

· 临床研究 ·

重度肾功能损害患者行不停跳冠脉搭桥术后持续肾脏替代治疗影响因素分析

刘金金 王岳锋 马月华 金沐

【摘要】 目的 探讨重度肾功能损害患者行非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)术后应用持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的术前独立危险因素。**方法** 访问首都医科大学附属北京安贞医院麻醉科 OPCABG 围术期数据库,收集 2012 年 2 月至 2016 年 7 月术前血清肌酐(Cr)重度升高(血清 Cr 值 $\geq$ 正常值 1.5 倍)患者行 OPCABG 的临床资料,统计术后 CRRT 发生情况,采用 Logistic 回归分析 CRRT 的术前独立危险因素。**结果** 共纳入 45 例患者,术后应用 CRRT 有 9 例(20%)。与非 CRRT 患者比较,CRRT 患者术前血清 Cr 和尿素氮(BUN)浓度明显升高,术中尿量明显减少,术后 12、24 h 血清 Cr 浓度明显升高,术后 ICU 时间明显延长,院内死亡率明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Logistic 回归分析显示,术前血清 Cr 浓度升高为术后 CRRT 的独立危险因素($OR = 1.05$, 95% CI 1.05~1.10, $P = 0.046$)。当术后 12 h 血清 Cr 浓度 $>166 \mu\text{mol/L}$ 时,每升高 $1 \mu\text{mol/L}$,术后 CRRT 治疗率增加 5%($OR = 1.05$, 95% CI 1.01~1.08, $P = 0.013$),但在血清 Cr 浓度 $>350 \mu\text{mol/L}$ 时,达到封顶效应。**结论** 术前血清 Cr 重度升高患者 OPCABG 术后 CRRT 治疗率为 20%,而术前血清 Cr 浓度升高是 OPCABG 患者术后 CRRT 的独立危险因素。

【关键词】 非体外循环冠状动脉旁路移植术;血清肌酐;持续肾脏替代治疗;危险因素

Risk factors of continuous renal replacement therapy in patients with preoperative severe renal injury undergoing off-pump coronary artery bypass grafting LIU Jinjin, WANG Yuefeng, MA Yuehua, JIN Mu. Department of Anesthesiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China
Corresponding author: JIN Mu, Email: jinmu0119@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analyze risk factors of continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with severe serum creatinine levels elevation undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG). **Methods** The perioperative data of 45 patients with severe elevation of preoperative serum creatinine levels undergoing OPCABG were investigated based on the perioperative CABG database from Feb, 2012 to Jul, 2016. The postoperative treatment rates of CRRT were recorded and the risk factors were identified by multivariate logistic regressions. **Results** There were 9 patients (20%) who suffered from CRRT after OPCABG in all 45 recruitment patients. Compared with non-CRRT patients, there were higher levels of serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) before surgery, a lower volume of urine during surgery, a higher level of serum creatinine at postoperative 12 hour and 24 hour, longer ICU staying time and higher in-hospital mortality after surgery in patients with CRRT ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that preoperative level of serum creatinine ($OR = 1.05$, 95% CI 1.05-1.10, $P = 0.046$) was the independent risk factor of postoperative CRRT in patients with severe serum creatinine levels elevation undergoing OPCABG. At the value of postoperative 12 hour serum creatinine up to $166 \mu\text{mol/L}$, the incidence of postoperative CRRT in patients increased 5% by postoperative 12 hour serum creatinine increasing $1 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 1.05$, 95% CI 1.01-1.08, $P = 0.013$). However at the value of postoperative 12 hour serum creatinine above $350 \mu\text{mol/L}$, "ceiling effect" was apparent. **Conclusion** This study shows that 20% patients with preoperative severe serum creatinine level elevation are suffered from CRRT after OPCABG procedure and preoperative level of serum creatinine is predominant factor of postoperative CRRT.

【Key words】 Off-pump coronary artery bypass grafting; Serum creatinine; Continuous renal

replacement therapy; Risk factor

慢性肾功能不全合并心血管疾病患者死亡率是正常人群的 10~30 倍,其中合并冠心病者较多^[1]。目前冠心病的主要治疗有冠状动脉介入手术和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)。在慢性肾功能不全患者中,CABG 术与冠状动脉介入手术比较,死亡率、急性冠脉综合征和再次血运重建率都较低^[2]。但对于严重堵塞性病变及多支病变,CABG 仍是不可替代的治疗手段。尤其对于老年患者、心功能差及合并重要脏器损害的患者,非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)将会带来更大的益处^[3~5]。但急性肾损伤也是 OPCABG 术后严重并发症之一,是术后死亡的独立危险因素,发生率高达 17.0%~41.3%^[6,7]。CABG 术后透析发生率平均为 0.40%,与预后密切相关^[8]。持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)可以有效促进肾功能恢复,减少术后长期透析的使用几率^[9]。

通过对术前血清肌酐(Cr)重度升高患者的临床数据资料的多因素分析,准确评估术后 CRRT 的治疗率及其独立危险因素,来权衡为此类患者行 OPCABG 术的利弊,即手术风险和获益比。同时,危险因素的及时处理和围术期管理的不断加强,对改善此类患者预后和提高围术期生存率也至关重要。

资料与方法

一般资料 本研究访问首都医科大学附属北京安贞医院麻醉科 OPCABG 围术期数据库,收集 2012 年 2 月至 2016 年 7 月行 OPCABG 患者的临床资料,术前重度肾功能损害(血清 Cr 值 $\geq$ 正常值 1.5 倍),冠状动脉造影诊断明确三支病变,需行手术治疗,年龄 >18 岁。排除标准:有严重神经系统或消化系统疾病,心功能或肝功能不全,术前需行血液透析的患者。

方法 所有患者术前常规禁食禁饮。术前肌注吗啡 0.2 mg/kg,东莨菪碱 0.3 mg。入室后常规监测有创动脉血压(IABP)、HR、ECG 和 SpO₂。麻醉诱导:静脉推注咪达唑仑 0.05~0.10 mg/kg、依托咪酯 10~20 mg 和舒芬太尼 1~2 μ g/kg,经口明视下气管插管。麻醉维持采用 1%丙泊酚 10~20 ml/h 全凭静脉麻醉。维持内环境指标在正常范围。CRRT 治疗

采用连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)模式。CRRT 治疗应用指征^[10]为(1)少尿(尿量 <200 ml/12 h);(2)无尿或极度少尿(尿量 <50 ml/24 h);(3)高血钾($K^+>6.5$ mmol/L);(4)严重代谢性酸中毒($pH<7.1$);(5)氮质血症[尿素氮(BUN) >30 mmol/L];(6)明显的组织水肿(尤其是肺);(7)尿毒症性脑病;(8)尿毒症心包炎;(9)尿毒症神经/肌肉损伤;(10)严重高钠血症($Na^+>160$ mmol/L)或低钠血症($Na^+<115$ mmol/L)。

观察指标 术前指标包括年龄、BMI、左心室舒张末期内径(LVDd)、左心室射血分数(LVEF)、高血压病史、糖尿病史、心肌梗死病史、房颤病史、是否并存室壁瘤、左主干病变率等。术中指标包括搭桥支数及各支流量、入液量、尿量等。术后指标包括是否应用 CRRT、术后气管插管时间、院内死亡率等。

统计分析 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;偏态分布的计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Logistic 回归分析术后 CRRT 的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 OPCABG 患者 45 例,术前血清 Cr 浓度 177 (146~201) μ mol/L,其中术后院内行 CRRT 治疗 9 例(20%)。与非 CRRT 患者比较,CRRT 患者术前血清 Cr 和 BUN 浓度明显升高,术中尿量明显减少,术后 12、24 h 血清 Cr 浓度明显升高,术后 ICU 时间明显延长,院内死亡率明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$) (表 1, 2)。

Logistic 回归分析显示,术前血清 Cr 浓度升高为术后 CRRT 的独立危险因素(表 3)。

在术后血清 Cr 浓度的平滑曲线和阈值分析中,当术后 12 h 血清 Cr 浓度 >166 μ mol/L 时,每升高 1 μ mol/L,术后 CRRT 治疗率增加 5% ($OR=1.05, 95\% CI 1.01\sim1.08, P=0.013$),在血清 Cr 浓度达到 350 μ mol/L 时,达到封顶效应(图 1)。

讨 论

慢性肾功能不全增加心血管病发病风险并同时

表 1 患者术前一般临床资料

指标	非 CRRT 组 (n=36)	CRRT 组 (n=9)
年龄(岁)	66.4±8.2	62.4±9.2
BMI(kg/m ²)	25.1±3.1	25.7±2.3
LVEF(%)	55±9	55±7
LVDd(mm)	52±7	53±7
高血压病史[例(%)]	28(77.8)	5(55.6)
糖尿病史[例(%)]	22(61.1)	4(44.4)
心肌梗死病史 [例(%)]	17(47.2)	3(33.3)
房颤病史[例(%)]	3(8.3)	0(0)
左主干病变 [例(%)]	4(11.1)	0(0)
血糖(Glu)(mmol/L)	9.9±4.1	7.3±3.3
血乳酸(Lac) (mmol/L)	1.5±0.6	1.6±0.3
肌钙蛋白 I(TnI) (ng/ml)	0.0 (0.0~0.1)	0.0 (0.0~0.1)
ALT(U/L)	18.0 (15.0~27.8)	19.5 (10.5~26.2)
AST(U/L)	20.0 (17.0~24.0)	17.0 (15.8~21.0)
Cr(μmol/L)	169.0 (145~192)	535.3 (207~561) ^a
BUN (mmol/L)	11.9±4.0	17.8±6.2 ^a
WBC(10 ⁹ /L)	7.4±1.9	6.0±1.6

注:与非 CRRT 患者比较,^aP<0.01

增加心源性死亡率^[11,12]。既往研究显示^[13],1 650 例男性患者冠状动脉旁路移植术后 CRRT 发生率为 1.69%,并显著增加院内死亡率。Weerasinghe 等^[14]对 1 427 例 CABG 患者进行前瞻性队列研究显示术前血清 Cr 浓度≥150 μmol/L 的患者术后 CRRT 使用率为 28%,院内死亡率高达正常组的 7 倍。

Pannu 等^[15]研究显示,术后急性肾功能损伤患者应用 CRRT 具有血流动力学相对稳定、可清除炎症介质等特点,适合于血流动力学不稳定、容量负荷过多、合并多脏器功能不全及高分解代谢的重症患者,故目前在心脏术后的救治中应用更为普遍^[16]。本研究中入组患者术前血清 Cr 浓度中位数为 169.2 μmol/L,术后 CRRT 使用率 20%,与 Weerasinghe 等^[14]研究结果相似。Ejaz 等^[17]报道术前肾功能正常者术后 AKI 的发生率为 1.1%,而术前肾功能不全者术后 AKI 的发生率更高达 16.0%。而

表 2 患者围术期临床资料

指标	非 CRRT 组 (n=36)	CRRT 组 (n=9)
搭桥支数(支)	3(3~3)	3(3~3)
前降支流量(ml/min)	62±34	65±36
回旋支流量(ml/min)	56±39	51±32
后降支流量(ml/min)	41±28	63±37
术中入液量(ml)	2065±598	1816±571
术中最低肛温(℃)	35.8±0.6	36.0±0.6
术中尿量(ml)	576±266	340±350 ^a
洗涤红细胞量(ml)	339±222	455±192
术后 24 h Glu(mmol/L)	14.4±4.1	15.0±7.0
术后 24 h Lac(mmol/L)	2.3±1.5	2.4±1.4
术后 24 h TnI(ng/ml)	1.2 (0.5~3.7)	1.3 (0.2~3.0)
术后 24 h ALT(U/L)	13.0 (10.8~20.0)	23.0 (15.0~34.0)
术后 24 h AST(U/L)	20.5 (17.0~28.5)	26.0 (19.0~39.0)
术后 12 h Cr(μmol/L)	166±40	278±116 ^b
术后 24 h Cr(μmol/L)	187±65	266±79 ^a
术后 48 h Cr(μmol/L)	209±97	280±133
术后 24 h 入液量(ml)	3 306±871	3 373±1 065
术后 24 h 尿量(ml)	2 764±812	1 570±1 833
术后气管插管时间(h)	20 (17~27)	22.0 (20.0~76.0)
ICU 停留时间(h)	30 (21~44)	50.0 (41.0~76.0) ^b
主动脉内球囊反搏 [例(%)]	7(19.4)	3(33.3)
院内死亡[例(%)]	0(0)	2(22.2) ^a

注:与非 CRRT 患者比较,^aP<0.05 或 ^bP<0.01

表 3 多因素分析术后 CRRT 的术前独立危险因素

指标	OR 值	95%CI	P 值
Glu(mmol/L)	1.00	0.98~1.02	0.849
Cr(μmol/L)	1.05	1.05~1.10	0.046
BUN(mmol/L)	1.00	0.75~1.33	0.989
WBC(10 ⁹ /L)	1.23	0.57~2.64	0.597

进一步进展为急性肾损伤需透析治疗的患者手术

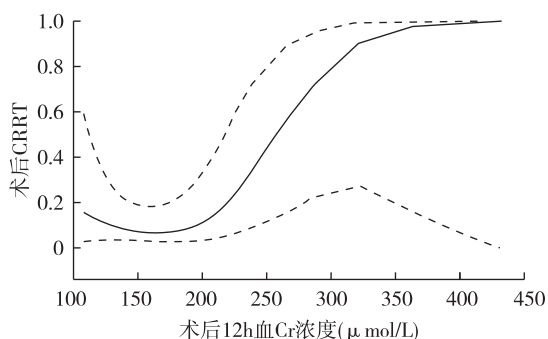


图1 术后CRRT和术后12h血清Cr平滑曲线拟合

死亡率从40%上升至60%。因此通过术前肾功能不全高危因素患者临床资料分析,明确判断此类患者术后肾功能的恢复和转归至关重要。此外,还需积极治疗术前不同程度的肾功能不全,在术中和术后应采取积极措施改善和预防相关危险因素,以降低术后急性肾损伤的发生率。

正常人每日胰岛素分泌量的15%左右在肾脏降解,肾功能不全时,肾脏对胰岛素的降解能力减弱,胰岛素排出明显减少导致在体内蓄积。再者,胰岛素结合异常或因体内代谢毒性致肝糖原异生障碍均可导致低血糖发生。而另一方面,慢性肾功能不全会导致胰高血糖素和生长激素浓度升高,而围术期组织灌注不足导致酸中毒时,胰岛素抵抗或碳水化合物耐量变化又可发生高血糖。本研究中心CRRT患者术前空腹血糖浓度低于非CRRT组患者,而术后血糖浓度却偏高,更表明此类患者血糖浓度难于调控。研究表明,高血糖会导致肾小管上皮细胞损伤,加重肾损伤程度^[18]。因此进一步严格控制围术期血糖浓度^[19],有助于术后肾功能的恢复,这也是需要进行后续研究的内容。

血清Cr是人体肌肉代谢的产物。血清Cr浓度主要取决于肾小球滤过功能。当肾小球滤过率下降到正常值的50%以下时,血清Cr浓度才开始迅速升高,因此当术前血清Cr浓度明显高于正常值时,常表明肾功能已严重损害。而OPCABG术中暴露心脏及吻合近端血管操作时,全身血压降低和静脉压升高会使肾脏处于低灌注状态。且使用较大剂量的血管活性药物、血浆及红细胞等,会使炎症因子和氧自由基释放从而导致肾脏近端小血管损伤,术后肾功能进一步恶化^[20,21]。本研究显示术前血清Cr浓度升高是术后CRRT的独立危险因素。而术前血清Cr浓度与术后血清Cr浓度呈正相关。术后血清Cr浓度的高低也常反映肾功能损害

的程度。目前CRRT应用的时机还有诸多争论^[23]。本研究根据阈值效应分析和平滑曲线拟合显示,当术后12h血清Cr浓度 $>166 \mu\text{mol/L}$ 时,每升高 $1 \mu\text{mol/L}$,术后CRRT治疗率增加5%;而在血清Cr浓度达到 $350 \mu\text{mol/L}$ 时,达到封顶效应。故可根据该结论提示临床医师及时应用CRRT来改善患者预后。

综上所述,术前血清Cr重度升高患者行OPCABG术后CRRT治疗率为20%,术前血清Cr浓度升高是术后CRRT的独立危险因素。术前和术后做出准确的危险因素判断,加强围术期管理,改善此类患者的术后转归,是进一步改善OPCABG疗效的关键。由于本研究收集的样本量不大,故研究结论有待进一步验证。

参 考 文 献

- [1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [2] Chang TI, Leong TK, Kazi DS, et al. Comparative effectiveness of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for multivessel coronary disease in a community-based population with chronic kidney disease. *Am heart J*, 2013, 165(5): 800-808.
- [3] Al-Ruzzeh S, George S, Bustami M, et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ*, 2006, 332(7554): 1365.
- [4] Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(5): 1510-1515.
- [5] Godinho AS, Alves AS, Pereira AJ, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery: a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(1): 87-94.
- [6] McIlroy DR, Argenziano M, Farkas D, et al. Incorporating oliguria into the diagnostic criteria for acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: impact on incidence and outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(6): 1145-1152.
- [7] 韩增强, 陈生龙, 刘刚, 等. 非体外冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤临床分析. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(8): 819-822.
- [8] Nicoara A, Patel UD, Phillips-Bute BG, et al. Mortality trends associated with acute renal failure requiring dialysis after CABG surgery in the United States. *Blood Purif*, 2009, 28(4): 359-363.
- [9] Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of re-

- nal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2013, 39(6): 987-997.
- [10] Bellem R, Roneo C. Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl*, 1998, 66: S106-S109.
- [11] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*, 2003, 108(17): 2154-2169.
- [12] Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3): 745-753.
- [13] 金沐, 李书闻, 程卫平, 等. 1 650 例男性患者冠状动脉旁路移植术围术期临床回顾性研究. *首都医科大学学报*, 2013, 34(5): 660-664.
- [14] Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, et al. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(6): 1083-1089.
- [15] Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*, 2008, 299(7): 793-805.
- [16] Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2013, 39(6): 987-997.
- [17] Ejaz AA, Beaver TM, Shimada M. Uric acid: a novel risk factor for acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients. *Am J Nephrol*, 2009, 30(5): 425-429.
- [18] Zhou L, Xu DY, Sha WG, et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NF-kappaB/microR-29/Keap1 signal pathway. *J Transl Med*, 2015, 13: 352.
- [19] Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(2): 663-669.
- [20] Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(3): 413-423.
- [21] Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(6): 990-1001.
- [22] 仇冰梅, 孙磊, 张晓华, 等. 术前伴有严重肾功能不全的患者围术期管理经验. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(4): 229-232.
- [23] 张海, 潘雁, 杨敏, 等. 心脏术后连续性肾脏替代治疗患者的死亡危险因素分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2015, 22(9): 846-850.

(收稿日期: 2017-03-03)

· 消息 ·

《中国科技期刊引证报告(核心版)》2016 年版发布

2016 年 10 月 12 日, 中国科学技术信息研究所在北京国际会议中心发布了 2016 年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》。共有 1985 种期刊入选本年度中国科技核心期刊。本刊核心总被引频次 3236, 核心影响因子 1.364, 在外科学综合类期刊中分别排在第 3 和第 2 位, 在所有核心期刊中分别排在第 157 和第 107 位。会上, 同时公布了 2016 年度领跑者 5000—中国精品科技期刊顶尖论文(F5000)。据统计, 2011~2015 年累积被引用次数达到其所在学科领域和发表年度基准线以上的论文有近 2 万篇。其中通过定量分析方式获得精品期刊顶尖论文提名的论文共有 2 225 篇。本刊有 20 篇论文入选。