

# 腹部手术后急性肾损伤临床研究进展

马志高 冯艺

急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI) 是腹部手术后常见的并发症,发生率为 3%~35%<sup>[1]</sup>。与心血管手术比较,腹部手术后 AKI 的发生并不少见,但未能引起临床重视。有研究证实,腹部手术时发生 AKI 的患者术后需要长期透析及肾功能下降的风险都会升高,且出院后远期死亡率高,4 年的累积死亡率可达 44.4%<sup>[2]</sup>。本文对腹部手术后 AKI 的危险因素、发病机制、临床预防及治疗综述如下。

## AKI 的定义及诊断标准

AKI 是指因多种病因引起的肾功能快速下降而出现的临床综合征,它概括了从肾功能微小改变到最终肾功能衰竭的整个过程。2012 年 3 月改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) 确立了最新的 AKI 诊断标准<sup>[3]</sup>。该标准将肾功能损伤的诊断提前,降低了早期漏诊率,利于 AKI 早期救治 (表 1)。

## AKI 的危险因素

腹部手术后发生 AKI 的危险因素包括高龄 (≥65 岁)、男性、肥胖 (BMI>40 kg/m<sup>2</sup>)、充血性心力衰竭、腹水、高血压、急诊手术、糖尿病、周围血管疾病、术前肾功能受损、术前合并脓毒血症、慢性阻塞肺疾病、低蛋白血症 (<4 g/dl)、修订心脏风险指数 (revised cardiac risk index, RCRI) 评分高、ASA 分级高、输血、硬膜外麻醉、全结肠切除术、术前脱水状态、饮酒过多、高脂血症及应用肾毒性药物等<sup>[4]</sup>。手术仍是发生 AKI 的首要因素,在住院患者中 40% AKI 的发生都与手术相关<sup>[5]</sup>。

## AKI 的发病机制

目前认为 AKI 的发生主要与缺血及再灌注损伤、炎症

反应、肾毒性物质及神经内分泌机制<sup>[6]</sup>等有关。

**缺血及再灌注损伤** 当肾灌注压维持在 80~180 mmHg 变化时,肾血流量可通过自身调节保持稳定。缺血会导致肾小管细胞代谢乃至结构的改变,使肾小管细胞凋亡甚至坏死<sup>[7]</sup>。缺血时肾血管内皮细胞粘附分子如细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达增多,吸引白细胞主要是中性粒细胞在肾内聚集,导致炎症反应。炎症可导致肾脏微循环障碍、白细胞浸润及内皮细胞功能障碍<sup>[13]</sup>,在 AKI 的发生中发挥重要作用。再灌注时获得 O<sub>2</sub> 的中性粒细胞活化,产生大量的氧自由基造成细胞损伤。此外,中性粒细胞粘附于血管内皮细胞及血管内皮细胞的肿胀会导致局部微循环障碍,再灌注时血流减少,甚至产生无复流现象。临床研究表明 MAP 低于 60 mmHg 持续 20 min 和 MAP 低于 55 mmHg 持续 10 min 都会导致术后 AKI 的风险增加<sup>[8]</sup>。

腹部手术的患者在围术期易并发腹内压增高,而腹内压的升高又与 AKI 的发生相关<sup>[9]</sup>,此外发生腹内高压的危险因素包括大量的液体输注、肠梗阻、气腹以及肺肝肾功能障碍<sup>[10-11]</sup>。尽管在一些研究中 AKI 在开腹和腹腔镜手术中并无明显区别<sup>[12]</sup>,但在行腹腔镜手术的患者仍应尽量减少气腹的压力与持续时间。

腹部胃肠道手术时,由于术前胃肠道的准备,患者常处于循环容量不足的状态,此时肾脏对各种缺血性刺激更加敏感,但围术期补液过多一方面会加大术后腹内压增高的风险,另一方面也有可能致术后胃肠道的水肿,不利于胃肠道功能的恢复。因此对于腹部手术的患者应精确术中的液体管理,在保证肾灌注的前提下尽量减少围术期液体的输注。

表 1 KDIGO 的 AKI 标准

分期	血清肌酐 (Scr)	尿量
1 期	升高 ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dl) 或升高 1.5~1.9 倍	<0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> , 时间 6~12 h
2 期	升高 2.0~2.9 倍	<0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> , 时间 ≥12 h
3 期	升高 ≥353.6 μmol/L (4 mg/dl), 或需要启动肾替代治疗, 或患者 <18 岁, 估计肾小球滤过率 (GFR) <35 ml·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> 或升高 ≥3 倍	<0.3 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> , 时间 ≥24 h 或无尿 ≥12 h

DOI: 10.12089/jca.2019.04.025  
作者单位: 100029 北京大学人民医院麻醉科  
通信作者: 冯艺, Email: fengyi@pkuph.edu.cn

肾毒性药物 围术期肾毒性药物可通过不同机制引起 AKI,腹部手术围术期常见的肾毒性物质包括抗生素、造影剂、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物、利尿剂及化疗药物。2014 年的一项研究显示胃切除术后应用 NSAIDs 药物是安全的<sup>[14]</sup>,而一项大型的研究显示 NSAIDs 药物、ACEI 或 ARB 类药物及利尿剂的联合应用会增加 AKI 的发生率,且在 30 d 内到达高峰<sup>[15]</sup>,因此当有肾损害的药物联合应用时,应关注患者的肾功能。

神经内分泌机制 围术期各种因素导致的肾灌注不足(术前胃肠道准备、麻醉、术中失血等)及外科手术刺激都会导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统、肾交感系统及球管反馈系统的激活,从而导致体内醛固酮及抗利尿激素的增多,进而引起水钠潴留及肾血管的强烈收缩,导致肾内分流,引起 AKI<sup>[6]</sup>。对于肝肾综合症的患者,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活在对肾的损害中扮演重要角色,这可能与肝功能异常及行肝部手术的患者易发生 AKI 有关。

### AKI 的防治进展

识别高危人群 与手术相关的危险因素比较,患者术前合并的危险因素与 AKI 的发生更加密切,高危人群的识别既有助于 AKI 的预防,也能避免不必要的医疗资源浪费。Khetarpal 等<sup>[16]</sup>设计了根据患者的术前合并症预测术后 AKI 的危险评分系统,根据是否具有危险因素:年龄 $\geq 65$ 岁、女性、急诊手术、经腹手术、糖尿病、充血性心力衰竭、高血压、术前肾功能受损将患者分为 5 级,但不仅限于腹部手术。Slankamenac 等<sup>[17]</sup>设计了肝脏切除术后围术期 AKI 的评分系统,根据患者术前评分(0~36 分,包括术前 ALT 升高水平、术前合并心血管疾病、慢性肾衰竭)、是否输血(0/10 分)、是否行肝管-空肠吻合术(0/9 分)及是否少尿(0/9 分)计算出相应分数,并列出了相对发生术后 AKI 的风险(3.5%~95.1%),但该评分系统在不同人群的适用性仍有待进一步研究。

早期诊断 Scr 及尿量是临床常用的 AKI 诊断指标,但对于早期 AKI 诊断不够敏感。目前研究的热点标记物有半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C(Cystatin C)及肾小管损伤标记物如肾脏损伤分子-1(kidney injury molecule-1)、中性粒细胞明胶蛋白酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肝脂肪酸结合蛋白(lipid acid-binding protein, L-FABP)、白细胞介素-8<sup>[18]</sup>(interleukin-8, IL-8)、 $\beta_2$ -微球蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白-7(insulin growth factor binding protein-7, IGFBP-7)及金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of-2),但由于这些标记物指向的机制不同,目前也并无生物标记物应用于临床的随机对照研究,因此,指南不建议临床应用这些生物标记物诊断 AKI<sup>[19]</sup>,关于 AKI 早期诊断的生物学标记仍有待进一步的研究。超声因其无创性、实时性及可重复性,在 AKI 的早期诊断、评估患者对治疗的反应及预后方面

有一定优势<sup>[20]</sup>,但目前仍缺乏大样本的临床研究。

维持肾脏灌注 血流动力学稳定是维持肾脏灌注的前提,低血压和低血容量可导致急性肾小管坏死,而即使是轻度心肌病或未发现的心肌梗死患者,其血容量过多也很可能会出现 AKI。因此,对于围术期 AKI 的高危患者采用有创血流动力学监测以指导围术期的液体管理可降低 AKI 的发生率<sup>[21-22]</sup>,根据不间断的临床评估维持适当的血容量和患者的心排量。MAP $< 55 \sim 60$  mmHg 时患者手术后发生 AKI 的风险增加<sup>[23]</sup>,因此建议术中 MAP 维持在 60~70 mmHg,对于慢性高血压的患者 MAP 需要维持在 70 mmHg 以上。需用血管活性药物维持患者血压时建议首选去甲肾上腺素,液体复苏时采用晶体溶液代替胶体溶液,不建议应用羟乙基淀粉及液体负荷过重<sup>[19]</sup>。

药物治疗 对于 AKI 目前尚无确切有效的预防治疗药物,不建议应用甘露醇、多巴胺、非诺多泮、心房钠尿肽、N-乙酰半胱氨酸、胰岛素样生长因子-1、促红细胞生成素及腺苷受体拮抗剂预防和治疗围术期 AKI<sup>[19]</sup>。抗炎药物如乌司他丁、糖皮质激素的应用也可能对 AKI 的预防有益,但均缺乏大样本的临床试验应用研究。此外,治疗患者的贫血对于减少 AKI 的发生有一定益处,应维持足够的氧和血红蛋白浓度(至少 70 g/L),但应注意输血同样与 AKI 的发生相关。

非药物治疗 远端缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)对于 AKI 的预防可能有益<sup>[24]</sup>,但仍需进一步的研究。此外,肾脏替代治疗作为 AKI 的终末治疗方式也是 AKI 的重要组成部分。有研究证实,心脏手术后早期积极的肾替代治疗可提高患者的成活率<sup>[25]</sup>,但目前未见腹部术后应用肾脏替代治疗的临床研究。

### 小 结

腹部手术后 AKI 是临床常见的并发症,影响患者的临床转归与长期预后。目前尚无确切有效的预防治疗方法,对腹部手术后 AKI 的病理生理机制、危险因素早期诊断标记物等也缺乏统一认识。未来的研究应该关注 AKI 的高危因素、早期诊断及预防。

### 参 考 文 献

- [1] Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, et al. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 22.
- [2] Gameiro J, Neves JB, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: a cohort analysis. *Clin Kidney J*, 2016, 9(2): 192-200.
- [3] The kidney disease improving global outcomes (KDIGO) working group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2, (1): 1-138.
- [4] An Y, Shen K, Ye Y. Risk factors for and the prevention of acute kidney injury after abdominal surgery. *Surg Today*, 2017, 48(6): 573-583.

- [5] Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(1): 67-75.
- [6] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*, 2012, 380(9843): 756-766.
- [7] Goren O, Matot I. Update on Mechanisms of ischemic acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(4): 370-378.
- [8] Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective non-cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2015, 123(3): 515-523.
- [9] Demarchi AC, Almeida CT, Ponce D et al. Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery. *Ren Fail*, 2014, 36(4): 557-561.
- [10] Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med*, 2005, 33(2): 315-322.
- [11] Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensiv Care Med*, 2007, 33(6): 951-962.
- [12] Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Res Pract*, 2014, 2014: 132175.
- [13] Zafrani L, Ince C. Microcirculation in acute and chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6): 1083-1094.
- [14] STARSurg Collaborative. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 2014, 101(11): 1413-1423.
- [15] Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*, 2013, 346: e8525.
- [16] Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 505-515.
- [17] Slankamenac K, Beck-Schimmer B, Breitenstein S, et al. Novel prediction score including pre- and intraoperative parameters best predicts acute kidney injury after liver surgery. *World J Surg*, 2013, 37(11): 2618-2628.
- [18] Mclroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology*, 2010, 112(4): 998-1004.
- [19] Ichal C, Vinsonneau C, Souweine B, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 48.
- [20] Schnell D, Darmon M. Renal doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med*, 2012, 38(11): 1751-1760.
- [21] Brienza N, Gliglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgery patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*, 2009, 37(6): 2079-2090.
- [22] Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth*, 2013, 111(4): 535-548.
- [23] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 2013, 119(3): 507-515.
- [24] Yang Y, Lang XB, Zhang P, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(4): 574-583.
- [25] Bent P, Tan HK, Bellomo R, et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(3): 832-837.

(收稿日期:2018-04-01)