

心脏手术相关性急性肾损伤发病率及其危险因素分析

万 辛¹, 陈 鑫², 谢祥成^{1,3}, 嵇小兵¹, 曹长春^{1*}

(¹南京医科大学附属南京医院肾内科,²胸心血管外科, 江苏 南京 210006;³杭州市第一人民医院肾内科, 浙江 杭州 310000)

[摘要] 目的:应用 KDIGO 标准,评估心脏手术相关性急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)的发病率及其相关危险因素。方法:回顾性分析南京医科大学附属南京医院 2009 年 1 月—2011 年 12 月在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下进行心脏手术的 1 575 例患者的临床特征。采用单因素和多因素 logistic 回归分析 CSA-AKI 发生的影响因素。多元 Cox 比例风险模型评估 CSA-AKI 对 ICU 期间病死率和住院期间病死率的影响。结果:1 575 例患者中,534 例(34%)发生 CSA-AKI,22 例(1.4%)患者需要肾替代治疗,住院总病死率为 1.3%(20/1 575)。CSA-AKI 的独立危险因素为机械通气时间($P < 0.001$)、CPB 时间 ≥ 100 min($P < 0.01$)、输注红细胞($P < 0.001$)、术后 3 d 内体温超过 38°C($P < 0.05$)等,而使用乌司他丁与 CSA-AKI 低发生率相关($P < 0.01$)。Cox 比例风险模型结果显示 AKI 住院期间死亡风险是非 AKI 患者的 2.26 倍($P < 0.05$),而需要肾脏替代治疗患者其死亡风险是非肾脏替代患者的 18.65 倍($P < 0.001$)。结论:CSA-AKI 的发生与机械通气时间、输注红细胞以及术后 3 d 内体温超过 38°C 等密切相关。乌司他丁的使用与 CSA-AKI 低发病率有关。CSA-AKI 与住院期间死亡风险显著相关,尤其是接受肾替代治疗的患者。

[关键词] 心脏手术相关的急性肾损伤;发病率;危险因素

[中图分类号] R692

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1746-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20151217

Incidence and risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury

Wan Xin¹, Chen Xin², Xie Xiangcheng^{1,3}, Ji Xiaobing¹, Cao Changchun^{1*}

(¹Department of Nephrology, ²Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Nanjing First Hospital, NJMU, Nanjing 210006; ³Department of Nephrology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the incidence and related risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CAS-AKI). **Methods:** A retrospective analysis of 1 575 patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) between January 2009 and December 2011 in Nanjing First Hospital, was recruited. Univariate and multiple logistic regression models were employed for determining the association between the development of CSA-AKI and risk factors. Multiple Cox-proportional hazards modeling was used to evaluate the impact of CSA-AKI on the mortality of ICU and hospital length of stay. **Results:** Among this cohort, of 1 575 patients, 534 (34%) occurred AKI. A total of 22 (1.4%) patients required renal replacement therapy. The overall in-hospital mortality rate was 1.3% (20 of 1575). Logistic regression analysis showed that mechanical ventilation duration ($P < 0.001$) CPB duration of ≥ 100 min ($P < 0.01$) erythrocytes transfusion ($P < 0.001$) and postoperative body temperature greater than 38°C within 3 days ($P < 0.05$) were found to be independent risk factors of CSA-AKI, while ulinastatin use was associated with lower incidence for CSA-AKI ($P < 0.05$). CSA-AKI was significantly related to high in-hospital mortality ($P < 0.05$) especially in patients requiring RRT ($P < 0.001$). **Conclusion:** The incidence of CSA-AKI in patients from this cohort was 34%. Mechanical ventilation duration, erythrocytes transfusion and postoperative body temperature greater than 38°C within 3 days were independent risk factors of CSA-AKI. Ulinastatin was associated with lower incidence of CSA-AKI.

[Key words] cardiac surgery-associated acute kidney injury; incidence; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(12): 1746-1749]

[基金项目] 江苏省临床医学科技专项资助(BL2014015);南京市科技发展计划(201405031)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: caochangchun@njmu.edu.cn

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种涉及多学科的临床常见危重病症,心脏手术相关原因是导致 AKI 最为重要的病因。研究显示心脏手术后即使轻度血清肌酐水平上升^[1],都与慢性肾脏病的进展和高病死率相关。心脏手术相关性急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)是心脏手术患者常见而严重的并发症。2012 年 3 月, KDIGO 指南融合了先前的 RIFLE 和 AKIN 标准确立了最新的 AKI 诊断标准^[2],把肾功能受损的诊断提前,利于早期救治。本研究的目的是根据 KDIGO 标准,评估我国患者 CSA-AKI 的发病率及危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2009 年 1 月—2011 年 12 月在南京医科大学附属南京医院进行体外循环(CPB)下心脏手术并且术后入住重症监护病房的 18 岁或以上患者。术前血清肌酐(serum creatinine, Scr)值基线被定义为在手术前 7 d 内检测到的最近的 Scr 值。排除标准为需要肾脏替代治疗终末期肾脏病。根据 2012 年 KDIGO 标准,符合以下之一者即可诊断为 AKI: 48 h 内 Scr 水平升高 ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$)或超过基础值的 1.5 倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在 7 d 之内;或持续 6 h 尿量 < 0.5 mL/(kg·h)。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

人口学资料(如年龄、性别等)和术中、术后相关指标(如 Scr、机械通气时间、CPB 时间等)均从电子病历数据库中收集。每天记录 Scr 直到术后第 7 天。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 软件分析,连续变量符合正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量以百分率表示。非配对 *t* 检验用于比较两组平均数,卡方检验用于两组间率的比较, Mann-Whitney U 检验比较中位数。单因素 Logistic 回归分析评估有关的潜在 CSA-AKI 危险因素。通过单因素分析确定所有潜在的协变量 ($P < 0.05$) 进入最后的模型。多元回归 Logistic 向后逐步法确定 CSA-AKI 危险因素或保护因素(CSA-AKI 与非 CSA-AKI)。协变量有效接受和去除分别定为 0.05 和 0.1。数据被列为比值比(OR)与 95% 置信区间(CI)。AKI 患者的肾脏替代治疗对 ICU 期间病死率和住院期间的影响需要采用多元 Cox 比例风险模型评估。数据被表示为风险比(HR)

95%、CI 和 *P* 值。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CSA-AKI 的发病率

1 575 例患者符合纳入标准进入最后的分析。术后 534 例发生 CSA-AKI,发病率为 34%。

2.2 患者的特征

心脏手术平均年龄为(55.0 ± 14.0)岁,男性占 51%。通过对 534 例发生 CSA-AKI 的患者与 1 041 例未发生 CSA-AKI 的患者临床指标的比较,结果显示发生 CSA-AKI 的患者中男性、老年、有较高体重指数(body mass index, BMI) ($P < 0.01$)、有高血压病史 ($P < 0.001$)、糖尿病病史 ($P < 0.05$),特别是使用胰岛素的糖尿病患者 ($P < 0.001$) 比例均较高。发生 CSA-AKI 的患者 Scr 水平较高 ($P < 0.001$),射血分数较低 ($P < 0.01$),体外循环时间较长 ($P < 0.001$),机械通气时间较长 ($P < 0.001$),主动脉阻断时间延长 ($P < 0.001$),术中输入更多的红细胞单位 ($P < 0.001$),在 CPB 过程中鼻咽温度较低 ($P < 0.001$),乳酸水平较高 ($P < 0.001$),术后 3 d 体温 $> 38^\circ\text{C}$ ($P < 0.01$)及术中未应用乌司他丁 ($P < 0.05$)。

22 例(1.4%)患者需要肾替代治疗(renal replace therapy, RRT),住院总病死率为 1.3%(20/1 575)。与未发生 CSA-AKI 的患者相比, CSA-AKI 患者有较高的住院病死率 ($P < 0.001$) 和更长的住院时间 ($P < 0.001$)。

2.3 CSA-AKI 的相关危险因素

单因素分析结果显示,下列变量与 CSA-AKI 的发生相关:年龄 ≥ 65 岁 ($P < 0.01$),男性 ($P < 0.001$),高 BMI ($P < 0.001$),高血压史 ($P < 0.001$),糖尿病史 ($P < 0.01$),尤其是使用胰岛素的糖尿病患者 ($P < 0.001$), Scr > 88.4 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.001$),体外循环时间 ≥ 100 min ($P < 0.001$),主动脉阻断时间 ≥ 60 min ($P < 0.01$),在手术过程中输红细胞 ($P < 0.001$),最低流量 CPB 过程中鼻咽温度 ($P < 0.001$),机械通气时间 ≥ 9 h ($P < 0.001$),乳酸 ≥ 2 mmol/L ($P < 0.05$),手术后 3 d 内体温 $> 38^\circ\text{C}$ ($P < 0.01$)。手术期间使用乌司他丁与 CSA-AKI 的发生负相关 ($P < 0.01$, 表 1)。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,被发现在单因素分析中有统计学意义的变量因素都纳入 CSA-AKI 的决定因素。CSA-AKI 独立危险因素包括:男性 ($P < 0.001$),高 BMI ($P < 0.01$),高血压 ($P < 0.001$),胰岛素控制糖尿病 ($P < 0.05$),红细胞输注 ($P < 0.001$),CPB 时间 ≥ 100 min ($P < 0.01$),机械通

表1 CSA-AKI 危险因素的单因素分析
Table 1 Univariate analysis for determinants of acute kidney injury

变量	OR	95%CI	P 值
年龄(≥65岁 vs. <65岁)	1.35	1.15~1.65	0.001
男性	1.56	1.33~1.85	<0.001
BMI	1.36	1.19~1.56	<0.001
基线			
高血压病史	1.98	1.66~2.36	<0.001
糖尿病病史	1.48	1.15~1.98	0.004
胰岛素控制的糖尿病	1.76	1.29~2.46	<0.001
慢性阻塞性肺疾病	1.42	0.08~2.55	0.225
急性心肌梗死	1.13	0.72~1.75	0.644
慢性肾疾病	1.33	0.76~2.54	0.310
脑血管疾病	1.34	0.94~1.96	0.105
冠脉动脉造影	1.07	0.89~1.24	0.496
射血分数(≥35% vs. <35%)	1.88	0.99~3.54	0.055
Scr (>88.4 μmol/L)	3.45	1.94~6.14	<0.001
他汀类药物	1.09	0.92~1.32	0.359
磷酸肌酸	1.15	0.87~1.53	0.374
术中			
体外循环时间(≥100 min vs. <100 min)	1.64	1.39~1.96	<0.001
大动脉夹闭时间(≥60 min vs. <60 min)	1.32	1.09~1.58	0.004
平均动脉压(≤60 mmHg vs. >60 mmHg)	1.18	0.98~1.46	0.106
红细胞输注(U)	1.01	1.08~1.13	<0.001
需要心脏复律	0.85	0.74~1.01	0.053
甘露醇	0.19	0.02~1.85	0.154
乌司他汀	0.73	0.55~0.89	0.001
羟乙基淀粉	0.98	0.77~1.26	0.835
最低流量 CPB 过程中鼻咽温度	1.68	1.39~1.96	<0.001
血细胞比容(≤20 min vs.>20 min)	1.02	0.99~1.04	0.223
术后			
机械通气(≥9 h vs. <9 h)	1.88	1.56~2.24	<0.001
乳酸(≥2 mmol/L vs.<2 mmol/L)	1.19	1.02~1.42	0.033
术后3 d 内体温>38℃	1.27	1.07~1.48	0.006
非甾体类抗炎类药物应用	0.94	0.76~1.09	0.345

表2 CAS-AKI 危险因素的多变量分析
Table 2 Multivariable analysis examining covariate factors associated with AKI development

变量	比值比	95%CI	P 值
男性	1.42	1.16~1.72	<0.001
BMI	1.27	1.12~1.49	0.001
高血压病史	1.49	1.22~1.85	<0.001
胰岛素控制的糖尿病	1.55	1.05~2.29	0.026
肌酐(>88.4 μmol/L)	1.86	0.95~3.73	0.077
最低流量 CPB 过程中鼻咽温度(℃)	1.23	0.98~1.58	0.096
红细胞输注(U)	1.07	1.06~1.12	<0.001
体外循环时间(≥100 min)	1.32	1.08~1.64	0.008
机械通气(≥9 h)	1.45	1.19~1.77	<0.001
使用乌司他汀	0.69	0.55~0.89	0.005
术后3 d 内体温>38℃	1.24	1.02~1.50	0.037

气时间≥9 h($P < 0.001$), 手术后3 d 内体温>38℃ ($P < 0.05$)。值得注意的是, 调整年龄、性别、BMI、高血压、胰岛素控制糖尿病、输血、体外循环时间、机械通气时间后, 乌司他汀的使用有利于防止 CSA-AKI 发展($P < 0.01$, 表2)。

多变量 Cox 比例风险模型分析显示, CSA-AKI 是患者住院病死率的独立预测因子(校正前和校正后的 HR: 2.18, 95%CI 1.15~4.26, $P < 0.05$; 校正后 HR: 2.26, 95%CI 1.15~4.47, $P < 0.05$), 但未发现 CSA-AKI 是 ICU 期间病死率的独立危险因素。需要 RRT 既是 ICU 期间病死率的独立危险因素又是住院期间病死率的独立危险因素(表3)。

表3 CSA-AKI 和 RRT 对 ICU 期间和住院期间病死率的影响

Table 3 Impact of acute kidney injury (AKI) and RRT on the intensive care unit length of stay (LOS) mortality and In-hospital mortality

变量	未校正 HR (95% CI)		校正后 HR (95% CI)	
	ICU 期间	住院期间	ICU 期间	住院期间
CSA-AKI	1.27 (0.62~2.60)	2.18 (1.15~4.26)*	1.42 (0.69~2.76)	2.26 (1.15~4.47)*
RRT	5.86 (2.61~13.50)#	18.65 (8.76~40.54)#	5.76 (2.36~14.17)#	17.77 (8.66~41.46)#

校正年龄、性别后, * $P < 0.05$, # $P < 0.001$ 。

3 讨论

既往基于 AKIN 标准和 RIFLE 标准报道的 CSA-AKI 的发病率分别是 12.4%~39.0%^[3]和 18.9%~31.0%^[4]。本研究结果显示, CSA-AKI 的发病率为 34%, 需要 RRT 的治疗率是 1.4%, 病死率为 1.4%。与非 CSA-AKI 相比, CSA-AKI 病死率较高, 住院时间和 ICU 住院时间较长。

Marcus 等^[5]报道, 心脏术后 Scr 升高即使低于 26.5 μmol/L, 也与长期病死率升高相关。本研究表明, CSA-AKI 患者中 Scr 升高与短期和长期病死率增加都有密切相关; 需要 RRT 患者比不需要 RRT 患者的死亡风险明显增高。

本研究表明, CSA-AKI 患者的基本特点是男性、老年、较高的 BMI, 使用胰岛素控制的糖尿病和高血压病病史。这与 Rosner 等^[6]研究不尽一致, 但与其他基于中国人口的研究一致^[7]。本文推测这样的差异可能与人种不同有关。

文献报道, CSA-AKI 发生与输血、CPB 时间和机械通气时间相关, 其中术中输血与 CSA-AKI 独立相关, 在 CSA-AKI 的发生起着重要作用^[8-9]。本研究

也得出类似的结果,在手术过程中输 1 个单位的红细胞,AKI 的发生风险会增加 1.078 倍,CPB 时间超过 100 min 与 CSA-AKI 的发生显著相关,机械通气时间超过 9 h 与 CSA-AKI 的发生显著相关。

以往关注的重点是 CPB 灌注温度以及复温过程,而忽视对术后发展的评估^[6]。本研究提示,术后发热发生率为 38.5%,是 CSA-AKI 的独立危险因素。体温是生命的基本体征之一,高温和低温都会导致新陈代谢的失衡。术后早期发热是一种全身炎症反应,很少由感染引起。炎症反应在术后 AKI 的发生中起着重要作用。因此,认为术后发热应妥善管理,以减少 CSA-AKI 发生的风险。

迄今为止,尚未发现可以预防或减少 CSA-AKI 发生风险的药物。本研究结果显示,他汀类药物和磷酸肌酸在降低 AKI 风险方面无明显保护作用,在 CPB 期间乌司他丁的使用可以使 CSA-AKI 发生风险减少约 30%,从而发挥重要保护作用。乌司他丁是一种强大的蛋白酶抑制剂,它从人的尿液中提取,已被证明具有抗炎作用,对重要脏器如肺、肝脏和肾脏起保护作用,Nakanishi 等^[10]在一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究中发现术前乌司他丁应用在 CABG 后能抑制 IL-6 和 IL-8 的升高。

综上所述,本研究结果显示,根据最新 KDIGO 标准,CSA-AKI 发生率高,与较长的住院时间、ICU 住院时间和病死率呈正相关。机械通气时间、在手术过程中输红细胞及术后 3 d 内发热等被发现是 CSA-AKI 发生的独立危险因素。因此,有效和适当地管理这些可改变的危险因素可以降低患者 CSA-AKI 发生的风险。药物的肾保护策略仍具有挑战性,乌司他丁的使用在 CSA-AKI 发生中起保护作用。但是,本研究有一定的局限性。首先,本研究是一个回顾性单中心的研究,容易产生偏倚;其次,由于缺乏尿量的统计资料,AKI 的诊断标准只参照了 Scr 水平。因此,需要进一步的前瞻性随机对照试验来进一步研究。

[参考文献]

- [1] Elmistekawy E, McDonald B, Hudson C, et al. Clinical impact of mild acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(3): 815-822
- [2] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31
- [3] Brown JR, Kramer RS, Coca SG, et al. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(4): 1142-1148
- [4] Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Clinical accuracy of RIFLE and acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R16
- [5] Liotta M, Olsson D, Sartipy U, et al. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(1): 70-75
- [6] Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(1): 19-32
- [7] Che M, Li Y, Liang X, et al. Prevalence of acute kidney injury following cardiac surgery and related risk factors in Chinese patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117(4): c305-c311
- [8] Ng RR, Chew ST, Liu W, et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery in an Asian population[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(4): 1356-1361
- [9] Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2): 283-293
- [10] Nakanishi K, Takeda S, Sakamoto A, et al. Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic instability and pulmonary dysfunction[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5): 1351-1357

[收稿日期] 2015-07-29