**预防心脏手术相关急性肾损伤:一项非药物干预的系统回顾和Meta分析**

翻译：王玉玺 厦门大学附属心血管病医院

审校：杨峰 首都医科大学附属北京安贞医院

**背景**

心脏手术相关的急性肾损伤(CSA-AKI)是常见的。虽然有两个网状 Meta 分析评估了药物干预对预防CSA-AKI的影响，但没有一个关注非药物干预。我们旨在评估非药物干预降低CSA-AKI发生率的有效性。

**方法**

检索2004年1月1日(AKI的第一个共识定义)至2023年7月1日的PubMed、Embase、Central和临床试验注册中心。此外，我们对过去5年的麻醉和重症监护会议的摘要和相关研究的参考文献进行了人工筛选。我们选择了所有评估非药物干预降低CSA-AKI发生率的随机对照试验(RCTs)，排除了涉及心脏移植或儿童人群的随机对照试验。主要结局变量为CSA-AKI。两名评价员独立筛选确定试验、提取数据并评估偏倚风险，进行随机效应meta分析以计算风险比（RRs）和95%置信区间（CIs）。我们使用GRADE系统来评估证据质量。

**结果**

我们纳入了86项试验(25,855例患者)，评估了10种降低CSA-AKI发生率的非药物干预措施。没有高质量的证据表明干预措施可以降低CSA-AKI。两项干预措施与CSA-AKI发生率显著降低相关，证据质量中等:目标导向灌注(RR, 0.55 [95% CI 0.40–0.76], I2=0%; Phet=0.44)和远端缺血预处理(RR, 0.86 [0.78-0.95]; I2=23%; Phet=0.07)。体外循环期间搏动血流与CSA-AKI发生率显著降低相关，但证据质量非常低(RR=0.69 [0.48;0.99); I2=53%; Phet＜0.01)。我们发现限制性输血策略和严格控制血糖没有显著降低CSA-AKI发生率的高质量证据(RR, 1.02 [95% CI 0.92;1.12]；Phet=0.67； I2=3%)/ (RR, 0.86 [95% CI 0.55;1.35]; Phet = 0.25; I2 = 26%)。

**结论**

两种非药物干预措施可能降低CSA-AKI发生率，证据质量中等:目标导向灌注和远程缺血预处理。

**关键词**：心脏外科，急性肾损伤，非药物干预，预防

**前言**

心脏手术后急性肾损伤(AKI)的出现，被称为心脏手术相关急性肾损伤(CSA-AKI)，较为常见。在接受心脏手术的患者中，发生率估计为20-40%，其中1.6-5.8%的病例需要肾替代治疗(RRT)[1-3]。AKI的发生是心脏手术后预后恶化的主要并发症，使围手术期死亡率增加3-8倍[4-6]。从长期来看，CSA-AKI与终末期肾脏疾病和死亡风险增加独立相关[7,8]。

CSA-AKI的发生涉及多种机制。心脏手术常伴有体外循环(CPB)后的全身低输出量[9,10]，导致肾缺血[11]。此外，CPB后缺血再灌注损伤可因氧化应激和炎症反应加重肾损伤。最后，CPB期间的溶血导致一氧化氮清除，从而导致血管收缩和肾脏灌注减少[12]。

许多药物和非药物干预措施已被测试是否降低CSA-AKI的发生率。然而，随机对照试验(RCTs)的结果并不一致[13]。进行了几项meta分析，但没有一项特定干预措施被明确证实在降低CSA-AKI发生率方面有优势 [14-16]。最近，两项网状 Meta 分析发现，利钠肽可能是预防CSA-AKI的最佳药物干预[17,18]。然而，这些研究没有考虑非药物干预，可能会预防CSA-AKI的发生。

在本系统综述和meta分析中，我们评估了非药物干预降低CSA-AKI发生率的有效性。

**方法**

我们只纳入随机对照试验，没有对发表状态或语言设限，但我们选择了2004年（即AKI的RIFLE标准发表的年份）之后发表的试验。我们纳入接受心脏手术的成年人，如冠状动脉旁路移植术(CABG)和/或瓣膜手术，因某些干预措施的特异性没有纳入心脏移植的试验以及因肾损伤风险较低没有纳入经皮心脏介入治疗的试验。因有大量不同种类的涂层环路，我们纳入了除生物相容性涂层外的所有非药物干预措施。所有比较均符合条件。我们的主要结局是CSA-AKI。次要结局为住院死亡率、术后新发透析、ICU时间和住院时间、术后心肌梗死、房颤和脑卒中。

**检索策略**

我们使用专用检索算法(附件1)检索了2004年1月1日至2021年7月1日并更新至2023年7月1日的PubMed、Embase和Central，还检索了ClinicalTrials.gov、欧盟临床试验注册中心和世卫组织国际临床试验注册平台，并筛选了过去5年麻醉和重症监护会议的摘要(美国麻醉学会、欧洲麻醉学会、欧洲重症监护医学学会、法国麻醉和康复协会、法国语言康复协会)。最后，我们筛选了所选研究的参考文献列表和以前的系统综述/meta分析。

**筛选过程**

两位评价员(GH和LC/LD)独立筛选所有参考文献的标题和摘要，然后是全文。任何差异均由第三评价员(AD)解决以达成共识。如果文章数据不足，我们会联系通讯作者。

**数据提取**

对于每个试验，2名评价员(GH和LC/LD)使用标准化的数据提取表独立提取以下数据。

-一般特征:第一作者，出版年份和期刊，语言，国家，资金来源，设计，招募期，研究中心数量。

-患者特征:主要入选标准、年龄、性别、心脏手术类型。

-干预特征:类型和时间(术前、术中、术后)。

-对照组:其他干预及干预类型，时间

-CSA-AKI的定义:共识定义类别(RIFLE标准，急性肾损伤网络[AKIN]标准，改善全球肾脏预后组织标准[KDIGO])，其他定义(肌酐水平升高，RRT)或未报道的定义。

**-**结果:对于每组，二元结果分析事件数和患者数，连续结果分析平均值、标准差和患者数。在必要的时候, 我们将结果从中位数和极差和/或四分位间距转换为平均值和标准差。

如资料缺失，联系通讯作者。

 **偏倚风险评估**

两位评价员(GH和LC)使用修订版的Cochrane偏倚风险工具(RoB 2.0)独立评估了每个试验的偏倚风险。

**数据综合与分析**

我们最初计划进行网状meta分析，但所有的随机对照试验都将试验干预与常规治疗进行了比较，不同干预之间没有比较。因此，我们使用随机效应模型对每个干预措施进行常规meta分析。我们用95%置信区间(95% CI)估计二元结果的风险比(RR)和连续结果的平均差(MD)。我们通过森林图、Cochran Q检验和I2来评估试验间的异质性。

当有足够多的试验可选时，我们根据手术类型(CABG、瓣膜手术或联合)、CSA-AKI的定义(RIFLE、AKIN、KDIGO、肌酐水平升高、RRT或未报道)、术前肾脏状态(是否患有慢性肾病)和左心室功能(差或不差)、干预时间(术前、术中或术后)和试验的总体偏倚风险(低、有一定风险、高)对CSA-AKI进行亚组分析。对于CPB期间的搏动血流，我们进行了事后亚组分析，以评估两种主要方式(CPB期间使用主动脉内球囊反搏泵[IABP]或搏动性灌注)的效果。

我们使用漏斗图、Egger检验来评估每个meta分析(包括10项或更多试验)中存在的小研究效应[24]。

采用R4.2.1进行统计分析[25]。双侧p<0.05认为有统计学意义。

**证据质量进行分级**

对于每个干预措施，我们根据GRADE系统对CSA-AKI的证据质量进行评级。

**结果**

**纳入试验的描述**

从7301个引文中，有267个试验符合全文分析的条件。最终入选86项RCT，共25,855例患者(图1)。这些试验评估了10个非药物干预，最常见的是远程缺血预处理(RIPc)(31项rct, 7738例患者)，微创体外循环(MECC)(14项rct, 1617例患者)和CPB期间的搏动灌注(10项rct, 1993例患者)。出版年份中位数为2015年(IQR, 2011-2018)。中位样本量为114名参与者(IQR, 78-245)。患者平均年龄为65岁(SD, 9)。近一半的试验集中于CABG (n=36[42%])。大多数试验包括体外循环患者(n=74[86%])(表1和附加文件1:表S2)。只有3项(3%)试验将慢性肾脏疾病(CKD)患者作为纳入标准，41项(39%)试验排除了晚期CKD患者(附加文件1:表S2和S3)。

26个试验的总体偏倚风险为高(30%)，13个(15%)为有一定的偏倚风险，47个(55%)为低偏倚风险(附加文件1:图S1)。高偏倚风险的主要范围是19项试验(22%)报告结果的选择。

**AKI的发生率和定义**

总体而言，5082例(20%)患者发生CSA-AKI。一半的试验(n=46)使用共识分类定义AKI: AKIN (n=23[27%])、KDIGO (n=17[20%])或RIFLE (n=6[7%])。在使用AKI共识分类的试验中，只有25项(54%)基于肌酐和尿量评估。包括7842例患者在内的28项(61%)试验报告了AKI的严重程度。其中2283例(29%)发生AKI: 64%的患者(n=1467)为轻度AKI(1期或危险)，23%的患者(n=520)为中度AKI(2期或损伤)，13%的患者(n=293)为重度AKI(3期或衰竭)。AKI的其他定义包括肌酐水平升高(n=25[29%])或使用RRT (n=3[4%])。12项试验(14%)没有说明如何定义CSA-AKI(附加文件1:图S2a)。使用AKI共识分类的试验比例随着时间的推移而增加(附加文件1:图S2b)。

**主要研究结果**

三种干预措施与CSA-AKI风险的显著降低相关:目标导向灌注(GDP)、远端缺血预处理（RIPc）和CPB期间的搏动血流(图2)。

**干预措施与CSA - AKI发生率显著降低相关**

我们纳入了2项试验(601例患者)，均为低偏倚风险。一项试验AKI的定义为KDIGO，另一项为AKIN。在这两个试验中，GDP策略是在CPB期间维持氧供(DO2)高于最低目标(280或300 mL/min/m2)。

与常规策略相比，GDP策略与CSA-AKI发生率显著降低相关(RR, 0.55 [95% CI 0.40-0.76])。异质性低(I2=0%; Phet=0.44)(图2;附加文件1:图S3)。

该干预措施未进行亚组分析。

**RIPc**

在31项RCT(7738例患者)中对RIPc进行了评估。大多数试验为低偏倚风险(n=20[65%])， 6项(19%)为高偏倚风险，5项(16%)为有一定的偏倚风险。24项试验(77%)使用了AKI共识分类定义(AKIN: 14[45%];KDIGO: 7 [22%];RIFLE:3[9%])。

与对照组相比，RIPc与CSA-AKI发生率显著降低相关(RR, 0.86 [0.78-0.95])，存在轻度异质性(I2=23%; Phet=0.07)(图2和3)。

通过偏倚风险、CSA-AKI定义和手术类型进行的亚组分析没有显著改变干预效果(附加文件1:图S4-6)。

漏斗图显示研究分布明显不对称且Egger检验显著(p=0.03)(附加文件1:图S7)。

**CPB 期间的搏动血流** 在纳入的10项RCT中，5项为低偏倚风险，4项为高偏倚风险，1项为有一定的偏倚风险。仅在一项试验中使用了AKI共识分类定义(AKIN);6项试验采用肌酐水平升高;3例未报道AKI的定义。CPB期间搏动血流与CSA-AKI发生率显著降低相关(RR=0.69 [0.48;0.99])，但存在异质性( I2=53%; Phet＜0.01)(图2;附加文件1:图S8)。

我们做了关于如何进行搏动血流的事后亚组分析。在所有试验中，8项使用IABP, 2项使用CPB搏动灌注。所有使用IABP的试验均涉及高手术风险或左心室射血分数低的患者。IABP和搏动灌注CPB的RR分别为0.66(0.46 ~ 0.96)和1.51(0.16 ~ 14.27)。然而，交互作用检验在偏倚风险和CSA-AKI定义的亚组分析中没有统计学意义(附加文件1:图9-11)。

我们在漏斗图中未观察到不对称性(Egger检验:p=0.72)。(附加文件1:图S12)。

**没有显著降低CSA - AKI发生率的干预措施**

**MECC** 纳入14项随机对照试验(1617例患者)，其中大多数存在偏倚风险。5项试验以AKIN分类定义AKI, 1项试验以RIFLE分类定义AKI。与标准CPB相比，MECC与CSA-AKI发生率的显著降低无关(RR, 0.78 [95% CI 0.54-1.13])，异质性低(I2:0%;Phet=0.33)(图2;附加文件1:图S13)。我们发现亚组分析的干预效果没有变化(附加文件1:图S14-16)，漏斗图中没有不对称(附加文件1:图S17)。

**红细胞(RBC)输血策略** 6项随机对照试验评估了限制性和自由输血策略(8289例患者)。3项试验为低偏倚风险，2项为高偏倚风险。4项试验中以AKIN、KDIGO或RIFLE分类定义AKI。与自由输血策略相比，限制性输血策略与CSA-AKI发生率的显著降低无关，(RR, 1.02 [95% CI 0.92;1.12)]且没有异质性(I 2=3%;Phet=0.67)(图2;附加文件1:图S18-20)。

**严格控制血糖** 10项随机对照试验比较了严格血糖控制与标准血糖控制(2753例患者)。5项试验偏倚风险较低。只有一项试验使用了AKI的共识定义。与标准血糖控制相比，严格血糖控制与CSA-AKI发生率的显著降低无关(RR, 0.86 [95% CI 0.55;1.35])，存在轻度异质性(I2=26%;Phet=0.25)(图2;附加文件1:图S21-24)。

其他干预措施的森林图见附加文件1:图S25-33。

**次要结局**

没有干预措施与死亡率的显著降低相关(附加文件1:图S34)。RIPc的RR为1.02 (95% CI 0.76-1.38)， CPB期间搏动血流的RR为0.79(0.51 - 1.23)。也没有任何干预措施与RRT使用的显著减少相关，特别是RIPc (RR, 1.00 [95% CI 0.60;1.67])和CPB期间搏动血流(RR, 0.67 [95% CI 0.39-1.15])(附加文件1:图S35)。

唯一对减少住院时间有潜在影响的干预措施是在CPB期间使用搏动血流(MD，- 0.74 [95% CI - 0.85至- 0.63])，具有中度异质性(I 2=52%;Phet=0.04)(附加文件1:图S36)。搏动血流与ICU住院时间缩短相关(MD， - 0.39[- 0.50至- 0.27];I2 = 90%,Phet< 0.01),MECC也是如此(MD−0.49(0.60−至−0.24);i2 =85%， Phet<0.01)(附加文件1:图S37)。MECC的使用也与卒中发生率的显著降低相关(RR, 0.36 [95% CI 0.15;0.86])，没有异质性(i2 =0%;Phet= 0.89)。没有其他干预措施与卒中发生率降低相关(附加文件1:图S38)。没有干预措施对心肌梗死或房颤有显著影响(附加文件1:图S39-40)。

**证据质量**

在显示显著降低CSA-AKI发生率的3项干预措施中，没有一项显示出高质量的证据。GDP和RIPc分别具有中等质量的证据，这与试验数量少和研究效应小有关，而CPB期间的搏动血流由于异质性和纳入试验的高偏倚风险，证据质量非常低。两项干预措施(红细胞输血策略和严格血糖控制)没有显著降低CSA-AKI发生率，具有高质量的证据图4，附加文件1:表S4)

**讨论**

我们的meta分析确定了10种非药物干预措施来减少CSA-AKI。我们发现CPB期间GDP、RIPc和搏动血流的使用与CSA-AKI发生率的显著降低相关。然而，没有一项干预措施具有高质量的证据。相反，两种干预措施(限制性输血策略和严格血糖控制)没有显著降低CSA-AKI发生率，具有高质量的证据。尽管我们将检索限制在最近的试验中，但实验中CSA-AKI的定义是不统一的，尽管近年来AKI的共识定义的使用有增加的趋势，但近一半的试验使用了AKI的非共识定义。

这是第一个综合围手术期所有非药物干预措施以降低CSA-AKI风险的meta分析。我们的检索策略是广泛的，没有语言限制，从而限制了重要试验的漏检风险，采用基于Cochrane手册的标准化方法，包括评估证据质量的GRADE方法。该方案已在PROSPERO注册登记。我们的meta分析为CSA-AKI的预防提供了新的见解，对临床实践和未来的研究具有重要意义。我们提供了预防CSA-AKI的非药物干预措施的全面总结，包括对其证据水平的评估。虽然最近的meta分析侧重于如CPB期间的RIPc、搏动血流或GDP等特定干预措施，但此前没有meta分析集中于以下干预措施的CSA-AKI预防:红细胞输血策略、严密血糖控制、微创体外循环、硬膜外镇痛、KDIGO集束化治疗、CPB期间目标高动脉压或高氧。

在我们的meta分析中，GDP与CSA-AKI发病率的降低显著相关。GDP是最近的一项干预措施[27]，源于危重患者护理中使用的目标导向疗法[28]。它基于CPB期间直接监测氧输送(DO2)，从而允许灌注师将DO2的临界阈值(通常为280 ml/min/m2)作为目标。在实践中，DO2目标可以通过增加泵流量或输入RBC来实现。在我们meta分析[29]中包含的一项试验中，DO2仅通过泵流量调节实现。此外，在另一项试验[30]中，两组之间的红细胞输血率没有差异，这表明优化DO2主要是通过调节泵流量来实现的。最近一项关于GDP的meta分析，包括随机对照试验和一项观察性研究，也发现了预防CSA-AKI的有益作用，尤其是对AKI 1期，而不是2期或3期[31]。在关注随机对照试验时，我们的结果以中等质量的证据支持这一点，因为只进行了两项随机对照试验。

在我们的meta分析中，RIPc是评估最多的干预措施，有30多项试验，与CSA-AKI发病率降低有关。RIPc是一种简单、非侵入性和廉价的策略。在过去的20年里，发表了几项评估心脏手术中RIPc的试验和meta分析，结果不一致。2015年，两项大型多中心随机对照试验(ERRICCA[32]和RIPHeart[33])未能显示RIPc在降低CSA-AKI发生率方面的临床益处。有几种假设可以解释这种差异。首先，它们可能与小研究效应有关，在meta分析中，小样本试验比大样本试验显示出更大的治疗效果的趋势[34]，反映了传播偏倚。在我们的meta分析中，我们发现漏斗图中存在明显的不对称性，因此表明小研究效应。我们使用随机效应模型，这种模型给予小型研究更多的权重，可能会高估治疗效果。在使用固定效应模型的事后敏感性分析中，我们发现了一致的结果，RIPc有显著的结果，但我们仍然不能排除小研究效应对我们结果的可能影响。另一个可能导致差异的原因可能是两项大型随机对照试验中纳入的人群，ERICCA 试验中有高风险患者，而RIPHeart试验中有低风险患者。在我们的meta分析中，我们纳入了所有接受心脏手术的患者，没有风险限制。第三，两项试验的全身麻醉均以异丙酚为主;然而，一些数据表明，异丙酚可能抑制RIPc的心脏保护作用[35]，并降低RIPc对CSA-AKI的影响。最后，不同的RIPc模式可以解释这种差异。在ERICCA 和RIPHeart试验中，RIPc均应用于手臂，而一项临床研究显示，RIPc应用于腿部比应用于手臂对内皮缺血再灌注损伤的益处更大[36]。之前两项评估RIPc的meta分析[37,38]显示的结果与我们的发现一致。然而，这两项研究都没有评估证据的质量。由于证据不足，目前的实践指南不推荐RIPc[39]。在我们的meta分析中，我们发现RIPc减少CSA-AKI发生的益处，并有中等水平的证据与小研究效应相关，强调需要进一步的随机对照试验来证实这一益处。

CPB过程中的层流通过内皮损伤影响微循环灌注[40,41]，从而改变肾脏灌注。在这种情况下，CPB中的搏动血流似乎比层流更生理，生理学研究发现它可以改善微循环参数[42]和氧气提取，降低全身血管阻力[43]。CPB期间的搏动血流可通过两种方式进行:直接通过CPB机的血泵或与IABP一起使用。CPB提供的搏动血流，主要用于低风险患者时，对CSA-AKI没有明显的益处，但在高风险患者中使用IABP可显著降低CSA-AKI的发生率。IABP是一种具有潜在风险的心脏辅助装置[44]，因此不适用于所有患者。在过去十年中，两项评估CPB期间搏动流量的meta分析[45,46]显示了预防CSA-AKI的潜在有益作用。然而，他们没有只关注随机对照试验，没有在PROSPERO上注册，也没有评估偏倚风险。在我们的meta分析中，我们发现搏动血流可以降低CSA-AKI，但与试验的高异质性和偏倚风险相关的证据质量非常低。这一极低质量的证据表明需要对该干预措施进行进一步的随机对照试验。

其他干预措施对降低CSA-AKI发生率没有显著影响。一些干预措施显示非常低或低水平的证据，如使用硬膜外镇痛或KDIGO集束化治疗;因此，需要更多的试验来评估它们在降低CSA-AKI发生率方面的有效性。相比之下，我们的meta分析首次显示了限制性输血策略和严格血糖控制对预防CSA-AKI缺乏效果的高质量证据。与我们的研究结果一致，最近的2项meta分析显示，限制性输血策略在心脏手术中没有益处[47,48]。鉴于这些发现，评估这些干预措施的进一步试验是不必要的。

没有任何干预与心脏手术后RRT需求的减少相关，这可能是由于需要RRT的患者比例低以及在一些试验中缺乏这一结果的报道。

我们的结果强调了对CSA-AKI研究具有重要意义的几个问题。首先，大量试验的结果没有报告CSA-AKI，因此被排除在外。因此，我们基于次要结局的结果可能是不详尽的，因为一些试验可能评估了我们的一些次要结局而没有将CSA-AKI纳入其结局。未将AKI纳入结局的心脏手术随机对照试验的数量仍然很高，有40%的试验因此被排除在外。虽然AKI仍然是心脏手术后最常见的并发症之一[49]，对心脏手术后的短期和长期生存有很大影响[50]，但在许多成人心脏手术试验中没有纳入核心结局[51]。由于AKI是在心脏手术后系统评估的，因此在未来的试验中纳入AKI的结局似乎既重要又简单。其次，尽管我们的选择仅限于最近的一段时间，但AKI的定义在包括最近的试验在内的试验中仍然存在差异。AKI的第一个共识定义于2004年提出(RIFLE)，并于2007年(AKIN)和2012年(KDIGO)进行了更新。然而，我们纳入了2004年之后发表的但在此日期之前计划的试验。在最近的试验中，AKI共识定义的比例增加了，这是令人鼓舞的，但仍然不够。在过去5年中发表的试验中，只有65%报告了AKI的共识定义。因此，我们强调在试验中使用AKI共识定义的重要性[52]。

综合来看，考虑到心脏手术多模式保护策略的应用越来越广泛，我们的meta分析可能有助于实施以循证为基础的集束化治疗，包括至少有中等水平的证据支持的降低AKI风险的干预措施，如GDP和RIPc。

相反，在有高质量证据支持的对预防CSA-AKI缺乏效果的干预措施如严格的血糖控制和输血策略，不应纳入未来预防CSA-AKI的集束化治疗中。

**结论**

在我们的meta分析中，我们确定了3种可以降低CSA-AKI发生率的非药物干预措施:GDP和RIPc(证据质量中等)和CPB期间的搏动血流(证据质量非常低)。我们还确定了两种干预措施(限制性输血策略和严格血糖控制)在降低CSA-AKI发生率方面没有益处且证据质量高。然而，尽管CSA-AKI是心脏手术后最常见的并发症之一，但许多心脏手术试验并未将其考虑在内。此外，当试验纳入CSA-AKI结局时，尽管近年来对AKI的定义和验证有了一定的共识，但不同试验对AKI的定义是仍存在较大异质性。