

全弓置换术后并发急性肾功能损伤患者住院死亡危险因素分析

吴路加^{1,2}, 童光¹, 罗林¹, 马涛¹, 王晓武¹, 张卫达^{1,2*}

¹广州军区广州总医院心脏外科, 广东 广州 510010; ²南方医科大学研究生院, 广东 广州 510515

[摘要] **目的:**分析全弓置换术后并发急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)患者的住院期间死亡危险因素,为患者住院期间治疗提供参考。**方法:**回顾性分析2007年3月—2017年3月广州军区广州总医院行全弓置换的258例患者中术后并发AKI的123例患者,其中术后住院期间死亡23例,将其纳入死亡组,余100例患者均顺利出院,纳入存活组,分析其术前、术中、术后资料,将单因素分析有意义结果纳入多因素COX回归分析,将患者根据AKI分级行Kaplan-Meier曲线分析。**结果:**生存患者平均住院时间为37.89 d,多因素分析结果得术前肌酐(HR=1.013)、糖尿病(HR=4.291)、二次开胸(HR=4.412)、术后低氧血症(HR=5.634)为全弓置换术后AKI患者死亡的独立危险因素,差异有统计学意义。Kaplan-Meier曲线分析得AKI 3级患者相较于AKI 1级病死率明显升高($P < 0.05$)。**结论:**术前肌酐、糖尿病、二次开胸、术后低氧血症为全弓置换并发AKI患者术后死亡的独立危险因素,且AKI 3级患者死亡风险更高。

[关键词] 全弓置换;肾功能损伤;住院死亡;危险因素

[中图分类号] R692.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)04-500-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180415

Risk factors of hospital death in patients with acute kidney injury after total arch replacement

Wu Lujia^{1,2}, Tong Guang¹, Luo Lin¹, Ma Tao¹, Wang Xiaowu¹, Zhang Weida^{1,2*}

¹Department of Cardiovascular Surgery, Guangzhou Military Hospital, Guangzhou 510515; ²Graduate School, Southern Medical University, Guangzhou 510010, China

[Abstract] **Objective:** To analyze risk factors of hospital death in patients with postoperative acute kidney injury (AKI) after total arch replacement and to provide a reference for the treatment of patients during hospitalization. **Methods:** We retrospectively analyzed 123 patients whom underwent total arch replacement and had postoperative AKI in the Guangzhou Military Hospital from March 2007 to March 2017. Among them, 23 patients died during hospitalization and were included in the death group, and the remaining 100 patients were discharged smoothly and were included in the survival group. Preoperative, intraoperative and postoperative data were analyzed. After univariate analysis, the risk factors were analyzed by COX regression analysis. According to the AKI classification, the survival rate was analyzed by Kaplan-Meier curves. **Results:** The average length of hospital stay was 37.89 days. The COX regression analysis showed that preoperative creatinine (HR value: 1.013), diabetes mellitus (HR value: 4.291), re-operation for bleeding (HR value: 4.412), postoperative hypoxemia (HR value: 5.634) were independent risk factors of hospital death in patients with postoperative AKI after total arch replacement, the difference was statistically significant. Kaplan-Meier curve showed that AKI 3 patients had a significant increase in mortality in comparing with AKI 1 patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Preoperative creatinine, diabetes mellitus, re-operation for bleeding, and postoperative hypoxemia are independent risk factors for hospital death in patients with AKI after total arch replacement, and the risk of death is higher in AKI 3 patients.

[Key words] total arch replacement; acute kidney injury; hospital death; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(04):500-504]

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81500183, 81500298);总后勤部临床高新技术重大专项(2010gxjs031);广东省自然科学基金(2014A030310473)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xzwkzx@163.com

主动脉夹层作为心脏外科领域最为凶险的疾病之一,因其发病位置较为特殊以及手术操作难度较大,一直以来有着较高的病死率^[1]。急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)作为I型主动脉夹层手术后较为常见的并发症,发生率为18%~55%,要远远高于心脏外科其他手术,且较多研究都已证实,术后并发AKI的患者病死率要明显高于非AKI患者^[2-3]。主动脉夹层术后肾功能损伤发生率高,且发生肾功能损伤后严重影响患者的预后及生存质量,在经济和心理上都给患者及家属带来了沉重的负担。由此可见,明确AKI患者死亡的危险因素变得尤为重要,采取合理的干预措施也可能改善患者预后及生存率,本研究旨在分析全弓置换术后并发AKI的死亡风险因素,为临床治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析广州军区广州总医院心脏外科中心2007年3月—2017年3月行全弓置换患者258例,术后采用在2007年由Acute Kidney Injury Network(AKIN)制定的分级标准,诊断术后AKI患者123例,年龄(47.15 ± 8.52)岁,其中男103例,女20例,将存活患者100例纳入存活组,全因死亡患者23例纳入死亡组。

1.2 方法

1.2.1 手术方式

123例患者麻醉方式无差异,且均行全弓置换以及象鼻支架腔内植入术,术中采用中低温、双侧低流量脑灌注。肝素化后,由右腋动脉、左颈总动脉、股动脉置入动脉泵管,由右房置入双极静脉管,经右上肺静脉置入左心引流管,开始体外循环。术中优先吻合人工血管与左颈总动脉,撤除原左颈总动脉泵管,阻闭升主动脉,以HTK心肌停跳液由主动脉根部冷灌停跳,待体温降至26~28℃时分别阻闭头臂干、左锁骨下动脉,停止股动脉循环,开始双侧低流量脑灌注。于头臂干开口远端离断主动脉弓,置入象鼻支架,开口与主动脉壁吻合。取人工血管行升主动脉重建,远端与主动脉弓吻合,恢复股动脉流量。此时,在心脏跳动下分别行分叉血管与头臂干、左锁骨下动脉吻合。其中同期行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting)者采用大隐静脉桥分别行病变血管及无名动脉端侧吻合,主动脉瓣关闭不全行Bentall术者将带瓣管道吻合于主动脉瓣环处,并分别移植冠脉开口,为减少

出血风险,Bentall手术患者均同期行主动脉根部-右房分流术;即以自体心包补片沿人工血管分叉及原主动脉外壁组织,包绕于带瓣管道外,并开口连于右心耳处。

1.2.2 术后监护

术后进入监护室,予呼吸机辅助呼吸及心电图监测,有创血压及中心静脉压监测。肾功能损伤严重行连续肾脏替代治疗者采用低分子肝素抗凝,维持激活全血凝固时间(ACT)值<180 s,置换液由本院提供。

1.2.3 观察指标

观察并记录患者年龄、性别、体重指数(BMI)、左心室射血分数、合并疾病、同期行冠脉或瓣膜手术情况、是否急诊手术及术前肌酐值;术中体外循环时间、低流量时间、手术时间、二次手术情况;术后永久性神经功能损伤(permanent neurological dysfunction, PND)发生率、肝功能损伤发生率、肾脏替代治疗发生率、低氧血症根据氧合指数(动脉血氧分压/吸入氧浓度, PaO₂/FiO₂)<200 mmHg定义。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件进行统计处理,结果中计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验和Fisher确切概率检验,单因素分析结果 $P < 0.2$ 的指标纳入多因素COX回归分析,采用Kaplan-Meier曲线行生存分析并Log-rank检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前情况及术后转归

本研究123例患者中,死亡患者23例,病死率为18.7%,其中术后低心排综合征2例,多脏器功能衰竭17例,感染性休克4例。123例中肾脏替代治疗患者46例,死亡12例,长期肾脏替代治疗患者5例,生存患者平均住院日为37.89 d,死亡组术前肌酐、器官灌注不良发生率、合并冠状动脉旁路移植术、急诊手术率要高于存活组,且差异有统计学意义,两组患者术前一般资料比较见表1。

2.2 两组患者术中资料比较

死亡组在体外循环时间、主动脉阻闭时间比较中虽不同程度高于存活组,但差异无统计学意义,在低流量脑灌注时间比较中死亡组要高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.3 两组患者术后资料比较

死亡组二次开胸6例,存活组6例,分别占

表1 两组全弓置换患者术前资料比较

Table 1 Preoperative data comparison of two groups of total arch replacement patients

项目	死亡组	存活组	P值
年龄(岁)	48.22 ± 10.23	46.91 ± 8.12	0.509
性别(男/女, n)	19/4	84/16	1.000 ^a
BMI(kg/m ²)	24.90 ± 2.81	25.24 ± 3.10	0.368
吸烟(n)	11	48	0.988
糖尿病(n)	3	5	0.169
高血压(n)	13	47	0.410
马凡综合征(n)	2	8	1.000 ^a
LVEF(%)	60.04 ± 7.16	61.99 ± 6.54	0.208
冠脉累及(n)	5	8	0.067 ^a
瓣膜累及(n)	5	11	0.178 ^a
器官灌注不良(n)	12	23	0.005
急诊手术(n)	7	13	0.058 ^a
术前肌酐(μmol/L)	155.39 ± 34.68	123.14 ± 32.96	<0.001

LVEF:左心室射血分数;a:采用Fisher确切概率法。

表2 两组全弓置换患者术中资料比较

Table 2 Intraoperative data comparison of two groups of total arch replacement patients

项目	死亡组	存活组	P值
体外循环时间(min)	250.13 ± 35.92	235.66 ± 27.09	0.356
主动脉阻断时间(min)	137.13 ± 29.61	126.76 ± 22.30	0.224
低流量脑灌注时间(min)	32.69 ± 8.28	29.05 ± 7.18	0.035
体温(℃)	25.43 ± 0.95	25.45 ± 0.90	0.943
手术时间(min)	437.30 ± 42.49	421.70 ± 35.58	0.012
红细胞输注>10 U(n)	7	39	0.444

表3 两组全弓置换患者术后资料比较

Table 3 Postoperative data comparison of two groups of total arch replacement patients

项目	死亡组	存活组	P值
二次开胸(n)	6	6	0.010 ^a
APACHE II评分(n)	27.22 ± 4.99	23.44 ± 5.32	0.002
术后低氧血症(n)	19	41	<0.001
术后肝功能不全(n)	12	13	<0.001 ^a
术后峰值白细胞(×10 ⁹ 个/L)	1.95 ± 0.46	2.00 ± 0.44	0.613
PND(n)	7	6	0.003 ^a
气管切开(n)	2	5	0.614 ^a
肾脏替代治疗(n)	12	34	0.151
ECMO(n)	1	0	0.187 ^a

APACHE II:急性生理与慢性健康评分;PND:永久性神经功能损伤;ECMO:体外膜肺氧和;a:采用Fisher确切概率法。

显升高,差异有统计学意义($P=0.025$),AKI 2与AKI 1($P=0.100$)、AKI 2与AKI 3相比($P=0.318$),差异无统计学意义,Kaplan-Meier曲线见图1。

26.1%和6.0%。死亡组中1例因术后心功能不全行体外膜肺氧和,应用7 d后家属放弃治疗,APACHE II评分比较中存活组要低于死亡组,术后肝功能不全、术后低氧血症发生率、PND发生率上存活组均要低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$),术后资料比较见表3。

2.5 多因素COX回归分析

将单因素分析结果 $P < 0.20$ 的项目纳入多因素COX回归分析,得出术后低氧血症、术前肌酐、糖尿病、二次开胸为全弓置换术后并发AKI患者死亡的独立危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

2.6 不同AKI分级Kaplan-Meier曲线分析

根据AKIN标准将所有AKI患者肾损伤进行分级并绘制不同等级AKI患者的生存曲线,其中根据Log-rank检验得AKI 3级与AKI 1级相比死亡率明

3 讨论

在主动脉夹层术后,并发AKI患者的1年内死亡率是未发生AKI患者的2.55倍^[3],本中心全弓置换手术采用右腋动脉、左颈总动脉、股动脉泵管,中低温双侧脑灌注手段,维持直肠温度在26~28℃,有研究表明,相较于深低温及浅低温,中低温灌注手段在提供充分脑保护的同时,对于肾功能的影响最小^[4]。

本研究中术后AKI的发生率为47.7%,AKI患者的死亡率为18.7%,而非AKI患者死亡率为8.1%,AKI患者死亡率要明显高于非AKI患者,明确其死亡相关风险因素可以为AKI患者的治疗提供参考。两组患者中,死亡组中合并冠脉疾病患者占21.7%,存活组中占8%,器官灌注不良死亡组占52.2%,存活组占23%,器官灌注不良包括肢体、冠脉、脏器灌注不良^[5],其中冠脉灌注不良更是因为术前诊断困难及容易导致其他脏器功能不全有着相当高的死

表4 多因素COX回归分析

Table 4 Multivariate COX regression analysis

项目	偏回归系数	标准误	卡方值	HR值	95%CI	P值
术后低氧血症	1.729	0.461	14.091	5.634	2.284~13.893	<0.001
术前肌酐	0.013	0.005	6.474	1.013	1.003~1.023	0.011
糖尿病	1.456	0.704	4.276	4.291	1.079~17.063	0.039
二次开胸	1.484	0.524	8.016	4.412	1.579~12.327	0.005

HR值:风险比;95%CI:95%置信区间。

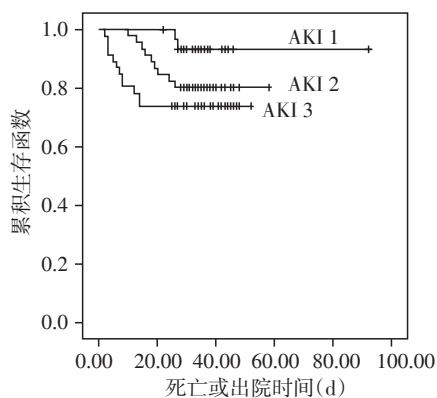


图1 不同AKI分级生存曲线分析

Figure 1 Analysis of different AKI classification survival curves

亡率^[6]。急诊手术和术后AKI相互促进,导致了术后早期死亡,需要急诊手术的患者多因术前主动脉瓣累及、大量心包积液或是冠脉缺血导致心脏收缩功能下降,这都加速了肾功能损伤的恶化,而对于术后并发AKI的患者,由于术前并发症严重、手术打击大,及时积极行肾脏替代治疗,仍然无法扭转脏器的损伤^[7]。

体外循环时间、主动脉阻闭时间以及手术时间均在死亡组中有不同程度的延长,但在多因素回归分析中均作为独立危险因素存在。先前已有研究证实,术前肌酐>200 μmol/L是主动脉夹层患者死亡的独立危险因素^[8],此外有相当证据表明术前肌酐高水平是术后肾脏替代治疗的高危因素^[9],术前即存在一定程度的肾功能损伤,在经历低温低流量体外循环手术的打击之后,炎性因子和缺血损伤引起肾损伤进一步加重,导致了较差的预后及较高的死亡率。

由于缺血再灌注损伤及长时间体外循环导致的炎性级联反应释放促炎性因子并在肺泡中积累,从而激活中性粒细胞以及巨噬细胞并且释放毒性介质和蛋白水解酶,增加了肺血管压力和内皮细胞通透性,影响了肺泡表面活性物质功能,影响了肺复合能力,导致了低氧血症的发生^[10]。术后低氧血症

在主动脉疾病患者术后较为常见,发生率在51%^[11],由于低氧血症时间的延长,造成肺功能及多脏器功能衰竭,增加了夹层患者的死亡率。在本研究中,低氧血症的发生率为48.8%,而死亡组中更是高达82.6%。

Xu等^[12]关于长期慢性肾损伤患者的2年死亡风险回归分析中,在体外循环手术后,糖尿病为死亡独立危险因素,本研究多因素分析结果也与之相似。在心脏手术后,二次开胸止血严重影响患者生存率,Ruel等^[13]关于心脏术后二次开胸止血的研究显示,心脏手术后二次开胸死亡率要明显高于非二次开胸患者,差异有统计学意义,其认为二次开胸增加了输血风险,且血清肌酐也会升高,住院时间和伤口感染风险也随之上升,在其他条件无法改变的情况下,尽量避免二次手术也许是减少死亡率的最行之有效的途径。

全弓置换术后AKI发生率高,并发AKI患者死亡率也较高,明确其死亡危险因素可能为有效预防和及时治疗提供思路。本研究认为,术前肌酐水平、术后低氧血症、二次开胸以及糖尿病为全弓置换术后并发AKI患者死亡的独立危险因素,而面对高危患者如何开展针对性治疗,则是笔者下一步将要明确的问题。

【参考文献】

- [1] Sasabuchi Y, Kimura N, Shiotsuka J, et al. Long-term survival in patients with acute kidney injury after acute type a aortic dissection repair[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(6):2003-2009
- [2] Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, et al. Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE classification [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(2): 542-546
- [3] Tsai HS, Tsai FC, Chen YC, et al. Impact of acute kidney injury on one-year survival after surgery for aortic dissection[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(5): 1407-1412
- [4] Urbanski PP, Lenos A, Bougioukakis PA, et al. Mild-to-moderate hypothermia in aortic arch surgery using circula-

- tory arrest: a change of paradigm? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(1): 185-191
- [5] Ko T, Higashitani M, Sato A, et al. Impact of acute kidney injury on early to long-term outcomes in patients who underwent surgery for type a acute aortic dissection [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(3): 463-468
- [6] Kawahito K, Adachi H, Murata S, et al. Coronary malperfusion due to type A aortic dissection: mechanism and surgical management [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(5): 1471-1476; discussion 1476
- [7] Mori Y, Sato N, Kobayashi Y, et al. Acute kidney injury during aortic arch surgery under deep hypothermic circulatory arrest [J]. *J Anesth*, 2011, 25(6): 799-804
- [8] Schoenrath F, Laber R, Maralushaj M, et al. Survival, neurologic injury, and kidney function after surgery for acute type a aortic dissection [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(2): 100-107
- [9] Wu HB, Ma WG, Zhao HL, et al. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(4, SI): 1126-1132
- [10] Liu N, Zhang W, Ma WG, et al. Risk factors for hypoxemia following surgical repair of acute type A aortic dissection [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(2): 251-256
- [11] Nakajima T, Kawazoe K, Izumoto H, et al. Risk factors for hypoxemia after surgery for acute type A aortic dissection [J]. *Surg Today*, 2006, 36(8): 680-685
- [12] Xu JR, Zhu JM, Jiang J, et al. Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(45): e2025
- [13] Ruel M, Chan V, Boodhwani M, et al. How detrimental is reexploration for bleeding after cardiac surgery? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(3): 927-934
- [收稿日期] 2017-09-14

(上接第499页)

- [3] Yu FX, Guan KL. The hippo pathway: regulators and regulations [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(4): 355-371
- [4] Yuen HF, McCrudden CM, Huang YH, et al. TAZ expression as a prognostic indicator in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54211
- [5] Zhao D, Zhi X, Zhou Z, et al. TAZ antagonizes the WWP1-mediated KLF5 degradation and promotes breast cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1): 59-67
- [6] Xie M, Zhang L, He CS, et al. Prognostic significance of TAZ expression in resected non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(5): 799-807
- [7] Kanai F, Marignani PA, Sarbassova D, et al. TAZ: a novel transcriptional co-activator regulated by interactions with 14-3-3 and PDZ domain proteins [J]. *EMBO J*, 2000, 19(24): 6778-6791
- [8] Zhou Z, Hao Y, Liu N, et al. TAZ is a novel oncogene in non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(18): 2181-2186
- [9] Pan D. The hippo signaling pathway in development and cancer [J]. *Dev Cell*, 2010, 19(4): 491-505
- [10] Cordenonsi M, Zanconato F, Azzolin L, et al. The hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 759-772
- [11] Lai D, Ho KC, Hao Y, et al. Taxol resistance in breast cancer cells is mediated by the hippo pathway component TAZ and its downstream transcriptional targets Cyr61 and CTGF [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2728-2738
- [12] Noguchi S, Saito A, Horie M, et al. An integrative analysis of the tumorigenic role of TAZ in human non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17): 4660-4672
- [13] Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, et al. YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(3): 389-398
- [14] Reginensi A, Scott RP, Gregorieff AA, et al. Yap- and Cdc42-dependent nephrogenesis and morphogenesis during mouse kidney development [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3): e1003380
- [15] Lei QY, Zhang H, Zhao B, et al. TAZ promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition and is inhibited by the hippo pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(7): 2426-2436
- [16] Li ZW, Wang YL, Zhu YM, et al. The hippo transducer TAZ promotes epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell maintenance in oral cancer [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(6): 1091-1105
- [收稿日期] 2017-02-08