



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.004>

· 综述与讲座 ·

肾移植相关肾损伤的诊疗进展

张湖海 赵洪雯

【摘要】 肾移植相关肾损伤直接影响移植肾功能及肾移植受者的长期生存率,其病因及发病机制复杂,具有不同于一般人群中急性肾损伤(AKI)的临床特征。本文结合近年国内外相关临床研究进展,以肾移植后 AKI 为主,从诊断、危险因素、预防评估及治疗干预等方面进行综述,以期为临床早期识别、干预肾移植相关肾损伤提供理论依据和实践指导。

【关键词】 肾移植; 急性肾损伤; 早期干预

【中图分类号】 R617, R692 【文献标识码】 A

肾损伤是肾移植后最常见的并发症之一,不仅可直接影响移植肾的预后,且使移植受者术后的近、远期死亡率升高,其病因及发病机制复杂^[1]。肾移植相关肾损伤的发生通常随移植时间的不同而具有不同的临床特征,分为在术后即刻(1周内)、早期(1周~3个月)和晚期(>3个月),术后即刻和早期以可逆的急性肾损伤(AKI)为主,除在一般人群中 AKI 发生的常见危险因素和病因外,移植肾患者较易受到急性排斥反应(AR)、肾毒性药物、原发性肾小球疾病复发等诸多因素的损害^[2]。国外相关研究报道显示,移植物功能延迟恢复(DGF)作为肾移植后早期 AKI 主要表现之一,发生率高达 30%^[3]。在肾移植后存活半年~3 年的人群中,AKI 的发生率约为 11.3%,且随着移植肾估算的肾小球滤过率(eGFR)下降,AKI 发生风险显著升高^[4]。随访 10 年发现,肾移植患者中 AKI 的发生率逐年升高,与移植肾功能丢失和生存率独立相关^[5]。移植肾慢性损伤常表现为不可逆的慢性移植肾功能障碍,病理上可见肾小球硬化、肾间质纤维化/肾小管萎缩,在此基础上发生 AKI,可加速移植肾功能衰竭进展^[1,6]。国内有关肾移植相关肾损伤的研究报道相对较少,多以 DGF 诊治为主。本文对近年来国内外相关的临床研究进行综述,主要侧重于肾移植后 AKI,分析总结其病因、危险因素、发病机制、诊断及治疗方案,旨在为临床医师早期识别、干预肾移植相关肾损伤提供理论依据和实践指导,改善肾移植受者近、远期预后。

基金项目:重庆市卫生适宜技术推广项目(2021jstg027)

作者单位:400038 重庆,陆军军医大学第一附属医院(西南医院)肾脏内科

通讯作者:赵洪雯, E-mail: zhaohw212@126.com

一、肾移植后相关损伤的定义和诊断

1. 定义和诊断标准

目前国际上尚缺乏对肾移植相关肾损伤的统一共识定义,大多数研究采用 2012 版改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准:肾移植后 48 h 内血清肌酐(SCr)升高 $>26.5 \mu\text{mol/L}$ 和(或)已知或假定肾功能损伤发生的 7 天内 SCr 升高至 >1.5 倍基线水平和(或)尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 并持续 6 h(当仅用尿量诊断时需排除尿潴留),即可诊断移植肾 AKI;当 SCr 和尿量分级不一致时应采纳较高的分级,而移植肾功能基线水平通常认定为肾移植后 SCr 最低值^[7-8]。在肾移植后 1 周内,由于 SCr 和尿量出现下降或波动,该时期内 AKI 诊断应依据 DGF 进行定义,即术后第 1 周内连续 3 天每日 SCr 下降幅度少于前 1 日的 10%,或术后 1 周 SCr 未降至 $400 \mu\text{mol/L}$,故 DGF 也常被认为是移植肾 AKI 的一种特有表现^[9]。而对于移植肾相关慢性损伤,通常和慢性移植肾功能障碍等名词互用,其定义为肾移植受者蛋白尿 $>1 \text{ g/d}$ 或 SCr 较基线水平升高 25% 超过 3 个月^[10]。

2. 诊断方法

未及时干预的持续性肾功能障碍可能导致移植肾功能不可逆丢失,最终引起慢性肾衰竭。移植肾损伤病因复杂,包括外科手术因素、供肾因素、缺血再灌注损伤、钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)肾毒性等,故除密切监测 SCr 等实验室指标和尿量的动态变化以早期识别肾损伤发生外,还需及时选择合理的辅助检查进行病因诊断,为有效干预提供依据。

(1)临床表现:移植肾 AKI 的典型临床表现以尿量减少为主,可伴有高血压、水肿、胸闷、纳差等由容量

过负荷、电解质及酸碱失衡引起的症状或体征,临床表现不具有特异性,较易被原发疾病或肾脏替代治疗所掩盖。

(2)生物学标志:早期诊断移植肾 AKI,明确其分级,对及时阻断诱因、调整治疗方案、防止移植肾损伤进一步加重、判断预后至关重要。由于临床上常用的 AKI 诊断指标如 SCr 和尿量存在一定滞后性,不能在 AKI 起始期及时准确反映移植肾功能损害情况。近年来国内外学者试图在血液和尿液中寻找在临床 AKI 发生前可准确诊断移植肾 AKI 的早期生物学标志,目前研究较多的主要有肾损伤分子-1(KIM-1)、血管紧张素原(Angiotensinogen)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、白细胞介素-18(IL-18)、胱抑素 C(Cys-C)等,这些标志物的敏感性显著优于传统肾功能生化指标,对了解病情变化具有一定临床价值。然后,这些指标的特异性可能受到炎症、循环容量等因素影响,故目前尚未形成统一的参考标准^[11-14]。

(3)影像学检查:CT 和磁共振对了解移植肾和肾周情况、排除肾后性病因有一定帮助。移植肾(含移植肾血管)超声检查可显示移植肾血管、血流、肾实质及肾盂等部位情况,并能测量皮质血流阻力指数,在鉴别病因上具有重要的临床价值。如在 DGF 发生时,行移植肾超声检查结果可提示移植肾动静脉血流通畅、皮质血流阻力指数升高,由于其便捷性,故而移植肾超声检查通常为诊断 DGF 的首选^[15]。

(4)移植肾活检:移植后出现 DGF、排斥反应、免疫抑制剂毒性或不良反应等,是肾移植后查房、随访过程中需重点关注的问题。不论何种情况出现,尽早明确移植肾的损伤程度是及时采取有效干预措施的基础。移植肾穿刺活检是诊断肾移植损伤的金标准,也是鉴别诊断的重要手段。肾活检可揭示移植肾 AKI 时出现肾小管上皮细胞不同程度浊肿、空泡变性或刷状缘脱落等急性肾小管坏死(ATN)的病理学特征,并能通过分子病理学鉴别肾小球、肾间质病变病因,如原发性肾小球疾病复发或新发、急性间质性肾炎、血栓性微血管病等,也可用于判断是否合并慢性病理改变。临床怀疑合并急性或慢性排斥反应且无法明确病因时,建议及时行移植肾穿刺活检^[16]。

二、肾移植相关肾损伤发生的危险因素和病因

冷缺血时间、心脏死亡后器官捐献(DCD)供肾、供者年龄、BMI、基础肾功能及受者有糖尿病病史、高群体反应性抗体滴度、术前输血、二次移植等都是肾移植后 DGF 发生的重要危险因素。除外科手术并发症

外,DGF 病因可根据发生部位分为肾前性(循环血量不足、心输出量减少、外周血管扩张等)、肾性(急性肾小管坏死、AR、血管性微血管病、移植肾原发性肾小球疾病复发、间质性肾炎、肾动脉或静脉血栓形成、肾动脉狭窄等)、肾后性[输尿管受压(血肿或引流管压迫)、输尿管梗阻(血块堵塞、输尿管扭曲、输尿管膀胱吻合口狭窄)和神经源性膀胱等]^[17]。

肾移植后随访管理过程中需注意可能诱发 AKI 的病因,主要包括免疫、药物、原有肾小球疾病复发、感染、血栓、梗阻 6 类(表 1)^[8],在很大程度上与 DGF 病因存在重叠;此外,移植肾交感神经的缺失使得其在与调节水盐平衡的近端肾小管的功能维系上存在一定缺陷,同时移植肾代偿性高滤过以适应血流动力学、维持肾功能,使得其在组织形态学上出现结构性变化。这些改变导致移植肾功能储备不足,更易于在上述病因的打击下发生 AKI^[18]。移植肾慢性损伤多与移植后肾小球病、AKI 反复发生、亚临床排斥反应、CNIs 肾毒性、高血压等病因有关^[19]。

表 1 肾移植受者 AKI 常见病因

病因分类	病因
免疫性因素	急性排斥反应
	混合性排斥反应
	移植后淋巴增殖性疾病
	C3 肾小球肾炎
	IgA 肾病
原有肾脏疾病 复发因素	原发性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)
	非典型溶血性尿毒症综合征
	原发性高草酸尿症
	膜性肾病
	继发性肾脏病(狼疮性肾炎、糖尿病肾病等)
	抗肾小球基底膜病
	寡免疫肾小球肾炎
药物性因素	CNIs
	丙种球蛋白静脉使用/输注
	肾毒性抗生素
感染性因素	病毒感染(BKV、CMV、EBV)
	尿路感染、肾盂肾炎
梗阻性因素	神经源性膀胱
	输尿管狭窄
	尿路结石
	尿性囊肿
血栓性因素	肾动脉血栓
	肾静脉血栓
	移植肾内血栓形成

注:BKV:BK 病毒;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB 病毒

三、预防评估

针对肾移植相关肾损伤发生的危险因素和可能病因,在肾移植围手术期及长期随访管理过程中的多个

环节进行评估并采取预防措施,可降低移植肾损伤发生的风险。

1. 肾移植围手术期管理

(1) 供者及供肾维护:目前肾移植以 DCD 为主,供者在脑死亡期间可出现血流动力学失稳、神经体液调节失常等一系列的病理生理改变,常引起肾脏等重要器官灌注不足,肾脏结构和功能受到不同程度的影响,因此,维护供体器官功能需求是保障移植效果的重要基础。目前惯行的供体维护目标应达到收缩压 (SBP) 100 mmHg、血氧分压 100 mmHg、血红蛋白 100 g/L 和最低尿量 100 ml/h;在供肾保存方面,已有研究证据显示热缺血时间 > 20 min、冷缺血时间 > 24 h、术后移植肾功能恢复情况及远期预后均会受到不同程度影响,故要求供肾获取时快速完成并尽快移植;与单纯冷保存相比,低温机械灌注可明显降低 DGF 发生率^[20]。

(2) 受者管理:术前可适当进行血液净化治疗以减轻炎症因子、毒素对受者机体的影响,但不能过度超滤水分而造成低血容量,进而引起移植肾开放血流时的灌注不足;术后应注意监测中心静脉压和尿量,维持循环血容量的稳定、出入量的平衡,保持移植肾良好灌注,避免循环容量过多或不足引起的肾脏水肿或缺血;围手术期间应合理维持血压,不必过于严格控制血压以免影响移植肾灌注。术前应严格评估供肾和受体情况,合理选择免疫抑制剂联用方案,对 AR 发生风险较高的受者进行抗胸腺细胞免疫球蛋白 (ATG) 诱导治疗,可有效降低 DGF 发生风险^[21];术后应用钙通道阻滞剂、前列腺素类似物等药物舒张移植肾血管平滑肌,改善微循环^[22],但目前对于前列腺素类似物缺乏公认的循证医学证据;应严密监测受者凝血功能,有研究报道小剂量阿司匹林抗凝可减少移植肾静脉血栓形成^[23]。

2. 肾移植后长期管理

移植后患者需密切随访,调整维持性免疫抑制治疗方案以减低 CNIs 肾毒性或 AR 的发生,监测移植肾功能,预防呼吸道、泌尿道感染及机会性感染,控制心血管疾病、高血压、糖尿病、血脂异常以降低对移植肾基础功能造成的负担^[24]。

四、治疗干预

1. 祛除肾移植后 AKI 可逆性诱因

DGF 最常表现为术后少尿或 SCr 未明显下降,及时评估和诊断 DGF 的病因是关键。在术后即刻出现血栓形成、尿瘘等外科情况属于移植急症,若不及时处理会直接导致移植肾丢失或肾切除。确定移植肾的血流量是否充足至关重要,临床进行的操作建议包括以

下 5 项:(1) 采集病史、回顾手术记录、进行体格检查及测定中心静脉压等指标评估容量负荷、失血或术中低血压情况;(2) 冲洗或更换导尿管,排除其未被血块堵塞;(3) 利尿试验:予 500 ml 等渗盐水补液,静脉使用呋塞米利尿,若受者术后存在血容量过多,则仅静脉给予呋塞米;(4) 检测供者特异性抗体 (DSA) 水平;(5) 实施移植肾超声和放射性核素肾扫描,以排除梗阻、血管血栓形成和尿漏,其中放射性核素肾扫描是检测尿漏的首选方式。

对于经影像学检查观察到可解释移植肾 AKI 的病因,如移植肾血管内血栓形成、尿漏或尿路梗阻,应积极采取相应外科干预,并监测 SCr 水平和尿量,若无明显改善,应实施移植肾活检。若影像学检查结果均无异常,但检测出新发 DSA 阳性或 DSA 滴度增加,立即进行移植肾活检以确定是否为抗体介导的 AR;若无新发 DSA 阳性或 DSA 滴度增加的证据,则移植肾功能障碍最可能的原因是移植肾缺血再灌注损伤所致 ATN,可选择每日监测 SCr 和尿量,若 1 周后 SCr 水平和尿量仍无改善,需考虑早期复发性肾小球疾病、草酸盐沉积和血栓性微血管病等情况,积极行移植肾活检指导诊治。

如在肾移植后超过 1 周乃至随访过程中出现 SCr 较基线水平新近升高 $\geq 25\%$, 首先需排除肾前性因素 (如血容量不足) 和肾后性因素 [如行移植肾超声检查以评估有无肾周积液、尿漏 (尿囊肿)、肾周血肿、尿路梗阻或移植肾动脉狭窄] 所致移植肾 AKI, 采取相应的治疗如引流积液、针对移植肾动脉狭窄的血管成形术^[25];其次是检查是否存在发热和 (或) 腹痛或不适、移植肾区压痛、手术伤口红肿等,采集用药依从性、近期增加的药物 (肾素-血管紧张素系统抑制剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、抗真菌药物) 和近期药物用法用量改变,进行对症处理;在高度怀疑 AR 或 CNIs 影响导致移植肾损伤的情况下,应根据流程进行 (图 1), 即如果 CNIs 谷浓度高于治疗范围,需降低 CNIs 剂量并在 2 ~ 3 日后复查 SCr 和 CNIs 血药浓度,如果血药浓度已降至治疗范围内且 SCr 出现下降趋势,则可直接考虑移植肾功能障碍是 CNIs 肾毒性所致;如果血药浓度低于或在治疗范围内但 SCr 持续居高,存在无法用其他原因解释的蛋白尿和 (或) 血尿,则应积极进行移植肾活检以明确病理损伤特征,并根据移植肾病理结果指导免疫抑制方案的调整^[8,26-27]。若受者存在移植前群体反应性抗体 (PRA) > 30%、与供肾 ABO 血型不相容、有 DSA 或原发肾脏疾病复发风险较高等情况,会造成抗体介导的排斥反应风险明显增加,可直接进行移植肾活检^[28]。

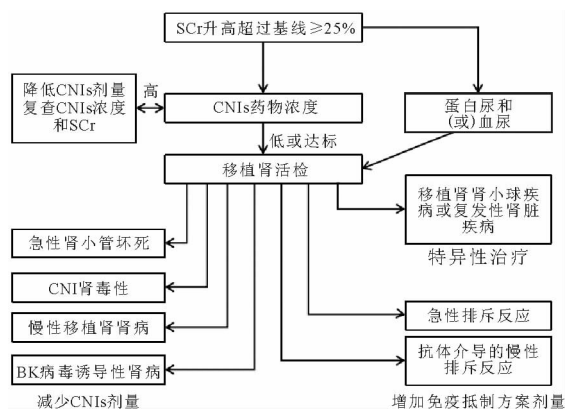


图1 肾移植时间>1周出现移植肾相关损伤诊治流程图

2. 合理进行肾脏替代治疗

对不同时期发生的移植肾 AKI 包括 DGF, 目前均无确切循证医学证据明确肾移植受者发生 AKI 时启动肾脏替代治疗的时机与获益, 通常是以临床需求为导向, 即伴少尿或无尿的肾移植后 AKI 患者及时进行肾脏替代治疗, 以维持水、电解质和酸碱平衡, 清除体内炎性介质, 减轻移植肾负担, 促进损伤肾小管的再生修复与功能恢复。

五、小结

综上所述, 肾移植相关肾损伤可出现在肾移植后的不同时间段, 病因涉及免疫、药物、手术并发症、感染及代谢等多种情况, 亦可由多因素共同作用所致, 其 AKI 发生率显著高于非肾移植人群, 会严重影响移植肾的功能, 导致移植肾走向慢性衰竭。提高其发生危险因素的认识, 在围手术期和术后管理随访中积极预防干预, 可降低移植肾 AKI 的发生率; 早期识别和诊断移植肾 AKI, 临床尽早纠正可逆性病因, 能有效改善移植肾 AKI 的预后。目前采用传统指标 SCr、尿量进行诊断存在滞后, 需积极探索新型特异性高的生物学指标用于预警肾移植相关肾损伤的发生, 做到识别、诊断前移, 可进一步减少移植肾损伤并发症、提高肾移植受者的生存率, 提升肾移植精确化管理的水平。

参 考 文 献

- [1] Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients[J]. Med Clin North Am, 2016, 100(3): 487-503.
- [2] Mannon R. Acute Kidney Injury in Kidney Transplants; New Insights[J]. Nephron Physiol, 2019, 143(3): 1-4.
- [3] Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best[J]. Transplantation, 2013, 96(10): 885-889.
- [4] Mehrotra A, Rose C, Pannu N, et al. Incidence and Consequences of Acute Kidney Injury in Kidney Transplant Recipients[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(4): 558-565.

- [5] Garg N, Kumar N, Singh T, et al. Hospitalization Trends for Acute Kidney Injury in Kidney Transplant Recipients in the United States, 2004-2014[J]. Transplantation, 2019, 103(11): 2405-2412.
- [6] Yang C, Qi R, Yang B. Pathogenesis of Chronic Allograft Dysfunction Progress to Renal Fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 101-116.
- [7] KDIGO. Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(1): 1-138.
- [8] Abu Jawdeh BG, Govil A. Acute Kidney Injury in Transplant Setting: Differential Diagnosis and Impact on Health and Health Care[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(4): 228-232.
- [9] Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant[J]. Am J Transplant, 2011, 11(11): 2279-2296.
- [10] Fadili W, Habib Allah M, Laouad I. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention[J]. Arab J Nephrol Transplant, 2013, 6(1): 45-50.
- [11] Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(6): 856-863.
- [12] Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review[J]. Kidney Int, 2008, 73(9): 1008-1016.
- [13] Szeto CC, Kwan CH, Lai KB, et al. Urinary Expression of Kidney Injury Markers in Renal Transplant Recipients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12): 2329-2337.
- [14] Herath S, Erlich J, Au AYM, et al. Advances in Detection of Kidney Transplant Injury[J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(3): 333-351.
- [15] Leong KG, Coombs P, Kanellis J. Renal transplant ultrasound: The nephrologist's perspective[J]. Australas J Ultrasound Med, 2015, 18(4): 134-142.
- [16] Williams WW, Taheri D, Tolkoff-Rubin N, et al. Clinical role of the renal transplant biopsy[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 10, 8(2): 110-121.
- [17] Sharif A, Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(1): 150-158.
- [18] Ardalan MR, Tarzamni MK. Renal allograft hemodynamic and diameter changes after living donor transplantation[J]. Transplant Proc, 2006, 38(2): 388-389.
- [19] Pascual J, Perez MJ, Mir M, et al. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management[J]. Transplant Rev (Orlando), 2012, 26(4): 280-290.
- [20] Sharif A, Borrows R. Delayed Graft Function After Kidney Transplantation: The Clinical Perspective[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(1): 150-158.
- [21] 石炳毅, 陈莉萍, 李宁, 等. 肾移植术后移植肾功能延迟恢复诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(5): 521-525.
- [22] Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 18(2): CD003421.
- [23] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mittem DG, et al. The effect of aspirin on kidney allograft outcomes: a short review to current studies[J]. J Nephrol, 2017, 6(3): 110-117.
- [24] Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(6): 866-879.
- [25] Haberal M, Boyvat F, Akdur A, et al. Surgical Complications After Kidney Transplantation[J]. Exp Clin Transplant, 2016, 14(6): 587-595.
- [26] Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 21, 7(7): CD006750.
- [27] Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss[J]. Lancet, 2011, 378(9800): 1428-1437.
- [28] Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. Transplant Rev (Orlando), 2017, 31(1): 47-54.

(收稿日期: 2021-01-19)

(本文编辑: 余晓曼)