

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.07

心脏术后并发急性肾损伤的危险因素及预后分析

侯克龙, 沈 晓, 邹 磊, 李 静, 孙 芳, 章 淬, 穆心苇

[摘要]:目的 分析心脏术后发生急性肾损伤(CSA-AKI)的危险因素以及预后情况。方法 2017 年 9 月至 2019 年 5 月期间连续筛选南京市第一医院重症医学科收治的 2 041 例成年心血管外科术后患者。根据患者术后有无并发 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组。比较两组患者一般资料和临床预后情况,并采用逻辑回归分析术后患者发生 AKI 的危险因素。结果 2 041 例成年患者 CSA-AKI 有 397 例(19.5%)。多因素逻辑回归分析显示,术前血肌酐水平增高(OR=1.04,95%CI:1.02~1.07)、血尿酸水平增高(OR=1.01,95%CI:1.00~1.02)、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(NGAL)增高(OR=1.02,95%CI:1.01~1.02)和血红蛋白降低(OR=0.98,95%CI:0.96~1.00),术中红细胞输注量增多(OR=1.97,95%CI:1.42~2.73),术后 24 h 内血乳酸水平增高(OR=1.88,95%CI:1.56~2.27)和血管活性药物评分增高(OR=1.30,95%CI:1.24~1.37)与术后 AKI 显著相关。在 CSA-AKI 患者中,机械通气时间、ICU 滞留时间和住院时间显著延长、多器官功能衰竭综合征比例、连续性肾脏替代治疗比例、住院病死率以及 ICU 病死率均显著升高。结论 CSA-AKI 患者的危险因素包括术前血肌酐、血尿酸、血红蛋白及 NGAL 水平、术中红细胞输注量、术后血乳酸和血管活性药物评分,而且该类患者病死率更高,预后更差。

[关键词]: 心外科手术;急性肾损伤;危险因素;预后

Risk factors and prognosis of postoperative acute kidney injury after cardiac surgery

Hou Kelong, Shen Xiao, Zou Lei, Li Jing, Sun Fang, Zhang Cui, Mu Xinwei

Department of Critical Care Medicine, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, China

Corresponding author: Mu Xinwei, Email: njdrmxw2012@163.com

[Abstract]: Objective To analyze the risk factors and prognosis of postoperative acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery. **Methods** Two thousand and forty one adult patients with cardiac surgery admitted to Department of Intensive Care Unit in Nanjing First Hospital from September 2017 and May 2019 were enrolled. Patients were divided into AKI group and non-AKI group according to whether AKI occurred. The general data and clinical outcomes of the two groups were compared, and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of postoperative AKI after cardiovascular surgery. **Results** A total of 2041 adult patients with cardiovascular surgery were enrolled, and 397 patients (19.5%) developed AKI. Multivariate logistic regression analysis showed 7 independent risk factors for postoperative AKI: preoperative serum creatinine (OR=1.04, 95%CI: 1.02-1.07), hemoglobin (OR=0.98, 95%CI: 0.96-1.00), serum uric acid (OR=1.01, 95%CI: 1.00-1.02), neutrophil gelatinase associated lipocalin (OR=1.02, 95%CI: 1.01-1.02), intraoperative red blood cell units (OR=1.97, 95%CI: 1.42-2.73), postoperative lactate (OR=1.88, 95%CI: 1.56-2.27) and Vasoactive-Inotropic Score (OR=1.30, 95%CI: 1.24-1.37). In patients with CSA-AKI, there were longer mechanical ventilation time, hospital stay, ICU stay, higher incidence of multiple organ dysfunction syndrome, continuous renal replacement therapy, hospital mortality, and ICU mortality. **Conclusion** Risk factors of AKI after cardiovascular surgery included preoperative serum creatinine, hemoglobin, serum uric acid, neutrophil gelatinase associated lipocalin, intraoperative red blood cell units, postoperative lactate, and Vasoactive-Inotropic Score. Furthermore, patients with postoperative AKI were more likely to have higher morbidity and mortality.

[Key words]: Cardiac surgery; Acute kidney injury; Risk factors; Prognosis

作者单位: 233000 蚌埠, 蚌埠市第三人民医院重症医学科 (侯克龙); 210006 南京, 南京医科大学附属南京医院重症医学科 (沈 晓、邹 磊、李 静、孙 芳、章 淬、穆心苇)

通信作者: 穆心苇, Email: njdrmxw2012@163.com

急性透析质量倡议组织第 20 次国际共识会议提出了心脏手术相关性急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)的概念,表明 CSA-AKI 严重危害了患者的健康和生命^[1-2]。CSA-AKI 发病率高达 20%~70%, 主要与肾脏灌注不足、炎症及氧化应激反应、肾脏缺血/再灌注损伤

等多种因素相关^[1],但目前如何降低 CSA-AKI 的发病率及病死率仍是临床工作中的重要难题。本研究通过分析心脏术后 CSA-AKI 患者的临床特点、危险因素和预后情况,为早期识别 CSA-AKI 的发生及改善预后提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续收集 2017 年 9 月至 2019 年 5 月期间在南京市第一医院重症医学科收治的所有开胸心脏和大血管外科手术患者 2 113 例。纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁;心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下接受心血管外科手术,包括冠状动脉旁路移植术(524 例)、瓣膜置换或修复术(894 例)、心脏移植术(35 例)、升主动脉或主动脉弓置换手术(224 例)、联合手术(349 例)以及左心房黏液瘤切除术(15 例)等手术共计 2 041 例。排除标准:①慢性肾脏病;②既往有肾脏切除术、肾脏移植术或肾动脉狭窄病史;③术前存在 AKI;④术后 24 h 内死亡。该研究经南京市第一医院伦理委员会批准(伦理批号:KY20180713-02);本研究为回顾性研究,故可免除患者知情同意。

1.2 临床资料的收集 收集患者一般临床资料,包括术前:年龄、性别、体质指数、既往高血压、冠心病、2 型糖尿病等病史、估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白、血尿酸以及血中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipoprotein, NGAL)等;术中:手术方式、手术时间、CPB 时间、术中输红细胞悬液量;术后 24 h 内:血管活性药物评分最高值(vasoactive inotropic score maximum, VISmax)、血乳酸、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)及液体平衡等。

收集患者临床预后资料,包括是否需要连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、机械通气时间、住院时间、ICU 滞留时间、住院病死率和 ICU 病死率。

1.3 定义 根据患者术后是否发生 AKI,将患者分为 AKI 组和非 AKI 组。AKI 诊断和分期标准根据改善肾病全球组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南定义^[3]:①血清肌酐在 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL);②或者在 7 d 内 SCr 升高达到基线值的 1.5 倍;③或者尿量 < 0.5

$\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续 6 h。

采用简化的肾脏病膳食改良试验公式^[4]计算 eGFR: $186 \times \text{SCr}(\text{mg/dL})^{-1.154} \times \text{年龄}(\text{岁})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。

VISmax 为术后 24 h 内的 VISmax。VIS 计算公式^[5-6]: $\text{VIS} = \text{多巴胺}[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})] + \text{多巴酚丁胺}[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})] + 100 \times \text{肾上腺素}[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})] + 50 \times \text{左西孟旦}[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})] + 10 \times \text{米力农}[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})] + 10\ 000 \times \text{血管加压素}[\text{U}/(\text{kg} \cdot \text{min})] + 100 \times \text{去甲肾上腺素}[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 。

液体平衡为 24 h 总入量与总出量差值,入量包括静脉输液和胃肠营养,出量包括尿量、粪便、汗液、胃引和胸引量等。

CRRT 治疗适应证^[7]包括容量超负荷、严重代谢性酸中毒、代谢产物堆积、高钾血症以及低心排量综合征等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的连续变量资料以中位数和四分位数间距[*Q*(*Q*₁, *Q*₃)]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以百分构成比表示,两组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。使用二分类多因素逻辑回归方法分析 CSA-AKI 的相关危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料 纳入 2 041 例心血管外科术后患者,非 AKI 组 1 644 例(80.5%),AKI 组 397 例(19.5%),其中 AKI-1 期有 279 例(13.7%),AKI-2 期有 73 例(3.6%),AKI-3 期有 45 例(2.2%)。CSA-AKI 的患者年龄偏大、男性偏多、既往多存在高血压、2 型糖尿病、脑卒中或吸烟病史、术前 SCr、NGAL 和尿酸水平较高、术前 Hb、白蛋白和 eGFR 较低、手术时间和 CPB 时间更长、术中需要输注更多的红细胞悬液。这类患者术后 24 h 内 MAP 偏低、CVP 和血乳酸水平偏高、液体正平衡较多。见表 1。

2.2 CSA-AKI 的危险因素分析 多因素逻辑回归分析结果显示,术前 SCr、NGAL、Hb 和血尿酸、术中红细胞输注量、术后 24 h 内血乳酸水平和 VISmax 评分与 CSA-AKI 发生存在一定相关性。见表 2。

2.3 CSA-AKI 患者预后分析 CSA-AKI 的患者对 CRRT 治疗需求更高,更易并发 MODS,机械通气时间、ICU 滞留时间和住院时间延长,病死率更高,预后较差。见表 3。

表 1 两组患者的基本临床资料比较

指标	全部患者(n=2 041)	非 AKI 组(n=1 644)	AKI 组(n=397)	T/Z/ χ^2 值	P 值
一般情况					
年龄(岁)	60.70±11.3	60.05±11.25	63.13±11.28	4.907	<0.001
男性 [n(%)]	1 175(57.6)	888(54.0)	287(72.3)	43.734	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.38(21.8,25.95)	23.74(21.78,25.77)	24.44(22.05,26.89)	-2.881	0.004
既往病史					
冠心病[n(%)]	833(40.8)	672(40.9)	161(40.6)	0.014	0.910
高血压[n(%)]	1 034(50.7)	801(48.7)	233(58.7)	12.710	<0.001
心房颤动[n(%)]	449(29.9)	362(22.1)	87(21.9)	0.002	0.960
2 型糖尿病[n(%)]	535(26.2)	302(18.4)	233(58.7)	68.785	<0.001
高脂血症[n(%)]	41(2.0)	37(2.3)	7(1.8)	5.206	0.550
脑卒中[n(%)]	200(9.8)	147(8.9)	53(14.4)	7.031	0.008
COPD[n(%)]	86(4.2)	65(3.9)	21(5.7)	1.414	0.230
慢性肝脏疾病[n(%)]	14(0.7)	10(0.6)	4(1.1)	0.748	0.600
甲状腺疾病[n(%)]	52(2.5)	43(2.6)	9(2.5)	0.156	0.690
吸烟史[n(%)]	387(18.9)	230(13.9)	157(42.8)	35.921	<0.001
实验室检查					
SCr(μ mol/L)	74.75±19.55	70.63±16.92	91.82±20.48	19.103	<0.001
eGFR(ml/min/1.73 m ²)	98.43±29.62	103.85±29.03	77.16±21.44	-20.433	<0.001
NGAL(ng/ml)	58.35(25.4,105.5)	49.8(19.8,78.9)	141.5(78.85,175.5)	-18.060	<0.001
Hb(g/L)	134(122,145)	135(124,146)	126(112,140)	-7.825	<0.001
白蛋白(g/L)	40.1(37.6,42.3)	40.7(38.2,42.8)	37.9(35.3,40.3)	-12.479	<0.001
尿酸(μ mol/L)	354(283,433)	334(271,400)	464(398,522)	-18.600	<0.001
手术类型					
CABG [n(%)]	524(25.7)	427(26.0)	97(24.4)	0.397	0.528
瓣膜置换/修补[n(%)]	894(43.8)	727(44.2)	167(42.1)	0.604	0.437
升主动脉或主动脉弓置换 [n(%)]	224(11.0)	174(10.6)	50(12.6)	1.323	0.250
CABG+瓣膜手术[n(%)]	349(17.1)	275(16.7)	74(18.6)	0.825	0.364
心脏移植术[n(%)]	35(1.7)	27(1.6)	8(2.0)	0.264	0.608
其他开胸手术[n(%)]	15(0.7)	14(0.9)	1(0.3)	1.591	0.207
术中资料					
手术时间(min)	240(200,285)	240(200,280)	270(205,290)	-4.918	<0.001
CPB 时间 (min)	165(130,200)	162(130,205)	180(130,205)	-2.498	0.012
红细胞(U)	2(1,2)	1(1,2)	2(1,2)	-6.431	<0.001
术后 24 h 资料					
APACHE- II (分)	11.17±2.59	10.75±2.03	12.80±3.72	11.048	<0.001
VISmax(分)	5(4~8)	5(3~7)	10(7~15)	-21.863	<0.001
MAP(mmHg)	71.1±5.2	71.6±4.6	69.1±6.8	-4.779	<0.001
CVP(mmHg)	7.9±2.6	7.2±2.2	10.8±2.5	5.044	<0.001
血乳酸(mmol/L)	1.7(1.3,2.2)	1.6(1.2,2.1)	2.1(1.5,3.2)	-11.507	<0.001
液体平衡(ml)	-210(-619,198)	-274(-651,105)	158(-393,504)	-10.340	<0.001

注: BMI: 体质指数; COPD: 慢性阻塞性肺病; SCr: 血肌酐; eGFR: 估算肾小球滤过率; NGAL: 血清中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白; Hb: 血红蛋白; CABG: 冠状动脉旁路移植术; CPB: 心肺转流; APACHE- II 评分: 急性生理与慢性健康评分; MAP: 平均动脉压; CVP: 中心静脉压

表 2 CSA-AKI 多因素逻辑回归分析(n=2 041)

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
一般情况				
年龄	1.03(1.02~1.04)	<0.001		
男性	2.19(1.73~2.79)	<0.001		
BMI	1.04(1.01~1.08)	0.009		
既往病史				
高血压	1.50(1.20~1.87)	<0.001		
2 型糖尿病	1.157(6.41~10.38)	<0.001		
脑卒中	1.57(1.12~2.19)	0.008		
吸烟	1.86(3.02~4.93)	<0.001		
实验室检查				
SCr	1.07(1.06~1.07)	<0.001	1.04(1.02~1.07)	0.001
eGFR	0.95(0.95~0.96)	<0.001		
NGAL	1.02(1.02~1.02)	<0.001	1.02(1.01~1.02)	<0.001
Hb	0.98(0.97~0.99)	<0.001	0.98(0.96~1.00)	<0.001
白蛋白	0.91(0.89~0.94)	<0.001		
血尿酸	1.01(1.01~1.02)	<0.001	1.01(1.00~1.02)	0.035
术中资料				
手术时间	1.00(1.00~1.01)	<0.001		
CPB 时间	1.02(1.01~1.02)	0.002		
红细胞	1.56(1.36~1.79)	<0.001	1.97(1.42~2.73)	0.001
术后 24 h 资料				
APACHE- II	1.34(1.28~1.40)	<0.001		
VISmax	1.34(1.29~1.38)	<0.001	1.30(1.24~1.37)	<0.001
MAP	0.94(0.92~0.96)	<0.001		
CVP	1.14(1.09~1.19)	<0.001		
血乳酸	2.11(1.87~2.38)	<0.001	1.88(1.56~2.27)	<0.001
液体平衡	1.00(1.00~1.00)	<0.001		

注: BMI: 体质指数; SCr: 血肌酐; eGFR: 估算肾小球滤过率; NGAL: 血清中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白; Hb: 血红蛋白; CPB: 体外循环; APACHE II 评分: 急性生理与慢性健康评分; MAP: 平均动脉压; CVP: 中心静脉压

表 3 CSA-AKI 患者临床预后分析

指标	全部患者(n=2 041)	非 AKI 组(n=1 644)	AKI 组(n=397)	T/Z/ χ^2 值	P 值
MODS [n(%)]	43(2.1)	4(0.2)	39(9.8)	142.31	<0.001
CRRT [n(%)]	41(2.0)	0(0)	41(10.3)	186.22	<0.001
机械通气时间(d)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,2)	-23.14	<0.001
ICU 滞留时间(d)	1(1,2)	1(1,2)	3(2,6)	-19.15	<0.001
住院时间(d)	17.49±6.69	16.48±5.05	21.71±10.14	9.97	<0.001
住院病死率 [n(%)]	36(1.8)	9(0.5)	27(6.8)	12.44	0.007
ICU 病死率 [n(%)]	21(1.0)	5(0.3)	16(4.0)	8.29	0.028

注: MODS: 多器官功能障碍综合征; CRRT: 连续性肾脏替代治疗

3 讨论

AKI 是指肾功能在短时间内(48 h)急剧下降,SCr 升高绝对值超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$,或超过基线值的 50%,或者尿量减少 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 超过 6 h^[8]。心脏术后 CSA-AKI 可影响术后患者康复、延长 ICU 滞留和住院时间、加重患者经济负担以及严重影响患者临床预后^[1,9],而且在 CSA-AKI 患者中,小部分患者能在短期内恢复正常肾脏功能,但是多数患者最后发展成慢性肾脏病,而且这类患者的肾脏远期临床预后较差^[1,8,10]。

不同研究得出的 CSA-AKI 发病率结果并不相同,在 20%~70% 不等^[1],考虑可能与研究人群、手术类型、手术过程等多种因素有关。本研究 CSA-AKI 患者采用 2012 年 KDIGO 诊断标准,结果显示心脏术后 CSA-AKI 发病率为 19.5%,此结果相比其他研究数据偏低^[11],可能与本研究排除了术前存在慢性肾功能不全、肾脏切除等手术病史、术前存在 AKI 和术后 24 h 内死亡等研究对象有关,减少了可能出现术后 AKI 的一些高危人群。本研究对可能导致 CSA-AKI 的人口学特征、术前、术中以及术后多种变量进行初步筛查,然后将具有统计学差异的变量进一步纳入多因素逻辑回归分析,结果显示心脏术后 CSA-AKI 的危险因素包括术前 SCr、Hb、NGAL 和血尿酸,术中红细胞输注量,术后 24 h 内血乳酸水平和 VISmax。

CSA-AKI 的病理生理机制包括血流动力学紊乱、炎症及氧化应激反应、肾脏缺血/再灌注损伤、肾毒性药物应用以及肾损伤相关基因等方面^[1,8,12]。本研究中的七个 CSA-AKI 危险因素的可能机制如下:①术前因素:第一,SCr 作为评估肾功能的一个指标在临床上被广泛使用,术前 SCr 升高表明术前基础肾功能低下导致 CSA-AKI 的风险增加,然而单纯用 SCr 来预测 CSA-AKI 可能存在滞后性等缺点。第二,Hb 是携氧的重要载体,在维持肾脏正常的生理功能上有着重要作用,对于术前 Hb 降低的患者,其有效循环的携氧量降低,会导致手术过程中肾脏处于一种低灌注状态,加重肾脏缺血缺氧进而导致肾损伤^[13];第三,在肾脏缺血或肾毒性损害时 NGAL 显著上调,有研究表明 NGAL 可作为 CSA-AKI 早期预测指标之一^[14];最后,术前高尿酸血症与 CSA-AKI 相关。人体中的尿酸主要以可溶性尿酸和尿酸盐结晶两种形式存在,当血尿酸明显升高时($>360 \mu\text{mol/L}$)尿酸盐结晶析出,可沉积在肾组织中诱发肾小管间质炎症和纤维化,进而导致肾损伤^[15]。②术

中因素:输注血制品过多可能会引起炎症和氧化应激反应,进而导致肾脏损害,因此尽量提高手术操作质量以减少术中输血量,这样可能降低 CSA-AKI 的发病率。③术后因素:第一,血乳酸升高提示外周组织有效灌注不足。心脏大血管外科术后患者心功能下降导致肾脏灌注不足,进而引起肾脏缺血缺氧损伤^[1,8];另外,术中应用 CPB 时,提供的无搏动性血流可导致溶质运输与耗氧量增加,打破氧供与氧耗的平衡关系,并引起肾脏皮髓质交界处缺血,进而导致肾功能损伤^[12]。第二,VIS 是通过血管活性药物和正性肌力药物的加权总和计算得出的^[4-5],由于心血管外科手术中的多种因素会导致患者心功能下降、血容量不足以及血管阻力改变,围手术期经常需要使用血管活性药物和正性肌力药物改善心脏功能、调节血管舒缩状态以及维持血压稳定,但这种状态也导致肾血管阻力增加和肾脏血供减少,进而引起肾功能损害^[1,8],所以 VIS 与 CSA-AKI 具有相关性,特别是术后 24 h 内的 VISmax。

本研究存在以下局限性。首先,这是一项单中心回顾性观察性研究,可能存在一定选择偏倚。其次,本研究数据不够完整,缺少术中 VIS、血乳酸、术后出血或术后感染等可能与 CSA-AKI 相关的变量。最后,本研究缺乏有关 CSA-AKI 患者长期预后(例如 1 年病死率)和生存分析的相关信息,后期需要更多前瞻性研究来进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:感谢南京市第一医院重症医学科及心外科对本研究做出的贡献,感谢南京市第一医院重症医学科穆心苇教授和沈骁博士对本研究给予的帮助。

参考文献:

- [1] Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, *et al*. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: the 20th international consensus conference of the ADQI (acute disease quality initiative) group[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e008834.
- [2] Yuan SM. Acute kidney injury after cardiac surgery: risk factors and novel biomarkers[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(3): 352-360.
- [3] Kellum JA, Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 204.
- [4] Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, *et al*. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *J Anesth*, 2018, 32(2): 167-173.

(转第 43 页)