

综 述

脓毒症急性肾损伤发生机制研究进展

襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院 黄敏 曹锋生*, 襄阳 441021

关键词 脓毒症; 急性肾损伤; 病理生理学

中图分类号 R631+.3;R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180126

脓毒症主要以机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍为特征,其严重阶段表现为严重脓毒症和脓毒症休克^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症发生发展中最常见的并发症之一,AKI 的严重程度与脓毒症高病死率显著相关^[2]。脓毒症诱发的 AKI 高病死率与对其病理生理学的不完全理解、诊断的延迟、以及随后实施至关重要的正确治疗滞后密切相关^[3]。传统观点认为全身性低血压、肾血管收缩和局部缺血再灌注损伤是脓毒症诱导 AKI 的主要病理生理机制。最近研究表明,脓毒症诱导 AKI 发生与微血管功能障碍、微粒释放、炎症和高代谢性器官对细胞应激的能量适应等因素相关。本文就目前关于脓毒症急性肾损伤相关研究进展进行阐述。

脓毒性 AKI 研究现状

研究认为^[4],脓毒症性 AKI 可能与感染毒素致细胞凋亡、炎症因子影响、纤溶系统与凝血系统反应致肾脏微血管微血栓形成及脓毒性休克致肾灌注不足相关。经典的低动力型脓毒症模型的研究结果提示,内毒素刺激诱导产生的一氧化氮合酶(NOS)可引起全身动脉血管舒张和血管阻力下降,动脉充盈不足从而激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),引起肾动脉灌注进展性不足,从而导致急性肾衰竭的发生^[5]。由此认为在全身血流动力学变化的基础上由于肾脏灌注不足或中断导致 AKI。然而,越来越多的证据表明 AKI 可以在没有明显低灌注征象时发生,肾血管的动态变化和交感神经系统亦在肾血管应答和脓毒性 AKI 中发挥着重要作用,从而提出肾微血管血流和肾组织氧合的调节可能是脓毒性 AKI 病因研究的关键^[6]。

目前临床实际操作过程中还没有一项有效措施可以预防或治疗脓毒症引起的 AKI,其主要原因是

对脓毒性 AKI 诊断的延迟。国内外研究提示:肾损伤分子-1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素 C、IL-18、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、TIMP-2(TIMP 基因家族的 TIMP-1 基因编码的一种蛋白质)和 IGFBP7(IGFBP7 基因编码的一种蛋白质)、Netrin-1(神经生长因子-1)均可作为脓毒性 AKI 早期诊断的生物学标志物,并可以预测临床预后。但实际操作其各有优势和不足,缺乏诊断金标准,仍需大样本基础与临床研究证实^[7]。因此目前临床医生对脓毒性 AKI 诊断的困惑仍然存在,AKI 的诊断标准仍然是基于血清肌酐(Scr)和尿量的变化。Scr 和尿量只有在肾功能损伤超过 50% 后才发生明显变化,而对于脓毒性 AKI 来说,Scr 正常时肾功能可能已受损。AKI 早期缺乏特征性的临床表现,依赖 Scr 和尿量的诊断标准具有局限性,因此寻找高敏感和高特异性的脓毒性 AKI 早期诊断生物标志物,及时实施肾脏保护措施对改善临床预后很有必要。

脓毒性 AKI 研究进展

最近有研究表明脓毒症诱导 AKI 发生与肾血管舒张和肾血流增加因素相关。因此,与传统的缺血损伤理念不同,导致肾小管坏死的其他病理生理机制可能才是造成脓毒性 AKI 的原因。

1. 微血管功能障碍

微血管功能障碍,定义为对微血管细胞组份(包括内皮细胞、平滑肌细胞和循环血细胞)的任何损伤,通常通过细胞流动性的改变或粘附性来检测^[8]。肾脏接收 20% 的心输出量并每分钟过滤约 120~150 mL 血浆,这个运行机制将其暴露于一些损伤介质的最前沿。损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)和病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)可以通过肾小管周围微循环对肾小管细胞发挥作用,这些分子可以被管状细胞通过 TLR-4 和

* 通信作者:曹锋生, E-mail: emergencywarrior@163.com

TLR-2 途径识别,引起肾小管细胞损伤。尽管肾脏中潜在的所有肾单位都可能暴露于这些损伤介质中,但是似乎只有一部分管状细胞对这种危险信号表现出损伤迹象^[9]。肾灌注压的增加可以激活管球反馈机制(tubuloglomerular feedback, TGF),其引起肾小球中的传入动脉血管收缩和静水压的降低,导致肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的降低而出现持续的过滤损失。在脓毒症期间,一般认为肾脏灌注不足是脓毒性 AKI 的主要特征之一,并且有加重肾缺氧的发展。然而,越来越多的证据表明脓毒症与明显的肾低灌注不相关,而是与整个身体的微血管血流分布改变相关,即使在没有高动力循环的情况下也维持或甚至增加肾血流量。另外,肾微循环受多种机制影响,例如:循环细胞功能改变导致血流停滞、氧利用异常和线粒体功能障碍造成的内皮和实质细胞损伤。此外,渗漏可导致间质性水肿加剧组织氧灌注,造成缺氧和多器官功能障碍^[10]。进行性系统性血液动力学恶化,其特征为脓毒症并引起肾微血管功能障碍和氧稳态受损,导致氧化应激和低氧血症。微血管功能障碍可能限制肾氧合产生 Na^+/K^+ 泵功能和 Na^+ 通过近端小管重吸收所需的 ATP。在这种情况下,实质细胞从有氧代谢转换至无氧代谢,产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)。在无氧状态下,ROS 被线粒体大量生成,导致更多的细胞损伤和内皮细胞功能障碍,出现持续恶性循环状况。氧化应激和微血管功能障碍一起在脓毒症 AKI 的发展中发挥重要作用。然而,微血管功能障碍和 AKI 之间的关系可能不是直接的,因为脓毒症还可能导致内皮衍生的内皮源性一氧化氮合酶降低(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),这也将导致微血管稳态受损^[11]。

2. 细胞因子-趋化因子反应

脓毒症触发系统性细胞因子-趋化因子反应。免疫激活后出现免疫抑制的双相活动曲线,脓毒症的全身效应有可能导致终末器官诸如肾脏损伤。急性肾小管坏死通常被理解为由脓毒症引发的缺血-再灌注损伤和细胞因子介导的炎症细胞效应。然而,该认识是过时的,并且可能被现代的 AKI 理念所取代^[12]。循环系统中的炎症细胞因子可激活肾小管周毛细血管内皮,导致内皮粘附分子的表达增加,诸如 P-选择素、细胞内粘附分子-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)。这些粘附分子可活化白细胞,在炎症反应中产生恶

性循环作用。事实上,活化的白细胞可以通过上调毛细血管中的整联蛋白、ICAM-1、VCAM-1 和选择蛋白的表达来增加它们对内皮的粘附。此外,他们可能刺激促炎细胞因子的释放,例如 IL-6 和 IL-8,从而损伤微血管^[13]。促炎细胞因子,特别是 IL-1, IL-6 和 TNF- α 破坏血管内皮中那些维持血液流动的主要功能细胞。相反,一些抗凝血蛋白,例如抗凝血酶、蛋白 C 和组织因子途径抑制剂被下调,这将造成生成的凝血酶纤维蛋白原转变为纤维蛋白。纤维蛋白沉积效应进一步被血管活性介质例如组胺、血小板活化因子(PAF)和花生四烯酸代谢物增强。IL-1 和 TNF- α 可通过抑制活化蛋白 C 的产生而损害抗凝血途径。活化蛋白 C 和其他凝血抑制剂,抗凝血酶 III 和血栓调节蛋白在脓毒症环境中的生成被抑制,它们的血浓度水平与死亡率呈负相关^[14]。

3. 线粒体的适应性反应

为了维持细胞内细胞器的最佳功能状态,细胞需要连续通过氧化和糖酵解途径生成 ATP 供能。但线粒体氧化磷酸化更有效(每摩尔葡萄糖 38 个 ATP 分子对比 2 分子 ATP 与糖酵解)。肾的大部分的能量来自有氧代谢(95% ~ 99%),且两个近端小管和升支粗段富含线粒体,它们是能够响应细胞不断变化的能量需求的动态细胞器。线粒体除了通过氧化代谢产生 ATP 外,其在活性氧簇、细胞钙稳态、细胞自噬、细胞凋亡和其他细胞信号传导途径的产生和解毒中起重要作用。线粒体是许多激素(皮质醇、三碘甲状腺原氨酸和雌激素)、血红素和铁-硫团簇的生物合成位点或作用位点。线粒体功能障碍在高代谢性器官诸如心脏、脑、肝脏和肾脏的病理生理学发病机制中已被高度认识^[15,16]。脓毒症造成肾脏细胞受损时,线粒体通透性转换孔(Mitochondrial permeability transition pore, MPTP)处于持续高水平开放状态,线粒体通透性改变导致线粒体膜电位消失、线粒体肿胀、功能受损,从而诱导细胞死亡或抑制细胞增殖,促进 AKI 发生。因此深入研究线粒体动态学与 AKI 之间的深层机制对寻找 AKI 靶向治疗有着重大的意义。

脓毒症期间线粒体受多种方式影响:①组织缺氧导致线粒体处供氧不足,驱动 ADP 氧化磷酸化为 ATP;②过量的 NO、CO、 H_2S 和其他 ROS 直接抑制线粒体呼吸,并对线粒体蛋白和其他结构如脂质膜造成直接损害;③脓毒症疾病状态中的激素改变可影响线粒体功能和效率。例如甲状腺激素主要通过调节线粒体活性发挥其作用,转录线粒体蛋白质的

基因在炎症反应的早期出现下调反应。抑制、损伤和新的线粒体蛋白生成减少将影响 ATP 的产生,其中一部分原因是因为重症监护病房患者被给予许多药物,有诱导线粒体抑制/损伤作用,例如抗生素、儿茶酚胺类正性肌力药物和镇静剂。如果细胞代谢活性在能量不足的情况下持续运转,则 ATP 水平将下降直至细胞死亡途径将被激活。但这似乎不是脓毒症诱导的器官衰竭的主要特征,因为细胞可以适应下调的能量供应。一个是短期内通过提高糖酵解活动增加非线粒体依赖性 ATP 的产生。另一个可能性是细胞代谢活性的下降,从而产生细胞内环境稳定状态,其减少的能量需求不允许 ATP 水平下降到足以引发细胞死亡,这种在炎症的背景下减少代谢的机制可称为“细胞冬眠”。如果炎症足够严重,细胞功能的降低将表现为器官的生理和生物化学功能的改变。这被描述为器官的“功能障碍”或“衰竭”,但实际上可能代表细胞/器官/身体来应对长期和严重的炎症反应的冲击的一个后期阶段的适应性过程。

4. 微粒

微血管功能障碍导致微粒(microparticles, MPS)释放到全身循环^[17]。MPS 是以完整的囊泡从活化的和凋亡的细胞质膜中生成的,其有促进凝血和炎症,造成微血管损伤生物学效应^[18]。MPS 是通过胞吐出芽方式从多种类型的细胞中产生的,诸如:内皮细胞、红细胞、单核细胞、血小板和血管平滑肌细胞^[19]。MPS 包含的蛋白质和脂质来源于亲本细胞的细胞膜和细胞质,其细胞特异性表面抗原反映了他们的起源母细胞^[20]。MPS 外膜包含两促凝物质:促凝磷脂和组织因子,功能可能取决于其细胞来源和亲代细胞的活化。因此,MPS 被认为其促炎作用促进微循环微血栓形成^[21]。

MPS 在健康个体的血液中是低水平存在的,但他们的增加与炎症反应、激活凝血和纤溶系统病理状态密切相关,参与的疾病包括急性冠脉综合征、代谢综合征、体外循环、抗磷脂综合征、风湿性关节炎、子痫与脓毒症等^[22]。MPS 可直接调节内皮细胞 NO 和前列环素的生产,刺激细胞因子的释放,诱导组织因子,促进单核细胞的趋化和粘附到内皮细胞。从脓毒症患者的全血提取的 MPS 与硝化和氧化应激有关的促炎蛋白的表达表现出多效性和组织选择性变化,而非脓毒症对照组患者中提取的微粒未观察到此种变化^[23]。MPS 表面上的组织因子是凝血的主要引发剂,其可通过引发弥散性血管内凝血病(disseminated intravascular coagulation, DIC)来促进

脓毒症血栓前状态形成。因此,MPS 可能在脓毒症和脓毒性休克的促发和发展中起关键作用,并极可能诱导脓毒性 AKI。Mezentsev 等^[24]研究发现,感染状态时,外周循环血中能检测到大量 MPS 生成,随着 MPS 对血管内皮作用时间和浓度的增加,内皮细胞表现为增殖率减少和凋亡率增加,从而使血管内皮细胞损伤修复功能下降,血管内皮功能进一步发生损害,从而导致重要脏器诸如心脏、肝脏和肾脏等微循环灌注障碍,甚至发生衰竭。

展 望

总之,目前现代理念已经抛弃了将脓毒症诱导的 AKI 等同于肾血管缺血-再灌注损伤导致急性肾小管坏死的概念。众多研究提示炎症和微血管功能障碍的复杂相互作用参与脓毒症诱导的 AKI。尽管近年来对脓毒症 AKI 病理生理学的认识取得了显著的进步,但离事实仍然存在差距。涉及脓毒症诱导的 AKI 的病理生理机制是多重的并且比先前认识更为复杂。

参 考 文 献

- 1 Song ZJ, Tong CH. The treatment of immune regulation in severe sepsis: from immune inhibitory to immune-enhanced [J]. Chin J Emerg Med, 2014, 23(4): 365-368.
- 2 Izawa J, Kitamura T, Iwami T, et al. Early-phase cumulative hypotension duration and severe-stage progression in oliguric acute kidney injury with and without sepsis: an observational study [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 405.
- 3 Umbro I, Gentile G, Tinti F, et al. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury [J]. J infect, 2016, 72(2): 131-142.
- 4 唐小宇. 脓毒血症急性肾损伤患者行连续性肾脏替代治疗的时机和疗效[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(2): 137-139.
- 5 魏凯, 杨万杰. 脓毒症相关性急性肾损伤流行病学及发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(3): 473-476.
- 6 葛勤敏, 边帆, 潘曙明. 脓毒症急性肾损伤研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(6): 460-463.
- 7 尹路, 邵义明. 脓毒症急性肾损伤诊断标准研究进展[J]. 海南医学, 2015, 26(18): 2731-2733.
- 8 Miranda M, Balarini M, Caixeta D, et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(1): 24-35.
- 9 Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury [J]. Shock, 2014, 41(1): 3-11.
- 10 Morelli A, Passariello M. Hemodynamic coherence in sepsis [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2016, 30(4): 453-463.
- 11 Chen L, Yang S, Zumbun EE. Resveratrol attenuates lipopolysaccha-

- ride-induced acute kidney injury by suppressing inflammation driven by macrophages [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(5):853-864.
- 12 Zhang F, Liu AL, Gao S, et al. Neutrophil Dysfunction in Sepsis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(22):2741-2744.
- 13 Amalakuhan B, Habib SA, Mangat M, et al. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis [J]. *Cytokine*. 2016, 9(88):267-273.
- 14 Iba T, Ito T, Maruyama I, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis[J]. *Blood Rev*, 2016, 30(2):149-155.
- 15 Lenart J. Mitochondria in brain hypoxia[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71(0):118-128.
- 16 Nourbakhsh N, Singh P. Role of renal oxygenation and mitochondrial function in the pathophysiology of acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1-4):149-152.
- 17 Souza AC, Yuen PS, Star RA. Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(6):1100-1108.
- 18 Braune S, Basu S, Kratz K, et al. Strategy for the hemocompatibility testing of microparticles [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 64(3):345-353.
- 19 Vallier L, Cointe S, Lacroix R, et al. Microparticles and fibrinolysis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(2):129-134.
- 20 Wilhelm EN, González-Alonso J, Parris C, et al. Exercise intensity modulates the appearance of circulating microvesicles with proangiogenic potential upon endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(5):1297-1310.
- 21 Lee FY, Lu HI, Chai HT, et al. Circulating microparticles enhanced rat vascular wall remodeling following endothelial denudation[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11):4511-4522.
- 22 Burger D, Erdbrügger U, Burns KD. Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4):915.
- 23 Mastronardi ML, Mostefai HA, Meziani F, et al. Circulating microparticles from septic shock patients exert differential tissue expression of enzymes related to inflammation and oxidative stress[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7):1739-1748.
- 24 杨磊磊, 郑海滨, 曹钰琨, 等. 膜微粒与血管疾病关系的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(6):776-778.
- (2017-03-21 收稿 2017-07-19 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部