

肺移植术后急性肾损伤的危险因素及预后分析

陈彩妹 王凉 薛婧 陈静瑜 孙铸兴

【摘要】目的 观察肺移植术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生情况及预后,探讨肺移植术后发生AKI的危险因素。**方法** 回顾性分析2002~2011年在原无锡第五人民医院及现无锡人民医院接受肺移植手术的成人患者术前、术中及术后临床资料,根据急性肾损伤网络(AKIN)标准诊断AKI。应用Logistic回归分析肺移植术后AKI发生的危险因素。**结果** 术后有53.4%(47/88)患者发生AKI,其中AKI-1期占30.7%,AKI-2期占12.5%,AKI-3期占10.2%;另其中3例接受肾脏替代治疗(3/47, 6.4%)。多因素Logistic回归分析显示,术中失血量($OR=1.238$)、术中平均动脉压差(ΔMAP)($OR=3.221$)是肺移植术后发生1期AKI的独立危险因素;术前蛋白尿($OR=3.185$)、术中红细胞(RBC)输注量($OR=1.653$)、术前高血压史($OR=2.285$)是肺移植术后发生2~3期AKI的独立危险因素;术中ECOM支持($OR=0.113$)是术后发生2~3期AKI的保护性因素。**结论** 肺移植患者术后AKI发生率高,AKI患者预后较差。关注AKI的发生的危险因素可能有助于预防肺移植术后AKI的发生,改善患者预后。

【关键词】肺移植;肾衰竭,急性;危险因素

中图分类号:R692.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2015.03.009

Analysis of risk factor for acute kidney injury after lung transplantation and its prognosis CHEN Cai-mei, WANG Liang, XUE Jing, CHEN Jing-yu, SUN Zhu-xing Renal Division, Wuxi People's Hospital, Wuxi 214000, China

Corresponding author: Sun Zhu-xing, Email: chencaim@163.com

【Abstract】Objective To determine the incidence, risk factor and outcome of acute kidney injury (AKI) after lung transplantation (LT). **Methods** Clinical data of adult patients undergone LT were retrospectively analyzed. Acute Kidney Injury Net (AKIN) criteria were applied to define and classify the postoperative AKI. Logistic regression analysis was used to determine the risk factor for AKI. **Results** Of the 88 patients in the period of investigation, 47 patients (53.4%) presented AKI. The percentage of stage I, stage II, and stage III AKI was 30.7%, 12.5%, and 10.2%, respectively. Three patients with AKI (6.4%) needed renal replacement therapy. Multivariate logistic regression analysis showed that intraoperative blood loss ($OR=1.238$) and change of mean artery pressure ($OR=3.221$) were the independent risk factors for stage I AKI. Preoperative proteinuria ($OR=3.185$), RBC transfusion during operation ($OR=1.653$), and hypertension ($OR=2.285$) were the independent risk factors for stage II and stage III AKI. The support of ECOM ($OR=0.113$) was a protect factor for AKI. **Conclusions** The incidence of AKI after LT is quite high and the prognosis is poor. We should pay more attention to the potential risk factors for AKI to improve the prognosis of LT patients.

【Key words】 Lung transplantation; Renal failure; Acute; Risk factor

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肺移植患者术后常见的并发症,发生率达39.0%~74.5%,且与术后短期和长期预后相关^[1-4]。随着近年来肺移植技术的成熟与推广,更多等待肺移植的患者得到了手术机会。但肺移植手术的复杂性和高难度增加了患者术后发生并发AKI的风险。本研究旨在了解肺移植患者术后AKI的发生情况和危险因

素,为早期诊断和早期预防提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2002年至2011年12月在原无锡第五人民医院与现无锡人民医院实施肺移植手术的18岁以上资料完整的88例患者,见图1。

1.2 AKI诊断标准

作者单位:2214000 无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院

通信作者:孙铸兴 2214000 无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院 Email:chencaim@163.com

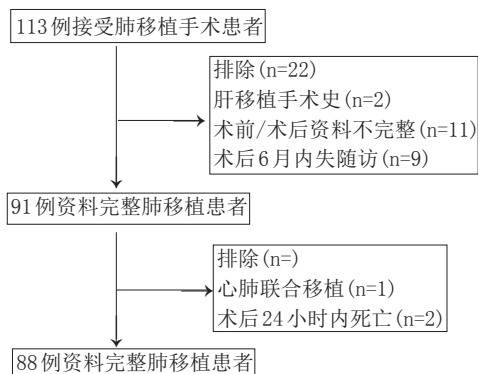


图1 患者的排除与入组

根据AKIN推荐的AKI标准进行诊断及分期^[5]。由于术中、术后利尿剂的应用影响了尿量的客观性,因此本研究依据Scr的变化评估患者肾功能。基础Scr定义为入院后距手术日最近的1次术前Scr。肺移植术后AKI的定义为术后7天内发生的AKI。

1.3 资料收集

记录入选患者相关资料:①基本情况:性别、年龄、原发病等;②术前情况:血压、肝肾功能、伴发基础疾病(糖尿病、高血压等)、术前APACHEII评分、估算肾小球滤过率(eGFR)、蛋白尿等;③术中情况:手术时间、手术方式、总缺血时间、失血量、RBC输注量、ECMO支持、术中平均动脉压差等;④术后情况:入ICU时APACHE II评分、机械通气时间、术后并发症、肾脏替代治疗(RRT)、住ICU时间等。

1.4 免疫抑制剂应用

肺移植患者在术前和术后第4天应用巴利昔单抗诱导治疗。原发疾病为囊性纤维化、支气管扩张,或存在严重感染时不需诱导治疗。术后常规进行激素、钙调磷酸酶抑制剂和吗替麦考酚酸酯三联抗排斥治疗。钙调磷酸酶抑制剂选用环孢素(Cyclosporin, CsA)或他克莫司(Tacrolimus, FK506),根据药物浓度和有无排斥调整剂量。

1.5 统计学方法

正态分布方差齐性的计量资料用均数±标准差表示,非正态分布计量资料用中位数(1/4, 3/4)表示,正态分布计量资料两组间比较用 t 检验。计数资料采用频率和率表示;非正态分布资料两组间比较用非参数秩和检验。危险因素首先采用单因素分析对相关因素进行筛选,再将相关变量纳入多因素Logistic回归分析。所有资料采用SPSS17.0软件完成统计分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

本研究期间,我院行肺移植并符合入组条件的患

者共88例,男性67例,女性21例,男女比例3.2:1;患者平均年龄(53.29±13.37)岁。术前检查肺功能均为中重度限制性通气功能障碍伴弥散功能障碍。详见表1。

2.2 术后AKI发生情况及患者预后

2.2.1 AKI发生情况 88例肺移植患者中,47例术后出现AKI,发病率为53.4%。AKI-1期27例,占30.7%,AKI-2期11例,占12.5%,AKI-3期9例,占10.2%;而47例中接受肾脏替代治疗(RRT)3例(6.4%)。诊断AKI时间为术后第1~6天,中位诊断时间为术后第2天。诊断AKI时初次Scr值为 $103.20 \pm 36.03 \mu\text{mol/L}$ 。3例接受RRT患者行RRT日距AKI初次诊断时间分别为3d、4d、4d,均在接受透析治疗1周内死亡。这3例患者的术前Scr值分别为 $21.7 \mu\text{mol/L}$, $41.7 \mu\text{mol/L}$ 和 $50.5 \mu\text{mol/L}$ 。

2.2.2 患者预后 住院期间死亡11例,死亡率12.5%,死亡原因:肺部感染致呼吸衰竭5例,移植肺排异急排2例,包括肾脏在内的多脏器功能衰竭3例,致死性心律失常1例。平均死亡时间为术后13(3, 23)天。其中AKI组死亡9例(19.1%),非AKI组死亡2例(4.9%)。AKI 1、2、3期患者的住院死亡率分别为:7.4%、18.2%和55.6%,各期患者的住院死亡率差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。住院死亡的患者AKI的发生率为81.8%,而存活的患者术后AKI的发生率仅为49.3%,两组间差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

所有患者术后均施行呼吸机有创辅助通气,呼吸机维持中位时间为13.3(3, 82)d,住ICU中位时间为14.3(6, 30)d。AKI组术后辅助通气中位时间和住ICU时间较非AKI组延长,但前者差异无统计学意义;多脏器功能衰竭的发生率AKI组也较非AKI组高,见表1。

2.3 肺移植患者术后AKI的危险因素分析

根据临床经验及单变量频数分布将表1中患者术前、术中及术后变量调整为分级变量后,对AKI 1期及2~3期患者进行Logistic回归分析。单变量分析结果显示术中RBC输注量、平均动脉压波动水平与肺移植术后AKI 1期发生有关;术前肺功能情况、术前蛋白尿、术中输血量及术后APACHE II评分与AKI 2~3期发生有关。将上述变量行多变量Logistic回归分析结果见表2。

3 讨论

肺移植是终末期肺病患者唯一有效的治疗手段^[6]。随着肺移植手术各项技术的改进,术后生存率的提高,术后并发症对术后生存率的影响也越发

突出,其中AKI是肺移植术后常见的并发症,成为肺移植术后死亡的重要原因之一。国内外文献报道,肺移植术后肾功能不全的发生率在39%~74.5%,一旦发生,死亡率极高。本研究发现术后AKI的发生率为53.4%(应用AKIN定义),其中AKI1期30.7%,AKI2期占12.5%,AKI3期占10.2%。与非AKI患者相比,即便是AKI1期患者,其住院死亡率也显著升高,证明了在肺移植患者中轻度Scr升高也影响患者的预后。而且,随着AKI分期的升高,病死率逐渐增加。这与Ricci等^[7]进行荟萃分析后得出RIFLE分期中“Risk”、“Injury”、和“Failure”各期患者的死亡相对危险度(RR)呈逐渐升高的趋势结论一致。美国约翰·霍普金斯医院心脏中心的Arnaoutakis教授^[8]研究了106名肺移植患者,结果提示严重AKI

会影响肺移植患者预后。因此,寻找肺移植术后AKI的危险因素对预防AKI的发生和发展,改善患者预后具有重要的意义。

本研究结果显示,术中失血量是肺移植术后发生AKI1期的独立危险因素,这提示了术中失血过多和血流动力学改变可能是肺移植术后AKI的高危因素。失血造成有效血容量减少可使机体血液进行重新分配致肾脏血流灌注量减少,而失血后的大量输血、输液又造成了肾脏的缺血后再灌注损伤^[9,10]。此外,我们还发现,手术过程中,△MAP>45mmHg是术后发生1期AKI的独立危险因素。这可能与手术结束,肺循环重建,大量血液涌入新肺内,全身有效血容量骤减,导致肾脏缺血性损伤有关。手术过程中MAP的波动幅度直接反映了这一血流动力学变化,提示减少手术结束时的血压波动,保持手术过程稳定的血流动力学,可能有助于减少术后AKI的发生。

我们虽未能发现术前Scr与术后AKI之间的联系,但通过对术前尿常规的分析,发现术前尿蛋白阳性是肺移植患者术后2~3期AKI的独立危险因素,提示存在基础肾脏损伤时更易发展成严重的AKI。这与台湾Tao-Min Huan^[11]等人的研究结果相吻合。同时我们发现,术前并发高血压亦是术后发生2~3期AKI的独立危险因素。分析认为由于长期的血压升高,使肾动脉痉挛,形成肾小动脉硬化,致使肾血流量降低,肾小球率过滤下降。同时也侧面提示存在基础肾脏损伤时更易发展成为严重的AKI。

两组之间ECOM的支持率存在统计学差异。在肺移植手术中,ECMO通过对循环、呼吸功能的有效辅助可使心肺得以休息,维持机体内环境和血流动

表1 AKI组和对照组相关资料的比较情况($\bar{x} \pm s$)

项目	术后AKI组(47)	术后非AKI组(41)	$t/x^2/F$ 值	P值
术前情况				
男性(%)	32(68.1%)	35(85.4%)	3.599	0.049
年龄(年)	53.74±12.63	51.88±15.28	0.585	0.532
原发疾病n(%)			0.038	0.917
特发性肺纤维化	25(53.19)	21(51.22)		
慢性阻塞性肺疾病	10(21.28)	9(21.95)		
支气管扩张	3(6.38)	4(9.76)		
肺动脉高压	1(2.13)	1(2.44)		
其他(%)	8(17.02)	6(14.63)		
APACHE II评分	18.67±3.06	15.67±2.31	1.251	0.246
高血压[例(%)]	15(31.91)	4(9.76)	6.351	0.011
糖尿病[例(%)]	8(17.02)	6(14.6)	0.093	0.497
尿蛋白阳性	7(14.9)	1(2.4)	4.110	0.045
血肌酐(umol/L)	57.84±20.87	63.13±16.67	1.888	0.167
eGFR(ml/min•1.73m ²)	105.50±22.4	112.80±36.72	0.261	0.267
术中情况				
手术方式				
双肺n(%)	20(42.6)	18(43.9)	0.016	0.899
单肺n(%)	27(57.4)	23(56.1)		
手术时间(分钟)	375.19±100.02	397.34±116.75	0.959	0.340
总缺血时间(分钟)	350(270,600)	350(260,640)	0.524	0.763
△MAP(mmHg)	41.81±12.22	39.82±11.53	1.514	0.223
RBC输注量(ml)	1600(1000,3100)	1200(850,2100)	0.015	0.070
失血量(ml)	1800(1000,3450)	1400(1000,2175)	0.009	0.038
CPB支持n(%)	3(6.4)	2(4.9)	0.093	0.565
CPB时间(min)	143.67±21.73	118.00±2.83	0.269	0.213
ECOM支持n(%)	20(42.6)	28(68.1)	0.581	0.019
术后情况				
APACHE II评分	11.80±3.42	15.10±2.76	1.863	0.029
机械通气时间(天)	20.00(8.00,82.00)	10.00(3.00,31.50)	1.754	0.091
免疫抑制剂n(%)				
FK-506	23(48.9)	23(56.1)	0.450	0.528
CsA	24(51.1)	18(43.9)		
急性排斥反应n(%)	9(19.1)	10(24.4)	0.355	0.610
MOSF[例(%)]	8(17.0)	1(2.4)	5.072	0.033
ICU住院时间(天)	25.00(23.00,30.00)	10.00(6.00,13.50)	7.163	<0.001
总住院时间(天)	88.00(72.50,98.50)	42.00(25.00,63.00)	6.781	<0.001
住院死亡[例(%)]	9(19.1%)	2(4.8%)	4.077	0.056

注:eGFR=186×[Scr(mg/dl)]^{-1.154}×[年龄]^{-0.203}×[0.742,女性];APACHE II评分:分别与术前24h内和

术后如ICU时对患者进行评估1次;术中△MAP=术中最高MAP中最低MAP;

表2 AKI的危险因素多变量Logistic回归分析

AKI	变量	P值	OR	95% CI
1期	术中失血量	0.032	1.238	1.075~18.597
	ΔMAP(>45mmHg)	0.008	3.221	1.067~13.702
2~3期	术前蛋白尿	0.037	3.185	1.773~8.775
	术中RBC输注量	0.016	1.653	1.103~2.685
	高血压	0.045	2.285	1.020~9.234
	ECMO支持	0.022	0.113	0.021~0.668

力学的相对稳定^[12]。本研究中AKI组的ECMO支持率低于非AKI组($P=0.22$)。多因素Logostic回归分析显示应用ECMO支持是肺移植术后AKI的保护因素($OR=0.143$)。可能是因为ECMO可改善肺移植患者术中、术后机体的氧合,有效控制再灌注压力,使术中、术后患者血流动力学相对稳定,改善心肺功能^[13]。肺损伤释放的炎症介质通过激活炎症和凋亡,形成肺损伤和肾损伤之间恶性循环^[14]。因此ECMO通过改善肺功能,减少炎症因子的释放,保护小管间质。

本研究单中心、小样本的回顾性研究结果可能存在一些偏倚。同时,虽然AKIN的诊断中含尿量的诊断标准,但肺移植术后为改善患者肺水肿,使用利尿剂影响了尿量的客观性,这可能影响了部分患者AKI的诊断。总之,AKI是肺移植术后常见的严重并发症。术前的并发疾病、肾损伤情况和术中血流动力学的影响AKI的发生。早期预防和适当的干预可能有助于减少术后AKI的发生,改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Jacques F, EI-Hamamsyl, Fortier A, et al. Acute renal failure following lung transplantation: risk factors mortality, and long term consequences[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41(1): 193-199.
- [2] Wehbe E, Brock R, Budev M, et al. Short term and long term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation[J]. J Heart and Lung Transplant, 2013, 31

(3):244-251.

- [3] George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94 (1):185-192.
- [4] Winterber PD, Lu CY. Acute kidney injury: the beginning of the end of the dark ages[J]. Am J Md Sci, 2012, 344(4): 318-325.
- [5] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit care, 2007, 11(2):R31.
- [6] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Asociety for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth adult lung and heart lung transplant report- 2011[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10):1104-1122.
- [7] Ricck Z, Cruz D, Ronco C, et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review [J]. Kidney Int, 2008, 73(5):538-546.
- [8] Arnaoutakis GJ, George TJ, Robinson CW, et al. Severe acute kidney injury according to the RIFLE (risk, injury, failure, loss, end stage) criteria affects mortality in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (10): 1161-1168.
- [9] Piffaretti G, Mariscalco G, Bonardelli S, et al. Predictors and outcomes of acute kidney injury after thoracic aortic endograft repair[J]. J Vasc Surg, 2012, 56 (6): 1527-1534.
- [10] Nuis RJ, Rodés-Cabau J, Sinning JM, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5 (5): 680-688
- [11] Tao-Min Huang, Vin-Cent Wu, Guang-Huar Young, et al. Preoperative Proteinuria Predicts Adverse Renal Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1): 156-163.
- [12] Fleming GM. Renal function and extracorporeal membrane oxygenation: the cross roads of concurrent multiple organ support[J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(2):222-223.
- [13] Javidfar J, Broadie D, Iribarne A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery[J]. J Thorac Cardiovasc surg, 2012, 144(3):716-721.
- [14] White LE, Hassoun HT. Inflammatory mechanisms of organ crosstalk during ischemic acute kidney injury[J]. Int J Nephrol, 2012, 505197.

(收稿日期:2014-10-29)

(本文编辑:韦洸)