

肺移植后急性肾损伤的研究进展

薛婧 孙铸兴

自 1983 年加拿大 Cooper 教授成功施行第一例长期存活的肺移植手术,肺移植已成为目前治疗终末期肺疾病可选择的唯一有效方法。研究^[1-3]证实肺移植术后易发生急性肾损伤(acute kidney injury,AKI),发生率约为 39%~65%,其中 5%~16%需要行肾脏替代治疗,影响了肺移植患者预后。文献报道 AKI 的诊断标准有 30 多种,其中应用较多的是 2005 年在阿姆斯特丹举办国际研讨会提出的 AKIN(acute kidney injury network)标准。但 AKIN 标准通过监测血肌酐和尿量并不能早期诊断肺移植术后 AKI^[3],本综述将分析肺移植后 AKI 的致病原因,从中寻找可能的危险因素及预测因子,以达到早期诊断、早期干预、早期治疗 AKI 目的。

1 肺移植后 AKI 的致病因素

1.1 肾脏的低灌注和缺血再灌注损伤

肺移植患者术中的全身血流动力学不稳定将引起肾脏低灌注及缺血再灌注损伤。我院王雁娟等^[4]检测了 20 例肺移植患者术中的血流动力学,发现心排指数在单肺通气和肺动脉夹闭时明显降低,导致全身低血压,肾脏低灌注,肾小管上皮细胞内 ATP 减少、钙离子增多、Na-K-ATP 酶功能降低、磷脂酶和蛋白酶活化,损伤细胞正常结构,诱导细胞凋亡。另外肾组织急性缺血缺氧后再恢复血液灌注时可出现缺血再灌注损伤,表现为内皮细胞损伤,产生内皮素和一氧化氮,引起血管强烈收缩,微循环淤滞以及中性粒细胞浸润。活化的中性粒细胞、巨噬细胞可产生一系列炎症介质(如 TNF- α 、IL-8、IL-18、MCP-1 等)和活性氧加重肾小管损伤,且肾小管细胞本身也可以产生细胞因子(如 TNF- α 、TNF- β 等)及趋化因子(如 IL-6、MCP-1 等),放大了炎症反

应^[5]。

1.2 体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECOM) 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,为心肺功能的恢复赢得时间。但 ECOM 支持治疗期间易出现肾功能不全和体液滞留^[6],其发生原因尚不明了,可能与 ECOM 对红细胞机械性损伤、生物相容性、非搏动性灌注、儿茶酚胺分泌增加、栓子形成栓塞、全身炎症反应等因素有关。

1.3 “肺的生物损伤”假说 Imai 等^[7]观察小鼠肺损伤模型时发现血浆中趋化因子 MCP-1、IL-8 升高,这些炎症因子可导致肾脏上皮细胞空泡变性、促进上皮细胞凋亡。因此一些专家认为肺损伤释放的炎症介质介导了肾小管上皮细胞凋亡。另有研究认为通过激活炎症和凋亡途径,肺损伤和肾脏肾损伤之间形成自身循环^[8]。

1.4 钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors,CNI) CNI 作为肺移植术后常规的免疫抑制药物,被认为是引起肾功能受损的主因之一。因为 CNI 可引起肾小球入球小动脉明显收缩,造成肾小球内滤过压下降;其次 CNI 的血管毒性可干扰内皮细胞产生前列环素,引起 GFR 明显下降和血小板聚集增加,导致发生溶血性尿毒综合征。Haralabos 等^[9]报道了两例他克莫司引起肺移植患者术后出现溶血性尿毒综合征。Lovric 等^[10]回顾了 67 例在肺移植术后 4 周开始应用依维莫司联合 CNI 治疗的患者,发现有 5 例患者出现移植后溶血尿毒综合征。因此 CNI 可引起肺移植患者术后 AKI,且大环内酯类药物如依维莫司可增加 CNI 的血药浓度。

1.5 利尿剂和抗生素 利尿剂常用于肺移植患者术后,可以减轻肺水肿,保护移植肺功能,避免原发性移植肺失功,但利尿剂也会导致肾脏低灌注低滤过,肾小管上皮细胞损伤脱落引起

肾小管梗阻及缺血再灌注损伤。另外肺移植后易发生感染,感染和抗生素的肾毒性会影响肾功能^[2]。且有些抗菌药可通过影响细胞色素酶 P450 来提高 CNI 血药浓度,加重肾毒性。

2 早期诊断及判断预后 AKI 的生物标志物

目前诊断 AKI 的指标——血肌酐和尿量不能早期诊断 AKI;第一,血肌酐的升高滞后于 AKI 的病理生理学变化,通常血肌酐的升高时 GFR 已有明显下降;另外血清肌酐的上升受到体重、年龄、蛋白质摄入量、药物以及体积分布等因素的影响。第二,肺移植患者术后常使用利尿剂影响术后尿量的观察。因此 Goldstein 和 Chawla 等^[11]提出寻找生物学标志物——肾肌钙蛋白 I (renal troponin I),以达到早期诊断、改善预后的目的。目前国内外尚无关于生物学标志物早期诊断肺移植术后 AKI、判断 AKI 预后的研究。根据目前基础与临床研究结果,下面将介绍几种热门的生物学标志物。

2.1 嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL) NGAL 是活化的中性粒细胞分泌的一种脂质运载蛋白,通过与嗜铁载体结合而参与细胞铁转运途径,调控肾脏细胞再生、修复与凋亡。正常情况下 NGAL 表达低下,当肾缺血受损时表达明显增加。Mishra 等^[12]发现心脏手术后 AKI 的患儿,其血肌酐水平术后 1~3 d 后升高,血及尿中 NGAL 在术后 2 h 即显著升高,且与肾脏损伤程度成相关。该研究首次印证了血清及尿中 NGAL 可早期、特异地诊断 AKI。NGAL 不仅可以早期、特异诊断 AKI,而且对 AKI 的预后判断有一定的指导意义。多中心研究^[13]显示在需行肾脏替代治疗的 AKI 患者中,死亡者的血清 NGAL 平均水平明显高于存活者,且尿 NGAL 峰值越高,其 RIFLE 分级也越高,预后越差。由此可见,NGAL 是早期诊断并评价 AKI 预后的良好标志物。

2.2 肝脏型脂肪酸结合蛋白 (Live-type fatty acid binding protein, L-FABP) L-FABP 是脂肪酸结合蛋白家族的重要成员,能选择性结合游离脂肪酸及组织损伤过程中生成的脂质过氧化产物,促进游离脂肪酸代谢。游离脂肪酸超负荷是肾小管间质损伤的机制之一,且肾脏 L-FABP 只分布在近端小管细胞,因此尿 L-FABP 可评估肾小管损伤情况。AKI 动物模型试验^[14]发现,人 L-FABP 转基因鼠的尿 L-FABP 可以早期检测出急性肾损伤的组织和功能改变。人体研究中,Katsuomi 等^[15]证实尿 L-FABP 可作为成人心脏手术后 AKI 的早期诊断指标。相比于 NGAL、L-FABP 升高时间更早,反应更灵敏,且不受手术前各种合并症的影响,如高血压病、糖尿病、高脂血症、心血管疾病。

2.3 单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)

MCP-1 是趋化因子 CC 亚家族的一员,与受体 CCR2 结合后,诱导和趋化单核/巨噬细胞。单核/巨噬细胞及其趋化因子 MCP-1 在肾缺血再灌注损伤中起重要作用:一方面激活单核/巨噬细胞吞噬坏死的细胞和组织,恢复肾脏完整性,另一方面促进组胺释放,启动和放大炎症级联反应,加重肾组织的免疫损伤。正常情况下肾组织中仅有少量 MCP-1 表达,但是在 AKI 时表达明显增加。动物研究^[16]发现只有肾脏结构改变时,AKI 鼠肾脏皮质中 MCP-1 mRNA 才会升高,因此 MCP-1 提示肾小管结构改变。Munshi 等^[16]观察了 20 例 APACHE 评分相似的危重患者,发现 AKI 组患者的尿中 MCP-1 蛋白、及基因组水平明显升高,提示 AKI 患者体内的 MCP-1 基因被激活。因此尿 MCP-1 有助于诊断 AKI。

2.4 小分子 RNA (micro RNA, miRNA)

miRNA 是单链 RNA 分子,通过与 mRNA 3' 端非翻译区结合后降解 mRNA 或抑制 mRNA 翻译,在转录后水平调控基因表达。研究显示 miRNA 在不同疾病中表达不同,所以被认为是新型生物学标志物。动物研究发现 miRNA 与缺血性 AKI 关系密切。Michael 等^[17]研究发现缺血再灌注损伤可以改变鼠肾脏 miRNA 表达,提示 miRNA 可作为肾脏缺血再灌注损伤的标志物。Qingqing 等^[18]为研究 miRNA

与缺血性肾损伤的关系,制造了 Dicer-/- 的鼠模型,Dicer 酶可活化 miRNA。Dicer-/- 鼠的肾脏发育、形态和功能均正常,且不易发生缺血性 AKI,因此认为 miRNA 在缺血性 AKI 病理中起重要作用。人体研究中,Lorenzen 等^[19]观察到 77 例重症 AKI 患者血浆 miRNA-320、miRNA-16 水平下降,而 miRNA-210 水平上升。多因素分析显示 miRNA-210 水平可预测 AKI 死亡率,所以 miRNA-210 可以在细胞水平提示 AKI 的病理生理改变。综上所述,miRNA 可以提供新的诊断和治疗 AKI 的靶点,miRNAs 在 AKI 不同病因、不同阶段的表达需要进一步研究。

3 肺移植后 AKI 的治疗

对于肺移植后发生 AKI 患者,应寻找导致 AKI 的病因,并给予积极的医学干预,快速纠正可逆因素,维持内环境稳定,提供营养支持,预防感染,避免使用肾毒性药物。除此以外,在 AKI 早期行肾脏替代治疗可以显著改善患者预后^[20]。肾脏替代治疗方式可选择腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)、常规血液透析(hemodialysis,HD)、持续性静脉血液透析(continuous venovenous hemodialysis, CVVH)。George 等^[3]回顾性分析了 12 108 例肺移植患者(the United Network for Organ Sharing 数据库),有 5.51% 例因发生 AKI 需行肾替代治疗。肺移植后 AKI 患者透析方式的选择需要根据患者的病情、血流动力学情况、医疗中心的条件等因素决定。PD 与 CVVH 对血液动力学影响较 HD 小,且 PD 不需要抗凝,适用于有出血性胸腔引流液或者出血倾向的患者,所以过去较多采用 PD。但随着 CVVH 治疗技术及抗凝策略的发展, CVVH 逐渐替代 PD。原因可能是 CVVH 对血流动力学障碍小,对清除水分更彻底,为营养支持治疗提供保障,而 PD 可增加腹内压而影响移植肺的膨胀。目前没有关于肺移植后 AKI 患者何时开始介入透析、何时终止透析、透析剂量的研究,需要依据更多的临床研究进行总结。

4 小结

由于肾脏缺血再灌注损伤、药物及手术等综合因素所致肺移植患者术后易并发 AKI。经过积极的治疗后肺移植术后 AKI 患者死亡率仍偏高,而早期诊治 AKI 可改善肺移植患者的预

后。血清肌酐、尿量无法早期诊断 AKI,新发现的生物学标志物为诊断和监测 AKI 的发展提供了新的思路。由于 AKI 病因复杂,且各因素之间相互影响,因此需要联合检测才能达到预期的目标。哪些标志物联合检测可以早期诊断 AKI、监测病情的发展、确定透析治疗时机、评估治疗的效果均有待于进一步的研究。

5 参考文献

- [1] Jacques F, El-Hamamsy I, Fortier A, et al. Acute renal failure following lung transplantation: risk factors, morality, and long-term consequences [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012,41(1):193-199.
- [2] George T J, Arnaoutakis G J, Beaty C A, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012,30(10):1161-1168.
- [3] Edgard Wehbe, Rachel Brock, Marie Budev, et al. Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation [J]. *J heart and lung transplant*, 2012,31(3):244-251.
- [4] 王雁娟,张建余,黄东晓,等. 肺移植围手术期容量监测和血管外肺水监测的临床研究 [J]. *实用医学杂志*, 2011,27(3):459-461.
- [5] Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17(6):1503-1520.
- [6] Fleming G M. Renal function and extracorporeal membrane oxygenation: the crossroads of concurrent multiple organ support [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011,12(2):222-223.
- [7] Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome [J]. *JAMA*, 2003,289(16):2104-2112.
- [8] White L E, Hassoun H T. Inflammatory mechanisms of organ crosstalk during ischemic acute kidney injury [J]. *Int J Nephrol*, 2012, Article ID 505197.
- [9] Haralabos P, Kate G, John D. Dangerous drug interactions leading to hemolytic uremic syndrome following lung transplantation [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2010,5:70.

- [10] Lovric S, Kielstein J T, Kayser D, et al. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients—a case series [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(9):3032–3238.
- [11] Goldstein S L, Chawla L S. Renal angina [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010,5(5):943–949.
- [12] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. *Lancet*, 2005,365(9466):1231–1238.
- [13] KuMpers P, Hafer C, Lukasz A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute renal injury [J]. *Crit Care*, 2010,14(1):R9.
- [14] Negishi K, Noiri E, Doi K, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury [J]. *Am J Pathol*, 2009,174 (4):1154–1159.
- [15] Katsuomi M, Atsuko K I, Takeshi S, et al. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults [J]. *Circ J*, 2012,76(1):213–220.
- [16] Munshi R, Johnson A, Edward D, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*. 2011,22(1):165–175.
- [17] Shapiro M D, Baqley J, Latz J, et al. MicroRNA expression data reveals a signature of kidney damage following ischemia reperfusion injury [J]. *Plos One*, 2011,6(8):e23011.
- [18] Qingqing W, Kirti B, Hong Z H, et al. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010,21(5):756–761.
- [19] Lorenzen J M, Kielstein J T, Hafer C, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011,6(7):1540–1546.
- [20] Mehta R L. Timed and targeted therapy for acute kidney injury: a glimpse of the future [J]. *Kidney Int*, 2010,77(11):947–949.

(收稿:2012-04-15 编辑:黄月薪)

嗅神经母细胞瘤误诊鼻息肉 1 例

梁素美 魏明琴

患者女,68岁,2010年12月1日因鼻塞2年,加重半月就诊于我院门诊行鼻窦CT示左侧筛窦、蝶窦、右侧上颌窦炎症,息肉,后鼻道息肉,未行特殊处理。后因鼻塞加重,嗅觉丧失,于2011年3月25日就诊于枣阳市第一人民医院行双侧鼻腔肿块切除术,术后病检示:(双侧鼻腔)嗅神经母细胞瘤(Hyams分级~级)。IHC:HMB-45(-)S-100(支持细胞+),CD56(+),SYN(+),NSE(+),CD68(-),Ki67(5%+),PCK(-)。术后鼻塞减轻,时有涕中带血。于2011年4月1日入住我院,行脑部及颈部MR示:“嗅神经母细胞瘤”术后,右侧筛窦、上颌窦及鼻甲区呈术后改变;鼻中隔上部(双侧筛窦之间)信号欠均匀,左侧下颌骨体部

局限性骨质信号异常,建议动态观察;双侧颌下淋巴结肿大;副鼻窦炎;双侧筛窦及左侧上颌窦内积血;双侧半卵圆中心、侧脑室旁腔梗。胸部CT示左上肺大泡,左下肺可疑小结节影。给予OPEC方案化疗2周期,目前症状改善。行同步放疗。

讨论 本病发生率占鼻腔肿瘤的3%,一般认为它是由嗅黏膜的感觉细胞发生的肿瘤。可能来源于嗅板的神经外层细胞,鼻腔前部的交感神经纤维,蝶腭神经节及犁鼻器,原发部位以鼻腔顶部为多见,嗅神经母细胞瘤是一种少见的筛窦、鼻腔内恶性肿瘤,约占有鼻腔恶性肿瘤的5%,嗅神经母细胞瘤在临床上易被误诊本病需与筛窦癌、恶性黑色素瘤、乳头状瘤、血管纤维瘤恶性淋巴瘤鉴别,鼻塞和鼻出血为最常见的临床表现,颅内嗅神经母细胞瘤可有头痛、恶心、呕吐等高血压表现,另不少患者以溢泪、嗅觉丧失、眼球突出、视力下降等为主诉就

诊。临床检查多见肿瘤位于鼻顶、上鼻甲或鼻中隔后上方的鼻肉样肿物,部分肿物呈结节状,质地偏脆,触之易出血,确诊依赖于病理诊断。嗅神经母细胞瘤(ONB)早期临床症状及查体很难与鼻息肉鉴别,故对于首发嗅觉障碍伴鼻腔顶部肿物的患者,宜早期行活检病理检查由于发病率低,临床少见,故极易误诊,当出现鼻塞、鼻出血嗅觉减退时,应该详细的耳鼻喉科检查,注意观察鼻腔顶部,发现有异常隆起或新生物时,一定要活检或用鼻内镜作探查术,特别对出血性息肉,应及时行病理检查,免疫组化的开展及电镜技术的研究,明显提高对本病的认识水平,使免疫组化技术成为诊断ONB有效的方法,目前普遍认为ONB是放射敏感性肿瘤,根治性手术加术后放疗为局部控制的最佳方案,而化疗对防止远处转移帮助较大。

(收稿:2012-03-17 编辑:陈兵)

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2012.18.067

作者单位:441000 湖北省襄阳市—医院肿瘤科