

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.10.021

非心脏手术围术期急性肾损伤研究进展

卢冬梅 综述, 柏林[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科, 重庆 400014)

[摘要] 围术期急性肾损伤(AKI)是一种常见的并发症, 可增加手术患者病死率, 其高危因素主要为患者自身状况、手术及麻醉方面。麻醉医生术前识别具有 AKI 风险的患者, 纠正贫血和低血容量血症, 制订个体化麻醉方式及麻醉管理方案; 术中优化血流动力学管理, 合理掌握并选择液体种类及输入量, 正确使用利尿剂及血管活性药物等措施对于降低围术期 AKI 的发生率是十分重要的。

[关键词] 急性肾损伤; 非心脏手术; 高危因素; 术中管理

[中图法分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)10-1373-03

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)用于描述数小时至数天内肾功能的快速恶化。AKI 并不是罕见的疾病, 且具有相当高的发病率和病死率。最近的文献评论显示, AKI 是导致慢性肾脏疾病的重要危险因素^[1], 且能诱导远端器官损伤, 这又进一步提高了发病率和病死率^[2]。心脏手术相关性 AKI 已被充分研究, 近年来, 非心脏手术围术期 AKI 也逐渐受到重视。本文主要对 AKI 的定义及诊断、非心脏手术围术期 AKI 的高危因素及术中管理进行综述。

1 定义及诊断

目前临幊上尚缺乏一个被广泛接受的 AKI 的定义。其定义的最近一次更新是在 2012 年, 改善全球肾脏病预后组织发布了 AKI 临幊指南, 确立了最新的 AKI 定义^[3]: 48 h 内出现血肌酐(serum creatinine, Scr)增高大于或等于 $26.5 \mu\text{mol/L}$; 或 Scr 增高为大于或等于基础值的 1.5 倍, 且明确或经推断其发生在之前 7 d 之内; 或尿量小于 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 6 h。

Scr 和尿量在诊断 AKI 时尚存不足, 因此已有大量的工作致力于 AKI 生物标志物的研究。生物标志物是与肾脏的不同生物学功能特异性相关的肾脏功能或损伤的分子^[4]。目前在研究中的 AKI 生物标志物主要有: 血清胱抑素 C、白细胞介素 18、肾损伤分子-1、尿-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白、肝脏型脂肪酸结合蛋白。

2 围术期 AKI 高危因素

围术期 AKI 的高危因素可分为患者状况、手术方面、麻醉方面及肾毒性物质的暴露。

2.1 患者状况 近年来, 一些研究致力于建立 AKI 的风险预测模型, 报道显示, 围术期 AKI 的相关危险因素主要包括患者的年龄、性别、BMI 和并发症(如高血压、充血性心力衰竭、腹水、糖尿病、肾功能不全、肝病、慢性阻塞性肺病、贫血等)^[5-8]。不同的并发症通过其特定的机制对患者肾功能产生不同程度的影响, 从而增加患者发生围术期 AKI 的风险。美国一项纳

入 152 244 例普外科手术患者的研究显示, AKI 的危险因素除了常见并发症, 还包括年龄大于 56 岁, 且该研究中 AKI 的发生率在不同性别中有明显差异, 且男性的发生率高于女性^[6]。正常情况下, 随着年龄的升高, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降速度大约每年 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。流行病学资料已经证实, 年龄是高血压、糖尿病及慢性肾脏病等并发症的危险因素。因此, 高龄患者需警惕其是否患有相关并发症从而增加发生 AKI 的危险因素。性别与术后 AKI 的关系仍需更多的研究证实。肥胖患者往往合并代谢综合征或肥胖相关性肾小球疾病, 这也是增加围术期 AKI 发生风险的因素^[9]。

ISHIKAWA 等^[10]的一项多变量分析显示, 8 个变量与术后 GFR 的降低呈独立相关性, 分别为: 术前肾功能、年龄、美国麻醉师协会(ASA)分级、心力衰竭、贫血、癌症、手术类型和手术前平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)<71 mm Hg。

2.2 手术方面

2.2.1 急诊手术 急诊手术是 AKI 的危险因素, 其中, 合并脓毒症的急诊患者围术期出现 AKI 的风险尤其显著^[6-7], 这与脓毒血症引起的全身炎性反应密切相关。

2.2.2 手术类型 不同手术类型的患者 AKI 的发生率不同。一般接受腹腔内手术患者, 特别是行剖腹探查术和小肠切除术的患者更容易发生 AKI^[7]。肺切除术的患者 AKI 的发生率相对较高^[10]。腹主动脉瘤手术由于主动脉钳夹可能造成肾脏血流量不足、围术期低血压及血栓形成, 从而增加肾损伤风险^[11]。

移植手术在高危患者中通常是一个复杂的手术。移植肾对于易导致 AKI 的手术损伤、缺血性损伤及药物相关性损伤极为敏感, 将常规的 AKI 定义应用于移植肾存在更多的问题。此外, 准确地区分围术期 AKI 和移植肾功能障碍也是一大难点^[12]。肝移植是一种高危手术, 肝硬化的影响、免疫抑制药物的肾毒性和手术的风险都是围术期 AKI 众所周知的危险因

素^[13]。ISHIKAWA 等^[14]开展了一项小规模研究,发现肺移植后 AKI 的发生率为 54%,双肺移植患者 AKI 发生率为 87%,单肺移植患者 AKI 发生率为 40%,分析表明术中低氧血症是肺移植术后 AKI 发生率较高的原因之一。

2.2.3 术中出血量 每个大手术都存在可能大量出血而致有效循环血容量降低的风险,血红蛋白浓度降低导致血液的携氧能力下降从而增加了低氧血症的风险,低血容量和低氧血症是手术期间致使肾脏损害的常见事件。ROSENBERGER 等^[15]的一项涉及非心脏手术患者的大型观察性研究发现,早期术后血红蛋白减少与 AKI 相关。

2.3 麻醉 麻醉医师可以通过多个方面影响 AKI 的发生风险,主要包括麻醉方式及麻醉药物的选择、麻醉过程中血流动力学管理。

2.3.1 麻醉方式 与全身麻醉相比,椎管内麻醉被认为具有扩张肾血管及减少其他麻醉药用量的肾脏保护优势,然而相关研究并未得到统一结论。一项关于健康志愿者的研究发现,硬膜外麻醉引起的交感神经阻滞没有明显改变肾血流量^[16]。RODGERS 等^[17]一项 Meta 分析结果显示,与全身麻醉相比,椎管内麻醉 AKI 的发生率较低。也有研究表示,椎管内麻醉联合全身麻醉 AKI 的发生率与单纯全身麻醉相比并无明显差异^[18]。

2.3.2 麻醉药物 历史上,一些麻醉剂被认为具有明显肾毒性,例如甲氧氟烷、硫喷妥钠,但这些药物早已退出历史的舞台。七氟烷的使用与血浆氟化物浓度的增加和“化合物 A”的产生有关,然而通过广泛评估,七氟烷被认为是安全的^[19]。大多数关于吸入麻醉剂、丙泊酚和右美托咪定肾保护作用的实验室研究均表示这 3 种麻醉药物具有减弱 AKI 的有益效果,然而,这样的效果尚未在临床实验中体现。

2.3.3 血流动力学管理 术中低血压导致的肾前性损害与术后 AKI 相关,且可能是一个重要的决定因素。SUN 等^[20]对 5 127 例接受非心脏手术的患者进行回顾性队列研究,研究结果表示,324 例(6.3%)患者发生 AKI,术中 MAP 小于 55 mm Hg 持续 11~20 min 及持续 20 min 以上的患者发生 AKI 的 OR(95%)分别为 2.34(1.35~4.05) 和 3.53(1.51~8.25),MAP 小于 60 mm Hg 持续 11~20 min 的患者发生 AKI 的 OR(95%)为 1.84(1.11~3.06)。在这项分析中,术后 AKI 与术中 MAP 持续小于 60 mm Hg 相关,其研究结论为临幊上及时地、个体化地干预术中低血压提供了动力。

2.4 肾毒性物质 肾毒性药物是肾前、肾后和内源性 AKI 的确定原因。氨基糖苷类药物及碘化造影剂的肾毒性已被广泛重视。一项基于大人口量的研究表明,两种以上肾毒性药物如利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和非甾体抗炎药的联合使用增加了 AKI 的风险。特别是血管紧张素

转换酶抑制剂和非甾体抗炎药的组合可使肾前性 AKI 恶化^[21]。

3 术中管理

3.1 血流动力学目标 围术期患者血液动力学目标主要是防止组织灌注不足,而致使器官缺氧。组织缺氧的直接监测在临床环境中不容易实现。因此,通常使用 MAP、心率变异性、乳酸盐浓度等间接指标来进行监测。在术中,建议保持 $MAP > 60 \text{ mm Hg}$ ^[20],由于肾脏自动调节能力会随着并发症的进展而改变,故应将患者的基础 MAP 考虑在内,并采用更个性化的术中血流动力学管理策略。

3.2 液体管理 围术期液体治疗旨在维持有效循环血容量从而维持肾灌注。术中常用的晶体溶液包括平衡液和生理盐水,胶体溶液包括羟乙基淀粉(hydroxyethyl starches, HES),明胶和清蛋白。WILCOX 等^[22]的一项动物实验和 CHOWDHURY 等^[23]的一项人类试验表明,与平衡溶液相比,盐水输注与肾血流量的减少相关。在 ICU 的一项大型研究中,限制 NaCl 的液体治疗方案可得到较低的 AKI 发生率。这些结果对围术期 AKI 发生率的确切临床意义尚不清楚,仍在研究中。胶体溶液被认为具有肾损害,最近的一些研究评价了不同相对分子质量的 HES 溶液,包括新的低相对分子质量溶液,结果表明,在输注 HES 而非晶体液的危重患者中,AKI 和肾脏替代治疗的发生率均增加。然而对于围术期接受 HES 溶液的患者是否会发生同样的情况仍知之甚少。尽管胶体溶液与 AKI 的关系存在争议,到目前为止,不推荐在术中对于患有 AKI 或有较高 AKI 风险的患者使用 HES 溶液^[24]。

3.3 尿量监测及利尿剂的使用

3.3.1 尿量监测 尿量作为术中常用的监测指标,很少对液体管理作出反应。KHETERPAL 等^[25]做了一项评估非心脏手术患者 AKI 相关风险因素的回顾性研究,未发现少尿可预测术后 AKI。两个关于减肥手术和胸腔镜肺切除术的前瞻性随机研究^[26~27]发现,术中尿量和术后 AKI 无相关性。两项研究均表示,术中少尿不能预测术后 AKI 的发生。此外,这两项研究还发现,术中补液量(限制性补液、大容量补液)和术中尿量或术后肾功能障碍之间没有相关性。因此,麻醉患者的尿量可能不是液体平衡的充分指标,并且不能预测择期手术(非血管、非心脏和非移植)术后 AKI 的发生。鉴于自由式补液可能导致更差的术后结果,如肺水肿、急性心衰、胃肠道水肿等,术中维持尿量至少为 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的建议可能需要被重新考虑。

3.3.2 利尿剂的使用 在术中利尿剂通常被用于预防 AKI 或治疗少尿或无尿,但这种做法却没能显示出其益处。相反,利尿剂的使用可能是有害的,因为这些药物可引起肾前性损伤和肾毒性,如肾血流量的减少和 GFR 的下降、急性间质性肾炎、肾小管堵塞

等。因此除治疗容量超负荷外，并不建议使用利尿剂^[28]。

3.4 血管活性药的使用

3.4.1 血管加压药 血管加压药在预防 AKI 中的作用不完全清楚。对于 AKI，使用血管加压药的益处是在肾脏的自我调节范围内维持肾灌注压。这些药物的肾血管收缩作用及不良反应限制了其临床使用。去甲肾上腺素会收缩肾小动脉并减少肾脏血流(并不是 GFR)，然而，作为常用药，去甲肾上腺素被认为是安全和有效的。除了去甲肾上腺素以外的缩血管药物如肾上腺素、多巴胺、去氧肾上腺素等尚未显示出临床益处。其中，小剂量多巴胺可以通过其利尿作用增加尿量，但不再被认为具有肾脏保护作用，与去甲肾上腺素相比，多巴胺与更多的不良事件有关^[29]。因此不推荐将其用于治疗 AKI。

3.4.2 血管扩张剂 血管扩张剂(如非诺多泮，心房钠尿肽，奈西立肽)治疗 AKI 的原理是引起肾血管舒张和增加 GFR。但目前缺乏与其治疗效果相关的密切证据，且血管舒张治疗具有潜在的不利影响，目前主流意见是反对将血管扩张药用于预防或治疗 AKI^[30]。

综上所述，即使在非心脏手术中 AKI 仍然是围术期不可忽视的难题之一。未来的研究仍需重视 AKI 生物标志物的应用，以便能更早、更准确地诊断 AKI，从而判断患者的肾功能状态。除患者自身条件外，麻醉和手术都会影响肾脏功能，术前识别具有 AKI 风险的患者，术中优化麻醉管理对于围术期 AKI 的预防是非常重要的。

参考文献

- [1] KLINE J, RACHOIN J S. Acute kidney injury and chronic kidney disease: it's a two-way street[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(4): 452-455.
- [2] YAP S C, LEE H T. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(5): 1139-1148.
- [3] KELLUM J A, LAMEIRE N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (part1)[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 17-204.
- [4] CHARLTON J R, PORTILLA D, OKUSA M D. A basic science view of acute kidney injury biomarkers[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014, 29(7): 1301-1311.
- [5] BITEKER M, DAYAN A, TEKKESIN A I, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(1): 759.
- [6] KHETERPAL S, TREMPER K, 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.
- [7] KIM M, BRADY J E, LI G H. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures[J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(5): 1121-1132.
- [8] ABELHA F J, BOTELHO M, FEMANDES V, et al. Determinants of postoperative acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2009, 13(3): R79.
- [9] SUNEJA M, KUMAR A B. Obesity and perioperative acute kidney injury: a focused review[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(4): e1-694.
- [10] ISHIKAWA S, GRIESDALE D E, LOHSER J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors[J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(6): 1256-1262.
- [11] MACEDO E, CASTRO I, YU L, et al. Impact of mild acute kidney injury (AKI) on outcome after open repair of aortic aneurysms[J]. *Ren Fail*, 2008, 30(3): 287-296.
- [12] COOPER J E, WISEMAN A C. Acute kidney injury in kidney transplantation [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013(22): 698-703.
- [13] HILMI I A, DAMIAN D, AL-KHAFAJI A, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(6): 919-926.
- [14] ISHIKAWA S, GRIESDALE D E, LOHSER J. Acute kidney injury within 72 hours after lung transplantation: incidence and perioperative risk factors[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(4): 931-935.
- [15] ROSENBERGER C, ROSEN S, HEYMAN S N. Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury[J]. *Clin Exp Pharm Physiol*, 2006, 33(10): 980-988.
- [16] SULEIMAN Y, PASSANNANTE N, ONDER L, et al. Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects[J]. *Anesth Analg*, 1997, 84(5): 1076-1080.
- [17] RODGERS A, WALKER N, SCHUG S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials[J]. *Br Med J*, 2000, 321(7275): 1493-1497.
- [18] NASH D M, MUSTAFA R A, MCARTHUR E A, et al. Combined general and neuraxial anesthesia versus general anesthesia: a population-based cohort study [J]. *Can J Anesth*, 2015, 62(4): 356-368.
- [19] KHARASCH E D. Adverse drug reactions with halogenated anesthetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 158-162.
- [20] SUN L Y, WIJEYSUNDERA D N, TAIT G A. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(3): 515-523.
- [21] 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[J]. *Br Med J*, 2013(346): e8525.
- [22] WILCOX S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride [J]. *J Clin Invest*, 1983, 71(3): 726-735. (下转第 1379 页)

- sons of 3 surgical approaches [J]. Med Sci Mon, 2016 (22):4354-4362.
- [8] CHEN H W, LIU G D, OU S, et al. Operative treatment of terrible triad of the elbow via posterolateral and anteromedial approaches [J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0124821.
- [9] 杜俊峰, 朱仰义. 前内侧入路结合外侧入路内固定治疗肘关节三联征 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(11):896-899.
- [10] SAKAI K, SHIRAHAMA M, SHIBA N, et al. Primary hinged external fixation of terrible triad injuries and olecranon fracture-dislocations of the elbow [J]. Kurume Med J, 2017, 63(12):7-14.
- [11] 尹毅, 赵燕. 手术治疗肘部损伤三联征的病例对照研究 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(1):41-45.
- [12] 杨勇, 王福川. 铰链式外固定架联合微型钢板治疗肘关节恐怖三联征 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(2):151-154.
- [13] HATTA T, NOBUTA S, AIZAWA T, et al. Comparative analysis of surgical options for medial collateral ligament repair in terrible triad injury of the elbow [J]. Orthop Rev (Pavia), 2016, 8(3):6666.
- [14] ZHANG C, ZHONG B, LUO C F. Treatment strategy of terrible triad of the elbow: experience in Shanghai 6th People's Hospital [J]. Injury, 2014, 45(6):942-948.
- [15] TOROS T, OZAKSAR K, SÖGÖN T S, et al. The effect of medial side repair in terrible triad injury of the elbow [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2012, 46(2):96-101.
- [16] YAN M, NI J, SONG D, et al. Radial head replacement or repair for the terrible triad of the elbow: which procedure is better? [J]. ANZ J Surg, 2015, 85(9):644-648.
- [17] CHANLALIT C, SHUKLA D R, FITZSIMMONS J S, et al. The biomechanical effect of prosthetic design on radio-capitellar stability in a terrible triad model [J]. J Orthop Trauma, 2012, 26(10):711-716.
- [18] PAPATHEODOROU L K, RUBRIGHT J H, HEIM K A, et al. Terrible triad injuries of the elbow: does the coronoid always need to be fixed? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(7):2084-2091.
- [19] 林光锚, 刘良乐, 叶丽洁, 等. 中医综合疗法预防肘关节三联征术后肘关节僵硬的病例对照研究 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(11):900-903.
- [20] DESAI M J, MATSON A P, RUCH D S, et al. Perioperative glucocorticoid administration improves elbow motion in terrible triad injuries [J]. J Hand Surg Am, 2017, 42(1):41-46.
- [21] ZHANG D F, TARABOCHIA M, JANSSEN S, et al. Risk of subluxation or dislocation after operative treatment of terrible triad injuries [J]. J Orthop Trauma, 2016, 30(12):660-663.
- [22] CHEMAMA B, BONNEVIALLE N, PETER O, et al. Terrible triad injury of the elbow: how to improve outcomes? [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2010, 96(2):147-154.
- [23] GIANNICOLA G, CALELLA P, PICCIOLI A A, et al. Terrible triad of the elbow: is it still a troublesome injury? [J]. Injury, 2015, 46(8):S68-S76.
- [24] XIAO K E, ZHANG J, LI T, et al. Anatomy, definition, and treatment of the "terrible triad of the elbow" and contemplation of the rationality of this designation [J]. Orthop Surg, 2015, 7(1):13-18.
- [25] 查晔军, 蒋协远, 公茂琪. 无手术史的陈旧性肘关节“三联征”的治疗 [J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(2):224-229.

(收稿日期: 2017-09-20 修回日期: 2017-12-19)

(上接第 1375 页)

- [23] CHOWDHURY A H, COX E F, FRANCIS S T, et al. A randomized, controlled, double-blind cross over study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers [J]. Ann Surg, 2012, 256(1):18-24.
- [24] NETO A S, VEELO D P, MOURA PEIREIRA V G, et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature [J]. J Crit Care, 2014, 29(1):e1-7.
- [25] KHETERPAL S, TREMPER K K, ENGLESBEE M J, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function [J]. Anesthesiology, 2007, 107(6):892-902.
- [26] MATOT I, DERY E, BULGOV Y, et al. Fluid management during video-assisted thoracoscopic surgery for lung resection: a randomized, controlled trial of effects on urinary output and postoperative renal function [J]. J Thorac Cardiovascu Surg, 2013, 146(2):461-466.

- [27] MATOT I, PASKALEVA R, EID L, et al. Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial [J]. Arch Surg, 2012, 147(3):228-234.
- [28] TAGAWA M, OGATA A, HAMANO T. Pre- and/or intra-operative prescription of diuretics, but not renin-angiotensin-system inhibitors, is significantly associated with acute kidney injury after non-cardiac surgery: a retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2015, 10(10):e0132507.
- [29] DE BACKER D, BISTON P, DEVRIENDT J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock [J]. N Engl J Med, 2010, 362(9):779-789.
- [30] ZACHARIAS M, MUGAWAR M, HERBISON G P, et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period [J]. Cochrane Db Syst Rev, 2013, 11(9):CD003590.

(收稿日期: 2017-09-21 修回日期: 2017-12-26)