·综 述·

急性肾损伤的临床研究进展

赵金垣，王世俊，毛丽君，徐希娴，关里，赵赞梅

（北京大学第三医院职业病研究中心，北京 100083）

摘要： 肾脏急性损害是临床最常见的危重急症之一，各种疾病及病因皆可引起。由于临床表现隐匿，特异指标匮乏，给早期诊断、及时治疗设置了巨大障碍。近百年来，临床一直用“急性肾功能衰竭”作为肾脏急性受损的信号，少尿、氮质血症曾是早年“急性肾功能衰竭”的标志，问题不少；近几十年又流行用内生性肌酐清除率估计肾脏滤过功能来判断是否出现“急性肾功能衰竭”，实践亦显示此项检测比肾脏损伤的实际情况明显滞后，检测结果尚受不少因素影响。上述传统定义及判断方法，使肾脏急性损伤被赋予一个静态的、终点性定义，临床诊断亦陷入“有或无”的简单、绝对的概念，即便得到及时确诊，病情往往已达极期，错过了最佳治疗时机。本文以近 70 篇最新文献为依据，深入分析了有关肾脏急性损害传统概念和经典指标的优劣，精炼地介绍了肾脏急性损害的现代概念“急性肾损伤”——AKI 定义及其判断标准 RIFLE 和 AKIN，并从临床视角论述了有关 AKI 的诊治进展及今后方向，为 AKI 的临床研究工作尤其是中毒性急性肾损伤国家诊断标准的制订提供了极有价值的参考资料。

关键词： 肾脏急性损害；急性肾功能衰竭；临床研究进展；急性肾损伤（AKI）；RIFLE 标准；AKIN 标准

中图分类号： R692 **文献标识码：** A **文章编号：** 1002－221X(2012)02－0109－07

Clinical research progress on acute kidney injury

ZHAO Jin-yuan，WANG Shi-jun，MAO Li-jun，XU Xi-xian，GUAN Li，ZHAO Zan-mei

（*Research Center of Occupational Medicine*，*Peking University Third Hospital*，*Beijing* 100191，*China*）

Abstract: Renal acute damage is one of the most common critical illnesses which may come from various diseases and causes，owing to lacking of definite clinical manifestation and specific diagnostic index，there is a huge obstacle setted in early diagnosis and timely therapy on the disease. For nearly a hundred years，ARF（acute renal failure）has always been considered as the signal of renal acute damage，while oliguria and azotemia were used as the indicators of ARF at early time，that leads to not a small fallacy in clinical practice. Recent several decades，the glomerular filtration function estimated by detecting endogenous creatinine clearance（Ccr），that quite easy be interfered by many factors，was taken as the judging criterion of ARF，but it also much delayed than the occurrence of real renal damage. All the above showed that the traditional definition on renal acute damage is so static，terminal and absolute that the only answer to diagnosis of renal damage is yes or no. Therefore，even a timely diagnosed case，the illness condition already reached the critical phase and losed the best rescure opportunity. This paper in the light of 69 latest literatures makes a deep analysis on the merits and drawbacks of traditional concept on acute renal damage and its classical indices，concisely introduces the modern concept of renal acute damage，AKI（acute kidney injury）and its criteria RIFLE and AKIN，additionally，it also discusses the progress and future orientation from clinical visual angle，that will well update our knowledge on renal acute damage，thereby further push our clinical work.

Key words: renal acute damage; acute renal failure（ARF）; clinical research progress; acute kidney injury（AKI）; RIFLE criterion; AKIN criterion

肾脏的基本功能为排泄体内的代谢废物，因此，其功能的急剧恶化对健康的影响极为严重，有时甚至是致命性的。随着人口老化的加剧，肾脏急性损害的发生也随之增加，仅以美国为例，与 20 年前相比，其发生率已增加了 3 倍多[1,2]，重症死亡率已高达 50%～60%，医疗开支更明显增加，这种因肾脏急性损害所带来的影响已成为世界性的医疗和社会难题[3-5]，引起了世界各国普遍关注。

1 急性肾损伤的经典定义及判断

百余年来，临床一直以是否出现“急性肾衰竭（acute renal failure，ARF）”作为有无肾脏急性损害的判断标准[6]，但 ARF 的病因及机制十分复杂，常互相交织，比如“肾前性”与“肾性”这两个如此不同的 ARF，从病理生理学的观点来看，也可能属一时序性的变化过程，或为同一疾病谱（disease spectrum），因而两者的临床分野常较模糊，既可为因果关系，亦可同时并存[7]；而肾性肾衰竭仅临床分型至少又可分为若干亚型，故更为复杂。因此，ARF 的判断标准多达 30 余种，即便同一指标，对变化幅度的判别标准亦不一致，彼此缺乏共识。既往曾简单地根据有无少尿（<400 ml/24 h）判断是否发生 ARF，但实践证明，少尿并非 ARF 的早期表现，最快亦需致病因素作用数十小时（如低灌注），有的甚至在致病因素作用数周（如急进型肾小球肾炎）后方出现，无

收稿日期：2012－03－05

作者简介：赵金垣（1942—），男，教授，我国著名职业病学专家。

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

助于早期诊断[8]。近 20 年，由于临床对肾前性 ARF 防治水平的提高，50% 以上的 ARF 已转变成非少尿型（nonoliguric acute renal failure，NOARF），故以是否发生少尿判断有无 ARF 的概念已逐渐为临床淘汰[9]。由于肾脏的基本功能是排泄体内废物，故认为肾小球滤过能力似为肾脏功能最佳反映指标，采用外源性标致物（如菊粉、^{51}Cr-EDTA、^{99m}Tc-DTPA、^{131}I 标记的泛影酸盐或脑影酸盐、碘海醇等）进行肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）测定虽然准确，但操作复杂，且需特殊药品及器材，难以在临床普及。多年以来，临床多以血清肌酐水平（serum creatinine，Scr）或内生性肌酐清除率（endogenous creatinine clearance，Ccr）作为肾小球滤过功能的反映指标用于肾功能的判断，肌酐是肌酸的体内代谢产物，每日生成的速率较恒定（约为 1 mg/min），只从尿排出，且不被肾小管重吸收，故认为其排泄情况应可较精确地反映肾脏功能状况[10]。但多年来大量的临床实践显示，肌酐除经肾小球排泄外，亦由肾小管排泌，且随肾功能的下降，后一排泄途径更为突出，直到肾脏排泄功能降低 70% 左右，Scr 和 Ccr 才逐渐呈现异常，与肾脏损伤的实际情况相比明显滞后。此外，尚有不少因素可影响 Scr 值从而进一步干扰 Ccr 值，如横纹肌溶解可使肌酐生成增加；原有慢性肾脏疾病患者发生 ARF 时，由于肾小管上皮细胞排泄肌酐能力下降，其 Scr 上升幅度又远较 GFR 的真实减退程度明显等[6,11]。

上述这种对于肾脏急性损害的传统判断方法，主要是着眼于有无“急性肾功能衰竭”发生，实际上这是一种静态的、终点性定义，其后果是使临床对这种病理过程陷入了“有或无”的绝对概念：在疾病未发展至严重阶段前，皆被视为“无”急性肾损伤，而一旦确诊，疾病往往已达极期或末期，多已错过临床最佳干预时机或治疗期。大量临床和流行病学研究亦显示，在肾功能轻度损伤阶段如未得确认而延误治疗，常可导致 ARF 的发病率和病死率明显增加[12]。

2 急性肾损伤的现代概念

2002 年，美国匹兹堡大学医学院由肾脏科与急重症科医师组成的“急性透析质量导向组（acute dialysis quality initiative，ADQI）”建议为肾脏急性损害规定一个新的统一的定义，以为临床工作提供一个公共平台，使研究结果容易整合比较，进而促进流行病学对该病的认识及临床治疗的进步[13]。他们提议直接用“急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）”一词来表述肾脏功能的急性受损，并把急性轻度肾功能减退也包含其中，因为研究指出，即使轻度肾功能减低对病人的预后及死亡率也有显著的影响。这个新的定义标准就是RIFLE，它主要根据血清肌酐及尿量的动态变化情况采取了分层诊断原则将病情分为三等[14]：“风险（risk）”、“损伤（injury）”、“衰竭（failure）”，再将病人的预后分成“功能受损（loss）”与“终末阶段（ESRD—end stage renal disease）”二类，此五种情况英文头一字母的组合即为“RIFLE”。后续研究进一步显示，RIFLE 的定义对死亡率及肾功能预后有良好的预测能力，它除能提醒临床及时介入干预外，还体现了急性肾损伤不断发展变化的动态特性，颇似“急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）”定义之向“急性肺损伤（acute lung injury，ALI）”的改动。

但 RIFLE 未能明确 Scr 和尿量的具体观察时限，故该标准的灵敏度和特异度仍不够理想。2005 年 9 月，ADQI 发起更多学者在荷兰阿姆斯特丹组织的“急性肾损伤工作网络（acute kidney injury network，AKIN）”[13]，他们基于肾功能的轻度异常如未得及时纠正亦可明显影响预后这一事实，重申建立“AKI”概念的必要性和科学性，并制定了 AKI 新的判定标准，即 AKIN 标准（见表 1）。该标准废除了已在临床应用多年的肾功能判断指标——内生性肌酐清除率（Ccr），正式确定以单位时间内 Scr 增高幅度、尿量减少程度和持续时间作为 AKI 的判定标准，并明确规定以 48 h 作为观察上述变化的具体时限，淡化了年龄、慢性肾脏疾病等因素对正确判断的干扰，并将 AKI 病情分级简化为 3 期：Ⅰ期指 48 h 内 Scr 升高 1.5 倍或升高值达到 26.5 μmol/L（3 mg/L），或尿量持续 < 0.5 ml/（kg·h）达 6 h；Ⅱ期指 48 h 内血 Scr 升高 2 倍，或尿量持续 < 0.5 ml/（kg·h）达 12 h；Ⅲ期指 48 h 内 Scr 升高达 3 倍，或 Scr 已经高达 353.3 μmol/L（40 mg/L）后仍继续升高，48 h 升高幅度已超过 44.2 μmol/L（5 mg/L），尿量持续 < 0.3 ml/（kg·h）达 24 h 或无尿持续 12 h 以上。AKIN 提出的这一 AKI 新的诊断分期标准，使用更为准确、快捷，能使临床医师更为早期地发现 AKI。

表 1 急性肾损伤 AKIN 和 RIFLE 诊断标准之比较

RIFLE 标准（2002）			AKIN 标准（2005）		
分级	肾小球功能指标	尿量	分级	血清肌酐	尿量
风险阶段（risk）	Scr ↑ ×1.5，或 GFR ↓ >25%	<0.5 ml/（kg·h）×6 h	Ⅰ	↑ ≥0.3 mg/dl，或增高 150% ~200%	<0.5 ml/（kg·h）×6 h
损伤阶段（injury）	Scr ↑ ×2，或 GFR ↓ >50%	<0.5 ml/（kg·h）×12 h	Ⅱ	↑ >200% ~300%	<0.5 ml/（kg·h）×12 h
衰竭阶段（failure）	Scr ↑ ×3 或 >4 mg/dl，或 GFR ↓ >75%	<0.3 ml/（kg·h）×24 h	Ⅲ	↑ >300%，或↑ ≥0.5 mg/dl；（透析治疗者↑ ≥0.3 mg/dl，或增高 50%）	<0.3 ml/（kg·h）×24 h 或无尿达 24 h <0.5 ml/（kg·h）×6 h
功能丢失（loss）	功能完全丧失 4 周以上				
终末期肾（ESRD）	功能丧失持续 3 个月以上				

注：Scr 正常参考值男性为 53 ~106 μmol/L（0.6 ~1.2 mg/dl），女性 44 ~97 μmol/L（0.5 ~1.1 mg/dl）；>1.5 mg/dl 可视为异常。

此标准的最大优点是将判断 AKI 的时间范围明确定义为 48 h，且将 Scr 上升值达到 3 mg/L 这样的轻微肾功能损伤也纳入诊断视野，明显地提高了诊断敏感度[15]。不足之处是肾功能改变尚不明显之 AKI 仍未得纳入其视野，此外，尚存在假

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

阳性概率较高的可能，使一些并非 AKI 的病人被误诊为 AKI，但此一缺点远比 AKI 病人被贻误诊断从而错失治疗时机所造成的后果为好[16-18]。这样的诊断标准在提出后已快速且广泛地为公众接受，目前已经有临床研究开始探讨 AKIN 有关急性肾损伤定义的科学性，并比较其与 RIFLE 在诊断及预测预后方面的差别[17]。

去年在重新修订我国《职业性急性中毒性肾病诊断标准》时，课题协作组发现原标准（1995 年完成）的诊断思维和诊断起点竟与 SKIN 概念十分接近，比如它也并非以 ARF 为诊断依据，而是放低诊断起点，尽量涵盖急性中毒性肾损伤的整个过程，疾病名称亦定为“急性中毒性肾病（acute toxic nephropathy）”，而非“中毒性急性肾功能衰竭（toxic acute renal failure）”，而且它是以尿常规检查出现异常作为轻度 AKI 的诊断起点[3]，因而更具前瞻性，在临床提前量方面似更优于 AKIN标准。

3 急性肾损伤的其他临床进展

3.1 急性肾损伤新病因不断增加

随着经济的迅速发展和科技的不断进步，新化学物质的肾脏毒性已引起医学界的广泛警觉。近年除有机溶剂（如汽油、乙二醇、二氯乙烷、三氯丙烷、氯乙醇等）报告增多外[19]，一些兽用抗生素聚醚酯类以及甲苯、乙醇、海洛因等化合物引起肌溶解综合征的临床报告也不断出现，并有继发 AKI 的报告[20,21]；此外，还出现抗生素类、含碘造影剂、某些违法的食品添加剂（如三聚氰胺）引起肾脏急性损伤的临床报告[22,23]。近十余年更发现一些中草药也具有直接或间接的肾脏毒性，尤其是含马兜铃酸类草药（马兜铃、关木通、广防己、青木香、细辛、天仙藤等）或中成药（龙胆泻肝丸、分清五淋丸、妇科分清丸、耳聋丸、排石颗粒、冠心苏合丸、双香排石颗粒等）；此外，雷公藤、马钱子、蓖麻籽、鸦胆子、山茨菇、苍耳子、白果、泽泻、商陆等药用植物以及蛇毒、蜂毒、海马、斑蝥、水蛭、蜈蚣等药用动物成分引起的 AKI 也有临床报告[24,25]，临床实践中应予警惕。

3.2 影像学诊断技术有望介入

近年影像学技术发展迅速，尤其是腹部超声检查用于腹腔内脏器病变的动态观察已渐趋普遍，提示此一技术在 AKI 临床诊断应用的可能性已经逐渐成熟，如肾脏 B 型超声即可清楚显示肾脏大小、外形、肾皮质厚度等，而超声增强造影检查，尚可清楚地显示肾皮质、髓质等不同部位血流量，从而有助于肾脏急性损伤的早期诊断。此外，使用微泡超声造影剂，更可探测肾脏微血管状况，其血流成像的敏感度比普通彩超提高了1 000倍，更有利于肾脏损伤的及时检出；这种造影剂的代谢产物可很快由呼吸道排出体外，不经过肾脏代谢，尤其适合急性肾损伤检查使用[26,27]。

腹平片及静脉尿路造影是泌尿系统阳性结石的首选检查方法，尤其适合尿路梗阻所致肾损伤的检查；肾脏 CT 和 MRI 检查具有更好的分辨率，先前由于观察肾脏血流使用的造影剂具有一定肾脏毒性，使临床应用受到很大限制，目前已研发出一些新的 MRI 造影剂，如超小氧化铁颗粒（USPIO）[28]，基本无毒；此外，还开发出血氧依赖性磁共振成像技术（BOLD-MRI）——即以去氧血红蛋白作为内源性造影剂检测肾血流量[29,30]，均有利于 AKI 检查的临床使用。核医学显像因具有一定量电离辐射，不适宜短期内重复观察肾功能改变，在急性肾损伤中应用尚少。

3.3 临床诊断思维渐趋成熟

我国的临床工作者在多年临床实践中，对于 AKI 已逐步建立起精炼科学的诊断思维，总结出如下三个层次的序贯诊断程序，即首先要判别“有无急性肾损伤”，其次需判断是“何种急性肾损伤”，最后再确定“损伤程度”，以便采取合理有效的治疗[31]。

3.3.1 急性肾损伤之判断 警觉性是早期发现 AKI 的重要条件，故凡有毒物或药物过量接触史或经化验证实其工作、生活环境过量存在某种肾毒物质者，或有明显失血、缺氧、外伤、感染等病情者皆应进行肾脏的医学观察。最简便有效的检测方法为尿液检查，内容包括 24 h 尿量（每小时记录 1 次），尿液的色泽、pH 值、渗透压或比重、蛋白、沉渣涂片观察及以 48 h 为间隔的血清肌酐检测等。上述任何指标之异常皆提示有肾损伤可能，应作进一步追踪检查；有肾脏慢性疾病史者尤需重点监测。

3.3.2 急性肾损伤类型之判断 根据病因和发病机制的不同，可大致将 AKI 分为以下三种临床类型。

3.3.2.1 肾后性（post-renal）AKI 乃尿路梗阻引起，起病较急；一旦梗阻解除，肾功能多可完全恢复，故应首先予以确诊或排除。下列几点有助于此型 AKI 的判断：腰部疼痛或向腰部、会阴部的放射痛，此为梗阻性肾病（obstructive nephropathy）的最常见症状，物理检查可见肾脏肿大或膀胱明显充盈；突然出现的少尿或无尿也有提示意义；仅存单肾或肾脏原患慢性疾病者出现前述表现，尤需排除肾前性 ARF 的可能。B 型超声波检查（B type ultrasonic examination，B-USE）、放射性核素检查（radioisotopic examination），以及泌尿系影像学检查如 X 线平片（roentgenogaphy）、计算机 X 线体层扫描（computer tomography，CT）或磁共振成像（megnetic resonance imaging，MRI）等可提供图像，更便于观察肾脏形态、软组织阴影、结石，以及肾盂或输尿管扩张、积液等现象，有助于早期判断有无梗阻性肾病发生[26,27]。

3.3.2.2 肾前性（pre-renal）AKI 主要由肾脏灌流不足引起，尽速补足血容量，改善肾灌注后，氮质潴留情况可很快消失，可逆性很强，故也称为“肾前性氮质血症（pre-renal azotemia，PRA）”，并非真正 AKI；但 PRA 若持续较久，也可因肾小管缺血导致急性肾小管坏死（acute renal necrosis，ATN），而使预后明显恶化。PRA 与肾性 AKI 鉴别最常用指标为：（1）尿渗透压，由于不受尿中溶质分子量、密度等影响，且系仪器测定，故可较准确地反映肾脏的浓缩功能；PRA 时，血容量不足、抗利尿激素分泌增加，使肾脏浓缩功能加强，导致尿液浓缩，Uosm 升高；ATN 时大量肾小管受损，使肾脏浓缩能力严重受损，使 Uosm 明显降低。（2）尿钠，也是肾小管重吸收功能的重要反映指标，PRA 时，由于肾小管收钠功

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

能基本正常，故 U_{Na} 可基本保持正常；ATN 时，大量肾小管坏死使肾脏收钠能力明显受损，故其 U_{Na} 显著升高。(3) 滤过钠排泄率，其定义为单位时间内经肾小球滤出而未被肾小管重吸收的尿钠含量占总滤出钠的百分比，其意义与 U_{Na} 相近，但指标中尚包含肾小球滤过功能，故较 U_{Na} 更为细致全面；正常及 PRA 其多在 1% 以下，ATN 时则多 >1%。(4) 尿肌酐与血浆肌酐比值 (U_{Cr}/P_{Cr})，PRA 时由于尿液高度浓缩，故使此值明显增高；ATN 时肾脏浓缩功能受损，尿液稀释，故此值下降。(5) 血尿素氮与血浆肌酐比值 (BUN/P_{Cr})，正常时肾小球滤出的 BUN 有 30% ~40% 被肾小管重吸收，此比值约为 10∶1，PRA 时肾小管重吸收功能未受影响，由于发生氮质血症反使此值更为升高；ATN 时由于肾小管重吸收功能明显下降，故使此值显著降低[6]。

3.3.2.3 肾性 (intrinsic) AKI 其乃肾实质损伤的直接后果，可逆性差，预后也远较其它两种类型的 AKI 为差。根据其发病机制及病理特征又可分为四亚型，即急性肾小管堵塞 (acute tubular obstruction，ATO)、急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis，ATN)、急性肾小球肾炎 (acute glomerulonephritis)、急性肾间质肾炎 (acute interstitial nephritis)[10,31]，每型的临床特点均较突出，容易鉴别。

3.3.3 急性肾损伤程度之判断 近年肾脏疾病的临床进展已清楚表明，尿量不是判断 ARF 的科学标准，“氮质血症 (azotemia)”也并非 ARF 标志，脱水、高蛋白饮食、高热、严重感染、体腔或软组织出血、各种高分解状态、有效血容量降低、充血性心力衰竭等，均可使血中尿素升高引起氮质血症，而血中存在醋磺己脲、四环素、磺胺、氨基水杨酸、硫脲、游离血红蛋白、右旋糖酐等成分亦可使测定值升高。此外，BUN 敏感性较低，ARF 早期阶段，即便肾小球滤过功能已丧失 75% ~80%，其仍可维持于正常水平[6,10]。目前公认，血清肌酐和尿量的动态变化最能客观反映急性肾功能损伤状况[15~18]。

3.4 AKI 治疗措施的认识进展

3.4.1 中毒性 AKI 主要治疗原则 可归纳为以下几点：(1) 及时清除毒物，防止毒物持续吸收，尽快中断毒物对肾脏的继续损伤；(2) 合理输液，及时补足血容量；(3) 适当利尿，加速毒物及体内代谢废物排出；(4) 使用微血管扩张剂，解除肾血管痉挛，改善肾脏微循环；(5) 早期应用血液净化治疗；(6) 早期足量使用糖皮质激素和各种细胞干预措施，如自由基清除剂等；(7) 对于色素蛋白尿者早期使用碱性药物；(8) 慎用肾毒性抗生素及其他药物，防止加重肾脏损害。治疗的核心在于防治急性肾功能衰竭，故在疾病早期，即应尽早阻断病情发展；在进展过程中，则应密切监测各项肾功能指标 (尿常规、尿量、血清肌酐等)，随时掌握变化趋势，及时治疗处理[6,10,31]。但有的治疗措施在实践中似缺乏效果，值得进一步斟酌。

3.4.2 关于补液 近年的临床研究显示，在病人的体液容积不足的情况下，体液状态 (fluid status)，俨然成为重症患者的第五项生命要征 (vital sign)，在败血症、大量胃肠道出血、大面积烧烫伤等情况下，早期给予静脉输液可以减少急性肾损伤的发生[32]。对于输液种类，建议败血症病人避免使用代用血浆，宜用等张晶体及血清白蛋白 (albumin)，以降低可能因输注代用血浆而产生的凝血功能异常及诱发急性肾损伤的危险[33,34]。但如积极补液造成体液过剩 (volume overload)，反会导致病患死亡率增加，此在 AKI 的支持性治疗中尤为重要，务需注意[35]。

3.4.3 关于利尿剂 利尿剂虽能增加尿量，但并无助于改善 ARF 进程及预后，若利尿剂使用后仍无法达到改善体液容积过多目的时，更须及早停药以减少副作用的产生；渗透性利尿剂如甘露醇等更不宜在中毒性 AKI 使用，否则反有加重之虞[36,37]。

3.4.4 关于血管活性药物 临床常用去甲肾上腺素维持肾灌注压，但如不适时减低外周阻力，长期使用此药并不利于 AKI 病情；而多巴胺类药物，即便早期小剂量使用所谓“肾脏剂量”[1~3 μg/(kg·min)]，临床亦未见对改善 ARF 预后有何效果，且常有心律失常、心肌缺血等副作用，目前多不主张应用[38~40]。

3.4.5 关于 AKI 的治疗药物 尽管已有红血球生成素 (erythropoietin)、活性 C 反应蛋白 (activated protein C)、胱冬肽酶抑制剂 (caspase inhibitors) 及抗炎类药物等治疗 AKI 的研究报告，但距离临床应用尚有一段距离[41]，AKI 发生后仍主要依靠肾脏自身康复，企望对急性肾损伤病理生理机制的深入认识，能为研发急性肾损伤的治疗药物带来新的契机。

3.4.6 关于血液净化治疗 目前已公认该法对清除血中有害物质有显著作用，包括内源性代谢产物和外源性毒物，并有助于纠正水电解质紊乱，维持机体内环境稳定，尤其对于中毒性肾损伤，它既是对症处理也是对因治疗，关键是要建立预防性透析概念。有资料显示，ARF 患者若早期进行血液净化治疗，不仅可更好控制水、电解质和酸碱平衡，缩短少尿期，促进肾功能恢复，并有助于预防并发症的发生，从而可大大提高其生存率[42~44]。血液净化措施包括血液透析、血液滤过、血浆置换、血液灌流、腹膜透析等，由于毒物的分子量、半衰期、蛋白结合率、脂溶性、分布容积等特性不同，不同净化方式对不同的毒物清除效率也不同，应灵活采用[45]，如血液灌流 (HP) 可以吸附进入血液中的毒物，尤其是分子量较大、脂溶性较高、在体内易与蛋白结合的化合物，但对体内产生的毒素吸附能力则较差；血液透析或腹膜透析可清除分子量较小的毒物和代谢产物，有助于保持体内水、电解质和酸碱稳定；血液滤过除可清除分子量较大的大、中分子及体内过多水分；血浆置换能清除分子量大、蛋白结合率较高的毒物或药物，补充血液中的有益成分 (如有活性的胆碱酯酶) 等，但缺点是用血量太大，实际应用困难较多。连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy，CRRT) 可以缓慢、等渗、持续地清除水、溶质和毒素，并能随时调整体液平衡，有效维持营养状况和保持水、电解质平衡，似更有利于病情的恢复。但有研究指出，和间歇性肾脏替代疗法相比，两者在病人存活率上并无差别[46,47]。

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

4 展望

尽管目前一直主张以血清肌酐水平来反映肾小球滤过率的变化，然而此一指标极易受到营养状态、感染、体液容积分布、肌肉活动和损伤状况等众多因素影响，且其上升也非与肾小球滤过率的下降同步，常造成临床发现 Scr 上升而确诊 AKI 的情况下，最佳治疗时机已经错失[48]。因此，近十余年来，努力探索 AKI 新的生物标记物已成为不少学者的关注重点，并从基因组学、蛋白组学、代谢组学、元素组学等不同层面开展了工作，力求这些标志物能像心肌酶诊断心肌梗塞那样，使临床能在肾小球过滤率下降前即可早期侦测到 AKI 的发生，并能提供预后评估[49]。目前值得关注的有如下几个。

4.1 嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL）

其分子质量 25kD，是脂质运载蛋白家族（lipocalin family）的一个新成员，主要藉由与嗜铁载体（siderophore）集合而参与细胞铁转运路径来调控肾脏细胞再生、修复及凋亡，在缺血性及中毒性肾损伤动物模型，都发现无论在基因调控或是本身量的增加上都是最早参与反应的蛋白质之一。临床观察证实在败血症、体外循环下心脏手术、显影剂所致肾损伤、肾脏移植等情况下比血清肌酸酐更能早期发现 AKI[50~53]；然而，在本身已有慢性肾病（CKD）之病患，NGAL 上升幅度并不大[54]。

4.2 白介素 18（interleukin-18，IL-18）

这是一种致炎细胞因子，参与 AKI 中的炎症反应，在肾近端小管被诱发分泌至管腔中，藉由尿液分析即可侦测其浓度变化，可作为急性肾小管损伤和细胞死亡的早期指标。对缺血性肾脏小管损伤有很好的特异性，对急性肾损伤病因的鉴别诊断应有帮助[55]，还可用于判断日后病人是否需要长期肾脏替代疗法及死亡预后等[56,57]。

4.3 肾损伤分子 1（kidney injury molecule-1，KIM-1）

属跨膜蛋白（transmembrane protein），与肾脏再生有关，在许多缺血性及肾毒性肾损伤之动物模型中均发现其在肾近端小管过度表达，尿检也能侦测其浓度变化。临床观察显示与 IL-18 作用十分相似[57,58]。

4.4 血清胱抑素 C（Cystain C）

分子质量 13kD，为血清半胱氨酸蛋白抑制剂（cysteine protease inhibitor），本身由人体中之有核细胞所合成并以相对稳定的速率释放至血液中，正常情况下能自由地从肾小球滤出再从肾脏近端小管回收分解，但肾小管不会分泌此蛋白。因此，其在血清的浓度主要由肾小球滤过率决定，且不受年龄、种族、性别以及病患肌肉量等因素影响，比血清肌酸酐能更早反映肾小球滤过率的改变，除有助于 AKI 早期诊断及预后判断外，对于 CKD 诊断亦有一定帮助[57,59]。

4.5 其他

近年还有不少类似标志物的研究问世，如富含半胱氨酸的肝素结合蛋白（cystein-rich protein 61，Cyr61）[60]，其主要在近端小管直部合成，在缺血性 AKI 时尿中表现升高；如钠/氢交换蛋白 3（Na^+/H^+ exchanger3，NHE3）[61]，主要位于近曲小管及襻升支厚壁段腔面，与钠的重吸收有关，正常人不能测到，但在缺血性 ATN、肾后性 ARF 患者尿中均见升高，且与病情相关；如谷胱甘肽-硫-转移酶（glutothione-S-transferase，GST）[62]，存在于近曲小管（α 型）及远曲小管（π 型），与多种病因引起的 AKI 均有关等，但距临床应用仍有相当距离。

除前述各种生化指标外[63~65]，目前影像学技术的进步也为此早期诊断技术领域的进展提供了重要助力，如近年除一般 MRI 技术外，正电子发射断层成像术（positron emission tomography，PET），可在活体上显示生物分子的代谢状况，实现受体及基因显像，使疾病早期尚处于分子水平变化阶段，MRI、CT 检查还不能明确诊断时，PET 即可获得三维影像，并进行定量分析，有助于达到早期诊断的目的[66,67]。另外，多光子显微镜（multi-photon microscopy）技术亦渐成熟，可通过发射的多光子荧光，深入肾脏内部进行细致观察[68,69]。上述进展表明，在不久的将来，必能依靠实验室手段的进步，使 AKI 的早期诊断、有效治疗及可靠预防有所重大突破，而使临床得以彻底攻克此一医学难关。

参考文献：

[1] Xue J L，Daniels F，Star R A，*et al*. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries，1992 to 2001 [J]. J Am Soc Nephrol，2006，17：1135-1142.

[2] Waikar S S，Curhan G C，Wald R，*et al*. Declining mortality in patients with acute renal failure，1988 to 2002 [J]. J Am Soc Nephrol，2006，17：1143-1150.

[3] Nash K，Hafeez A，Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency [J]. Am J Kidney Dis，2002，39（5）：930-936.

[4] Hoste E A，Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury：how big is the problem? [J]. Crit Care Med，2008，36：S146-151.

[5] Uchino S，Kellum J A，Bellomo R，*et al*. Acute renal failure in critically ill patients：a multinational，multicenter study [J]. JAMA，2005，294：813-818.

[6] Anderson R J，Schrier R W. Acute renal failure. In Schrier RW eds Diseases of the Kidney and Urinary Tract [M]. 7th ed. Philadelphia：A Wolters Kluwer Company，2001：1093-1136.

[7] Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury [J]. J Am Soc Nephrol，2006，17：1503-1520.

[8] 王海燕. 肾衰竭 [M]. 上海：科技出版社，2003：2-4.

[9] 赵金垣，王世俊. 急性职业中毒性肾病的诊断 [J]. 中国工业医学杂志，1991，4（4）：54-59.

[10] Palevsky P M. Acute Renal Failure [J]. NephSAP，2004，3：245-247.

[11] Brady H R，Clarkson M R，Lieberthal W. Acute Renal Failure. In Brenner BM. The Kidney [M]. 7th ed. Philadelphia：Saunders，2004：1215-1292.

[12] Lassnigg A，Schmidlin D，Mouhieddine M，*et al*. Minimalchanges of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery：a prospective cohort study [J]. J Am Soc Nephrol，2004，15（6）：1597-1605.

[13] Bellomo R，Ronco C，Kellum J A，*et al*. Acute renal failure-definition，outcome measures，animal models，fluid therapy and informa-

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

tion technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. Crit Care, 2004, 8: R204-212.

[14] Kellum J A, Mehta R L, Angus D C, *et al*. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy [J]. Kidney Int, 2002, 62: 1855-1863.

[15] Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, *et al*. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve out-comes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11: R31-38.

[16] Waikar S S, Liu K D, Chertow G M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3 (3): 844-861.

[17] Lopes J A, Fernandes P, Jorge S, *et al*. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications [J]. Crit Care, 2008, 12 (4): R110-126.

[18] Ricci Z, Cruz D N, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7 (4): 201-208.

[19] 薛来俊，陈景秋，张庆，等. 急性乙二醇中毒致肾功能衰竭 1 例临床分析 [J]. 中国工业医学杂志，2009，22 (3)：193-194.

[20] 司敏，来庆友，刘东兴. 急性兽用聚醚酯类抗生素中毒致横纹肌溶解 2 例 [J]. 临床荟萃，2005，20 (7)：2-3.

[21] 杨晨芸，邹建芳. 兽药聚醚类抗生素中毒的研究现状 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2010，28 (4)：312-314.

[22] Filigenzi M S, Puschner B, Aston L S, *et al*. Diagnostic determination of melamine and related compounds in kidney tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Food Chem, 2008, 56 (17): 7593-7599.

[23] 郑法雷. 中毒性急性肾衰竭的病因、发病机制与治疗 [J]. 北京医学，2006，28 (7)：434-436.

[24] 苏震，郝法雷. 草药肾病研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志，2001，2 (6)：363-366.

[25] 陈裕盛，韩启光. 再论天然药物的肾毒性及诊治 [J]. 中国中西医结合肾病杂志，2003，4 (4)：236-238.

[26] Dindyal S, Kyriakides C. Ultrasound microbubble contrast and current clinical applications [J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2011, 6 (1): 27-41.

[27] Hui-Xiong Xu. Contrast-enhanced ultrasound: The evolving applications [J]. World J Radiol, 2009, 1 (1): 15-24.

[28] Edward A Neuwelt, Bronwyn E Hamilton, Csanad G Varallyay. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? [J]. Kidney Int, 2009, 75 (5): 465-474.

[29] Mason R P. Non-invasive assessment of kidney oxygenation: a role for BOLD MRI [J]. Kidney Int, 2006, 70 (1): 10-11.

[30] Lu-Ping Li, Sarah Halter, Pottumarthi V Prasad. BOLD MRI of the kidneys [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2008, 16 (4): 613-618.

[31] 赵金垣. 临床职业病学 [M]. 2 版. 北京：北京大学医学出版社，2010：88-107.

[32] Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, *et al*. Evaluation and initial management of acute kidney injury [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3: 962-967.

[33] Townsend D R, Bagshaw S M. New insights on intravenous fluids, diuretics and acute kidney injury [J]. Nephron, 2008, 109: c206-216.

[34] Brunkhorst F M, Engel C, Bloos F, *et al*. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 125-139.

[35] Bagshaw S M, Bellomo R, Kellum J A. Oliguria, volume overload, and loop diuretics [J]. Crit Care Med, 2008, 36: S172-178.

[36] Sampath S, Moran J L, Graham P L, *et al*. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques [J]. Crit Care Med, 2007, 35: 2516-2524.

[37] Mehta R L, Pascual M T, Soroko S, *et al*. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure [J]. JAMA, 2002, 288: 2547-2553.

[38] Jones D, Bellomo R. Renal-dose dopamine: from hypothesis to paradigm to dogma to myth and, finally, superstition? [J]. J Intensive Care Med, 2005, 20: 199-211.

[39] Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury [J]. Crit Care Med, 2008, 36: S179-186.

[40] Lauschke, Teichgraber U K, Frei U, *et al*. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure [J]. Kidney Int, 2006, 69: 1669-1674.

[41] Jo S K, Rosner M H, Okusa M D. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2: 356-365.

[42] Quan A, Quigley R. Renal replacement therapy and acute renal failure [J]. Curr Opin Pediatr, 2005, 17 (2): 205-209.

[43] Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient [J]. Hemodial Int, 2010, 14 (2): 158-167.

[44] Seabra V F, Balk E M, Liangos O, *et al*. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a metaanalysis [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52: 272-284.

[45] Jacobs F, Brivet F G. Conventional haemodialysis significantly lowers toxic levels of phenobarbital [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19 (6): 1663-1664.

[46] Bagshaw S M, Berthiaume L R, Delaney A, *et al*. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis [J]. Crit Car Med, 2008, 36: 610-617.

[47] Uchino S. Choice of therapy and renal recovery [J]. Crit Car Med, 2008, 36: S238-242.

[48] Bagshaw S M, Gibney R T. Conventional markers of kidney function [J]. Crit Care Med, 2008, 36: S152-158.

[49] Vaidya V S, Ferguson M A, Bonventre J V. Biomarkers of acute kidney injury [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008, 48: 463-493.

[50] Wheeler D S, Devarajan P, Ma Q, *et al*. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock [J]. Crit Care Med,

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2008，36：1297-1303.

[51] Mishra J，Dent C，Tarabishi R，*et al*. Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin（NGAL）as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. Lancet，2005，365：1231-1238.

[52] Bachorzewska-Gajewska H，Malyszko J，Sitniewska E，*et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL）correlations with cystatin C，serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography [J]. Nephrol Dial Transplant，2007，22：295-296.

[53] Mishra J，Ma Q，Kelly C，*et al*. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation [J]. Pediatr Nephrol（Berlin，Germany），2006，21：856-863.

[54] Coca SG，Yalavarthy R，Concato J，*et al*. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury：a systematic review [J]. Kidney Int，2008，73：1008-1016.

[55] Parikh C R，Jani A，Melnikov V Y，*et al*. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis [J]. Am J Kidney Dis，2004，43：405-414.

[56] Parikh C R，Abraham E，Ancukiewicz M，*et al*. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit [J]. J Am Soc Nephrol，2005，16：3046-3052.

[57] Huang Y，Sullivan Pepe M，Feng Z. Evaluating the predictiveness of a continuous marker [J]. Biometrics，2007，63：1181-1188.

[58] Han W K，Bailly V，Abichandani R，*et al*. Kidney Injury Molecule-1（KIM-1）：a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. Kidney Int，2002，62：237-244.

[59] Shlipak M G，Katz R，Sarnak M J，*et al*. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease [J]. Ann Intern Med，2006，145：237-246.

[60] Muramatsu Y，Tsujie M，Kohda Y，*et al*. Early detection of cysteine rich protein 61（CYR61，CCN1）in urine following renal ischemic reperfusion injury [J]. Kidney Int，2002，62：1601-1610.

[61] du Cheyron D，Daubin C，Poggioli，J，*et al*. Urinary measurement of Na^+/H^+ exchange isoform 3（NHE3）protein as new marker of tubular injury in critically ill patients with ARF [J]. Am J Kidney Dis，2003，42：497-506.

[62] Westhuyzen J，Endre Z H，Reece G，*et al*. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit [J]. Nephro Dial Transplant，2003，18：543-551.

[63] Vishal S Vaidya，Michael A Ferguson，Joseph V Bonventre. Biomarkers of acute kidney injury [J]. J Appl Toxicol，2011，31（4）：366-377.

[64] Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury [J]. Blood Purif，2010，29（4）：357-365.

[65] Soni S S，Ronco C，Katz N，*et al*. Early diagnosis of acute kidney injury：The promise of novel biomarkers [J]. Blood Purif，2009，28（3）：165-174.

[66] Haufe S E，Riedmuller K，Haberkorn U. Nuclear medicine procedures for the diagnosis of acute and chronic renal failure [J]. Nephron Clin Pract，2006，103（2）：c77-84.

[67] Sharfuddin A A，Sandoval R M，Molitoris B A. Imaging techniques in acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract，2008，109（4）：c198-204.

[68] Ashworth S L，Tanner G A. Fluorescent labeling of renal cells in vivo [J]. Nephron Physiol，2006，103（2）：91-96.

[69] Ishii T，Ishii M. Intravital two-photon imaging：a versatile tool for dissecting the immune system [J]. Ann Rheum Dis，2011，70（Suppl 1）：113-115.

（上接第 96 页）

本实验血氟、尿氟及血清中 ALP 测定结果表明，氟暴露量与机体存在明显的剂量-反应关系[9]，机体氟负荷可准确反映染氟剂量的大小。因此，可以通过监测大鼠机体氟负荷来监控摄氟量。

实验第 35 天，高、中剂量组氟斑牙发生率即明显高于低剂量组和对照组，说明摄氟超过一定剂量即可引起 SD 大鼠氟斑牙的发生[10]，氟斑牙发生率和发生时间与氟暴露剂量紧密相关，且氟斑牙的发生率与氟暴露水平一致性明显[11]。低剂量组在实验结束时有 1 例发生Ⅰ度氟斑牙，可能是由于个体敏感差异造成，低剂量组长时间染氟也可引起敏感个体氟斑牙发生。

参考文献：

[1] Gazzano E，Bergandi L，Riganti C，*et al*. Fluoride effects：the two faces of Janus [J]. Current Medicinal Chemistry，2010，17：2431-2441.

[2] 陶洪，王琳，侯铁舟，等. 氟对小鼠釉原蛋白基因表达的影响[J]. 西安交通大学学报（医学版），2010，31（6）：756-759.

[3] 吴起清，钟近洁，白生宾，等. 饮水型大鼠氟中毒动物模型的建立[J]. 中国高等医学教育，2009，1（3）：160-161.

[4] 邓转云，黄瑞哲，郭永利. 诱导大鼠下切牙氟斑牙模型所需饮水氟浓度及时间的筛选[J]. 实验动物学，2008，25（4）：16-15.

[5] Everett E T，McHenry M A K，Reynolds N，*et al*. Dental fluorosis：Variability among different inbred mouse strains [J]. Journal of Dental Research，2002，81（11）：794-798.

[6] 刘连，徐园园，许洁，等. 氟对大鼠自由基、氧化应激及超微结构影响[J]. 中国公共卫生，2009，25（9）：1114-1116.

[7] Song Yu-e，Tan Hao，Liu Ke-jian，*et al*. Effect of fluoride exposure on bone metabolism indicators ALP，BALP，and BGP [J]. Environ Health Prev Med，2011，16：158-163.

[8] 刘克俭，孙志浩，张裕曾，等. 职业性氟接触人群氟性骨损伤致病风险关联分析[J]. 工业卫生与职业病，2010，36（3）：159-162.

[9] 李永华，王五一，侯少范. 我国地方性氟中毒病区环境氟的安全阈值[J]. 环境科学，2002，23（4）：118-162.

[10] 蹇曾山，陈思强. 氟中毒患病率与氟摄入量的关系[J]. 公共卫生与预防医学，2006，17（5）：82-83.

[11] 李广生，井玲. 关注氟化物的剂量-效应问题[J]. 中国地方病杂志，2004，23（2）：100-101.

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net