

## · 短篇论著 ·

## 低血清肌酐对危重患者的临床意义

曹隽 沈隽 祝禾辰 曹同瓦

**【摘要】** 目的 了解危重患者中低血清肌酐的分布情况及其临床意义。方法 收集2007年5月至2008年4月于华山医院ICU治疗患者的临床资料,描述低血清肌酐的分布,对不同肌酐值进行分组,比较住院时间、预后等特征差异,并对有差异的结果行线性或逻辑回归分析。结果 共收集病例113例,入院时低血清肌酐者23.9%,住院期间有低血清肌酐者占53.1%。血清肌酐降低和正常肌酐范围患者两组之间比较住院时间存在统计学差异( $P=0.000$ ),延长23.123 d(标化后0.452 d)。与治疗效果无关( $P=0.088$ ),与辅助呼吸相关( $P=0.024$ ),与深静脉置管、输血制品及输白蛋白等干预措施无关。结论 低血清肌酐在危重患者中常见,可能是延长危重患者住院时间的危险因素。

**【关键词】** 危重病人医疗; 肌酐; 住院时间; 预后

肌酐(creatinine,肌酸酐、肌氨酸酐,分子量1131 mg = 8.84  $\mu\text{mol}$ )<sup>[1]</sup>是临床常用的生化指标之一,常用于肾功能的评估。参考范围:男性53~106  $\mu\text{mol/L}$ ,女性44~97  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[2]</sup>。临床上肌酐值升高可能提示肾功能下降,而低肌酐现象常被忽略,20世纪80年代曾有过研究认为没有临床意义<sup>[3]</sup>,而且可能受个体及不同测量时间的影响<sup>[4]</sup>。但作者发现临床工作中得到的低肌酐现象不在少数,尤其在重症监护病房(ICU)中的患者肌酐常呈进行下降趋势,一些病情危重但体重评估不低的患者在入院后也很快出现血清肌酐降低。近年国外有一些较大规模临床分析发现低肌酐值[ $<0.6\text{ mg/dl}$ ( $\approx 53\text{ }\mu\text{mol/L}$ )]可能与预后相关<sup>[5]</sup>。危重病科常用的APACHE II评分中肌酐值低于正常下限获得风险值+2分<sup>[6]</sup>。这些均提示低肌酐亦可能是预后相关因素,应引起临床重视并值得进一步探究是否有可行的干预措施以纠正或减少其对预后的不良影响。目前国内尚无相关报道,故作者对华山医院中心ICU的患者进行回顾性调查研究,以了解低血清肌酐值分布的情况,分析其可能存在的临床意义。结合文献及本院参考值设低血清肌酐值为 $<50\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

## 一、资料与方法

1. 一般资料:回顾性收集2007年5月1日至2008年4月30日符合ICU收住标准,进入ICU治疗的成年患者( $\geq 18$ 岁);住院时间0~184 d;SAPS评分(简化急性生理评分) $\geq 8$ 。排除:择期手术后监护的患者;肾功能异常者(既往病史,出院诊断或住院过程中有肌酐值 $>130\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的病例);数据不全的病例。

2. 收集相关指标:(1)患者基本信息:住院号、性别、年龄、入院时间、出院时间、身高、体重、出院诊断、系统性疾病史、入院前病程、本次住院手术史、预后、SAPS评分<sup>[6,7]</sup>;(2)实验室检查结果:采集时间、化验次数、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及同期的白蛋白(Alb)、血红蛋白值(Hb)、前白蛋白(pre-Alb);(3)部分干预措施:深静脉穿刺置管、辅助呼吸(包括面罩吸氧、有创和无创机械通气,不包括鼻导管吸氧)、输血制品(不包括输白蛋白)、输入体白蛋白;(4)预后分级(1=痊愈,2=好转,3=未愈,4=死亡,5=自动出院);住院时间、干预措施的使用、实验室检查次数。

3. 统计学分析:使用SPSS 15.0 for Windows对输出结果进行分析;计数资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,方差齐性的数据两组间均数比较采用 $t$ 检验,分类资料采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。对住院时间和预后与肌酐的关系分别采用曲线拟合及多元回归分析。

## 二、结果

获得病例113例,实验室检查结果466项。其中男73例,女40例,年龄( $58.56 \pm 18.00$ )岁,住院时间( $25.50 \pm 26.94$ )d。诊断病种:多发伤12例,脑外伤36例,脑梗死13例,脑出血14例,脑血管畸形13例,中枢神经系统感染9例,心肺复苏后1例,上消化道出血3例,肿瘤(排除血管瘤)7例,肺炎39例。有系统性疾病史48例(42.5%),其中高血压病患者46例,糖尿病患者14例。治疗效果:痊愈11例(9.7%),好转75例(66.4%),未愈、死亡及自动出院总共27例(23.9%)。

入院时Scr值 $<50\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的患者有27例,占总体的23.9%。对466次化验结果分析,住院期间出现低Scr 60例(含入院时27例),占总体53.10%。其中仅获得1次低肌酐者24例,60%至少获得2次。60例中56.7%的患者出现低肌酐在入院1周以内,75%的患者出现在2周以内。按病程长度计算,65.0%的患者在本次住院时间的前1/3阶段即出现低肌酐。

对住院时间-首次肌酐值进行曲线拟合,发现线性曲线拟合最佳(图1): $Y = 44.057 - 0.271X$ ( $F = 6.091$ , $Sig = 0.015$ )( $Y$ 为住院时间, $X$ 为入院后首次肌酐值)。

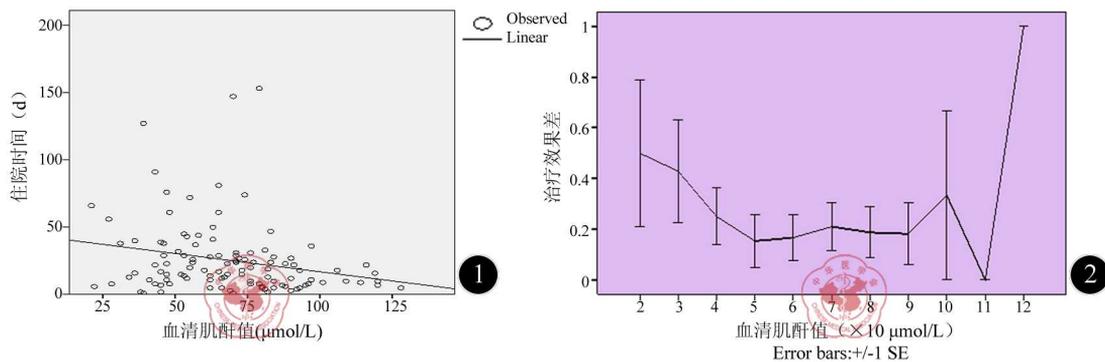


图1 住院时间-首次肌酐值曲线拟合关系 图2 肌酐值分布范围与预后关系

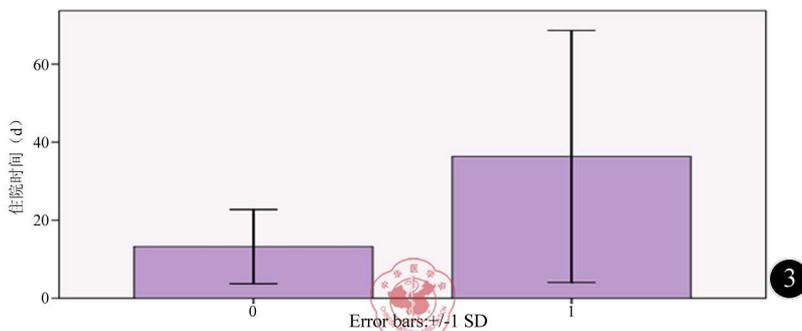


图3 住院时间与肌酐关系(0:正常组;1:低肌酐组)

将入院后首次肌酐值转变为分类变量,以 10 μmol/L 为单位划分,将未愈、死亡、自动出院合计为未治愈,作图描述其分布(图 2),发现肌酐升高或低于正常值,未治愈的发生率均会上升。

对住院过程中是否出现低肌酐进行分组比较,两组间年龄( $P=0.021$ )、住院时间[ $P=0.000$ ,均数差异 23.123 d,95% CI: 14.413 ~ 31.835]、检验次数[ $P=0.000$ ,均数差异 2.898 次,95% CI: 1.681 ~ 4.116]、辅助呼吸( $P=0.010$ )、诊断( $P=0.012$ )和是否有系统疾病史( $P=0.036$ )存在统计学差异。而入院前病程( $P=0.555$ )、体重指数( $P=0.230$ )、SAPS 评分( $P=0.171$ )和治疗效果评价( $P=0.088$ )无统计学差异。

对检验次数 > 2 次的患者(92 例)住院期间肌酐变化相对值与住院时间行线性相关分析。住院过程中肌酐值的变化存在规律, > 63% 的患者(58 例)进行性下降,相关系数绝对值 > 0.5(图 3)。

对住院时间作多元回归分析,住院期间出现低肌酐值有意义,标准化后住院时间延长 0.452 d,比较各标准化系数,贡献较大。

对四种干预措施行二项回归分析(策略: Forward conditional),辅助呼吸与住院期间低 Scr 相关( $P=0.024$ ,  $OR=0.338$ ,  $\chi^2=5.131$ ),其余三项无关。

而白蛋白和前白蛋白是临床常用的判断营养状况的化验指标<sup>[8-9]</sup>。为了解它们对低肌酐的影响,对肌酐分组,比较这两个指标的分布差异,及控制这两个指标的情况下,肌酐值对预后的影响。这两种指标在两组分布没有明显统计学差异,可能与低肌酐无关。另外发现,对住院过程中同样为低白蛋白或低前白蛋白的情况下,低肌酐组仍较正常肌酐组住院时间延长(分别为 28.702 d,  $P=0.000$ ; 26.959 d,  $P=0.000$ )。

住院期间是否出现低肌酐与诊断及系统性疾病史相关,有必要对不同病种低肌酐分布进行分析,了解可能存在的临床意义。将诊断分类为:(1)脑外伤或脑外伤术后;(2)其他脑病;(3)其他疾病。脑外伤(> 50%,  $P=0.048$ )、肺炎(> 60%,  $P=0.000$ )的患者低肌酐比例明显升高,差异有统计学意义。高血压、糖尿病等常见基础疾病对肌酐分布影响不大( $P$ 值分别为 0.189 和 0.746)。

### 三、讨论

肌酐是肌酸和磷酸肌酸(储存、利用能量的两种重要化合物)的代谢终产物。这两种物质在肌肉中通过非酶促反应脱水形成肌酐。肌酐基本上通过肾小球滤过排出体外,肾小管重吸收和排泄量都很少<sup>[1]</sup>。它的生成排泄受多种因素影响<sup>[10-12]</sup>。除了化验过程的干扰,低肌酐存在可能的原因有:肌肉含量低、营养状况差、肝功能异常、血容量扩张、肾小球滤过增加或肾小管排泄增加<sup>[13-14]</sup>等。肌肉质量低、营养低下、脏器功能差均不利于患者恢复,而血容量扩张会导致肌酐含量相对下降,部分患者肾小球滤过率增加亦可能与之相关。扩容是临床治疗中常用的方法之一,尤其在危重患者的抢救中时常需要迅速补充血容量以维持循环的稳定。但有研究提示血液稀释可能对预后不利<sup>[15-16]</sup>。

肌酐值常被认为与营养相关,危重症患者入院后多改用鼻饲肠内营养或静脉营养,其能量及营养分布随病情变动较大,吸收利用程度也因疾病程度不同,而发病前饮食情况往往难以评估,故目前没有一个科学的饮食评价方法。白蛋白、前白蛋白常作为临床参考的营养指标,有研究认为血清白蛋白浓度会对肾小管肌酐排泌产生作用<sup>[14]</sup>,为排除低白蛋白对Scr的影响,本文单独对低白蛋白、低血清前白蛋白和低肌酐对预后影响进行比较,发现两者分布并不完全一致,对预后预测的价值也不一致,可以认为低Scr延长住院时间的作用不完全依赖于白蛋白及前白蛋白,但在合并低白蛋白血症的情况下会使风险增加。本文得到的Scr值不依赖于体重或体重指数,与文献一致<sup>[5]</sup>。

造成低肌酐的各种因素在危重患者中很常见。我院中心ICU收治的患者大部分有中枢神经系统疾病,伴意识、感觉、运动障碍,长期卧床,需要气道开放,依靠肠外营养或鼻饲肠内营养支持,易发生能量利用障碍,肌肉进行性萎缩,容易发生各种感染。本文中出现的低肌酐的概率和重复次数较相关文献(3%~4%)高,可能与本文选择的患者相关。中枢神经系统疾病是否会通过神经内分泌调节机制作用影响肾小球滤过率和体液分布尚无明确定论,推测与利尿-抗利尿激素调节异常相关,如伴随顽固性低钠血症的尿崩症、水钠潴留、过度补液。另外如发生肺炎甚至采用辅助通气,更加重了基础消耗,从而进入恶性循环。其他系统性疾病如糖尿病一般认为会因为尿渗透压增加排尿增加而导致Scr水平下降,高血压病的重要病理机制为水钠潴留,均可能会造成Scr相对下降,但本次实验中未发现有机酐分布差异,可能是因为通过治疗加以干预,并且在强烈应激情况下,原有的内环境调节发生改变,比如说失血性休克的糖尿病患者尿量仍是减少的。

本文中对肌酐不同情况分组住院期间病死率的频数图形状与文献一致<sup>[5]</sup>,但未发现预后分布存在差异,可能的原因:(1)本文病种较集中,这部分人群统计结果的确存在病种差异;(2)研究所纳入的人群数量尚不足以体现其对预后的影响。

另外,低Scr延长住院时间,这一结论与参考文献一致。本文未发现住院前病程与低肌酐关系,间接说明肌酐值低可能不是病程长的结果,而提示是造成住院时间延长的危险因素之一。住院时间延长一方面说明病情难以在短期内得到控制,另一方面增加了患者院内感染等并发症发生的机会,虽然此次试验没有得到与治疗效果直接相关的结论,住院时间延长可从一个侧面提示预后不佳。另外,住院时间延长,必然造成住院费用增加,各种与住院治疗相关的家庭社会的负担增加。所以对此类患者治疗上要求更加积极。临床上观察到出现低肌酐的速率很快,考虑与急性期病情相关。

综上所述,Scr浓度受多种因素相互作用影响,所以肌酐不是惟一变量。可以参考本文的结论认为可能延长住院时间,但必须和其他相关因素同时考虑。

本文存在的缺陷:(1)资料尚不完善,缺乏系统客观的营养评价指标,可能造成分析偏差。(2)虽进行了逻辑回归等分析,但作为一项回顾性的研究强度较弱,无法完全排除混杂因素的影响。(3)本次试验的结果仅限于所纳入的患者,具有病种、区域的特殊性,无法外推。

本项试验对2007年5月起1年内住我院ICU治疗的危重患者进行了低Scr分布和临床意义的调查,发现住院期间出现的概率高,且与住院时间延长相关,总体评价对ICU患者预后不利。该结论提示在临床工作中遇到Scr低于正常下限时,也要考虑患者是否还存在干扰内环境稳定和影响营养摄取能量利用的危险因素,是否能加以干预。今后可以开展前瞻性的研究,选择更详细的量化评分完善纳入标准、增加更准确的营养状况评估、血容量评估等,提高研究结果的真实性和准确性,为个体化诊治提供更有价值的依据。

## 参 考 文 献

- [1] 周爱儒. 生物化学. 北京:人民卫生出版社,2003:186.
- [2] 陈文彬,潘祥林. 诊断学. 北京:人民卫生出版社,2004:380.
- [3] Hagemann P, Kahn SN. Significance of low concentrations of creatinine in serum from hospital patients. *Clin Chem*, 1988, 34:2311-2312.
- [4] Morrison B, Shenkin A, McLelland A, et al. Intra-individual variation in commonly analyzed serum constituents. *Clin Chem*, 1979, 25:1799-1805.
- [5] Cartin-Ceba R, Afessa B, Gajic O. Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index. *Crit Care Med*, 2007, 35:2420-2423.
- [6] 尤荣开. 神经科危重症监测治疗学. 北京:人民军医出版社,2004:82-84.
- [7] Capuzzo M, Moreno RP, Le Gall JR. Outcome prediction in critical care: the simplified acute physiology score models. *Curr Opin Crit Care*, 2008, 14:485-490.
- [8] Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*, 2004, 104:1258-1264.
- [9] Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem*, 2006, 52:2281-2285.
- [10] Salgado JV, Neves FA, Bastos MG, et al. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates—a review. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43:528-536.
- [11] Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*, 2006, 52:5-18.
- [12] Odden MC, Shlipak MG, Tager IB. Serum creatinine and functional limitation in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64:370-376.

- [13] Sinkeler SJ, Visser FW, Krikken JA, et al. Higher body mass index is associated with higher fractional creatinine excretion in healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26:3181-3188.
- [14] Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20:707-711.
- [15] Swaminathan M, Phillips-Bute BC, Conlon PJ, et al. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76:784-791; discussion 792.
- [16] Cerdá J, Cerdá M, Kilcullen P, et al. In severe acute kidney injury, a higher serum creatinine is paradoxically associated with better patient survival. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22:2781-2784.

(收稿日期:2011-06-15)

(本文编辑:吴莹)

曹隽,沈隽,祝禾辰,等. 低血清肌酐对危重患者的临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(22):6791-6794.