

肝移植术后肾脏替代治疗的危险因素分析及初始治疗时机对预后的影响

董绉绉 石林惠 叶龙强 徐志伟 周丽

315040 浙江宁波,宁波市医疗中心李惠利东部医院重症医学科(董绉绉、石林惠、叶龙强、徐志伟),感染综合科(周丽)

通讯作者:周丽, Email: donghanyue2007@163.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.11.009

【摘要】目的 分析肝移植术后急性肾损伤(AKI)患者需要接受肾脏替代治疗(RRT)的危险因素,探讨初始RRT时机对肝移植术后AKI患者预后的影响。**方法** 回顾性分析2014年7月至2018年7月宁波市医疗中心李惠利医院和宁波市医疗中心李惠利东部医院收治的132例接受心脏死亡器官捐献(DCD)供肝同种异体原位肝移植术受体的临床数据,按照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南标准诊断术后7d内是否发生AKI并进行分期。根据是否接受RRT将AKI患者分为RRT组和非RRT组,比较两组患者性别、年龄、体重指数(BMI)、术前终末期肝病联合血清钠模型评分(MELD-Na评分)和血肌酐(SCr),以及术中肾上腺素(NE)用量、出血量、总入量、无肝期和手术时间;将单因素分析中差异有统计学意义的指标进行多因素Logistic回归分析,筛选出肝移植术后AKI患者需要接受RRT的独立危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价各项危险因素的检验效能。根据KDIGO 2期时是否接受初始RRT,将KDIGO 2期及3期患者分为早期组(KDIGO 2期接受初始RRT者)和延时组(KDIGO 2期未行RRT自行好转者和KDIGO 3期接受初始RRT者),比较两组机械通气时间、重症医学科(ICU)住院时间、AKI持续时间、导管相关性血流感染(CRBSI)发生率和28d病死率。**结果** 132例受体均纳入最终分析,其中77例患者发生AKI,发生率58.3%;RRT组52例(占67.5%),非RRT组25例(占32.5%)。单因素分析显示,RRT组术前MELD-Na评分(分:21.6±4.4比18.0±4.3)及术中NE用量($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$:7.5±1.2比5.2±1.7)、出血量[mL:3000(2200,4000)比2600(1800,3200)]、总入量[mL:6400(4500,7800)比5600(4200,6800)]和无肝期时间(min:65.6±4.5比63.0±5.0)均较非RRT组明显增加(均 $P<0.05$);而两组性别、年龄、BMI、术前SCr和手术时间比较差异均无统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,术前MELD-Na评分[优势比(OR)=1.398,95%可信区间(95% CI)=1.062~1.841, $P=0.017$]及术中NE用量($OR=4.724$,95% $CI=2.036\sim 10.961$, $P=0.000$)、总入量($OR=1.002$,95% $CI=1.001\sim 1.004$, $P=0.010$)是预测肝移植术后AKI患者需要接受RRT的独立危险因素。ROC曲线分析显示,MELD-Na评分、NE用量、总入量预测肝移植术后AKI患者需要接受RRT的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.719、0.867、0.670,提示NE用量有中等预测价值,而MELD-Na评分、总入量的预测价值较低;当NE用量的最佳截断值为6.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 时,其敏感度为84.6%,特异度为80.0%。早期组(25例)与延时组(39例)28d病死率均为0。与早期组比较,延时组患者的机械通气时间(h:41.0±1.0比35.8±6.7)和ICU住院时间(h:98.8±6.6比94.2±7.3)均明显延长(均 $P<0.05$),而AKI持续时间(d:11.8±4.2比10.6±4.9)、CRBSI发生率[5.1%(2/39)比4.0%(1/25)]差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 术前MELD-Na评分及术中NE用量、总入量是肝移植术后并发AKI患者需要RRT的独立危险因素;NE用量有中等预测价值,而MELD-Na评分、总入量的预测价值较低。在KDIGO 2期实施初始RRT能缩短患者机械通气时间和ICU住院时间。

【关键词】 肾脏替代治疗; 肝移植; 急性肾损伤; 终末期肝病联合血清钠模型评分; 危险因素; Logistic回归分析

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY582);浙江省宁波市自然科学基金(2015A610203)

Risk factors analysis of renal replacement therapy after liver transplantation and prognosis effect of initial treatment time Dong Zhouzhou, Shi Linhui, Ye Longqiang, Xu Zhiwei, Zhou Li
Department of Intensive Care Unit, Ningbo Medical Center Lihuli Eastern Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang, China (Dong ZZ, Shi LH, Ye LQ, Xu ZW); Department of Infectious Disease, Ningbo Medical Center Lihuli Eastern Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang, China (Zhou L)
Corresponding author: Zhou Li, Email: donghanyue2007@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of renal replacement therapy (RRT) in acute kidney injury (AKI) patients after liver transplantation, and to investigate the prognosis effect of initial RRT treatment time. **Methods** Clinical data of 132 recipients undergoing organ donation for cardiac death (DCD) allograft orthotopic liver transplantation admitted to Ningbo Medical Center Lihuli Hospital and Ningbo Medical Center Lihuli Eastern Hospital from July 2014 to July 2018 was retrospectively analyzed. AKI was defined and staged by the criteria of Kidney

Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline in the first 7 days. According to the implementation of RRT, the patients were divided into non-RRT group and RRT group. The differences in gender, age, body mass index (BMI), model for end-stage liver disease with serum sodium (MELD-Na) score, serum creatinine (SCr), and intraoperative norepinephrine (NE) dose, blood loss, fluid infusion, anhepatic phase time, duration of operation between two groups were compared. The statistically significant risk factors of AKI found by univariate analysis were selected and analyzed to find independent risk factors of RRT in AKI patients after liver transplantation with multivariate Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the test efficiency of all risk factors of RRT implementation. According to the implementation of RRT on KDIGO stage-2, all the patients on KDIGO stage-2 and stage-3 were divided into early group (initial RRT on KDIGO stage-2) and delayed group (including self-improvement without RRT on KDIGO stage-2 and initial RRT on KDIGO stage-3). The duration of mechanical ventilation, the length of intensive care unit (ICU) stay, AKI duration, incidence of catheter related bloodstream infection (CRBSI) and 28-day mortality were compared between the two groups. **Results** All 132 receptors were enrolled in the final analysis, and 77 patients developed AKI, accounting for 58.3%, among which 52 cases were in RRT group (67.5%) and 25 were in non-RRT group (32.5%). As shown by univariate analysis, the MELD-Na score (21.6 ± 4.4 vs. 18.0 ± 4.3), intraoperative NE dose ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$: 7.5 ± 1.2 vs. 5.2 ± 1.7), blood loss [mL: 3 000 (2 200, 4 000) vs. 2 600 (1 800, 3 200)], fluid infusion [mL: 6 400 (4 500, 7 800) vs. 5 600 (4 200, 6 800)], and anhepatic period (minutes: 65.6 ± 4.5 vs. 63.0 ± 5.0) were significantly increased in RRT group as compared with those in non-RRT group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in gender, age, BMI, SCr before operation or the duration of operation. It was shown by multivariate Logistic regression analysis that MELD-Na score before operation [odds ratio (OR) = 1.398, 95% confidence interval (95%CI) = 1.062–1.841, $P = 0.017$], intraoperative NE dose (OR = 4.724, 95%CI = 2.036–10.961, $P = 0.000$) and fluid infusion (OR = 1.002, 95%CI = 1.001–1.004, $P = 0.010$) were independent risk factors of RRT implementation in AKI patients after liver transplantation. It was shown by ROC curve analysis that the area under the ROC curve (AUC) of MELD-Na score, NE dose and fluid infusion for predicting the implementation of RRT in AKI patients after liver transplantation was 0.719, 0.867, and 0.670, respectively, which suggesting that NE dose had moderate predictive value, but MELD-Na score and fluid infusion had low predicative value. When the optimal cut-off value of NE dose was $6.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, the sensitivity was 84.6% and the specificity was 80.0%. The 28-day mortality was both 0 in early group ($n = 25$) and delayed group ($n = 39$). Compared with the early group, the duration of mechanical ventilation (hours: 41.0 ± 1.0 vs. 35.8 ± 6.7) and the length of ICU stay (hours: 98.8 ± 6.6 vs. 94.2 ± 7.3) were significantly increased in delayed group (both $P < 0.05$), there was no significant difference in AKI duration (days: 11.8 ± 4.2 vs. 10.6 ± 4.9) or the incidence of CRBSI [5.1% (2/39) vs. 4.0% (1/25), both $P > 0.05$]. **Conclusions** MELD-Na score, intraoperative NE dose and fluid infusion were the independent risk factors of RRT implementation in AKI patients after liver transplantation. NE dose had moderate predictive value, but MELD-Na score and fluid infusion had low predicative value. Initial RRT on KDIGO stage-2 could reduce the duration of mechanical ventilation and the length of ICU stay.

【Key words】 Renal replacement therapy; Liver transplantation; Acute kidney injury; Model for end-stage liver disease with serum sodium score; Risk factor; Logistic regression analysis

Fund program: Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Project (2017KY582); Natural Science Foundation of Ningbo in Zhejiang Province (2015A610203)

急性肾损伤 (AKI) 是心脏死亡器官捐献 (DCD) 供肝移植术后常见并发症, 发生率 40% ~ 94%^[1-3], 可能与供器官热/冷缺血时间、受体术前基础情况、术中低血压、大量输血输液、缺血/再灌注 (I/R) 损伤、严重感染及应用肾毒性药物等相关^[4]。AKI 不但增加住院时间和病死率, 且易迁延为慢性肾功能衰竭。肾脏替代治疗 (RRT) 是治疗严重 AKI 的基石, 但无潜在生命威胁时的实施时机仍有争议。早期 RRT 能更精准地管理患者的血容量和电解质, 清除体内代谢产物, 减少代谢性脑病和消化道出血等并发症; 延迟 RRT 虽无短期收益, 但能在 RRT 前提供更充分的时间以稳定和评估病情, 避免 RRT^[5]。本研究旨在分析肝移植术后 AKI 患者需要接受 RRT 的危险因素, 并评价初始 RRT 时机对预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 回顾性分析 2014 年 7 月至 2018 年

7 月宁波市医疗中心李惠利医院和宁波市医疗中心李惠利东部医院收治的 132 例接受 DCD 供肝同种异体原位肝移植术受体的临床资料。手术由同一团队完成, 术后免疫抑制方案均以他克莫司为主。

1.1.1 纳入标准: ① 所有供体均为符合 1995 年荷兰马斯特里赫特定义的 III 类或 IV 类供体; ② 受体年龄 ≥ 18 岁; ③ 受体术前肾功能正常。

1.1.2 排除标准: ① 7 d 内死亡; ② 肝肾联合移植。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准 (审批号: DYLL2018059), 并获得受体及其家属的知情同意。

1.2 诊断标准及定义

1.2.1 AKI 的诊断及分期: AKI 诊断参照 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南^[6], 即血肌酐 (SCr) 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 7 d 内升高达 \geq 基础值 1.5 倍, 确定或推断 7 d 内尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

且持续 ≥6 h。AKI 分期: ① 1 期: SCr 48 h 内升高 ≥ 26.5 μmol/L 或升高达基础值 1.5 ~ 1.9 倍, 或者尿量 < 0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续 6 ~ 12 h; ② 2 期: SCr 48 h 内升高达基础值 2.0 ~ 2.9 倍, 或者尿量 < 0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续 ≥ 12 h; ③ 3 期: SCr 48 h 内升高 ≥ 基础值 3 倍或数值 ≥ 353.6 μmol/L, 或者尿量 < 0.3 mL · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续 ≥ 24 h 或无尿持续 ≥ 12 h 或开始 RRT。因多数受体围手术期尿量受利尿药物影响, 故本研究 AKI 诊断和分期主要依靠 SCr 值, 同时参考尿量。

1.2.2 肾功能恢复: 在未行 RRT 情况下, SCr 呈下降趋势且绝对值下降至基础值的 1.5 倍以下。

1.2.3 AKI 持续时间: 诊断 AKI 至肾功能恢复时间。

1.3 研究方法: 根据是否接受 RRT 将 AKI 患者分为 RRT 组和非 RRT 组, 比较两组性别、年龄、体重指数 (BMI), 术前终末期肝病联合血清钠模型评分 (MELD-Na 评分) 和 SCr 值及术中 去甲肾上腺素 (NE) 用量、出血量、总入量、无肝期时间和手术时间。根据 KDIGO 2 期是否接受初始 RRT, 将 KDIGO 2 期及 3 期患者分为早期组 (KDIGO 2 期接受初始 RRT 者) 和延时组 (KDIGO 2 期未行 RRT 自行好转和 KDIGO 3 期接受初始 RRT 者), 比较两组患者机械通气时间、重症医学科 (ICU) 住院时间、AKI 持续时间、导管相关性血流感染 (CRBSI) 发生率和 28 d 病死率。

1.4 统计学处理: 用 SPSS 17.0 软件处理数据。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 偏态分布计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料组间比较用 χ^2 检验。对单因素分析中差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析, 筛选出肝移植术后 AKI 患者需要接受 RRT 的独立危险因素, 并绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 评价其检验效能。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况: 132 例受体均纳入最终分析, 其中男性 84 例, 女性 48 例; 平均年龄 (48.2 ± 9.5) 岁; 77 例术后发生 AKI, 发生率 58.3%; 55 例未发生 AKI, 占 41.7%。AKI 患者中 KDIGO 1 期 13 例 (占 16.9%), 2 期 37 例 (占 48.0%), 3 期 27 例 (占 35.1%); RRT 组 52 例 (占 67.5%), 非 RRT 组 25 例 (占 32.5%); KDIGO 2 期和 3 期患者中, 早期组 25 例 (占 39.1%), 延时组 39 例 (占 60.9%)。

2.2 RRT 组与非 RRT 组术前和术中临床资料的单因素分析 (表 1): RRT 组术前 MELD-Na 评分及术

中 NE 用量、出血量、总入量和无肝期时间均较非 RRT 组明显增加 (均 $P < 0.05$); 而两组性别、年龄、BMI、术前 SCr 和手术时间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 RRT 组与非 RRT 组肝移植术后 AKI 患者术前及术中临床资料比较

临床资料	非 RRT 组 (n=25)	RRT 组 (n=52)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别 (例) 男性	20	39	0.236	0.627
女性	5	13		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	46.4 ± 10.2	49.1 ± 9.1	-1.154	0.252
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.3 ± 2.2	24.2 ± 1.5	-1.973	0.052
术前 MELD-Na 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	18.0 ± 4.3	21.6 ± 4.4	-3.363	0.001
术前 SCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	61.1 ± 16.3	67.0 ± 16.6	-1.457	0.149
术中 NE 用量 (μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	5.2 ± 1.7	7.5 ± 1.2	-6.259	0.000
术中出血量 [mL, $M(Q_L, Q_U)$]	2 600 (1 800, 3 200)	3 000 (2 200, 4 000)	-2.202	0.028
术中总入量 [mL, $M(Q_L, Q_U)$]	5 600 (4 200, 6 800)	6 400 (4 500, 7 800)	-2.414	0.016
术中无肝期时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	63.0 ± 5.0	65.6 ± 4.5	-2.318	0.023
手术时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	7.5 ± 1.0	7.9 ± 1.0	-1.781	0.079

注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, BMI 为体重指数, MELD-Na 评分为终末期肝病联合血清钠模型评分, SCr 为血肌酐, NE 为去甲肾上腺素

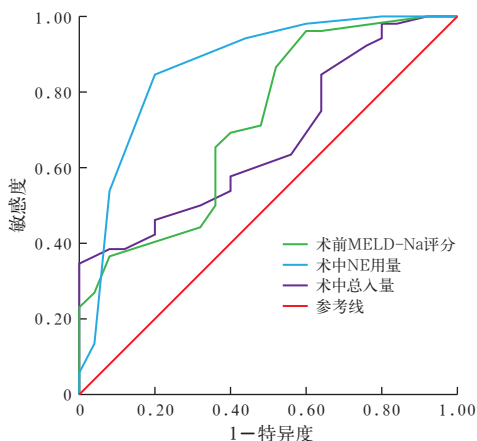
2.3 多因素 Logistic 回归分析 (表 2): 将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 得到回归方程 $\text{Logit}P = -41.771 + 0.002 \times \text{总入量} + 0.335 \times \text{MELD-Na 评分} + 1.553 \times \text{NE 用量}$, 提示术前 MELD-Na 评分和术中 NE 用量、总入量是肝移植术后 AKI 患者需要接受 RRT 的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 2 肝移植术后 AKI 患者需要接受 RRT 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	<i>s_e</i>	χ^2 值	OR 值	<i>P</i> 值	95%CI
术前 MELD-Na 评分	0.335	0.140	5.711	1.398	0.017	1.062 ~ 1.841
术中 NE 用量	1.553	0.429	13.071	4.724	0.000	2.036 ~ 10.961
术中出血量	0.001	0.001	1.146	1.001	0.284	0.999 ~ 1.003
术中总入量	0.002	0.001	6.615	1.002	0.010	1.001 ~ 1.004
术中无肝期时间	0.152	0.112	1.831	1.164	0.176	0.934 ~ 1.450
常量	-41.771	14.052	8.836	0.000	0.003	

注: AKI 为急性肾损伤, RRT 为肾脏替代治疗, MELD-Na 评分为终末期肝病联合血清钠模型评分, NE 为去甲肾上腺素, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

2.4 ROC 曲线分析 (图 1; 表 3): 术前 MELD-Na 评分和术中 NE 用量、总入量对肝移植术后 AKI 患者是否需要 RRT 均有预测价值, 其中 NE 用量有中等预测价值, MELD-Na 评分、总入量预测价值较低。



注: MELD-Na 评分为终末期肝病联合血清钠模型评分, NE 为去甲肾上腺素, AKI 为急性肾损伤, RRT 为肾脏替代治疗, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 术前 MELD-Na 评分和术中 NE 用量、总入量预测肝移植术后 AKI 患者需要接受 RRT 的 ROC 曲线

表3 术前 MELD-Na 评分和术中 NE 用量、总入量对肝移植术后 AKI 患者需要接受 RRT 的预测价值

变量	最佳截断值	AUC (95%CI)	$s_{\bar{x}}$
术前 MELD-Na 评分	15.5	0.719 (0.595 ~ 0.843)	0.063
术中 NE 用量	6.5	0.867 (0.771 ~ 0.962)	0.049
术中总入量	6 600	0.670 (0.548 ~ 0.793)	0.063

变量	P 值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
术前 MELD-Na 评分	0.002	0.362	96.2	40.0
术中 NE 用量	0.000	0.646	84.6	80.0
术中总入量	0.016	0.305	38.5	92.0

注: MELD-Na 评分为终末期肝病联合血清钠模型评分, NE 为去甲肾上腺素, AKI 为急性肾损伤, RRT 为肾脏替代治疗, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

2.5 早期组与延时组预后指标比较(表4): 所有 KDIGO 1 期患者均未行 RRT 自行好转。早期组与延时组 28 d 病死率均为 0。延时组机械通气时间和 ICU 住院时间均较早期组明显延长(均 $P < 0.05$); 而两组 AKI 持续时间、CRBSI 发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表4 肝移植术后 AKI 2 期和 3 期患者接受早期或延时 RRT 两组预后指标比较

组别	例数	机械通气时 (例) 间(h, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时 (例) 间(h, $\bar{x} \pm s$)	AKI 持续时 (例) 间(d, $\bar{x} \pm s$)	CRBSI 发生 率(%(例))
早期组	25	35.8 ± 6.7	94.2 ± 7.3	10.6 ± 4.9	4.0 (1)
延时组	39	41.0 ± 1.0	98.8 ± 6.6	11.8 ± 4.2	5.1 (2)
t/χ^2 值		-2.925	-2.576	-1.033	0.835
P 值		0.005	0.012	0.306	0.664

注: AKI 为急性肾损伤, RRT 为肾脏替代治疗, ICU 为重症医学科, CRBSI 为导管相关性血流感染

3 讨论

肝移植术后受体发生 AKI 与术前年龄和基础状况及术中、术后多种因素相关^[7]。高 BMI 常预示肥胖、代谢综合征或心脑血管疾病, 大多伴微循环阻

力增大和心脏后负荷增加, 是 AKI 独立危险因素^[8]。MELD-Na 评分纳入总胆红素(TBil)、SCr、国际标准化比值(INR)和与腹水相关的血钠, 对终末期肝病患者 3 个月生存的预测价值大于 MELD 评分^[9], 且与应用肾毒性药物、有效容量不足时大量腹水、感染等均为肝肾综合征独立危险因素^[10], 提示该评分是预测终末期肝病生存率和发生肾损害的敏感综合性指标。该评分中 INR 不仅能反映肝脏合成功能和凝血机制, 且与腹水同为术中大出血独立危险因素^[11]。因此, MELD-Na 评分除能预测肝移植术后受体存活率外, 也是术后 AKI 患者需要接受 RRT 的独立危险因素, 甚至可作为肝肾联合移植的依据^[12]。本研究显示, RRT 组与非 RRT 组除术前 MELD-Na 评分外, 性别、年龄、SCr 和 BMI 均无统计学差异, 提示 MELD-Na 评分可能预测价值更高。

术中大量失血可引起血流动力学骤变, 总入量增加及应用 NE 均可减少肾脏有效灌注, 并损伤肾小管上皮细胞; 大量输血输液可继发炎症反应, 释放大量的氧自由基, 并损害肾脏氧输送调节功能, 加重 I/R 损伤, 以缺血性肾小管坏死最常见^[3]。因此, 术中保持血流动力学稳定十分关键, 低血压和血管活性药物使用不当会导致肾脏低灌注^[13], 进而发生 AKI 并致尿量减少。总入量增加及应用 NE 可增加心脏前后负荷, 导致中心静脉压(CVP)急剧上升和肾静脉回流受限, 使肾功能恶化。本研究表明, 术中 NE 用量和总入量是肝移植术后 AKI 患者 RRT 的独立危险因素, 其根源是术中血流动力学不稳定。术后若发生再灌注综合征, 持续低血压和 NE 的长时间应用, 叠加输血、感染、免疫抑制剂(肾毒性)等因素, 可导致肾血管痉挛收缩, 毛细血管内皮损伤伴微血栓形成, 进一步减少肾脏灌注, 促使 AKI 发生^[14]。

患者 SCr 的轻微变化即使未达到肾衰竭的程度, 也与病死率增高、慢性肾脏病甚至终末期肾病等不良预后密切相关^[15], 因此 KDIGO 指南将 SCr 升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 纳入 AKI 的诊断标准。目前虽强调 AKI 的早期诊断, 但一旦发生 AKI, 判断残余肾功能是否仍足以维持患者水、电解质和酸碱平衡及代谢产物清除, 以及何时实施初始 RRT 更有利, 仍主要依靠临床医生的经验, 并存在较大争议。有学者主张早期 RRT 能降低 AKI 患者病死率^[16-19]; 但也有学者认为, 过早 RRT 会使患者暴露在不必要的透析风险中, 且病死率与延时 RRT 者相比并无差异^[20]。关于 RRT 在 AKI 治疗中损害的报道主要来自观察

性研究^[21],且所有AKI患者均接受早期RRT,针对延时RRT提供时间让肾功能自行恢复的可能性并未探讨。本研究关注KDIGO 2期是否实施初始RRT患者的预后,发现延时组患者中有30.8%肾功能自行恢复,且两组间AKI持续时间及28 d病死率差异无统计学意义,提示若仅将KDIGO 2期单一指标作为初始RRT指征,将有不少患者被误判,且在肾功能恢复及存活率方面难以获益。采取更积极的策略对AKI进行早期目标导向治疗,在KDIGO分期基础上联合其他危险因素,包括敏感度和特异度均远胜于SCr的生物标志物^[22],综合判断KDIGO 2期患者是否需要RRT,以进一步提高临床判断的准确性,最终降低肝移植受体的病死率,是今后研究的方向。

本研究显示,延时组患者机械通气时间和ICU住院时间较早期组明显延长,相比肾功能,呼吸功能与上述指标关系更为紧密,提示早期RRT对间接改善患者呼吸功能的价值高于直接改善肾功能。术中血压波动、大出血、大量输血输液及I/R损伤均能使肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞受损,增加肺血管通透性,并导致肺间质水肿,氧合指数下降。早期RRT能对患者的血容量和电解质进行更好的管理,及时清除体内过多的容量负荷,纠正代谢性酸中毒,改善氧合,缩短机械通气时间和ICU住院时间。虽然早期RRT能及时降低过高的CVP,改善肾静脉回流,但可能还存在其他细微的或未能检测到的循环状态改变减缓了肾功能的恢复^[5],导致AKI持续时间与延时组无明显差异。两组间CRBSI发生率和28 d病死率亦无显著差异,提示早期、短时置管及RRT对患者血流感染和长期预后的影响不大。

综上所述,肝移植术后AKI患者是否需要接受RRT与术前MELD-Na评分及术中NE用量、总入量等因素有关。针对KDIGO 2期患者实施初始RRT能缩短机械通气时间和ICU住院时间。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Klaus F, Keitel da Silva C, Meinerz G, et al. Acute kidney injury after liver transplantation: incidence and mortality [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46 (6): 1819-1821. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.05.053.
- [3] Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114 (6): 919-926. DOI: 10.1093/bja/aeu556.
- [4] Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221 (1): 142-152. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.053.
- [5] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (2): 122-133. DOI: 10.1056/NEJMoa1603017.
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [7] Smoter P, Nyczkowski P, Grat M, et al. Risk factors of acute renal failure after orthotopic liver transplantation: single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46 (8): 2786-2789. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.09.044.
- [8] Iglesias JI, DePalma JA, Levine JS. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation [J]. *BMC Nephrol*, 2010, 11: 30. DOI: 10.1186/1471-2369-11-30.
- [9] 李晨,游绍莉,刘鸿凌,等.基线MELD、MELD-Na、iMELD 3种模型对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者近期预后的评估价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (8): 539-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.003.
- [10] Li C, You SL, Liu HL, et al. The value of the baseline MELD scores, MELD-Na scores and iMELD scores in short-term prognosis in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (8): 539-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.003.
- [10] 胡爱荣,蒋素文,胡耀仁.肝硬化急性肾损伤及肝肾综合征的诊治路径[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 193-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.001.
- [11] Hu AR, Jiang SW, Hu YR. Diagnosis and treatment of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (3): 193-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.001.
- [11] Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44 (9): 2857-2860. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.085.
- [12] Romano TG, Schmidbauer I, Silva FM, et al. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e64089. DOI: 10.1371/journal.pone.0064089.
- [13] 张骊,田大治,滕大洪,等.肝移植术后肾功能不全病例分享[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5 (4): 283-284. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.04.011.
- [13] Zhang L, Tian DZ, Teng DH, et al. Case report of renal dysfunction after liver transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2017, 5 (4): 283-284. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.04.011.
- [14] Olivari D, Mainardi V, Rando K, et al. Risk factors of mortality after liver transplantation in uruguay [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50 (2): 499-502. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.036.
- [15] Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e98028. DOI: 10.1371/journal.pone.0098028.
- [16] Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9 (9): 1577-1585. DOI: 10.2215/CJN.12691213.
- [17] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury [J]. *J Crit Care*, 2009, 24 (1): 129-140. DOI: 10.1016/j.jcrc.2007.12.017.
- [18] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R72. DOI: 10.1186/cc10061.
- [19] Yang XM, Tu GW, Zheng JL, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1): 264. DOI: 10.1186/s12882-017-0667-6.
- [20] Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62 (6): 1116-1121. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.012.
- [21] Chou YH, Huang TM, Wu VC, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (3): R134. DOI: 10.1186/cc10252.
- [22] 吴晓玉,陈云霞,何新华.急性肾损伤的新型生物标志物[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 (5): 587-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.05.031.
- [22] Wu XY, Chen YX, He XH. New biomarkers of acute renal injury [J]. *Chin J Emerg Med*, 2014, 23 (5): 587-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.05.031.