



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.001

· 综述与讲座 ·

# 心脏移植与肺移植后肾损伤

程虹 卞维静

**【摘要】** 肾损伤是胸部器官移植(心脏移植与肺移植)围手术期及远期的常见并发症,增加相关并发症和死亡风险。如何预防和干预肾损伤的发生和发展,一直是相关领域的研究热点及难点,本文对心肺移植相关肾损伤的流行病学、发病因素、机制以及管理策略进行阐述。

**【关键词】** 肾损伤; 心脏移植; 肺移植

**【中图分类号】** R692.5

**【文献标识码】** A

肾损伤是胸部器官移植(心脏移植与肺移植)后的常见并发症,无论是在移植后的近期还是远期,均会引起其它并发症和死亡率的增加。既往研究发现,移植前心肺功能可以预测移植后急性肾损伤(AKI)的发生,因此,保障肺通气和优化右心功能是减少心脏或肺移植后 AKI 的关键。除此之外,移植术中及术后早期存在手术创伤及多种其他 AKI 危险因素,移植后钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)的长期使用也使患者面临慢性肾损伤的风险,这些都是临床医生需要关注和重视的问题。

## 一、心脏移植后 AKI

### 1. 流行病学

心脏移植后 AKI 较常见,由于诊断标准不同,AKI 的发生率为 34.7%~76.0%<sup>[1]</sup>。García-Gigorro 等<sup>[2]</sup> 研究报道,310 例接受心脏移植的患者在术后第 1 周有 125 例(40.3%)发生 AKI,其中 73 例(23.5%)为全球肾脏病预后组织(KDIGO)-AKI 1 期,18 例(5.8%)为 KDIGO-AKI 2 期,34 例(11.0%)为 KDIGO-AKI 3 期;有 32 例(10.3%)患者接受肾脏替代治疗(RRT);患者的总住院死亡率为 8.7%(27/310)。按严重程度分层发现,未发生 AKI、KDIGO-AKI 1 期和 KDIGO-AKI 2~3 期患者死亡率分别为 3.8%(7/185)、4.1%(3/73)及 32.7%(17/52);而在术后的第 1 周,需要 RRT 的 AKI 患者住院死亡率为 46.9%(15/32),不需要 RRT 的 AKI 患者住院死亡率为 5.4%(5/93)。在 91.3%(283/310)的出院患者中,平均随访时间为 6.7 年,最

长 17 年,其中有 78 例死亡,AKI 2~3 期患者的 1 年、5 年和 10 年的死亡率分别为 14.8%、30.2% 和 36.5%,与无 AKI 患者相比呈现非显著的长期生存率下降趋势。而需要 RRT 的 AKI 患者 1 年和 10 年死亡率分别为 23.5% 和 42.6%,不需要 RRT 的 AKI 患者 1 年和 10 年的死亡率分别为 7.4% 和 31.3%,二者相比也无显著差异。

### 2. 危险因素

相关文献报道,在准备心脏移植的患者中,5% 的肾小球滤过率(GFR) < 30 ml/min,2%~3% 为维持性透析治疗,20%~25% 既往有糖尿病病史,40%~50% 有高血压病史,这些都是术后发生 AKI 的危险因素<sup>[3]</sup>。移植前蛋白尿、既往 AKI 事件、暴露于肾毒性药物和静脉注射碘对比剂等因素也与心脏移植后 AKI 的发生密切相关。移植手术相关并发症的发生,包括心肺旁路的建立、缺血再灌注损伤、术后大出血、右心衰竭及早期启动 CNIs 的抗排异治疗等,都是心脏移植后早期发生 AKI 的主要危险因素<sup>[1]</sup>。见表 1。

表 1 心脏移植后相关肾损伤的危险因素<sup>[1]</sup>

术前	术中及术后
高龄	CBP 时间过长
肥胖	主动脉夹闭时间过长
高血压	出血
糖尿病	应用体外膜肺氧合(ECMO)
心输出量降低	机械通气
右心功能障碍	CNIs
应用主动脉球囊起搏	应用肾毒性药物
应用左心室辅助装置	容量超负荷
蛋白尿	脓毒症
肾功能不全	

性右心室衰竭 (ARVF) 及严重出血是心脏移植后 AKI 的独立危险因素。Güven 等<sup>[4]</sup> 研究结果发现, 右房压升高, 即肺动脉搏动指数 [右心房压力与肺毛细血管楔压之比 (PAPi)] 降低是心脏移植后发生 AKI 的强预测因子。以上研究结果提示, 反映心脏移植围术期患者的血流动力学状况的指标尤其是右心压力, 对移植后 AKI 的影响较大。Jiang 等<sup>[5]</sup> 研究发现, 体外循环心肺旁路 (CBP) 时间 > 265 min 或尿量 < 1 700 ml 更容易发生 AKI。

### 3. 发病机制

心脏移植患者术前发生心肾综合征 (急性和慢性) 的主要机制为左心室心输出量减少、右心室功能受损、中心静脉压升高和静脉淤血等血流动力学异常的综合作用导致术后 AKI。术后血容量的绝对或相对不足、CNI 对肾脏血流动力学的影响、感染及失血等因素可导致急性肾小管坏死 (ATN) 及急性间质性肾炎 (AIN) 或血栓性微血管病 (TMA), 后者是 CNI 相关 AKI 的常见病理改变<sup>[1]</sup>。

### 4. 识别和诊断

(1) 识别 AKI 的高危人群: 可以根据患者移植术前和术中的相关危险因素来识别术后发生 AKI 的风险。在上述危险因素中, 评估术前肾功能尤为重要, 必要时可行肾活检, 从而决定是否实施心肾联合移植<sup>[6]</sup>。

(2) 诊断 AKI: 目前心脏移植后 AKI 的诊断除了 2004 年 RIFLE<sup>[7]</sup> 和 2007 年 AKIN<sup>[8]</sup> 诊断标准, 大量研究是以 2012 年 KDIGO 的 AKI 临床实践指南中的诊断标准<sup>[9]</sup> 为依据, 但上述诊断标准皆以血清肌酐 (SCr) 的相对或绝对变化为基础, 不能早期敏感地监测 AKI 的发生。

既往文献报道的几种生物标志物可预测 AKI 的发生, 对 AKI 进行危险分层, 但其特异性和适用性并未达到普遍被接受的水平。尿金属蛋白酶抑制因子 2 (TIMP-2) 与尿胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7) 的乘积可以提高心脏手术患者 AKI 的预测能力, 如  $[TIMP-2] \times [IGFBP-7] > 0.3$  提示 AKI 高风险<sup>[10]</sup>。

目前环孢素和他克莫司应用后出现 TMA 所致 AKI 屡有报道。而 TMA 的一些非特异性临床表现, 如贫血、血小板减少往往一过性出现, 临床上易被忽视。如患者出现血乳酸脱氢酶升高及外周血破碎红细胞, 也提示 TMA 的可能。同时应检查 ADAMTS-13 酶的活性, 通常血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 患者 ADAMTS-13 酶的活性 < 10%, 而在药物相关 TMA 的患者中其活性 > 10%。

### 5. 预防和治疗

(1) 改善血液动力学: 若术前肾功能异常为可逆性的血液动力学异常所致, 应给予相应措施, 如改善心功能的药物治疗或机械循环支持, 以缓解心功能及肾脏血供, 可减少术后 AKI 的发生<sup>[11]</sup>。

(2) 减少肾毒性药物的应用: ① 抗生素: 移植后患者常因感染接受具有潜在肾毒性的抗菌药物治疗, 如万古霉素、氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B 等; 抗病毒药物 (阿昔洛韦、膦甲酸和西多福韦) 所致 AKI 的风险也不容忽视。多项研究表明, 万古霉素和哌拉西林-他唑巴坦联合用药存在 AKI 高风险;  $\beta$ -内酰胺类抗生素可引起 AIN, 一经发现应立即停用药物, 必要时给予短程糖皮质激素治疗<sup>[12-13]</sup>。② 碘对比剂: 在应用碘对比剂前后充分水化预防 AKI 很重要, 但碳酸氢钠或乙酰半胱氨酸用于预防对比剂肾病并未获益<sup>[14]</sup>。③ CNI: 他克莫司和环孢素在内的 CNI 可很好抑制排斥反应, 但也具有肾毒性的风险, 包括早期肾脏血流动力学改变所致 AKI 及长期服用致肾间质纤维化的风险。服药期间需要密切监测 SCr 变化及血药浓度。对于 CNI 所致的 TMA, 血浆置换的治疗存在争议<sup>[15]</sup>。

(3) 容量管理: 对于移植患者的液体复苏不推荐应用羟乙基淀粉或胶体液。晶体液中, 乳酸林格液和血浆电解质溶液有较低的 AKI 风险。ICU 患者应避免容量超负荷, 密切监测尿量<sup>[16]</sup>。

(4) RRT: ① 模式的选择: 连续肾脏替代治疗 (CRRT) 和间歇性血液透析 (IHD) 对 ICU 患者预后的影响没有表现出明显的差异, 可根据患者血流动力学状况进行选择。由于 CRRT 更容易进行容量及电解质的管理, 对于术后严重的 AKI 患者, 临床上更倾向于选择 CRRT, 而不是 IHD。且对于使用 ECMO 的患者, 由于其血流动力学不稳定, 更适合选择 CRRT。CRRT 可通过使用在线血液过滤器或将标准的 CRRT 机器与 ECMO 的体外循环相连接。对于维持性腹膜透析 (PD) 患者, 可选择自动化腹膜透析 (APD)<sup>[17]</sup>。② 营养管理: 由于 CRRT 时的高分解代谢状态和氨基酸的流失, 接受 RRT 的患者每天应该摄入 25 ~ 35 kcal/kg 体重的热量, 并补充至少 1.5 ~ 1.8 g/kg 的蛋白质或氨基酸。此外, 还需要补充 RRT 过程中丢失的水溶性维生素和微量元素<sup>[18]</sup>。③ 药物剂量调整: 在 ICU 很难准确估算 AKI 患者的 GFR, 一是因为重症患者肌肉含量较少, 容易高估 GFR; 二是基于 SCr 的 GFR 推算公式应主要是针对慢性肾脏病患者, SCr 处于相对稳定状态, 可能不适用于 AKI 患者。因此, 基于 GFR 的给药建议主要来自于稳定的 CKD 患者的数据研究, 可能并不完全适用于 AKI 患者。接受 CRRT 患者的给药剂量可参考基于 CRRT 的肌酐清除率 (一般为 25 ~ 40 ml/min)

和残余肾功能相结合;血液透析时使用高通量透析器的药物清除率比低通量透析器高 25% ~ 50%。但在临床用药管理中,尽可能根据实时监测的血药浓度进行药物剂量调整。<sup>[19]</sup>。

## 二、肺移植后 AKI

### 1. 流行病学

肺移植后 AKI 也较常见,发生率约为 39% ~ 69%,其中 5% ~ 13% 的患者需要 RRT<sup>[20]</sup>。术后 AKI 的发生与患者住院时间延长、短期和术后 1 年死亡率升高及 CKD 发生风险增加相关<sup>[21]</sup>。

### 2. 危险因素和发病机制

肺移植后 AKI 的危险因素包括在移植前和移植时肺分配评分(LAS)升高、基线 SCr 水平升高、平均肺动脉压 > 35 mmHg、实施双肺移植、二次肺移植、术前使用 ECMO 或机械通气及 CBP 延长(表 2)<sup>[20,22]</sup>。与心脏移植比较,肺移植患者在移植前的肾脏损害并不常见,合并严重肾功能不全(需要透析)的患者比例不足 1%<sup>[23]</sup>。目前对于肺肾之间相互作用的病理生理机制尚不充分。研究表明,需要肺移植的患者术前因低氧和高碳酸血症可能会影响肾脏血流及水电解质代谢。与心脏移植一样,术后血容量的绝对或相对不足、CNI 对肾脏血流动力学的影响、感染及失血等因素将导致 ATN 及 AIN 或 TMA,后者是 CNI 相关 AKI 的常见病理改变<sup>[1]</sup>。除此之外,肺移植后原发性移植物功能障碍(PGD)的发生率可高达 30%,这也与 AKI 的发生相关<sup>[24]</sup>,且这些患者的治疗通常涉及液体限制、增加机械通气和利尿剂剂量,在此基础上更易遭受 CNI、碘对比剂和肾毒性药物的打击而出现 AKI。

表 2 肺移植相关肾损伤的危险因素<sup>[1]</sup>

术前	术中及术后
应用体外膜肺氧合(ECMO)	
机械通气	
非 COPD 的肺病变	CBP 时间过长
平均肺动脉压 > 35 mmHg	出血
右心功能障碍	CNI
肾功能不全	应用肾毒性药物
蛋白尿	容量超负荷
二次肺移植	脓毒症

### 3. 诊断和防治

肺移植后 AKI 的诊断与上述心脏移植相关 AKI 的诊断方法相同。主要的原则是预防消化道出血、避免肾毒性药物、容量平衡管理和肾替代治疗,具体操作参照上述心脏移植后 AKI 的防治策略。

## 三、心脏移植和肺移植后慢性肾损伤

心脏或肺移植除了引起 AKI 外,在随后的几年中,慢性肾脏病(CKD)的风险也会增加,50% 以上的患者术后 1 年会进展为 CKD 或终末期肾病(ESRD)。心脏移植后 5 年和 10 年需要进行长期透析或肾移植的患者比例分别为 5% 和 10% ~ 12%;肺移植后 1 年、5 年和 10 年需长期透析患者的比例分别为 3.8%、7.2% 和 7.9%<sup>[23,25]</sup>,但这部分患者在实施肾移植后总体生存率和移植物生存率均低于单独实施肾移植,甚至二次肾移植的患者。

大量研究结果显示,高龄、女性、术前合并糖尿病、高血压、肾功能减低、术后肾衰竭、机械循环呼吸支持、巨细胞病毒(CMV)感染、贫血及 CNI 使用等是心脏移植或肺移植后患者发展为 CKD 的危险因素<sup>[26]</sup>。其中 CNI 在慢性肾功能损伤的发展中起核心作用。目前的治疗策略主要是使用最低剂量的 CNI 或更换为 CNI 的替代药物。随着雷帕霉素靶蛋白(mTOR,即丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶)抑制剂(西罗莫司和依维莫司)的出现,许多研究者试图将其代替 CNI 应用于心脏移植患者<sup>[27]</sup>,但这些研究大多为小样本、非对照研究,还需要充分的证据支持<sup>[28]</sup>。

综上所述,心肺移植后肾损伤较为常见,且会增加患者的死亡率,围手术期存在多种 AKI 的危险因素导致 AKI。此外,术后 CNI 的使用还会对肾脏造成长期的慢性损伤。对避免移植后发生 AKI 及延缓 CKD 进展需要多学科包括移植科、肾内科、重症监护病房、传染病科、营养学科和药学科等医护之间的良好协作,密切随访,以便进行适当的 ESRD 前护理,并及时进行肾移植。

## 参 考 文 献

- [1] Puttarajappa CM, Bernardo JF, Kellum JA. Renal Complications Following Lung Transplantation and Heart Transplantation [J]. Crit Care Clin, 2019, 35(1): 61-73.
- [2] García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Corres Peiretti MA, et al. Incidence, Risk Factors and Outcomes of Early Acute Kidney Injury After Heart Transplantation: An 18-year Experience [J]. Transplantation, 2018, 102(11): 1901-1908.
- [3] Singh TP, Almond CS, Taylor DO, et al. Decline in heart transplant wait list mortality in the United States following broader regional sharing of donor hearts [J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(2): 249-258.
- [4] Guven G, Brankovic M, Constantinescu AA, et al. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(5): 588-597.
- [5] Jiang YY, Kong XR, Xue FL, et al. Incidence, risk factors and clinical outcomes of acute kidney injury after heart transplantation: a retrospective single center study [J]. J Cardiothorac Surg, 2020, 15(1): 302.
- [6] Labban B, Arora N, Restaino S, et al. The role of kidney biopsy in heart transplant candidates with kidney disease [J]. Transplantation, 2010, 89

- (7):887-893.
- [7] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Crit Care, 2004, 8(4):R204-R212.
  - [8] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care, 2007, 11:R31.
  - [9] KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2012, 2(1):1-138.
  - [10] Levante C, Ferrari F, Manenti C, et al. Routine adoption of TIMP2 and IGFBP7 biomarkers in cardiac surgery for early identification of acute kidney injury[J]. Int J Artif Organs, 2017, 40(12):714-718.
  - [11] Singh M, Shullo M, Kormos RL, et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(5):1348-1354.
  - [12] Luque Y, Louis K, Jouanneau C, et al. Vancomycin-associated cast nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(6):1723-1728.
  - [13] Hammond DA, Smith MN, Li C, et al. Systematic review and meta-analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(5):666-674.
  - [14] Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine[J]. N Engl J Med, 2018, 378(7):603-614.
  - [15] Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(2):481-508.
  - [16] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9):829-839.
  - [17] Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, et al. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(8):1328-1336.
  - [18] Honore PM, De Waele E, Jacobs R, et al. Nutritional and metabolic alterations during continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2013, 35(4):279-284.
  - [19] Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2011, 80(11):1122-1137.
  - [20] Fidalgo P, Ahmed M, Meyer SR, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(9):1702-1709.
  - [21] Atchade E, Barour S, Tran-Dinh A, et al. Acute Kidney Injury After Lung Transplantation: Perioperative Risk Factors and Outcome[J]. Transplant Proc, 2020, 52(3):967-976.
  - [22] Banga A, Mohanka M, Mullins J, et al. Characteristics and outcomes among patients with need for early dialysis after lung transplantation surgery, Clin Transplant, 2017, 31(11):10.
  - [23] Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ[J]. N Engl J Med, 2003, 349(10):931-940.
  - [24] Shashaty MGS, Forker CM, Miano TA, et al. The association of post-lung transplant acute kidney injury with mortality is independent of primary graft dysfunction: A cohort study[J]. Clin Transplant, 2019, 33(10):e13678.
  - [25] Wang TJ, Lin CH, Wei HJ, et al. Long-Term Outcomes and Risk Factors of Renal Failure Requiring Dialysis after Heart Transplantation: A Nationwide Cohort Study[J]. J Clin Med, 2020, 9(8):2455.
  - [26] Lachance K, White M, de Denuis S. Risk Factors for Chronic Renal Insufficiency Following Cardiac Transplantation[J]. Ann Transplant, 2015, 20:576-587.
  - [27] Demirjian S, Stephany B, Abu Romeh IS, et al. Conversion to sirolimus with calcineurin inhibitor elimination vs. dose minimization and renal outcome in heart and lung transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2009, 23(3):351-360.
  - [28] Acquaro M, Scelsi L, Pellegrini C, et al. Long-Term Effects of the Replacement of Calcineurin Inhibitors With Everolimus and Mycophenolate in Patients With Calcineurin Inhibitor-Related Nephrotoxicity[J]. Transplant Proc, 2020, 52(3):836-842.

(收稿日期:2021-02-07)

(本文编辑:余晓曼)

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 2021 年 3 期《临床内科杂志》综述与讲座——“移植相关肾损伤”栏目导读

肾损伤是移植后常见的并发症,易引起移植物失功和病死率增加,预防移植后肾损伤,引起移植科和肾脏科医生的高度重视。本期“综述与讲座”栏目特别邀请清华大学附属北京清华长庚医院李月红教授为“移植相关肾损伤”专栏组稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。首都医科大学附属北京安贞医院程虹教授的《心脏移植与肺移植后肾损伤》对心肺移植相关肾损伤的流行病学、发病因素、机制及管理策略进行阐述。急性肾损伤(AKI)为心肺移植后常见的并发症,可增加患者围手术期的死亡风险,若 AKI 未能及时纠正,会演变成慢性肾衰竭,甚至进展为终末期肾病(ESRD)。中日友好医院李文歌教授撰写的《肺移植后急性肾损伤及肾脏替代治疗》从肺移植后 AKI 的诊断、相关危险因素、早期标志物及血液净化治疗等方面进行阐述。肾移植后肾损伤影响移植肾功能及受者的长期生存率,陆军军医大学第一附属医院(西南医院)赵洪雯教授在《肾移植相关肾损伤的诊治进展》中,从诊断、危险因素、预防评估及治疗干预等方面进行综述,以期临床早期识别、干预肾移植后相关肾损伤提供理论依据和实践指导。肝移植为终末期肝病(ESLD)重要的治疗手段,肝移植后肾损伤会增加感染、营养不良、贫血、高血压等并发症风险,影响患者长期生存率。造血干细胞移植(HSCT)后 AKI 是常见的早期并发症,大多数 AKI 患者不需要透析治疗,需要透析治疗的 AKI 患者死亡率接近 80%。清华大学附属北京清华长庚医院李月红教授撰写的《肝移植相关肾损伤》与《造血干细胞移植后肾脏疾病》分别对肝移植后 AKI 及慢性肾脏病(CKD)的危险因素和防治及 HSCT 后肾脏病的流行病学、发病机制、危险因素、临床类型、治疗和预后进行阐述,以期早期预防,改善预后。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部