

· 临床研究 ·

肝移植术中大出血对术后肾功能的影响

黄泉 魏昌伟 吴安石

【摘要】 目的 分析肝移植受者止血管理资料,探讨肝移植术中大出血与术后肾功能之间的关系。方法 回顾性分析 2005 年 6 月至 2013 年 6 月接受肝移植手术患者 160 例,男 131 例,女 29 例,年龄 18~75 岁,BMI 18~29 kg/m²,ASA III 或 IV 级。根据术中是否发生大出血将患者分为两组:非大出血组(N 组)和大出血组(H 组),每组 80 例。比较两组一般资料、术前诊断及合并疾病、术中临床资料、围术期肾功能情况以及术后并发症。结果 H 组术前诊断慢性重型肝炎比例明显高于 N 组($P < 0.05$),两组一般情况及术前合并其他疾病差异无统计学意义。与 N 组比较,H 组经典非转流原位肝移植比例明显升高,背驮式肝移植比例明显降低,手术时间明显延长,术中出血量、红细胞输注量明显增多,尿量明显减少,肾上腺素、呋塞米使用率明显增高($P < 0.05$),术后 1、3、7 d 尿素氮浓度明显升高($P < 0.05$)。术前两组肌酐、总蛋白、尿素氮、尿素浓度差异无统计学意义。两组急性肾损伤不同分期占比、术后血液透析、血液滤过发生率、术后慢性肾脏病五期比例及术后并发症差异无统计学意义。结论 大出血患者肾上腺素、红细胞使用量明显增多,手术时间明显延长,术后肾功能明显受损。减少患者术中失血对于患者肾功能保护具有一定积极意义。

【关键词】 肝移植;大出血;肾功能

Effect of massive hemorrhage on postoperative renal function during liver transplantation HUANG

Xiao, WEI Changwei, WU Anshi. Anesthesia Department of Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WU Anshi, Email: wuanshi88@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between massive hemorrhage during liver transplantation and postoperative renal functions by analyzing the hemostatic management data of liver transplantation recipients. **Methods** There was a retrospective analysis enrolled 160 patients undergoing liver transplantation between June 2005 and June 2013, aged 18–75 years, BMI 18–29 kg/m², ASA physical status III or IV. There were 80 patients in the non-hemorrhagic group (group N) and 80 patients in the hemorrhagic group (group H). The clinical characteristics, diagnosis before operation, perioperative renal functions, and postoperative complications of the patients were compared between two groups. **Results** Compared with group N, there were more patients diagnosed with chronic severe hepatitis in group H ($P < 0.05$), more patients undergoing classic non-bypass orthotopic liver transplantation rather than piggyback orthotopic liver transplantation in group H ($P < 0.05$), the operation time in group H was longer ($P < 0.05$), blood loss during operation, usage of red blood cell infusion, and epinephrine and furosemide in group H were significantly more ($P < 0.05$), the urine volume during the operation in group H was less ($P < 0.05$), and urea nitrogen in group H was significantly higher 1, 3 and 7 days after surgery. There were no significant differences in other clinical data and complications. **Conclusions** The usage of epinephrine and red blood cell infusion in group H increased and the operation time significantly prolonged. Thus, the reduction of intraoperative hemorrhage of patients is of certain positive significance for the protection of renal function.

【Key words】 Liver transplantation; Massive hemorrhage; Renal functions

肝移植是近几十年来治疗终末期肝病最有效的方法,术中出血量与患者预后密切相关。围术期出血和输血需求是患者死亡率、术后并发症和移植

物存活的预测因素^[1]。目前手术失血的量化仍不够精确^[2],术中大出血作为术中意外情况之一,尚不清楚其对患者预后的影响。围术期急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)十分常见,与住院时间延长、并发症增多和死亡率增高密切相关^[3-5]。造成 AKI 的围术期常用药物包括肾毒性药物、造影剂和利尿剂。此外一些基线危险因素(如高龄、高血压、

DOI:10.12089/jca.2021.01.007

基金项目:北京市医管局“扬帆计划”(ZYLX201822)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科

通信作者:吴安石,Email: wuanshi88@163.com

糖尿病)和围术期危险因素(如全身炎症、血流动力学改变、肾毒素)对术后 AKI 的发生也有不利影响^[6-7]。识别肾损伤风险的危险因素对患者预后十分重要。肝移植后 AKI 是术后常见并发症,尤其对于接受肾脏替代治疗的患者,可能会增加死亡风险^[8]。目前有关术中大出血对患者术后肾功能影响的研究较少,本文旨在总结肝移植受者止血管理的最新证据,探索肝移植术中大出血与术后肾功能之间的关系。

资料与方法

一般资料 本研究为多中心、回顾性、观察性研究,筛选 2005 年 6 月至 2013 年 6 月在首都医科大学附属北京朝阳医院、解放军总医院第三医学中心、首都医科大学附属北京佑安医院接受肝移植手术的患者,性别不限,年龄 18~75 岁, BMI 18~29 kg/m², ASA III 或 IV 级。排除标准:各种原因引起意识障碍而影响呼吸或呼吸循环骤停,除止血以外其他并发症需再次手术的肝移植,数据不完整以及术中死亡。根据术中大出血标准及之前肝移植术中出血经验,将术中大出血定义如下:3 h 内出血量>患者的 1/2 估计血容量,或 24 h 内出血量>患者的估计血容量,或出血速度>150 ml/min。根据是否发生术中大出血将患者分为两组:非大出血组(N 组)和大出血组(H 组)。

麻醉方法 患者进入手术室后常规开放静脉通路,吸氧,监测 ECG、有创动脉压、SpO₂。麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑 0.02~0.04 mg/kg、依托咪酯 0.2~0.4 mg/kg、丙泊酚 0.1~0.2 mg/kg、舒芬太尼 0.2~0.6 μg/kg、罗库溴铵 0.6~0.9 mg/kg,麻醉维持采用静脉泵注 0.2%~3%七氟醚、丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹、舒芬太尼 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·h⁻¹、罗库溴铵 0.6~0.9 mg·kg⁻¹·h⁻¹。术中根据 BP、HR 合理应用血管活性药物,包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、阿托品等。根据出血情况、血红蛋白浓度、凝血情况判断是否需要输入血小板、红细胞、血浆。术毕保留气管插管,于手控通气下送回 ICU。术后常规监测血气、凝血情况、血常规、尿常规、肝肾功能等,根据具体情况调节。

观察指标 记录性别、年龄、体重、ASA 分级、术前诊断及合并疾病等一般情况。记录手术方式、手术时间、术中出血量、尿量、血管活性药物使用和红细胞输注量等情况。记录术前、术后 1、3、7 d 肾

功能指标,包括肌酐、总蛋白、尿素氮和尿素浓度。记录术后 AKI 不同分期占比、术后血液透析发生率、血液滤过发生率、术后慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)五期比例。记录二次开腹止血、肺部感染以及死亡等术后并发症的发生情况。

倾向性评分匹配分析 为减少两组患者基线特征之间的差异造成的选择偏倚,采用 1:1 倾向性评分匹配模型对大出血组与对照组患者进行配对,将性别、年龄、体重、手术方式和术前诊断等纳入协变量方程以处理混杂因素影响。使用倾向性评分匹配模型对患者进行 1:1 匹配后进行进一步分析,分组标准为术中大出血,经匹配后筛选出 80 对患者入组。

统计分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料或等级资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或精确概率法,等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验或 CMH 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入 160 例患者,每组 80 例。其中首都医科大学附属北京朝阳医院纳入 95 例(59.4%),解放军总医院第三医学中心纳入 56 例(35.0%),首都医科大学附属北京佑安医院纳入 9 例(5.6%)。两组患者性别、年龄、体重、术前诊断差异无统计学意义。H 组术前诊断慢性重型肝炎比例明显高于 N 组(*P*<0.05),两组术前诊断其他疾病差异无统计学意义(表 1)。

与 N 组比较,H 组经典非转流原位肝移植比例明显升高,背驮式肝移植比例明显降低,手术时间明显延长,出血量、红细胞输注量明显增多,尿量明显减少,肾上腺素、咪塞米使用率明显增高(*P*<0.05 或 *P*<0.01)(表 2)。

术前两组肌酐、总蛋白、尿素氮、尿素浓度差异无统计学意义。术后 1、3、7 d H 组尿素氮浓度明显高于 N 组(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。两组 AKI 不同分期占比、术后血液透析发生率、血液滤过发生率、术后 CKD 五期比例差异无统计学意义(表 3)。

两组术后二次开腹止血、肺部感染和死亡等术后并发症差异无统计学意义(表 4)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	N 组 (n=80)	H 组 (n=80)
男/女(例)	67/13	64/16
年龄(岁)	49.4±9.8	49.5±10.1
体重(kg)	65.5±11.2	71.3±13.4
ASA III/IV级(例)	68/12	66/14
术前诊断[例(%)]		
肝癌	40(50.0)	31(38.8)
慢性重型肝炎	2(2.5)	11(13.8) ^a
乙型肝炎肝硬化	60(75.0)	61(76.3)
丙型肝炎肝硬化	6(7.5)	9(11.3)
先天性肝脏疾患	1(1.3)	0(0)
酒精性肝硬化	4(5.0)	4(5.0)
肝衰竭	2(2.5)	3(3.8)
术前合并疾病[例(%)]		
腹水	62(77.5)	56(70.0)
肺部感染	7(8.8)	7(8.8)
肝肾综合征	6(7.5)	4(5.0)
肝昏迷	13(16.3)	12(15.0)
上消化道出血	18(22.5)	24(30.0)
高血压	6(7.5)	3(3.8)
糖尿病	0(0)	3(3.8)

注:与 N 组比较, ^aP<0.05

表 2 两组患者术中情况的比较

指标	N 组 (n=80)	H 组 (n=80)
手术方式[例(%)]		
背驮式肝移植	71(88.8)	14(17.5) ^a
经典非转流原位肝移植	9(11.3)	64(80.0) ^a
其他	0(0)	2(1.3) ^a
手术时间(h)	9.5±1.9	12.7±3.9 ^a
出血量(ml)	2 561.5±1 920.3	4 691.3±2 109.3 ^a
尿量(ml)	2 670.8±1 728.1	2 205.8±935.1 ^b
肾上腺素[例(%)]	3(3.8)	19(23.8) ^a
呋塞米[例(%)]	33(41.2)	60(75.0) ^a
输注红细胞(ml)	1 905.2±1 308.7	4 194.6±2 701.0 ^a

注:与 N 组比较, ^aP<0.01, ^bP<0.05

表 3 两组患者肾功能指标的比较

指标	N 组 (n=80)	H 组 (n=80)
肌酐(μmol/L)		
术前	81.8±34.1	79.7±52.9
术后 1 d	109.2±55.5	116.0±87.6
术后 3 d	104.2±71.0	107.7±95.9
术后 7 d	91.8±66.3	91.6±73.6
总蛋白(mg/ml)		
术前	61.8±9.9	62.2±10.6
术后 1 d	51.7±7.2	50.7±7.2
术后 3 d	55.0±8.4	55.2±8.1
术后 7 d	57.1±14.1	56.8±7.1
尿素氮(mmol/L)		
术前	7.3±5.7	9.8±6.0
术后 1 d	32.7±6.3 ^a	34.9±5.9
术后 3 d	32.2±6.0 ^b	36.7±5.4
术后 7 d	31.9±8.4 ^a	38.3±23.2
尿素(mmol/L)		
术前	4.4±1.7	7.1±5.3
术后 1 d	24.2±2.5	17.3±8.4
术后 3 d	27.4±6.1	20.0±11.0
术后 7 d	19.8±5.5	15.8±10.1
术后 AKI[例(%)]		
I 期	32(40.0)	31(38.8)
II 期	1(1.3)	6(7.5)
III 期	2(2.5)	3(3.8)
术后血液透析[例(%)]	3(3.8)	2(1.3)
术后血液滤过[例(%)]	9(11.3)	10(12.5)
术后 CKD 五期[例(%)]	13(16.3)	7(8.8)

注:与 N 组比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01

表 4 两组患者术后并发症的比较[例(%)]

组别	例数	二次开腹止血	肺部感染	死亡
N 组	80	14(17.5)	24(30.0)	6(7.5)
H 组	80	13(16.3)	29(36.3)	6(7.5)

讨 论

本研究结果显示,与 N 组比较,H 组术后 1、3、7 d 尿素氮浓度明显升高、尿量明显减少、术中呋塞米使用比例明显增高,显示术中大出血对患者肾功能有一定破坏。H 组肾上腺素用量显著增多,血流动力学波动较大,更需要血管活性药物支持。由于出血量增多,H 组术中红细胞输注量也明显增加,手术时间明显延长。本研究结果显示手术方式对于大出血发生率具有显著影响,其中经典非转流原位肝移植大出血发生率明显高于背驮式肝移植,尽管目前认为背驮式肝移植具有减少手术时间和血液制品使用等特点,但不同术式根据肝移植不同人群特点分配更有意义,因此目前关于术式对预后影响是否有差异尚未达到定论。

本文研究方式为回顾性研究,术后并发症只纳入二次开腹止血、肺部感染和死亡,而其他如胆道相关、术后恢复情况、移植排斥反应等术后并发症并未纳入^[9-10],因此暂未观察到术中大出血对术后并发症的明显影响。术后的生存分析并未得到充分统计,其他如术后凝血情况等也未纳入研究,需要未来进一步研究加以完善。

围术期血液管理,探索大出血对患者预后的影响,寻找大出血的危险因素减少术中出血量一直是临床工作的重心之一^[11-12]。肝胆手术病因多样、病情及血管解剖结构复杂,手术难度风险不一,因此术中大出血发生紧急且处理难度较大^[13]。肝移植作为一项术式复杂、技术难度大、耗时长的大型手术,术中大出血发生率高,大出血患者红细胞输注量、手术时间、血管活性药物使用都会增加。本文为报道肝移植术中大出血与术后肾功能关系的研究,为术中大出血与术后肾功能受损的机制研究奠定基础。

本研究不足之处在于手术受者人数较少,样本量不大,需要大样本量进一步证实,同时本研究评估术中大出血的重点为短时间出血量超过 500 ml 的患者,而并未评估总出血量与术后肾功能之间的关系,这也是未来研究的方向之一。同时,肾功能应作为长期监测指标,而本研究只纳入了肾功能术后 7 d 内的变化情况和术后 CKD 五期比例,而术后肾功能衰竭发生率较低且需样本量大,因此并未纳入研究^[14-16]。受到回顾性研究的限制,应评估 CKD 每一期患者,才能充分认识患者长期肾功能情况,未来关于术后肾功能长期水平与术中大出血的联

系还需进一步研究。本研究优势在于,利用了倾向性匹配评分,减少了两组之间的许多偏倚;同时本研究数据来源于 3 个临床中心,数据更具可信度。

综上所述,经典非转流原位肝移植术更易发生肝移植术中大出血,且大出血患者术中肾上腺素使用率明显增高,红细胞输注量明显增多,手术时间明显延长,术后肾功能明显受损。术前有效评估、术中控制意外情况、术中细致探查对减少患者术中大出血的发生及保护患者肾功能具有一定积极意义。

参 考 文 献

- [1] Komorowski AL, Li WF, Millan CA, et al. Temporary abdominal closure and delayed biliary reconstruction due to massive bleeding in patients undergoing liver transplantation: an old trick in a new indication. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23 (2): 118-124.
- [2] Kaido T, Mori A, Ogura Y, et al. Pre-and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition*, 2012, 28(11-12): 1104-1108.
- [3] Wang CH, Zhang SY, Fang Q, et al. Renal dysfunction and hsCRP predict long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am J Med Sci*, 2015, 349 (5): 413-420.
- [4] Toya N, Ohki T, Momokawa Y, et al. Risk factors for early renal dysfunction following endovascular aortic aneurysm repair and its effect on the postoperative outcome. *Surg Today*, 2016, 46(12): 1362-1369.
- [5] Shiba A, Uchino S, Fujii T, et al. Association between intraoperative oliguria and acute kidney injury after major noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2018, 127(5): 1229-1235.
- [6] Argalious MY, Dalton JE, Sreenivasalu T, et al. The association of preoperative statin use and acute kidney injury after noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2013, 117(4): 916-923.
- [7] Aranyi P, Turoczy Z, Garbaisz D, et al. Postconditioning in major vascular surgery: prevention of renal failure. *J Transl Med*, 2015, 13: 21.
- [8] Klaus F, Keitel da Silva C, Meinerz G, et al. Acute kidney injury after liver transplantation: incidence and mortality. *Transplant Proc*, 2014, 46(6): 1819-1821.
- [9] Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am*, 2008, 92(4): 861-888.
- [10] Nemes B, Gámán G, Polak WG, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(7): 841-859.
- [11] 李杰, 段光友, 曾义, 等. 围术期患者因素和麻醉方式对再次剖宫产术中出血风险的影响. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35

