

新型冠状病毒肺炎引起急性肾损伤的发病机制研究进展

魏凯悦 米焱 王彩丽

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院, 包头 014010

通信作者: 王彩丽, Email: wangcaili213@163.com



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

【摘要】 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是一种传染性极强的呼吸道病毒,越来越多的临床报道新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)相关的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。有研究表明,肾脏可能是 SARS-CoV-2 主要受累的靶器官,通过多因素引起肾脏功能的改变,包括病毒的直接毒力作用、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的失衡、免疫系统失调、细胞因子风暴、横纹肌溶解、凝血功能障碍、脓毒症、肾毒性药物、器官之间的串扰以及典型症状引起的肾前性因素。本文将 COVID-19 引起 AKI 的可能发病机制做一综述,为制定管理策略和寻找可靠的治疗方法提供依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;急性肾损伤;严重急性呼吸综合征冠状病毒 2;肾素-血管紧张素-醛固酮系统

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.012

Recent advances in the pathogenesis of acute kidney injury caused by COVID-19

Wei Kai-yue, Mi Yan, Wang Cai-li

The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

Corresponding author: Wang Cai-li, Email: wangcaili213@163.com

【Abstract】 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a highly contagious respiratory virus. Acute kidney injury (AKI) associated with COVID-19 (coronavirus disease 2019) has been reported in a growing number of clinical cases. Some recent studies noted that kidney might be a major target organ of SARS-COV-2. Multiple factors cause the changes of renal function, including direct viral toxicity, renin-angiotensin aldosterone system imbalances, disorders of immune system, cytokine storm, rhabdomyolysis, blood coagulation dysfunction, sepsis, drug-related renal toxicity and crosstalking between organ and symptoms caused by prerenal factors. This review summarized the potential pathogenesis of COVID-19-induced AKI.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Acute kidney injury; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Renin-angiotensin-aldosterone system

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.012

目前,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)相关急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在临床上时有发生,严重影响患者预后。COVID-19 引起的肾脏损害主要以急性肾小管坏死为主,主要表现为蛋白尿、血尿、少尿、血肌酐和尿素氮升高以及肾脏相应的影像学改变。一项单中心研究 710 例 COVID-19 患者资料显示 43.9% 的患者出现蛋白尿, 26.7% 出现血尿, 14.4% 血肌酐升高, 13.1% 血尿素氮升高, 5.1% 出现 AKI^[1], COVID-19 的患者合并 AKI 时会增加死亡风险^[2]。

一、严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)

COVID-19 是由 SARS-CoV-2 感染人体后引起的肺部

损害, SARS-CoV-2 属于冠状病毒科,与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS)和中东呼吸综合征冠状病毒同属于单股正链 RNA 病毒,是致病性极高的 β 属,是蝙蝠源性的冠状病毒。SARS-CoV-2 是脂质双分子层结构,其中包含四种必需蛋白质:核衣壳蛋白、刺突蛋白、包膜蛋白、膜蛋白^[3]。病毒刺突蛋白通过与血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合进入宿主细胞^[4],病毒 RNA 在宿主细胞中复制、翻译、释放,进一步感染其他的宿主细胞。

二、ACE2 受体和其他可能潜在受体

ACE2 是血管紧张素转化酶的同系物,属于一种跨膜结合

的金属蛋白羧肽酶。ACE2有两种存在形式:膜结合ACE2和可溶性ACE2,SARS-CoV-2主要是与膜结合ACE2受体结合,入侵宿主细胞。既往研究表明,ACE2受体广泛存在于肾脏、心脏、肺脏和回肠上,尤其是肺泡Ⅱ型上皮细胞当中,这与COVID-19患者典型的呼吸道症状相符^[5]。肾脏的近端肾小管刷状缘和足细胞中都有ACE2的表达,肾脏ACE2表达量高于肺脏^[6]。这可能说明,与肺脏相比肾脏组织对SARS-CoV-2更敏感,解释了重症COVID-19患者容易发生AKI的原因。

除了典型的ACE2受体之外,SARS-CoV-2可能存在其他潜在的受体,成为病毒入侵宿主细胞的新途径,比如:整合素、唾液酸、细胞外基质金属蛋白酶诱导剂、细胞外基质金属蛋白酶诱导因子、谷氨酰胺肽酶。

三、COVID-19引起AKI的发病机制

1. 病毒的直接毒力作用 SARS-CoV-2表面的刺突蛋白通过细胞跨膜蛋白酶丝氨酸2(recombinant transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)的切割和其他蛋白酶的辅助,例如半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶B和L,与宿主细胞表面的ACE2受体结合后,释放融合肽进入宿主细胞^[7]。TMPRSS2是病毒入侵细胞的启动酶。其他候选的病毒S启动蛋白酶有:半胱氨酸、丝氨酸蛋白酶二肽基肽酶、组织蛋白酶B/L、谷氨酰胺氨基肽酶。研究表明SARS-CoV-2的刺突蛋白上含有一个弗林蛋白酶样裂解位点^[8],这在SARS-CoV当中是不存在的,可能解释了为什么SARS-CoV-2与SARS-CoV相比,与宿主细胞表面ACE2结合力更强,导致人群的普遍易感。病毒直接攻击导致AKI包括两个途径:(1)非内吞途径,SARS-CoV-2首先通过呼吸道途径感染肺泡上皮细胞使之损伤,随之病毒通过破损的细胞间隙进入肺泡周围毛细血管当中,最后通过全身的血液循环流经肾脏,与肾脏近端小管上皮细胞表面的ACE2受体结合,在TMPRSS2的切割作用下改变刺突蛋白的构象介导病毒进入宿主细胞,导致弥漫性近端小管损伤;(2)内吞途径,病毒内化之后通过内吞作用介导病毒的入侵。病毒对肾小管细胞的直接毒力作用可能成为COVID-19引起AKI的主要发病机制。

2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的失衡 生理情况下,RAAS是调节人体血压、电解质、维持内环境稳态的重要分子系统,广泛存在于中枢神经系统、心脏、肾脏当中,参与靶器官的调节。ACE2是RAAS系统当中的重要组成部分,包括两种重要的反向调节轴:(1)经典轴,ACE、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、血管紧张素Ⅱ受体1型(angiotensin Ⅱ receptor type 1, AT1R);(2)替代轴,ACE2、Ang(1-7)、Mas受体(receptor Mas, MasR)。经典轴被称为促炎轴,简要过程为:Ang Ⅱ与AT1R结合发挥作用,包括促进炎症、血管收缩、纤维化、细胞的生长、氧化应激、血栓形成和利尿的作用。替代轴被称为抗炎轴,简要过程为:Ang(1-7)与MasR结合发挥作用,包括抑制炎症、血管舒张、抗纤维化、抑制细胞生长、抑制活性氧生成、抗凝、利钠肽的作用^[9]。

SARS-CoV-2通过ACE2受体进入宿主细胞,导致膜结

合ACE2水平下调,Ang Ⅱ无法转化为Ang(1-7),使经典轴和替代轴失衡^[10],Ang Ⅱ在体内堆积,促进炎症、纤维化、血管收缩、中性粒细胞聚集,增加血管通透性,对肾脏组织造成损伤。但是膜结合ACE2水平下调可能会使SARS-CoV-2再一次入侵宿主细胞的机会减弱,从一定意义上讲降低了病毒对机体的进一步侵害。

3. 免疫系统失调 COVID-19除了对宿主细胞造成直接损害,还可以通过影响先天性免疫和获得性免疫系统对肾脏造成间接的细胞毒性作用。SARS-CoV-2感染宿主细胞之后早期会引起特异性获得性免疫应答,适当的免疫应答有利于病毒的清除。但是SARS-CoV-2引起的免疫应答会造成不受控制的炎症反应,导致细胞因子风暴,从而引起T淋巴细胞的凋亡^[11],有研究已经证实COVID-19患者淋巴细胞显著低于非COVID-19患者^[12]。同时获得性免疫反应的失衡会过度活化巨噬细胞和中性粒细胞,进一步妨碍病毒的清除。补体系统属于天然的免疫系统,能够促进病毒的清除。在SARS-CoV-2感染之后,补体系统功能失调产生过敏性毒素,如组胺、前列腺素,引起一系列过敏症状。补体系统当中的C5b-9积聚在肾小管管腔当中引起相应的肾脏损害。

4. 细胞因子风暴 细胞因子释放综合征是一种非常严重的全身炎症反应综合征,又称为细胞因子风暴,研究证明细胞因子风暴在COVID-19引起AKI当中发挥非常重要的作用。在SARS-CoV-2感染宿主细胞之后,引起大量促炎细胞因子的释放,循环血液中的细胞因子、趋化因子升高,比如:肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-7、IL-8、IL-9、单核细胞趋化蛋白1、干扰素 γ -诱导蛋白10、粒细胞集落刺激因子、嗜酸粒细胞趋化蛋白14抗体(recombinant chemokine C-C motif ligand 14, CCL14)、CCL12、巨噬细胞炎性蛋白1a。TNF- α 能够直接与肾脏细胞相互作用,引起肾小管的功能障碍。CCL14和CCL12能够与非典型趋化因子受体2相互作用,在AKI的发病机制中发挥重要作用。其他促炎细胞因子可能会激活巨噬细胞,引起贫血和血管止血障碍,可以看到红细胞吞噬现象,导致肾脏功能障碍^[13]。在这些细胞因子当中,最重要的是IL-6,IL-6能够维持内环境稳态,过量的IL-6产生可能会增加肾脏血管内皮细胞的通透性,引起肾脏的炎性水肿和肾间质的损伤,甚至还会引起血流动力学的改变,使肾脏组织灌注不足,进一步加重肾脏功能的恶化。

5. 横纹肌溶解 横纹肌溶解症是引起AKI的一个潜在的发病机制^[14]。横纹肌溶解的原因是多因素的,其可能存在于以下几种情况:(1)SARS-CoV-2入侵横纹肌细胞导致直接损害,但是相关研究证明骨骼肌细胞表面并不存在ACE2受体,而该受体是SARS-CoV-2进入宿主细胞导致其损害的重要因素;(2)SARS-CoV-2感染引起的细胞因子风暴,免疫系统过度激活也可能是横纹肌溶解的一个重要原因;(3)SARS-CoV-2可以直接破坏骨骼肌细胞膜,引起其自身的破

裂溶解。

6. 凝血功能障碍 研究发现重症 COVID-19 患者可能出现凝血异常^[15], D-二聚体、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物水平改变, 甚至可发展成为弥漫性血管内凝血。临床上重症 COVID-19 患者血栓事件发生率比较高, 最常见的是深静脉血栓和肺栓塞。已经证实, 凝血功能障碍可能是导致 COVID-19 相关 AKI 的一个重要因素。SARS-CoV-2 感染后引起凝血异常的原因有补体系统异常、内皮细胞损伤、炎症因子介导、缺氧、败血症等。

7. 脓毒血症 COVID-19 患者出现脓毒血症时也可以引起 AKI。SARS-CoV-2 通过肺泡周围毛细血管进入循环血液之后, 会触发先天免疫系统, 刺激炎症因子的产生、破坏血管内皮细胞, 导致凝血功能异常、血管通透性增加、炎症因子进入肾实质, 其病理表现为: 低血容量、肾脏血管内皮细胞的收缩、肾小管上皮细胞损伤、微循环血栓形成, 这些因素都会引起肾功能的异常。另外, 在肾脏小管上皮细胞和足细胞当中发现有 SARS-CoV-2 病毒颗粒的存在, 进一步证实脓毒血症可能是 COVID-19 相关 AKI 的发病机制^[16]。

8. 肾毒性药物 COVID-19 合并 AKI 的患者多数有共病因素, 如糖尿病、高血压、慢性肾脏病等, 因为这些潜在的危险因素, 患者经常会常规服用一些影响肾脏血流调节的药物, 如血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB), 同时 ACEI 和 ARB 可能会增加细胞表面的 ACE2 的表达, 有利于 SARS-CoV-2 的进一步入侵。对于可能血栓栓塞的患者, 尤其是肺栓塞, 用造影剂会引起 AKI, 在临床上使用时应谨慎选择。COVID-19 患者可能会合并继发感染, 使用一些抗感染药物会引起 AKI^[17]。另外, 在 COVID-19 患者已经出现肾脏损害之后, 尤其是在血容量不足的情况下, 无论使用任何药物治疗, 都有可能因为肾功能不全而影响药物的代谢、吸收和排泄, 增加药物本身的不良反应, 加重肾功能的恶化。

9. 器官之间的串扰 COVID-19 重症患者会出现呼吸衰竭, 呼吸衰竭通过多种原因影响患者的肾功能, 如高碳酸血症、缺氧、机械通气^[18]。高碳酸血症引起交感神经兴奋性增加, 收缩肾脏血管, 使肾脏组织灌注不足产生肾脏缺血性损伤^[18]。肾脏对于氧的需求量比肺脏要高, 仅次于心脏, 更容易受到缺氧的损伤。COVID-19 重症患者因为缺氧需要机械通气, 过度的机械通气会引起呼吸机相关肺损伤, 进而触发炎症因子的释放, 同时会增加胸腔内压和中心静脉压, 导致右心回心血量减少, 血液淤滞在静脉系统并引起左心输出量下降, 导致肾静脉充血和肾动脉灌注不足。另外, 胸腔内压的增加会向下压膈肌引起腹内压升高, 阻碍静脉回流, 加重肾淤血。

除了肺脏影响肾功能之外, 心脏对肾脏的影响也越来越受到重视。在 COVID-19 早期, 可以见到由 SARS-CoV-2 感染引起的心肌炎、心肌病和急性心肌梗死。COVID-19 引起的心

肌梗死会使左心室功能不全, 心脏射血量不足, 肾脏灌注不足, 降低肾小球滤过率^[19]。心肌炎伴随的右心室功能不全向后传导至肾脏, 引起肾脏静脉充血, 进一步影响肾脏的灌注。

10. 肾前性因素 COVID-19 常见症状为典型的呼吸道症状, 如发热、干咳、胸闷、气促、肌肉或关节疼痛, 有一些患者可以出现消化道症状, 如恶心、呕吐、腹痛、腹泻^[20-21]。由于患者在入院前很少进行液体复苏, 容易出现低血容量性休克, 导致肾脏灌注不足引起肾脏缺血、缺氧改变, 属于典型的肾前性肾损伤。另外感染性休克在肾前性肾损伤当中也发挥了关键作用, 其同低血容量性休克一样会引起肾脏缺血、缺氧。

四、结论

最近, 国外学者 Anderberg 等^[22]研究认为人类中性粒细胞脂质运载蛋白与 COVID-19 相关 AKI 发生有关。COVID-19 引起的 AKI 越来越受到重视, 因其会引起患者病情突然加重, 病死率升高, 虽然目前国内外有不少关于 COVID-19 致 AKI 的机制研究, 主要集中在病毒的直接毒力作用、RAAS 失衡和免疫系统失调, 但由于数据受限制、尸检病例不足, 还需要进一步的动物实验探究和细化。本文系统综述了 COVID-19 相关 AKI 的可能发病机制, 有助于寻找新的治疗策略, 改善患者的远期预后。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- Cheng YC, 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. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Ng JH, Hirsch JS, 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. e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
- Li G, Fan YH, Lai YN, et al. Coronavirus infections and immune responses[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 424-432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2021(2): 81-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2021.02.001. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan for COVID-19(trial version 8 revision)[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2021(2): 81-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2021.02.001.
- Zou X, Chen K, Zou JW, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- 余克富, 雷莉, 徐蓓, 等. 基于 GTEX 数据库对 COVID-19 结合基因 ACE2 的分析[J]. *中南药学*, 2020, 18(9): 1460-1463. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.09.003. Yu KF, Lei L, Xu B, et al. COVID-19 binding gene ACE2 based on GTEX database[J]. *Central South Pharm*, 2020, 18

- (9): 1460-1463. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.09.003.
- [7] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS₂ and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2): 271-280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [8] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade[J]. Antiviral Res, 2020, 176: 104742. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- [9] AlQudah M, Hale TM, Czubyrt MP. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis[J]. Matrix Biol, 2020, 91/92: 92-108. DOI: 10.1016/j.matbio.2020.04.005.
- [10] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection[J]. Eur J Intern Med, 2020, 76: 14-20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
- [11] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [12] 李永霞, 吴蔚, 杨涛, 等. 新型冠状病毒肺炎患者早期外周血白细胞分类特点[J]. 中华内科杂志, 2020(5): 372-374. DOI: 3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114.
- Li YX, Wu W, Yang T, et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19[J]. Chin J Intern Med, 2020(5): 372-374. DOI:3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114.
- [13] Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19[J]. Immunity, 2020, 53(1): 19-25. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.017.
- [14] Jin M, Tong QX. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7): 1618-1620. DOI: 10.3201/eid2607.200445.
- [15] Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past[J]. J Clin Virol, 2020, 127: 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
- [17] Na KR, Kim HR, Ham Y, et al. Acute kidney injury and kidney damage in COVID-19 patients[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(28): e257. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e257.
- [18] Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(4): 402-414. DOI: 10.1164/rccm.201602-0420CP.
- [19] Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(6): 308-310. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7.
- [20] 张永喜, 熊勇, 李新宇, 等. 新型冠状病毒肺炎出院患者 203 例的临床特点分析[J]. 中华传染病杂志, 2020(8): 472-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200313-00291.
- Zhang YX, Xiong Y, Li XY, et al. Clinical characteristics of 203 discharged patients with corona virus disease 2019[J]. Chin J Infect Dis, 2020(8): 472-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200313-00291.
- [21] 林柳, 胡凯元, 邵欣宁, 等. 新型冠状病毒肺炎患者并发急性肾损伤的临床分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 835-838. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.001.
- Lin L, Hu KY, Shao XN, et al. Clinical analysis of novel coronavirus pneumonia complicated with acute kidney injury[J]. J Pract Med, 2020, 36(7): 835-838. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.001.
- [22] Anderberg SB, Lipsey M, Hultström M, et al. Systemic human neutrophil lipocalin associates with severe acute kidney injury in SARS-CoV-2 pneumonia[J]. J Clin Med, 2021, 10(18): 4144. DOI: 10.3390/jcm10184144.

(收稿日期:2021-12-28)

一氧化碳在肾脏疾病中的作用

陈雪琪 余燕婷 王晓燕

南京医科大学附属明基医院肾脏内科, 南京 210019

通信作者: 王晓燕, Email: xiaoyan.wang@benqmedicalcenter.com



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

【摘要】 一氧化碳(carbon monoxide, CO)是一种由血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)催化血红素降解产生的内源性气体信号分子。近年来研究表明,低浓度 CO 具有抗炎、抗氧化、抑制凋亡、舒张血管等作用,并在缺血再灌注性肾损伤、脓毒症相关急性肾损伤、中毒性肾病和糖尿病肾脏疾病等肾脏疾病中有保护作用。本文回溯了 CO 在肾脏生理和病理生理中的作用及机制,就 CO 对肾脏疾病发病机制的影响进行综述。