



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.002

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.002

· 综述与讲座 ·

肺移植后急性肾损伤及肾脏替代治疗

焦圆圆 陆海涛 李文歌

[摘要] 肺移植后急性肾损伤(AKI)是肺移植后常见并发症,肺移植过程中全身血流动力学不稳定,体外膜肺氧合(ECMO)支持及术后免疫抑制药物的应用等均是导致AKI的原因,现阶段较高的发病率显著影响肺移植患者的生存和预后。因此,早期发现并启动治疗对肺移植后AKI患者意义重大。目前对于AKI的诊断标准主要围绕血肌酐及尿量,并不能及早诊断,新型肾损伤标志物中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、肾脏损伤分子-1(KIM-1)、肝脏型脂肪酸结合蛋白(LFAB-P)、尿液金属蛋白酶-2组织抑制剂(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP-7)等可早期识别AKI,有助于早期诊断及治疗。对于肺移植后AKI患者,应加强早期诊断、早期干预,以期改善肺移植后AKI患者的结局。

[关键词] 肺移植; 急性肾损伤; 肾脏替代治疗

[中图分类号] R692.9 **[文献标识码]** A

自1963年进行第1例人类肺移植手术以来,目前在全球范围内已开展了约55 000例肺移植手术,现在每年进行约4 600例肺移植手术^[1],其中约68%的肺移植受者在移植手术后发生急性肾损伤(AKI),这一结果显著增加了患者术后1年死亡率、住院时间和治疗费用等^[2]。AKI作为肺移植后常见的并发症之一,可以导致和增加患者在围手术期的死亡风险^[3],若AKI未能及时纠正,可能也会演变成为慢性肾衰竭,甚至进展为终末期肾病(ESRD)。本文从肺移植后AKI的诊断、相关危险因素、早期标志物及AKI的血液净化治疗等方面进行概述,以期提高临床医生对肺移植后AKI的认识。

一、肺移植后AKI发生的诊断标准及相关危险因素

随着2005年肺分配评分系统(LAS)的临床应用,接受肺移植手术的患者日益增多,且移植受者的原发病也有了显著变化,其中肺纤维化已成为最常见的适应证,且由于高龄及高危人群肺移植的增加,肺移植后AKI的发生也相应明显增加^[4]。目前我国肺移植后AKI的患病率居高不下,2015年陈彩妹等^[5]报道肺移植后AKI患病率为53.4%(47/88),2020年中日友好医院张帅等^[6]报道的肺移植后AKI患病率为61.4%

(43/70),术后AKI的高患病率严重影响了肺移植患者的预后。肺移植后发生AKI会延长有创机械通气时间,增加术后3个月内全因死亡率^[6]。因此,及早发现肺移植后AKI并掌握引起患者AKI的危险因素,对于提高肺移植患者生存率至关重要。

1. 诊断标准:从2004年急性透析质量指导组提出的危险-伤害-衰竭-肾功能丧失-晚期肾衰竭(RIFLE)标准到2007年的AKI网络(AKIN)标准,再到2012年的改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准,AKI的诊断主要围绕尿量及血清肌酐(SCr)变化。目前临床上主要采用KDIGO标准:48 h内SCr升高 >0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/L}$)或7天内SCr升高 >1.5 倍基线值可诊断AKI。AKI分为3期:1期:SCr 48 h内升高 >0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/L}$)或升高1.5~1.9倍,尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续时间超过6 h;2期:SCr升高2.0~2.9倍,尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续时间超过12 h;3期:SCr升高 >3 倍,或开始替代治疗,或 <18 岁的患者估算的肾小球滤过率(eGFR)下降至 $<35 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,尿量 $<0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续时间超过24 h或无尿持续时间超过12 h。2017年急性疾病质量倡议(ADQI)提出的急性肾脏病(AKD)新定义将AKI、AKD、慢性肾脏病(CKD)视为同一疾病的不同阶段^[7]。现阶段AKI的诊断或分级仍是基于SCr和尿量的变化。

2. 危险因素:防治肺移植后AKI的发生不仅可减少术后移植排异,也能显著降低肺移植患者死亡率。当前AKI仍缺乏有效的药物治疗方案,因此掌握肺移植

作者单位:100730 北京,北京协和医学院研究生院 中国医学科学院北京协和医学院(焦圆圆、李文歌);中日友好医院肾病科(焦圆圆、陆海涛、李文歌)

通讯作者:李文歌, E-mail: wenge_lee2002@126.com

后 AKI 发生的危险因素对预防及早期预警 AKI 发生显得尤为重要。肺移植后发生 AKI 的危险因素包括术前、术中及术后多个方面。2019 年 Lertjitbanjong 等^[8]发表的一项纳入了 26 个队列研究、包含 40 592 例接受肺移植手术患者的 Meta 分析将引起肺移植患者 AKI 的危险因素及国内及国外报道中涉及的引起肺移植患者 AKI 的危险因素总结见表 1^[5-6,9-10]。

表 1 引起肺移植患者 AKI 的危险因素

术前因素	男性、高龄、高基线肌酐水平及低基线 eGFR、ABCBI CGC-CGC 双倍型载体、非裔美国人和西班牙裔、平均肺动脉压升高、肺动脉高压、非慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化、特发性肺纤维化、结节病、糖尿病高血压、等候移植时间过长、较低的 Karnofsky 评分、蛋白尿 ^[5]
术中因素	术中低氧血症、机械通气持续时间、体外膜肺氧合 (ECMO) 支持、双肺移植、术中低血压及血管升压药的需求、输注较多羟乙基淀粉 (HES)、更长的体外循环时间、缺血时间、抑肽酶的使用、手术时间 ^[9] 、术中平均动脉压差 ^[5] 、术中失血量 ^[5] 、红细胞输注量 ^[5,6] 、心血管事件 ^[6]
术后因素	机械通气持续时间、ICU 住院时间、环孢菌素/他克莫司、使用两性霉素 B 和肾毒性药物、感染 ^[10] 、术后 1 周内 SCr 中位值 ^[9]

二、肺移植后 AKI 发生的早期标志物

AKI 发生的早期标志物包括炎症相关生物标志物、细胞急性损伤相关标志物及细胞周期阻滞生物标志物等。

1. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL): NGAL 是一种分子量为 25 kDa 的蛋白,最早发现于中性粒细胞中,是目前研究最多的 AKI 生物标志物。生理状态下 NGAL 在肾脏、肺脏、胃肠道等人体组织内低表达,在肾脏中主要在髓袢升支粗段及集合管表达。当肾小管受损时,滤过的 NGAL 重吸收受阻,可在近端肾小管上皮细胞检测到^[11]。NGAL 作为重要的转运蛋白可参与铁转运,还参与肾小管上皮细胞的形成,具有抗炎及抗凋亡作用。NGAL 已被证实在心脏移植后、肾移植及重症引起肾损伤中有重要预测价值。由 Hasse 等^[12]和 Ho 等^[13]两个团队完成的两篇 Meta 分析分别纳入 19 项研究共 2 538 例患者和 16 项研究共 2 906 例患者,发现尿液 NGAL (uNGAL) 预测 AKI 的受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 分别为 0.82 和 0.72。另外两项前瞻性研究均表明,uNGAL 对 AKI 患者肾脏替代治疗启动时机的预测效果较好(两项研究的 AUC 分别为 0.775 和 0.839),当 uNGAL (诊断 AKI 后 24 h 内) 最高值 >449 ng/ml 时启动肾脏替代治疗可能有助于改善 AKI 预后^[14-15]。根据现有证据,NGAL 在预测肺移植后合并 AKI 患者中的应用效果值得期待,对于指导此类患者连续肾脏替代治疗 (CRRT) 的启动时机

仍需进一步临床研究。

2. 肾脏损伤分子-1 (KIM-1): KIM-1 是一种分子量为 38.7 kDa 的 1 型跨膜糖蛋白,在缺血再灌注损伤或应用肾毒性药物后,KIM-1 在损伤的近端肾小管表达增加。目前仅较少研究探讨了 KIM-1 在预测长期肾脏结局或死亡率中的作用。

3. 肝脏型脂肪酸结合蛋白 (LFAB-P): LFAB-P 是分子量为 14 kDa 的脂质结合蛋白超家族成员,主要存在于近曲小管中,不仅在肝脏中表达,还可在胃肠道、肺脏及肾脏中表达。Srisawat 等^[11]及 Parr 等^[15]进行的一项针对 1 527 例 AKI 患者 7 天肾脏结局(包括损伤进展、CRRT 启动或死亡情况)的研究结果显示,尿 L-FABP 预测 7 天不良预后的 AUC 为 0.79,加入临床模型后 AUC 可提高到 0.82。其在指导肺移植 AKI 患者何时启动 CRRT 中的价值亟需临床研究证实。

4. 尿液金属蛋白酶-2 组织抑制剂 (TIMP-2) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7): TIMP-2 和 IGFBP-7 是通过 KDIGO 验证的第二代 AKI 生物标志物。这两种生物标志物都是细胞周期抑制物,通过在 DNA 受损时参与 G₁ 细胞周期停滞,防止细胞进一步损伤,是诊断 AKI 的关键。与 NGAL、KIM-1 等标志物比较,尿 IGFBP7 和 TIMP-2 在预测 AKI 时表现最佳。在 AKI 发生 12 h 内,IGFBP-7 和 TIMP-2 单独诊断 AKI 的 AUC 分别为 0.76 和 0.79,联合预测的 AUC 为 0.80。Koyner 等^[16]研究发现新的风险指数即 [TIMP-2] × [IGFBP-7] 是一个有效的针对危重 AKI 患者的早期标志物,不受脓毒血症等因素影响,在重症患者中监测 [TIMP-2] × [IGFBP-7] 可早期识别 AKI 患者及判断其是否需要肾脏替代治疗。一项 Meta 分析结果证实在心脏手术引起的 AKI 中,[TIMP-2] × [IGFBP-7] 具有重要诊断价值^[17]。基于现有研究,[TIMP-2] × [IGFBP-7] 在早期识别肺移植手术后 AKI 并指导何时启动 CRRT 的作用值得期待。

三、肺移植后 AKI 的肾脏替代治疗

Banga 等^[18]对 1994 ~ 2014 年的器官共享联合网络数据库 (UNOS) 中接受肺移植手术且发生 AKI 的成年患者资料进行分析发现,随着肺移植手术适应证的扩大,肺移植后早期血液透析需求的发生率逐渐增加,且透析患者的 1 年和 5 年生存率明显下降。肺移植患者的种族、原发病、eGFR <90 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹、平均肺动脉压 >35 mmHg、肺移植的呼吸机、ECMO 支持及受者和供者之间 SCr 增加 >20% 等均可增加患者的透析风险。2019 年 Lertjitbanjong 等^[8]的 Meta 分析中发现肺移植后 AKI 和需要 CRRT 治疗 AKI 的患病率

分别为 52.5% 和 9.3%。因此,掌握 CRRT 治疗的时机对肺移植后 AKI 患者至关重要。Bennett 等^[19]研究证实,肺移植后合并 AKI 患者(尤其是需要进行 CRRT 的 AKI 3 级患者)的 1 年生存率明显降低,预后不佳。Hennessy 等^[20]研究发现肺移植后无需透析 AKI 患者的 1 年生存率显著高于需要透析的 AKI 患者,手术中体外循环的 AKI 患者术后透析的需求也会增加。

CRRT 治疗能调节 AKI 患者容量负荷,清除代谢产物,改变体内炎症介质和细胞因子水平,是目前治疗 AKI 最常用的方式。随着体外循环相关技术和血液净化膜材料的改进,CRRT 治疗在重症患者中得到广泛应用,通过弥散、对流、吸附的方式清除体内代谢产物及炎症介质。细胞因子的清除率取决于细胞因子的分子量、血液净化技术和膜孔大小及材料。细胞因子的分子量越小,细胞因子被清除的就越多。在一项纳入 607 例 65 岁以上需要接受 CRRT 治疗的 AKI 患者的前瞻性研究中,根据 CRRT 治疗开始前 6 h 尿量中位数分组,比较其总生存率、CRRT 持续时间和住院时间,发现早期应用 CRRT 治疗可显著改善患者预后^[21]。2017 年 Lai 等^[22]发表的一项 Meta 分析认为,与晚期启动相比,早期启动 CRRT 对患者预后没有明显的影响,但术后早期启动 CRRT 患者的死亡率降低。

对于肺移植后罹患 AKI 的患者开始 CRRT 的时机,当前主要依据 KDIGO 2012 版指南推荐:单纯 AKI 患者达 AKI 3 期、重症 AKI 患者达 AKI 2 期即可行 CRRT。对于脓毒血症、急性重症胰腺炎、多器官功能障碍综合征(MODS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等危重病患者应及早开始 CRRT。目前,仍缺乏关于肺移植后 AKI 患者进行 CRRT 对其预后影响的相关报道。据统计,我院近 3 年肺移植手术后发生 AKI 且需要 CRRT 治疗的患者共 24 例,其中,CRRT 治疗后脱离透析患者 14 例、转为维持性透析 10 例,与脱离透析相比,维持透析患者术后首次 CRRT 治疗时 SCr 更高($P=0.031$);肺移植后脱离透析组患者 3 年生存率高于维持透析组($P=0.002$);多因素 logistic 回归分析结果显示,术后 AKI SCr 升高幅度是肺移植后 AKI 患者能否脱离透析的独立危险因素($OR=0.996$, 95% CI 0.934~1.000, $P=0.048$),抗凝方式($P=0.534$)、CRRT 时间($P=0.473$)及年龄($P=0.624$)等对预后无显著影响。

综上,防治肺移植后 AKI 是提高肺移植患者生存率和生存质量的重要措施。随着我国开展肺移植医院不断增多、肺移植患者数量增加,目前对于肺移植患者发生 AKI 的相关危险因素筛查、术后 AKI 诊断及 CRRT 开始时机和治疗模式等已经引起肺移植科医生

和肾内科医生的高度重视,并在积极探索肺移植后 AKI 预防、管理的临床诊治新措施。

参 考 文 献

- [1] Nguyen AP, Gabriel RA, Golts E, et al. Severity of Acute Kidney Injury in the Post-Lung Transplant Patient Is Associated with Higher Healthcare Resources and Cost[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(4):1361-1369.
- [2] Jardel S, Reynaud Q, Durieu I. Long-term extrapulmonary comorbidities after lung transplantation incystic fibrosis: Update of specificities[J]. Clin Transplant, 2018, 32(6):e13269.
- [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] Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(4):433-439.
- [5] 陈彩妹,王凉,陈静瑜,等.肺移植术后急性肾损伤的危险因素及预后分析[J].中国血液净化,2015,14(3):155-158.
- [6] 张帅,李敏,许镜清,等.肺移植术后三天内急性肾损伤的发生率和危险因素及其对短期预后的影响[J].中华器官移植杂志,2020,41(6):328-332.
- [7] Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(4):241-257.
- [8] Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Acute Kidney Injury after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2019, 8(10):1713.
- [9] 杜雯雯,王晓星,陈文倩,等.肺移植患者术后急性肾损伤影响因素分析[J].中国药房,2020,31(18):2247-2252.
- [10] Balci MK, Vayvada M, Salturk C, et al. Incidence of Early Acute Kidney Injury in Lung Transplant Patients: A Single-Center Experience[J]. Transplant Proc, 2017, 49(3):593-598.
- [11] Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1):125-140.
- [12] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(6):1012-1024.
- [13] Ho J, Tangri N, Komenda P, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6):993-1005.
- [14] Renhua L, Miaolin C, Junlin W. The level of the biomarkers at the time of nephrology consultation might predict the prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients[J]. Blood Purif, 2014, 38(2):89-95.
- [15] Parr SK, Clark AJ, Bian A, et al. Urinary L-FABP predicts poor outcomes in critically ill patients with early acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2015, 87(3):640-648.
- [16] Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(7):1747-1754.
- [17] Su LJ, Li YM, Kellum JA, et al. Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(2):350-357.
- [18] Banga A, Mohanka M, Mullins J, et al. Characteristics and outcomes among patients with need for early dialysis after lung transplantation surgery[J]. Clin Transplant, 2017, 31(11):28871631.
- [19] Bennett D, Fossi A, Marchetti L, et al. Postoperative acute kidney injury in lung transplant recipients[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 28(6):929-935.
- [20] Hennessy SA, Gillen JR, Hranjec T, et al. Influence of hemodialysis on clinical outcomes after lung transplantation[J]. J Surg Res, 2013, 183(2):916-921.
- [21] Park JY, An JN, Jhee JH, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves survival of elderly patients with acute kidney injury: A multicenter prospective cohort study[J]. Crit Care, 2016, 20(1):260.
- [22] Lai TS, Shiao CC, Wang JJ, et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1):38.

(收稿日期:2020-12-16)

(本文编辑:余晓曼)