

文章编号 1006-8147(2021)03-0247-05

论著

心脏瓣膜术后急性肾损伤发生的危险因素分析

唐渊^{1,2}, 王伟², 宋昱^{1,2}

(1.天津医科大学心血管病临床学院, 天津 300072; 2.天津泰达国际心血管病医院 ICU, 天津 300457)

摘要 目的:分析心脏瓣膜手术后急性肾损伤(AKI)发生的危险因素。方法:回顾性分析 696 例择期行心脏瓣膜手术患者的临床资料,根据是否发生 AKI 分为 AKI 组(111 例)和非 AKI 组(585 例)。对术后患者 AKI 发生的可能相关危险因素先进行单因素分析,再进行 Logistic 二元回归分析。结果:与非 AKI 组比较,AKI 组年龄更大($t=6.020, P=0.003$)、合并糖尿病的更多($\chi^2=11.941, P=0.001$)、术前心功能更差($t=5.911, P=0.014$)、同期行搭桥手术的更多($\chi^2=19.399, P=0.000$)、体外循环时间更长($t=4.518, P=0.000$)、主动脉阻断时间更长($t=3.115, P=0.000$)、呼吸机应用时间更长($t=10.141, P=0.000$)、肺炎发生率更高($\chi^2=76.872, P=0.000$)、术后输血率更高($\chi^2=38.954, P=0.000$)、ICU 住院时间更长($t=4.577, P=0.000$)、术后 30 d 内死亡率更高($\chi^2=42.520, P=0.000$)。Logistic 回归分析显示:术前左心室射血分数(LVEF) $<40\%$ ($OR=4.338, 95\%CI: 2.149\sim 8.753$)、呼吸机应用 >72 h($OR=8.846, 95\%CI: 4.621\sim 16.933$)、术中输血($OR=3.774, 95\%CI: 2.024\sim 7.040$)、术后肺炎($OR=3.302, 95\%CI: 1.152\sim 9.467$)是心脏瓣膜手术后患者发生 AKI 的独立危险因素。结论:术前 LVEF $<40\%$ 、术中输血、术后肺炎、呼吸机应用时间延长是心脏瓣膜术后 AKI 发生的独立危险因素,显著增加术后 30 d 死亡率。

关键词 心脏瓣膜手术;急性肾损伤;危险因素

中图分类号 R542.5

文献标志码 A

Risk factors of acute kidney injury after cardiac valve operation

TANG Yuan^{1,2}, WANG Wei², SONG Yu^{1,2}

(1.The Clinical College of Cardiovascular Disease, Tianjin Medical University, Tianjin 300072, China; 2.Department of ICU, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

Abstract Objective: To analyze the risk factors of acute kidney injury (AKI) after cardiac valve surgery. **Methods:** The clinical data of 696 patients undergoing cardiac valve surgery were retrospectively analyzed. According to the occurrence of acute kidney injury, they were divided into AKI group (111 cases) and non AKI group (585 cases). The risk factors of AKI were analyzed by univariate analysis and Logistic binary regression analysis. **Results:** Compared with non AKI group, AKI group had statistically significant differences in the following aspects ($P<0.05$): older age ($t=6.020, P=0.003$), more diabetes mellitus ($\chi^2=11.941, P=0.001$), worse preoperative cardiac function, NYHA III-IV grade ($t=5.911, P=0.014$), more patients underwent bypass surgery at the same time ($\chi^2=19.399, P=0.000$), longer cardiopulmonary bypass time ($t=4.518, P=0.000$), longer aortic occlusion time ($t=3.115, P=0.000$), longer ventilator use time ($t=10.141, P=0.000$), higher incidence of pneumonia ($\chi^2=76.872, P=0.000$), higher postoperative blood transfusion rate ($\chi^2=38.954, P=0.000$), longer ICU stay ($t=4.577, P=0.000$), and the mortality within 30 days after operation was higher ($\chi^2=42.520, P=0.000$). Logistic regression analysis showed that preoperative LVEF $<40\%$ ($OR=4.338, 95\%CI: 2.149\sim 8.753$), ventilator application >72 h ($OR=8.846, 95\%CI: 4.621\sim 16.933$), intraoperative blood transfusion ($OR=3.774, 95\%CI: 2.024\sim 7.040$), postoperative pneumonia ($OR=3.302, 95\%CI: 1.152\sim 9.467$) were independent risk factors for AKI in patients after cardiac valve surgery. **Conclusion:** Preoperative LVEF $<40\%$, intraoperative blood transfusion, postoperative pneumonia and prolonged ventilator use are independent risk factors for AKI after heart valve surgery, which significantly increase 30 day mortality.

Key words cardiac valve surgery; acute kidney injury; risk factors

急性肾损伤(AKI)是心脏手术后的一种严重并发症,发生率约为 5%~45%^[1-2]。心脏手术相关 AKI 是重症急性肾损伤领域发病率第二的疾病,显著增加了患者的病死率^[3-4]。目前 AKI 的诊断标准有 3 种: RIFLE 标准、AKIN 标准和 2012 年的 KDIGO 标准,

其中 KDIGO 指南标准综合了前两个标准的优点,能早期诊断 AKI 并降低漏诊率^[6]。虽然发病率较高,但是国内外针对心脏瓣膜病手术后 AKI 发生情况的研究并不充分,本研究采用 KDIGO 指南标准,分析泰达国际心血管病医院于成人心脏外科择期行心脏瓣膜相关手术治疗及术后 30 d 随访的临床资料,讨论及揭示心脏瓣膜手术相关性 AKI 发生

作者简介 唐渊(1984-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:心血管专业;通信作者:宋昱, E-mail: dr.songyu@163.com。

的危险因素及术后30 d的转归情况,以期为临床建立心脏瓣膜手术相关AKI发生的预测模型,并为临床上早期防治心脏瓣膜病术后AKI提供理论及实践支持。

1 对象及方法

1.1 研究对象 回顾性分析2017年1月—2019年12月期间在泰达国际心血管病医院连续接受心脏瓣膜手术患者696例的信息。入选标准:年龄>18周岁,择期行瓣膜相关手术的患者。排除标准:急诊抢救性手术、主动脉夹层、感染性心内膜炎、合并有恶性肿瘤、血液系统疾病、维持性血液透析治疗和肾移植患者、术后存活<24 h患者。本研究获得泰达国际心血管病医院临床伦理委员会批准[审批号(2018)-0926-2]。

1.2 临床资料 围手术期基线资料原始数据均来自泰达国际心血管病医院住院病历及随访数据,基线包括:年龄、性别、身高、体重、体重指数(BMI)、基础疾病(高血压、高脂血症、糖尿病、脑卒中史)、术前最末一次血清肌酐(SCr)、血脂、血糖,术前纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径、左心房舒张末期直径、冠状动脉病变情况(年龄>55岁常规冠脉造影检查)、瓣膜病变性质、心律失常;术中资料包括:手术方式、体外循环时间、主动脉阻断时间、心脏瓣膜手术方式(置换或成形)、瓣膜及成形环材质、是否同期射频消融术、是否同期搭桥术、围手术期输血(红细胞、血浆、冷沉淀、血小板等)、手术时间等;术后治疗情况包括:肺部感染、二次插管呼吸机辅助、二次开胸、心力衰竭(心衰)或血流动力学不稳定(需主动脉内球囊反搏/体外膜肺氧合器)、术后7 d内最高SCr值、肾脏替代治疗情况、切口感染、心律失常、心肺复苏情况、术后用药及30 d内转归情况。

1.3 手术治疗 所有患者均具有明确手术指征,心衰表现明显的,术前积极抗心衰治疗,水肿消失,心衰症状消失后给予手术治疗;均采用全麻正中开胸,经上下腔静脉及主动脉插管建立体外循环,采用4:1含血4℃高钾停跳液,心脏停跳后进行相关病变瓣膜置换/成形,术前心房颤动患者同期行双极射频消融术,同期左/右心耳结扎或切除术,若冠脉造影提示冠脉狭窄在50%以上,同期行冠状动脉旁路移植术,Hb>80 g/L停循环,围手术期给予多巴胺、肾上腺素、左西孟旦、重组人脑利钠肽等改善心脏功能,若脱机困难给予IABP或ECMO辅助循环。

1.4 AKI的诊断与分组 AKI诊断和分期采用2012年《KDIGO急性肾损伤临床实践指南》,定义为:48 h内肌酐水平升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;或肌酐超过基础值的1.5倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在7 d之内;或持续6 h尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。具备以上情况之一者,即可诊断为AKI^[7]。依据以上AKI诊断标准,根据是否发生AKI分为AKI组111例和非AKI组585例。同时参考既往研究^[4-5,8],建立数据库并进行分析。

1.5 术后事件及30 d随访 术后住院时间、围术期心肌梗死、室速、室颤、心脏骤停、新发心房颤动、二次手术、二次转入ICU、新发脑卒中、二次气管插管、肺部感染、脏器衰竭、切口感染、死亡、二次住院等。

1.6 统计学处理 采用IBM SPSS 22.0软件数据包进行数据处理,计量资料使用Kolmogorov-Smirnov检验法进行正态性检验,正态分布资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用两独立样本 t 检验;非正态分布资料用中位数(四分位数) $[M(Q_{25}, Q_{75})]$ 表示,组间比较用Mann-Whitney U 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。两组间危险因素先进行单因素分析,将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入二分类Logistic逐步回归分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 696例行心脏瓣膜手术患者,年龄(58.91 ± 18.30)岁,男性383例(55.03%),女性313例(45.17%),合并糖尿病9.91%(69/696),高血压39.94%(278/696),术前有心肌梗死病史5.89%(41/696),LVEF(57.93 ± 9.95)%,既往心脏手术史4.74%(33/696);其中主动脉瓣手术355例,二尖瓣手术391例,三尖瓣手术229例,房颤射频消融术143例(20.55%),同期冠状动脉旁路移植216例(31.03%)。根据KDIGO的AKI诊断标准,术后出现AKI 111例(15.95%),其中11例(9.91%)给予连续性血液净化治疗(CRRT),全组术后30 d内死亡16例(2.30%),AKI组死亡12例(10.81%)。

与非AKI组相比,AKI组年龄、糖尿病、术前心功能Ⅲ~Ⅳ级、合并搭桥手术、体外循环时间、主动脉阻断时间、呼吸机应用时间、肺炎发生、术后输血、ICU住院时间、术后30 d内死亡等差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 二分类Logistic回归分析 AKI发生的独立危险因素有:LVEF<40%、呼吸机应用>72 h、术中输血、术后肺炎(均 $P<0.05$),见表2。

表1 AKI组与非AKI组临床资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]Tab 1 Comparison of clinical data between AKI group and non AKI group [n(%), $\bar{x}\pm s$]

指标	AKI组(n=111)	非AKI组(n=585)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	63.68±8.85	57.87±11.50	6.020	0.003
≥70岁	28(25.2)	63(10.8)	17.086	0.000
男性	57(51.4)	326(55.8)	0.385	0.406
吸烟	37(33.3)	197(33.7)	0.007	0.935
BMI(kg/m ²)	24.65±3.64	23.95±3.45	1.945	0.052
超重 BMI>25 kg/m ²	54(48.6)	293(50.2)	0.086	0.769
消瘦 BMI<18 kg/m ²	5(4.5)	32(5.5)	0.176	0.675
既往心脏手术史	7(6.3)	26(4.5)	0.709	0.400
合并症				
高血压	45(40.5)	233(39.9)	0.016	0.899
陈旧性心梗	9(8.1)	32(5.5)	1.161	0.274
糖尿病	21(18.9)	48(8.2)	11.941	0.001
NYHA III-IV级	35(31.5)	122(20.9)	5.991	0.014
心房颤动	34(30.6)	222(38.0)	2.185	0.139
术前检查				
左心室舒张末直径(mm)	52.52±8.53	52.92±9.56	0.408	0.684
左心房舒张末直径(mm)	46.86±11.89	44.85±9.55	1.950	0.052
LVEF(%)	55.46±11.79	58.38±9.50	2.850	0.042
肌酐(μmol/L)	71.07±25.72	71.05±18.67	0.090	0.993
总胆固醇(mmol/L)	4.28±1.20	4.34±2.95	0.213	0.832
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.10±4.51	2.67±0.91	2.098	0.036
末梢血糖(mmol/L)	5.79±1.26	5.53±1.06	2.331	0.020
术中				
搭桥手术	54(48.6)	161(27.6)	19.399	0.000
射频	19(17.1)	124(21.2)	0.967	0.325
CPB时间(min)	172.64±84.37	134.77±59.93	4.518	0.000
主动脉阻断时间(min)	118.06±58.86	99.70±44.92	3.115	0.000
CPB>120 min	59(53.2)	203(34.8)	13.435	0.000
主动脉瓣手术	55(49.5)	300(51.4)	0.124	0.725
二尖瓣手术	68(61.3)	323(55.3)	1.343	0.246
二尖瓣置换	54(48.6)	216(37.0)	5.340	0.021
二尖瓣成形	14(24.6)	107(29.2)	0.494	0.482
三尖瓣手术	36(32.4)	193(33.0)	0.016	0.899
术中应用悬浮红细胞(U)	2.60±3.19	2.06±2.11	0.333	0.739
术中血浆(mL)	619.48±534.26	543.39±548.00	1.217	0.224
术后				
呼吸机应用时间(h)	95.08±178.30	16.63±25.23	10.141	0.000
MV>72 h	45(40.5)	23(3.9)	141.566	0.000
术后7 d最高肌酐值(μmol/L)	163.18±96.30	74.92±22.91	9.607	0.000
ICU住院时间(h)	173.17±273.74	53.95±43.46	4.577	0.000
输血RBC(U)	7.58±10.55	2.85±2.58	3.183	0.000
术后输血	52(46.8)	113(19.3)	38.954	0.000
二次开胸	13(11.7)	11(1.9)	27.023	0.000
新发房颤	43(38.7)	145(24.8)	9.145	0.002
胸骨感染	5(4.5)	1(0.2)	20.464	0.000
术后肺炎	22(19.8)	8(1.4)	76.872	0.000
术后住院天数(d)	17.58±16.84	10.60±8.22	3.139	0.020
30 d内全因死亡	12(10.8)	4(0.7)	42.520	0.000

注:AKI:急性肾损伤;LVEF:左心室射血分数;ICU:重症监护病房;RBC:悬浮红细胞;MV:呼吸机辅助;CPB:体外循环

表 2 术后 AKI 危险因素的二分类 Logistic 逐步回归分析

Tab 2 Binary Logistic stepwise regression analysis of risk factors for postoperative AKI

因素	回归系数	Wald	P	OR	95%CI
LVEF<40%	1.467	16.779	0.000	4.338	2.149~8.753
呼吸机应用>72 h	2.180	43.298	0.000	8.846	4.621~16.933
术中输血	1.328	17.443	0.000	3.774	2.024~7.040
术后肺炎	1.194	4.940	0.026	3.302	1.152~9.467

注:LVEF:左心室射血分数;AKI:急性肾损伤

3 讨论

目前心脏瓣膜病术后 AKI 的发生尚无明确的因果疗法,因此及早发现并及时给予有效预防措施尤为重要^[9]。本研究 696 例心脏瓣膜病术后 111 例出现不同程度的 AKI,发生率为 15.95%,11 例(9.91%)患者采用 CRRT,AKI 组死亡率为 10.81%,与既往研究相似^[10]。AKI 组与非 AKI 组围手术期一般情况单因素比较显示:与非 AKI 组相比,AKI 组年龄、糖尿病、术前心功能Ⅲ~Ⅳ级、合并搭桥手术、体外循环时间、主动脉阻断时间、呼吸机应用时间、肺炎发生、术后输血、ICU 住院时间、术后 30 d 内死亡等均是心脏瓣膜病术后患者发生 AKI 的相关因素。然后再对上述具有差异的指标进行 Logistic 二元回归分析,研究变量间的交互作用,发现术前 LVEF<40%、术中输血、术后肺炎、呼吸机应用时间延长是心脏瓣膜病术后 AKI 发生的独立危险因素,显著增加术后 30 d 死亡率。

本研究提示,术前心功能不全是心脏瓣膜病术后 AKI 发生的独立危险因素。心肾之间有着极其密切的联系,术前心功能不全是导致术后发生 AKI 的可能机制^[11]。心功能不全患者心脏有效射血减低,组织脏器灌注不足,激素调节下导致体内缩血管激素水平升高,同时肾小球入球小动脉代偿性扩张有限;高龄患者多合并高血压、糖尿病等导致肾动脉粥样硬化,健存肾单位减少;体外循环手术过程中有效循环不足、灌注压下降,导致肾动脉进一步收缩,肾脏灌注进一步减少;同时体外循环期间,难以避免出现红细胞破坏,游离血红蛋白在酸性条件下,在肾小管处大量沉积堵塞肾小管,造成肾脏损害;肾毒性药物耐受性和氧供不足时进一步加重肾功能损伤。单因素分析提示,合并冠状动脉旁路移植术患者也是术后 AKI 的危险因素,考虑联合手术,冠状动脉操作进一步延长,心功能进一步下降,术后更容易导致心脏术后 AKI 发生。现在心肾综合征(CRS)这一概念已被广泛认识,心脏及肾脏均为富含血管的器官,均受交感及副交感神经系统支

配,都具有内分泌功能,心肾共同调节维持血压、血管张力、细胞外液容积、外周组织灌注及氧合。CRS 的定义也因此而提出:心脏和肾脏其中一个器官的急性或慢性功能障碍可导致另一器官的急性或慢性功能损害的临床综合征。因手术操作所致心肌水肿加重,心功能不全患者在术后心功能进一步下降,出现左心衰,氧合难以维持,出现低氧血症无法实现早期脱机,导致呼吸机应用延长。本研究发现,呼吸机应用时间延长同样是心脏术后 AKI 发生的独立危险因素。心脏瓣膜病患者术前长期存在瓣膜机械性病变,导致组织水肿严重,在胃肠及肺部表现尤为严重,瓣膜手术期间应用体外循环,在低温、血液稀释下,肺组织水肿进一步加重,呼吸膜增厚,术中、术后氧合难以维持机体需要,为减少组织氧耗,临床上往往通过提高氧浓度、物理控制体温、镇静、肌松等非生理措施减少消耗,挽救生命;随着呼吸机应用时间延长,监护室滞留时间延长,难以避免出现呼吸机相关性肺炎^[12]等多脏器感染,必然进一步加重氧供需矛盾,导致低氧血症加重,为控制感染,必然大量应用抗生素等药物,势必加重肾脏负担。肾小管上皮细胞为高代谢组织,缺氧导致上皮细胞刷状缘脱落,细胞扁平(或)局灶性坏死脱落,进而中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞浸润,轻度损伤区域小管上皮细胞短时间内可再生,使肾小管形态和功能逐渐恢复;而在重度损伤区域,受损细胞外基质重塑不良、修复失调,造成持续的慢性炎症和纤维化、肾小管萎缩、肾单位进一步丢失和纤维化的恶性循环^[13]。

鉴于以上各种原因,心脏瓣膜术后 AKI 的治疗重点在于术前充分评估患者病情,积极预防性抗心衰及改善肾脏灌注等。术中可缩短手术时间及体外循环时间,减少不必要的输血。提倡早期适量应用多巴胺、肾上腺素等正性肌力药物及袢利尿剂等,效果不明显时,床旁超声评估左心室大小及充盈程度,早期联合应用重组人脑利钠肽及肾脏替代治疗,心脏功能无继续恶化时,为肾脏恢复赢得时间,肾功能部分可得到保护,而不能一味增加利尿剂的剂量,造成不可逆性损伤。本研究 111 例 AKI 患者给予 CRRT 11 例,均采用 CVVHDF 模式,因心脏瓣膜病患者术前病史较长,心功能低下组织水肿严重,行非生理的体外循环辅助下手术^[14]。虽目前体外循环已取得巨大进步,但术后肠壁、肺脏等疏松组织水肿严重,心功能不全条件下液体控制极其困难,体液淤积容易导致重要脏器不可逆性损伤,所以采取积极有效的措施脱水,减轻容量负荷显得尤为重要。与

间断血液净化治疗(IRRT)相比较,CRRT具有血流动力学相对稳定、清除炎性介质、提供营养支持的特点,目标液体管理易达到,减轻AKI导致的脏器功能不全,因此在心脏外科术后重症AKI的救治中最为常用^[15]。

总之本研究通过对696例心脏瓣膜手术后患者的临床危险因素分析发现,心脏瓣膜手术后AKI的发生与围术期多种因素有关,术后并发AKI的患者死亡率明显升高。临床上应积极采取必要措施加以预防,针对性治疗,以期避免心脏瓣膜术后AKI发生,进一步改善预后。

但本研究仍有许多不足之处:未能收集代表基础肾功能水平入院前患者至少半年的肾小球滤过率数据,只用患者术前最末一次血肌酐水平进行简单描述有一定局限性,且未进行长时间随访;为单中心回顾性研究,仍需进一步多中心联合注册研究阐述我国心脏瓣膜病患者术后AKI发生的整体情况。

参考文献:

- [1] Shaw A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(3):676
- [2] Amini S, Najafi M N, Karrari S P, et al. Risk factors and outcome of acute kidney injury after isolated CABG surgery: a prospective cohort study[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2019, 34(1):70
- [3] Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery associated acute kidney injury[J]. Cardio renal Med, 2013, 3(3):178
- [4] 樊国亮, 王正清, 唐渊, 等. 冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤影响因素及预后[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(2):114
- [5] 孔媛, 于泳浩. 全凭静脉麻醉下神经外科手术急性肾损伤高危因素回顾性分析[J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(1):47
- [6] Sato Y, Kato T S, Oishi A, et al. Preoperative factors associated with postoperative requirements of renal replacement therapy following cardiac surgery[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(2):294
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guide lines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):c179
- [8] Barkhordari K, FakhreYasseri A M, Yousefshahi F, et al. Risk factors for acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery patients based on the acute kidney injury network criteria[J]. J Tehran Heart Cent, 2018, 13(2):52
- [9] Küllmar M, Meersch M. Perioperative acute kidney injury[J]. Anaesthesist, 2019, 68(4):194
- [10] Lagny M G, Jouret F, Koch J N, 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
- [11] Thakar C V, Arrigain S, Worley S, et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 6:162
- [12] 樊国亮, 陈铁男, 刘志刚, 等. 冠状动脉旁路移植术后发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析及病原学分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(5):359
- [13] 姜雪, 李世军. 急性肾损伤肾小管上皮细胞修复的分子机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1):83
- [14] Karkouti K, Wijesundera D N, Yau T M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors[J]. Circulation, 2009, 119(4):495
- [15] 潘旭东, 赵宏磊, 刘宁宁, 等. 连续性肾脏替代治疗在急性 Stanford A 型主动脉夹层术后急性肾损伤中的应用[J]. 心肺血管杂志, 2016, 35(3):189

(2020-11-16 收稿)

(上接第242页)

- activation[J]. Front Physiol, 2020, 11:950
- [18] Cai Z, Ding Y, Zhang M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase $\alpha 1$ in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification *in vivo*[J]. Circ Res, 2016, 119(3):422
 - [19] Andreelli F, Foretz M, Knauf C, et al. Liver adenosine monophosphate-activated kinase- $\alpha 2$ catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin[J]. Endocrinology, 2006, 147(5):2432
 - [20] Ogawa Y, Imajo K, Honda Y, et al. Palmitate-induced lipotoxicity is crucial for the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in cooperation with gut-derived endotoxin[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11365
 - [21] Zhang X, Liu S, Zhang C, et al. The role of AMPK $\alpha 2$ in the HFD-induced nonalcoholic steatohepatitis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10):165854
 - [22] Mancini S J, White A D, Bijland S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase rapidly suppresses multiple pro-inflammatory pathways in adipocytes including IL-1 receptor-associated kinase-4 phosphorylation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 440:44

(2020-11-18 收稿)