

· 临床研究 ·

成人良性终末期肝病肝移植术后肾损伤
部分危险因素分析

周志强 赵旭 樊龙昌 梅伟 罗爱林 田玉科 王学仁

【摘要】 目的 回顾性分析成人良性终末期肝病患者行原位肝移植术后发生肾损伤的部分危险因素。**方法** 选择 2014 年 5~12 月于我院行同种异体原位肝移植的成人良性终末期肝病患者 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 23~68 岁,ASA III 或 IV 级。根据是否发生急性肾损伤(AKI),将患者分为:未发生 AKI 组(16 例)与 AKI 组(14 例)。收集资料包括术前一般情况、手术因素、麻醉因素、是否使用回收式自体输血、术后因素、患者术前肾功能、术后每日尿量、血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)。所有变量单因素分析 $P < 0.10$ 纳入 Logistic 多元回归分析。**结果** 与未发生 AKI 组比较,AKI 组使用回收式自体输血明显减少,输注血小板明显增多,术后需使用升压药维持血压比例明显升高($P < 0.05$)。使用回收式自体输血为保护性因素,OR 值为 0.058,95%CI 为 0.005~0.649;输注血小板为危险因素,OR 值为 10.706,95%CI 为 1.212~94.963。**结论** 肝移植术使用回收式自体输血,合理输注血小板,可以减少 AKI 的发生;一旦患者术后需升压药维持血压,会增加 AKI 发生的可能性。

【关键词】 终末期肝病;原位肝移植;急性肾损伤;回收式自体输血

A risk analysis of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation for benign end-stage liver disease in adults ZHOU Zhiqiang, ZHAO Xu, FAN Longchang, MEI Wei, LUO Ailin, TIAN Yuke, WANG Xueren. Department of Anesthesiology, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: WANG Xueren, Email: xrwang@hust.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation for adult benign end-stage liver disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted in 30 recipients (18 males, 12 females, aged 23-68 years, ASA grade III or IV) who underwent orthotopic liver transplantation for benign end-stage liver disease at Tongji Hospital from May, 2014 to December, 2014. Both demographic characteristics and perioperative parameters were collected, including general condition, surgery and anesthesia factors and intraoperative salvage autotransfusion or not. Perioperative laboratory findings related to renal function including urine volume, serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) were collected, too. All variables tested in the univariate analysis with a $P < 0.10$ were included in a multiple logistic regression analysis. **Results** There were less intraoperative salvage autotransfusion, more platelet transfusion and a higher using rate of vasopressors in the AKI group after surgery than those did not. Patients who received intraoperative salvage autotransfusion had 0.058 time odds (95%CI 0.005-0.649) of AKI than those did not; patients who required platelet transfusion had 10.706 times higher odds (95%CI 1.212-94.963) of AKI than those did not. **Conclusion** It is likely that intraoperative salvage autotransfusion was able to decrease the morbidity of AKI, while platelet transfusion and vasopressor administration to maintain blood pressure could increase the possibility of AKI.

【Key words】 End-stage liver disease; Orthotopic liver transplantation; Acute kidney injury; Intraoperative salvage autotransfusion

肝移植患者术后易发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),导致术后死亡率增加^[1]。血制品包括红细胞、血小板等的输注可能是肝移植术

后 AKI 的独立危险因素^[1,2]。本研究分析了 30 例良性肝脏病变同种异体肝移植患者的自身状况、手术因素、麻醉因素、是否使用回收式自体输血及术后因素等与 AKI 的关系,以探讨肝移植患者术后易发生 AKI 的危险因素。

基金项目:国家自然科学基金(81371251)

作者单位:430030 武汉市,华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉学教研室(周志强、樊龙昌、梅伟、罗爱林、田玉科、王学仁),放射学教研室(赵旭)

通信作者:王学仁, Email: xrwang@hust.edu.cn

资料与方法

一般资料 本研究已通过医院伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书。选择 2014 年 5~12 月于我院行同种异体原位肝移植的成人良性终末期肝病患者 30 例,性别不限,年龄 23~68 岁,ASA III 或 IV 级。根据是否发生 AKI,将患者分为:未发生 AKI 组与 AKI 组。

方法 患者入室后常规监测 ECG、BP 和 SpO₂,上肢建立静脉通路,局麻下桡动脉穿刺置管行有创动脉血压监测,记录麻醉前血压基础值。麻醉选择丙泊酚 1.5~2 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.15~0.2 mg/kg 或罗库溴铵 0.6~1.0 mg/kg、舒芬太尼 0.7~1 μg/kg 行快速诱导后气管内插管。经右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压。术中吸入七氟醚 0.7~1.3 MAC,泵注瑞芬太尼 0.1~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹维持麻醉,间断推注顺式阿曲库铵或者罗库溴铵。根据术中出血量、动脉血气及凝血功能检查结果输注晶体液、人工代血浆或者血制品维持中心静脉压于 5~12 cm H₂O 范围。SBP 低于基础值 20%即给予去甲肾上腺素、多巴胺或去氧肾上腺素泵注维持循环。无肝期结束时,门静脉和下腔静脉开放往往伴有血压剧烈波动,予以间断推注去氧肾上腺素、去甲肾上腺素或肾上腺素维持循环稳定。术后均带气管导管回 ICU 病房。收集患者资料包括术前一般情况、手术因素、麻醉因素、回收式自体输血使用情况及术后因素。

观察指标 记录患者一般情况包括性别、年龄、临床诊断、既往病史、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分和术前肾功能;手术因素包括无肝期时间、失血量、尿量等;麻醉因素包括吸入麻醉药的选择、液体管理、输注库存悬浮红细胞量、新鲜冰冻血浆量、冷沉淀量、血小板量以及自体血量等;术后因素如术后是否需升压药(如间羟胺、多巴胺)维持血压。以改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012 年 AKI 临床实践指南分级^[3]为标准,将一周之内血肌酐浓度升高等于或超过基础值 50%以上者诊断为 AKI。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。所有变量单因素分析 $P < 0.10$ 纳入 Logistic 多元回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究收集终末期良性肝病患者 30 例。原发病包括肝炎后肝硬化 23 例,胆汁淤积性肝硬化 6 例,自身免疫性肝炎 1 例。16 例接受原位经典肝脏移植术式,14 例接受背驮式肝脏移植术式。术后两周内 3 例死亡,27 例存活。所有病例均为志愿者尸体供肝。

共 14 例患者发生 AKI,发生率为 46.6%。AKI 组死亡率为 13%,非 AKI 组死亡率为 0%,两组死亡率差异无统计学意义。行床旁血液净化治疗患者 5 例,其中 3 例 15 天内死亡,2 例肾功能逐渐恢复至正常。

AKI 组性别、年龄、BMI、超重(BMI > 25 kg/m²)例数、糖尿病史例数、MELD 评分和术前肾功能指标差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	未发生 AKI 组 (n=16)	AKI 组 (n=14)
男/女(例)	11/5	7/7
年龄(岁)	43.81±10.69	50.43±8.54
BMI(kg/m ²)	22.83±2.36	24.48±3.62
BMI>25 kg/m ² [例(%)]	2(12.5)	6(42.9)
糖尿病史 [例(%)]	0(0)	2(14.3)
MELD 评分(分)	15.60±7.69	17.12±12.43
术前肾功能		
BUN(mmol/L)	4.77±1.50	6.53±4.10
Scr(μmol/L)	73.00±17.16	64.29±19.97
GFR(ml/min)	98.94±26.67	110.63±41.04

与未发生 AKI 组比较,AKI 组使用回收式自体输血明显减少,输注血小板明显增多,术后需使用升压药维持血压比例明显升高($P < 0.05$)。手术时间、收缩压较基础值降低 20%以上发生率和术中血管活性药物使用比例差异均无统计学意义(表 2)。

未发生 AKI 组中术后无一例患者需升压药维持血压,故不能纳入 Logistic 多元回归分析。由于样本量较小,为了避免假阴性结果,将单因素分析 $P < 0.10$ 的四个因素(年龄、BMI>25 kg/m²、输注

表 2 两组患者术中和术后情况的比较

指标	未发生 AKI 组 (n=16)	AKI 组 (n=14)
手术时间 (min)	408.33±47.87	430.71±67.48
无肝期 (min)	57.00±13.39	66.00±17.10
SBP 较基础 值降低 20% 以上[例(%)]	10(62.5)	10(71.4)
泵注去甲肾上腺素[例(%)]	11(68.8)	11(78.6)
泵注多巴胺 [例(%)]	5(31.3)	6(42.9)
泵注去氧肾上腺素[例(%)]	4(25.0)	2(14.3)
失血量 (ml/kg)	23.25±13.47	43.37±37.13
尿量(ml/kg)	22.35±15.15	18.85±7.51
库存红细胞 (U)	6.23±3.63	10.65±7.41
使用回收式自体输血 [例(%)]	12(75.0)	5(35.7) ^a
输注血小板 [例(%)]	1(6.25)	5(35.7) ^a
新鲜冰冻血浆 (ml)	1 070.83±564.66	1 726.47±1 128.21
冷沉淀(U)	8.36±3.78	13.06±10.92
20% 人血白蛋白 (ml)	312.50±293.20	320.00±213.64
人工胶体 (ml)	687.50±530.33	616.67±632.93
晶体(ml)	1 750.00±1 048.81	1 747.06±1 067.78
呋塞米用量 (mg/kg)	0.75±0.65	0.96±0.88
术后需升压药 维持血压 [例(%)]	0(0)	5(35.7) ^a
住院时间(d)	26.36±5.85	24.58±8.25
14 天死亡 [例(%)]	0(0)	3(21.4)

注:与未发生 AKI 组比较,^aP<0.05

血小板、使用回收式自体输血)均纳入分析,结果显示使用回收式自体输血为保护性因素,OR 值为 0.058,95%CI 为 0.005~0.649;输注血小板为危

险因素,OR 值为 10.706,95%CI 为 1.212~94.643(表 3)。

表 3 AKI 危险因素 logistic 多元回归分析

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
年龄	9.896	0.382~256.374	0.167
BMI>25 kg/m ²	4.078	0.443~37.561	0.215
输注血小板	10.706	1.212~94.963	0.033
使用回收式自体输血	0.058	0.005~0.649	0.021

讨 论

肝移植患者因原发肝病导致的凝血功能障碍,加上无肝前期分离病肝,可能导致手术中大量失血。无肝期门静脉完全阻断、下腔静脉部分或完全阻断,使心脏前负荷显著降低、血压降低,也会导致肾脏等重要器官灌注不足。新肝期开始后供肝、下腔静脉以及门静脉内无氧代谢产物大量、快速地进入循环系统,引起外周阻力、心肌收缩力瞬时下降,造成肾脏低灌注发生。因此无论肝移植患者术前肾功能是否正常,术后都有可能出现 AKI。AKI 延长住院时间,可能导致感染或移植物急性排斥反应,最终影响受者的长期存活率。与既往报道早期肾损伤发生率在 30%~50%^[4,5]一致,本组病例早期 AKI 发生率为 46.6%。发生 AKI 患者的预后,不同研究结果显示不一致^[4,6],本组研究结果 AKI 组死亡率为 11.8%,未发生 AKI 组无死亡病例,进一步证实 AKI 是预后不良的重要指标之一。

肾脏是对缺血缺氧敏感、对低灌注耐受性差,合适的有效循环血量是保护肾功能的前提^[7]。输注异体红细胞可以纠正贫血,改善循环不稳及低灌注导致的肾脏缺氧。但红细胞输注也存在对肾脏不利的因素,如血中非蛋白氮含量增加^[8],红细胞会导致全身性的炎症反应;随着库存的时间延长,红细胞的代谢产物如乳酸等会逐渐升高,维持红细胞的结构和功能的钠离子和葡萄糖会下降^[9]。由于细胞的破坏,保存液里面的钾离子会升高数十倍。这些因素无疑会加重肾脏的负担从而导致 AKI,影响患者术后生存率^[10]。本研究结果显示,术中使用回收式自体输血的患者,AKI 的发生率仅为其对照组的 0.058,说明自体血回收可以减少 AKI 发生。本院自体血清清洗所用的液体离子成分构成与人体血浆的构成相似。因此回收式自体输血相对于库血输

注,更适合人体内环境,加上自体的红细胞不会引起机体免疫应答,这些因素可能是减少 AKI 发生的原因。

国外研究显示血小板的输注是术后急性肾损伤的独立危险因素^[2],本研究结果与其相似,血小板的输注组 OR 值为 10.706。血小板的输注导致 AKI 增加的机制可能与细胞因子和炎症反应的激活有关^[11]。肝移植手术时参考血栓弹力图(thrombelastography, TEG)检查结果,根据需要合理输注血小板^[12],或许可减少术后 AKI 的发生。

患者容量不足或新肝功能不全使酸碱紊乱难以纠正,导致术后需使用升压药维持血压。血管活性药的使用,不可避免地出现肾动脉收缩,包括一直被认有肾保护的多巴胺也被证实其肾保护作用并不存在^[13]。故术后需使用升压药来维持受体血压可能是导致 AKI 发生的原因之一。

本研究回顾性分析了肝移植患者一般情况、围手术期因素等与 AKI 发生的关系,确定了一些 AKI 的危险因素,显示使用回收式自体输血可以降低 AKI 发生率。本研究中显示的一些危险因素如血小板输注、血管活性药物维持等,这些治疗措施并没有统一的临床应用指南,因此进一步前瞻性、多中心的研究是非常必要的,而且可以采用尿微量白蛋白等灵敏度更高的指标来检测早期肾功能损伤的指标^[14]。

综上所述,术中血小板的输注可增加 AKI 的发生率,而回收式自体输血技术可减少其发生。术后需使用升压药维持血压与 AKI 的发生有一定的关系,故一旦肝移植患者术后需使用升压药维持血压,AKI 的发生率会增加,应当给予关注。AKI 的发生与肝移植患者短期的死亡率密切相关,故加强围术期管理对降低肝移植患者 AKI 的发生率及提高患者短期生存率至关重要。

参 考 文 献

- [1] Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant*, 2004, 4(5): 819-825.
- [2] Chen J, Singhapricha T, Hu KQ, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations; a matched study. *Transplantation*, 2011, 91(3): 348-353.
- [3] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.
- [4] Han S, Park HW, Song JH, et al. Association Between Intraoperative Platelet Transfusion and Early Graft Regeneration in Living Donor Liver Transplantation. *Ann Surg*, 2016, 264(6): 1065-1072.
- [5] Sirivatanauksorn Y, Parakonthun T, Premasathian N, et al. Renal dysfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 2014, 46(3): 818-821.
- [6] Biagioni E, Cavazzuti I, Busani S, et al. Acute renal failure and renal replacement therapy in the postoperative period of orthotopic liver transplant patients versus nonelective abdominal surgery patients. *Transplant Proc*, 2011, 43(4): 1145-1147.
- [7] Voors AA, Davison BA, Felker GM, et al. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(9): 961-967.
- [8] Townsend DR, Bagshaw SM, Jacka MJ, et al. Intraoperative renal support during liver transplantation. *Liver Transpl*, 2009, 15(1): 73-78.
- [9] Boyd SD, Stenard F, Lee DK, et al. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. *Liver Transpl*, 2007, 13(12): 1654-1661.
- [10] D'Alessandro A, Nemkov T, Kelher M, et al. Routine storage of red blood cell (RBC) units in additive solution-3: a comprehensive investigation of the RBC metabolome. *Transfusion*, 2015, 55(6): 1155-1168.
- [11] de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*, 2008, 106(1): 32-44.
- [12] Callender R, Altamirano A, Tezino T, et al. Is it possible? Predicting complications and morbidity in surgical patients on clopidogrel therapy with thrombelastography platelet mapping. *J Orthop Traumatol*, 2014, 15(1): 69-70.
- [13] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*, 2000, 356(9248): 2139-2143.
- [14] 张宇,李兵,杜伟忠,等. 右美托咪定对肝移植手术中肾功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(2): 130-133.

(收稿日期:2016-09-02)