



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.003>

· 综述与讲座 ·

# 肝移植相关肾损伤

庄震 李月红

**【摘要】** 肝移植相关急性肾损伤 (AKI) 及慢性肾脏病 (CKD) 是肝移植后常见的并发症, 术前精准评估、选择合适的手术方案和免疫抑制治疗有助于减少肝移植相关肾损伤的发生, 改善肝移植受者的生命质量, 提高长期生存率。本文对肝移植后 AKI 及 CKD 的诊断、危险因素和防治进行阐述。

**【关键词】** 肝移植; 肾损伤; 慢性肾脏病

**【中图分类号】** R692.5

**【文献标识码】** A

肝移植为终末期肝病 (ESLD) 重要的治疗手段。肝移植相关肾损伤会导致住院时间延长、住院费用增加, 感染、营养不良、贫血、电解质紊乱、高血压、骨质疏松等并发症发生增加, 影响患者长期生存时间和生命质量<sup>[1-2]</sup>。严重的肾损伤还可能发展为终末期肾病 (ESRD)。本文探讨肝移植相关肾损伤的危险因素和诊治, 以期提高临床医生对肝移植受者肾损伤的认知, 从而采取措施改善患者的预后。

## 一、肝移植后急性肾损伤 (AKI)

AKI 是肝移植后常见的并发症之一, 相关研究报道其发病率为 17% ~ 95%<sup>[3]</sup>, 肝移植后 AKI 与死亡率增加<sup>[2]</sup>、术后慢性肾功能衰竭的发生密切相关<sup>[4]</sup>。Hilmi 等<sup>[5]</sup>在匹兹堡大学医疗中心进行一项回顾性研究, 共纳入 424 例肝移植患者, 根据全球肾脏疾病预后组织 (KDIGO) 有关 AKI 的诊断标准, AKI 发生率为 52%, 肝移植后 28 天和 1 年末并发 AKI 的患者术后死亡率分别为 0% 和 3.9%, 而并发 AKI 的患者术后死亡率分别为 15.5% 和 25.9%。也有文献报道, 肝移植后并发 AKI 的患者 30 天死亡率达 50.0%, 若需行肾脏替代治疗, 死亡率甚至高达 90%<sup>[6-7]</sup>。

### 1. 肝移植后 AKI 诊断

肝移植后 AKI 的诊断目前尚缺乏公认的灵敏指标, 肝病患者肌肉含量降低、肝脏代谢能力减退、肾小管分泌增加、为避免高血氨而蛋白摄入减少等原因, 血清肌酐 (SCr) 常在较低的水平, 采用估算的肾小球滤

过率 (eGFR) 评估肾功能有一定的局限性, 尤其是肝硬化患者, 其 SCr 水平升高往往滞后<sup>[12]</sup>。与 SCr 相似, 尿量也受很多因素影响, 如血容量不足、利尿剂使用和尿路梗阻等。胱抑素 C (Cys-C) 经肾小球滤过, 不被肾小管分泌, 不受性别、年龄、饮食、炎症、感染、肿瘤、肝病等因素影响, 对于肝硬化患者, 采用 Cys-C 评估 eGFR 更客观。

血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL)、肾损伤分子 1 (KIM-1) 等可用于肝移植后 AKI 的诊断。近年来研究发现, 白细胞介素-18 (IL-18)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -GT) 等有较好的敏感性与特异性, 检测其在血或尿中浓度的变化可早期诊断肝移植后 AKI。另外, SCr 水平短期内升高、尿量快速减少、尿蛋白增加及肾脏超声检查等可辅助诊断 AKI。肾组织病理检查因有出血、感染等高风险, 不推荐在高危人群中进行。

### 2. 肝移植后 AKI 的危险因素

(1) 术前肾损伤: 相关研究结果显示, 术前 SCr 值为肝移植后发生 AKI 的独立危险因素<sup>[9]</sup>。ESLD 模型 (MELD) 用于指导肝源分配, 包含 SCr、血清胆红素和国际标准化比值 3 个指标。相关研究表明 MELD 评分是术后早期 AKI 发生的危险因素<sup>[10]</sup>。MELD 评分升高结合血清钠可预测有肝肾综合征 (HRS) 的肝移植受者术后结局, 大部分无高 MELD 评分和术前低钠血症的受者 AKI 可恢复。

非酒精性脂肪性肝病与其他 ESLD 的病因相比, 肝移植后 AKI 的发生率较高<sup>[5]</sup>, 机制尚不明确, 可能与肝脏脂肪变性产生多种促炎症介质、动脉粥样硬化和胰岛素抵抗等因素有关<sup>[11]</sup>。

HRS 是失代偿期肝硬化患者死亡的独立危险因素。2015 年国际腹腔积液俱乐部指南将 1 型 HRS 定

基金项目: 首都临床特色应用研究 (Z181100001718129); 教育部科技发展中心天诚汇智创新促教基金项目 (12019C1001)

作者单位: 102218 北京, 清华大学附属北京清华长庚医院肾脏内科

通讯作者: 李月红, E-mail: liyuehong0616@163.com

义为 AKI 的一种特殊类型,即 AKI-HRS<sup>[12]</sup>。对肝移植受体围术期进行的肾活检病理结果表明,ESLD 患者并发肾功能不全的原因不仅限于 HRS,还包括 IgA 肾病、乙肝病毒相关性肾病等。

(2)肝移植中危险因素:肝移植中再灌注综合征(PRS)可导致多器官功能受损,是肝移植后 AKI 的独立危险因素<sup>[13]</sup>,主要机制是缺血再灌注损伤(IRI)。PRS 诱发 AKI 的病理生理学机制主要包括血流动力学改变和炎症反应导致的肾小管上皮细胞凋亡<sup>[14]</sup>。肝移植中 PRS 与供受体特征、移植物质量、手术术式等多种因素有关。循环衰竭死亡患者(DCD)供体与传统脑死亡患者(DBD)供体相比,热缺血时间更长,移植物损伤通过全身炎症反应促进术中和术后 AKI 发生<sup>[15]</sup>。肝移植手术目前常规术式是原位肝移植和背驮式肝移植,后者并发术后 AKI 的风险更低<sup>[16]</sup>。背驮式手术在术中保留或部分保留下腔静脉血流,与原位肝移植相比,循环稳定性更好。

术中低血压导致肾脏灌注不足可造成术中或术后 AKI<sup>[17]</sup>,肝硬化门脉高压致多种舒血管因子释放及肝内、外分流、术中失血、有效血容量不足、腔静脉阻断减少静脉回流、下腔静脉钳夹复位等均是引起严重低血压的原因。术中输血也是肝移植后 AKI 的危险因素<sup>[16]</sup>,因失血输入的红细胞在受者体内发生功能或结构改变,加重肾脏损伤<sup>[18]</sup>。

(3)肝移植后危险因素:术后感染及免疫抑制状态可引发脓毒症,脓毒症引起 AKI 的病理生理机制与肾内血流重新分布、足量补液造成体液超负荷等有关。钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)如环孢素 A 和他克莫司均有肾脏毒性,可导致急性或慢性肾损伤。CNIs 诱导 AKI 的主要原因是入球小动脉收缩、肾血流量减少、肾小球滤过率下降,常发生在用药早期,剂量减少或停用后一般可恢复。肾脏保护性免疫方案(他克莫司血药浓度 5~8 ng/ml)与标准免疫方案(他克莫司血药浓度 8~10 ng/ml)比较,可显著降低术后 AKI 的发生率<sup>[19]</sup>。

### 3. 肝移植后 AKI 防治

存在术后 AKI 高风险的肝移植受者应尽可能停用肾毒性药物,保证肾脏血容量和灌注压,尽量避免使用造影剂、非甾体抗炎药和利尿剂。术前改善患者贫血、纠正凝血功能障碍,术中尽可能减少或避免输注大量红细胞等血制品、注意维持血压和有效循环血容量,避免术中低血压的发生。对肝移植后发生 AKI 的患者,在 AKI 分级基础上,应遵循分级管理原则,由肾脏病专科医师参与诊治。术后优化免疫抑制方案,早期使用依维莫司联合低剂量 CNIs 可降低 AKI 发生率,

改善患者远期肾功能<sup>[19]</sup>。吗替麦考酚酯(MMF)联合减量的 CNIs 或 CNIs 延迟使用并减量方案可在不增加急性排斥反应、减少病死率和移植肝丢失率的情况下,减少肝移植后 AKI 发生<sup>[20]</sup>。对存在术后 AKI 高风险的肝移植受者,起始免疫抑制方案建议采用巴利昔单抗克隆抗体(舒莱)诱导 + MMF(剂量 1.5~2.0 g/d) + 低剂量他克莫司(血药浓度 4~8 ng/ml)三联用药方案,低剂量他克莫司延迟至术后 3~7 d 给药,有助于预防 AKI 发生,对已发生严重肾损伤(AKI 2 级以上)的患者,建议 CNIs 延迟至 SCr 降低 25% 时使用。

## 二、肝移植后慢性肾损伤

慢性肾脏病(CKD)是肝移植后常见的远期合并症之一,其 1 年发生率为 4.0%~27.5%<sup>[21]</sup>,10 年 CKD 的发生率为 30.0%~50.0%<sup>[22]</sup>。CKD 影响肝移植受者的长期生存率,是死亡的独立危险因素<sup>[2]</sup>。肝移植后 1 年合并 CKD 的患者死亡风险是无 CKD 患者的 4.48 倍。随着随访时间延长,肾损伤相关病死率逐年升高,在肝移植受者死亡原因中升高幅度最大<sup>[2]</sup>。肝移植受者生存率与肾功能严重程度密切相关,合并中度肾功能不全的肝移植受者 5 年生存率为 84.0%,合并重度肾功能不全受者生存率降至 67.7%,合并 ESRD 的肝移植受者 5 年生存率仅为 48.5%<sup>[23]</sup>。

### 1. 肝移植后 CKD 诊断

Weber 等<sup>[22]</sup>将肝移植后 CKD 定义为肾小球滤过率(GFR)<60 ml/min,且持续 3 个月以上。根据 Cys-C 和 Cr-Cys-C 公式计算的 eGFR(eGFR<sub>cys</sub> 和 eGFR<sub>creat-cys</sub>)均 <60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,则 CKD 诊断确立<sup>[24]</sup>。24 小时尿蛋白 >500 mg 或尿沉渣异常提示肾脏存在病变<sup>[2]</sup>,超声检查结果显示肾皮质变薄或肾脏萎缩可诊断 CKD。

### 2. 肝移植后 CKD 的危险因素

研究发现肝移植后 CKD 与术前患者存在的疾病有关,如原发肝病及其并发症(HRS 等)、术前合并高血压和糖尿病等。术前患者有肾功能损伤,术后发生 CKD 的风险增高<sup>[24]</sup>,肝移植围手术期及术后大量应用糖皮质激素,可诱发糖尿病,增加 CKD 的发生率<sup>[2]</sup>。Schmitz 等<sup>[25]</sup>分析 1 173 例肝移植患者的临床资料发现,肝移植后出现 CKD 的患者既往合并糖尿病的比例较高,肝移植后 CKD 组糖尿病的发病率也较对照组高(20.4% 比 16.4%)。

CNIs 可刺激血管内皮、血管紧张素 II 和内皮素的大量释放及转化生长因子-β 过度表达、细胞基质降解酶活性减弱,造成肾小动脉收缩、透明变性和慢性栓塞、细胞外基质增多、肾小管萎缩和间质纤维化等病理

改变,肾血流量减少,GFR 下降,引起 AKI<sup>[2,4]</sup>,这种肾毒性可因 CNIs 长期使用不断累加。Kubal 等<sup>[24]</sup>对 62 例患者在肝移植后 4 年行肾脏活检,其中 22 例患者存在明显 CNIs 引起的病理损伤,如合并感染和(或)使用其他肾毒性药物,肾功能损伤更严重。

### 3. 肝移植后 CKD 防治

肝移植后 CKD 除肾脏专科治疗,还需预防肝移植相关的危险因素,积极调整和优化免疫抑制剂。CNIs 长期暴露、肝移植前已合并而术后未缓解的 HRS 及糖尿病是肝移植后 CKD 最常见的危险因素<sup>[26]</sup>;CKD 快速进展的诱因包括 AKI、感染、腹泻、代谢性疾病、吸烟、肥胖、心血管疾病、持续肾毒性药物暴露等。肝移植后积极预防和治疗糖尿病、高血压病和高脂血症,避免术后因高血压或高血糖对肾功能造成进一步损害,因此需改变患者生活方式,优化免疫抑制方案,合理使用药物。与使用低剂量 CNIs 方案比较,将 CNIs 转换为西罗莫司的方案在保护肾功能上并不具优势。新型免疫抑制剂依维莫对远期肾功能保护作用较好,以 MMF 为基础的 CNIs 低剂量方案也是可行的<sup>[27]</sup>。

总之,肝移植后发生 AKI 和 CKD 的患者均应建立包括至少 1 名肾病专家在内的管理计划,定期评估血压、体液状态和营养状况,监测蛋白尿、血红蛋白和 SCr 等,及早诊断与治疗高血压、糖尿病、骨质疏松、营养不良和贫血等并发症<sup>[28]</sup>。美国移植外科医师协会、美国器官共享联合网络及美国肾脏病学会联合建议,对肝移植前已合并严重肾功能不全、ESRD(尤其肾间质纤维化/肾小球硬化 >30%)的肝移植受者,应首选肝肾联合移植<sup>[26]</sup>。肝移植相关 AKI 及术后 CKD 是肝移植常见的并发症,术前精确评估、选择合适的手术方式和免疫抑制方案及多学科合作长期管理有助于减少肝移植相关肾损伤的发生,改善肝移植受者的生命质量,提高长期生存率。

### 参 考 文 献

- [1] Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, et al. Protecting the kidney in liver transplant recipients: Practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(9):2532-2544.
- [2] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(1):3-26.
- [3] Rossi AP, Vella JP. Acute kidney disease after liver and heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(3):506-514.
- [4] Velidedeoglu E, Bloom RD, Crawford MD, et al. Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease[J]. *Transplantation*, 2004, 77(4):553-556.
- [5] 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.
- [6] Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5):688-694.
- [7] Smoter P, Nyckowski P, Grat M, et al. Risk factors of acute renal failure after orthotopic liver transplantation: single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(8):2786-2789.
- [8] Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(4):605-613.
- [9] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(6):2064-2077.
- [10] Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(5):819-825.
- [11] Sang BH, Bang JY, Song JG, et al. Hypoalbuminemia within two postoperative days is an independent risk factor for acute kidney injury following living donor liver transplantation: A propensity score analysis of 998 consecutive patients[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(12):2552-2561.
- [12] Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites[J]. *Gut*, 2015, 64(4):531-537.
- [13] 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.
- [14] Umbro I, Tinti F, Scalera I, et al. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42):9314-9323.
- [15] Leithead JA, Taricotti 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.
- [16] Wiesen P, Massion PB, Joris J. Incidence and risk factors for early renal dysfunction after liver transplantation[J]. *World J Transplant*, 2016, 6(1):220-232.
- [17] Aksu Erdost H, Ozkardesler S, Ocmen E, et al. Acute renal injury evaluation after liver transplantation: with rifle criteria[J]. *Transplantation Proceedings*, 2015, 47(5):1482-1487.
- [18] Van de Watering L. Red cell storage and prognosis[J]. *Vox Sang*, 2011, 100(1):36-45.
- [19] Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: Follow-up results from a randomized, multi-center study[J]. *Transplantation*, 2015, 99(7):1455-1462.
- [20] Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(5):965-976.
- [21] Shao ZY, Yan LN, Wang WT, et al. Prophylaxis of chronic kidney disease after liver transplantation-experience from west China[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9):991-998.
- [22] Weber ML, Lbrahim HN, Lake JR, et al. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(11):1290-1301.
- [23] Patel HK, Patel A, Abouljoud M, et al. Survival after liver transplantation in patients who develop renal insufficiency[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(10):4167-4170.
- [24] Kubal C, Cockwell P, Gunson B, et al. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring[J]. *Transplantation*, 2012, 93(4):406-411.
- [25] Schmitz V, Laudi S, Moeckel F, et al. Chronic renal dysfunction following liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22(3):333-340.
- [26] Pham PT, Lunsford KE, Bunnapradist S, et al. Simultaneous liver kidney transplantation or liver transplantation alone for patients in need of liver transplantation with renal dysfunction[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(2):194-200.
- [27] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会外科学分会器官移植学组, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2015 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(8):601-605.
- [28] Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, et al. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(3):476-483.

(收稿日期:2021-01-06)

(本文编辑:余晓曼)