

• 论著 •

重型肝炎和肝癌肝硬化患者肝移植围手术期肾功能的变化

李晓芸 黑子清 黎尚荣 沈宁

【摘要】 目的 观察重型肝炎及肝癌肝硬化患者原位肝移植围手术期肾功能变化,评价肝移植术对该类患者肾功能的影响。方法 选择 30 例术前血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)正常的终末期肝病、行背驮式原位肝移植术患者,手术过程中均未采用体外静-静脉转流。按原发病不同分为重型肝炎组(15 例)和肝癌肝硬化组(肝癌组 15 例),分别于术前(麻醉后)、无肝前 20 min、无肝 30 min、新肝 60 min、术毕不同时间点取桡动脉血,测定 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)值,并记录血流动力学变化;分别于术前、新肝 60 min、术毕留取新鲜尿液,测定尿 β_2 -MG 及尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)值。记录两组患者术前、术后 24 h、术后 1 周的 SCr、BUN 值以及术后肝移植相关性肾功能衰竭(肾衰)的发生情况。结果 ①术前重型肝炎组有 7 例血 β_2 -MG、12 例尿 β_2 -MG、14 例尿 NAG 值均高于正常参考值;而肝癌组仅有 3 例血 β_2 -MG、3 例尿 β_2 -MG、7 例尿 NAG 值高于正常参考值;两组各时间点血 β_2 -MG 异常率比较差异均无显著性(P 均 >0.05);重型肝炎组术前尿 β_2 -MG 及 NAG 异常率明显高于肝癌组($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。②术中两组血 β_2 -MG 值与术前比较变化不大,变化趋势两时间点间比较差异均无显著性;两组新肝期 60 min 及术毕尿 β_2 -MG 及 NAG 均较术前呈增高趋势,但差异无显著性(P 均 >0.05),而重型肝炎组各时间点尿 NAG 值明显高于肝癌组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。③重型肝炎组肝移植相关性肾衰发生率为 46.7%,而肝癌组无一例发生($P<0.01$)。结论 重型肝炎患者较肝癌肝硬化患者肝移植术后早期易发生急性肾衰,围手术期应注意肾功能保护。

【关键词】 肝移植; 肝炎,重型; 肝癌; 肾功能衰竭,急性; 围手术期; 肾功能

Changes in renal function in patients with severe hepatitis and liver cancer with cirrhosis during orthotopic liver transplantation LI Xiao-yun, HEI Zi-qing, LI Shang-rong, SHEN Ning. Department of Anesthesia, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China Corresponding author: HEI Zi-qing (Email: heiziqing@sina.com.cn)

【Abstract】 **Objective** To observe the changes in renal function in patients with severe hepatitis and liver cancer with cirrhosis during orthotopic liver transplantation(OLT). **Methods** Thirty end-stage liver disease patients with normal blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) undergoing OLT were studied. They were divided into two groups: severe hepatitis group (group H, $n=15$) and liver cancer group (group C, $n=15$), and all the patients received modified piggyback liver transplantation without veno-venous bypass. During the operation, blood samples were drawn for the determination of serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG), and the determination was performed at 5 following time points: before operation, 20 minutes before anhepatic phase, 30 minutes in anhepatic, 60 minutes after reperfusion, and the end of operation. Urine samples were collected for determination of urine β_2 -MG and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) at 3 time points: before operation, 60 minutes after reperfusion, and the end of operation. The values of SCr and BUN before operation, 24 hours after operation and 1 week after operation. The incidence of renal function failure after liver transplantation in the two groups were recorded respectively. **Results** ①In 7 patients. 12 patients and 14 patients whose serum β_2 -MG, urine β_2 -MG and urine NAG were higher than normal values, respectively, in group H before operation, and in 3 patients, 3 patients and 7 patients whose serum β_2 -MG, urine β_2 -MG and urine NAG, respectively, were higher than normal values in group C before operation. The incidence of abnormal of urine β_2 -MG and NAG in group H were significantly higher than those in group C ($P<0.01$, $P<0.05$ respectively), while there were no significant differences for the abnormal rate of serum β_2 -MG at every time point between the two groups during operation (all $P>0.05$). ②Compared with baseline, serum β_2 -MG almost had no change in both groups. There were no significant differences in the variation and the mean value of serum β_2 -MG at every time point between the two groups (all $P>0.05$). Compared with the baseline, urine β_2 -MG and urine NAG were increased at 60 minutes after reperfusion and also at the end of operation in both groups, but the differences were not significant ($P>0.05$). Compared with group C, urine NAG increased at every time point during the operation in group H ($P<0.05$ or $P<0.01$). ③Incidence of renal failure related with liver transplantation (RFALT): 46.7% developed RFALT in group H at 24 hours after operation, and there was none in group C ($P<0.01$). **Conclusion** Compared with patients with liver cancer with cirrhosis, the damages to renal function in patients with severe hepatitis before operation are more serious, which are mainly due to renal tubular injury. These patients are susceptible to RFALT, and protection of renal function is necessary.

【Key words】 liver transplantation; severe hepatitis; liver cancer; acute renal failure; perioperative period; renal function

肝移植手术是目前治疗各类终末期肝病有效的手段,急性肾功能衰竭(肾衰)是肝移植术后常见且严重的并发症,影响患者预后及生存。重型肝炎病情严重,进展迅速,病死率较高,术前较易出现肾功能不全甚至肝肾综合征,与肝癌的病理生理变化并不完全相同。本研究以肝移植手术为干扰因素,了解重型肝炎和肝癌肝硬化患者肾功能变化的差异性,为肝移植围手术期肾功能保护提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例分组:选择 30 例术前血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)正常,并行背驮式原位肝移植术的终末期肝病患者,按原发病分为重型肝炎组和肝癌肝硬化组(肝癌组)。重型肝炎组 15 例中男 13 例,女 2 例;年龄 28~59 岁,平均(41.1±11.9)岁;身高 156~180 cm,平均(168.8±6.7)cm;体重 50~80 kg,平均(66.1±8.6)kg;体表面积(BSA)1.57~2.04 m²,平均(1.79±0.14)m²;Child-Pugh 肝功能分级 B 级 6 例, C 级 9 例;美国麻醉医师协会(ASA)标准分级Ⅲ~Ⅳ级。肝癌组 15 例中男 12 例,女 3 例;年龄 34~55 岁,平均(42.8±6.2)岁;身高 155~178 cm,平均(167.8±5.7)cm;体重 35.0~86.5 kg,平均(61.8±12.6)kg;BSA 1.30~2.11 m²,平均(1.73±0.19)m²;Child-Pugh 肝功能分级 A 级 14 例, B 级 1 例;ASA 标准分级Ⅱ~Ⅲ级。全部病例术前诊断均无肝肾综合征、感染性休克、低血容量性休克,无合并各种原发性肾脏疾病、糖尿病、高血压及心脏病;术中均未采用体外静-静脉转流。

1.2 麻醉方法:术前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.1 g 和阿托品 0.5 mg,肝昏迷者仅肌肉注射阿托品 0.5 mg。患者入手术室后行面罩吸氧,先常规监测心电图(ECG)、无创动脉血压及脉搏血氧饱和度(SpO₂)。开放静脉后,用咪唑安定 3~5 mg、异丙酚 1 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg 和芬太尼 0.15~0.20 mg 行麻醉诱导,气管插管后接机械通气;潮气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)维持在 30~45 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa);吸入体积分数为 0.5%~3.0%的异氟醚维持麻醉,维库溴铵 4 mg/h 维持肌

松,术中酌情追加芬太尼 0.05~0.10 mg。行右锁骨下静脉穿刺,置入口径 11.5 Fr 静脉双腔管,右颈内静脉置六腔漂浮导管(Edwards 公司)。在手术各期,根据情况及时合理给予血管活性药,维持循环相对稳定;使用液体加温器和充气式全身加温器以防止体温降低。术中使用多巴胺 2~5 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 保护肾功能,并根据中心静脉压(CVP)等监测结果合理使用利尿剂维持尿量在 1 ml·kg⁻¹·h⁻¹。

1.3 手术方法:采用下腔静脉全阻断改良背驮式肝移植术^[1]。围手术期划分:无肝前期为手术开始至肝血管阻断、肝病切除;无肝期为肝血管阻断至门静脉和下腔静脉复流;新肝期为供肝复流后至手术结束。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 血流动力学指标监测:持续监测 ECG、心率(HR)、SpO₂、P_{ET}CO₂、平均动脉血压(MABP)、CVP 和心排血量(CO)等。

1.4.2 肾功能指标监测:①采用酶法测定术前及术后 24 h 和 1 周的血 BUN 和 SCr 值。②分别于术前(麻醉后)、无肝前 20 min、无肝 30 min、新肝 60 min 及术毕取桡动脉血,用蛋白分析仪测定 β₂-微球蛋白(β₂-MG)含量。③分别于术前、新肝期 60 min 及术毕留取新鲜尿液,用蛋白分析仪测定尿 β₂-MG,用比色法测定尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)含量。

1.4.3 肝移植相关性肾衰发生率诊断^[2]:术前肾功能正常者、术后 SCr≥132 μmol/L 和(或)血 BUN≥18 mmol/L 者即可诊断为肝移植相关性肾衰。分别统计两组患者术后肝移植相关性肾衰的发生率。

1.4.4 其他:分别记录并比较两组术前血常规值、有无使用利尿剂、Child-Pugh 肝功能分级;术中各时期的尿量、出血量、腹水量、血制品输入量、手术时间、无肝期时间及血管活性药物用量、利尿药使用情况;术后 24 h 尿量、术后是否需行血液透析(血透)、住院天数及患者转归等。

1.5 统计学方法:采用 SPSS11.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,其中尿量、出血量等一般计量资料组间比较采用两独立样本 *t* 检验,术中各时间点的血 β₂-MG 值及术前、术后血 BUN、SCr 值采用重复测量方差分析。术中非正态分布的计量资料以中位数〔*M*(范围)〕表示,组间采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney 法),组内采用配对样本非参数检验(Wilcoxon Sign Rank 法)。计数资料比较采用 χ² 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271254);广东省科技计划基金资助项目(2004B35001005)

作者单位:510630 广东广州,中山大学附属第三医院麻醉科

通讯作者:黑子清,博士,副教授(Email:heiziqing@sina.com.cn)

作者简介:李晓芸(1978-),女(汉族),重庆市人,硕士,主治医师(Email:lixiaoyunsums@126.com)。

2 结果

2.1 一般情况:两组术中手术时间、无肝期时间及住院时间比较差异无显著性(P 均 >0.05)。表 1 结果显示,重型肝炎组术中血管活性药物用量多于肝癌组,其中无肝期去甲肾上腺素及肾上腺素用量明显高于肝癌组($P<0.01$ 和 $P<0.05$);重型肝炎组术中腹水量、红细胞(RBC)、冷沉淀输入量明显高于肝癌组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组出血量及总出入量(血浆、白蛋白及晶、胶体液)比较差异均无显著性(P 均 >0.05)。重型肝炎组 14 例术前使用过利尿药,肝癌组术前均未使用过利尿药($P<0.01$);重型肝炎组有 5 例、肝癌组 1 例术中需使用利尿剂维持尿量($P>0.05$);两组术后常规使用利尿药。重型肝炎组患者术中尿量明显少于肝癌组($P<0.05$)。两组术后 24 h 尿量比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 血流动力学变化:两组术中血流动力学变化均以无肝期及新肝早期较为显著,无肝期 CO 及 CVP

均下降、HR 增快,新肝期 CO、CVP 增高,HR 仍维持较高水平,至术毕逐渐恢复。两组 MABP 均在无肝早期及新肝早期呈一过性下降。

2.3 肾功能变化

2.3.1 血 β_2 -MG 及尿 β_2 -MG、NAG 检测情况(表 2,表 3):术前重型肝炎组有 7 例血 β_2 -MG 值、12 例尿 β_2 -MG 值、14 例尿 NAG 值均高于正常参考值;肝癌组有 3 例血 β_2 -MG 值、3 例尿 β_2 -MG 值、7 例尿 NAG 值高于正常参考值。两组术前血 β_2 -MG 异常率比较差异无显著性;术中血 β_2 -MG 值与术前比较变化不大,两组比较差异亦无显著性(P 均 >0.05)。重型肝炎组术前尿 β_2 -MG 及 NAG 异常率均明显高于肝癌组($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。两组新肝 60 min 及术毕时尿 β_2 -MG 及 NAG 较术前呈增高趋势,但差异无显著性(P 均 >0.05)。重型肝炎组各时间点尿 NAG 值均明显高于肝癌组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 两组患者围手术期各种药物用量及出入量比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of drug dosage and out or in volume during perioperative period between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	术中药物用量			无肝期药物用量		
		多巴胺(mg)	去甲肾上腺素(μ g)	肾上腺素(μ g)	去甲肾上腺素(μ g)	肾上腺素(μ g)	
重型肝炎组	15	61.03 \pm 15.17	448.67 \pm 235.86	363.29 \pm 297.75	214.27 \pm 127.07	126.14 \pm 72.71	
肝癌组	15	53.62 \pm 21.85	254.55 \pm 189.11*	195.27 \pm 137.21	94.73 \pm 71.40**	68.36 \pm 54.07*	
组别	例数(例)	液体入量(ml)	液体出量(ml)	出血量(ml)	腹水量(ml)	尿量(ml)	RBC(ml)
重型肝炎组	15	6773 \pm 2310	5743 \pm 3658	3609 \pm 2221	1283 \pm 1617	537 \pm 277	1497 \pm 754
肝癌组	15	5845 \pm 2257	3836 \pm 1974	2302 \pm 1492	119 \pm 263*	859 \pm 533*	662 \pm 805**
							FFP(ml)
重型肝炎组	15						2013 \pm 796
肝癌组	15						477 \pm 223**

注:与重型肝炎组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;FFP 为新解冰冻血浆

表 2 两组患者手术前后血 β_2 -MG 变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Change of serum β_2 -MG before and after liver transplantation in two groups($\bar{x}\pm s$) mg/L

组别	例数(例)	术前	无肝前 20 min	无肝 30 min	新肝 60 min	术毕
重型肝炎组	15	2.60 \pm 1.68	2.65 \pm 1.95	2.11 \pm 1.01	2.24 \pm 1.20	2.16 \pm 0.92
肝癌组	15	2.03 \pm 0.87	1.83 \pm 0.56	1.75 \pm 0.35	1.68 \pm 0.28	2.02 \pm 0.77

表 3 两组患者手术前后尿 β_2 -MG 和尿 NAG 变化[M(范围)]

Table 3 Change of urine β_2 -MG and NAG before and after liver transplantation in two groups[M(min-max)]

组别	例数(例)	β_2 -MG(mg/L)			NAG(U/L)		
		术前	新肝 60 min	术毕	术前	新肝 60 min	术毕
重型肝炎组	15	1.59(0.19~46.55)	6.68(0.19~31.87)	5.68(0.19~25.22)	31(5~54)	33(6~110)	22(8~151)
肝癌组	15	0.21(0.21~28.03)**	7.65(2.02~18.67)	7.21(0.51~21.08)	16(3~45)*	14(4~23)**	7(4~23)**

注:与重型肝炎组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 两组患者手术前后血 BUN、SCr 变化($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Change of serum BUN and SCr before and after transplantation in two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	BUN(mmol/L)			SCr(μ mol/L)		
		术前	术后 24 h	术后 1 周	术前	术后 24 h	术后 1 周
重型肝炎组	15	4.01 \pm 1.71	17.50 \pm 10.76**	19.50 \pm 14.49**	60.09 \pm 16.25	107.06 \pm 89.68	98.64 \pm 119.37
肝癌组	15	4.56 \pm 1.44	10.84 \pm 2.65**	11.59 \pm 3.84**	67.83 \pm 14.01	74.46 \pm 27.22	57.16 \pm 18.92

注:与本组术前比较:** $P<0.01$;与重型肝炎组比较:* $P<0.05$

2.3.2 血 BUN 及 SCr 变化(表 4):两组术后 24 h 血 BUN 均较术前明显升高,且持续至术后 1 周(P 均 <0.01)。两组术后 24 h 及术后 1 周 SCr 均较术前有增高趋势,但差异无显著性(P 均 >0.05)。两组间比较,重型肝炎组术后 24 h 血 BUN 明显高于肝癌组($P<0.05$)。

2.3.3 肝移植相关性肾衰发生率:术后 24 h 重型肝炎组发生肝移植相关性肾衰 7 例,肝癌组 0 例($P<0.01$)。术后 1 周重型肝炎组发生肝移植相关性肾衰 5 例,肝癌组 1 例($P>0.05$)。两组均无患者需要血透治疗。

3 讨论

急性肾衰是肝移植术后常见且严重的并发症,与预后及病死率密切相关,而提高肝移植围手术期的综合治疗是改善患者预后的关键环节之一^[3]。虽然肝癌患者多合并一定程度肝硬化,但多数患者行肝移植术是因为肿瘤而非肝功能恶化,患者机体各项功能状态相对良好。研究证实,术前 SCr 增高是肝移植术后发生急性肾衰的重要决定因素^[2,4-7]。本研究选取术前血 BUN 及 SCr 正常,排除合并对肾功能干扰的其他疾病的重型肝炎患者以及肝癌患者,并进行对照观察,旨在观察肝移植对这类患者的围手术期肾功能影响。

β_2 -MG 和 NAG 都是反映肾功能障碍的指标,两者较血 BUN、SCr 更能反映早期肾损害,且能反映出肾功能损害的部位^[8,9]。本研究中发现,重型肝炎组术前约 50% 血 β_2 -MG 值、80% 尿 β_2 -MG、92% 尿 NAG 值均高于正常参考值;肝癌组术前只有约 20% 血 β_2 -MG 值、20% 尿 β_2 -MG 值、50% 尿 NAG 值高于正常参考值;重型肝炎组术前尿 β_2 -MG 及 NAG 异常率明显高于肝癌组,提示终末期肝病患者术前即存在一定的肾功能损害,即使未表现出临床症状,重型肝炎患者也较肝癌肝硬化患者肾功能损害重,且主要以肾小管损害为主。动态监测两组不同时间点各指标的变化显示,两组新肝期 60 min 及术毕尿 β_2 -MG 和 NAG 均较术前呈增高趋势,提示肝移植术对两组患者肾功能均有影响,仍以损害肾小管功能为主。虽然与术前基础值比较,各指标变化无统计学意义,可能与反映肾功能损害指标在术中短期内较难体现差别有关。本研究中重型肝炎组术中各时间点尿 NAG 值明显高于肝癌组,且术前、术中大部分患者需用利尿药维持尿量,其新肝期 60 min 尿量及术中总尿量仍明显低于肝癌组,说明肝移植对重型肝炎影响更大,重型肝炎较肝癌

患者更难维持术中稳定的尿量,并可能与术前重型肝炎组肾损害重于肝癌组有关。

根据 Rimola 等^[2]的诊断标准确定重型肝炎组肝移植相关性肾衰发生率为 46.7%,而肝癌组则无一例发生,说明重型肝炎患者较肝癌患者术后早期更容易发生急性肾衰,应注意围手术期肾功能保护。有研究表明,术中血流动力学的波动、大量失血、腹水量、输注 RBC、冷沉淀等都是术后发生急性肾衰的危险因素^[2,4-8,10]。我们前期研究表明,重型肝炎患者原位肝移植围手术期血流动力学的变化以无肝期和新肝期最显著,而围手术期监测血流动力学可指导加强麻醉管理,对预防和控制低血容量具有重要意义^[11]。但这些研究均将重型肝炎及肝癌肝硬化患者作为一个整体研究,未予区分病型。本研究显示重型肝炎患者较肝癌患者术前肝功能差、腹水量大、肾功能损害重,术中经历更大的血流动力学波动,需用更大量的血管活性药物及输注更大量的 RBC 及冷沉淀以维持循环稳定和改善凝血功能,说明病型及病情对术中血流动力学的波动、出入量等均有影响;另外,在重型肝炎术前、术中存在的肾小球、肾小管损害的情况下,术后肝移植相关性肾衰更易发生。

参考文献:

- 1 陈规划,陆敏强,何晓顺,等.改良背驮式肝移植 69 例报告[J].中国实用外科杂志,2002,22(7):405-407.
- 2 Rimola A, Gavaler J S, Schade R R, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation[J]. Gastroenterology, 1987, 93(1):148-156.
- 3 沈中阳,刘懿禾,于立新,等.1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理[J].中国危重病急救医学,2005,17(10):589-591.
- 4 沈中阳,郑卫萍,刘懿禾.经典非转流肝移植术对肾功能损害的危险因素分析[J].中国危重病急救医学,2006,18(7):397-399.
- 5 Cabezuolo J B, Ramirez P, Rios A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation[J]. Kidney Int, 2006, 69(6):1073-1080.
- 6 朱风雪,刘春军,朱继业,等.肝移植术后急性肾功能衰竭的危险因素分析[J].中华肝脏病杂志,2005,13(3):168-170.
- 7 Lima E Q, Zanetta D M, Castro I, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation[J]. Ren Fail, 2003, 25(4):553-560.
- 8 Fujita H, Narita T, Morii T, et al. Increased urinary excretion of N-acetylglucosaminidase in subjects with impaired glucose tolerance[J]. Ren Fail, 2002, 24(1):69-75.
- 9 Bethea M, Forman D T. Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness[J]. Ann Clin Lab Sci, 1990, 20(3):163-168.
- 10 陈耿,董家鸿,何宇.肝移植术后急性肾功能衰竭的发生机理与对策[J].中华普通外科杂志,2002,17(4):254-256.
- 11 罗晨芳,黑子清,罗刚健,等.重型肝炎肝移植围术期血流动力学变化及监测意义[J].中国危重病急救医学,2004,16(12):727-729.

(收稿日期:2006-11-18 修回日期:2007-01-02)

(本文编辑:李银平)