

敗血症引起急性腎損傷的診斷與治療

陳俊全 歐世祥 周康茹

屏東榮民總醫院腎臟科

摘要

敗血症引起急性腎損傷(SI-AKI)在重症患者中非常常見，並顯著增加患者的併發症和死亡率。其發生和進展的原因涉及多種複雜的病理生理因素。SI-AKI的風險與適當的治療有關，因此及時診斷與治療至關重要。SI-AKI基本的治療策略包括給予適當的抗生素、輸液復甦和必要時使用血管升壓劑。嚴重AKI病人，則需要腎臟替代治療(RRT)。關於SI-AKI輸液復甦治療的劑量、種類、RRT啟動的時機，內毒素吸附或細胞激素移除的血液灌流療法以及靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)的腳色等，仍存在爭議與討論。本文將針對以上議題提出現有的證據與建議，期能減輕SI-AKI的醫療負擔並改善患者預後。

關鍵詞：敗血症 (Sepsis)
急性腎損傷 (Acute kidney injury)
輸液灌注 (Fluid resuscitation)
腎臟替代治療 (Renal replacement therapy)
血液灌流療法 (Hemoperfusion)

前言

敗血症是一種由感染引起的全身性炎症反應，常導致多個器官功能障礙，尤其是急性腎損傷 (Acute Kidney Injury, AKI)¹，其發生率高達 50%^{2,3}，也預示著較差的預後^{3,4}。敗血症患者發生 AKI 的風險與適當的治療有關，因此及時診斷與治療這些患者至關重要。

在診斷方面，敗血症引起的 AKI 通常透過血清肌酸酐濃度、尿液檢查、尿量及影像學檢查進行評估⁵。近來開發出多種生物指標，如中性粒細胞明膠酶相關脂質運輸蛋白 (Neutrophil

Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL)，被證明可協助早期發現 AKI⁶。敗血症引起 AKI 的治療主要包括支持性療法和針對原發感染病原體的抗生素治療。此外，液體輸注是改善腎灌流的重要措施，在某些情況下，可能需要透析以控制嚴重的電解質失衡或體液滯留⁷。總之，敗血症引起的急性腎損傷是一個複雜且挑戰性的臨床問題，需要醫療團隊密切合作，以提高診斷率和治療效果⁸。本文將聚焦於探討敗血症引起的 AKI 之治療策略，並簡要回顧其病理生理機轉及新型生物指標的角色，以期為臨床醫師提供最新的診斷與治療依據。

敗血症引起的 AKI 的定義與流行病學

敗血症與急性腎損傷 (Acute Kidney Injury, AKI) 常同時發生，其機制可分為直接影響與間接影響⁹。直接影響是由感染本身或宿主對感染的免疫反應直接導致腎臟衰竭，而間接影響則可能是敗血症的後遺症，或因治療敗血症過程中的醫源性因素所造成。

其中，敗血症引起急性腎損傷 (Sepsis-Induced Acute Kidney Injury, SI-AKI) 多在敗血症診斷當天發生¹⁰。由於過去缺乏統一的定義，加上研究方法、病人族群及臨床情境的異質性，導致 SI-AKI 的發生率和死亡率在不同研究中存在顯著差異。

目前已知的 SI-AKI 危險因素包括：

- 感染特徵：感染性休克、革蘭氏陰性菌血症
- 臨床處置：有使用血管收縮劑、呼吸器
- 藥物：腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 抑制劑
- 慢性疾病：病患有慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease, CKD)、慢性肝病等。

這些危險因素的綜合作用可能加重腎臟缺血、炎症反應及腎小管損傷，進一步影響 SI-AKI 的發展與預後¹¹。

敗血症引起急性腎損傷的病理生理機轉

SI-AKI 的病理生理機轉仍不十分清楚。因此，現有的治療方法仍然是非特異性的，而且沒有有效的預防療法。對急性腎損傷病因的瞭解進展緩慢，受到多種技術、科技和倫理限制的影響。因此，目前對 SI-AKI 的理解大多是從敗血症動物模型、體外細胞研究和屍體解剖觀察中推斷得出的。這些觀察結果需要謹慎解讀，因為動物模型對敗血症的反應可能與人類有很大差異¹²。

一、微血管功能障礙、氧化壓力、炎症反應的放大、腎內分流和組織缺氧

過去認為 SI-AKI 導因於全身腎血流減少和繼發性腎小管上皮細胞死亡或急性腎小管壞死。這種觀點是因為 AKI 的主要原因 (如敗血症、大手術、心力衰竭和低血容量) 都與低灌注和休克有關，缺血性損傷可以導致廣泛的細胞死亡 (如急性腎小管壞死)¹³。然而，越來越多的證據顯示，缺血 - 再灌注損傷並不是 SI-AKI 的唯一機制，實際上可能有多種機制一起作用¹⁴。研究顯示，SI-AKI 可以在沒有腎臟低灌注和臨床血流動力學不穩定跡象的情況下發生¹⁵。此外，死後病理解剖的組織病理學變化，並沒有預期的那麼嚴重，與功能變化並不相關。這些樣本中觀察到的腎小管損傷表現為不一致、局部和斑駁狀，腎小管上皮細胞死亡非常少 (<5%)。這種結構與功能變化之間的脫節，可能是細胞優先考慮生存而犧牲器官功能的適應性機制的結果¹⁶。

組織灌注對任何器官維持正常功能至關重要。氧氣輸送與消耗的異常是敗血症性器官損傷的共同特徵¹⁷，這可能與全身循環異常無關。多項實驗和臨床研究顯示，即使在沒有大範圍血流動力學不穩定的情況下，敗血症期間微循環的變化仍然會發生。這些觀察使許多研究者認為，微循環的變化在器官損傷的發展中應該扮演關鍵角色¹⁸。SI-AKI 的特徵是微循環流量的改變，包含微血管密度減少，有血液流動的毛細血管比例下降，而間歇性和停止流動的微血管比例上升有關¹⁹。多種機制可能導致此微循環的變化，例如內皮細胞損傷、自主神經系統反應、糖萼 (glycocalyx) 的脫落以及凝血連續反應的激活²⁰。由於炎症介質引起的內皮損傷和糖萼的脫落加強了白血球和血小板的滾動與黏附，並伴隨著血流速度的減少，最終導致微血栓形成和毛細血管阻塞。內皮損傷另導致血管擴張、血管通透性增加，造成腎小管周邊間質水腫，從而影響上皮細胞的灌注²¹。

二、免疫系統的活化和抑制

在細菌感染後，過度活化且失調的先天免疫反應引發一連串促發炎分子的釋放，這些分子會激活補體系統和細胞性先天免疫，進而導

致 SI-AKI。敗血症初期死亡是由於「細胞激素風暴」的過度炎症反應，導致身體循環崩潰、乳酸性酸中毒和過度分解代謝。最初炎症反應程度和早期死亡率取決於多種因素，包括患者的合併症、遺傳背景，和炎症因素如病原體毒性和細菌量等¹⁵。隨後會出現線粒體功能障礙²²、細胞凋亡²³以及啟動其他受調控的細胞死亡途徑²⁴。到了 SI-AKI 的後期，則會出現器官間互通信息及嚴重的免疫耗盡^{15,25}。

三、代謝重編程 (Reprogramming)

代謝重編程是細胞為了適應環境或應對危險用來優化及重新分配能量消耗的保禦機制，以防止細胞死亡²⁶。在敗血症中，單核細胞與 T 細胞會在急性階段將代謝從氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation; OXPHOS) 轉向有氧糖分解反應³³。這一代謝轉變對於 T 細胞和單核細胞分化為前炎症表現型 (如 Th-17 和 M1 巨噬細胞) 細胞以及引發適當的炎症反應至關重要³⁷。因為持續糖酵解會導致死亡，炎症細胞隨後需重新轉回 OXPHOS 以「關閉」炎症²⁸。研究顯示，在 SI-AKI 期間，腎小管上皮細胞可能也存在類似的代謝重編程現象²⁹。為了維持細胞生存，來自細胞因子或病原相關分子模式 (PAMPs) 的炎症刺激會關閉腎小管離子轉運功能³⁰，藉此犧牲個體存活「非必要」功能。這種現象可能也解釋了功能下降與結構改變之間的不一致性。

診斷

依據國際腎臟病改善整體預後組織 KDIGO

(Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 建議，血清肌酸酐 (sCr) 濃度和尿量 (UO) 是診斷 AKI 的主要工具。其對 AKI 的定義為 sCr 在 48 小時內增加 ≥ 0.3 mg/dL；或 sCr 增加至基線值的 ≥ 1.5 倍，或持續 6 小時尿量 < 0.5 mL/kg/h；且上述情形已知或推測在過去 7 天內發生⁵。KDIGO 同時將 AKI 的嚴重程度分為 3 期 (表一)。因為研究顯示隨著 AKI 嚴重度分期的增加，死亡風險和需要接受腎替代治療 (RRT) 的可能性也會增加³¹。

然而，肌酸酐無法隨時監測腎功能，尿量變化才能更早的反應敗血症期間腎功能的變化。值得注意的是，血清肌酸酐和尿量存在其他幾項限制。例如，尿量在加護病房 (ICU) 以外的監測較為困難。此外，敗血症患者進行積極液體灌注時可能會稀釋血清肌酸酐，而敗血症期間骨骼肌灌注減少會導致肌酸酐產生減少³²，這些都使得血清肌酸酐無法真實反映腎小管損傷和腎絲球過濾率的變化。

理想的 SI-AKI 指標應該能夠在疾病過程的早期預測或診斷 SI-AKI，且可提供腎損傷機制和位置的資訊，並能作為病情變化的監測工具。目前被提出 SI-AKI 最相關的可能生物指標如表二。

很多研究提出不同的生物指標希望能改善 SI-AKI 的診斷。這些指標的功能可區分為三類，分別是反應腎功能、反應腎臟受傷程度及預測發生急性腎損傷風險 (表三)。目前為止，只有 TIMP2/IGFBP7 獲得美國 FDA 批准，用於敗血症相關 AKI 風險評估。因此，臨床上仍以血清肌酸酐和尿量作為主要的診斷工具。

表一：KDIGO 急性腎損傷 (AKI) 嚴重度分期

嚴重度期別	血清肌酸酐 (sCr)	尿量 (UO)
1	1.5-1.9 倍於基線值 或 增加 ≥ 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/h，持續 6-12 小時
2	2.0-2.9 倍於基線值	< 0.5 ml/kg/h，持續 12 小時
3	3 倍於基線值或 SrCr 增加 ≥ 4.0 mg/dl 或開始進行腎臟替代治療 (RRT)，或當年齡 < 18 歲時，估計腎小球過濾率 (eGFR) 降低至 < 35 ml/min/1.73m ²	< 0.3 ml/kg/h

改編自：Khwaja, A. KDIGO (急性腎損傷臨床實踐指南)。Nephron. Clinical Practice 2012; 120, c179-184.

表二：敗血症引起急性腎損傷 (SI-AKI) 新型生物指標

生物指標	樣本來源	腎小管主要釋放位置	生理功能	在 SI-AKI 中的應用
NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin 中性粒細胞明膠酶相關脂類蛋白)	血漿 / 尿液	亨氏管粗升枝及集尿管	抗炎及抗凋亡蛋白，參與鐵的合成與運輸至腎小管上皮細胞。NGAL 具有抑菌效果，可限制細菌鐵的攝取 ³³ 。	研究顯示血漿 NGAL 可預測 SI-AKI 的發生與恢復 ³⁴ 。且尿液的 NGAL 比血漿 NGAL 更具特異性 ³⁵ 。
KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1 腎損傷分子 -1)	血漿 / 尿液	近端腎小管	第一型跨膜糖蛋白，對腎臟具有抗炎作用，參與腎臟恢復與腎小管再生 ³⁶ 。	一項前瞻性研究顯示，KIM-1 在入院後 24 小時內對診斷 S-AKI 的 AUC 值為 0.91。非存活患者在 24 和 48 小時尿液中的 KIM-1 水平高於存活者 ³⁷ 。
L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein 肝型脂肪酸結合蛋白)	尿液	近端腎小管	隸屬於脂肪酸結合蛋白家族，參與長鏈脂肪酸的結合與運輸至過氧化物酶體與線粒體進行代謝。具有抗氧化作用，減少由脂肪酸氧化產物引起的細胞氧化壓力 ³⁸ 。	被證明是敗血症死亡率的預測因子 ³⁹ 。
TIMP 2 (Tissue Inhibitor of metalloproteinase 2 組織金屬蛋白酶抑制劑 2) 及 IGFBP7 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 7 胰島素樣生長因子結合蛋白 7)	尿液	近端腎小管	共同調控細胞生長與凋亡的兩種蛋白。在細胞受損時，TIMP-2 和 IGFBP7 會向上調控，導致 G1 細胞週期停滯 ⁴⁰ 。	美國 FDA 核准用於敗血症相關 AKI 風險評估的工具。尿液中的 TIMP-2/IGFBP7 對腎損傷的特異性最高 ⁴⁰ 。在敗血症性休克早期，高濃度的 TIMP-2 和 IGFBP7 是 24 小時內進展為重度 AKI 的獨立危險因子 ^{41,42} 。

改編自：Manrique-Caballero C. 敗血症相關急性腎損傷 Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Crit Care Clin, 2021 April; 37: 279-301.

治療

目前針對敗血症引起急性腎損傷 (SI-AKI) 的治療仍屬被動且缺乏特異性，治療重點通常是防止二次損傷，包括排除有效體液容積不足，確認沒有尿液阻塞，以及避免腎毒素物質，另根據每位病患的具體情況來調整治療方案。

一、抗生素

無論是懷疑感染還是確診敗血症，及早且適當地使用抗生素治療並去除感染源對於預防急性腎損傷 (AKI) 及降低死亡率至關重要^{43,44}。

此外許多用來治療敗血症的抗生素，也可能具有腎毒性。例如，vancomycin，或 amphotericin B 等，也要注意避免其他腎毒性物質如靜脈注射顯影劑等⁵。

二、輸液復甦量與種類

早期輸液復甦治療可能挽救大循環和微循環，對於敗血症治療至關重要。雖然 2021 年國際敗血症和敗血症性休克治療指引建議初始 3 小時內給予 30 毫升 / 公斤的晶體 (crystalloid) 溶液⁷。然而研究顯示液體過多與較高的死亡率相關⁴⁵，因此液體的給予應根據個別病人的情況及對輸液的反應做調整。關於復甦輸液的選擇，

表三：依功能分類急性腎損傷（AKI）的生物指標

生物指標種類	生物指標次分類	生物指標	說明
反應腎功能	腎小球濾過率 / 功能的生化指標	血清肌酸酐、血清半胱氨酸 C (cystatin c)、前恩啡肽 (proenkephalin)、可見螢光注射劑	血清肌酸酐仍為黃金標準，其他新的腎小球功能指標雖比肌酸酐更早升高且一樣準確，但可近及實用性仍不足。
	腎功能整體評估	尿量	尿量比血清肌酸酐能檢測到較輕度的急性腎損傷，但可能受利尿劑等藥物的影響。一般需要導尿管才能準確測量，在 ICU 外的測量較不及時及準確。
	腎儲備功能的整體評估	亨利管利尿劑反應測試，腎臟儲備測試	這些測試通過給予過量蛋白質或對利尿劑反應來評估腎絲球仍保有的腎絲球過濾率，此測試在敗血症的驗證尚不充分。
反應腎臟受傷程度	腎損傷的整體評估	尿液分析	尿液分析可以檢測腎元（從腎小球到腎小管）的損傷。但效力在急性腎損傷的臨床應用中尚未得到廣泛驗證。
	腎小管損傷的生化指標	尿 NGAL、尿 KIM-1	這些指標在 AKI 研究中仍處於發展階段，雖然顯示出早期檢測的潛力，但尚未廣泛驗證在人類急性腎損傷中的應用。
預測急性腎損傷風險	急性腎損傷風險的生化指標	TIMP2*IGFBP7、血漿 NGAL	這些指標在臨床應用中逐漸增多，能夠量化個體患者發生急性腎損傷的風險。
	急性腎損傷風險預測的臨床數據系統	電子警示、電子風險算法	儘管這些警示不特定於敗血症相關急性腎損傷（SI-AKI），但已有多個警示系統顯示出預測敗血症發生 AKI 的能力。使用這些警報系統，結合生物化學指標，可以幫助增強敗血症相關 AKI 的檢測和風險分層。

改編自：Koyner JL. 敗血症相關急性腎損傷 Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. BMJ 2019;364:k4891.

已有大量研究和討論。目前的證據顯示，對於重症病人，尤其是敗血症患者，使用人工合成的澱粉類 (starch)，明膠 (gelatin) 等膠體溶液 (colloid fluid)，會增加急性腎損傷 (AKI) 和死亡風險^{46,47}。而早期的證據顯示，0.9% 的生理鹽水可能會引起高氯血症，進而導致急性腎損傷 (AKI) 和不良的預後⁴⁸。然而，更多的近期研究發現，重症成人輸液復甦治療使用生理食鹽水的死亡或 AKI 的風險，並不高於使用平衡晶體溶液⁴⁹。雖然這一問題仍然存在爭議，但根據目前的證據，使用 4 公升以下的生理鹽水應該是安全的⁵⁰。

三、白蛋白的使用

白蛋白屬於天然膠體溶液，理論上比晶體

溶液可以維持膠體滲透壓⁵¹。Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) 研究是迄今為止規模最大的使用白蛋白於嚴重敗血症的臨床試驗，該研究比較了白蛋白與晶體溶液的組合和僅使用晶體溶液在 1,818 名敗血症或敗血性休克患者中的效果。研究中白蛋白以每天 300ml, 20% 溶液形式給予 28 天，直到患者出院或轉出加護病房 (ICU)，並設定治療目標為血清白蛋白濃度達 30 g/L。結果顯示，兩組之間在 28 天或 90 天的死亡率並無顯著差異。因為該報告指出白蛋白能在敗血症前 7 天提高血壓⁵¹、減少體液過多⁵⁰，另有研究顯示給予白蛋白可提高心臟的靜態充盈壓力⁵²，所以目前建議在敗血症和敗血性休克的輸液復甦治療，仍以晶體溶液作為第一線選擇。只有在接受大量晶體溶液的病人

中考慮使用白蛋白。

四、利尿劑

在高風險急性腎損傷 (AKI) 患者中，預防性使用利尿劑已被證明對重症患者無效⁴⁹。同樣的，利尿劑在 AKI 已經發生後並不能減輕其病程⁵⁰。因此，利尿劑並不建議用於敗血症引起急性腎損傷 (SI-AKI) 的預防或治療。然而，利尿劑可被用於調節液體平衡和減少體液瀦積，儘管它們無法改善腎臟結果。

五、升壓劑的選擇

對於成人敗血性休克，建議優先使用 Norepinephrine (正腎上腺素) 作為第一線血管加壓藥，目標維持平均動脈壓 ≥ 65 mmHg⁵³。正腎上腺素是一種強效的 α -1 和 β -1 腎上腺素受體刺激劑，會引起血管收縮並增加平均動脈壓 (MAP)，對心率的影響較小。Dopamine (多巴胺) 則依照劑量的不同，對多巴胺-1、 α -1 和 β -1 腎上腺素受體有不同的作用。在較低劑量時，多巴胺通過多巴胺-1 受體在腎臟、腹部、腦部和冠狀動脈引起血管擴張；而在較高劑量下，多巴胺的 α -腎上腺素受體作用變強，導致血管收縮並增加全身血管阻力 (SVR)；但其 β -1 腎上腺素受體作用可能會導致心律不整。系統回顧和統合分析顯示，正腎上腺素比多巴胺升壓效果較強，有較低的死亡率 (RR 0.89；95% CI 0.81-0.98) 和較低的心律不整風險 (RR 0.48；95% CI 0.40-0.58)。儘管多巴胺的 β -1 作用可能對有心肌功能障礙的患者有幫助，但因其較高的心律不整風險限制了其使用⁵⁴。

Epinephrine (腎上腺素) 的作用同樣是劑量依賴性的，其可增加心輸出量，但高低劑量時對全身血管阻力 (SVR) 作用相反。因其潛在不良影響包括心律不整和損害腹部血液循環⁵⁵。因此不建議做為第一線升壓藥。

Vasopressin (加壓素) 是由下丘腦產生並儲存於後腦垂體的內源性肽激素。其血管收縮作用的機制多樣，包括結合血管平滑肌上的 V1 受體，從而提高動脈血壓。研究顯示，加壓素在

敗血性休克初期濃度較高，但在大多數患者中，隨著休克進展，在 24 至 48 小時後會下降至正常範圍。這一現象被稱為「相對加壓素缺乏」。與大多數血管加壓藥不同，加壓素不須根據反應調整劑量，通常以 0.03 單位 / 分鐘的固定劑量治療敗血性休克。臨床試驗中，加壓素的劑量最高可達 0.06 單位 / 分鐘。但較高劑量的加壓素與心臟、指端和腹部缺血有關。

VANISH 試驗直接比較了加壓素與正腎上腺素的效果，結果顯示，加壓素組和正腎上腺素組在 28 天死亡率 (30.9% 對 27.5%；RR 1.13 [95% CI 0.85-1.51]) 及 AKI (RR 0.89；95% CI 0.72-1.11) 無顯著差異。但加壓素的使用降低了接受腎臟替代療法 (RR 0.71；95% CI 0.53-0.97) 的風險。

至於合併治療，VASST 試驗比較了僅使用正腎上腺素與正腎上腺素加加壓素 (0.01-0.03 U/min)，28 天死亡率沒有顯著差異 (39.3% 對 35.4%， $p=0.26$)。然而，在次組分析中，接受正腎上腺素 $<15\mu\text{g}/\text{min}$ 的較輕度休克患者，使用加壓素後生存率顯著較高 (26.5% 對 35.7%， $p=0.05$)。至於何時加上加壓素，目前建議當正腎上腺素劑量在 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 時開始使用加壓素合併治療似乎較為合理⁵⁶。

至於需要高劑量血管加壓藥治療的最佳策略，現有的證據較少。隨著正腎上腺素使用劑量的提高， α 1 受體可能已經飽和並下降調節，因此使用另一種針對相同受體的藥物如腎上腺素可能效果有限，在此情境下加壓素可能更為合適。考慮到這些血管加壓藥的利弊後，目前國際敗血症和敗血症休克治療指引強烈建議將正腎上腺素作為敗血性休克患者的首選藥物，對於 selepressin (選擇性加壓素) 和血管緊張素 II，則給予較弱的推薦。如果正腎上腺素不可得，可以使用多巴胺或腎上腺素，但需特別注意心律不整的風險。

六、類固醇

最新的統合分析顯示系統性皮質類固醇可以加速改善休克，減少使用升壓劑的天數 (平均

差，1.5 天；95% CI，0.8 至 3.11 天)⁵⁷；但對短期或長期死亡率沒有明顯影響，此外，使用皮質類固醇會增加神經肌肉無力（相對風險，1.21；95% CI，1.01 至 1.45）⁵⁷。目前國際敗血症和敗血症休克治療指引建議在敗血性休克的成人病患中，當正腎上腺素或腎上腺素的劑量達到 ≥ 0.25 mcg/kg/min 並持續至少 4 小時後，可以開始使用皮質類固醇，靜脈注射 hydrocortisone，劑量為每日 200 毫克，通常以每 6 小時 50 毫克靜脈注射或以持續輸注的方式給予。類固醇使用的時間一般最多 7 天⁵⁸，也有研究在使用 5 天後開始逐漸在 6 天內減量⁵⁶。

七、靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG)

目前尚無高質量的研究評估靜脈注射 IVIG 對敗血症或敗血性休克患者結果的影響。雖然根據最近的隨機對照試驗 (RCT) 及統合分析顯示，IVIG（相對風險 RR，0.73；95% CI，0.51-0.91）和富含 IgM 的靜脈注射免疫球蛋白 (IVIGM) (RR，0.69；95% CI，0.55-0.85) 能夠降低成人敗血症的死亡率^{59,60}，但證據品質較低，許多納入的研究存在高風險偏見。在排除高風險偏見研究後，死亡率顯著降低的情況不再顯著⁴⁴。且 IVIG 可能引起 AKI，特別是在某些高風險患者，例如已有腎功能不全、糖尿病、年齡超過 65 歲、體液缺乏、敗血症等病人⁶¹。基於這些理由，建議臨床醫生避免在敗血症和敗血性休克患者中常規使用 IVIG。需要更多大型、多中心、設計良好的隨機對照試驗，以解決 IVIG 在這類患者治療的角色。

八、腎臟替代療法

目前證據顯示接受持續性腎臟替代療法 (CRRT) 與間歇性血液透析 (IHD) 的病患，在死亡率上沒有顯著差異^{62,63}。且提早開始腎臟替代治療對病患的死亡率和腎臟恢復的情形並無影響⁶⁴。甚至提早開始腎臟替代治療，中央靜脈管路感染率較高，更傾向於延遲開始腎臟替代治療⁶⁵ 因此，建議在出現必要透析的症狀時（如尿毒症併發症、頑固性酸中毒、頑固性液體超負荷或高鉀血症等）才開始腎臟替代療法。

九、使用內毒素吸附器進行血液灌流

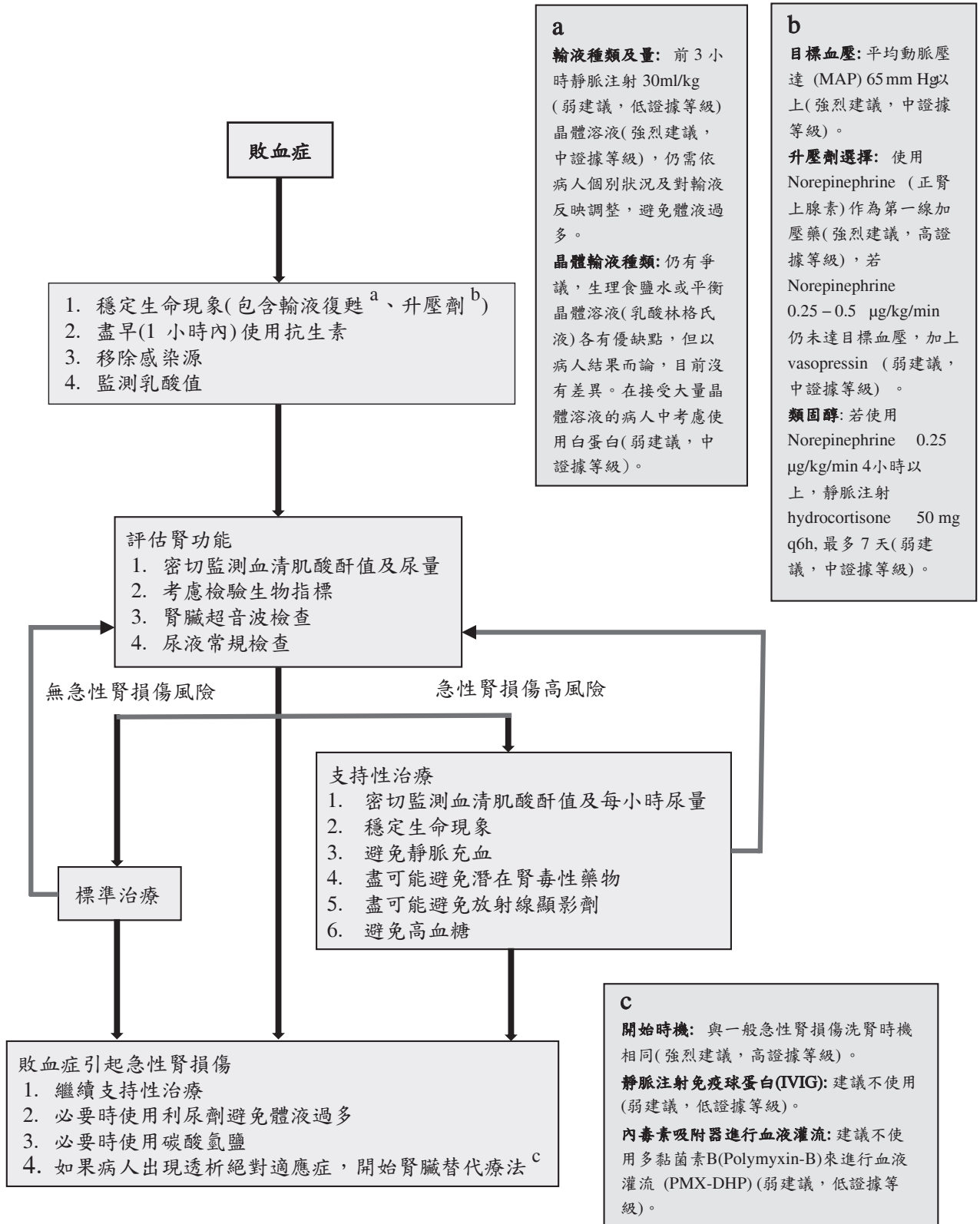
血液灌流是指將血液通過一個包含吸附劑的體外循環裝置，希望吸附內毒素、改善血流動力學、減少炎症反應來發揮其治療效果。目前最常見的技術是使用固定的聚苯乙烯衍生纖維包埋多黏菌素 B (Polymyxin-B) 來進行血液灌流 (PMX-DHP)。一些臨床研究顯示，在接受 PMX-DHP 治療的敗血症病患中，其腎功能評估指標（如 SOFA 分數）有明顯改善^{66,67}，這表明該療法可能有助於減少 AKI 的發生率。最近的系統性回顧和統合分析結果，PMX-DHP 治療在中度和高風險患者中，死亡風險分別降低至 0.84 和 0.64，而在低風險組中則未見顯著降低⁶⁸。然而也有些隨機對照試驗指出，在特定情況下，PMX-DHP 治療並未顯著改善生存率⁶⁹，甚至在某些情況下出現死亡率上升的趨勢⁷⁰。整體而言，PMX-DHP 在特定病情嚴重的敗血症患者中可能有助於降低死亡率，但其效果因患者的病情嚴重程度而異。整體而言，PMX-DHP 是否存在效果仍不確定，且在少數試驗中有不良反應的報告⁷¹。關於 PMX-DHP 血液灌流效果仍在進行臨床試驗確認中。在考慮使用此療法時應謹慎評估患者的具體情況及潛在風險。

以上敗血症引起急性腎損傷的診斷與治療流程綜整於圖一。

結論

敗血症引起的急性腎損傷 (SI-AKI) 的病理生理機轉包括全身低灌流、微循環改變、免疫過度活化及代謝重編程，這些改變可能在無大範圍血流不穩定的情況下仍影響腎功能。

診斷主要依賴血清肌酐酞和尿量，新的生物指標（如 NGAL、KIM-1、L-FABP）在早期診斷中越來越受到關注。治療主要聚焦於支持性療法及預防二次損傷，包括及早抗生素治療、適當液體治療和避免腎毒性物質，並根據患者情況進行個別化治療。持續的臨床研究將有助於進一步了解 SI-AKI 的發病機制，並確定更有效的治療策略。



圖一：敗血症致急性腎損傷的診斷和治療流程圖 (資料來源：Evans L 2021 年敗血症和敗血性休克管理國際指引 Critical Care Medicine 2021;49:p e1063-e1143 及 Zarbock A 敗血症相關急性腎損傷：第 28 屆急性病品質促進工作小組共識報告 Nature Reviews Nephrology 2023;19:401-417)

參考文獻

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813-8.
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411-23.
4. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int* 2019;96(5):1083-99.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
6. Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, Hashmi M, Ghani F. The utility of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. *Biomark Res* 2019;7:4.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49(11):e1063-143.
8. 台灣腎臟醫學會。2020台灣急性腎損傷處置共識。
9. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease. *Intensive Care Med* 2011;37(2):241-8.
10. White KC, Serpa-Neto A, Hurford R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study. *Intensive Care Med* 2023;49(9):1079-89.
11. Liu J, Xie H, Ye Z, Li F, Wang L. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):318.
12. Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidney Int* 2001;60(4):1220-4.
13. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351(2):159-69.
14. Chua HR, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83(6):721-7.
15. Prowle JR, Molan MP, 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* 2012;40(6):1768-76.
16. Zager RA. Partial aortic ligation: a hypoperfusion model of ischemic acute renal failure and a comparison with renal artery occlusion. *J Lab Clin Med* 1987;110(4):396-405.
17. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98-104.
18. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int* 2017;91(1):45-60.
19. Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, Gokden N, Mayeux PR. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(4):370-8.
20. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):27.
21. Rajendram R, Prowle JR. Venous congestion: are we adding insult to kidney injury in sepsis? *Crit Care* 2014;18(1):104.
22. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990;98(1):170-9.
23. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):509-17.
24. Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, et al. Structure and function of the kidney in septic shock. a prospective controlled experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):692-700.
25. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010;36(3):471-8.
26. Gómez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(3):143-51.
27. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism. *Immunity* 2002;16(6):769-77.
28. Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 2016;17(4):406-13.
29. Waltz P, Carchman E, Gomez H, Zuckerbraun B. Sepsis results in an altered renal metabolic and osmolyte profile. *J Surg Res* 2016;202(1):8-12.
30. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(10):629-46.
31. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37(9):2552-8.
32. Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1217-21.
33. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115(3):610-21.
34. Srisawat N, Murugan R, Lee M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int* 2011;80(5):545-52.
35. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling

- CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36(8):1333-40.
36. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2020;36(1):125-40.
 37. Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail* 2014;36(10):1559-63.
 38. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005;352(1-2):15-35.
 39. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2010;38(10):2037-42.
 40. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):19-28.
 41. Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. *Crit Care Med* 2016;44(10):1851-60.
 42. Maizel J, Daubin D, Vong LV, et al. Urinary TIMP2 and IGFBP7 Identifies High Risk Patients of Short-Term Progression from Mild and Moderate to Severe Acute Kidney Injury during Septic Shock: A Prospective Cohort Study. *Dis Markers* 2019;2019:3471215.
 43. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.
 44. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2009;25(4):733-51, viii.
 45. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid overload and mortality in adult critical care patients—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med* 2020;48(12):1862-70.
 46. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34.
 47. Pisano A, Landoni G, Bellomo R. The risk of infusing gelatin? Die-hard misconceptions and forgotten (or ignored) truths. *Minerva Anestesiol* 2016;82(10):1107-14.
 48. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018;378(9):829-39.
 49. Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2022;386(9):815-26.
 50. Zarbock A, Koyner JL, Gomez H, Pickkers P, Forni L; Acute Disease Quality Initiative group. Sepsis-associated acute kidney injury—treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2023;39(1):26-35.
 51. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(1):84.
 52. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:144-54.
 53. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(17):1583-93.
 54. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0129305.
 55. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003;31(6):1659-67.
 56. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(5):509-18.
 57. Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018;44(7):1003-16.
 58. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378(9):797-808.
 59. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001090.
 60. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol* 2016;82(5):559-72.
 61. Orquera JD, Pernasetti MM, Ojeda P, Agüero G, Godoy DA. Severe Acute Kidney Injury Secondary to Immunoglobulin Infusion in Life-Threatening Guillain Barre Syndrome. *Bull Emerg Trauma* 2022;10(1):44-48.
 62. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):875-85.
 63. Zhao Y, Chen Y. Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Semin Dial* 2020;33(2):127-32.
 64. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(20):2190-9.
 65. STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med* 2020;383(3):240-51.
 66. Shima H, Kimura T, Nishiuchi T, et al. Successful treatment of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber for septic shock and severe acute kidney injury due to ceftriaxone-resistant *Escherichia coli*: a case report with literature review. *Ren Replace Ther* 2020;6:16.
 67. Kim JJ, Park YJ, Moon KY, Park JH, Jeong YK, Kim EY.

- Polymyxin B hemoperfusion as a feasible therapy after source control in abdominal septic shock. *World J Gastrointest Surg* 2019;11(12):422-32.
68. Chang T, Tu YK, Lee CT, et al. Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Mortality in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Systemic Review, Meta-Analysis Update, and Disease Severity Subgroup Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017;45(8):e858-64.
69. Payen D, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015;41(6):975-84.
70. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):141.
71. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(14):1455-63.

Diagnosis and Treatment of Infection Induced Acute Kidney Injury

Chun-Chuan Chen, Shih-Hsiang Ou, Kang-Ju Chou

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Pingtung Veterans General Hospital, Pingtung, Taiwan*

Sepsis-induced acute kidney injury (SI-AKI) is a common complication in critically ill patients, significantly contributing to increased morbidity and mortality. The development and progression of SI-AKI are driven by a variety of complex pathophysiological factors, including alterations in macrocirculation and microcirculation, mitochondrial dysfunction, and metabolic reprogramming. The basic treatment strategy for SI-AKI includes the administration of appropriate antibiotics, fluid resuscitation, and vasopressors if needed. Patients with severe AKI may require renal replacement therapy (RRT). However, the optimal fluid therapy strategy for SI-AKI, including dosage, type of fluids, and timing of initiating RRT, as well as the roles of hemoperfusion for endotoxin adsorption or cytokine removal and intravenous immunoglobulin (IVIG), remain topics of debate and discussion. This article aims to present the current evidence and recommendations on these issues, with the goal of reducing the medical burden of SI-AKI and improving patient outcomes.