

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.010
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0051-05

综述

老年患者腹部手术后急性肾损伤的临床研究进展*

李孟, 叶建荣

(新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 中国严峻的老龄化形势, 使老年患者住院及接受手术的比例逐年上调。老年患者的生理情况、基础疾病及腹部手术是术后急性肾损伤发病率及病死率高的主要危险因素, 尽早诊断和干预治疗对预防老年患者腹部手术后急性肾损伤及降低社会、家庭医疗开支有着长远的意义。该文就如何降低老年患者腹部手术后急性肾损伤发病率、如何早期诊断急性肾损伤作一阐述。

关键词: 急性肾损伤; 腹部手术; 老年人

中图分类号: R692

文献标识码: A

Clinical research progress of acute kidney injury after abdominal surgery in elderly patients*

Meng Li, Jian-rong Ye

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: The increasing aging population in China poses a challenge to the society that the proportion of elderly patients being hospitalized and undergoing surgery is on the rise year by year. The physiologic condition of the patients, underlying diseases and the abdominal operation are the main risk factors for the high incidence of postoperative acute kidney injury and the high mortality due to postoperative acute kidney injury in the elderly. Early diagnosis and intervention may reap long-term benefits in preventing acute kidney injury after abdominal surgery in elderly patients and alleviating the burden of health care costs on the family of the patients and the society. This paper expounds how to reduce the incidence of acute kidney injury after abdominal surgery in elderly patients and how to achieve the early diagnosis of acute kidney injury.

Keywords: acute kidney injury; abdominal surgery; the elderly

2017年底全国 ≥ 65 岁人口共计15 831万, 占总人口的11.4%^[1], 老年人所占比例显著增加。中国快速老龄化使接受手术治疗的老年患者比例显著升高, 且老年患者由于空巢及共病的影响, 往往身心问题远超年轻患者, 这对围手术期的病死率及预后有严重影响, 增加了医疗投入、社会及家庭的负担^[2]。有研究表明: 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是腹部手术后常见并发症, 其发病率为

3%~35%^[3]。本文就老年患者腹部手术后AKI的高发原因及诊断研究进展作一综述。

1 术后AKI的危险因素

1.1 患者本身状况

老年AKI高发病率的原因: ①年龄与肾脏的生理、病理变化呈独立相关性: 与年轻人相比, 老年人肾脏的储备能力、生理功能都是衰退的^[4]。这

收稿日期: 2021-09-27

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 2018YFC2001902)

[通信作者] 叶建荣, E-mail: 616227972@qq.com; Tel: 18999938777

表明年龄是不可逆的损害因素。高龄患者肾功能(代谢、浓缩及稀释)急剧下降,肾脏对各种损伤因素更为敏感,轻微的打击即会造成血清肌酐(serum creatinine, Scr)升高,如不及早诊断与干预,终会发展为慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)、终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)或是病死^[5]。此外,老年人体内脂肪量增加、血浆容量减少会使老年人对肾损伤的危险因素更为敏感,更加不耐受各种原因引起的肾损伤^[4]。②高龄患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低^[6],与青年人相比,老年人GFR相对较低。年龄>45岁后,GFR呈直线下下降趋势。③老年人合并并发症时,更易发生AKI。比如感染、心功能不全、血压、消化道出血、手术、泌尿系结石等因素,这些因素都很容易诱发AKI。

老年AKI还与药物有一定的相关性:老年人共病较多,服药的种类及数量相对较多。有统计结果显示,老年患者医院获得性肾损伤20%~30%与服用的药物相关^[7]。引起AKI的常见药物有造影剂、氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素)、抗肿瘤药物、利尿剂和一些传统中草药(如含有马兜铃酸成分的中药、关木通及龙胆泻肝丸等)。

尿路梗阻是引起老年人群中社区获得性AKI的主要原因。在临床上,极少有AKI单独发生,它常作为其他相关器官衰竭的一部分出现,两者相互影响,易出现恶性循环,导致AKI很快发展成为CKD、ESRD或是病死。

1.2 手术麻醉

手术麻醉前都有禁食、禁饮(成人术前需禁食8h,禁饮2h)。特别是腹部手术,胃肠减压及多次灌肠是术前循环容量不足的常见原因。腹部手术中,无论是开放式还是内镜下都有部分不显性失水,加之麻醉镇静、镇痛药物多具有扩张血管、降低外周血管阻力、抑制心肌收缩力的作用,因而围手术期易出现血压波动。有研究表明,围手术期血压波动超过基线值的33%与术后心肌梗死、AKI关系密切^[8]。可见,围手术期适当调控血压可降低术后不良事件的发生率。

各种病理或生理原因引起的出血、胃肠道体液丢失(腹泻、严重呕吐、多次灌肠或胃肠减压)、不当使用利尿剂或降压药、各种原因引起的休克;一些药物(非甾体类抗炎药、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞药类)介导的血流动力学

改变^[4],通常导致低血压与脱水。AKI的常见原因是低血压与脱水^[9],且肾灌注取决于平均动脉压的高低,这导致腹部手术后更易发生AKI。

1.3 术后并发症

AKI是腹部手术后常见并发症,其发病率为3%~35%^[6]。腹部手术后发生AKI的因素很多,但手术仍是发生AKI的首要因素。在住院患者中40%AKI都与手术相关。腹部手术后患者GFR、肾小管功能降低,手术耐受力下降、术中持续高气腹压,加之腹部手术围手术期易并发腹内压增大,这些因素都易引起AKI^[10]。

与心血管手术相比,腹部手术后AKI并不少见,容易被临床忽略^[11]。AKI的预防主要取决于医护人员与患者的早期发现,但一部分外科医生及相关临床护士缺乏对AKI的了解,未能及时发现AKI并请相关科室会诊,错过最佳治疗时机,影响患者预后。

2 AKI的诊断及早期生物标志物

AKI定义为:①48h内Scr值上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL);②7d内Scr ≥ 1.5 倍基线值;③连续6h尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ^[12]。AKI发病率及病死率较高,即使在非ICU的AKI患者,其病死率为10%~20%^[13]。有研究表明,患者即使在出院时肾功能明显恢复,但术后GFR较术前还是持续下降的^[14]。因此,术前AKI风险分层及术后AKI早期诊断是降低AKI远期病死率的重要措施。

AKI是一种常见的危重疾病,虽然医疗技术及治疗手段不断提高,医护人员对AKI也有所了解,但AKI病死率并没有明显地降低,是因为AKI多为隐匿发病,发病初期缺乏特异性症状和体征,许多患者只有一过性的肾功能下降,因此早期不易发现这些过渡的AKI。且在一些发展中国家住院患者的Scr重复检测率较低,医疗基础设施、医疗保障体系及环境因素较差,致使许多AKI快速进展为CKD、ESRD甚至病死^[12]。

虽然目前国内外Scr和尿量是诊断AKI的金标准,但Scr并不是诊断AKI最好的标志物,其原因为:①Scr与多种因素有关,如年龄、性别、种族、药物、肌肉的代谢以及进食蛋白量,但主要与肌肉容积有关^[15];②Scr通常只在GFR下降50%以后才能达到符合诊断AKI的标准^[16],它不是肾功能改

变的实时指标,用Scr及尿量来诊断AKI,会延迟病情至少48~72 h。且少尿也不是肾损伤敏感、特异性表现,细胞内脱水及低血压也会出现生理适应性少尿。因此寻找新的、早期的、高敏感性和特异性的肾损伤标志物对亚临床AKI的诊断、干预和改善预后具有重要意义。

为了弥补Scr及尿量诊断上的不足,新兴标志物作为可预测早期AKI的有力诊断工具逐渐进入众多学者的视野。近几年发现很多AKI的早期标志物,例如:金属蛋白酶组织抑制因子2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP-7)、成纤维细胞生长因子23(FGF-23)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤因子1(KIM-1)等,这些标志物都是较好诊断亚临床AKI的标志物,但还需进一步的研究与探索,来证明其临床价值。

2.1 TIMP-2和IGFBP-7

TIMP-2和IGFBP-7起初发现于G1细胞周期阻滞中,是提高机体应激及损伤期间肾小管分泌机体耐受力的蛋白性物质,是非心脏手术的高特异性标志物。在正常的肾小管细胞中TIMP-2和IGFBP-7浓度很低。但当肾小管受损时,TIMP-2和IGFBP-7浓度增加,在肾小管细胞中高度表达。Nephro Check(主要检测尿TIMP-2和IGFBP-7)已成为美国食品药品监督管理局批准的首个使用新型肾损伤生物标志物来评估AKI风险的试剂盒,其可能将中度至重度AKI的诊断提前到能够早期干预的时间窗内^[17]。且受其他因素干扰较小,测量浓度也较为稳定。

2.2 FGF-23

FGF-23由骨细胞产生,参与磷代谢,起初并不是作为AKI的标志物进行研究的。随着进一步探索,发现FGF-23在CKD中起磷调节激素样作用,且在CKD和ESRD患者血浆中浓度增加,已成为CKD和ESRD临床预后不良的重要生物标志物^[18]。高水平FGF-23预示AKI高风险及预后不良。在胡蓉等^[19]一项血浆FGF-23在预估大鼠AKI中的意义的研究中表明:①FGF-23在大鼠AKI中有早期预测作用;②血浆FGF-23较尿KIM-1更具时间优势,48 h内两者联合诊断可更有效更可靠地早期诊断AKI。

2.3 NGAL

正常情况下NGAL在人体组织中低表达。AKI时高表达于肾小管上皮细胞中并从尿液中排出。尿NGAL水平在AKI发生2 h即升高,4 h达高峰,因此被作为是AKI早期敏感并特异的生物标志物^[7]。NGAL在预测AKI方面比传统生物标志物更具有敏感性与特异性。但检测费用高、尿路或严重感染性疾病时尿NGAL亦会增加等缺点限制其在临床上的应用。

2.4 KIM-1

KIM-1是I型跨膜糖蛋白,只表达于肾脏组织中且浓度很低,与上皮的结合与生长分化有密切关系。在AKI出现2 h后KIM-1浓度迅速上升,6~12 h达到峰值。KIM-1是比组织学更早发现肾小管损伤的高敏感性的早期标志物,并且与尿素氮、Scr成正比,与GFR成反比^[20]。尿KIM-1浓度与时间呈正比,在一定程度上反映AKI的进展严重程度,这表明尿KIM-1浓度可作为临床预测AKI进展程度的标志物。但检测方法复杂且成本高,不适合普遍应用。

2.5 血浆中胱蛋白酶抑制剂

血浆中胱蛋白酶抑制剂(Cys-c)是一种内源性抑制蛋白激酶活性的化合物。胱蛋白酶抑制剂是催化蛋白质磷酸化的一组结构各不相同的酶,在基因表达的调节中起关键作用。血浆中胱蛋白酶抑制剂由体内有核细胞产生。它的肾血浆清除率为零,即它不能被肾小球自由滤过,并几乎完全被近端小管重吸收,随即被机体分解,而且不被肾小管分泌。血浆中胱蛋白酶抑制剂性质稳定,不受常规储存条件(温度与湿度)和常见干扰因素如性别、年龄、种族、药物等物理和化学因素的影响^[21],容易测量,便于对AKI的早期诊断和干预。

2.6 白细胞介素18

白细胞介素18(IL-18)是在急性缺血性损伤后释放的细胞因子。在肾脏遭受炎症、缺血再灌注损伤等打击刺激导致AKI时,IL-18由受损伤的近端小管分泌,并随尿液排出,其在尿液中的浓度不受泌尿系感染、泌尿系结石及CKD等因素的影响^[22]。有研究显示由药物引起的AKI患者的尿液中IL-18的浓度大于对照组,且经过针对性AKI的治疗后,患者尿液中的IL-18较之前显著降低^[23],由

此得出 IL-18 是诊断 AKI 的早期生物标志物, 但诊断价值有限, 联合其他早期标志物可能在诊断 AKI 上有更好的诊断价值。

2.7 其他的 AKI 生物学标志物

近年来 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶、信号素 3A、基质金属蛋白酶-9、视黄醇结合蛋白、肝型脂肪酸结合蛋白、尿总蛋白、 $\beta 2$ 微球蛋白、 $\alpha 1$ 微球蛋白、 β 痕迹蛋白等生物学标志物在 AKI 的早期诊断中显现出较好的诊断价值, 有广阔的应用前景。然而, 一些新的标志物还处于基础实验阶段, 值得更多的前瞻性研究去验证临床诊断价值。

3 远端缺血预处理

缺血预处理最初在心肌中发现, 而在其他器官中也发现类似心肌缺血预处理的作用与机制^[24]。缺血预处理是指多次短暂、非致命的对机体组织进行缺血再灌注的预处理, 增强机体组织对随之而来的严重、长时间的缺血打击的耐受性, 从而保护靶器官^[25]。肾脏是对缺血最为敏感的器官, 由于肾脏自身复杂的微血管结构和高能量代谢, 已成为缺血预处理的热门器官。

远端缺血预处理是指用上下肢袖带短暂加压再减压的方式进行处理, 这种无创、低成本、易于操作的预处理在临床上有望成为新治疗手段^[26]。

心脏是临床上最初发现对远端缺血预处理敏感的器官。随着外科手术技术的提高及麻醉水平的进步, 对重大心血管手术(瓣膜置换及冠脉搭桥等)的认识与了解, 目前临床上有小样本的随机试验^[27]显示: 氧哌嗪青霉素可有效减少心肌的损伤, 减少发生与麻醉和手术相关的缺血并发症。一项研究改良肢体远端预处理对二尖瓣置换术患者心肌损伤的保护作用的结果表明, 试验组术前 24 h、术前 12 h、气管插管后 10 min 共进行 3 次右上肢远端缺血预处理, 每次用测压袖带在患者右上肢上臂, 给予 3 个循环的 5 min 缺血及 5 min 再灌注, 试验组心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、丙二醛、超氧化物歧化酶浓度较对照组明显降低, 心脏自动复跳率升高, 复跳后心律失常发病率和术后 12 h 内血管活性药物及正性肌力药物评分下降^[28-29]。且实验结果显示, 改良肢体远端缺血预处理能够减少二尖瓣置换术患者心肌

缺血再灌注损伤的发病率, 具有一定的心肌保护作用^[28]。

一些研究表明, 远端缺血预处理对肝脏轻度损伤有保护效应, 但对重度的肝脏损伤并没有保护作用^[30]。缺血预处理及远端缺血预处理可以显著降低造影剂肾病及肾移植后 AKI 的发病率及病死率。

4 小结

目前, 对于老年患者腹部手术后 AKI 的干预还没有具体的措施。查阅文献后发现远端缺血预处理作为内源性保护机制, 可使机体迅速产生自我保护, 这一机制在很多方面都有应用, 对很多靶器官都有保护效应, 尤其在心肌与肾脏方面^[30]。然而, 在老年患者腹部手术后 AKI 方面研究较少, 文献报道也很少。因此, 与远端缺血预处理改善心脏手术预后作类比, 提出了一些想法: 远端缺血预处理是否可以降低老年患者腹部手术后 AKI 的发生; 远端缺血预处理影响老年患者腹部手术后 AKI 的具体机制, 且远端缺血预处理创伤小, 操作简单, 易于在临床上推广。因此, 现阶段的临床试验是围绕远端缺血预处理是否能降低老年患者腹部手术后 AKI 发病率和病死率进行的。未来还需要更多实验, 为临床上治疗老年患者腹部手术后 AKI 提供新思路、新想法、新技术, 降低老年患者 AKI 的病死率, 缩短住院时间, 降低医疗投入。其次, 选用 Scr 及尿量来诊断 AKI 会延误病情, 致使患者病情恶化。因此, 早期识别及肾支持治疗成为降低术后 AKI 发病率、提高生存率的关键。AKI 早期标志物虽是研究热点, 但研究尚少, 且一些新颖的早期标志物尚处于动物实验阶段。在将来希望能深入研究 AKI 早期标志物, 将一些中重度 AKI 提前到治疗时间窗内, 改善远期预后。

参 考 文 献 :

- [1] 曲璇, 刘晓红. 领悟老年医学内涵增强老年科医师职业信心[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(2): 145-147.
- [2] 刘延东, 钟乘坊. 不同诱导方式对老年麻醉气管插管的价值分析[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(11): 1517-1519.
- [3] 黎伟, 李楠, 李双玲. 危重患者腹部大手术后白蛋白水平与急性肾损伤的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(8): 955-961.
- [4] 杜晓志, 马智勇, 李莉, 等. 尼可地尔减轻冠心病合并 I 型心肾综合征患者的肾损伤[J]. 心血管药理学杂志, 2021, 78(5): e675-

- e680.
- [5] MAHOWALD M, KHAYAT M. Kidney disease: acute kidney injury[J]. *FP Essent*, 2021, 5(09): 11-19.
- [6] 林丽娟, 陈兴强, 陈洁. 住院超高龄患者急性肾损伤发病后病死相关因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(1): 115-119
- [7] STEPHEN Z F. *Issues in kidney disease-acute kidney injury*[M]. New York: Nova Science Publishers, 2021: 35.
- [8] 郑辉, 樊国亮, 王正清, 等. 术前收缩压对冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤的影响[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(5): 297-302.
- [9] HOSTE E, BIHORAC A, AL-KHAFAJI A, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 943-953.
- [10] 马志高, 冯艺. 腹部手术后急性肾损伤临床研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(4): 407-409.
- [11] STARSURG C. Perioperative intravenous contrast administration and the incidence of acute kidney injury after major gastrointestinal surgery: prospective, multicentre cohort study[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(8): 1023-1032.
- [12] 王利华, 苏晓乐. 急性肾损伤的诊断和早期预警[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2019, 8(4): 145-149.
- [13] ARGYROPOULOS A, TOWNLEY S, UPTON P M, et al. Identifying on admission patients likely to develop acute kidney injury in hospital[J]. *BMC Nephrology*, 2019, 20(1): 56
- [14] HARRILL A H, SANDERS A P. Urinary microRNAs in environmental health: biomarkers of emergent kidney injury and disease[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2020, 7(2): 101-108.
- [15] 熊耕. 尿源干细胞在慢性肾病肾脏再生能力评估及早期治疗应用的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [16] OSTERMANN M, ZARBOCK A, GOLDSTEIN S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2019209.
- [17] LAKHAL K, BIGOT-CORBEL E, SACCHETTO E, et al. Early recognition of cardiac surgery-associated acute kidney injury: lack of added value of TIMP2 IGFBP7 over short-term changes in creatinine (an observational pilot study)[J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 244
- [18] de OLIVEIRA NEVES F M, ARAÚJO C B, de FREITAS D F, et al. Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 121.
- [19] 胡蓉, 董佩, 雷莉, 等. 血浆成纤维细胞生长因子23在预估大鼠急性肾损伤中的意义[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(6): 438-446.
- [20] TANASE D M, GOSAV E M, RADU S, et al. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (kim-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5238.
- [21] 姜丽, 程宇, 罗茜, 等. 急性肾损伤的危险因素及尿液 spd-1、IL-18、Cys-C 的预测价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(18): 3542-3545.
- [22] ROGERS ANGELA J, GUAN J Z, TRTCHOUNIAN A, et al. Association of elevated plasma interleukin-18 level with increased mortality in a clinical trial of statin treatment for acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(8): 1089-1096.
- [23] 林鑫, 刘鹏, 董蓉, 等. 血清 GM-CSF IL-18 在急性肾损伤中的相关性及对急性肾损伤的预测作用[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9): 878-881
- [24] 陈彬, 张永军, 陶建平, 等. 远端肢体缺血预适应对择期 PCI 病人围手术期心肌损伤及远期心功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(17): 2964-2966
- [25] ZHENG L L, HAN R L, TAO L, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on prognosis in patients with lung injury: a meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 8(63): 109795
- [26] OTSUKA H, MIYOSHI T, EJIRI K, et al. Possible protective effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury following elective percutaneous coronary intervention: secondary analysis of a multicenter, randomized study[J]. *Acta Med Okayama*, 2021, 75(1): 45-53
- [27] 张瑜. 远端缺血预处理在心脏瓣膜手术中的心肌保护作用分析[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(20): 26-27
- [28] VEROUHIS D, SÖRENSSON P, GOURINE A, et al. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior st-elevation myocardial infarction[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(3): 386-392
- [29] SONG J W, LEE W K, LEE S, et al. Remote ischaemic conditioning for prevention of acute kidney injury after valvular heart surgery: a randomised controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 121(5): 1034-1040.
- [30] 康婷婷. 远程缺血预处理对择期行 PCI 患者的心脏及肾脏保护作用[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2021.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李孟, 叶建荣. 老年患者腹部手术后急性肾损伤的临床研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(4): 51-55.

Cite this article as: LI M, YE J R. Clinical research progress of acute kidney injury after abdominal surgery in elderly patients[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(04): 51-55.