

mRAI 对脓毒症相关急性肾损伤的预测价值

陈超¹ 刘阳²

1 华北理工大学 2 唐山工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5446

[摘要] 脓毒症相关急性肾损伤(Sepsis-associated acute kidney injury, S-AKI)是危重病人的常见并发症,早期识别S-AKI并开展及时有效的治疗可以改善患者预后,降低死亡率。本文提供了早期识别S-AKI方法的概述,主要包含了脓毒症及急性肾损伤的流行病学、诊断、当前S-AKI相关标志物的不足及改良肾绞痛指数(modified renal angina index,mRAI)用于S-AKI早期风险筛查的优势。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;改良肾绞痛指数

中图分类号: R714.62+6 **文献标识码:** A

Predictive value of mRAI for sepsis-related acute kidney injury

Chao Chen¹ Yang Liu²

1 North China University of technology 2 Tangshan workers hospital

[Abstract] Sepsis associated acute kidney injury is a common complication in critically ill patients. Early identification of S-AKI and timely and effective treatment can improve prognosis and reduce mortality. This paper provides an overview of early identification methods for S-AKI, including the epidemiology and diagnosis of sepsis and acute kidney injury, as well as the current shortage of S-AKI-related markers and the advantages of modified renal angina index (mRAI) for early risk screening of S-AKI.

[Key words] sepsis; AKI; mRAI

引言

2016年,Sepsis3.0发布,脓毒症被重新定义为:宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症患者最常见受影响的器官之一是肾脏,导致脓毒症相关的急性肾损伤(S-AKI)。研究显示超过50%的感染性休克患者在寻求医疗救助时就已经发生AKI(acute kidney injury),这使得及时干预以及预防S-AKI尤为困难^[1]。

AKI诊断标准由2012年KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)发布,其主要依据尿量减少或血肌酐较其基础值升高进行诊断,血肌酐对AKI的诊断特异性最好,但血肌酐的变化往往滞后于肾功能的改变,当肌酐升高程度达到诊断标准时,患者的病情已达到较为严重的程度,因此肌酐的变化对AKI的早期诊断缺乏高敏感性。借助尿量诊断AKI需要一定的观察时间,依靠尿量诊断也存在滞后^[2]。所以应用KDIGO标准诊断AKI仍存在一定数量的漏诊率。

目前国内外对某些反应肾小管上皮细胞损伤的新型标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP7)等的研究较多^[3],但标志物的研究受检验条件的限制,会增加患者的临床负担,未能在临床得到广泛应用。

2012年,Basu等人提出一种评分系统RAI(Renal angina index)作为危重AKI的预测指标,用于识别具有较高持续AKI风险的危重患者。近年来国外对RAI在儿科中的应用研究较多,同时也肯定了其应用价值。但上述RAI不能直接用于成人患者,成人患者在合并症和AKI风险因素方面与儿童患者完全不同。

2021年Victor Ortiz-Soriano等人做了一项研究,通过评估成人ICU患者中各种危险因素与AKI之间的关系,参照小儿ICU患者RAI评分,根据血肌酐和患者病情的变化,采用危险因素之和计算制定了适合成人mRAI^[11]。Ryo Matsuura等人提出mRAI的概念已经在国外得到了初步的验证,但这种简洁的评分系统在尚未应用于S-AKI患者。

本文旨在研究mRAI是否能用于S-AKI患者进行风险分层评估,从而实现存在AKI高风险的患者进行早期识别和干预。

1 定义与诊断标准

2016年,Sepsis3.0发布,脓毒症被重新定义为:“宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍”,其诊断标准为:在有明确或者可疑感染灶的情况下出现序贯器官衰竭评分(SOFA评分)≥2分。感染性休克是脓毒症的一个子集,其特征是脓毒症患者伴有持续性低血压需要升压药物维持平均动脉压(MAP)≥65mmHg,并且尽管有充分的液体复苏,但血清乳酸水平

仍 $>2\text{mmol/L}$ (18mg/dL)^[1]。国外调查研究显示,脓毒症仍然是危重患者死亡的驱动因素,死亡率从15%到56%不等,而感染性休克伴随严重的循环系统异常及代谢紊乱,极大地增加了住院患者的死亡率。

脓毒症与感染的最大的区别在于脓毒症存在异常或失调的宿主反应和器官功能障碍,肾脏是脓症患者最常见受影响的器官之一。AKI通常被定义为存在脓毒症而无其他重要因素解释的AKI,或者特征为同时存在以Sepsis-3.0和改善全球结果(KDIGO)标准的AKI。AKI诊断标准由2012年KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)发布,其是指各种病因引起短时间内肾功能快速减退而导致的临床综合征,表现为肾小球滤过率(GFR)下降,伴有氮质产物如肌酐、尿素氮等的滞留,水电解质和酸碱平衡紊乱,重者出现多系统并发症。按照最新国际AKI临床实践指南,符合以下情况之一者即可临床诊断AKI:48小时内Scr升高 $\geq 0.3\text{md/dl}$ ($\geq 26.5\mu\text{mol/l}$); 确认或推测7天内Scr较基础值升高 $\geq 50\%$; 尿量减少 [$< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$],持续 ≥ 6 小时^[2]。

脓毒症相关的急性肾损伤(S-AKI)是危重病人的常见并发症。据统计,全世界每年有多达1900万S-AKI的病例,在ICU中大约40%到50%的脓症患者合并了AKI^[3]。国外有学者进行了一项前瞻性的队列研究,其研究对象为24个欧洲国家的198个ICU中的1177名败血症患者,该研究显示:在ICU的患者中AKI发病率为51%,死亡率为41%^[4]。AKI会使脓症患者死亡率增加,机械通气时肾脏和其他重要器官之间的相互作用也被证明对末端器官功能、住院发病率和死亡率有有害的影响。所以早期识别S-AKI高风险患者,及时进行有效干预是十分有必要的。延长住院时间,AKI幸存者也有向慢性肾脏疾病(CKD)发展的危险。

AKI的诊断传统上依赖于血清肌酐(Scr)和尿量的变化。Scr是一个涉及时间、体质、性别、年龄、和患者自身状况的局限性标记物。Scr的变化往往滞后于肾功能的改变,在肾损伤48-72小时后才能达到峰值,当肌酐升高程度达到诊断标准时,患者的病情已达到较为严重的程度,因此肌酐的变化对AKI的早期诊断缺乏高敏感性^[5]; Scr诊断结构性肾损伤也缺乏准确性,其无法提供AKI病因学、预后、分子通路或治疗反应方面的信息,仅检查血肌酐水平对于早期发现持续AKI来说是不理想的。尿量也是反应肾功能的一个有效指标,但借助尿量诊断AKI需要一定的观察时间,依靠尿量对AKI的诊断也存在滞后^[6]。所以应用KDIGO标准诊断AKI仍存在一定数量的漏诊率,特别对危重症患者仍存在局限性,需要其他临床标记来识别持续S-AKI高风险的患者。

目前国内外对某些反应肾小管上皮细胞损伤的新型标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP7)等的研究较多,但标志物的研究受检验条件的限制,且会增加患者的经济负担,未能在临床得到很好的运用^[7]。研究显示,有效的工具评估病人病情有助于临床采取有效措施改善病人预后,降低病人死亡率,成本低廉、操作简单的风险筛查表就显示了

它的优点。

2 RAI与mARI

2.1 发展与现状

2012年,Basu等人^[8]提出一种基于血清肌酐微小变化和患者病情制定的肾绞痛指数(renalangina index, RAI)作为危重AKI的预测指标,用于识别具有持续AKI风险的高危患者。“肾绞痛”的概念与“心绞痛”的概念相似,用以突出肾损伤的特点。国内外对RAI在儿科中的应用研究较多,同时也肯定了其应用价值^[9],但成人患者在合并症和AKI风险因素方面与儿童患者完全不同,仍缺乏对RAI预测效果的进一步验证。类似于心绞痛及心肌梗死的早期识别,AKI生物标志物的研究重点是对“肾肌钙蛋白”等效物的探索,然而AKI不会在短时间内造成肾脏的明显损害。因此,尽管许多不同的AKI生物标志物可以广泛用于危重患者,但它们改善患者护理和预后的能力可能受到其检测的相对非特异性方式的限制^[10]。为了优化AKI生物标志物的效用,需要筛选出有发展为AKI的高风险患者。因此,RAI有望检测到持续AKI的早期迹象。该评分系统基于两个变量,AKI风险等级和AKI损伤证据,将AKI危险水平和AKI损伤水平相乘得到RAI评分,当RAI ≥ 8 分时,患者发生AKI的几率较高。该指数具有极高的阴性预测值(NPV),在临床中工作可以尽快排除所有不可能发展为AKI的患者,对可能发生AKI的患者提高关注度,及时进行相关化验检查及容量管理,从而进行早期识别和干预^[10]。

2021年Victor Ortiz-Soriano^[11]等人做了一项研究,通过评估成人ICU患者中各种危险因素与持续性AKI之间的关系,参照小儿ICU患者RAI评分,制定了适合成人的改良肾绞痛指数(mRAI)。mRAI评分包含累计液体平衡(F0%)、血肌酐变化量和合并症三方面内容,评分中使用的所有时间敏感变量都是在从ICU入院到第二天凌晨零点(第0天)和随后的24小时(第1天)的时间间隔内测量或确定的。根据Goldstein等人提出的F0%公式,根据ICU入院体重及0-1天出入量估算F0%为累积液体平衡, $F0\% = (\text{液体摄入量} - \text{液体出量}) / \text{ICU入院体重} \times 100\%$,根据资料分布和临床相关性分为 $< 5\%$ 、 $5-9\%$ 和 $> 10\%$ 三组。将第0-1天的 ΔScr (第0-1天Scr的最高值-入住ICU的第1次Scr值)分为3组, $< 25\%$ (参考)、 $25-49\%$ 和 $> 50\%$ ^[15]。流行共病(如糖尿病)的存在和住院相关诊断(如败血症)是根据ICD-9/10-CM代码确定的。为了获得与mRAI变量模型相似的得分,将糖尿病的逻辑回归系数乘以5以创建得分的参考。为创建单个mRAI变量的得分,所有mRAI逻辑回归系数除以参考值并四舍五入到最接近的整数。全局mRAI评分由所有变量的风险评分之和计算,见表1。

2.2 AKI相关标志物的缺陷及mRAI的优点

AKI生物标志物的研究需要寻求更敏感、更及时的肾功能不全指标,但目前缺乏AKI高危患者生理体征和症状相关风险评估的研究,进而限制了生物标志物的有效性。因此,使用一种肾脏评分系统来帮助预测AKI是十分有必要的。目前国内许多研究侧重于单一或几个指标与AKI的关系,如:院前血压、乳酸、中性粒细胞与淋巴细胞及血小板比值、蛋白尿、降钙素原等^[12],对

于AKI风险筛查的研究较少。

脓毒症属于AKI的高危致病因素。在脓毒症患者的治疗中,液体复苏和抗生素治疗是脓毒性休克患者的一线治疗方法^[16]。目前脓毒症液体治疗推荐“1h集束治疗”,强调液体复苏必须在1h内启动。治疗的目的是通过增加应激容量来纠正低血容量,从而增加静脉回流和心脏前负荷,最终增加机体氧供。在复苏的初始阶段之后,一半的患者将最终变得对液体没有反应,在这种情况下,未有效评估容量可能导致液体积聚,增大器官灌注压,从而出现脏器损伤,肾脏是最常受累的脏器之一。早期抗生素治疗是治疗脓毒症的关键措施。拯救脓毒症患者运动指南建议在确诊脓毒症后1h内开始静脉输注一种或多种广谱抗生素。血管加压素也是治疗脓毒症,尤其是脓毒性休克的基本药物之一,同时及时祛除病因、免疫、中医治疗等也是十分有必要的,病情需要时也会进行机械通气等治疗^[13]。

mRAI的优点在于其对AKI患者和非AKI患者开展了不同的评分,病情不同,各项因素所对应的得分也不同。同时,mRAI内容全面,其将患者液体出入量、危险因素和微小肌酐变化巧妙的结合起来综合评分,从而实现早期识别AKI高风险患者的可能^[14]。液体过载与AKI的发生相关,mRAI将F0%纳入评分,可以很好的评估治疗过程中的容量并及时根据病情进行增减液体出入量。肌酐的变化往往是落后于肾损伤的,当肌酐变化较大时,说明肾损伤已经到达了较为严重的程度,微小的肌酐变化就与肾损伤有关,mRAI将肌酐变化精细划分,不同肌酐变化对应不同得分,从而实现精细评估。脓症患者危重程度不同,mRAI病情成分中包含了机械通气及使用升压药物等,很好的区分了病情危重程度不同的患者。

3 结束语

表1 mRAI 评分表

非 AKI 组评分 (1)		AKI 组评分 (2)	
mRA 变量	分数	mRA 变量	分数
糖尿病	1	糖尿病	1
脓毒症	7	脓毒症	2
机械通气或血管活性药物支持	4	机械通气或血管活性药物支持	1
ΔScr		ΔScr	
<25%	-	<25%	-
25-49%	11	25-49%	6
≥50%	36	≥50%	11
F0%		F0%	
<5%	-	<5%	-
5-9%	1	5-9%	1
≥10%	2	≥10%	2
说明: 第 0-1 天非 AKI 患者的 mRAI 评分预测住院第 2-7 天发生 AKI 2 期的风险, mRAI>10 分为 mRAI+		说明: 第 0-1 天 AKI ≥1 期患者的 mRAI 评分预测住院第 2-7 天发生 AKI 2 期的风险, mRAI>8 分为 mRAI+	

注: 根据入室0-1天的有无AKI, 将患者分为两组分别评分, 总分为所有因素之和, 非AKI组患者mRAI > 10分为mRAI+, AKI组患者mRAI > 8分为mRAI+。

综上所述: 急性肾损伤在脓症患者中有着较高的发病率, 且会延迟患者的住院时间, 增加患者经济负担。早期识别AKI高风险患者及时开展积极有效的治疗是十分有必要的。mRAI的实现将弥补既往生物标志物在诊断方面的不足, 提高预测AKI的效率, 值得在临床工作中应用。

[参考文献]

[1]Mervyn Singer,Clifford S.Deutschman,Christopher Warren Seymour,Manu Shankar-Hari,Djillali Annane,Michael Bauer,Rinaldo Bellomo,Gordon R. Bernard,Jean-Daniel Chiche,Craig M. Coopersmith,Richard S. Hotchkiss,Mitchell M. Levy,John C. Marshall,Greg S. Martin,Steven M. Opal,Gordon D. Rubenfeld,Tom van der Poll,Jean-Louis Vincent,Derek C. Angus. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8).

[2]Schlapbach J,Straney L, Alexander J, et al.Mortality related to invasive infections ,sepsis ,and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand ,2002-13: a multicentre retrospective cohort study[J]. The Lancet Infect Dis ,2015 ,15(1):

[3]Hoste Eric A J,Bagshaw Sean M,Bellomo Rinaldo,Cely Cynthia M,Colman Roos,Cruz Dinna N,Edipidis Kyriakos,Forni Lui G,Gomersall Charles D,Govil Deepak,Honoré Patrick M,Joannes-Boyau Olivier,Joannidis Michael,Korhonen Anna-Maija,Lavrentieva Athina,Mehta Ravindra L,Pallevsky Paul,Roessler Eric,Ronco Claudio,Uchino Shigehiko,Vazquez Jorge A,Vidal Andrade Erick,Webb Steve,Kellum John A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study [J].Intensive care medicine,2015,41(8):

[4]Maiden Matthew J,Otto Sophia,Brealey John K,Finnis Mark E,Chapman Marianne J,Kuchel Tim R,Nash Coralie H,Edwards Jason,Bellomo Rinaldo. Structure and Function of the Kidney in Septic Shock. A Prospective Controlled Experimental Study [J].American journal of respiratory and critical care medicine,2016,194(6):

[5]Khawaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines For Acute Kidney Injury[J]. Nephron Clin Pract ,2012,120(4):

[6]Singer M,Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(Sepsis-3)[J].Jama ,2016 ,315(8):

[7]Huen SC, Parikh CR. Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers. American journal of physiology.[J]. Renal physiology. 2015; 309(5):

[8]Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Renal

angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury[J]. *Pediatric Nephrol.* (2012)27:

[9] Stanski Natalja L., Wong Hector R., Basu Rajit K., Cvijanovich Natalie Z., Fitzgerald Julie C., Weiss Scott L., Bigham Michael T., Jain Parag N., Schwarz Adam, Lutfi Riad, Nowak Jeffrey, Allen Geoffrey L., Thomas Neal J., Grunwell Jocelyn R., Quasney Michael, Haileselassie Bereketab, Chawla Lakhmir S., Goldstein Stuart L.. Recalibration of the Renal Angina Index for Pediatric Septic Shock[J]. *Kidney International Reports*, 2021, 6(7):

[10] Raina Rupesh, Sethi Sidharth Kumar, Mawby Isabelle, Dattla Nikhil, Kumar Nikhita, Agarwal Nirav, Tibrewal Abhishek, Chakraborty Ronith. Re-evaluating Renal Angina Index: An Authentic, Evidence-Based Instrument for Acute Kidney Injury Assessment: Critical Appraisal[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9.

[11] Ortiz Soriano Victor, Kabir Shaowli, Claude Del Granado Rolando, Stromberg Arnold, Toto Robert D, Moe Orson W, Goldstein Stuart L, Neyra Javier A. Assessment of a modified renal angina index for AKI prediction in critically ill adults.[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2021.

[12] Monnet Xavier, Teboul Jean-Louis. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects?[J]. *Annals of intensive care*, 2018, 8(1).

[13] Niittyvuopio Miikka, Vaara Suvi, Ohtonen Pasi, Pettilä Ville, Liisanantti Janne, AlaKokko Tero. Causes of death for intensive care survivors with and without acute kidney injury in five-year follow-up.[J]. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 2020:

[14] Dana Fuhrman. The use of diagnostic tools for pediatric AKI: applying the current evidence to the bedside[J]. *Pediatric Nephrology*, 2021, 36(11):

[15] Chan Kam Wa, Yu Kam Yan, Lee Pak Wing, Lai Kar Neng, Tang Sydney Chi Wai. Global Renal Involvement of COVID-19 (RECORD): A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes [J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8:

[16] Monnet Xavier, Teboul Jean-Louis. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects?[J]. *Annals of intensive care*, 2018, 8(1).

作者简介:

陈超(1997--),女,汉族,山东临沂人,华北理工大学硕士在读,急诊医学专业,从事于危重症患者AKI的研究。