

· 临床研究 ·

胰十二指肠切除术后急性肾损伤的危险因素分析

鄢文佳 许力 马福海 武林鑫 董彦鹏 孙莉

【摘要】 目的 探讨开腹胰十二指肠切除术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的危险因素。方法 回顾性分析 2011 年 11 月—2018 年 4 月行开腹胰十二指肠切除术患者 389 例,男 219 例,女 170 例,年龄 25~79 岁,ASA I—IV 级。收集相关围术期资料,统计术后 AKI、性别、BMI、合并梗阻性黄疸、服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)类降压药和术后 Hb 等情况。采用多因素 Logistic 回归分析术后 AKI 的独立危险因素。结果 术后 AKI 有 46 例(11.8%)。多因素 Logistic 回归分析显示,男性(OR=2.33,95%CI 1.13~4.82, $P=0.023$)、BMI ≥ 24 kg/m²(OR=2.39,95%CI 1.23~4.65, $P=0.010$)、合并梗阻性黄疸(OR=3.29,95%CI 1.70~6.37, $P<0.001$)、服用 ACEI 或 ARB(OR=3.93,95%CI 1.08~14.38, $P=0.038$)和术后 Hb 中重度下降(OR=3.81,95%CI 1.13~12.89, $P=0.031$)是开腹胰十二指肠切除术后 AKI 的独立危险因素。结论 男性、BMI ≥ 24 kg/m²、合并梗阻性黄疸、服用 ACEI 或 ARB、术后 Hb 中重度下降是开腹胰十二指肠切除术后 AKI 的独立危险因素。

【关键词】 胰十二指肠切除术;急性肾损伤;危险因素

Risk factors for acute kidney injury after open pancreaticoduodenectomy YAN Wenjia, XU Li, MA Fuhai, WU Linxin, DONG Yanpeng, SUN Li. Department of Anesthesiology, National Cancer Center & National Clinical Research Center for Cancer & Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: SUN Li, Email: ykzlyusunli@126.com

【Abstract】 Objective To examine the incidence and risk factors of patients who developed acute kidney injury (AKI) after open pancreaticoduodenectomy. **Methods** A total of 389 patients who underwent open pancreaticoduodenectomy between November 2011 and April 2018 at Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College were enrolled, 219 males and 170 females, aged 25–79 years, ASA I–IV. Patients' demographics, clinical history, preoperative medications, tumor characteristics, laboratory results, intraoperative variables and postoperative variables were collected. Risk factors of AKI after the surgery were evaluated using multiple logistic regression analysis. **Results** Out of 389 patients, 46 (11.8%) developed postoperative AKI. Logistic regression model demonstrated that male (OR=2.33, 95%CI 1.13–4.82, $P=0.023$), body mass index (BMI) ≥ 24 kg/m² (OR=2.39, 95%CI 1.23–4.65, $P=0.010$), obstructive jaundice (OR=3.29, 95%CI 1.70–6.37, $P<0.001$), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) (OR=3.93, 95%CI 1.08–14.38, $P=0.038$) and severe or moderate postoperative hemoglobin (Hb) decline (OR=3.81, 95%CI 1.13–12.89, $P=0.031$) were independent predictors of postoperative AKI. **Conclusion** AKI is not an uncommon complication after open pancreaticoduodenectomy and may be closely associated with male, BMI ≥ 24 kg/m², obstructive jaundice, ACEI or ARB and severe or moderate postoperative Hb decline.

【Key words】 Pancreaticoduodenectomy; Acute kidney injury; Risk factors

胰十二指肠切除术是一种复杂且高风险的外科术式,主要适用于治疗胰头、壶腹、十二指肠、远端胆总管的肿瘤和累及胰头的慢性胰腺炎。目前该手术围术期死亡率有所下降,但围术期并发症发

生率仍高达 30%~40%^[1]。其中术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)与延长患者住院时间、增加住院费用、高并发症发生率和高死亡率有关^[2]。本研究探讨开腹胰十二指肠切除术后 AKI 的危险因素,为临床预防治疗此类患者提供参考。

DOI:10.12089/jca.2019.09.006

作者单位:100021 北京市,国家癌症中心国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院麻醉科(鄢文佳、武林鑫、董彦鹏、孙莉),胰胃外科(马福海);北京协和医院(许力) 通信作者:孙莉,Email: ykzlyusunli@126.com

资料与方法

一般资料 本研究回顾性分析 2011 年 11 月—

2018 年 4 月在中国医学科学院肿瘤医院行开腹胰十二指肠切除术的患者,性别不限,ASA I—IV 级。排除标准:年龄 < 18 岁,术前肌酐基础值和术后肌酐指标缺失,术前慢性肾衰竭需行透析治疗,急诊手术。

AKI 诊断标准 本研究采用目前最新的、临床应用最广泛的改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)的 AKI 诊断标准,并进行严重程度分期^[4]。由于术后尿量受利尿药等多种因素影响,难以准确反映肾功能,所以本研究仅以术后血清肌酐值(SCr)作为诊断术后 AKI 的标准。AKI 的定义为 SCr 在术后 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或在术后 7 d 内升高至术前基础值的 1.5 倍以上。AKI 的严重程度分期标准如下:1 期,SCr 升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 SCr 升高达基础值的 1.5~1.9 倍;2 期,SCr 升高达基础值的 2.0~2.9 倍;3 期,SCr 升高达基础值的 3.0 倍,或 SCr 升高 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$,或开始肾脏替代治疗。

观察指标 通过查阅病历收集患者术前一般情况,如人口学资料、合并症(高血压、糖尿病、心脑血管疾病、梗阻性黄疸、贫血、肺功能异常)、术前用药史、吸烟史、肿瘤特征、术前实验室检查,术中变量包括手术时间、最低 MAP、晶体胶体量、液体平衡量、尿量、出血量、是否围术期输血和使用非甾体抗炎药(NSAIDs)等,术后变量包括术后 7 d 内 SCr 值、术后 Hb 是否下降(术前基础 Hb 与术后 7 d 内 Hb 最低值的差值 $\geq 20 \text{ g/L}$ 为中重度下降)、是否返回 ICU、住院期间死亡、住院时间及术后并发症(术后出血、心功能不全、腹腔感染)等。

统计分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用向前逐步 Logistic 回归分析术后 AKI 发生的独立危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共收集 431 例行开腹胰十二指肠切除术患者的临床资料,排除年龄 < 18 岁 2 例、术前肌酐基础值或术后肌酐指标缺失 39 例、急诊手术 1 例,最终 389 例患者纳入分析,其中男性 219 例(56.3%)。共 46 例(11.8%)患者诊断为术后 AKI,其中 AKI 1 期 21 例,AKI 2 期 18 例,AKI 3 期 7 例。

AKI 组中男性比例、BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 、合并梗阻性黄疸、肝外胆管或壶腹部肿瘤比例及术前血浆肌酐浓度和围术期输血率均明显高于非 AKI 组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。AKI 组术前血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度、术中晶体输注量和尿量均明显低于非 AKI 组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。AKI 组术后 Hb 中重度下降、出血、心功能不全、腹腔感染并发症发生率和术后返回 ICU 发生率均明显高于非 AKI 组(*P* < 0.05)(表 1—3)。

表 1 两组患者术前一般情况的比较

指标	AKI 组 (<i>n</i> = 46)	非 AKI 组 (<i>n</i> = 343)
男/女(例)	34/12 ^a	185/158
年龄(岁)	57.1 \pm 9.1	57.0 \pm 9.2
BMI(kg/m ²)	24.4 \pm 2.8 ^a	23.3 \pm 3.1
BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ [例(%)]	27(58.7) ^b	127(37.0)
ASA I—II/III—IV 级(例)	36/10	290/53
合并症[例(%)]		
高血压	16(34.8)	88(25.7)
糖尿病	14(30.4)	65(19.0)
心血管疾病	8(17.4)	68(19.8)
脑血管疾病	2(4.3)	6(1.7)
梗阻性黄疸	27(58.7) ^b	110(32.1)
贫血	13(28.3)	96(28.0)
肺功能异常	1(2.2)	15(4.4)
吸烟[例(%)]	4(8.7)	51(14.9)
术前用药[例(%)]		
ACEI 或 ARB	4(9.0)	9(2.6)
钙通道阻滞剂	4(8.7)	22(6.4)
胰岛素	4(8.7)	23(6.7)
口服降糖药	6(13.0)	24(7.0)
肿瘤特征(例)		
肝外胆管/十二指肠/ 壶腹部/胰腺/其他	16/3/16/ 11/0 ^b	56/97/85/ 103/2
恶性肿瘤/良性肿瘤/ 炎症	41/5/0	294/42/7
实验室检查		
Hb(g/L)	125.7 \pm 17.9	124.7 \pm 18.3
白蛋白(g/L)	40.3 \pm 5.6	39.7 \pm 4.9
Scr($\mu\text{mol/L}$)	68(60~75) ^b	61(53~71)
HDL-C(mmL/L)	0.6(0.2~1.1) ^b	0.9(0.5~1.3)

注:与非 AKI 组比较,^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01

表 2 两组患者术中情况的比较

指标	AKI 组 (n=46)	非 AKI 组 (n=343)
手术时间 (min)	325.0 (270.0~413.3)	324.0 (269.0~391.0)
最低 MAP (mmHg)	68.4±12.0	68.3±10.0
晶体 (ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	5.6(4.4~7.3) ^a	6.4(5.1~7.9)
人工胶体 (ml/kg)	12.8(7.5~17.8)	14.3(8.6~17.9)
尿量 (ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	1.7(1.2~2.2) ^a	1.9(1.4~2.6)
出血量 (ml)	400.0 (200.0~800.0)	400.0 (200.0~600.0)
液体平衡 (L)	2.4(2.0~3.0)	2.3(1.8~2.8)
围术期输血 [例(%)]	36(78.3) ^a	204(59.5)
围术期 NSAIDs [例(%)]	22(47.8)	152(44.3)

注:与非 AKI 组比较,^aP<0.05

表 3 两组患者术后情况的比较

指标	AKI 组 (n=46)	非 AKI 组 (n=343)
术后 Hb 中重度下降 [例(%)]	43(93.5) ^a	264(77.0)
术后出血[例(%)]	14(30.4) ^b	32(9.3)
心功能不全[例(%)]	3(6.5) ^a	2(0.6)
腹腔感染[例(%)]	17(37.0) ^b	57(16.6)
住院期间死亡[例(%)]	0(0.0)	3(0.9)
术后返回 ICU[例(%)]	9(19.6) ^b	20(5.8)
术后住院时间(d)	20.5 (14.8~30.3)	19.0 (14.0~25.0)
总住院时间(d)	29.0 (24.0~38.3)	27.0 (21.0~36.0)

注:与非 AKI 组比较,^aP<0.05,^bP<0.01

多因素 Logistic 回归分析显示,男性(OR = 2.33, 95% CI 1.13 ~ 4.82, P = 0.023)、BMI ≥ 24 kg/m²(OR = 2.39, 95% CI 1.23 ~ 4.65, P = 0.010)、合并梗阻性黄疸(OR = 3.29, 95% CI 1.70 ~ 6.37, P < 0.001)、服用 ACEI 或 ARB(OR = 3.93, 95% CI 1.08 ~ 14.38, P = 0.038)、术后 Hb 中重度下降(OR = 3.81, 95% CI 1.13 ~ 12.89, P = 0.031)是术后 AKI 的

独立危险因素。

讨 论

AKI 是一种严重的围术期并发症,可以延长患者住院时间、增加住院费用、提高术后并发症发生率。AKI 患者即使住院期间肾功能恢复正常,其长期死亡率仍增加^[2]。早期识别高危患者并采取相应防治措施是减少 AKI 发生、促进患者快速康复的重要组成部分。本研究结果表明,男性患者、BMI ≥ 24 kg/m²、合并梗阻性黄疸、术前服用 ACEI 或 ARB、术后 Hb 中重度下降是术后发生 AKI 的独立危险因素。

近期研究报道腹部大手术后 AKI 的发生率约为 0.8%~39.3%^[6]。在所有腹部手术中,胰十二指肠切除术手术时间长、手术复杂、液体转移量多,因此其术后 AKI 发生率可能较其他腹部手术高。本研究中开腹胰十二指肠切除术后 AKI 发生率为 11.8%,略高于 Thorir 等^[7]回顾性研究胰腺手术后 AKI 发生率 9.1%。

肥胖是 AKI 的危险因素之一^[8],这可能与肥胖相关的肾小管疾病有关,其病理特征为肾小球增大和局灶性节段性肾小球硬化。Frederic 等^[9]回顾性分析 445 例接受心脏手术患者 AKI 情况后发现,BMI 每增加 5 kg/m²,AKI 发生率增加 26.5%,肥胖可能通过氧化应激影响术后 AKI 发生。根据 BMI 中国参考标准,中国成人 BMI ≥ 24 kg/m² 为超重、BMI ≥ 28 kg/m² 为肥胖^[10]。本研究认为超重是胰十二指肠切除术后 AKI 的独立危险因素。

常见的肾毒性药物包括氨基糖苷类抗生素、利尿剂、ACEI 或 ARB、NSAID、化疗药物和碘化造影剂。ACEI 或 ARB 可以优先降低出球小动脉的阻力,降低肾小球内压力,从而影响肾小球滤过。特别在那些同时接受利尿剂治疗和/或双侧肾动脉狭窄的患者中可以观察到血清肌酐升高。

梗阻性黄疸是由于某些部位的肿瘤,如胰头部、壶腹周围及胆管内肿瘤等,或胆管旁肿大的淋巴结压迫胆管,引起胆汁排出受阻,从而导致血清胆红素水平升高和肝酶异常。梗阻性黄疸引起肾损伤的原因还未完全阐明。一方面,严重的肝功能异常可以导致肾脏血流动力学的改变。血管舒张因子的产量或活性增加,引起内脏动脉血管扩张,导致机体高动力循环状态。而肾脏血管强烈收缩,肾脏灌注和肾小球滤过率下降,同时伴有平均动脉压下降。肾脏对有效循环血量的改变更加

敏感。另一方面,胆汁中含有胆汁酸,肠道缺乏胆汁酸将导致肠黏膜屏障受损,继而肠道菌群及内毒素移位,形成肠源性内毒素血症。内毒素血症导致体内活性氧蓄积,产生氧化应激损伤将进一步加重肾功能损害。另外,梗阻性黄疸引起的肾脏损伤还与细胞凋亡、细胞因子及白蛋白降低、自噬作用相对不足等多因素有关^[11]。本研究显示,术前合并有梗阻性黄疸的患者术后 AKI 的发生率增加近 2.3 倍。

Hb 降低使得血液携氧量下降,组织氧供减少并引起氧化应激,使肾髓质发生缺氧性损害。Gorla 等^[12]回顾性分析 144 例血管手术发现,术前中重度贫血(Hb 男性<120 g/L,女性<113 g/L)及术后 Hb 下降是术后 AKI 的显著危险因素。术后 Hb 严重下降(>40 g/L)的患者术后 AKI 发生率为 86.4%,明显高于轻中度下降的患者。Karrowni 等^[13]回顾性研究发现接受介入治疗的急性冠脉综合征患者失血严重程度与 AKI 发生率相关。失血导致血压下降、减少肾脏灌注,MAP 维持在 60~75 mmHg 范围可以提高氧合、减少 AKI 发生^[14]。而通过输血补充 Hb 反而增加 AKI 发生率^[13]。本研究结果与其相类似,与术前 Hb 基础水平比较,术后 7 d 内 Hb 下降 ≥ 20 g/L 是术后 AKI 的独立危险因素。

本研究尚存在以下几点不足。(1)目前 AKI 的诊断标准均基于血清肌酐水平和尿量的变化。然而,血清肌酐水平受多种因素影响且升高较晚,作为诊断标准可能导致 AKI 的发生率被低估。近年来,新型生物标志物在早期发现和预防 AKI 方面取得显著进展,包括中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、组织金属蛋白酶抑制剂 2(TIMP2)、胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)等^[15]。但是新型生物标志物目前尚未大规模应用于临床实践^[16]。(2)病例数较少,由于胰十二指肠切除术患者住院时间较长、单中心病例数较少,需要多中心大样本的进一步研究。(3)侧重于术前、术中相关变量的评估,缺乏完整的术后变量分析及疾病治疗资料。

综上所述,开腹胰十二指肠切除术后 AKI 发生率为 11.8%。术前仔细评估危险因素,对于男性、BMI ≥ 24 kg/m²、合并梗阻性黄疸、术前服用 ACEI 或 ARB 的患者应引起重视并加强围术期管理,术中尽可能减少失血、尽量避免术后 Hb 中重度下降。

参 考 文 献

- [1] McEvoy SH, Lavelle LP, Hoare SM, et al. Pancreaticoduodenectomy: expected post-operative anatomy and complications. *Br J Radiol*, 2014, 87(1041): 20140050.
- [2] Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in non-cardiac and nonvascular surgery. *Am J Surg*, 2014, 207(1): 53-59.
- [3] Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg*, 2009, 249(5): 851-858.
- [4] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): e179-e184.
- [5] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [6] Zarbock A, Koyner JL, Hoste E, et al. Update on perioperative acute kidney injury. *Anesth Analg*, 2018, 127(5): 1236-1245.
- [7] Long TE, Helgason D, Helgadottir S, et al. Acute kidney injury after abdominal surgery: incidence, risk factors, and outcome. *Anesth Analg*, 2016, 122(6): 1912-1920.
- [8] Suneja M, Kumar AB. Obesity and perioperative acute kidney injury: a focused review. *J Crit Care*, 2014, 29(4): 691. e1-e6.
- [9] Billings FT, Pretorius M, Schildcrout JS, et al. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(7): 1221-1228.
- [10] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准: 成人体质量判定(WS/T428—2013). 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [11] 范迪欢, 郭善敏. 梗阻性黄疸肾脏损伤机制的研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(12): 1432-1435.
- [12] Gorla R, Tsagakis K, Horacek M, et al. Impact of preoperative anemia and postoperative hemoglobin drop on the incidence of acute kidney injury and in-hospital mortality in patients with type B acute aortic syndromes undergoing thoracic endovascular aortic repair. *Vasc Endovascular Surg*, 2017, 51(3): 131-138.
- [13] Karrowni W, Vora AN, Dai D, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(9): e003279.
- [14] Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1): 60-67.
- [15] Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Perioperative acute kidney injury: an under-recognized problem. *Anesth Analg*, 2017, 125(4): 1223-1232.
- [16] 杨桂珍, 薛富善, 刘高谱, 等. 急性肾损伤的新型生物标志物—中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(1): 77-91.

(收稿日期:2018-10-29)