

- 脂血症患者颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(6): 579-580.
- [5] 胡小涛, 宋焯, 田文硕, 等. 高脂血症与颈总动脉内中膜厚度的相关研究[J]. 上海医学影像, 2008, 17(4): 318-319.
- [6] 穆玉明, 吴伟春, 唐琪. 糖尿病及其合并高脂血症对颈部动脉粥样硬化影响的超声研究[J]. 中国医学影像技术, 2005, 21(3): 419-420.
- [7] 王敏, 姚强, 王士生. 血脂康对高脂血症患者血脂、血管内皮功能及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(8): 463-465.
- [8] 李芳芳, 陈钰森. 大剂量辛伐他汀对冠心病患者颈动脉内膜中层厚度及斑块稳定性的影响[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(11): 840-842.
- [9] 李晓霞, 韩阳. 炎症细胞因子与高血压[J]. 高血压杂志, 2006, 14(6): 426-428.

连续肾脏替代治疗对脓毒症肾损伤患者尿肾损伤分子-1水平的影响

区景运¹, 张海红¹, 胡国强², 谭晓军¹ (1. 广东省开平市中心医院肾内科, 广东开平 529300; 2. 广东省江门市中心医院肾内科, 广东江门 529000)

摘要: 目的 探讨连续肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒症伴急性肾损伤(AKI)患者尿肾损伤分子-1(KIM-1)表达的影响。方法 88例脓毒症伴AKI患者分别予以常规(常规组)和CRRT治疗(CRRT组), 另取44名健康体检者作为对照组。检测血清降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、肌酐(SCr)及尿KIM-1水平, 比较APACHEII评分和30 d病死率。结果 CRRT组SCr、hsCRP、PCT、KIM-1水平在治疗后12、24、48 h均低于常规组 ($P<0.01$)。CRRT组APACHEII评分在治疗后48 h明显下降($P<0.01$), 而常规组未见明显改善($P>0.05$)。CRRT组30 d病死率明显低于常规组(20.45% vs 52.27%, $P<0.01$)。结论 早期CRRT可降低尿KIM-1水平, 改善脓症患者AKI发展进程。

关键词: 肾损伤分子; 持续肾脏替代治疗; 脓毒症

中图分类号: R 459.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)04-0415-04

Effect of continuous renal replacement therapy on urinary level of kidney injury molecule -1 in patients with sepsis-induced renal injury

OU Jing-yun¹, ZHANG Hai-hong¹, HU Guo-qiang², TAN Xiao-jun¹ (1. Department of Nephrology, Kaiping Central Hospital, Kaiping 529300, China; 2. Department of Nephrology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529000, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) on urinary expression of kidney injury molecule -1 (KIM-1) in patients with sepsis-induced acute renal injury (AKI). **Methods** Eighty-eight patients with sepsis-induced AKI were treated with conventional therapy (routine group) and CRRT (CRRT group), and 44 healthy volunteers were chosen as control group. Serum levels of procalcitonin (PCT), hypersensitivity C reactive protein (hsCRP), creatinine (SCr) and urinary content of KIM-1 were detected, and APACHEII score and 30-day mortality were compared between 2 groups. **Results** SCr, hsCRP, PCT, and KIM-1 levels were lower in CRRT group than in routine group at 12, 24, and 48 h post-therapy ($P<0.01$). APACHEII score was significantly decreased in CRRT group ($P<0.01$) but not in routine group ($P>0.05$) at 48 h post-therapy. The 30-day mortality was lower in CRRT group compared with routine group (20.45% vs 52.27%, $P<0.01$). **Conclusion** Early CRRT can reduce the urinary KIM-1 level and improve the AKI progression of patients with sepsis.

Key words: kidney injury molecule; continuous renal replacement therapy; sepsis

收稿日期: 2017-03-10; 修订日期: 2017-06-20

作者简介: 区景运(1984-), 男, 硕士, 主治医师。

通信作者: 谭晓军, 主任医师。

脓毒症为一种由感染引起的全身炎症反应综合征,是ICU的常见死亡原因^[1],其中继发性肾损伤(AKI)的脓毒症病情常较重,病死率高达44%^[2-3]。脓毒性继发AKI的患者其病程早期是能够逆转的,早期的诊断和有效地干预可避免患者进一步出现实质性肾衰竭以及其他脏器的损害,降低死亡率^[4]。连续肾脏替代(CRRT)为一种目前临床上常用的脓毒症治疗方法,能够降低患者的病死率,但临床上对于继发AKI的脓毒症行连续肾脏替代治疗的开始时间、疗效评价、剂量等尚未达成共识,而对于继发AKI的早期诊断尚缺乏较为客观精准的指标^[5-7]。尿肾损伤分子-1(KIM-1)为高表达于受损肾脏的近端小管上皮细胞中的一种跨膜蛋白,其在正常组织中几乎没有表达^[8],然而KIM-1是否有助于评估尿毒症患者的预后,相关研究尚不多。故本研究在上述研究的基础上进一步探索CRRT对脓毒症伴AKI患者尿KIM-1表达的影响,结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象与分组

选择2013年3月至2016年10月在开平市中心医院与江门市中心医院住院的脓毒症伴AKI的88例患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均符合脓毒症诊断标准^[9];(2)所有患者均伴有AKI,符合相关诊断^[10];(3)所有患者均积极配合治疗,并愿意签署知情同意书。排除标准:(1)患有严重心、脑血管疾病或恶性肿瘤;(2)生命体征不稳定或伴有精神神经症状;(3)具有慢性肾损害及血液系统疾病;(4)患有免疫缺陷者;(5)2周内应用肾毒性药物患者。88例中男45例,女43例;年龄25~74岁,平均 (45.3 ± 12.7) 岁。按照治疗方案的差异将88例分为常规组和CRRT组,每组各44例。选择相同时间段内与开平市中心医院和江门市中心医院体检的正常人44例作为对照组,其中男22例,女22例;年龄22~75岁,平均 (53.6 ± 14.2) 岁。3组的性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得开平市中心医院和江门市中心医院伦理委员会同意,所有研究对象都签署知情同意书。

1.2 方法

全部患者均予以敏感抗生素抗感染、纠正电解质紊乱、抗休克、液体复苏等治疗。CRRT组在上述治疗的基础上予以CRRT治疗,其中CRRT机来自百特公司(美国),AN69的滤器出现超滤下降、凝固后则将其替换,血液流速为250 mL/min,抗凝采用低

分子肝素(0.3 mL/6 h)。

分别检测所有患者0、12、24、48 h后空腹外周血降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、血肌酐(SCr)以及尿KIM-1水平,对照组在空腹体检时检测上述指标。比较两组患者治疗前后的各指标,并与对照组正常者进行比较。检测CRRT组治疗后CRRT废液中的KIM-1水平。观察并记录48 h治疗后患者APACHEII评分变化情况及30 d病死率。ELISA法测定尿KIM-1:收集早上起来的第1次中段尿10 mL,2 000 r/min离心10 min后将上清液保存在-20℃条件下,ELISA法进行测定并计算吸光度和KIM-1质量浓度。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0进行统计学处理,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验、单因素方差分析及 q 检验;计量资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗0 h时,CRRT组与常规组的各项临床指标均明显高于对照组($P < 0.01$);CRRT组与常规组比较,KIM-1、SCr、hsCRP、PCT等各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。CRRT组和常规组在治疗48 h后KIM-1、SCr、hsCRP及PCT水平均高于对照组($P < 0.01$)。常规组各时间点的KIM-1、hsCRP及PCT水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),各时间点的SCr水平随着时间逐渐上升($P < 0.01$)。CRRT组各时间点的KIM-1、SCr、hsCRP及PCT水平均随着时间逐渐下降($P < 0.01$)。在治疗过程中,CRRT组各时间点的PCT、hsCRP、SCr及KIM-1水平均低于常规组($P < 0.01$)。详见表1。

CRRT组和常规组治疗前的APACHEII评分差异无统计学意义($P > 0.05$),经48 h的治疗后,两组的APACHEII评分差异有统计学意义($P < 0.01$)。CRRT组较治疗前显著降低($P < 0.01$),常规组治疗前无明显下降($P > 0.05$),详见表2。经CRRT治疗后的废液中没有检测到KIM-1的存在。

常规组和CRRT组患者的30 d病死率分别为52.27%(23/44)和20.45%(9/44),差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症常由局部脓肿、泌尿系统感染、肺炎、脑膜炎等感染所引发,常继发于严重烧伤、大型外科手术等中毒创伤及白血病、糖尿病等慢性疾病患

表1 3组KIM-1、SCr、hsCRP及PCT水平的比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=44$)

组别	KIM-1/($\mu\text{g/L}$)	SCr/($\mu\text{mol/L}$)	hsCRP/(mg/L)	PCT/($\mu\text{g/L}$)
CRRT组				
0 h	28.4 $\pm$ 6.5 ^a	165.2 $\pm$ 14.2 ^a	76.4 $\pm$ 10.4 ^a	62.7 $\pm$ 12.6 ^a
12 h	25.9 $\pm$ 5.1 ^{ab}	148.7 $\pm$ 12.4 ^{ab}	69.8 $\pm$ 9.7 ^{ab}	51.4 $\pm$ 10.9 ^{ab}
24 h	21.7 $\pm$ 4.0 ^{ab}	134.6 $\pm$ 9.5 ^{ab}	57.7 $\pm$ 9.3 ^{ab}	40.4 $\pm$ 10.6 ^{ab}
48 h	17.9 $\pm$ 5.2 ^{abc}	120.3 $\pm$ 8.9 ^{abc}	37.2 $\pm$ 9.4 ^{abc}	32.7 $\pm$ 8.5 ^{abc}
常规组				
0 h	27.9 $\pm$ 7.4	153.3 $\pm$ 12.4 ^a	77.6 $\pm$ 11.5	59.3 $\pm$ 13.1
12 h	27.2 $\pm$ 6.9	163.7 $\pm$ 8.8 ^a	76.4 $\pm$ 11.0	57.6 $\pm$ 10.7
24 h	27.7 $\pm$ 5.4	187.6 $\pm$ 10.1 ^a	77.5 $\pm$ 10.7	58.2 $\pm$ 11.4
48 h	26.7 $\pm$ 5.1 ^c	225.4 $\pm$ 8.1 ^{ac}	73.0 $\pm$ 10.2 ^c	58.7 $\pm$ 12.0 ^c
对照组				
0 h	14.8 $\pm$ 4.7	83.7 $\pm$ 5.9	8.6 $\pm$ 7.9	0.3 $\pm$ 0.2
12 h	-	-	-	-
24 h	-	-	-	-
48 h	-	-	-	-

组内比较：^a $P<0.01$ ；与常规组同时间点比较：^b $P<0.01$ ；与对照组比较：^c $P<0.01$ 。

表2 CRRT组和常规组治疗前及48 h后的APACHE II 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=44$)

组别	APACHE II 评分	
	治疗前	治疗后
CRRT组	15.2 $\pm$ 3.0	10.2 $\pm$ 2.2 ^{ab}
常规组	14.8 $\pm$ 2.7	13.7 $\pm$ 2.5

与CRRT组治疗前比较：^a $P<0.01$ ；与常规组治疗后比较：^b $P<0.01$ 。

者，病情较重。AKI是脓症患者常见的并发症，其中ICU病房中约40%的AKI患者继发于脓毒症^[11]。而脓毒症伴AKI的机制常很复杂，常与内毒素诱发失控的免疫炎症反应，体内过度的应激引起肾血管过度收缩、肾脏缺血损伤，过度释放的炎症介质对肾脏及其他器官的损害以及肾毒性药物的应用等有关^[12]。脓毒症继发AKI的患者病死率大大上升。因此对于脓症患者继发AKI的早期识别及有效干预尤为重要。

KIM-1在肾脏的正常组织中几乎没有表达，但高表达于中毒性肾病、急性肾小管损伤、肾脏肿瘤等多种肾脏损伤疾病的近端小管中，和信号传导、肾间质纤维化、肾小管损害程度以及早期修复等相关^[13]。一个马兜铃酸诱导的肾毒性大鼠模型研究发现，KIM-1在尿液及肾组织中的表达明显增加，在24 h后上升的KIM达到高峰，一直持续48 h^[14]。有文献报道，脓毒症、缺血/再灌注、肾毒性损伤等引

起AKI的患者，尿液中KIM-1水平均出现较大的上升，这表明进行肾损伤的患者尿液中KIM-1的水平可提示病情的严重程度^[15]。由于临床上对于继发AKI的脓毒症行连续肾脏替代治疗的开始时间、疗效评价、剂量等尚未达成共识，对于继发AKI的早期诊断也缺乏较为客观精准的指标。邵义明等^[16-17]的研究表明，尿肾损伤分子-1可作为CRRT疗效判断的有效指标，与本次研究结果大体一致；但CRRT影响脓毒症伴AKI患者尿KIM-1表达情况如何？既往的相关研究尚不多。本研究的目的一方面是进一步确证CRRT对脓毒症伴AKI患者尿KIM-1表达的影响；另一方面是对CRRT影响脓毒症伴AKI患者尿KIM-1表达的潜在机制进行探讨。

本文中，常规组患者在48 h的常规治疗过程中，患者外周血hsCRP、PCT水平均无明显改善，血sCr水平随着时间逐渐上升，APACHEII评分无明显改善情况。这表明临床上目前对脓毒症伴AKI患者的常规治疗无法逆转急性肾损伤的进展，至少在48 h内不能明显改善肾损伤相关指标。CRRT组患者经48 h CRRT治疗，各时间点患者外周血SCr、hsCRP、PCT水平均较治疗前明显改善($P<0.01$)，APACHEII评分明显降低($P<0.01$)。表明早期的CRRT治疗在一定程度上可抑制肾损伤的进展。相关研究报道^[18-19]，对脓症患者进行连续肾脏替代治疗的12、36、48 h后患者外周血多种炎症因子水平

均随着时间推移而下降。这与本研究结论一致,表明CRRT对脓毒症伴AKI患者的治疗可能通过抑制炎症反应的进展而抑制进一步的肾损伤。

本次研究中,常规组患者经规范化的常规治疗48 h,其尿KIM-1水平下降不明显,一直维持在较高水平;CRRT组患者在予以CRRT治疗12 h后尿KIM-1水平即开始下降,且治疗过程各时间点CRRT组患者的尿KIM-1水平均明显低于常规组。在CRRT治疗后废液中没有发现KIM-1存在。由此可知,CRRT组患者的尿KIM-1水平的下降与经CRRT治疗后,炎症反应及AKI的进展得以抑制,肾功能有所改善相关,而不是血浆滤过的过程中KIM-1被滤除。

综上所述,早期CRRT可通过抑制过度的炎症反应改善脓毒症伴AKI患者的AKI发展进程,进一步降低尿KIM-1水平,尿KIM-1水平可应用于评估CRRT的疗效。

参考文献:

- [1] 黎磊石,季大玺.脓毒症免疫内稳状态紊乱的发生机制[J].连续性血液净化,2004,11(1):17-20.
- [2] Mehta R L, Bouchard J, Soroko S B, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve care in acute renal disease[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(2): 241-248.
- [3] 曾爱英,戴木森,王晓萍,等.连续性血液净化治疗对全身炎症反应综合征及脓毒血症患者一氧化氮合酶和降钙素原的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(1):62-66.
- [4] Hakar C V, Christianson A, Freyberg R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration Study[J]. Crit Care Med, 2009, 37(9): 2552-2558.
- [5] Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, et al. KIM-1 and NGAL: New markers of obstructive nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(4): 579-586.
- [6] 庞晓璐,王丽丽,孟凡茹,等.连续性血液净化治疗对全身炎症反应综合征及脓毒症患者细胞免疫功能的影响[J].免疫学杂志,2012,28(4):329-332.
- [7] Vaidya V S, Ramirez V, Lchimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: A sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290: F517-F529.
- [8] Peng Y, Yuan Z, Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis[J]. Burns, 2005, 31(5): 623-628.
- [9] 刘宏宝,陈威,王汉民,等.高通量血液透析在慢性肾功能衰竭患者治疗中的综合评价[J].中国血液净化,2007,6(5):253-256.
- [10] Belcher J M, Edelstein C L, Parikh C R. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(6): 930-940.
- [11] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.
- [12] 杨军,田兆方.连续性血液净化治疗对儿童严重脓毒症患者外周血炎症因子的影响[J].南方医科大学学报,2010,30(4):921-923.
- [13] Molitoris B A, Levin A, Warnock D G, et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3(8): 439-442.
- [14] 王凉,陈彩妹,孙铸兴,等.肾损伤分子-1对心肺转流术后急性肾损伤的诊断价值[J].江苏医药,2012,38(19):2280-2283.
- [15] Bagshaw S M, Uchino S, Belomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(9): 431-439.
- [16] 邵义明,范银强,尹路,等.连续性肾脏替代治疗对脓毒症AKI患者尿肾损伤分子-1表达的影响及其机制初步探讨[J].中国急救医学,2014,34(6):485-489.
- [17] 徐建国,金献冠,李钰.尿肾损伤分子1和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症合并急性肾损伤患者早期连续性肾脏替代治疗的预测价值[J].中华危重症医学杂志(电子版),2016,9(4):250-255.
- [18] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Medicine, 2013, 39(2): 165-228.
- [19] Compton F, Hoffmann C, Zidek W, et al. Volumetric hemodynamic parameters to guide fluid removal on hemodialysis in the intensive care unit[J]. Hemodial Int, 2007, 11(2): 231-237.