

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.02.07

风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并急性肾损伤患者的不良预后及其危险因素

李 露, 王 勃, 徐臣年, 陈小兰

[摘要]:目的 分析风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并急性肾损伤患者的不良预后及其危险因素。**方法** 回顾性筛选本院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月行瓣膜置换手术治疗的患者,因风湿性心脏病行瓣膜手术治疗且术后同时发生严重高胆红素血症和急性肾损伤(AKI)的患者被纳入研究。采用单因素和多因素 COX 回归分析远期死亡相关的危险因素,使用 Kaplan-Meier 生存曲线来评估患者的长期生存状况。**结果** 120 例患者被纳入研究,26 例(21.7%)患者接受持续性肾脏替代治疗(CRRT),43 例(35.8%)患者住院死亡。1 年、2 年和 3 年累积死亡率分别是 41%、41.9%和 44.5%。多因素 COX 回归分析显示术中输血量、术后机械通气时长、AKI 2 期、AKI 3 期、出现胆红素峰值时间是风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者远期死亡的独立危险因素。**结论** 术后 AKI 2 期和 3 期以及晚发胆红素峰值显著增加了风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的远期死亡风险。

[关键词]: 风湿性心脏病;瓣膜置换术;高胆红素血症;急性肾损伤;持续性肾脏替代治疗;危险因素;预后

Long-term prognosis and risk factors in patients underwent heart valve surgery for rheumatic heart disease with severe post-operation hyperbilirubinemia and acute kidney injury

Li Lu, Wang Bo, Xu Chennian, Chen Xiaolan

The Nephrology Department of Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Chen Xiaolan, Email: 1530917595@qq.com

[Abstract]: Objective To investigate the long-term prognosis and risk factors of mortality in rheumatic heart disease (RHD) patients with severe post-operation hyperbilirubinemia and acute kidney injury (AKI) after heart valve surgery. **Methods** Patients who underwent heart valve surgery for RHD in our center from January 2015 to December 2018 were retrospectively screened. Patients with severe post-operation hyperbilirubinemia and AKI were included in this study. Univariate and multivariate COX analyses were performed to identify the risk factors of long-term mortality. Kaplan-Meier survival curve was employed to assess the long-term mortality of patients. **Results** One hundred and twenty patients were included, 26 of whom (21.7%) received continuous renal replacement therapy (CRRT) and 43 (35.8%) died in-hospital. The 1-, 2-, and 3-year cumulative mortality were 41%, 41.9%, and 44.5%, respectively. Multivariate COX regression analysis showed that total amount of blood transfusion during operation, post-operation mechanical ventilation time, AKI stage 2, AKI stage 3 and time to peak bilirubin were independent risk factors of long-term mortality. **Conclusion** Post-operation AKI stage 2, stage 3 and late time to peak bilirubin significantly increased the risk of long-term mortality for RHD patients with severe post-operation hyperbilirubinemia and AKI after heart valve surgery.

[Key words]: Rheumatic heart disease; Heart valve surgery; Hyperbilirubinemia; Acute kidney injury; Continuous renal replacement therapy; Risk factor; Prognosis

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81600240);西京医院学科助推计划(XJZT18MJ69)

作者单位:710077 西安,西安医学院第一附属医院肾脏内科(李 露);710032 西安,空军军医大学西京医院肾脏内科(李露、王 勃、陈小兰),心外科(徐臣年)

通信作者:陈小兰,Email,1530917595@qq.com

风湿性心脏病主要由于急性风湿性心脏炎引起,易造成心脏瓣膜的永久损害,通常需要在体外循环下行心脏瓣膜手术治疗。然而,尽管手术技术和围术期的管理有所提高,但因风湿性心脏病行瓣膜置换手术患者的术后死亡率仍然较高^[1-2]。

据以前的报道揭示,心脏瓣膜术后高胆红素血症和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)较常见,其发生率都超过 30%^[3-5]。值得注意的是,这两者的发生都增加患者的 ICU 时间和住院天数,甚至增加患者的死亡率^[3]。此外,据国外有关心脏体外循环手术报道,术后胆红素浓度超过正常值上限 5 倍左右则明显增加患者的死亡率^[6]。目前,大多数文献主要着重于分析总体心脏瓣膜术后发生高胆红素血症或 AKI 的危险因素,而忽略了不同心脏瓣膜疾病的发病机制、疾病严重程度的分类、预后以及手术方式可能是不同的这个事实。因此将不同的心脏瓣膜疾病全部纳入一项研究中来分析,极有可能降低结论的特异性和可重复性。到目前为止,关于风湿性心脏病瓣膜置换术严重高胆红素血症合并 AKI 患者的预后报道较少,其长期预后也是未知的。

本研究的目的是通过回顾性风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的临床资料,旨在探讨这些患者长期不良预后的相关危险因素,有利于早期采取干预措施来改善患者不良预后。

1 对象与方法

1.1 对象 从本院电子病例系统回顾性筛选 2015 年 1 月至 2018 年 12 月行心脏瓣膜手术的患者。因风湿性心脏病行瓣膜手术并且术后出现严重高胆红素血症合并 AKI 的患者被纳入研究。重度高胆红素血症被定义为术后任何一次测量血清胆红素浓度 $> 85.5 \mu\text{mol/L}$ 。AKI 诊断依据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KIDGO)制定的 AKI 分期标准^[7]。排除标准:①年龄 < 16 岁;②瓣膜手术并非因风湿性心脏病引起;③术前已经发生严重高胆红素血症患者;④术前行持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)患者。

1.2 资料收集 资料收集主要包括纳入患者的术前、术中和术后临床资料。术前资料包括:年龄、性别、既往史、术前心功能状态、最接近手术的一次实验室检查包括血常规、肝肾功能等生化指标、血气分析和凝血指标等;术中资料包括体外循环时长及用药情况、术中输血、尿量情况等;术后资料包括实验

室检查、机械通气时间、CRRT、胆红素吸附(bilirubin adsorb, BA)或血浆交换(plasma exchange, PE)、血管活性药物的使用、住院时间、ICU 监护时间、住院死亡率等。此外,采用急性生理和慢性健康(acute physiology and chronic health, APACHE II)评分、序贯器官衰竭估计(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分对术前和术后疾病严重程度进行评估。对出院时存活的患者进行了电话随访,以获得患者的长期预后。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS 24.0 进行数据统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分比(%)表示。单因素 COX 回归分析差异有统计学意义的变量纳入多因素 COX 回归分析,以探索远期死亡的危险因素。采用 Kaplan-Meier 分析估算累计生存率,采用 log-rank 检验评估不同分组之间长期生存率的差异。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 本研究共收集 197 例行心脏瓣膜手术发生严重高胆红素血症患者,排除非风湿性心脏病患者 42 例、术前发生严重高胆红素血症 6 例和未发生 AKI 患者 29 例,最终 120 例患者纳入此研究。纳入患者的基线资料如表 1 所示。男性 44 例(36.7%),平均年龄(53.27 ± 8.65)岁。术前胆红素浓度为(28.36 ± 15.89) $\mu\text{mol/L}$,肌酐浓度为(99.80 ± 41.81) $\mu\text{mol/L}$ 。术后中位随访时间为 18.77 月,1 例患者在术后 13 天失访。纳入患者的结局如表 2 所示。43 例(35.8%)住院死亡。1 年、2 年和 3 年累积死亡率分别是 41%、41.9%和 44.5%(图 1A)。

2.2 远期死亡的 COX 单因素回归分析 单因素分析显示,术前 APEACHE II 评分与患者远期死亡有关,差异有统计学意义,其余变量包括年龄、性别、糖尿病、高血压、胆红素浓度、肌酐浓度、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数等在两组之间的比较,差异均无统计学意义。术中变量包括手术经历时间、体外循环时间和术中输血量与患者远期死亡有关,差异有统计学意义;术后变量包括血小板浓度、SOFA 评分、术后胆红素峰值浓度、胆红素浓度达峰值时间、AKI 的不同分期、CRRT 的使用、血浆置换或胆红素吸附、术后机械通气时长、术后总输血量和 ICU 入住时长与远期死亡相关,差异有统计学意义。见表 3。

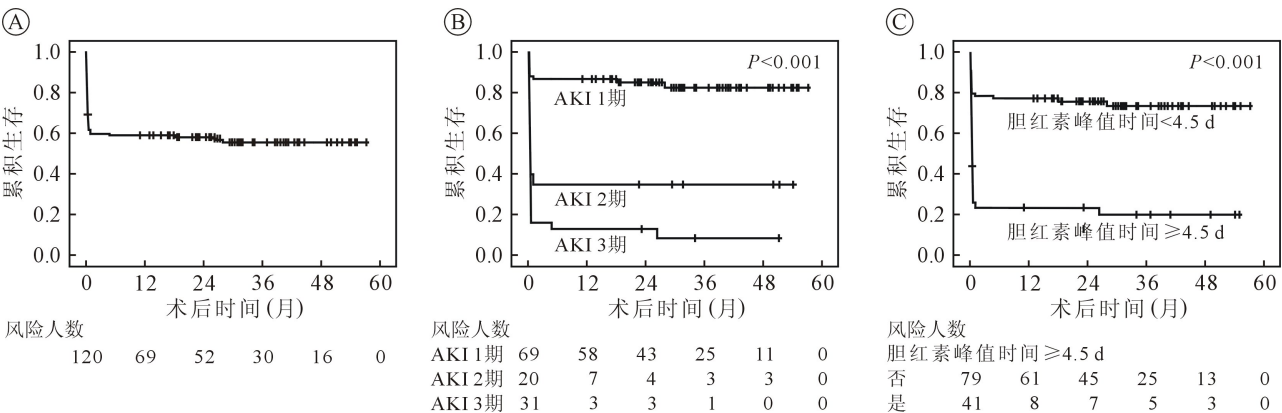


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果

注:A:所有患者;B:不同 AKI 的分期;C:胆红素达峰值时间 ≥ 4.5 d 与胆红素达峰值浓度时间 < 4.5 d

表 1 纳入患者的基线资料(n=120)

变量	数值
年龄(岁)	53.27 $\pm$ 8.65
男性[n(%)]	44(36.7)
高血压[n(%)]	9(7.5)
术前	
白细胞($\times 10^9/L$)	6.29 $\pm$ 2.33
血小板($\times 10^9/L$)	169.04 $\pm$ 60.99
血红蛋白(g/L)	134.41 $\pm$ 19.32
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	28.36 $\pm$ 15.89
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	99.80 $\pm$ 41.81
平均动脉压(mmHg)	88.76 $\pm$ 12.45
APECHE II 评分(分)	6.43 $\pm$ 2.77
SOFA 评分(分)	1.92 $\pm$ 1.56
MELD 评分(分)	9.83 $\pm$ 4.50
术中	
手术经历时长(h)	4.57 $\pm$ 1.50
体外循环时长(min)	169.23 $\pm$ 62.08
主动脉阻断时长(min)	99.07 $\pm$ 35.52
输血总量(U)	5.11 $\pm$ 7.39
术后	
平均动脉压(mmHg)	78.16 $\pm$ 9.28
APECHE II 评分(分)	17.80 $\pm$ 1.90
SOFA 评分(分)	11.72 $\pm$ 2.39
MELD 评分(分)	17.46 $\pm$ 3.82
白细胞($10^9/l$)	14.42 $\pm$ 5.43
血红蛋白($10^9/l$)	117.54 $\pm$ 19.26
血小板($10^9/l$)	124.13 $\pm$ 54.64
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	66.87 $\pm$ 26.08
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	145.53 $\pm$ 33.19
胆红素峰值($\mu\text{mol/L}$)	162.01 $\pm$ 84.50
出现胆红素峰值时间(d)	4.55 $\pm$ 3.50

注:APACHE:急性生理和慢性健康;SOFA:序贯器官衰竭估计;MELD:终末期肝病模型

表 2 纳入患者的结局(n=120)

变量	数值
AKI 分期	
1 期[n(%)]	69(57.5)
2 期[n(%)]	20(16.7)
3 期[n(%)]	31(25.8)
持续性肾脏替代治疗[n(%)]	26(21.7)
血浆置换/胆红素吸附[n(%)]	6(5)
术后机械通气时长(d)	3.05 $\pm$ 3.29
术后输血总量(U)	35.11 $\pm$ 34.50
ICU 天数(d)	5.58 $\pm$ 5.86
住院死亡率[n(%)]	43(35.8)

表 3 单因素 COX 回归分析纳入患者远期死亡的危险因素

变量	HR(95%CI)	P 值
术前 APECHE II 评分	1.095(1.009~1.189)	0.03
手术经历时长	1.331(1.114~1.591)	0.002
体外循环时长	1.004(1.000~1.008)	0.032
术中输血总量	1.069(1.031~1.110)	<0.001
术后 SOFA 评分	1.345(1.180~1.533)	<0.001
术后血小板	0.992(0.987~0.998)	0.005
术后总胆红素	0.980(0.968~0.992)	0.001
术后胆红素峰值	1.005(1.002~1.007)	<0.001
出现胆红素峰值时间	1.118(1.063~1.117)	<0.001
AKI 分期		
1 期	-	<0.001
2 期	7.376(3.294~16.520)	<0.001
3 期	10.359(5.082~21.115)	<0.001
持续性肾脏替代治疗	4.428(2.526~7.763)	<0.001
术后机械通气时长	1.158(1.100~1.220)	<0.001
术后输血总量	1.016(1.001~1.002)	<0.001
ICU 天数	1.035(1.008~1.063)	0.012

注:APACHE:急性生理和慢性健康;SOFA:序贯器官衰竭估计;AKI:急性肾损伤

图 1B 的生存曲线显示,与 AKI 1 期患者相比,AKI 2 期和 AKI 3 期患者的长期生存率显著较低 ($P < 0.001$),图 1C 的生存曲线揭示出现胆红素峰值浓度 ≥ 4.5 d 的长期生存状况要显著差于出现胆红素峰值浓度 < 4.5 d 的患者 ($P < 0.001$)。

2.3 远期死亡的 COX 多因素回归分析 多因素 COX 回归分析发现纳入患者远期死亡的危险因素包括术中输血量、术后机械通气、AKI 2 期和 AKI 3 期(表 4 模型一)。当把胆红素浓度达峰值时间是否大于 4.5 d 放入多因素分析中,揭示晚出现胆红素峰值浓度 (≥ 4.5 d) 显著增加远期死亡风险(表 4 模型二)。

表 4 多因素 COX 回归分析纳入患者远期死亡的危险因素

变量	HR(95%CI)	P 值
模型一		
术中输血量	1.043(1.002~1.087)	0.039
术后机械通气	1.091(1.007~1.181)	0.033
AKI 分期		
1 期	-	<0.001
2 期	6.910(3.042~15.696)	<0.001
3 期	8.993(3.815~21.196)	<0.001
模型二		
术中输血量	1.058(1.016~1.102)	0.007
出现胆红素峰值时间 > 4.5 d	2.331(1.179~4.610)	0.015
AKI 分期		
1 期	-	<0.001
2 期	5.705(2.469~13.178)	<0.001
3 期	5.617(2.444~12.911)	<0.001

注:AKI:急性肾损伤

3 讨论

据报道高胆红素血症和 AKI 是心脏瓣膜术后常见的并发症并且增加了患者的死亡风险。然而,到目前为止,关于风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的长期预后报道较少。本研究通过分析关于风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的长期预后及其危险因素,有几个重要的发现:①患者的住院死亡、远期死亡和 CRRT 的需求高于以前的报道;②AKI 2 期和 3 期以及晚发的胆红素峰值浓度显著增加了患者的远期死亡。

以前的研究指出瓣膜置换术后高胆红素血症相

关的死亡率约为 19%^[3],瓣膜置换术后 AKI 的相关死亡率约为 8%~21%^[8-9],心脏术后严重 AKI 需要 CRRT 的发生率为 3%~8%^[10-11]。本研究显示风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的住院死亡率为 35.8%,CRRT 的发生率是 21.7%。这个高发的不良预后可能是由于本研究纳入了风湿性心脏病瓣膜置换术后同时发生了高胆红素血症和 AKI 两个严重并发症的患者。术后高胆红素血症和 AKI 的发生可能与风湿性心脏病本身的严重程度以及相关手术损害相关。此外,以前的研究也揭示高浓度的胆红素会引起颅内细胞凋亡以及增加细胞氧化应激^[12],引起呼吸衰竭^[13]、血小板降低^[14]等。最近的一项动物研究也指出高胆红素血症可诱导促凋亡作用,加重肾缺血再灌注损伤^[15],这可能会增加 CRRT 的使用,也可能是此研究高死亡率的潜在机制之一。

本研究显示术中输血量是风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的远期死亡的独立危险因素。术中输血量的增加可能导致溶血,一方面引起胆红素负荷增加,从而导致更严重的高胆红素血症以及延迟胆红素峰值的出现^[3],另一方面术中溶血引起游离血红蛋白急剧上升^[16],从而引起肾小管上皮细胞损伤而导致肾脏灌注不良^[17]。相应地,这些患者往往也需要更长时间的机械通气。Farg 等人^[6]对大样本心脏术后高胆红素血症患者的预后研究显示晚发胆红素峰值浓度(超过术后 3.5 d)是 1 年死亡的独立危险因素。本研究也进一步揭示了术后晚发胆红素峰值浓度(超过术后 4.5 d)是远期死亡的独立危险因素。Farg 等人表明在心脏术后不同的胆红素峰值浓度及出现时间可能存在不同的机制。术后立即发生高胆红素血症且浓度达到峰值,随后又迅速下降可能反映了体外循环手术对血液和肝功能的短暂损害。大多数情况下,一旦供氧充足以及心输出量足够,这种形式的高胆红素血症往往可以自行的恢复。而术后胆红素浓度持续增加可能是由于心力衰竭所致肝功能不全的结果。因此,优化患者的血流动力学状态对改善预后至关重要。最近,有研究指出胆红素吸附和血浆置换在降低胆红素浓度方面显示出良好的效果^[18]。然而在这个领域还需进一步研究。

与以往的研究类似,术后 AKI 2 期和 3 期是远期死亡的独立危险因素,生存曲线进一步揭示了与 AKI 1 期相比,AKI 2 期和 3 期患者的远期死亡率较高。一项队列研究的荟萃分析显示,AKI 患者患慢性肾脏病和终末期肾病的风险更高,且风险随 AKI

的严重程度而增加^[19]。尽管本研究没有对出院后肾功能进行评估,但严重 AKI 患者更可能是由于出现了慢性肾脏病或终末期肾病而导致了较高的远期死亡率。

本单心回顾性研究存在一些缺陷。患者由于出院后未能及时监测肝肾功能,其肝肾功能转归情况无法得知。因此,需要大量的多中心前瞻性研究来进一步改善这些不足之处。

4 结 论

高胆红素血症和 AKI 是风湿性心脏病瓣膜置换术后严重的并发症。术后 AKI 2 期和 3 期以及晚发的胆红素峰值显著增加了风湿性心脏病瓣膜置换术后严重高胆红素血症合并 AKI 患者的远期死亡风险。因此,对这些患者应该给予密切关注、及时的治疗和护理,对改善患者不良预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(9): 962-970.
- [2] Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease; the last 50 years[J]. Indian J Med Res, 2013, 137(4): 643-658.
- [3] Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, *et al*. Frequency, risk factors and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart valve surgery[J]. Cardiology, 2012, 122(1): 12-19.
- [4] Dedemoglu M, Tuysuz ME. Risk estimation model for acute kidney injury defined by KDIGO classification after heart valve replacement surgery [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019. [Epub ahead of print].
- [5] Sharma P, Ananthanarayanan C, Vaidhya N, *et al*. Hyperbilirubinemia after cardiac surgery: an observational study[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015, 23(9): 1039-1043.
- [6] Farag M, Veres G, Szabo G, *et al*. Hyperbilirubinaemia after cardiac surgery: the point of no return [J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(4): 694-700.
- [7] Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1):204.
- [8] Rodriguez-Cubillo B, Carnero-Alcazar M, Cobiella-Camicer J, *et al*. Impact of postoperative acute kidney failure in long-term survival after heart valve surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 29(1): 35-42.
- [9] Barbash IM, Ben-Dor I, Dvir D, *et al*. Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement [J]. Am Heart J, 2012, 163(6): 1031-1036.
- [10] Ko T, Higashitani M, Sato A, *et al*. Impact of acute kidney injury on early to long-term outcomes in patients who underwent surgery for type a acute aortic dissection[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(3): 463-468.
- [11] Sasabuchi Y, Kimura N, Shiotsuka J, *et al*. Long-term survival in patients with acute kidney injury after acute type a aortic dissection repair[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(6): 2003-2009.
- [12] Barateiro A, Domingues HS, Fernandes A, *et al*. Rat cerebellar slice cultures exposed to bilirubin evidence reactive gliosis, excitotoxicity and impaired myelinogenesis that is prevented by AMPA and TNF- α inhibitors[J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(1): 424-439.
- [13] Cui J, Zhao H, Yi B, *et al*. Dexmedetomidine attenuates bilirubin-induced lung alveolar epithelial cell death in vitro and in vivo [J]. Crit Care Med, 2015, 43(9): e356-e368.
- [14] NaveenKumar SK, Thushara RM, Sundaram MS, *et al*. Unconjugated bilirubin exerts pro-apoptotic effect on platelets via p38-MAPK activation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15045.
- [15] Yuan L, Liao PP, Song HC, *et al*. Hyperbilirubinemia induces pro-apoptotic effects and aggravates renal ischemia reperfusion injury[J]. Nephron, 2019, 142(1): 40-50.
- [16] Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(11): 697-711.
- [17] Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, *et al*. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage[J]. Front Physiol, 2014, 5: 340.
- [18] Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, *et al*. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial[J]. J Hepatol, 2016, 64(1): 69-78.
- [19] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Kidney Int, 2012, 81(5): 442-448.

(收稿日期:2020-04-20)

(修订日期:2020-05-19)