

综 述

围手术期急性肾损伤的研究进展

李鹏飞综述, 聂时南审校

【摘要】 急性肾损伤(AKI)是指数小时至数天内肾功能的突发持续下降的一种临床综合征,而外科手术是患者发生AKI的主要原因,AKI的出现会使得患者的病情加重和诊疗策略变得复杂化。有效降低患者围手术期急性肾损伤发生的风险是目前临床上迫切需要解决的难题。文章主要从围手术期肾损伤的概念、流行病学、病理生理学及肾损伤相关危险因素方面进行综述。

【关键词】 围手术期;急性肾损伤;概念;流行病学;病理生理学;危险因素

【中图分类号】 R58 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0287-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.014

Research progress of perioperative acute kidney injury

LI Peng-fei reviewing, NIE Shi-nan checking

(Department of Emergency, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Acute Kidney Injury (AKI) is a clinical syndrome with a sudden decline in renal function in hours to days. Surgery is the main cause of AKI in patients. The presence of AKI can make patients worse and the diagnosis and treatment strategy complicated. Effectively reducing the risk of AKI in perioperative patients is an urgent problem to be solved. Therefore, this article elaborates on the concept of perioperative renal injury, epidemiology, pathophysiological mechanism and risk factors related to kidney injury, and provides some reference for clinicians to effectively avoid perioperative AKI occur.

【Key words】 perioperative period; acute kidney injury; concept; epidemiology; pathophysiology; risk factors

0 引 言

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指数小时至数天内肾功能的突发持续下降的一种临床综合征,病因多样,发病机制复杂。外科手术是患者发生AKI的主要原因,且急诊手术又是患者发生AKI的高危因素,因此急诊手术后患者常合并有AKI。有研究表明术后发生急性肾损伤的患者一年内的死亡率是未发生肾损伤患者的2.55倍^[1]。AKI

的出现使患者的病情加重和诊疗策略复杂化。因此,应该深入了解围手术期肾损伤的概念、流行病学和肾损伤的相关危险因素,只有这样才能尽量规避患者围手术期发生急性肾损伤,缩短患者的住院时间、减少医疗费用,改善患者的长期存活率。

1 围手术期肾损伤概念

围手术期肾损伤是指手术前5~7 d至术后7~12 d内发生的急性肾功能损伤,但目前仍未有被临床医师广泛接受的急性肾损伤的定义,大部分的诊断标准均以尿量及血清肌酐水平作为评估肾功能的指标。2012年AKI指南给出了最新的AKI定义:48 h内血肌酐 $\geq 26.5 \text{ mol/L}$ 或血肌酐7 d内 \geq 基础水平的1.5倍或尿量持续6 h $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ ^[2]。但血清肌酐值和尿量受较多因素干扰^[3],且用尿量及血清肌酐

基金项目:全军后勤面上项目(CNJ14L002);江苏省社会发展面上项目(BE2017720)

作者单位:210002,南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)急救医学科(李鹏飞、聂时南)

通信作者:聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com

水平来反应肾功能具有一定的滞后性^[4],同时尿量及血清肌酐水平也无法反应出 AKI 病因的异质性,如充血性心力衰竭和脱水会引起肌酐水平和尿量发生同样的变化。此外,值得注意的是,尽管患者术后血清肌酐水平明显下降,但也不能确切表明患者的肾功能恢复良好^[5]。因此有关学者努力地寻找 AKI 的生物标志物,目前在研究的主要有中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子-1、IL-18、肝脏型脂肪酸结合蛋白、钙卫蛋白、 $\beta 2$ 微球蛋白和尿总蛋白、基质金属蛋白酶抑制剂-1、MicroRNAs^[6]。

2 流行病学

据估计,2012 年的手术次数为 3.12 亿次(95% CI 2.66~3.60),较 2005 年手术次数约增长了 33.6%^[7]。在美国,有 150 万患者在术后 30 d 内会出现并发症,每年至少有 15 万患者死于并发症^[8]。在接受高风险外科手术的患者中,术后 AKI 的发生率又特别高^[9],术后发生的 AKI 与死亡风险密切相关^[10],尤其是心脏手术后,AKI 的发生会导致患者慢性肾病(chronic kidney diseases,CKD)、终末期肾病和死亡发生的风险明显增加。一项纳入 2973 例心胸手术患者的回顾性研究,以 RIFLE 标准(R:肾功能不全风险期,I:肾损伤期,F:肾功能衰竭期,L:肾功能丧失期,E:终末期肾病)为肾病的诊断工具,发现术后衰竭期肾病患者 10 年内的存活率明显低于肾功能无损伤的患者(调整后的 HR2.14,95% CI 1.73~2.66)^[11]。此外,患者围手术期发生 AKI 即使在完全治愈的情况下也会增加 CKD 发生的风险和术后数年内的死亡率,这一点与脓毒症相关 AKI 有所不同^[12]。

不同手术类型患者的 AKI 发生率不同。心脏手术患者 AKI 的发生率为 18%^[13],腹部手术患者 AKI 的发生率为 13%,肝移植或急诊主动脉手术患者 AKI 的发生率为 $\geq 50\%$ ^[14]。尽管大多数手术继发的 AKI 是轻微的,但却仍然与患者短期和长期的死亡风险有关,尤其对术后继发严重的 AKI 患者更是如此。

3 病理生理学

围手术期发生 AKI 的危险因素有很多,如血流动力学改变(肾的缺血低灌注)、患者的基础情况(老年肥胖男性)、肾的缺血-再灌注损伤、肾动脉栓塞、神经内分泌反应(交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统)及炎症反应和氧化应激反应的激

活、外源性和内源性的肾毒性物质等。由于这些因素在围手术期时同时存在并相互影响,因此很难确定单个因素在多大程度上促进了 AKI 的发生。围手术期 AKI 的病理生理学机制一直是医学上的难题,早在 1982 年国外学者就对外源性物质致肾损伤的病理生理学作出研究,Bertani 等^[15]以 7.5 mg/kg 剂量的阿霉素单次静脉注射到小鼠体内,结果发现注射后的 4~5 d 小鼠产生蛋白尿。阿霉素使小鼠组织细胞膜脂质发生过氧化,引起肾小球基底膜及上皮细胞膜的屏障作用遭到破坏,早期表现为足突融合,后期逐渐发展为肾小球硬化及肾小管间质纤维化,产生蛋白尿^[16]。2016 年王一鸣等^[17]对围手术期 AKI 的信号通路进行了研究,该研究发现在造影剂肾病模型组小鼠肾组织中 ROCK-2 的表达水平明显高于等渗盐水对照组小鼠,而 ROCK-1 表达水平间的差异则无统计学意义。并且该研究发现在造影剂肾病模型组小鼠肾组织中 ROCK 的下游分子 p-MYPT1 的表达水平也显著高于等渗盐水对照组小鼠,表明造影剂肾病的发病机制与 Rho/ROCK-2 信号通路的激活和下游分子 p-MYPT1 的表达增加有着密切联系。

4 高危因素

4.1 术前高危因素 患者常合并有基础疾病,如 CKD、糖尿病、高血压、心脏病、肝病、贫血和慢性阻塞性肺病等,可影响肾的自我调节,易导致肾小管的损伤,增加围手术期 AKI 发生的风险^[18]。值得注意的是,有研究报道 CKD 是患者术后死亡的一个重要危险因素^[19],被认为是围手术期 AKI 患者死亡的最大危险因素^[20]。此外,肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)水平与年龄有关,生理状况下,GFR 随年龄增加每年下降 $1 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$ 。来自美国的一项大样本研究表明当患者年龄 > 56 岁时,术后 AKI 发生的风险明显增加,并且该研究发现 AKI 发生的风险在不同性别患者中有显著差异,男性患者的发生率明显高于女性^[21]。值得注意的是,高龄是 CKD、糖尿病、高血压和心脏病等基础疾病的危险因素,而这些基础疾病也会增加 AKI 的发生率,加之老年患者肾对血流动力学的适应能力下降,会进一步提高围手术期 AKI 发生的风险。因此需要特别警惕高龄患者围手术期时的肾功能变化。同时,有研究发现体质指数($\text{OR}=1.580, P=0.005$)也是围手术期 AKI 的独立危险因素^[22]。

4.2 术中高危因素 手术过程中会有多种因素

引起患者血液动力学不稳定,如麻醉剂用量、麻醉方式、术中血液的丢失量^[23]、心血管的储备能力不良和体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)过程中引起的血液稀释、体外循环时间、术中低温等^[24-25]。及时处理术中血流动力学变化,增加心输出量和供氧量以及管理术前、术后血管内容量可显著降低高危患者围手术期 AKI 的发生率和严重程度。一项大样本回顾性研究发现行非心脏手术的患者,术中出现低血压可预测心脏和肾的不良预后^[26],术中平均动脉压 <65 mmHg 时的持续时间与肾损伤的严重程度有关,持续时间越长,损伤越严重^[27],表明肾灌注压下降在围手术期 AKI 的发生发展中也起着重要作用。

4.3 手术操作 手术操作本身会引发机体的免疫反应,炎症反应和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)的释放和识别。DAMP 介导肾小管内皮细胞表达 Toll 样受体以及细胞因子和其他炎症介质的受体^[28],受体激活后引起局部释放促炎性介质,并促进肾小管周围炎性细胞的浸润,导致肾小管上皮细胞发生自噬、线粒体功能紊乱、细胞极性丧失以及一定程度上的坏死和凋亡,累及肾小管各段,最终造成肾损伤。这种反应在体外循环过程中也被证实,在 CPB 过程中,血液与 CPB 的人工表面接触引起免疫及炎症反应。肾损伤也会引起机体肾重吸收和分泌功能不同程度的减退,循环血量减少,引起肾灌注不足进一步加重损伤程度,形成恶性循环。一项纳入 960 例的多中心队列研究发现心脏手术后炎症因子(IL-6 和 IL-10)水平与术后发生 AKI 的风险有关,即术后炎症因子越多,发生 AKI 的风险也就越大,表明系统炎症反应与术后 AKI 之间存在相关性^[29]。腹部大手术后持续的炎症反应也较常见,术后增加了的 IL-6 以及 TLR4 和 TLR5 表达的上调增加了 AKI 发生的风险^[30]。

4.4 术后高危因素 外源性肾毒性物质,如抗生素、非甾体抗炎药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和静脉内的放射性造影剂,均会增加术后患者发生 AKI 的风险。其中,随着造影剂在临床上的广泛应用,造影剂肾病患者越来越多,成为仅次于灌注不足和肾毒性药物有关肾病外的第三大主要肾病患者群,约占全部肾病患者的 11%^[31]。内源性肾毒性物质(血红蛋白或 CPB 中的游离血红蛋白)的释放也会导致 AKI。此外,一些常规操作也会增加 AKI 的发生率,有报道证实股动脉

插管时股动脉逆行灌注会引起主动脉的损伤,造成肾的灌注较差^[32]。此外,缺血再灌注损伤及产生的细胞因子、补体及氧自由基也是造成肾损伤的常见事件。总之,围手术期继发 AKI 的相关危险因素较多,由于临床研究涉及到的地域不同、研究侧重点不同及参与研究个体的差异等干扰因素的存在,所得的研究结果也是复杂多样。

5 结 语

尽管围手术期 AKI 的病理生理机制较多,但无论何种机制引起的围手术期 AKI 都会增加患者的死亡风险,提示患者的不良预后及较高的死亡率^[33]。因此,只有清楚的认识围手术期 AKI 的概念、流行病学,病理生理机制和肾损伤的相关危险因素,对围手术期 AKI 的危险因素进行早期规避,并严格监测患者的肾功能,做好围手术期的管理,及时予以个体化治疗干预,才能有效降低围手术期 AKI 的病发率及患者的死亡率,缩短患者的住院时间、减少医疗费用和改善患者预后。

[参考文献]

- [1] Tsai H, Tsai F, Chen Y, *et al.* Impact of Acute Kidney Injury on One-Year Survival After Surgery for Aortic Dissection [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(5): 1407-1412.
- [2] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): C179-C184.
- [3] Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review [J]. *Heart Lung Vessel*, 2015, 7(1): 64-73.
- [4] 江城, 王凡, 陈世伟, 等. 血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及胱抑素 C 对输尿管结石梗阻致急性肾损伤的早期诊断价值 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(3): 240-243.
- [5] O'Connor ME, Hewson RW, Kirwan CJ, *et al.* Acute kidney injury and mortality 1 year after major non-cardiac surgery [J]. *Brit J Surg*, 2017, 104(7): 868-876.
- [6] 周收平, 王昌兵, 顾恒. 急性肾损伤早期生物学标志物的研究现状 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(2): 168-171.
- [7] Weiser TG, Haynes AB, Molina G, *et al.* Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes [J]. *Lancet*, 2015, 385: 11.
- [8] Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, *et al.* An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data [J]. *Lancet*, 2008, 372(9633): 139-144.
- [9] O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, *et al.* Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery [J]. *Intens Care Med*, 2016, 42(4): 521-530.
- [10] Grams ME, Sang Y, Coresh J, *et al.* Candidate Surrogate End

- Points for ESRD after AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2851-2859.
- [11] Hobson CE, Yavas S, Segal MS, *et al.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery[J]. *Circulation*, 2009, 119(18):2444-2453.
- [12] Grams ME, Sang Y, Coresh J, *et al.* Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6):872-880.
- [13] Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI Associated with Cardiac Surgery[J]. *Clin J Am Soc Nephro*, 2015, 10(3):500-514.
- [14] O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, *et al.* Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery[J]. *Intens Care Med*, 2016, 42(4):521-530.
- [15] Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, *et al.* Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events[J]. *Lab Invest*, 1982, 46(1):16-23.
- [16] 孙涛, 袁斌. 益母草碱对多柔比星致小鼠肾损伤的保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(12):1158-1162.
- [17] 王一鸣, 张浩, 杨志健, 等. 法舒地尔对造影剂诱导急性肾损伤的保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(12):1270-1275.
- [18] Kim M, Brady JE, Li G. Variations in the Risk of Acute Kidney Injury Across Intraabdominal Surgery Procedures[J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(5):1121-1132.
- [19] Prowle JR, Kam EPY, Ahmad T, *et al.* Preoperative renal dysfunction and mortality after non-cardiac surgery[J]. *Brit J Surg*, 2016, 103(10):1316-1325.
- [20] Korenkevych D, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, *et al.* The Pattern of Longitudinal Change in Serum Creatinine and 90-Day Mortality After Major Surgery[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(6):1219-1227.
- [21] 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[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3):505-515.
- [22] Ko T, Higashitani M, Sato A, *et al.* Impact of Acute Kidney Injury on Early to Long-Term Outcomes in Patients Who Underwent Surgery for Type A Acute Aortic Dissection[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(3):463-468.
- [23] 卢冬梅. 非心脏手术围术期急性肾损伤研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(10):1373-1375, 1379.
- [24] 吴路加, 罗林, 童光, 等. A型主动脉夹层术后肾脏功能损伤研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(3):366-369.
- [25] 叶永科. 不同剂量右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换手术患者血流动力学的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(12):96-99.
- [26] Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, *et al.* Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(3):515-523.
- [27] Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, *et al.* Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery A Retrospective Cohort Analysis[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(1):47-65.
- [28] Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies[J]. *Crit Care*, 2016, 20:61.
- [29] Zhang WR, Garg AX, Coca SG, *et al.* Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(12):3123-3132.
- [30] Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, *et al.* Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5):1028-1037.
- [31] Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. *Crit Care Nurse*, 2013, 33(1):37-46.
- [32] Etz CD, von Aspern K, Da Rocha E Silva J, *et al.* Impact of Perfusion Strategy on Outcome After Repair for Acute Type A Aortic Dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(1):78-86.
- [33] Sasabuchi Y, Kimura N, Shiotsuka J, *et al.* Long-Term Survival in Patients With Acute Kidney Injury After Acute Type A Aortic Dissection Repair[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(6):2003-2009.

(收稿日期:2018-10-15; 修回日期:2018-12-27)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一起)