with respiratory tract infections, 14 with stage 3 AKI and 15 cases with septic shock on arrival at RICU. The renal replacement therapy was required in a total of 26 patients with AKI. There were 5 patients were dying (group I), and improvement of renal function were in 18 patients (group II), and rest patients were group III. Multivariable logistic regression analysis

[基金项目] 南京军区南京总医院院管课题(2013038)

[作者单位]¹第二军医大学南京临床医学院;²南京军区南京总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所(南京,210016)

[通信作者] 刘志红(E-mail:liuzhihong@nju.edu.cn)

© 2014 年版权归《肾脏病与透析肾移植杂志》编辑部所有

revealed that clinical outcomes were associated with the multiple organ dysfunction score (MODS), lactate levels and length of CRRT. **Conclusion:** The proportions of patients in RICU who developed with septic AKI were relatively rare. The prevalence of pre-existing CKD and receiving immunosuppressive therapy was significantly higher in septic AKI patients. Primary infection foci were respiratory tract. Clinical outcomes were significantly associated with multiple organ dysfunction, lactate levels and length of CRRT.

Key words renal intensive care unit sepsis acute kidney injury outcomes

近年来危重症患者急性肾损伤(AKI)的发生率居高不下^[1]。多中心的流行病学研究显示,危重症患者并发AKI发生率高达18%~73%,其中半数以上需要肾脏替代治疗^[2],总死亡率波动于20%~47%^[3,4]。脓毒症在重症监护病房(ICU)中发生率较高,也是AKI重要的致病因素^[5]。肾脏支持治疗研究(Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney, BEST)显示综合性ICU中AKI的发生47.5%可归因于脓毒症^[6]。与综合性ICU相比,肾科ICU(RICU)住院患者具有特殊的临床特征:一方面,肾脏本身即存在病变,蛋白尿、血尿症状突出;另一方面,肾脏原发病往往需要接受长期的免疫抑制治疗,患者免疫机能低下。目前,关于RICU住院患者脓毒症AKI的临床研究极少,其临床特征及肾功能转归的规律有待探讨。本文回顾性分析RICU脓毒症AKI患者的临床资料,分析患者临床特征、ICU治疗经过及肾功能转归相关影响因素。

资料与方法

研究对象 2009-07-01至2013-01-01收住南京军区南京总医院RICU的患者。根据转出RICU时病情,将脓毒症AKI患者分为三组:组I(死亡)、组II(肾功能无改善)和组III(肾功能改善)。

诊断和评判标准 脓毒症AKI目前暂无公认的定义,一般认为同时符合脓毒症及AKI的诊断标准,并排除存在的非感染相关因素如泌尿系梗阻、对比剂及肾毒性药物使用^[7]。其中脓毒症诊断标准参考2012年修订的《拯救脓毒症运动:严重脓毒症和脓毒症休克管理指南》^[8],即有感染证据并符合以下任意2条:(1)体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$; (2)心率 >90 次/min; (3)呼吸频率 >20 次/min或动脉血 $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg (4.26 Kpa); (4)白细胞计数(WBC) $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或幼稚粒细胞比例 >0.1 。脓毒性休克指脓症患者进行充分液体复苏情况下仍持续存在的低血压状态(平均动脉压 <70 mmHg,或收

缩压 <90 mmHg)。AKI诊断标准参考改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)新近公布的临床实践指南^[9],即(1)48h内血清肌酐(SCr)上升 ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl);或(2)SCr上升至 $\geq 30\%$ 基础值1.5倍;或(3)尿量 <0.5 ml/kg·h,持续6h以上。根据SCr升高程度将AKI分为3期,1期SCr达基础值1.5~1.9倍或上升 ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$;2期SCr达基础值2.0~2.9倍;3期SCr达基础值3倍,或升至 ≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$ (4.0 mg/dl),或开始肾脏替代治疗。多器官功能衰竭(MODS)评分参考Marshall等提出的评分标准,以6个脏器系统的指标衡量,每个系统得分有0~4五个级别,各系统最高分总和即为MODS^[10]。接受免疫抑制治疗指患者规律使用糖皮质激素、环孢素、他克莫司、霉酚酸酯、雷公藤多苷等治疗4周以上,且停药距离脓毒症发病不超过2周。血管活性药物指观察期间为维持患者血流动力学稳定静脉使用的去甲肾上腺素、多巴酚丁胺、垂体后叶素。

预后判断 观察患者转出RICU时的生存及肾功能转归情况,其中肾功能转归包括改善和无改善,前者包括肾功能完全恢复(即 $\text{SCr} \leq 150\%$ 基础值)和部分恢复(即 $150\% < \text{SCr} < 300\%$ 基础值,无需维持性透析);后者指 $\text{SCr} \geq 300\%$ 基础值或维持性透析。

统计学方法 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料比较采用非参数检验或Fisher精确概率法检验,计数资料采用 χ^2 检验。单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量确定为自变量,行逐步Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为统计学差异显著。

结 果

一般情况 1425例患者转入RICU 48h内符合AKI诊断标准者321例(22.5%),其中同时满足脓毒症诊断标准者32例,占AKI患者9.9%,全部患者2.2%。32例脓毒症AKI患者男性17例(53.1%),女性15例

(46.9%);年龄18~78岁(47.4±18.9岁);入院基础SCr水平91.9±42.4 μmol/L(46.9~282.9 μmol/L)。

根据转出ICU时病情,将脓毒症AKI患者分为三组:组I 5例(15.6%)、组II 9例(28.1%)和组III 18例(56.3%)。组I患者入院时体质量指数(BMI)较其余2组差异有统计学意义($P<0.05$),但年龄、性别、基础SCr水平、合并危险因素及免疫抑制治疗情况差异均无统计学意义(表1)。

转入RICU48h时3组患者临床资料比较 AKI分期:1期4例(12.6%),2期14例(43.7%),3期14例(43.7%)。合并脓毒性休克16例(50%)。3组患者真菌培养阳性率、脓毒性休克例数、WBC、乳酸(Lac)、SCr、尿素(BUN)、IgM和MODS的差异均有统计学意义($P<0.05$),而感染部位、尿量、尿蛋白

定量、尿沉渣红细胞计数、血红蛋白(Hb)、C反应蛋白(CRP)、白蛋白(Alb)、淋巴细胞计数、AKI分期的差异均无统计学意义(表2)。

表1 3组患者入院时基本资料($\bar{x}\pm s$)

项目	组I (n=5)	组II (n=9)	组III (n=18)	P
年龄(岁)	39.1±20.7	47.7±16.0	50.0±18.8	
男/女	4/1	5/4	9/9	
BMI(kg/m ²)*	22.2±2.6	26.8±6.0	21.6±2.8	0.042
基础SCr(μmol/L)	73.2±29.2	125.3±72.8	83.0±20.1	
危险因素例数				
高血压	1	0	4	
糖尿病	0	1	2	
慢性肾脏病	3	5	13	
免疫抑制例数(n)	4	6	14	

BMI:体质量指数;SCr:血清肌酐

表2 三组患者入住肾科重症监护病房48h临床资料($\bar{x}\pm s$)

项目	组I (n=5)	组II (n=9)	组III (n=18)	P
感染部位(n)				
肺部	3	5	11	
血液循环	1	3	5	
皮肤黏膜	1	1	2	
病原学(n)*				
革兰阳性菌	0	3	7	
革兰阴性菌	0	5	9	
真菌	5	1	2	<0.001
脓毒性休克(n)*	4	6	6	<0.001
尿量(ml/d)	426±319	652±861	430±405	
尿蛋白定量(g/24h)	3.3±3.6	2.8±4.3	2.7±3.6	
尿沉渣红细胞计数(万/ml)	137±266	262±352	291±782	
血红蛋白(g/L)	75.3±40.9	82.7±69.4	95.2±45.1	
血白细胞计数($\times 10^9/L$)*	6.1±3.1	11.9±6.8	14.0±8.0	0.013
C反应蛋白(mg/L)	138.3±105.3	147.9±89.1	96.3±84.5	
乳酸(mmol/L)*	5.5±0.5	2.7±0.9	2.0±0.9	<0.001
血清白蛋白(g/L)	28.7±5.8	30.7±7.7	28.7±5.8	
胱抑素C(mg/L)	2.6±0.8	3.8±1.7	3.1±1.8	
血清肌酐(μmol/L)*	73.2±29.2	125.3±72.8	83.1±20.1	0.010
血清尿素氮(mmol/L)*	7.1±4.3	13.7±7.7	13.8±9.9	<0.001
尿酸(μmol/L)	487.9±152.6	315.5±145.3	434.1±148.1	
CD4 ⁺ T细胞(/μl)	103±79	224±236	292±239	
CD8 ⁺ T细胞(/μl)	92±71	186±140	231±217	
IgG(g/L)	6.2±4.2	8.2±5.0	7.9±4.1	
IgM(g/L)*	0.5±0.4	1.0±0.5	0.9±0.4	0.009
AKI分期(n)				
1期	1	1	2	
2期	2	5	7	
3期	2	3	9	
MODS评分(n)*				<0.001
2分	0	2	15	
3分	2	6	3	
>3分	3	1	0	

AKI:急性肾损伤;MODS:多器官功能不全衰竭;*:该指标3组间差异具有统计学意义

三组患者 RICU 治疗情况比较 RICU 治疗天数 12.6d(2~63d),其中 26 例(81.2%)患者接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗,CRRT 时程 77.5±58.5h(12~230h)。三组患者气管插管例数、CRRT 持续时程、CRRT 液体负荷(即 CRRT 出超量与患者体质量比值, $P=0.073$)、输注胶体例数、应用血管活性药物例数及联合使用抗生素种类的差异均有统计学意义,但 CRRT 治疗剂量差异无统计学意义(表 3)。

表 3 三组患者 RICU 治疗情况比较($\bar{x}\pm s$)

	组 I (n=5)	组 II (n=9)	组 III (n=18)	P
气管插管(n)	5	6	7	<0.001
输注胶体(n)	5	6	9	<0.001
血管活性药物(n)	4	7	7	0.025
抗生素种类	5±1	3±2	2±1	<0.001
CRRT 治疗				
剂量[ml/(kg·h)]	58.5±12.3	79.8±37.8	64.4±25.7	
时程(h)	125±71	80±116	48±60	<0.001
液体负荷(%) [§]	15.3±5.9	11.6±19.7	10.5±10.5	0.073

RICU:肾科重症监护病房;CRRT:连续性肾脏替代治疗;§:CRRT 出超量与患者体质量比值

肾功能转归相关因素分析 单因素分析显示,转出 RICU 时患者的肾功能转归与 BMI、MODS、气

管插管、BUN、Lac、IgM、CRRT 时程和抗生素种类均相关($P<0.10$),多因素 Logistic 回归分析显示转出 RICU 时肾功能转归仅与 MODS、Lac 水平及 CRRT 时程相关($P<0.05$)(表 4,5)。

表 4 患者肾功能转归单因素分析

项目	组 II (n=9)	组 III (n=18)	P
BMI(kg/m ²)	26.8±6.0	21.6±2.8	0.016
MODS	2.9±0.5	2.2±0.4	0.002
休克(n)	5	6	0.220
气管插管(n)	6	7	0.012
RICU48h SCr(μmol/L)	25.3±72.8	83.1±20.1	0.136
RICU48h BUN(mmol/L)	13.7±7.7	13.8±9.9	0.087
乳酸(mmol/L)	2.7±0.9	2.0±0.9	<0.001
IgM(g/L)	1.0±0.5	0.9±0.4	0.003
CRRT 时程(h)	80±116	48±59	0.058
CRRT 液体负荷(%)	11.6±19.7	10.5±10.5	0.209
输注胶体(n)	7	9	0.144
血管活性药物(n)	7	7	0.647
抗生素种类	3±2	2±1	0.013

BMI:体质量指数;MODS:多器官功能不全评分;RICU:肾科重症监护病房;SCr:血清肌酐;BUN:血清尿素氮;CRRT:连续性肾脏替代治疗

表 5 患者肾功能转归多因素 Logistic 分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
乳酸水平	0.712	0.376	3.591	0.058	2.038	0.976~4.257
CRRT 时程	0.017	0.007	5.631	0.018	1.017	1.003~1.031
MODS 评分	3.415	0.817	17.474	<0.001	30.420	6.134~150.853

CRRT:连续性肾脏替代治疗;MODS:多器官功能衰竭

讨 论

近年来,危重症患者并发 AKI 愈发起引起关注,国内最新报告综合性 ICU 中 AKI 发生率为 30.7%^[11]。而脓毒症导致 AKI 的发生率更高,近期一项多中心研究对 4 532 例脓毒症休克患者进行的回顾性分析显示,AKI 发生率高达 64.4%^[12]。

本研究针对 RICU 住院患者,首次以较大样本量的病例观察报道该类人群脓毒症 AKI 的临床特征及预后。根据观察结果,本研究初步提出 RICU 住院患者脓毒症 AKI 的 4 个临床特征。第一,RICU 住院患者发生 AKI 的首要病因并非脓毒症,有别于

综合性 ICU。本研究中 AKI 总体发生率为 22.5%,低于前述国内综合性 ICU 中 AKI 的发生率(30.7%)^[11],更重要的是脓毒症 AKI 仅占 AKI 患者的 9.9%,占全部患者的 2.2%,均显著低于前述 BEST 研究(47.5%^[6])或 Bagshaw 等^[12] 研究报道(64.4%)。分析其潜在原因,首先是 RICU 收治的患者无外伤或手术等感染危险因素;其次是本研究预先排除了肾脏自身病变进展及肾毒性药物使用,因此推测患者发生 AKI 的主要诱因为有效容量不足所致肾缺血性损伤。肾脏病患者有效容量不足的原因包括大量蛋白尿、过度限水及利尿剂使用等。对 RICU 住院患者,由于肾脏本身病变,调节水、电

解质平衡能力减退,需格外重视对有效容量的评估。Kalantari 等^[13]新近的综述总结了多种静态及动态监测容量平衡状态的技术,提出对危重症患者综合利用多种手段评估容量状态。第二,本研究发现半数以上脓毒症 AKI 患者同时合并免疫抑制剂使用和慢性肾脏病(CKD)病史;前者表现为患者入院时淋巴细胞特别是 T 淋巴细胞计数均显著低下,提示肾脏病患者应用免疫抑制剂治疗过程中应加强监测,避免过度抑制机体免疫功能,增大机会性感染风险;而对于合并 CKD 病史,已有研究指出 CKD 是综合性 ICU 住院患者脓毒症 AKI 的独立危险因素^[12,14]。由于 RICU 住院患者 CKD 发生率较高,理论上发生脓毒症 AKI 的风险并不低。第三,本研究中患者感染途径以呼吸道来源为主,这有别于综合性 ICU 或外科 ICU,后者往往以创面或腹腔感染更为常见。此外,对病原体来源,本研究中革兰阴性细菌和真菌感染发生率相对较高,既往有研究指出综合性 ICU 脓毒症 AKI 患者血培养革兰阴性细菌的阳性率较高^[14,15];但本研究中死亡患者的微生物培养均提示为真菌感染,推测与患者免疫功能过度抑制有关,真菌感染是否影响脓毒症 AKI 患者的生存尚不清楚,有待于进一步扩大样本量观察。第四,本研究发现脓毒症 AKI 患者合并休克、贫血、高乳酸血症、多器官受累较为普遍,且 AKI 分期较高(2~3 期);多因素回归分析进一步显示多器官受累、乳酸水平与预后相关,而尿蛋白水平、尿沉渣红细胞计数、血 WBC、肾功能状态均与预后无关。关于肾功能对患者预后的影响,既往有研究指出肾功能损害程度是患者预后的独立危险因素^[16]。本研究由于 MODS 评分系统更全面反映机体各脏器功能状态,其中包含肾功能指标,因而肾功能损害程度仍可影响患者预后。

本研究中患者与综合性 ICU 患者类似,均接受了气管插管机械通气、应用血管活性药物、输注胶体、联合应用抗生素等措施治疗;此外,超过 80% 的患者接受了 CRRT 治疗;对上述治疗措施进行的多因素回归分析显示,仅 CRRT 时程与肾功能转归有关。分析这可能与脓毒症“炎症风暴”影响全身脏器功能有关,气管插管机械通气、应用血管活性药物、输注胶体、联合应用抗生素等措施只针对脓毒症病理生理过程的某个方面或阶段,效果必然有限。以脓毒症肾损害为例,Langenberg 等^[17]利用脓毒症

休克动物模型发现,AKI 的发生与肾血管床的功能障碍有关,仅纠正全身低血压或肾脏低灌注状态不能预防 AKI。而 CRRT 治疗特别是高容量血液滤过(HVHF)不仅有调节容量、电解质及酸碱平衡作用,更为重要的是对炎症介质的非选择性清除,有利于控制炎症进展,恢复内环境稳态^[18,19]。从控制脓毒症炎症反应的角度,置换剂量和治疗时程是实施 CRRT 治疗需要重点考虑的两个方面。就前者而言,本研究中三组患者 CRRT 置换剂量均显著高于 35 ml/(kg·h),回归分析显示置换剂量与肾脏转归无关,这与新近报道的 IVOIRE 研究结论类似。IVOIRE 研究是一项在欧洲完成的前瞻性、多中心、随机、开放标签的临床试验,该研究比较脓毒症休克伴 AKI 患者接受 HVHF(70 ml/(kg·h))与常规血液滤过[SVHF,35 ml/(kg·h)]治疗对预后的影响。最终 137 例(HVHF 66 例,SVHF 71 例)患者纳入分析,结果两组患者 28d 死亡率及治疗后早期的血流动力学指标、器官功能状态均无显著性差异^[20]。对于 CRRT 时程,本研究发现其与预后显著相关,而 CRRT 开始时机对于时程的影响毋庸置疑。遗憾的是,目前仍缺乏公认的标准指导 CRRT 开始时机,有待于进一步研究。

本研究为单中心回顾性设计,以转出 RICU 为观察终点,可能存在资料选择偏倚、观察时限较短等缺陷。但本研究基于 RICU 住院患者这一特殊人群,提出肾脏病患者发生脓毒症 AKI 有别于综合性 ICU 的重要临床特征,(1)脓毒症 AKI 发病率远低于综合性 ICU;(2)接受免疫抑制治疗及合并 CKD 患者发病风险高;(3)呼吸道为主要感染途径;(4)多器官受累、lac 水平和 CRRT 时程与预后相关,而尿蛋白水平、尿沉渣红细胞计数、血 WBC 及肾功能状态均与预后无关。最后,由于 CRRT 时程/开始时机对预后的显著影响,本研究认为有必要对此深入探讨。

参 考 文 献

- 1 Kellum JA. Acute kidney injury. Crit Care Med, 2008, 36 (4 Suppl): S141-S145.
- 2 Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? Crit Care Med, 2008, 36 (4 Suppl): S146-S151.
- 3 Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care, 2008, 12: R47.

(下转第 446 页)