

横纹肌溶解症致急性肾损伤危险因素的 Logistic 回归分析

杨倩¹ 朱长清¹ 叶晨安¹

[摘要] 目的:探讨横纹肌溶解症(RM)的临床特点,分析 RM 合并急性肾损伤(AKI)的危险因素。方法:回顾性分析我院 2013-07—2018-12 期间的 73 例 RM 患者的临床资料,包括病因、性别、年龄、临床表现、实验室指标、住院天数等,分析 RM 致 AKI 的危险因素。结果:①RM 患者男性多于女性(男 49 例,女 24 例),平均年龄(36.29±15.78)岁,单病因共 64 例,其中运动 47 例,进食小龙虾 4 例,感染 3 例,药物 3 例,其他 7 例(包括饮酒 2 例,摔伤 2 例,甲状腺功能减退 1 例,癫痫 1 例,糖尿病肌病 1 例);双重病因 5 例,三重病因 4 例。②研究发现年龄、肌红蛋白、白蛋白在 RM 合并 AKI 组与 RM 非 AKI 组差异有统计学意义($P < 0.05$),而住院天数、CK、ALT、AST、血钾、血 pH 值、尿 pH 值、性别、肌力、饮酒史在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示年龄、肌红蛋白和白蛋白可能是 RM 合并 AKI 的危险因素。③多因素分析提示低蛋白血症($OR = 0.769, 95\%CI: 0.627 \sim 0.943, P = 0.012$)、高肌红蛋白($OR = 1.659, 95\%CI: 1.006 \sim 2.734, P = 0.047$)是预测横纹肌溶解导致 AKI 的预测因子,白蛋白的 AUC 为 0.815(0.654~0.976),肌红蛋白的 AUC 为 0.846(0.739~0.963)。结论:低蛋白血症、高肌红蛋白是 RM 并发 AKI 的独立危险因素。为临床早期发现 RM 合并 AKI 提供一定的预测作用,以期进一步及时治疗,改善患者预后。

[关键词] 横纹肌溶解;急性肾损伤;肌红蛋白;白蛋白;Logistic 回归分析

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.03.012

[中图分类号] R685.5 **[文献标志码]** A

Logistic regression analysis of risk factors for acute renal injury caused by rhabdomyolysis

YANG Qian ZHU Changqing YE Chenan

(Department of Emergency Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China)

Corresponding author: YE Chenan, E-mail: 2420311880@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical features of Rhabdomyolysis(RM) and analyze the risk factors of RM combined with Acute renal injury (AKI). **Method:** The clinical data of 73 RM patients in our hospital from July 2013 to December 2008 were analyzed retrospectively, including etiology, gender, age, clinical manifestations, laboratory indicators, length of hospital stay, etc., to analyze the risk factors of RM-induced AKI. **Result:** 1. There were more males than females in RM patients(male 49 cases, female 24 cases), average age was 36.29 ± 15.78 years old. 64 cases had single factor, which contains 47 cases of exercise, 4 cases of eating crayfish, 3 cases of infection, 3 cases of medicine and other 7 cases (including 2 cases of drinking, 2 cases of trauma, 1 case of hypothyroidism, 1 case of epilepsy, 1 case diabetic myopathy). Meanwhile, there were dual factors in 5 cases and three factors in 4 cases. 2. The study found that age, myoglobin, albumin between AKI group and non-AKI group have statistically difference($P < 0.05$), and hospitalization days, CK, ALT, AST, blood potassium, blood PH value, urine PH value, gender, muscle strength and drinking history have not obvious difference between the two groups($P > 0.05$). The result prompted age, myoglobin and albumin may be a risk factor for RM induced AKI. 3. Multivariate analysis suggested that hypoproteinemia($OR = 0.769, 95\%CI: 0.627 - 0.943, P = 0.012$) and hypermyoglobin($OR = 1.659, 95\%CI: 1.006 - 2.734, P = 0.047$) were predictors of rhabdomyolysis leading to AKI, the AUC of albumin was 0.815(0.654-0.976), and the AUC of myoglobin was 0.846(0.730-0.963). **Conclusion:** Hypoproteinemia and hypermyoglobin are independent risk factors for RM induced AKI. The conclusion provide a certain predictive role for early clinical detection of RM induced AKI and find a view to further timely treatment and improved prognosis of patients.

Key words rhabdomyolysis; acute renal injury; myoglobin; albumin; Logistic regression analysis

¹上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科(上海,200127)
通信作者:叶晨安,E-mail:2420311880@qq.com

横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)是指由各种原因导致横纹肌损伤坏死,释放大量的肌红蛋白(myoglobin, MB)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)及乳酸脱氢酶等肌细胞内容物进入血循环,导致内环境紊乱及脏器功能损害的一组临床综合征^[1-2]。CK 水平通常显著升高,并可能存在肌肉疼痛及肌红蛋白尿。病情轻则为无症状的血清肌酶升高,重则出现酶极度升高、电解质紊乱和急性肾损伤(acute renal injury, AKI)。AKI 是严重 RM 的潜在并发症,无论是外伤还是其他原因造成的横纹肌溶解,如果发生 AKI,预后会明显恶化并危及生命可能,目前关于 RM 报道以病例报告或单一病因致 RM 的临床特点,或侧重 RM 致 AKI 的相关研究为主,而多病因致 RM 的临床病例探讨和 RM 致 AKI 危险因素尚鲜少报道。本研究纳入 73 例各种病因所致 RM 患者的临床资料,现整理分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析我院急诊病房和急诊监护室 2013-07—2018-12 期间收治的 73 例 RM 患者的临床资料。其中男 49 例(67.1%),女 24 例(32.9%)。年龄 19~88 岁,平均(36.29±15.78)岁。收集年龄、性别、病因、肌力、CK、MB、ALT、AST、ALB、血钾、血 pH 值、尿 pH 值等 14 项临床数据进行单因素分析,选取有意义的指标,排除多重共线性问题,并结合临床文献和经验,筛选出最有可能导致 AKI 的危险因素,进行多因素 Logistic 回归分析。

1.2 诊断标准

RM 的诊断标准:①有引起 RM 病史,临床表现为肌肉酸痛、酱油色尿等不适;②CK 为正常值 5 倍以上(即>1000 U/L)或 MB 升高;除外心肌损伤引起的 CK 及 MB 升高^[3]。

RM 发生 AKI 的诊断标准:按照 2012 年 KDI-GO 指南^[4]制定的 AKI 诊断标准,将病例分为 RM 合并 AKI 组(14 例,占 19.2%)及 RM 非 AKI 组(59 例,占 80.8%)

1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 24.0 对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,对 RM 致 AKI 危险因素进行单因素分析,在单因素的基础上对可能的因素进行 Logistic 回归分析,有统计学意义的临床变量应用受试者工作特征曲线(ROC)分析敏感度及特异度,通过“约登指数”确定最佳分界值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因分类

按病因分类,单病因共 64 例,其中运动 47 例(64.4%),进食小龙虾 4 例(5.5%),感染 3 例(4.1%),药物 3 例(4.1%),其他 7 例(9.6%,包括饮酒 2 例,摔伤 2 例,甲状腺功能减退 1 例,癫痫 1 例,糖尿病肌病 1 例);双重病因 5 例(6.8%),三重病因 4 例(5.5%)。

2.2 单因素分析

单因素分析显示,年龄、白蛋白、肌红蛋白是横纹肌溶解患者合并 AKI 的危险因子($P < 0.05$),见表 1。

表 1 RM 患者合并 AKI 组和非 AKI 组临床资料比较

组别	非 AKI 组 (n=59)	AKI 组 (n=14)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
住院时间/d	2.82±2.41	2.36±1.71	0.837	0.498
CK * 1000/ (U · L ⁻¹)	42.58± 8.21	46.66± 57.36	-0.218	0.829
MB * 1000/ (ng · mL ⁻¹)	1.27±1.44	3.15±1.58	-4.057	0.001*
ALB/ (g · L ⁻¹)	39.97± 3.46	33.34± 5.99	3.983	0.001*
年龄/岁	33.15± 13.14	49.50± 19.39	-2.996	0.009*
ALT/ (U · L ⁻¹)	227.02± 255.77	495.93± 475.84	-2.046	0.059
AST/ (U · L ⁻¹)	674.04± 953.76	1138.96± 1340.17	-1.226	0.238
K ⁺ /(mmol · L ⁻¹)	3.86±0.39	4.09±0.55	-1.502	0.152
SPH ^{a)}	7.33±0.05	7.36±0.05	-2.062	0.053
UPH ^{b)}	6.31±0.70	6.1±0.66	1.069	0.297
性别			2.713	0.1
男	37	12		
女	22	2		
肌力			0.404	0.525
正常	57	13		
受损	2	1		
病因			3.646	0.162
单独病因	52	12		
双重病因	5	0		
3 重病因	2	2		
饮酒史			3.794	0.051
有	51	9		
无	8	5		

a) 血 pH 值; b) 尿 pH 值。

2.3 多因素分析

Logistic 多因素回归分析,其中饮酒史由于 P 值接近 0.05,且研究发现饮酒是发生横纹肌溶解的常见原因之一^[5],所以把饮酒史纳入多因素回归分析。并将单因素分析中有意义的因子纳入(年龄、白蛋白、肌红蛋白),进行二元 Logistic 回归分析,结果提示白蛋白、肌红蛋白是 RM 导致 AKI 的独立预测因子(表 2)。

表 2 RM 患者合并 AKI 多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	P	OR	95%CI
饮酒史	-1.445	0.973	0.137	0.236	0.035~1.585
ALB	-0.262	0.104	0.012	0.769	0.627~0.943
MB	0.506	0.255	0.047	1.659	1.006~2.734
年龄	0.018	0.024	0.457	1.018	0.971~1.067

2.4 ROC 曲线分析

进一步行 ROC 曲线分析发现,ALB、MB 的 ROC 曲线下面积(AUC)均 >0.8 ,见表 3 和图 1,2。

表 3 各独立因素预测 RM 合并 AKI 患者的敏感度和特异度

指标	AUC(95%CI)	临界值	敏感度	特异性	约登指数
ALB	0.815 (0.654~0.976)	32.400	0.643	1.000	0.643
MB	0.846 (0.730~0.963)	3792.5	0.714	0.881	0.596

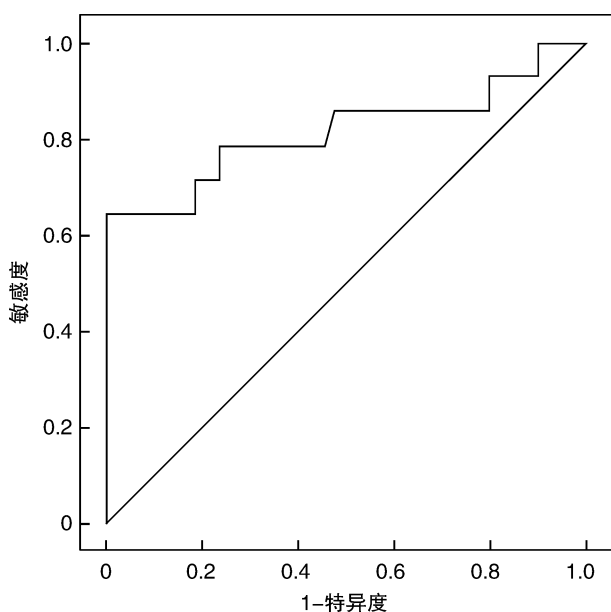


图 1 ALB 预测 RM 合并 AKI 患者的 ROC 曲线

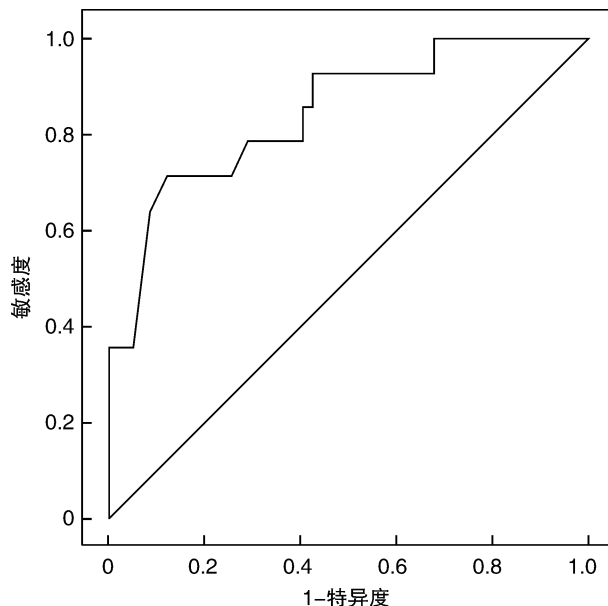


图 2 MB 预测 RM 合并 AKI 患者的 ROC 曲线

3 讨论

RM 是一种临床急症,其发病率低,且病因及临床表现呈现多样化,临床医生对此病认识不足,常常延误诊治致 AKI 等并发症,据报道 RM 患者 AKI 的发生率为 10%~50%^[6-8],本研究中 RM 合并 AKI 占 19.2%,与研究相符合。AKI 是严重 RM 的潜在并发症,如果发生急性肾损伤,预后会明显恶化。及早识别和治疗 RM 导致的 AKI,对患者的预后至关重要。

目前相关研究表明^[5],引起横纹肌溶解的病因主要包括:创伤、剧烈运动、药物和毒品的副作用、病毒感染、酗酒、高温、手术相关等,另外还包括一些遗传性代谢疾病,如糖酵解或糖原分解障碍等。在国外的研究中^[6,9],饮酒、药物和毒品副作用导致的 RM 占主要因素;而之前的国内研究中,创伤、感染、运动和高温因素相对较多^[10-11]。在本次研究中,以运动相关的 RM 为主,占半数以上。据推测是由于随着社会发展,国民对运动健康理念逐渐接受,运动正在被越来越多追求健康的人们所崇尚。然而盲目进行剧烈运动也导致了一些 RM 的发生。这一点在一些其他的研究中也有所阐述^[12]。运动所致 RM 发生 AKI 的风险较其他原因少,其原因有待研究。

RM 导致 AKI 的危险因素一直是近年来讨论的中心话题。有研究总结提到性别、年龄、手术时间不是其危险因素^[2];CK 是否是其危险因素存在争议;一些因素包括低蛋白血症,代谢性酸中毒和 PT 缩短预示预后不良。Bosch 等^[5]研究总结提示药隐、饮酒、创伤发生 AKI 概率较运动高,多因素

重叠 AKI 发生率较单因素多。

本次研究中,多因素回归分析提示低蛋白血症($OR=0.769,95\%CI:0.627\sim 0.943,P=0.012$)、高肌红蛋白($OR=1.659,95\%CI:1.006\sim 2.734,P=0.047$)是预测横纹肌溶解导致 AKI 的独立危险因素。低蛋白血症预测 RM 合并 AKI 的 AUC 为 0.815(0.654~0.976),当血清白蛋白 $<32.4\text{ g/L}$ 时,其预测 RM 合并 AKI 的敏感度为 64.3%,特异度为 100.0%;肌红蛋白预测 RM 合并 AKI 的 AUC 为 0.846(0.730~0.963),当血清肌红蛋白 $>3792.5\text{ ng/mL}$ 时,其预测 RM 合并 AKI 的敏感度为 71.4%,特异度为 88.1%。目前有研究提示^[13]严重横纹肌溶解导致的 AKI,大部分患者被收住重症监护室。长期肾功能衰竭与入院时血清肌红蛋白水平相关,提示了肌红蛋白的水平对肾功能衰竭有一定预测作用。

肌红蛋白是一种暗红色的 17.8 kDa 蛋白质,可被肾小球自由过滤,通过内吞作用进入小管上皮细胞,并被代谢。目前有研究提示^[5]MB 是 RM 所致 AKI 的真正致病因子。RM 致 AKI 主要的发病机制包括肌红蛋白引起的肾脏血管收缩、肾小管肌红蛋白管型形成及肌红蛋白本身的毒性。此外,肌红蛋白的降解产物亚铁血红素引起的氧化应激也是 AKI 重要的发病机制^[14]。

虽然在 RM 发生时,大量肌红蛋白释放入血,但肌红蛋白很少直接在尿液或血浆中检测到。这是由于血清肌红蛋白水平在血清 CK 水平之前达到峰值,并且血清肌红蛋白的代谢具有快速且不可预测性,其部分通过肾脏代谢,但主要通过肾脏外(可能通过肝脏或脾脏)代谢^[15]。因此,此前认为血清肌红蛋白测定对 RM 的诊断敏感性较低,对血浆 MB 的监测需要在 RM 早期进行^[16]。

本研究结果显示,RM 合并 AKI 患者 ALB 水平明显低于非 AKI 组患者,且单因素及多因素 Logistic 回归分析结果均表明 ALB 可作为预测 RM 合并 AKI 的危险因素,ALB 主要由肝实质细胞合成,占血浆总蛋白的 40%~60%,其具备维持血浆胶体渗透压、参与多种内源性和外源性物质结合和转运、协调血管内皮完整性、调节凝血、保护器官功能、稳定血流动力、抗氧化、损伤修复等多种生理功能^[17]。目前有研究发现低蛋白血症(白蛋白 $<33\text{ mg/mL}$)是 RM 合并 AKI 的独立危险因素^[18],与本研究结果一致。

近年来,随着对 RM 的认识加深,积极推动了临床医师早期诊断,减少漏诊、误诊可能。临床医师还应识别临床不良预后高危患者,尤其是老年患

者、感染等因素所致的 RM、早期合并电解质内环境紊乱、低蛋白血症患者、高肌红蛋白患者等,更应积极干预治疗,及时采取措施预防 AKI、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)发生,减轻肾脏损害程度,以改善其预后。

本研究为单中心回顾性研究,因例数有限,AKI 组样本量较小,无死亡病例数,未能进一步分析临床生化指标对 RM 合并 AKI 患者死亡的预测价值,存在一定的局限性。

综上所述,低蛋白血症、高肌红蛋白是 RM 并发 AKI 的独立危险因素。临床工作中,遇到 RM 患者,识别与 AKI 相关的独立危险因素和早期预测该并发症的风险,可能有助于临床实践,特别是实施早期预防措施,以期进一步改善患者预后。

参考文献

- [1] Rogan M,Donnino M. Rhabdomyolysis[J]. Int Emerg Med,2007,2(4):291.
- [2] Chavez LO,Leon M,Einav S,et al. Beyond muscle destruction:a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice[J]. Crit Care,2016,20(1):135.
- [3] Heard H,Barker J. Recognizing, diagnosing, and treating rhabdomyolysis[J]. JAAPA,2016,29(5):29-32.
- [4] Kellum JA,Lameire N,KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary(Part 1)[J]. Crit Care,2013,17(1):204.
- [5] Bosch X,Poch E,Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury[J]. N Engl J Med,2009,361(1):62-72.
- [6] Melli G,Chaudhry V,Cornblath DR. Rhabdomyolysis:an evaluation of 475 hospitalized patients[J]. Medicine(Baltimore),2005,84(6):377-385.
- [7] Holt SG,Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis [J]. Intensive Care Med,2001,27(5):803-811.
- [8] Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis[J]. Arch Intern Med,1988,148(7):1553-1557.
- [9] McKenna MC,Kelly M,Boran G,et al. Spectrum of rhabdomyolysis in an acute hospital[J]. Ir J Med Sci,2019,188(4):1423-1426.
- [10] 俞喆珺,陆士奇. 47 例非创伤性横纹肌溶解的临床分析[J]. 临床急诊杂志,2018,19(8):540-543.
- [11] 罗佳,汤雯,肖瑶,等. 69 例横纹肌溶解综合征的临床特征分析[J]. 临床内科杂志,2019,36(3):193-195.
- [12] Rawson ES,Clarkson PM,Tarnopolsky MA. Perspectives on Exertional Rhabdomyolysis[J]. Sports Med,2017,47(Suppl 1):33-49.

综上所述,通过总结 2018 年度我院急诊抢救室就诊患者的相关流行病学资料,对抢救室就诊患者的年龄、性别、就诊时间、就诊疾病谱等有相应的了解,对以后我院急诊科医学专业知识的学习、医护资源配置以及与医院其他科室之间的协调合作提供了理论依据,最终实现提高患者抢救成功率,让患者更好的转归这个目标。

参考文献

- [1] 郭玛娜,李涛,李娜. 4 086 例危重症患者流行病学特点分析[J]. 中华卫生应急电子杂志,2017,3(3):157-159.
- [2] 姜维民,周湘鸿. 11361 例院前急救患者疾病谱的流行病学分析[J]. 临床急诊杂志,2017,18(9):669-672.
- [3] Alexander B, Gil S, Yuri B, et al. The emergency department length of stay: Is the time running out? [J]. Chin J Trauma, 2019, 22(3):125-128.
- [4] 黄树青,满达,巴特金,等. 呼和浩特市 2016 年院前急救患者疾病谱分布及流行病学特点:附 28 325 例病例报告[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(1):78-82.
- [5] 李树平,黄渊旭,杨勇,等. 12744 例院前急救患者流行病学特点分析[J]. 中华卫生应急电子杂志,2016,2(5):289-296.
- [6] 王薇,王长远,王晶. 急诊危重症患者流行病学分析及疾病谱特点:附北京市 1 家医院 2017 年 3 176 例急诊病例分析[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(10):987-990.
- [7] Bufalino V, Bauman MA, Shubrook JH, et al. Evolution of "The Guideline Advantage": Lessons learned from the front lines of outpatient performance measurement[J]. Diabetes Care, 2014, 64(3):157-163.
- [8] 吴海东,卢俊霖,廖伟,等. 1692 例急诊抢救病例流行病学分析[J]. 岭南急诊医学杂志,2019,24(5):480-482.
- [9] 赵思宇,曹昱,雷燕妮,等. 2013-2017 年北京市 120 院前急救患者疾病谱特征分析[J]. 中华疾病控制杂志,2019,23(4):474-479.

(收稿日期:2019-06-03)

(上接第 239 页)

- [13] Candela N, Silva S, Georges B, et al. Short- and long-term renal outcomes following severe rhabdomyolysis: a French multicenter retrospective study of 387 patients[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1):27.
- [14] 张媛媛,张建荣. 横纹肌溶解致急性肾损伤的发病机制及治疗进展[J]. 中华灾害救援医学,2017,5(2):96-100.
- [15] Wakabayashi Y, Kikuno T, Ohwada T, et al. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure[J]. Intensive Care Med, 1994, 20(2):109-112.
- [16] Mikkelsen TS, Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(6):859-864.
- [17] Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. Eur J Intern Med, 2018, 52(4):8-12.
- [18] Rodriguez E, Soler MJ, Rap O, et al. Risk factors for acute kidney injury in severe rhabdomyolysis [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e82992.

(收稿日期:2019-12-29)