

# 心脏死亡器官捐献肝移植术后并发急性肾损伤危险因素分析

向丽<sup>1</sup> 卢长江<sup>2</sup> 胡杨科<sup>1</sup> 吴胜东<sup>2</sup> 陆才德<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 探讨心脏死亡器官捐献(DCD)肝移植术后并发急性肾损伤(AKI)的危险因素。方法 回顾性分析2012年1月至2018年11月宁波市医疗中心李惠利医院肝胆胰外科159例DCD肝移植受者临床资料。根据改善全球肾脏病预后组织临床实践指南中AKI诊断标准将159例受者分为AKI组(34例)和对照组(125例)。采用两独立样本 $t$ 检验比较两组受者年龄和术前血清白蛋白。采用Wilcoxon符号秩和检验比较两组受者术前终末期肝病模型(MELD)评分、术前体质指数(BMI)、供肝冷/热缺血时间、术中输血量、术中出血量、术中输血量、术中尿量、手术时间、术中肾上腺素总用量及总住院天数。采用卡方检验比较两组受者性别、术前乙型肝炎、术中低血压、术后感染、肝移植术式及术后再次手术情况。将单因素分析中有统计学差异的变量纳入Logistic回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果 肝移植术后AKI发生率为21.4%(34/159)。单因素分析结果表明,AKI组与对照组受者术前MELD评分、术前血清白蛋白、术中输血量、术中出血量、术中尿量、手术时间、术中低血压及术后再次手术差异均有统计学意义( $Z = 2.763, t = -2.250, Z = 2.040, Z = 2.092, Z = -3.303, Z = -2.170, \chi^2 = 8.227, \chi^2 = 5.294, P$ 均 $< 0.05$ )。Logistic回归多因素分析结果显示:术前MELD评分、术前血清白蛋白、术中尿量和手术时间是DCD肝移植术后并发AKI的独立危险因素,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。结论 DCD肝移植术前应改善受者一般情况,提高围手术期营养水平,术中控制液体出入量,合理使用利尿剂和缩短手术时间,以降低受者术后AKI发生率。

**【关键词】** 肝移植; 急性肾损伤; 危险因素; 心脏死亡器官捐献

**Analysis of risk factors for acute kidney injury after donation after cardiac death liver transplantation** Xiang Li<sup>1</sup>, Lu Changjiang<sup>2</sup>, Hu Yangke<sup>1</sup>, Wu Shengdong<sup>2</sup>, Lu Caide<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Medical College of Ningbo University, Ningbo 315000, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, Ningbo 315000, China  
Corresponding author: Lu Caide, Email: lucaide@nbu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factors of acute kidney injury (AKI) after donation after cardiac death (DCD) liver transplantation. **Methods** A retrospective analysis of clinical data of 159 DCD liver transplant recipients from the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery at Li Huili Hospital of Ningbo Medical Center from January 2012 to November 2018 was performed. The recipients were divided into AKI group (34 cases) and control group (125 cases) according to the criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Two independent sample  $t$  test was used to compare the age and serum albumin before transplantation of the 2 groups. Wilcoxon signed rank sum test was used to compare the preoperative model for end-stage liver disease (MELD) score, preoperative body mass index (BMI), donor liver cold/warm ischemic time, intraoperative infusion volume, intraoperative bleeding volume, and intraoperative intermediate blood transfusion, intraoperative urine output, operation time, total intraoperative norepinephrine dosage and total hospital stay. Chi-square test was used to compare the gender, preoperative hepatitis B, intraoperative hypotension, postoperative infection, liver transplantation method and postoperative reoperation. The variables with statistical difference in univariate analysis were included in Logistic regression for

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.02.007

基金项目: 宁波市医学科技计划项目(2016A14); 宁波市科技创新团队(2013B82010); 宁波市医疗卫生品牌学科(PPXK2018-03)

作者单位: 315000 宁波大学医学院<sup>1</sup>; 315000 宁波市医疗中心李惠利医院肝胆胰外科<sup>2</sup>

通信作者: 陆才德, Email: lucaide@nbu.edu.cn

multivariate analysis.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. **Results** The incidence of AKI after liver transplantation was 21.4% (34/159). Univariate analysis showed that the indexes including the preoperative MELD score, preoperative serum albumin, intraoperative infusion volume, intraoperative blood loss, intraoperative urine volume, surgical time, intraoperative hypotension and postoperative reoperation between the 2 groups had statistical significance ( $Z = 2.763$ ,  $t = -2.250$ ,  $Z = 2.040$ ,  $Z = 2.092$ ,  $Z = -3.303$ ,  $Z = -2.170$ ,  $\chi^2 = 8.227$ ,  $\chi^2 = 5.294$ ,  $P$  all  $< 0.05$ ). Logistic regression multivariate analysis showed the indexes including the preoperative MELD score, preoperative serum albumin, intraoperative urine volume and operation time were independent risk factors for AKI after DCD liver transplantation, and the differences were statistically significant ( $P$  all  $< 0.05$ ). **Conclusions** For DCD liver transplantation, the general condition of the recipient before transplantation and the nutritional level during the perioperative period should be improved, and the amount of fluid should be controlled during the operation, the use of diuretics and the operation time should be shortened to reduce the incidence of AKI after transplantation.

**【Key words】** Liver transplantation; Acute kidney injury; Risk factor; Donation after cardiac death

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肝移植后常见并发症,影响受者术后机体功能恢复,也是导致受者术后病死率升高的主要原因之一。目前关于心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)肝移植术后并发AKI的危险因素尚存在争议。本研究回顾性分析宁波市医疗中心李惠利医院肝胆胰外科DCD肝移植受者临床资料,探讨其术后并发AKI的危险因素,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象和分组

本院2012年1月至2018年11月共实施176例DCD肝移植,其中男性140例,女性36例。纳入标准:(1)年龄18~70岁;(2)首次原位肝移植;(3)术后采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案。排除标准:(1)病历资料不完整;(2)术前存在IgA肾病等基础肾脏疾病;(3)肝肾联合移植;(4)术中或术后1周内死亡。最终纳入159例受者,年龄( $52 \pm 9$ )岁,其中男性128例,女性31例。根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)临床实践指南中AKI诊断标准<sup>[1]</sup>,将159例受者分为AKI组(34例)和对照组(125例)。本研究经医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 观察指标

(1)术前:年龄、性别、身高、体质指数(body mass index, BMI)、血清白蛋白水平、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及是否合并乙型肝炎。(2)术中:肝移植术式、手术时间、供肝冷/热缺血时间、尿量、出血量、输血量、液体输入量、去甲肾上腺素总用量和有无低血压。(3)术后:术后1周内是否发生感染及再次手术(指移植术后1周内因腹腔内出血、胆漏和吻合口异常

等手术并发症需再次手术)等。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 23.0统计软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本 $t$ 检验比较AKI组和对照组受者年龄和术前血清白蛋白水平。非正态分布计量资料以中位数表示,采用Wilcoxon符号秩和检验比较两组受者术前MELD评分、术前BMI、供肝冷/热缺血时间、术中输血量、术中出血量、术中输血量、术中尿量、术中去甲肾上腺素总用量、手术时间及总住院天数。计数资料以百分数表示,采用卡方检验比较两组受者性别、肝移植术式以及术前乙型肝炎、术中低血压、术后感染和术后再次手术情况。将单因素分析中有统计学差异的变量纳入Logistic回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DCD肝移植术后并发AKI危险因素单因素分析

DCD肝移植术后AKI发生率为21.4%(34/159)。AKI组与对照组受者术前MELD评分、术前血清白蛋白、术中输血量、术中出血量、术中尿量、手术时间以及术中低血压和术后再次手术情况差异均有统计学意义( $Z = 2.763$ ,  $t = -2.250$ ,  $Z = 2.040$ ,  $Z = 2.092$ ,  $Z = -3.303$ ,  $Z = -2.170$ ,  $\chi^2 = 8.227$ ,  $\chi^2 = 5.294$ ,  $P$ 均 $< 0.05$ )。详见表1。

### 2.2 DCD肝移植术后并发AKI危险因素 Logistic回归多因素分析

将单因素分析中有统计学意义的危险因素进行Logistic回归多因素分析,结果显示:术前MELD评分、术前血清白蛋白、术中尿量和手术时间是DCD肝移植术后并发AKI的独立危险因素,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。详见表2。

表 1 DCD 肝移植术后并发 AKI 危险因素单因素分析结果

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	术前 MELD 评分 [M( Min ,Max) ,分]	术前血清白蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ g/L)
AKI 组	34	25/ 9	54 $\pm$ 9	16( 6 ,41)	39 $\pm$ 9
对照组	125	103/22	52 $\pm$ 9	12( 6 ,37)	36 $\pm$ 7
$\chi^2/Z/t$ 值	—	1.340	-1.23	2.763	-2.250
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05
组别	例数	BMI [M( Min ,Max) ,kg/m <sup>2</sup> ]	术前乙型肝炎 (是/否,例)	供肝冷缺血时间 [M( Min ,Max) ,h]	供肝热缺血时间 [M( Min ,Max) ,min]
AKI 组	34	23( 17 ,35)	27/ 7	6.2( 3.0 ,18.0)	10( 5 ,19)
对照组	125	23( 16 ,31)	92/33	6.5( 2.5 ,15.5)	10( 3 ,28)
$\chi^2/Z/t$ 值	—	0.029	0.480	-0.175	0.266
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
组别	例数	术中输血量 [M( Min ,Max) ,mL]	术中出血量 [M( Min ,Max) ,mL]	术中输血量 [M( Min ,Max) ,mL]	术中尿量 [M( Min ,Max) ,mL]
AKI 组	34	6 535( 1 680 ,21 090)	2 000( 300 ,15 000)	2 800( 0 ,12 430)	1 040( 100 ,3 300)
对照组	125	5 345( 1 200 ,25 600)	1 500( 200 ,9 000)	1 700( 0 ,15 000)	1 625( 425 ,4 100)
$\chi^2/Z/t$ 值	—	2.040	2.092	-2.443	-3.303
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05
组别	例数	手术时间 [M( Min ,Max) ,min]	去甲肾上腺素总用量 [M( Min ,Max) ,μg]	术中低血压(有/无,例)	术后感染(有/无,例)
AKI 组	34	360( 260 ,650)	110( 0 ,1 203)	23/11	15/19
对照组	125	420( 240 ,810)	149( 0 ,1 643)	50/75	38/87
$\chi^2/Z/t$ 值	—	-2.170	-0.555	8.227	2.263
<i>P</i> 值	—	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05
组别	例数	肝移植术式(经典/背驮式,例)	术后再次手术(有/无,例)	总住院天数[M( Min ,Max) ,d]	
AKI 组	34	11/23	7/ 27	24( 11 ,60)	
对照组	125	31/94	9/116	25( 7 ,62)	
$\chi^2/Z/t$ 值	—	0.784	5.294	-0.842	
<i>P</i> 值	—	>0.05	<0.05	>0.05	

注: DCD. 心脏死亡器官捐献; —. 无数据; AKI. 急性肾损伤; MELD. 终末期肝病模型; BMI. 体质指数

表 2 DCD 肝移植术后并发 AKI 危险因素多因素分析结果

相关因素	回归系数 ( $\beta$ )	OR 值	95% 可信区间	<i>P</i> 值
术前 MELD 评分(分)	0.061	1.063	1.003 ~ 1.128	<0.05
术前血清白蛋白(g/L)	0.089	1.093	1.020 ~ 1.171	<0.05
术中输血量(mL)	0.000	1.000	1.000 ~ 1.000	>0.05
术中出血量(mL)	0.000	1.000	1.000 ~ 1.001	>0.05
术中尿量(mL)	-0.001	0.999	0.998 ~ 1.000	<0.05
手术时间(min)	-0.008	0.992	0.986 ~ 0.998	<0.05
术中有无低血压(例)	0.483	1.622	0.587 ~ 4.482	>0.05
术后再次手术(例)	0.894	2.445	0.564 ~ 10.608	>0.05

注: DCD. 心脏死亡器官捐献; AKI. 急性肾损伤; MELD. 终末期肝病模型; OR. 比值比

### 3 讨论

肝移植是目前治疗终末期肝病最有效的方法,但供肝来源短缺严重限制着器官移植的发展。DCD 供肝是我国肝移植供肝主要来源。与脑死亡器官捐献相比,DCD 供肝热缺血时间更长,肝内无氧代谢活跃,有害物质大量累积,术后更易发生移植肝无功能和胆道缺血等并发症,严重影响受者预后。AKI 是 DCD 肝移植术后常见并发症,国外报道肝移植术后 AKI 发生率为 5% ~ 95%<sup>[2]</sup>,其中 8% ~ 31% 的受

者需行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy ,CRRT)<sup>[3-4]</sup>。我国原位肝移植术后 AKI 发生率为 4% ~ 20%<sup>[5]</sup>,与国外报道存在一定差异,这可能与早期 AKI 诊断标准不同有关。2012 年 KDIGO 制订的临床实践指南中明确了 AKI 的定义及分期标准,成为目前临床上 AKI 规范化诊断标准<sup>[1]</sup>。本研究结果显示,DCD 肝移植术后 AKI 发生率为 21.4%,与国内外相关研究结果相近。

肝移植术后并发 AKI 的病因复杂,与术前、术中及术后多个因素有关<sup>[6]</sup>。《中国肝移植受者肾损伤管理专家共识(2017 版)》中指出,肝移植术后并发 AKI 的常见病因除呕吐、腹泻、感染和脓毒血症等,还与肝移植手术前后许多其他因素相关<sup>[7]</sup>。本研究结果表明:肝移植受者术前 MELD 评分、术前血清白蛋白、术中尿量及手术时间是术后并发 AKI 的独立危险因素。

MELD 评分是评估肝病严重程度的重要工具,其主要评分指标为血清肌酐、国际标准化比值和胆红素。有研究显示,MELD 评分不仅能预测肝移植受者术后存活率,也是受者术后发生肾功能不全行 CRRT 的独立危险因素<sup>[8]</sup>。研究证实肝移植术前高

MELD 评分通常预示合并肾功能不全<sup>[9]</sup>。对于肝移植术前已存在肾功能异常受者,手术会加重肾损伤,术后更易发生 AKI。此外,术前受者营养状况差,机体耐受性降低,对手术创伤、缺血和缺氧等刺激难以耐受,机体修复能力降低,术后发生 AKI 的风险增加。Park 等<sup>[10]</sup>研究结果表明,术前低蛋白血症是肝移植术后并发 AKI 的独立危险因素。而本研究中术前血清白蛋白多因素分析结果与上述结论有较大差异,分析原因可能与本研究中血清白蛋白值取自肝移植术前最后 1 次检验结果有关。在等待合适供肝期间,部分住院患者因营养状况较差出现抵抗力下降、机体消瘦和水肿等并发症时,此时常需治疗性输注白蛋白以改善患者症状。而部分未住院患者也会通过调整饮食结构来提高自身营养水平。当出现合适供肝后,为避免供肝长时间缺血需尽快行手术治疗。在这种情况下,术前最后 1 次的血清白蛋白水平受外界干预较大,术前白蛋白水平较高有可能是治疗性结果。此外,本研究 AKI 组样本量少于非 AKI 组,在分析过程中存在一定的抽样误差,这也会导致分析结果与其他文献结果存在出入。综合近几年相关文献结果,对肝移植术前基础情况较差的患者,术前仍需积极给予护肝和营养治疗,改善其一般情况;对肾功能异常者应减少肾毒性药物的使用,合理使用利尿剂,必要时可行 CRRT<sup>[11]</sup>。

研究表明,肝移植术后并发 AKI 与缺血再灌注损伤有关<sup>[12-13]</sup>。肾脏对缺血和缺氧敏感,对低灌注环境耐受性差。肝移植手术时间长,手术创面大,术中大量出血导致低血压,易导致全身血流动力学改变,进而启动机体重要脏器保护机制,肾血流量锐减,继而导致肾脏缺血、缺氧以及肾小管内皮细胞大量坏死;同时低血压还会导致血管紧张素和内皮素等缩血管因子释放,进一步减少肾血流量,加重肾损伤,减少尿量。此外,肝移植术中输血也对肾脏产生影响,输入红细胞悬液会导致稀释性凝血病的发生,体内凝血因子含量相对降低有可能引发出血。血液中白细胞和血小板等成分与免疫系统相关,输注血小板是肝移植术后并发 AKI 的危险因素<sup>[14]</sup>。在输血过程中,库存血中的有形成分会随血液循环沉积于肾脏,损害肾功能;红细胞破裂导致大量细胞内钾、铁离子进入血液,引发细胞毒作用,加重肾脏负担<sup>[15]</sup>。输血本身也会带来一系列并发症,如低体温、内环境酸碱平衡失调等,都会累及肾脏,加重缺血再灌注损伤。本研究结果表明,术中出血量和术中输血

量均不是影响肝移植术后并发 AKI 的危险因素,与既往研究不同,可能与本研究样本量较少有关。

DCD 肝移植术后 AKI 发生率较高,目前尚缺乏有效的预防手段。对 DCD 肝移植受者,术前应进行全身检查,改善机体一般状况,提高围手术期营养水平,减少术中出血,合理应用血管活性药物及利尿剂,严格控制术中输血量及输血量,维持血流动力学稳定,以降低 DCD 肝移植术后 AKI 发生率。

## 参 考 文 献

- 1 Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney international supplements*, 2012, 2(1): 1-138.
- 2 Rossi AP, Vella JP. Acute kidney disease after liver and heart transplantation [J]. *Transplantation*, 2016, 100(3): 506-514.
- 3 Leithead JA, Taricciotti L, Gunson B, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(4): 965-975.
- 4 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.
- 5 Yin ZY, Li BF, Zou FN, et al. Risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation in China [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41555.
- 6 吕海金, 易述红, 陈艳, 等. 肝移植术后急性肾损伤的危险因素分析 [J/CD]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2013, 2(5): 310-313.
- 7 郑树森, 沈恬, 徐骁, 等. 中国肝移植受者肾损伤管理专家共识 (2017 版) [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2017, 11(3): 130-137.
- 8 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.
- 9 陈鸣, 钱雅君, 郭晓芳, 等. 肝移植后早期急性肾损伤的临床特点 [J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(10): 589-593.
- 10 Park MH, Shim HS, Kim WH, et al. Clinical risk scoring models for prediction of acute kidney injury after living donor liver transplantation: a retrospective observational study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136230.
- 11 张春, 林婷, 张靖垚, 等. 原位肝移植术后急性肾损伤发生的危险因素分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(5): 488-496.
- 12 Kalisvaart M, De Haan JE, Hesselink DA, et al. The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2017, 30(7): 660-669.
- 13 Han SJ, Jang HS, Seu SY, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury disrupts the homeostasis of kidney primary cilia via oxidative stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(7): 1817-1828.
- 14 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 [J]. *Transplantation*, 2011, 91(3): 348.
- 15 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 [J]. *Transfusion*, 2015, 55(6): 1155-1168.

(收稿日期: 2019-09-17)

(本文编辑: 徐小明)