

## 重症监护病房中脓毒症患者并发急性肾损伤的危险因素分析

王 馨<sup>1</sup>, 陶于洪<sup>1</sup>, 杨 佳<sup>2</sup>, 王思文<sup>2</sup>, 周姣姣<sup>3</sup>, 杨立川<sup>2△</sup>

1. 四川大学华西第二医院 小儿肾脏科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肾内科(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 超声科(成都 610041)

**【摘要】目的** 探讨重症监护病房(intensive care unit, ICU)中脓毒症患者发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)相关的危险因素。**方法** 回顾性分析2009年3月–2016年6月收治于四川大学华西医院ICU的脓毒症患者资料。收集患者一般资料、基础疾病史、ICU住院天数、并发症、实验室资料等相关数据。通过单因素及多因素logistic回归分析模型分析筛选出脓毒症并发AKI(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)发生的独立危险因素。**结果** 共纳入符合标准的脓毒症患者2 331例, 其中636例发生AKI, 1 695例未发生AKI。多因素logistic回归分析结果显示, 年龄>40岁〔比值比(odds ratio, OR)=2.752〕, 基础疾病包括糖尿病(OR=2.563)、高血压/冠心病(OR=1.851)、慢性肾脏病(OR=15.876), 住院期间并发心力衰竭(OR=2.295)、急性呼吸窘迫综合征(OR=2.067)、重症急性胰腺炎(OR=2.725)、低血压(OR=2.140)、低蛋白血症(OR=1.596)、乳酸性酸中毒(OR=2.164)、器官衰竭数>1个(OR=4.480), 白细胞> $10 \times 10^9 L^{-1}$ (OR=4.166), 基础肌酐值(OR=4.401)、降钙素原(OR=1.816)、胱抑素C(OR=7.046)较高, 轻度(OR=2.107)、中度(OR=3.817)、重度(OR=6.091)贫血均为发生SA-AKI的独立危险因素。**结论** 在ICU中, 慢性肾脏病史、胱抑素C较高和器官衰竭等多种危险因素与SA-AKI的发生有关, 认识SA-AKI的危险因素并进行监测, 进而早期预防AKI的发生, 可以改善脓毒症患者的预后。

**【关键词】** 脓毒症    急性肾损伤    重症监护病房    危险因素

**Risk Factors for Sepsis Associated-Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients** WANG Xin<sup>1</sup>, TAO Yu-hong<sup>1</sup>, YANG Jia<sup>2</sup>, WANG Si-wen<sup>2</sup>, ZHOU Jiao-jiao<sup>3</sup>, YANG Li-chuan<sup>2△</sup>. 1. Department of Pediatric Nephrology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: ylcgh@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the risk factors of acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis in intensive care unit (ICU). **Methods** The medical records of patients diagnosed with sepsis in ICU of West China Hospital of Sichuan University from March 2009 to June 2016 were retrospectively analyzed. Differences between AKI group and Non-AKI group in general data, background disease, ICU entry and exit dates, complications, laboratory data and other related data were analyzed through univariate and multivariate statistical methods. **Results** A total of 2 331 patients with sepsis were included in the study, including 626 patients in the AKI group and 1 695 patients in the Non-AKI group. The multivariate logistic regression analysis revealed that age >40 yr. (odds ratio (OR) =2.752), diabetes (OR=2.563), hypertension/coronary heart disease (OR=1.851), chronic kidney disease (OR=15.876), heart failure (OR=2.295), acute respiratory distress syndrome (OR=2.067), severe acute pancreatitis (OR=2.725), hypotension (OR=2.140), hypoproteinemia (OR=1.596), lactic acidosis (OR=2.164), organ failure>1 (OR=4.480), WBC> $10 \times 10^9 L^{-1}$  (OR=4.166), serum creatinine (OR=4.401), PCT (OR=1.816), Cys-C (OR=7.046), mild anemia (OR=2.107), moderate anemia (OR=3.817), and severe anemia (OR=6.091) were all independent risk factors of SA-AKI. **Conclusion** Several risk factors are related to the occurrence of SA-AKI in the ICU. Early identification and monitoring of risk factors for SA-AKI and early prevention of AKI can improve the prognosis of sepsis patients.

**【Key words】** Sepsis    Acute kidney injury    Intensive care unit    Risk factors

2016年更新的脓毒症-3指南<sup>[1]</sup>将脓毒症定义为宿主对感染的反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。器官功能障碍可以通过序贯的器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)≥2分来确定。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症监护病房(intensive

care unit, ICU)中脓毒症患者常见的并发症, 可高达60%<sup>[2]</sup>。脓毒症并发AKI(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)不仅会延长住院时间<sup>[3]</sup>, 且显著增加了患者死亡率<sup>[3-4]</sup>。目前常用的实验室检查并不能提供足够的信息来及早诊断SA-AKI。因此, 了解ICU患者中SA-AKI的危险因素尤为重要。目前, 对SA-AKI危险因素的研究大都来自普通病房、部分ICU人群或接受心血管手

术的患者,这些研究中不仅包含了SA-AKI患者也包含一般人群,这样确定的AKI危险因素可能会给脓毒症患者带来更大的风险<sup>[5]</sup>。本研究通过回顾性分析四川大学华西医院ICU中脓毒症患者的资料,探讨SA-AKI的独立危险因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集2009年3月–2016年6月所有在四川大学华西医院ICU接受治疗并诊断为脓毒症的患者。有以下情况者排除:①患者年龄<18岁;②进入ICU时正在透析或有长期规律透析史;③接受过肾移植;④进入ICU之前已经发生了AKI;⑤临床资料缺失。按照入ICU后是否发生AKI分为AKI组和Non-AKI组。本研究经四川大学华西医院医学伦理委员会批准(2011审120号)。

### 1.2 脓毒症及AKI的定义

脓毒症的诊断基于2016年更新的脓毒症-3定义和序贯器官衰竭评分(SOFA)<sup>[1]</sup>, SOFA评分中包括的变量是动脉血氧分压、吸氧分数、血小板计数、格拉斯哥昏迷评分、胆红素浓度、血压和肾功能。由于缺乏患者6 h及12 h的尿量数据,本研究仅使用血肌酐水平作为诊断AKI的标准,以进入ICU前2 d的最低血肌酐为基线值,若此数据缺乏,则以进入ICU后2 d内的第一次测得血肌酐作为基线值,并与之后2 d的血肌酐水平作比较。血肌酐水平较基线值升高1.5倍及以上或升高≥26.4 μmol/L被视作发生AKI。

### 1.3 资料的收集

通过患者电子病历收集一般资料包括年龄、性别、手术史、基础疾病[高血压/冠心病、糖尿病、慢性肝病、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)]、并发症[心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)、肝衰竭、低血压、低蛋白血症、乳酸性酸中毒、因脓毒症导致的器官衰竭数]。并发症仅记录ICU期间在发生AKI之前就已确定的情况。实验室资料除血肌酐基线值外,还包括血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、白细胞:white blood cell, WBC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)、胱抑素C(cystatin C, Cys-C)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT),这些指标仅记录ICU期间、距离发生AKI之前最近的一次实验室数据,若患者没有发生

AKI,则录入ICU期间最初的数据。

### 1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,经正态性检验确认符合正态分布后,采用独立样本的t检验;计数资料以例数(百分率)表示,两组之间比较采用 $\chi^2$ 检验。将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者间一般资料比较

本研究共纳入2 331例入ICU的脓毒症患者,其中1 695例未发生AKI(72.72%),636例发生了AKI(27.28%)。两组性别比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),AKI组平均年龄大于Non-AKI组( $P<0.001$ )。在不同年龄组患者中AKI患病率差异有统计学意义(图1, $P<0.05$ ),年龄越大,AKI患病率越高。既往史方面,AKI组手术史的比例较高( $P=0.007$ ),且患高血压/冠心病( $P<0.001$ )、糖尿病( $P<0.001$ )、COPD( $P=0.033$ )、CKD( $P<0.001$ )的比例高于Non-AKI组,两组在患恶性肿瘤、慢性肝病的比例上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。并发症方面,AKI组的患者更易存在心力衰竭、ARDS、SAP、低血压、低蛋白血症、乳酸性酸中毒、器官衰竭( $P<0.001$ ),两组在并发症上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

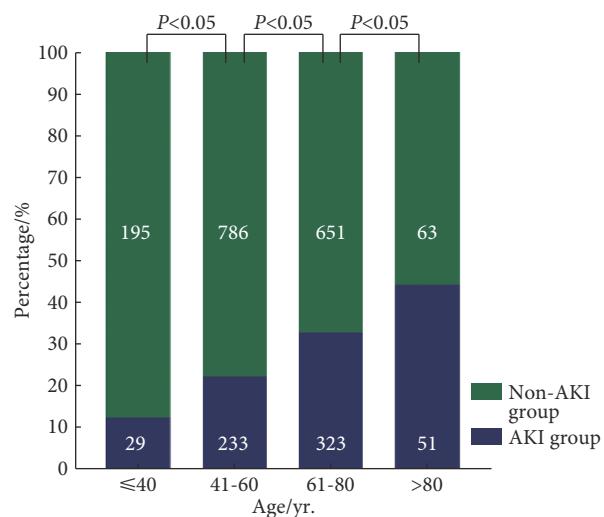


图1 各年龄段脓毒症相关性AKI的发生率

Fig 1 Occurrence of sepsis associated-acute kidney injury by age group

The numbers in the column represent the cases in each age group in the AKI group and Non-AKI group, respectively.

### 2.2 两组患者实验室资料比较

如表2,AKI组血肌酐基线值、WBC、PCT、Cys-C、CRP指标高于Non-AKI组( $P<0.001$ ),HGB( $P<0.001$ )、





龄>40岁( $OR=2.811, 95\%CI: 1.318 \sim 5.992$ )即为发生SA-AKI的独立危险因素。

值得一提的是,在一些研究中,男性被确定为AKI的危险因素之一<sup>[12-13]</sup>。而在另一些研究中,女性与AKI的发生密切相关<sup>[14-15]</sup>。在本研究中,虽然总体男性比例高于女性(男性64.52%,女性35.48%),但在AKI组和Non-AKI组中,性别差异无统计学意义,提示性别对SA-AKI的发生无明显影响。这些研究结论的差异可能由于研究选择人群的不同。对于性别是否与SA-AKI的发生有关,尚需更多高质量的研究来确定。

在ICU中,脓毒症的发生可以导致多种并发症,而各种并发症又可增加脓毒症患者的死亡率。本研究共统计了包括器官衰竭在内的8个并发症。其中器官衰竭的发生率最高,大于1个器官衰竭的比例在AKI组和Non-AKI组分别为94.45%和72.98%。其次是低血压、ARDS、低蛋白血症、心衰、乳酸性酸中毒,发生率较低的是SAP、肝衰竭。Logistic回归分析提示,器官衰竭数>1、低血压、ARDS、低蛋白血症、心衰、乳酸性酸中毒、SAP是SA-AKI的独立危险因素。其中,低蛋白血症、乳酸性酸中毒、SAP作为SA-AKI的独立危险因素,在既往的文献中较少提及。

SAP是一种急性腹部疾病,是腹腔感染最常见的原因,与重症患者AKI的发生率增加相关<sup>[16-17]</sup>。在一项多中心回顾性研究中,在同时患有SAP和脓毒症的所有重症患者中,AKI发生率高达75.6%<sup>[17]</sup>。可能是因为SAP所引起的全身性炎症反应导致了包括血容量不足、组织灌注减少在内的血流动力学改变,最终导致器官损伤及衰竭<sup>[18]</sup>。

白蛋白是肾脏灌注、肾小球滤过和髓质重吸收的关键调节剂。在一项对17项临床研究进行的荟萃分析显示<sup>[19]</sup>,低白蛋白血症是AKI和AKI发生后死亡的独立预测因子。该项研究发现,血清白蛋白每降低10 g/L,AKI的发生率增加134%,发生AKI的患者的死亡率增加147%。

乳酸性酸中毒(血乳酸水平>5 mmol/L, pH<7.35)是严重脓毒症的标志,并与发病率和死亡率显著相关。不同于休克状态产生的乳酸多是来源于组织缺氧所致的无氧酵解,脓毒症期间的乳酸形成并不完全与组织缺氧有关,也不能通过增加氧气输送来逆转<sup>[20]</sup>。有研究显示,ICU中,AKI合并严重乳酸性酸中毒的患者死亡率较高<sup>[21]</sup>。遗憾的是,在既往研究中,乳酸性酸中毒作为危险因素常被忽略。

血肌酐、HGB、WBC、Cys-C、PCT水平也与SA-AKI的发生密切相关。HGB水平低和肌酐水平高不仅是

发生SA-AKI的独立危险因素,在另一项研究中还发现<sup>[9]</sup>,他们与CKD的发展也相关。有研究发现,贫血是AKI的独立预测因子,但与贫血的严重程度无关<sup>[22]</sup>。在本研究中,任何程度的贫血都与SA-AKI的发生相关,且随着贫血程度的加重,SA-AKI的发生风险增加。长期以来,Cys-C都被认为是较好的AKI标志物。在一项包含162例脓毒症患者的前瞻性队列研究中发现,ICU脓毒症患者的Cys-C水平与AKI的发生和恶化有关<sup>[23]</sup>。在另一项研究中发现,PCT水平高的脓毒症患者,其肾功能损害更大,且相较于WBC而言,PCT预测AKI的准确性更高<sup>[24]</sup>。在本研究中,WBC> $10 \times 10^9 L^{-1}$ 以及较高的PCT均为SA-AKI的独立危险因素,但我们未对二者进一步比较。

综上所述,本研究纳入了7年内共2 331例ICU脓毒症患者进行分析。结果发现,年龄、既往史、并发症及实验室指标等多种因素都会影响SA-AKI的发生。了解这些危险因素可以帮助医生在临床工作中提高警惕,及时发现SA-AKI,在早期给予积极干预,从而改善患者的预后。

## 参 考 文 献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] BAGSHAW S M, LAPINSKY S, DIAL S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*, 2009, 35(5): 871-881.
- [3] YEGENAGA I, HOSTE E, VAN BIESEN W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5): 817-824.
- [4] BAGSHAW S M, UCHINO S, BELLOMO R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(3): 431-439.
- [5] POSTON J T, KOYNER J L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*, 2019, 364: k4891[2020-03-14]. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.
- [6] BAGSHAW S M, GEORGE C, BELLOMO R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*, 2008, 12(2): R47[2020-03-14]. <https://doi.org/10.1186/cc6863>.
- [7] PARMAR A, LANGENBERG C, WAN L, et al. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(12): 1169-1178.
- [8] BARBAR S D, CLERE-JEHL R, BOURREDJEM A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*, 2018, 379(15): 1431-1442.
- [9] KIM J S, KIM Y J, RYOO S M, et al. One-year progression and risk factors for the development of chronic kidney disease in septic shock patients with acute kidney injury: a single-centre retrospective cohort

- study. *J Clin Med.* 2018, 7(12): 554[2020-03-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306914/>. doi: 10.3390/jcm7120554.
- [10] YANG L, XING G, WANG L, *et al.* Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2015, 386(10002): 1465–1471.
- [11] SOVIK S, ISACHSEN M S, NORDHUUS K M, *et al.* Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019, 45(4): 407–419.
- [12] BELL S, DEKKER F W, VADIVELOO T, *et al.* Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery—development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: observational cohort study. *BMJ.* 2015, 351: h5639[2020-03-14]. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5639>.
- [13] JIANG W, TENG J, XU J, *et al.* Dynamic predictive scores for cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Am Heart Assoc.* 2016, 5(8): e003754[2020-03-14]. <http://doi.org/10.1161/JAHA.116.003754>
- [14] LONG T E, HELGASON D, HELGADOTTIR S, *et al.* Acute kidney injury after abdominal surgery: incidence, risk factors, and outcome. *Anesth Analg.* 2016, 122(6): 1912–1920.
- [15] SRISAWAT N, KULVICHIT W, MAHAMITRA N, *et al.* The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia Intensive Care Unit: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019, 12(10): 1169–1178.
- [16] PETEJOVA N, MARTINEK A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013, 157(2): 105–113.
- [17] ZHOU J, LI Y, TANG Y, *et al.* Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton).* 2015, 20(7): 485–491.
- [18] LIN H Y, LAI J I, LAI Y C, *et al.* Acute renal failure in severe pancreatitis: a population-based study. *Ups J Med Sci.* 2011, 116(2): 155–159.
- [19] WIEDERMANN C J, WIEDERMANN W, JOANNIDIS M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010, 36(10): 1657–1665.
- [20] SUETRONG B, WALLEY K R. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest.* 2016, 149(1): 252–261.
- [21] HILTON P J, TAYLOR J, FORNI L G, *et al.* Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. *QJM.* 1998, 91(4): 279–283.
- [22] MALHOTRA R, KASHANI K B, MACEDO E, *et al.* A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2017, 32(5): 814–822.
- [23] LEEM A Y, PARK M S, PARK B H, *et al.* Value of serum cystatin c measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery. *Yonsei Med J.* 2017, 58(3): 604–612.
- [24] NIE X, WU B, HE Y, *et al.* Serum procalcitonin predicts development of acute kidney injury in patients with suspected infection. *Clin Chem Lab Med.* 2013, 51(8): 1655–1661.

(2019-10-15收稿, 2020-02-20修回)

编辑 汤洁