

重症加强治疗病房妊娠期急性肾衰竭危险因素分析

李海红^{1a} 潘秀丽^{1b} 张瑶^{1a} 王清文² 谢凤杰^{1a}

(1. 牡丹江医学院红旗医院 ④ 重症医学科, ⑤ 临床技能中心, 黑龙江 牡丹江 157011;

2. 牡丹江市传染病医院, 黑龙江 牡丹江 157011)

【摘要】 目的 分析导致重症加强治疗病房(ICU)危重孕产妇妊娠期急性肾衰竭(ARF)的危险因素。**方法** 采用回顾性分析方法,选择因产后并发症入住ICU的危重孕产妇192例,排除3例因羊水栓塞死亡,7例因记录不完整者,共182例纳入本研究。将患者根据是否合并ARF分为ARF组(68例)和非ARF组(114例),采集两组患者发生先兆子痫、HELLP综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)、妊娠急性脂肪肝、产后出血、脓毒症等指标;以及产后4d内使用的主要药物:①血浆体积膨胀剂:液体(晶体液、人工胶体、高渗白蛋白、4%白蛋白)和血液制品(浓集红细胞、浓缩血小板、纤维蛋白原、新鲜冷冻血浆、活化因子Ⅶ);②抗纤溶药:氨甲环酸;③抗高血压药物:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),利尿剂;④肾毒性药物:氨基糖苷类,造影剂等。对上述指标先进行单因素分析,将有统计学意义的危险因素进行多因素logistic回归分析,筛选出ICU危重孕产妇妊娠期发生急性肾衰竭的危险因素。**结果** 单因素分析表明:HELLP综合征、产后4h使用氨甲环酸和高渗白蛋白是ARF的危险因素(χ^2 值分别为4.92、4.29、5.53,均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析表明:HELLP综合征[优势比(OR)=10.478, 95%可信区间(95%CI)为1.248~17.953, $P=0.030$]和产后4h使用高渗白蛋白(OR=6.632, 95%CI为1.211~16.328; $P=0.029$)是ARF发生的独立危险因素。**结论** ICU危重孕产妇ARF是多因素参与的过程,应充分认识各种危险因素对ARF的影响,存在HELLP综合征和产后4h使用高渗白蛋白是ARF发生的独立危险因素,对存在危险因素的患者实施重点防护以减少ARF的发生。

【关键词】 危重孕产妇; 肾衰竭,急性; HELLP综合征; 高渗白蛋白; 危险因素

Analysis of risk factors associated with acute renal failure in critically ill obstetric patients in intensive care unit Li Haihong*, Pan Xiuli, Zhang Yao, Wang Qingwen, Xie Fengjie. *Department of Critical Care Medicine, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, Heilongjiang, China
Corresponding author: Xie Fengjie, Email: mdjxfj1971@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors associated with acute renal failure (ARF) in critically ill obstetric patients in intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective analysis of 192 critically ill obstetric patients admitted to the ICU for postpartum complications was conducted. There were 10 patients excluded because 3 died of amniotic embolism with massive hemorrhage in ICU and 7 had incomplete records, therefore, only 182 critically ill obstetric patients were enrolled in this study. According to the occurrence of ARF or not, the patients were divided into ARF group (68 cases) and non-ARF group (114 cases). The indicators of preeclampsia, HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, thrombocytopenia), acute fatty pregnancy liver, postpartum hemorrhage, sepsis were collected in the two groups. The main drugs used in the 4 days after delivery were as follows: ① plasma volume expanders: fluids (crystalloids, artificial colloids, hypertonic albumin and 4% serum albumin) and blood products (packed red cells, concentrated platelets, fibrinogen, fresh frozen plasma and activated factor VII); ② antifibrinolytic drug: tranexamic acid; ③ anti-hypertensive drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), diuretics; ④ nephrotoxic drugs: aminoglycosides, contrast agent. The above indexes were firstly analyzed by the univariate method, and the risk factors with statistical significance were further analyzed by multivariate logistic regression method to screen out the independent risk factors of developing ARF in critically ill obstetric patients in ICU. **Results** Univariate analysis showed that HELLP syndrome, tranexamic acid and hypertonic albumin infusion used in 4 days after delivery were the risk factors of ARF (χ^2 value was 4.92, 4.29, 5.53, respectively, all $P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed: HELLP syndrome [odds ratio (OR) = 10.478, 95% confidence interval (95%CI) was 1.248 - 17.953, $P = 0.030$] and hypertonic albumin infusion used in 4 days after delivery [OR = 6.632, 95%CI was 1.211 - 16.328, $P = 0.029$] were the independent risk factors to develop ARF. **Conclusions** The occurrence of ARF in a critically ill obstetric patient in ICU is a process involving multiple factors, therefore, it is necessary to fully recognize the risk factors influencing the development of this disease; the presence of HELLP syndrome and hypertonic albumin infusion used in 4 days after delivery are the independent risk factors of developing ARF. Thus, particular attention should be paid to those patients with such high risk factors to decrease the incidence of ARF.

【Key words】 Critically ill obstetric patient; Acute renal failure; HELLP syndrome; Hypertonic albumin; Risk factor

分娩可能会给孕产妇带来生命危险,目前世界范围内的孕产妇大约有 0.2% 会需要重症监护,而在不发达国家这个比例可以达到 1%^[1]。妊娠期急性肾衰竭(ARF)是一种严重威胁孕产妇和胎儿健康的妊娠期并发症,起病急、发展快,肾功能出现可逆性变化^[2]。ARF 最常见的病因包括脓毒症、妊娠高血压、胎盘早剥、先兆子痫、HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)、妊娠急性脂肪肝、弥散性血管内凝血(DIC)等^[3],而导致患者入住重症加强治疗病房(ICU)的主要病因则是先兆子痫、HELLP 综合征、妊娠急性脂肪肝、产后出血、脓毒症等。从临床研究资料来看,这些因素可能是 ICU 危重孕产妇发生 ARF 的危险因素,早期识别危险因素,有利于早期防治。故本研究旨在分析 ICU 危重孕产妇发生 ARF 的危险因素,为制定 ARF 防治策略提供依据,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:收集 2008 年 1 月至 2013 年 6 月牡丹江医学院红旗医院和牡丹江市另外两家三级甲等医院 ICU 收治的 192 例危重孕产妇的临床资料,排除 3 例因羊水栓塞死亡、7 例因记录不完整者,共有 182 例纳入本研究。

本研究符合医学伦理学标准,研究设计得到三家医院生物伦理委员会批准,所有研究对象均匿名,知悉本研究目的,并自愿参与本研究。

1.2 诊断标准

1.2.1 ARF:从分娩到产后 6 d 血清肌酐(SCr) $\geq 89 \mu\text{mol/L}$ ^[4]。

1.2.2 先兆子痫:妊娠 20 周后血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)伴有蛋白尿 $\geq 300 \text{ mg/d}$ ^[5]。

1.2.3 HELLP 综合征:以溶血〔血红蛋白(Hb) $60 \sim 90 \text{ g/L}$ 、血清总胆红素(TBil) $\geq 20.5 \mu\text{mol/L}$ 、结合珠蛋白(HP) $< 0.5 \text{ mg/L}$ 〕、转氨酶升高〔乳酸脱氢酶(LDH) $\geq 10.02 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 、丙氨酸转氨酶(ALT) $> 70 \text{ U/L}$ 〕和血小板计数减少($\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$)为特点,在患者出现产后出血和(或)需要输注血小板,PLT 减少不作为 HELLP 综合征的诊断标准^[5]。

1.2.4 妊娠急性脂肪肝诊断指标

1.2.4.1 呕吐、腹痛、烦渴、多尿、腹水、肝性脑病。

1.2.4.2 白细胞计数(WBC)增多($> 11 \times 10^9/\text{L}$)、TBil 升高($> 14 \mu\text{mol/L}$)、尿酸升高($> 340 \mu\text{mol/L}$)、低血糖($< 4 \mu\text{mol/L}$)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高($> 42 \text{ U/L}$)、血氨升高($> 47 \mu\text{mol/L}$)、肾功能损害(SCr $> 150 \mu\text{mol/L}$)。

1.2.4.3 凝血功能障碍〔凝血酶原时间(PT) $> 14 \text{ s}$ 或活化部分凝血活酶时间(APTT) $> 34 \text{ s}$ 〕^[6]。

1.2.4.4 B 超检查符合脂肪肝显像。

1.2.5 产后出血:阴道分娩后 24 h 内失血 $> 500 \text{ mL}$ 或剖宫产术后 24 h 内失血量 $> 1000 \text{ mL}$ ^[7]。

1.2.6 脓毒症:诊断采用 2009 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议制订的标准^[8]。

1.3 观察指标:记录所有入选 ICU 危重孕产妇患者的年龄、孕期、妊娠次数,既往有无妊娠高血压史、有无人工(药物)堕胎史,分娩方式,分析导致危重孕产妇 ARF 的病因。

1.4 注意产后 4 d 内治疗药物的使用情况:主要涉及药物有血浆体积膨胀剂,包括液体(晶体液、人工胶体、高渗白蛋白、4% 白蛋白)和血液制品(浓集红细胞、浓缩血小板、纤维蛋白原、新鲜冷冻血浆、活化因子 VII);抗纤溶药如氨甲环酸;抗高血压药物如血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂;肾毒性药物如氨基糖苷类、造影剂。

1.5 统计学方法:采用 StatSoft Statistica 软件进行描述性统计。正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布、方差不齐的计量数据以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用 Mann-Whitney 检验;计数资料用例数描述,采用 χ^2 检验,如果理论频数 < 5 ,采用 Fisher 检验;对单因素分析有统计学意义的指标进行多因素 logistic 回归分析,筛选危重孕产妇 ARF 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料:182 例危重孕产妇入住 ICU 后,根据 SCr 水平 68 例诊断为 ARF 的归为 ARF 组,114 例未诊断为 ARF 的归为非 ARF 组。两组年龄、孕期、妊娠高血压、堕胎史、经产妇、肥胖症、双胎妊娠、剖宫产、阴道分娩等一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 1),有可比性。本研究无一例非典型溶血尿毒综合征患者。

2.2 ARF 的病因单因素分析(表 2):单因素方差分析表明:两组因 HELLP 综合征发生 ARF 的患者数比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 ARF 与 HELLP 综合征有相关性;两组因合并先兆子痫、妊娠急性脂肪肝、产后出血、脓毒症发生 ARF 的患者数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明 ARF 与先兆子痫、妊娠急性脂肪肝、产后出血、脓毒症无相关性。

表 1 182 例危重孕产妇患者一般临床资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕期 (周, $\bar{x} \pm s$)	妊娠次数 [次, $M(Q_L, Q_U)$]	妊娠高血压史 [例(%)]	堕胎史 [例(%)]	经产妇 [例(%)]	肥胖症 [例(%)]	双胎妊娠 [例(%)]	剖宫产 [例(%)]	阴道分娩 [例(%)]
ARF 组	68	25.95 $\pm$ 6.12	31.92 $\pm$ 5.26	3(2, 3)	12(17.65)	27(39.70)	2(2.94)	14(20.59)	6(8.82)	47(69.12)	21(30.88)
非 ARF 组	114	25.72 $\pm$ 6.43	35.44 $\pm$ 6.01	3(2, 4)	17(14.91)	39(34.21)	2(1.75)	12(10.53)	5(4.39)	82(71.93)	32(28.07)
统计量		0.01	0.75	0.06	0.24	0.56	0.04	3.52	0.80	0.16	0.16
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 危重孕产妇并发 ARF 的单因素分析 [例(%)]

组别	例数 (例)	先兆子痫 [例(%)]	HELLP 综合 征 [例(%)]	妊娠急性脂 肪肝 [例(%)]	产后出血 [例(%)]	脓毒症 [例(%)]	氨甲环酸 [例(%)]	抗高血压药物 [例(%)]		肾毒性药物 [例(%)]	
								ACEI	利尿剂	氨基糖苷类	造影剂
ARF 组	68	26(38.23)	7(10.29)	4(5.88)	18(26.47)	15(22.05)	10(14.71)	28(41.18)	36(52.94)	21(30.88)	10(14.71)
非 ARF 组	114	45(39.47)	2(1.75)	1(0.88)	35(30.70)	31(27.19)	32(28.70)	36(31.58)	47(41.23)	36(31.58)	15(13.16)
χ^2 值		0.03	4.92	2.34	0.37	1.52	4.29	1.72	2.36	0.01	0.09
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	例数 (例)	血浆体积膨胀剂 [例(%)]								
		晶体液	人工胶体	高渗白蛋白	4% 白蛋白	浓集红细胞	浓缩血小板	新鲜冷冻血浆	纤维蛋白原	活化因子 VII
ARF 组	68	51(75.00)	39(57.35)	16(23.53)	13(19.12)	43(63.23)	24(35.29)	36(52.94)	44(64.71)	3(4.41)
非 ARF 组	114	68(59.65)	59(51.75)	12(10.53)	35(30.70)	62(54.39)	42(36.84)	56(49.12)	61(53.51)	2(1.75)
χ^2 值		0.01	1.10	5.53	2.94	1.37	0.04	0.25	2.19	0.35
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 药物导致 ARF 的单因素分析(表 2): 单因素方差分析结果显示, ARF 与氨甲环酸和高渗白蛋白有相关性, 两组因为使用氨甲环酸和高渗白蛋白而发生 ARF 的患者例数比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组因为使用 ACEI、利尿剂、氨基糖苷类、造影剂、晶体液、人工胶体、4% 白蛋白、浓集红细胞、浓缩血小板、新鲜冷冻血浆、纤维蛋白原、活化因子 VII 发生 ARF 患者例数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 ARF 独立危险因素分析(表 3): 将单因素分析结果中有统计学差异的 3 个危险因素作为自变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: HELLP 综合征和高渗白蛋白为影响 ARF 的独立危险因素(均 $P < 0.05$); 氨甲环酸不是影响 ARF 的独立危险因素($P > 0.05$)。

表 3 危重孕产妇发生 ARF 的多因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
HELLP 综合征	2.349	1.086	4.684	10.478	1.248 ~ 17.953	0.030
高渗白蛋白	1.892	0.868	4.753	6.632	1.211 ~ 16.328	0.029
氨甲环酸	0.986	0.538	3.358	2.680	0.934 ~ 7.689	0.067

注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

ARF 发生时, 在短期内患者的肾小球滤过率急剧下降, 导致血肌酐及尿素氮水平增高, 水、电解质和酸碱平衡失调^[9]。ARF 是围生期恶性疾病之一, 可由多种病因引起, 对孕产妇及胎儿生命均构成极大威胁, 主要机制是因妊娠时全身发生了一系列的病理生理学改变, 如肾脏在妊娠过程中无论血流动力学, 还是肾小管和内分泌功能都发生了很大的变化^[3, 10-11]。ARF 仍然是危重孕产妇孕死亡的一个重要因素, 发生率为 4.0% ~ 36.0%, 病死率可高达 30.0%^[12]。本研究的 3 家医院危重孕产妇患者 ARF 的发生率为 37.36%, 较文献报道较高, 可能原因是, 第一本研究对象均来源于 ICU, 基础状态差, 更容易诱发 ARF; 第二可能与部分危重孕产妇来自于基层医院, 没有得到及时诊断和治疗有关。

本研究表明, ARF 与先兆子痫、妊娠急性脂肪肝、产后出血、脓毒症并不相关。但值得注意的是, 46 例脓毒症患者, 在 ARF 组有 15 例, 在非 ARF 组有 31 例, 可能与发展中国家非法堕胎有关, 具体原因, 将有待进行进一步研究。

HELLP 综合征是 1982 年由 Weinstein 首先报道并命名, 是在妊娠期高血压基础上并发微血管病

溶血性贫血、肝酶升高、血小板减少的一组临床综合征,是妊娠期的严重并发症,易导致母婴死亡^[13-14]。HELLP 综合征主要病理改变与妊娠期高血压相关,但其启动机制尚不清楚^[15]。Bhat 等^[16]证实,HELLP 综合征患者诱发 ARF 的概率是 7.4%。但对 HELLP 综合征与 ARF 的相关性未见报道。本研究表明,入 ICU 的危重孕产妇 HELLP 综合征的发生率为 10.29%,而且是引发 ARF 的独立危险因素。通常急性肾小管坏死被认为是 HELLP 综合征和急性肾损伤 (AKI) 最常见的组织学病变,故此可以推测,HELLP 综合征血小板减少引起微血管病变、溶血以及产后出血可导致肾小管缺血,从而诱发 ARF。

本研究中首次分析了治疗药物对 ARF 的影响。多因素分析表明,高渗白蛋白与 ARF 呈正相关,是独立危险因素,而 4% 白蛋白与 ARF 不相关。先兆子痫可引起肾血管痉挛致肾血流减少,肾小球基底膜受损,通透性增加,大量蛋白滤出,造成严重的蛋白尿,引起低蛋白血症^[17]。白蛋白通常在这种情况下被应用的,尽管从未证实其对降低先兆子痫发病率有任何益处,然而妊娠期间使用高渗白蛋白似乎与增加 ARF 的发病率有关^[18-19],机制可能与降低滤过压和直接肾毒性有关,具体机制还需要进一步研究。

产后出血,可使孕产妇发生低血容量休克,器官组织血液灌流减少,组织有氧代谢障碍,氧自由基损伤,机体炎症反应失控^[20]。对于产后出血的止血治疗,单因素分析表明,ARF 与氨甲环酸的使用明显相关。从临床的角度来看,氨甲环酸预防性应用已被证明是减少产后出血的有效手段^[21]。氨甲环酸能与纤溶酶原上的纤维蛋白亲合部位的赖氨酸结合部位强烈吸附,特异性地抑制纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,并强烈抑制由纤溶酶所致的纤维蛋白分解,从而起到止血作用^[22]。因此,氨甲环酸可用于预防危重孕产妇严重产后出血。但是氨甲环酸增加血管内凝血和肾缺血,抑制纤溶导致 ARF 和肾皮质坏死的可能性并未见报道。必须考虑到,预先给予抗纤溶药会增加 ARF 的风险。在本研究多因素分析中,并未证实氨甲环酸是 ARF 的独立危险因素,但是综合来看,抗纤溶药如氨甲环酸应慎用产妇产后出血孕产妇。

本研究的局限性在于:第一,仅研究 ICU 收治的危重孕产妇患者,研究对象有限,可能错过一些发展迅速但是很快缓解的轻度 ARF 患者,在收集临床数据过程中可能会引入偏差;第二,本研究研究对

象病因严重,而且仅限于 ICU 收治患者,故此相关病因所占比率可能较文献报道较高。

综上所述,HELLP 综合征和应用高渗白蛋白是 ARF 的独立危险因素。ARF 是多因素共同参与的过程,应充分认识各种危险因素对 ARF 的影响,对存在危险因素的患者实施重点防护以减少 ARF 的发生。

参考文献

- [1] Patel ML, Sachan R, Radheshyam, et al. Acute renal failure in pregnancy: tertiary centre experience from north Indian population [J]. Niger Med J, 2013, 54 (3): 191-195.
- [2] 王新颖,李维勤,李宁,等.合并急性肾功能衰竭的重症患者行连续性血液净化时的营养支持[J].中华危重病急救医学, 2008, 20(8): 510-512.
- [3] 薛晴,杨慧霞.妊娠合并急性肾功能衰竭[J].中国医刊, 2003, 38(8): 22-24.
- [4] 苗里宁.肾功能衰竭[M].西安:第四军医大学出版社,2007:9.
- [5] 周应芳,杨慧霞,王建六,等.妇产科热点问题聚焦[M].北京:北京大学医学出版社,2006:404-407.
- [6] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:154-170.
- [7] 乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:224-227.
- [8] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis 1992 [J]. Chest, 2009, 136 (5 Suppl): e28.
- [9] 王悦,崔专,范敏华.住院患者中急性肾功能衰竭的流行病学和病因学分析[J].中华危重病急救医学, 2005, 17(2): 117-120.
- [10] 陈亮,陈静,魏丽.妊娠合并急性肾功能衰竭的护理体会[J].医学信息(上旬刊),2011, 24(2): 641-642.
- [11] 朱君玲,王艳秋.妊娠合并急性肾损伤的发生率和危险因素分析[J].中国全科医学,2011, 14(2): 119-121, 124.
- [12] Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades [J]. Indian J Nephrol, 2012, 22(3): 159-167.
- [13] 胡炬锋,陈梦婕,刘国莉,等.单胎妊娠重度子痫前期并发 HELLP 综合征 26 例临床分析[J].中国妇产科临床杂志, 2014, 15(4): 301-305.
- [14] 孙旭日,刘玉琪,陈志量,等.14 例妊娠期高血压合并 HELLP 综合征患者的监护治疗[J].中华危重病急救医学, 2012, 24(11): 692-693.
- [15] 朱莲萍.HELLP 综合征 14 例临床分析[J].中国中西医结合急救杂志,2010, 17(1): 50.
- [16] Bhat A, Ibrahim AK. Acute Renal Failure in HELLP Syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 1999, 10(2): 188.
- [17] 王炬红,吴振兰,孙嫒嫒,等.LDH、白蛋白、尿酸对预测早发重度子痫前期母儿结局中的临床研究[J].中外医学研究,2011, 9(1): 7-8.
- [18] Rangasamy S, Rao A. Replacing 24-h Albumin Excretion with a Shorter Collection Period in Preeclampsia [J]. J Obstet Gynaecol India, 2012, 62(4): 424-428.
- [19] Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials [J]. Crit Care, 2010, 14(5): R191.
- [20] 于振英.妊娠合并多器官功能障碍综合征 14 例分析[J].中国中西医结合急救杂志,2006, 13(3): 158-158.
- [21] 陈玲阳,王慧琴,王明仓,等.氨甲环酸预防剖宫产术后出血的效果观察[J].中国乡村医药,2014, 21(9): 17-19.
- [22] 李乃美,杨文光.氨甲环酸预防妊娠高血压综合征产后出血 50 例临床观察[J].齐鲁护理杂志,2007, 13(20): 109.

(收稿日期:2015-04-02)(本文编辑:李银平)