



· 临床研究 ·

术前 D-二聚体水平对心脏手术相关急性肾损伤发生的影响

李美媛 邬步云 刘康 邢昌赢 毛慧娟

南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)肾内科,南京 210029

通信作者:毛慧娟,Email:huijuanmao@126.com

【摘要】目的 探讨术前血 D-二聚体水平对心脏手术相关急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)发生的影响。**方法** 回顾性收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月于南京医科大学第一附属医院行体外循环的心脏手术患者的病历资料。选取 0.55 mg/L 作为临界值,将所有患者分为 D-二聚体正常组(D-二聚体 $\leq 0.55 \text{ mg/L}$)和 D-二聚体升高组(D-二聚体 $> 0.55 \text{ mg/L}$),比较两组之间病历资料的差异。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组间 CSA-AKI 累积发生率的差异。使用 Logistic 回归分析法及限制性立方样条函数分析术前 D-二聚体水平与 CSA-AKI 发生之间的关系。**结果** 共 871 例心脏手术患者入选本研究,女性 427 例(49.0%),年龄为(56.6±12.3)岁,CSA-AKI 患者 259 例(29.7%),术前 D-二聚体升高患者有 215 例(24.7%)。与 D-二聚体正常组相比,D-二聚体升高组患者基线血肌酐、慢性肾脏病 3 期比例、国际标准化比值、纤维蛋白原、接受肾脏替代治疗比例和 CSA-AKI 发生比例均较高(均 $P < 0.05$),凝血酶原时间、手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间和住院时间均较长(均 $P < 0.05$),术前估算肾小球滤过率(eGFR)和血红蛋白水平均较低(均 $P < 0.05$)。两组患者在年龄、性别、合并疾病、心功能分级、住院病死比例等方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,与 D-二聚体正常组相比,D-二聚体升高组 CSA-AKI 发生风险显著增加(Log-rank $\chi^2=14.227, P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,在校正性别、年龄、糖尿病、术前 eGFR、体外循环时间等变量后,术前 D-二聚体浓度高($> 0.55 \text{ mg/L}$)仍与 CSA-AKI 发生独立相关($OR=1.476, 95\%CI 1.038 \sim 2.098, P=0.030$)。限制性立方样条函数多因素分析提示术前血 D-二聚体浓度越高,CSA-AKI 发生风险越高(非线性 P 值=0.262)。**结论** 术前血 D-二聚体升高与 CSA-AKI 发生风险独立相关。

【关键词】 急性肾损伤; 手术前期间; 心脏外科手术; D-二聚体

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970639);江苏省卫生和健康委员会科研项目(H2017023);江苏省高等学校自然科学研究项目(18KJD320001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201216-00118

Effect of preoperative serum D-dimer level on cardiac surgery-associated acute kidney injury

Li Meiyuan, Wu Buyun, Liu Kang, Xing Changying, Mao Huijuan

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Province Hospital), Nanjing 210029, China

Corresponding author: Mao Huijuan, Email: huijuanmao@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the effect of preoperative plasma D-dimer level on the risk of cardiac surgery - associated acute kidney injury (CSA - AKI). **Methods** The clinical data of patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2017 to December 2018 were collected retrospectively. All patients were distributed into two groups (normal D-dimer group with D-dimer level $\leq 0.55 \text{ mg/L}$ and elevated D-dimer group with D-dimer level $> 0.55 \text{ mg/L}$) according to the D-dimer threshold of 0.55 mg/L and the differences of clinical data between the two groups were compared. Kaplan - Meier survival



analysis method was used to analyze the difference of the cumulative incidence of CSA-AKI between the two groups. Logistic regression analysis and restricted cubic splines analysis were used to analyze the association between serum D-dimer and the incidence of CSA-AKI. **Results** There were 871 patients enrolled in the study with 427 females (49.0%) and age of (56.6±12.3) years, including 215 patients (24.7%) with high D-dimer and 259 patients (29.7%) with CSA-AKI. Compared with the normal D-dimer group, patients with elevated D-dimer had higher baseline serum creatinine, proportion of chronic kidney disease stage 3, international normalized ratio, fibrinogen, proportion of receiving renal replacement therapy and incidence of CSA-AKI (all $P < 0.05$). The prothrombin time, operation time, extracorporeal circulation time, aortic occlusion time and hospital stay in the elevated D-dimer group were longer (all $P < 0.05$), and the preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) and hemoglobin levels were lower than those in the normal D-dimer group (both $P < 0.05$). There was no statistical difference between the two groups in terms of age, gender, comorbid diseases, cardiac function classification, and hospital mortality (all $P > 0.05$). Kaplan-Meier survival curve results showed that compared with the normal D-dimer group, the risk of CSA-AKI in the elevated D-dimer group was significantly increased (Log-rank $\chi^2=14.227$, $P < 0.001$). The multivariate logistic regression showed that after adjusting variables including gender, age, diabetes mellitus, preoperative eGFR, cardiopulmonary bypass time and so on, the higher level of preoperative D-dimer (> 0.55 mg/L) was still related to CSA-AKI ($OR=1.476$, 95% CI 1.038–2.098, $P=0.030$). Restricted cubic splines analysis showed that the incidence of CSA-AKI raised when preoperative serum D-dimer concentration increased (non-linear $P=0.262$). **Conclusion** Patients with high preoperative serum D-dimer have an increased risk of CSA-AKI.

【Key words】 Acute kidney injury; Preoperative period; Cardiac surgical procedures; D-dimer

Fund programs: National Natural Science Foundation General Project (81970639); Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health and Wellness Commission (H2017023); Natural Science Research Project of Jiangsu Higher Education Institutions (18KJD320001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201216-00118

心脏手术相关急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)是心脏手术患者常见的并发症,根据其定义不同,CSA-AKI发病率约4.2%~48.5%^[1-2]。CSA-AKI患者住院时间延长,后期进展为慢性肾脏病的风险显著升高,短期及长期病死率增加^[3]。CSA-AKI的影响因素众多,如高龄,既往合并高血压、糖尿病、慢性肾脏病等慢性基础疾病,以及体外循环持续时间等^[1,4]。然而目前临幊上预防CSA-AKI的措施较为局限,因此识别新型的标志物和靶点,从而早期采取预防措施显得尤为重要。

D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,反映机体纤维溶解系统活性,临幊常用于静脉血栓形成及肺栓塞的诊断^[5-6]。D-二聚体在其他疾病中也具有较高的临床价值,如心肌梗死^[7]、缺血性脑卒中^[8]、社区获得性肺炎^[9]、恶性肿瘤^[10]和先兆子痫^[11]等。近期有研究显示术前D-二聚体升高可预测经皮冠状动脉介入治疗术后急性肾损伤(acute

kidney injury, AKI)的发生^[12-13],同时有研究显示入住重症监护病房前血浆D-二聚体升高是脓毒症相关AKI的独立影响因素^[14],因而D-二聚体可能是AKI潜在的生物标志物。鉴于CSA-AKI是第二常见的AKI类型,目前尚未见D-二聚体和CSA-AKI关系研究的报道,因而本研究旨在通过回顾性队列研究探讨术前D-二聚体水平对CSA-AKI的影响。

资料和方法

1. 研究对象:回顾性纳入2017年1月至2018年12月在南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)行体外循环的心脏手术患者。排除标准:(1)年龄<18周岁;(2)术前已发生AKI或已接受血液透析治疗;(3)慢性肾脏病5期;(4)既往有过血栓栓塞性疾病或近期使用抗凝药物;(5)资料缺失者。本研究已获得南京医科大学第

一附属医院伦理委员会审批(伦理批件号:2018-SR-080)。

2. 临床及实验室资料:收集和统计患者人口学数据(年龄、性别)、既往合并疾病史(高血压、糖尿病、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病)、术前估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、术前心功能分级(纽约心脏学会分级)、术前实验室数据(血红蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原、国际标准化比值等)、术中资料(手术类型、手术时间、体外循环时间、主动脉阻隔时间等)和预后资料(术后AKI发生率、AKI 2~3期发生率、肾脏替代治疗、住院病死率、住院时间)。

3. 研究分组:本研究暴露因素为术前血D-二聚体升高。D-二聚体不同检测方法及检测试剂均有其对应的国际公认的正常参考值范围,因此根据本院所使用的检测方法和试剂,以及相关研究^[15],本研究D-二聚体正常范围定义为≤0.55 mg/L。选取0.55 mg/L作为临界值,将所有患者分为D-二聚体正常组(D-二聚体≤0.55 mg/L)和D-二聚体升高组(D-二聚体>0.55 mg/L)。D-二聚体检测采用德国西门子D-二聚体测定试剂盒(免疫比浊法),使用Sysmex CA-1500全自动血凝仪进行检测。

4. 相关定义:CSA-AKI定义为心脏术后两周内发生的AKI。AKI的诊断和分期按照2012年改善全球肾脏病预后组织指南诊断标准^[16]。AKI定义为48 h内血清肌酐绝对值升高≥26.5 μmol/L,或7 d内血清肌酐升高至≥1.5倍基线值;尿量<0.5 ml·kg⁻¹·h⁻¹,持续时间≥6 h。

5. 统计学方法:采用SPSS 23.0、Stata 14.0及R 4.0.3软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,两组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料采用M(P_{25}, P_{75})形式表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料采用频数和百分比描述,两组间比较采用 χ^2 检验或 χ^2 检验的校正公式。采用Kaplan-Meier生存曲线分析两组间CSA-AKI累积发生率的差异。因CSA-AKI集中发生在术后14 d内,发生时间受血清肌酐检测的时间影响较大,对Cox回归分析结果的准确性存在较大干扰,因此本研究采用Logistic回归分析法。单因素Logistic回归分析法分析CSA-AKI的潜在影响因素,将 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归

模型(逐步向后回归,入选标准为 $P<0.05$),得出CSA-AKI的独立相关因素。使用限制性立方样条函数探讨术前D-二聚体浓度与CSA-AKI发生风险的关系。使用ROC曲线下面积(C统计量)、综合判别改善指数(IDI)及净重新分类指数(NRI)评估D-二聚体的诊断效能。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料比较:纳入符合条件的患者共871例,女性427例(49.0%),年龄为(56.6±12.3)岁,CSA-AKI 259例(29.7%),D-二聚体升高组215例(24.7%)。与D-二聚体正常组相比,D-二聚体升高组患者基线血肌酐、慢性肾脏病3期比例、国际标准化比值、纤维蛋白原、接受肾脏替代治疗比例和CSA-AKI发生比例均较高,凝血酶原时间、手术时间、体外循环时间、主动脉阻断时间和住院时间均较长,术前eGFR和血红蛋白水平均较低(均 $P<0.05$)。两组患者在年龄、性别、合并疾病、心功能分级、住院病死比例等方面的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

2. 术前D-二聚体升高与CSA-AKI发生风险的关系:Kaplan-Meier生存曲线结果显示,与D-二聚体正常组相比,D-二聚体升高组CSA-AKI发生风险显著增加(Log-rank $\chi^2=14.227$, $P<0.001$),见图1。单因素Logistic回归分析显示,年龄增加、男性、既往合并高血压、合并糖尿病、术前eGFR下降、术前D-二聚体浓度高(>0.55 mg/L)、体外循环时间增加均为CSA-AKI的影响因素(均 $P<0.05$)。将上述变量纳入到Logistic多因素逐步回归模型中分析,结果显示,男性($OR=1.411$, 95%CI 1.028~1.936, $P=0.033$)、年龄增加($OR=1.031$, 95%CI 1.014~1.048, $P<0.001$)、合并糖尿病($OR=2.469$, 95%CI 1.415~4.310, $P=0.001$)、术前D-二聚体浓度高(>0.55 mg/L, $OR=1.476$, 95%CI 1.038~2.098, $P=0.030$)、术前eGFR下降($OR=0.984$, 95%CI 0.975~0.993, $P<0.001$)及体外循环时间增加($OR=1.006$, 95%CI 1.004~1.009, $P<0.001$)是CSA-AKI发生的独立影响因素。见表2。

3. 术前D-二聚体浓度与CSA-AKI之间的关系:为进一步探讨术前D-二聚体浓度与CSA-AKI之间的量效关系,采用限制性立方样条函数分

表1 两组研究人群基线资料和临床资料的比较

项目	总体(n=871)	D-二聚体正常组 (≤0.55 mg/L, n=656)	D-二聚体升高组 (> 0.55 mg/L, n=215)	统计量($t/Z/\chi^2$)	P值
人口学资料					
年龄(岁)	56.6±12.3	56.2±12.1	57.8±12.8	-1.616	0.107
女性[例(%)]	427(49.0)	331(50.5)	97(45.1)	2.184	0.139
合并疾病[例(%)]					
高血压	284(32.6)	209(31.9)	74(34.4)	0.483	0.487
糖尿病	61(7.0)	46(7.0)	15(7.0)	< 0.001	0.986
慢性阻塞性肺疾病	11(1.3)	8(1.2)	3(1.4)	< 0.001	1.000
脑血管疾病	65(7.5)	43(6.6)	22(10.2)	3.171	0.075
术前心肾功能					
血肌酐(μmol/L)	68.8(58.3, 81.6)	67.5(58.0, 80.3)	74.3(60.5, 89.5)	-4.085	< 0.001
eGFR	95.5(81.5, 106.6)	97.1(84.1, 107.7)	90.4(72.1, 102.4)	-4.519	< 0.001
慢性肾脏病3期[例(%)]	57(6.5)	31(4.7)	26(12.1)	14.371	< 0.001
NYHA分级III~IV级[例(%)]	397(45.6)	290(44.2)	107(49.8)	2.018	0.155
术前资料					
血红蛋白(g/L)	133(123, 143)	134(125, 145)	128(117, 138)	4.853	< 0.001
国际标准化比值	1.08(1.03, 1.17)	1.08(1.03, 1.16)	1.11(1.05, 1.20)	-3.458	0.001
纤维蛋白原(g/L)	2.38(2.04, 2.85)	2.30(2.00, 2.71)	2.74(2.23, 3.36)	-6.759	< 0.001
凝血酶原时间(s)	12.4(11.8, 13.4)	12.4(11.8, 13.3)	12.8(12.0, 13.8)	-3.389	0.001
手术类型[例(%)]					
瓣膜	663(76.1)	513(78.2)	150(69.8)		
冠脉搭桥	14(1.6)	12(1.8)	2(0.9)		
主动脉	76(8.7)	32(4.9)	44(20.5)		
其他	118(13.5)	99(15.1)	19(8.8)		
术中资料					
体外循环时间(min)	143(113, 183)	140(110, 176)	159(124, 199)	-3.681	< 0.001
主动脉阻断时间(min)	100(74, 136)	99(73, 130)	110(75, 145)	-2.563	0.010
手术时间(min)	295(245, 370)	291(245, 357)	323(252, 410)	-3.619	< 0.001
预后					
AKI[例(%)]	259(29.7)	173(26.4)	86(40.0)	14.394	< 0.001
AKI 2~3期[例(%)]	105(12.1)	66(10.1)	39(18.1)	1.315	0.251
肾脏替代治疗[例(%)]	37(4.2)	19(2.9)	18(8.4)	11.937	0.001
住院病死[例(%)]	35(4.0)	24(3.7)	11(5.1)	0.892	0.345
住院时间(d)	21(16, 26)	20(16, 25)	22(17, 30)	-3.832	< 0.001

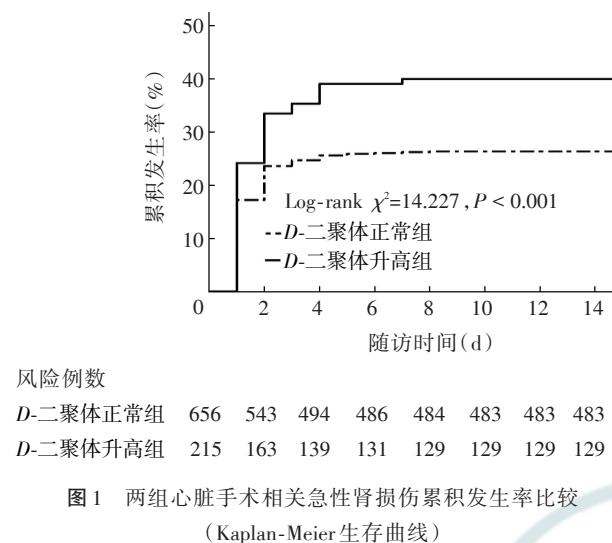
注: eGFR: 估算肾小球滤过率, 单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 使用 CKD-EPI 公式; NYHA: 纽约心脏学会; AKI: 急性肾损伤; 数据形式除已注明外, 呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示

析, 单因素和多因素分析结果均显示, CSA-AKI 的风险随术前 D-二聚体浓度增加而线性增加(非线性 P 值分别为 0.845、0.262), 见图 2。

4. 术前 D-二聚体预测 CSA-AKI 的效能: 进一步计算相关因素预测 CSA-AKI 的 C 统计量, 并且将其与 D-二聚体预测 CSA-AKI 比较, 结果显示 D-二聚体单独预测 CSA-AKI 的 C 统计量为 0.573, 95%CI 为 0.531~0.616。仅年龄(C 统计量差值 =

0.073, 95%CI 0.019~0.126, $P < 0.001$) 和 eGFR (C 统计量差值 = 0.063, 95%CI 0.014~0.113, $P = 0.011$) 的预测效能显著高于 D-二聚体, D-二聚体与体外循环时间、高血压、性别的预测性能相当(均 $P > 0.05$)。见表 3。

根据多因素 Logistic 回归分析结果, 纳入性别、年龄、糖尿病、eGFR、体外循环时间构建基础模型 1, 将 D-二聚体纳入基础模型 1 构建模型 2,



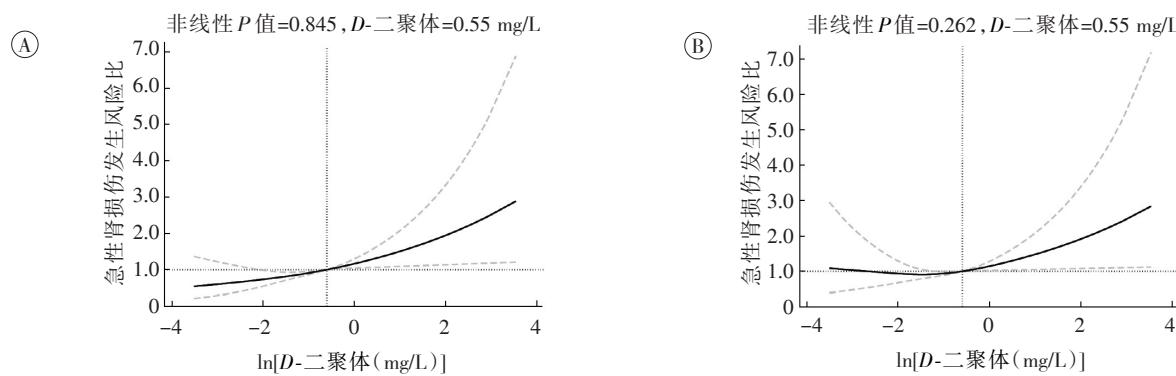
模型2相比模型1其C统计量有所增加,但结果差异无统计学意义(C统计量差值=0.001, 95% CI -0.003~0.013, $P>0.05$)。但综合判别改善指数($IDI=0.005$, 95% CI -0.0003~0.0102, $P=0.062$)及净重新分类指数($NRI=0.243$, 95% CI 0.111~0.374, $P<0.001$)显示加入D-二聚体的模型在一定程度上可提高诊断效能。

5. 亚组分析:为探索D-二聚体升高对不同人群的影响,根据患者性别、年龄是否 ≥ 60 岁、术前eGFR是否 $\geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、是否合并高血压、糖尿病以及手术类型进一步行亚组分析。除糖尿病组和样本量较少组(冠状搭桥和其他手术类型)外,术前D-二聚体升高各亚组CSA-AKI

表2 心脏手术相关急性肾损伤的影响因素(Logistic回归分析, n=871)

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄(岁)	1.049(1.033~1.064)	<0.001	1.031(1.014~1.048)	<0.001
性别(男/女)	1.666(1.240~2.237)	0.001	1.411(1.028~1.936)	0.033
吸烟(是/否)	1.349(0.972~1.872)	0.073		
高血压(是/否)	1.873(1.384~2.536)	<0.001		
糖尿病(是/否)	2.834(1.676~4.793)	<0.001	2.469(1.415~4.310)	0.001
COPD(是/否)	1.988(0.601~6.574)	0.260		
脑血管疾病(是/否)	1.528(0.906~2.576)	0.112		
eGFR	0.974(0.967~0.982)	<0.001	0.984(0.975~0.993)	<0.001
NYHA分级>Ⅱ级(是/否)	1.302(0.973~1.742)	0.076		
血红蛋白(g/L)	0.996(0.988~1.004)	0.281		
国际标准化比值	1.177(0.808~1.715)	0.395		
纤维蛋白原(g/L)	1.110(0.927~1.331)	0.256		
D-二聚体浓度高(是/否)	1.861(1.347~2.572)	<0.001	1.476(1.038~2.098)	0.030
体外循环时间(min)	1.007(1.004~1.010)	<0.001	1.006(1.004~1.009)	<0.001

注:COPD:慢性阻塞性肺疾病;eGFR:估算肾小球滤过率,单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;NYHA:纽约心脏学会;D-二聚体浓度高定义为D-二聚体 $>0.55 \text{ mg/L}$ 。



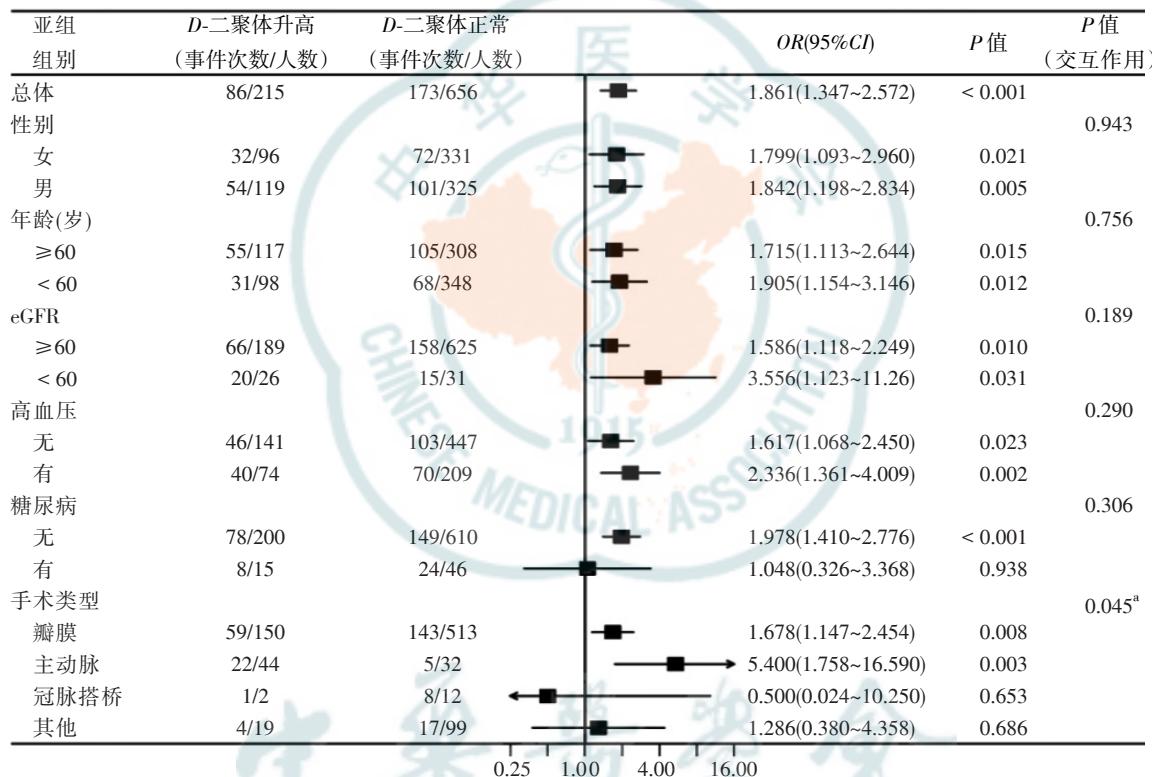
注:A:单因素分析;B:多因素分析;校正性别、年龄、糖尿病、高血压、术前估算肾小球滤过率和体外循环时间

图2 术前D-二聚体浓度与心脏手术相关急性肾损伤发生风险的关系(限制性立方样条图)

表3 不同影响因素预测心脏手术相关急性肾损伤的诊断效能(ROC曲线分析)

影响因素	单因素诊断效能		与D-二聚体比较	
	C统计量(95%CI)	P值	C统计量差值(95%CI)	P值
年龄(岁)	0.646(0.606~0.686)	<0.001	0.073(0.019~0.126)	<0.001
性别(男/女)	0.563(0.522~0.605)	0.003	0.010(-0.046~0.066)	0.723
高血压(是/否)	0.571(0.529~0.613)	0.001	0.002(-0.052~0.057)	0.936
糖尿病(是/否)	0.538(0.495~0.581)	0.075	0.035(-0.013~0.083)	0.151
eGFR	0.637(0.596~0.677)	<0.001	0.063(0.014~0.113)	0.011
体外循环时间(min)	0.599(0.557~0.640)	<0.001	0.025(-0.031~0.081)	0.374
心功能分级>Ⅱ级(是/否)	0.533(0.491~0.575)	0.125	0.040(-0.015~0.096)	0.152
D-二聚体(mg/L)	0.573(0.531~0.616)	0.001	参考	参考

注:eGFR:估算肾小球滤过率,单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;C统计量为ROC曲线下面积



注:eGFR:估算肾小球滤过率,单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;a:主动脉手术与D-二聚体升高存在交互作用

图3 D-二聚体对心脏手术相关急性肾损伤发生风险影响的亚组分析(Logistic回归分析)

的风险均显著升高(均 $P < 0.05$),其中D-二聚体升高对主动脉手术患者发生AKI的影响更大($OR=5.400$, 95% CI 1.758~16.590, $P=0.003$)。见图3。

讨 论

CSA-AKI是心脏术后一种常见的并发症,可延长住院时间、增加患者住院病死率,与远期不良预后相关^[1~3]。因此对CSA-AKI的影响因素进

行筛查和干预,尽可能降低其发病率尤为重要。D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,其水平升高常提示体内高凝状态和继发性的纤维蛋白溶解亢进,因此临幊上常用于诊断血栓栓塞相关疾病^[5, 17]。既往研究发现D-二聚体升高是慢性肾脏病^[18~19]、造影剂相关AKI^[12~13]、脓毒症相关AKI^[14]及造血干细胞移植后AKI^[20]较为有用的生物标志物。本研究也得出类似的结果,术前D-二聚体升高与CSA-AKI发生独立相关。

一项关于D-二聚体与造影剂相关AKI的相关



性研究发现,*D*-二聚体水平升高是预测心肌梗死患者接受经皮冠状动脉介入治疗后AKI发病和长期预后的重要指标^[12]。同时也有研究显示,对于接受肾脏替代治疗的重症监护病房患者,其最初的*D*-二聚体水平升高与28 d死亡风险呈独立正相关^[21]。本研究同样也发现,与*D*-二聚体正常组相比,*D*-二聚体升高组患者的住院时间更长,接受肾脏替代治疗比例更高。但早期研究表明慢性肾脏病患者的*D*-二聚体水平显著升高,其浓度随着肾功能下降而增加,而且这一现象与患者心血管疾病状态无关^[19]。本研究显示,在校正了性别、年龄、术前eGFR、高血压、糖尿病、体外循环时间等因素后,术前*D*-二聚体浓度与CSA-AKI风险仍独立相关。亚组分析显示无论eGFR是否≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹、是否≥60岁,*D*-二聚体升高患者CSA-AKI风险均显著增加。通过交互作用分析发现术前*D*-二聚体升高对主动脉手术的影响更大,其机制尚需要进一步研究证实。此外,CSA-AKI风险与*D*-二聚体浓度有剂量依赖关系,即术后AKI的风险随术前*D*-二聚体浓度增加而线性增加。这提示临床医师术前需要密切监测血*D*-二聚体水平,但术前纠正高*D*-二聚体水平能否降低CSA-AKI风险尚需要进一步研究。

我们注意到本研究*D*-二聚体单独预测CSA-AKI的诊断价值不高,但是进一步分析结果显示,研究人群中仅年龄和eGFR单独预测CSA-AKI的诊断效能显著优于*D*-二聚体。*D*-二聚体与传统影响因素体外循环时间、高血压、性别的C统计量差值差异无统计学意义,说明*D*-二聚体对CSA-AKI的诊断效能不可忽略。*D*-二聚体单独预测CSA-AKI的诊断效能不高的原因可能与CSA-AKI的影响因素较多且复杂有关。但即便如此,*D*-二聚体仍可进一步增加纳入年龄、血清肌酐、体外循环时间、性别等因素的传统多因素模型预测CSA-AKI的诊断性能。因此,虽然*D*-二聚体预测CSA-AKI的价值有限,但并不能否认其对CSA-AKI的影响。

为何术前血*D*-二聚体水平升高影响CSA-AKI的发生?既往研究显示,CSA-AKI的发生机制主要包括缺血再灌注损伤、炎性反应、氧化应激、微血栓形成以及肾毒性物质等^[22]。虽然*D*-二聚体与CSA-AKI之间相互关联的潜在机制尚不明确,但是我们推测以下病理生理机制可能帮助解释

其原因:首先,术前*D*-二聚体浓度升高说明患者术前可能存在微血栓,在心脏手术体外循环中,器官的血流速度减慢,即使在充分肝素化的情况下微血栓仍有可能进一步加重进而导致肾脏微血管阻塞,加剧肾脏缺血从而增加CSA-AKI的风险。其次,有研究表明,*D*-二聚体与炎性细胞因子有关^[23],肾组织缺血可引起炎性反应,并启动缺血与炎症之间的恶性循环^[24],炎性反应使得血管内皮细胞受损,引起血管功能障碍并加重肾脏组织缺血灌注损伤。另外血栓前状态可能通过诱导白细胞介素6等促炎因子释放而激活炎性反应^[19],这也可能参与CSA-AKI的发展过程。*D*-二聚体升高增加CSA-AKI风险的相关机制需要进一步研究。

本研究存在的局限性主要包括以下几点:第一,本研究是单中心回顾观察性队列研究,存在观察偏倚和未考虑到的混杂因素。第二,因样本量有限,心脏手术未再进一步分类。第三,因分析*D*-二聚体升高原因带有较大主观因素,我们未能进一步探讨*D*-二聚体升高的原因与CSA-AKI的关系。我们的结果未来尚需更多研究来验证。

综上所述,术前血*D*-二聚体水平升高与CSA-AKI发生风险独立相关。术前纠正高*D*-二聚体水平可能降低CSA-AKI发生风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lagny MG, Jouret F, Koch JN, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification[J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 76. DOI: 10.1186/s12882-015-0066-9.
- [2] Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(2): 283-293. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.008.
- [3] Macedo E, Lima C. Comprehensive assessment of kidney health in acute kidney injury: can it be achieved?[J]. Nephron, 2019, 143(3): 188-192. DOI: 10.1159/000502381.
- [4] Jiang W, Teng J, Xu J, et al. Dynamic predictive scores for cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(8): e003754. DOI: 10.1161/JAH.116.003754.
- [5] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted *D*-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study[J]. JAMA, 2014, 311(11): 1117-1124. DOI: 10.1001/jama.2014.2135.



- [6] Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 53S-70S. DOI: 10.1378/chest.11-2288.
- [7] Yu T, Jiao Y, Song J, et al. Hospital mortality in acute coronary syndrome: adjustment of GRACE score by D-dimer enables a more accurate prediction in a prospective cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 252. DOI: 10.1186/s12872-019-1239-4.
- [8] 肖文, 李仓霞, 薛海龙, 等. 急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D-二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(3): 266-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.03.012.
- [9] Cerdá-Mancillas MC, Santiago-Germán D, Andrade-Bravo B, et al. D-dimer as a biomarker of severity and adverse outcomes in patients with community acquired pneumonia[J]. Arch Med Res, 2020, 51(5): 429-435. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.014.
- [10] Chen W, Zhong S, Shan B, et al. Serum D-dimer, albumin and systemic inflammatory response markers in ovarian clear cell carcinoma and their prognostic implications[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 89. DOI: 10.1186/s13048-020-00693-w.
- [11] Pinheiro Mde B, Junqueira DR, Coelho FF, et al. D-dimer in preeclampsia: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414: 166 - 170. DOI: 10.1016/j.cca.2012.08.003.
- [12] Lin KY, Chen HC, Jiang H, et al. Predictive value of admission D-dimer for contrast-induced acute kidney injury and poor outcomes after primary percutaneous coronary intervention[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 90. DOI: 10.1186/s12882-020-01743-7.
- [13] Luo E, Wang D, Liu B, et al. The value of D-dimer level in predicting contrast-induced acute kidney injury in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction after PCI[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620944492. DOI: 10.1177/1076029620944492.
- [14] Xu Z, Cheng B, Fu S, et al. Coagulative biomarkers on admission to the ICU predict acute kidney injury and mortality in patients with septic shock caused by intra-abdominal infection[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 2755-2764. DOI: 10.2147/IDR.S218592.
- [15] Cao X, Kong YL, Wang L, et al. High plasma D-dimer level is a poor prognostic factor for patients with waldenström macroglobulinemia[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(5): 1140-1146. DOI: 10.1080/10428194.2019.1709837.
- [16] Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204. DOI: 10.1186/cc11454.
- [17] Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia[J]. Blood, 2016, 128(10): 1321-1328. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711234.
- [18] Wannamethee SG, Shaper AG, Lowe GD, et al. Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers[J]. Eur Heart J, 2006, 27(24): 2975 - 2981. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl402.
- [19] Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency[J]. Circulation, 2003, 107(1): 87 - 92. DOI: 10.1161/01.cir.0000042700.48769.59.
- [20] Hingorani SR, Seidel K, Pao E, et al. Markers of coagulation activation and acute kidney injury in patients after hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(5): 715-720. DOI: 10.1038/bmt.2015.2.
- [21] Lu J, Wang X, Chen Q, et al. D-dimer is a predictor of 28-day mortality in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. Arch Med Res, 2016, 47(5): 356-364. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.08.002.
- [22] Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. Ann Card Anaesth, 2016, 19(4): 687 - 698. DOI: 10.4103/0971-9784.191578.
- [23] Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients[J]. Chest, 2002, 121(4): 1262-1268. DOI: 10.1378/chest.121.4.1262.
- [24] Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300(3): 729 - 735. DOI: 10.1124/jpet.300.3.729.

(收稿日期:2020-12-16)

(本文编辑:彭苗)