## 肺移植术后急性肾损伤的危险因素及预后

薛 婧 陈彩妹 王 凉 陈静瑜 孙铸兴

摘 要 目的: 探讨肺移植术后急性肾损伤( AKI) 的发生、预后及危险因素。 方法: 回顾性分析 88 例肺移植患者的临床资料 根据 AKIN 诊断标准分为 AKI 组和非 AKI 组 比较两组患者临床指标并分析其相关危险因素。同时 采用 Kaplan-Meier 曲线分析 AKI 对肺移植患者预后的影响。 结果: (1) 47 例( 53. 40%) 肺移植患者发生 AKI。与非 AKI 组比较 ,AKI 组患者术中平均动脉压水平低、术中失血量多、ECOM 支持率低。(2) Logistic 回归分析显示术中平均动脉压是肺移植术后 AKI 的独立危险因素,体外膜肺氧合( ECOM) 支持是其保护因素。(3) 肺移植术后 AKI 患者的 6 月生存率明显低于非 AKI 组(P=0.018),其五年生存率低于非 AKI 组(P=0.050)。 结论:肺移植患者术后 AKI 发生率高,且与预后密切相关。适当提高术中平均动脉压和采用 ECOM 支持可预防 AKI 改善患者预后。

关键词 肺移植 急性肾损伤 危险因素 生存分析

Analysis of risk factor of acute kidney injury after lung transplantation and its association with the prognosis XUE Jing<sup>1</sup> ,Chen Cai-mei<sup>1</sup> ,WANG Liang<sup>1</sup> ,CHEN Jing-yu<sup>2</sup> ,SUN Zhu-xing<sup>1</sup>

ABSTRACT Objective: To determine the incidence risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) after lung transplantation (LT). Methodology: Clinical data of eighty eight patients received LT in our hospital were retrospectively analyzed. They were divided into AKI group (n = 47) and non-AKI group (n = 41). The criteria of Acute Kidney Injury Network was applied to define and classify the postoperative AKI. The differences between two groups were compared and the risk factors of AKI were analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to investigate the association between AKI and survival rate. Results: Forty-seven patients presented AKI. The incidence of AKI after LT was 53. 4%. Intraoperative mean arterial pressure rintraoperative blood loss and the support of extracorporeal membrane oxygenation (ECOM) had a statistical difference between two groups. Multivariate Logistic regression analysis showed that intraoperative mean artery pressure was a risk factor for AKI after LT and the support of ECOM was a protect factor for it. Half a year and five year survival rates of AKI patients were lower than those of non-AKI patients. Conclusion: Incidence of AKI after LT was quite high which associated closely with prognosis. An appropriate increase in intraoperative mean arterial pressure and ECOM support may be beneficial to prevent the occurrence of AKI and improve the prognosis of patients.

Key words lung transplantation acute kidney injury risk factors survival analysis

随着医疗技术的快速发展,肺移植术已经被越来越多地应用于终末期肺疾病的治疗<sup>[1]</sup>。急性肾损伤 (AKI) 是肺移植术后常见并发症之一,其发生率约 39.0% ~74.5% <sup>[2-5]</sup>。已有研究证实轻微的 AKI(如血清肌酐(SCr) 较基线升高 26.52 µmol/L) 也会影响

患者的短期及长期预后<sup>[6-9]</sup>。但是关于肺移植术后 AKI 发生和预后的研究较少,且结论各不相同<sup>[2-5]</sup>。因此 我们对成人肺移植患者的临床资料进行分析,了解肺移植术后 AKI 发生情况、相关危险因素及与预后的关系,为防治肺移植术后 AKI 提供依据。

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Nephrology Department of Wuxi People's Hospital. the Affiliated Hospital of Nanjing Medical University Wuxi 214000 China <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery Wuxi People's Hospital the Affiliated Hospital of Nanjing Medical University Wuxi 214000 China Corresponding author: SUN Zhu-xing(E-mail: zx\_sun@ hotmail. com)

<sup>[</sup>作者单位] 南京医科大学附属无锡市人民医院肾内科(无锡 214000) , 肺移植科

<sup>[</sup>通讯作者] 孙铸兴(E-mail: zx\_sun@ hotmail. com)

<sup>ⓒ 2013</sup> 年版权归《肾脏病与透析肾移植杂志》编辑部所有

#### 对象和方法

入选和分组标准 2002 年9 月至2011 年12 月在无锡市人民医院共行肺移植手术113 例。病例排除标准:(1) 年龄 < 18 岁;(2) 既往行器官移植术或心肺联合移植;(3) 术中心跳骤停或术后24h内死亡;(4) 资料不完整和失随访。本研究排除了1 例心肺联合移植 2 例曾行肝移植手术 2 例术后24h

内死亡 11 例资料不完整 9 例失随访 对剩余 88 例 肺移植患者进行回顾性分析。

根据 AKIN( acute kidney injury network) 标准<sup>[10]</sup> 将肺移植患者分为 AKI 组和非 AKI 组。基础 SCr 定义为入院后距手术日最近的一次术前 SCr。肺移植术后 AKI 定义为术后一周内发生的 AKI。

观察指标 收集所有患者的人口统计学资料及 术前、术中、术后可能与 AKI 有关的资料(表1)。

表1 肺移植患者术前、术中、术后情况比较

	术后 AKI 组(n = 47)	术后非 AKI 组(n = 41)	P 值
男性 $p(\%)$	32( 68. 1)	35(85.4)	0.059
年龄(岁)	$53.74 \pm 12.63$	$51.88 \pm 15.28$	0.532
原发疾病 n(%)			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 <sup>ª</sup>	8(17.02)	6(14.63)	
术前平均动脉压( mmHg)	$103.00 \pm 28.28$	$93.75 \pm 11.35$	0.569
术前 APACHE II 评分	$18.67 \pm 3.06$	$15.67 \pm 2.31$	0.246
术前血清肌酐( μmol/L)	$57.84 \pm 20.87$	$63.13 \pm 16.67$	0.167
术前 eGFR [ml/( min•1.73m²) ]	$105.50 \pm 22.4$	$112.80 \pm 36.72$	0.267
手术方式 p( %)			0.899
双肺	20(42.6)	18(43.9)	
单肺	27( 57.4)	23( 56. 1)	
手术时间( min)	$375.19 \pm 100.02$	$397.34 \pm 116.75$	0.340
总缺血时间( min)	350( 270 ~600)	350( 260 ~640)	0.763
平均动脉压 <sup>b</sup> ( mmHg)	36.50(30.00 ~60.00)	100.00(91.67 ~ 100.00)	< 0.001
术中输血量( ml)	1600( 1000 ~ 3100)	1200( 8500 ~ 2100)	0.070
术中失血量( ml)	1800 ( 1000 ~ 3450)	1400( 1000 ~ 2175)	0.038
体外循环支持 <i>n</i> ( %)	3(6.4)	2(4.9)	0.762
体外循环时间( min)	$143.67 \pm 21.73$	$118.00 \pm 2.83$	0.213
机械通气时间( d)	20(8 ~82)	10(3~31.50)	0.091
体外膜肺氧合支持 n(%)	20(42.6)	28(68.1)	0.027
免疫抑制剂 $n(\%)$			0.502
他克莫司	23(48.9)	23(56.1)	
环孢素 A	24(51.1)	18(43.9)	
急性排斥反应(%)	9(19.1)	10(24.4)	0.551
ICU 住院时间( d)	25.00(23 ~ 30)	10.00(6~13.50)	< 0.001
总住院时间( d)	88.00(72.50~98.50)	42.00(25 ~63)	< 0.001

eGFR: 估算的肾小球滤过率; APACHE II: 急性生理与慢性健康评分 II;  $^{*}$ : 其他包括闭塞性细支气管炎 3 例、肺结核 2 例、肺淋巴管肌瘤病 3 例、转移性肺癌 2 例、尘肺 2 例、急性呼吸窘迫综合征后机化性肺炎 1 例;  $^{b}$ : 术中平均动脉压是指肺动脉阻断后 10 min 所测的血压 ,平均动脉压 = 舒张压 + 1/3 脉压差

AKI 诊断标准 AKIN 标准<sup>[10]</sup> 即 48h 内 SCr 上升 > 26.5  $\mu$ mol/L(0.3 mg/dl) 或 SCr 较前升高 > 50% 和(或) 尿量减少 [尿量 < 0.5 ml/(kg•h) 超过 6h]。由于术中、术后利尿剂的应用影响了尿量的客观性,因此本研究根据 SCr 变化情况评估患者肾功能。

预后指标 所有患者随访至 2011-12-31 或死 亡时间,分别以术后 6 月、5 年为观察终点,比较肺 移植术后 AKI 组和非 AKI 组的生存率,以了解 AKI 对肺移植患者短期和长期预后的影响。

循环支持指征 如受体有严重的肺动脉高压,或单肺通气无法满足手术要求,或术中一侧肺移植结束后出现严重的移植肺功能障碍,则应用体外膜肺氧合(ECOM)或体外循环(CPB)。我院 2006 年以前的肺移植术多在 CPB 辅助下完成 2006 年以后则采用 ECOM 替代 CPB。

免疫抑制方案 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酯三联抗排异治疗。钙调神经蛋白抑制剂可选用环孢素 A(CsA) 或他克莫司(FK506),根据药物浓度和有无排异调整剂量。

统计学方法 所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差表示,非正态分布计量资料用中位数和四分位间距表示,正态分布的计量资料两组间比较用 t 检验。计数资料用频数和率表示,组间比较采用卡方检验。非正态分布资料两组间比较采用非参数秩和检验,危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。生存分析 采用 Kaplan Meier 曲线,Log-Rank 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义 P < 0.01 为统计学差异显著。

### 结 果

术前基本资料 共有 88 例成人肺移植患者纳入本研究 评均年龄 53. 29 ± 13. 37 岁 ,其中男性 67 例( 76. 1% ) 。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。术前基础 SCr 60. 65 ± 19. 31  $\mu$ mol/L ,估算的肾小球滤过率 ( eGFR) 109. 12 ± 31. 20 ml/( min•1. 73m²) 。肺移植原因包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺动脉高压、闭塞性细支气管炎、肺结核、肺

淋巴管肌瘤病、转移性肺癌、尘肺、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)后机化性肺炎。

术后 AKI 发生及两组临床指标比较 88 例肺移植患者中,有47 例术后一周内发生 AKI (53.40%),中位诊断时间为术后第2天(1~6d)。根据 AKIN 分类标准,AKI 患者中有 AKIN-1 期27例(57.4%),AKIN-2期11例(23.4%),AKIN-3期9例(19.1%)。AKIN-3期的患者中有3例接受肾脏替代治疗(RRT),均在接受透析治疗一周内死亡,死亡原因为多脏器功能衰竭。

比较两组的临床指标 ,AKI 组较非 AKI 组患者 术中平均动脉压低(P < 0.001) ,术中失血量多 (P = 0.038) ,ECOM 支持率低(P = 0.027) ,AKI 患 者的 ICU 住院时间和总住院时间较非 AKI 患者明 显延长(表 1)。

短期和长期预后 肺移植患者术后 6 月内共死亡 22 例(25.0%),平均死亡时间为术后 26d(7~84d)。其中 AKI 组死亡 16 例(34.0%),平均死亡时间为术后 22d(3~68d),非 AKI 组死亡 6 例(14.6%),平均死亡时间为术后 28d(9~110d)。Kaplan-Meier 生存曲线分析 AKI 组的 6 月生存率明显低于非 AKI 组(66.0% vs 85.4% P = 0.018)(图1A)。存活的肺移植术后发生 AKI 患者在术后三月内肾功能均恢复正常。

88 例患者,随访至肺移植术后 5 年死亡 52 例 (59.1%),平均死亡时间为术后 410d(40~1125d)。 其中 AKI 组死亡 31 例(35.2%),平均死亡时间为术后 135d (20~900d);非 AKI 组死亡 21 例 (23.9%),平均死亡时间为术后 800d(75~1315d)。 Kaplan-Meier 生存曲线分析 AKI 组的五年生存率低于非 AKI 组(34.0% vs 48.8%,P=0.050)(图 1B)。对生存期超过 6 月的肺移植患者进行生存分析发现,AKI 组患者的五年生存率为 51.6% 非 AKI 组患者的五年生存率为 57.1%,两组生存率比较无统计学差异(图 1C)。

比较 2002 年至 2006 年及 2007 年至 2011 年肺移植患者的发生及预后。前 5 年 ,共 28 例患者行肺移植手术 ,其中 AKI 组 17 例( 60.7% ) 。后 5 年 ,60 例肺移植患者中有 30 例发生 AKI ( 50.0% ) ,( P=0.370 ) 。与前 5 年相比 肺移植患者的 6 月生存率从 57. 1% 升至 83. 3% ( P=0.002 ) ( 图 2A) ; 5 年生存率从 21. 4% 升至 50. 0% ( P=0.062 ) ( 图



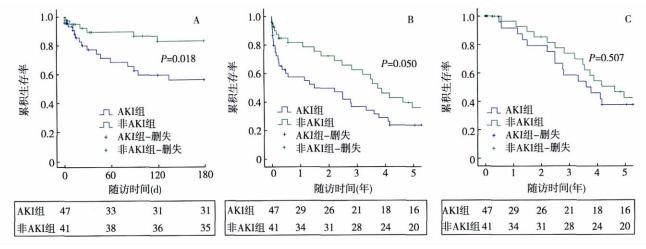
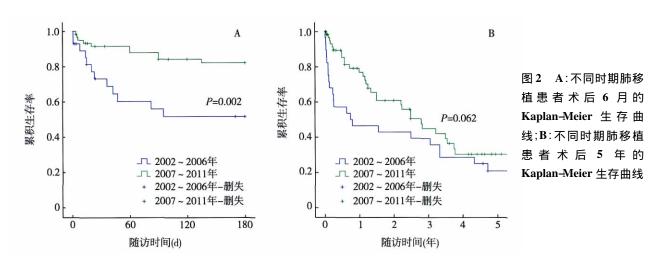


图 1 A: 肺移植患者术后 6 月的 Kaplan-Meier 生存曲线;B: 肺移植患者术后 5 年的 Kaplan-Meier 生存曲线;C: 生存期超过 6 月的肺移植患者术后 5 年的 Kaplan-Meier 生存曲线



肺移植患者术后 AKI 的危险因素分析 将两组术前、术中、术后的临床指标作为自变量 ,AKI 作为因变量 ,采用多因素 Logistic 回归分析进行相关因素分析。结果显示 ,术中平均动脉压是肺移植术后 AKI 的独立危险因素( OR=1.118~95% CI: 1.060~1.180) ,应用 ECOM 支持是其保护因素( OR=0.114~95% CI: 0.020~0.659) (表2)。

表 2 肺移植术后患者 AKI 危险因素的多因素分析

变量	回归 系数	标准误	Wald	OR	95% CI	P 值
术中失血量	0.000	0.000	0.052	1.000	0.999 ~1.000	0.820
平均动脉压	0.112	0.027	16.831	1.118	1.060 ~ 1.180	< 0.001
ECOM 支持 ·	-2.169	0.893	5.892	0.114	0.020 ~ 0.659	0.015

AKI: 急性肾损伤; ECOM: 体外膜肺氧合

## 讨 论

近二十年来 随着肺移植技术不断成熟 ,生存率逐渐提高 ,但合并 AKI 的死亡率仍居高不下。美国约翰·霍普金斯医院心脏中心的 Arnaoutakis 教授<sup>[5]</sup>研究了 106 例肺移植患者( 74.5% 发生 AKI) 结果提示 ,严重 AKI 会影响肺移植患者预后。加拿大蒙特利尔大学附属医院胸外科的 Jacques 等<sup>[2]</sup>回顾性分析了 174 例肺移植患者( 39.0% 发生 AKI) ,提示肺移植术后 AKI 不会影响远期肾功能和长期生存率。而两者研究结果不同的原因之一可能是 AKI 的诊断标准不同 ,前者依据 ADQI 工作组制定的 RIFLE标准 ,后者以术后 1 月内 eGFR 下降 50% 为标准 ,因此降低了 AKI 的诊断率。本研究采用了 AKIN 标

准 观察到 53.40% 的肺移植患者术后发生 AKI 和 文献报道类似。

我院肺移植患者术后一年平均死亡时间为术后 20d(6~90d) 其中 88% 死于术后 6 月 . 故将肺移植患者短期预后的观察终点定位术后 6 月。结果显示 AKI 组的 6 月生存率明显低于非 AKI 组(66.0% vs 85.4% P=0.018) 其 5 年生存率也低于非 AKI 组(34.0% vs 48.8% P=0.050)。两组比较,肺移植术后 5 年生存率差异程度比 6 月生存率减少。对生存期超过 6 月的肺移植患者进行生存分析发现,两组的生存率无统计学差异。因此 AKI 可降低肺移植患者的生存率,其对肺移植预后的影响主要在术后 6 月内,且随着随访时间的延长,AKI 对肺移植预后影响逐渐降低。

我院肺移植患者术后生存率较国际心肺移植组织(ISHLT)公布的数据(1年生存率为79%5年生存率为53%)<sup>[1]</sup>偏低。分析其原因,本研究比较了前5年和后5年肺移植患者的生存情况发现,前5年患者 AKI 发生率高于后5年(60.7% vs50.0%, P=0.370),前5年的术后6月死亡率也比后5年死亡率高(42.9% vs16.7%,P=0.002)。由此可见AKI增加了肺移植患者术后的死亡率。比较两个时期的技术水平,后5年我院行双肺移植数量较前5年增加。2006年开始ECOM逐渐替代了CPB,后5年的ECOM支持率提高(63.3% vs35.7%, P=0.021),改善了机体氧合、增加了肾脏的有效灌注维持血液动力学稳定。Ius等[11]研究发现肺移植术中ECOM支持患者比CPB支持的患者术后并发症少院内死亡率低[11]。

进一步分析肺移植术后 AKI 的危险因素以预防 AKI 改善预后。本研究中 AKI 组术中失血量高于非 AKI 组(P=0.038),而平均动脉压低于非 AKI 组(P<0.001),多因素 Logistic 回归分析显示,术中平均动脉压是肺移植术后 AKI 的独立危险因素 (OR=1.118)。低血压致循环容量不足会导致肾脏间质炎症和管周微血管病变,引起肾脏低灌注和缺血再灌注损伤,最终发展为急性肾功能不全[12]。另外,ECOM 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力学的相对稳定[13]。本研究中 AKI 组的 ECOM 支持率低于非 AKI 组(P=0.021)。多因素 Logistic 回归分析显示,应用 ECOM 支持是肺移植术后 AKI 的保护因素

(OR=0.114) ,可能与 ECOM 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有关,使患者术中血液维持稳定,改善心肺功能<sup>[14]</sup>。肺损伤释放的炎症介质通过激活炎症和凋亡途径介导了肾小管上皮细胞凋亡,形成肺损伤和肾损伤之间恶性循环<sup>[15]</sup>。因此,ECOM 通过改善肺功能,减少炎症因子的释放,保护肾小管间质。

总之,成人肺移植患者术后 AKI 发生率高。AKI 会降低肺移植术后患者生存率。术中平均动脉压是肺移植术后 AKI 的独立危险因素,而应用ECOM 支持是其保护因素。适当提高术中平均动脉压和 ECOM 支持可预防 AKI 的发生,改善肺移植患者预后。但限于本研究为单中心回顾性分析,有待于大样本前瞻性对照研究进一步证实。

#### 参 考 文 献

- 1 Christie JD Edwards LB Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentyeighth adult lung and heart-lung transplant report-2011. J Heart Lung Transplant 2011 30(10):1104-1122.
- 2 Jacques F, EI-Hamamsy I, Fortier A, et al. Acute renal failure following lung transplantation: risk factors, morality, and long-term consequences. Eur J Cardiothorac Surg 2012 41(1):193 – 199.
- Wehbe E , Brock R , Budev M , et al. Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation. J Heart and Lung Transplant 2012 31(3):244-251.
- 4 George TJ , Arnaoutakis GJ , Beaty CA , et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. Ann Thorac Surg 2012 , 94(1):185-192.
- 5 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 Heart Lung Transplant 2011 ,30(10):1161-1168.
- 6 Bihorac A ,Yavas S ,Subbiah S ,et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. Ann Surg 2009 249(5):851 –858.
- 7 Coca SG , Yusuf B , Shlipak MG , et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009 , 53(6):961 –973.
- 8 Newsome BB ,Warnock DG ,McClellan WM ,et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2008 ,168(6):609-616.
  - Winterberg PD Lu CY. Acute kidney injury: the beginning of the end of the dark ages. Am J Md Sci 2012 344(4):318 325.
- 10 Mehta RL ,Kellum JA ,Shah SV ,et al. Acute kidney injury network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit

care 2007 ,11(2): R31.

- 11 Ius F, Kuehn C, Tudorache I, et al. Lung transplantation on cardiopulmonary support: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 2012, 144(6):1510-1516.
- 12 Patschan D , Patschan S , Müller GA. Inflammation and microvasculopathy in renal ischemia reperfusion injury. J Transplant , 2012 2012:764154.
- 13 Fleming GM. Renal function and extracorporeal membrane oxygenation: the crossroads of concurrent multiple organ support.

Pediatr Crit Care Med 2011 ,12(2): 222 - 223.

- 14 Javidfar J , Brodie D , Iribarne A , et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. J Thorac Cardiovasc Surg 2012 ,144(3):716-721.
- 15 White LE ,Hassoun HT. Inflammatory mechanisms of organ crosstalk during ischemic acute kidney injury. Int J Nephrol , 2012 , 2012; 505197.

[收稿日期] 2012-08-23 (本文编辑 律 舟)

# 南京军区南京总医院全军肾脏病研究所博士后招聘信息

南京军区南京总医院全军肾脏病研究所是目前国内规模最大、综合实力最强的肾脏病诊治、研究和人才培养中心之一 (http://www.njszb.com) 在国内有广泛的影响和享有很高的国际知名度的肾脏病转化医学研究中心。肾脏病研究所拥有临床诊疗床位 200 张 6 个专业技术中心(血液净化中心、肾活检诊断中心、腹膜透析中心、肾移植中心、干细胞移植中心、肾脏病重症监护病房) 年就诊 24 万病人的专病门诊 集肾脏病理、分子生物学、细胞生物学、免疫学、肾脏生理、基因遗传学及系统生物学于一体的全军肾脏损伤与修复再生重点实验室。长期以来与国内及国际相关研究单位建立了广泛的、开放式的合作研究。产生了一批创新性好、实用性强的研究成果 极大地推动了临床肾脏病学的发展。自 2000 年经国家教育部批准开始招收博士后 多年来一直面向全国招聘博士后 欢迎有志者前来应聘。

#### 一、研究方向

- 1. 基于系统生物学的常见肾脏病发病机制研究;
- 2. 基于疾病模型系统(model systems) 的肾脏病基础研究;
- 3. 肾脏疾病早期诊断、疾病进展标志物的发现及其临床验证;
- 4. 肾脏病治疗的新型药物及技术。

## 二、专业要求

具有以下专业博士学位者: (1) 临床医学; (2) 系统生物学; (3) 分子生物学; (4) 免疫学; (5) 遗传学; (6) 生物信息学; (7) 药学; (8) 临床流行病学。

#### 三、联系方式

南京军区南京总医院全军肾脏病研究所

联系人: 葛永纯

联系电话: 025-80860218

E-mail: gyc\_626828@ hotmail. com

联系地址: 南京市中山东路 305 号 邮编 210016

网址: http://www.njszb.com

博士后招生不设固定时间,可随时联系。