心脏外科手术后肾功能监测指标的新进展

吴晓云综述 沈卫峰 臧旺福审校

【摘要】 心脏外科手术后急性肾功能衰竭是术后死亡率增加的独立危险因素，早期诊断急性肾损伤对改善预后有重要意义。近年来，发现了一些新指标，如半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C、中性粒细胞明胶酶相关脂质载运蛋白、白细胞介素等，用于心脏外科手术后监测肾功能。

【关键词】 心脏外科；急性肾损伤；监测指标

心脏体外循环手术后急性肾功能衰竭并发症可高达 30%，其中约 1%患者需替代治疗。一旦发生急性肾功能衰竭，患者的术后死亡率即急剧升高，可达 60% [1,2]，其 5 年生存率也明显降低[3]。以往许多大规模的临床试验表明，老年(>63 岁)、糖尿病、左心功能不全(尤其是术前充血性心力衰竭者)、术前血清肌酐升高等，均增加术后急性肾功能衰竭的发生[1]。

传统的肾功能监测指标包括血清肌酐和血清尿素氮等，但这些指标变化反映急性肾脏损伤滞后，且其检测值易受营养状态和饮食的影响。近年来，对心脏外科术后肾功能监测进行了大量的研究，发现了敏感性和特异性较高的生物学指标。

1 半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C(cystatin C)

Cystatin C 相对分子质量为 13 000，属碱性分泌蛋白，是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族成员之一。Cystatin C 能被肾小球滤过，但不被肾小管重吸收和分泌，因而可重新进入血液循环，且不受炎症反应、恶性肿瘤、性别等因素的影响。Zhu 等[4]报道 60 例心脏瓣膜置换术后血清 cystatin C 水平的变化，发现与血清肌酐相比，血 cystatin C 与 24 h 肌酐清除率的相关性优于肌酐，相关系数为 0.751 对 0.629。另外，他们还发现如果将 24 h肌酐清除率作为金标准来诊断术后急性肾损伤，cystatin C 的药时曲线下面积(AUC)值为 0.876，95%CI 为 81.8～93.4，而血清肌酐的 AUC 值为 0.801，95%CI 为 72.5～87.7(P = 0.045)，认为 cystatin C 是比血肌酐更理想的评价肾功能、诊断急性肾损伤的指标。Ledoux 等[5]对 376 例行心脏外科手术患者术后随访 8 个月，发现血 cystatin C 较血清肌酐能更加精确地评估肾小球滤过率。由血 cystatin C 计算而来的肾小球滤过率能检测出 86%(323/376)的肾功能异常者而血清肌酐检出为 80%(302/376)。术前以 cystatin C 为基础计算的肾小球滤过率可作为术后住院死亡率(P = 0.001)及 1 年死亡率(P = 0.002)的独立危险因素。血 cystatin C 除了是监测肾功能的早期、敏感指标外，还对评估手术患者的临床预后有一定的作用。此外，cystatin C 还能预测心力衰竭、造影剂相关性肾病的发生，并与心血管不良事件有着密切的联系[6-8]。

2 中性粒细胞明胶酶相关脂质载运蛋白(NGAL)

在正常情况下，肾组织很少表达 NGAL。当发生肾缺血后，NGAL 能使被损伤的小管重新上皮化，且在肾单位再生过程中，对细胞成熟起关键作用。Mishra 等[9]对 20 例心脏分流术后发生急性肾损伤的儿童研究发现，当以 50 μg/L 作为诊断分界值时，尿 NGAL 检出急性肾损伤的敏感性和特异性分别为 100%和 98%，受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 99.8%。Bennet 等[10]对 196 例接受心脏体外循环手术儿童的尿样进行分析，发现术后发生急性肾损伤儿童的尿 NGAL 水平于术后 2 h 升高达 15 倍以上，相反血清肌酐则在术后 2～3 d 增高。进一步分析表明，术后 2 h 尿 NGAL 检测值与急性肾损伤的严重程度和持续时间密切相关。除了尿 NGAL 外，血浆 NGAL 亦能够早期监测术后急性肾损伤的发生。Dent 等[11]在对 120 例行体外循环手术的儿童血浆 NGAL 监测后发现，若发生急性肾损伤，血

作者单位：200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心胸外科

万方数据

NGLA 在术后 2 h 即可升高 3 倍，早于血清肌酐；多变量分析显示，术后 2 h 的血 NGAL 值是预测术后急性肾损伤的有利因子(beta = 0.004，$P<0.0001$)。Koyner 等[12]也有类似发现。

3 白介素-18(IL-18)

IL-18 即 γ-干扰素诱导因子，在炎症、免疫及感染性疾病的发生和发展中具重要的作用。中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞及心肌细胞均可产生 IL-18。心肌缺血再灌注损伤时，局部心肌组织内及循环中 IL-18 升高[13]。目前，IL-18 对早期诊断心脏外科手术后急性肾损伤的价值尚有争议。Parikh 等[14,15]发现，心脏体外循环手术后发生急性肾功能损伤的患者尿液中 IL-18 在术后 4～6h 即升高，与血清肌酐相比，尿 IL-18 能早期反映肾损伤。但是，Haase 等[16]的研究却发现，并发急性肾损伤患者术后即刻以及术后 24 h 的尿 IL-18 与无急性肾损伤的患者之间无明显差异(P 值分别是 0.70，0.47)，认为尿 IL-18 并非术后预测急性肾损伤的可靠指标。

4 肝脂肪酸结合蛋白 (L-FABP)

L-FABP 是近段肾小管细胞表达的一种相对分子质量为 14 400 的蛋白[17]。L-FABP 在诊断慢性肾脏疾病及糖尿病肾病时都有一定的作用[18,19]。Portilla 等[20]对 40 例行心脏体外循环手术的儿童分析发现，若发生急性肾损伤，则儿童尿中的 L-FABP 在术后 4 h 明显升高达 94 倍、12 h升高达 45 倍；单变量 logist 回归分析显示，尿 L-FABP 是发生术后急性肾损伤的独立危险因素。进一步分析发现，若以术后 4 h 尿 L-FABP 上升 24 倍作为诊断临界值，其对急性肾损伤诊断的敏感性和特异性分别为 71.4% 和 68.4%，ROC 下面积为 0.810。因此，他们认为尿 L-FABP 可以作为术后评价肾功能、预测急性肾损伤的敏感指标。但关于 L-FABP 的试验研究尚未大规模的展开，其临床实用性、灵敏性和可靠性仍需要进一步证实。

5 其 他

除了上述介绍的指标外，还有许多监测肾功能的指标尚在研究中，如肾损伤因子-1、角质化细胞衍生趋化因子、尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶等。

总之，心脏体外循环术后并发急性肾功能衰竭对预后产生不良影响。新的血清生物学指标为早期诊断心脏术后急性肾功能损伤、监测肾功能变化提供重要的信息，这对改善患者临床预后具有重要价值。

参 考 文 献

[1] Rosner MH, Okusa MD. Aucte kidney injury associated with cardiac surgery[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(1): 19-32.

[2] Vaschetto R, Groeneveld AB. An update on acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Acta Clin Belg Suppl, 2007, (2): 380-384.

[3] Brown JR, Cochran RP, MacKenzie TA, et al. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate[J]. Ann Throac Surg, 2008, 86(1): 4-11.

[4] Zhu J, Yin R, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonery bypass[J]. Clin Chim Acta, 2006, 374(1-2): 116-121.

[5] Ledoux D, Monchi M, Chapelle JP, et al. Cystatin c blood level as a risk factor for death after heart surgery [J]. Eur Heart J, 2007, 28(15): 1848-1853.

[6] Kato K, Sato N, Yamamoto T, et al. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization [J]. Circ J, 2008, 72 (9): 1499-1505.

[7] Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Curr Med Chem, 2008, 15(13): 1288-1296.

[8] Moran A, Katz R, Smith NL, et al. Cystatin c concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure [J]. J Card Fail, 2008, 14(1): 19-26.

[9] 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.

[10] Bennet M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury: a prospective study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(3): 665-673.

[11] Dent CL, Ma Q, Dastrala S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study [J]. Crit Care, 2007, 11(6): R127.

[12] Koyner JL, Bennet 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.

[13] Wang M, Markel TA, Meldrum DR, et al. Interleukin-18

万方数据

in the heart[J]. Shock, 2008, 30(1): 3-10.

[14] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook 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.

[15] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 3046-3052.

[16] Haase M, Bellomo R, Story D, et al. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study[J]. Crit Care, 2008, 12(4): R96.

[17] Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K, et al. Urinary fatty acid binding protein in renal disease[J]. Clin Chim Acta, 2006, 374(1-2): 1-7.

[18] Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease[J]. Mol Cell Biochem, 2006, 284(1-2): 175-182.

[19] Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy[J]. Dibetes Care, 2005, 28(11): 2728-2732.

[20] Potilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2008, 73(4): 465-472.

(收稿:2008-10-06 修回:2008-12-09)

(本文编辑:丁媛媛)

· 病例报告 ·

急性心肌梗死所致室间隔穿孔自行闭合 1 例

王大英 陈万春 陈盈泰

患者,男,29 岁,因持续胸闷伴恶心、呕吐 4h 入院。查体:神清气平,心率 72 次/分,律齐,未闻及杂音,血压 130/90 mmHg,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿罗音,双下肢无水肿。入院当日心电图为窦性心律,V1、V2 呈 QS 型,V1～V3 导联 T 波高耸,心肌酶谱肌红蛋白 216.55 ng/ml、肌钙蛋白>50 ng/ml,考虑患者为病毒性心肌炎。次日患者胸骨后仍隐痛,心超发现符合急性前间壁心肌梗死表现,心电图和心肌酶谱均有动态变化。即行冠脉造影术,发现前降支中段 100%闭塞,植入支架 1 枚,症状缓解。术后查体未闻及心脏杂音。术后第二天(即发病第三天)再次查体可闻及胸骨左缘第四肋间全收缩期 3/6 级杂音,急查床边心超(床边心超未录像),符合急性前间壁心肌梗死表现。二维心超未见明显室间隔连续中断,但彩色多普勒探及室间隔肌部左向右分流,分流为湍流的频谱,其峰值为 2.8 m/s,未见明显室壁变薄,左室射血分数(LVEF)为 46%。由于患者无明显心衰表现,且心梗急性期行手术封堵危险性较大,故给予保守治疗。1 周后杂音消失,复查多普勒心超未见室间隔肌部左向右分流。3 个月后再次复查心超,符合前间壁心梗表现,LVEF 为 58%,未见室间隔穿孔表现(见下图)。



图 1 患者 3 个月后复查心超图像

讨论 较小的不引起明显血流动力学紊乱的先天性室间隔缺损(VSD)有自然愈合的趋势,一般在一岁半前完全闭合或缺损变小。成年人较小肌部的 VSD(如 Roger 病)不影响血流动力学的变化,不需要手术治疗,也不影响生活。

急性心肌梗死引起室间隔穿孔较游离壁穿孔少见,其发生率为 0.5%～2%,一般发生在心肌梗死后 3～7 d,本例为发病第三天。室间隔的膜部由后心内膜垫纤维组织所组成,不含心肌组织,故梗死通常只累及室间隔心肌部。本例累及室间隔肌部即,证实此说。心肌梗死后数小时即可出现心室重塑,推测本例未受累及的室间隔肌部出现反应性增厚,促使穿孔部位闭合。

(收稿:2008-11-25 修回:2008-12-05)

(本文编辑:丁媛媛)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院心内科(王大英、陈盈泰);200235 上海交通大学附属第六人民医院心内科(陈万春)

万方数据