

·临床研究·

术前血肌酐和尿素氮正常患者肝移植早期急性肾损伤的发生与生存分析

李晓芸, 罗刚健, 黎尚荣, 关健强, 刘德昭, 黑子清*

(中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】分析术前血肌酐、尿素氮正常患者的肝移植早期急性肾损伤(AKI)的发生及生存状况。【方法】82例术前血肌酐、尿素氮正常患者在我院移植中心接受下腔静脉全阻断改良背驮式肝移植术。术后3d(术后早期)将根据AKI网络工作组有关急性肾损伤诊断标准评估AKI发生和分期,并根据急性肾损伤情况将病人分为两组:急性肾损伤组(A组),非急性肾损伤组(C组),术后追踪并记录2组患者术后30d、术后1、2和3年生存率。【结果】82例术前血肌酐、尿素氮正常肝病患者,除去2例再次移植者,共80例,出现急性肾损伤38例(A组),发生率为47.5%;未发生急性肾损伤42例(C组)。A组MELD大于18分和循环不稳定发生率高于C组($P < 0.05$);A组术后呼吸机时间和ICU停留时间高于C组($P < 0.05$);A组术后30d、术后1年生存率和术后2年生存率低于C组(86.8% vs 100%, 78.9% vs 95.2%及71.1% vs 90.5%; $P < 0.05$),术后3年生存率数值虽低但无统计差异(63.2% vs 81%, $P > 0.05$)。【结论】术前血肌酐、尿素氮正常的患者肝移植急性肾损伤发生率仍然较高,并影响术后短期和长期生存。

关键词: 急性肾损伤;肝移植;生存率

中图分类号: R617

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2013)03-0397-05

Occurrence and Survival Analysis of Acute Kidney Injury in Patients with Normal BUN and SCr in the Early Post-liver Transplantation Period

LI Xiao-yun, LUO Gang-jian, LI Shang-rong, GUAN Jian-qiang, LIU De-zhao, HEI Zi-qing*

(Department of Anesthesia, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To analyze the occurrence and survival situation of acute kidney injury in the patients with normal BUN and SCr in the early post-liver transplantation period. 【Methods】A total of 82 patients with preoperative normal BUN and SCr in our hospital liver transplant center who underwent inferior vena cava blockade modified piggyback liver transplantation. Three days after surgery (early post-liver transplantation period) with assessment according to the AKI Network Working Group on diagnostic criteria of acute kidney injury (AKI) occurrence and stage, patients were divided into two groups according to the situation of acute kidney injury: acute kidney injury group (A group) and control group (C group), postoperative 30 days, postoperative 1-year, 2-year, and 3-year after surgery survival of these patients in the two groups were followed and recorded respectively. 【Results】82 end stage liver diseases patients with preoperative normal BUN and SCr, removed the two cases of retransplantation, a total 80 patients of which 38 patients developed acute kidney injury (A group), the incidence was 47.5%; the others 42 patients were control subjects (C group). Compared with C group, the cases of MELD score more than 18 points and circulatory instability were more in group A ($P < 0.05$). The time of postoperative ventilator and ICU stay were longer in group A ($P < 0.05$). Postoperative 30 days, 1-year, 2-year survival rates in group A were lower than that in group C (86.8% vs 100%, 78.9% vs 95.2% and 71.1% vs 90.5%) ($P < 0.05$). Postoperative

收稿日期:2012-12-28

基金项目:国家自然科学基金(81170449);广东省自然科学基金重点项目(S2011020002780)

作者简介:李晓芸,博士研究生,主治医师, E-mail: lixiaoyunsums@126.com; *通信作者:黑子清,教授,博士生导师, E-mail: heiziqing@sina.com.cn

3-year survival rate was still lower in group A, but there is no statistical difference (63.2% vs 81%) ($P > 0.05$). 【Conclusions】 The incidence of acute renal injury after liver transplant is still high in patients with preoperative normal BUN and SCr, which affects postoperative short-term and long-term survival.

Key words: acute kidney injury; liver transplantation; survival

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2013, 34(3): 397-401]

肝移植术后急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是肝移植术后常见且严重的并发症, 发生率在 48% ~ 98%, 与术后死亡率密切相关^[1-3]。但也有文献报道肝移植术后早期 AKI 多发生在移植后 30 d 内, 多为自限性, 不影响其预后^[4]。上述研究证实术前血肌酐增高, 已出现肾功能不全是术后 AKI 发生的最主要的危险因素^[1-6]。我们以往研究观察术前肌酐和尿素氮正常患者急性肾衰, 并重点分析其围术期危险因素^[7]; 但尚无研究报道术前肌酐和尿素氮正常患者肝移植术后早期 AKI 发生情况及其术后的预后转归。我们根据 AKI 合作小组诊断标准, 分析术前肾功能正常患者肝移植早期 (术后 3 d) AKI 的发生率及与术后短期及长期的生存率之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

82 例终末期肝病患者, 除去 2 例再次移植者, 共 80 例, 男性 74 例, 女性 6 例, 平均年龄 44.6 岁, 最大 68 岁, 最小 25 岁。其中原发病为重型肝炎 28 人、肝癌 9 人、肝硬化 13 人、肝癌合并肝硬化 30 人; CTP 评分 C 级 21 人、CTP 评分 B 级 32 人、CTP 评分 A 级 27 人; MELD 评分 ≥ 18 分组人 26、终末期肝病模型 (MELD) 评分 11-17 分组 28 人、MELD 评分 < 11 分组 36 人; CTP 评分和 MELD 评分标准见文献^[8]。

病例排除标准: ①术前血肌酐或 (及) 尿素氮异常; ②术前存在肝肾综合征、糖尿病、高血压、心脏病、感染性休克、低血容量休克、及其他的严重的心肺疾患; ③术前存在原发的泌尿系疾患。④再次移植者。

1.2 麻醉方法

病人麻醉前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.1 g 和阿托品 0.5 mg。肝昏迷者仅肌肉注射阿托品 0.5 mg。入室后面罩吸氧, 常规监测心电图、无创动脉血压及脉搏血氧饱和度。开放静脉后, 静脉注射

咪唑安定 3 ~ 5 mg、异丙酚 1 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg 和芬太尼 0.15 ~ 0.2 mg 行麻醉诱导, 气管插管后接机械通气; $p_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 维持在 30 ~ 45 mmHg; 吸入 0.5% ~ 3% 异氟醚维持麻醉, 持续静脉泵注维库溴铵 4 mg/h 维持肌松, 术中酌情追加芬太尼 0.05 ~ 0.1 mg。麻醉后经桡动脉穿刺连接惠普 M1165 多功能监测仪 (美国) 持续监测动脉压 (ABP); 行右锁骨下静脉穿刺, 置入口径 11.5Fr 静脉双腔血透管, 用于输血补液; 右颈内静脉置六腔漂浮导管 (Edwards 公司) 用于血流动力学的监测; 在手术各期, 根据情况给予血管活性药支持以维持循环相对稳定; 使用液体加温器和充气式全身加温器以防止体温降低。术中使用多巴胺 2 ~ 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 保持肾功能并根据中心静脉压等监测使用利尿剂维持尿量于 0.5 mL $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 以上。

1.3 手术方法

采用下腔静脉全阻断改良背驮式肝移植术^[9], 均未采用体外静脉-静脉转流。

1.4 研究方法

1.4.1 术中一般情况 记录术中尿量、失血量、输血量、手术时间、无肝期时间、术中血管活性药物用量和利尿剂用量。记录心血管事件的发生情况, 包括持续性低血压 (收缩压 < 90 mmHg 和/或舒张压 < 50 mmHg, 并持续 10 min 以上)、严重的心律失常 [包括高危的室性早搏 (频发性、多源性、R on T)]、室扑、室颤、显著性的窦性心动过缓 (心率 (HR) ≤ 40 次/min)、II 度以上房室传导阻滞和其他可引起血液动力学改变的心律失常和心跳骤停^[10]。

1.4.2 肾功能检测及分组 术前、术后 1、2、3 d 采集血样检测血清肌酐浓度 (酶法测定) 及记录尿量情况, 出现肾功能异常者可加强监测, 其余按我院常规检测及复查。术后 3 d 根据是否发生 AKI, 分为 2 组: AKI 组 (A 组) 与非急性肾衰竭 (ARF) 组 (C 组)。应用 AKI 网络工作组的诊断及分期标准评估患者术后发生 AKI 的情况^[10], AKI 1 期为血清肌酐升高 > 0.3 mg/dL 或增加 $> 50\%$, 尿量 $<$

0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹(*t* > 6 h); AKI 2 期为血清肌酐升高 > 200% ~ 300%, 尿量 < 0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹(*t* > 12 h); AKI 3 期为血清肌酐增加 > 300% 或 >4 mg/dL(急性升高 > 0.5 mg/dL), 少尿(< 0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹)24 h 或无尿 > 12 h。

1.4.3 术后随访 术后追踪记录呼吸机时间、ICU 停留时间、住院天数、是否行血液透析(RRT)、术后 30 d 及术后 1、2、3 年的生存率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验。离散型变量组间比较采用 crosstabs 的卡方分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性肾损伤的发生情况

82 例术前血肌酐、尿素氮正常的终末期肝病 患者, 除去 2 例再次移植者, 共 80 例; 术后早期有 38 例发生了急性肾损伤, 发生率为 47.5%。其中 1 期 23 例(占 60.5%), 2 期 9 例(占 23.7%), 3 期 6 例(占 15.8%)。

根据术后是否发生急性肾损伤分为两组: 急性肾损伤组(A 组)38 例, 非急性肾损伤组(C 组) 42 例; 急性肾损伤发生后进行及时的肾保护治疗, 调整免疫抑制剂方案, 避免使用肾毒性药物, 加强 监测, 维持血流动力学稳定及水电解质酸碱平衡, 尽早使用 RRT。A 组 84% 的患者血肌酐在 1 个月

能恢复至正常水平, 50% 的患者血肌酐在 1 个月 能恢复至术前水平, 而 C 组 98% 患者血肌酐 1 个 月能恢复正常水平, 90% 的患者血肌酐在 1 个月 能恢复至术前水平(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

2.2 围术期一般情况

两组患者年龄、性别、CTP 分级、术前 Cr、手术 时间、无肝期时间、术中输血量、尿量、利尿剂用 量、血管活性药物的用量比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组 MELD 评分大于 18 分例数、持续 低血压例数、心血管事件比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 表 1)。

2.3 术后停留情况

A 组术后 4 例需行 RRT, 其中 1 期 1 例, 3 期 3 例。A 组术后呼吸机时间、ICU 停留时间明显长 于 C 组(*P* < 0.05); 总住院时间差别无统计学意义 (*P* > 0.05, 表 1)。

2.4 术后生存情况

80 例患者术后 30 d、术后 1、2、3 年生存率分 别为 93.8%、87.5%、81.3%、72.5%。A 组术后 30 d、 术后 1 年生存率及术后 2 年生存率低于 C 组 (86.8% vs 100%, 78.9% vs 95.2%, 及 71.1% vs 90.5%; *P* = 0.021, *P* = 0.041, *P* = 0.026); 而术后 3 年生存率(63.2% vs 81%) 差别无统计学意义(*P* > 0.05, 表 2)。

3 讨 论

研究表明, 肝移植术前 25% 的患者已出现了

表 1 两组术中及术后情况的比较
Table 1 Comparison of intraoperative and postoperative conditions between AKI group and NAKI group

Risk factors	AKI group (<i>n</i> = 38)	NAKI group (<i>n</i> = 42)
MELD score ≥ 18(cases)	16	10 ¹⁾
Preoperative creatinine/mmol/L	62.5 ± 14.4	64.6 ± 19.1
Intraoperative urine volume/mL	643 ± 351	805 ± 579
Intraoperative red blood transfusion/mL	1210 ± 798	1059 ± 756
Norepinephrine dosage/μg	447.5 ± 348.1	344.7 ± 272.3
Persistent hypotension/%	34.2	14.3 ¹⁾
Serious arrhythmia and cardiac arrest/%	23.7	7.1 ¹⁾
Ventilator time/h	65 ± 35	20 ± 17 ²⁾
ICU stay time/h	252 ± 160	141 ± 111 ¹⁾
Hospital stay/d	61 ± 35	63 ± 53
RRT/case	4	0 ¹⁾

Compared with ARI group: 1) *P* < 0.05, 2) *P* < 0.01

表 2 两组生存率的比较

Table 1 Comparison of postoperative survival rate between AKI group and NAKI group (%)

Group	n	Survival rate after surgery			
		30 d	1 a	2 a	3 a
AKI	38	86.8	78.9	71.1	63.2
NAKI	42	100 ¹⁾	95.2 ¹⁾	90.5 ¹⁾	81

Compared with AKI group: 1) $P < 0.05$

不同程度的肾功能降低^[11]。其它学者^[1,12-14]及我们的以往研究^[7,15-16]证实肝移植过程中,众多的危险因素将引起肾损害,术后急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)的发生率为 16.7% ~ 45%。近年专家提出由 AKI 替代传统意义的 ARF,便于肾损害的早期发现、早期诊断和早期干预,提高患者的预后^[11,17]。有关 AKI 有 35 种定义,标准不一,影响 AKI 的诊断和分析^[17]。2005 年 AKI 合作研讨小组在 RIFLE 标准的基础上进行修改并制订新的 AKI 合作组标准,即强调患者在明确的时间内血肌酐及尿量的变化,48 h 内血肌酐 (serum creatinine, SCr) 升高到损伤前的 1.5 倍或增加 26.4 $\mu\text{mol/L}$,和(或)尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 6 h 以上,作为 AKI 新的诊断标准,并得到推广应用^[11,18]。我们采用此新标准来分析肝移植早期 AKI 发生,研究结果显示 80 例术前血肌酐及尿素氮正常患者肝移植早期 ARI 的发生率为 47.5%,较我们以往急性 ARF 发生率高 3 倍,也进一步显示应用 AKI 标准有利于临床早期进行干预。

一些研究分别报道了术后不同时期 AKI 发生,如 1 周或 1 月,都显示肝移植 AKI 与肝移植手术围术期处理密切相关,但并没有明确分析其对患者预后的影响,主要评估引起 AKI 的危险因素,各报道结果差异很大^[1,4,17-18]。本研究分析一些危险因素,显示术中尿量、去甲肾上腺素用量、输血量等影响不大。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)是反映终末期肝病病人病情的一个重要的评价体系,有研究认为它能预测终末期肝病肝移植术后死亡率^[19]。我们的结果显示急性肾损伤组高 MELD 例明显多于没有发生急性肾损伤组,这一结果再次说明术前病情与肝移植急性肾损伤的发生有关。肾脏血流灌注减少会引起肾损伤,我们以往研究证实持续性低血压是术后早期 ARF 发生的独立危险因素^[7],本次研究

再次证明 AKI 患者术中发生持续低血压及心血管事件高于非 AKI 患者,说明术中循环不稳定是造成肝移植早期 AKI 的主要危险因素。

为证明肝移植早期 ARI 的危害性,我们分析了 ICU 的治疗情况和术后生存情况。本次研究结果显示肝移植术后患者通过采取肾保护治疗,大多数在一月内肌酐水平能恢复至术前水平,但发生 AKI 的患者术后呼吸机时间和 ICU 停留时间明显延长,并且更容易发展成为严重的肾损伤,需行 RTT;这一结果与 José 等^[20]结论相近,即 AKI 是肝移植患者术后延长呼吸机时间及不能撤离呼吸机的重要危险因素,与不良愈后有关。通过分析两组患者的短期和长期生存情况,我们发现发生肝移植早期肾损伤的患者术后短期和长期生存率低于未发生急性肾损伤的患者。这一结果提醒我们采取有效的干预措施,减少肝移植早期急性肾损伤发生,对提高肝移植患者的愈后十分重要。

综上所述,术前血肌酐、尿素氮正常的患者肝移植早期仍有较高的急性肾损伤发生率,并且影响术后短期及长期生存率。

参考文献:

[1] Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome [J]. Liver Transpl, 2009, 15 (5): 475-483.

[2] Douthitt L, Bezinover D, Uemura T, et al. Perioperative use of continuous renal replacement therapy for orthotopic liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2012 44(5): 1314-1317.

[3] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis [J]. Transplantation, 2001, 71(10): 1424-1428.

[4] Fonseca-Neto OC, Miranda LE, Batista TP, et al.

- Postoperative kidney injury does not decrease survival after liver transplantation[J]. *Acta Cir Bras*, 2012, 27(11): 802-808.
- [5] Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2727-2729.
- [6] Umbro I, Tinti F, Piselli P, et al. Occurrence of chronic renal failure in liver transplantation: monitoring of pre- and posttransplantation renal function [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(7): 1956-1959.
- [7] 李晓芸,沈宁,周少丽,等. 术前血肌酐、尿素氮正常肝移植患者术后早期急性肾功能衰竭的危险因素分析[J]. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28(7): 581-583.
- Li XY, Shen N, Zhou SL, et al. Risk factors for development of early acute renal failure after liver transplantation in patients with normal renal function [J]. *Chin J of Anesthesiol*, 2008, 28(7): 581-583.
- [8] Gupta S, Chawla Y, Kaur J, et al. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver [J]. *Trop Gastroenterol*, 2012, 33(2): 129-134.
- [9] 陈规划,陆敏强,何晓顺,等. 改良背驮式肝移植 69 例报告[J]. *中国实用外科杂志*, 2002, 22(7): 405-407.
- Chen GH, Lu MQ, He XS, et al. The modifying piggyback liver transplantation: report of 69 cases [J]. *Chin J Pract Surg*, 2002, 22(7): 405-407.
- [10] Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(3): 223-231.
- [11] Fuat H, Saner VR, Cicinnati GS, et al. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2012, 32(2): 179-188.
- [12] Cabezu JB, Ramirez P, Rios A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(6): 1073-1080.
- [13] Hetz H, Bauer M, Lahner D, et al. Endothelin activation and postoperative renal failure after human liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(10): 1201-1206.
- [14] O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, et al. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(1): 168-176.
- [15] 李晓芸,黑子清,黎尚荣,等. 重型肝炎和肝癌肝硬化患者肝移植围手术期肾功能的变化[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(7): 386-389.
- Li XY, Hei ZQ, Li SR, et al. Changes in renal function in patients with severe hepatitis and liver cancer with cirrhosis during orthotopic liver transplantation [J]. *Chin Critic Care Med*, 2007, 19(7): 386-389.
- [16] Hei ZQ, Li XY, Shen N, et al. Prognostic values of serum Cystatin C and β_2 microglobulin, urinary β_2 microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in patients with early acute renal failure after liver transplantation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(14): 1251-1256.
- [17] Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8): 2178-2187.
- [18] Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2727-2729.
- [19] Umbro I, Tinti F, Mordenti M, et al. Model for end-stage liver disease score versus simplified acute physiology score criteria in acute renal failure after liver transplantation [J]. *Trans Proc*, 2011, 43(4): 1139-1141.
- [20] Vieira JM Jr, Castrol L, Curvello-Noto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1): 184-191.

(编辑 徐杰)