

· 临床研究 ·

体外膜肺氧合期间患者发生急性肾功能衰竭的危险因素

廖小卒 程周 王立强 李斌飞

【摘要】 目的 探寻体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)期间患者发生急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)的危险因素。**方法** 选择本院 2006 年 1 月至 2014 年 12 月所有接受 ECMO 辅助患者 170 例,男 91 例,女 79 例,年龄 18~73 岁。回顾性分析 ECMO 辅助患者相关资料,收集患者一般资料,包括性别、年龄;相关疾病史,包括高血压病、糖尿病、心脏病史、ECMO 前情况;ECMO 辅助期间正性肌力药剂量评分值、输血量;机械通气时间、ECMO 辅助时间、ICU 停留时间;并发症;ECMO 前乳酸,ECMO 期间 C 反应蛋白和脑尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)峰值。将 ECMO 期间患者按是否发生 ARF 分为两组,先通过组间单因素分析筛选出影响肾功能的可能危险因素,然后经 Logistic 回归分析确定 ECMO 辅助 ARF 的独立危险因素。**结果** 本研究共纳入研究对象 170 例,其中发生 ARF 91 例(53.5%),单因素分析:ECMO 前行 CPR、ECMO 前乳酸水平高、ECMO 期间正性肌力药剂量评分值高、大量血制品(红细胞、血浆、血小板)输注、C 反应蛋白水平高、BNP 水平高、长时间的 ECMO 辅助是患者发生 ARF 危险因素。多因素分析表明 ECMO 前高乳酸水平($OR\ 2.96, 95\%CI\ 1.38\sim6.34, P=0.005$), ECMO 期间正性肌力药剂量评分值高($OR\ 3.17, 95\%CI\ 1.52\sim6.61, P=0.002$)是 ECMO 辅助患者发生 ARF 的独立危险因素。**结论** ECMO 期间患者 ARF 发生率高,ECMO 期间大剂量正性肌力药的应用,ECMO 前高乳酸水平是 ARF 的危险因素。

【关键词】 体外膜肺氧合;急性肾功能衰竭;危险因素

Risk factors analysis of acute renal failure in patients with ECMO LIAO Xiaozu, CHENG Zhou, WANG Liqiang, LI Binfei. Departments of Anesthesiology, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528403, China

Corresponding author: LI Binfei, Email: lbf8@msn.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of acute renal failure (ARF) in patients with ECMO. **Methods** Retrospective analysis the patients with ECMO. There were 91 males and 79 females. The age was 18-73 years old. Data of patients' preoperative basic situation (gender, age, history of related diseases, including hypertension, diabetes, heart history), related clinical situations during ECMO period, complications were collected. Patients were divided into two groups according to the ARF occurring. We selected the risk factors which may affect the ARF through the single factor analysis, and then determined the independent risk factors that affected the ECMO ARF by logistic regression analysis. **Results** This study included 170 cases, 91 cases occurred ARF (53.5%). Single factor analysis: the patient with CPR before ECMO, high lactic acid levels pre-ECMO, high inotropic equivalents, large amounts of red blood cells, plasma and platelet transfusion, high C-reactive protein levels and high BNP levels during ECMO, long time of ECMO support were associated with patients with ARF. Multiple factors analysis showed that high lactic acid levels pre-ECMO ($OR\ 2.96, 95\%CI\ 1.38-6.34, P=0.005$), high inotropic equivalents ($OR\ 3.17, 95\%CI\ 1.52-6.61, P=0.002$) were independent risk factors of ARF in patients with ECMO. **Conclusion** The patients with ECMO have a high incidence of acute renal failure, large doses of positive inotropic drug and high lactic acid levels are independent risk factors of acute renal failure in patients with ECMO.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Acute renal failure; Risk factors

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为心肺辅助工具,已经广泛应用于难治性心源性休克、重症肺炎患者的暂时心肺

替代治疗及心肺移植等待过渡^[1~4]。ECMO 为组织器官提供有效的灌注,保证组织器官的氧供,但在 ECMO 辅助期间仍发生多种并发症,如肝损害、肾损害等。ECMO 期间急性肾功能发生率接近 50%^[5]。Flórez 等^[6]研究表明 ECMO 期间发生急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)影响患者预后。有研究认为 ECMO 期间高血浆游离血红蛋白水平、长时间 ECMO 辅助是发生 ARF 的危险因素^[7,8]。这些研究病例少,血管活性药应用情况、乳酸等因素并没有纳入研究。本研究纳入这些因素,通过回顾性分析 ECMO 辅助期间患者资料来探寻 ECMO 辅助患者发生 ARF 的危险因素。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会审查批准。选择本院 2006 年 1 月至 2014 年 12 月所有接受 ECMO 辅助、年龄为 18 岁以上的患者 200 例,纳入本研究的 170 例。包括心源性休克,重症肺炎达到行 ECMO 辅助适应证行 ECMO 辅助患者。排除 30 例为肾功能不全病史,肾后性少尿,ECMO 辅助时间 < 48 h。

方法 ECMO 灌注系统由 Medtronic 离心泵、氧合器、肝素涂层 ECMO 套装、股动静脉整体插管以及 ACT 检测仪等组成。肝素 1 mg/kg 静脉注射进行全身肝素化,分别经股动、静脉分别置入 15Fr-20 Fr (10~15 cm)和 19 Fr-22Fr (35~45 cm)插管,动脉插管侧远端肢体置入 6Fr-8Fr 再灌注导管,连接于股动脉插管分流孔接头处。静脉-静脉 ECMO (vein-vein ECMO, V-VECMO): 股静脉置入 19 Fr-22Fr (35~45 cm)插管,颈内静脉置入 15Fr-20 Fr (10~15 cm)动脉插管。ECMO 流量 40~100 ml·kg⁻¹·min⁻¹,维持 MAP>55 mm Hg,体温 35~37℃。流量随生命体征、心脏超声心动图、全胸 X 线片和血气分析结果综合判断调整。ECMO 适应证:(1)心源性休克适应证:心脏指数(CI)< 2 L·m⁻²·min⁻¹;应用大剂量正性肌力药物(多巴胺 >15 μg·kg⁻¹·min⁻¹、肾上腺素 >0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹或去甲肾上腺素 >0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹),MAP 仍<60 mm Hg;代谢性酸中毒且血乳酸水平进行性升高 pH<7.30、乳酸>3.0 mmol/L,尿量<0.5 ml·kg⁻¹·h⁻¹,无论是否行 IABP 支持;心脏骤停经常规心肺复苏后不能恢复稳定有效的自主循环;严重的心律失常(室性心动过速,心室颤动)经多种抗心律失常药物治疗无效,血流动力学不稳

定。(2)重症肺炎:氧合指数<100,吸纯氧>6 h;高碳酸血症,机械通气平台压高(>30 cm H₂O)。ECMO 期间机械辅助通气模式为同步间歇强制通气加压力支持(SIMV+PS)。V-VECMO: ECMO 流量 50~80 ml·kg⁻¹·min⁻¹,维持 SaO₂ 在休息肺设置时>85%。持续泵注肝素,维持 ACT 值在 160~200 s。

观察指标 收集患者一般资料,包括性别、年龄;相关疾病史,包括高血压病、糖尿病、心脏病史、ECMO 前情况;ECMO 辅助期间正性肌力药剂量评分值^[9](IE=多巴胺 μg·kg⁻¹·min⁻¹+多巴酚丁胺 μg·kg⁻¹·min⁻¹+100×肾上腺素 μg·kg⁻¹·min⁻¹+100×去甲肾上腺素 μg·kg⁻¹·min⁻¹+15×米力农 μg·kg⁻¹·min⁻¹);输血量;机械通气时间,ECMO 辅助时间,ICU 停留时间;并发症;ECMO 前后生化指标:ECMO 前乳酸(pro-ECMO Lac, PEL),ECMO 期间 C 反应蛋白和脑尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)峰值(PeakC 反应蛋白, PeakBNP)。将 ECMO 期间患者按是否发生 ARF 分为两组,先通过组间单因素分析筛选出影响肾功能的可能危险因素,然后经 logistic 回归分析确定 ECMO ARF 的独立危险因素(ARF 的诊断标准根据 RIFLE 的分级标准中的 F 分级。衰竭(F):血浆肌酐上升超过基础值 3 倍,肾小球滤过率下降>75%,或血浆肌酐≥4 mg/dl,急性增加>0.5 mg/dl;尿量<0.3 ml·kg⁻¹·h⁻¹持续 24 h 以上,或无尿>12 h。基础值为患者入院时的最低值)。

统计分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(*IQR*)表示,组间比较采用秩和检验;分类变量以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。将经过单因素分析 *P*<0.10 的变量,纳入 Logistic 回归(enter 法),进行多因素分析。Logistic 回归中,数值变量以中位数为界值,分为两组,转换为分类变量进行分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究分析患者 200 例,最终纳入本研究 170 例,排除 30 例。其中发生 ARF 91 例(53.5%),单因素分析:患者 ECMO 前 CPR、ECMO 期间 IE 评分值高,大量血制品(红细胞、血浆、血小板)输注,

ECMO 前 PEL 高, ECMO 期间 PeakC 反应蛋白、PeakBNP 高, ECMO 辅助时间长是患者发生 ARF 危险因素(表 1)。

多因素分析显示 ECMO 期间 IE 评分值高($OR=3.17$, $95\%CI 1.52\sim 6.61$, $P=0.002$), ECMO 前 PEL 高($OR=2.96$, $95\%CI 1.38\sim 6.34$, $P=0.005$), 是 ECMO 辅助患者发生 ARF 的独立危险因素(表 2)。

讨 论

ARF 是 ECMO 辅助患者最常见的并发症, 其发生率高达 50% ^[5]。以往众多研究显示 ECMO 辅助患者发生肾功能衰竭影响其预后^[8]。本研究显示 ECMO 辅助患者 ARF 发生率高达 53.5% , 其中心脏术后低心排行 ECMO 辅助患者发生 ARF 为最高, 这可能与患者经历体外循环有关^[10]。ECMO 前

表 1 ECMO 患者发生 ARF 的单因素分析

指标	非 ARF($n=79$)	ARF($n=91$)	P 值
男/女(例)	46/33	45/46	0.252
年龄(岁)	45.58 ± 15.80	45.35 ± 17.93	0.93
既往史[例(%)]			
高血压	12(15.2)	25(27.5)	0.053
糖尿病	8(10.1)	14(15.4)	0.308
心脏病	55(69.6)	66(72.5)	0.676
辅助原因[例(%)]			
急性心梗并心源性休克	12(15.2)	23(25.3)	0.185
心肌炎	20(25.3)	13(14.3)	
心脏术后低心排	41(51.9)	43(47.3)	
心肌病	3(3.8)	5(5.5)	
重症肺炎	3(3.8)	7(7.7)	
ECMO 辅助模式[例(%)]			
V-A	75(94.9)	84(92.3)	0.487
V-V	4(5.1)	7(7.7)	
ECMO 前 CPR[例(%)]	18(22.8)	34(37.4)	0.04
ECMO 前心脏 EF(%)	0.33 ± 0.13	0.29 ± 0.17	0.158
IABP 联合[例(%)]	11(13.9)	19(20.9)	0.235
感染[例(%)]	28(35.4)	43(47.3)	0.119
IE($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	$25.0(15.0\sim 35.0)$	$45.0(25.0\sim 65.0)$	<0.001
红细胞(ml)	$2\,000.0(1\,000.0\sim 3\,500.0)$	$3\,000.0(2\,000.0\sim 4\,900.0)$	0.001
血浆(ml)	$1\,400.0(800.0\sim 2\,400.0)$	$2\,400(1\,200\sim 4\,000.0)$	<0.001
血小板(ml)	$200.0(0.0\sim 400.0)$	$200.0(0.0\sim 500.0)$	0.025
PEL(mmL/L)	$6.0(4.6\sim 9.6)$	$8.7(6.5\sim 13.0)$	0.002
PeakC 反应蛋白(mg/L)	$21.0(10.7\sim 42.0)$	$50.5(16.6\sim 89.0)$	<0.001
PeakBNP(ng/L)	$3\,517.0(1\,580.0\sim 9\,836.0)$	$6\,000.0(2\,650.0\sim 16\,720.0)$	0.047
ICU 停留时间(h)	$213.0(165.0\sim 260.0)$	$210.0(156.0\sim 260.0)$	0.834
ECMO 辅助时间(h)	$96.0(76.0\sim 196.0)$	$120.0(85.0\sim 180.0)$	0.01
机械通气时间(h)	$120.0(72.0\sim 200.0)$	$122.0(72.0\sim 216.0)$	0.857
肢端缺血[例(%)]	11(13.9)	20(22.0)	0.175

表 2 ECMO 患者发生 ARF 的多因素分析

危险因素	OR	95%CI	P 值
高血压	1.89	0.77~4.60	0.163
ECMO 前 CPR	0.99	0.42~2.34	0.974
IE>45 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	3.17	1.52~6.61	0.002
红细胞>3 000 ml	1.64	0.66~4.11	0.288
血浆>2 400 ml	1.03	0.43~2.47	0.941
血小板>200 ml	1.22	0.58~2.58	0.596
PEL>8.73 mmol/L	2.96	1.38~6.34	0.005
PeakC 反应蛋白 >50.5 mg/L	1.93	0.92~4.05	0.081
PeakBNP>6 000 ng/L	1.29	0.64~2.60	0.483
ECMO 辅助时间>120 h	1.56	0.75~3.24	0.237

患者高乳酸血症, ECMO 期间大剂量血管活性药物的应用是患者发生 ARF 的独立危险因素。

本研究单因素分析显示, 患者具有高血压病史是其 ECMO 期间发生 ARF 的可能危险因素, 患者长期高血压引起肾小动脉硬化, 当患者经历低灌注时, 硬化的血管进一步降低患者的灌注, 从而导致患者 ARF 的发生。ECMO 前患者实施了 CPR 是发生 ARF 的危险因素, 行 CPR 患者, 全身低灌注, 缺血缺氧, 肾脏器官缺血缺氧, 可能造成肾小球缺血坏死。虽然行 ECMO 辅助后, 肾脏血流恢复, 但由于缺血-再灌注的损伤和非搏动性血流灌注影响患者肾功能^[11, 12]。ECMO 期间由于血液破坏, 出血等并发症存在, 输注血制品非常常见, 本研究显示大量血制品输注是患者发生 ARF 的危险因素, 大量输血诱发机体炎症反应, 炎症反应是导致 ARF 的主要病理生理改变^[13]。本研究与 Haneya 等^[14] 研究结果一致。患者长时间的 ECMO 辅助是发生 ARF 的危险因素, 长时间 ECMO 辅助易发生并发症, 包括使血液破坏增加, 使游离血红蛋白增加^[7], 游离血红蛋白的产物亚铁血红素可以诱导细胞凋亡及有氧呼吸链功能障碍导致肾损害^[15]。一些并发症可能导致患者病情加重, 甚至发生多脏器功能衰竭, Smith 等^[8] 报道了相似结果。C 反应蛋白是炎症反应重要的标记物^[16], Yegenaga 等^[17] 研究显示炎症反应易导致患者发展为 ARF, 本研究结果与其一致。

本研究多因素分析显示 ECMO 前患者高乳酸血症、ECMO 期间大剂量血管活性药物的应用是患

者发生 ARF 的独立危险因素。乳酸是反映患者代谢的重要指标, 血乳酸能客观反映组织、器官缺血缺氧的程度。ECMO 前乳酸越高, 则组织器官缺血缺氧严重, 造成组织器官不可逆损害。高乳酸患者预后差^[18]。ECMO 期间大剂量血管活性药物的应用可导致肾血管受损, 影响肾灌注, 使肾小管缺血坏死。一些血管张力低的患者, 需大剂量血管活性药物来维持血管张力, 这部分患者常常合并有感染或多器官功能损害。

本研究的限制: (1) 本研究为单中心研究, 存在潜在偏见可能性。(2) 其他可能影响肾功能的因素在本研究没有考虑, 包括离心泵转速, 血流压力等。

综上所述, ECMO 期间, ARF 是 ECMO 辅助患者的常见并发症, ECMO 前患者高乳酸血症, ECMO 期间大剂量正性肌力药的应用是患者发生 ARF 的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] Musial R, Moncznik P, Śmiałek P, et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for short-term mechanical circulation support in adults with cardiogenic shock: a single centre experience. *Kardiol Pol*, 2016, 74(12): 1477-1484.
- [2] Kinoshita T, Yamamoto K, Toyama S, et al. Case Report: A severe pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia treated by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—a case report. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2015, 104(1): 107-109.
- [3] Gristina G, Nardi G, Orazi D, et al. Prone positioning and intravenous zanamivir may represent effective alternatives for patients with severe ARDS virus A (H1N1) related pneumonia in hospitals with no access to ECMO. *Crit Care Res Pract*, 2010, 2010: 146456.
- [4] Papazian L, Herridge M, Combes A. Focus on veno-venous ECMO in adults with severe ARDS. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11): 1655-1657.
- [5] Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, et al. Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network—outcome of 160 consecutively treated patients. *Resuscitation*, 2017, 121: 151-157.
- [6] Flórez CX, Bermon A, Castillo VR, et al. Setting up an ECMO program in a south american country: outcomes of the first 104 pediatric patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2015, 6(3): 374-381.
- [7] Lyu L, Long C, Hei F, et al. Plasma free hemoglobin is a predictor of acute renal failure during adult venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 891-895.

- [8] Smith AH, Hardison DC, Worden CR, et al. Acute renal failure during extracorporeal support in the pediatric cardiac patient. *ASAIO J*, 2009, 55(4): 412-416.
- [9] Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*, 1995, 92(8): 2226-2235.
- [10] Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2): 283-293.
- [11] Nam MJ, Lim CH, Kim HJ, et al. A meta-analysis of renal function after adult cardiac surgery with pulsatile perfusion. *Artif Organs*, 2015, 39(9): 788-794.
- [12] Itoh H, Ichiba S, Ujike Y, et al. Effect of the pulsatile extracorporeal membrane oxygenation on hemodynamic energy and systemic microcirculation in a piglet model of acute cardiac failure. *Artif Organs*, 2016, 40(1): 19-26.
- [13] Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm*, 2009, 2009: 137072.
- [14] Haneya A, Diez C, Philipp A, et al. Impact of acute kidney injury on outcome in patients with severe acute respiratory failure receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*, 2015, 43(9): 1898-1906.
- [15] Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(2): 414-420.
- [16] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003, 111(12): 1805-1812.
- [17] Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5): 817-824.
- [18] Lamsfus-Prieto JÁ, de Castro-Fernández R, Hernández-García AM, et al. Prognostic value of gasometric parameters of carbon dioxide in resuscitation of septic patients. A bibliography review. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2016, 63(4): 220-230.

(收稿日期:2017-10-15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》中英文摘要撰写规范

论著文章须有中、英文摘要,内容必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)四个部分,目的主要是回答为什么进行此项研究,说明提出问题的理由,表明研究的范围和重要性。方法中应简要说明研究课题的基本设计,所用的原理,条件,对象,材料,设备,如何分组对照,研究范围精确度,观察的指标等。结果部分应写出本研究的主要数据,被确定的关系,观察结果,得到的效果,有何新发现。结论是结果内容的升华,是由结果推论而出,是结果的分析,研究的比较,评价,应用,假设,启发,建议及预测等。摘要应具有独立性,即不阅读全文就能获得必要的信息,采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不加评论和解释,摘要中首次出现的缩略语、代号等,非公认公知者,须注明全称。考虑篇幅的限制,中文摘要可简略些,一般300~500字左右,英文摘要与中文摘要原则上相对应,考虑到国外读者的需要,可更详细,一般500个实词左右。英文摘要尚应包括文题(仅第一个字母大写)、所有作者姓名(姓在前,名在后;姓全大写,名字仅首字母大写)、第一作者单位名称和科室、所在城市名、邮政编码及国名。