

肝移植患者急性肾损伤的发生和预后问题

朱铭力(综述) 严玉澄(审校)

【关键词】 肝移植; 肾损伤, 急性; 预后

终末期肝病是临床上一种常见和严重的疾病, 病死率较高。自 1965 年世界第一例肝移植获得成功以来, 肝移植已成为终末期肝病最有效的治疗措施, 随着肝移植的开展, 其预后有了很大改善, 目前肝移植患者术后存活最长者已达 34 年。但肾脏损伤始终伴随肝移植患者, 肾功能不全是肝移植围手术期常见并发症, 各种程度的急性肾损伤(AKI)对患者预后都可能造成严重影响。现就肝移植围手术期 AKI 问题进行概述。

1 发生率及其评估

早期报道肝移植术前急性肾功能衰竭(ARF)发生率为 19%^[1]; 有研究提示, 12%~50% 的肝移植患者可能出现术后 AKI^[1-3]。

肌酐(Cr)和肌酐清除率是目前评估肾功能最常用的方法。但是在终末期肝病中, Cr 值往往较无肝病者低。肝硬化患者 Cr 合成减少、肌肉指数下降、营养不良、高胆红素血症、容量负荷增加、肾小管分泌 Cr 等原因均影响血、尿 Cr 值, 因此, 在肝移植患者中应用 Cr 和肌酐清除率评估肾功能有一定局限性。虽然受到各种条件影响, 但 Cr 值仍是代表肾功能的最可靠指标, 短时间内的动态改变仍能够提示肾功能的损害程度。此外, 肾小球滤过率(GFR)也是评估肾功能的有效方法。

由于现有的 AKI 诊断标准不统一, 加之文献报告的 ARF 发生时间各不相同, 因此, 造成文献报道的 ARF 发生率各不相同, 不同国家和地区的发生情况难以比较。为此, 近年急性透析质量倡议(ADQI)制定了 ARF 的 RIFLE 标准^[4], 其目的就是希望有一个统一的标准可以对 ARF 的不同发生率和严重程度进行

基金项目:上海市医药卫生基金资助项目(2007-135)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科

作者简介:朱铭力(1975-), 男(汉族), 上海市人, 主治医师, Email: millionzhu@yahoo.com。

比较, 该标准根据 GFR 和尿量将急性肾脏疾病分为危险(risk)、损伤(injury)、衰竭(failure)、丢失(loss)、终末期肾病(ESRD); 随后急性肾损伤网络工作小组(AKIN)在此基础上又进一步修改了分期, 将 AKI 分为 3 期^[5]。近几年这些由专家达成共识的标准在非肝移植领域已经得到了广泛应用, 提示 AKI 可以增加病死率, 但在肝移植领域中应用新标准来评估 AKI 的发生和预后还很少。最近法国学者 Guitard 等^[6]和爱尔兰学者 O'Riordan 等^[7]依照 RIFLE 分级系统对肝移植术后患者的 AKI 情况进行评估, 结果前者发现 AKI 和 ARF 的发生率为 41.5% 和 22.3%, 后者的结果为 11.1% 和 25.7%。还有研究显示, 48 h 内 Cr 值上升 > 26.4 μmol/L 与实验室技术波动的关系不大, 但可使病死率上升^[8], 因此, 早期诊断十分重要。尽管近年来血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)、NGAL、KIM-1 等生物学标记物用于评估缺血后 AKI、脓毒症 AKI、重症加强治疗病房(ICU)中 AKI 的研究越来越多, 并被认为有可能作为诊断 AKI 的早期指标, 但是在肝移植患者中的研究还很少, 至今未见报道。

2 病因及相关危险因素

AKI 的病因多种多样, 也可能是多重原因的共同结果, 主要包括肝肾综合征(HRS)、肾缺血或药物引起急性肾小管坏死(ATN)、原有肾脏疾患和一些慢性疾病造成的肾损伤、钙调磷酸酶抑制剂(CNI)的毒性作用和脓毒症等。

2.1 HRS: HRS 是指在急性重度肝损害的基础上短时间内出现少尿、氮质血症、低尿钠等表现的 ARF。Ginès 等^[9]发现, 约有 18% 和 39% 的患者在确诊肝硬化 1 年和 5 年后发生 HRS。HRS 是肝移植术前最常见的并发症, 约有 10%~20% 的成人患者在术前发生 HRS, 大部分肾功能术后均能恢复^[10]。最近又有学者报道 HRS 患者肝移植术后并不都能恢复^[11], 这可能是由于等待供体移植的时间延长, 导致肾功能损害的时间相应

延长, 从而影响移植后肾功能的恢复。

2.2 ATN: 早期的报道显示, 术前和术后发生的 ARF 中, ATN 分别占 52% 和 54%^[11], 主要是由于出血、呕吐、腹泻等各种原因致肾灌注不足、肾缺血或肾毒性药物所致, 而引起 ATN, 肾前性因素长时间不能纠正也将导致 ATN 的发生。移植前等待供体时间的延长使肾缺血进一步加重而引起 ATN, 肾损伤药物(包括 CNI)的应用也是导致 ATN 的一个常见原因, 随着临床医生对肾灌注、有效循环血量和肾毒性等相关因素的重视, ATN 在很大程度上是可以减少的。

2.3 原有肾脏疾病的急性加重: 患者原有慢性肾脏疾病, 在肝移植过程中由于遭受手术等一系列因素的打击, 可以发生急性加重。最常见的疾病有多囊肝伴多囊肾、肝炎相关性肾病等。

2.3.1 多囊症(多囊肾合并多囊肝): 多囊症是遗传性疾病, 多囊肾患者中大约 45% 会逐步罹患多囊肝, 也有半数多囊肝合并有多囊肾。这类患者术前和术后均可能出现肾功能损害, 术后随着肾功能逐渐减退, 若干年后需再次行肾移植或血液净化治疗。

2.3.2 肝炎相关性肾病: 主要见于乙型肝炎相关性肾炎、丙型肝炎相关性肾炎, 病理上可表现为 IgA 肾病, 往往可以发现膜性病变、膜增生性病变等。McGuire 等^[12]通过对 30 例丙型肝炎后肝硬化患者肝移植术中行肾穿刺检查, 发现 25 例患者存在免疫复合物性肾炎, 包括 I 型膜增生性肾炎、IgA 肾病、膜性肾病等, 而这些患者大部分术前肾功能和蛋白尿均正常。他们的结果提示丙型肝炎相关性终末期肝病存在免疫复合物性肾炎, 可以无临床肾炎表现, 但仍然是术后肾功能衰竭的潜在危险。

2.3.3 高血压肾硬化: 研究证明肾小球硬化和小动脉玻璃样变随着年龄而增多, 60~69 岁的肾小球硬化患者男性占 7.8%, 女性占 3.8%, 肾脏疾病的进展与间质纤维化有关, 肾穿刺可以明确病

理变化,如果患者硬化超过 30%~35% 或纤维化超过 25%~30%,则提示术后肾功能恶化,可能无法恢复^[13]。虽然不是所有高血压患者均会出现严重的病理改变,但是手术前的高血压状态与术后 AKI 仍然密切相关^[7]。

2.3.4 糖尿病:糖尿病一直是和大型手术的术后并发症、术后病死率紧密联系的。同样在肝移植中,糖尿病和 AKI 的发生也密切相关,而且还是术后慢性肾脏疾病的危险因素^[14]。

2.4 CNI 的肾毒性:此类药物在肝移植患者中应用广泛,长期应用可以出现肾血流减少、间质纤维化,引起慢性肾脏疾病,但在早期就能引起近端肾小管广泛空泡样变性,导致 ARF 的发生。Fraleley 等^[13]报道移植后发生的 ARF 中有 40% 为 CNI 毒性。常用药物有环孢霉素和他克莫司,术后合理应用 CNI 可以减少 ARF 的发生,有学者建议延迟给予 CNI 药物治疗,早期可先给予骁悉(MMF)、抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)、CD25 单克隆抗体等联合治疗^[15]。

2.5 术后 AKI 发生的危险因素

2.5.1 术前危险因素:研究显示术前 Cr 和尿素氮(BUN)是预后的危险因素,同时也是预测术后能否行肾脏替代治疗(RRT)的指标^[16]。终末期肝脏疾病模型(MELD)评分可能也是术后发生 ARF 的一个危险因素^[17]。Sanchez 等^[18]研究发现,术前 Cr>167.96 μmol/L、BUN>2 386.8 μmol/L、MELD 评分>21 分、住 ICU 时间>3 d 等与术后是否行 RRT 有关。但是最近也有学者的研究显示 MELD 评分与术后 ARF 之间并不相关^[19],对于 MELD 评分的评价可能还需要大样本、长期随访来证明其优点。MELD 评分系统中加入 Cr 提示了肾功能是影响肝移植患者预后非常重要的因素,应高度重视围手术期的肾损害。

2.5.2 术中危险因素:手术中的容量平衡问题一直是术后并发症的关键所在,尤其是肾脏有效灌注不足将直接损伤肾功能。术中红细胞的输注量从一定程度上反映了失血量的多少,研究显示,红细胞输注量过多、术中低血压、术中尿量减少是术后 ARF 的危险因素^[20-21]。

麻醉时间和手术时间延长提示肾脏将受到更多药物的刺激和手术应激,可能引起损伤。有研究显示,麻醉时间和手术时间也是术后 ARF 发生的危险因

素^[21]。

手术方式也与肝移植术后 AKI 的发生有关。目前肝移植术常有经典法、静脉-静脉转流法、背驮法 3 种。经典式肝移植手术方式是术后 ARF 的独立危险因素,无肝期门静脉、腔静脉阻断造成肾静脉暂时回流受阻,从而引起肾脏灌注不足。我国学者发现,在经典原位肝移植术(非静脉-静脉转流)中无肝期的时间是发生 ARF 的危险因素^[22]。在术前无 ARF、Cr<106.08 μmol/L 的患者行背驮式手术过程中发现,门静脉阻断后尿量明显减少,开放后尿量恢复,这一结果提示静脉压增高可能导致肾灌注的减少;但是术前肾功能正常,背驮式术中无肝期时间<70 min 的患者术后出现肾功能衰竭的机会很少^[23]。还有研究显示背驮式肝移植可显著减少 ARF 的发生,背驮式与经典式术后 1 周的发生率分别为 18% 和 39%;静脉-静脉转流术适用于那些无法耐受下腔静脉阻断的患者,但并不能减少 ARF 的发生^[24]。到底何种手术方式对肾脏影响更小,还需进行前瞻性、随机、对照研究进一步探讨。

2.5.3 术后危险因素:术后低血压、升压药应用疗程和术后尿量<100 ml/h 是 ARF 的危险因素^[2,6],这些因素都提示了患者术后血流动力学不稳定。

术后肝功能的恢复障碍可导致早期 ARF 的发生^[2],其中术后天冬氨酸转氨酶(AST)高峰持续>20 h、移植植物功能障碍分级 I~IV 级都是 ARF 的危险因素。另外,发生在术后 1 周以上的晚期 ARF 与细菌感染和二次手术等有关^[2],在肝脏逐渐恢复的过程中,细菌感染释放的大量内毒素超过肝脏吞噬能力,可直接造成肾损伤,脓毒症本身就是引起 ARF 的原因之一。有文献报道 ARF 本身就与术后早期感染密切相关^[25]。

3 预后

围手术期 ARF 通常在 12 周内可恢复,恢复越慢,残存肾功能越可能持续发生障碍和进一步恶化^[13]。在肝移植术前,不管是由于 HRS 还是 ATN 引起的 ARF,大部分存活患者术后 3 个月 Cr<132.6 μmol/L^[26],但术后 10 年和 15 年肾功能减退率分别为 43% 和 48%,4% 的患者会进入 ESRD^[14]。Paramesh 等^[27]报道,术后 ARF 患者中有 23% 逐渐进展为 ESRD 而需给予长期进行连续性肾脏替代治疗(CRRT),但并没有降低患

者的存活率。这些研究发现,糖尿病、老年患者、CNI 的应用等是肝移植术后进展为 ESRD 的危险因素。

围手术期 AKI 的发生不仅与患者的肾脏预后有关,而且与患者的预后有关。Fraleley 等^[13]报道,肝移植术前 ARF 患者在术后随访过程中有 29% 死亡,术后 ARF 患者则有 41% 死亡。Paramesh 等^[27]报道,在 350 例术后发生 ARF 需要透析的患者中有 123 例(占 39.8%) 术后 1 年死亡。提示了肝移植围手术期发生 ARF 的患者病死率并不低。

RRT 一直是 ARF 患者重要的支持治疗措施之一,尤其在 ICU 重症患者中。对于肝移植患者围手术期发生的 ARF 同样需要 RRT 支持,而 RRT 也是预后的重要影响因素之一。Gonwa 等^[28]发现围手术期需要 RRT 的比例在逐年上升,术前行 RRT 的 ARF 患者生存率高于术后才行 RRT 的患者(73.6% 比 41.0%)。术前 RRT 可能改善了患者术前危重情况,为移植争取了时间,为患者搭建了通向移植的桥梁。Faenza 等^[29]研究发现,那些术后需要 RRT 治疗的患者预后差,有 40% 的患者住院期间死亡。这是多种因素综合作用于肾脏,使缺血进一步加重的结果。

4 小结

肝移植患者 AKI 的发生率高,肝脏和(或)肾脏原发疾病或继发疾病均会引起肾功能损伤,这些危险因素包括术前肝病病因、糖尿病、MELD 评分,术中补液量、尿量、手术时间,术后血流动力学指标、肝功能恢复时间、感染、CNI 应用等;而手术方式、RRT 措施、术前 ARF 的发生同样也是重要的相关因素。AKI 后患者病死率较高,在存活患者中部分可以进展为 ESRD。在肝移植手术患者中,应用 ADQI 和 AKIN 推荐的急性肾脏疾病的标准来诊断,可以为将来的临床研究提供统一的依据。

参考文献

[1] Fraley D S, Burr R, Bernardini J, et al. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation [J]. *Kidney Int*, 1998, 54(2): 518-524.
 [2] Cabezuolo J B, Ramirez P, Rios A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(6): 1073-1080.
 [3] Junge G, Schewior L V, Kohler S, et al.

- Acute renal failure after liver transplantation; incidence, etiology, therapy, and outcome [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(3):723-724.
- [4] Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs; the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. *Crit Care*, 2004, 8(4):R204-212.
- [5] Levin A, Warnock D G, Mehta R L, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(1):1-4.
- [6] Guitard J, Cointault O, Kamar N, et al. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy [J]. *Clin Nephrol*, 2006, 65(2):103-112.
- [7] 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.
- [8] Chertow G M, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11):3365-3370.
- [9] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites [J]. *Gastroenterology*, 1993, 105(1):229-236.
- [10] Gonwa T A, Morris C A, Goldstein R M, et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome—experience in 300 patients [J]. *Transplantation*, 1991, 51(2):428-430.
- [11] Marik P E, Wood K, Starzl T E, et al. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(2):478-482.
- [12] McGuire B M, Julian B A, Bynon J S Jr, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(10):735-741.
- [13] Gonwa T A. Combined kidney liver transplant in the MELD era; where are we going [J]? *Liver Transpl*, 2005, 11(9):1022-1025.
- [14] Braun N, Dette S, Viebahn R. Impairment of renal function following liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(4):1458-1460.
- [15] Varo E, López A, Rivero C. Initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(9):3909-3912.
- [16] Markmann J F, Markmann J W, Markmann D A, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1 148 consecutive primary liver transplants [J]. *Transplantation*, 2001, 72(6):1113-1122.
- [17] 毛德文, 邱华, 胡振斌. 终末期肝病模型评分在肝功能衰竭中应用的研究进展 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7):441-443.
- [18] Sanchez E Q, Gonwa T A, Levy M F, et al. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 78(7):1048-1054.
- [19] Faenza S, Bernardi E, Cimatti M, et al. Acute renal failure after liver transplantation in MELD era [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(6):1945-1946.
- [20] Gonwa T A, McBride M A, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US; where will MELD lead us [J]? *Am J Transplant*, 2006, 6(11):2651-2659.
- [21] Wei Y, Zhang L, Lin H, et al. Factors related to post-liver transplantation acute renal failure [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(9):2982-2984.
- [22] 沈中阳, 郑卫萍, 刘懿禾. 经典非转流肝移植术对肾功能损害的危险因素分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7):397-399.
- [23] Khosravi M B, Jalaiean H, Lahaee M, et al. The effect of clamping of inferior vena cava and portal vein on urine output during liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(4):1197-1198.
- [24] Cabezuolo J B, Ramirez P, Acosta F, et al. Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation [J]? *Transplant Proc*, 2003, 35(5):1913-1914.
- [25] 王峪, 刘懿禾, 郑卫萍, 等. 成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7):406-408.
- [26] Shusterman B, Mchedishvili G, Rosner M H, et al. Outcomes for hepatorenal syndrome and acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation; a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(5):1496-1500.
- [27] Paramesh A S, Roayaie S, Doan Y, et al. Post-liver transplant acute renal failure; factors predicting development of end-stage renal disease [J]. *Clin Transplant*, 2004, 18(1):94-99.
- [28] Gonwa T A, Mai M L, Melton L B, et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation; the role of continuous veno-venous hemodialysis [J]. *Transplantation*, 2001, 71(10):1424-1428.
- [29] Faenza S, Santoro A, Mancini E, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(4):1141-1142.

(收稿日期:2008-02-09)

修回日期:2008-03-11)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2008 年《中国中西医结合急救杂志》

中国科协主管, 中国中西医结合学会主办, 国家级核心期刊

全国各地邮局订阅, 邮发代号:6-93, 定价:每期 7.6 元, 全年 45.6 元

刊社地址:天津市和平区睦南道 122 号 邮编:300050