

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.003

新型冠状病毒肺炎重症患者合并急性肾损伤的发病机制及用药建议

赖水容¹, 安会杰¹, 萧伟斌^{1,2}, 季波^{1,2}

(1. 中国人民解放军南部战区总医院, 广东 广州 510010; 2. 军队支援湖北医疗队, 湖北 武汉 430000)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者合并急性肾损伤(AKI)的发病机制,保障肾功能损伤患者的用药安全。方法 结合COVID-19重症患者的临床特征及AKI的常见病因,分析可能的发病机制,并归纳依据肌酐清除率对肾功能损伤患者的用药调整。结果 COVID-19重症患者以发热、咳嗽为主要表现,伴有外周血淋巴细胞减少、炎症因子水平升高、肝肾功能障碍,以及细胞免疫功能下降,其发生机制可能与缺血再灌注损伤、药物、脓毒症相关。应加强治疗相关的抗病毒药物与抗菌药物的合理使用。结论 尽早识别并纠正肾功能损伤的可逆病因,加强抗病毒药物及抗菌药物的合理应用,有助于缩短病程,改善预后。

关键词:新型冠状病毒肺炎;急性肾损伤;发病机制;合理用药

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)09-0011-04

Pathogenesis and Medication Recommendations of Acute Kidney Injury in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019

LAI Shuirong¹, AN Huijie¹, XIAO Weibin^{1,2}, JI Bo^{1,2}

(1. General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou, Guangdong, China 510010; 2. Army Supports Pharmacy Staff of Hubei Medical Team, Wuhan, Hubei, China 430000)

Abstract: Objective To investigate the pathogenesis of acute kidney injury(AKI) in patients severe with coronavirus disease 2019(COVID-19), and ensure the medication safety for patients with renal impairment. **Methods** According to the clinical characteristics of patients with severe COVID-19 and the common causes of AKI, the possible pathogenesis was analyzed, and the medication adjustment for patients with renal impairment was summarized according to creatinine clearance rate. **Results** The main clinical manifestations of patients with severe COVID-19 were fever and cough, accompanied by decreased peripheral blood lymphocytes, increased inflammatory factors, dysfunctional liver and kidney, and decreased cellular immune function. The mechanism may be related to ischemia-reperfusion injury, drugs and sepsis. The rational use of related antiviral and antibacterial drugs should be strengthened. **Conclusion** Identifying and correcting the reversible cause of renal impairment as early as possible, and strengthening the rational use of antiviral and antibacterial drugs can help shorten the course of disease and improve the prognosis.

Key words: coronavirus disease 2019; acute kidney injury; pathogenesis; rational drug use

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)属于冠状病毒科,可通过血管紧张素转换酶2(ACE2)侵入靶细胞^[1]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(简称《第七版方案》)指出,SARS-CoV-2感染可累及肺、心肌、肝脏、肾脏、脑、消化道等多个器官^[2]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)会加快新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者病情进展,是患者死亡的独立危险因素。AKI是一种常见临床急症,以肾功能迅速下降为临床特点,最终导致急性肾衰竭,病因多样,如缺血再灌注、肾毒性物质、感染等^[3]。现结合COVID-19重症患者的临床特征及AKI的常见病因,对重症患者合并AKI的可能机制进行分析,同时对肾功能损伤患者的用药进行总结,供抗疫一线医师与药师参考。

1 临床特征

钱志成等^[4]回顾性分析了50例重型和危重型

COVID-19病例的流行病学及临床资料,临床表现以发热(100%)、咳嗽(90%)为主;实验室检查多数白细胞正常(72%),淋巴细胞减少(30%),炎症因子升高(73.9%),可伴有肝、肾功能障碍(10%和14%)和细胞免疫功能下降(42.3%和37.8%);44%的患者入院时有中重度低氧血症,需要高流量和无创通气及以上呼吸支持治疗。

徐申等^[5]研究了62例危重型COVID-19患者的病情特征及其发生AKI的特点,18例患者出现AKI,发生率为29.0%,其中9例接受连续性肾脏替代治疗(CRRT);所有COVID-19患者均接受呼吸支持治疗,AKI患者的呼吸支持力度高于非AKI患者;危重型COVID-19患者病死14例,总体病死率22.6%,合并AKI患者病死率为44%。

卢子龙等^[6]研究了101例COVID-19患者临床特

第一作者:赖水容,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)020-88654363(电子信箱)834555035@qq.com。

△通信作者:季波,硕士研究生,硕士研究生导师,目前为军队支援武汉某新建新冠收治医院药械科主任,研究方向为临床药学与药事管理,(电话)020-88654363(电子信箱)jbjeny@sina.com。

征、免疫功能表现及其在病情分级中的作用,重症组患者平均年龄、伴有基础疾病的比例显著增加;重症组患者中细胞免疫检测 CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 + CD56 细胞计数明显低于非重症组 ($P < 0.05$), 体液免疫检测 IgG, IgM, IgA, IgE, 补体 C₃, 补体 C₄ 则无明显差异。

可见, COVID-19 重症患者以发热、咳嗽为主要临床表现, 伴有外周血淋巴细胞减少、炎症因子水平升高、肝肾功能障碍, 以及细胞免疫功能下降, 多数需要呼吸支持治疗, 合并 AKI 的患者需接受 CRRT。

2 致 AKI 的可能机制

2.1 缺血再灌注损伤 (IRI)

IRI 是临床 AKI 的重要发病机制, 常见于器官移植手术、中毒性休克、弥漫性血管内凝血和急性失血等过程中^[3-6]。国内首例 COVID-19 患者尸检病理报告显示, 肺部有大量透明膜形成, 符合急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的病理变化^[7]。ARDS 患者肺泡的炎性渗出及透明膜覆盖阻碍了空气中的氧气顺利交换入血, 导致肾脏氧供不足, 进而使肾功能受损。为改善患者氧合情况, 减少肺泡的水肿渗出, ARDS 患者通常需要限制液体入量^[8], 但又可能导致患者易因灌注不足而出现肾前性肾损伤。此外, ARDS 患者在氧合不佳情况下通常需要呼吸机辅助通气供氧, 有研究发现, 有创通气治疗是 AKI 的危险因素^[9]。可见, IRI 很可能是 COVID-19 重症患者发生 AKI 的机制。

2.2 药物损伤

大多数药物主要经肾排泄, 药物的不合理使用甚至滥用有可能导致药源性肾损伤。药物诱导的肾损伤可影响肾血管、肾小球、肾小管和肾间质^[10]。药源性肾损伤的发生机制主要涉及直接作用、氧化应激作用、免疫炎症作用、酸碱平衡紊乱、药物影响转运蛋白 5 类^[11]。

1) 药物直接毒性作用: 药物的排泄主要经过肾小球滤过、肾小管分泌和吸收, 肾脏有浓缩尿液的功能, 易形成高浓度的药物或其代谢物溶液, 破坏肾小管运输作用, 破坏蛋白合成等损害肾脏, 特别是近端小管更易遭受损伤; 2) 氧化应激作用: 氧化应激的主要特点是活性氧簇和活性氮簇的增加, 其直接和间接影响肾脏的各个方面, 如损伤细胞组织功能, 影响肾血流动力学、肾小球滤过、肾小管再吸收和分泌; 3) 免疫炎症作用: 药物或其代谢物通过激活适应性免疫而导致肾脏疾病; 4) 酸碱平衡紊乱: 药物可通过外源性酸负荷、内源性酸增加、胃肠道或肾脏中碳酸氢盐减少、胃酸排泄减少等途径引起体内代谢性酸中毒; 5) 药物作用于转运蛋白: 通过作用于转运蛋白, 增加药物摄取或减少药物排泄, 从而导致药物的蓄积造成肾损伤。

目前, SARS-CoV-2 尚无特效的疫苗和治疗药物, 感染患者以支持治疗为主。《重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识》中, 重症患者治疗推荐意见包括呼吸支持、激素、抗病毒药物、抗菌药物, 其他支持治疗及预防并发症治疗。其中, 治疗相关的抗病毒药物与抗菌药物使用不当可能会导致肾功能损伤。

2.3 脓毒症

脓毒症是感染引起的全身炎症反应。脓毒症引发系统性细胞因子-趋化因子响应, 有可能导致肾脏终末器官损伤。急性肾小管坏死一般是由 IRI 和细胞因子介导的炎症反应共同驱动的脓毒症引起的。脓毒症的发生过程中, 肾小管细胞损伤是由于 AKI 的蔓延, 肾小管细胞凋亡, 胞内线粒体功能异常导致的氧化应激, 以及局部微循环障碍等系统性脓毒症的应答反应, 在脓毒症 AKI 的病理过程中发挥了重要作用^[13]。目前, 已有大量研究明确, COVID-19 重症患者的淋巴细胞水平呈进行性下降^[4, 12], 患者免疫功能受损, 易合并多种细菌、真菌感染, 甚至进展为脓毒症。因此, SARS-CoV-2 感染引发的炎症因子风暴及因免疫功能受损导致的继发感染可共同导致炎症因子对肾功能的损害。

3 合理用药建议

AKI 是一组临床综合征, 按照病因作用于肾组织的不同部位, 可分为肾前性、肾后性、肾性。肾前性 AKI 主要与血容量减少、心输出量减少、肾血管严重收缩、肾动脉机械闭锁等引起的肾脏灌流不足有关; 肾后性 AKI 是指肾盂到尿道任一水平引起尿道梗阻所导致的 AKI; 肾性 AKI 通常是指肾实质或肾血管疾病相关性 AKI。目前的临床证据表明, SARS-CoV-2 感染可引起肾脏损伤, 而 COVID-19 重症患者导致 AKI 的机制尚不清楚。

AKI 的治疗措施主要包括尽早识别并纠正可逆病因、维持内环境稳定、营养支持、防治并发症及肾脏替代治疗等。《第七版方案》对肾功能衰竭和肾替代治疗的建议是, 重症患者可选择 CRRT。临床实践证实, CRRT 可清除炎症因子、减轻炎症相关的肾脏损伤, 可为 AKI 患者提供及时的肾脏替代, 保证液体和营养补充及维持内环境的稳态^[13-14]。

根据《第七版方案》, 总结了指南治疗药物中避免应用与慎用的有肾毒性的抗病毒药物与抗菌药物, 以及 AKI 患者的剂量调整方案^[15-17]。详见表 1 至表 3。

4 结语

肾脏作为 SARS-CoV-2 棘突蛋白受体 ACE2 高表达的器官, 首当其冲成为主要损伤靶点, 感染者的尸检肾脏病理提示严重的急性肾小管坏死^[18]。肾脏损伤临床指标包括血清肌酐、尿素氮升高, 以及 AKI、蛋白

表1 需根据肌酐清除率(CrCl)水平调整的抗病毒药物与抗菌药物

药物名称	剂量(肾功能正常)	CrCl(mL/min)			血液透析	CRRT
		>50~90	10~50	<10		
抗病毒药物	α-干扰素 ^[10]	500万U, bid, 雾化吸入	联合利巴韦林慎用	不推荐使用且不宜联用利巴韦林	禁用	无数据
	洛匹那韦/利托那韦	400 mg/100 mg, bid, 口服	标准剂量	标准剂量	标准剂量	无数据
	磷酸氯喹	500 mg, bid, 口服	避免使用	避免使用	避免使用	无数据
	利巴韦林	500 mg, bid或tid, 静脉输注	标准剂量	200 mg与400 mg交替使用	200 mg, qd	无数据
	阿比多尔	200 mg, tid, 口服	标准剂量	标准剂量	慎用	无数据
抗菌药物	阿米卡星	7.5 mg/kg, q12 h, 静脉输注/肌注	标准剂量	7.5 mg/kg, q24 h	7.5 mg/kg, q48 h (透后额外3.75 mg/kg)	7.5 mg/kg, q24 h
	庆大霉素	1.7~2.0 mg/kg, q8 h, 静脉输注/肌注	标准剂量	1.7~2.0 mg/kg, q12~24 h	1.7~2.0 mg/kg, q48 h (透后额外0.85~1.0 mg/kg)	1.7~2.0 mg/kg, q24 h
	阿莫西林/克拉维酸	500/125 mg, q8 h, 口服	标准剂量	250~500 mg (阿莫西林), q12 h	250~500 mg (阿莫西林), qd (透后额外给1剂)	无数据
	哌拉西林他唑巴坦 (非抗铜绿假单胞菌)	3.375 g, q6 h (滴注时间30 min以上)	>40: 3.375 g, q6 h	20~40: 2.25 g, q6 h; <20: 2.25 g, q8 h	2.25 g, q8 h	2.25 g, q12 h (透后额外给1剂)
	哌拉西林他唑巴坦 (抗铜绿假单胞菌)	4.5 g, q6 h (滴注时间30 min以上)	>40: 4.5 g, q6 h	20~40: 3.375 g, q6 h; <20: 2.25 g, q6 h	2.25 g, q6 h	2.25 g, q8 h (透后额外给1剂)
	亚胺培南	500 mg, q6 h, 静脉输注	250~500 mg, q6~8 h	250 mg, q8~12 h	125~250 mg, q12 h (透析日透后给药)	500~1000 mg, q12 h
	美罗培南	1 g, q8 h, 静脉输注	标准剂量	25~50: 1 g, q12 h; 10~25: 0.5 g, q12 h	0.5 g, qd (透析日透后给药)	1 g, q12 h
	头孢唑肟	0.75~1.5 g, q8 h, 静脉输注	标准剂量	0.75~1.5 g, q8~12 h	0.75~1.5 g, qd (透析日透后给药)	0.75~1.5 g, q8~12 h
	头孢他啶	2 g, q8 h, 静脉输注	2 g, q8~12 h	2 g, q12~24 h	2 g, q24~48 h	2 g, q24~48 h (透后额外1 g)
	头孢吡肟	2 g, q8 h, 静脉输注	>60: 2 g, q8~12 h	30~60: 2 g, q12 h; 11~29: 2 g, q24 h	1 g, qd	1 g, qd (透后额外1 g)
	头孢西丁	2 g, q8 h, 静脉输注	标准剂量	2 g, q8~12 h	2 g, q24~48 h	2 g, q24~48 h (透后额外1 g)
	环丙沙星	400 mg, q12 h, 静脉输注	标准剂量	400 mg, qd	400 mg, qd (透析日透后给药)	200~400 mg, q12 h
	左氧氟沙星	750 mg, qd, 口服/静脉输注	标准剂量	20~49: 750 mg, q48 h	CrCl<20: 750 mg × 1剂, 然后500 mg, q48 h	750 mg × 1剂, 然后500 mg, q48 h
	万古霉素	15~30 mg/kg, q12 h, 静脉输注	标准剂量	15 mg/kg, q24~96 h	7.5 mg/kg, q48~72 h	为达谷浓度15~20, 如下次透析在1 d内, 予15 mg/kg, 如在2 d内予25 mg/kg, 如在3 d内予35 mg/kg
	替考拉宁	负荷剂量: 12 mg/kg, q12 h × 3剂, 之后12 mg/kg, qd, 静脉输注	12 mg/kg, qd, 负荷剂量后	12 mg/kg, q48 h 负荷剂量后	12 mg/kg, q72 h 负荷剂量后	12 mg/kg, q72 h 负荷剂量后 (透析日透后给药)
	克拉霉素 (非缓释剂型)	500 mg, q12 h, 口服	标准剂量	500 mg, q12~24 h	500 mg, qd	500 mg, qd (透析日透后给药)
抗真菌药物	氟康唑	100~400 mg, qd, 口服/静脉输注	标准剂量	50~200 mg, qd	50~200 mg, qd	100~400 mg, qd (透析日透后给药)
	伊曲康唑注射液	200 mg, q12 h	标准剂量	<30时因环糊精载体蓄积禁用静脉伊曲康唑	考虑转为使用伊曲康唑胶囊治疗	
	伊曲康唑 (口服液)	100~200 mg, q12 h	标准剂量	标准剂量	50~100 mg, q12 h	100 mg, q12~24 h
	伏立康唑	6 mg/kg, q12 h × 2剂, 后4 mg/kg, q12 h, 静脉输注	标准剂量	<30时因环糊精载体蓄积, 应用口服制剂或停用	避免应用	避免应用

注: bid为每日2次, tid为每日3次, qd为每日1次。

表2 无需根据 CrCl 水平调整剂量的抗病毒药物与抗菌药物

抗病毒药物	抗菌药物
洛匹那韦、利托那韦 ^[17] 阿奇霉素、头孢曲松、克林霉素、多西环素、米诺环素、利奈唑胺、莫西沙星、替加环素、卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净 ^[15,17]	

表3 避免应用与慎用的有肾毒性的抗病毒药物与抗菌药物

应用与否	抗病毒药物	抗菌药物
避免应用	磷酸氯喹 ^[14]	庆大霉素、阿米卡星、链霉素、万古霉素、替考拉宁、多黏菌素 B、多黏菌素 E、两性霉素 B 去氧胆酸盐、伊曲康唑注射液、伏立康唑注射液 ^[15]
确有指征应用时,需在治疗药物浓度监测下或按肌酐清除率调整给药剂量		
慎用	α -干扰素 ^[16]	四环素、呋喃妥因

尿、血尿等,均是患者死亡的危险因素^[13]。从 IRI、药物、脓毒症等病因探讨 COVID-19 重症患者导致 AKI 的可能机制,可由此寻找相应的救治策略。肾功能损伤患者应首选无肾毒性的药物,同时应根据肌酐清除率水平调整用药,用药全过程严密监测肾功能。对于 COVID-19 重症合并 AKI 患者,尽早行 CRRT 干预治疗,可能有助于改善患者预后。

参考文献:

- [1] 唐子健,李树仁,许文华,等. 从 2019-nCoV 和 SARS-CoV 的侵袭靶点血管紧张素转化酶 2 寻找新型冠状病毒肺炎的救治策略[J]. 中国全科医学,2020,23(9):1071-1077.
- [2] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] 尹连红,齐 蒙,彭金咏. 急性肾损伤的分子机制及中药干预研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(11):1494-1500.
- [4] 钱志成,宋旭妍,李姗姗,等. 重型及危重型新型冠状病毒肺炎的流行病学和临床特征[J/OL]. 武汉大学学报(医学版),2020:001. (2020-03-15)[2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1677.r.20200315.1403.001.html>.
- [5] 徐 申,胡洪涛,胡玉刚,等. 62 例危重型新型冠状病毒肺炎并发急性肾损伤的临床特征[J/OL]. 武汉大学学报(医学版),2020:003. (2020-03-12)[2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1677.r.20200312.1944.003.html>.
- [6] 卢子龙,何如愿,江文洋,等. COVID-19 患者临床特征及免疫功能分析[J/OL]. 武汉大学学报(医学版),2020:001. (2020-03-09)[2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1677.r.20200309.0752.001.html>.
- [7] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8: 420-422. doi: 10.1016/j.lanres.2020.05.005. 67130-X.
- [8] UPADHYAYA VD, SHARIFF MZ, MATHEW RO, et al. Management of acute kidney injury in the setting of acute respiratory distress syndrome: Review focusing on ventilation and fluid manage-

ment strategies[J]. J Clin Med Res, 2020, 12(1):1-5.

- [9] 章 兵,孙京京,韦广发,等. 急性呼吸窘迫综合征致急性肾损伤危险因素分析[J]. 中国现代医药杂志,2018,20(9):22-25.
- [10] DECLOEDT E, MAARTENS G. Drug-induced renal injury: The kidney plays an important role in the elimination of many drugs and their metabolites[J]. Continuing Medical Education, 2011, 29(6):252-255.
- [11] 邱彩霞,杨翠平,靳洪涛. 药源性肾损伤发生机制研究进展[J]. 中国药物警戒,2019,16(11):688-702.
- [12] WAN SX, YI QJ, FAN SB, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia(NCP) [J/OL]. MedRxivPreprint, 2020: 1832. (2020-02-10)[2020-03-28]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
- [13] 胡 昭,王 强. 新型冠状病毒感染相关性肾损伤[J]. 山东大学学报(医学版),2020,58(3):26-31.
- [14] 宋 波,董士超,王 敏. 新型冠状病毒肺炎老年患者使用抗病毒药物的药学监护[J/OL]. 中国医院药学杂志,2020:004. (2020-03-06)[2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200306.1838.004.html>.
- [15] 刘又宁,邱海波,王 睿,等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446.
- [16] 边 原,王玥媛,杨 勇,等. 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护[J/OL]. 医药导报,2020:002. (2020-02-03)[2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200203.1003.002.html>.
- [17] 戴维·吉尔伯特. 热病[M]. 第 48 版. 范洪伟. 译. 北京:中国协和医科大学出版社,2018:1.
- [18] DIAO B, FENG ZQ, WANG CH, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection[J/OL]. MedRxiv Preprint, 2020: 1120. (2020-02-03)[2020-03-28]. <http://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.

(收稿日期:2020-04-10)