

## 指南与共识

## KDIGO 指南解读: 急性肾损伤的诊治

汤晓静, 梅长林

文章编号: 1005-2194(2012)12-0914-04 中图分类号: R692.5 文献标志码: A

**提要:** 急性肾损伤(AKI)是临床常见危重病症,发病率逐年增高,对于AKI的诊断和防治仍存在许多争议。因此,2011年12月国际改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)制定了AKI的指南,强调AKI的早期诊断及治疗、危险因素的控制、肾脏替代治疗方法的应用等。本文重点介绍AKI定义、防治及透析干预方面的内容,并简介相应指南的背景及立论依据。

**关键词:** 急性肾损伤; KDIGO; 诊治指南

**Interpretation of KDIGO guideline for diagnosis and treatment of acute kidney injury.** TANG Xiao-jing, MEI Chang-lin. Department of Nephrology, Kidney Institute of CPLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**Summary:** Acute kidney injury (AKI) has become a common emergency and is featured by an ever-increasing annual incidence rate. Regarding that diagnosis and treatment of AKI have been compelling, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) established a preliminary clinical guideline for managing AKI in December 2011, for integrating the understandings and prevention measures. Early diagnosis and treatment of AKI, control of risk factors and implementation of renal replacement therapy were outlined. This review focused on the definition, prevention and treatment of AKI, including dialysis intervention, and briefly introduced the rationales and theoretical evidences of guideline drafting.

**Keywords:** acute kidney injury; KDIGO; guideline



梅长林,主任医师、教授、博士生导师、三级教授(少将级)。上海第二军医大学附属长征医院肾内科主任兼内科学教研室主任、全军肾脏病研究所所长、上海长征医院肾脏病医院院长。兼任中华医学会肾脏病学分会副主任委员、全军肾脏病分会主任委员等职。担任国家级10种期刊的主编、副主编及常务编委

工作。主编、副主编及参编专著40部,发表论文300余篇。先后承担了国家自然科学基金重点项目、国家科技重大专项课题等23项研究课题。申请专利6项,获国家、军队及上海市重大科技、医疗成果奖等14项。

急性肾损伤(AKI),既往也称为急性肾衰竭(ARF),是临床常见的危重病之一,发病率逐年增高。AKI的诊治水平在近年来有了长足进展,但仍

存在较大争议。

国际改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)于2012年3月发表的AKI指南<sup>[3]</sup>,与KDIGO既往的其他指南类似,共分为引言和方法学、AKI定义、AKI防治、对比剂AKI、AKI治疗的透析干预5个部分。本文重点介绍AKI定义、防治及透析干预方面的内容,并简介相应指南的背景及立论依据。

## 1 定义和风险评估

**1.1 AKI定义和分期** KDIGO指南定义的AKI标准是:48h内血肌酐(Ser)增高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ;或Ser增高至 $\geq$ 基础值的1.5倍,且明确或经推断其发生在之前7d之内;或持续6h尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ,分期标准见表1。

KDIGO指南是在RIFLE和AKIN标准的基础上提出的,仍采用Ser和尿量作为主要标准。KDIGO指南标准最大的改进是:以前的RIFLE和AKIN标准对于Ser $> 353.6 \mu\text{mol/L}$ 的3期患者,采用Ser急性增高 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ ,但没有给出明确的时间间

作者单位:第二军医大学长征医院肾内科 解放军肾脏病研究所,上海200003

通讯作者:梅长林,电子信箱:chlmei1954@126.com

隔。KDIGO指南明确说明患者需符合AKI的定义标准,即48 h内Scr  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  或  $\geq$  基线值的1.5倍。当患者的Scr和尿量符合不同分期时,采纳最高分期。

表1 KDIGO指南关于AKI分期标准

分期	血清肌酐	尿量
1期	基线值的1.5~1.9倍或增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$	$< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续6~12 h
2期	基线值的2.0~2.9倍	$< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ $\geq 12 \text{ h}$
3期	基线值的3.0倍;或血肌酐值增至 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ ;或开始肾脏替代治疗;或 $< 18$ 岁的患者,估算肾小球滤过率(eGFR)下降至 $< 35 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	$< 0.3 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ $\geq 24 \text{ h}$ ;或无尿 $\geq 12 \text{ h}$

尿量用于AKI的诊断并不十分精确,一直以来其临床应用的价值有限。KDIGO指南认为应该个体化评估患者的尿量,如药物、液体平衡以及其他因素的影响。无论如何,尿量的标准可以用作进一步评估的起点,即对于符合尿量标准的患者,应该注意评估患者的AKI风险是否增加。

1.2 急性肾脏疾病(AKD)定义 即使有了明确的AKI定义和分期标准,临床上仍有许多患者的肾脏功能和结构改变可能既不符合AKI也不满足慢性肾脏病(CKD)的定义。因而,在此次的KDIGO指南中提出了AKD的概念(见表2)。

表2 KDIGO指南关于AKI、CKD和AKD定义

	功能标准	结构标准
AKI	7 d内Scr增高50%或2 d内Scr增高 $26.5 \mu\text{mol/L}$ 或少尿	无标准
CKD	GFR $< 60 \text{ mL}/\text{min}$ 持续 $> 3$ 个月	肾脏损伤持续 $> 3$ 个月
AKD	AKI或GFR $< 60 \text{ mL}/\text{min}$ 或GFR减少 $\geq 35\%$ 或Scr增加 $> 50\%$ 持续 $< 3$ 个月	肾脏损伤持续 $< 3$ 个月
NKD	GFR $\geq 60 \text{ mL}/\text{min}$ 稳定的Scr	无损伤

1.3 风险评估 在诊断和分期AKI后,应尽可能判断AKI的原因。造成AKI的病因有很多,包括脓毒血症、危重症、循环性休克、烧伤、外伤、心脏手术、非心脏大手术、肾毒性药物、造影剂、毒物等。不同人接触这些因素后发生AKI的可能性各异,主要是由于不同人群的易感性不同。因此,应该根据患者的易感性和暴露因素进行AKI风险分层,对于风险

增高的患者监测Scr和尿量以明确有无AKI。易感性因素包括:脱水或容量不足、老年人、女性、黑人、CKD、慢性疾病(心、肺、肝)、糖尿病、癌症、贫血等。监测频率和间隔时间根据患者的风险和临床病程个体化决定。总的原则是,高危患者应该至少每天监测Scr。危重症患者应该监测尿量,可以使用导尿管来监测,但需要考虑感染的可能性。AKI缓解、新发或既往CKD恶化者3个月后都需要再次评估。

AKI临床评估包括详细的病史和体格检查。用药史应该包括非处方药、中药或毒品。个人史应该包括疫水接触史以及寄生虫接触史。体格检查包括液体状态评估、急性和慢性心衰症状、感染和脓毒血症的体征。实验室检查包括Scr、血尿素氮、血常规,尿液分析和镜检有助于判断AKI的基础病因。影像学检查,尤其是超声对于评估AKI患者非常重要。

## 2 AKI的防治

2.1 补液支持治疗方法和血流动力学监测 AKI患者应尽可能保持血流动力学稳定,纠正容量不足,这样有利于减少肾脏损伤的进一步进展,促进肾功能恢复。生理盐水和白蛋白液体评估(SAFE)研究显示,在重症监护病房(ICU)患者中,使用生理盐水或白蛋白对于患者的肾脏预后、是否需要肾脏替代治疗(RRT)和RRT持续时间差异无统计学意义。KDIGO指南建议对于存在AKI风险或已经发生AKI的患者,在没有失血性休克的证据时,使用等张晶体液而不是胶体(白蛋白或淀粉类液体)作为扩张血管内容量的起始治疗。当然,对于一些需要大量液体才能达到容量复苏的患者,或某些特殊患者如出现自发性细菌性腹膜炎的肝硬化患者或烧伤患者,可以适当使用一些胶体液。对存在AKI风险或已经发生AKI的血管源性休克的患者,在补液同时可以联合使用升血压药物。临床上常用的升压药物包括多巴胺、去甲肾上腺素或特里加压素等,目前没有临床证据能够说明哪种血管活性药物更佳。但是,恰当的使用血管活性药物能够改善容量复苏的血管动力性休克患者的肾脏灌注。

对围手术期或败血症休克的患者,依循治疗方案调控血流动力学与氧和参数,以预防AKI的发生或恶化。2001年,Rivers等首先提出了早期目标指导治疗(EGDT)的液体补充方案,在败血症休克的患者中给予EGDT,预先设定治疗目标,能够预防脏器衰竭,改善败血症休克患者的预后。治疗目标为:

(1) 平均动脉压  $\geq 65$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); (2) 中心动脉压 8 ~ 12 mmHg; (3) 血乳酸改善; (4) 中心静脉氧饱和度  $> 70\%$ ; (5) 尿量  $\geq 0.5$  mL/(kg · h)。

2.2 血糖控制和营养支持 多中心研究汇总分析, 未能证实严格血糖治疗对肾功能有益, 反而可能增加低血糖风险。因此, 综合其利弊, KDIGO 工作组建议危重症患者使用胰岛素控制严重高血糖, 但为了避免出现严重低血糖的危险, 推荐血糖控制目标为 6.11 ~ 8.27 mmol/L。

研究显示, 126 ~ 168 kJ/(kg · d) 的能量摄入并不能提供更多的正氮平衡, 反而与高血糖和高甘油三酯血症以及更多的液体正平衡相关。因此, 工作组建议, AKI 患者能量摄入应达到 84 ~ 126 kJ/(kg · d) 相当于 100% ~ 130% 的静息能量消耗。其中碳水化合物量为 3 ~ 5 g/(kg · d), 脂肪为 0.8 ~ 1.0 g/(kg · d)。

炎症、应激和酸中毒导致的蛋白质高分解代谢在危重症患者中十分常见。目前 AKI 患者的理想蛋白质摄入量仍不清楚。但是 AKI 患者存在营养不良的高风险, 由于营养不良与危重症患者病死率增加相关, 营养管理的目标应该是提供充足的蛋白质以保持代谢平衡。因此, 对于 AKI 患者, 不能为了避免尿素氮升高而过度限制蛋白质摄入量。KDIGO 指南建议非高分解、不需要透析的 AKI 患者摄入蛋白质 0.8 ~ 1.0 g/(kg · d), 发生 AKI 并行 RRT 的患者为 1.0 ~ 1.5 g/(kg · d)。每升持续性肾脏替代治疗 (CRRT) 的滤过液中含有约 0.2 g 氨基酸, 每天丢失量达到 10 ~ 15 g 氨基酸。因此, 进行 CRRT 患者的营养治疗应该包括其丢失量, 建议蛋白质质量最大给予 1.7 g/(kg · d)。

胃肠道提供营养能够保持肠道完整性, 减少肠萎缩, 减少细菌和内毒素易位。AKI 是胃肠道出血的主要危险因素。肠内营养能够对应激性溃疡或出血起到预防作用。临床研究也显示, 肠内营养与生存率提高相关。因此, 工作组建议优先使用胃肠方式对 AKI 患者提供营养。

2.3 利尿剂的使用 目前几乎没有证据支持利尿剂对防治 AKI 有益。使用呋塞米对于预防心脏手术后 AKI 无效, 还增加对比剂相关的 AKI 风险。对于住院病死率、RRT 风险、透析时间以及出现持续性少尿的患者比例差异无统计学意义。流行病学调查提示, 使用袢利尿剂增加危重症 AKI 患者病死率。因此, KDIGO 指南推荐不要使用利尿剂来预防

AKI。

2.4 其他药物 (1) 血管舒张剂: 由于缺乏足够的证据显示血管舒张剂对防治 AKI 存在益处, 为了避免血管舒张剂对于高危患者可能出现的低血压和其他害处, KDIGO 指南不推荐使用多巴胺、非诺多巴以及心房利钠肽 (ANP) 等血管舒张剂来防治 AKI。(2) 生长因子: 目前的 3 项有关重组人胰岛素样生长因子 (rhIGF-1) 的随机对照研究均显示为阴性结果, 考虑到生长因子可能的副反应及昂贵费用, 不推荐使用。(3) 腺苷受体拮抗剂: 目前只有在围产期缺氧的研究中显示, 茶碱 (非选择性腺苷受体拮抗剂) 能够显著改善新生儿第 1 周的肾功能, 但是对于肾功能的完全恢复以及患者的生存率没有显示出益处。基于以上证据, KDIGO 指南建议可以给予因围产期重度缺氧而处于 AKI 高风险的新生儿单剂量茶碱。

2.5 肾毒性药物的使用 (1) 氨基糖苷类药物: 建议不要使用氨基糖苷类药物治疗感染, 除非没有其他可替代的、合适的、相对肾毒性更小的药物。氨基糖苷类药物应该只能用于治疗重症感染, 使用时间尽可能短。数天或数周内反复使用氨基糖苷类药物可能导致肾间质和肾小管上皮细胞内药物蓄积。老年人 ( $> 65$  岁)、既往存在肾功能异常、伴有血管内容量不足以及存在血流动力学快速改变的败血症患者使用氨基糖苷类药物肾毒性风险更大。其他危险因素包括糖尿病、合并使用其他肾毒性药物、延长使用、血药浓度过高或短时间内反复使用。建议稳定状态、正常肾功能患者, 氨基糖苷类药物治疗采用每日单次剂量, 而不是每日多次剂量的治疗方式。但应该避免弹丸式推注药物, 给药时间应该达到 60 min 以上以避免一些不良反应。对每日多次剂量给予氨基糖苷类药物超过 24 h 的患者以及每日单次剂量给予氨基糖苷类药物超过 48 h 的患者, 进行血药浓度监测。峰浓度应该保证至少大于最小抑菌浓度的 10 倍。谷浓度应测不出, 在用药 18 ~ 24 h 后检测。(2) 两性霉素 B: 两性霉素 B 的肾毒性与多种机制相关, 包括缺血损伤、肾小管和肾小球的直接细胞毒性。当与某些药物联用时, 其毒性反应更为常见, 如环孢素 A、氨基糖苷类、化疗药物等。一系列动物实验及临床试验均证实了两性霉素 B 脂质体的安全性和有效性。虽然脂质体价格昂贵, 抗真菌的有效性较传统制剂差 (需要使用传统制剂剂量的 2 ~ 3 倍)。但是, 现存的证据显示, 脂质体总体的风险效益比和性价比与传统制剂相当。因此,

工作组推荐使用两性霉素 B 脂质体以减少肾毒性风险。避免两性霉素 B 肾毒性的其他方法是使用其他抗真菌药物,如唑类和棘白菌素类抗真菌药物。已有足够证据证实唑类和棘白菌素类的肾毒性较传统制剂的两性霉素 B 低。但目前仍没有足够证据显示两性霉素 B 脂质体与唑类和棘白菌素类的肾毒性风险是否存在差异。

### 3 AKI 的透析干预

3.1 肾脏替代治疗(RRT)的时机 目前没有随机对照研究明确 RRT 开始的时机,已达成共识的观点是伴有严重高钾血症、严重酸中毒、肺水肿和尿毒症并发症的患者应该行急诊透析治疗。但是,KDIGO 指南同时指出不要仅用尿素氮和肌酐的阈值来决定是否开始 RRT,而需要考虑更广泛的临床背景,如是否存在可以通过 RRT 改善的疾病状态,以及实验室检查的变化趋势。

3.2 停止 RRT 的标准 当不再需要 RRT 时即可停止,如内在肾脏功能已恢复至足够满足患者需要,或 RRT 不再与治疗目标相符。停止 RRT 的过程可能是简单的暂停,也可能是 RRT 方式、频率、疗程的变化,如从持续肾脏替代治疗(CRRT)改为间断血液透析(IHD)。目前 RRT 的调整方式千差万别,没有证据能够指导我们应该如何调整 RRT。利尿剂可能能够改善 RRT 后的尿量,但目前的证据显示其对于减少 RRT 或促进肾功能恢复没有明显益处。因此,建议不要使用利尿剂来帮助肾功能恢复,或用以缩短 RRT。

3.3 抗凝方法 根据抗凝药物对患者的潜在风险和益处决定 RRT 的抗凝药物使用。对于没有高出血风险,或凝血功能受损,并且还未使用有效的全身抗凝的间断 RRT 患者,建议使用普通肝素或低分子肝素;CRRT 使用局部枸橼酸盐抗凝,有枸橼酸盐抗凝禁忌证时,使用普通肝素或低分子肝素。

在 CRRT 中进行的关于肝素和枸橼酸盐的 RCT 研究显示,枸橼酸盐组出血率较低,而近期一项大型的随机对照试验显示,枸橼酸盐在减少出血风险的同时,还有改善肾功能和住院生存率的作用。枸橼酸盐抗凝的主要禁忌证是严重肝功能受损或伴有肌肉灌注的休克患者。限制枸橼酸盐在日常临床工作中使用的另一个原因是其操作的复杂性以及出现代谢并发症的风险。因此,工作组推荐对于没有休克或严重肝衰竭的患者,并有枸橼酸盐抗凝操作规范的中心,在 CRRT 期间使用枸橼酸盐抗凝。

对于有高出血风险且未使用抗凝剂的患者,在 CRRT 期间避免局部肝素化。如没有枸橼酸盐禁忌证,可以使用局部枸橼酸盐抗凝。

3.4 RRT 的方式 持续性和间断性 RRT 只能作为 AKI 患者治疗的补充手段。由于 CRRT 液体清除缓慢持续,血流动力学耐受性更好,对于血流动力学不稳定、伴有急性脑损伤,或其他病因引起颅内压增高或广泛脑水肿的 AKI 患者,建议使用 CRRT。一旦血流动力学达到稳定状态,CRRT 可以转换为标准的 IHD。

3.5 RRT 的剂量 每次 RRT 治疗前应该制定剂量处方,并且经常评价实际的治疗剂量以调整处方。治疗目标是为了满足患者需要的电解质、酸碱、溶质和液体平衡。推荐 AKI 患者进行间断或延长 RRT 时,每周 Kt/V 达到 3.9。行 CRRT 时,推荐超滤量 20~25 mL/(kg·h)。近期两项大型多中心研究的证据均显示,在 AKI 患者中 CRRT 剂量增加至 20~25 mL/(kg·h) 以上没有益处。但在临床实际操作中,为了达到 20~25 mL/(kg·h) 的实际剂量,通常需要给予 25~30 mL/(kg·h) 的处方剂量,并且应尽量减少各种原因导致的 CRRT 中断。

AKI 的防治仍然是一个严峻的课题。KDIGO 虽然已经制定了 AKI 的指南初稿,对于 AKI 的诊治有一定的指导作用,解决了 AKI 救治中的许多临床实际问题。但纵观全文,关于 AKI 的治疗主要是支持性的,包括恰当的液体控制、营养支持及 RRT 等,仍缺乏有效的早期诊断方法或预警系统,在 AKI 的防治上仍缺少许多循证医学的支持。指南仅仅是实践及研究的总结,在应用过程中还需要考虑我国实际国情参照使用,是否适合中国 AKI 患者还需要大量临床研究来证实。

### 参考文献

- [1] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204–212.
- [2] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl): 1–138.

2012-08-22 收稿 本文编辑: 颜廷梅