

原位心脏移植术后并发急性肾损伤临床分析

王玲燕 沈晓 宋晓春 李静 章淬

【摘要】 目的 分析原位心脏移植受者术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生情况并总结相关防治经验。方法 回顾性分析南京市第一医院2014年1月至2018年12月行原位心脏移植术的38例受者临床资料。根据2012年改善全球肾脏疾病预后组织发布的AKI诊断标准分为AKI组(21例)及对照组(17例),并对发生AKI的受者进行肾功能损伤分期。比较两组受者术后一般资料及预后转归。采用两独立样本 t 检验比较两组受者年龄、体表面积、体质指数、术前血清肌酐、肾小球滤过率、血红蛋白、血糖、肺动脉收缩压、左室射血分数、心输出量、术中心肺转流时间、主动脉阻断时间、尿量、输注晶体量/胶体量、手术时间、术后中心静脉压(CVP)、右心室直径、左室射血分数、24 h尿量以及机械通气时间、ICU停留时间和总住院时间。采用Fisher确切概率法比较两组受者性别、术前合并症以及术后28、90和180 d死亡比例。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果 38例受者中有21例(55.3%)术后7 d内发生AKI,其中AKI 1期15例,AKI 2期4例,AKI 3期2例。AKI组受者术前肺动脉收缩压为(60 ± 18) mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),高于对照组[(45 ± 15) mmHg],差异有统计学意义($t = 2.790, P < 0.05$)。截至2019年6月,所有受者随访时间为6~56个月。AKI组和对照组受者术后CVP、术后右心室直径和ICU停留时间分别为(12.1 ± 4.1)和(9.3 ± 2.8) mmHg、(26.1 ± 2.7)和(23.7 ± 2.4) mm、(10.0 ± 9.4)和(5.2 ± 1.6) d,差异均有统计学意义($t = 2.365, 2.829$ 和 $2.038, P$ 均 < 0.05)。经过治疗,15例AKI 1期受者中12例肾功能恢复正常,2例遗留慢性肾功能不全,1例因纵隔严重感染致多器官功能衰竭死亡。4例AKI 2期受者中3例肾功能恢复正常,1例遗留慢性肾功能不全。2例AKI 3期受者均对利尿剂反应不佳,最终1例心功能恢复,但遗留慢性肾功能不全,另1例因多器官功能衰竭死亡。结论 AKI是心脏移植术后较为常见的并发症之一,但只要积极预防、及时诊断、有效处理,大部分受者肾功能可恢复。

【关键词】 原位心脏移植; 急性肾损伤; 预防; 治疗; 预后

Clinical analysis of acute kidney injury after orthotopic heart transplantation Wang Lingyan , Shen Xiao , Song Xiaochun , Li Jing , Zhang Cui. Department of ICU , Nanjing First Hospital , Nanjing Medical University , Nanjing 210006 , China

Corresponding author: Zhang Cui , Email: 18951670283@163.com

【Abstract】 Objective To analysis the incidence of acute kidney injury (AKI) in orthotopic heart transplantation recipients , and to summarize the experience of prevention and treatment. **Methods** The clinical data of 38 recipients undergoing orthotopic heart transplantation from January 2014 to December 2018 admitted to Nanjing First Hospital were retrospectively analyzed. Recipients were divided into AKI group (21 cases) and control group (17 cases) according to the Kidney Disease Improving Global Outcome criteria , and renal function damage staging was determined in those recipients with AKI. The general data and prognosis of the 2 groups were compared. Two independent sample t -test was used for continuous variables and Fisher's exact probability method was used for categorical variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** AKI occurred in 21 of the 38 recipients (55.3%) within 7 days after surgery , including 15 cases in AKI stage 1 , 4 cases in AKI stage 2 , and 2 cases in AKI stage 3. The preoperative pulmonary systolic pressure was (60 ± 18) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) , significantly higher than those in the control group [(45 ± 15) mmHg] ($t = 2.790, P < 0.05$) . Up to June 2019 , all the recipients were followed-up 6 to

56 months. The postoperative central venous pressure, postoperative right ventricular diameter and ICU stay in the AKI group were (12.1 ± 4.1) mmHg, (26.1 ± 2.7) mm and (10.0 ± 9.4) days, respectively, greater than those in control group [(9.3 ± 2.8) mmHg, (23.7 ± 2.4) mm and (5.2 ± 1.6) days, respectively], the differences were all statistically significant ($t = 2.365, 2.829$ and $2.038, P$ all < 0.05). After treatment, 12 recipients in AKI stage 1 returned to normal renal function, two recipients developed to chronic renal insufficiency, and one recipient died of multiple organ failure due to severe mediastinal infection. Three recipients in AKI stage 2 returned to normal renal function, one recipient developed to chronic renal insufficiency. Two recipients in AKI stage 3 all responded poorly to diuretics. In the end, one recipient recovered heart function, but remained with chronic renal insufficiency, and another one died of multiple organ failure. **Conclusions** AKI is one of the most common complications among heart transplant recipients, but with active prevention, timely diagnosis, and effective treatment, the renal function of the majority recipients with renal impairment can return to normal.

【Key words】 Orthotopic heart transplantation; Acute kidney injury; Prevention; Treatment; Prognosis

目前心脏移植是挽救终末期心脏病患者生命和改善其生存质量的最有效手段,但受者移植术后早期易并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),且 AKI 严重程度与受者死亡率密切相关,及时诊治 AKI 对提高心脏移植成功率和改善受者预后具有重要意义^[1-2]。本研究回顾性分析南京市第一医院行原位心脏移植术后发生 AKI 的受者临床资料,分析其肾功能损伤情况,总结防治经验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2014 年 1 月至 2018 年 12 月于本院行原位心脏移植的受者作为研究对象。排除标准:(1) 术前临床证实伴有慢性肾功能不全;(2) 术前血清肌酐 $> 150 \mu\text{mol/L}$ 或行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT);(3) 术后 72 h 内死亡。最终 38 例受者纳入研究,其中男性 34 例,女性 4 例,平均年龄(53 ± 11)岁($22 \sim 69$ 岁)。移植前美国纽约心脏病协会心功能分级 III ~ IV 级,平均左室射血分数(26 ± 5)% ($16\% \sim 37\%$)。原发病:扩张型心肌病 28 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 8 例,心脏瓣膜病和限制型心肌病各 1 例。

供者均为脑死亡器官捐献,年龄 18 ~ 56 岁,热缺血时间 6 ~ 10 min,冷缺血时间 55 ~ 280 min。供、受者血型均符合输血原则,供、受者体质量相差均 $< 20\%$ 。所有供者移植术前均行心脏超声评估供心功能。手术方案经医院伦理委员会审核通过,受者知情同意。

将心脏移植术后 7 d 内发生 AKI 的受者纳入

improving global outcome, KDIGO) 发布的 AKI 诊断标准,并对发生 AKI 的受者进行肾功能损伤分期^[3]。

1.2 心脏移植术

38 例受者均采用标准原位心脏移植术。术前右颈内静脉穿刺置入 Swan-Ganz 漂浮导管,监测肺动脉压、中心静脉压(central venous pressure, CVP)及心输出量,左桡动脉穿刺置管监测有创动脉压。术后均进入 ICU 接受监护治疗,予呼吸机辅助,采用血管活性药物维持血流动力学稳定。ICU 停留期间每日行心脏超声监测心功能,每日监测血清肌酐,每小时监测尿量变化。术后予头孢呋辛钠(1.5 g/次 , 每 12 小时 1 次)预防感染,维持免疫抑制方案为他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 糖皮质激素。术后静脉输注甲泼尼龙,每 8 小时 1 次,第 1 个 24 小时每次剂量 125 mg,之后逐次减量($5 \sim 10 \text{ mg/次}$);第 7 天改为口服泼尼松,剂量 20 mg/次,第 10 天改为 15 mg/次,第 30 天改为 10 mg/次,直至术后第 90 天根据具体情况调整剂量或停用。术后第 2 天起予吗替麦考酚酯(0.5 g/次 , 每 12 小时 1 次)。术后第 5 天起予他克莫司(2.5 mg/次 , 每 12 小时 1 次),服用 72 h 后监测血药浓度,每 3 ~ 5 天复查 1 次。

1.3 观察指标

受者年龄、性别、术前合并症(高血压和糖尿病)、体表面积、体质指数、术前血清肌酐、肾小球滤过率、血红蛋白、血糖、肺动脉收缩压、左室射血分数、心输出量,术中心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)时间、主动脉阻断时间、手术时间、术中尿量以及输注晶体量/胶体量,术后 CVP、右心室直径、左

比例等。

1.4 心脏移植术后并发 AKI 受者治疗原则

(1) 应用小剂量多巴胺或多巴酚丁胺($1 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)、米力农($0.30 \sim 0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)强心、扩血管,维持血流动力学稳定以保证足够血流量及提高肾脏血流灌注。若出现严重右心功能不全,行静脉-动脉体外膜肺氧合(venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)支持治疗。(2) 密切监测他克莫司血药浓度并及时调整剂量,术后 1 个月内血药浓度维持在 $15 \sim 20 \text{ ng/mL}$, 2 ~ 3 个月内 $10 \sim 15 \text{ ng/mL}$, 3 个月后 $8 \sim 10 \text{ ng/mL}$ 。选用肾毒性小的抗生素预防感染,根据血清肌酐清除率调整抗生素剂量。(3) 多数心脏移植受者术前心功能较差,需应用大剂量利尿剂,部分存在利尿剂抵抗。为保证尿量,术后应继续使用甚至加大利尿剂剂量或联合应用多种利尿剂,若效果不佳,尽早行 CRRT。(4) 及时监测并纠正水、电解质紊乱。(5) 长期血液透析但肾功能仍不能恢复者,则具备肾移植指征。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 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、体

表面积、体质指数、术前血清肌酐、肾小球滤过率、血红蛋白、血糖、肺动脉收缩压、左室射血分数、心输出量,术中 CPB 时间、主动脉阻断时间、手术时间、尿量、输注晶体量/胶体量,术后 CVP、右心室直径、左室射血分数、术后 24 h 尿量、机械通气时间、ICU 停留时间和总住院时间。计数资料以百分数表示,采用 Fisher 确切概率法比较两组受者性别、术前合并症以及术后 28、90 和 180 d 死亡比例。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

38 例受者中有 21 例(55.3%)术后 7 d 内发生 AKI,其中 AKI 1 期 15 例,AKI 2 期 4 例,AKI 3 期 2 例。AKI 组受者术前肺动脉收缩压为(60 ± 18) mmHg($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$,下同),高于对照组 [$(45 \pm 15) \text{ mmHg}$],差异有统计学意义($t = 2.790$, $P < 0.05$)。两组受者年龄、性别、术前合并症、体表面积、体质指数、术前血清肌酐、肾小球滤过率、血红蛋白、血糖、左室射血分数、心输出量、术中 CPB 时间、主动脉阻断时间、手术时间、术中尿量及输注晶体量/胶体量差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。详见表 1。

表 1 原位心脏移植术后 AKI 组和对照组受者术前及术中一般资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	术前合并症(例)		体表面积 ($\bar{x} \pm s$, m^2)	术前体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)
				高血压	糖尿病		
AKI 组	21	56 ± 8	18/3	6	3	1.79 ± 0.15	22.0 ± 3.0
对照组	17	49 ± 13	16/1	2	4	1.79 ± 0.13	22.9 ± 3.2
t/χ^2 值	—	1.846	0.613	0.257	0.678	-0.069	-0.428
P 值	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
组别	例数	术前血清肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol}/\text{L}$)	术前肾小球滤过率 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{L}/\text{min}$)	术前血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	术前血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		
AKI 组	21	87 ± 19	105 ± 25	134 ± 21	5.6 ± 1.6		
对照组	17	89 ± 17	108 ± 29	145 ± 14	5.9 ± 2.3		
t/χ^2 值	—	-0.329	-0.323	-1.867	-0.489		
P 值	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05		
组别	例数	术前肺动脉收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	术前左室射血分数 ($\bar{x} \pm s$, %)	术前心输出量 ($\bar{x} \pm s$, L/min)	术中 CPB 时间 ($\bar{x} \pm s$, min)		
AKI 组	21	60 ± 18	25 ± 5	3.8 ± 1.4	162 ± 24		
对照组	17	45 ± 15	26 ± 5	3.6 ± 1.0	159 ± 23		
t/χ^2 值	—	2.790	-0.707	0.627	0.487		
P 值	—	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05		
组别	例数	主动脉阻断时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	术中尿量 ($\bar{x} \pm s$, μL)	术中输注晶体量 ($\bar{x} \pm s$, μL)	术中输注胶体量 ($\bar{x} \pm s$, μL)	
AKI 组	21	81 ± 11	312 ± 48	911 ± 588	652 ± 227	810 ± 334	
对照组	17	81 ± 13	321 ± 66	$1\ 114 \pm 819$	676 ± 246	882 ± 281	
t/χ^2 值	—	0.020	0.440	0.887	0.212	0.716	
P 值	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	

2.2 AKI 组和对照组受者预后

截至 2019 年 6 月 ,所有受者随访时间 6 ~ 56 个月。AKI 组和对照组受者术后 CVP、右心室直径和 ICU 停留时间分别为(12.1 ± 4.1) 和(9.3 ± 2.8) mmHg、(26.1 ± 2.7) 和(23.7 ± 2.4) mm、(10.0 ± 9.4) 和(5.2 ± 1.6) d ,差异均有统计学意义($t = 2.365$ 、 2.829 和 2.038 , P 均 < 0.05) ;两组受者术后左室射血分数、术后 24 h 尿量、机械通气时间、总住院时间以及术后 28、90 和 180 d 死亡比例差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。详见表 2。

经过治疗 ,15 例 AKI 1 期受者中 12 例肾功能恢复正常 2 例遗留慢性肾功能不全 ,1 例因纵隔严重感染致多器官功能衰竭死亡。4 例 AKI 2 期受者中 3 例肾功能恢复正常 ,1 例遗留慢性肾功能不全。2 例 AKI 3 期受者均对利尿剂反应不佳 ,且出现严重右心功能不全 ,行 VA-ECMO 辅助及 CRRT 治疗(连续静脉 - 静脉血液透析滤过模式) ;最终 1 例心功能恢复 ,但遗留慢性肾功能不全 ,另 1 例因多器官功能衰竭死亡。

3 讨论

AKI 是心脏移植术后除急性排斥反应、心功能衰竭和感染外最常见的一种严重并发症。导致 AKI 发生的原因包括: (1) 术前心肾功能状态、抢救药物的影响及供心质量; (2) 术中体外循环肾脏灌注不足、肾脏缺血、溶血、低血压及心律失常; (3) 术后心功能不全致肾脏灌注不足、应用肾毒性药物、并发严重感染及他克莫司血药浓度过高^[4-6]。Türker 等^[7]报道心脏移植术后 61% 的受者并发 AKI ,病死率达 23% ,因此积极防治 AKI 具有重要临床意义。

文献报道术前合并肺动脉高压是心脏移植术后发生 AKI 的独立危险因素^[8]。本研究也发现 AKI

组受者术前肺动脉压明显高于对照组。与对照组相比 ,AKI 组术后 CVP 更高、右心室直径更大 ,提示 AKI 的发生可能与术后右心功能不全有关。Guinot 等^[9]研究显示 ,心脏移植术后早期右心功能不全与随后发生的肾功能损伤有关 ,相关机制可能是静脉充血(腔静脉扩张/CVP 升高) 使肾脏淤血 ,而不仅仅是心输出量下降导致肾脏灌注不足。心脏移植受者术前大多伴有严重肺动脉高压 ,肺循环阻力高、容量负荷过大可能会导致供心短时间内无法适应受者循环系统和负荷状态 ,最终发生右心衰竭。因此 ,术前应评估受者肺血管阻力 ,术后针对高危受者控制补液量或加强利尿以减少前负荷 ,经肺动脉导管输注硝酸甘油、前列腺素 E1 扩张肺动脉 ,减轻右心后负荷 ,同时予正性肌力药物 ,可有效减轻或避免发生右心衰竭 ,从而降低 AKI 发生风险^[10]。心脏移植术后需密切监测肾功能变化 ,一旦发生 AKI ,需早期去除可能病因 ,慎用肾毒性药物 ,积极维持循环功能稳定以保证足够血容量及提高肾脏血流灌注 ,加大利尿剂剂量 ,减轻心脏前负荷 ,维持内环境稳定 ,可有效、迅速逆转早期轻度肾损伤。

本研究心脏移植术后 AKI 发生比例为 55.3% (21/38) ,与既往研究结果相似(58.6%)^[11]。AKI 组受者 ICU 停留时间显著延长 ,但两组受者机械通气时间、总住院时间及术后 28、90 和 180 d 死亡比例差异均无统计学意义;多数受者经积极治疗后肾功能恢复。

总之 ,AKI 是心脏移植术后较为常见的并发症之一 ,影响因素较多。但若术后密切监测肾功能变化 ,针对病因积极预防、及时诊断并积极治疗 ,大部分受者早期肾功能损伤可恢复。但本研究纳入的样本量较少 ,对右室功能评价不足 ,未观察受者远期生存率 ,仍需进一步研究。

表 2 原位心脏移植术后 AKI 组和对照组受者预后比较

组别	例数	术后 CVP ($\bar{x} \pm s$,mmHg)	术后右心室直径 ($\bar{x} \pm s$,mm)	术后左室射血分数 ($\bar{x} \pm s$,%)	术后 24 h 尿量 ($\bar{x} \pm s$,μL)		
AKI 组	21	12.1 ± 4.1	26.1 ± 2.7	63.4 ± 3.6	3 307 ± 661		
对照组	17	9.3 ± 2.8	23.7 ± 2.4	62.5 ± 2.1	3 202 ± 580		
t/χ^2 值	-	2.365	2.829	0.863	0.518		
P 值	-	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05		

组别	例数	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$,h)	ICU 停留时间 ($\bar{x} \pm s$,d)	总住院时间 ($\bar{x} \pm s$,d)	术后死亡比例[例(%)]		
					28 d	90 d	180 d
AKI 组	21	25 ± 14	10.0 ± 9.4	32 ± 14	0	2(9.5)	2(9.5)
对照组	17	18 ± 14	5.2 ± 1.6	25 ± 15	0	0	0
t/χ^2 值	-	1.637	2.038	1.576		0.492	0.492
P 值	-	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

参 考 文 献

- 1 Romeo FJ , Varela CF , Vulcano N , et al. Acute kidney injury after cardiac transplantation: foe or common innocent bystander? [J]. Transplant Proc , 2018 , 50(5) , 1489-1495.
- 2 Yancy CW , Jessup M , Bozkurt B , et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol , 2013 , 62(16) : 147-239.
- 3 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) acute kidney injury workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Kidney Int Suppl , 2012 , 2(1) : 1-138.
- 4 倪旭鸣,许林海,严志焜,等. 原位心脏移植术后早期肾功能损伤的防治[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2013 , 7(3) : 133-136.
- 5 MacDonald C , Norris C , Alton GY , et al. Acute kidney injury after heart transplant in young children: risk factors and outcomes [J]. Pediatr Nephrol , 2016 , 31(4) : 671-678.
- 6 Gültekin B , Beyazpınar DS , Ersoy Ö , et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after orthotopic cardiac transplant: a population-based cohort [J]. Exp Clin Transplant , 2015 , 13(3) : 26-29.
- 7 Türker M , Zeyneloğlu P , Sezgin A , et al. RIFLE criteria for acute kidney dysfunction following heart transplantation: incidence and risk factors [J]. Transplant Proc , 2013 , 45(10) : 3534-3537.
- 8 周飞,王月兰. 心脏移植术后急性肾损伤的危险因素[J]. 中华麻醉学杂志 , 2015 , 35(7) : 784-786.
- 9 Guinot PG , Abou-Arab O , Longrois D , et al. Right ventricular systolic dysfunction and vena cava dilatation precede alteration of renal function in adult patients undergoing cardiac surgery: an observational study [J]. Eur J Anaesthesiol , 2015 , 32(8) : 535-542.
- 10 穆心苇,陶和,章淬,等. 心脏移植术后早期右心功能不全的防治[J]. 中国医刊, 2005 , 40(12) : 34-35.
- 11 Tjahjono R , Connellan M , Granger E. Predictors of acute kidney injury in cardiac transplantation [J]. Transplant Proc , 2016 , 48(1) : 167-172.

(收稿日期: 2019-06-05)

(本文编辑: 徐小明)

王玲燕,沈晓,宋晓春,等. 原位心脏移植术后并发急性肾损伤临床分析[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2019 , 13(4) : 288-292.