

体外循环及非体外循环对冠状动脉移植术后急性肾损伤的影响

孙 晴, 万 辛, 谢祥成, 戴 春, 孙 冬, 曹长春*

(南京医科大学附属南京医院肾内科, 江苏 南京 210006)

[摘要] 目的: 应用倾向性评分匹配方法探讨体外循环及非体外循环两种冠状动脉旁路移植术式对术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的影响。方法: 收集 2008 年 1 月—2012 年 12 月在南京医科大学附属南京医院心脏外科进行体外循环下及非体外循环下行冠状动脉旁路移植术患者资料, 应用倾向性评分匹配方法分析两组患者术后 AKI 的发生率及其影响因素。采用多因素 Logistic 回归分析影响术后 AKI 发生的危险因素。结果: 共有 770 例冠状动脉旁路移植术患者符合纳入标准, 根据手术方式分为体外循环组 568 例, 非体外循环组 202 例。在倾向性评分匹配之前, 体外循环组与非体外循环组各变量间(如射血分数、机械通气时间)差异均存在统计学意义。通过使用倾向性评分匹配方法, 202 例体外循环组和 202 例非体外循环组配对成功, 体外循环组和非体外循环组各变量差异无统计学意义。倾向性评分匹配后的队列分析显示, 体外循环组发生 AKI 72 例(占 35.64%), 非体外循环组发生 AKI 46 例(占 22.77%), 两组差异有统计学意义($\chi^2=8.092, P=0.004$); 非体外循环组住院时间较体外循环组短, 差异有统计学意义($\chi^2=2.757, P<0.05$); 体外循环和非体外循环组病死率差异无统计学意义($\chi^2=0, P=1.000$); 两组患者肾脏替代的发生率差异无统计学意义。结论: 非体外循环手术方式可降低术后 AKI 的发生率。

[关键词] 心肺转流术; 冠状动脉旁路移植术; 非体外循环; 急性肾损伤

[中图分类号] R692.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)06-733-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170616

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是心脏外科术后常见的严重并发症, 根据所使用的定义不同, 心脏手术相关的急性肾损伤(cardiac surgery associated acute kidney injury, CSA-AKI)的发生率从 8.9% 到 39% 范围不等^[1-2]。早先研究显示, 心脏手术后, 即使是血清肌酐水平的轻微升高都会引起不良预后^[3-4]。体外循环对冠状动脉旁路移植术患者 AKI 的影响目前尚存在争议, 有研究认为体外循环和非体外循环冠状动脉旁路移植术患者术后 AKI 发生比例差异无统计学意义^[5]。也有研究认为非体外循环可减少术后 AKI 的发生^[6]。此外, 由于 AKI 的治疗方法仍然有限, 因此有必要进一步阐明体外循环对 CSA-AKI 的影响, 本研究旨在通过倾向性评分匹配法比较体外循环及非体外循环冠状动脉移植术后 AKI 发生率, 从而对预防 AKI 的发生提供重要的临床决策依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2008 年 1 月—2012 年 12 月南京医科大

学附属南京医院外科恢复室收治的 3 支病变或合并左主干病变, 行冠状动脉旁路移植手术治疗的冠心病患者资料。记录患者基础情况、有无合并症、脑血管疾病、冠状动脉造影结果及入院后血肌酐水平、射血分数、输注红细胞总量、术后结局情况, 包括是否进行肾脏替代、ICU 入住时间、是否死亡等。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)制定的 AKI 分期标准, 符合以下任 1 项即可诊断为 AKI: 48 h 内肾脏功能急剧下降, 表现为血清肌酐上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$; 或血清肌酐 \geq 基础值(已知或之前 7 d 内)的 1.5 倍; 或尿量减少 [$<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$] 超过 6 h^[7]。

1.2 方法

倾向性评分匹配法是以体外循环和非体外循环为因变量, 以协变量为自变量, 建立 Logistic 模型。该模型基于以下协变量: 年龄、性别、体重指数、高血压史、糖尿病史、胰岛素控制的糖尿病、心脏手术病史、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏疾病、脑血管疾病、冠状动脉造影手术史、术前基线肌酐水平以及输注红细胞总量。根据倾向性评分匹配, 应用最近距离匹配法对组间相同或相近的个体进行配对, 创建 1:1 配对(体外循环与非体外循环者相匹配)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 和 MatchIt package in R (2.8.1

[基金项目] 国家自然科学基金(81370797); 江苏省临床医学科技专项(BL2014015)

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

版本,http://www.r-project.org/) 进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分类变量用百分比表示。两独立样本采用成组 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,两组间计数资料采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法检验。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 倾向性评分匹配前两组基线特征比较

共 770 例患者入选,男 564 例,女 206 例,根据手术方式分为体外循环组 568 例,非体外循环组 202 例,患者一般资料见表 1。

表 1 倾向性评分匹配前两组基线特征比较

项目	体外循环组($n=568$)	非体外循环组($n=202$)	统计量	P 值
年龄(岁)	64.70±8.61	65.82±8.44	1.608	0.109
男性[$n(\%)$]	421(74.12)	143(70.79)	0.842	0.359
体重指数(kg/m^2)	25.01±3.39	24.89±3.11	0.485	0.628
高血压史[$n(\%)$]	380(66.90)	139(68.81)	0.248	0.619
糖尿病史[$n(\%)$]	149(26.23)	68(66.34)	4.065	0.044
胰岛素治疗[$n(\%)$]	91(16.02)	40(19.80)	1.509	0.220
心脏手术病史[$n(\%)$]	43(7.57)	17(8.42)	0.148	0.700
慢性阻塞性肺病[$n(\%)$]	15(2.64)	7(3.47)	0.365	0.546
慢性肾脏病史[$n(\%)$]	8(1.41)	6(2.97)	2.036	0.154
脑血管疾病[$n(\%)$]	41(7.22)	13(6.44)	0.140	0.708
射血分数(%)	57.29±10.36	60.67±7.47	3.885	<0.001
肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	81.06±22.26	80.51±27.03	0.259	0.796
输注红细胞总量(U)	4.70±4.36	2.40±3.19	6.849	<0.001
机械通气时间(h)	8.94±4.67	7.90±4.21	2.920	0.004

2.2 倾向性评分匹配后两组基线特征比较

采用倾向指数法对两组数据进行匹配后,共有

202 对匹配成功。匹配后纳入模型的 13 个协变量组间分布均未发现明显统计学差异(表 2)。

表 2 两组运用倾向性评分匹配后基线特征比较

项目	体外循环组($n=202$)	非体外循环组($n=202$)	统计量	P 值
年龄(岁)	65.03±8.27	65.82±8.44	0.941	0.347
男性[$n(\%)$]	146(72.28)	143(70.79)	0.109	0.741
体重指数(kg/m^2)	25.16±3.46	24.88±3.11	0.849	0.397
高血压史[$n(\%)$]	147(72.77)	139(68.81)	0.766	0.381
糖尿病史[$n(\%)$]	61(30.20)	68(33.66)	0.558	0.455
胰岛素治疗[$n(\%)$]	34(16.83)	40(19.80)	0.596	0.440
慢性阻塞性肺病[$n(\%)$]	5(2.48)	7(3.47)	0.344	0.558
慢性肾脏病史[$n(\%)$]	5(2.48)	6(2.97)	0.093	0.760
脑血管疾病[$n(\%)$]	12(5.94)	13(6.44)	0.043	0.836
射血分数(%)	60.87±7.77	60.67±7.47	0.268	0.789
输注红细胞总量(U)	2.55±2.84	2.40±3.19	0.502	0.616
机械通气时间(h)	8.42±4.07	7.90±4.21	1.250	0.212

2.3 不同手术方式对患者术后结局的影响

体外循环组 72 例发生 AKI,发生率为 35.64%,非体外循环组 46 例发生 AKI,发生率为 22.77%,两组患者 AKI 发生比例差异有统计意义($\chi^2=8.092, P=$

0.004)。通过组间比较,体外循环组与非体外循环组患者住院时间差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肾脏替代治疗、ICU 入住时间以及病死率无明显统计学差异($P>0.05$,表 3)。

表 3 两组患者倾向性评分匹配后结局的比较

结局	体外循环组(n=202)	非体外循环组(n=202)	统计量	P 值
AKI[n(%)]	72(35.64)	46(22.77)	8.092	0.004
肾脏替代治疗[n(%)]	1(0.50)	2(0.99)	0	1.000
死亡[n(%)]	2(0.99)	1(0.50)	0	1.000
ICU 入住时间(d)	2.48±2.51	2.26±1.61	1.039	0.299
住院时间(d)	22.93±8.47	20.73±7.57	2.757	0.006

3 讨论

AKI 是冠状动脉移植术后常见的并发症,减少术后 AKI 发生率可以有效减轻患者经济负担,降低病死率以及提高患者长期生存率^[8]。因此分析其危险因素,目的在于早期诊断、早期治疗以及预防心脏术后 AKI 发生,从而降低心脏手术后 AKI 患者的透析率和病死率。

国内外研究表明,相对于体外循环冠状动脉移植术,采用非体外循环冠状动脉移植术是否能够降低患者术后 AKI 发生比例仍存在争议^[9],其原因可能有 AKI 的诊断标准差异、研究对象有区别、手术方式的选择以及统计方法的不同等。由于所研究的两组间多个协变量分布往往不均衡,要正确评估两种处理的效果,必须处理好各协变量分布不均衡对结果的影响^[10]。本研究采用倾向性评分匹配法统计体外循环及非体外循环冠状动脉移植术后 AKI 发生率,目的在于控制混杂因素,从而达到类似化的效果,结果表明在无法实现随机化的临床试验研究中,采用倾向性评分匹配法来平衡组间协变量的不均衡不失为一种好方法。

本研究发现非体外循环组心脏手术后 AKI 发生率较体外循环组低,差异有统计学意义,这与国外研究结果一致^[11]。这可能是因为体外循环下心脏手术后 AKI 的发病机制涉及多个因素,如手术创伤、缺血-再灌注损伤、外毒素、栓塞、血流动力学改变、神经体液激活、中性粒细胞募集、活性氧的生产、补体因素、细胞免疫反应、炎症和氧化应激^[12-14]。所有这些因素相互作用,最终导致细胞破坏和器官损伤^[15]。既往研究发现,体外循环期间肾脏低灌注引起血管收缩,导致肾脏血流减少以及肾小球滤过率下降,最终导致肾小管缺血性坏死;冠状动脉移植过程中手术创伤应激、中心粒细胞激活、内皮细胞损伤等可导致全身炎症反应,从而引起包括肾脏在内的多种器官损伤;冠状动脉移植使红细胞机械性破坏,释放的游离血红蛋白可引起肾小管闭塞,进一步引起肾小

管上皮细胞和血管内皮细胞的损伤^[16]。

非体外循环能在一定程度上避免这些不利因素,减少术后 AKI 的发生。然而非体外循环并不适合所有患者,对于心源性休克或心脏停搏、不能耐受心脏冠脉显露、因急性心肌缺血需紧急行心肌再血管化手术、心电图改变明显、出现频发室性早搏、血流动力学不稳定,则应尽快建立体外循环,进行旁路手术,缩短心肌缺血时间,减轻心肌损伤。非体外循环患者也会发生 AKI,非体外循环下冠状动脉移植对心脏的挤压及机械性损伤造成血流动力学不稳定,对肾脏血液灌注也会产生不可忽视的影响。

总之,AKI 是冠状动脉移植术后常见且严重的并发症,能使患者住院时间延长,病死率增高。非体外循环冠状动脉移植术 AKI 发生比例较体外循环减少,但并不能降低肾脏替代治疗的风险。该结论是否适用于所有患者,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2):584-591
- [2] 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
- [3] 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
- [4] Kolli H, Rajagopalam S, Patel N, et al. Mild acute kidney injury is associated with increased mortality after cardiac surgery in patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m [J]. *Ren Fail*, 2010, 32(9):1066-1072
- [5] 裴锋博, 陈祖君, 刘 平, 等. 体外及非体外循环冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤的研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(4):228-230, 237
- [6] Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311

- (21):2191-2198
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): 179-184
- [8] Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate post-operative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(1):195-200
- [9] Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(4):829-835
- [10] Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use[J]. *Stat Med*, 2006, 25(12): 2084-2106
- [11] Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(21):2191-2198
- [12] Scarscia G, Guida P, Rotunno C, et al. Anti-inflammatory strategies to reduce acute kidney injury in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Artif Organs*, 2014, 38(2):101-112
- [13] McBride WT, Prasad PS, Armstrong M, et al. Cytokine phenotype, genotype, and renal outcomes at cardiac surgery[J]. *Cytokine*, 2013, 61(1):275-284
- [14] Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(3):500-514
- [15] Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, et al. Inflammatory response and extracorporeal circulation [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, 29(2):113-123
- [16] Moussacian MR, Slotta JE, Kollmar O, et al. Hemoglobin induces cytotoxic damage of glycine-preserved renal tubules[J]. *Transplant*, 2007, 20(10):884-894

[收稿日期] 2016-09-18

(上接第718页)

- [13] Kim S, Kim HK, Kang DY, et al. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99 m neomannosyl human serum albumin, 99 mTc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37:1450-1456
- [14] Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 16 (Suppl1):S17-24
- [15] Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease[J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115(6):799-801
- [16] Gaer JA, Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1990, 4(4):207-210
- [17] Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer according to the primary cancer location [J]. *Lung Cancer*, 2004, 44(2):183-191
- [18] Shapiro M, Kadakia S, Lim J, et al. Lobe-specific mediastinal nodal dissection is sufficient during lobectomy by video-assisted thoracic surgery or thoracotomy for early-stage lung cancer [J]. *Chest*, 2013, 144(5):1615-1621
- [19] Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(11):1618-1624
- [20] Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The memorial experience [J]. *Chest Surg Clin N Am*, 1995, 5(2):189-203
- [21] Jeon HW, Moon MH, Kim KS, et al. Extent of removal for mediastinal nodal stations for patients with clinical stage I non-small cell lung cancer: effect on outcome [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(7):599-604
- [22] Riquet M, Rivera C, Pricopi C, et al. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific A surgical appraisal [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(3):543-549

[收稿日期] 2016-08-08