

体外循环术后肾功能监测的研究进展

林 涛 综述, 李增棋 审校(福建医科大学附属第一医院, 福州 350000)

【关键词】 体外循环; 肾功能; 心脏手术

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)10-1236-03

体外循环术作为心内直视手术的必要手段, 在经历了 50 余年的发展, 已经成为临床心外科医生手术不可或缺的一部分。作为非生理性的血液循环, 体外循环这一技术, 虽使得心内直视手术成为现实, 随之而来的一系列并发症也时刻困扰着心脏外科医师。肾功能衰竭作为体外循环严重并发症, 使得其死亡率居高不下。本文就体外循环(CPB)术后肾功能监测的相关研究进展综述如下。

1 CPB 术后急性肾功能衰竭的发生率与预后

CPB 术后肾功能不全的发生率因各家心脏中心均不同, 依据报道, 总体发生率在 2%~7%^[1]。1998 年 Mangano 等^[2]报道, 在 24 所医院, 2 222 例接受 CPB 下冠脉搭桥术的患者, 177 例(7.7%)患者发生肾功能不全, 其中 30 例(1.4%)患者出现急性肾功能衰竭, 需要血液透析治疗。2004 年 Antunes 等^[3]报道, 2 445 例接受 CPB 下心脏手术的患者, 136 例(5.6%)患者出现肾功能不全, 其中 15 例(0.6%)患者需要行血液透析治疗。2009 年, Rodrigues 等^[4]报道一组来自法国 769 名患者行 CPB 术的报告, 78 例(10%)于术后出现肾功能不全的表现, 其中 18 例必须血液透析, 占总病例数的 2.4%。国内刘伏友等^[5]于 2009 年报道 5 100 例 CPB 心脏手术患者, 340 例出现肾功能损害, 发生率为 6.7%。综合上述报道, 各家中心因对肾功能损害定义的报道不一致, 以及对肾功能损害早期发生的认识, 总体上可认为 CPB 心脏手术后肾功能不全的发生率在 2%~10%。虽然肾功能不全在 CPB 术后发生率不是很高, 但是, 一旦患者进入肾功能衰竭并需要血液透析治疗时, 病死率就成倍上升至 60%~80%。即使部分肾功能不全患者不需要血液透析治疗, 这部分患者仍有高达 30% 的病死率^[4]。CPB 术后并发急性肾功能衰竭(ARF)造成的高病死率令临床心外科医生早期发现肾功能损害显得尤其重要。

2 CPB 术后肾功能的监测

心内直视手术对肾功能的影响既可以是显性的, 也可以是隐性的。通常, 临床上使用尿量与血清肌酐(Scr)作为判断肾功能的评价标准。这样的结果是, 患者术后尿量足够, 而 Scr 只有微小的变化, 肾功能会被认为未受手术的影响。现实临床中, 经过 CPB 的患者, 术后不可避免地存在因肾小管损伤而造成的亚临床肾功能不全。在临床检验学里, 常用的肾功能检查包括两方面: 肾小球滤过功能和肾小管重吸收、酸化等。

2.1 肾小球滤过功能的检查 当血液流经肾小球毛细血管时, 除蛋白质分子外的血浆成分被滤过进入肾小囊腔而形成超滤液, 这是尿液生成的第一步。因此, 肾小球的滤过功能, 对肾功能具有决定性的影响。

2.1.1 传统测定肾小球滤过率(GFR)指标 菊粉清除率作为测定 GFR 的金指标, 因其操作繁琐、需时长, 临床很少应用。同样, 作为内生肌酐清除率这一指标, 因至少需要留取 4 h 尿液, 容易出现患者留取标本操作失误、计量不准, 需要晨时空腹采血、计算等要求, 亦不便应用 CPB 术后肾功能的监测。临床使用的监测指标 Scr 与血尿素氮(BUN), 只有在肾实质损伤道

道 GFR 临界点后, 才开始下降, 不能作为临床早期监测指标。

2.1.2 胱蛋白酶抑制剂 C/胱抑素 C(Cystatin C, CysC) CysC 最早于 1961 年报道为存在于正常脑脊液与肾功能衰竭患者尿液中的蛋白质^[6]。1985 年, Grubb 等^[7]首先报道其可作为测量 GFR 的指标之一。在心外科临床上, 已有多宗报道 CysC 作为 CPB 术后监测肾功能的生化指标。2006 年 Zhu 等^[8]报道一组瓣膜手术后以 Scr 与 CysC 对比的报告。60 例换瓣治疗患者, 分别于术前、术后第 1、2、3、7 天, 监测 Scr、CysC 以及 24 h 肌酐清除率(Ccr)(以皮肤表面积校正)。CysC 于术后第 2 天达到峰值, 而 Scr 峰值出现于第 3 天。以 24 h Ccr 为“金标准”, CysC 的受试者特征曲线(ROC)下的面积(AUC)(0.876)以及 95% 可信区间(81.8~93.4)均高于 Scr(AUC: 0.801; 95% 可信区间 72.5~87.7; $P=0.045$)。2008 年, 国内的梁馨苓等^[9]报道, 收集 132 例接受心肺旁路手术的患者, 每位患者术前及术后每天采集血标本。发现 CysC 在急性肾损伤(AKI)诊断中的准确性高, ROC 下的 AUC 为 0.992; 在 AKI 的诊断时间上较 Scr 早。当以 CysC 升高大于或等于 50% 作为 AKI 的诊断截点时, CysC 在 AKI 诊断中的敏感性和特异性分别为 92% 和 95%。2009 年 Wang 等^[10]报道, 收集 61 例行冠状动脉搭桥术(CABG)患者血液标本, 以 ⁵¹Cr-EDTA 清除率为金指标, 比较 CysC、Scr 和 24 h Ccr。结果 CysC 在 GFR<80 mL/min/1.73 m² 时, 诊断准确率显著优于 Scr($P=0.013$)、Ccr($P=0.025$), 此时依据 CysC 受试者 ROC 计算诊断特异性为 93%、敏感性为 89%。在 GFR<60 mL/(min·1.73 m²) 时, CysC 诊断准确性与 Ccr($P=0.812$)相似, 但是仍优于 Scr($P=0.033$), CysC 特异性为 96%, 敏感性为 86%。类似的报道还见于 Koyner 等^[11]以尿液 CysC 为收集标本的临床研究。

目前也有意见相左的诸多报道。2010 年 Ristikankare 等^[12]报道了 CysC 在老年人心内直视手术的应用。110 例年龄在 70 岁以上心内直视手术患者, 分别于术前、术后 1~5 d (共计 6 个时间点)监测患者 Scr、CysC、尿量, 计算 eGFR。62 例患者出现 AKI, CysC 与 Scr 均在术后第 3 天出现峰值。术后第 1 天, Scr 计算得到 ROC 下的 AUC 为 0.66; CysC 为 0.71; Delta AUC 0.05(0.01~0.12), $P=0.11$ 。术后第 2 天, Scr 计算得到 AUC 为 0.74; CysC 为 0.77; Delta AUC-0.03(-0.09~0.03), $P=0.32$ 。因此认为, 在术后监测 AKI Scr 与 CysC 并没有显著差异。

此外, 也有报道使用“钆”元素作为对比造影剂, 通过 MRI 来测定 GFR^[13]。对 CPB 术后的患者来说, 显然这种利用大型仪器来测定 GFR 不现实。

2.2 肾小管损伤标志物的监测 健康人 2 个肾脏生成超滤液每天达 180 L, 最终尿液仅仅 1.5 L 左右, 说明了肾小管、集合管具有强大的重吸收功能, 是影响肾功能的另一决定性因素。肾小管功能的监测, 按部位可分为远端肾小管功能试验与近端肾小管功能试验。远端肾小管主要承担尿液的浓缩与稀释功能, 临床上 CPB 后较少使用这些指标。近端肾小管承担者重

吸收的关键功能,可将超滤液中的糖类、氨基酸、部分盐类重吸收。

2.2.1 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG) NAG 是一种高相对分子质量的溶酶体酶。近端肾小管上皮细胞中含量特别丰富。1999 年 Hamada 等^[14]对 22 例患者分组,6 例心脏直视术后出现 ARF,9 例患者术后并未发生 ARF,同时选择 7 例非心脏手术患者。他们发现未发生 ARF 组尿液中 NAG 含量较非心脏手术患者组显著升高。但是,术后出现 ARF 与未发生 ARF 组比较,非心脏手术患者组的 NAG 尿液含量升高并不具有统计学意义。即使术后出现 ARF 与未发生 ARF 组尿液中 NAG 含量虽有差异,但是也不具有统计学意义。值得注意的是,Hamada 选择的病例数只有 22 例,样本量的欠缺是否导致这一错误结论,值得探讨。国内孙龙^[15]报道利用 NAG 动态观察体外循环与非体外循环下患者搭桥术后肾功能的改变,发现术后第 3、第 5 天差异具有显著性,同时认为 NAG 可以作为 CPB 后观察肾功能的指标。2009 年 Liangos 等^[16]同时对 CPB 围手术期多个肾损伤指标进行比较,认为 NAG 在早期诊断 AKI 的敏感性上有欠缺。

2.2.2 微球蛋白类 包括尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -M)、尿清蛋白。二者均可作为肾脏早期损害指标,但是二者的特异性低, β_2 -M 在某些恶性疾病肿瘤疾病时,癌细胞或肉瘤细胞可产生,导致结论错误。国内外均有报道, β_2 -M 及 α_1 -M 可抑制肽酶的影响,而出现明显上升。Fauli 等^[17]比较了 69 例 CPB 围术期患者 α_1 -M 的变化,发现 α_1 -M 受到抑肽酶的影响。相似的见于伍长学的报道^[18]。而抑肽酶作为 CPB 围术期保护血液、抑制围术期炎症反应的常用药物,已经在临床广泛的使用。因此作为肾损伤的标志物,蛋白类标志物显然是不合适的。

2.2.3 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL) Mishra 等^[19]最早发现在小鼠肾脏缺血模型中发现 ngal 基因早期即有存在表达。Mishra 等^[20]对 71 例 CPB 围术期儿童尿液、血液标本进行检测,其中 20 例儿童出现 AKI。通过比较发现,NGAL 在 CPB 2 h 后,无论是血液中,还是尿液中都有显著升高。同时,通过多变量分析显示,CPB 2 h 后尿液中 NGAL 总量,是最有力的独立预测 AKI 因子。通过计算 CPB 2 h 后尿液 NGAL 浓度,其受试者 ROC 为 0.98,敏感度为 1.00,特异度为 0.98(cut off 值为 50 $\mu\text{g/L}$)。另外对 NGAL 也持有相对保守意见的报道。Wagener 等^[21]对 426 例成人心内直视手术患者围术期尿液 NGAL 进行了观察监测。85 例患者出现 AKI,分别计算停 CPB 时刻,CPB 后 3、18、24 h 尿液 NGAL 受试者 ROC 下的 AUC 分别为 0.573、0.603、0.611、0.584。可以看到,4 个数值均与 Mishra 的报道相差甚远。造成这一结果的原因,可能是疾病选择不同,以及测定 NGAL 方法不同造成的结果。综合 2 篇报道,NGAL 临床广泛使用,还有很长的路要走。

2.2.4 白细胞介素-18(IL-18) IL-18 来源于单核巨噬细胞,是一种重要的免疫调节因子。在人体内,IL-18 不仅与人体的多种免疫性疾病具有相关性,亦有报道急性冠状动脉综合征时 IL-18 显著升高^[22]。Parikh 等^[23]报道利用 IL-18 作为诊断 CPB 术后 AKI 的预测因子。他们选择了 20 例 CPB 术后发生 AKI 患者,以及 35 例对照病例。与对照组相比较,尿 IL-18 于 CPB 后 4~6 h 升高,12 h 达到高峰。依据 Parikh 等^[23]的报道,IL-18 最佳诊断力为 CPB 后 12 h,此时 ROC 下面积为 75%。Liangos 等^[16]通过多因素回归分析,显示 IL-18 在 CPB 后 2 h 上升 2 倍者,出现 AKI 的概率为对照组 1.38 倍($P=$

0.04)。以上结果均显示了 IL-18 作为早期预测 AKI 的良好指标。但是应该看到,这 2 篇报道样本量的欠缺。为了进一步明确 IL-18 的诊断价值,应该进行多中心联合检验,以提高可信度。

2.2.5 肾损伤分子-1(KIM-1) KIM-1 是 Ichimura 等^[24]于 1998 年时研究肾缺血再灌注损伤时发现的位于近端肾小管上皮细胞的跨膜蛋白质。KIM-1 相对分子质量小,仅仅由 344 个氨基酸残基构成,结构稳定,不易受尿液中理化性质的影响。KIM-1 也足够敏感,在小鼠肾缺血再灌注损伤模型中,缺血仅 10 min,即可于缺血后第 1 天呈现 10 倍上升^[25]。Han 等^[26]监测了 40 例行心内直视手术的患儿尿液 NAG、KIM-1 及 CPB 围术期的变化。NAG 与 KIM-1 均在术后显著升高,而在出现 AKI 的患儿尿液中二者均较未出现 AKI 患儿持续升高至术后 48 h,且二者的变化较 Scr 更早。而 KIM-1 在术后 12 h,AUC 即已达到 83%(CI:0.67~0.96)。Liangos 等^[16]对 CPB 围术期 6 项尿液参考指标(NAG、KIM-1、IL-18、CysC、NGAL、 α_1 -M)进行了比较。结果是 CPB 后 2 h KIM-1 就表现出最佳 AUC 为 0.78(95%CI 0.64,0.91; $P<0.01$)。而在结合 KIM-1、IL-18 与 NAG 3 项指标,AUC 也仅仅比单独使用 KIM-1 作为诊断标准略高,但不具有显著性。国内 Liang 等^[27]监测了 122 例 CPB 围术期尿液 KIM-1 与 IL-18 的变化。他们认为,尿液 KIM-1 与 AKI 的发生具有显著性关系,而 IL-18 术后尿液浓度的增加则与 AKI 的进展有更加密切的关系。

3 结 语

AKI 及 ARF 是 2 个不同的概念。临床已有大量研究证实,轻度肾功能损伤即可导致 ARF 发病率及病死率的增加。AKI 更加侧重早期发现肾脏损伤,以防止病情发展进入 ARF,更早的对患者进行肾脏替代治疗。因 AKI 的诊断标准经历了一个时期的发展(2002 年 RIFLE 分层诊断标准 2005 年 AKIN 会议),以上各个报道中,采用的诊断标准不同,因此,有理由相信诊断标准的不同,造成对各个临床研究诊断参考指标的效价影响。此外,AKI 的异质性,要求临床至少要获得多于 1 个参考指标,来获得足够的敏感性与特异性。因此,在实际临床中,应当依据患者实际情况,来选择指标。最后,许多临床报道的样本量均较少,迫切需要更多大中心的联合研究,来鉴别最优的生物指标以及定义更多时间点的监测,来确定最佳的早期诊断 AKI 时间点。这不仅需要心脏外科医生的努力,也需要肾脏内科医生协作。

参考文献

- [1] 龙村. 体外循环学[M]. 北京:人民军医出版社,2004:98.
- [2] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization; risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group[J]. Ann Intern Med, 1998, 128(3): 194-203.
- [3] Antunes PE, Prieto D, Ferrao de Oliveria J, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25(4): 597-604.
- [4] Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, et al. Risk factors for acute renal failure after heart surgery[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2009, 24(4): 441-446.
- [5] 刘伏友, 凌曾, 刘彭, 等. 5 100 例体外循环心脏手术后急性肾损伤的围手术期危险因素分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2009, 6(9): 861-865.

- [6] Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic micro-protein; amino acid sequence and presence in the adenohypophysis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1982, 79(9): 3024-3027.
- [7] Grubb A, Simonsen O, Sturfel TG, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate [J]. Acta Med Scand, 1985, 218(5): 499-503.
- [8] Zhu J, Yin R, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass [J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 374(1-2): 116-121.
- [9] 梁馨苓, 史伟, 刘双信, 等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在心脏术后急性肾损伤早期诊断的前瞻性研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2154-2156.
- [10] Wang QP, Gu JW, Zhan XH, et al. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(6): 495-500.
- [11] Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery[J]. Kidney Int, 2008, 74(8): 1059-1069.
- [12] Ristkankare A, Poyhia R, Kuitunen A, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(3): 689-694.
- [13] Boss A, Martirosian P, Gehrmana M, et al. Quantitative assessment of glomerular filtration rate with MR gadolinium slope clearance measurements: a phase I trial[J]. Radiology, 2007, 242(3): 783-790.
- [14] Hamada Y, Kanda T, Anzai T, et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase is not a predictor, but an indicator of kidney injury in patients with cardiac surgery[J]. J Med, 1999, 30(5-6): 329-336.
- [15] 孙龙. 非体外循环冠状动脉旁路移置术患者肾功能的变化[J]. 齐鲁医学杂志, 2001, 16(4): 293-294.
- [16] Liangos O, Tighouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass [J]. Biomarkers, 2009, 14(6): 423-431.
- [17] Fauli A, Gomar C, Campistol JM, et al. Kidney-specific proteins in patients receiving aprotinin at high- and low-dose regimens during coronary artery bypass graft with cardiopulmonary bypass[J]. Eur J Anaesthesiol, 2005, 22(9): 666-671.
- [18] 伍长学. 心脏手术患者尿微量蛋白水平变化及抑肽酶对它的干扰[J]. 心脏杂志, 2006, 18(5): 568-569.
- [19] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(10): 2534-2543.
- [20] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery[J]. Lancet, 2005, 365(9466): 1231-1238.
- [21] Wagener G, Gubitost G, Wang S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 425-433.
- [22] Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes[J]. Heart, 2002, 88(5): 467-469.
- [23] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbriek H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2006, 70(1): 199-203.
- [24] Ichimura T, Bibvbrete JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury[J]. J Biol Chem, 1998, 273(7): 4135-4142.
- [25] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(2): 517-529.
- [26] Han WK, Wakar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2008, 73(7): 863-869.
- [27] Liang XL, Liu SX, Chen YH, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study[J]. Biomarkers, 2010, 15(4): 332-339.

(收稿日期: 2010-12-08)

嗜麦芽窄食单胞菌医院感染和耐药控制

叶 满 综述, 文晓君 审校(广西医科大学第七附属医院检验科, 广西梧州 543001)

【关键词】 嗜麦芽窄食单胞菌; 医院感染; 耐药性; 抗感染

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.047 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)10-1238-02

嗜麦芽窄食单胞菌广泛分布于自然界, 亦常寄居于人的呼吸道及粪便中, 是临床常见的条件性致病菌^[1]。近年来, 随着糖皮质激素、免疫抑制剂、各种广谱抗生素等在临床的大量应用以及临床各种侵入性检查和治疗技术的不断开展, 使嗜麦芽

窄食单胞菌引起的医院感染呈逐年上升趋势^[2]。因该菌对多种抗生素耐药, 因而给临床治疗带来很大困难。本文对嗜麦芽窄食单胞菌的流行病学的特点、耐药特点、临床抗感染的对策综述如下。