

新型冠状病毒肺炎合并急性肾损伤的研究进展

赵 静 陈大伟 万 辛

[关键词] 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;急性肾损伤
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2021.12.026

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)自2019年12月出现以来,不仅席卷了全国,而且在全球几乎所有国家及地区迅速蔓延。截止2021年8月29日,全球累计感染患者超2.1亿人,累计死亡患者超450万人。COVID-19除了引起肺部损伤,还会损伤其他肺外脏器(如心脏、肾脏、眼等),其中肾脏是最常受累的肺外器官之一。而且COVID-19合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是患者预后不良的主要原因之一^[1]。因此,本文就COVID-19合并AKI的发病情况、危险因素、病理学表现、发病机制、治疗及预后作一综述,以期对临床及基础研究有所帮助。

1 AKI在COVID-19患者中的发病情况

AKI是COVID-19住院患者的常见并发症。全球COVID-19合并AKI的发病率为0.5%~80%,重症监护病房(intensive care unit, ICU)中AKI的发病率为6%~80%^[2-3]。在中国,受样本量及纳入人群疾病严重程度不同等因素的影响,中国COVID-19合并AKI的发生率为0.5%~27%,ICU患者合并AKI的发生率为6%~43%^[3]。而在国外,COVID-19合并AKI的发病率相对偏高。在美国,COVID-19患者的AKI的发病率为5.8%~56.9%,ICU患者中AKI的发病率则高达78%。在意大利,AKI的发病率为17.9%~72.7%^[4]。造成国内外发病率差异的可能原因是,与中国相比,这些欧美国家只有病情较重的患者才会入院治疗。因此,在COVID-19患者的诊治过程中应当警惕AKI的发生。

2 AKI发生的危险因素

COVID-19合并AKI的危险因素主要包含以下几方面:

2.1 年龄 新冠肺炎合并AKI组的平均年龄明显高于非AKI组^[1,5],这可能与老年人往往伴随更多基础疾病相关,如高血压病、糖尿病、心血管疾病等。

2.2 性别 AKI组男性占比显著高于非AKI组,男性发生AKI的风险是女性的1.02~2.73倍^[5-6]。

2.3 合并基础疾病 ①慢性肾脏病:COVID-19患者AKI组和非AKI组相比,存在慢性肾脏病病史的患者发生AKI的风险是无慢性肾脏病患者的42.2倍^[6]。②糖尿病:患有糖尿病的COVID-19患者发生AKI的风险增加了76%。③高血压病:既往有高血压病的COVID-19患者发生AKI的风险增加了25%。

2.4 机械通气和血管活性药物的使用 机械通气和血管活性药物的使用使COVID-19患者发生AKI的风险显著增加^[7],使用机械通气的患者发生AKI的风险是未使用机械通气患者的10.7倍,使用血管活性药物的患者发生AKI的风险是未使用患者的4.53倍。

2.5 其他 COVID-19患者合并AKI还与种族、肥胖相关^[7]。肥胖患者发生AKI的风险比非肥胖患者增加了11%,黑人患者发生AKI的风险较其他种族患者增加了23%。

3 COVID-19合并AKI的肾脏病理学表现

COVID-19合并AKI的患者表现出不同的肾脏病理类型,目前相关的病理研究多来自病例报道,主要包括急性肾小管损伤、急性间质性肾炎、肾小球病变及血栓性微血管病变。

3.1 急性肾小管损伤 COVID-19患者合并AKI最常见的肾脏病理表现是急性肾小管损伤^[8-9]。光镜下肾脏的病理学表现主要是急性肾小管损伤和内皮损伤,包括近端小管刷状缘消失、小管上皮细胞空泡变性和管腔扩张伴细胞碎片。肾小管损伤的原因有很多,可能与患者发生脓毒症相关,部分重症监护室的患者可能与用药较多及肾脏缺血相关。

3.2 急性间质性肾炎 部分COVID-19患者合并AKI的肾脏病理表现为急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis, AIN),AIN的发生与间质炎症细胞浸润有关。研究^[10]显示,肾小管间质中CD68⁺巨噬细胞是最主要的炎症细胞,而CD4⁺T

基金项目:2020年江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(项目编号:LG2020014),“十三五”南京市卫生青年人才培养工程(项目编号:QRX17015)

作者单位:210000 江苏南京 南京医科大学附属南京医院肾内科

通信作者:万辛,wanxin73@163.com

淋巴细胞和 CD56⁺ 自然杀伤细胞 (NK 细胞) 则相对较少, 还伴有不同程度的纤维化。

3.3 肾小球病变 COVID-19 患者肾小球病变中最具有特征性的类型是塌陷型肾小球病变^[8,11-12], 表现为足细胞增生肿胀, 细胞内见显著的嗜酸性蛋白滴, 电镜下可见足细胞微绒毛化。塌陷型肾小球病变似乎与具有高危 APOL1 基因型 (G1/G1、G1/G2 或 G2/G2) 的非洲裔特异性相关^[13]。除了塌陷型肾小球病变, 其他肾小球病变也有报道, 如抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎^[14]、抗肾小球基底膜病^[15]、膜性肾病以及微小病变型肾病^[10]。COVID-19 患者肾小球病变的发病机制尚不清楚, 可能是因为这些患者本身有肾小球病变倾向, 新冠肺炎病毒感染以及由此引发的炎症反应则是“二次打击”, 从而造成肾脏损伤。

3.4 血栓性微血管病变 Tang 等^[16] 研究显示, 在 COVID-19 患者的肾活检中发现肾皮质弥漫性坏死和广泛的肾小球微血栓。COVID-19 相关的凝血障碍已被广泛报道, 严重的炎症反应引起的弥漫性血管内凝血可能是发生血栓性微血管病变的机制^[17]。

4 COVID-19 合并 AKI 的发生机制

4.1 病毒的直接攻击 新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 与 SARS 冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 具有类似的受体结构, 均为血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), 而且 2 种病毒都是通过病毒表面的 S 蛋白与宿主细胞中的 ACE2 结合, 从而造成靶器官的损伤^[18-19]。人体组织 RNA 测序^[20] 显示, ACE2 在肾脏的表达几乎是肺组织的 100 倍, 且在近端小管表达较多, 肾小球表达较少, 相比 SRAS-CoV 病毒, SARS-CoV-2 与受体蛋白 ACE2 的亲和力高 10~20 倍^[21], 这可能是 COVID-19 较严重急性呼吸综合征更容易发生肾损伤的原因。Diao 等^[10] 报道了 6 例新冠肺炎死亡患者的尸检结果, 肾组织 HE 染色主要表现为急性肾小管坏死, 病毒壳核蛋白抗原在这 6 例患者的肾脏组织中均成阳性。Su 等^[9] 也报道了中国 26 例新冠肺炎死亡患者的肾脏病变, 电镜下, 在近端小管上皮细胞胞浆及足细胞内发现了病毒颗粒。在免疫荧光染色下, 有 3 例近端小管上皮细胞胞质中 SARS-CoV 呈阳性。在中国, 有学者在患者的尿液中分离出 SARS-CoV-2 病毒, 病毒可能入侵泌尿系统, 并从肾小球滤过进入尿液^[22-23]。总之, 这些研究都证实了 SARS-CoV-2 可以直接攻击肾脏并造成肾脏损伤。

4.2 ACE2 的表达下调 研究^[24] 表明, 冠状病毒感染会导致 ACE2 的表达下调。ACE2 是肾素-血管紧张素系统 (rennin-angiotensin system, RAS) 的重要组成部分。RAS 有 2 条调节轴: ACE-Ang II-AT1R 调节轴和 ACE2-Ang1-7-MasR 调节轴, 经典的 RAS 涉及血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I) 向 Ang II 的转化和 Ang II 与血管紧张素-1 受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 的结合, 该条通路的主要作用是介

导血管收缩、氧化应激、炎症和纤维化^[25]。RAS 新通路 (ACE2-Ang1-7-MasR 反调节轴) 中的 Ang1-7 在肾脏中起到舒张血管、抗纤维化、抗增生和抗炎的作用^[26]。ACE2 表达下调, 减少了 Ang II 的水解, 导致 Ang II 激活介导肾损伤, 同时也削弱 Ang1-7 的肾脏保护作用。

4.3 免疫介导损伤 SARS-CoV-2 可损伤 T 淋巴细胞, 破坏机体免疫系统^[27]。COVID-19 患者体内肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-12 及干扰素 α 均明显升高, 提示细胞因子风暴的存在^[28]。细胞因子风暴中涉及的多种细胞因子都能与肾脏固有细胞相互作用, 介导内皮损伤、小管功能障碍, 导致 AKI 的发生^[29]。

4.4 其他因素 ①很多 COVID-19 患者除了经历长时间的发热、呼吸急促, 还会出现胃肠道症状, 如: 恶心呕吐、腹痛腹泻等^[30-31], 从而导致低血容量, 引起肾前性 AKI。②新冠肺炎相关的巨噬细胞激活、细胞因子风暴、补体激活等免疫反应可导致组织因子的释放和凝血因子的激活, 从而容易出现高凝状态^[32]。凝血功能的异常会导致微血管损伤, 促进皮质坏死及肾小管损伤。③肾毒性药物的使用, 如抗生素、抗病毒药物以及部分中药, 都可能引起药物相关性 AKI 的发生。④过度的炎症反应、细胞凋亡、线粒体应激等均可导致脓毒症相关 AKI 的发生^[33]。⑤此外, 横纹肌溶解症^[34]、严重的代谢性酸中毒和高钾血症^[35] 也会加剧肾损伤, 导致 AKI 的发生。

5 COVID-19 合并 AKI 的治疗

到目前为止, 尚无特效药治疗 COVID-19 导致的 AKI。对于 COVID-19 合并 AKI 的治疗主要包括一般治疗、抗病毒药物、糖皮质激素以及肾脏替代治疗。

5.1 一般治疗 ①密切监测尿量及肌酐, 早期发现肾功能的变化。②避免肾毒性药物的使用, 调整经肾脏排泄药物的剂量。③液体管理: COVID-19 患者容易出现入量不足, 不显性失水增加, 加重肾脏缺血, 但是随着肾损伤加重, 容易导致容量负荷加重, 所以要针对不同病情采用不同的液体管理策略。研究^[36] 表明, 在危重患者中使用平衡晶体液进行初始容量扩张可以降低 AKI 的风险, 因此, 轻症患者早期补充液体推荐使用平衡晶体液。

5.2 抗病毒药物 到目前为止, 在临床上已使用过的抗病毒药物有多种^[4], 包括干扰素 α 、洛匹那韦、利巴韦林、瑞德西韦、氯喹等。虽然抗病毒药物能改善部分患者的症状, 但是也会导致不同程度的不良反应。因此, 在临床工作中, 还需要进一步摸索, 观察剂量安全性及有效性, 进行不良反应监测, 及早发现并处理, 避免因药物引起的 AKI。

5.3 糖皮质激素 糖皮质激素是临床上应用广泛的药物, 具有强大而有效的抗炎和免疫抑制作用。在 COVID-19 重症患者中可发生脓毒症性 AKI。在脓毒症相关 AKI 中, 糖皮质激素可改善近端肾小管缺血再灌注的损伤、降低氧化应激和修复肾小管线粒体结构从而抑制肾小管的凋亡^[37]。但是大剂量的应用糖皮质激素会抑制免疫反应, 延缓病毒的清除和增加继发

感染等情况。因此,在临床工作中,应充分掌握其适应证和禁忌证,在关键节点上短疗程使用的同时,剂量应结合病情特点,及时进行疗效评价,同时注意监测不良反应。

5.4 肾脏替代治疗 众所周知,肾脏替代治疗是减轻体内炎症风暴、清除毒素的重要方法。研究^[28]表明,COVID-19患者会发生细胞因子风暴和脓毒血症。因此,COVID-19患者可以通过连续性肾脏替代治疗清除有害物质,从而维持内环境及血流动力学稳定。国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第七版》建议,在重症患者中发生高钾血症、酸中毒、肺水肿或水负荷过重以及多器官功能不全时可使用连续性肾脏替代治疗,也可以选择血液净化清除炎症因子阻止细胞因子风暴,从而减轻炎症反应对机体的伤害。

6 预后

COVID-19患者合并AKI的住院期间病死率为8%~23%^[38]。在对COVID-19合并AKI的出院患者进行随访中发现^[39],AKI 1~3期的3 216例患者中,1 553例(48.3%)死亡,在接受透析的AKI患者中,病死率高达83.1%。此外,COVID-19合并AKI的患者中有5%~35%在住院期间需要肾脏替代治疗^[7,40]。甚至部分患者在出院后仍需要继续行肾脏替代治疗。国外研究^[39]随访发现,AKI 1~3期患者中,25.9%患者在出院后仍需要肾脏替代治疗,在AKI 3D期患者中,这一比例接近1/3。以上研究都证实了COVID-19合并AKI患者短期预后不佳。目前尚缺乏有关COVID-19合并AKI患者的远期预后报道,因此,需要临床工作者对这些患者进行长期随访,定期监测肾功能。

COVID-19合并AKI的发病率和病死率较高,且与患者的不良预后有关。因此,深入研究COVID-19合并AKI的流行病学、病理学表现、发病机制,不断优化合并AKI患者的治疗策略,对降低病死率及改善远期预后具有重要意义。

参考文献

[1] CHENG Y, LUO R, WANG K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5): 829-838.

[2] ROBBINS-JUAREZ S Y, QIAN L, KING K L, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 9(12): 1149-1160.

[3] NADIM M K, FORNI L G, MEHTA R L, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th acute disease quality initiative (ADQI) workgroup [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(12): 747-764.

[4] ZHENG X, ZHAO Y, YANG L. Acute kidney injury in COVID-19: the Chinese experience [J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(5): 430-442.

[5] 张嘉皓, 李娟, 苏连久, 等. 新型冠状病毒肺炎相关性急性

肾损伤的临床特点及危险因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4): 407-411.

[6] DAI Y J, LIU Z F, DU X G, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients infected with COVID-19 from Wuhan, China: a retrospective study [J]. *Biomed Res Int*, 2021: 6655185.

[7] HIRSCH J S, NG J H, ROSS D W, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 209-218.

[8] SHARMA P, UPPAL N N, WANCHOO R, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9): 1948-1958.

[9] SU H, YANG M, WAN C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 219-227.

[10] DIAO B, WANG C, WANG R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2506.

[11] KUDOSE S, BATALLI, SANTORIELLO D, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9): 1959-1968.

[12] WU H, LARSEN C P, HERNANDEZ-ARROYO C F, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(8): 1688-1695.

[13] FRIEDMAN D J, POLLAK M R. Apolipoprotein L1 and kidney disease in African Americans [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(4): 204-215.

[14] UPPAL N N, KELLO N, SHAH H H, et al. De Novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19 [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(11): 2079-2083.

[15] PRENDECKI M, CLARKE C, CAIRNS T, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(3): 780-781.

[16] TANG N, LI D, WANG X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(4): 844-847.

[17] FAN B E, CHONG V C L, CHAN S S W, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(6): E131-E134.

[18] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.

[19] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its

- spike protein for risk of human transmission[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457–460.
- [20] PAN X W, XU D, ZHANG H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1114–1116.
- [21] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260–1263.
- [22] PENG L, LIU J, XU W, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(2): 1676–1680.
- [23] WANG L, LI X, CHEN H, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(5): 343–348.
- [24] GLOWACKA I, BERTRAM S, HERZOG P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63[J]. *J Virol*, 2010, 84(2): 1198–1205.
- [25] PAZ O M, RIQUELME J A, GARCÍA L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2): 116–129.
- [26] BATALLER R, SCHWABE R F, CHOI Y H, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1383–1394.
- [27] ANTAL O, STEFĂNESCU E, MLEȘNIȚE M, et al. Hemodynamic predictors for sepsis-induced acute kidney injury: a preliminary study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 151.
- [28] WU C, CHEN X, CAI Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(7): 1–11.
- [29] TISONCIK J R, KORTH M J, SIMMONS C P, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1): 16–32.
- [30] RONCO C, REIS T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(6): 308–310.
- [31] 王寒, 王宏刚, 杨晓钟. 新型冠状病毒肺炎对消化系统的影响[J]. *安徽医学*, 2021, 42(1): 107–109.
- [32] DELVAEYE M, CONWAY E M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? [J]. *Blood*, 2009, 114(12): 2367–2374.
- [33] LI H, LIU L, ZHANG D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1517–1520.
- [34] JIN M, TONG Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(7): 1618–1620.
- [35] CHEN T, WU D, CHEN H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. *BMJ*, 2020, 368: m1091.
- [36] SEMLER M W, SELF W H, WANDERER J P, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 829–839.
- [37] KUMAR S, ALLEN D A, KIESWICH J E, et al. Dexamethasone ameliorates renal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(11): 2412–2425.
- [38] SHAO M J, LI X M, LIU F, et al. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105107.
- [39] NG J H, HIRSCH J S, HAZZAN A, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(2): 204–215.
- [40] ARGENZIANO M G, BRUCE S L, SLATER C L, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1996.

(2021-07-19 收稿)

(本文编校: 彭松, 周雪春)