

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.021

◇临床医学◇

急性肾损伤连续性肾脏替代治疗后肾功能恢复的影响因素

苗林¹, 吴翔¹, 吴竹斌¹, 张金琴¹, 沈光贵^{2a}, 黄晓旭^{2b}作者单位:¹皖南医学院第二附属医院重症医学科, 安徽 芜湖 241000;²皖南医学院弋矶山医院,^a重症医学中心,^b胃肠外科, 安徽 芜湖 241000

通信作者: 沈光贵, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为多脏器功能衰竭及治疗, E-mail: sggyjsicu@sina.com

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0247)

摘要: **目的** 分析急性肾损伤(AKI)病人经连续性肾脏替代治疗(CRRT)后肾功能恢复的影响因素。**方法** 选取皖南医学院第二附属医院2013年1月至2017年12月收治的50例接受CRRT治疗的AKI病人为研究对象,依据肾功能是否恢复分为肾功能恢复组和肾功能未恢复组。采用系统性回顾法分析AKI的病因,多因素logistic回归分析法对数据进行对比、分析,探讨CRRT与肾功能恢复的关系。**结果** 在导致AKI的病因中,主要是感染56%(28/50)和休克30%(15/50)。AKI病人经CRRT治疗后,肾功能恢复组的急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分[(21.86±4.57)分比(28.82±5.69)分]、器官衰竭数目[(2.91±0.75)个比(4.21±1.82)个]、有严重基础性疾病比率(22.73%比67.86%)、机械通气比率、血管活性药物应用比率、少或无尿比率、有慢性肾脏病比率、血白细胞计数均少于肾功能未恢复组,血小板计数、血红蛋白浓度、血清白蛋白浓度及CRRT介入时期更早的比率[(22.73%, 50.00%, 27.27%)比(3.57%, 32.14%, 64.28%)]均大于肾功能未恢复组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。logistic回归分析结果提示,APACHE Ⅱ评分($OR = 1.464$, 95%CI: 1.227~2.988)、器官衰竭数目($OR = 2.351$, 95%CI: 1.688~3.291)、有严重基础性疾病($OR = 3.373$, 95%CI: 2.320~9.931)及CRRT治疗介入时期($OR = 3.373$, 95%CI: 1.981~8.377)为AKI病人经CRRT治疗后肾功能恢复的影响因素。**结论** 感染是AKI的主要病因,而APACHE Ⅱ评分、器官衰竭数目、有严重基础性疾病及CRRT治疗介入时期等多种因素共同影响着肾功能的恢复。

关键词: 急性肾损伤; 感染; 休克; 血尿素氮; 肾小球滤过率; 血小板计数; 血红蛋白类; 血清白蛋白; 连续性肾脏替代治疗; 肾功能恢复; 影响因素

The risk factors of renal function recovery with continuous renal replacement therapy in acute kidney injury patients

MIAO Lin¹, WU Xiang¹, WU Zhubin¹, ZHANG Jinqin¹, SHEN Guanggui^{2a}, HUANG Xiaoxu^{2b}

Author Affiliations: ¹Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China; ^{2a}Intensive care unit, ^{2b}Department of gastrointestinal surgery, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: **Objective** To analyze the influencing factors of renal function recovery in patients with acute kidney injury (AKI) with continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods** A total of 50 patients with AKI who treated with CRRT in The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College from January 2013 to December 2017 were enrolled in the study. The patients were assigned into two groups: renal function recovery group and unrestored renal function group, according to whether renal function was restored. The etiology of AKI was analyzed by systematic review. The data were compared and analyzed by multi-factor logistic regression analysis to explore the relationship between CRRT with renal function recovery. **Results** The infections and shock were major cause of AKI, which were 56%(28/50) and 30%(15/50), respectively. AKI patients were treated with CRRT, APACHE II score [(21.86±4.57) vs. (28.82±5.69)], number of organ failure [(2.91±0.75) vs. (4.21±1.82)], mechanical ventilation ratio, vaso-active drug application ratio, less or no urine ratio, proportion of chronic kidney disease, proportion of severe basic diseases (22.73% vs. 67.86%), the white blood cells counts in renal function recovery group were less than those in the unrecovered renal function group. The platelet count, hemoglobin concentration, serum albumin concentration and the earlier proportion of CRRT in renal function recovery group [(22.73%, 50.00%, 27.27%) vs. (3.57%, 32.14%, 64.28%)] were higher than those in the unrecovered renal function recovery, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that APACHE II score ($OR = 1.464$, 95%CI: 1.227-2.988), number of organ failure ($OR = 2.351$, 95%CI: 1.688-3.291), severe underlying disease ($OR = 3.373$, 95%CI: 2.320-9.931) and CRRT intervention ($OR = 3.373$, 95%CI: 1.981-8.377) were the risk factors of

renal function recovery in patients with AKI with CRRT therapy. **Conclusion** Infection is the main cause of AKI, and many factors including and APACHE II score, number of organ failure, severe underlying disease and CRRT treatment intervention affect the recovery of renal function.

Key words: Acute kidney injury; Infection; Shock; Blood urea nitrogen; Glomerular filtration rate; Platelet count; Hemoglobins; Serum albumin; CRRT treatment; Renal function recovery; Influencing factors

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由多种病因引起的肾功能短时间内快速下降而出现的临床综合征,表现为氮质血症、水和电解质代谢紊乱,伴有少尿或无尿及全身多系统症状^[1]。是临床常见的危重症,病死率高。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)能够缓慢、持续、稳定地清除水和溶质,对血流动力学影响较小,近年来已广泛应用于治疗 AKI。查询国内资料,对 AKI 尚无统一的发病率报道,国外报道 AKI 在大型综合性医院的发病率约 3%~10%,在重症监护室(ICU)的发病率约 30%~60%,病死率约 30%~80%,严重影响病人预后^[2-3]。因此,分析 AKI 的病因及 CRRT 治疗后肾功能恢复的影响因素,对早期诊断、防治 AKI 并改善预后,提高治愈率,有着重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析研究方法,选取皖南医学院第二附属医院重症医学科 2013 年 1 月至 2017 年 12 月收治的行 CRRT 治疗的 AKI 病人为研究对象,所有研究对象均符合 2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)提出的 AKI 分期诊断标准。从病历中收集病人生理和临床指标资料。按纳入标准共选取到 50 例,依据肾功能是否恢复分为两组,其中肾功能恢复组 22 例,肾功能未恢复组 28 例。

1.2 病例纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合 AKI 诊断标准;(2)病例资料完整;(3)年龄满 18 周岁;(4)同意接受 CRRT 治疗。排除标准:(1)未明确诊断 AKI 的病人;(2)未行 CRRT 治疗,或者入院前已接受相关治疗的病人;(3)病例资料不完整的病人;(4)有恶性肿瘤的病人。

本研究符合《世界医学协会赫尔辛基》相关要求,所有检查及治疗方案均获得病人及近亲属的知情同意。

1.3 CRRT 治疗方法 CRRT 机型为金宝 prismaflex, 滤器型号为 M100(N69),血流量 100~260 mL/min,置换液速度 1 000~2 000 mL/h,治疗剂量 20~40 mL·kg⁻¹·h⁻¹。所有病例均行临时血液透析导管植入。单次治疗持续时间 24~72 h,应用普通肝素,低分子肝素抗凝。采用前稀释+后稀释的混合稀释法。

1.4 观察指标 从病历中收集病人入院时或者

CRRT 治疗前 24 h 的动脉压、血常规、生化指标、血气分析、尿量、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、器官衰竭数目、机械通气情况、血管活性药物应用情况等资料数据,探索 AKI 的病因并对 AKI 病人经 CRRT 治疗后肾功能恢复进行单因素及多因素分析。

1.5 评价方法

1.5.1 AKI 分期评价标准 (1)AKI1 期:血清肌酐升高达到基线的 1.5~1.9 倍或升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;(2)AKI2 期:血清肌酐升高达到基线的 2.0~2.9 倍;(3)AKI3 期:血清肌酐升高达到 > 基线的 3 倍或升高 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 。

1.5.2 肾功能恢复的评价方法 肾功能恢复:血清肌酐及尿量恢复至正常水平(血清肌酐:0.5~1.2 mg/dL;尿量:0.8~2.0 L/24 h)或者血清肌酐未完全恢复至正常水平,但无需肾脏替代治疗。肾功能未恢复:尿量未恢复正常,且血清肌酐还在升高或者无变化或者需要肾脏替代治疗。

1.6 统计学方法 选用 SPSS 21.0 软件对研究数据进行分析评价。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用成组 *t* 检验。计数资料以构成比或例(%)表示,用 χ^2 检验。多因素分析使用二分类 logistic 回归分析法(采用 Forward LR 方法)。当 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI 的病因分析 在导致 AKI 的病因中,感染的比率最高 56%(28/50),其次为各种原因的休克 30%(15/50),创伤及手术 6%(3/50),药物因素 4%(2/50),其他原因 4%(2/50)。

2.2 AKI 病人经 CRRT 治疗后肾功能恢复的单因素分析 50 例 AKI 病人经 CRRT 治疗后,肾功能恢复组 22 例,肾功能未恢复组 28 例。分别对两组病人的年龄、器官衰竭数目、APACHE II 评分、机械通气比率、血管活性药物使用比率、少或无尿比率、有慢性肾脏病比率、有严重基础疾病比率、CRRT 介入治疗时期及血常规、生化等指标进行比较,除年龄、PaCO₂ 差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其余各项均差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.3 AKI 病人经 CRRT 治疗后肾功能恢复的多因素分析 将 AKI 病人经 CRRT 治疗后肾功能恢复情况作为因变量(0 = 肾功能恢复,1 = 肾功能未恢复),

表1 急性肾损伤病人经连续性肾脏替代治疗后肾功能恢复的单因素分析

因素	肾功能恢复($n=22$)	肾功能未恢复($n=28$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.26±20.62	56.71±19.25	0.182	0.826
器官衰竭数目/(个, $\bar{x} \pm s$)	2.91±0.75	4.21±1.82	6.825	0.001
APACHE II 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	21.86±4.57	28.82±5.69	7.681	0.000
动脉压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	93.61±18.53	76.24±15.36	5.136	0.002
PaCO ₂ /(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	34.18±7.61	36.71±10.62	1.627	0.107
血小板计数/($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	159.62±101.27	125.61±116.64	2.571	0.012
白细胞计数/($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	12.61±5.36	18.42±10.63	7.357	0.000
血红蛋白浓度/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	90.52±20.36	70.31±30.61	8.263	0.000
血清白蛋白浓度/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.52±5.37	28.31±8.71	6.524	0.001
机械通气/例(%)	13(59.09)	25(89.28)	(9.613)	0.001
血管活性药物/例(%)	8(36.36)	23(82.14)	(11.527)	0.000
少或无尿/例(%)	6(27.27)	20(71.42)	(10.627)	0.000
有慢性肾脏病/例(%)	1(4.55)	6(21.43)	(8.531)	0.001
有严重基础疾病/例(%)	5(22.73)	19(67.86)	(12.961)	0.000
CRRT介入时期/例(%)			(5.387)	0.000
AKI 1期	5(22.73)	1(3.57)		
AKI 2期	11(50.00)	9(32.14)		
AKI 3期	6(27.27)	18(64.28)		

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, PaCO₂ 为动脉二氧化碳分压

将表1中除年龄和PaCO₂外差异有统计学意义的单因素作为自变量,根据logistic回归分析结果提示,APACHE II评分、器官衰竭数目、有严重基础性疾病及CRRT治疗介入时期为AKI病人经CRRT治疗后肾功能恢复的影响因素。结果见表2。

表2 急性肾损伤50例经连续性肾脏替代治疗后肾功能恢复的多因素分析

因素	偏回归系数	标准误	Wald值	OR值	95%置信区间	P 值
APACHE II 评分	0.217	0.057	3.432	1.464	1.227~2.988	0.001
器官衰竭数目	0.683	0.135	5.354	2.351	1.688~3.291	0.004
有严重基础性疾病	1.375	0.421	9.731	4.569	2.320~9.931	0.001
CRRT治疗介入时期	1.527	0.521	5.967	3.373	1.981~8.377	0.001

3 讨论

AKI是ICU病人常见并发症。导致AKI的病因及影响AKI病人预后的危险因素较多。众多研究提示AKI是影响危重病人生存率的重要危险因素^[4-5]。既往研究发现脓毒症是引起AKI的主要因素^[6-7],本研究的病因探索显示,在导致AKI的病因中,感染及休克是AKI的主要病因,分别是56%和30%,与之相符。脓毒症是ICU病人中最常见的AKI病因,占ICU病例的50%,但导致AKI的发病机制仍不清楚。可能的机制:(1)感染导致低血压等血流动力学改变,造成肾脏缺血再灌注损伤;(2)内毒素类物质诱发白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-18、一氧化氮等炎性因子产生进一步造成肾小管上皮细胞损伤;

(3)感染诱发的凝血功能紊乱导致微血管功能障碍和细胞内皮功能异常,进而促进微血栓广泛形成等^[8-11]。脓毒症导致肾脏微血管功能障碍的机制如下:(1)循环细胞功能改变导致血流停滞(网织红细胞功能丧失、白细胞黏附增加等);(2)内皮细胞损伤;(3)氧利用异常和线粒体功能障碍;(4)增加凝血因子^[12-14],严重的毛细血管渗漏、肾间质水肿,加重组织低灌注、缺氧,导致了AKI的发生、发展。感染不仅可导致AKI,也是导致病人死亡的重要病因,同时在治疗感染时,肾毒性药物的使用(例如使用万古霉素和氨基糖苷类抗菌药物)、血管升压素的使用以及液体补充不足,都可能加重肾损伤。休克是AKI的第二大病因,主要机制为休克导致有效循环容量不足,动脉压降低,导致肾血管收缩,肾灌注不足,引起微循环障碍^[15],最终导致AKI。因此,有效抗感染、维持有效循环容量,保证肾脏的有效灌注,是治疗AKI的重要基础。

本研究发现,肾功能恢复组的APACHE II评分、器官衰竭数目、机械通气比率、血管活性药物应用比率、少或无尿比率、有慢性肾脏病比率、有严重基础性疾病比率、血白细胞计数均少于肾功能未恢复组,血小板计数、血红蛋白浓度、血清白蛋白浓度及CRRT介入时期更早的比率均大于肾功能未恢复组,均差异有统计学意义($P<0.05$)。APACHE II评分高的病人其原有的临床症状较为严重,CRRT治疗后仍难以在短时间内逆转病情。器官衰竭数目

较多的病人本已存在多器官功能障碍, CRRT治疗虽然能替代肾脏功能,但对其他脏器功能作用较小,因而病情仍难以控制。有慢性肾脏病及其他严重基础性疾病的病人本身患有的疾病严重,疾病之间互相影响,机体恢复差, CRRT治疗后肾功能的恢复相对也较差。机械通气、血管活性药物应用、少或无尿、血白细胞计数等均与疾病的严重程度及治疗强度密切相关,与预后有关。研究显示对于非心脏外科手术病人围术期AKI与病人血红蛋白降低的幅度密切相关^[16],这可能与血红蛋白可改善氧代谢、稳定血流动力学有关。血清白蛋白降低可减少有效循环血容量,肾血流量随之减少,容易诱发肾前性AKI^[17]。血小板数量越低,预后越差,主要因为血小板参与了凝血功能及炎症反应,在一定程度上可判断疾病严重程度和预后^[18]。我们进行logistic回归分析发现,APACHE II评分、器官衰竭数目、有严重基础性疾病及CRRT治疗介入时期均为肾功能恢复的危险因素。这些指标提示了病情严重程度和治疗的时机,对预后有重大影响。

2012年KDIGO指南建议AKI伴有严重高钾血症、酸中毒、肺水肿及尿毒症并发症的病人应该行急诊透析治疗。但同时指出要参考尿素氮、肌酐、尿量及相应的变化趋势。鉴于AKI病人病情的复杂多变,该指南并未指出CRRT治疗的具体时机。本研究发现,早期行CRRT治疗,更有利于毒素及炎症介质清除、稳定内环境及血流动力学,进而控制病情、改善预后。

总之,感染是AKI的主要病因,而APACHE II评分、器官衰竭数目、有严重基础性疾病及CRRT治疗介入时期等多种因素共同影响着肾功能的恢复。尽早行CRRT治疗AKI病人,能有效提高AKI的治愈率及改善AKI病人的生存质量。

参考文献

- [1] MEHTA RL, BURDMANN EA, CERDÁ J, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10032): 2017-2025.
- [2] PRIYAMVADA PS, JAYASURYA R, SHANKAR V, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill: experience from a tertiary care center[J]. *Indian J Nephrol*, 2018, 28(6): 413-420.
- [3] TRUCHE AS, RAGEY SP, SOUWEINE B, et al. ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 127.
- [4] OSMAN M, SHIGIDI M, AHMED H, et al. Pattern and outcome of acute kidney injury among Sudanese adults admitted to a tertiary level hospital: a retrospective cohort study[J]. *Pan Afr Med J*, 2017, 28(1): 165.
- [5] KEBAR SM, NIA SH, MALEKI N, et al. The incidence rate, risk factors and clinical outcome of acute kidney injury in critical patients[J]. *Iran J Public Health*, 2018, 47(11): 1717-1724.
- [6] PICKKERS P, MEHTA RL, MURRAY PT, et al. Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(19): 1998-2009.
- [7] JIA Y, LI Z, LIU C, et al. Methane Medicine: A Rising Star Gas with Powerful Anti-Inflammation, Antioxidant, and Antiapoptosis Properties[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1912746. DOI: 10.1155/2018/1912746.
- [8] MATEJOVIC M, INCE C, CHAWLA LS, et al. Renal Hemodynamics in AKI: in search of new treatment targets[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(1): 49-58.
- [9] KIM M, HAM A, KIM JY, et al. The volatile anesthetic isoflurane induces ecto-5'-nucleotidase (CD73) to protect against renal ischemia and reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 90-103.
- [10] LEGRAND M, MIK EG, JOHANNES T, et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney[J]. *Mol Med*, 2008, 14(7/8): 502-516.
- [11] MOLITORIS BA, SANDOVAL RM. Kidney endothelial dysfunction: ischemia, localized infections and sepsis[M]//Controversies in Acute Kidney Injury. Karger Publishers, 2011, 174: 108-118.
- [12] WU X, GUO R, WANG Y, et al. The role of ICAM-1 in endotoxin-induced acute renal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(4): F1262-F1271.
- [13] ZARBOCK A, GOMEZ H, KELLUM JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(6): 588-595.
- [14] WANG Z, HOLTHOFF JH, SEELY KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 505-516.
- [15] SUETRONG B, PISITSAK C, BOYD JH, et al. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 315.
- [16] WALSH M, GARG AX, DEVEREAUX PJ, et al. The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(4): 924-931.
- [17] THONGPRAYOON C, CHEUNGPAITPORN W, MAO MA, et al. U-shape association of serum albumin level and acute kidney injury risk in hospitalized patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e199153. DOI: 10.1371/journal.pone.0199153.
- [18] LI J, LI Y, SHENG X, et al. Combination of mean platelet volume/platelet count ratio and the APACHE II score better predicts the short-term outcome in patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2): 479-489.

(收稿日期: 2019-01-24, 修回日期: 2019-03-30)