

肝移植术后患者急性肾损伤危险因素及严重程度分析

张达利, 毕京峰, 高银杰, 贺希, 冯丹妮, 周霞, 周双男, 刘振文, 刘鸿凌

[摘要] **目的** 分析肝移植术后患者急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的危险因素及 AKI 严重程度的影响因素。**方法** 收集 2005 年 1 月—2015 年 8 月在我中心进行肝移植手术患者, 排除术前 AKI 患者, 共入组 469 例, 对该组患者术前、术中、术后影响 AKI 的危险因素及术后 4 周时的转归进行分析、研究。**结果** 469 例患者中, 术后发生 AKI 者 274 例 (AKI 组), 无 AKI 者 195 例 (非 AKI 组), 发病率为 58.4%。受体身体质量指数 (body mass index, BMI)、术前肌酐水平、冷缺血时间、手术时间、下腔静脉阻断时间、术后乳酸峰值、术后 AST 峰值等均是发生 AKI 的危险因素。术后 4 周 AKI 组 20.4% 患者肾功能仍然异常, 病死率为 3.6%, 较非 AKI 组明显升高 ($P=0.027$)。**结论** 肝移植术后发生 AKI 的影响因素较多, 受体 BMI、术前肌酐水平、阻断下腔静脉时间、手术时间、术后乳酸峰值、术后 AST 峰值均是发生 AKI 的独立危险因素。术后 4 周 AKI 组患者肾功能异常及病死率较非 AKI 组均明显升高。

[关键词] 肝移植; 急性肾损伤; 危险因素

[中国图书资料分类号] R657.3; R692

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)05-0411-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.05.007

Risk factors and severity of acute kidney injury in post-liver transplantation patients

ZHANG Da-li, BI Jing-feng, GAO Yin-jie, HE Xi, FENG Dan-ni, ZHOU Xia, ZHOU Shuang-nan, LIU Zhen-wen, LIU Hong-ling*
Liver Transplantation Center, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: lhl7125@sina.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the risk factors of acute kidney injury (AKI) and the influencing factors for the severity of AKI in post-liver transplantation patients. **Methods** The patients who received a liver transplantation in our center from January 2005 to August 2015 were included in this study, while preoperative AKI patients were excluded. A total of 469 patients were enrolled. Risk factors for AKI before, during and after liver transplantation and outcomes at 4 weeks after liver transplantation were analyzed and investigated. **Results** Among the involved 469 patients, 274 cases appeared AKI (AKI group) and 195 cases had no AKI (non-AKI group) after liver transplantation, the AKI incidence was 58.4%. Risk factors for AKI included recipient's body mass index (BMI), preoperative creatinine level, cold ischemia time, duration of surgery, duration of inferior vena clamping, postoperative peak lactate and postoperative peak AST. At 4 weeks after liver transplantation, 20.4% of AKI patients still had abnormal renal functions and a mortality of 3.6%, which were significantly higher than those without AKI ($P=0.027$). **Conclusions** Post-liver transplantation AKI is influenced by several factors. Recipient's BMI, preoperative creatinine level, duration of inferior vena clamping, duration of surgery, postoperative peak lactate and postoperative peak AST are the independent risk factors for AKI. At 4 weeks post-liver transplantation, abnormal renal functions and mortality are obviously higher in patients with AKI than patients without AKI.

[Key words] liver transplantation; acute kidney injury; risk factors

自 1967 年实施第 1 例人体肝脏移植 (liver transplantation, LT) 以来, LT 成为治疗终末期肝病患者的有效治疗手段。移植术前、术中及术后的各种因素可能引起多种并发症, 导致患者 LT 后早期病死率的增加。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是备受大家关注的疾病之一, LT 后并发 AKI 不仅延长住院时间、增加费用, 还可能引起患者感染、营养不良、贫血、电解质紊乱等情况^[1]。另外, 患者 LT 后进展为慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 几率也明显升高。LT 后第 1 年, 终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 即 CKD 5 期的发病率为 5% ~ 8%; 5 年

和 10 年分别为 18% 和 25%^[2-4]。AKI 对于 LT 后患者的 30 d 病死率有明显影响^[5]。目前国际上 AKI 的发病率为 17% ~ 95%, 主要与其诊断标准及术前是否排除肾损伤相关^[6-8]。根据我国实际情况, 我们参照全球肾脏疾病预后组织 (kidney disease improving global outcomes, KDIGO) 2012 年 AKI 指南制定的标准^[7-9], 对我中心 LT 后 AKI 患者临床资料进行分析。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2005 年 1 月—2015 年 8 月于中国人民解放军总医院第五医学中心行 LT 患者作为研究对象, 排除资料不全、随访不完整、移植前肾功能损伤患者, 共入组 469 例。纳入标准: ①终末期肝硬化、肝癌行 LT 患者; ②年龄 > 18 岁患者; ③ LT 前血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平 < 133 $\mu\text{mol/L}$ 患者。排除标准: ① LT

[基金项目] 北京市科委项目 (Z161100000116058); 中国人民解放军总医院第五医学中心院内课题 (YNKT2014006)

[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝移植中心 (张达利、高银杰、贺希、冯丹妮、周霞、周双男、刘振文、刘鸿凌), 临床研究管理中心 (毕京峰)

[通信作者] 刘鸿凌, E-mail: lhl7125@sina.com

前 Scr 水平 $> 133 \mu\text{mol/L}$ 患者; ②合并其他器官移植患者。

1.2 AKI 诊断及分级标准

1.2.1 AKI 诊断标准 [8-9] 根据 KDIGO 指南, 符合以下任意一条, 即可诊断 AKI: ① 48 h 内 Scr 升高值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$; ② 7 d 内 Scr 上升至 ≥ 1.5 倍基线值; ③连续 6 h 尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。

1.2.2 AKI 分级标准 [8-9] 1 级: 1.5 ~ 1.9 倍基线值, 或升高值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$; 连续 6 ~ 12 h 尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。2 级: 2.0 ~ 2.9 倍基线值; 连续 12 h 尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。3 级: ≥ 3.0 倍基线值, 或升高值 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$; 或开始行肾脏替代治疗; 连续 24 h 以上尿量 $< 0.3 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; 或者 12 h 无尿。

1.3 治疗方法 所有 LT 患者均接受他克莫司、吗替麦考酚酯、醋酸泼尼松龙三联抗排斥治疗。LT 后出现 AKI 的患者给予扩容补液治疗, 减少肾脏损伤药物, 必要时予以肾脏替代治疗。

1.4 观察指标 受体患者年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)。术前指标包括: 高血压病、糖尿病、病毒性肝炎、腹水、自发性腹膜炎、肝性脑病、Scr 水平、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分, Child 评分; 术中指标包括: 阻断下腔静脉时间、冷缺血时间、手术时间、呼吸机支持时间; 术后指标: ICU 滞留时间、乳酸峰值、AST 峰值、ALT 峰值、LDH 峰值等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或非参数检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 风险因素分析采用 Logistic 回归分析, 变量筛选应用逐步回归法, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 2005 年 1 月—2015 年 8 月期间, 我中心行 LT 患者 517 例, 排除术前肾功能损伤患者 48 例, 共入组 469 例。LT 后发生 AKI 患者 274 例 (AKI 组), 其中男性 246 例, 女性 28 例, 平均年龄 (48.98 ± 9.05) 岁; 未发生 AKI 患者 195 例 (非 AKI 组), 其中男性 144 例, 女性 51 例, 平均年龄 (48.94 ± 10.60) 岁。2 组患者间年龄差异无统计学意义 ($t = -0.131$, $P = 0.898$)。

2.2 2 组患者间一般临床资料分析 数据分析结果显示: 患者年龄、术前 MELD 评分、Child 评分、腹水、自发性腹膜炎、高血压病、糖尿病在 2 组患者间没有明显差异 (P 均 > 0.05); 性别、是否合

并病毒性肝炎、是否存在肝性脑病、Scr 水平, 术中下腔静脉阻断时间、冷缺血时间、手术时间以及术后乳酸峰值、AST 峰值、ALT 峰值、LDH 峰值之间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。详见表 1。

2.3 LT 后发生 AKI 危险因素 以是否发生 AKI 为因变量, 以一般临床指标为自变量, 经过单因素 Logistic 分析筛查相关自变量, 取 $P < 0.1$ 的自变量进行多因素 Logistic 逐步回归法统计分析。分析结果提示受体 BMI、术前的 Scr 水平、是否合并肝性脑病, 术中的手术时间、器官冷缺血时间、下腔静脉阻断时间、术后的 AST 峰值、ALT 峰值、LDH 峰值、乳酸峰值、呼吸机支持时间、ICU 滞留时间均和 AKI 的发生相关; 受体 BMI、术前 Scr 水平、术中下腔静脉阻断时间、手术时间、术后乳酸峰值、术后 AST 峰值是发生 AKI 的独立危险因素。详见表 2。

2.4 影响 LT 后 AKI 严重程度的独立危险因素 按照 KDIGO 标准, 本研究中, 1 级 AKI 患者为 141 例, 2 级 89 例, 3 级 44 例。采用 Logistic 逐步回归法统计分析影响 AKI 的严重程度因素。经过单因素 Logistic 分析筛查相关自变量, 取 $P < 0.1$ 的自变量进行多因素 Logistic 逐步回归法统计分析, 结果提示术前 Scr $90 \mu\text{mol/L}$ 以上、冷缺血 600 min 以上、手术 8 h 以上、呼吸机支持 12 h 以上、AST 峰值 3000 U/L 以上均是影响 LT 后 AKI 严重程度的独立危险因素。详见表 3。术前 Scr: 1= $90 \mu\text{mol/L}$ 以下, 2= $91 \sim 133 \mu\text{mol/L}$; 冷缺血时间: 1= 480 min 以下, 2= $480 \sim 600 \text{ min}$, 3= 600 min 以上; 总手术时间: 1= 8 h 及以下, 2= $8.1 \sim 10 \text{ h}$, 3= 10 h 以上; 呼吸机支持时间: 1= 12 h 以下, 2= $12 \sim 24 \text{ h}$, 3= 24 h 以上; 术后峰值 AST: 1= 1500 U/L 及以下, 2= $1500 \sim 2999 \text{ U/L}$, 3= 3000 U/L 及以上。

2.5 LT 后患者肾功能及生存情况 LT 后患者 AKI 的发病率为 58.4% (274/469), 4 周时 79.6% (218/274) AKI 患者 Scr 水平恢复正常, 20.4% (56/274) 水平仍然较高, 肾功能未能恢复正常。非 AKI 组仅有 2 例 (1.02%) 患者 Scr 升高。另外, 早期 AKI 患者病死率为 3.6%, 明显高于非 AKI 组 (0.5%)。

3 讨 论

LT 是终末期肝病的有效治疗手段, AKI 是其常见并发症之一, 严重影响患者的短期及长期生存率。AKI 发生包括术前、术中、术后三方面因素。术前因素有 MELD 评分, 以及患者有无合并糖尿病、肾脏基础疾病等。术中因素包括: 冷、热缺血时间, 下腔静脉阻断时间, 手术时间与方式等。

表 1 2 组患者间一般临床资料 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Clinical general data of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

因素	AKI 组	非 AKI 组	t/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	48.98±9.05	48.94±10.60	-0.131	0.898
性别 [例 (%)]			18.203*	0.000
女性	28(10.22%)	51(26.15%)		
男性	246(89.78%)	144(73.85%)		
BMI(kg/m ²)	24.89±9.39	23.27±4.55	-3.412	0.001
术前因素				
高血压 [例 (%)]	23(8.39)	12(6.15)	0.634*	0.428
糖尿病 [例 (%)]	35(12.77)	25(12.82)	0.032*	0.863
病毒性肝炎 [例 (%)]	237(86.50)	151(77.44)	8.572*	0.003
腹水 [例 (%)]	206(75.18)	152(77.94)	0.491*	0.485
自发性腹膜炎 [例 (%)]	36(13.14)	16(8.21)	1.983*	0.160
肝性脑病 [例 (%)]	55(20.07)	22(11.28)	4.801*	0.028
Scr(μ mol/L)	91.00±52.80	76.23±20.50	-5.243	0.000
MELD 评分 (分)	17.83±9.29	15.57±7.65	-2.502	0.130
Child 评分 (分)	9.40±2.38	9.35±2.27	-0.201	0.846
术中因素				
下腔静脉阻断时间 (min)	57.36±12.57	54.39±12.15	-2.603	0.009
冷缺血时间 (min)	380.90±276.80	334.80±272.90	-2.651	0.008
手术时间 (h)	9.59±1.87	9.03±1.73	-3.993	0.000
术后因素				
ICU 滞留时间 (h)	118.80±100.30	96.60±62.30	-2.091	0.034
Scr 峰值 (mmol/L)	8.05±4.22	6.42±6.48	-5.084	0.000
AST 峰值 (U/L)	1892.50±1660.80	1219.70±892.40	-5.313	0.000
ALT 峰值 (U/L)	1031.40±1054.70	742.90±391.30	-3.852	0.000
LDH 峰值 (U/L)	1604.60±1557.60	1280.60±1327.20	-2.603	0.009
呼吸机支持时间 (h)	24.79±45.98	15.55±13.53	-3.722	0.000

注: *. χ^2 值

表 2 Logistic 逐步回归法分析 LT 后患者发生 AKI 的独立危险因素

Table 2 Logistic regression analysis on the risk factors for AKI incidence in post-LT patients

因素	OR	95% CI	P 值
受体 BMI	1.536	1.174 ~ 2.051	0.020
术前 Scr	2.738	1.701 ~ 3.946	0.000
下腔静脉阻断时间	1.504	1.121 ~ 2.177	0.080
手术时间	1.453	1.076 ~ 1.866	0.013
乳酸峰值	1.731	1.174 ~ 2.051	0.000
AST 峰值	1.840	1.062 ~ 2.426	0.025

术后因素包括乳酸、ICU 滞留时间、AST 峰值、免疫抑制剂应用等^[10]。

本研究数据显示 LT 后患者 AKI 发病率高达 58.4%，积极治疗后大部分患者肾功能恢复正常，AKI 组与非 AKI 组恢复情况有一定差别。我们通过单因素分析筛查相关危险因素，将筛查后的自变量纳入 Logistic 逐步回归模型进行多因素统计分析，结果提示 BMI、术前 Scr 水平、下腔静脉阻断时间、术后乳酸和 AST 峰值、冷缺血时间、手术时间均是发生 AKI 的危险因素。文献报道，阻断下腔静脉时间与 AKI 的发生呈正相关，所以，背驼式较经典式 LT 患者 AKI 的发病率低，对于高危人群，可采用背驼式^[11]。心死亡供体由于缺

表 3 Logistic 逐步回归法分析 LT 后患者 AKI 严重程度的独立危险因素

Table 3 Logistic regression analysis on the independent risk factors of AKI severity in post-LT patients

因素	n	OR	90% CI	P 值
术前肌酐				
1	223	1.000(参考值)		
2	51	0.421	0.255 ~ 0.695	0.005
冷缺血时间				
1	65	1.000(参考值)		
2	50	1.879	0.958 ~ 3.686	0.124
3	159	2.544	1.470 ~ 4.404	0.005
手术时间				
1	74	1.000(参考值)		
2	109	2.572	1.474 ~ 4.487	0.005
3	91	3.026	1.701 ~ 5.381	0.002
呼吸机支持时间				
1	111	1.000(参考值)		
2	95	2.378	1.438 ~ 3.931	0.005
3	68	6.270	3.506 ~ 11.212	0.000
AST 峰值				
1	149	1.000(参考值)		
2	77	1.262	0.775 ~ 2.055	0.433
3	48	4.077	2.308 ~ 7.202	0.000

血缺氧时间较长，与脑死亡供体相比，肝移植后 AKI 发病率明显升高^[12]，随着器官捐献事业的发展及对脑死亡的认可，脑死亡供体会越来越多，

LT 后患者 AKI 的发生率可能有所下降。术前 Scr 水平是影响 LT 术后发生 AKI 的独立危险因素, 术前存在肾功能损伤或合并肾脏基础疾病患者发生 Scr 水平升高的风险大大增加^[11]。术前合并糖尿病是患者 LT 后发生 AKI 的危险因素^[13], 但是本文中术前糖尿病患者数据相对较少, 组间统计分析提示差异无统计学意义, 考虑与样本量较少相关。

AKI 的发生与术中、术后缺血再灌注损伤密切相关, 而乳酸水平是缺血再灌注损伤的重要指标之一。文献显示, 患者 LT 后即刻乳酸水平和乳酸清除率与术后 AKI 发病率相关, 其机理可能与患者的血流动力学变化、内环境紊乱有关。乳酸峰值的高水平可能预示 AKI 发生^[14]。另一个与缺血再灌注损伤相关的指标是 AST 峰值, 对于已发生 AKI 患者, AST 峰值是影响 AKI 严重程度的危险因素。因此对于怎样更好地改善缺血再灌注损伤是改善患者 LT 后 AKI 的有效措施^[9, 15-16]。

总之, LT 后并发 AKI 的因素很多, 对于术前高 Scr 水平患者, 应减少术中低血压、手术和冷缺血时间, 采用背驮式 LT, 使用脑死亡供体, 同时还须要密切监测 AST 峰值, 及时根据肾功能调整免疫抑制剂用量, 避免肾毒性药物的应用, 必要时予以肾脏替代治疗等措施, 可在一定程度上改善 AKI 患者结局。

【参考文献】

- [1] Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, *et al.* Liver transplantation: history, outcomes and perspectives [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13(1):149-152.
- [2] 臧红, 刘鸿凌, 郝玉清, 等. 慢加急性肝衰竭并发感染的危险因素及对近期预后的影响 [J]. *传染病信息*, 2015, 28(5):288-292.
- [3] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(1):3-26.
- [4] Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, *et al.* End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(2):205-210.
- [5] Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, *et al.* Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation [J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5):688-694.
- [6] Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, *et al.* Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9):2727-2729.
- [7] Rossi AP, Vella JP. Acute kidney disease after liver and heart transplantation [J]. *Transplantation*, 2016, 100(3):506-514.
- [8] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3):622-623.
- [9] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 3(1):1-150.
- [10] Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, *et al.* Protecting the kidney in liver transplant recipients: practice-based recommendations from the American society of transplantation liver and intestine community of practice [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(9):2532-2544.
- [11] Brescia MD, Massarollo PC, Imakuma ES, *et al.* Prospective randomized trial comparing hepatic venous outflow and renal function after conventional versus piggyback liver transplantation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129923.
- [12] Leithead JA, Taricotti L, Gunson B, *et al.* Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(4):965-975.
- [13] Barthel E, Rauchfuss F, Hoyer H, *et al.* The PRAISE study: a prospective, multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study for the evaluation of iloprost in the early postoperative period after liver transplantation [J]. *BMC Surgery*, 2013, 13(1):1-8.
- [14] Park MH, Shim HS, Kim WH, *et al.* Clinical risk scoring models for prediction of acute kidney injury after living donor liver transplantation: a retrospective observational study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136230.
- [15] Khajuria A, Tay C, Shi J, *et al.* Anesthetics attenuate ischemia-reperfusion induced renal injury: effects and mechanisms [J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2014, 52(4):176-184.
- [16] Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, *et al.* AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(4):554-561.

(2019-03-04 收稿 2019-05-24 修回)

(本文编辑 赵雅琳)