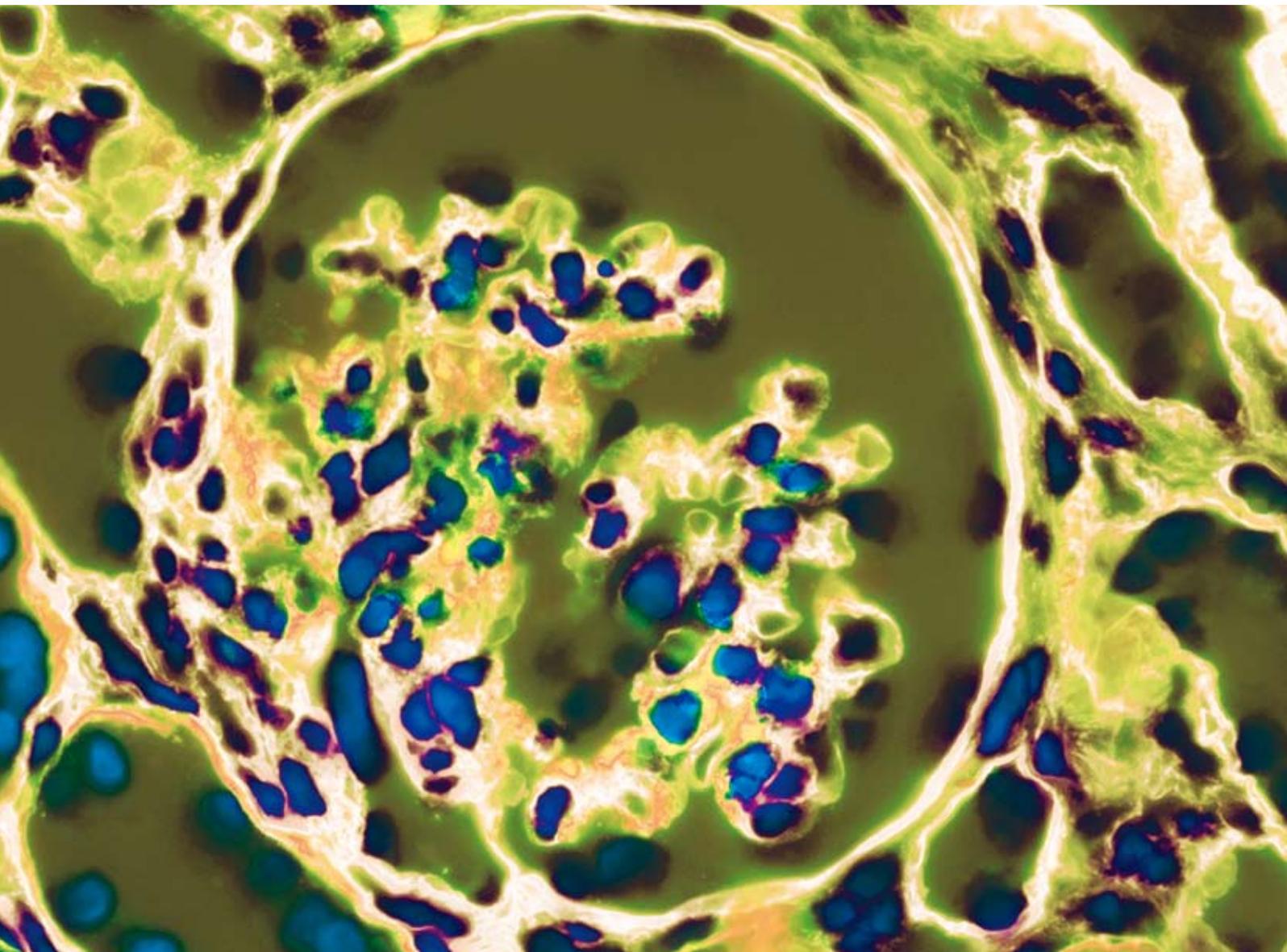


nature REVIEWS

June 2014 volume 2 no. 2
www.nature.com/reviews

中文版

NEPHROLOGY



中文版 主 编 陈 楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

责任编辑 侯凡凡 (广州南方医科大学南方医院)

副 主 编 侯凡凡 (广州南方医科大学南方医院)

编 辑 陈江华 (杭州浙江大学医学院附属第一医院)

刘必成 (南京东南大学附属中大医院)

王伟铭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

赵明辉 (北京大学第一医院) 梅长林 (上海长征医院)

郝传明 (上海复旦大学华山医院)

倪兆慧 (上海交通大学医学院附属仁济医院)

An official publication of



Editorial

CHIEF EDITOR Susan Allison, PhD

Tel: +44 (0)20 7843 4781;
nrneph@nature.com

SENIOR EDITOR Rebecca Kelsey

ASSOCIATE EDITOR Helene Myrvang, PhD

LOCUM ASSOCIATE EDITOR Ellen Carney, PhD

CROSS-JOURNAL ASSOCIATE EDITORS
Bryony Jones, PhD; Tim Geach, PhD

ASSISTANT EDITOR Ellen Bible, PhD

EDITORIAL SUPPORT MANAGER
Caroline Barranco

EDITORIAL ASSISTANT Rachel Fellows

Advisory Board

George Bakris ISN member
The University of Chicago, Pritzker School of
Medicine, USA

Joanne Bargman ISN member
University Health Network, Canada

Rashad Barsoum ISN member
Cairo Kidney Center, Egypt

Rinaldo Bellomo
Monash University, Australia

Daniel Bichet ISN member
Sacré-Coeur Hospital Research Center, Canada

David Bushinsky ISN member
University of Rochester Medical Center, USA

Gabriel Danovitch ISN member
University of California, Los Angeles, USA

John Feehally ISN President
Leicester General Hospital, UK

Jürgen Floege ISN member
RWTH Aachen, Germany

Agnes Fogo ISN Council
Vanderbilt University Medical Center, USA

Jean Pierre Grünfeld ISN member
Necker Hospital, France

Enyu Imai ISN member
Nagoya University Graduate School of Medicine,
Japan

Vivekanand Jha ISN Executive Committee
Postgraduate Institute of Medical Education
and Research, India

Richard Johnson ISN member

University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Bruce Kaplan ISN member
University of Arizona School of Medicine, USA

Kar Neng Lai ISN member
Queen Mary Hospital, Hong Kong

Moshe Levi ISN member
University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Adeera Levin ISN Secretary General
University of British Columbia, Canada

Nathan Levin ISN member
Renal Research Institute, USA

Philip Li ISN member
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

Zhi-Hong Liu ISN Council
Nanjing University School of Medicine, China

Robert Mak ISN member
University of California, San Diego, USA

Toshio Miyata ISN Executive Committee
Tohoku University Graduate School of Medicine,
Japan

Bruce Molitoris
Indiana University School of Medicine, USA

Saraladevi Naicker ISN Council
University of Witwatersrand Medical School,
South Africa

Robert Reilly
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas, USA

Giuseppe Remuzzi ISN President Elect
Mario Negri Institute for Pharmacological
Research, Italy

Miguel Riella ISN member
Catholic University of Paraná, Brazil

Eberhard Ritz Former ISN President
University of Heidelberg, Germany

Bernardo Rodríguez-Iturbe Former ISN President
Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela

Claudio Ronco ISN member
St Bortolo Hospital, Italy

Pierre Ronco ISN member
Tenon Hospital, France

Franz Schaefer ISN member
Heidelberg University Center for Pediatrics and
Adolescent Medicine, Germany

Peter Stenvinkel ISN Council
Karolinska University Hospital at Huddinge,
Sweden

Terry Strom ISN member
Beth Israel Deaconess Medical Center, USA

Raymond Vanholder ISN member
University Hospital Ghent, Belgium

Carsten Wagner ISN member
Institute of Physiology and Zurich Center for
Human Integrative Physiology, Switzerland

Jan Weening Former ISN President
Tergooi Hospital, The Netherlands

Production

PRODUCTION EDITOR

Jenna Johnston

MANAGING PRODUCTION EDITOR

Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER

Kelly Hopkins

ART EDITOR

Laura Marshall

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-chief : Nan Chen, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine
Issue editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Jiaotong University School of Medicine
Associate editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Jiaotong University School of Medicine
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Minghui Zhao, Beijing Peking University First Hospital
Editor : Jianghua Chen, The First Affiliated Hospital, Hangzhou Zhejiang University
Chuanming Hao, Huashan Hospital, Shanghai Fudan University
Bicheng Liu, Zhongda Hospital, Nanjing Southeast University
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Weiming Wang, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

经自然学科亚太分会授权重印
ISSN 2187-5820
著期登字: 2013-088882/R
世界图书出版上海有限公司

COPYRIGHT © 2014 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: Nature Reviews Nephrology (ISSN 1759-5061 [print]; 1759-507X [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Nephrol.* vol, xxx - xxx (year) [doi:10.1038/nrnephxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 “肾脏周”中具有高影响度的学术会议
High-impact session from kidney week
- 2 肾结石患者发生心血管事件的风险增加
Higher risk of cardiovascular events
- 3 了解慢性肾病患者中的压力反射功能障碍
Understanding baroreflex dysfunction in chronic kidney disease

NEWS & VIEWS

- 4 肾脏疾病筛查——失去的机会
Screening for kidney disease—a lost opportunity
- 6 短期他汀类药物治疗可预防造影剂诱导的AKI
Short-term statin therapy for prevention of contrast-induced AKI
- 8 早期提前干预措施可能会减少AVF通路丢失
Early pre-emptive intervention might reduce AVF access loss
- 10 慢性肾脏疾病和人口老龄化
Chronic kidney disease and the ageing population
- 12 实践中的血液透析导管治疗
Haemodialysis catheter care in practice

REVIEWS

- 14 ANCA相关性血管炎的治疗
Treatment of ANCA-associated vasculitis
- 28 液体管理预防和缓解急性肾损伤
Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury
- 40 老年CKD患者——透析治疗和血管通路的难题
Elderly patients with CKD—dilemmas in dialysis therapy and vascular access

YEAR IN REVIEW

- 48 降低心血管疾病风险——曙光在即
Reducing cardiovascular risk—light at the end of the tunnel
- 50 AKI生物标记物方面的突破——最新进展
Breaking barriers for biomarkers in AKI—progress at last



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

**Nature Reviews has expanded into the clinical sciences.
Eight new clinical titles complement the existing seven
titles in the life sciences.**

In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

**For more information visit:
www.nature.com/reviews**

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

临床试验

“肾脏周”中具有高影响度的学术会议

High-impact session from kidney week

Nature Reviews Nephrology **10**, 1 (2014); 在线发表于2013年11月26日; doi:10.1038/nrneph.2013.236

在今年的“肾脏周”中我们精选了7项影响度很高的临床试验，这些研究都因精心的设计和实施获得了广泛认可。其中三项研究报告同时发表在《新英格兰医学杂志》。虽然篇幅有限，本文还力求对会议概况进行综述。

Amit Garg介绍了CORONARY研究。在随机临床试验中，从未获得证据说明降低急性肾脏损伤（AKI）的风险可改善肾脏的远期预后。本项试验旨在探讨这一问题，研究对象为2,932例随机分配接受冠状动脉旁路移植术的患者（分别采用非体外循环型冠状动脉旁路移植术或体外循环型冠状动脉旁路移植术）。

与预期结果一致，与体外循环相比，非体外循环治疗可显著降低AKI的风险（17.5% vs. 20.8%）；然而，手术后1年，两组患者的肾功能无显著差异。虽然这个结果令人失望，但是研究表明，轻度急性肾损伤可能不会对肾功能产生长期影响，因此对在临床试验中将AKI作为标记物提出了质疑。

Glenn Chertow汇报了BEACON临床试验的结果。在此项试验中，II型糖尿病（T2DM）患者和慢性肾脏疾病4期患者被随机分为两组，分别服用bardoxolone methyl或安慰剂。由于在干预组中发生了更高比例的心血管事件，在安全委员会的建议下提前终止了此项试验。我们应从此项研究中吸取怎样的教训？Chertow建议，在临床试验的早期阶段我们应该更加谨慎。对于研究人员和患者而言，虽然附加的随诊可能加重工作负担，但是我们有责任照顾好参加临床试验的患者。也就是说，我们必须进行严格的研究，同时避免

批准本不该应用于一般人群的药物。

Linda Fried汇报的VA NEPHRON-D试验的结果也为阴性。在该研究中共分配1,448名II型糖尿病和糖尿病肾病患者服用氯沙坦。在该项研究的第二阶段，患者被随机分为两组：分别接受赖诺普利治疗和安慰剂治疗。研究再一次因为安全问题而被提前终止。联合治疗对本组患者无益；同时提出了问题：对肾素-血管紧张素-醛固酮系统进行双重抑制是否无效？

第四项研究是在接受维持性血液透析并且超声心动图显示左心室肥厚及高血压的患者中比较血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂（赖诺普利）为基础的和 β -受体阻滞剂（阿替洛尔）为基础的降压治疗的安全性及疗效。虽然两组患者血压均有所改善，但是两种治疗方法之间无明显差异。此外，这是第三项出于安全原因而被终止的研究。尽管研究提前终止，但是作者得出结论，在减少心血管疾病发生率和全因住院率方面，阿替洛尔为基础的降压治疗可能优于赖诺普利为基础的治疗。

Stephen Ash汇报了一项II期临床试验的结果。该试验对ZS-9，一种专门与多余钾离子结合的选择性阳离子交换药物，进行了评估。该药耐受性良好，并可以满足降低血钾的主要疗效终点。III期临床试验已开始。

ACCESS试验是另一项获得阴性结果的III期研究，此项研究评估了阿巴西普联合小剂量环磷酰胺治疗狼疮性肾炎患者的疗效。虽然增加阿巴西普（abatacept）之后患者的完全缓解率没有明显改善，但是小剂量环磷酰胺已被证明在不同种族的狼疮性肾炎人群中均可获得疗效。

最后，Afshin Parsa汇报了两项研究（AASK和CRIC研究）。这两项研究的结果明确：与白人患者相比，基因APOL1变异的黑人患者终末期肾病发生率更高。这种关联与患者有无糖尿病无关。

综上所述，虽然大多数研究获得了阴性结果，但是对这些结果进行仔细评估将有助于未来研究的设计以及肾脏疾病领域的转化研究。未来的试验将基于这些结果，并且应该鼓励作者公布这些阴性结果的细节。

Rebecca Kirk

原文：Garg, A. X. *et al.* Acute kidney injury from off-pump or on-pump coronary bypass grafting and kidney function one year later [abstract HI-OR01]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1059A (2013) | de Zeeuw, D. *et al.* Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa1306033 | Fried, L. F. *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa1303154 | Agarwal, R. *et al.* Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril (HDPAL): a randomized controlled trial [abstract HI-OR04]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1059A (2013) | Ash, S. R. *et al.* Safety and efficacy of ZS9, a novel selective cation trap, for treatment of hyperkalemia in CKD patients [abstract HI-OR05]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1060A (2013) | Rovin, B. *et al.* Treatment of lupus nephritis with abatacept plus low-dose pulse cyclophosphamide: the results of the ACCESS trial [abstract HI-OR06]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1060A (2013) | Parsa, A. *et al.* APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa1310345

肾结石

肾结石患者发生心血管事件的风险增加

Higher risk of cardiovascular events

Nature Reviews Nephrology **10**, 65 (2014); 在线发表于2013年12月24日; doi:10.1038/nrneph.2013.278

加拿大亚伯达大学的Todd Alexander及其同事一项最新的研究结果表明，患有一个及以上肾结石的患者罹患心血管事件的风险增加。

肾结石与心血管危险因素的联系如高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病等已得到公认。但是，能够证实肾结石与特定心血管事件有关的证据却十分有限，且不同的研究还得出相互矛盾的结果。研究者使用Alberta肾脏病网络数据库，将3,195,452名年龄大于18岁的患者纳入研究（平均随访期为11年），终末期肾病被

排除，因这些病人心血管病的危险增加。按临床医生需求以及医院数据管理要求的有效算法，研究肾结石的发生率及心血管事件转归。

总体来说，25,532 (0.8%) 名患者以及91,465 (3%) 名患者在随访期间至少患有一个肾结石或者发生一次心血管事件。与无肾结石患者相比，有一个以上肾结石的患者发生心肌梗塞（主要终点）的风险显著增加，甚至在对心血管事件及其它混杂危险因素进行校正后也如此 (HR 1.40)。肾结石还与心脏血管再通术 (HR 1.63) 以及卒中 (HR

1.26) 风险增加有关。

结果显示，肾结石是心血管事件的一个诱发因素。作者推测导致肾结石的潜在病理生理学机制——主要是钙沉积——可能也会导致冠状动脉及颅内动脉钙化，从而解释了肾结石患者心血管事件和卒中风险增加的原因。

David Holmes

原文: Alexander, R. T. *et al.* Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.2215/CJN.04960513

高血压

了解慢性肾病患者中的压力反射功能障碍

Understanding baroreflex dysfunction in chronic kidney disease

Nature Reviews Nephrology **10**, 124 (2014); 在线发表于2014年1月21日; doi:10.1038/nrneph.2014.4

由于存在植物神经功能紊乱，慢性肾病（CKD）患者发生心血管死亡的风险较高。然而，这种功能紊乱的确切发病机制尚不完全明了。在对Lewis多囊肾（LPK）大鼠进行的研究表明，主动脉弓压力反射功能障碍和血管重塑参与了病理过程。

LPK大鼠是一种常染色体隐性遗传多囊肾病动物模型，Jacqueline Phillips和她的研究小组使用此模型在药物调控血压（新福林升压或硝普钠降压）后，对大鼠的血压、心率、主动脉减压神经活性和肾交感神经活动变化进行了研究，并与年龄匹配的Lewis大鼠对照组进行了比较。Phillips解释：“我们之前的研究已证明在CKD动物模型中存在心率的压力反射控制障碍，本研究希望确定肾交感神经是否也存在类似的活性障碍且与肾功能降低和血压升高程度平行，此障碍发生在压力反射弧内。”

文献记载，与对照组相比，年轻LPK大鼠（年龄在7-8周）以及成年LPK大鼠（年龄

在12-13周）均表现出肾脏交感神经活性增加。Phillips认为，“考虑到目前临床上对在CKD患者中使用肾脏神经阻断术治疗高血压的兴趣，此项发现极具临床意义。”

“我们还发现，在CKD患者的自然病程中，压力反射会出现暂时性功能下降；在疾病早期，这种表现是因为压力反射弧传入神经异常导致，但是在成年大鼠中逐渐发展为中枢处理功能降低。”只有在中枢和传入神经同时受损的情况，才会表现为明显的压力反射功能异常。这些结果证实，CKD患者的压力反射信号通路确实存在缺陷，且是一个进行性病理过程。

研究人员还检测了未成年及成年动物中主动脉弓的组织学变化。可能并不出人意料，两组不同年龄段的LPK大鼠的主动脉弓都表现出血管壁增厚、弹性蛋白成分减少，弹性层断裂增多，提示CKD的血管系统重构。这些特征随着年龄增加而不断进展，并且与压力感受器传入功能降低有关。“从临床角度来看，这些发现十分重

要；因为器官肥大和血管钙化是CKD患者的突出特点，”Phillips解释道，“我们的研究说明，限制血管重构的早期干预措施可能会减轻植物神经功能障碍，因而能够降低CKD患者的心血管风险。”

总之，这些机制性发现指出了一种可能的治疗策略。具体而言，尽管可能存在高血压或肾功能衰竭引起的血管病变，但是保存反射的中枢部分可能会维持压力感受器功能。“我们也希望研究目前控制血压的方法是否能够以及如何能够改善CKD患者的交感神经和心率压力反射功能。”

Phillips总结道。

Mina Razzak

原文：Salman, I. M. *et al.* Differential contribution of afferent and central pathways to the development of baroreflex dysfunction in chronic kidney disease. *Hypertension* doi:10.1161/hypertensionaha.113.02110

筛查

肾脏疾病筛查——失去的机会

Screening for kidney disease—a lost opportunity

Bruce A. Molitoris

ACP发布了在有限数据或无数据情况下，对肾脏疾病患者进行筛查的“较弱”的指南，对于未诊断或进展性肾脏疾病患者，这个指南是有害的。由于肾脏病医生未参与制定这些指南，所有保健医生对于肾脏疾病的筛查又应了解多少呢？

Molitoris, B. A. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 6–8 (2014); 在线发表于2013年12月3日; doi:10.1038/nrneph.2013.258

美国医师学院（ACP）是一个长期致力于制定临床指南来帮助临床实践和政策制定的组织。ACP已经发布了指南，推荐在无症状或无危险因素的成人中不应为肾脏疾病进行筛查¹。ACP指南包括4个推荐（框1），美国肾脏病协会（ASN）对其中两个推荐可能产生的不良影响提出了质疑²。

新指南的推荐3和推荐4基于合理数据制定，反映了目前肾脏病科的临床实践，并已经被广泛接受，因此ACP将其归为“强”推荐级别。然而，ASN对推荐1和推荐2表示了强烈反对：如果被广泛应用，这些推荐将延缓对许多肾脏病患者的治疗，并会降低这些患者的生活质量，特别是对那些尚未诊断的患者²。他们认为，推荐1和推荐2的临床证据“质量较低”，ACP也关注到ASN提出的质疑，并将这些推荐归类为“弱”推荐级别。

虽然ACP认为，糖尿病、高血压和心血管疾病是慢性肾病（CKD）进展的主要危险因素，但在制定推荐1时，哪些CKD危险因素应该被列入并未确定。

“虽然已经知道CKD有多种危险因素（如：糖尿病、高血压和心血管疾病），但是ACP发现，目前的证据不足以评价在有CKD风险因素的无症状成人患者中对CKD进行筛查的利弊”¹。我相信，ACP应该已经对不断进展的肾脏疾病高危患者不进行筛查的利弊进行了分析，例如心血管疾病进展增加10倍以及可致透析或移植的终末期肾病（ESRD）。此外，ACP也没有

框1 ACP推荐¹

推荐1：ACP不推荐在没有慢性肾脏疾病危险因素的无症状成人中对慢性肾脏疾病进行筛查。（等级：弱推荐、低质量证据）

推荐2：ACP不推荐在有或无糖尿病、目前使用ACE抑制剂或ARB治疗的成人中对蛋白尿进行检测。（等级：弱推荐、低质量证据）

推荐3：ACP推荐临床医生使用ACE抑制剂（中等质量证据）或ARB（高质量证据）对高血压和1–3期慢性肾脏疾病患者进行药物治疗。（等级：强推荐）

推荐4：ACP推荐临床医生使用他汀类药物治疗1–3期慢性肾脏病患者中的低密度脂蛋白增加。（等级：强推荐、中等质量证据）

缩略词：ACE：血管紧张素转换酶；ACP：美国医师学院；ARB：血管紧张素II受体阻断剂。授权转载自美国医师学院© Qaseem, A. *et al. Ann. Intern. Med.* <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726>.

明确说明是否应包括其他风险因素来确认需要筛查的患者，并且在入选之前的定量表型特点风险分析中，这些风险因素的范围或严重程度都没法定量。例如，肥胖和年龄是已知的风险因素，但ACP未能解释哪种程度的BMI或年龄的个体需要接受肾脏疾病筛查。

指南中未提及发生CKD的许多危险因素：如阳性家族史、复发性尿路感染、反复暴露于潜在肾毒性物质（如：非甾体抗炎药物、造影剂、一些抗生素、一些中药或有害的职业）。肾脏病医生认为，对于存在可导致1-3期CKD的任何类型肾脏疾病患者，这些因素都特别重要，因为CKD能增加急性肾损伤（AKI）的风险，住院患者中有23%会出现AKI³，而且AKI能加速CKD进展至ESRD的过程。为了将这种风险降至最低，已经制订了具体的指南来帮助

CKD患者预防AKI的发生，但预防的前提是患者已经被正式确诊为CKD。

疾病控制和预防中心（CDC）估计，年龄>20岁的美国高血压患者20%以上存在CKD⁴。事实上，在充血性心衰患者中出现的心脏与肾脏之间相互作用可导致最近命名的心肾综合征。此外，糖尿病是导致需要透析或移植治疗措施的ESRD患者的主要病因。这些治疗方法非常昂贵，每年用于CKD和ESRD的治疗费用高达770亿美元⁵。早期检测、限制使AKI增高的风险以及通过饮食及各种治疗措施以延缓肾脏疾病的进展，可以降低整体治疗费用。此外，CKD和ESRD给患者带来痛苦、合并症和残疾使生命年缩短（DALY），也常与糖尿病和心血管疾病有关⁶。WHO认为，肾脏疾病并不是导致患者死亡的主要原因，然而，对心血管疾病或糖尿病患者来说，合

并肾脏疾病可显著缩短寿命，加速血管疾病（包括脑血管疾病）、心肌梗死和外周血管疾病的进展。对CKD进行筛查因而是非常重要的。

在推荐2中，ACP不认为许多CKD或其相关疾病（如：糖尿病）患者的蛋白尿有可能存在继发性原因。这点值得关注，因为糖尿病的发病率在普通人群中较高，这可能会掩盖导致蛋白尿的其他病因。如果遵从该指南，对有或无糖尿病、目前服用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻断剂（ARB）治疗的患者不对蛋白尿进行筛查，保健医生将无法发现继发性肾脏疾病导致的蛋白尿，未予治疗。ACP还提示，对于使用ACE抑制剂或ARB进行治疗的患者，不管剂量如何、蛋白尿下降或血压控制情况，进行一般监测即可。如果这些药物治疗效果不佳，应该增加剂量，考虑患者依从性和是否存在其它疾病。

ACP也注意到，推荐2的推荐级别也为“弱”，且基于“低质量的数据”。肾脏治疗组织认为，蛋白尿患者是高危人群。因此，ACP的推荐意见，即在使用ACE抑制剂或ARB的患者中不对蛋白尿进行筛查，可能导致随访不充分、肾脏疾病未得到有效治疗而进展，导致更多患者需要透析治疗。

由于指南中未强调这些风险因素，ACP错过了对高危美国人、保健医生和保险人员进行肾脏疾病筛查必要性教育的重要机会。与ACP相反，美国家庭医生学会和美国预防服务工作组（USPSTF）认为，证据不足以评价对无症状成人进行常规筛查的利与弊^{7,8}。USPSTF的最终评价是，目

前缺少支持在无症状成人中进行CKD筛查的证据，也不能确定其利弊⁸。因此，ACP制定的推荐1和2与基于意见提出的风险相反，如同意不需要筛查需特殊推荐。如ASN前述意见，缺少证据并不代表筛查或随后进行干预措施没有效果⁹。

ACP认为，其出版的指南是“循证临床实践指南”，这意味着指南遵循严格的制定程序，基于最高质量的科学证据制定¹⁰。但为什么被ACP确定为推荐级别“弱”且基于“低质量的证据”的两个推荐意见被写入指南之中？普遍关注的是，4个推荐意见被作为一个整体进行实施，结果许多原本可以接受预防措施来阻止肾脏疾病进展的患者将不会被及时发现。

早期检测和早期干预能延缓肾脏疾病的进展，减少发生肾脏衰竭的可能性。我们应该支持所有治疗方法，将肾脏疾病从一种常常到晚期才被发现的隐匿性疾病，变为一种在发现时能够采取措施阻止其进展的疾病。患者出现3期CKD时，他们已经丢失了超过50%的肾功能，在3b期时，患者处于进展为ESRD的临界点。整个医疗界必须尽早行动起来，与患者携手共进，将合并症和疾病进展降至最低水平，因为后两者常到晚期才能被检测出来。

当ACP同意专家的意见，并确认必须对推荐1和推荐2进行修改时，我希望他们能够与ASN和其他肾脏病组织进行合作，共同制定合适的指南，最终改善全球范围的肾脏治疗。

美国，印第安纳州，印第安纳波利斯，R-2 202-C，西核桃街950号，印第安纳大学医学院，内科，肾脏科，邮编：46202。

通讯作者：bmolitor@iu.edu

竞争性利益

作者声明与下列公司有业务往来：FAST BioMedical。详细业务关系请参见在线版论文。

参考文献

1. Qaseem, A., Hopkins, R., Sweet, D. E., Starkey, M. & Shekelle, P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical practice guideline from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726>.
2. American Society of Nephrology. *ASN emphasizes need for early detection of kidney disease, a silent killer* [online], <http://www.newswise.com/articles/asn-emphasizes-need-for-early-detection-of-kidney-disease-a-silent-killer-in-the-u-s> (2013).
3. Susantitaphong, P. et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1482–1493 (2013).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999–2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **56**, 161–165 (2007).
5. United States Renal Data System. *2012 USRDS Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States* [online], <http://www.usrds.org/atlas.aspx> (2012).
6. Murray, C. J. & Lopez, A. D. Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 448–457 (2013).
7. American Academy of Family Clinicians. *Screening chronic kidney disease* [online], <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/kidney-disease.html> (2012).
8. Moyer, V. A. et al. Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* **157**, 567–570 (2012).
9. De Boer, I. H. et al. Screening for chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* **158**, 362–363 (2013).
10. Qaseem, A. et al. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann. Intern. Med.* **153**, 194–199 (2010).

急性肾脏损伤

短期他汀类药物可预防造影剂诱导的AKI

Short-term statin therapy for prevention of contrast-induced AKI

Dimitri P. Mikhailidis 和 Vasilios G. Athyros

近期发表的两项研究显示，对于接受经皮冠状动脉介入治疗的心脏病患者和接受血管造影（无论是否施行介入治疗）的肾脏病患者，在围手术期给予他汀类药物，可预防造影剂诱导的急性肾脏损伤。这些研究支持这些易感患者在注射造影剂之前，常规给予强效他汀类药物。

Mikhailidis, D. P. & Athyros, V. G. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 8–9 (2014); 在线发表于2013年11月12日; doi:10.1038/nrneph.2013.249

造影剂诱导的肾病（CIN）定义为血肌酐较基线水平增高44 $\mu\text{mol/l}$ 或25%。CIN是有创性诊断和/或治疗后的一个常见并发症¹。CIN是住院病人发生肾脏衰竭的重要原因，约占所有病因的11%¹。CIN增加医疗费用、延长住院时间和增加后期死亡率²。虽然目前没有确切的方法预防CIN，但是在注射造影剂之前和注射造影剂后24小时使用等渗生理盐水水化，可能有助于预防²。在CIN高危患者中还推荐术前一日口服N-乙酰半胱氨酸600 mg，每日两次，同时进行肠道外水化²。

近期发表的两项随机临床试验^{3,4}显示，给予他汀类药物能降低CIN的发生率。第一项研究在中国进行，在患有2型糖尿病和轻-中度（主要是2期）慢性肾脏疾病（CKD）患者中研究瑞舒伐他汀预防CIN的疗效³。所有这些患者（ $n=2,998$ ）均接受了冠状动脉或外周动脉血管造影（无论是否施行介入治疗）。患者随机分为瑞舒伐他汀组（ $n=1,498$ ；每天10 mg，治疗5天[术前2天和术后3天]）和对照组（ $n=1,500$ ）³。标准的水化治疗由医生确定。注射造影剂之前，二甲双胍或氨茶碱至少停药2天。与接受标准治疗的患者相比，接受瑞舒伐他汀治疗患者的CIN发病率显著下降（分别为2.3%和3.9%， $P=0.01$ ，优势比[OR]: 0.58, 95% CI 0.38–0.89）。血管造影后的30天内，瑞舒伐他汀组患者心力衰竭加重的比例显著低于对照组（分别为2.6%和4.3%，

$P=0.02$ ）。他汀类药物对心力衰竭的治疗作用，至少部分与其对肾功能保护作用有关，这一点在大型的TNT研究⁵和小型的GREACE研究⁶中已获得证实。

之前一项来自意大利的NAPLES II期临床试验中，研究了暴露造影剂之前24 h内单次给予80 mg阿托伐他汀后CIN的发生率（ $n=202$ ），对照组208名患者未接受他汀类药物治疗⁷。阿托伐他汀组（包括有和没有2型糖尿病的患者和中度CKD3期患者，估算肾小球滤过率[eGFR]为31–60 ml/min/1.73 m²的患者）的CIN发生率（4.5%）较对照组（未接受他汀类药物治疗；17.8%）低（ $P=0.005$ ，OR 0.22，95% CI 0.07–0.69）⁷。

最近发表的第二项随机试验⁴评价了大剂量瑞舒伐他汀是否对急性冠脉综合症（ACS）患者的CIN具有保护作用。在这些患者中发生CIN的风险很大。未接受他汀类药物治疗、无ST段抬高、接受早期经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的连续就诊ACS患者被随机分为瑞舒伐他汀组（入院时给予40 mg，随后每天20 mg； $n=252$ ）和非他汀类药物组（对照组， $n=252$ ）⁴。检查前后，所有患者均接受等渗盐水静脉水化12小时，血管造影前一天至造影当日，口服N-乙酰半胱氨酸（每日两次）。入院后，停止使用任何肾毒性药物（包括二甲双胍和非甾体抗炎药）。他汀类药物组患者的CIN发病率显著低于对照组（分别为6.7%和15.1%， $P=0.003$ ，OR 0.38，95%

CI 0.20–0.71）。他汀类药物组造影后心血管和肾脏不良事件发生率（包括死亡、透析、心肌梗死、卒中和持续性肾脏损伤）也显著降低（分别为3.6%和7.9%， $P=0.036$ ）⁴。此外，早期给予他汀类药物还与6个月随访期内的患者死亡率或非致命性心肌梗死发生率下降有关（分别为3.6%和7.2%； $P=0.07$ ）⁴。因此，ACS患者入院时给予大剂量瑞舒伐他汀能显著降低CIN发生率，其短期临床转归也好于未接受他汀类药物组的患者。

“造影剂诱导的肾病是医院获得性肾脏衰竭的主要原因...”

在另一项来自意大利的ARMYDA-CIN临床试验中，研究了短期大剂量阿托伐他汀治疗是否能降低PCI后CIN发生率⁸。之前未接受过他汀治疗、接受PCI治疗的ACS患者（ $n=241$ ）被随机分为接受阿托伐他汀治疗（PCI前12 h给予80 mg，造影剂注射前再给予40 mg； $n=120$ ）和安慰剂治疗（ $n=121$ ）。所有患者随后使用阿托伐他汀长期治疗1年（每天40 mg）。多变量分析显示，阿托伐他汀预处理与CIN风险下降（OR 0.34，95% CI 0.12–0.97， $P=0.043$ ）和更短的住院时间（ $P=0.007$ ）有关⁸。

临床研究使用他汀类药物预防CIN的理论依据，源于CIN致病机制中有炎症机制参与，如内皮功能异常和氧化应激⁹。短

期应用他汀类药物预处理有可能通过与降脂无关的多效作用改善临床转归，其实在许多临床机构中，都已采用这种方法来预防PCI围手术期的心脏损伤¹⁰。

这些结果显示，对于有慢性冠状动脉疾病、有或没有糖尿病和/或CKD的患者以及ACS患者，有必要在PCI之前常规早期使用强效的他汀类药物（如：瑞舒伐他汀和阿托伐他汀）。除了上述措施（水化、使用N-乙酰半胱氨酸和停止使用肾毒性药物），这种预防措施还能显著降低CIN的风险。其他措施，包括选择造影剂的类型和剂量，也应该进行深入研究。由于每天都有大量患者常规接受造影剂注射，因此预防CIN就显得尤为重要。要解决这个问题可能会涉及多方面的措施。

英国，伦敦，塘街，皇家自由和大学学院医学院，皇家自由医院，临床生物化学系（血管预防诊所）邮编：NW3 2QG（D. P. Mikhailidis）。希腊，塞萨洛尼基，马尔马拉街15号，Hippokraton医院，塞萨洛尼基亚里士多德大学，医学院，内科第二预备教育部，动脉粥样硬

化和代谢综合征门诊部(V. G. Athyros)。

通讯作者：D. P. Mikhailidis; mikhailidis@aol.com

竞争性利益

D. P. Mikhailidis声明与下列公司有业务往来：MSD、Genzyme。详细业务关系请参见在线版论文。V. G. Athyros声明没有竞争性利益。

参考文献

1. McCullough, P. A. *et al.* Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* **98**, 5K–13K (2006).
2. Chang, C. F. & Lin, C. C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: a brief review. *J. Chin. Med. Assoc.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2013.08.011>.
3. Han, Y. *et al.* Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.017>.
4. Leoncini, M. *et al.* Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome. Results from protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome (PRATO-ACS study). *J. Am. Coll. Cardiol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.105>.
5. Ho, J. E. *et al.* Relation of improvement in estimated glomerular filtration rate with atorvastatin to reductions in hospitalizations for heart failure (from the treating to new targets [TNT] study). *Am. J. Cardiol.* **109**, 1761–1766 (2012).
6. Athyros, V. G., Karagiannis, A., Katsiki, N. & Mikhailidis, D. P. Relation of improvement in glomerular filtration rate with atorvastatin to reductions in heart failure morbidity. *Am. J. Cardiol.* **110**, 763 (2012).
7. Quintavalle, C. *et al.* Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* **126**, 3008–3016 (2012).
8. Patti G. *et al.* Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial). *Am. J. Cardiol.* **108**, 1–7 (2011).
9. McCullough, P. A. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 1419–1428 (2008).
10. Pasceri, V. *et al.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty) study. *Circulation* **110**, 674–678 (2004).

透析

早期提前干预措施可能会减少AVF通路丢失

Early pre-emptive intervention might reduce AVF access loss

Jan H. M. Tordoir

美国和欧洲血管通路指南建议,应根据血管通路中的血流减少情况,采用提前干预措施对血液透析动静脉瘘(AVF)进行密切监测。联合体格检查、静脉压和通路血流有可能提供更好的指标,提示是否需要干预,从而减少AVF血栓形成和通路丢失。

Tordoir, J. H. M. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 9–10 (2014); 在线发表于2013年12月3日; doi:10.1038/nrneph.2013.255

近期Tessitore等人进行的一项单中心、随机试验¹研究了早期提前干预措施(经皮腔内血管成形术[PTA]或手术纠正)是否能降低血液透析患者的AVF血栓形成和通路丢失发生率。设定危险比[HR]为3.0时估算试验所需样本量为76名患者,在入选58名患者研究终止。因为研究发现,与根据目前的指南进行狭窄纠正相比,在通路血流(使用超声血流仪检测)为500–900 ml/min时择期修复伴有阳性体检结果和/或静脉压升高的AVF亚临床狭窄,能够使患者明显获益。此外,尽管与对照组相比,干预次数增加(分别为每名患者每年0.665和0.115次干预; $P < 0.0001$),但是有计划地监测及预防性AVF治疗能够降低医疗成本。

大部分对血管通路监测进行的研究都关注在动静脉移植(AVG)患者中采用提前干预的效果;很少有研究关注AVF,荟萃分析也不能证实对AVF实施提前干预在通路血栓形成和通路丢失方面的优势^{2,3}。然而,大部分研究力度不足,质量也较低。一项对40,132名通过AVF或AVG接受血液透析的Medicare受益人进行的观察性研究,比较了等待观望组($n=31,535$)和择期血管造影联合PTA治疗组($n=4,198$)患者的血管通路血流下降情况。接受PTA和未接受PTA的患者,在通路存留率方面无显著差异(通路丢失率为干预组每名患者每年0.537次,未干预组0.496次)⁴。分别对采用AVF或AVG进行血液透析的患者进行分析时,也获得了类似的结果。然

而,在通路血流最低的患者($HR=0.86$)或新建通路患者($HR=0.79$)中,与未干预组相比,PTA的确能增加通路的存留率($P < 0.0001$)。通路监测计划仅包括每月对血管通路血流检测。如果AVG患者的通路血流 < 600 ml/min、AVF患者的通路血流 < 400 ml/min,或者变化幅度 $> 30%$,建议对这些患者采取干预措施。

在本项研究中,按照通路血流 < 900 ml/min和阳性体检结果,24名患者诊断血管通路狭窄;21名患者仅通路血流 < 900 ml/min;7名患者仅有阳性体检结果;6名患者有阳性体检结果同时静脉压 > 0.5 ¹。在AVF功能异常患者(100%)和AVF功能正常患者中(94%;41名患者中38名患者接受PTA,全部7名患者接受手术),狭窄修复的成功率均较高。本项研究的结果可能存在偏倚,因为出现AVF血栓形成的9名患者(对照组7名,干预组2名)并未接受治疗,他们的血管通路被认为无法挽救。不治疗的原因以及其他策略是否会对对照组有益尚不清楚。在5年随访过程中,对照组中有13例AVF(43%)、干预组有5例AVF(18%)出现血管通路丢失。

有人会问,外科修复是否优于血管内修复。对于存在血栓形成的AVF,外科修复的转归似乎更好⁵。反复施行PTA有降低AVF累积存留率的风险,Cox回归分析也显示,为AVF成熟进行干预是唯一与长期AVF累积存留率有关的因素⁶。为了维持血管通路畅通,对于成熟之前需要2次或更

多次干预措施的患者,每年每名患者的干预次数为3.51,而成熟前无需干预的患者的干预次数仅为0.76。对于成熟前需要2次或更多次干预的患者与无需干预的患者,AVF累积存留率(通路插管到永久性丢失)在1年时分别为68%和92%,2年时分别为57%和85%,3年时分别为42%和75%⁶。

与基于人群的研究结果相比(每年每名患者发生0.548次不良事件),本组AVF失败率为每年每名患者0.162次不良事件,效果更好,这也反映了美国和欧洲在临床实践模式上存在较大差异,在欧洲瘘的使用率较高且AVF转归较好。此外,与国际标准相比,本研究的血栓形成(每年每名患者为0.080次)和通路丢失率(每年每名患者为0.066次)均较低,而国际标准更强调多学科治疗的重要性和配备专业通路治疗团队。

一方面,Tessitore等人的研究¹支持高敏感性AVF狭窄监测计划(联合体格检查、高通路血流阈值和静脉压监测;敏感性:98%)的效果,与之不同的策略则是基于高阳性预测值的检测计划(通路血流检测;PPV为87%)。另一方面,联合体格检查和血流检测,有可能导致大量阴性结果的血管造影,增加筛查的费用。在评价AVF狭窄时,医生重新重视体检,并将其作为一种重要的工具。体检的准确性在46%至92%之间⁷,并且不同级别的肾脏科医生进行体格检查都可获得类似的结果⁸。

本项研究的费用分析显示,两种干

预策略之间无显著差异，虽然治疗组择期狭窄修复手术费用较高，但减少了血栓取出术、住院次数、中心静脉置管和建立新通路次数得到弥补。此结果与其他研究的结果一致，即通过血管内治疗挽救AVF能使每名高危患者每月的通路相关费用下降2倍^{9,10}。

问题是，是否应该对目前检测和修复AVF狭窄的标准进行重新考虑，这点可能适用于经过培训能对血管通路进行准确检查的护士和/或肾脏科医生的专业队伍，此外，建立血管通路的外科医生和介入治疗的放射科医生进行多学科合作，将会有助于获得高质量的通路治疗并获得更好的转归。遗憾的是，上面提到的情况仍然难以实现，在全球范围内，大部分机构无法满足这些高质量标准。

马斯特里赫特, P. Debijelaan 2, 马斯特里赫特大学, 马斯特里赫特大学医学中心, 外科, 邮编: 6202 AZ

通讯作者: j.tordoir@mumc.nl

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Tessitore, N. *et al.* Should current criteria for detecting and repairing arteriovenous fistula stenosis be reconsidered? Interim analysis of a randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft421>.
2. Tonelli, M. *et al.* Ultrasound monitoring to detect access stenosis in hemodialysis patients: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* **51**, 630–640 (2008).
3. Casey, E. T. *et al.* Surveillance of arteriovenous hemodialysis access: a systematic review and meta-analysis. *J. Vasc. Surg.* **48** (Suppl. 5), 48S–54S (2008).
4. Chan, K. E. *et al.* Access survival amongst hemodialysis patients referred for preventive angiography and percutaneous transluminal angioplasty. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2669–2680 (2011).
5. Tordoir, J. H., Bode, A. S., Peppelenbosch, N., van der Sande, F. M. & de Haan, M. W. Surgical or endovascular repair of thrombosed dialysis vascular access: is there any evidence? *J. Vasc. Surg.* **50**, 953–956 (2009).
6. Lee, T. *et al.* Decreased cumulative access survival in arteriovenous fistulas requiring interventions to promote maturation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 575–581 (2011).
7. Coentrão, L. & Turmel-Rodrigues, L. Monitoring dialysis arteriovenous fistulae: it's in our hands. *J. Vasc. Access.* **14**, 209–215 (2013).
8. Tessitore, N. *et al.* In search of an optimal bedside screening program for arteriovenous fistula stenosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 819–826 (2011).
9. Coentrão, L., Bizarro, P., Ribeiro, C., Neto, R. & Pestana, M. Percutaneous treatment of thrombosed arteriovenous fistulas: clinical and economic implications. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2245–2250 (2010).
10. Leermakers, J. J. *et al.* Cost-effectiveness of vascular access for haemodialysis: arteriovenous fistulas versus arteriovenous grafts. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **45**, 84–92 (2013).

慢性肾脏疾病

慢性肾脏疾病和人口老龄化

Chronic kidney disease and the ageing population

Marcello Tonelli 和 Miguel C. Riella

老年人群的慢性肾脏病（CKD）是2014年世界肾脏日的主题。在本文中，我们讨论了肾脏功能、年龄、健康和疾病之间的重要联系以及人口老龄化对CKD患者治疗的影响。

Tonelli, M. & Riella, M. C. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 127–128 (2014); 在线发表于2014年1月14日; doi:10.1038/nrneph.2013.279

在全球范围内，一般人群中老年人的比例正在稳步上升，在低收入和中等收入国家增长最快。这种人口统计学变化应该值得庆祝，因为这意味着社会经济发展和预期寿命改善。然而，人口老龄化对社会诸多领域都产生了重要的影响，包括卫生系统、劳动力市场、公共政策、社会规划和家庭动力学。制定人口老龄化的成功对策，需要我们抓住这种过渡带给我们的机遇，同时有效应对挑战。

慢性肾脏病（CKD）是一个重要的公共卫生问题，其特征为较差的健康转归和非常高的治疗费用。CKD也是糖尿病、高血压、心脏病和卒中患者的一个主要危险因素，前面这些疾病是导致老年人群死亡和残疾的主要原因。由于CKD在老年人群中的患病率高于年轻人群，人口老龄化对健康的影响部分取决于肾脏病学界如何应对这些问题。

2014年3月13日是第9个世界肾脏日（WKD），这是由国际肾脏病学会和肾脏基金联合会主办的每年一次的活动。自从2006年开展首次WKD活动以来，WKD成功的致力于提高政策制定者和普通民众对肾脏疾病重要性的认识。2014年的WKD主题是“老年人群中的CKD”。本文主要讨论了肾脏功能、年龄、健康和疾病之间的重要联系以及人口老龄化对CKD患者治疗的影响。

人口老龄化的主要驱动力来自于社会经济发展和日益繁荣，导致围产期、婴儿期和儿童期的人口死亡率下降；成年人早

期因事故和不安全的生活环境导致的死亡风险也显著下降；中年和老年慢性病患者生存也获得了改善。这些因素导致的预期寿命延长（同时伴有因社会经济发展出现的低出生率）意味着老年人在一般人群中的比例增大。与两代人以前截然不同，人们在退休年龄之后预计还能生活很长时间。例如，在英国，2030年65岁的男性和女性的预期寿命分别为88岁和91岁¹。虽然人们的寿命延长，怎样将延长的寿命转化为健康的寿命尚不清楚。这些人口统计学变化对某些疾病产生了重要影响，如CKD患病率随年龄的增加而增加。

估算肾小球滤过率（eGFR）随着年龄增加而下降；在老年人群中，越来越多的CKD患者仅出现单纯eGFR降低（与单独出现蛋白尿或者同时出现eGFR降低和蛋白尿的患者相比）。虽然该结果可能提示，许多老年CKD患者肾功能下降速率比年轻CKD患者慢，但已有的数据并不能得出该结论，目前的知识也不能使临床医生准确的区分CKD患者哪些会进展，哪些不会进展。与其他年龄组相似，过去数十年中，透析依赖性肾衰竭发生率在老年人群也呈现稳步上升趋势（美国，在1996年至2003年间，接受透析的80至89及90岁以上老人，经年龄校正后人数增加了57%²），人口老龄化将会导致患有严重CKD的老年患者人数持续增加。

老年晚期CKD患者与eGFR正常或轻度下降者相比，与年轻人一样，死亡、肾衰竭、心肌梗死和卒中风险也增加。虽然

目前来看，死亡是最为常见的不良转归，但是CKD患者还是可以从及时的专家会诊中获益。潜在的获益包括延缓肾功能丢失（可能预防肾衰竭）、心血管事件发生风险下降和获得更多有关肾替代治疗优缺点的信息。

在发达国家，老年肾衰竭患者的常规治疗策略已经从保守治疗转变为开始透析。虽然大部分开始透析的80岁以上老年患者会在6个月内死亡，但一小部分患者能存活数年。患者死亡方面的差异可能与基础状态的合并症有关，当基础功能状态较低时，启动透析治疗往往预示机体功能进一步下降的开始³。虽然现有数据有限，但经过筛选后采用透析治疗的患者生活质量尚可，尽管存在一些合并症，但其生活质量仍能维持稳定^{4,5}。

“单纯实足年龄不足以成为临床决策的基础...”

一方面，这些数据表明，对于获得充分告知的老年肾衰竭患者，透析是一个合适的治疗选择，尤其是对于基础状态生活质量较好的患者。另一方面，对于存在较多合并症或基础功能状态较差的患者，透析的转归可能较差，说明透析不能改善所有老年肾衰竭患者的临床转归。因此，随着一般人群的老齡化，越来越需要对患者进行仔细的临床判断和沟通。

如其他方面均适合，高龄并不应是排除肾移植治疗的理由。然而，老年肾衰竭

患者更有存在出现移植手术的禁忌证，因而不太可能列入肾移植候选名单之中。毋庸置疑，在美国，与年龄为35-49岁的移植患者相比，年龄 ≥ 65 的移植患者，患者本人和移植物的5年存活率可能较低（患者：67.2% vs 89.6%；移植物：60.9% vs 75.4%）⁶。

移植可能降低所有年龄段患者的死亡率⁶。与等待移植的类似患者相比，采用扩大标准的尸体供体^{7,8}和使用老年活体供体⁹似乎也能降低老年肾衰竭患者的死亡率。这两个策略尤其适合在发展中国家使用，因为这些国家的老年人口增长最为迅速。然而，因为移植手术本身能增加即刻死亡风险，肾移植降低死亡率（不管供体类型如何）只限于那些具有合理的基础预期寿命和围手术期风险无显著增加的患者¹⁰。

人群老龄化意味着老年人在肾脏疾病和肾衰竭患者或有肾脏疾病和肾衰竭风险的患者中占了更大的比例。该人群的临床差异明显，提示有必要区别对待。单凭年龄不足以作为临床决策的基础，需要更细

致的方法，结合合并症、功能状态、生活质量和每名患者的偏好等因素。临床医生可以确认，某些老年肾衰竭患者，透析和肾移植能够延长寿命，改善生活质量。可能最为重要的是，不管是否选择保守治疗还是透析治疗，及时进行专科医生评估能帮助改善晚期肾脏疾病老年患者的转归并减少症状，这一点对于临床医生、患者及其家庭也是一种慰藉。

加拿大，埃德蒙顿，临床科学大楼11-107，亚伯达大学，肾脏科，内科，邮编：AB T6G 2G3 (M. Tonelli)。

巴西，库里提巴，巴拉那，伊瓜苏马路2689号，巴拉那天主教大学(M. C. Riella)。

通讯作者：M. Tonelli; no_reprints@med.ualberta.ca

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. House of Lords Select Committee on Public Service and Demographic Change. Report: Ready for Ageing? *www.parliament.uk* [online] <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201213/ldselect/ldpublic/140/140.pdf> (2013).

2. Kurella, M., Covinsky, K. E., Collins, A. J. & Chertow, G. M. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann. Intern. Med.* **146**, 177–183 (2007).
3. Kurella Tamura, M. *et al.* Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1539–1547 (2009).
4. Lamping, D. L. *et al.* Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* **356**, 1543–1550 (2000).
5. Unruh, M. L. *et al.* The influence of age on changes in health-related quality of life over three years in a cohort undergoing hemodialysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 1608–1617 (2008).
6. Knoll, G. A. Kidney transplantation in the older adult. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 790–797 (2013).
7. Merion, R. M. *et al.* Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* **294**, 2726–2733 (2005).
8. Cohen, B. *et al.* Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 34–41 (2005).
9. Gill, J. *et al.* Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am. J. Kidney Dis.* **52**, 541–552 (2008).
10. Gill, J. S. *et al.* The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int.* **68**, 2345–2351 (2005).

慢性肾脏疾病

实践中的血液透析导管治疗

Haemodialysis catheter care in practice

Sunil V. Badve 和 David W. Johnson

最近报告了一种新型血液透析导管治疗流程，其中包括使用葡萄糖酸洗必泰对穿刺部位进行消毒。与标准治疗流程相比，前者可以使得菌血症的发生率持续降低、新发静脉注射抗生素治疗次数减少和脓毒血症相关和血管通路相关的住院治疗率降低。这些发现对于预防血液透析导管相关的感染具有潜在意义。

Badve, S. V. & Johnson, D. W. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 131–133 (2014); 在线发表于2014年1月21日; doi:10.1038/nrneph.2014.3

与动静脉瘘或血管移植相比，使用血液透析导管致全因和感染相关死亡风险增加¹；然而，在2010年，美国近80%的偶发的终末期肾病患者选择使用导管开始血液透析治疗²。4个月后，上述患者中有53%仍在通过导管接受血液透析治疗²。减少血液透析导管相关的血液感染的技术包括腔外技术及腔内技术。前者包括穿刺部位清洁、伤口包扎、局部预防性抗生素的使用；后者包括导管内抗生素溶液填充³。医疗机构中导管-血管通路操作方法，如洗必泰消毒、手部卫生和无菌技术与患者的临床转归有关⁴，但在医疗机构中未能按照感染预防指南实施相关措施也很常见，至少在腹膜透析时经常发生⁵。因此，如最近Rosenblum等人的报告⁶，在医疗机构中系统地实施感染预防策略可以明显降低血液透析导管相关性菌血症的发生率、致残率、死亡率和医疗费用。

Rosenblum及其同事对一项新型血液透析导管治疗方案进行了整群随机对照试验。治疗方案包括穿刺部位使用2%葡萄糖酸洗必泰消毒以及用70%的酒精棉片对导管帽和导管头进行消毒。而常规治疗方案是穿刺部位消毒，使用聚维酮碘或次氯酸钠对导管帽和导管头进行消毒。参与这项研究的患者包括在211家费森尤斯北美医疗机构中接受血液透析的全部患者，并与地区、机构规模和血培养阳性率进行匹配⁶。主要研究终点为在3个月内导管相关性菌血症（定义为血培养阳性的数目）

的发生率。与对照机构相比，干预机构中导管相关的菌血症发生率下降了22%（0.81 vs. 1.04次/1,000导管日， $P=0.02$ ），新发静脉注射抗生素治疗减少了20%（2.53 vs. 3.15次/1,000导管日， $P<0.001$ ）。两组中的血管通路相关的住院率以及脓毒血症相关的住院率相似。整群校正Poisson回归分析表明，就菌血症发生率、新发静脉注射抗生素治疗、血管通路相关的住院率、脓毒血症相关的住院率而言，新型导管治疗方案具有显著优势。随后超过九个月的随访监测表明，与对照机构相比，干预机构中的菌血症和脓毒血症住院率持续降低。总之，导管治疗干预措施的耐受性较好，只有2%的患者报告了局部皮肤并发症，如发红、瘙痒、皮疹或水泡。

这项试验表明，医疗机构根据疾病控制和预防中心的推荐意见实施一项简单的血液透析导管治疗流程就可以显著降低菌血症的发生率⁷。所观察到的优势幅度高达22%，因此这种方法可能会在患者和机构中对血液透析导管的使用产生重大影响。重要的是，研究人员发现，与标准治疗相比，更简单低廉、劳动强度更低的干预措施也可以产生相当可观的收益。这项研究的另一个显著特点是这是一项由护士主导的质量改进项目。由于护士在血液透析过程中参与一线临床治疗，这项研究突出了护士在临床试验和质量改进项目设计和执行过程的重要性。Rosenblum及其同事的研究还显示，尽管迄今为止在肾脏病领域还

很少进行整群随机试验，但是整群随机试验确实可以在此领域成功开展。

然而，这项研究的设计和结果报告还存在一些重要的缺点，难以得出结论。由于此项研究是质量改进倡议，研究人员没有获得机构审查委员会的批准也没有进行临床试验注册。事实上，很难界定质量改进倡议和研究之间的区别。一般来说，若一种干预措施与标准操作方法不同，或者给患者带来了额外的负担及风险，或者其结果将要适用于研究对象以外人群的话，则对这种干预措施的系统性评估就被定义为研究⁸。作者承认，所研究的干预措施实际上并非血液透析标准操作流程的一部分，因此应当谨慎地依照临床研究质量管理规范国际协调会议原则获取机构审查委员会的批准⁹。此外，患者并未签署知情同意书这在以往的整群随机试验中曾出现过同样的问题¹⁰。事实上，这项随机研究并未公开注册，这也与国际医学期刊编辑委员会的推荐意见背道而驰，这意味着详细研究方案和预设的统计分析计划是不公开的，这将引起对研究透明度及可能出现的转归报告偏倚的质疑。

这项研究的方法学存在着重要的局限性，其中最主要的是包括了三种不同的干预措施：系统性训练计划和随机依从性审核、减少与血液透析导管接触的新型消毒技术（棉签棒）以及新型化学杀菌剂。鉴于对照机构没有使用这些干预措施中的任何一种，目前还不清楚报告中的哪

项或哪些干预措施有助于减少导管相关的感染。此外，研究人员并未全面收集或报告不良事件。事实上，对照机构中根本未对不良事件进行报告，干预机构中也仅有161（76%）家血液透析机构报告了不良事件。这妨碍了对不同的血液透析导管治疗操作方法的潜在伤害进行充分评估。最后，研究人员对如何处理已经在使用葡萄糖酸洗必泰的机构意见不一致。在2011年第一季度，共有89家医疗机构已经购买和使用葡萄糖酸洗必泰棉签进行导管治疗，但仅47家医疗机构因预先使用这种方法而被排除在试验之外。这个问题导致试验中的血液透析机构入选标准可能存在偏倚。

综上所述，Rosenblum等人⁶报告了一项值得称赞的大型整群随机试验。该试验显示在医疗机构实施简单的穿刺部位和导管消毒方法可以显著减少血液透析导管相关的血液感染。然而，本项研究在试验设计、实施和报告方面存在的重要问题意味着这些结果的可推广程度存在不确定性。

澳大利亚，昆士兰州，卧龙岗，亚历山大王子医院，ARTS大楼，2层，肾脏科，邮编：4102
(S. V. Badve, D. W. Johnson)。
通讯作者：D. W. Johnson;
david.johnson2@health.qld.gov.au

竞争性利益

D. W. Johnson声明与下列公司或组织有业务往来：Baxter Healthcare和Fresenius Medical Care。详细业务关系请参见在线版论文。S. V. Badve声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Ravani, P. *et al.* Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 465–473 (2013).
2. USRDS Annual Data Report Volume 2. Incidence, prevalence, patient characteristics and modality. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, e215–e228 (2013).
3. Barraclough, K. A., Hawley, C. M., Playford, E. G. & Johnson, D. W. Prevention of access-related infection in dialysis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **7**, 1185–1200 (2009).
4. Patel, P. R. *et al.* Bloodstream infection rates in outpatient hemodialysis facilities participating in a collaborative prevention effort: a quality improvement report. *Am. J. Kidney Dis.* **62**, 322–330 (2013).

5. Badve, S. V., Smith, A., Hawley, C. M. & Johnson, D. W. Adherence to guideline recommendations for infection prophylaxis in peritoneal dialysis patients. *NDT Plus* **2**, 508 (2009).
6. Rosenblum, A. *et al.* Hemodialysis catheter care strategies: a cluster-randomized quality improvement initiative. *Am. J. Kidney Dis.* <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.019>.
7. O'Grady, N. P. *et al.* Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 1087–1099 (2011).
8. Casarett, D., Karlawish, J. H. & Sugarman, J. Determining when quality improvement initiatives should be considered research: proposed criteria and potential implications. *JAMA* **283**, 2275–2280 (2000).
9. International Conference on Harmonisation. Guideline for good clinical practice E6 (R1). *ich.org* [online], http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf.
10. Taljaard, M. *et al.* Inadequate reporting of research ethics review and informed consent in cluster randomised trials: review of random sample of published trials. *BMJ* **342**, d2496 (2011).

ANCA相关性血管炎的治疗

Treatment of ANCA-associated vasculitis

Ulf Schönemarck, Wolfgang L. Gross 和 Kirsten de Groot

摘要：抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性疾病是一类小血管炎症性疾病，包括肉芽肿性多血管炎（之前被称为韦格纳肉芽肿病）、显微镜下多血管炎和嗜酸性肉芽肿性多血管炎。这类疾病曾经被认为是致命性疾病，由于分期免疫抑制治疗方法和低毒性治疗药物的应用提高了此类疾病患者的生存期。治疗过程分为两个阶段，包括迅速控制疾病活动度的诱导缓解期（3–6个月）和使用低毒性治疗药物防止疾病复发的缓解维持期（至少18个月）。本文总结了目前针对此类疾病的治疗策略，特别介绍了来自重要随机对照试验的长期随访数据以及诱导缓解和维持期治疗的新进展。目前的治疗策略会产生严重的短期和长期不良反应，并且疾病仍会频繁复发；因此，需要制定毒性更低、更为有效的治疗方法。此外，维持期治疗方案的最佳强度和持续时间仍存在争议。既往的临床研究习惯上将ANCA相关性血管炎当成一种单一的疾病种类。然而，未来的研究应该根据患者的具体病情、临床特点（根据器官受累症状、PR3-ANCA或MPO-ANCA阳性分成不同类型）和疾病严重程度对临床试验参与者进行分层。

Schönemarck, U. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 25–36 (2014); 在线发表于2013年11月5日; doi:10.1038/nrneph.2013.225

前言

抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性疾病是一类小血管炎症性疾病，包括肉芽肿性多血管炎（GPA，之前被称为韦格纳肉芽肿病）、显微镜下多血管炎（MPA）和嗜酸性肉芽肿性多血管炎（之前被称为Churg–Strauss综合征）。这些疾病的特征是在患者组织中没有或很少见到免疫复合物沉积，并且存在抗中性粒细胞胞浆抗体的特殊类型。这些疾病目前均是根据这些特点而命名¹。嗜酸性肉芽肿性多血管炎的特征与GPA和MPA有不同的发病机制和基因关联以及较低的肾脏受累频率和ANCA阳性率；因此，在本篇综述中，我们重点讨论针对GPA患者和MPA患者的治疗。

GPA和MPA有很多相同的临床和组织病理学特征，因此多年以来这两种疾病一直被认为是同一种疾病的不同表现形式。研究人员认为GPA和MPA的发病机制都与ANCA有关，GPA患者常出现蛋白酶3（PR3）-ANCA，而MPA患者常出现髓过氧化物酶（MPO）-ANCA。然而，通过基因关联、MHC和抗原表达的表观遗传控制、抗原的功能与定位和临床转归，可以鉴别PR3-ANCA阳性和MPO-ANCA阳性的患者（但不能鉴别临床诊断为GPA和MPA的患者）^{2,3}。PR3-ANCA相关性疾病和MPO-ANCA相关性疾病在于临床表现、组织学特征、复发率以及肾脏与患者存活率等方面也存在不同⁴。全基因组关联研究表明这两类患者人群的遗传关联性也有差异⁵；PR3-ANCA相关性疾病与HLA-DP基因多态性和编码

PR3的基因（PTN3）及其抑制剂 α -1-抗胰蛋白酶基因（SERPINA1）有关，而MPO-ANCA相关性疾病则与HLA-DQ基因多态性有关。这些观察结果为疾病易感性的遗传学基础提供了证据。尽管PR3-ANCA相关性疾病和MPO-ANCA相关性疾病具有不同的遗传危险因素，但是两种疾病之间确实存在一些相同的临床表型和相似的发病机制。因此，为了在ANCA相关性疾病治疗药物的临床试验中招募到合适数量的患者，一直以来，MPA患者和GPA患者都使用相同的方案进行治疗。

关键点

- 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的治疗应根据疾病分期和严重程度而调整
- 目前肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎的治疗方案并不能反映它们在遗传学角度属于两种不同疾病
- 对于诱导缓解治疗，降低环磷酰胺剂量和避免长时间使用的方案已被成功实施；血浆置换辅助治疗可提高急性肾盂肾炎患者的肾脏恢复率
- 如果在诱导缓解期间降低环磷酰胺使用量，进行维持治疗防止疾病复发更为重要
- 利妥昔单抗在诱导缓解方面的效果不亚于环磷酰胺，但其是否可以作为维持缓解的治疗方案还尚不确定，随机试验正在研究这一问题
- 对于患有致命性疾病、严重肾受累和/或肺泡出血的患者而言，可以采用血浆置换方法进行有效辅助治疗

MPA和GPA曾一度被认为是致命性疾病，但免疫抑制治疗极大程度地延长了患者的生存期。治疗可分为两个阶段并根据疾病的分期和严重程度而调整：用于迅速控制疾病活动度的诱导缓解期（3-6个月）和缓解维持期（至少18个月；表1）。维持期通过使用毒性低于诱导期的药物治疗，来防止疾病复发。但是，这两种疾病的复发仍较为常见，需要进行延长治疗或反复治疗。此外，目前的治疗策略会产生严重的短期和长期不良反应^{6,7}；在第一年接受治疗的患者中，患者因治疗相关副作用死亡的概率要比因疾病本身死亡的概率高三倍⁸。因此，ANCA相关性血管炎（AAV）患者的死亡率仍高于一般人群，AAV患者在疾病确诊后第一年内的标准化死亡率比值为2.0，在第一年后的标准化死亡率比值为1.3⁹，原因是AAV患者发生感染、恶性肿瘤和心血管不良事件的概率升高¹⁰。不过，在一个单中心患者队列研究中，肾脏受累较轻的GPA患者和较严重肾脏受累的GPA患者都获得了临床转归改善¹¹。对AAV患者进行有效治疗，必须对治疗风险和疾病活动风险进行权衡。因此，临床试验一直致力于优化治疗方案以及减少治疗相关的短期和长期毒性。

本篇综述总结了目前ANCA相关性血管炎的治疗策略。另外，我们还特别介绍了来自随机对照试验的长期随访数据以及诱导缓解和维持期治疗的新进展。

诱导缓解期

基于环磷酰胺的治疗方案

联合使用环磷酰胺和糖皮质激素进行诱导缓解治疗的方法显著地提高了此类原本致命性疾病患者的生存率。在过去几十年里，患者的生存率从随访18个月时的20%¹³提高到8年随访时的80%¹⁴。然而，长期口服环磷酰胺（2-4 mg/kg/d）治疗；就像将此药物同时用于诱导缓解期和维持治疗期时，将会导致多种治疗相关性短期和长期并发症，如感染、骨髓抑制、不育、心血管疾病和恶性肿瘤^{8-10,14}。

联合使用环磷酰胺和糖皮质激素的治疗方案现已成为普通AAV患者的标准治疗方案。改进型治疗方案进一步提高了疾病缓解率。如今，患者发病1年后的生存率为90%，10年后的生存率高达75%⁹。此外，研究人员已经开发出了适应于每个疾病阶段的替代疗法，以尽量减少甚至避免环磷酰胺的使用

（表2和表3）。环磷酰胺静脉冲击治疗在诱导疾病缓解方面的效果不亚于每日环磷酰胺口服治疗（表2）。然而，一项回顾性长期随访研究表明，在中位时间4.3年之后，环磷酰胺静脉冲击治疗组患者的疾病复发率显著高于每日环磷酰胺口服治疗组患者（39.5% vs. 20.8%，HR 0.50，95%CI 0.26-0.93， $P=0.029$ ）¹⁵。两个治疗组之间在患者死亡率、肾功能、终末期肾病（ESRD）、免疫抑制治疗方案的总治疗时间或不良事件方面未见差异。

这些结果表明，环磷酰胺静脉冲击治疗与每日环磷酰胺口服治疗具有一样的诱导缓解疗效，且环磷酰胺静脉冲击治疗组的环磷酰胺累积剂量较低。然而，环磷酰胺静脉冲击治疗方案的疾病复发风险高于每日环磷酰胺口服治疗方案。根据患者年龄和肾脏功能情况，对环磷酰胺静脉冲击治疗方案中的剂量降低进行标准化，可以提高该方案的安全性（表3）。对于每日环磷酰胺口服治疗方案，我们也建议医护人员根据患者年龄和肾功能情况降低给药剂量。对于年龄大于60岁的患者，口服环磷酰胺剂量应该降低25%；而对于年龄大于70岁的患者，口服剂量应该降低50%¹⁶。对所有接受诱导缓解治疗的普通血管炎患者，应推荐复方新诺明预防性治疗（用于预防肺囊虫性肺炎）（图1）。

其他诱导缓解治疗方案

对于既不严重也不危及生命的血管炎患者，已有随机对照试验评估了其他诱导缓解治疗方案的疗效。这些临床试验的结果表明，诱导缓解治疗方案中的环磷酰胺剂量越小，患者复发率就越高¹⁷。因此，接受这些替代治疗方法的患者，尤其是GPA患者（此类患者经常出现病情复发），应当延长维持治疗的时间（> 12个月）。

甲氨蝶呤

在早期全身性疾病患者中，甲氨蝶呤可以有效诱导疾病缓解。在NORAM试验中¹⁸共包括了100名患者，其中绝大多数（94%）为GPA但未出现器官受累（血肌酐<150 μmol/l）。患者被分为两组，一组接受12个月的口服环磷酰胺治疗（每日2 mg/kg），另一组接受12个月的口服甲氨蝶呤治疗（每周20-25 mg）。两组患者也都接受了强的松龙治疗¹⁸。经过18个月的随访，两组患者的缓解率相似。

表1 ANCA相关性血管炎的疾病分期

疾病分期	EUVAS和EULAR的定义 ^{53,61}	ENT或肺部外的全身性血管炎	危及重要器官功能	血肌酐浓度 ($\mu\text{mol/l}$)
局部性疾病	上和/或下呼吸道疾病, 没有进一步的全身性受累或全身性症状	否	否	<120
早期全身性疾病	不危及器官或生命的任何疾病	是	否	<120
全身性疾病	危及肾脏或其它器官的疾病	是	是	<500
严重性疾病	肾脏或其它器官衰竭	是	器官衰竭	>500
难治性疾病	标准治疗方案无法缓解的进展性疾病	是	是	任何水平

缩略词: ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; ENT, 耳鼻喉; EULAR, 欧洲抗风湿联盟; EUVAS, 欧洲血管炎研究组。

然而, 在甲氨蝶呤组中, 疾病较重或有肺部受累患者其诱导缓解时间显著长于环磷酰胺组。此外, 甲氨蝶呤组在18个月时的复发率高于环磷酰胺组 (分别为69.5%和46.5%), 且该组患者从缓解到复发的时间也短于环磷酰胺组 (分别为13个月和15个月, HR 1.85, 95%CI 1.06-3.25, $P=0.023$)。白细胞减少症在环磷酰胺组更为多见, 而肝功能异常则在甲氨蝶呤组更为常见。两组患者都有较高的复发率, 其原因在于缓解维持治疗方案不甚理想。一项对NORAM试验¹⁸长期 (中位时间为6年) 随访数据进行分析的回顾性研究进一步支持了这些结果¹⁹; 与环磷酰胺组患者相比, 甲氨蝶呤组患者的长期疾病控制效果较差且需要更长时间的糖皮质激素治疗¹⁹⁻²¹。此外, 早期全身性AAV患者可能出现病情反复发作, 特别是那些提前终止免疫抑制治疗的患者。NORAM¹⁸研究中的总体复发率高于其它研究, 提示应当延长维持治疗的持续时间²¹。然而, 在早期全身性AAV患者中发生ESRD的风险似乎较低。

霉酚酸酯

目前正在进行的MYCYC试验, 比较了AAV患者对霉酚酸酯和环磷酰胺诱导缓解治疗的效果²²。初步结果表明在6个月时, 霉酚酸酯治疗的诱导缓解效果不亚于环磷酰胺静脉冲击治疗, 但霉酚酸酯组患者在此后复发的风险似乎明显高于环磷酰胺静脉冲击组患者。在该项研究发布最终结果和长期随访数据时, 研究人员应该能够得出确切的结论。

血浆置换

对于疾病严重或有性命威胁的患者, 其病情必须迅速控制。使用血浆置换法治疗活跃期AAV患者的原理包括清除病理性循环因子 (如ANCA) 和

过量的生理性循环因子 (即补体、凝血因子和细胞因子)²³。

随机对照研究MEPEX²⁴试验在137名新近诊断的AAV患者中 (确诊时的血清肌酐水平高于500 $\mu\text{mol/L}$) 比较了七次血浆置换和三次静脉注射甲基强的松龙的治疗效果。两个治疗组患者也都接受了口服环磷酰胺和强的松龙治疗。主要终点是治疗3个月后的肾功能恢复情况, 次要终点为治疗12个月后的肾脏存活率和患者存活率。在治疗3个月时, 血浆置换组无需透析的患者比例显著高于甲基强的松龙组 (69% vs. 49%, $P=0.02$)。在治疗12个月时, 血浆置换组的ESRD发病风险也低于甲基强的松龙组 (19% vs. 43%)。两组的严重不良事件发生率和1年患者生存率 (76% vs. 73%) 相似。然而, 在中位时间为4年随访期间, 血浆置换组在患者死亡率、ESRD发生率或疾病复发率方面没有显著优势, 虽然在血浆置换组中观察到ESRD发病率降低的趋势 (HR 0.64, 95%CI 0.40-1.05)²⁵。MEPEX试验的长期随访结果缺乏统计学意义, 其原因可能是纳入分析的剩余患者数量不足。因此, 该试验证明长期随访时两组在患者死亡率和ESRD发病率方面存在差异的强度不足。然而, 即使患者死亡率没有降低, 这一发现可能意味着血浆置换治疗可以大幅度减少需要长期透析治疗的ESRD, 从而降低并发症发生率并减轻社会经济负担。

在MEPEX研究中仍有一些遗留问题尚未解答。例如, 研究中并没有对现在经常使用的静脉注射类固醇和血浆置换联合治疗方案进行评价, 研究人员也没有根据肾脏活检结果按已存在的不可逆性肾功能损害的严重程度对患者进行分层。此外, 血浆置换应用于AAV疾病早期还是晚期会更为有益也尚不清楚。这个问题是目前正在进行的PEXIVAS试验的

表2 使用细胞毒性或生物制剂的随机对照研究诱导缓解中的AAV

疾病分期	研究 (患者数)	纳入标准	治疗组 (剂量)	主要终点	治疗效果
早期全身性疾病	NORAM研究 ¹⁸ (100)	新确诊的GPA或MPA且肌酐 $< 150 \mu\text{mol/l}$	甲氨蝶呤 (每周一次0.3 mg/kg) vs. 口服环磷酰胺	缓解情况 距离疾病复发的时间	甲氨蝶呤的缓解效果不亚于环磷酰胺 甲氨蝶呤组距离疾病复发的时间较短
全身性疾病	CYCLOPS研究 ¹⁶ (149)	新确诊的GPA、MPA或伴有肾脏损伤的疾病复发, 肌酐 $150\text{--}500 \mu\text{mol/l}$	静脉冲击环磷酰胺 (15 mg/kg) vs. 每日口服环磷酰胺 (2 mg/kg)	缓解情况 距离疾病复发的时间	静脉冲击环磷酰胺的缓解效果不亚于静脉冲击口服环磷酰胺 静脉冲击环磷酰胺组患者出现白细胞减少症的情况较少, 疾病复发率有上升趋势
全身性疾病	RITUXVAS研究 ³² (44)	新确诊的AAV且伴有严重肾脏损伤	利妥昔单抗 (四次375 mg/m ² 的静脉注射) 加两次静脉冲击环磷酰胺 vs. 单独静脉冲击环磷酰胺	缓解维持效果	利妥昔单抗的效果不亚于环磷酰胺
全身性疾病	RAVE研究 ³³ (198)	新确诊的或复发的GPA或MPA	利妥昔单抗 (4 × 375 mg/m ² 的输液) vs. 口服环磷酰胺	完全缓解和6个月时停用糖皮质激素	利妥昔单抗的效果不亚于环磷酰胺 利妥昔单抗对复发患者的效果优于初诊患者
伴有RPGN的全身性疾病	MEPEX研究 ²⁴ (137)	新确诊的GPA或MPA且肌酐 $> 500 \mu\text{mol/l}$	血浆置换和口服环磷酰胺 vs. 3 × 静脉冲击甲基强的松龙和口服环磷酰胺	三个月时肾脏的存活情况	血浆置换组的肾脏存活情况更好, 且该组患者罹患ESRD的风险下降了24%
MPA、GPA	MYCYC研究 ²² (140)	新确诊的GPA、MPA且伴有重要器官损伤	霉酚酸酯 (每日2–3 g) vs. 静脉冲击环磷酰胺 (15 mg/kg)	6个月时的缓解情况 复发情况	初步数据: 未证明霉酚酸酯不亚于静脉冲击环磷酰胺
MPA、GPA、EGPA或PAN	CORTAGE研究 ⁴⁵ (104)	新确诊的MPA、GPA、EGPA、PAN且年龄 > 65 岁	糖皮质激素剂量迅速逐渐降低和降低剂量的静脉冲击环磷酰胺 (500 mg) vs. 常规的静脉冲击环磷酰胺 (500 mg/m ²)	严重不良事件	初步数据: 免疫抑制剂量的减少使严重不良事件发生率降低, 两组患者的缓解率和复发率无差异

缩略词: AAV, 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; EGPA, 嗜酸性肉芽肿与血管炎; ESRD, 终末期肾病; GPA, 多血管炎肉芽肿; MPA, 显微镜下多血管炎; PAN, 结节性多动脉炎; RPGN, 急性肾炎

主要研究内容²⁶。

在常规临床实践中, 通常与血浆置换联合使用的是环磷酰胺静脉冲击治疗而非每日环磷酰胺口服治疗。在一项回顾性研究中, 对41名在首诊时需要血液透析治疗的AAV患者与MEPEX²⁴试验中接受血浆置换和每日口服环磷酰胺联合治疗的AAV患者进行治疗转归比较。血浆置换与环磷酰胺静脉冲击联合治疗方案的疗效 (在获得疾病缓解、肾脏存活率和患者生存率等方面) 并不亚于血浆置换与每日口服环磷酰胺联合治疗方案²⁷。

一项小型随机对照试验在32名GPA患者中比较了常规免疫抑制与血浆置换联合治疗方案与单纯常规免疫抑制治疗方案的效果, 结果表明在血清肌酐水平 $> 250 \mu\text{mol/L}$ 的患者中, 额外接受血浆置换治疗的患者肾脏存活率较高。即使是在随访5年后, 这一优势仍然存在。但是血浆置换治疗对患者死亡率或疾病复发率没有影响²⁸。

一个包括9项随机对照试验共387名患者的荟萃分析了支持对患有严重肾脏疾病的AAV患者加用血浆置换治疗²⁹。该分析的结果显示额外使用血浆置换治疗具有降低患者死亡和ESRD联合终点的趋势, 还有一些证据表明, 血浆置换可以降低肾脏衰竭的风

险²⁹。然而, 迄今为止尚无证据表明血浆置换可以降低患者死亡风险。此外, 研究人员认为, 在药物治疗的最佳剂量、高选择性免疫吸附法的使用以及血浆置换与其它免疫调节药物联用等方面均需要进行深入探讨²⁹。

目前, 血浆置换被建议可作为严重肾脏出血和/或肺泡出血患者的一种辅助治疗方案^{30,31}, 也可被用于治疗可影响其他脏器的难治性或复发性AAV患者。一个大型国际随机对照试验已经开始招募估算肾小球滤过率 (GFR) $< 50 \text{ ml/min}$ 和/或有肺泡出血的GPA患者或MPA患者 (PEXIVAS试验, $n=500$)²⁶。这项研究将采用 2×2 的析因设计, 同时也将评估在接受血浆置换的患者中是否可以更迅速地减少糖皮质激素使用剂量²⁶。

B细胞耗竭

鉴于B淋巴细胞和ANCA在AAV致病过程中的作用, 我们有理由认为针对B细胞的治疗方案可能会干扰AAV的致病过程。两项随机对照试验已经证实了抗CD20抗体——利妥昔单抗在GPA患者和MPA患者中的诱导缓解疗效与环磷酰胺相同^{32,33}。

在RITUXVAS试验中³², 研究人员将44名新近

表3 EULAR和BSR的AAV缓解诱导治疗建议

疾病分期	治疗方案	剂量	研究
局部性疾病	复方新诺明（有或无糖皮质激素）	960 mg，每日两次	Stegeman等人 ⁷⁸ 。
局部性疾病	甲氨蝶呤和糖皮质激素	甲氨蝶呤每周15 mg（口服或皮下注射），增加至每周20–25 mg，外加叶酸和糖皮质激素	NA
早期全身性疾病	甲氨蝶呤和糖皮质激素	甲氨蝶呤每周15 mg（口服或皮下注射），增加至每周20–25 mg，外加叶酸和糖皮质激素	NORAM ¹⁸
全身性疾病	环磷酰胺和糖皮质激素	静脉冲击环磷酰胺（每2周冲击3次，每次剂量为15 mg/kg，之后每3周冲击3次，总冲击次数为6–9次）和糖皮质激素或者口服环磷酰胺（2 mg/kg）和糖皮质激素，持续时间3–6个月	CYCLOPS ¹⁶
全身性疾病	利妥昔单抗和糖皮质激素	四轮375 mg/m ² 的利妥昔单抗静脉注射，每周一次	RAVE ³³ RITUXVAS ³²
严重性疾病	血浆置换作为环磷酰胺或利妥昔单抗（标准治疗方案）的辅助治疗方案	七轮血浆置换，60 ml/kg体重	MEPEX ²⁴
难治性疾病	利妥昔单抗	四轮375 mg/m ² 的静脉注射，每周一次	Holle等人 ⁵⁵
难治性疾病	静脉内免疫球蛋白	每日2 g/kg或0.5 g/kg，共4日	Jayne等人 ⁵⁶
难治性疾病	英夫利西单抗	3–5 mg/kg静脉注射，每月一至两次	Lamprecht等人 ⁸⁸
难治性疾病	霉酚酸酯	每日2 g	Joy等人 ⁸⁹
难治性疾病	15-脱氧精肌菌素	每日0.5 mg/kg，共6个循环（根据白细胞数量调整）	Brick等人 ⁹⁰
难治性疾病	抗胸腺细胞球蛋白	每日静脉冲击2.5 mg/kg，共10日（根据白细胞数量调整）	Schmitt等人 ⁹¹

缩略词：AAV，抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎；BSR，英国风湿病协会；EULAR，欧洲抗风湿联盟；NA，无相关资料。

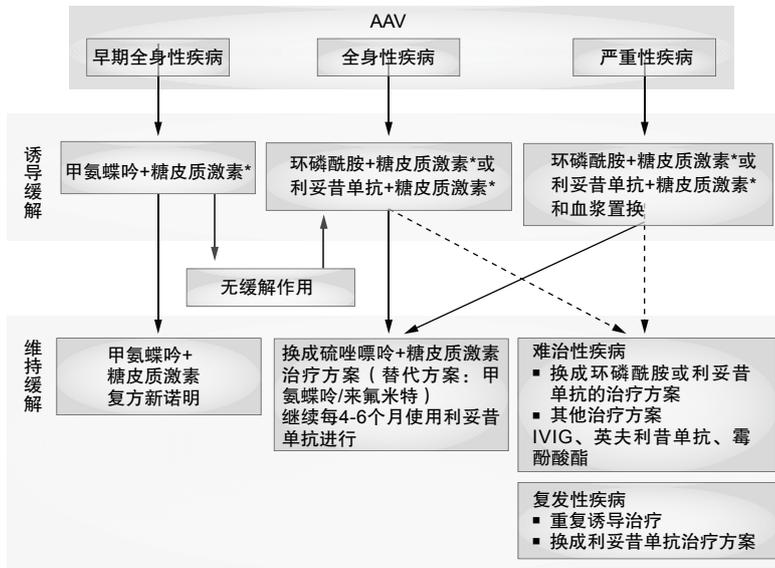


图1 AAV诱导缓解和维持缓解的治疗策略。维持治疗应持续至少18-24个月。*加复方新诺明以预防肺炎囊虫肺炎。缩略词：AAV，抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎；IVIG，免疫球蛋白静脉冲击治疗。

诊断为伴有肾脏受累的严重AAV患者按3:1的比例随机分为两组，一组接受常规糖皮质激素与利妥昔单抗联合治疗（375 mg/m²体表面积，4次给药）以及一次或两次环磷酰胺静脉冲击治疗（15 mg/kg；利妥昔单抗组），另一组接受环磷酰胺静脉注射3-6个月（对照组）。糖皮质激素在6个月后减量至每天

5 mg，并在研究剩余时间中保持在此剂量。本研究的主要终点——两组患者在治疗12个月后的持续缓解率（利妥昔单抗组76%，对照组82%）和严重不良事件发生率（利妥昔单抗组42%，对照组36%）均无统计学差异。值得注意的是，18%的患者在接受治疗的12个月内死亡（利妥昔单抗组33名患者中有6名死亡，对照组11名患者中有2名死亡）³²。在随访2年时，两组患者的疾病复发率相似（利妥昔单抗组21%，环磷酰胺组18%），不良事件（如感染、白细胞减少症和贫血症）发生率也相似³⁴。从这项研究中我们可以得出如下结论：对于严重AAV患者，基于利妥昔单抗并联合一次或两次环磷酰胺静脉冲击治疗的方案与标准治疗方案（使用硫唑嘌呤进行缓解维持治疗）同样有效。

RAVE³³研究是一项双盲安慰剂对照的多中心试验，在该项研究中，197名初诊或复发的ANCA阳性GPA或MPA患者被随机分配为两组，其中一组接受利妥昔单抗治疗（每周一次375 mg/m²的注射，共四次），另一组接受每日口服2 mg/kg环磷酰胺治疗（对照组）³³。研究将需要呼吸机支持的严重肺泡出血患者和晚期肾功能衰竭患者（肌酐水平>354 μmol/l）排除。与RITUXVAS试验相同，硫唑

嘌呤缓解维持治疗只应用于对照组患者。糖皮质激素给药剂量经过5个月减量至零。研究的主要终点是6个月时的无强的松疾病缓解率。利妥昔单抗组中64%患者达到主要终点，而对照组中有53%患者达到主要终点，符合预先设定的非劣效性标准。利妥昔单抗治疗方案对疾病复发患者的诱导缓解效果优于环磷酰胺口服治疗方案（利妥昔单抗组67%，对照组42%， $P=0.01$ ），但两种方案对AAV初诊患者的诱导缓解效果相同（利妥昔单抗组60%，对照组65%）。两组患者的不良事件发生率也相同。然而，在治疗18个月后，两组患者在任何时间点的疾病缓解率、疾病复发的严重程度和速度，或不良反应（包括感染风险和频率）方面均无显著差异³⁵。这项研究的作者得出的结论是四次每周一次的利妥昔单抗治疗的效果与18个月的标准治疗方案（口服环磷酰胺诱导缓解治疗和硫酸嘌呤缓解维持治疗）相同。在入选时为复发的患者和PR3-ANCA阳性的患者均可增加疾病的复发次数。然而，当PR3-ANCA阳性患者接受利妥昔单抗治疗时，其复发次数较少（14% vs. 32%， $P=0.02$ ）³⁶。

综上所述，RAVE试验³³和RITUXVAS试验³²表明，在对ANCA阳性GPA患者和MPA患者进行的诱导缓解治疗中，利妥昔单抗与环磷酰胺（静脉或口服）一样有效。有趣的是，利妥昔单抗对PR3-ANCA阳性复发患者的疗效优于环磷酰胺。这些结果表明利妥昔单抗是一种有价值的治疗方案，尤其是对于不能耐受环磷酰胺的患者、处于生育年龄的患者或者接受环磷酰胺治疗后疾病控制效果不佳或复发的患者。自2011年起，北美和欧洲的许多国家已批准利妥昔单抗用于治疗AAV。然而，这两项研究也指出了利妥昔单抗治疗方案的一些局限性；例如，患者的1年死亡率、复发率及不良反应发生率仍然没有变化^{32,34,37}。利妥昔单抗的最佳治疗方案也尚未确定。两种常用的利妥昔单抗治疗方案（四次每周一次375 mg/m²注射或者隔2周注射一次共2次，每次剂量为1g）进行诱导缓解治疗的效果相似，但尚无研究对这两种方案进行正式的比较。而且，目前还不清楚哪种糖皮质激素治疗最适合与诱导缓解药物一同使用。一项荟萃分析的结果表明，长期小剂量糖皮质激素治疗可能会显著降低AAV患者的疾病活动度，降低疾病复发率³⁸。然而，长期糖皮质激素治疗也会增加并发症的发生率¹⁰。

表4 根据肾功能和年龄减少环磷酰胺静脉冲击量¹⁶

年龄（岁）	环磷酰胺剂量减少量（每次静脉冲击治疗，mg/kg）	
	肌酐<300 μ mol/L	肌酐300–500 μ mol/L
<60	15	12.5
60–70	12.5	10
>70	10	7.5

在有器官严重受累或威胁生命的患者中，研究人员尚未检测单独应用利妥昔单抗治疗的效果。对于严重和/或致命性AAV患者，医生可能会在利妥昔单抗治疗方案的基础上增加环磷酰胺^{32,39–41}。相比之下，对于中度AAV患者而言，可能根本不需要使用利妥昔单抗。然而，一些病例报告显示，利妥昔单抗可以成功地用于难治性和/或复发性AAV患者的抢救治疗，并且可以用于常规治疗无效的患者^{42,43}。下一步的研究将确定利妥昔单抗和环磷酰胺静脉注射联合治疗方案（而不是环磷酰胺单药治疗）是否能够缩短疾病缓解的起效时间、更好地保护器官功能并减少持久性器官损伤。

特定患者亚群的改进型治疗方案

60岁以上的患者

大约三分之一的ANCA相关性坏死性肾小球肾炎患者在疾病确诊时已经超过60岁⁴⁴。这些老年患者绝大多数呈MPO-ANCA阳性，并且其肾功能弱于年轻患者。由于高龄和肾功能严重受损是这种疾病在治疗第一年内具有较高感染死亡率的预测因素⁸，因此免疫抑制治疗对该患者人群中的治疗价值还需要进一步研究。在一项对61名ANCA相关性肾炎患者（中位年龄为83岁）数据进行研究的回顾性分析中，免疫抑制治疗方案仅在肾脏和患者预后方面的有益作用优于支持性治疗方案⁴⁵。此外，年龄超过60岁的患者不良反应发生率高、肾功能损伤程度大，因此应当降低这类患者的环磷酰胺使用剂量（表4）。在一项对AAV和结节性多动脉炎患者进行的前瞻性随机对照试验中，初步结果表明在疾病缓解和复发率降低方面，较低剂量的环磷酰胺（500 mg）和强的松对65岁以上患者的效果并不亚于标准剂量治疗⁴⁶。总之，为了改善60岁以上患者的疗效与器官转归，使用非强化免疫抑制治疗方案似乎是合理并且有益的。

框1 EUVAS协会和EULAR协会定义的难治性AAV

- 在4周的标准方案（每日口服环磷酰胺，2–3 mg/kg，或间歇性大剂量环磷酰胺静脉冲击15 mg/kg和糖皮质激素）治疗后，急性期的疾病病情活动无变化或加重
- 在4–6周的治疗后，病情没有得到缓解（定义为疾病活动性评分下降值<50%*，且疾病活动评分列表中无任何一个主要项目得到改善
- 在8周（>12周）的治疗后，疾病活动评分*列表中仍存在至少一个主要项目或三个次要项目的慢性持续性疾病
- 对环磷酰胺和糖皮质激素不耐受或存在这两种药物的禁忌证

* 伯明翰血管炎活动性评分，或肉芽肿性多血管炎（之前被称为韦格纳肉芽肿病）特异的伯明翰血管炎活动性评分。缩略词：AAV，ANCA相关性血管炎；EULAR，欧洲抗风湿联盟；EUVAS，欧洲血管炎研究组。

局部性GPA

仅累及上呼吸道、肺部或眼睛，主要表现为局部肉芽肿的AAV患者（并未发展为全身性疾病）约占GPA患者人数的5%^{47,48}。有报道显示，复方新诺明（甲氧苄啶和磺胺甲恶唑）单药治疗方案或复方新诺明与糖皮质激素或免疫治疗联合治疗方案对这类患者具有较好疗效^{49–51}。这些抗生素的治疗作用可能源于其清除了鼻腔内携带的金黄色葡萄球菌（这种细菌与GPA的发病过程有关），或是因为它们具有免疫抑制特性（因为此类药物可以干扰叶酸代谢而具有免疫抑制特性）⁴⁹。

非随机、单中心研究的结果显示，在接受复方新诺明治疗的局部性AAV患者获得完全缓解者高达50%^{51,52}。然而，对于将复方新诺明单药治疗作为一线治疗的患者而言，因病情顽固而具有较高的复发率，或常需要进一步的免疫抑制治疗。在长期随访中，只有德国队列研究⁴⁷50名患者中的7名和法国血管炎研究⁴⁸16名患者中的4名在接受复方新诺明（单药治疗或与糖皮质激素联合治疗）后维持了疾病缓解状态。目前没有针对复方新诺明进行的相关随机对照试验，然而，对于局部性GPA患者，尤其是疾病仅限于上呼吸道的患者，可推荐其使用复方新诺明单药治疗方案或复方新诺明与糖皮质激素联合治疗方案来缓解疾病。

难治性血管炎

EUVAS和EULAR共识研究组已经对难治性AAV进行了定义（框1）^{53,54}。按照EUVAS / EULAR的定义，随机对照试验（CYCLOPS¹⁵、MEPEX²⁴、

NORAM¹⁸、RITUXVAS³²、RAVE试验³³）中的参与者患有难治性AAV的频率较低，只占总患者人数的4–5%³³。目前还没有随机试验对此患者亚群进行研究。然而，开放性研究为这类患者提出了多种药物治疗方案：从静脉环磷酰胺治疗换至口服环磷酰胺治疗；使用利妥昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白或阿仑单抗；自体造血干细胞移植；大剂量硫唑嘌呤；肿瘤坏死因子（TNF）拮抗剂；霉酚酸酯；15-脱氧精脒菌素；或静脉注射免疫球蛋白⁵⁴。

目前来自病例报告的数据表明，利妥昔单抗可以在85%难治性AAV患者中缓解病情（完全缓解约60%，部分缓解约25%）⁵⁵。因此，利妥昔单抗可被认为是治疗这类患者的一种有效且耐受性良好的二线治疗方案，并可能是环磷酰胺治疗失败后的首选替代方案。一项研究表明，利妥昔单抗治疗血管炎症状的缓解率极好（90.6%的患者病情获得完全缓解或改善），但是其对肉芽肿症状（尤其是眼窝肉芽肿）的缓解率很低（41.8%的患者疾病活动度或难治性疾病没有改善），甚至可能造成疾病进一步进展⁵⁵。对于将利妥昔单抗作为一线治疗药物但疾病没有获得缓解的患者，可以考虑加用血浆置换治疗（尤其是急性肾小球肾炎和/或肺泡出血）或者将治疗药物换成环磷酰胺。然而，使用这种联合治疗方案时存在较高的感染风险，因此医生必须对患者进行更严密的监测。

存在感染性并发症的患者（这些患者限制使用免疫抑制治疗）可以考虑静脉注射免疫球蛋白治疗方案（单次给药2 g/kg或每天注射0.5 g/kg，共注射4天）。虽然这种治疗方案能够有效诱导缓解，并且具有良好的安全性和耐受性，但是其疗效通常不会维持超过3个月，患者可能需要每个月接受再次治疗^{56,57}。将来在前瞻性多中心试验中，采用程序化方法（即设定各种药物的标准治疗方案以及药物使用次序）将会有助于确认难治性AAV的最佳治疗策略。

缓解维持期

目前的治疗策略可以高效诱导缓解，高达90%的AAV患者可以获得疾病缓解⁵⁸。然而，如果不使用维持治疗方案，那么疾病复发率将会很高，尽管复发率和首次复发时间差异很大^{58–60}。共识指南建议患者应当接受至少18–24个月的连续维持免疫抑制治疗（表5）^{61,62}。在诱导缓解期后，是否应当使用不太强

效的免疫抑制方案来防止疾病复发和增加与疾病活动有关的损伤，并与对治疗方案的毒性进行权衡。

细胞毒性药物

缓解维持治疗的金标准是每日2 mg/kg的硫唑嘌呤（从缓解开始后持续治疗至少18个月）⁶³，这种方案已取代长期环磷酰胺治疗方案，而不会增加疾病复发率。在整个随访期间（中位时间为8.5年），硫唑嘌呤在缓解维持方面的效果都不亚于环磷酰胺，尽管硫唑嘌呤组有复发率上升的趋势（David Jayne, 个人通信）。

目前，已经对多种免疫抑制剂和硫唑嘌呤的治疗效果进行直接比较⁶⁴⁻⁶⁶，但还没有发现任何药物疗效特别优于硫唑嘌呤（表6）。甲氨蝶呤可作为硫唑嘌呤的一种替代药物，并且具有类似的疗效；然而，肾功能障碍患者应避免使用甲氨蝶呤，因为该药经肾脏排泄，肾功能障碍将会导致药物累积而引发严重的血细胞减少症和粘膜炎⁶⁴。IMPROVE试验结果表明，霉酚酸酯在缓解维持方面的效果比硫唑嘌呤差（未经校正的HR为1.69）⁶⁵。霉酚酸酯组的复发率高于硫唑嘌呤组（霉酚酸酯组76名患者中有42名患者出现疾病复发，而硫唑嘌呤组80名患者中有30名患者出现疾病复发），但结果表明两组患者在不良事件发生率、估算肾小球滤过率或蛋白尿方面无显著差异。因此，我们不认为霉酚酸酯是维持治疗的首选方案；然而，它可作为不能耐受硫唑嘌呤且不能接受甲氨蝶呤治疗的肾功能障碍患者的二线治疗药物。另一项旨在对比小剂量甲氨蝶呤和来氟米特维持缓解效果的试验被提前终止了，原因是

甲氨蝶呤组患者出现了高于预期的复发率。此外，13名复发患者中有4名患者在复发时出现急性肾小球肾炎，这表明医护人员需要对甲氨蝶呤组患者进行密切监测，观察是否出现肾小球肾炎的体征（例如，常规试纸验尿和血肌酐检测）⁶⁷。甲氨蝶呤也常常会引发一些不良反应（例如，感染或恶心），所以在考虑使用甲氨蝶呤作为维持治疗方案时也应对这些不良反应进行考虑。

虽然硫唑嘌呤的治疗效果远远不够完美，但是该方案是目前基于细胞毒性药物的首选维持治疗方案。维持治疗的最佳疗程尚不清楚，目前EUVAS发起的全身性血管炎长期缓解和维持治疗随机试验（REMAIN试验）正在对此进行研究⁶⁸。然而，即使患者使用了维持治疗，其复发率仍可能高达50%¹⁵。

糖皮质激素

一项荟萃分析的结果表明，小剂量糖皮质激素长期治疗方案可能会显著改变疾病活动度，并减少AAV患者的复发率³⁸。然而，糖皮质激素长期治疗可以导致并发症发生率增加。目前尚不清楚类固醇治疗是否应当与诱导治疗药物或维持治疗药物联合使用。现在正在国际性研究（PEXIVAS研究和REMAIN研究）中研究糖皮质激素维持治疗的持续时间和诱导后早期及长期缓解期的类固醇使用剂量^{26,68}。

生物制剂

研究人员也对生物制剂在AAV患者缓解维持期的应用进行了研究。TNF拮抗剂可在动物模型中改善血管炎症状⁶⁹。然而，在WGET研究中⁶⁶，可溶性

表5 按照EUVAS疾病分期提出的AAV维持缓解治疗建议^{59,60}

疾病分期	治疗方案	剂量	研究
局部性疾病	复方新诺明	每日两次，每次960 mg	NA
早期全身性疾病	甲氨蝶呤	每周20–25 mg和低剂量的糖皮质激素	NORAM试验 ¹⁸ WEGENT试验 ⁶⁴ LEM试验 ³²
早期全身性疾病伴有严重的上呼吸道疾病	复方新诺明	每次960 mg，每日两次或每周三次	Stegeman等人 ⁷⁸ Zycinska等人 ⁷⁹
全身性疾病	硫唑嘌呤	每日2 mg/kg，持续12个月；此后每日1.5 mg/kg和小剂量的糖皮质激素	CYCAZAREM试验 ⁶³
全身性疾病	甲氨蝶呤	每周20–25 mg和小剂量的糖皮质激素	WEGENT试验 ⁶⁴
全身性疾病	来氟米特	每日20 mg和小剂量口服糖皮质激素	LEM试验 ³²
全身性疾病	利妥昔单抗	每4–6个月进行375 mg/m ² 或0.5 g或1 g的静脉注射	正在进行中

缩略词：AAV，抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎；EUVAS，欧洲血管炎研究组；NA，无相关数据。

表6 AAV维持缓解治疗方案的随机对照研究

试验 (患者数)	纳入标准	治疗组 (剂量)	主要终点	治疗效果
CYCAZARE研究 ⁶³ (144)	GPA、MPA或复发患者, 并且伴有肾脏或重要器官损伤	口服硫唑嘌呤 (2 mg/kg) 与口服环磷酰胺 (每日1.5 mg/kg)	复发率 不良事件	复发率无差异
IMPROVE研究 ⁶⁵ (165)	新诊断的GPA或MPA	口服霉酚酸酯 (每日2g) vs. 口服硫唑嘌呤 (2 mg/kg)	无复发时间 不良事件	霉酚酸酯组的复发率高于硫唑嘌呤组, 硫唑嘌呤组不良事件发生率具有上升趋势
WEGENT研究 ⁶⁴ (126)	GPA或MPA, 并且伴有肾脏或多器官损伤	甲氨蝶呤 (每周一次0.3 mg/kg) vs. 硫唑嘌呤 (2 mg/kg)	不良事件。停止连续治疗或死亡	两组的主要终点和复发率无明显差异
LEM ⁶⁷ (54)	全身性GPA, 且肌酐<1.3 mg/dl	来氟米特 (30毫克/日) 与甲氨蝶呤 (每周最多20毫克)	复发率	甲氨蝶呤组复发率高于来氟米特组, 来氟米特组不良事件发生率具有上升趋势
WGET ⁶⁶ (174)	GPA和BVAS>3	依那西普和甲氨蝶呤或环磷酰胺 vs. 安慰剂和甲氨蝶呤或环磷酰胺	持续缓解> 6个月	依那西普没有好处, 依那西普组患者罹患癌症率更高

缩略词: AAV, 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; BVAS, GPA的伯明翰血管炎活动分数; GPA, 肉芽肿性多血管炎 (前身为韦格纳肉芽肿病); MPA, 显微镜下多血管炎。

TNF受体—依那西普与标准治疗方案 (环磷酰胺治疗方案或甲氨蝶呤与糖皮质激素联合治疗) 联合治疗并没有提高GPA患者的持续缓解率⁶⁶。

虽然利妥昔单抗对AAV患者的缓解诱导较为有效, 但是疾病复发仍较为常见, 尤其是在患有难治性或复发性疾病的患者中。在三项已发表的试验中, 患者在接受基于利妥昔单抗的诱导治疗后, 疾病复发的中位时间分别为11.5个月 (范围4-37个月)⁴²、8.5个月⁷⁰和13.5个月 (范围3-54个月)⁵⁵。RAVE研究³³和RITUXVAS研究³²没有解决患者后期是否需要利妥昔单抗维持治疗的问题, 也没有明确患者应该使用哪些药物。到目前为止, 研究人员仅发表了针对利妥昔单抗预防性再治疗的回顾性分析, 尽管结果令人鼓舞⁷⁰⁻⁷²。然而, 在不同的研究中, 利妥昔单抗再治疗的剂量、时机和持续时间差异很大。在利妥昔单抗维持治疗 (每4个月注射1 g) 开始前病情已获得完全或部分缓解的39名患者中, 多数患者 (在随访2年的患者中, 20名患者中有8名患者 [40%, $P=0.039$ vs. 时间0点] 完全停用细胞毒性药物和强的松) 能够停止免疫抑制治疗或糖皮质激素, 而未出现疾病复发并且具有较好的安全性⁷¹。此外, 在10年期间接受利妥昔单抗诱导治疗的53名GPA患者, 在外周血B细胞和/或ANCA回升后使用利妥昔单抗进行预防性再治疗的方法较为有效, 并似乎也比较安全⁷⁰。在另一项对73名患者数据进行的回顾性分析中, 不论难治性和复发性AAV患者的B细胞数量以及ANCA状态如何, 在固定时间间隔使用利妥昔单

抗进行再治疗 (每6个月注射1 g, 持续2年) 都可以降低此类患者在再治疗期间的复发率, 并可在之后随访期间延长患者的缓解持续时间⁷²。

目前仍然缺乏AAV患者使用利妥昔单抗重复治疗的长期安全性数据。患者出现严重低丙种球蛋白血症的情况较为罕见, 但如果确实发生这种情况, 患者可能需要静脉注射免疫球蛋白进行治疗。此外, 研究人员还需要考虑到患者出现进行性、多灶性脑白质病、迟发性中性粒细胞减少症和恶性肿瘤的风险。使用利妥昔单抗治疗的类风湿关节炎患者的长期安全性数据表明, 恶性肿瘤的发生率或感染风险并未随着时间的延长而增加^{73,74}。

一项前瞻性随机对照试验 (MAINRITSAN)⁷⁵对两种维持治疗方案进行了比较: 常规硫唑嘌呤和固定剂量利妥昔单抗静脉注射 (每6个月输注500 mg, 持续18个月), 目前这项试验的初步数据已经发表。这项研究证明了利妥昔单抗作为维持治疗方案的治疗效果优于硫唑嘌呤 (利妥昔单抗复发率为3.6%, 硫唑嘌呤为27%), 尽管目前还没有完整的研究结果⁷⁶。一项更深入的国际随机对照试验正在进行中, 该试验将在AAV患者中比较利妥昔单抗和硫唑嘌呤的缓解维持效果 (RITAZAREM)⁷⁷。

总之, 使用利妥昔单抗的预防性再治疗方案可能降低AAV患者的复发率, 尽管这种治疗方案的最佳时机、剂量和持续时间仍有待明确。还需进行有长期随访的前瞻性对照研究来检验这种治疗方法的有效性以及利妥昔单抗重复给药进行维持治疗的安全性。

复方新诺明

两项随机研究在使用标准免疫抑制治疗（环磷酰胺和糖皮质激素）之后获得诱导缓解的GPA患者中比较了复方新诺明和安慰剂进行缓解维持的效果。在较大的一项研究中，研究人员将91名患者随机分为两组，一组患者每天接受两次的960 mg复方新诺明治疗（ $n=41$ ），另一组患者接受安慰剂治疗（ $n=40$ ），治疗持续24个月⁷⁸。复方新诺明组41名患者中有8名患者因出现不良反应（如恶心、皮疹、间质性肾炎或肝脏毒性）提前停止复方新诺明治疗。然而，复方新诺明组的复发率显著低于安慰剂组（18% vs. 40%；复方新诺明组的相对复发风险为0.40）。复方新诺明治疗方案可以明显降低累及上呼吸道疾病的复发率，但不会降低其他器官的复发率。在另一项随机研究中，研究人员将31名患者分为两组，一组患者接受每周3次960 mg的复方新诺明治疗（ $n=16$ ），另一组患者接受安慰剂治疗（ $n=15$ ），在环磷酰胺和糖皮质激素诱导缓解后维持治疗18个月⁷⁹。与安慰剂组相比，复方新诺明组的复发率有降低的趋势（分别为47%和25%，HR 0.8，95%CI 0.21-1.20）。

复方新诺明治疗方案具有良好的安全性和耐受性。因此，在疾病局限于上呼吸道的患者中，该药物可以单独使用或与糖皮质激素联合使用来维持疾病缓解，特别是那些患有金黄色葡萄球菌慢性感染的患者。然而，尽管研究人员应当根据患者的肾功能情况调整复方新诺明的剂量，但是目前尚不清楚复方新诺明的最佳剂量和治疗持续时间。对于接受利妥昔单抗（或环磷酰胺）维持治疗的患者，研究人员提倡使用复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎⁶¹。

血管炎复发

复发的定义为再次出现或新发的可导致活动性血管炎的疾病⁵²。严重复发的定义为可能危及器官或生命，而轻微复发的定义为不会危及器官或生命。对于接受至少18个月维持治疗的患者而言，大多数复发出现在糖皮质激素和细胞毒性药物剂量降低过程中或维持治疗停药过程中^{18,64}。

风险因素

应当对有复发风险的患者加以鉴别。PR3-ANCA阳性或确诊为GPA的患者复发风险比MPO

-ANCA阳性或确诊为MPA的患者高^{50,80,81}。低强度的诱导治疗⁵⁸和过早停止免疫抑制治疗或糖皮质激素都会导致复发风险升高³⁸。然而，即使患者接受了足量维持治疗，他们在长期随访中仍经常会出现疾病复发，尽管不同患者复发的时机和严重程度差异很大。此外，在一些研究（但不是所有研究）中，特定器官（耳鼻喉或心肺）的损伤会导致复发风险升高（HR 1.5-3.0）^{60,80,81}。相反的是，在两项研究中，确诊时⁶⁰存在肾功能障碍（GFR < 30 ml/min⁸¹或血肌酐水平 > 200 μmol/l）与疾病复发风险降低呈强正相关（HR 0.4）。在诱导缓解后ANCA仍持续存在^{7,82}、ANCA滴度上升⁸³或鼻腔长期携带金黄色葡萄球菌也与疾病复发有关⁸²。然而，对ANCA进行系列检测以评估复发风险的方法仍存有争议^{84,85}。根据一项荟萃分析，缓解期ANCA滴度上升与后续疾病复发风险增加呈正相关关系（阳性似然比为2.84，95%CI 1.65-4.90）。然而，这种相关性并未在所有研究中观察到。此外，在ANCA滴度没有升高的情况下，也有可能出现疾病复发⁸⁶。

PR3-ANCA阳性、患有累及上下呼吸道的肉芽肿疾病的GPA，并且疾病确诊时没有肾功能异常的患者，其疾病复发的风险最大^{60,80,81}。对于这些患者，将维持治疗时间延长至24个月以上可能有益，也是目前常用的临床实践策略^{61,62}。然而，这些患者在疾病复发时通常只累及耳鼻喉，而不会危及其它重要器官。目前尚不清楚维持治疗时间延长和强度增加所带来的好处是否大于治疗相关性不良反应的风险。REMAIN研究的结果⁶⁸将对接受24个月维持治疗和48个月维持治疗患者的复发率进行比较，有望能够解答上述问题。对于存在一个或多个上述危险因素且未接受维持治疗的患者而言，其复发风险也很高¹⁸。

治疗

根据复发的严重程度，能够成功进行诱导治疗的一线药物也可能会再次用于复发患者。对于轻度复发患者，短暂增加糖皮质激素的剂量（至0.5 mg/kg体重）可能就足够了。RAVE试验表明，利妥昔单抗在治疗复发疾病方面的效果似乎优于环磷酰胺³³。对于利妥昔单抗诱导缓解的复发患者，也建议使用利妥昔单抗进行再治疗⁴¹。未来的治疗策略也必须解决是否存在特定危险因素用以指导维持治疗的类型和

持续时间，从而为不同类型的AAV患者提供个体化治疗方案。

结论

在过去的20年里，多中心随机对照试验的结果已经改变了AAV的治疗方案选择。基于疾病分期的诱导与维持治疗方案以及低毒性药物的使用优化了AAV治疗方案，并提高了患者生存率。AAV患者治疗过程中这些方面和其他方面的改进（包括提高认识、及时诊断），也在过去的四十年里大大改善了患者的肾脏存活率。然而，AAV仍应被视为一种频繁复发、需要长期或反复治疗的慢性疾病。大量短期和长期治疗相关性不良反应也抵消了部分治疗效果^{6,87}。此外，必须对治疗方案的益处和患者死亡及复发风险进行权衡。严重肾功能障碍、高龄、低血红蛋白水平、疾病活动度高和累积器官损伤是患者死亡的重要预测因素^{9,10,58,59}。我们迫切需要改善针对治疗方案抵抗、预后和复发风险的预测方法。最后，目前还缺乏测量患者相关转归的更好工具，也缺乏临床研究的长期随访数据来确定新型治疗药物的致癌风险和毒性作用。

环磷酰胺和糖皮质激素仍然是全身性或重症AAV患者的有效诱导缓解治疗方案。减少剂量和避免这些药物长期使用的策略已经被成功应用，尽管目前仍需要使用低毒性治疗方案（尤其是降低患者对环磷酰胺和/或糖皮质激素需要剂量的药物）。对于疾病不危及器官的患者，可以使用甲氨蝶呤治疗。利妥昔单抗诱导缓解的效果与环磷酰胺相同，一些类型的患者应考虑将其当作首选治疗方案，包括生育期患者、过去曾接受过环磷酰胺治疗以及疾病复发患者，尤其在复发患者中，利妥昔单抗的治疗效果可能优于环磷酰胺。但是，目前仍然缺乏利妥昔单抗最佳剂量、联合治疗有效性和安全性以及长期风险的相关数据。此外，也应考虑使用辅助治疗方案，包括对患有严重、致命性疾病（如肾功能衰竭或肺出血）的患者进行血浆置换和对耳鼻喉受累患者使用复方新诺明进行辅助治疗。

维持治疗的类型、剂量和持续时间仍存在争议。目前推荐的维持治疗时间是至少18-24个月，硫唑嘌呤是用于维持治疗的首选药物。然而，利妥昔单抗的疗效可能与硫唑嘌呤相同或更佳。在迄今为止进行的所有临床研究中，AAV都被视为一种单

一疾病类型。然而，由于GPA和MPA患者（或PR3-ANCA阳性和MPO-ANCA阳性患者）在临床症状、遗传关联、组织学、复发率以及肾脏和患者存活率等方面存在明显差异，因此未来的研究应当对这两类患者分别进行。此外，临床研究在划分患者时不仅要考虑患者的表型或基因型，还要考虑器官或疾病症状的不同。例如，肉芽肿和血管炎性器官症状在治疗反应和复发率方面的表现不同。在今后的研究中对患者发病风险进行更好的分层，将允许研究人员为侵袭性或致命性疾病患者提供更为有效的个体化治疗方案，而长期治疗方案只针对具有较高复发风险的患者。这些个体化策略能否取得成功，还需要进一步的研究来证实。

综述标准

本次综述论文选择主要集中在由欧洲血管炎学会（之前的欧洲血管炎研究会）、血管炎临床研究联合会、法国血管炎研究组实施的随机研究，以及对这些研究长期随访数据进行的分析。通过对1990年到2013年9月的PubMed数据库进行检索，还发现了其它参考文献，检索使用的关键词包括“ANCA相关性血管炎”、“随机试验”、“利妥昔单抗”、“血浆置换”或“复方新诺明”。我们主要选用了英语全文论文和16届血管炎和ANCA大会上汇报的摘要。

德国，慕尼黑，*Marchioninstrasse 15, 路德维希-马克西米利安大学, Grosshadern校区, 慕尼黑大学医院, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Nephrologisches Zentrum, 邮编: D-81377(U. Schönemmarck)*。

德国，吕贝克，*Ratzeburger Allee 160, 吕贝克校区, 什列斯威-好斯敦大学医院, 邮编: D-23538(W. L. Gross)*。

德国，奥芬巴赫/迈因，*Starkenburgring 70, KfH肾脏中心, Starkenburgring 66, Klinikum 奥芬巴赫 GmbH, 第三内科, 邮编: D-63069(K. de Groot)*。

通讯作者: K. de Groot; kirsten@de-groot.de

竞争性利益

W. L. Gross声明与下列公司有业务往来: GlaxoSmithKline、Hoffmann-La Roche。K. de Groot声明与下列公司有业务往来: Hoffmann-La Roche。U. Schönemmarck声明没有竞争性利益。

参考文献

- Jennette, J. C. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* **65**, 1–11 (2013).
- Jennette, C. J. & Falk, R. J. L1. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. *Presse Med.* **42**, 493–498 (2013).

3. Pepper, R. J. & Salama, A. D. Classifying and predicting outcomes in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 2135–2137 (2012).
4. Jayne, D. L27. Antibodies versus phenotypes: a clinician's view. *Presse Med.* **42**, 579–582 (2013).
5. Lyons, P. A. *et al.* Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 214–223 (2012).
6. Hoffman, G. S., Leavitt, R. Y., Kerr, G. S. & Fauci, A. S. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.* **35**, 1322–1329 (1992).
7. Slot, M. C., Tervaert, J. W., Boomsma, M. M. & Stegeman, C. A. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum.* **51**, 269–273 (2004).
8. Little, M. A. *et al.* Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1036–1043 (2010).
9. Flossmann, O. *et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 488–494 (2011).
10. Wall, N. & Harper, L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 523–532 (2012).
11. Holle, J. U. *et al.* Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* **63**, 257–266 (2011).
12. Hillhorst, M. *et al.* Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 373–379 (2013).
13. Walton, E. W. Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's Granulomatosis). *BMJ* **2**, 265–270 (1958).
14. Hoffman, G. S. *et al.* Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* **116**, 488–498 (1992).
15. Harper, L. *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 955–960 (2012).
16. de Groot, K. *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **150**, 670–680 (2009).
17. Neumann, I. *et al.* Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 96–104 (2005).
18. de Groot, K. *et al.* Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **52**, 2461–2469 (2005).
19. Fauschou, M. *et al.* Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **64**, 3472–3477 (2012).
20. Fauschou, M. *et al.* Reply. *Arthritis Rheum.* **65**, 844 (2013).
21. Langford, C. A. & Hoffman, G. S. Methotrexate remains a valuable option for remission induction of non-severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: comment on the article by Fauschou *et al.* *Arthritis Rheum.* **65**, 843 (2013).
22. Jones, R. B. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCYC". On behalf of the European vasculitis study group [abstract]. *Presse Med.* **42**, 678–679 (2013).
23. Casian, A. & Jayne, D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **23**, 12–17 (2011).
24. Jayne, D. R. *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2180–2188 (2007).
25. Walsh, M. *et al.* Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* **84**, 397–402 (2013).
26. US National Library of Medicine. *Clinicaltrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987389> (2013).
27. Pepper, R. J. *et al.* Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 219–224 (2013).
28. Szpirt, W. M., Heaf, J. G. & Petersen, J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 206–213 (2011).
29. Walsh, M. *et al.* Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **57**, 566–574 (2011).
30. Casian, A. & Jayne, D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **32**, 335–345 (2011).
31. Hruskova, *et al.* Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand. J. Rheumatol.* **42**, 211–214 (2013).
32. Jones, R. B. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **363**, 211–220 (2010).
33. Stone, J. H. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **363**, 221–232 (2010).
34. Jones, R. B., Walsh, M. & Jayne, D. R. Two year follow up results from a randomised trial of RTX versus CyP for ANCA-associated vasculitis: RITUXVAS [abstract]. *Clin. Exp. Immunol.* **164**, 57 (2011).
35. Specks, U. *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **369**, 417–427 (2013).
36. Miloslavsky, E. M. *et al.* Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **65**, 2441–2449 (2013).
37. Clain, J. M. & Specks, U. S1. Rituximab for ANCA-associated vasculitis: the experience in the United States. *Presse Med.* **42**, 530–532 (2013).
38. Walsh, M., Merkel, P. A., Mahr, A. & Jayne, D. The effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* **62**, 1166–1173 (2010).
39. Cohen Tervaert, J. W. Rituximab in ANCA-associated vasculitis: a revolution? *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3077–3079 (2011).
40. Mansfield, N. *et al.* Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3280–3286 (2011).
41. Guerry, M. J. *et al.* Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 634–643 (2012).
42. Jones, R. B. *et al.* A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **60**, 2156–2168 (2009).

43. Martinez Del Pero, M. *et al.* B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin.Otolaryngol.* **34**, 328–335 (2009).
44. Hamour, S. M. & Salama, A. D. ANCA comes of age-but with caveats. *Kidney Int.* **79**, 699–701 (2011).
45. Bomback, A. S. *et al.* ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int.* **79**, 757–764 (2011).
46. Pagnoux, C. *et al.* Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients >65 years old: results of the multicentre randomized CORTAGE trial [abstract]. *Presse Med.* **42**, 679–680 (2013).
47. Holle, J. U. *et al.* Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1934–1939 (2010).
48. Pagnoux, C. *et al.* Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *J. Rheumatol.* **38**, 475–478 (2011).
49. DeRemee, R. A., McDonald, T. J. & Weiland, L. H. Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin.Proc.* **60**, 27–32 (1985).
50. DeRemee, R. A. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum.* **31**, 1068–1074 (1988).
51. Reinhold-Keller, E. *et al.* Response to trimethoprim-sulfamethoxazole (T/S) in Wegener's granulomatosis (WG) depends on the phase of disease. *QJM* **89**, 15–23 (1996).
52. Kallenberg, C. G. & Tadema, H. Vasculitis and infections: contribution to the issue of autoimmunity reviews devoted to "autoimmunity and infection". *Autoimmun. Rev.* **8**, 29–32 (2008).
53. Hellmich, B. *et al.* EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 605–617 (2007).
54. Rutgers, A. & Kallenberg, C. G. Refractory disease in antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis. *Curr.Opin.Rheumatol.* **24**, 245–251 (2012).
55. Holle, J. U. *et al.* Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 327–333 (2012).
56. Jayne, D. R. *et al.* Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* **93**, 433–439 (2000).
57. Martinez, V. *et al.* Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* **58**, 308–317 (2008).
58. Mukhtyar, C. *et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 1004–1010 (2008).
59. Booth, A. D. *et al.* Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 776–784 (2003).
60. Walsh, M. *et al.* Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **64**, 542–548 (2012).
61. Mukhtyar, C. *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 310–317 (2009).
62. Lapraik, C. *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* **46**, 1615–1616 (2007).
63. Jayne, D. *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* **349**, 36–44 (2003).
64. Pagnoux, C. *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2790–2803 (2008).
65. Hiemstra, T. F. *et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* **304**, 2381–2388 (2010).
66. WGET Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* **352**, 351–361 (2005).
67. Metzler, C. *et al.* Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* **46**, 1087–1091 (2007).
68. European Vasculitis Study Group. Clinical Trial Protocol: REMAIN. [online], <http://www.vasculitis.nl/media/documents/remain.pdf> (2006).
69. Little, M. A. *et al.* Therapeutic effect of anti-TNF- α antibodies in an experimental model of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 160–169 (2006).
70. Cartin-Ceba, R. *et al.* Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* **64**, 3770–3778 (2012).
71. Rhee, E. P., Laliberte, K. A. & Niles, J. L. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1394–1400 (2010).
72. Smith, R. M. *et al.* Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **64**, 3760–3769 (2012).
73. van Vollenhoven, R. F. *et al.* Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J. Rheumatol.* **37**, 558–567 (2010).
74. van Vollenhoven, R. F. *et al.* Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann. Rheum. Dis.* (2012).
75. US National Library of Medicine. *Clinicaltrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748644> (2013).
76. Charles, P. & Guillevin, L. S3. Rituximab for ANCA-associated vasculitides: the French experience. *Presse Med.* **42**, 534–536 (2013).
77. US National Library of Medicine. *Clinicaltrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697267> (2013).
78. Stegeman, C. A., Cohen Tervaert, J. W., De Jong, P. E. & Kallenberg, C. G. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* **335**, 16–20 (1996).
79. Zycinska, K., Wardyn, K. A., Zielonka, T. M., Krupa, R. & Lukas, W. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur. J. Med. Res.* **14**(Suppl. 4), 265–267 (2009).
80. Pagnoux, C. *et al.* Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* **58**, 2908–2918 (2008).
81. Pierrot-Deseilligny Despujol, C., Pouchot, J., Pagnoux, C., Coste, J. & Guillevin, L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 2181–2190 (2010).

82. Stegeman, A. C. *et al.* Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann. Intern. Med.* **120**, 12–17 (1994).
83. Boomsma, M. M. *et al.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* **43**, 2025–2033 (2000).
84. Birck, R., Schmitt, W. H., Kaelsch, I. A. & van der Woude, F. J. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* **47**, 15–23 (2006).
85. Finkielman, J. D. *et al.* Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.* **147**, 611–619 (2007).
86. Tomasson, G., Grayson, P. C., Mahr, A. D., Lavalley, M. & Merkel, P. A. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 100–109 (2012).
87. Faurischou, M. *et al.* Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J. Rheumatol.* **35**, 100–105 (2008).
88. Lamprecht, P., *et al.* Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* **41**, 1303–1307 (2002).
89. Joy, M. S., Hogan, S. L., Jennette, J. C., Falk, R. J. & Nachman, P. H. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 2725–2732 (2005).
90. Birck, R. *et al.* 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 440–447 (2003).
91. Schmitt, W. H., *et al.* Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* **65**, 1440–1448 (2004).
92. Metzler, C., Fink, C., Lamprecht, P., Gross, W. L. & Reinhold-Keller, E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* **43**, 315–320 (2004).

液体管理预防和缓解急性肾损伤

Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury

John R. Prowle, Christopher J. Kirwan 和 Rinaldo Bellomo

摘要: 在急性肾损伤 (AKI) 患者中, 优化全身血液动力学指标对于临床治疗极为重要。然而, 有关液体复苏的疗效、性质、程度以及持续时间仍存在大量的争论, 尤其是当患者经历重大手术或处于脓毒性休克时。关键的是, 可能需要进行容量复苏才能维持或恢复心输出量。但是, 由此导致的液体积聚和组织水肿会明显加重现有的器官功能障碍并会造成严重的临床后果, 尤其是在发生AKI的患者中。在本篇综述中, 我们对希望对休克患者进行适当复苏与需要减轻液体过负荷有害影响这二者之间的矛盾进行讨论。在AKI患者中, 限制并解决液体过负荷可能需要更早地使用肾脏替代疗法。然而, 使用利尿剂或体外治疗方法进行快速或早期清除过多液体也可能导致低血容量和反复肾损伤。优化治疗可能包括一段时间的指导性液体复苏, 随后维持液体平衡, 最后清除适当比例的液体。为了获得最佳临床转归, 在液体复苏和清除期间, 需要对患者进行连续液体状态评估并仔细确定心血管和肾脏治疗靶目标。

Prowle, J. R. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 37–47 (2014); 在线发表于2013年11月12日; doi:10.1038/nrneph.2013.232

前言

液体治疗是预防和治疗危重症患者急性肾损伤 (AKI) 的一种关键性干预措施, 这种治疗方法被认为在维持肾小球滤过和肾脏供氧方面至关重要。然而, 这一观点不能反映出AKI复杂且涉及多种发病因素¹⁻³。AKI的发病机制中涉及多种炎症机制。它们包括直接的细胞损伤和炎症诱发性损伤, 以及微循环系统功能障碍, 这些因素可能会导致局部组织缺血⁴。但是, 目前仍不清楚肾脏缺血是如何诱发AKI的²。尽管在实验模型中⁵, 发生AKI的动物会出现肾血流量 (RBF) 上升, 但几乎完全性阻断肾脏血液循环似乎并不足以引起持续性AKI⁶。在确立期的AKI患者中, 可以观察到RBF下降⁷, 但这似乎与全身性血液动力学改变无关, RBF下降是肾小管损伤的一个结果而非原因⁸。炎症 (局部性和全身性)、肾内血流量改变、微循环功能障碍以及肾小球血液动力学变化都与AKI患者中引发肾功能障碍有关。仅使用能够增加肾脏供氧量的体循环控制方法可能无法轻易逆转或缓解这些疾病过程。

针对肾脏的液体疗法

肾小球毛细血管和鲍曼囊之间的净压力梯度驱动了肾小球滤过。在AKI患者中, 液体疗法的基本原理就是恢复平均动脉压 (其决定肾脏灌注压) 和心血管系统的输出量 (适当RBF所需)。不幸的是, 常规的血流动力学测量指标 (例如心率、血压和中心静脉压) 无法很好的预示心血管功能和足够的RBF⁹⁻¹¹。而

关键点

- 在重病患者中, 必须同时考虑到休克适当的液体复苏以及减少液体过负荷有害影响
- 发生急性肾损伤 (AKI) 的患者尤其面临着液体过负荷的风险
- 液体过负荷与不良临床结果相关, 并还可能直接导致AKI的持续
- 危重症和AKI中优化的液体管理可能涉及早期、导向性的复苏, 接着是对于平稳液体平衡的积极管理最终是适当液体清除率
- AKI时, 考虑肾脏替代疗法的常规指征前应考虑液体平衡管理
- 为了获得最佳的临床结果, 需要在整个重病期间连续评估液体状态并仔细定义心血管和肾脏目标

且, 液体疗法只能有效治疗在低血容量休克之后出现的全身性低血压。此外, 急性疾病、慢性疾病以及药物治疗都可能以不可预测的方式改变心血管系统对于液体疗法的反应。多种因素可影响液体治疗的反应, 它们包括心肌功能、血管紧张度¹²⁻¹⁴、局部血流分布^{15,16}、静脉容量储存能力以及毛细血管通透性¹⁷。存在这么多影响因素意味着要评估容量替代治疗的效果和重复性极具挑战, 而且这种不确定性还导致在临床实践中治疗方法出现多种差异。

例如, 尽管缺乏证据证明中心静脉压能够在危重症患者或手术环境中准确预测对液体治疗的反应, 但是这个指标仍然被广泛用于指导液体复苏¹⁸。

与此相似，也有人曾推荐过全身性供氧充足指标，例如标准化的动脉乳酸盐水平^{19,20}。然而，在脓毒症这种AKI最常见的基础疾病中，动脉乳酸盐更可能是疾病严重程度的标记物，而非无氧代谢的标记物²¹，说明在这种情况下，给予液体疗法后计算的供氧量增加可能不是一种适当的治疗反应。实际心输出量检测结果的确能够提供一些全身灌注及供氧量的信息，并使医生可以根据心脏反应来调节液体及其它血液动力学疗法。但是，通过无限制的静脉输液来最大程度的增加心输出量可能对患者并没有益处。例如，在一个绵羊模型中，静脉输液可以使心输出量和血压出现短暂升高²²，但肾脏供氧量没有变化。类似的，在失血性休克大鼠模型中，液体复苏能够恢复全身血压液体复苏但对于肾脏微血管氧合作用无影响²³。尽管液体复苏的生理学益处是暂时的且并不可靠，但根据对液体疗法短暂血管内效应的了解，可以预测反复输液将导致液体正平衡^{22,24}。因此，为了确保在血容量减少时可以适当扩容，并在供氧充足时防止过度输液，可能需要对患者的心输出量进行监测。

考虑到液体复苏的治疗终点存在不确定性，人们开发出了程序化的血液动力学复苏方法。这种目标导向治疗（GDT）方法对患者进行密切监测，包括对心输出量或组织供氧指标。GDT整合了特定的血液动力学靶目标，来指导输液和/或血管活性药物的使用，使用静脉输液来实现最低的血液动力学靶标并对治疗反应进行评估²⁵。GDT的使用已使围手术期并发症减少²⁵⁻²⁸，其中包括发生肾功能障碍的风险²⁹，而且还提高了危重症患者（包括脓毒症患者）的存活率并减少了器官功能障碍的发生率³⁰⁻³²。

在很多围手术期方案中，短期使用正性肌力药物增加心输出量可以优化液体疗法，可减少所需的输血量，改善患者临床转归³³。但是，遗憾的是，GDT疗效证据仅来自于小型且主要是单中心研究，几乎都是选择性手术，监测方法、血液动力学靶标、治疗方法以及终点均不同³⁴，从而难以为这种治疗方法提供明确建议。然而，程序化复苏治疗的过程都很短是这些研究的共同特点。在危重症患者中，无限制使用液体及血液动力学疗法获得超生理的治疗靶标并不会带来益处³⁵，甚至还是有害的³⁶。因此，早期、短时使用现代GDT方法是这些方案的主要特征。

液体疗法和肾功能

在一项对优化手术期间目标导向血液动力学疗法进行的系统荟萃分析中，我们发现24个报告了程序化围手术期复苏、肾脏转归以及液体平衡。应用GDT与AKI发生率显著降低有关³⁷。不过，这种治疗益处，与对照组相比，仅出现在GDT组整体输血量并没有增加的患者。此外，只有在GDT中加入正性肌力药物的研究中，术后AKI发生率才有具有统计学意义的显著减少³⁷。这些数据表明，在生理需要时心输出量复苏对于避免或缓解AKI有重要作用，但同时避免液体过负荷可能也同等重要。短时间使用正性肌力药物可以满足增加氧运送的急迫需求，也可以限制过度输液。与外科手术不同的是，脓毒症患者使用GDT对肾脏系统的作用，现有数据非常少³⁷。在一项对脓毒性休克儿童早期使用GDT的随机研究中，针对中心静脉氧饱和度的程序化复苏治疗能够改善患儿的存活率，并且AKI发生率显著下降³¹。尽管从0-6小时，治疗组中输血量更大，但在最初72小时内，两组患者的输血量没有明显差异³²。在脓毒性休克并早期使用GDT治疗的成年患者中，也报告了相似的结果。总之，这些研究表明，及时而有导向性的液体复苏治疗能够预防AKI并避免不必要的补液。

液体过负荷和肾脏

在临床上，液体过负荷可表现为细胞间隙扩张以及静脉压上升。肾脏尤其会受到充血和静脉压升高的影响，它会导致肾脏包膜下压力升高、RBF与肾小球滤过率（GFR）下降³⁸。液体过负荷、发生腹腔间隔室综合征（ACS）和AKI的关系就是这些因素相互作用的极端例子³⁹。在ACS中，腹部压力上升可导致肾静脉压升高，反过来会使RBF下降并增大了鲍曼囊中的压力⁴⁰。在重症监护病房患者中，液体正平衡与腹内高压风险增加有关，而这又与AKI发生强烈相关⁴¹⁻⁴³。但是有证据表明，在非极端的情况，液体过负荷与静脉充血仍很重要。在慢性心力衰竭患者中进行的观察性研究显示，中心静脉压增高独立预示肾功能恶化。静脉压升高可能通过降低肾动脉-静脉压力差减少RBF并诱发肾充血^{44,45}。在实验中，肾静脉压升高可导致RBF和GFR降低，以及血浆肾素活性、血清醛固酮水平升高和尿蛋白漏出增加⁴⁶。相似的，在一个缺血再灌注损伤实验

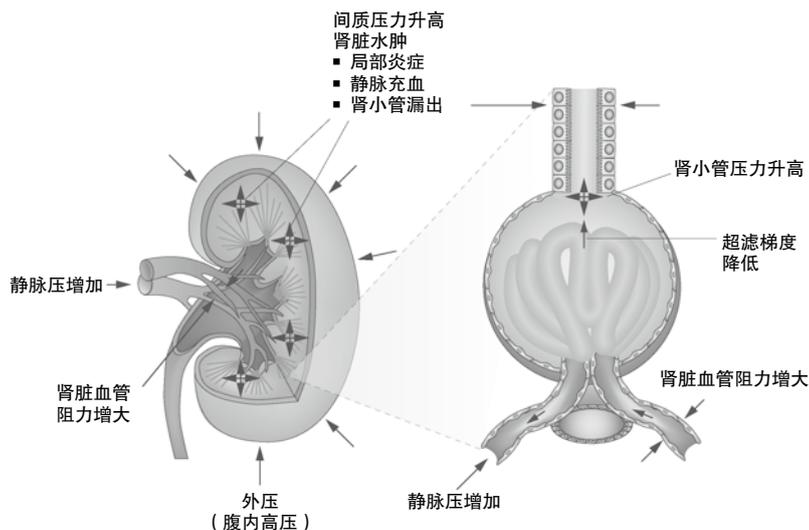


图1 液体过负荷及间质水肿会造成AKI持续。在确诊的AKI患者中，尽管对全身血压和心输出量进行了复苏，但肾功能障碍（GFR降低）仍然持续存在。肾静脉压升高使得RBF的跨肾脏压力梯度下降。间质及肾小管压力升高可能会降低或破坏肾小球滤过压力梯度。由于肾小管损伤而导致的肾小球前阻力增大进一步降低了RBF和肾小球毛细血管液体静压力，高氯血症可能参与了这个过程⁴⁹。腹内高压的出现限制了静脉回流并且从外部对肾脏产生压力。缩略词：AKI，急性肾损伤；GFR，肾小球滤过率；RBF，肾血流量。

模型中，与钳夹肾动脉或同时钳夹动静脉相比，钳夹肾静脉会更快诱发AKI并可持续降低RBF，表明静脉充血在AKI发病过程中有独立作用⁴⁷。在大鼠缺血再灌注模型中，AKI与肾包膜下压力大幅（高达七倍）升高有关，并且与AKI严重程度成正比⁴⁸。此外，肾包膜剥除术能够改善RBF、GFR以及组织学损伤，表明与炎症性水肿相关的肾实质压力增大可能在维持AKI方面有一定机械性作用⁴⁸。这些结果支持了早前临床试验结果，肾包膜剥除术能够在需要复苏治疗的失血性休克患者中阻止AKI的发生。肾内压的升高可能会增大肾小管内压力，导致肾小球超滤梯度缩小或消失⁷⁵。在AKI维持期，肾小管压力升高可能是肾功能持续丢失的主要因素⁷⁶。重要的是，借助MRI发现，给予患者适当剂量的静脉输液能够显著增加肾脏体积⁴⁹。还需要进一步的研究来评估肾脏体积变化对肾内压的影响，考虑到肾包膜弹性较差，肾内压可能较高。因此，肾静脉充血和肾间质水肿都是可能引发并维持AKI的重要因素。液体过负荷可能会增大静脉压和肾脏体积，从而加剧这些因素的影响。因此，液体过负荷、静脉压升高以及肾脏间质水肿可能在AKI的发生及发展过程中发挥致病作用，而不仅仅是疾病严重程度或盐和水排泄减少的标志物（图1）。

AKI中的液体过负荷

在过去5年里，有许多大型观察性研究都对危重症期间及之后的液体过负荷、AKI和不良转归之间的相互作用进行了研究（表1）。在一项对欧洲危重症患者进行的观察性研究中，液体正平衡与AKI风险升高有关⁵⁰，一项类似的研究还将AKI患者中的液体正平衡与肾功能未恢复关联起来⁵¹。在这两项研究中，AKI发病过程中的液体正平衡都与死亡率升高有关，这一发现随后也获得了其他作者的证实⁵²。然而，观察性研究数据难以将液体过负荷（作为生理不稳定的标记物）与AKI的间接关联与致AKI的直接致病作用（可以通过限制液体积聚进行调整）进行区分。有些研究人员发现，在对疾病严重程度和血液动力学不稳定性等混杂因素进行校正后，液体过负荷仍然与AKI患者的不良转归独立相关⁵³⁻⁵⁷。此外，在AKI病程的所有阶段中，液体过负荷似乎都在其发病机制中起到重要作用。例如，早期液体正平衡还能够预测心脏手术后AKI的发生^{58,59}。此外，在重症监护病房中，开始肾脏替代治疗（RRT）时存在液体过负荷与成年人⁵⁷及儿童患者死亡风险升高有关^{56,60}，并且会阻碍存活者肾功能的恢复⁶¹。最后，RRT期间实现液体负平衡与不需RRT治疗天数增加显著相关⁶²。与之相比，在之前的一篇综述中，我们没有发现任何一项在重症监护病房或围手术期环境中进行的研究显示自由输液策略能够改善肾脏转归⁶³。特别是“液体及导管治疗研究”（FACTT）观察了急性肺损伤患者⁶⁴，而其结果支持在危重症治疗的初始复苏期之后采取保守的液体平衡治疗方法。在FACTT试验中，对液体清除使其达到平衡和更为传统的自由输液策略进行了比较，后者导致液体积聚（第7天中位数为正7 L）。保守液体治疗策略与RRT需求下降的趋势有关⁶⁴，并且以血肌酐水平诊断AKI时，保守液体治疗策略与较低的AKI发生率明显相关⁶⁵。重要的是，液体正平衡与死亡强相关，而在研究期间发生AKI者，利尿剂提高了患者存活率⁵⁵。

液体组分

胶体溶液常被用于液体复苏，因为胶体溶液可以比相似体积的晶体溶液提供更大幅度且持续时间更长的血浆扩容⁶⁶。照此，对于限制液体过负荷去胶体溶液更有吸引力。但是，常用的胶体溶液，例如中等分子量（6%，130 kDa）的羟乙基淀粉溶液和明

表1 2008年以来液体平衡与AKI预后相关的研究

研究	背景	n	设计	结果
Telxeira等 (2013) ⁵²	危重症成年患者	601	多中心观察性研究的二级分析	在AKI患者中, 较高的液体平衡及较低的尿量与28天死亡率独立相关
Askenazi等 (2013) ¹³⁰	近期/患病新生儿	58	前瞻性单中心观察性研究	AKI与净液体正平衡和高死亡率相关
Basu等 (2013) ⁵³	接受了动脉换位手术的儿科患者	92	回顾性单中心观察性研究	AKI与手术后第1天液体平衡更高相关, 并与机械通气及住院治疗时间延长独立相关
Hazle等 (2013) ¹³¹	接受了先天性心脏病手术的婴儿	49	前瞻性单中心观察性研究	对于所有严重程度的AKI患者, 液体过负荷可能是导致死亡的一个重要危险因素
Vaara等 (2012) ⁵⁷	需要RRT的AKI危重成年患者	283	前瞻性多中心观察性研究	RRT开始时液体过负荷可导致未校正的90天死亡率翻倍, 并且在根据人口统计资料和疾病严重程度校正后仍然是死亡的一个重大风险
Prowler等 (2012) ³⁷	报告AKI转归的围手术期GDT研究	24 RCTs	荟萃分析	GDT显著降低了手术后的AKI发病风险。但是只有总液体平衡中性的GDT方案才与有利的肾脏转归相关
Selewski等 (2012) ¹³²	需要ECMO和RRT的儿科ICU患者	53	回顾性单中心观察性研究	存活者中RRT开始时液体过负荷明显较低。RRT开始后纠正液体过负荷不会改善患者转归
Bellomo等 (2012) ⁶²	RENAL研究中需要RRT的AKI危重患者	1,453	多中心RCT的回顾性分析	RRT中平均每天液体负平衡始终与死亡风险、生存时间、不需RRT天数以及不需ICU和住院天数相关
Dass等 (2012) ⁵⁸	心血管手术患者	94	单中心RCT回顾性分析	手术后早期液体正平衡>849 ml与AKI风险明显升高相关
Kambhampati等 (2012) ⁵⁹	接受心血管手术的成年患者	100	前瞻性单中心观察性研究	液体正平衡的进行性严重程度与AKI发病风险升高相关
Heung等 (2012) ⁶¹	需要开始RRT的AKI患者	170	回顾性单中心观察性研究	RRT治疗开始时液体过负荷程度较高预示1年内的肾脏恢复更差
Selewski等 (2011) ¹³³	需要RRT的儿童危重症患者	113	回顾性单中心观察性研究	非幸存者中RRT开始时的液体过负荷明显更多
Grams等 (2011) ⁵⁵	收集至FACTT的肺损伤危重症患者	1,000	多中心RCT的回顾性分析	在未校正和校正后分析中, 发生AKI后的液体正平衡与患者死亡率强烈相关; AKI后利尿剂治疗与60天存活率相关
Fülöp等 (2010) ⁵⁴	需要RRT的AKI成年危重症患者	81	回顾性单中心观察性研究	在针对疾病严重程度和诊断进行了修正的多变量模型中, 容量相关的增重超过10%以及少尿与死亡率显著相关
Sutherland等 (2010) ⁵⁶	需要RRT的AKI危重症儿童	297	前瞻性观察性研究	与10-20%液体过负荷相比, CRRT开始时超过20%的液体过负荷与死亡率升高相关, 而与小于10%的液体过负荷相比, 10-20%的液体过负荷也与更高的死亡率相关; 在对组间差异和疾病严重程度进行校正后, 液体过负荷程度与死亡率之间仍然存在关联
Bouchard等 (2009) ⁵¹	AKI成年危重症患者	618	前瞻性多中心观察性研究的二级分析	在AKI患者中, 超过10%的液体过负荷与60天死亡率独立相关; 血清肌酐峰值处液体过负荷超过10%与肾功能不恢复相关
Payen等 (2008) ⁵⁰	SOAP项目招募的患者	3,147	前瞻性多中心观察性研究的二级分析	在AKI患者中, 液体过负荷是60天死亡率的一个独立风险因素; 未发生AKI的患者实现了平均每天液体中性或负平衡; AKI与每天液体积聚相关

缩略词: AKI, 急性肾损伤; CRRT, 连续RRT治疗; ECMO, 体外膜氧合作用; GDT, 目标导向治疗; ICU, 重症监护室; RCT, 随机对照试验; RRT, 肾脏替代治疗。

胶溶液, 在4-6个小时内就会从血液循环中清除⁶⁷。尽管在全身性炎症时跨毛细血管蛋白漏出增加¹⁷, 但全身白蛋白中有很大一部分 (达60%) 位于血管外间隙中⁶⁸。因此, 大多数等张胶体溶液会漏出至血管外间隙中, 因而与晶体溶液相比, 胶体溶液在限制输液总量方面的优势有限⁶⁹⁻⁷³。在晶体溶液与羟乙基淀粉对比研究 (CHEST)⁷⁰, 以及斯堪的纳维亚淀粉用于治疗严重脓毒症/脓毒性休克试验 (6S) 中⁷¹, 比较了使用羟乙基淀粉或晶体溶液进行复苏的结果。CHEST收集了超过7,000名重症监护病房住院患者, 发现严重AKI或使用RRT与使用羟乙基淀粉进

行复苏相关⁷⁰。在6S试验中, 严重脓毒症血症患者使用羟乙基淀粉与患者死亡率及RRT使用率升高相关⁷¹。这些结论也获得了一项荟萃分析的支持, 荟萃分析中包括的研究有: 使用6% 130 kDa的羟乙基淀粉治疗脓毒症血症患者的研究; 对需要容量复苏的危重症患者进行的研究⁷⁴; 以及在危重症患者中比较使用胶体溶液与晶体溶液复苏效果的研究。这些分析中的每一项分析都推断出, 在危重症患者中, 羟乙基淀粉会增加AKI的发病风险⁷⁵, 并且建议不要在这一患者群体中使用⁷⁶。这些数据还导致羟乙基淀粉产品从英国退市, 而在欧盟和美国, 羟乙基淀粉的使用也

受到了严格限制。

与羟乙基淀粉不同，尚未发现明胶的溶液与肾毒性有明显关联⁷⁷。不过，与晶体溶液或白蛋白相比，还没有充足的数据支持明胶溶液的疗效或安全性⁷⁸。明胶溶液是否能够提供临床益处以及它在肾功能方面是否存在毒性或中性，仍然是有待回答的问题。相比之下，有证据表明，4%白蛋白溶液不具有肾毒性。收集了6,997名患者的双盲随机对照多中心SAFE研究⁶⁹对4%白蛋白溶液与0.9%生理盐水进行了比较。SAFE研究人员报告，白蛋白和生理盐水组患者之间在尿量、器官衰竭以及RRT持续时间等方面没有差异。总之，淀粉具有肾毒性，并且比生理盐水贵10倍以上的明胶溶液也可能具有肾毒性，而从肾脏角度来看，白蛋白似乎是安全的，不过价格也要贵2-5倍。

这一信息表明，如果对重症监护病房住院患者进行液体复苏，晶体溶液可能还是最好的液体。但是，对于0.9%生理盐水，还存在一些担忧，即氯化物水平过量可能对酸碱平衡以及肾功能有负面影响⁷⁹。在双盲随机研究中，与使用氯化物浓度接近正常生理水平的缓冲溶液相比，使用生理盐水可推迟首次排尿时间，并可减少尿量和钠排泄量⁸⁰。2012年的一项研究⁸¹使用了一个大型临床数据库（覆盖美国20%的出院患者），以回顾性方式对接受外科手术并仅使用一种平衡溶液Plasma-Lyte®（Baxter International Inc., Morton Grove, IL, USA）治疗的患者和使用生理盐水治疗的患者进行了比较。在倾向性分析中，生理盐水治疗与不良临床转归风险升高有关，其中包括需要RRT。在一项双盲、随机、交叉、志愿者研究中⁴⁹，在比较生理盐水与Plasma-Lyte®之后发现，2L生理盐水治疗可导致首次排尿时间延迟、输液后尿量减少以及肾皮质灌注减少。这些研究表明，过量给予氯化物可能会对肾功能产生不利影响。这一观点得到了其它研究的支持^{79,82}。在一项观察性研究中，在危重症患者中调查了将自由输入氯化物液改为限制氯化物输液的效果，发现高氯血症及代谢性酸中毒的发生率明显下降⁸³。此外，这种干预措施还可以明显降低AKI发生率和RRT需求⁸⁴。根据之前的观察结果，这些数据提示高氯溶液可能会对肾功能产生不利影响。

输液或备选方案

尽管有证据表明，过于积极的液体复苏是有害

的，但还有些数据显示，维持全身血压的血管加压药物治疗对于肾脏生理可能有一定的益处。血管加压药物常用于治疗高动力性脓毒性休克。血管收缩药物曾被认为可能对缺血性肾脏有害，但是，大多数现有证据都支持在血管舒张性休克患者中适度使用血管加压药物。研究发现使用去甲肾上腺素能够在AKI^{85,86}实验模型中改善RBF和GFR，并可恢复伴有少尿的脓毒性休克患者的尿量⁸⁷。与肾血管阻力增大而导致的负面影响相比，全身性血管收缩药物通过提高全身血压提高肾灌注所带来的积极作用似乎更大一些，而此负面影响可能会因随全身血压恢复而出现的肾交感神经紧张性下降而得到缓解⁸⁵。平均动脉压上升至75 mmHg可提高成年AKI患者的肾脏供氧量和GFR，而血压持续偏低则与脓毒症时AKI持续⁸⁸或加重有关⁸⁹。在选择血压靶标时应当考虑到患者的基线血压，因为研究显示，比患者基线血压水平稍低的血压与住院期间发生AKI有关⁹⁰。因此，应当尽早考虑将持续低血压且对初始液体复苏治疗无反应的患者转入重症监护病房并使用血管加压药物治疗。这种方法能够保护肾功能并防止不必要的输液。然而，在心输出量较低的患者中，血管加压药物治疗不应该是低血压唯一的治疗方法，而且血压靶目标需要根据临床情况进行调整。在病情最严重的患者中，血液动力学管理的目标应该是维持重要器官适度灌注，同时将患者损伤减到最小。通常在病情最严重的患者伴AKI时，尽早使用RRT可能是控制液体平衡的最佳方法。

移植患者的液体疗法

肾移植受者是外科患者中的一个重要人群，这些患者通常面临着更高的AKI发病风险，表现形式为移植肾功能延迟恢复，因此可以理解此类患者让肾病科医生很感兴趣。终末期肾病（ESRD）患者中罹患心血管疾病的比例很高、ESRD患者术前液体状态不确定、供体因素、与移植肾功能延迟恢复有关的免疫学调节以及去神经支配的肾移植都使得在这些患者中进行血液动力学管理十分复杂且富有争议^{91,92}。但是，这些病人与在危重症和大手术患者中对AKI进行血液动力学管理存在很多共同因素，包括液体过负荷的有害影响，但在这些患者中这些因素往往没有得到足够重视。

与接受腹腔内大手术的患者相比⁹³，肾移植受

表2 在患AKI或有AKI发病风险的危重症患者中评估液体治疗反应及液体过负荷的方法

方法	解释	局限
液体治疗反应性		
心搏量和脉压变化	呼吸周期明显变化提示液体治疗反应性	需要强制性机械通气 可提示Frank-Starling曲线上的位置，非组织中液体过负荷的程度
超声波心动图	右心室填充和下腔静脉塌陷的主观印象	需要专业技术 危重症患者中的窗口不佳
被动直腿抬高	在不需静脉输液的情况下即可提供有关液体反应性的信息	有些患者中难以操作或不可能操作
心搏量或其它针对输液的血液动力学反应	直接评估静脉推注后的治疗反应性	需要输液 正反应并不代表液体治疗在临床治疗过程中有效，或反应会持续
中心静脉压或肺动脉楔压	非常低的值可能提示液体疗法可能增大右心室前负荷	没有证据表明绝对值或相对变化与心输出量或液体治疗反应性相关
血容量监测（连续血压积）	测量液体清除期间的血管再充盈，可以预测血液动力学不稳定性	目前只在血液透析期间应用 在危重症患者超滤期间要防止低血压可能还不够精确
液体过负荷		
临床检查	物理检查外周或肺水肿的迹象	容量过负荷可能在没有水肿时发生 水肿和血管内容量损耗可能并存 广泛的其它成因
连续体重	量化液体过负荷的程度	在危重症患者中难以进行 肌肉和脂肪的损失可能会掩盖液体增多
累积液体平衡	量化液体过负荷的程度	通常记录不精确 难以解释不显性失水
胸部X光	放射评估肺水肿和肺静脉充血	只给出肺水肿的迹象 广泛的鉴别诊断
氧化指数和通气需求	气体交换受损，可能是由肺水肿引起	非特异性针对液体过负荷，取决于临床环境
肺超声	超声评估肺静脉充血，可能在胸部X光、氧化作用以及有症状的变化之前 ¹³⁴	需要专业技术 可能受其它肺病混杂
超声波心动图	右心室或下腔静脉扩张的主观印象	需要专业技术 在危重症患者中的窗口不佳
腹内压	膀胱导管测量腹内液体静压力	只有异常才显著 原因可以是原发性或继发性（液体过负荷）
身体组分的生物阻抗分析	非侵入性技术，能够分开估计水合作用上的细胞外容积以及细胞内（肌肉）容积	在危重症患者中的方法学没有验证 在重症监护室床边可能很难进行高质量的测量 需要精确重量测量 用于计算容积测量的算法范围有装置特异性，可能不适用于危重症患者

缩略词：AKI，急性肾损伤。

者很少会出现大量失血，因此他们面临的术中液体过负荷风险更高。在心血管系统储备功能不佳的患者中，全身麻醉时常需要术中给予液体疗法以消除静脉扩张的影响，从而进一步加剧了术后液体过负荷⁹¹。如果在手术当天需要进行血液透析，那么可以通过避免脱水来减少输液，并且术后液体状态还应与透析后目标‘干体重’以及先前已存在的任何程度的慢性液体过负荷进行比较参考。总之，没有太多证据表明液体疗法对于短期或长期移植功能存在有利影响。在一项包含1,966名肾移植受者的回顾性病例系列研究中，与输液量或中心静脉压较低的患者相比，围手术期输液量 >2500 ml或中心静脉压

>11 mmHg都与长期肾移植转归更差有关⁹⁴。同样，在这一患者群体中，肾移植后通过液体疗法来实现高中心静脉压对于移植肾功能延迟恢复的发生率没有影响，并且可能有害，而在另一项病例系列研究中发现，全身血压低而中心静脉压不低与移植肾功能延迟恢复有关⁹⁶。总之，我们相信，由于液体疗法的益处有限但危害明显，肾移植受者与一般手术患者没有什么不同。

去神经支配的移植肾可以使围手术期血压管理变得更加复杂^{97,98}。在使用血管加压药物时必须谨慎，因为其对于肾血管阻力的影响可能会因交感神经去除而加剧^{98,99}。然而，在心输出量较大的情

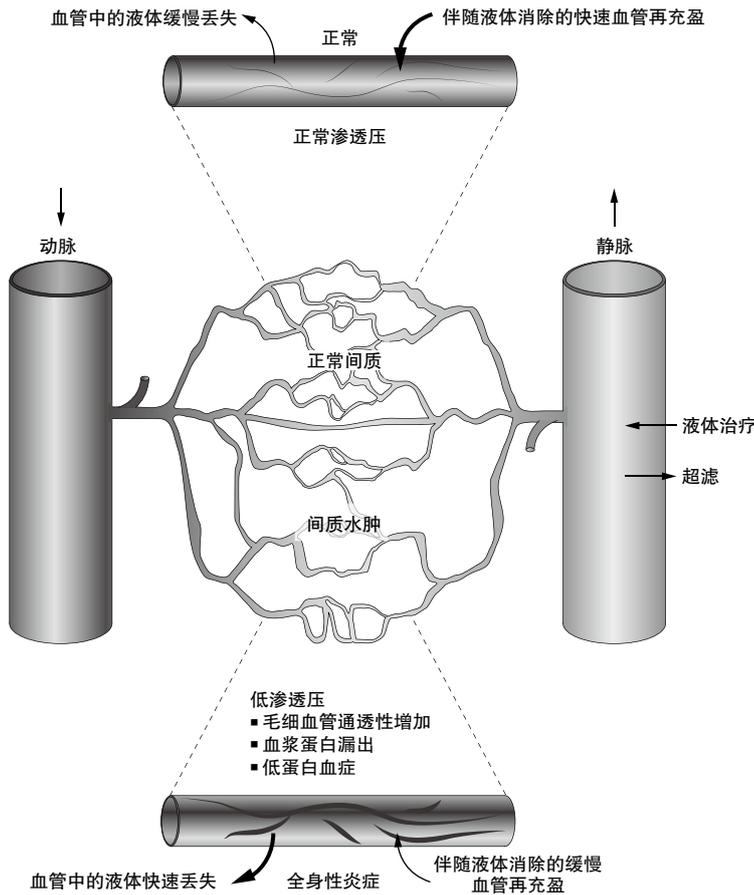


图2 全身性炎症导致毛细血管通透性增加以及胶体渗透梯度的丧失，急性疾病的低白蛋白血症可加剧了这一过程。因此，外源性液体更快的流失至细胞外间隙，而在超滤期间间质液将更缓慢的再充盈到血管腔中。

况下，谨慎使用血管加压药物来升高全身血压可能是安全的，但是需要及早监测心输出量，以便指导治疗。

液体平衡管理

即便是使用程序化指导的液体复苏方案并早期使用血管加压药物治疗血管舒张性低血压，但对危重症患者进行急性复苏几乎不可避免地会导致液体正平衡以及组织水肿。由于危重症患者从药物及饮食中强制性摄入了较多的水和钠，因此在存在排泄障碍的情况下，需要尽早注意液体清除，以防止已有的液体正平衡者进行性恶化。在急性疾病患者中，即便借助药物或技术的帮助，也可能无法获得液体中性或负平衡。现有多种方法可以评估液体过负荷或者对液体治疗的反应，但所有的方法都有局限性，且在危重症患者中很多方法得出的结果都难以进行阐释（表2）。在危重症患者中，输液后液

体快速分布进入血管外间隙有一个必然结果，即从血管内清除的液体将会通过血管外液体慢慢地再填充，因为毛细血管漏出和低白蛋白血症有利于血管床外液体积聚和滞留（图2）⁶⁶。

任何液体清除的过程，不论是通过利尿剂还是RRT，都面临着出现瞬时低血容量症的危险，即便是血管外全身盐和水持续过负荷时。在AKI患者中，利尿剂治疗可能会使尿毒症恶化¹⁰⁰。利尿剂的确不会改善AKI¹⁰¹的临床转归或加快患者恢复¹⁰²。在没有其它并发症的情况下维持中性液体平衡可能需要开始RRT。在已确诊的危重症患者中，我们建议处理液体平衡着重于预防并处理液体过负荷，同时适当的监测低血容量（图3）。在危重症发病最初的24小时之后，维持液体平衡优于持续尝试优化预负荷或连续评估没有明显指征情况下用增加液体治疗提高（瞬时）心输出量。然而，选择适当全身性灌注的最低标准非常复杂且应视情况而定，而且在脓毒血症患者初始复苏治疗后或在围手术期这段时间内，还没有太多证据能用以指导液体治疗。

理论上，在患有AKI的危重症患者中，连续RRT对于液体过负荷是有益的¹⁰³；连续液体清除可以使液体得到缓慢清除至与输液水平相匹配。相反，间歇性血液透析需要在4-6小时的治疗期间满足液体清除目标，这可能会导致瞬时的血管内充盈不足、透析过程低血压发生反复肾脏损伤^{104,105}。在重症监护病房中，间歇性血液透析的使用与进行性液体正平衡有关⁵¹，而连续RRT则可以实现液体净清除，尽管不用于血液动力学不稳定的患者。类似的，在一篇对16项观察性研究进行的系统性综述中，研究了RRT对于AKI的影响，与连续RRT治疗相比，将间歇性治疗作为首次RRT会使肾功能不恢复的相对风险增大两倍¹⁰⁶。有七项随机试验比较了间歇性血液透析与连续RRT的效果，对其数据进行分析后无法证实这些观察结果。不过，这些研究显示出类似的趋势，而且研究效力不足，并且明显排除了那些血液动力学不稳定的患者和/或在间歇性血液透析时使用了多种方法来维持血压的患者，例如使用钠含量更高的透析液，而这可能会加剧液体过负荷¹⁰⁷。治疗时间延长的间歇性治疗曾被提议作为连续RRT的一个备选方案用于危重症患者，它通常被称为持续性低效透析，但更好的描述是延长间歇性RRT。与传统间歇性血液透析相比，每天进行超过8小时的延长

保持血液动力学稳定性的情况下,这种方法对于评估液体清除能力可能没那么有用¹²⁴。现在需要对生物阻抗分析指导的液体治疗进行前瞻性研究,来更好地定义这种有前景的方法在危重症患者中的临床应用。

结论

对于临床医生而言,在患有AKI或AKI高危患者中进行液体治疗,需要在适当恢复心输出量(可预防肾脏缺血)与避免液体过负荷(可导致不良临床转归)之间获得很好的平衡。然而,要实现这样的平衡往往是不可能的,尤其是在全身性炎症以及广泛毛细血管渗漏患者中。的确,在儿科治疗中,液体过负荷的程度曾被认为是AKI严重程度指数¹²⁵。对于有需要的患者,使用GDT方案能够指导初始液体复苏和靶向治疗。不过,在脓毒血症和全身性炎症患者中,现有的小型研究没有充分证实应该以什么作为复苏治疗的终点。此外,在初始复苏期结束后,我们能用于指导治疗的信息就更少了。因此,临床医生和重症监护病房之间在液体治疗方面不尽相同。

三项大型多中心随机对照试验调查了早期GDT在脓毒血症中的作用(Process、ARISE、Promise)¹²⁶⁻¹²⁸,而另一项研究则在高危手术中调查了围手术期GDT的作用(OPTIMISE),这些研究结果都将于近期发表¹²⁹。对于早期危重症患者的液体治疗,这些研究将提供更多的高质量证据以指导临床医生。基于现有的证据,我们相信液体治疗并快速治疗低血容量;不过临床医生也应努力避免不适当的输液。在我们看来,对患者液体平衡进行谨慎的定期重新评估将会在最大程度上优化肾脏转归和临床转归。尽管有这些措施,液体过负荷常常还是会作为适当的早期复苏治疗不可避免的不良反应,而在伴发AKI的危重症患者中,应该考虑早期使用RRT以避免液体平衡的进行性恶化。

综述标准

我们查询了PubMed电子参考文献数据库,所用术语为“急性肾损伤”或“急性肾衰竭”和“体液平衡”或“体液过负荷”或“体液复苏”,从而确定出以英文发表于2008年6月至2013年6月间的文章。我们囊括了那些报道急性肾损伤患者结果的文章,他们根据体液平衡的差异进行了分组。

英国伦敦,白教堂路,巴特健康NHS信托,皇家伦敦医院,成人危重症科,邮编: E1 1BB (J. R. Prowle, C. J. Kirwan)。

澳大利亚,维多利亚州,墨尔本,商业路99号,阿尔弗雷德中心六楼(B座),莫纳什大学,流行病学和预防医学系,澳大利亚和新西兰重症监护研究中心,邮编: 3004 (R. Bellomo)。

通讯作者: R. Bellomo; rinaldo.bellomo@austin.org.au

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

- Venkatachalam, M. A. & Weinberg, J. M. The tubule pathology of septic acute kidney injury: a neglected area of research comes of age. *Kidney Int.* **81**, 338–340 (2012).
- Lipcsey, M. & Bellomo, R. Septic acute kidney injury: hemodynamic syndrome, inflammatory disorder, or both? *Crit. Care* **15**, 1008 (2011).
- Wang, Z. *et al.* Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury. *Am. J. Pathol.* **180**, 505–516 (2012).
- Jacobs, R. *et al.* Septic acute kidney injury: the culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis. *Blood Purif.* **32**, 262–265 (2011).
- Saotome, T., Ishikawa, K., May, C. N., Birchall, I. E. & Bellomo, R. The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function. *Intensive Care Med.* **36**, 533–540 (2010).
- Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., May, C. N. & Bellomo, R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* **69**, 1996–2002 (2006).
- Prowle, J. R., Molan, M. P., Hornsey, E. & Bellomo, R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit. Care Med.* **40**, 1768–1776 (2012).
- Alejandro, V. *et al.* Mechanisms of filtration failure during postischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J. Clin. Invest.* **95**, 820–831 (1995).
- LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M. & Rackow, E. C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.* **28**, 2729–2732 (2000).
- Marik, P. E., Baram, M. & Vahid, B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* **134**, 172–178 (2008).
- Michard, F. & Teboul, J. L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* **121**, 2000–2008 (2002).
- Bouhemad, B. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* **36**, 766–774 (2008).
- Bouhemad, B. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit. Care Med.* **37**, 441–447 (2009).
- Rudiger, A. & Singer, M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit. Care Med.* **35**, 1599–1608 (2007).
- Di Giantomaso, D., May, C. N. & Bellomo, R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest* **124**, 1053–1059 (2003).
- Ruokonen, E. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit. Care Med.* **21**, 1296–1303 (1993).

17. Fleck, A. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* **325**, 781–784 (1985).
18. Marik, P. E. & Cavallazzi, R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit. Care Med.* **41**, 1774–1781 (2013).
19. Jones, A. E. Point: should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? *Yes. Chest* **140**, 1406–1408 (2011).
20. Nguyen, H. B. *et al.* Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit. Care* **15**, R229 (2011).
21. Marik, P. E., Bellomo, R. & Demla, V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care* **1**, 3 (2013).
22. Wan, L., Bellomo, R. & May, C. N. A comparison of 4% succinylated gelatin solution versus normal saline in stable normovolaemic sheep: global haemodynamic, regional blood flow and oxygen delivery effects. *Anaesth. Intensive Care* **35**, 924–931 (2007).
23. Legrand, M. *et al.* Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology* **112**, 119–127 (2010).
24. Wan, L., Bellomo, R. & May, C. N. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med.* **32**, 1238–1242 (2006).
25. Cecconi, M. *et al.* Clinical review: goal-directed therapy—what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit. Care* **17**, 209 (2013).
26. Dalfino, L., Giglio, M. T., Puntillo, F., Marucci, M. & Brienza, N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **15**, R154 (2011).
27. Giglio, M. T., Marucci, M., Testini, M. & Brienza, N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* **103**, 637–646 (2009).
28. Rahbari, N. N. *et al.* Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br. J. Surg.* **96**, 331–341 (2009).
29. Brienza, N., Giglio, M. T., Marucci, M. & Fiore, T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit. Care Med.* **37**, 2079–2090 (2009).
30. Rivers, E. *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1368–1377 (2001).
31. de Oliveira, C. F. *et al.* ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* **34**, 1065–1075 (2008).
32. Lin, S. M. *et al.* A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* **26**, 551–557 (2006).
33. Pearse, R. M., Belsey, J. D., Cole, J. N. & Bennett, E. D. Effect of dexamethasone infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit. Care Med.* **36**, 1323–1329 (2008).
34. Hamilton, M. A., Cecconi, M. & Rhodes, A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth. Analg.* **112**, 1392–1402 (2011).
35. Gattinoni, L. *et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1025–1032 (1995).
36. Hayes, M. A. *et al.* Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1717–1722 (1994).
37. Prowle, J. R., Chua, H. R., Bagshaw, S. M. & Bellomo, R. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review. *Crit. Care* **16**, 230 (2012).
38. Firth, J. D., Raine, A. E. & Ledingham, J. G. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* **331**, 1033–1035 (1988).
39. Mohmand, H. & Goldfarb, S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 615–621 (2011).
40. Wauters, J. *et al.* Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intra-abdominal pressure. *J. Trauma* **66**, 713–719 (2009).
41. Dalfino, L., Tullo, L., Donadio, I., Malcangi, V. & Brienza, N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **34**, 707–713 (2008).
42. Vidal, M. G. *et al.* Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **36**, 1823–1831 (2008).
43. Malbrain, M. L. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit. Care Med.* **33**, 315–322 (2005).
44. Damman, K. *et al.* Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 582–588 (2009).
45. Mullens, W. *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 589–596 (2009).
46. Doty, J. M. *et al.* Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J. Trauma* **47**, 1000–1003 (1999).
47. Li, X. *et al.* Acute renal venous obstruction is more detrimental to the kidney than arterial occlusion: implication for murine models of acute kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **302**, F519–F525 (2012).
48. Herler, T. *et al.* The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation* **89**, 40–46 (2010).
49. Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T. & Lobo, D. N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* **256**, 18–24 (2012).
50. Payen, D. *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care* **12**, R74 (2008).
51. Bouchard, J. *et al.* Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* **76**, 422–427 (2009).
52. Teixeira, C. *et al.* Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit. Care* **17**, R14 (2013).
53. Basu, R. K. *et al.* Acute kidney injury based on corrected serum creatinine is associated with increased morbidity in children following the arterial switch operation. *Pediatr. Crit. Care Med.* **14**, e218–e224 (2013).
54. Fülöp, T. *et al.* Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *ASAIO J.* **56**, 333–337 (2010).

55. Grams, M. E. *et al.* Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 966–973 (2011).
56. Sutherland, S. M. *et al.* Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 316–325 (2010).
57. Vaara, S. T. *et al.* Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit. Care* **16**, R197 (2012).
58. Dass, B. *et al.* Fluid balance as an early indicator of acute kidney injury in CV surgery. *Clin. Nephrol.* **77**, 438–444 (2012).
59. Kambhampati, G. *et al.* Perioperative fluid balance and acute kidney injury. *Clin. Exp. Nephrol.* **16**, 730–738 (2012).
60. Goldstein, S. L. *et al.* Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* **67**, 653–658 (2005).
61. Heung, M. *et al.* Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 956–961 (2012).
62. Bellomo, R. *et al.* An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit. Care Med.* **40**, 1753–1760 (2012).
63. Prowle, J. R., Echeverri, J. E., Ligabo, E. V., Ronco, C. & Bellomo, R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* **6**, 107–115 (2010).
64. Wiedemann, H. P. *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2564–2575 (2006).
65. Liu, K. D. *et al.* Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit. Care Med.* **39**, 2665–2671 (2011).
66. Myburgh, J. A. & Mythen, M. G. Resuscitation fluids. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1243–1251 (2013).
67. Jungheinrich, C. & Neff, T. A. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin. Pharmacokinet.* **44**, 681–699 (2005).
68. Berson, S. A., Yalow, R. S., Schrieber, S. S. & Post, J. Tracer experiments with I¹³¹ labelled human serum albumin: distribution and degradation studies. *J. Clin. Invest.* **32**, 746–768 (1953).
69. Finfer, S. *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2247–2256 (2004).
70. Myburgh, J. A. *et al.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1901–1911 (2012).
71. Perner, A. *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 124–134 (2012).
72. Guidet, B. *et al.* Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit. Care* **16**, R94 (2012).
73. Bayer, O. *et al.* Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit. Care Med.* **40**, 2543–2551 (2012).
74. Haase, N. *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* **346**, f839 (2013).
75. Zarychanski, R. *et al.* Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **309**, 678–688 (2013).
76. Perel, P., Roberts, I. & Ker, K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No.: CD000567. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub6>.
77. Saw, M. M., Chandler, B. & Ho, K. M. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth. Intensive Care* **40**, 17–32 (2012).
78. Thomas-Rueddel, D. O. *et al.* Safety of gelatin for volume resuscitation—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **38**, 1134–1142 (2012).
79. Yunos, N. M., Bellomo, R., Story, D. & Kellum, J. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *Crit. Care* **14**, 226 (2010).
80. Reid, F., Lobo, D. N., Williams, R. N., Rowlands, B. J. & Allison, S. P. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin. Sci. (Lond.)* **104**, 17–24 (2003).
81. Shaw, A. D. *et al.* Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg.* **255**, 821–829 (2012).
82. Bullivant, E. M., Wilcox, C. S. & Welch, W. J. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am. J. Physiol.* **256**, F152–F157 (1989).
83. Yunos, N. M. *et al.* The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit. Care Med.* **39**, 2419–2424 (2011).
84. Yunos, N. M. *et al.* Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* **308**, 1566–1572 (2012).
85. Bellomo, R., Kellum, J. A., Wisniewski, S. R. & Pinsky, M. R. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**, 1186–1192 (1999).
86. Anderson, W. P., Korner, P. I. & Selig, S. E. Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J. Physiol.* **321**, 21–30 (1981).
87. Martin, C., Papazian, L., Perrin, G., Saux, P. & Gouin, F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* **103**, 1826–1831 (1993).
88. Redfors, B., Bragadottir, G., Sellgren, J., Sward, K. & Ricksten, S. E. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med.* **37**, 60–67 (2011).
89. Badin, J. *et al.* Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit. Care* **15**, R135 (2011).
90. Liu, Y. L., Prowle, J., Licari, E., Uchino, S. & Bellomo, R. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 504–511 (2009).
91. Schmid, S. & Jungwirth, B. Anaesthesia for renal transplant surgery: an update. *Eur. J. Anaesthesiol.* **29**, 552–558 (2012).
92. Siedlecki, A., Irish, W. & Brennan, D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am. J. Transplant.* **11**, 2279–2296 (2011).
93. Othman, M. M., Ismael, A. Z. & Hammouda, G. E. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. *Anesth. Analg.* **110**, 1440–1446 (2010).
94. Campos, L. *et al.* Do intraoperative hemodynamic factors of the recipient influence renal graft function? *Transplant. Proc.* **44**, 1800–1803 (2012).

95. De Gasperi, A. *et al.* Perioperative fluid management in kidney transplantation: is volume overload still mandatory for graft function? *Transplant. Proc.* **38**, 807–809 (2006).
96. Gingell-Littlejohn, M. *et al.* Below-target postoperative arterial blood pressure but not central venous pressure is associated with delayed graft function. *Transplant. Proc.* **45**, 46–50 (2013).
97. Shannon, J. L. *et al.* Studies on the innervation of human renal allografts. *J. Pathol.* **186**, 109–115 (1998).
98. Morita, K. *et al.* Changes in renal blood flow in response to sympathomimetics in the rat transplanted and denervated kidney. *Int. J. Urol.* **6**, 24–32 (1999).
99. Hansen, J. M. *et al.* The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin. Sci. (Lond.)* **87**, 13–20 (1994).
100. Dal Canton, A. *et al.* Mechanism of increased plasma urea after diuretic therapy in uraemic patients. *Clin. Sci. (Lond.)* **68**, 255–261 (1985).
101. Karajala, V., Mansour, W. & Kellum, J. A. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* **75**, 251–257 (2009).
102. van der Voort, P. H. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* **37**, 533–538 (2009).
103. Bouchard, J. & Mehta, R. L. Volume management in continuous renal replacement therapy. *Semin. Dial.* **22**, 146–150 (2009).
104. Conger, J. D. Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Semin. Dial.* **3**, 146–148 (1990).
105. Manns, M., Sigler, M. H. & Teehan, B. P. Intradialytic renal haemodynamics—potential consequences for the management of the patient with acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* **12**, 870–872 (1997).
106. Schneider, A. G. *et al.* Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **39**, 987–997 (2013).
107. Prowle, J. R. & Bellomo, R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat. Rev. Nephrol.* **6**, 521–529 (2010).
108. Schwenger, V. *et al.* Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury—a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Crit. Care* **16**, R140 (2012).
109. Marshall, M. R. *et al.* Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 2169–2175 (2011).
110. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.* **359**, 7–20 (2008).
111. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1627–1638 (2009).
112. Chawla, L. S. & Kimmel, P. L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* **82**, 516–524 (2012).
113. Clark, W. R., Mueller, B. A., Kraus, M. A. & Macias, W. L. Quantification of creatinine kinetic parameters in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* **54**, 554–560 (1998).
114. Doi, K., Suzuki, Y., Nakao, A., Fujita, T. & Noiri, E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int.* **65**, 1714–1723 (2004).
115. Wilson, F. P., Sheehan, J. M., Mariani, L. H. & Berns, J. S. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 4088–4094 (2012).
116. Chawla, L. S. & Kellum, J. A. Acute kidney injury in 2011: biomarkers are transforming our understanding of AKI. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 68–70 (2012).
117. Srisawat, N. *et al.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int.* **80**, 545–552 (2011).
118. Srisawat, N. *et al.* Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1815–1823 (2011).
119. Dasselaar, J. J., van der Sande, F. M. & Franssen, C. F. Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. *Blood Purif.* **33**, 177–182 (2012).
120. Tonelli, M. *et al.* Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* **62**, 1075–1080 (2002).
121. Wabel, P., Chamney, P., Moissl, U. & Jirka, T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* **27**, 75–80 (2009).
122. Hur, E. *et al.* Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 957–965 (2013).
123. Savalle, M. *et al.* Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **303**, E389–E396 (2012).
124. Koziolok, M. J. *et al.* Bioimpedance analysis and intradialytic hypotension in intermittent hemodialysis. *Clin. Nephrol.* **66**, 39–50 (2006).
125. Goldstein, S. L. & Chawla, L. S. Renal angina. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 943–949 (2010).
126. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975793> (2012).
127. ISRCTN Register. *A multicentre, randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock (ProMiSe)* [online], <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN36307479> (2013).
128. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510835> (2013).
129. ISRCTN Register. *Optimisation of peri-operative cardiovascular management to improve surgical outcome (OPTIMISE)* [online], <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN04386758/pearse> (2013).
130. Askenazi, D. J. *et al.* Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 661–666 (2013).
131. Hazle, M. A., Gajarski, R. J., Yu, S., Donohue, J. & Blatt, N. B. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr. Crit. Care Med.* **14**, 44–49 (2013).
132. Selewski, D. T. *et al.* Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit. Care Med.* **40**, 2694–2699 (2012).
133. Selewski, D. T. *et al.* Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* **37**, 1166–1173 (2011).
134. Zoccali, C. *et al.* Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 639–646 (2013).

老年CKD患者——透析治疗和血管通路的难题

Elderly patients with CKD—dilemmas in dialysis therapy and vascular access

Tushar J. Vachharajani, Louise M. Moist, Marc H. Glickman, Miguel A. Vazquez, Kevan R. Polkinghorne, Charmaine E. Lok 和 Timmy C. Lee

摘要：在全球范围内，罹患终末期肾病（ESRD）的老年患者人数快速增长。这一人群中较高的合并症患病率、有限的预期寿命和复杂的生活质量相关问题，这让医生在进行临床决策和提供最佳治疗过程中面临巨大挑战。在ESRD老年患者的治疗过程中遇到的第一个难题是要决定是否开始肾脏替代治疗以及如果决定进行肾脏替代治疗，那么如何选择最合适的透析方式。规划用于血液透析的血管通路则是另外一个挑战。对此，一些临床实践指南推荐将动静脉瘘作为维持性血液透析治疗的首选通路，而不推荐将中心静脉导管或动静脉移植物作为首选通路。然而，目前尚不清楚此建议是否适用于寿命有限的ESRD老年患者。选择并规划最适合ESRD老年患者的血管通路需要综合多种因素进行仔细评估，以求达到提高患者生活质量的目标。

Vachharajani, T. J. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 116–122 (2014); 在线发表于2013年12月3日; doi:10.1038/nrneph.2013.256

前言

在全球范围内，需要肾脏替代治疗的终末期肾病（ESRD）老年患者（年龄 ≥ 75 岁）人数正在迅速增加¹。由于无法获得移植肾或医学上不适合进行肾移植手术，绝大多数此类患者都依赖于透析治疗。在世界各地，血液透析都是透析治疗的主要形式，也是老年患者中最常见的肾脏替代治疗方法²。自2000年起，美国75岁以上患者校正后的新入透析率增加了12.2%，这组患者现也是ESRD患者群中增长最快的一组¹。加拿大75岁以上的ESRD新发患者数量在1996年到2005年间增加了一倍，而20-64岁ESRD新发患者人数则有所减少³。从2005到2008年，英国65岁以上透析患者的人数增加了29%，但18-65岁透析患者的数量仅增加了16%²。这种“老龄化”ESRD患者群数量的增长，可能在某种程度上反映了临床工作中针对老年患者起始透析的安排更加灵活所致⁴，并且将会对血液透析治疗的许多方面产生影响，其中包括血管通路这一非常重要的问题，没有血管通路是无法进行血液透析的。

老年ESRD患者中存在的：合并症发生率较高、预期寿命有限和生活质量较差，是对肾脏科医生及外科医生巨大的挑战。ESRD治疗过程中的经济负担和有限资源让肾脏科医生治疗老年ESRD患者时处于十字路口：哪些患者应该得到治疗以及如何向这些患者提供最好的治疗？为这些患者提供最佳治疗的决策可能非常复杂，甚至对最有经验的肾病专家也是如此。虽然文献已经对这些困难进行过讨论⁵⁻⁷，但是在如何为老年血液透析患者提供最佳治疗尤其是

关键点

- 在老年患者中慢性肾病的治疗较为复杂
- 在规划肾脏替代治疗和透析血管通路时，要求医务人员对合并症和生活质量进行评估
- 为老年患者选择理想的血管通路需要在术前进行血管评估，考虑血管的生物学特性、患者的独立生活能力和他们的预期寿命
- 伦理问题、建立血管通路的最佳时机和预测各类永久性血管通路的转归方面仍充满挑战

如何选择和管理他们的血液透析血管通路方面，目前所达成的共识较为有限。

在欧洲、澳大利亚和北美洲，老年血液透析患者较年轻患者更常使用中心静脉透析导管^{8,9}，而在日本任何年龄段的患者都很少使用此类导管^{8,9}。2005-2007年， ≥ 75 岁患者中心静脉导管使用率：欧洲为24%、澳大利亚为9%、北美为28%、日本则低于1%⁸。与之相比， > 75 岁患者中人工动静脉移植物（AVG）使用率在北美为23%，而在欧洲则为7.1%⁸。在新入透析患者群中存在较高的导管使用率尤其是在老年患者群。2011年时加拿大75-84岁患者和85岁以上患者中分别有79%和88%的患者使用导管开始血液透析¹⁰。同样2012年时在美国80-89岁患者和90岁以上患者中分别有80%与90%的患者使用导管开始血液透析¹¹。

在本篇综述中，我们列出了与老年患者血液透析首选血管通路的规划和维护有关的难题，其中包括可能影响治疗决策的伦理问题。

伦理问题

在现代科技不断进步的时代，我们需要在不断上升的医疗费用和提供医疗服务获得的真正益处之间保持微妙的平衡。评估各种治疗方案的风险与获益往往涉及包括文化及宗教信仰等在内的多方面因素⁷，尤其对于老年患者这一评估尤为复杂。对于ESRD患者医生所面临的第一个难题是决定哪些患者应考虑实施肾脏替代治疗。在一些发展中国家，较为落后的经济条件使为老年患者提供的医疗服务受到限制（包括透析）¹²。发达国家现行的为老年患者提供透析治疗的政策对经济的影响尚未被评估⁸。透析治疗不仅消耗大量医疗资源，还会导致患者高昂的个人花费及透析相关的并发症⁵。

一旦患者开始透析之后，就面临着血管通路有关的具体难题包括使用中心静脉导管作为长期通路是否符合伦理，因为这种类型的血管通路导致的并发症和死亡风险高于AVG或动静脉瘘（AVF）¹³。当医生准备使用导管进行血液透析时，也应当考虑到患者个人意愿。在老年患者中建立血管通路的主要顾虑在于穿刺通路有关的并发症¹⁴。针刺疼痛、出血、通路外观和血液透析的持续时间是很多老年患者尤为关注的问题¹⁵。这些例举的关注问题都是诊治老年血液透析患者的肾脏科医生每天所必需面对的。

在老年慢性肾脏病（CKD）患者中选用永久性血管通路（无论是AVF或AVG），都可能会大幅影响整体的医疗费用。术前对选择AVF还是AVG作为通路进行评估，并降低早期AVF成熟的失败率策略（如及时进行血管内介入），可能会降低成本¹⁶。尽管有报告对荷兰和美国CKD患者使用AVF与AVG的成本效益进行了分析，但是目前还没有研究明确评估在老年CKD患者中对这些永久性血管通路的选择所面临的经济收益与风险^{17,18}。对于拒绝行心肺复苏的患者，医护人员还必须考虑在构建永久性血管通路术中及围手术期与镇静以及为维持血管通路通畅所必须的血管内操作有关的风险¹⁹。肾脏病领域面临这些不断增加的规律，目前只有极少量文献涉及，没有明确答案，也几乎没有循证医学指南。

透析还是支持治疗

老年患者（尤其是存在多种合并症者）透析治疗后的预后仍然很差^{4,20,21}，决定是否开始透析治疗对

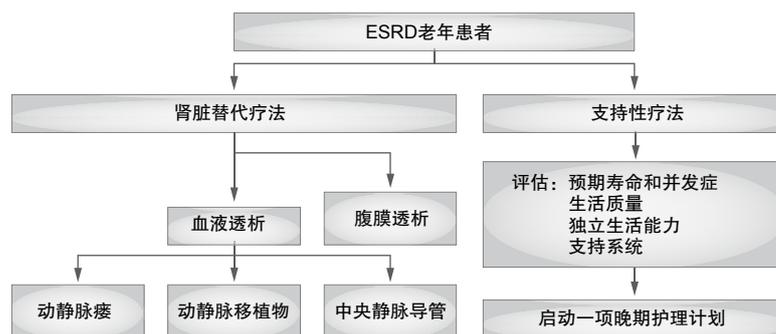


图1 ESRD老年患者的复杂决策规划过程。

缩写：ESRD，终末期肾病。

患者和医生来说都是一个难题。非透析的支持治疗（也称为“非透析”或“支持性治疗途径”）常常是对于透析治疗的合适替代。我们必须牢记，对于绝大多数接受肾脏替代治疗的老年患者来说，其余生都将依赖于透析治疗。

虽然透析治疗通常都能够延长生命，但是这种治疗方案也会给患者及其家属带来极大的精神、身体和经济负担，导致他们的生活质量下降。决定是否要开始透析治疗，需要考虑很多因素，这一决策过程最好由患者与其近亲共同参与，并得到多学科团队的支持和指导（图1）²²。对于选择支持治疗的患者，重点应放在讨论实际预后以及如何在生存的同时改善生活质量等实际问题。医护人员应当评估患者的疾病发展过程、讨论患者将会出现的症状以及如何无透析的情况下治疗他们的疾病，并且应当开始实施进一步的治疗计划²³。

对于老年患者，特别是那些患有多种合并症的老年患者，是否应开始透析治疗或接受支持治疗，目前仍然存在争议²⁴。一些研究对这两种不同治疗策略进行了比较。对于患有多种合并症的>75岁患者，有两项研究（共973名患者参加）显示接受支持治疗和有计划的处理程序的患者，其生存率与透析患者没有差异^{25,26}。此外，选择“不透析”的患者（ $n=232$ ），在其生命最后一年可以维持他们的身体机能和生活质量水平^{27,28}，而选择透析的患者（ $n=741$ ），在去世前一段时间身体机能下降^{29,30}。另外，选择支持治疗的老年患者更有可能死在家里，其住院时间显著少于选择透析的患者⁶。与此相反，一些观察性研究表明，许多老年患者（特别是在透析治疗开始之前能够独立照顾自己的患者）可能会从透析治疗中受益^{6,20,25,26,31}。我们需要确保晚期

老年CKD患者对支持治疗方案有充分的了解，并强调这些治疗方案在延缓肾功能下降、治疗并发症、控制症状、提供心理社会支持和改善整体舒适度等方面具有重要作用²³。要做到这一点，肾脏科医生必须深入了解老年CKD患者的需要。目前我们对以下这些方面还知之甚少：选择支持治疗的患者为什么决定不进行透析治疗；他们做出不透析决定之后如何选择未来治疗；做出这些选择的决定因素；以及这些决定因素伴随着时间流逝和死亡临近可能会发生的改变^{23,32}。因此研究人员还需要进行更多的研究去了解那些更适合接受支持治疗的患者，如何向这些患者提供最佳治疗以尽量维持及改善他们的生存质量²³。

肾脏替代治疗的选择

在美国，>65岁的ESRD患者的开始肾脏替代治疗是在透析中心进行血液透析（93-98%），其余是腹膜透析（2-5%）、提前肾移植（0-2%）以及家庭血液透析（<1%）^{9,33}。为老年患者选择理想的肾脏替代治疗方法时应当考虑到一些重要因素，包括患者的预期寿命、每种替代治疗的风险与收益、选择血液透析患者每周血管通路的风险与收益患者及其陪护者的生活质量与喜好。

患者生存

观察性研究显示，在美国新入腹膜透析患者的生存率在过去十年里有所改善，目前其死亡率与新入血液透析患者接近^{34,35}。然而超过65岁的糖尿病患者接受腹膜透析的生存率低于接受血液透析者^{34,35}。在决定老年ESRD患者的肾脏替代治疗模式时，除了应当考虑患者的总体生存率，还应当考虑一些其他因素。这些因素包括：患者的认知能力和身体功能、可供使用的支持体系、后期改变肾脏替代治疗模式的可能、与发生和治疗模式相关并发症的风险（如腹膜透析患者可能出现腹膜炎和血液透析患者可能出现导管相关性脓毒症）、血管通路操作、技术故障、患者的生存目标、生活质量和医疗满意度^{9,36-38}。

风险和获益

每种肾脏替代治疗方法的特定风险和获益也可能对其它多种决定因素产生影响。例如，老年患者

的肾脏替代治疗方法可能发生的改变通常是由腹膜透析转为血液透析⁹，这主要是由于反复发作的腹膜炎、超滤失败和导管失功³⁶。由于使用导管进行透析的血液透析患者较使用AVF或AVG的患者更易出现导管相关感染危及生命的严重脓毒症³⁹。美国65-85岁患者血液透析及腹膜透析感染的发生率均有所下降，但超过85岁血液透析患者的感染率有所增加³³。因而85岁以上ESRD患者开始选择腹膜透析可以帮助其避免透析导管隧道引发的感染，但是由于随时间延长，腹膜透析失败率上升，透析模式可能需转为使用导管的血液透析，所以腹膜透析的长期获益下降⁴⁰。有一种策略或许能够改善老年患者的透析获益，即在腹膜透析失败前为患者构建一个永久性AVF或AVG避免血液透析时使用导管。

血管通路的选择

在为老年患者选择理想的血管通路时，必须从患者的预期寿命来考虑各种类型血管通路的优点和缺点。对于预期寿命有限的老年患者，AVF在降低菌血症风险方面只略微优于AVG⁹。的确，对于平均预期寿命在25%以内的患者，每200例AVF出现菌血症的可能性与1例AVG相当⁹。此外，年龄增长与AVF发育不成熟⁴¹，首次通畅率较低及累积存留率有关⁴²。

生活质量

评估患者报告的转归的研究表明，尽管接受腹膜透析的老年患者的生活质量与血液透析患者类似，但是腹膜透析患者对其治疗过程的满意度更高^{38,43,44}。然而，生活质量问题不仅涉及患者也涉及患者的陪护者。老年透析患者的陪护者，特别是腹膜透析患者的陪护者，承受着巨大负担其生活质量也受到了不良影响⁴⁵。

建立血管通路的时机

针对选择血液透析作为肾脏替代治疗模式的老年ESRD患者，医生在确定构建血管通路时机时，需要仔细考虑以下几个因素：生存获益、适当使用血管通路、透析开始的时间以及血管通路类型。首先，在生存获益方面，人们广泛认为老年患者的死亡风险超过ESRD的风险^{21,46}。估算肾小球滤过率（eGFR）低于某一水平时，患者死亡风险超过ESRD风险，但在各年龄段不尽相同⁴⁷。在年龄≥85岁的CKD患者，其

表1 血液透析患者血管通路畅通率

研究	参试者		通路类型	血管通路畅通率
	数量	年龄 (岁)		
Richardson <i>et al.</i> (2009) ⁴²	48 120	>70 ≤70	AVF	1年时, 年龄>70岁的患者的辅助首次通畅率 [†] 均低于年轻患者 (35%vs.67%, $P=0.002$) 1年后, 年龄>70岁的患者的再次通畅率 [†] 均低于年轻患者 (36%vs.67%, $P=0.004$) 18个月时, 年龄>70岁的患者的生存率明显低于年轻患者 (50%vs.74%, $P=0.004$)
Lok <i>et al.</i> (2005) ⁵⁷	196 248	≥65 <65	AVF (RCF 或 BCF)	1年时, 年龄≥65岁的患者的累计AVF通畅率为75.1%, 而年轻患者为79.7% 5年时, 年龄≥65岁的患者的累计AVF通畅率为64.7%, 而年轻患者为71.4% 年龄≥65岁的患者和年轻患者的血管通路不成熟相对风险度为1.7
Weale <i>et al.</i> (2008) ⁶²	288 274 96	<65 65 - 79 >80	AVF (RCF vs. BCF)	不同年龄组之间的通畅率没有显著差异 1年和2年时, 年龄<65岁的患者的RCF首次通畅率分别为46%和27.1%; 年龄65-79岁的患者分别为47%和36%; 年龄≥80岁的患者分别为45.7%和38.1% 1年和2年时, 年龄<65岁的患者的BCF首次通畅率分别为39.3%和31%; 年龄65-79岁的患者分别为53.30%和37.5%; 年龄≥80岁的患者分别为46.3%和42.6%
Lazarides <i>et al.</i> (2007) ⁶¹	670 1,171	>65 ≤65	AVF (RCF vs. BCF)	年龄>65岁的患者1年和2年的RCF失功率高于年轻患者, 分别为1年 (OR1.5, $P=0.001$) 和2年 (OR1.4, $P=0.019$) 年龄>65岁的患者的RCF首次失功率高于年轻患者 (OR1.79, $P=0.012$)
Keuter <i>et al.</i> (2008) ⁵⁹	105	<65	BBAVF vs.循环PTFE	1年后, BBAVF的首次通畅率和辅助首次通畅 [†] 率均高于循环PTFE (分别为46%vs.22%和87%vs.72%)
Rooijens <i>et al.</i> (2005) ⁷³	383	<65	BBAVF vs.循环PTFE	1年后, 循环PTFE (的首次通畅率和辅助首次通畅 [†] 率均高于BBAVF (分别为44%vs.33%和63%vs.48%)

* 荟萃分析。[†]定义为通路出现故障但仍通畅的AVF择期介入的百分比。缩写: AVF, 动静脉瘘; BBAVF, 肱动脉-贵要静脉动静脉内瘘; BCF, 头臂静脉瘘; OR, 比值比; PTFE, 聚四氟乙烯移植术; RCF, 前臂静脉瘘。

死亡风险均高于ESRD风险⁴⁷。高龄老年CKD患者, 其死亡率高而肾脏替代治疗率低⁴⁶。

第二, 血管通路建立后就需要考虑其实际使用的问题。O'Hare等人进行了一项回顾性队列研究, 共收集了11,290名eGFR<25 ml/min/1.73m²的患者, 这些患者在基线时未接受透析治疗。这项研究表明, 由于老年患者存在死亡风险, 老年患者接受永久性血管通路手术并使用其进行透析的可能性低于年轻患者⁴⁸。如研究队列中的患者在入组时已行了血管通路手术, 研究人员对理论方案进行了建模以确定已接受非必要的血管通路手术患者 (即没有开始透析, 尚未使用血管通路的患者) 的比例。他们发现, 如果老年患者根据指南建议构建了永久性血管通路, 在85-100岁组患者中接受非必要手术和必要手术的患者比例将是5:1, 在18-44岁组患者中这一比例是0.5:1⁴⁸。相反, 另一项研究报告称, 在1,929名开始透析前就已行AVF手术的患者中, 有81%患者最终开始血液透析, 但是老年患者在造瘘后开始透析的可能性要低于年轻患者⁴⁹。

第三, 透析开始的时机显然对决定何时构建血

管通路非常重要, 尤其是在老年患者群。一项针对828名eGFR为10-15 ml/min/1.73m²的18岁以上CKD患者的随机对照试验比较了早期与晚期开始透析的远期效应, 结果显示早期开始透析的患者生存率或治疗转归并不优于晚期开始透析的患者⁵⁰。在这项研究中, 老年患者由于尿毒症症状, 更可能在早期就开始透析⁵⁰, 数据显示老年晚期CKD患者的GFR下降速度比年轻患者慢^{47, 48, 51}, 因此, 在构建血管通路时需要GFR下降速度及其发展趋势加以考虑。

最后, 老年患者的血管通路类型也可能会影响到建立血管通路的时机。DeSilva等人报道使用AVF开始透析的>80岁患者 ($n=6,430$) 的存活率与使用AVG开始透析的患者 ($n=1,041$) 没有差异¹¹。因此, KDIGO和Fistula First指南^{52, 53}对于AVF构建的统一策略可能并不能适用于老年人群。放置人造血管, 根据不同类型成熟时间可能需要几天到几周, 而AVG的成熟时间需要2-3个月可能更适用于需要透析的老年患者, 避免建立其它非必要的血管通路。

也许以患者为中心的重要指标而不是预期寿命和发生ESRD的可能性, 开始透析的时机或血管通路

的类型对于评估患者能否从肾脏替代治疗中获益是决定性的，这高度依赖于患者对生活质量的整体预期和一旦开始透析后生活的偏好也影响其对获益的评估。

血管通路类型

各种临床实践指南和倡议倡导血液透析患者尽可能使用AVF^{52,54}。理由是可用于透析的成熟AVF需要较少干预措施以保持通畅，并且其感染并发症的发生率低于AVG³⁹。尽管AVG需要更多干预措施保持通畅，但是AVF需要更多的干预措施以促进其成熟，因此，这两类永久通路整体通畅度可能不会有太大差异⁵⁵⁻⁵⁷。由于AVF优于AVG的优势不会立即出现，所以老年患者，特别是有多种合并症的老年患者，可能无法存活足够长的时间从AVF中获益^{9,19,58}。因此对这类人群AVG可能更为有益。

DeSilva等人报道称，在使用AVG的80-89岁患者中，25.4%的患者使用导管开始血液透析，而在使用AVF的80-89岁患者中，43.2%的患者使用导管开始血液透析¹¹。因此，虽然构建两种血管通路的患者均未达到美国50%新入血透患者中首先使用内瘘进行透析的目标，但是与AVF相比，采用AVG的患者透析导管使用率较推荐目标水平相差不到10%⁵²。的确“一种方法不能解决所有问题”，并且老年患者最初选择的永久性血管通路类型并不一定能够决定透析后的生存率。因此血管通路的一般性指南推荐可能并不普遍适用于老年人群。但是一项对105名平均年龄60岁患者，比较肱动脉-贵要静脉移位AVF与前臂AVG制成血管祥的功能状态的研究发现，AVF的首次通畅率和再次通畅率均高于AVG⁵⁹。

框1 ESRD患者中的永久性血管通路规划

针对老年患者应考虑的因素

- 预期寿命
 - 日常活动的独立程度
 - 血管生物学特性
 - 血管通路成熟的概率
 - 罹患并发症的可能性
 - 是否需要干预
 - 避免或限制使用中心静脉导管进行血液透析
 - 患者家人和朋友的意见
 - 通路选择对患者主要陪护者生活质量的潜在影响
- 缩略词：ESRD，终末期肾病。

在美国实施Fistula first的突破性倡议后，血液透析整体人群中的AVF初始非成熟率上升⁶⁰。年龄高于65岁的老年患者AVF不成熟发生增加^{41,57}，且AVF的初始通畅率和再次通畅率也较低⁴²。例如，一项对于196名年龄>65岁的患者的回顾性分析研究发现，这组患者更易行肱动脉-头静脉AVF而非桡动脉-头静脉AVF，在对248名年龄≤65岁的患者研究发现，随访1年和5年时的桡动脉-头静脉AVF通畅率高于年龄>65岁的患者⁵⁷。一项包括13项观察性研究共计纳入1,841名患者的荟萃分析表明，与年轻患者（年龄<65岁）相比，老年患者（年龄>65岁，n=670）肱动脉-头静脉AVF和桡动脉-头静脉AVF的初始失败率较高且在各时间点的整体通畅率均较低⁶¹。随访1年时，老年患者的AVF失败率显著高于年轻患者，其桡动脉-头静脉AVF的首次失败率也高于年轻患者⁶¹。与此研究相反，随后的一项研究显示，老年患者（年龄≥80岁，n=96）与年轻患者（年龄<65岁，n=288）接受了相近比率的高位肱-头AVF与低位桡-头AVF，他们的内瘘成熟率相近，而且两种类型血管通路的首次通畅率和再次通畅率也相似⁶²。因此，大部分数据表明老年患者的AVF转归较年轻患者差，随内瘘的位置不同略有变化。但这些研究均是观察性研究、且样本量小、首次和再次通畅率的定义有所不同等局限性。考虑到目前的临床指南推荐AVF是血液透析的首选血管通路^{52,53}、临床研究结果存在矛盾（表1）以及临床上在老年患者中使用AVF和AVG通路的比率较为均衡，应当实施一项比较AVF与AVG的临床随机对照试验，以评估这两种血管通路在老年血液透析患者中的风险和获益。

由于导管可能导致血液透析老年患者的致残率和死亡率升高，在此人群中很少将其作为最佳的血管通路。然而，我们认为在特殊情况下，如患者的预期寿命不超过6个月或所有可构建永久性血管通路的部位都已不适宜使用时，导管可能是一种合适的血管通路。

规划血管通路

在考虑为老年ESRD患者设计血管通路的手术时，一些患者相关性关键因素起着重要作用（框1）。大多数患者应进行动脉和静脉评估，以确保通路建立后有足够的血流量。老年患者皮肤很薄，这给通路构建、伤口愈合和通路穿刺带来额外的难

度, 皮肤完整性也是一个需要考虑的重要因素。由于使用导管开始透析的老年患者比例很高¹, 所以在选择血管通路时应重点考虑减少患者依赖导管透析的时间。目前的临床实践指南推荐: 当患者的eGFR约为15-20 ml/min/1.73m²或患者计划在未来12个月内进行透析时, 建议患者接受构建血管通路的手术^{53,63}。然而O'Hare等人的回顾性研究数据表明, 在eGFR<15 ml/min/1.73 m²的85-100岁患者中, 只有25%的患者在通路建立6个月内开始血液透析, 33%的患者在通路建立1年内开始血液透析⁴⁸。研究还表明, 高达66%已建立AVF通路的老年患者在其AVF通路启用前已死亡, 原因可能是这些患者没有开始透析或者他们的AVF还未成熟^{19,42}。这些结果具有明确的临床意义, 因为不恰当的手术不仅费用高昂, 而且还会给患者带来额外的风险, 并且不会在预期时间内给患者带来显著获益¹⁹。同样地, 机体功能较差、需要在康复机构接受住院治疗的患者比不需要这种治疗的患者更有可能在开始透析之前死亡⁶⁴。

保持血管通路通畅

血管通路并发症是血液透析患者致残和死亡的一个重要原因, 也是人们关注的焦点。与年轻患者相比, 老年患者需要更频繁的干预措施来促进通路成熟并保持通路通畅⁵⁷。在老年患者中早期使用人造血管(如聚氨基甲酸酯脲人造血管)可能会大幅降低导管的应用率, 并可降低这一高风险患者群中的插管率以及与AVF相关的出血性并发症⁶⁵。

老年透析患者的血管生物学特性也可能与年轻患者差异很大。例如, 动脉病变和钙化的发生率随年龄增加而增加⁶⁶⁻⁶⁸。这些生物特性差异可能会在AVF通路建立后影响动脉流量, 导致内瘘不成熟和以手寒、双手疼痛以及麻木^{69,70}等为特征的窃血综合征¹⁹, 并往往导致灾难性的后果(如无法愈合的溃疡、坏疽和坏死)。普通血液透析人群罹患窃血综合征的概率小于6%, 但当年龄>65岁, 糖尿病被认为是该病的独立风险因素^{71,72}。因此, 窃血综合征可能会导致老年血液透析患者的整体致残率上升。

结论

老年ESRD患者在选择用于透析的最佳血管通路时面临巨大挑战。尽管很多指南建议行AVF^{52,53}, 但是这种通路类型可能并不适合所有老年患者。在规

划老年患者的血管通路时, 对其血管和血管生物学特性进行彻底地术前评估至关重要。其他类型的血管通路, 如AVG或中心静脉导管, 可能适用于有多种合并症、血管生物学特性较差和预期寿命有限的患者。作为医务人员, 我们必须牢记在选择老年患者血管通路时应当主要考虑患者的预期寿命、每种血管通路类型的风险和获益、患者的偏好, 最重要的是患者的整体生活质量。

综述标准

在PubMed中检索2002年1月和2013年6月之间发表的原创文章。使用的关键词包括“老年”、“慢性肾脏病”、“透析”、“终末期肾病”、“血管通路”和“保守治疗”, 单独检索和组合检索。检索仅限于英文摘要和英文全文。我们还检索了所选文章的参考文献目录作为额外参考。

美国, 索尔兹伯里, 布伦纳大道1601号, W. G. (Bill) Hefner 退伍军人医疗中心, 肾脏病科, 邮编: NC 28144 (T. J. Vachharajani)。

加拿大, 维多利亚医院, 舒立克医学和口腔学院, 肾脏病科, 肾脏临床研究组(L. M. Moist)。

美国, 东弗吉尼亚医学院, 血管外科(M. H. Glickman)。

美国, 德克萨斯州立大学西南医学中心, 肾脏病科(M. A. Vazquez)。

澳大利亚, 莫纳什大学, 莫纳什医学中心, 肾脏病科, 内科(K. R. Polkinghorne)。

加拿大, 多伦多大学, 多伦多总医院, 内科, 肾脏病科

(C. E. Lok)。

美国, 伯明翰, 阿拉巴马大学, 肾脏病科(T. C. Lee)。

通讯作者: T. J. Vachharajani;

tushar.vachharajani@va.gov

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

- Collins, A. J. et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* **61**(Suppl. 1), A7 (2013).
- Brown, E. A. & Johansson, L. Epidemiology and management of end-stage renal disease in the elderly. *Nat. Rev. Nephrol.* **7**, 591–598 (2011).
- Prakash, S. & O'Hare, A. M. Interaction of aging and chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* **29**, 497–503 (2009).
- Kurella, M., Covinsky, K. E., Collins, A. J. & Chertow, G. M. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann. Intern. Med.* **146**, 177–183 (2007).
- Arnold, R. M. & Zeidel, M. L. Dialysis in frail elders—a role for palliative care. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1597–1598 (2009).

6. Carson, R. C., Juszczak, M., Davenport, A. & Burns, A. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1611–1619 (2009).
7. Davison, S. N. Integrating palliative care for patients with advanced chronic kidney disease: recent advances, remaining challenges. *J. Palliat. Care* **27**, 53–61 (2011).
8. Canaud, B. *et al.* Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1651–1662 (2011).
9. Tamura, M. K., Tan, J. C. & O'Hare, A. M. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. *Kidney Int.* **82**, 261–269 (2012).
10. Canadian Institute for Health Information. *Canadian organ replacement register annual report. Treatment of end stage organ failure in Canada, 2000 to 2009* [online], https://secure.cihi.ca/free_products/2011_CORR_Annual_Report_final_e.pdf (2011).
11. DeSilva, R. N. *et al.* Fistula first is not always the best strategy for the elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1297–1304 (2013).
12. Moosa, M. R. & Kidd, M. The dangers of rationing dialysis treatment: the dilemma facing a developing country. *Kidney Int.* **70**, 1107–1114 (2006).
13. Rehman, R., Schmidt, R. J. & Moss, A. H. Ethical and legal obligation to avoid long-term tunneled catheter access. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 456–460 (2009).
14. Quinn, R. R. *et al.* The Vascular Access Questionnaire: assessing patient-reported views of vascular access. *J. Vasc. Access* **9**, 122–128 (2008).
15. Xi, W. *et al.* Patient attitudes towards the arteriovenous fistula: a qualitative study on vascular access decision making. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3302–3308 (2011).
16. Leermakers, J. J. *et al.* Cost-effectiveness of vascular access for haemodialysis: arteriovenous fistulas versus arteriovenous grafts. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **45**, 84–92 (2013).
17. Xue, H., Lacson, E. Jr, Wang, W., Curhan, G. C. & Brunelli, S. M. Choice of vascular access among incident hemodialysis patients: a decision and cost-utility analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2289–2296 (2010).
18. Rosas, S. E. & Feldman, H. I. Synthetic vascular hemodialysis access versus native arteriovenous fistula: a cost-utility analysis. *Ann. Surg.* **255**, 181–186 (2012).
19. Moist, L. M. *et al.* Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin. Dial.* **25**, 640–648 (2012).
20. Joly, D. *et al.* Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 1012–1021 (2003).
21. Keith, D. S., Nichols, G. A., Gullion, C. M., Brown, J. B. & Smith, D. H. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern. Med.* **164**, 659–663 (2004).
22. Kooman, J. P., Cornelis, T., van der Sande, F. M. & Leunissen, K. M. Renal replacement therapy in geriatric end-stage renal disease patients: a clinical approach. *Blood Purif.* **33**, 171–176 (2012).
23. Murtagh, F. E., Cohen, L. M. & Germain, M. J. The “no dialysis” option. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **18**, 443–449 (2011).
24. Knauf, F. & Aronson, P. S. ESRD as a window into America's cost crisis in health care. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 2093–2097 (2009).
25. Murtagh, F. E. *et al.* Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol. Dial. Transplant.* **22**, 1955–1962 (2007).
26. Chandna, S. M. *et al.* Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 1608–1614 (2011).
27. Murtagh, F. E., Addington-Hall, J. M. & Higginson, I. J. End-stage renal disease: a new trajectory of functional decline in the last year of life. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 304–308 (2011).
28. Da Silva-Gane, M. *et al.* Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 2002–2009 (2012).
29. Kurella Tamura, M. *et al.* Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1539–1547 (2009).
30. Jassal, S. V., Chiu, E. & Hladunewich, M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1612–1613 (2009).
31. Burns, A. & Davenport, A. Functional status of elderly adults receiving dialysis. *N. Engl. J. Med.* **362**, 468 (2010).
32. Noble, H., Meyer, J., Bridges, J., Kelly, D. & Johnson, B. Patient experience of dialysis refusal or withdrawal—a review of the literature. *J. Ren. Care* **34**, 94–100 (2008).
33. Collins, A. J. *et al.* US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* **57**(Suppl. 1), A8 (2011).
34. Mehrotra, R., Chiu, Y. W., Kalantar-Zadeh, K., Bargman, J. & Vonesh, E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch. Intern. Med.* **171**, 110–118 (2011).
35. Weinhandl, E. D. *et al.* Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 499–506 (2010).
36. Jaar, B. G. *et al.* Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol.* **10**, 3 (2009).
37. Lim, W. H., Dogra, G. K., McDonald, S. P., Brown, F. G. & Johnson, D. W. Compared with younger peritoneal dialysis patients, elderly patients have similar peritonitis-free survival and lower risk of technique failure, but higher risk of peritonitis-related mortality. *Perit. Dial. Int.* **31**, 663–671 (2011).
38. Wu, A. W. *et al.* Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 743–753 (2004).
39. Praga, M. *et al.* Type of vascular access and survival among very elderly hemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* **124**, 47–53 (2013).
40. Perl, J. *et al.* Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1113–1121 (2011).
41. Lok, C. E. *et al.* Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 3204–3212 (2006).
42. Richardson, A. I. 2nd *et al.* Should fistulas really be first in the elderly patient? *J. Vasc. Access* **10**, 199–202 (2009).
43. Bass, E. B. *et al.* How strong are patients' preferences in choices between dialysis modalities and doses? *Am. J. Kidney Dis.* **44**, 695–705 (2004).
44. Harris, S. A., Lamping, D. L., Brown, E. A., Constantino-vici, N. & North Thames Dialysis Study (NTDS) Group. Clinical outcomes and quality of life in elderly patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* **22**, 463–470 (2002).
45. Belasco, A., Barbosa, D., Bettencourt, A. R., Diccini, S. & Sesso, R. Quality of life of family caregivers of elderly patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* **48**, 955–963 (2006).
46. Foley, R. N. *et al.* Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 489–495 (2005).

47. O'Hare, A. M. *et al.* Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2758–2765 (2007).
48. O'Hare, A. M. *et al.* When to refer patients with chronic kidney disease for vascular access surgery: should age be a consideration? *Kidney Int.* **71**, 555–561 (2007).
49. Oliver, M. J. *et al.* Likelihood of starting dialysis after incident fistula creation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 466–471 (2012).
50. Cooper, B. A. *et al.* A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* **363**, 609–619 (2010).
51. Eriksen, B. O. & Ingebretsen, O. C. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* **69**, 375–382 (2006).
52. Arteriovenous Fistula First. *Fistula First Catheter (FF/CL) Data* [online], <http://www.fistulafirst.org/AboutFistulaFirst/FistulaFirstCatheterLastFFCLData.aspx> (2013).
53. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am. J. Kidney Dis.* **48**(Suppl. 1), S176–S247 (2006).
54. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am. J. Kidney Dis.* **48**(Suppl. 1), S248–S273 (2006).
55. Lee, T., Barker, J. & Allon, M. Comparison of survival of upper arm arteriovenous fistulas and grafts after failed forearm fistula. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1936–1941 (2007).
56. Lok, C. E. *et al.* Cumulative patency of contemporary fistulas versus grafts (2000–2010). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 810–818 (2013).
57. Lok, C. E. *et al.* Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population. *Kidney Int.* **67**, 2462–2469 (2005).
58. O'Hare, A. M. Vascular access for hemodialysis in older adults: a “patient first” approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1187–1190 (2013).
59. Keuter, X. H. *et al.* A randomized multicenter study of the outcome of brachial-basilicarteriovenous fistula and prosthetic brachial-antecubital forearm loop as vascular access for hemodialysis. *J. Vasc. Surg.* **47**, 395–401 (2008).
60. Allon, M. Current management of vascular access. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 786–800 (2007).
61. Lazarides, M. K., Georgiadis, G. S., Antoniou, G. A. & Staramos, D. N. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J. Vasc. Surg.* **45**, 420–426 (2007).
62. Weale, A. R. *et al.* Radiocephalic and brachiocephalic arteriovenous fistula outcomes in the elderly. *J. Vasc. Surg.* **47**, 144–150 (2008).
63. Jindal, K. *et al.* Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**(Suppl. 1), S1–S27 (2006).
64. Vachharajani, T. J. *et al.* Re-evaluating the Fistula First Initiative in octogenarians on hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1663–1667 (2011).
65. Glickman, M. H. *et al.* Multicenter evaluation of a polytetrafluoroethylene vascular access graft as compared with the expanded polytetrafluoroethylene vascular access graft in hemodialysis applications. *J. Vasc. Surg.* **34**, 465–472 (2001).
66. Garland, J. S. *et al.* Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am. J. Kidney Dis.* **52**, 849–858 (2008).
67. Hassan, N. A., D'Orsi, E. T., D'Orsi, C. J. & O'Neill, W. C. The risk for medial arterial calcification in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 275–279 (2012).
68. Newman, A. B. *et al.* Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation* **104**, 2679–2684 (2001).
69. Leon, C. & Asif, A. Arteriovenous access and hand pain: the distal hypoperfusion ischemic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 175–183 (2007).
70. Salman, L., Asif, A. & Beathard, G. A. Retrograde angiography and the risk of arteriovenous fistula perforation. *Semin. Dial.* **22**, 698–701 (2009).
71. Zamani, P., Kaufman, J. & Kinlay, S. Ischemic steal syndrome following arm arteriovenous fistula for hemodialysis. *Vasc. Med.* **14**, 371–376 (2009).
72. Davidson, D. *et al.* Steal syndrome complicating upper extremity hemoaccess procedures: incidence and risk factors. *Can. J. Surg.* **46**, 408–412 (2003).
73. Rooijens, P. P. *et al.* Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised vessels? A randomized, multicenter study of the patency of primary hemodialysis access. *J. Vasc. Surg.* **42**, 481–486 (2005).

2013年慢性肾脏病患者心血管疾病研究进展

降低心血管疾病风险——曙光在即

Reducing cardiovascular risk—light at the end of the tunnel

Jessica Kendrick 和 Michel Chonchol

2013年，一项荟萃分析提供的证据表明，胱抑素C可改善估算的肾小球滤过率在慢性肾脏病（CKD）患者心血管风险分层中的作用。另一项研究表明，低舒张压（DBP）对CKD患者有害，这对无视舒张压而仅对收缩压升高进行治疗的方案提出了质疑。CKD患者的总体死亡率已有所降低，但仍有待进一步改善。

Kendrick, J. & Chonchol, M. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 71–72 (2014); 在线发表于2013年12月10日; doi:10.1038/nrneph.2013.260

慢性肾脏病（CKD）患者的临床预后通常不佳，这主要与心血管事件发生率高有关。死亡和心血管事件随估算的肾小球率过滤（eGFR）降低而增高¹。因此，对CKD患者进行精确诊断和分期对于患者的治疗和风险分层至关重要。目前一般通过测定血清肌酐来计算eGFR；但由于非GFR因素也可影响血清肌酐水平，上述风险评估方法具有一定局限性²。鉴于上述原因，作为eGFR替代标志物的胱抑素C引起了关注。2013年，一项荟萃分析研究了基于肌酐和胱抑素C计算的eGFR对死亡、心血管疾病和终末期肾病（ESRD）风险分层的影响³。此项荟萃分析共包括16项研究（11项一般人群研究和5项CKD患者队列研究）。基于胱抑素C计算的eGFR可预测患者增高的全因死亡和心血管死亡风险，而基于肌酐计算的eGFR则无法预测这些结果。基于胱抑素C计算的eGFR和基于联合测定胱抑素C和肌酐计算的eGFR与不良预后之间的关系呈恒定的线性相关，这种相关关系在所有eGFR<85 ml/min/1.73 m²的患者中均如此。基于肌酐计算的eGFR为45–59ml/min/1.73m²的患者中42%基于胱抑素C计算的eGFR超过60 ml/min/1.73 m²。eGFR重新分类后，患者死亡风险降低了34%，ESRD风险降低了80%。这项研究提供的证据表明，胱抑素C改善eGFR在CKD患者风险分层中的作用。因此，根据胱抑素C或联合测定肌酐和胱抑素C计算的eGFR可能更准确地预测CKD患者的疾病分

期和风险分层。

有助于降低CKD患者死亡率和心血管事件的理想血压目前仍有争议。高血压治疗指南建议对升高的收缩压进行治疗，而不管舒张压（DBP）水平如何⁴。由于血管僵硬增加和动脉粥样硬化，CKD患者舒张压往往较低。低舒张压与患者死亡有关，但CKD患者舒张压与不良事件的关系却鲜为人知。2013年，在651,749名患有CKD的美国退伍军人中开展了一项大样本队列研究以评估血压与死亡的关系⁵。该研究平均随访时间为5.8年，其中238,640名患者死亡。当对收缩压与舒张压进行单独研究时发现，两者均与死亡率呈U型关联，较低和较高水平的SBP和DBP都与死亡率明显相关。当对两者进行联合分析时，SBP在130–159 mmHg以及DBP在70–89 mmHg范围内的患者校正后死亡率最低。SBP及DBP都较低（SBP<120 mmHg，DBP<80 mmHg）的患者死亡率最高。有趣的是，SBP中度升高且DBP>70 mmHg的患者比SBP处于理想范围且DBP<70 mmHg的患者死亡率更低。这种关联在有或无蛋白尿以及有或无糖尿病的患者中均存在。尽管该研究受观察性研究的限制，但其结果仍提示，按照目前的治疗指南将SBP降至130 mmHg以下（在CKD患者甚至更低），并使DBP降至70 mmHg以下，可能对这些患者有害。需要进行随机对照试验来确定CKD患者的最佳血压目标值。国立卫生研究院资助的“收缩压干预试验”⁶

关键进展

- 胱抑素C改善估算的肾小球滤过率在慢性肾病（CKD）患者心血管风险分层中的作用³
- 一项>600,000例患者参加的研究发现，降低收缩压的同时降低舒张压可能对CKD患者有害⁵
- 在3期CKD患者中使用司维拉姆治疗磷酸盐代谢紊乱未改善左心室质量、功能和动脉僵硬⁷
- 在1990–2010年间，儿童以及青少年透析患儿的死亡率显著下降¹⁰

正在研究中，目的是明确：与SBP靶目标值<140 mmHg相比，SBP<120 mmHg的治疗目标能否降低心血管疾病高危患者（包括许多eGFR在20–59 ml/min/1.73m²范围内的患者）的心血管和肾脏事件。但此项试验未对DBP治疗目标进行研究。

传统的心脏危险因素无法对CKD患者心血管疾病风险增加做出充分解释。在过去十年，磷酸盐代谢紊乱被认为是CKD患者的重要心血管危险因素⁷。2013年进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验以明确降低血磷和成纤维细胞生长因子-23（FGF-23）水平能否改善血清磷酸盐水平正常的、3期非糖尿病CKD患者的心脏功能⁸。在4周开放洗脱期之后，120名患者被随机分为两组，在进餐时分别服用磷结合剂司维拉姆或安慰剂，共治疗36周。在治疗40周后，

检查显示两组患者的左室质量、收缩或舒张功能、以及脉搏波速度均无差异。两组间血清FGF-23、甲状旁腺激素、1,25-二羟维生素D、25-羟维生素D或磷酸盐水平亦无差异。尽管观察性数据支持在血磷水平正常的早期CKD患者中磷酸盐代谢紊乱与心血管疾病有关，但目前的临床治疗研究并不支持使用磷酸盐结合剂治疗3期CKD患者以改善心脏功能和动脉僵硬度。需要进一步研究以阐明针对矿物质代谢紊乱的治疗对CKD患者心血管疾病的作用。

目前亟需开展降低CKD患者心血管风险的临床试验，因为很多研究均为阴性结果。好消息是，在过去20年里，CKD患者的总体死亡率已显著下降。与1995年的数据相比，美国Medicare系统统计的CKD患者死亡率已下降了40.3%，2010年CKD患者的校正后死亡率为74.9/1,000病人年⁹。2013年，透析患儿的死亡率也已下降¹⁰。一项对23,401例在21岁之前开始透析的儿童和青少年进行的研究表明，1990年到2010年间患儿死亡率明显降低。与年长儿童相比，5岁之前开始透析的儿童死亡率降低更为明显。但此差异未达到统计学意义。在过去20年间，儿童患者心血管事件相关死亡率持续降低。1990-2010年，每5年统计

新增的开始透析的儿童患者，开始透析时年龄<5岁的患儿心血管死亡率下降46%；开始透析时年龄≥5岁的患儿心血管死亡率下降34%。其他因素也可能导致CKD患者死亡率降低，包括透析前治疗的改善、透析技术改进以及新型药物治疗。因此，需要进一步研究以确定与死亡率降低有关的特异因素。

尽管死亡率降低令人鼓舞，但降低CKD患者心血管致残率和死亡率要走的路还很长。预防和治疗CKD患者的心血管疾病是一项复杂的任务。为改善预后，需要包括肾脏科医生、基层医生和心血管医生在内的多学科协同治疗。然而，肾脏病医生面临的挑战仍然是缺乏经过临床验证的、降低心血管疾病和肾脏病进展的治疗性干预措施。

美国，科罗拉多州，欧罗拉，495栋，Montview大道，科罗拉多大学，丹佛校区，肾病和高血压科，邮编：80045(M. Chonchol)。

美国，科罗拉多州，丹佛市，班诺克街660号，丹佛健康医学中心，4000信箱，邮编：80204(J. Kendrick)。

通讯作者：J. Kendrick;
jessica.kendrick@ucdenver.edu

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. & Hsu, C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1296–1305 (2004).
2. Levey, A. S. *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney Int.* **80**, 17–28 (2011).
3. Shlipak, M. G. *et al.* Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl. J. Med.* **369**, 932–943 (2013).
4. Chobanian, A. V. *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* **42**, 1206–1252 (2003).
5. Kovesdy, C. P. *et al.* Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* **159**, 233–242 (2013).
6. US National Institutes for Health. *Clinicaltrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01206062> (2013).
7. Ellam, T. J. & Chico, T. J. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis* **220**, 310–318 (2012).
8. Chue, C. D. *et al.* Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 842–852 (2013).
9. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States* [online], <http://www.usrds.org/adr.aspx> (2012).
10. Mitsnefes, M. M., Laskin, B. L., Dahhou, M., Zhang, X. & Foster, B. J. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1999–2010. *JAMA* **309**, 1921–1929 (2013).

2013年急性肾损伤研究进展

AKI生物标记物方面的突破——最新进展

Breaking barriers for biomarkers in AKI—progress at last

Dinna N. Cruz 和 Ravindra L. Mehta

2013年发表了四篇重要论文，为急性肾损伤（AKI）生物标记物提供了新见解。这些研究证实生物标记物可能帮助临床医生改善AKI患者的治疗，并有可能改善患者的预后。

Cruz, D. N. & Mehta, R. L. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 74–76 (2014); 在线发表于2013年12月24日; doi:10.1038/nrneph.2013.268

治疗急性肾损伤（AKI）患者时临床医生都要面对几个影响诊断和治疗决策的问题：AKI是否已发生；肾损伤的性质、严重程度和病程如何；修复和恢复是否已经开始；是否需要干预；患者预后如何？目前，我们通过连续测定尿量和血清肌酐水平的变化来获取上述问题的答案，但这些评估方法对于治疗的帮助十分有限。新近出现的肾脏损伤特异性生物标记物将有望改善对患者的治疗。然而，生物标记物在临床实践中的应用仍十分有限。过去一年中发表了四篇论文，为该领域提供了新见解，使得生物标记物在临床中的应用向前迈进了一步。

尿量变化可作为一种生物标记物并已被用于临床¹，而新型AKI生物标记物仍有待验证。在大多数重症监护病房（ICU）中，会使用每小时尿量作为一种“生物标记物”，每天检测24次，并通常在电子病历中几乎实时地进行报告。Mandelbaum等人研究了14,526名ICU患者的详细资料，分析了肌酐浓度变化、尿量变化、上述变化发生的时程和临床预后的经验性关联²。对于肌酐，阈值为绝对值增加8.84–88.4 μmol/l，或者较入院值相对增加125–400%，观察期为1–7天。对于尿量而言，阈值为每小时0.1–1.0 ml/kg，观察期为2–48小时。肌酐绝对值增加较大时（无论观察期长短）、或肌酐相对值增加较大且观察期相对长时、或少尿期持续时间较长时，患者死亡率增加。总体而言，患者尿量降至每小时0.5 ml/kg后，死亡率会出现快速增加，

该结果支持目前将尿量作为AKI定义指标的共识³。尿量低于每小时0.5 ml/kg预测死亡的受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）>0.79，预测整个观察期中肾脏替代治疗的AUC>0.89。尿量低于该阈值持续的时间越长，对上述两种预后的预测价值越显著。一些公司正在研发尿液电子监控传感器；这项技术的使用无疑会帮助临床医师应用这种生理性生物标记物来改善AKI的治疗。然而，一个需要注意的问题是鉴别由肾脏正常自我调节反应造成的少尿（以往称作“肾前性少尿”）和由肾脏损伤导致的尿量减少。尿量变化的不同阈值有助于鉴别这些情况¹。急性透析质量倡议组已提出了共识性的推荐意见，为生物标记物在AKI中的运用提供了新策略⁴。

肾脏特异性生物标记物可以分属于以下两大类，一类代表肾脏功能变化（例如，血清肌酐、血清胱抑素C和尿量），另一类代表肾脏损伤（例如蛋白尿、尿液和血清的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白[NGAL]、肾脏损伤分子1 [KIM-1]和肝脏型脂肪酸结合蛋白[LFABP]）。最终，联合应用反映功能变化和组织的生物标志物，我们可以将任何一名患者归入四个肾脏健康动态分期中的一期⁴（图1）。患者可以在两个分期之间来回变换，这取决于肾脏损伤的性质、严重程度以及时间长短。这种方法可以判断出一个新的临床分期“亚临床AKI”，此类患者已有组织损伤，但没有任何功能（血清肌酐、尿量）

关键进展

- 在危重症患者中，尿量是与特定预后有关的、有效的急性肾损伤（AKI）生物标记物²
- 联合应用反映组织损伤和功能变化的生物标记物能够使临床医生更好地判断肾脏健康情况以及实施干预措施的时间点⁴
- 组织损伤和细胞周期停滞通路的生物标记物已被证实可以预测增加的AKI严重程度⁶
- 明确发生“肾绞痛”的高危患者可能会指导未来生物标记物的测试⁹

变化。此外，患者可能出现少尿及血清肌酐水平升高，但无任何组织损伤生物标记物的变化。对于临床医生来说，这种方法可以让其对肾脏基本情况做更为详细的评估，连续测定并可能指导治疗和干预。功能变化和组织的各种生物标记物可以联合运用进行鉴别诊断和预后判断，例如，血清胱抑素C和尿液NGAL可以联合应用为肝脏疾病提供更多信息，而KIM-1和血清肌酐水平联合使用可能适用于脓毒血症患者。新的证据支持这种生物标记物的应用概念，但仍需进行进一步验证⁵。

在一项由两部分组成的多中心研究—SAPPHIRE研究中，探索阶段在522名ICU

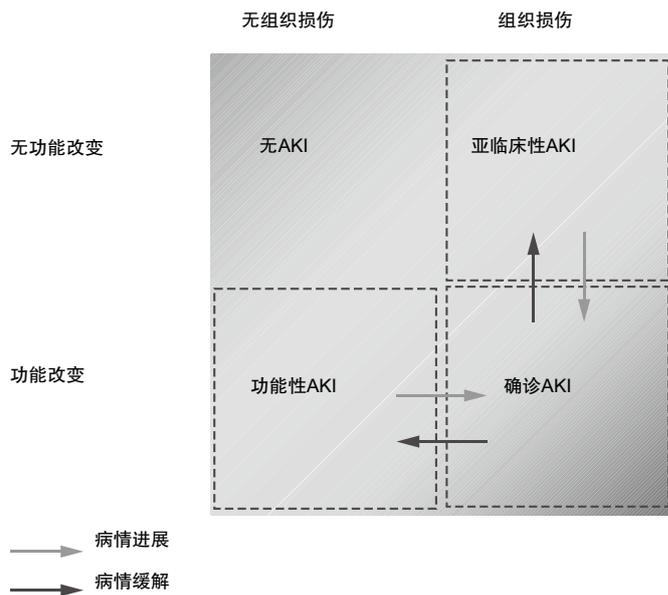


图1 在AKI患者中应用生物标记物的建议。组织功能标记物与组织病理标记物联合使用可以将患者分为四类。AKI是一个动态过程，因此，连续检验可以展现疾病从一种状态进展为另一种状态的过程，也有可能出现疾病缓解。标记物的选择应基于它们在不同疾病状态下的最佳表现。缩略词：AKI，急性肾损伤。授权转载自 Nature Publishing Group © Murray, T. P. *et al. Kidney Int.* 110,22–26 (2013)。

患者中研究了超过300种可能的尿液生物标记物⁶。胰岛素样生长因子结合蛋白7 (IGFBP-7) 和金属蛋白酶组织抑制因子-2 (TIMP-2) 是其中两种最重要的生物标记物，它们都是细胞周期G1期停滞的诱导因子。在发生脓毒症或者缺血性损伤之后，肾小管细胞进入了细胞周期中短暂的停滞期，很可能是为了阻止损伤细胞进入分裂期⁷。研究的验证阶段（共纳入728名患者），对这两项生物标记物在12小时内预测AKI（定义为KDIGO2-3期）的能力以及在30天内预测主要肾脏不良事件（MAKE₃₀）的能力进行了分析。当单独使用时，尿液IGFBP-7和TIMP-2的AUC分别为0.76和0.79⁶。由于两者似乎对AKI有额外的预测作用，故主要验证采用两者联合的方式。试验的结果是两者简单相乘：[TIMP-2] × [IGFBP-7]。两个指标联合使用预测AKI的AUC为0.80，比以往任何生物标记物都更为有效。当[TIMP-2] × [IGFBP-7]大于0.3时，AKI或者MAKE₃₀的风险陡然增加；当[TIMP-2] ×

[IGFBP-7]大于2.0时，AKI或者MAKE₃₀的风险倍增。在临床模型中增加[TIMP-2] × [IGFBP-7]，可明显提高对严重AKI的预测价值。本研究显示联合使用生物标记物可以提升其预测及鉴别能力，同时强调了应用生物标记物来识别与AKI发病过程有关的特定分子通路。

使用AKI生物标记物的困难之一在于确定哪些患者会从应用此类标记物中受益。在低危AKI患者中无节制地应用生物标记物无法发挥其作用，同时会增加不必要的医疗费用。心脏科会对有胸痛症状的高危患者检测肌钙蛋白，以此判断患者是否有急性心肌梗塞。“肾绞痛”的概念综合了肌酐和尿量变化、体液超负荷等类似于心绞痛的危险因素，作为AKI进展的警示信号⁸。假设在肾绞痛患者中应用AKI生物标记物，则其预测能力显著增强。因此，肾绞痛的概念在未来有可能会指导对生物标记物的测试。2013年，在四个儿科ICU（共584名患者）患者人群中，对肾绞痛指数（RAI）的预测价值进行了评估⁹。根

据与基线相比的估算肌酐清除率降低百分比，或进入ICU前8小时液体过量的增加量计算风险评分（1-5）和损伤评分（1-8），两者的乘积即为肾绞痛指数（RAI）。进入ICU第一天肾绞痛指数>8的患者被认为肾绞痛阳性。研究的主要预后终点为第三天发生的AKI（2-3期）。在所有队列中，敏感性为58-93%，特异性为36-90%，阴性预测值（NPV）高达92-99%，明显优于“儿童死亡风险评分（PRISM-II）”。最近，RAI的预测价值在成人ICU患者中也得到验证¹⁰。与儿童患者相似，敏感性为92%，特异性为62%，NPV为99%。两组研究中的NPV较高提示肾绞痛阴性患者很可能不会发展为严重AKI；因此，在这些患者中进行AKI生物标记物筛查的价值较低。未来还需要研究应用肾绞痛概念选择性应用AKI生物标记物的有效性和成本效益比。

总之，这四项研究显示AKI生物标记物领域正在出现快速变化。现在，我们可以想象如何应用生物标记物来改善患者治疗。在高危AKI患者中使用生物标记物将会增加疾病早期诊断和干预的可能性。肾功能标记物与组织损伤标记物的联合使用将有助于确定合适的干预时间窗。对生物标记物进行连续检验和临床评估将会更好的揭示治疗反应和预后。简而言之，我们已经临近AKI治疗的新阶段，这些新方法有望改善AKI患者的预后。

美国，加利福尼亚州，圣迭戈，阿伯西路200号，UCSD医学中心，圣迭戈医学院，加利福尼亚大学，邮编：92103(D. N. Cruz, R. L. Mehta)。

通讯作者：R. L. Mehta; rmehta@ucsd.edu

竞争性利益

D. N. Cruz声明与下列公司和组织有业务往来：Acute Dialysis Quality Initiative、Alere、Toray。R. L. Mehta声明与下列公司和组织有业务往来：AbbVie、Acute Dialysis Quality Initiative、AlloCure、Astute、Baxter、CSL Behring、Cytopherx、Eli Lilly、Gambro、GlaxoSmithKline、Grifols、Thrasos Therapeutics。详细业务关系请参见在线版论文。

参考文献

1. Mehta, R. L. Acute kidney injury: urine output in AKI—the canary in the coal mine? *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 568–570 (2013).
2. Mandelbaum, T. *et al.* Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med.* **39**, 414–419 (2013).
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 8–12 (2012).
4. Murray, P. T. *et al.* Current use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.374>.
5. Nickolas, T. L. *et al.* Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 246–255 (2012).
6. Kashani, K. *et al.* Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care* **17**, R25 (2013).
7. Yang, L., Besschetnova, T. Y., Brooks, C. R., Shah, J. V. & Bonventre, J. V. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat. Med.* **16**, 535–543 (2010).
8. Goldstein, S. L. & Chawla, L. S. Renal angina. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 943–949 (2010).
9. Basu, R. K. *et al.* Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.349>.
10. Cruz, D. N. *et al.* Renal angina syndrome and risk of severe acute kidney injury in critically ill patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* (in press).

安博维 厄贝沙坦片

强效平稳降压 糖尿病肾病受益



✓ 安博维 24小时控制血压

✓ 安博维 使高血压2型糖尿病患者肾脏受益

[通用名] 厄贝沙坦片

[规格] 每片含厄贝沙坦0.15g

[包装] 铝塑包装, 7片/盒。

[适应症] 治疗原发性高血压。合并高血压的2型糖尿病肾病的治疗。

[用法用量] 通常建议的初始剂量和维持剂量为每日0.15g, 饮食对服药无影响。一般情况下, 厄贝沙坦0.15g每天一次比75mg能更好的控制24小时的血压。但对某些特殊的病人, 特别是进行血液透析和年龄超过75岁的病人, 初始剂量可考虑用75mg。

使用厄贝沙坦0.15g每天一次不能有效控制血压的患者, 可将本品剂量增至0.3g, 或者增加其他抗高血压药物。尤其是加用利尿剂如氢氯噻嗪已经显示出具有附加效应。

在患有2型糖尿病的高血压患者中, 治疗初始剂量应为0.15g每日一次, 并可增量至0.3g每日一次, 作为治疗肾病较好的维持剂量。

肾功能损伤: 肾功能损伤的患者无需调整本品剂量, 但对进行血液透析的病人, 初始剂量可考虑使用低剂量(75mg)。

肝功能损害: 轻中度肝功能损害的患者无需调整本品剂量, 对严重肝功能损害的患者, 目前无临床经验。

[不良反应] 不良事件发生与剂量(在推荐的剂量范围内)、性别、年龄、种族或治疗期无关。非常常见的不良反应($\geq 10\%$): 在糖尿病患者中发生高血钾。常见的不良反应($\geq 1\%$)有血浆肌酸激酶水平增加、头晕、恶心/呕吐、疲劳、体位性头晕、体位性低血压、骨骼肌疼痛等。

对于不常见的、罕见和极其罕见的副作用, 请查看完整产品说明书。

[禁忌] 已知对本品成份过敏。怀孕的第4至第9个月。哺乳期。详见说明书。

本广告仅供医学药学专业人士阅读



赛诺菲

赛诺菲(杭州)制药有限公司

上海办事处地址: 上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19楼

电话: 021-22266666

分装地址: 杭州市滨江区江陵路325号

产品咨询电话: 800(400)-820-8884

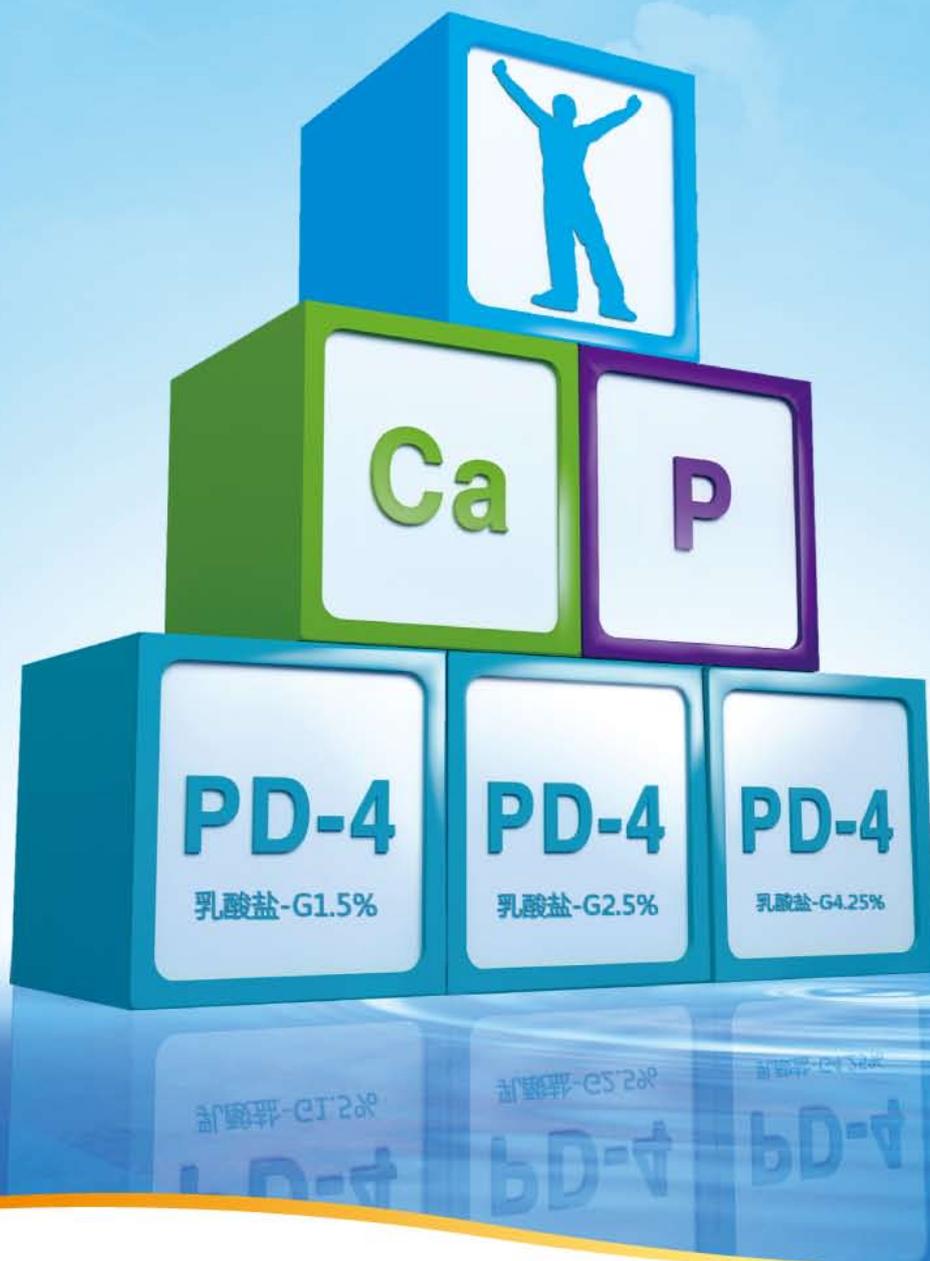
进口药品注册证号: H20130118

进口药品分装批准文号: 国药准字J20130049

浙药广审(文)第2014010026号

平衡钙磷 保护血管

PD 4 钙磷平衡之基础腹透液



产品名称：低钙腹膜透析液（乳酸盐-G1.5%、G2.5%、G4.25%）

适应症：因非透析治疗无效而需要连续不卧床性腹膜透析治疗的慢性肾功能衰竭患者

禁忌症详见说明书

国药准字H20023567、国药准字H20023568、国药准字H20023569

粤药广审号：第2013050256号

本广告仅供医学药学专业人士阅读
CHN2013PRO0028

Baxter

广州百特医疗用品有限公司生产



阿尔马尔®
盐酸阿罗洛尔

盐酸阿罗洛尔片

αβ双重阻滞 平稳降压 保护心肾



第3代β受体阻滞剂

- 有效阻断肾脏交感神经系统，降压效果良好
- 减少肾脏血管阻力，保护肾功能
- 主要经肠道排泄(排泄率84%)，蛋白结合率91%，无蓄积性
- 有效保护心肾，坚持使用对糖脂代谢无明显影响

禁忌：严重心动过缓、严重房室传导阻滞(II、III度)、等病人禁用，其它请详见说明书。

不良反应：详见说明书。

注意事项：详见说明书。

进口药品注册证号：H20090777

批准文号：国药准字J20110018

生产企业名称：Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.

分包装厂：住友制药(苏州)有限公司

苏药广审(文)第2013010028号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

适应症：原发性高血压 心绞痛 心动过速性心律失常 原发性震颤



DAINIPPON
SUMITOMO
PHARMA

住友制药

北京市东城区东直门南大街1号来福士中心办公楼1701室
上海市黄浦区淮海中路300号香港新世界大厦57F

电话：(010) 57322000
电话：(021) 53866565

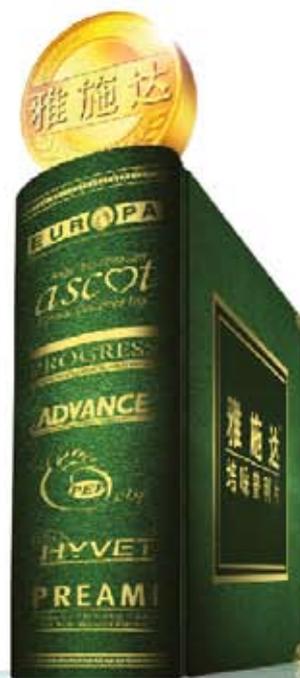
传真：(010) 57322199
传真：(021) 63916866

邮编：100007
邮编：200021

雅施达®
培哌普利片 8mg

非一般的ACEI*

ACE



雅施达® 24小时持久平稳抗压

雅施达® 具有独特的心血管保护作用

雅施达® 是被美国和欧洲同时批准稳定性冠心病适应症的ACEI



冠心病研究



高危高血压研究



卒中研究



2型糖尿病研究



老年慢性心力衰竭研究



老年高血压研究



急性心肌梗死后研究

*血管紧张素转化酶抑制剂

简短处方

雅施达 是长效血管紧张素转换酶抑制剂。通用名称：培哌普利片。适应症：高血压与充血性心力衰竭。
用法用量：高血压：每日晨服4mg，餐前服用。可于3至4周内逐渐增至8mg/天，一次服用。充血性心力衰竭：
由每天早餐2mg开始治疗，同时监测血压，必要时增加至每天4mg，一次服用。特殊人群用法用量、禁忌症、
不良反应、注意事项等请详见药品说明书。

【4mg规格】成份：每片含4毫克培哌普利叔丁酸盐。资料包装：10片，30片/盒。国药准字H20034053（4mg）

【8mg规格】成份：每片含8毫克培哌普利叔丁酸盐。包装：15片/盒。国药准字H20103382（8mg）

详细处方资料请参阅药品说明书。



津药广审（文）第2013100178号
施维雅（天津）制药有限公司

地址：北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心西楼6层 电话：(010) 65610341 传真：(010) 65610348 邮编：100020 网址：www.servier.com.cn
详细资料备案

登录施维雅公司国际网站www.servier.com, "Healthcare Professionals"栏目下"SERVIER Medical Art"免费下载心血管病、糖尿病、耳鼻喉科、神经科学、骨质疏松、静脉曲张领域多种精美图片，将使您以更生动的形式参与学术交流。

2013广审