

· 重症医学 ·

术前高敏 C 反应蛋白水平与成人心脏手术后急性肾损伤的相关性

田宇 王越夫 赵韡 刁晓林 王薇薇 王春蓉 高宇晨 王苏德娜

【摘要】 目的 分析术前高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平与成人心脏手术后急性肾损伤 (AKI) 的相关性。方法 本研究为回顾性病例-对照研究。收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月行开放心脏手术的成年患者病历资料。根据改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 标准判断 AKI。采用多因素 Logistic 回归分析评估术前 hs-CRP 水平 >3 mg/L 与术后 AKI 的相关性。结果 本研究共纳入患者 17 339 例, 术后有 5 231 例 (30.1%) 发生 AKI。术前 hs-CRP >3 mg/L 的患者有 4 350 例 (25.1%)。单因素分析显示, AKI 患者术前存在 hs-CRP >3 mg/L 的比例明显高于非 AKI 患者 (30.5% vs 24.8%, $P < 0.001$)。在校正了性别、年龄、既往史、术前心功能、术前肾功能、术中输血情况等因素后, 术前 hs-CRP >3 mg/L 是成人心脏术后发生 AKI 的独立危险因素 (OR = 1.145, 95% CI 1.052 ~ 1.246, $P = 0.002$)。结论 术前 hs-CRP 水平 >3 mg/L 会增加心脏术后 AKI 的发生风险。

【关键词】 高敏 C 反应蛋白; 成人心脏手术; 急性肾损伤

Association between high sensitive C-reactive protein and acute kidney injury after adult cardiac surgery TIAN Yu, WANG Yuefu, ZHAO Wei, DIAO Xiaolin, WANG Weiwei, WANG Chunrong, GAO Yuchen, WANG Sudena. Anesthesiology Center, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: WANG Yuefu, Email: wangyuefu@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between preoperative serum high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and acute kidney injury (AKI) after adult cardiac surgery. **Methods** Adult patients underwent cardiac surgery from January, 2017 to December, 2018 were enrolled into retrospective study. AKI was defined according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. The Logistic regression analysis was used to analyze the association between preoperative hs-CRP > 3 mg/L and AKI. **Results** Among the 17 339 patients, the overall prevalence of AKI after cardiac surgery was 30.1% ($n = 5 231$). There were 4 350 patients (25.1%) whose preoperative serum hs-CRP > 3 mg/L. The proportion of AKI patients with hs-CRP > 3 mg/L before operation was significantly higher than that of non-AKI patients (30.5% vs 24.8%, $P < 0.001$). After adjusting the effect of age, gender, past history, preoperative cardiac function, preoperative renal function, intraoperative blood transfusion, and other covariates, the multivariable Logistic regression analysis showed that preoperative serum hs-CRP > 3 mg/L was an independent risk factor of AKI after cardiac surgery (OR = 1.145, 95% CI 1.052 - 1.246, $P = 0.002$). **Conclusion** Preoperative serum hs-CRP > 3 mg/L can increase the probability of occurrence of AKI after adult cardiac surgery.

【Key words】 High sensitive C-reactive protein; Adult cardiac surgery; Acute kidney injury

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是心脏手术后常见且严重的并发症^[1], 可能发展为慢性肾脏疾病, 延长重症监护病房的停留时间和住院时间, 增加医疗支出和术后死亡风险^[2]。有研究^[3]表

明, 心脏术后 AKI 的发生率为 20% ~ 30%。术后 AKI 的患者有 1% 左右需行肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT), 这部分患者的死亡率高达 50% ~ 80%^[4]。既往研究^[5-6]证实, 术前高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 可以预测经皮冠状动脉介入术治疗后 AKI 的发生。然而术前 hs-CRP 水平是否与开放心脏手术后的 AKI 存在相关性尚不清楚。本研究旨在分析术前 hs-CRP 水平与成人心脏手术后 AKI 的相关性, 为临床实践提供参考。

DOI: 10.12089/jca.2020.12.013

基金项目: 中国医学科学院临床与转化医学研究基金资助项目 (2019XK320052)

作者单位: 100037 北京协和医学院 阜外心血管病医院麻醉中心 (田宇、王越夫、王春蓉、高宇晨、王苏德娜), 信息中心 (赵韡、刁晓林、王薇薇)

通信作者: 王越夫, Email: wangyuefu@hotmail.com

资料与方法

一般资料 本研究获得中国医学科学院阜外医院伦理委员会的批准(20191308)。本研究回顾性分析 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日接受心脏手术治疗成人患者的病历资料。信息中心提供这些患者的临床数据信息,并且由一名研究生和一名信息中心专业人员共同负责数据的录入与核查,确保数据的准确性和完整性。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,接受开放心脏手术,包括冠状动脉旁路移植、瓣膜手术、大血管手术、先天性心脏病修复手术、心脏肿瘤手术和复合手术。排除标准:术前接受血液滤过、RRT 或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗。

观察指标 主要指标为术后 7 d 内 AKI 的发生情况。AKI 定义采用改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)的标准^[7-8]。次要指标包括年龄、性别、肥胖(BMI >30 kg/m²)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)史、开放心脏手术史、外周血管疾病史、主动脉球囊反搏、感染性心内膜炎、房颤、高血压、糖尿病、NYHA 心脏功能分级、术前输注血液制品、高尿酸血症、血脂异常、术前 hs-CRP、蛋白尿、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)浓度、血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度、急诊手术、心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)、CPB 时间、阻断时间、术中输红细胞、血小板、新鲜冷冻血浆等。

统计分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验。在单因素分析中,将 $P<0.1$ 的影响因素纳入 Logistic 独立危险因素回归分析。采用向前逐步 Logistic 回归法分析术后 AKI 的独立危险因素,结果用优势比(OR)与 95% 置信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 17 348 例患者,其中 9 例患者因术前接受血液滤过、RRT 或 ECMO 治疗被排除。

最终纳入患者 17 339 例,以男性为主(67.0%)。最常见的手术类型是冠状动脉旁路移植术(43.5%),其次是瓣膜手术(24.6%)、复合手术(术中行两种或以上术式,16.3%)和大血管手术(10.1%)。共有 12 522 例(72.2%)患者行 CPB。

心脏手术后有 5 231 例(30.1%)患者发生 AKI。AKI 患者年龄 ≥ 75 岁、肥胖、COPD 史、开放心脏手术史、外周血管疾病史、主动脉球囊反搏、房颤、高血压、糖尿病、NYHA ≥ 3 级、术前输注血液制品、高尿酸血症、血脂异常、蛋白尿、LVEF $<46\%$ 、SCr >150 $\mu\text{mol/L}$ 、Hb <100 g/L、急诊手术、CPB 手术、术中输血液制品的比例明显高于非 AKI 患者($P<0.05$)。AKI 患者术中 CPB 时间和阻断时间均明显长于非 AKI 患者($P<0.05$)(表 1)。

表 1 心脏手术后 AKI 与非 AKI 患者临床资料的比较

指标	非 AKI (<i>n</i> =12 126)	AKI (<i>n</i> =5 231)	<i>P</i> 值
hs-CRP >3 mg/L [例(%)]	2 884(24.8)	1 466(30.5)	<0.001
年龄 [例(%)]			<0.001
≤ 60 岁	6 707(55.8)	2 436(47.4)	
61~74 岁	4 887(40.6)	2 472(48.1)	
≥ 75 岁	433(3.6)	233(4.5)	
性别 [例(%)]			0.388
女	4 029(33.2)	1 697(32.6)	
男	8 097(66.8)	3 516(67.4)	
BMI >30 kg/m ² [例(%)]	627(5.2)	349(6.7)	<0.001
既往史 [例(%)]			
COPD	138(1.1)	99(1.9)	<0.001
开放心脏手术	213(1.8)	208(4.0)	<0.001
外周血管疾病	355(3.1)	196(4.0)	0.003
主动脉球囊反搏	23(0.2)	19(0.4)	0.032
感染性心内膜炎	69(0.6)	38(0.7)	0.218
房颤	1 302(10.7)	941(18.1)	<0.001
高血压	4 121(34.0)	2 066(39.6)	<0.001
糖尿病	3 909(32.2)	1 882(36.1)	<0.001
NYHA ≥ 3 级 [例(%)]	4 345(35.8)	2 187(42.0)	<0.001
术前输注血液制品 [例(%)]	17(0.1)	26(0.5)	<0.001
高尿酸血症 [例(%)]	2 833(23.4)	1 603(30.8)	<0.001
血脂异常 [例(%)]	9 125(75.3)	3 765(72.2)	<0.001

续表

指标	非 AKI (n=12 126)	AKI (n=5 231)	P 值
蛋白尿[例(%)]			<0.001
+或±	1 607(13.3)	892(17.1)	
++	102(0.8)	119(2.3)	
≥+++	49(0.4)	58(1.1)	
LVEF[例(%)]			<0.001
46%~60%	333(2.7)	402(7.7)	
<46%	56(0.5)	90(1.7)	
SCr[例(%)]			<0.001
<70 μmol/L	2 998(25.1)	1 133(21.9)	
70~100 μmol/L	7 491(62.7)	2 955(57.2)	
101~120 μmol/L	1 022(8.6)	645(12.5)	
121~150 μmol/L	252(2.1)	290(5.6)	
>150 μmol/L	184(1.5)	143(2.8)	
肾小球滤过率[例(%)]			<0.001
≥90 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	4 998(41.3)	1 801(34.7)	
60~89.9 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	5 548(45.9)	2 357(45.4)	
30~59.9 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	1 301(10.8)	957(18.4)	
<30 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	242(2.0)	78(1.5)	
Hb[例(%)]			<0.001
>120 g/L	11 031(91.3)	4 589(88.0)	
100~119 g/L	904(7.5)	507(9.7)	
<100 g/L	143(1.2)	116(2.2)	
急诊手术[例(%)]	62(0.5)	69(1.3)	<0.001
手术类型[例(%)]			<0.001
冠心病手术	5 600(46.2)	1 941(37.2)	
瓣膜手术	2 923(24.1)	1 350(25.9)	
大血管手术	1 185(9.8)	573(11.0)	
复合手术	1 695(14.0)	1 131(21.7)	
其他手术	723(6.0)	218(4.2)	
CPB[例(%)]	8 237(67.9)	4 285(82.2)	<0.001
CPB 时间(min)	97(76~125)	117(89~153)	<0.001
阻断时间(min)	68(51~91)	81(60~107)	<0.001
术中输红细胞[例(%)]	2 719(22.4)	2 044(39.2)	<0.001
术中输血小板[例(%)]	613(5.1)	765(14.7)	<0.001
术中输新鲜冷冻血浆[例(%)]	1 318(10.9)	1 282(24.6)	<0.001

Logistic 回归分析显示,高龄、BMI>30 kg/m²、男性、COPD 史、开放心脏手术史、房颤、蛋白尿、高血压、糖尿病、NYHA ≥3 级、高尿酸血症、hs-CRP >3 mg/L、LVEF 下降、SCr 增加、Hb 降低、CPB、术中输红细胞、血小板、新鲜冷冻血浆是心脏术后 AKI 的独立危险因素(表 2)。在校正了年龄、性别、既往史、术前心功能、术前肾功能、术中输血情况等因素后,术前 hs-CRP >3 mg/L 依然是成人心脏术后发生 AKI 的独立危险因素。

讨 论

AKI 是成人心脏外科手术后的严重并发症。随着心脏外科手术量的增多以及老龄化进程的加快,心脏术后 AKI 的发生数量逐年增高。目前心脏术后 AKI 的危险因素和发病机制尚未被完全阐明^[9],部分研究结果差别较大,甚至互相矛盾^[10-11]。本研究的结果显示,影响心脏术后 AKI 的危险因素众多。高龄、男性、BMI>30 kg/m²、COPD 史、开放心脏手术史、房颤、蛋白尿、高血压、糖尿病、NYHA ≥3 级、高尿酸血症、hs-CRP >3 mg/L、LVEF 下降、SCr 浓度增加、Hb 浓度降低、体外循环、术中输红细胞、血小板、新鲜冷冻血浆是心脏术后 AKI 的独立危险因素。在校正了年龄、性别、既往史、术前心功能、术前肾功能、术中输血情况等因素后,术前 hs-CRP >3 mg/L 是成人心脏术后发生 AKI 的独立危险因素。

本研究发现心脏术后 AKI 的危险因素众多,但是涉及的绝大多数危险因素已经被大量文献报道过或是临床公认的,而术前 hs-CRP 水平与心脏术后 AKI 的关系目前很少报道^[9-11]。本研究在校正了年龄、性别、既往史、术前心功能、术前肾功能、术中输血情况等因素后,术前 hs-CRP >3 mg/L 是成人心脏术后发生 AKI 的独立危险因素。术前 hs-CRP >3 mg/L 使心脏术后 AKI 的发生风险增加了 14.5%。CRP 是一种急性期反应物,主要由肝细胞在白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等细胞因子的作用下产生^[12]。有研究表明,CRP 能与低密度脂蛋白(LDL)特异性结合,从而使 LDL 无需修饰即可被巨噬细胞吞噬,具有促炎症效应^[13]。采用高灵敏度的 ELISA 法检测的 CRP,即为 hs-CRP。血清 hs-CRP 的理想界值尚不确定,一般采用美国疾病预防控制中心和美国心脏协会声明中提出的心血管风险评估所用血清 hs-CRP 范围^[14]。低、中、高风险值分别是指 <1 mg/L、1~3 mg/L 和 >3 mg/L。基于既往文献^[15-16]的报道,本研究选择 3 mg/L 作为术

表 2 心脏术后 AKI 的独立危险因素

指标	校正 OR 值	95%CI	P 值
hs-CRP>3 mg/L	1.145	1.052~1.246	0.002
年龄			
<60 岁(对照值)			
60~74 岁	1.477	1.363~1.600	<0.001
≥75 岁	1.537	1.258~1.877	<0.001
男性	1.163	1.056~1.281	0.002
BMI≥30 kg/m ²	1.430	1.219~1.677	<0.001
COPD 史	1.451	1.079~1.951	0.014
开放心脏手术史	1.559	1.234~1.969	<0.001
房颤	1.698	1.522~1.894	<0.001
蛋白尿			
-(对照值)			
±或+	1.072	0.962~1.195	0.208
++	2.590	1.861~3.605	<0.001
≥+++	2.412	1.515~3.840	<0.001
高血压	1.340	1.236~1.454	<0.001
糖尿病	1.152	1.060~1.251	0.001
NYHA≥3 级	1.207	1.118~1.303	<0.001
高尿酸血症	1.123	1.026~1.230	0.012
LVEF			
>60%(对照值)			
46%~60%	2.950	2.486~3.500	<0.001
<46%	3.891	2.631~5.755	<0.001
SCr 浓度			
<70 μmol/L(对照值)			
70~100 μmol/L	0.995	0.899~1.102	0.931
101~120 μmol/L	1.440	1.236~1.676	<0.001
121~150 μmol/L	2.043	1.618~2.579	<0.001
>150 μmol/L	1.560	1.155~2.108	0.004
Hb 浓度			
≥120 g/L(对照值)			
100~119 g/L	1.183	1.030~1.360	0.018
<100 g/L	1.417	1.045~1.921	0.025
CPB	2.154	1.952~2.377	<0.001
术中输红细胞	1.397	1.271~1.536	<0.001
术中输血小板	1.742	1.488~2.039	<0.001
术中输新鲜冷冻血浆	1.687	1.509~1.886	<0.001

前 hs-CRP 高风险组的界值。本研究表明,术前 hs-CRP>3 mg/L 与心脏术后 AKI 的发生存在相关性,提示低水平的炎症反应可能与心脏术后 AKI 有一定的相关性,但具体机制仍不清楚。可能机制有:(1)hs-CRP 是炎症反应的敏感指标。炎症反应可引发机体的氧化应激,增强单核细胞对血管内皮的侵入与黏附,进而直接损伤肾小球的内皮细胞^[17]。(2)有研究证实,hs-CRP 通过对血管紧张素受体的影响,促进血管平滑肌的迁移和增值,进而影响肾脏血管的舒缩功能^[18]。尽管目前在临床上尚未拥有可靠的治疗方案来降低血清 hs-CRP,但是他汀类药物在发挥其降脂作用的同时,可以降低血清 hs-CRP 水平^[19]。

本研究校正了多种混杂因素对分析结果的影响。AKI 定义采用 KDIGO 标准。在以往研究中,AKI 的定义标准有很大的差异。2012 年,KDIGO^[6]在证据审查和评估的基础上,完成了关于 AKI 的有史以来第一个国际性、多学科的临床实践指南,对 AKI 的定义和诊断标准进行了修订。KDIGO 的定义标准和分期系统是目前最新且优选的定义^[19]。

作为一项回顾性研究,本研究在未测量混杂因素的影响方面存在局限性,如术前造影剂的使用和术中、术后低血压的影响。其次,部分患者的临床数据存在缺失,尽管缺失数据较少且并未纳入统计分析,但可能存在选择性偏倚。另外,本研究只是根据 SCr 浓度的变化来定义 AKI。虽然排尿速度是 KDIGO 定义中诊断 AKI 的可靠指标,但是由于几乎所有患者的排尿速度都无法准确评估,故 AKI 的诊断标准未纳入排尿速度。最后,本研究为单中心研究,需要进一步的多中心研究验证结果的可靠性。

综上所述,术前 hs-CRP 水平>3 mg/L 是心脏术后 AKI 的独立危险因素。hs-CRP 的检测具有经济、连续、可重复等优点,为术后可纠正的干预靶点,还可为心脏术后 AKI 临床预测模型的构建提供重要参考,有助于早期预防、早期识别心脏术后 AKI。

参 考 文 献

- [1] Huber M, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, et al. Cardiovascular-specific mortality and kidney disease in patients undergoing vascular surgery. *JAMA Surg*, 2016, 151(5): 441-450.
- [2] Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, et al. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. *Ann Surg*, 2015, 261(6): 1207-1214.
- [3] Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after

- cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93 (1): 337-347.
- [4] Greenwood SA, Mangahis E, Castle EM, et al. Arterial stiffness is a predictor for acute kidney injury following coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1): 51.
- [5] Yuan Y, Qiu H, Hu X, et al. Predictive value of inflammatory factors on contrast-induced acute kidney injury in patients who underwent an emergency percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*, 2017, 40(9): 719-725.
- [6] Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Steinvil A, et al. High sensitive C-reactive protein and the risk of acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19 (5): 838-843.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(1): 1-138.
- [8] Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the Pre-AKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (11): 1551-1561.
- [9] Pannu N, Graham M, Klarenbach S, et al. A new model to predict acute kidney injury requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *CMAJ*, 2016, 188(15): 1076-1083.
- [10] Ranucci M, Aloisio T, Cazzaniga A, et al. Validation of renal-risk models for the prediction of non-renal replacement therapy cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Cardiol*, 2018, 272: 49-53.
- [11] 田宇, 刁晓林, 袁靖, 等. 不同人群心脏术后急性肾损伤评分的建立和进展. *中国分子心脏病学杂志*, 2019, 19(3): 2944-2948.
- [12] Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, et al. High-sensitivity c-reactive protein and acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction: a prospective observational study. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2192.
- [13] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001, 103 (9): 1194-1197.
- [14] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107 (3): 499-511.
- [15] Toso A, Leoncini M, Maioli M, et al. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced nephropathy and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary intervention). *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(12): 1421-1429.
- [16] Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2008, 359(18): 1897-1908.
- [17] Bian F, Yang XY, Xu G, et al. CRP-induced NLRP3 inflammasome activation increases LDL transcytosis across endothelial cells. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 40.
- [18] Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2003, 107(13): 1783-1790.
- [19] 苏津自, 薛艳, 蔡文钦, 等. 高敏 C 反应蛋白水平与阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者对比剂所致肾功能损害影响的关系. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(9): 807-811.

(收稿日期:2019-12-19)