

论著·临床研究

婴儿先天性心脏病体外循环术后肾损伤分析

提运幸¹ 潘征夏² 吴春² 王刚² 李洪波² 李勇刚² 安永² 代江涛²

(1. 儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室, 重庆 400014;

2. 重庆医科大学附属儿童医院心胸外科, 重庆 400014)

[摘要] 目的 探讨婴儿先天性心脏病(简称先心病)体外循环(CPB)术后肾损伤情况。方法 选取我院2009年10月至2010年7月期间CPB下行先心病手术的婴儿40例,分别于转流前、手术结束时、术后2 h、术后6 h、术后24 h用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(CysC)和尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)浓度。常规生化方法检测术前及术后血清肌酐(Cr)及尿素氮(BUN)浓度。结果 术前与术后血清Cr及BUN均在正常范围内;血清TNF- α 、IL-6和尿NAG浓度在CPB后均有显著性升高($P < 0.05$)。相关性分析提示血清TNF- α 分别与尿NAG、血清CysC呈正相关(r 分别为0.195, 0.190, 均 $P < 0.05$),血清IL-6与尿NAG亦呈正相关($r = 0.278, P < 0.01$);血清CysC和尿NAG检测出肾损伤的阳性率显著高于血清Cr或BUN(均 $P < 0.01$)。结论 CPB能引起婴儿急性肾损伤,可能与血清中TNF- α 和IL-6的浓度增高相关。血清CysC和尿NAG可作为反映肾功能变化较敏感的指标。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(5):385-387]

[关键词] 肾损伤; 体外循环; 婴儿

[中图分类号] R654.2; R654.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)05-0385-03

Kidney injury after cardiopulmonary bypass in infants with congenital heart disease

TI Yun-Xing, PAN Zheng-Xia, WU Chun, WANG Gang, LI Hong-Bo, LI Yong-Gang, AN Yong, DAI Jiang-Tao. Key Laboratory of Developmental Diseases in Childhood (Chongqing Medical University), Ministry of Education, Chongqing 400014, China (Pan Z-X, Email: Panzhengxia@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study kidney injury in infants with congenital heart disease (CHD) who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Forty CHD infants undergoing cardiac surgery with CPB from October 2009 to July 2010 were enrolled. The concentrations of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), cystatin C (CysC) and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) were detected using ELISA before bypass, at the end of surgery, and 2 hrs, 6 hrs and 24 hrs after surgery. Serum concentrations of creatinine (Cr) and urea nitrogen (BUN) were measured with conventional biochemistry technique before and after surgery. **Results** The concentrations of serum Cr and BUN were normal before and after surgery. After CPB, the concentrations of serum TNF- α and IL-6 and urinary NAG increased significantly ($P < 0.05$). Serum TNF- α was positively correlated with urinary NAG and serum CysC ($r = 0.195, 0.190$, respectively; both $P < 0.05$). Serum IL-6 was positively correlated with urinary NAG ($r = 0.278, P < 0.01$). The positive rate in kidney injury was detected by serum CysC and urinary NAG were significantly higher than by serum Cr or BUN (both $P < 0.01$). **Conclusions** CPB can cause acute kidney injury in infants, which may be correlated with the increase in the concentrations of serum TNF- α and IL-6. Serum CysC and urinary NAG may be used as sensitive markers for reflecting the changes of renal function. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(5):385-387]

Key words: Kidney injury; Cardiopulmonary bypass; Infant

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是进行小儿先天性心脏病(简称先心病)心内直视手术的必备条件之一。然而,CPB术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)/急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)的发生仍常见^[1]。然而目前有关CPB术后

肾损伤的研究多集中在成人及大龄儿童,对小年龄的儿童研究报道少见。本研究选择婴儿先心病40例,探讨CPB对婴儿肾脏有无损伤,以便为临床上肾脏保护提供参考依据。

[收稿日期]2010-09-12;[修回日期]2010-11-23

[作者简介]提运幸,男,硕士研究生。

[通信作者]潘征夏,主任医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 10 月至 2010 年 7 月期间我院心胸外科先心病婴儿 40 例,本研究获得医院医学伦理委员会批准及患儿家长书面知情同意。其中男 21 例,女 19 例;年龄 2~12(6.5±3.2)月;体重 3.3~9.8(5.9±1.5) kg。包括室间隔缺损 20 例,房间隔缺损 3 例,室间隔缺损并房间隔缺损 9 例、并动脉导管未闭 2 例、并肺动脉狭窄 2 例,房间隔缺损并动脉导管未闭 1 例,法洛四联症 2 例,法洛四联征并房间隔缺损 1 例。其中有轻度肺动脉高压 4 例,中度 7 例,中-重度 4 例,重度 3 例。所有患儿术前肾功能指标[血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)]均在正常范围内,并且术前均无使用对肾脏有损害的药物。

1.2 麻醉及 CPB 方法

所有患儿均行静脉复合麻醉,麻醉诱导及维持药物相同。CPB 设备包括 Stockert-Ⅲ 人工心肺机,Medtronic 3301 膜式氧合器,Dideco 901 膜式氧合器,宁波菲拉尔体外循环管道及动脉微栓过滤器,东莞科威婴儿心肌保护装置和 Dideco 婴儿型血液浓缩器。常规建立 CPB 后主动脉根部灌注高钾冷晶体心肌保护液(10~15 ml/kg)。待心脏停跳后行心内畸形矫治。转流中应用 α-稳态方法进行血气管理和电解质平衡管理。所有患儿均在浅低温至中低温下完成手术。CPB 时间 34~154(73±27) min,主动脉阻断时间 16~106(38±19) min。

1.3 标本收集和指标测定

分别于转流前、手术结束时、术后 2 h、术后 6 h、

术后 24 h 收集尿液和动脉血各 2~3 mL,以酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 TNF-α、IL-6、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)及尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)浓度(试剂盒购自重庆卓诺生物技术有限公司,R&D SYSTEMS 生产)。为排除血液稀释对指标的影响,所有测定的值按照下列公式校正:校正值=(术前血细胞比容×实测值)/采样时间点。

1.4 肾损伤判断标准

参照文献^[1-3]及儿童的正常值范围制定肾损伤判定标准:血清 Cr>97 μmol/L 或血清 BUN>8.2 mmol/L或血清 CysC>1.25 mg/L 或尿 NAG>14.37 U/L。

1.5 统计学分析

应用统计软件 SPSS 17.0 进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用方差分析及多重比较,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,炎性细胞因子与肾功能指标作相关性分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPB 前后肾功能指标变化

术前与术后血清 Cr 及 BUN 均在正常范围内,CPB 后均无明显变化;CPB 后各时间点的尿 NAG 均明显高于 CPB 前(*P*<0.05),而血清 CysC 升高不明显。同时血清中 TNF-α 和 IL-6 浓度均在手术结束时开始升高,术后 24 h 时基本降至 CPB 转流前水平。与 CPB 前比较,CPB 后 TNF-α 在手术结束、术后 2 h 和术后 6 h 有显著性升高(*P*<0.05);IL-6 在手术结束时和术后 6 h 显著升高(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 CPB 前后肾功能指标和 TNF-α、IL-6 浓度变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间点	例数	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	NAG(U/L)	CysC(mg/L)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)
转流前	38	21±7	3.4±1.6	6±3	640±385	41±47	48±44
手术结束时	38	—	—	12±8 ^b	808±436	124±82 ^b	122±123 ^a
术后 2 h	38	23±5	3.3±1.4	15±14 ^b	886±712	164±90 ^b	95±115
术后 6 h	40	—	—	12±7 ^b	740±314	82±69 ^a	132±133 ^a
术后 24 h	39	—	—	12±8 ^b	710±427	62±71	84±97
<i>F/t</i> 值		- 1.592	0.164	4.657	1.553	14.822	2.944
<i>P</i> 值		0.116	0.870	0.001	0.189	0.000	0.022

注:“—”表示未检测。与转流前比较,a:*P*<0.01;b:*P*<0.05

2.2 不同指标检测出肾损伤的总例数及阳性率比较

术后检出尿 NAG>14.37 U/L 的总例数明显高于血清 Cr>97 μmol/L 或 BUN>8.2 mmol/L 的总例数,尿 NAG 检测出肾损伤的阳性率明显高于血清 Cr 和 BUN(均 *P*<0.01);术后检测出血清 CysC>1.25 mg/L 的总例数也明显高于血清 Cr>97 μmol/L

或 BUN>8.2 mmol/L 的总例数,血清 CysC 检测出肾损伤的阳性率明显高于血清 Cr 和 BUN(均 *P*<0.05)。

2.3 相关性分析

血清 TNF-α 分别与尿 NAG、血清 CysC 呈正相关(*r* 分别为 0.195 和 0.190,均 *P*<0.05);血清 IL-6

与尿 NAG 亦呈正相关($r=0.278, P<0.01$)。

3 讨论

CPB 可诱发机体病理生理方面的多种改变导致机体重要器官(心脏、脑、肾脏和肺脏等)的损伤,其中 AKI 是比较常见的并发症之一。Pedersen 等^[4]对先心病手术儿童的临床分析结果显示,CPB 下进行心脏手术的 1128 例患者中,11.5% 术后发生 ARF; Ricci 等^[5]报道非单纯室间隔缺损和房间隔缺损的新生儿中 AKI 发生率为 30%。本研究发现 CPB 后患儿尿 NAG 升高显著,而血清 CysC 升高不明显,提示 CPB 后存在肾小管损伤。

目前临床上仍用血清 Cr 和 BUN 作为肾脏损伤的指标,但是用血清 Cr 评价肾脏损伤有明显不足:肾小球滤过率有很大的储备能力,只有当肾小球滤过率或肾功能下降到正常的 50% 以下时血清 Cr 值才会增高;血清 Cr 可能需要数天时间才能达到稳定状态;而且还可受到一些非肾脏因素如年龄、性别、种族、血容量、肌肉代谢、药物和营养状况的影响^[6],因此血清 Cr 不能及时反映肾脏损伤早期变化。CysC 是一种低分子量的非糖化碱性蛋白,分子量 11360,其合成不受肌肉量和应激反应等因素影响^[7];产生恒定,肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官,血浆中 CysC 含量稳定,不受炎症、发热、肌肉量、性别等因素的影响^[8]。NAG 是一种高分子量的溶酶体水解酶,肾近曲小管上皮细胞含量尤其丰富。刘建华等^[9]已将尿 NAG 作为反映 CPB 患儿术后肾小管功能损害的指标;陈涛等^[7]的研究提示尿 NAG/Cr 和血 CysC 可分别作为肾小管和肾小球功能受损早期诊断的灵敏而特异的指标。本研究中所有患儿术前与术后血清 Cr 和 BUN 均在正常范围内,而检测出血清 CysC 和尿 NAG 异常的总例数高于血清 Cr 和 BUN 异常的总例数,阳性率比较差异均有统计学意义。

CPB 导致肾损伤的机制是复杂、多因素的。近年来大量研究结果证实 CPB 术后肾脏损伤与 CPB 诱发的全身炎症反应有关。CPB 诱发复杂的炎症反应,包括补体活化,细胞因子释放,白细胞活化与黏附分子表达,并产生氧自由基、花生四烯酸代谢物、血小板活化因子、一氧化氮和内皮素^[10]。CPB 期间产生的这些炎症介质在诱导器官损伤中起到关键的作用^[11]。目前研究较多的炎症细胞因子有 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 等。本研究发现,与 CPB 术前比较,术后 TNF- α 在手术结束、术后 2 h 和

术后 6 h 有显著性升高,IL-6 在手术结束和术后 6 h 显著升高;而且血清中 TNF- α 及 IL-6 浓度的变化与尿 NAG 和血清 CysC 的变化均呈正相关,提示 CPB 对婴儿肾损伤与血清 TNF- α 和 IL-6 的浓度增高有相关性。炎症因子引起肾损伤可能机制:TNF- α 具有直接损伤血管内皮细胞作用,导致血管内皮大片脱落、形态改变^[12];IL-6 和 IL-8 损害肾近段小管细胞,导致肾功能不全^[13]。

综上所述,CPB 能引起婴儿肾小管损伤。血清 CysC 和尿 NAG 可作为反映先心病婴儿肾功能变化较敏感的指标。CPB 引起婴儿 AKI 的机制可能与炎症因子的变化密切相关,更详细的作用机制尚需今后进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children [J]. Clin Chem, 1999, 45(10): 1856-1858.
- [2] Shin HS, Jung YS, Rim H. Reference values for serum cystatin C by nephelometric immunoassay in healthy young Korean men [J]. Korean J Nephrol, 2010, 29:17-22.
- [3] Nishida M, Kawakatsu H, Komatsu H, Ishiwari K, Tamai M, Tsunamoto K, et al. Values for urinary beta 2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in normal healthy infants [J]. Acta Paediatr Jpn, 1998, 40(5): 424-426.
- [4] Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, et al. Risk factors for congenital heart failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(10): 1344-1349.
- [5] Ricci Z, Stazi GV, Di Chiara L, Morelli S, Vitale V, Giorni C, et al. Fenoldopam in newborn patients undergoing cardiopulmonary bypass: controlled clinical trial [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(6): 1049-1053.
- [6] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. Kidney Int, 2006, 70(1):199-203.
- [7] 陈涛,潘铁成,李军,郑智,汪源,朱冰.尿 NAG 活性及血 CysC 在小儿心脏术后的变化及其临床意义 [J]. 江西医学院学报, 2008, 48(2):47-49.
- [8] 熊建辉,吴凯,高龙.辨析 CysC、RBP、MA、NAG、 β_2 -MG 对 2 型糖尿病肾脏早期损害的诊断价值 [J]. 实验与检验医学, 2010, 28(3):243-248.
- [9] 刘建华,谢才姣,李李.盐酸氨溴索对体外循环患儿术后肾功能的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(08):656-658.
- [10] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies [J]. Chest, 1997, 112(3): 676-692.
- [11] Wan S, Yim AP. Multi-organ protection during open heart surgery [J]. Chin Med J (Engl), 2001, 114(1):3-8.
- [12] 路东明,汪祚,韩开宝.川芎嗪对体外循环中炎症因子 IL-8、TNF- α 的影响 [J]. 山东医药, 2007, 47(19):108-109.
- [13] Dittrich S, Aktuerk D, Seitz S, Mehwald P, Schulte-Mönting J, Schlensak C, et al. Effects of ultrafiltration and peritoneal dialysis on proinflammatory cytokines during cardiopulmonary bypass surgery in newborns and infants [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25(6): 935-940.

(本文编辑:王庆红)