

急性冠脉综合征相关急性肾损伤 临床研究进展

王润泽^{1,2,3}, 李素华^{1,2,3*}

¹新疆医科大学第一附属医院肾脏疾病中心, 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区肾脏病研究所, 新疆 乌鲁木齐

³新疆肾脏替代治疗临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月19日

摘要

急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)为各种原因所致的短期内肾功能迅速减退, 主要表现为肾小球滤过率(GFR)下降, 伴有如尿素、肌酐等氮质产物在体内蓄积, 水、电解质及酸碱平衡紊乱的临床综合征。同时也是心血管疾病干预治疗后出现的主要不良事件之一。急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)作为冠心病主要分类之一, 也是急诊急危重症之一, 本综述在急性冠脉综合征患者治疗后急性肾损伤的发病机制、危险因素等方面加以论述, 以为急性冠脉综合征患者预防AKI提供指导。

关键词

急性冠脉综合征, 急性肾损伤, 危险因素

Advances in Clinical Research on Acute Kidney Injury Associated with Acute Coronary Syndromes

Runze Wang^{1,2,3}, Suhua Li^{1,2,3*}

¹State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Renal Disease Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Institute of Nephrology of Xinjiang, Urumqi Xinjiang

³Xinjiang Renal Replacement Therapy Clinical Medical Research Center, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 19th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome in which kidney function declines rapidly in the short term due to a variety of causes, manifesting mainly as a decrease in glomerular filtration rate (GFR), accompanied by accumulation of nitrogen products such as urea and creatinine in the body, and disturbances in water, electrolytes and acid-base balance. It is also one of the most common adverse events following cardiovascular interventions. As one of the main categories of coronary artery disease and one of the acute and critical emergency conditions, this review discusses the pathogenesis and risk factors of post-treatment acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome to provide guidance for the prevention of AKI in patients with acute coronary syndrome.

Keywords

Acute Coronary Syndrome, Acute Kidney Injury, Risk Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. ACS 相关 AKI

1.1. 发病机制

急性冠状动脉综合征(ACS)患者发生 AKI 具有复杂的发病机制(见图 1)。首先, AKI 关键机制包括心脏输出量下降和静脉充血导致肾小球滤过率(GFR)降低。其次, ACS 患者特殊病理生理状态引起多种神经-激素系统的激活,引起内源性血管舒、缩因子的不平衡,进一步影响对肾脏灌注和功能。最后, ACS 患者诊治过程中采取的治疗手段也可能促进 AKI 的发生。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为 ACS 患者再灌注治疗的重要方式,在行 PCI 过程中所使用的造影剂也通过直接与间接方式参与 AKI 的发生发展;除造影剂效应外,在 PCI 过程中出现心源性休克和全身灌注减少的情况下使用的主动脉内球囊泵(IABP),在使用 IABP 过程中引起动脉粥样硬化栓塞,或泵定位不良时阻断肾血流,从而损害肾脏灌注,对肾脏造成额外的危险。另外如行经股动脉导管造影术,来自主动脉的动脉粥样硬化碎片的栓塞、药物使用和出血等同样可能促进 AKI 的发生。免疫反应和炎症激活的爆发在 AKI 中也经常被提及。严重的炎症反应可增加氧化应激和交感神经激活,已被证明能促进 STEMI 患者发生 AKI。最后,代谢性因素如酸中毒和急性高血糖血症,均可能与 AKI 的发展有关[1] [2] [3] [4]。

1.2. AKI 定义

目前,被学界广泛认可的 AKI 定义为 2012 年改善全球肾脏疾病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)推出的 AKI 的临床实践指南,为临床认知与治疗 AKI 提供了循证医学的证据,并将 AKI 定义为: 1) 48 h 内血清肌酐(SCr)上升 ≥ 0.3 mg/mL (≥ 26.5 μ mol/L); 2) 过去 7 d 内 SCr 上高超过基线的 1.5 倍; 3) 6 h 内尿量 ≤ 0.5 mL/(kg·h) [5]。同时,以患者血肌酐值升高或尿量减少的严重程度分为 3 期(见表 1)。



Figure 1. Proposed mechanisms of ACS-AKI
图 1. ACS-AKI 机制示意图

Table 1. Staging criteria of AKI
表 1. AKI 分期标准

AKI 分期	血清肌酐(Scr)	尿量
1	升高超过基线 1.5~1.9 倍, 或升高 ≥ 0.3 mg/ml (≥ 26.5 μ mol/ml)	6~12 h 内 < 0.5 ml/(kg·h)
2	升高超过基线 2.0~2.9 倍	超过 12 h < 0.5 ml/(kg·h)
3	升高超过基线 3 倍, 或升高 24.0 mg/ml (≥ 353.6 μ mol/ml), 或开始肾脏替代治疗	超过 24 h < 0.3 ml/(kg·h), 或超过 12 h 无尿

1.3. 研究进展

在既往的研究中, 由于不同研究中用于诊断 AKI 的标准、临床设置和调查人群异质性大[1], ACS 患者术后 AKI 患病率从 5%到 55%不等。在 2012 年 AKI 定义更新后的多项研究中 ACS 患者 AKI 的发生率约为 7.1%至 26.0% [6] [7] [8] [9]。同时, AKI 的发生又与患者较高的短期和长期不良事件发生率和死亡率相关, 在 Giancarlo Marenzi 等人[10]的一项回顾性研究中, STEMI 伴有心源性休克的患者中, 与未发生 AKI 的患者相比, 发生 AKI 的患者的 30 天死亡率显著增加(50% VS 2.2%), 并且在需要肾脏替代治疗(RRT)的患者中 30 天死亡率高达 62%。

目前对于 AKI 的治疗尚无特殊有效手段, 主要以预防为主。预防 PCI 术后发生 AKI 的重要措施是治疗前后静脉注射生理盐水的水化治疗[9]。Brar S.S. [11]等人进行了不同水化策略试验(POSEIDON)证明了通过左室舒张末期压力指导水化治疗的水化组较对照组患者(1.5 ml/kg·h)发生对比诱导的急性肾脏损伤显著减少(OR: 0.41, 95% CI 0.22~0.79)。另一项 Meta 分析同样显示, 个体化定制的水化策略较固定速率水化为经皮冠状动脉干预后的 AKI 预防更具优势, 并且在几种量身定制患者的水化策略中, 尿流量指导水化在有效性和安全性兼顾是最佳的[12]。另外, 除盐水水化外, 如 N-乙酰半胱氨酸(NAC), 碳酸氢盐等药物使用同样可降低 AKI 发生的概率, 但一些研究则提出相反意见。Xu 等[13]人对 61 个研究进行 Meta 分析发现在进行冠状动脉造影的患者中, NAC 水化与 AKI 的风险之间显著负相关, 但其并不降低死亡率或 CRRT 率。另一个可明确降低对比剂诱导的急性肾损伤(CI-AKI)的是在对比剂(contrast media, CM)暴露

前后立即服用强效他汀类药物。一项瑞舒伐他汀对对比诱导的 ACS 患者 AKI 和心肌损害的保护作用的研究(PRATO-ACS 研究)发现, 与未应用他汀类药物的患者相比, 围手术期使用瑞舒伐他汀 40 mg/d 负荷剂量后继续 20 mg/d 维持治疗, 可明显降低 AKI 发生风险(6.7%比 15.1%, $P = 0.003$) [14]。

基于以上, 在临床实践中, 识别 AKI 的高危患者来提前给予保护性措施在减少患者并发症, 对改善患者预后尤为重要。目前, 部分研究针对早期肾脏损害可检测到的各种生物标志物, 经验证的生物标志物可以预测 AKI 的发展或进展。Ivan Göcze [15]、Melanie Meersch [16]等人验证了金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (IGFBP-7)等生物标志物对预测急性失代偿性心衰患者发生 AKI 有效。Kashani [17]等评估了超过 300 个尿液中 AKI 相关的生物标志物, 发现最准确的是尿液(TIMP-1)* (IGFBP7), 其是心脏手术后发生 AKI 的重要标志物。2020 年急性疾病质量倡议(ADQI)共识声明中建议进一步验证的生物标志物, 包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、(TIMP2)*(IGFBP7)等用于识别 AKI 的患者高危患者, 并加以干预, 可以改善肾脏结局的方法[18]。以上这些“预警分子”多数仍在研究证实阶段并因检测技术复杂, 花费高, 临床普及度低等特点未在临床中广泛应用, 故短期内 Scr 迅速升高依然是目前诊断 AKI 的金标准。

除以上生物标志物外, 一些研究人员将聚焦于综合各 AKI 的危险因素, 通过不同统计方法构建风险预测模型来识别 AKI 的高危人群。目前较为接受的是 2004 年由 Mehran 等人[19]建立并提出的 Mehran 评分, 其研究组纳入了 8357 例来自介入心脏病学数据库的患者, 最终得出纳入了 8 个变量(低血压、IABP、心衰、慢性肾脏病、糖尿病、75 岁、贫血、对比剂剂量(每百 ml))的风险预测模型(c 统计量 0.67)。随后的研究通过不同统计方式进行 AKI 预测模型的构建, 如 Fan P.C. [4]等于 2018 年开发提出的 ADVANCIS 评分(年龄, 糖尿病, 呼吸器使用, AKI 病史, 介入治疗血管数量, CKD, IABP 使用, 心源性休克)用于评估 PCI 术后 AKI 发生与不良结局的影响, AUC 为 0.8621 (95% CI: 0.8513~0.8730); Ma 等研究人员[20]通过列线图方式将年龄、左心室射血分数、糖尿病、纤维蛋白原与白蛋白比值、高敏感 C 反应蛋白和淋巴细胞计数等影响因素作为行 PCI 干预的 NSTEMI 患者 AKI 的预测模型, 得到验证队列中 c 统计量为 0.767 (95% CI: 0.711~0.824)。但这些研究受患者来源单一, 未得到多中心、大样本验证、AKI 定义模糊、资料收集局限等因素限制而未得到推广使用。

2. 急性肾损伤相关危险因素

2.1. 年龄与基础肾功能

肾功能会随着年龄的增长而逐渐下降, 这种情况即使在健康个体中也是如此。在正常人群中, 高龄者本身存在生理性肾小球硬化。既往国内外研究结果显示, 随着年龄增长 eGFR 下降速度约为每年 0.4~2.6 ml/(min·1.73m²)。在我国, 一项纳入了 33824 名受试对象的大样本研究结果显示, 随年龄增加, eGFR 平均每年下降 0.83 ml/(min·1.73m²), 同时当老年人年龄超过 70 岁后, 其 eGFR 下降速度会进一步加快[21]。老年患者肾脏代偿能力差, 在各种诱因下更容易发生 AKI。有研究证明, 既往关于 PCI 术后 AKI 的研究、指南均将年龄作为 AKI 发生的独立危险因素, 且年龄越大 AKI 发生率越高[22] [23]。此外, 在对 985,737 名接受 PCI 患者的数据分析中证实, 严重慢性肾脏病(eGFR < 30 ml/min·1.73m²)是 AKI 最强的独立风险因素(OR: 3.59; 95% CI: 3.47~3.71) [8]。

2.2. 围术期血压水平

血压(blood pressure, BP)是肾脏血流灌注的重要决定性因素。当肾动脉平均动脉血压在一定范围(80~160 mmHg)内变动时, 肾血流量基本保持恒定, 血流动力学异常可引起肾脏组织灌注不良。ACS 患者 PCI 术后可因各种因素导致血压异常。PCI 术后血压升高可由多种因素导致, 其机制包括交感神经兴

奋性增高、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活、炎症反应、氧化应激增强、内皮功能障碍及血管重塑等。同时, ACS 患者围术期异常心理状态, 如情绪焦虑、术后疼痛等可进一步加重交感神经兴奋与 RAAS 系统激活, 收缩血管, 引起短期术后血压升高。而 PCI 术后低血压则常见于合并 AMI、高龄或虚弱患者。PCI 术后持续性低血压多见于大面积 AMI 患者, 多与左主干闭塞、多支病变变(multivessel disease, MVD)所致心脏泵功能衰竭相关。而 PCI 术后一过性低血压则常与右冠状动脉和回旋支等血管急性闭塞再通相关, 其机制涉及心脏抑制-血管减压反射(Bezold-Jarischreflex, B-J 反射)、恶心呕吐导致迷走神经反射亢进等。B-J 反射与交感神经过度兴奋、化学感受性迷走神经 C 类纤维激活以及局部心肌缺血性刺激等所致的迷走神经反射有关[24]。当患者血压低于肾脏自身调节致使即可导致 GFR 降低, 但短期内并无明显的肾实质损伤。如肾灌注得以在短期内纠正, 则血流动力学损害能够逆转, 肾功能也可快速恢复。但若低灌注状态持续存在, 则可进展为肾小管上皮细胞损伤, 继而发展为急性肾小管坏死(ATN)。

另外, 术前高血压长期以来一直被认为是围手术期结局的重要预测因素。长期高血压可以直接损伤血管内皮细胞, 肾小动脉形成玻璃样变性, 降低肾脏对肾毒性药物的耐受性, 更容易引起肾功能损害[25][26]。有研究显示, 在急性心肌梗死患者中, 既往共患高血压患者 PCI 术后 AKI 发生率较血压正常患者风险可升高 2.51 倍[6]。

2.3. 围术期血糖水平

糖尿病是 AKI 的公认危险因素, 多项研究已证实糖尿病为肾损伤独立危险因素[27]。心脏手术患者手术期间, 由于应激诱导的高血糖或治疗过程中大量使用含葡萄糖的心脏停搏液, 使葡萄糖稳态经常受到干扰。围术期血糖水平剧烈波动可加强血小板的活化, 促进血小板聚集形成微血栓、释放如血栓素 A₂、5-羟色胺等血管活性物质, 收缩血管、加重肾脏缺血缺氧; 另外, 血糖水平的波动还可通过激活神经内分泌系统, 使交感神经兴奋, 促进皮质醇、儿茶酚胺等释放, 加重肾脏髓质缺血[28]。已有研究证明围术期血糖波动相较于血糖平均葡萄糖浓度本身是导致心脏术后 AKI 的风险更高, 并且是导致 AKI 独立危险因素之一[29]。

2.4. 血脂异常

血脂异常是 ACS 的重要病因, 高密度脂蛋白(HDL)通过胆固醇的逆向转运减少血管壁脂质的沉积, 降低动脉硬化的发生, 故低 HDL 水平与 ACS 发病密切相关。已有多项研究证实低 HDL 水平为心脏手术后 AKI 的独立危险因素[27][30]。血脂异常可能参与 AKI 的机制如下: 1) HDL 通过相关的抗氧化酶和作为前氧化脂质的受体, 能降低炎症细胞因子水平并减少氧化应激反应。高 HDL 水平还与降低内皮粘附分子表达、增加内皮氮氧化物生成和降低内皮损伤相关, 以上过程中均在 AKI 发病机制中起着关键作用; 2) 甘油三酯(TG)在脂肪酶的作用下产生游离脂肪酸(FFA), 血中 FFA 聚集可导致脏器功能不全, 沉积在肾小管的甘油三酯和胰酶相互作用可导致肾小管的直接损伤; TG 还可改变脂蛋白构成, 脂蛋白沉积于肾小球系膜区与基底膜, 导致其发生硬化、损伤; 3) 血胆固醇可以造成肾小球脂质沉积, 肾血管发生类似于动脉粥样硬化时的血管变化, 单核细胞浸润、系膜细胞增殖、细胞外基质增加, 加重肾间质纤维化进展, 从而更容易发生 AKI [31]。

2.5. 尿酸

尿酸(Uric acid, UA)是嘌呤代谢的最终产物, 约 70%尿酸由肾脏排泄。肾小球的大约 90%~95%尿酸主要通过近端小管被重吸收, 而肾小管分泌的尿酸很少。因此, 血清尿酸(SUA)浓度取决于肾小球滤过和肾小管再吸收功能。

在过去研究中, 已经有临床和实验证据证实了血清尿酸水平升高与高血压、代谢性疾病、慢性肾脏病及心血管事件的关联。在许贤莲等人在 18 个队列的 meta 分析中评估血清尿酸水平与 AKI 发病的相关性, 证明了尿酸水平升高增加了患者 AKI 的风险[32]。

同时, 尿酸作为心血管疾病的独立危险因素, 高尿酸症患者的心血管疾病发病率高于正常人群。在 ACS 患者中高尿酸水平同样是 AKI 的危险因素之一。Puti, E 等学者发现与正常血清尿酸水平相比, 高尿酸患者(男性大于 7.0 mg/dl、女性 > 5.7 mg/dl)发展 AKI 的风险为 9.5 倍[33]。尿酸本身可通过多种机制导致 AKI, 包括直接损伤肾小管及继发于血管收缩, 氧化应激, 炎症造成间接损伤。在动物和人模型中发现尿酸可抑制内皮细胞的增殖和迁移并导致内皮细胞的功能障碍和凋亡。动物实验研究表明, 尿酸可能通过抑制肾一氧化氮合酶减少内皮细胞中一氧化氮的产物和通过激活 RAAS 系统引起肾血管收缩。因此, SUA 可能参与 AKI 的进展, 使高尿酸症患者的 AKI 发病率增加[32]。

2.6. 血同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 在甲硫氨酸代谢转化为半胱氨酸期间作为转甲基化产物形成。人血浆中总 Hcy (tHcy)的正常浓度为 5~16 $\mu\text{mol/L}$ 。当血浆 tHcy 浓度升高(tHcy > 15 $\mu\text{mol/L}$)被称为高同型半胱氨酸血症(Hhcy)。常由遗传酶缺乏或营养缺陷干扰甲硫氨酸的适当代谢所致。Hhcy 处于一下三种范围: 16~30 $\mu\text{mol/L}$ 、31~100 $\mu\text{mol/L}$ 、>100 $\mu\text{mol/L}$ 分别被认为轻度、中度、重度升高。Hhcy 是动脉粥样硬化血栓形成的危险因素, 主要与内皮功能障碍, 一氧化氮生物利用度降低, 自由基和氧化应激的产生有关, 同时, Hhcy 可加重缺血再灌注诱导的 AKI 以及随后以过度细胞外基质沉积为特征的肾纤维化病变的发展[34]。在 Lucia Barbieri 等的一项由 876 名患者组成的队列研究中发现, 接受冠状动脉造影或 PCI 的患者中升高的 Hcy 水平与对比诱导的肾病风险有显著关联[35]。

2.7. 术前尿蛋白水平

有蛋白尿的患者常提示既往存在慢性肾脏疾病(CKD)情况。人们认为蛋白尿的形成代表内皮功能障碍或可能伤害肾脏本身, 提示患者的肾脏内皮细胞或是肾脏自身结构如肾小球滤过膜、肾小管间质等可能已经被损伤。在此基础上, 围手术期的打击使机体在更容易发生 AKI。同时如果存在大量蛋白尿, 可引起有效血容量不足、高凝状态、脂代谢紊乱等病理状态, 在各种不利打击下少量蛋白尿患者则更容易发生 AKI [36]。根据 Coca 等[37]进行的一项由 1159 例心脏手术患者组成的队列研究中发现, 心脏手术前尿蛋白水平是术后 AKI 的独立危险因素, 同时, 术前尿蛋白程度越重, 患者住院病死率越高, 住 ICU 时间和住院时间也延长。

另外, 有证据表明蛋白尿对小管有毒性, 可能导致与慢性肾病蛋白尿的原因无关的肾小管间质损伤和肾脏疾病的进展, 当通过受体介导的内吞作用被肾小管细胞摄取时, 过滤的白蛋白可以触发一系列促炎分子的表达, 例如单核细胞趋化蛋白-1, 调节激活正常 T 细胞表达和分泌, 以及内皮素-1 等。由于上述因素, 白蛋白尿患者可能具有一定程度的功能性肾储备改变, 并且在心脏手术期间更容易发生缺血性损伤[38]。

2.8. 造影剂相关肾损伤

随着碘对比剂在医疗应用的普及, 历史上将在血管内给予碘对比剂后出现肾功能的下降称之为对比诱导的肾病(contrast-induced nephropathy, CIN), 其被定义为在接触对比材料后 2 至 5 天内血肌酐水平至少增加 0.5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/L}$)或较基线水平增加 25% [22]。2012 年 KDIGO 工作组提出并更新为对比诱导的急性肾脏损伤概念(contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI), 指在暴露于对比介质后 48 h 内, 血肌

酞超过基线值至少增加 0.3 mg/dl (26.5 mmol/L)或在 7 天内增加 50%。但此概念用于一些行介入手术患者时往往受到其它如血流动力学不稳定、药物使用等致使 AKI 发生因素的干扰, 目前对比相关急性肾脏损伤(Contrast-Associated Acute Kidney Injury, CA-AKI)这一概念更加广为接受。

现造影剂引起肾脏损伤的病理生理机制尚未完全阐明, 已有的研究提示了与造影剂直接和间接效应以及血流动力学扰动相关。造影剂对管状上皮细胞有直接毒性, 导致功能丧失以及细胞凋亡和坏死。间接机制与血管活性物质如内皮素, 一氧化氮和前列腺素介导的血管运动改变引起的缺血性损伤有关。外肾髓质具有相对较低的氧分压, 当与增强的代谢需求相结合时, 使髓质特别容易受到对比材料的血流动力学影响[22]。

2.9. 肾毒性药物

肾脏毒性物质在自然界大量存在, 因肾脏生理特点, 导致其很易受损伤。以下为 ACS 患者中常用、可能为 AKI 潜在病因几种药物: 利尿剂、非甾体抗炎药(NSAIDs)、各类抗生素等。

ACS 患者若再灌注治疗不及时, 心肌细胞坏死, 心脏泵功能减低, 出现心力衰竭(Heart failure, HF)。在 HF 患者中经常使用利尿剂减轻水钠潴留和心脏负荷。临床上医师更多关注患者心脏功能情况, 但对于血清 Scr 的一过性升高有所忽视, 造成 AKI 的漏诊。使用利尿剂患者肾脏灌注减少被认为是导致 AKI 的主要危险因素[39]。袢利尿剂可抑制髓质升支粗段钠的重吸收, 这可以缓解液体负荷。然而, 由于各种原因, 例如激活 RAAS 系统或交感神经系统, 循环利尿剂治疗也可能导致容量耗竭和肾脏低灌注, 进一步降低肾脏功能降低有效循环血容量, 导致肾灌注不足, 诱发 AKI。在周丽萍等[40]进行的一项纳入 16,437 名患者的多中心回顾性研究中发现使用及未使用袢利尿剂的患者的医院获得性的 AKI (HA-AKI)粗率分别为 1632 (9.9%)和 3262 (2.8%), 接触袢利尿剂与 HA-AKI 风险显著增加相关。Tobias Dreischulte 等[41]的一项包括 78,379 名患者的研究发现, 利尿剂协同增强了肾毒性药物如非甾体抗炎药和肾素-血管紧张素系统抑制剂(ACEI/ARB)的肾脏不良作用。

在 ACS 患者中, 常通过服用小剂量阿司匹林(NSAIDs)抑制环氧酶-1 (COX-1), 使血栓素 A₂ (TXA₂)合成减少, 防止冠脉血栓形成。在起治疗作用同时, COX-1 还负责将磷脂转化为各种前列腺素(PG)。在健康个体中, PG 对肾血流动力学几乎没有作用, 然而, 在长期肾血管收缩的情况下, PG 合成增加, 起保护 GFR 作用[42]。在使用 NSAIDs 后, 抑制了 PG 的产生, 主要以收缩血管等多种方式影响肾脏功能, 可能导致高危患者的缺血性 AKI, 这也解释了前文所述利尿剂协同增强了 NSAIDs 效果的结论。在停用 NSAIDs 后, AKI 通常是可逆的, 预后良好。因此避免接触非甾体抗炎药非常重要, 尤其在 AKI 的高危患者中[43]。另外, 非甾体抗炎药本身还对肾小管间质有毒性, 引起内质网应激反应造成肾小管上皮细胞凋亡或引起过敏反应造成过敏性间质性肾炎导致肾衰竭[42]。

2.10. 不同受累血管

多项涉及梗死相关血管(IRA)的研究报道, 在不同罪犯血管发生梗死后的 ACS 患者并发 AKI 的风险不同。其中, 以广泛前壁心肌梗死对 AKI 影响最大, 风险为其他部位心肌梗死的 2.5~3 倍[6] [44]。在一项纳入 21 项研究, 共 22,015 名患者的 Meta 分析中, Ye J.等[45]发现除已知的危险因素外, 左前降支(LAD)动脉梗死、左主干病变和多支血管病变(MVD)是 CA-AKI 的危险因素。这可能与这些血管病变患者心脏梗死范围更大、血流动力学常不稳定、再灌注策略的不同及对比剂使用剂量不同等相关综合因素, 导致更高 AKI 的发生率。另外, 急性右心室功能障碍可伴有急性下壁心肌梗死。已有研究显示, 急性右侧心力衰竭也可以通过增加中心静脉压力和腹内压力导致有效的肾脏灌注减少, 这均为 AKI 发生的危险因素。

2.11. 肾外器官衰竭

肾脏与肾外器官间存在交互作用, 肾外器官受损会使血管内皮损伤、炎症因子释放、有效循环血量减少和肾血管收缩, 以上均为肾脏损伤的风险因素; 而肾脏本身的损伤又会导致含氮毒素释放、中性粒细胞浸润、炎症因子、氧化应激和细胞凋亡, 加重远隔器官损伤。我国一项多中心回顾性研究验证了这一点, 提示了肾外器官衰竭是 AKI 的独立危险因素之一。出现肾外脏器功能衰竭患者 AKI 发生率为 71.8%。并且肾脏外器官衰竭数目与预后呈明显负相关, 在合并有 0~3 个肾外脏器衰竭的 AKI 患者死亡率分别 7.4%、21.5%、35.8% 和 39.0%。伴有肾外器官衰竭的 AKI 患者死亡风险是没有肾外器官衰竭患者的 4.57 倍(95% CI: 3.80~5.50, $P < 0.01$)。而合并有 3 个肾外脏器衰竭的 AKI 患者死亡风险比为 7.96 (95% CI: 5.48~11.55, $P < 0.01$) [46]。

3. 小结

我国心血管病患病率处于持续上升阶段, 随着对 AKI 认识的增多, 不难发现 ACS 患者中有着较高的 AKI 发病率(7.1%~26.0%), AKI 的发生又与患者不良事件发生及更差的远期预后显著相关。既往的研究中发现, ACS 患者可通过血流动力学改变、治疗过程中外源性因素介导损伤、神经-体液调节及炎症因子等多种复杂因素参与 AKI 的发生。

因目前对于 AKI 治疗的局限性, 识别 AKI 发生的高危人群在 ACS 患者的管理中尤为重要。通过大数据和 AI 建立风险预测模型、识别 AKI 发生的危险因素, 可以帮助确定易发生 AKI 的高危人群, 制定早期预防计划, 针对性地对高危患者进行综合性管理可能减少 AKI 的发生, 降低 ACS 人群肾脏疾病负担。

参考文献

- [1] Marenzi, G., Cosentino, N. and Bartorelli, A.L. (2015) Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Heart*, **101**, 1778-1785. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307773>
- [2] Ronco, C., et al. (2008) Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 1527-1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
- [3] Zhang, X., et al. (2023) Clinical Outcomes for Acute Kidney Injury in Acute Myocardial Infarction Patients after Intra-Aortic Balloon Pump Implantation: A Single-Center Observational Study. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **24**, Article 172. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2406172>
- [4] Fan, P.C., et al. (2018) ADVANCIS Score Predicts Acute Kidney Injury after Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Medical Sciences*, **15**, 528-535. <https://doi.org/10.7150/ijms.23064>
- [5] Kellum, J.A. and Lameire, N. (2013) Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury: A KDIGO Summary (Part 1). *Critical Care*, **17**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
- [6] Wang, C., et al. (2019) Risk Factors for Acute Kidney Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Chinese Medical Journal*, **132**, 1660-1665. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000293>
- [7] Frydman, S., et al. (2022) Relation of Gender to the Occurrence of AKI in STEMI Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 6565. <https://doi.org/10.3390/jcm11216565>
- [8] Tsai, T.T., et al. (2014) Contemporary Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions: Insights from the NCDR Cath-PCI Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **7**, 1-9.
- [9] Almendarez, M., et al. (2019) Procedural Strategies to Reduce the Incidence of Contrast-Induced Acute Kidney Injury during Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **12**, 1877-1888. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.055>
- [10] Marenzi, G., Assanelli, E., Campodonico, J., De Metrio, M., Lauri, G., Marana, I., et al. (2010) Acute Kidney Injury in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock at Admission. *Critical Care Medicine*, **38**, 438-444. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b>
- [11] Brar, S.S., et al. (2014) Haemodynamic-Guided Fluid Administration for the Prevention of Contrast-Induced Acute

- Kidney Injury: The POSEIDON Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **383**, 1814-1823. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60689-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60689-9)
- [12] Moroni, F., *et al.* (2021) Tailored versus Standard Hydration to Prevent Acute Kidney Injury after Percutaneous Coronary Intervention: Network Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e021342. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021342>
- [13] Xu, R., *et al.* (2016) Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e003968. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003968>
- [14] Leoncini, M., *et al.* (2014) Early High-Dose Rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients with Acute Coronary Syndrome). *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.105>
- [15] Göcze, I., *et al.* (2018) Biomarker-Guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury after Major Surgery. *Annals of Surgery*, **267**, 1013-1020. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002485>
- [16] Meersch, M., *et al.* (2017) Prevention of Cardiac Surgery-Associated AKI by Implementing the KDIGO Guidelines in High Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI Randomized Controlled Trial. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1551-1561. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3>
- [17] Kashani, K., *et al.* (2013) Discovery and Validation of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Human Acute Kidney Injury. *Critical Care*, **17**, Article No. R25. <https://doi.org/10.1186/cc12503>
- [18] Ostermann, M., *et al.* (2020) Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. *JAMA Network Open*, **3**, e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>
- [19] Mehran, R., *et al.* (2004) A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, **44**, 1393-1399. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(04\)01445-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(04)01445-7)
- [20] Ma, K., *et al.* (2022) Development and Validation of a Risk Nomogram Model for Predicting Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Clinical Interventions in Aging*, **17**, 65-77. <https://doi.org/10.2147/CIA.S349159>
- [21] 张娟, 魏璐, 张宇, 裴小华, 柏云, 雍珍珠, 沈雪, 张群, 赵卫红. 肾小球滤过率增龄变化及其影响因素的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(10): 1250-1254.
- [22] Mehran, R., Dangas, G.D. and Weisbord, S.D. (2019) Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*, **380**, 2146-2155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>
- [23] Li, Q., Zhao, M. and Zhou, F. (2020) Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in Very Elderly Men: Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes. *Aging Clinical and Experimental Research*, **32**, 1121-1128. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01196-5>
- [24] 赵连友, 孙英贤, 李悦, 李玉明, 李妍, 蔡军, 谢良地, 陶军, 崔兆强, 郭艺芳, 陈晓平, 张国刚, 卢成志, 杨德业, 龙明智, 余静, 田刚, 王胜煌, 黄晶, 郑泽琪, 刘越, 李静, 叶涛. 经皮冠状动脉介入治疗术后血压管理中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(6): 506-513, 500. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2022.06.003>
- [25] James, M.T., *et al.* (2015) A Meta-Analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension with Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*, **66**, 602-612. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.338>
- [26] Lun, Z., *et al.* (2021) Hypertension as a Risk Factor for Contrast-Associated Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis Including 2,830,338 Patients. *Kidney and Blood Pressure Research*, **46**, 670-692. <https://doi.org/10.1159/000517560>
- [27] 陈航, 刘童, 王浩. 低水平高密度脂蛋白胆固醇对冠心病PCI手术患者肾脏功能的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(6): 627-629.
- [28] 王林琳, 戴李华, 刘新兵. AMI 早期血糖波动对造影剂相关急性肾损伤的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(5): 521-525.
- [29] Nam, K., *et al.* (2019) Intraoperative Glucose Variability, But Not Average Glucose Concentration, May Be a Risk Factor for Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Canadian Journal of Anesthesia*, **66**, 921-933. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01349-0>
- [30] Smith, L.E., *et al.* (2017) High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e006975. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006975>
- [31] 高娜, 李静. 重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的危险因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(3): 203-206.

- [32] Xu, X., *et al.* (2017) Hyperuricemia Increases the Risk of Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrology*, **18**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0433-1>
- [33] Puti, E., *et al.* (2021) High Uric Acid Level Increases the Risk of Acute Kidney Injury in Acute Coronary Syndrome Patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*, **12**, 323-326.
- [34] Li, S., *et al.* (2019) Hyperhomocysteinemia Accelerates Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Progression by Downregulating Heme Oxygenase-1 Expression. *Antioxidants & Redox Signaling*, **30**, 1635-1650. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7397>
- [35] Barbieri, L., *et al.* (2015) Elevated Homocysteine and the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Angiology*, **66**, 333-338. <https://doi.org/10.1177/0003319714533401>
- [36] 池东璇, 李楠, 周炜杰, 袁翠, 谢旻, 李卓, 汪润, 屈晨雪, 李雪迎, 李双玲, 杨莉, 王东信. 术后尿蛋白水平对非心脏手术危重症患者急性肾损伤的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(5): 336-343.
- [37] Coca, S.G., *et al.* (2012) Preoperative Proteinuria Predicts Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **143**, 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.023>
- [38] Glasscock, R.J. (2010) Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease? *Current Hypertension Reports*, **12**, 364-368. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0133-3>
- [39] Perner, A., *et al.* (2017) Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Intensive Care Medicine*, **43**, 807-815. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4817-x>
- [40] Zhou, L., *et al.* (2022) Loop Diuretics Are Associated with Increased Risk of Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in Adult Patients: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 3665. <https://doi.org/10.3390/jcm11133665>
- [41] Dreischulte, T., *et al.* (2015) Combined Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Diuretics and/or Renin-Angiotensin System Inhibitors in the Community Increases the Risk of Acute Kidney Injury. *Kidney International*, **88**, 396-403. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.101>
- [42] 李嘉俊. 非甾体抗炎药致急性肾损伤的危险因素、发生机制、预防与治疗方法的研究分析[J]. 北方药学, 2017, 14(8): 184-185.
- [43] Klomjit, N. and Ungprasert, P. (2022) Acute Kidney Injury Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *European Journal of Internal Medicine*, **101**, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.003>
- [44] 王聪, 裴源源, 朱继红. 急性 ST 段抬高性心肌梗死患者发生急性肾损伤的危险因素[J]. 中国急救医学, 2021, 41(6): 461-464.
- [45] Ye, J., *et al.* (2023) Risk Factors Associated with Contrast-Associated Acute Kidney Injury in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **13**, e070561. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070561>
- [46] 雷莹, 聂晟, 孙丹华, 宾伟, 徐欣. 中国危重症住院患者急性肾损伤的流行病学分析[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 744-750.