

· 临床研究 ·

去甲肾上腺素对活体肾移植术中肾灌注及术后肾功能的影响

柳少轩 何龙 张超凡 张禄凤 艾艳秋

【摘要】 目的 比较去甲肾上腺素与多巴胺作为活体肾移植术中血管活性药对术中肾灌注及术后 7 d 内肾功能的影响。方法 选择行活体肾移植术的患者 94 例,男 76 例,女 18 例,年龄 18~64 岁,BMI 18~24 kg/m²,ASA III 或 IV 级。采用随机数法将患者分为两组:去甲肾上腺素组(N 组)和多巴胺组(D 组),每组 47 例。麻醉诱导后,N 组泵注去甲肾上腺素 0.03 mg/kg,D 组泵注多巴胺 3 mg/kg,维持患者 MAP 波动幅度小于基础值的 10%。于关腹前即刻测量肾动脉阻力指数(RI),记录关腹前即刻和术后 24 h 的 MAP、脉压(PP)、CVP 等血流动力学参数和 pH、血钾(K⁺)、血乳酸(Lac)等动脉血气指标。记录关腹前即刻心输出量(CO)、每搏变异度(SVV)、血管活性药评分(VIS)。术后 24 h 复测 RI,记录术后 1、3、5、7 d 内血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR)和术后 7 d 内移植物功能延迟恢复(DGF)例数。结果 两组关腹前即刻的 MAP、PP、CVP、CO、SVV、VIS,术后 24 h MAP、PP、CVP 差异均无统计学意义。与关腹前即刻比较,术后 24 h 两组 K⁺明显降低($P < 0.05$),两组不同时点 Lac 差异无统计学意义。N 组关腹前即刻和术后 24 h RI 均不高于 D 组(95%置信区间下限 CI_L分别为 0.087 与 0.059,均高于非劣效值 $\Delta = -0.06$)。结论 在活体肾移植术中,使用去甲肾上腺素时的肾灌注不劣效于使用多巴胺,且患者术后 7 d 内肾功能恢复情况与使用多巴胺效果相同。

【关键词】 去甲肾上腺素;多巴胺;活体肾移植;阻力指数;移植肾灌注

Effects of norepinephrine on intraoperative graft perfusion and postoperative graft function in living kidney transplantation LIU Shaoxuan, HE Long, ZHANG Chaofan, ZHANG Lufeng, AI Yanqiu. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: AI Yanqiu, Email: aiyankiu82@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare the effect of norepinephrine and dopamine as vasoactive agent in living kidney transplantation on intraoperative graft perfusion and graft function within seven days. **Methods** Ninety-four patients undergoing living-donor kidney transplantation, 76 males and 18 females, aged 18-64 years, BMI 18-24 kg/m², ASA physical status III or IV, were selected and randomly divided into two groups using computer random number method: norepinephrine group (group N) and dopamine group (group D), 47 patients in each group. After anesthesia induction, group N was treated with norepinephrine 0.03 mg/kg, while group D was treated with dopamine 3 mg/kg to keep the patients' MAP fluctuated less than 10% of the baseline. Renal artery resistance index (RI) was measured before closing the abdominal wall and hemodynamic indexes such as MAP, pulse pressure (PP), CVP, and arterial blood gas indexes such as pH, potassium (K⁺) and lactic acid (Lac) were recorded immediately before abdominal closure and 24 hours after operation. Hemodynamic parameters such as cardiac output (CO), stroke variability (SVV), and vasoactive drug score (VIS) were recorded immediately before abdominal closure. RI was re-measured 24 hours after operation, and the serum creatinine (Scr), glomerular filtration rate (GFR), and the incidence of delayed recovery of graft function (DGF) within 1 day, 3, 5, and 7 days after operation were recorded. **Results** There was no significant difference in MAP, PP, CVP, CO, SVV, VIS immediately before abdominal closure, and MAP, PP and CVP 24 hours after operation between the two groups. Compared with immediately before abdominal closure, K⁺ in the two groups decreased significantly 24 hours after operation ($P < 0.05$), and there was no significant difference in Lac between the two groups at different time points. The RI in group N was not higher than that in group D during operation and 24 hours after operation [the lower limit of 95% confidence interval (CI) of RI was 0.087 during operation and

DOI:10.12089/jca.2024.04.001

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20220413)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部

通信作者:艾艳秋,Email: aiyankiu82@163.com

0.059 after operation, both of which were higher than the non-inferiority threshold $\Delta = -0.06$].

Conclusion In living kidney transplantation, renal perfusion with norepinephrine is not inferior to that with dopamine, and the recovery of renal function within 7 days after operation is not different from that with dopamine.

【Key words】 Norepinephrine; Dopamine; Living kidney transplantation; Resistance index; Renal graft perfusion

活体供肾缺血时间较短,但与尸体供肾相同,其移植同样缺乏自身调节能力,易在低血压时发生灌注不足。因此维持一定的血压是围术期器官保护的关键^[1-2]。但对于术中血管活性药的选择,目前仍有争议。因多巴胺的肾保护作用未被证实,近年来推荐将去甲肾上腺素作为术中首选用药^[3],但去甲肾上腺素因其 α 受体激动作用可能导致血管收缩而受到争议。肾血管阻力指数(resistance index, RI)可实时反映器官血流灌注,已被证实可作为判断移植肾功能及预后的可靠指标^[4]。本研究通过比较活体肾移植术中应用去甲肾上腺素和多巴胺时的肾灌注 RI,探究去甲肾上腺素和多巴胺对患者移植肾灌注以及术后肾功能的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2022-KY-1330-002),患者或家属签署知情同意书。选择 2022 年 9 月至 2023 年 5 月行活体肾同种异体移植术患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 18~24 kg/m², ASA III 或 IV 级。排除标准:拒绝参与研究,合并心脑血管或其他大血管疾病,术前血压控制不佳(SBP \geq 160 mmHg 或 DBP \geq 100 mmHg),术前 24 h 内未透析,淋巴毒实验 >0.10 , 群体反应性抗体(PRA) $>20\%$, HLA 配型不佳。剔除标准:术中使用其他血管活性药物或术后使用任何血管活性药物。采用随机数法将患者分为两组:去甲肾上腺素组(N 组)与多巴胺组(D 组)。

麻醉管理 患者术前禁食 8 h、禁饮 4 h,无术前用药。入室后持续监测 BP、SpO₂、ECG、BIS。局麻下行桡动脉穿刺置管并监测有创动脉压。记录基线 MAP 后开始麻醉诱导。以舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.3 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 静脉诱导后气管插管,机械通气,呼吸参数设置为: V_T 8~10 ml/kg, RR 12~14 次/分, I : E 1 : 2, FiO₂ 50%~60%, 维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。超声引导下颈内静脉穿刺置管并监测 CVP。术中吸入 1%~2% 七氟醚,持续泵注瑞芬太尼 0.05~0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 维持 BIS 40~60。间断静注顺式阿曲库铵维持肌松。

持续泵注血管活性药物维持血流动力学稳定。肾动脉开放前依次静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 750 mg、20%甘露醇 250 ml,开放前 10 min 静注呋塞米 100 mg。手术结束前 15 min 给予舒芬太尼 5~10 μg 、帕洛诺司琼 0.075 mg。术毕转入 PACU,待患者自主呼吸恢复、意识清醒后拔除气管导管, Steward 苏醒评分 ≥ 4 分后转回肾移植科监护病房。

分组与处理 术前根据患者公斤体重配置血管活性药物, N 组配置 50 ml 去甲肾上腺素 0.03 mg/kg, D 组配置 50 ml 多巴胺 3 mg/kg, 所有血管活性药物均于诱导后经中心静脉导管以微量泵泵注。根据患者术中 MAP 滴定血管活性药物泵注剂量,维持目标 MAP 波动幅度小于基线值 10%。患者与麻醉科医师均对分组不知情,所有研究药物的配置均由一名明确分组的麻醉科医师进行。

观察指标 在关腹前即刻行肾超声检查,术后 24 h 行腹肾超声检查,将超声探头(5~12 Hz 宽频线阵)置于移植肾上,扫查各处血流信号均到达皮质后(如未到皮质或无血流信号,协同外科医师进行探查并排除吻合口问题),分别寻找移植肾上极、中心、下极 3 条叶间动脉,将多普勒模式取样线置于管腔中央,描绘叶间动脉搏动波形,选定收缩波形的波峰以及舒张末期,超声机测量收缩期峰流速(peaksystolic velocity, PSV)、舒张末期流速(end diastolic velocity, EDV)并计算 RI,取 3 条叶间动脉的平均值记作该患者结果。计算公式为 $RI = (PSV - EDV) \div PSV$ ^[4]。记录供肾热缺血时间、冷缺血时间等一般资料。记录关腹前即刻和术后 24 h 的 MAP、CVP、脉压(pulse pressure, PP)等血流动力学指标和 pH、血钾(K⁺)、血乳酸(lactic acid, Lac)等动脉血气指标。记录关腹前即刻心输出量(cardiac output, CO)、每搏变异度(stroke volume variation, SVV)、血管活性药评分(vasoactive-inotropic score, VIS)。其中 VIS 以关腹前即刻去甲肾上腺素的输注速度 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 100$,多巴胺输注速度 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 1$ 计算^[5]。记录手术时间、麻醉时间、术中出血量、输液量、尿量等手术资料。记录术后 1、3、5、7 d 内血清肌酐(serum creatinine, Scr)、肾小球滤过率

(glomerular filtration rate, GFR)和术后 7 d 内移植植物功能延迟(delayed graft function, DGF)例数。本研究根据《肾移植术后移植植物功能延迟恢复诊疗技术规范(2019 版)》的建议^[6],将 DGF 的诊断定义为:(1)术后 1 周需要至少 1 次透析;(2)术后第 1 周内连续 3 d 每日 Scr 下降幅度少于前 1 日的 10%;(3)术后 1 周 Scr > 400 μmol/L。满足上述任一条即可诊断为 DGF。

统计分析 采用 PASS 15.0.5 软件进行样本量估算,以术中 RI 作为主要观察指标,根据预试验结果,取非劣效界值为 $\Delta = -0.06$ ^[7], $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$, 预计 10%脱落率,拟纳入患者 94 例,每组 47 例。

采用 SAS 9.4 软件进行分析。正态分布资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布资料以中位数和四分位间距 [*M*(IQR)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对于两组主要结局 RI 之间的差异,采用非劣效性检验进行比较,并计算 95% 置信区间(confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

研究共纳入 94 例患者。两组患者性别、年龄、BMI、术前 1 d Scr 和 GFR 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	N 组(<i>n</i> =47)	D 组(<i>n</i> =47)
男/女(例)	37/10	39/8
年龄(岁)	39.1±4.6	32.8±7.0
BMI(kg/m ²)	21.6±3.0	20.7±2.7
术前 1 d Scr(mg/dl)	759.5 (580.3~1 069.3)	860.0 (604.5~1 037.0)
术前 1 d GFR(ml/min)	6.5(4.9~8.9)	5.8(4.4~8.9)
高血压[例(%)]	44(94)	46(97)
糖尿病[例(%)]	2(4)	1(2)
腹膜透析/血液透析(例)	27/20	31/16
透析时间(月)	19.8±14.6	18.9±12.0

两组供肾热缺血时间、冷缺血时间差异均无统计学意义。两组手术时间、麻醉时间、出血量、术中

补液量、术中尿量差异均无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者手术情况的比较

指标	N 组(<i>n</i> =47)	D 组(<i>n</i> =47)
热缺血时间(min)	2.0(2.0~3.0)	2.0(2.0~2.5)
冷缺血时间(min)	90.0(76.3~114.3)	90.0(68.0~115.0)
手术时间(min)	120.0(105.0~152.0)	127.0(110.8~150.8)
麻醉时间(min)	181.0(148.5~200.0)	191.0(175.3~226.0)
出血量(ml)	50(30~100)	60(43~100)
术中输液量(ml)	1 100(950~1 250)	1 025(913~1 300)
术中尿量(ml)	359.6±235.5	350.2±221.2

N 组关腹前即刻的 CO 为 8.5(6.8~9.2) L/min, D 组为 7.2(6.1~12.3) L/min。N 组关腹前即刻 SVV 为 4%(3%~6%), D 组为 4%(3%~6%)。N 组关腹前即刻的 VIS 为 2(2~5)分, D 组为 3(2~4)分。两组 CO、SVV、VIS 差异无统计学意义。两组关腹前即刻和术后 24 h MAP、PP、CVP 差异无统计学意义。与关腹前即刻比较,术后 24 h 两组 K⁺ 明显降低($P < 0.05$),两组不同时间点 pH 和 Lac 差异无统计学意义(表 3)。

N 组关腹前即刻的 RI 不高于 D 组(95%CI 下限 $C_L = 0.087 > \Delta$, $P < 0.05$),术后 24 h RI 不高于 D 组(95%CI 下限 $C_L = 0.059 > \Delta$, $P < 0.05$),两组关腹前即刻和术后 24 h RI 差异均无统计学意义(表 4, 图 1)。

两组术后不同时间点 Scr 和 GFR 差异无统计学意义(表 5)。N 组术后 7 d 内发生 DGF 1 例(2.1%), D 组为 4 例(8.5%),差异无统计学意义。

讨 论

RI 在区分移植肾灌注异常具有其独特优势,术后 RI > 0.8 是同种异体移植失败和死亡的最强预测因素^[8]。近年来,已有研究者试图将 RI 测量引入手术室,用以动态观察移植植物血供,排除术中外科因素导致的血供异常,其研究结果表明术后即刻 RI 可以有效降低术后并发症发生率,并可作为外科探查的指标^[9]。目前对于多巴胺与去甲肾上腺素支持下的肾内灌注情况仍不明确,主要研究方向集中在对二者预后的观察。本研究采用 RI 评估术中使用的多巴胺与去甲肾上腺素对肾移植患者的术中肾灌注的影响。如同试验预期,在 VIS 相当的情况下,使用去甲肾上腺素作为血管活性药物的患者 RI 不

表 3 两组患者不同时点血流动力学指标和动脉血气指标的比较

指标	组别	例数	关腹前即刻	术后 24 h
MAP (mmHg)	N 组	47	97.1±12.4	93.7±14.1
	D 组	47	98.3±14.5	97.0±11.8
PP (mmHg)	N 组	47	67.5±9.7	66.7±11.3
	D 组	47	65.7±10.6	65.8±11.4
CVP (mmHg)	N 组	47	10(8~11)	10(8~11)
	D 组	47	10(9~11)	10(9~12)
pH	N 组	47	7.4±0.1	7.4±0.1
	D 组	47	7.4±0.2	7.4±0.1
K ⁺ (mmol/L)	N 组	47	5.2±0.7	4.2±0.4 ^a
	D 组	47	4.9±0.4	4.3±0.9 ^a
Lac (mmol/L)	N 组	47	0.7±0.2	0.6±0.2
	D 组	47	0.6±0.3	0.5±0.7

注:与关腹前即刻比较,^aP<0.05。

表 4 两组患者不同时点 RI 的比较

指标	组别	例数	关腹前即刻	术后 24 h
RI	N 组	47	0.649±0.088	0.599±0.053
	D 组	47	0.682±0.109	0.605±0.080
差值 (95%CI)			0.099 (0.087~0.116)	0.068 (0.059~0.079)

高于使用多巴胺的患者。同时,术后 24 h 超声检查时患者肾内血管 RI 差异无统计学意义,显示去甲肾上腺素在不影响术中移植肾灌注的同时,不会对患者术后肾灌注后产生影响。

多巴胺是一种内源性儿茶酚胺,对多巴胺受体和肾上腺素受体具有剂量依赖性的作用。肾剂量多巴胺一般指 2~5 μg·kg⁻¹·min⁻¹,该剂量能引起肾血流量和尿量增加^[10-11]。多巴胺在肾移植供体和受体中均有广泛应用,但相关研究结果不

表 5 两组患者术后不同时点 Scr 和 GFR 的比较

指标	组别	例数	1 d	3 d	5 d	7 d
Scr (mg/dl)	N 组	47	391.0(255.0~522.0)	161.0(129.0~203.0)	132.0(111.0~160.0)	114.0(100.0~141.0)
	D 组	47	423.0(331.0~644.0)	165.0(130.0~217.0)	142.0(115.0~160.5)	117.0(100.0~150.0)
GFR (ml/min)	N 组	47	15.3(11.1~21.9)	46.0(38.5~56.3)	52.3(43.1~72.6)	66.9(54.8~81.1)
	D 组	47	15.5(8.6~21.5)	45.3(33.5~55.8)	54.3(46.3~74.9)	64.8(50.9~83.6)

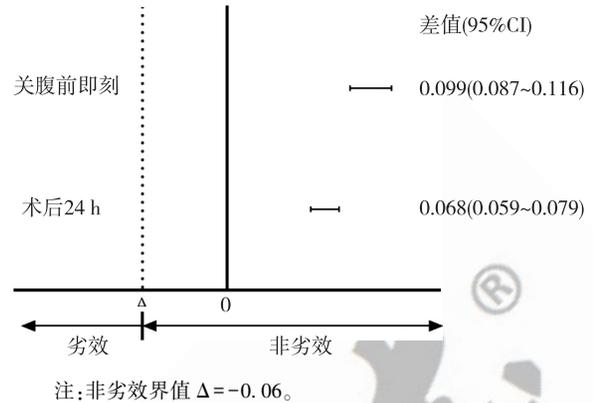


图 1 关腹前即刻与术后 24 h RI 非劣效检验图

一。无论从术后透析次数、术后实验室指标、移植存活率、死亡率等方面出发,均未发现肾剂量多巴胺对供体或受体存在显著益处^[10]。近年来国内外不再推荐肾移植术中经验性使用多巴胺,转而倾向于将去甲肾上腺素作为术中血管活性药物^[2]。去甲肾上腺素作为 α 受体激动药,其对心排量的影响较多巴胺小,对血压的提升效率强于多巴胺,但因其肾血管收缩作用而较少被应用于肾移植围术期。但后期的研究^[12-14]表明,0.1~0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹的去甲肾上腺素可以增加心输出量并增加肾灌注,这主要与 β 受体为主的激动作用相关。此外,去甲肾上腺素还可通过增加肾内环氧合酶-2 同种异构体的表达,增加肾内前列环素(主要为 PGE₂ 和 PGI₂),从而减弱其肾血管收缩效应,维持肾小球滤过率,但需要注意的是,大剂量去甲肾上腺素(常用量 2~3 倍)可诱发急性肾衰竭,引起肾实质损伤^[12,15]。在本研究中去甲肾上腺素维持灌注压的患者其 RI 不高于应用多巴胺的患者,显示肾移植术中应用去甲肾上腺素在移植保护层面的安全性不劣于多巴胺。

术中低血压是 DGF 的独立危险因素,较高的灌注压有助于移植肾功能的恢复^[1,3]。移植肾再灌注后维持 MAP>93 mmHg 与良好预后相关^[16]。较低的血压可导致血管活性药使用率升高,最终导致不

良预后^[17]。本研究采用了以基线 MAP 为目标导向这一相对保守的做法,但研究中患者超声检查时 MAP 并无显著差异,且均高于这一限值,这可能是二者近期预后相当的原因。但区别于传统观念,去甲肾上腺素作为 α 受体激动药,并未导致近期不良预后。两组患者远期预后是否有差别仍有待进一步的研究。

本研究存在一定的局限性。首先,为不影响手术进程、缩短手术麻醉时间,研究中并未对 RI 进行重复测量。其次,研究中对肾功能的评价仅对 Scr 与 GFR 进行了监测,DGF 的诊断也是建立在二者基础之上。胱抑素 C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等可以早期预测急性肾损伤的相关指标并未纳入。最后,研究对于远期肾功能的监测不足,仅对术后 7 d 的相关数据进行了分析。

综上所述,肾移植术中应用去甲肾上腺素做为血管活性药物时的肾灌注不劣效于多巴胺。同时,与多巴胺比较,术中应用去甲肾上腺素时患者术后 7 d 肾功能恢复情况无差异。去甲肾上腺素可安全应用于活体肾移植患者。

参 考 文 献

- [1] Wagener G, Bezinover D, Wang C, et al. Fluid management during kidney transplantation: a consensus statement of the committee on transplant anesthesia of the american society of anesthesiologists. *Transplantation*, 2021, 105(8): 1677-1684.
- [2] 吴钿生,周洪彬,黄焕森. 目标导向液体治疗对肾移植术后早期功能恢复及并发症的影响. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(10): 980-983.
- [3] Tena B, Vendrell M. Perioperative considerations for kidney and pancreas-kidney transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2020, 34(1): 3-14.
- [4] 胡家瑞,李雪,王丽卉,等. 重症肾脏超声对围术期急性肾损伤预测及评估的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(12): 1306-1309.
- [5] Belletti A, Lerose CC, Zangrillo A, et al. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(10): 3067-3077.
- [6] 石炳毅,陈莉萍,李宁. 肾移植术后移植物功能延迟恢复诊疗技术规范(2019 版). *器官移植*, 2019, 10(5): 521-525.
- [7] 陈阳,刘媛媛,李长平,等. 如何正确运用 t 检验——两算术均值比较非劣效性 t 检验及 SAS 实现. *四川精神卫生*, 2020, 33(3): 226-230.
- [8] Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*, 2003, 349(2): 115-124.
- [9] Bejic M, Déglise S, Venetz JP, et al. Use of intraoperative duplex ultrasound and resistance index reduces complications in living renal donor transplantation. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3192-3198.
- [10] Zhang X, Hu Y, Luo T. Low-dose dopamine for renal transplantation: a brief PRISMA-compliant meta-analysis. *J Clin Anesth*, 2020, 67: 110031.
- [11] Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*, 2005, 142(7): 510-524.
- [12] 彭晓慧,顾尔伟,陈立建,等. 去甲肾上腺素联合目标导向血流动力学管理对肝部分切除术患者术后恢复质量的影响. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(6): 574-578.
- [13] Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, et al. Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine. *Chest*, 2004, 125(6): 2260-2267.
- [14] Toshida K, Minagawa R, Kayashima H, et al. The effect of prone positioning as postoperative physiotherapy to prevent atelectasis after hepatectomy. *World J Surg*, 2020, 44(11): 3893-3900.
- [15] Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med*, 2002, 28(12): 1804-1809.
- [16] Campos L, Parada B, Furriel F, et al. Do intraoperative hemodynamic factors of the recipient influence renal graft function. *Transplant Proc*, 2012, 44(6): 1800-1803.
- [17] Choi JM, Jo JY, Baik JW, et al. Risk factors and outcomes associated with a higher use of inotropes in kidney transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(1): e5820.

(收稿日期:2023-06-26)