

急性腎損傷與重症透析之最新進展

郭錦輯^{1,3} 周鈺翔¹ 李柏蒞¹ 陳昶旭¹ 王介立¹ 蔡壁如³
吳允升^{1,3} 林水龍¹ 陳永銘¹ 吳寬墩^{1,3} 蔡敦仁¹ 柯文哲^{2,3} 吳明修¹

國立台灣大學附設醫院 ¹內科部 ²外科部
³台大醫院急性腎衰竭研究群(NSARF)

摘要

近十年來，儘管醫療水準大幅提昇，然而急性腎衰竭患者的死亡率仍居高不下，尤其在重症患者合併急性腎衰竭之死亡率更高達百分之五、六十。在2002年，急性透析品質創始小組(Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI)這個由腎臟科與急重症醫師所組成的團體提出一個新的診斷標準，就是RIFLE criteria並以急性腎損傷一詞(acute kidney injury)取代所謂的急性腎衰竭(acute renal failure)。於2005年，急性腎損傷照護網(Acute Kidney Injury Network, AKIN)進一步修訂RIFLE criteria。RIFLE 和AKIN診斷標準更明確將急性腎損傷分期，提供了診斷分類的統一平台。以傳統的血清肌酸酐 (serum creatinine) 常常不能早期診斷急性腎損傷。目前已有一些生物標記如：NGAL、IL-18、KIM-1及cystatin C被認為能應用於早期診斷急性腎損傷。急性腎損傷如果能及早診斷，更早介入治療可爭取更長的有效治療時間，避免其衍生之合併症，並且能增加腎臟功能恢復的機會，最後改善病人的存活率。本文回顧近年文獻關於急性腎損傷定義的延革，病理生理的機轉，能早期反映急性腎損傷的生物標記，以及藥物治療與重症腎臟替代療法的新進展。

關鍵詞：急性腎損傷(Acute kidney injury)
急性腎損傷照護網(Acute kidney injury network, AKIN)
嗜中性白血球明膠酶相關性脂質運載蛋白(Neutrophil gelatinase- associated lipocalin, NGAL)
腎損傷分子(Kidney injury molecule-1, KIM-1)
連續性腎臟替代療法(Continuous renal replacement therapy, CRRT)
延長式間歇性腎臟替代療法(Prolonged intermittent renal replacement therapy, PIRRT)

前言

隨著日漸增加的發生率，盛行率，與隨之而來的高昂醫療成本及高死亡率，急性腎功能惡化所帶來的影響已成爲一世界性的健康議題。院內型腎衰竭(hospital -acquired renal insufficiency)相對

於社區型腎衰竭(community-acquired renal insufficiency)其發生率隨著醫學的進步更是節節上升¹。不僅如此，即使現今腎臟替代療法(Renal Replacement Therapy, RRT)技術及重症照護技術進步已有長足進步，仍有超過50%的重症加護病房

病患其罹病率與死亡率和院內型腎衰竭息息相關²。有鑑於此，發展中的治療方式除了積極改善目前的腎臟支持療法，亦聚焦於如何預防急性腎損傷並朝向早期診斷及早期病因分析的目標前進。本文將從急性腎損傷之定義與流行病學切入，並探討其常見之病理生理學及以此為基礎而發展之早期急性腎損傷生物標記 (biomarkers)，最後以實證醫學的角度綜論目前重症透析之最新進展。

急性腎損傷之定義沿革與流行病學

急性腎衰竭 (acute renal failure) 一詞已經沿用五十多年，泛指較嚴重的腎功能衰竭，甚至到需要透析的程度，而且有多達三十幾種不同的定義，其中，多以血清肌酸酐 (serum creatinine) 上升來定義急性腎衰竭，但上升幅度未有共識，造成相關研究結果 (如死亡率等) 差異過大而無法相互比較。除此之外，急性腎衰竭一詞也缺乏隨時間而變動的動態觀念，使臨床醫師誤以為此病理變化為一「全有全無」之二分概念。有鑑於此，在2002年，急性透析品

質創始小組 (Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI) 這個由腎臟科與急重症醫師所組成的團體提出一個新的定義，希望能成為一個平台，以提供臨床研究一個統一的定義使研究結果比較容易整合比較，並促進流行病學的了解及治療的進步³。此組織提議把急性腎衰竭 (acute renal failure) 一詞改為急性腎損傷 (acute kidney injury)，把急性輕度腎功能降低的情況也包含其中，因為研究指出即使輕度腎功能減低對病人的預後及死亡率也有顯著的影響，而這個新的定義標準就是 RIFLE criteria，它是根據血清肌酸酐及尿量的變化將病人分為三種程度的腎損傷 (Risk, Injury, Failure)，再將病人的預後分成兩種情況 (Loss 與 ESRD)，許多後續研究顯示 RIFLE criteria 對死亡率及腎功能預後 (prognosis) 有良好的預測能力，除了能提醒醫師及早介入治療也賦予急性腎損傷隨著時間而變動的動態觀念。之後在2005年，急性腎損傷照護網 (Acute Kidney Injury Network, AKIN) 正式成立，這個由急性透析品質創始小組集合更多學者所組成的組織將 RIFLE criteria 修正為 AKIN criteria (表一)，把

表一：急性腎損傷之診斷標準⁴³

Stage	RIFLE Criteria (2002)		AKIN Criteria (2005)		Stage
	GFR Criteria	Urine Output Criteria	Serum Creatinine Criteria	Urine Output Criteria	
Risk	↑ Scr X 1.5 or ↓ GFR > 25%	UO < 0.5 ml/kg/hr X 6 hrs	↑ Scr ≥ 0.3 mg/dl, or ↑ to ≥ 1.5- to 2-fold from baseline	UO < 0.5 ml/kg/hr ≥ 6 hrs	1
Injury	↑ Scr X 2 or ↓ GFR > 50%	UO < 0.5 ml/kg/hr X 12 hrs	↑ Scr > 2- to 3-fold from baseline	UO < 0.5 ml/kg/hr ≥ 12 hrs	2
Failure	↑ Scr X 3 or ↓ GFR > 75% or Scr ≥ 4 mg/dl (acute ↑ ≥ 0.5 mg/dl)	UO < 0.3 ml/kg/hr X 24 hrs or anuria X 12 hrs	↑ Scr > 3-fold from baseline, with an acute increase of at least 0.5 mg/dl or individual who received RRT	UO < 0.3 ml/kg/hr ≥ 24 hrs	3
Loss	Persistent ARF = complete loss of renal function > 4 wks		Diagnostic criteria: within 48 hrs - absolute increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl, or a percentage increase in serum creatinine ≥ 50%, or a reduction in urine output (< 0.5 ml/kg/hr > 6 hours)		
ESRD	End stage renal disease (complete loss of renal function > 3 months)				

Scr: serum creatinine; GFR: glomerular filtration rate; UO: urine output.

診斷急性腎損傷的時間範圍明確定義為48小時內血清肌酸酐上升值大於或等於0.3 mg/dl，並把更輕微的腎損傷納入分級，希望能提高敏感度⁴。這樣的診斷標準在提出後已快速且廣泛地被接受，目前也已經有臨床研究以AKIN criteria定義急性腎損傷並比較其與RIFLE criteria在診斷及預測預後效力的差別⁵。未來，希望能以此統一的診斷標準為基石，設計多國前瞻性的急性腎損傷研究以評估可能的預防與治療策略⁴。

流行病學顯示過去二十多年來，急性腎損傷的發生率在美國增加約三倍多，而死亡率則由40.4%降低至20.3%左右，但處理伴隨急性腎損傷而來的合併症所付出之醫療成本仍相對龐大^{6,7}。隨著人口的老化，急性腎損傷的發生率之增加，並不令人意外。在台灣，雖無類似的研究發表，但人口老化的問題日益嚴重，急性腎損傷的發生率逐漸增加亦應為大勢所趨。在RIFLE criteria被提出後這五、六年間，已有不少相關研究發表。其中，有一在重症加護病房根據RIFLE criteria所做的研究指出急性腎損傷的發生率平均約35-50%左右，發生的原因以敗血症最多約40%；此外若急性腎損傷嚴重到需要腎臟代替療法，則死亡率高達50-60%⁸。此研究亦指出住院病人若合併急性腎損傷將需要更長的住院天數及付出更多的醫療成本，在重症醫學的領域裡，急性腎損傷對病人所造成的傷害與急性呼吸衰竭和嚴重敗血症一樣，不可輕忽^{8,9}。同時，另一項針對北愛爾蘭地區人口抽樣的大型研究(population-based study)也顯示急性腎損傷在一般族群(general population)的發生率為2147人/百萬人口；而在前致因子(predisposing factor)的分析中，敗血症佔了其中的47%¹⁰。在上述兩個以不同族群所做的研究，皆發現敗血症為一導致急性腎損傷的重要因子，加強臨床醫師對敗血症的診療，在防治急性腎損傷的課題上，應可收事半功倍之效。

至於在其他特定族群中，急性腎損傷的發生率又是如何呢？在接受電腦斷層時使用顯影劑的病人中，若本身沒有慢性腎衰竭的門診病人，發生顯影劑所致之急性腎損傷(contrast-induced acute kidney injury, CIAKI)的機率為0.9%

(以血清肌酸酐上升0.5 mg/dl定義急性腎損傷)；若有慢性腎病(chronic kidney disease, CKD)甚至腎絲球廓清率小於45ml/min的門診或住院病人則有9.8-13.3%的急性腎損傷發生率¹¹。該篇研究不但指出病患之基礎腎臟功能對急性腎損傷的發生與否有決定性的影響，吾人對於顯影劑所致之急性腎損傷發生在腎臟功能正常的門診病患無需過分擔憂。然而，臨床上常見的問題乃是第一線醫師單純以血清肌酸酐判斷病患之腎臟功能，而忽略年齡對於腎臟功能的影響，因此常規地估算腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)，無論以Cockcroft- Gault公式或是MDRD(Modification of Diet in Renal Disease)公式來計算，為目前各國腎臟醫學會所建議的臨床準則。

而接受心導管檢查的病人，在原本血清肌酸酐值大於3 mg/dl的慢性腎病族群中，有將近30%的顯影劑所致之急性腎損傷發生率¹²；同時，在本身有慢性腎衰竭的病人一旦發生急性腎損傷，比原本沒有慢性腎衰竭的病人有較少之腎功能恢復機會及較高的死亡率^{10,13}。

雖然目前有新的急性腎損傷的定義及診斷標準提供現行研究較統一的平台，但仍以傳統臨床指標為本，所以未來仍希望能整合目前正在發展階段的早期急性腎損傷生物標記(biomarker)以提高敏感度及特異性，除了能夠提早發現急性腎損傷，並能較血清肌酸酐更準確判斷預後。此外，也能在急性腎損傷的治療黃金期(therapeutic window)內更早介入治療甚至可爭取更長的有效治療時間，避免其衍生之合併症，期能增加腎臟功能恢復的機會。另一方面，若國際間皆能採用一致的急性腎損傷定義及診斷標準，必能為急性腎損傷之流行病學提供嶄新之面貌。

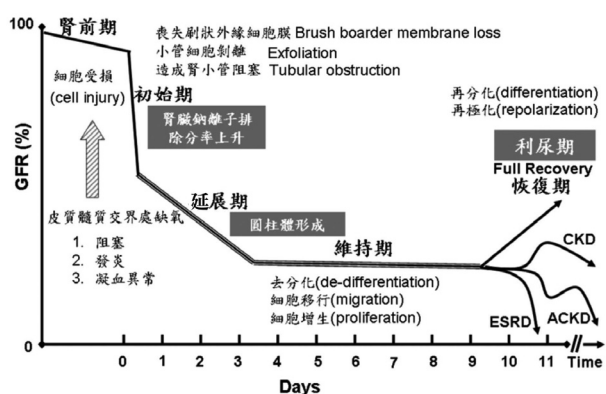
急性腎損傷之病理生理學

傳統上臨床醫師在處理急性腎損傷習慣將其病因區分為腎前型(pre-renal)、腎因型(intrinsic)、腎後型(post-renal)腎損傷。此分類迄今在臨床應用上仍十分實用，同時在第一時間即能解決腎前或腎後的問題，往往對腎臟功能

的恢復有極大的影響。然而就腎前型與腎因型腎損傷之分野而言，則較為模糊，主要的分別在於腎臟實質的損傷與否。兩者可為因果關係，甚至可同時並存¹⁴。若就病理生理學的觀點，腎前型與腎因型急性腎損傷實為一系列時序的變化，可視為一疾病病譜(disease spectrum)。此外，單就腎因型腎損傷討論，其病因型之分類可分四亞型分別為血管型(vascular)，急性腎絲球腎炎型(acute glomerulonephritis)，急性腎間質腎炎型(acute interstitial nephritis)，急性腎小管壞死型(acute tubular necrosis, ATN)。事實上前兩者之相關鑑別診斷與快速進展型腎絲球腎炎(rapid progress glomerulonephritis, RPGN)之鑑別診斷幾乎相同，同時也多見於社區型之急性腎損傷。而後兩者則為住院型急性腎損傷常見的型態，尤常見於重症加護病房。因此，病人之病史及相關理學檢查在診療方面十分重要。以下將著重於缺血性急性腎損傷(ischemic AKI)與敗血性急性腎損傷(septic AKI)之論述，此兩種病理生理機轉為急性腎損傷在重症加護病房之主因，藉由對病理生理機轉的進一步認識，了解早期診斷早期治療急性腎損傷的重要性，也有助於重症透析觀念的建立。

缺血性急性腎損傷

缺血(ischemia)是臨床上最常見造成急性腎損傷的致病機轉之一。缺血性急性腎損傷的病理生理學主要可以分成三大層次：(1)腎小管上皮細胞的受損、(2)血管內皮細胞的受損，以及(3)發炎反應。缺血性急性腎損傷在臨床上則可分為五個時期，分別為(1)腎前期(prerenal phase)、(2)初始期(initiation phase)、(3)延展期(extension phase)、(4)維持期(maintenance phase)和(5)恢復期(recovery phase)(圖一)¹⁵。在腎前期，腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)會下降主要是由於到腎臟的血流減少，但腎臟實質本身尚未受到傷害，如果缺血的情況持續，腎小管上皮細胞內的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)被消耗殆盡，就會對細胞造成傷害而引起功能異常，此時就進入初始期。接著，腎小管上皮細胞和血管內皮細胞受到進一步的傷害，而後引起發炎反應(inflammatory response)。另外血管



圖一：缺血性急性腎損傷之病理生理機轉與相關臨床表現¹⁵。延展期(extension phase)與維持期(maintenance phase)為臨床典型急性腎損傷被注意的時間點(圖中以三重線"≡"表示)；透過生物標記的進展，能在腎前期(prerenal phase)與初始期(initiation phase)早期偵測到急性腎損傷。急性腎損傷之預後包含完全恢復(Full recovery)與永久性腎損傷導致末期腎病須依賴腎臟替代治療(ESRD)。另外，若病人本身已有慢性腎病(CKD, chronic kidney disease)則可能於急性腎損傷後回到原本腎功能惡化之速度；也有可能因急性腎損傷加速腎功能惡化之速度，此即慢性腎病急性惡化(ACKD, acute on chronic kidney disease)。灰底白字的方框說明吾人於臨床可看到的變化。另外，腎小管細胞之病理生理變化亦附註於圖。

自我調控(autoregulation)的機制受到小管上皮細胞和血管內皮細胞失調之影響而使整個腎臟微血管(microcirculation)持續收縮，導致腎絲球過濾率繼續下降，此階段就是延展期。而在維持期，腎絲球過濾率達到最低點並且在此低點維持一段時間，腎臟隨之開始進行修復，進入了恢復期，此時增生的細胞分化為小管上皮細胞，隨著細胞功能的恢復，腎臟功能開始改善。吾人臨床所見之急性腎損傷表徵，無論從尿量多寡(寡尿期與利尿期)、血清肌酸酐之變化，到實驗室檢查，如腎臟鈉離子排除分率(fractional excretion of sodium, FeNa)、尿液中之上皮細胞增加，或甚至圓柱體(cast)之形成等，皆可與此五個時期作病理連結(圖一)。

近年來，隨著分子醫學的進步，吾人對缺血性急性腎損傷也有更深入的認識。就分子層次而言，缺血對腎小管細胞造成的影響主要在

於細胞耗盡腺嘌呤核苷三磷酸以及細胞內誘生型一氧化氮合成酶(inducible nitrogen synthase, iNOS)之活化。隨著誘生型一氧化氮合成酶的活化,使小管細胞內產生更多的一氧化氮(nitric oxide, NO),一氧化氮再與胞內超氧化物(superoxide)交互作用,產生過氧硝酸根化合物(peroxynitrite),對細胞造成更大的傷害¹⁶。此外,當小管細胞內的腺嘌呤核苷三磷酸被消耗殆盡後,細胞內的一種蛋白酶,caspase,也會活化而引起細胞計畫性凋亡(apoptosis)和壞死(necrosis)。除此之外,細胞內的鈣離子濃度也會因腺嘌呤核苷三磷酸耗盡而上升,使得細胞骨架和細胞膜受損。然而,真正最嚴重的傷害主要是發生在組織再灌流(reperfusion)時,一些缺氧時所產生的廢物,如次黃嘌呤(hypoxanthine),經由酵素分解為黃嘌呤(xanthine)的過程中,會產生大量的過氧化氫(hydrogen peroxide),同時,透過具還原活性之游離鐵有助於過氧化氫轉化成氫氧自由基(hydroxyl radical),而持續損傷小管細胞¹⁴。在肉眼觀察下,腎小管細胞的傷害在皮質髓質交界處最為明顯,這是因為在受到缺血-再灌流損傷(ischemia-reperfusion injury, IRI)後,整體微血管收縮,造成細胞持續缺氧,而髓質外部原本就是處在相對低氧的地帶且此處細胞代謝活性與能量需求很高,所以在血流減少時,細胞損傷也就特別嚴重¹⁷。目前針對氧化損傷(oxidant injury),已有動物實驗顯示特定藥物包括edavaron¹⁸及apotransferrin¹⁹,藉由抑制自由基與螯合具有還原活性之游離鐵達到減低缺血-再灌流對組織的傷害。

腎小管上皮細胞在受到傷害後,因細胞骨架的改變,上皮細胞之刷狀緣(brush border)、細胞間之緊密接合(tight junction)和黏著接合(adherens junctions)、及極性(polarity)會喪失。胞膜上的鈉鉀幫浦(Na⁺-K⁺ ATPase)也會從基底膜(basolateral membrane)離開甚至轉移至向腔膜(luminal membrane),導致腎臟鈉離子排除分率(FeNa)上升。壞死的上皮細胞掉落到管腔中,最後會形成圓柱體(cast),大量的圓柱體形成後塞住管腔,使得腎絲球過濾液從細胞與細胞間的鬆散間隙回流(back-leak)到腎臟間質(interstitial),

因此腎絲球過濾率會持續下降²⁰。若能及時移除急性腎損傷的致病因,之後存活的小管上皮細胞開始進行去分化(de-differentiation)、細胞增生(proliferation)和再分化(differentiation),細胞極性重新建立,病人的腎功能開始恢復,尿量增加,進入利尿期(diuretic phase)把之前積累的水分和廢物排出。

在缺血性急性腎損傷的病理生理機轉,血管內皮細胞的改變逐漸受到科學家的注意,尤其近年來,在觀念上,血管內皮已被視為一種獨特的器官並主導全身性的發炎反應。腎臟的血管受到傷害後自我調控的功能會受到影響,所以會一直維持在血管收縮的狀況,而內皮細胞則是會變得腫脹(swelling)、呈現發泡狀(blebbing)、死亡(death)、甚至從血管壁剝離(detachment),進一步讓血管管徑持續的狹窄²¹。此外,內皮細胞表面的黏附分子(adhesion molecules)像是第一型細胞間黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、第一型血管細胞間黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和戊型選擇素(E-selectin)的表現會增加,促進內皮細胞和白血球的交互作用,這些聚集的血球不但會引起發炎反應,還會妨礙血流阻塞整個腎臟微循環,造成組織持續缺氧。

發炎反應亦是缺血性急性腎損傷的主要病理機轉,而且有越來越多的證據支持這樣的看法。在缺血-再灌流損傷中會參與發炎反應的細胞包括腎小管上皮細胞、樹突細胞(dendritic cell)、血管內皮細胞以及白血球²²。這些細胞所分泌的致炎性細胞激素(proinflammatory cytokines)與化學激素(chemokine)包括腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、細胞間素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、轉化生長因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、第六型細胞間素(interleukin-6, IL-6)、第八型細胞間素(interleukin-8, IL-8)和第一型單核球趨化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1)對腎臟造成更進一步的傷害^{23,24}。

敗血性急性腎損傷

敗血性急性腎損傷在以往都被歸類為腎前型腎損傷(pre-renal AKI)²⁵,但近年來越來越多的

研究指出敗血症時，病患多處於一高血流動力的狀態(hyperdynamic status)，而同時腎臟的血流其實是足夠甚至是增加的。有學者在1990年曾利用經皮穿刺放置導管到腎靜脈，利用熱稀釋法(thermodilution)的方法來測量腎臟的血流，他分析了八個重症病人，結果發現在高血流動力的狀態下的敗血症，其腎臟的血流並沒有下降，同時腎臟的血管阻力(vascular resistance)是下降的²⁶。在眾多的動物實驗中，綜合分析(meta-analysis)的結果顯示唯一和腎臟血流有相關的變數就是心輸出量(cardiac output)，也就是說，如果病人是處在高血流動力的狀態(hyperdynamic status)，腎臟的血流應是足夠或是增加的²⁷。在有足夠的血流狀況下，腎絲球過濾率下降可能和血管阻力的變化有關，尤其當出球小動脈擴張的程度超過入球小動脈時，腎絲球過濾率就會降低²⁸。在敗血性急性腎損傷的病人，腎功能的惡化往往都是受到多重因素的影響，像是免疫反應或由藥物導致等等²⁹。由前述的介紹，我們可以推論在高血流動力狀態的敗血症病人，其敗血性急性腎損傷並不是像從前所認定的腎前型腎損傷，反而是傾向腎因型腎損傷的程度居多，因此在臨床上看到這類的病人，重點應放在治療根本的問題，避免使用有腎毒性的藥物以及在遵循「敗血症臨床指引」(surviving sepsis campaign guideline, SSC guideline)的前提下給予適量的水分補充，盡量維持病患的血行動力³⁰。若僅是單純的大量灌注點滴，導致病人變成體液過量的狀況，對於腎功能的預後反而是有害的³¹。

此兩種主要的急性腎損傷之病理生理學機轉，雖然極為複雜，然而其自然病程(nature history)卻相對單純³²。腎臟在受到傷害後，有可能完全恢復其原本之腎臟功能，或是僅部分恢復而變成慢性腎病(chronic kidney disease, CKD)，亦或形成快速惡化之慢性腎病，更有甚者，病患直接進入末期腎病(end stage renal disease, ESRD)需長期接受腎臟替代療法。病程會往什麼方向發展，最主要是取決於一開始腎臟受到傷害的嚴重程度以及病患原本之腎功能³³。未來治療急性腎損傷發展的重點乃在於早期診斷，

早期病因介入，以期能降低急性腎損傷的程度，增加病人腎功能恢復的機會。

急性腎損傷生物標記(Biomarker)之最新進展

急性腎損傷一直以來是以血清肌酸酐(serum creatinine)作為診斷的標準，來反應腎絲球過濾率的變化。然而血清肌酸酐易受到營養狀態、感染、體液容積分佈等影響，同時血清肌酸酐的上升並非與腎絲球過濾率的下降同步，造成當臨床上血清肌酸酐上升而診斷急性腎損傷的情況下，可以治療的時機已經錯失³⁴。相對於急性心肌梗塞，在急性腎損傷之病人，經常無明顯症狀，再加上現有診斷工具之侷限，早期診斷急性腎損傷實為臨床上一大挑戰。目前美國腎臟醫學會等組織已經把發展類似心肌酵素這類的生物標記作為日後研究的重點，期待急性腎損傷在腎絲球過濾率下降之前就可以早期偵測，同時可以提供急性腎損傷預後的評估³⁵。

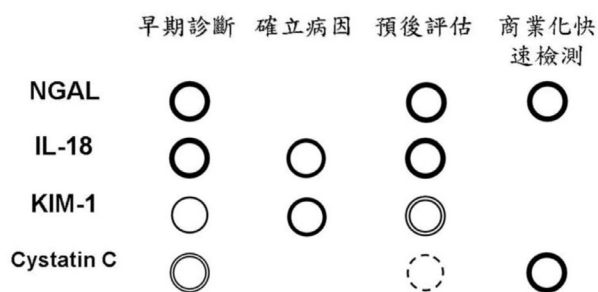
目前以嗜中性白血球明膠酶相關性脂質運載蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, 以下簡稱NGAL)、第十八型細胞間素(interleukin-18, 以下簡稱IL-18)、腎損傷分子(kidney injury molecule-1, 以下簡稱KIM-1)及血清半胱氨酸蛋白酶抑制劑(以下簡稱Cystatin C)被學者們認為最有潛力成為未來早期診斷急性腎損傷的生物標記³⁶。NGAL是25 kDa(kilodalton)的蛋白質，是脂質運載蛋白家族(lipocalin family)的一個新成員，主要是藉由與嗜鐵載體(siderophore)結合而參與細胞鐵轉運路徑(iron-delivery pathway)，來調控腎臟細胞再生、修復及凋亡³⁷。在許多缺血性及腎毒性腎損傷之動物模式(animal model)的研究，都發現NGAL無論在其基因調控上或是本身量的增加都是最早參與反應的蛋白質之一³⁸。IL-18主要是致炎性細胞激素(proinflammatory cytokine)，參與急性腎損傷中的發炎反應，此激素在腎臟近端小管被誘發，從近端小管分泌至管腔中，因此，藉由尿液分析，即可偵測其濃度變化³⁹。KIM-1則是跨膜蛋白(transmembrane protein)，同樣在許多缺血性及腎毒性腎損傷之動物模式發現其在腎臟近端小管會被過度表現，特別表現

表二：生物標記之發展過程

時程目標	研究設計	階段	舉例說明
研發期(discovery phase)	臨床前研究	1	確立研究之前景
轉譯期(translational phase)	臨床論證	2	經由已診斷之疾病族群，驗證臨床論點
	回溯性長期追蹤研究 retrospective longitudinal	3	*生物標記可早期偵測疾病 *確立生物標記之敏感度與專一性
確證期(validation phase)	前瞻性篩檢研究 Prospective screening	4	*利用生物標記篩檢特定族群 *偽陰與偽陽率之確立
	疾病之預防控制 Disease control	5	驗證此篩檢項目可否降低疾病負荷 (disease burden)

在參與再生的去分化小管細胞(dedifferentiating tubular cell)，同樣也能透過尿檢偵測其濃度變化⁴⁰。最後介紹Cystatin C，為一血清半胱氨酸蛋白酶抑制劑(cysteine protease inhibitor)，本身由人體中之有核細胞(nucleated cell)所合成並以相對穩定的速率釋放至血液中，在正常情況下能自由地從腎絲球濾出再從腎臟近端小管回收分解，而腎小管並不會分泌此蛋白。因此，cystatin C在血清的濃度主要由腎絲球過濾率決定且不受年齡、種族、性別、以及病患肌肉量(muscle mass)之多寡等因素影響，且比血清肌酸酐更能及早反應腎絲球過濾率的改變⁴¹。Cystatin C除了在急性腎損傷有助於早期診斷，在慢性腎病族群，亦有許多相關研究⁴²。

近幾年來，已有不少臨床研究，針對上述的生物標記作信效度之檢測。傳統上，生物標記從被發現到能實際應用需要一段驗證期。有學者將這段驗證期分為三大時程五個階段，此三大時程分別為研發期(discovery phase, phase 1)、轉譯期(translational phase, 包含phase 2 & 3)、及確證期(validation phase 包含phase 4 & 5)(表二)⁴³。NGAL已在敗血症(sepsis)⁴⁴、心肺繞道之心臟手術(cardiopulmonary bypass surgery)⁴⁵、顯影劑所致之急性腎損傷⁴⁶、及腎臟移植病患⁴⁷等研究(phase 2 studies)，證實比血清肌酸酐更能早期發現急性腎損傷。然而，在本身已有慢性腎病(CKD)之病患，NGAL上升幅度並不大³⁸，在此類病人要以NGAL早期診斷急性腎損傷有待



圖二：急性腎損傷之生物標記模組 (Biomarker Panel)。圓圈粗細代表迄今研究之完整度，由極粗圓、粗圓、雙線圓、單線圓、及虛線圓依序排列。

進一步研究。其他如IL-18、KIM-1及cystatin C亦有不少研究證實在早期診斷也有它們的角色⁴⁸。而IL-18及KIM-1針對缺血性腎臟小管損傷(ischemic tubular cell injury)有很好的特異性，在急性腎損傷病因的鑑別診斷應有幫助^{49,50}。另外，越來越多的研究(phase 3 studies)已證實NGAL、IL-18、KIM-1及cystatin C判斷日後病人是否需要長期腎臟替代療法及死亡等預後有極佳的預測能力，或可應用在重症加護病房病患之風險評級(risk stratification)方面⁵¹⁻⁵⁴。綜上所述，各個血清或尿液生物標記在診斷急性腎損傷的效度各有不同，所以在判讀上應朝向模組(AKI panel)的方式並以三維思考為主軸(時序、腎損傷病因之診斷，及預後)(圖二)。目前NGAL在急性腎

損傷已有大型的確證期(validation phase)研究在進行，藉由分析儀器的商業化以及近來眾所矚目的蛋白質體學(proteomics)之發展⁵⁵。而IL-18、KIM-1及cystatin C之研究雖亦已進入確證期(validation phase)但於特定族群之角色仍有爭議，如有文獻報告尿液中IL-18之濃度與病患心臟手術後發生急性腎損傷無相關性⁵⁶。至於cystatin C，已有越來越多證據顯示無論是分析血清或尿液濃度對急性腎損傷之早期診斷有優越之預測能力^{48,57}。KIM-1 雖在病因分析上有極佳之鑑別力，但確證期(validation phase)研究仍未有具體結果。展望未來，期待在重症腎臟醫學(critical nephrology)能有類似心肌酵素的急性生物標記(renal troponin)出現，帶給急性腎損傷在早期診斷上的突破。

急性腎損傷之藥物治療

「預防勝於治療」仍是目前急性腎損傷最重要的處理原則。在急性腎損傷的預防上，在住院病患以及重症加護病房大致可從足夠的輸液、維持腎臟灌流及減少腎毒性藥物使用著手⁵⁸。一般而言，臨床醫師多已有對靜脈輸液(即血漿容量擴充, volume expansion)在預防急性腎損傷上扮演重要角色的認知；另一方面，維持腎臟灌流及減少腎毒性藥物使用則是老生常談。然而，何謂足夠的輸液、何種輸液、輸液補充的時機仍是臨床上的三大爭論點。就時間點而言，因受限於目前診斷工具仍以血清肌酸酐與單位時間內尿量之變化為主，輸液補充的介入時機仍取決於臨床醫師對急性腎損傷的警覺，在病人的體液容積可能不足的情況，能意識到危險因子的存在(risk identification)，例如敗血症、大量腸胃道出血、大面積燒燙傷等，早期給予靜脈輸液可以減少急性腎損傷的發生⁵⁹。就輸液種類而言，已有研究建議在敗血症病人避免代用血漿(HAES-steril 10%)的使用，應使用等張晶體輸液(isotonic crystalloid)及血清白蛋白(albumin)來降低可能因輸注代用血漿而產生的凝血功能異常及日後衍生急性腎損傷的危險^{60,61}。體液狀態(fluid status)，儼然成了在重症加護病房病患的第五項生命要徵(vital sign)。在急性腎損傷的

病患，若因積極的體液擴充，而導致體液過剩(volume overload)，反致病患死亡率增加，故若病人對輸液沒有反應的話不再建議給予過多的輸液治療，此觀念在急性腎損傷的支持性治療非常重要⁶²。另一重要的治療觀念，乃在於利尿劑(diuretics)之使用及停藥時機。目前，並無任何證據顯示利尿劑能改變急性腎損傷的自然病程；而因使用利尿劑而增加的尿量，其臨床意義與價值亦有待商榷⁶³。甚至有一些臨床研究指出利尿劑的使用反而有害於急性腎損傷的恢復⁶⁴。因此，利尿劑目前主要的角色是在治療體液容積過多的情況，而對急性腎損傷的預防及治療並沒有明顯的療效，利尿劑若無法達到預期改善體液容積過多時，就必須要早點停藥以減少耳毒性等副作用的產生及避免延誤病人接受透析治療⁶⁰。所謂的腎劑量(renal dose)之多巴胺(dopamine)在急性腎損傷之預防或治療於1980與1990年代興起，特別好用於寡尿型急性腎損傷^{65,67}。然而，於90年代之末期，陸陸續續有文獻開始抱持懷疑之態度^{68,69}。而於千禧年，在極具影響力的雜誌「刺絡針(The Lancet)」與「美國腎臟醫學會期刊(Journal of American Society of Nephrology)」先後發表大行前瞻性研究證實腎劑量(renal dose)之多巴胺(dopamine)在急性腎損傷之預防或治療並無角色^{70,71}。近三年來，甚至有文獻報告多巴胺之使用反而有害，原因在於多巴胺之使用在重症患者可能導致心律不整及心肌缺血等副作用⁷²⁻⁷⁶。因此，於急性腎損傷之患者規則的使用腎劑量(renal dose)之多巴胺(dopamine)輸注並非適當之醫療處置，且無實證醫學支持。至於其他的急性腎損傷藥物治療包括紅血球生成素(erythropoietin)⁷⁷、活性丙型反應蛋白(activated protein C)⁷⁸、caspase抑制劑(inhibitor)⁷⁹、及抗發炎藥物(如sphingosine 1 phosphate analogs與inducible nitric oxide synthase inhibitors)等⁸⁰，雖已有大量之動物研究，距離臨床應用仍有一大段距離⁸¹。臨床上迄今仍缺乏有效的藥物來治療急性腎損傷，但隨著對急性腎損傷之病理生理機轉的深入認識，應可找到更多更新的治療標的，未來希望進一步整合研究成果為急性腎損傷的治療帶來新的契機。

腎臟替代療法在急性腎損傷之應用

腎臟替代療法(renal replacement therapy, RRT)雖有近六十年之歷史，其於治療急性腎損傷之角色，並不如治療末期腎病變(ESRD)明確，目前也缺乏所謂的臨床指引(clinical guideline)。以死亡率為主要試驗目標之前瞻性隨機對照研究(prospective randomized controlled trials, RCTs)，於1990年代後陸續以重症病患族群為研究對象並發表相關成果⁸²。這些隨機對照研究試驗所探討的治療干預措施(intervention)，主要是透析時機(timing)、透析方式(mode)、及透析劑量(dose)，此三項變因亦是腎臟科醫師在重症加護病房開立重症透析醫囑的基礎。其它更深入的臨床挑戰還包括了透析器(dialyzer)、透析膜(membrane)、抗凝劑(anticoagulation)及透析液(dialysate)的選擇。普遍存在於急性透析研究的問題有三：排除慢性腎病患者、個案數過少、及缺乏可信的外部效度(external validity)。這也導致在實際臨床實踐中，這類研究結果難以應用，即使以實證醫學的角度切入也難達到一致的共識⁸³。但隨著急性腎損傷的診斷定義標準化及具高效度的生物標記的發展，這道臨床實踐與研究的鴻溝終將被克服。同時藉由文獻的整合，我們仍發現一些值得吾人思考並實際應用於臨床的觀念。以下就重症透析醫囑的三大考量逐一概論目前之最新進展：

一、透析時機

過去60年有17種版本的哈里遜內科學(Harrison's principles of internal medicine)是每一位內科醫師必讀的內科學聖經，但是關於急性腎衰竭(acute renal failure)透析時機的觀點，僅有四種版本。這些版本的重大變革，並不是因為醫學進步的積累，而是繫於作者之更換。而大家耳熟能詳的緊急透析之適應症(dialysis indications)自從第九版的哈里遜內科學出版後，近二十多年，並沒有任何改變。弔詭的是，這些觀點的建立，幾乎都是針對傳統末期腎病病患而非聚焦在重症病患的腎衰竭，且理論基礎缺乏前瞻性的證據支持。直到最近，終於有學者針對透析時機，做了完整的綜合分析(meta-

analysis)⁸⁴，雖然統計結果發現提早透析可能會讓病患存活率上升，但因無法明確規範出特定的透析啓始條件，導致這樣的結論無法讓臨床醫師應用，但已挑戰了傳統重症透析的觀念——也就是重症透析不應該延遲至尿毒相關之併發症出現才介入治療。

分析近年已發表的急性透析臨床試驗，病人幾乎在尿毒或代謝併發症來臨前接受透析，病人只要達到特定的血清尿素氮、肌肝酸及尿量標準，且不需要使用過大量的利尿劑，透析即可進行⁸⁵⁻⁸⁸。這群病人的普遍特色，是急性腎損傷續發於呼吸衰竭、敗血症或重大手術後，這也呼應了近年來重症透析的精神——腎臟輔助(renal support)而非腎臟替代(renal replacement)⁸⁹。透析的目的在於減少其它器官的負擔，而非傳統的治療尿毒症。雖然所謂「及早透析」的定義尚有爭議，但應可根據目前的AKIN criteria將病患分期，若病患為AKIN第一期且合併其他器官衰竭或可預期的多重器官衰竭，及早的透析治療介入應為合理，同時，重症透析時機的決策形成更應透過重症加護專家(intensivist)與腎臟科醫師的密切溝通聯繫，必可為病患爭取最佳的治療預後。

二、透析模式

連續性腎臟替代療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)的問世，是為了解決傳統間歇性腎臟替代療法(intermittent renal replacement therapy, IRRT)在重症病人的不適用性。三十多年來，連續性腎臟替代療法一直廣受重症醫師重視。然而，直到近十年，才陸續有研究去比較其和間歇性腎臟替代療法對病人生存的優劣⁸³。近兩年，陸續有四篇獨立的綜合分析發表^{82,83,90,91}，指出連續性腎臟替代療法和間歇性腎臟替代療法在病人存活率上是沒有差別的。同時，即使將血行動力不穩的病人併入分析，結論還是一樣。然而，血壓不穩的病人，要能順利接受間歇性腎臟替代療法的前提，是治療過程要能遵照如同臨床試驗的複雜標準程序作業。

另外，為了解決連續性腎臟替代療法最大的缺點——耗費資源，「延長式間歇性腎臟替代

療法(prolonged intermittent renal replacement therapy, PIRRT)」進而問世。延長式間歇性腎臟替代療法包括了連續每日透析(extended daily dialysis, EDD)和緩慢低效率透析(slow low-efficiency dialysis, SLED)，它對病人血行動力穩定性之影響，已被證實和連續性腎臟替代療法是相當的⁹²⁻⁹⁶。由於其價格較連續性腎臟替代療法低廉、治療時間具有彈性、且能克服連續性腎臟替代療法為維持人工腎臟的壽命所需面對的抗凝血(anti-coagulation)問題之優點，雖然仍未被證實比連續性腎臟替代療法更能改善病人存活率，但在世界各國包括紐西蘭、澳洲、及義大利等國，延長式間歇性腎臟替代療法已有逐漸取代連續性腎臟替代療法地位之趨勢^{97,98}。

三、透析劑量

重症透析劑量一直是重症醫學領域中持續的爭論。義大利學者，Ronco等人針對連續性靜脈-靜脈血液過濾術(continuous veno-venous hemofiltration, CVVHF, 以下簡稱CVVH)所作的研究，發現病人接受每小時每公斤35毫升透析劑量的生存率，顯著地優於接受20毫升者⁸⁵。Saudan等人則發現，每小時每公斤42毫升之透析劑量的連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)，明顯優於每小時每公斤24毫升的連續性靜脈-靜脈血液過濾術(CVVH)⁹⁹。而關於間歇性腎臟替代療法(IRRT)，Schiffi等人比較每週透析6日與傳統3日的比較，發現接受每週6日透析的病人，存活率明顯地改善^{86,100}。

上述單一機構的研究結論，卻在最近由「急性腎衰竭臨床試驗研究網(acute renal failure trial network, ATN)」發表的一個大型多機構研究，得到相反的結果⁸⁸。急性腎衰竭臨床試驗(ATN)的研究中，研究組接受每週6次的間歇性腎臟替代療法(IRRT)、35 ml/kg/h的連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(CVVHDF)或每週6次的緩慢低效率透析(SLED)，對照組則接受每週3次的間歇性腎臟替代療法(IRRT)、20 ml/kg/h的CVVHDF或每週6次的SLED。透析模式的選擇，乃根據病人的血行動力之適當與否來決定，使用CRRT或SLED，則由各機構的對於不同透析技術的熟悉

度來決定。ATN研究和Schiffi等人研究的最大不同點，在於ATN強調病人每次一定要接受至少1.2以上的Kt/V。Schiffi等人的研究，病人平均只接受0.9的Kt/V，因此，該研究之所以存活率會有顯著差異，普遍被認為是對照組接受了「不足的透析」(under-dialysis)^{82,101-103}。而ATN研究，也未必能百分之百和Ronco等人的研究做比較，主要是目前仍未能證實連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(CVVHDF)和連續性靜脈-靜脈血液過濾術(CVVH)是否療效相當，雖然Saudan等人的研究，似乎暗示著在血液過濾(hemofiltration)的基礎下加上血液透析(hemodialysis)，可改善病人預後，但該研究的設計及規模，仍不足以回答此問題。若將所有針對連續性透析劑量的研究結果^{85,88,99,104,105}，做初步之綜合分析，雖然結果仍是傾向較大量劑量會有較好的存活率，但該結果不具統計意義。此外，也有學者提出所謂的敗血症透析劑量(septic dose)並針對敗血症病人設計特殊的透析模式，即所謂的高容量血液過濾術(high volume hemofiltration, HVHF)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸以及偶合血漿過濾吸附術(coupled plasma filtration adsorption, CPFA)^{109,110}，但此類研究的設計及規模遠不及前述的連續性腎臟替代療法之研究，迄今無法擷取任何結論^{111,112}。然而針對敗血症透析劑量或稱超高透析劑量，目前已有一大型多中心隨機對照研究(randomized multi-center controlled trial)正在進行，即為IVOIRE (High Volume in Intensive Care)研究，針對嚴重敗血症或敗血性休克病患合併急性腎衰竭，在重症加護病房的照顧環境下，將病患分為兩組分別接受不同透析劑量的連續性血液透析。一組接受超高透析劑量(70 ml/kg/hour)亦即高容量血液過濾術(HVHF)；另一組則接受標準透析劑量(35 ml/kg/hour)，此研究的初級終點(primary end point)為病患28天內的死亡率，預計於2008年底收案完成。另一針對透析劑量的大型多中心隨機對照研究則是RENAL (Randomised Evaluation of Normal versus Augmented Level of renal replacement therapy in ICU)研究。在上述二者之研究成果發表後，未來應可對透析劑量的開立有更明確的方向。表三整理了過去十年關於透析劑量於敗血

表三：過去十年關於透析劑量於敗血症族群合併急性腎損傷之大型臨床試驗

作者出版年份	病人數	實驗設計	臨床條件	超過率透析劑量 (ml/kg/hr)	存活結果	P值
Oudemans-van Straaten, 1999 ¹¹³	306	Prospective uncontrolled, cohort	SIRS, Shock, ARF	65	Observed mortality < predicted by severity score	< 0.05
Ronco, 2000 ⁸⁵	425	RCT, subgroup	ICU, ARF	45	No benefit in this group	> 0.05
Bouman, 2002 ¹⁰⁴	106	RCT	SIRS, ARF, MOF	48	None	0.8
Laurent, 2005 ¹¹⁴	61	RCT	OHCA, MI, Sepsis	200	Improved survival compared to no hemofiltration	0.026
Piccinni, 2006 ¹¹⁵	80	Retrospective, historical cohort	Septic shock, ARF, ALI	45	Improved survival compared to no hemofiltration	< 0.05
Honore, 2006 ¹¹⁶	45	Prospective uncontrolled, cohort	Refractory septic shock	100	Observed mortality less than expected	< 0.05
IVOIRE, ongoing	480	RCT	Septic shock & AKI	70	Ongoing	-

SIRS, systemic inflammatory response syndrome; ARF, acute renal failure; ICU, intensive care unit; MOF, multiple organ failure; OHCA, out-of-hospital cardiac arrest; MI, myocardial infarction; ALI, acute lung injury; AKI, acute kidney injury; RCT, randomized controlled trial.

症族群合併急性腎損傷之臨床試驗。

綜上所述，重症急性透析的時機，要參考病人其它器官功能的狀況，在多重器官衰竭(multiple organ failure, MOF)的病人，我們建議及早給予透析治療，對預後越好。透析模式的選擇，應考量各家醫學中心及各重症加護單位的資源，無論是機器設備或是人力調度方面。基本上，任何透析模式只要操作熟練，對病人的預後，影響可能不大。而透析劑量的開立，在間歇性腎臟替代療法(IRRT)，雖然每週3次即可，但要確保每次血液透析的廓清率(Kt/V)，至少在1.2以上；至於在連續性靜脈-靜脈血液過濾術(CVVHF)時，我們仍建議應該要給予35 ml/kg/h的劑量，即使是使用連續性靜脈-靜脈血液透析過濾術(CVVHDF)，我們也不建議冒然將劑量降至20 ml/kg/h，因為在離開臨床試驗的操作下，在真實的狀況下，病人實際接受的透析劑量(delivered dose)並不容易達到所謂開立透析

劑量(prescribed dose)的水準。無論如何，避免「不足的透析」(under-dialysis)為目前臨床實踐的最高指導原則。

總結

現代醫學的治療層次，中國的老祖宗就已定義的很清楚，正如黃帝內經所述，上醫醫未病之病，中醫醫欲病之病，下醫醫已病之病。而現今所謂的上醫精神，正符合目前世界衛生組織(World Health Organization)致力於預防醫學所強調的精神即疾病預防(prevention), 疾病預測(prediction), 及個人化醫療(personalized medicine)。過去，腎臟科醫師總是扮演後援的角色，戮力於提升末期腎病病患之透析品質。然而，針對末期腎病預防醫學的實踐，特別在慢性腎病的照護，透過腎臟科醫師的努力，已使台灣末期腎病之盛行率趨緩。而這樣的精神也已投入在急重症透析的領域，隨著急性腎損

傷診斷標準的定調，以及目前蓬勃發展的腎損傷之早期診斷生物標記，相信，未來吾人不僅可以改善重症透析之品質，增加病患腎功能恢復的機會，更期待能以預防醫學的角度制定完整的臨床指引，進而實現個人化醫療的理想。

參考文獻

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 844-61.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
- Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12: R110.
- Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-42.
- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-50.
- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36: S146-51.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
- Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292-8.
- Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1274-81.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
- McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardio* 2008; 51: 1419-28.
- Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1503-20.
- Sutton TA, Fisher CJ, Mollitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1539-49.
- Devarajan P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 193-9.
- Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, et al. Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2188-98.
- Doi K, Suzuki Y, Nakao A, et al. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 1714-23.
- de Vries B, Walter SJ, von Bonsdorff L, et al. Reduction of circulating redox-active iron by apotransferrin protects against renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2004; 77: 669-75.
- Lee DB, Huang E, Ward HJ. Tight junction biology and kidney dysfunction. *Am J Physiol* 2006; 290: F20-34.
- Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care (London, England)* 2003; 7: 130-8.
- Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109: e102-7.
- Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1357-65.
- Kielar ML, John R, Bennett M, et al. Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3315-25.
- Kathleen D. Liu GMC. Acute renal failure. In: Anthony S. Fauci EB, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Mc Graw Hill*, 2008; 1752-61.
- Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermolite renal vein catheter. *Chest* 1990; 98: 170-9.
- Langenberg C, Bellomo R, May C, et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care (London, England)* 2005; 9: R363-74.
- Bellomo R, Wan L, Langenberg C, et al. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109: e95-100.
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: S198-203.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest* 2008; 133: 252-63.
- Cerda J, Lameire N, Eggers P, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 881-6.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care (London, England)* 2006; 10: R73.
- Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008; 36: S152-8.

- 35.Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 463-93.
- 36.Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S159-65.
- 37.Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 595-605.
- 38.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: 610-21.
- 39.Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001; 107: 1145-52.
- 40.Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657-68.
- 41.Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-6.
- 42.Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237-46.
- 43.Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1054-61.
- 44.Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1297-303.
- 45.Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
- 46.Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-6.
- 47.Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2006; 21: 856-63.
- 48.Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008-16.
- 49.Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
- 50.Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-14.
- 51.Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3046-52.
- 52.Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70: 1120-6.
- 53.Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904-12.
- 54.Huang Y, Sullivan Pepe M, Feng Z. Evaluating the predictiveness of a continuous marker. *Biometrics* 2007; 63: 1181-8.
- 55.Devarajan P. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007; 27: 637-51.
- 56.Haase M, Bellomo R, Story D, et al. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care Med* 2008; 36: R96.
- 57.Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-A prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009.
- 58.Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest* 2007; 131: 300-8.
- 59.Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 962-7.
- 60.Townsend DR, Bagshaw SM. New insights on intravenous fluids, diuretics and acute kidney injury. *Nephron* 2008; 109: c206-16.
- 61.Brunckhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
- 62.Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008; 36: S172-8.
- 63.Sampath S, Moran JL, Graham PL, et al. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med* 2007; 35: 2516-24.
- 64.Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-53.
- 65.Graziani G, Cantaluppi A, Casati S, et al. Dopamine and frusemide in oliguric acute renal failure. *Nephron* 1984; 37: 39-42.
- 66.Conger JD, Falk SA, Hammond WS. Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991; 40: 21-8.
- 67.Parker S, Carlon GC, Isaacs M, et al. Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit Care Med* 1981; 9: 630-2.
- 68.Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 50: 4-14.
- 69.Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent

- acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med* 1999; 107: 387-90.
70. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
71. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104.
72. Kellum JA, J MD. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-31.
73. Kellum JA, Bellomo R. Low-dose dopamine: what benefit? *Crit Care Med* 2000; 28: 907-8.
74. Jones D, Bellomo R. Renal-dose dopamine: from hypothesis to paradigm to dogma to myth and, finally, superstition? *J Intensive Care Med* 2005; 20: 199-211.
75. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S179-86.
76. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, et al. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 1669-74.
77. Vesey DA, Cheung C, Pat B, et al. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 348-55.
78. Mizutani A, Okajima K, Uchiba M, et al. Activated protein C reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation. *Blood* 2000; 95: 3781-7.
79. Daemen MA, van 't Veer C, Denecker G, et al. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104: 541-9.
80. Awad AS, Ye H, Huang L, et al. Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney. *Am J Physiol* 2006; 290: F1516-24.
81. Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 356-65.
82. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793-805.
83. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003773.
84. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 272-84.
85. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
86. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
87. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-85.
88. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
89. Mehta RL. Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support. *Blood Purif* 2001; 19: 227-32.
90. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 610-7.
91. Uchino S. Choice of therapy and renal recovery. *Crit Care Med* 2008; 36: S238-42.
92. Kumar VA, Craig M, Depner TA, et al. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 294-300.
93. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 342-9.
94. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, et al. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 371-9.
95. Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70: 963-8.
96. Baldwin I, Bellomo R, Naka T, et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 1083-9.
97. Marshall MR, Ma T, Galler D, et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 877-84.
98. Naka T, Baldwin I, Bellomo R, et al. Prolonged daily intermittent renal replacement therapy in ICU patients by ICU nurses and ICU physicians. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 380-7.
99. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-7.
100. Schiff H. Daily haemodialysis for acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 589-92.
101. Bonventre JV. Daily hemodialysis--will treatment each day improve the outcome in patients with acute renal failure? *N Engl J Med* 2002; 346: 362-4.
102. Bonventre JV. Dialysis in acute kidney injury--more is not better. *N Engl J Med* 2008; 359: 82-4.
103. Humes HD, Ding F, Song JH. Dialysis dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 649-52.
104. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-11.
105. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus

- high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1233-8.
106. Tetta C, Bellomo R, Kellum J, et al. High volume hemofiltration in critically ill patients: why, when and how? *Contrib Nephrol* 2004; 144: 362-75.
107. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dialysis* 2006; 19: 69-74.
108. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1646-53.
109. Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1222-8.
110. Formica M, Inguaggiato P, Bainotti S, et al. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 405-10.
111. Honore PM, Joannes-Boyau O, Merson L, et al. The big bang of hemofiltration: the beginning of a new era in the third millennium for extra-corporeal blood purification. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 649-59.
112. P. M. Honore OJ-BaBG. Blood Purification Techniques in Sepsis and SIRS Blood Purification Techniques in Sepsis and SIRS: Springer Berlin Heidelberg, 2008; 434-43.
113. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JJ, et al. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 814-21.
114. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 432-7.
115. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 80-6.
116. Honore PM J-BO, Merson L, Fleureau C, Roze H, Janvier G. Pulse high volume hemofiltration in septic shock plus acute renal failure (PULSHAR Study). *Blood Purif* 2006; 24: 267-8 (abst).

Recent Update on Acute Kidney Injury and Critical Dialysis

Chin-Chi Kuo^{1,3}, Yu-Hsiang Chou¹, Po-Hung Lee¹, Chang-Hsu Chen¹, Chieh-Li Wang¹, Pi-Ru Tsai³, Vin-Cent Wu^{1,3}, Shuei-Liong Lin¹, Yung-Ming Chen¹, Kwan-Dun Wu^{1,3}, Tun-Jun Tsai¹, Wen-Je Ko^{2,3} and Ming-Shiou Wu¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Surgery,
National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan;

³NSARF Study Group-National Taiwan University Hospital- Surgical Intensive
Care Unit- Acute Renal Failure Study Group

The definition of acute renal failure has not been unified during past five decades. Most clinicians used to define acute renal failure simply by the increase of serum creatinine arbitrarily. Without consistent criteria of acute renal failure, it has become a major barrier to integrate the clinical studies and daily clinical practice. In 2002, to resolve this issue, Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADOQI) suggested new diagnostic criteria, RIFLE criteria, for acute renal failure, which was nominated as acute kidney injury (AKI) later. This standardized diagnostic criterion not only provides a platform helping integrate clinical information about AKI but also promote the understanding of its epidemiology. In addition, with the advances of molecular medicine, different perspectives of pathophysiology in AKI can be reached deeply and are also cornerstones of many current developing therapeutic strategies and diagnostic biomarkers including NGAL, IL-18, KIM-1, and Cystatin-C. Early diagnosis of AKI would help primary clinicians prevent its further deterioration and related complications, and augment the chance of renal recovery. Conventional therapies for AKI including volume expansion, renal perfusion maintenance, nephrotoxicity avoidance, and renal replacement therapy (RRT) are still lack of consensus in detail. However, through large clinical trials and meticulous data analysis, both has greatly enhanced the strength of clinical evidence from which more practical recommendations could be extracted. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 320-334)