

· 临床研究 ·

左心功能中重度不全患儿行左冠状动脉异常起源矫治术后发生急性肾损伤的危险因素分析

王春蓉 王越夫 晏馥霞 石佳 龚俊松 李军 石晟 王剑辉 高宇晨
王苏德娜 韩志岩

【摘要】 目的 回顾性分析左冠状动脉异常起源于肺动脉(anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, ALCAPA)伴左心功能中重度不全的患儿行矫治术后发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的危险因素。方法 选择 2010 年 11 月至 2017 年 5 月行 ALCAPA 矫治术伴术前左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)低于 50% 的患儿 43 例,男 25 例,女 18 例,年龄 3 个月至 14 岁。查阅医院电子病例,收集相关围术期临床资料。根据 KIDGO 标准判断是否发生 AKI,将患儿分为两组:非 AKI 组和 AKI 组。采用多因素 Logistic 回归分析术后 AKI 的危险因素。结果 术后发生 AKI 31 例,AKI 发生率为 70.5%。AKI 组术前 Hb 含量、术前 LVEF 和术前血浆肌酐(SCr)浓度明显低于非 AKI 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,术前 Hb 含量升高为保护性因素($OR = 0.917, 95\% CI 0.848 \sim 0.992, P = 0.031$);术前 LVEF 升高为保护性因素($OR = 0.902, 95\% CI 0.819 \sim 0.993, P = 0.036$);术前肾小球滤过率(GFR)升高为独立危险因素($OR = 1.063, 95\% CI 1.014 \sim 1.113, P = 0.011$)。结论 ALCAPA 伴左心功能中重度不全的患儿行矫治术,术前 Hb 含量升高和 LVEF 升高均是术后发生 AKI 的保护性因素,而术前 GFR 升高是术后 AKI 的独立危险因素。

【关键词】 左冠状动脉起源异常矫治术;左心功能中重度不全;急性肾损伤

Risk factors of acute kidney injury in pediatric anomalous left coronary artery from the pulmonary artery with a moderate or severe left ventricular dysfunction undergoing surgical repair WANG Chunrong, WANG Yuefu, YAN Fuxia, SHI Jia, GONG Junsong, LI Jun, SHI Sheng, WANG Jianhui, GAO Yuchen, WANG Sudena, HAN Zhiyan. Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China

Corresponding author: HAN Zhiyan, Email: zhiyanhan2006@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To retrospectively investigate the risk factors of postoperative acute kidney injury (AKI) among pediatric anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) with a moderate or severe left ventricular dysfunction undergoing surgical repair. **Methods** Forty-three ALCAPA children with a LVEF $\leq 50\%$ underwent surgical repair in our medical center between November 2010 and May 2017, 25 males and 18 females, aged from 3 months to 14 years. AKI was defined according to KIDGO criteria, then all the pediatric population were divided into the no-AKI group and the AKI group. The incidence and risk factors of AKI were analyzed by reviewing clinical data from our medical records. **Results** Postoperative AKI occurred in 31 cases and the incidence was about 70.5%. Prior to surgery, hemoglobin (Hb), left ventricular ejection fraction (LVEF) and serum creatinine (SCr) were revealed to be significantly lower in the AKI group when compared with the no-AKI group ($P < 0.05$). In multivariate analysis, both preoperative higher level of Hb ($OR = 0.917, 95\% CI 0.848 - 0.992, P = 0.031$) and LVEF were protective factors of AKI ($OR = 0.902, 95\% CI 0.819 - 0.993, P = 0.036$), whereas higher preoperative glomerular filtration rate (GFR) level was proved to be the independent risk factor ($OR = 1.063, 95\% CI 1.014 - 1.113, P = 0.011$). **Conclusion** Among pediatric ALCAPA population with a LVEF less than 50% underdoing repair, elevated preoperative Hb concentration and LVEF value are

DOI:10.12089/jca.2018.10.004

作者单位:100037 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院麻醉科
通信作者:韩志岩,Email:zhiyanhan2006@hotmail.com

protective factors preventing the occurrence of AKI. And higher preoperative GFR level is the independent risk factor.

【Key words】 Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery repair; Moderate or severe left ventricular dysfunction; Acute kidney injury

左冠状动脉异常起源于肺动脉(anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, ALCAPA)占先天性心脏病的比例为 0.25%~0.5%。每 30 万婴幼儿中仅出现 1 例,患儿出生后若未行手术治疗,死亡率可高达 90%^[1-2]。心肌严重缺血甚至梗死、二尖瓣关闭不全(由乳头肌缺血和二尖瓣瓣环扩张所致)及心内膜纤维化等病理改变常致患儿术前左心功能严重恶化,进而使肾脏灌注不足。若行 ALCAPA 矫治术,术前状况、手术因素、麻醉及心肺转流因素等也会促进术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生及进展。国内外对 ALCAPA 矫治术后的临床研究多集中在心功能改善情况和长期生存时间两方面,而对此类患儿术后发生 AKI 的认识较少。本研究旨在分析中重度左心功能不全的 ALCAPA 患儿行矫治术后发生 AKI 的危险因素。

资料与方法

一般资料 查阅中国医学科学院阜外医院电子病例,收集 2010 年 11 月至 2017 年 5 月行 ALCAPA 矫治术患儿的临床资料,性别不限,年龄 <18 岁,术前最后一次经胸超声测得左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 50%。排除标准:术前肝肾功能不全,术前需进行血液替代治疗。

麻醉方法 患儿入室前已开放静脉通路,入室后常规吸入氧气,监测 ECG、SpO₂、HR。行桡动脉穿刺监测有创动脉血压,颈内静脉穿刺 2 次,分别用于术中给药和监测 CVP 和左房压。麻醉诱导:咪达唑仑 0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μg/kg 和顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg。行气管插管,连接麻醉机进行机械通气, V_T 8~10 ml/kg, RR 15~30 次/分, I:E 1:2, 将 P_{ET}CO₂ 控制在 35~45 mmHg。麻醉维持:持续性吸入七氟醚镇静,术中间断追加适量顺苯磺酸阿曲库铵和舒芬太尼维持足够的肌松、镇痛强度。依据麻醉科医师对患儿病情的评估来选择合适的正性肌力药和血管活性药物。

观察指标 术前指标包括性别、月龄、身高、体重、病程、是否合并二尖瓣关闭不全、生化指标等。

术中指标包括心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)时间,主动脉阻断(aortic cross clamp, ACC)时间、液体入量、出血量、红细胞输入量等。术后指标包括是否应用腹膜透析、机械通气时间、ICU 留观时间、院内死亡率、是否应用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)及不良事件。

统计分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理。正态分布计量资料以均数 ± 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。计数资料以例数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用向前逐步 Logistic 回归法分析术后 AKI 的独立危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入行 ALCAPA 矫治术伴术前左心功能中重度不全的患儿 44 例,有 1 例因临床资料不全被排除,最终共 43 例患儿被纳入。术后发生 AKI 31 例,AKI 发生率为 70.5%,其中 AKI 1 级 15 例,AKI 2 级 10 例,AKI 3 级 6 例。

AKI 组术前 Hb 含量、LVEF 及血浆肌酐(SCr)浓度均明显低于非 AKI 组(*P* < 0.05)。AKI 组术前出现左心重度功能不全(LVEF < 35%)的患儿的比例明显高于非 AKI 组(*P* < 0.05)。两组其他围术期指标差异均无统计学意义(表 1—2)。

非 AKI 组院内死亡率为 8.3%,AKI 组院内死亡率为 3.2%,两组死亡率差异无统计学意义。术后需要腹膜透析治疗的患儿共 10 例,其中非 AKI 组 1 例,AKI 组 9 例,差异无统计学意义(表 3)。

Logistic 回归分析显示,术前 Hb 含量升高为保护性因素(*OR* = 0.917, 95% *CI* 0.848~0.992);术前 LVEF 升高为保护性因素(*OR* = 0.902, 95% *CI* 0.819~0.993);术前 GFR 升高为独立危险性因素(*OR* = 1.063, 95% *CI* 1.014~1.113)(表 4)。

表 1 两组患儿术前一般情况的比较

指标	非 AKI 组 (n=12)	AKI 组 (n=31)
男/女(例)	6/6	19/12
月龄	9(7~44)	7(4~18)
年龄≤1 岁[例(%)]	8(66.7)	22(71.0)
身高(cm)	70.5(64.5~97.5)	72(62.0~77.0)
体重(kg)	8.6(6.3~13.2)	7.6(5.8~9.6)
病程(月)	3.0(1.3~11.8)	2.0(1.0~3.0)
LVEF(%)	31.8±4.4	25.9±1.5
LVEF<35% [例(%)]	6(50.0)	27(87.1) ^a
CK(U/L)	103.5 (55.3~151.5)	484.0 (356.0~670.0)
CK-MB(U/L)	26.0 (20.3~56.5)	43.0 (29.0~59.0)
SCr(μmol/L)	33.1±3.1	24.1±0.7 ^a
术前 Hb(g/L)	117.7±9.2	107.5±13.0 ^a
GFR (ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	94.6±6.4	112.5±5.1
血乳酸(mmol/L)	454.5 (387.0~541.8)	538.0 (405.0~652.0)
BUN (mmol/L)	7.4 (5.5~8.2)	12.0 (7.5~14.3)
高敏 C 反应蛋白 (mg/L)	0.3 (0.03~0.85)	0.3 (0.01~0.97)
WBC(10 ⁹ /L)	10.4±2.3	9.2±2.3

注:与非 AKI 组比较,^aP<0.05

讨 论

本研究回顾性分析阜外医院因 ALCAPA 伴中重度左心功能不全的患儿行矫治术后发生 AKI 的危险因素。研究显示,对于此类患儿,术前 Hb 含量升高和术前 LVEF 升高是术后发生 AKI 的保护性因素,术前 GFR 水平升高则为独立危险因素。

小儿先天性心脏病(先心病)术后 AKI 的发生率约为 15%~64%^[3],本研究 AKI 发生率为 70.5%。术后是否发生 AKI 与先心病种类及其严重程度相关。Joshua 等^[4]对出生天数≤90 d 的 430

表 2 两组患儿围术期临床资料的比较

指标	非 AKI 组 (n=12)	AKI 组 (n=31)
二尖瓣成形术 [例(%)]	5(41.7)	12(38.7)
CPB 时间(min)	64.0(41.5~118.3)	106.0(88.0~119.0)
ACC 时间(min)	100.0(84.3~192.5)	62.0(49.8~73.5)
总 RBC(U/kg)	0.12(0.08~0.23)	0.17(0.11~0.40)
总血浆(ml/kg)	0(0~1.23)	0(0~5.36)
超滤(ml)	540.0(427.5~887.5)	500.0(450~620)
总尿量(ml)	72.5(23.8~165.0)	120.0(40.0~255.0)
CPB 前尿量	0	0(0~20.0)
CPB 中尿量	15.0(0~67.5)	70.0(5.0~190.0)
CPB 后尿量	72.5(23.8~165.0)	20.0(10.0~45.0)
液体入量(ml)	52.5(40.0~63.8)	55.0(45.0~75.0)
出血量(ml)	60.0(32.5~95.0)	50.0(40.0~80.0)
最低肛温(°C)	31.1±1.4	30.5±1.2

表 3 两组患儿术后临床结局的比较

指标	非 AKI 组 (n=12)	AKI 组 (n=31)
机械通气时间(min)	19.5(10.3~521.8)	101.0(30.0~210.0)
ICU 留观时间(d)	5.0(1.3~26.3)	8.0(3.01~7.0)
腹膜透析[例(%)]	1(8.3)	9(29.0)
ECMO[例(%)]	0	3(9.7)
二次插管[例(%)]	3(25.0)	6(19.4)
气管切开[例(%)]	2(16.7)	1(3.2)
肺部感染[例(%)]	1(8.3)	7(22.6)
院内死亡[例(%)]	1(8.3)	1(3.2)

表 4 术后 AKI 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	OR 值	95%CI	P 值
术前 Hb	0.917	0.848~0.992	0.031
术前 LVEF	0.902	0.819~0.993	0.036
术前 GFR	1.063	1.014~1.113	0.011

例患儿进行回顾性研究得出,单心室综合征、先心病风险评分-1(risk adjustment for congenital heart surgery-1, RACHS-1) ≥ 4 分均为心脏手术后 AKI 的独立危险因素。若术前 RACHS-1 评分 > 3 分,则新生儿在心脏手术后发生严重 AKI 的机率会增加 3.5 倍^[5]。本研究纳入的 ALCAPA 患儿术前左心功能差(LVEF $< 50\%$),出生后肾脏长期灌注不足,甚至已出现肾前性肾损伤。而 ALCAPA 本身为先心病中较凶险的一类,RACHS-1 为 4 分,手术风险高,术后易出现低心排量综合征(low cardiac output syndrome, LCOS)甚至心源性休克,伴中心静脉压增高,使得肾脏的缺血性损伤进一步加重。Chiravuri 等^[6]的巢氏病例对照研究指出,对于 LCOS 患儿,术前或术中使用米力农均是术后 AKI 的独立危险因素,但术前心功能的自身恶化仍占主要地位,而本研究未统计正性肌力药的使用情况。

本研究中,AKI 组术前 SCr 浓度明显低于非 AKI 组,与 Park 等^[3]和 Li 等^[7]的术前资料一致;术前 GFR 增高是术后 AKI 的独立危险因素,这与多数研究认为术前 SCr 增高或 GFR 降低是术后 AKI 的独立危险因素这一经典观点相悖^[4]。分析其原因可能为,术前左心功能受损的患儿,肾前性损伤使得肾脏的代偿机制提前被启动,所以 SCr 浓度和 GFR 值尚未出现异常变化,肾功能貌似正常。最初肾脏灌注不足时,肾入球小动脉可扩张,肾血流量增加从而维持足够的灌注压。同时交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)均被激活,血管紧张素 II 的分泌适度增加可使肾小球滤过分数得到一定的维持^[8],且小儿对 RAAS 系统的敏感性高于成人^[9]。术中,由于肾脏剩余的代偿能力相对不足,缺血-再灌注损伤、炎性因子的释放、氧自由基的毒性作用及心功能的进一步下降等因素使得自我调节能力易受损,同时大量血管紧张素 II 被释放,导致入球小动脉急剧收缩,肾灌注量和肾小球率过分数均降低^[8],因此术后更易发生 AKI。

Park 等^[3]回顾性研究 220 例行先心病手术的患儿,术后 7 d 内 AKI 发生率为 41.8%,肾替代治疗发生率为 8.2%,术前 Hb < 110 g/L 是术后发生 AKI 的一个危险因素。对于胸主动脉术后的成人患者,术前贫血(Hb < 100 g/L)是术后 AKI 的独立危险因素^[10]。因此为预防术后 AKI,应尽早纠正术前贫血状态,但研究表明,无论是成人还是小儿的心脏手术,术中红细胞输入量增加是术后 AKI 的危险因素^[10]。建议用人类促红细胞生成素来治疗术

前贫血,但此方案在临床上尚未被推广^[11]。术后第 1 天的 Hb 浓度较术前升高 30 g/L 以上时,术后发生 AKI 的机率增加 6.5 倍,但这一结论仅针对术前 Hb > 110 g/L 的患儿,机制可能为血细胞压积升高引起血液粘稠度增加,从而降低血流速度,影响肾脏的微循环^[3]。目前,仍需相关的前瞻性试验来探索不引起 AKI 的红细胞输入量的合适范围。本研究未得出术中红细胞用量增加是术后 AKI 的危险因素,但与非 AKI 组相比,AKI 组术前 Hb 浓度明显降低,术中红细胞需求量也相对增多。

术前患儿年龄偏小^[3, 7, 12-13]、是否行 CPB^[4]及 CPB 时间过长^[3, 5, 7, 12-14]是术后 AKI 的常见危险因素。至今低龄与术后 AKI 的关系尚未明确。足月儿在出生后肾单位数量已经足够,但肾功能并不完善,GFR 在 2 岁左右才能达到最大值,因此 < 2 岁的患儿在心脏手术围术期更易因肾脏缺血和炎症打击出现 AKI^[7, 15]。CPB 时间持续较长可由病情严重、心脏畸形复杂、手术难度大等引起。Alabbas 等^[5]得出,CPB ≥ 120 min 使术后发生 AKI 的风险增加 2.5 倍。Li 等^[7]将 CPB ≤ 60 min 的 OR 值校正为 1,与 CPB ≤ 60 min 相比,61~90 min 使得 AKI 的发生率增加 2.1 倍,91~120 min 使 AKI 增加 2.4 倍,121~180 min 使 AKI 增加 3.2 倍, ≥ 180 min 则使 AKI 增加 7.6 倍。CPB 过程中的非搏动性血流、肾脏低灌注、低温均可对肾脏造成损伤,同时,与 CPB 相关的生理性氧化应激反应和全身炎症反应将引起细胞凋亡和急性肾小管坏死^[16]。因此,对于 CPB 时间长的手术,应尽早尽量地采取相应的措施优化围术期肾功能^[13]。

本研究的局限性在于,因 ALCAPA 为罕见的先心病,所以纳入的病例数相对较少;对 AKI 的判断并不严谨,因为临床中未精确地记录患儿术后的尿速,只能按照 SCr 浓度的变化来判断是否发生 AKI;缺乏对患儿肾功能的长期随访资料。

综上所述,ALCAPA 伴中重度左心功能不全的患儿行矫治术后,AKI 的发生率为 70.5%,术前 Hb 浓度和术前 LVEF 越高的患儿术后越不容易发生 AKI,而术前 GFR 值升高是术后 AKI 的独立危险因素。临床上,为改善术后肾功能及预防 AKI 的发生,术前应积极提高 Hb 浓度,纠正贫血状态,同时采取适当措施改善左心功能。对于术前心功能差而 SCr 浓度和 GFR 均正常的患儿,由于术前肾脏的代偿机制已被动用,术后更易发生 AKI,应引起重视并加强围术期管理。

参 考 文 献

- [1] Lange R, Vogt M, Hörer J, et al. Long-term results of repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83 (4): 1463-1471.
- [2] Wesselhoeft H, Fawcett JS, Johnson AL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation*, 1968, 38(2): 403-425.
- [3] Park SK, Hur M, Kim E, et al. Risk factors for acute kidney injury after congenital cardiac surgery in infants and children: a retrospective observational study. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166328.
- [4] Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(2): 368-374.
- [5] Alabbas A, Campbell A, Skippen P, et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28 (7): 1127-1134.
- [6] Chiravuri SD, Riegger LQ, Christensen R, et al. Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass: a case-controlled study. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(8): 880-886.
- [7] Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*, 2011, 39(6): 1493-1499.
- [8] Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15(6): 467-473.
- [9] Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14(3): 227-239.
- [10] Kim WH, Park MH, Kim HJ, et al. Potentially modifiable risk factors for acute kidney injury after surgery on the thoracic aorta: a propensity score matched case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2): e273.
- [11] Strauss RG. Managing the anemia of prematurity: red blood cell transfusions versus recombinant erythropoietin. *Transfus Med Rev*, 2001, 15(3): 213-223.
- [12] Sethi SK, Goyal D, Yadav DK, et al. Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(4): 529-534.
- [13] Hirano D, Ito A, Yamada A, et al. Independent risk factors and 2-year outcomes of acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Am J Nephrol*, 2017, 46 (3): 204-209.
- [14] Ricci Z, Di Nardo M, Iacolla C, et al. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(6): 1404-1408.
- [15] Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(11): 1839-1848.
- [16] Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(1): 19-32.

(收稿日期:2018-04-13)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》对来稿署名的要求

作者姓名在文题下方按序排列,一般不宜超过 6 位。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更换,如欲更换第一作者,需出具单位证明和由全体作者签名的申请。作者单位的邮编、所在城市、单位名称的全称和科室在首页脚注中说明。若其他作者不属同一单位,需写出各自单位,并在单位后用括号列出作者的姓名。作者应具备的条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术上进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。“通信作者”系指研究生课题论文的导师或直接指导者、相关科研项目课题负责人及该文的主要责任者和联系者。“通信作者”对论文应具有与第一作者同等的权利和义务。