

肺移植患者术后急性肾损伤影响因素分析[△]

杜雯雯*, 王晓星, 陈文倩, 张丹, 刘慧芳, 张相林, 李朋梅[#](北京中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2247-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.13

摘要 目的:分析肺移植患者术后急性肾损伤(AKI)的发生情况及可能的影响因素。方法:回顾性收集2017年4月—2018年6月于我院接受肺移植术64例患者的病历资料,按术后是否发生AKI分为AKI组(44例)和无AKI组(20例)。根据我院肺移植诊疗规范,所有患者均给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠或注射用甲泼尼龙琥珀酸钠联合注射用巴利昔单抗诱导治疗,并于术后行他克莫司胶囊+吗替麦考酚酯分散片或吗替麦考酚酯胶囊或麦考酚钠肠溶片+甲泼尼龙片或醋酸泼尼松片三联免疫抑制治疗方案。记录AKI组患者术后1周内AKI发生情况,并观察两组患者术中[手术类型、手术时间、体外膜肺氧合(ECMO)支持、免疫抑制剂使用情况、术中出血量]、术后影响因素[重症加强护理病房(ICU)天数、机械通气天数、ECMO支持天数、术后1周内血清肌酐(Scr)中位值、他克莫司全血浓度中位值、潜在肾毒性药物使用种类(≥ 4 种)、住院天数]及术后1年生存率。结果:肺移植术后1周内,64例患者中有44例(68.8%)至少发生过1次AKI,其中1期19例(29.7%)、2期17例(26.5%)、3期8例(12.5%);术后第4天AKI发生率最高(57.4%);在肺移植术后1周内3期AKI发生率总体呈上升趋势,并在术后第5天达到最高(8.7%)。无AKI组患者的手术时间、术后1周内Scr中位值、他克莫司全血浓度中位值均显著短于或低于AKI组($P < 0.05$);两组患者手术类型、ECMO支持使用情况、免疫抑制剂使用情况、术中出血量、ICU天数、机械通气天数、ECMO支持天数、潜在肾毒性药物(≥ 4 种)使用率、住院天数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。1期和2期AKI患者术后1年生存率与无AKI组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);3期AKI患者术后1年生存率显著低于无AKI组($P < 0.05$)。结论:肺移植术后AKI的发生率较高。手术时间、术后1周内Scr中位值、他克莫司全血浓度中位值均为术后发生AKI的可能影响因素。

关键词 急性肾损伤;肺移植;术后;影响因素

Analysis of Influential Factors for Acute Kidney Injury after Lung Transplantation

DU Wenwen, WANG Xiaoxing, CHEN Wenqian, ZHANG Dan, LIU Huifang, ZHANG Xianglin, LI Pengmei (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the occurrence of acute kidney injury (AKI) after lung transplantation and its possible influential factors. METHODS: Medical records of 64 patients who received lung transplantation in our hospital from April 2017 to June 2018 were included in this retrospective study. Patients were divided into AKI group (44 cases) and non-AKI group (20 cases), according to whether AKI occurred after operation. According to diagnostic criteria for lung transplantation in our hospital, all patients were given Methylprednisolone sodium succinate for injection or Methylprednisolone sodium succinate for injection combined with Basiliximab for injection, and triple immunosuppressive therapy of Tacrolimus capsules+Mycophenolate mofetil dispersible tablets or Mycophenolate mofetil capsules or Mycophenolate sodium enteric-coated tablets+Methylprednisolone tablets or Prednisone acetate tablets were given after operation. The occurrence of AKI in AKI group within a week after operation were recorded. Intraoperative influential factors (operation type, operation duration, ECMO support, immune inhibitor use, intraoperative blood loss), postoperative influential factors [days of ICU, mechanical ventilation and ECMO support, median value of Scr within one week after operation, median tacrolimus concentration and the use of potential nephrotoxic drugs (≥ 4 kinds), hospitalization days] and survival rate one year after operation were observed in 2 groups. RESULTS: Within one week after lung transplantation, 44 patients (68.8%) had experienced at least one episode of AKI, among which 19 cases (29.7%) were stage 1, 17 cases (26.5%) were stage 2 and 8 cases (12.5%) were stage 3. The incidence of AKI was the highest on post-operative day 4 (57.4%). The incidence of AKI at stage 3 exhibited growth trend within the first week after operation, and reached the highest on median post-operative day 5 (8.7%). Operation duration, median value of Scr within one week after operation, median tacrolimus concentration in non-AKI group were significantly shorter or lower than AKI group; there was no significant difference in operation type, ECMO support, use of immunosuppressive agents, intraoperative blood loss, ICU days, mechanical ventilation days, ECMO support days, the utilization rate of potential nephrotoxic drugs (≥ 4 kinds) and hospitalization days between 2 groups ($P > 0.05$). There was no statistical

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81401507)

* 主管药师,博士。研究方向:药物基因组学。电话:010-84205563。E-mail:wenwendu523@126.com

[#] 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-84205330。E-mail:lipengmei@yeah.net

significance in the survival rate at stage 1 and 2 one year after operation between AKI group and non-AKI group ($P>0.05$). One year after operation, survival rate of AKI group at stage 3 was significantly lower than that of non-AKI group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The incidence of AKI is high after lung transplantation. Operation duration, median value of Scr within one week after operation, median tacrolimus concentration were possible factors for the occurrence of AKI after operation.

KEYWORDS Acute kidney injury; Lung transplantation; After operation; Influential factors

肺移植术是终末期肺病患者延长生命的唯一选择,但术后并发症较多,患者预后不佳^[1]。急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是肺移植术后常见的并发症,发生率为39%~69%^[2]。若患者AKI未得到及时纠正,可能会进一步演变为慢性肾脏疾病(CKD)^[3],这与患者的不良预后密切相关^[4]。目前,国内相关研究较少,以国外研究为主。有研究发现,肾小球滤过率基线值、体外膜肺氧合(ECMO)支持、慢性阻塞性肺疾病以外的基础疾病诊断、手术时间、术中失血量、术后他克莫司浓度和潜在肾毒性药物的使用均与肺移植患者术后AKI的发生相关^[5-7]。这提示,若对影响AKI发生的相关因素进行及时干预,将有助于防止患者肾损伤加重、促进其肾脏功能恢复。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)相关指南建议,提供营养支持、避免使用肾毒性药物等,以防止进一步的肾损伤,促进肾功能恢复^[8];也有研究认为,于AKI早期行肾脏替代治疗可以显著改善患者预后^[9]。可见,探讨肺移植术后AKI发生的相关影响因素,对于预防AKI和改善患者预后具有重要意义。为此,本研究回顾性分析了本院肺移植患者术后AKI的发生情况,以探讨其可能的影响因素,旨在为临床早期预防和干预AKI提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)首次接受肺移植术;(2)术后接受以他克莫司为基础的免疫抑制治疗方案。

排除标准:(1)多器官移植患者;(2)年龄<18岁患者;(3)使用环孢素制剂患者;(4)病历资料不完整患者。

1.2 资料来源

收集2017年4月—2018年6月于我院接受肺移植术64例患者的病历资料,其中男性56例、女性8例。按术后是否发生AKI分为AKI组(44例)和无AKI组(20例)。两组患者的年龄、性别、体质量指数(BMI)、体表面积(BSA)、基础疾病、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清肌酐(Scr)和估计肾小球滤过率(eGFR)等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准(批件号:2019-65-K45)。eGFR采用肾脏病饮食改良(MDRD)简化公式计算^[10], $eGFR=186 \times [Scr(\mu\text{mol/L})/88.4]^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742, \text{女性})$ 。

1.3 治疗方案

根据我院肺移植诊疗规范,所有患者均给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时PFIZER SA公司,注册证号:

表1 两组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

项目	合计(n=64)	AKI组(n=44)	无AKI组(n=20)
年龄($\bar{x} \pm s$),岁	58.1±10.6	57.8±10.8	58.8±10.3
性别,例(%)			
男性	56(87.5)	37(84.1)	19(95.0)
女性	8(12.5)	7(15.9)	1(5.0)
BMI($\bar{x} \pm s$),kg/m ²	21.8±4.1	22.3±4.1	20.8±3.9
BSA($\bar{x} \pm s$),m ²	1.8±0.2	1.8±0.2	1.8±0.2
基础疾病,例(%)			
慢性阻塞性肺疾病	11(17.2)	6(13.6)	5(25.0)
肺间质纤维化	42(65.6)	28(63.6)	14(70.0)
肺动脉高压	10(15.6)	9(20.5)	1(5.0)
闭塞性细支气管炎	1(1.6)	1(2.3)	0(0)
ALT($\bar{x} \pm s$),U/L	23.0±18.2	20.6±14.0	28.4±24.9
AST($\bar{x} \pm s$),U/L	23.2±11.2	23.5±11.3	22.6±11.1
Scr($\bar{x} \pm s$), $\mu\text{mol/L}$	58.1±16.1	55.6±15.5	63.6±16.6
eGFR($\bar{x} \pm s$),mL/(min·1.73 m ²)	137.9±48.1	145.4±51.6	121.4±35.4

H20170199,规格:500 mg)或注射用甲泼尼龙琥珀酸钠联合注射用巴利昔单抗(Novartis Pharma Schweiz AG公司,注册证号:S20171040,规格:20 mg/瓶)诱导治疗。其中,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠于肺移植术中静脉滴注给药,剂量为500~1 000 mg;注射用巴利昔单抗总剂量为40 mg,分两次给药,每次20 mg,首次于肺移植术前2 h内静脉滴注,第2次于术后第4日静脉滴注。

术后,所有患者均给予三联免疫抑制治疗方案。其中,他克莫司胶囊(爱尔兰Astellas Pharma Co. Ltd.,注册证号:国药准字J20150101,规格:0.5 mg)起始剂量2 mg/d,分早晚2次,口服,连用3 d后根据患者血药浓度监测结果调整剂量;吗替麦考酚酯分散片(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H20052083,规格:0.25 g)或吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20031240,规格:0.25 g)起始剂量均为500 mg/d,每日2次,口服,连用5 d后根据患者血常规、曲线下面积(AUC)等调整剂量或麦考酚钠肠溶片(德国Novartis Pharma GmbH公司,注册证号:H20160051,规格:180 mg)起始剂量360 mg/d,分早晚2次,口服,连用5 d后根据患者血常规、AUC等调整剂量。术后前3天静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时PFIZER SA公司,注册证号:H20170197,规格:40 mg)1 mg/(kg·d),分2次给药,3天后口服甲泼尼龙片(Pfizer Italia s.r.l公司,注册证号:H20150245,规格:4 mg)或醋酸泼尼松片(天津天药业股份有限公司,批准文号:国药准字H12020689,规格:5 mg)起始剂量0.5

mg/(kg·d),连用两周后,每两周减少5 mg,减至5~10 mg/d长期维持。

此外,患者术后应用的潜在肾毒性药物可能涉及以下几种:阿米卡星、万古霉素和哌拉西林钠他唑巴坦钠(预防细菌感染)、联磺甲氧苄啶(预防肺孢子菌肺炎)、两性霉素B(预防真菌感染)、更昔洛韦(预防巨细胞病毒感染)、阿昔洛韦(预防单纯疱疹病毒感染)、利福平和乙胺丁醇(治疗结核分枝杆菌感染)等。

1.4 观察指标

1.4.1 术后AKI发生情况 观察所有患者术后AKI的发生情况及AKI分期。采用KDIGO相关指南中的AKI诊断和分期标准^[8,11],AKI定义为:①在48 h内,Scr上升 ≥ 0.3 mg/dL(≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$);②或在7 d内,Scr升至 ≥ 1.5 倍基线值水平;③或连续6 h尿量 < 0.5 mL/(kg·h)。AKI分期标准——1期:48 h内Scr增加 ≥ 0.3 mg/dL(≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$)或7 d内增加至基线值的1.5~1.9倍;2期:Scr增加至基线值的2.0~2.9倍;3期:Scr增加至基线值的3倍及以上,或 ≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$,或开始替代治疗。以术前测得的Scr为基线值,判定肺移植患者术后1周内的AKI分期情况(由于本研究未统计患者尿量,因此仅参考Scr值进行判断)。

1.4.2 术中影响因素 术中影响因素包括手术类型、手术时间、ECMO支持情况、免疫抑制剂使用情况和术中失血量。

1.4.3 术后影响因素 术后影响因素包括患者重症加强护理病房(ICU)天数、机械通气天数、ECMO支持天数、术后1周内Scr中位值、他克莫司全血浓度中位值、潜在肾毒性药物种类(≥ 4 种)、住院天数。

1.4.4 临床结局 观察两组患者术后1年的生存情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。采用Shapiro-Wilk检验数据是否符合正态分布,对于符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺移植术后AKI发生情况

肺移植术后1周内,64例患者中有44例(68.8%)至少发生过1次AKI,其中1期19例(29.7%)、2期17例(26.5%)、3期8例(12.5%)。术后第4天AKI发生率最高(57.4%),肺移植术后1周内3期AKI发生率总体呈上升趋势,并在术后第5天达到最高(8.7%),详见表2(因术后并非每天都会检测患者肾功能,因此Scr值不是每天都可获得;此外,通常在术后前3 d会每天测Scr值,从第4天起医师根据患者病情决定是否检测肾功能,故表

中“ n ”表示实际测定肾功能的患者例数)。

表2 肺移植术后1周内AKI的发生情况[例(%)]

Tab 2 Occurrence of AKI within one week after lung transplantation[case(%)]

术后天数	n	1期	2期	3期	发生率, %
1	60	10(16.7)	4(6.7)	1(1.7)	25.0
2	63	24(38.1)	6(9.5)	2(3.2)	50.8
3	63	21(33.3)	7(11.1)	4(6.3)	50.8
4	61	21(34.4)	10(16.4)	4(6.6)	57.4
5	46	12(26.1)	8(17.4)	4(8.7)	52.2
6	46	9(19.6)	7(15.2)	4(8.7)	43.5
7	47	6(12.8)	8(17.0)	4(8.5)	38.3

2.2 术中影响因素分析

无AKI组患者的手术时间显著短于AKI组($P < 0.05$);而两组患者手术类型、ECMO支持情况、免疫抑制剂使用例数、术中失血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 术中影响因素分析

Tab 3 Analysis of intraoperative influential factors

指标	合计($n=64$)	AKI组($n=44$)	无AKI组($n=20$)
手术类型,例(%)			
单肺移植	44(68.8)	29(65.9)	15(75.0)
双肺移植	20(31.3)	15(34.1)	5(25.0)
手术时间 $[M(P_{25}, P_{75})]$,min	240.0(125.0,500.0)	270.0(125.0,500.0)	210.0(152.0,450.0)*
单肺移植	230.0(125.0,450.0)	240.0(125.0,430.0)	200.0(150.0,450.0)
双肺移植	345.0(160.0,500.0)	380.0(160.0,500.0)	300.0(225.0,404.0)
是否ECMO支持,例(%)			
是	47(73.4)	33(75.0)	14(70.0)
否	17(26.6)	11(25.0)	6(30.0)
免疫抑制剂,例(%)			
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	42(65.6)	30(68.2)	12(60.0)
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠+注射用巴利昔单抗	22(34.4)	14(31.8)	8(40.0)
术中失血量 $[M(P_{25}, P_{75})]$,mL	300.0(100.0,3 600.0)	300.0(100.0,3 600.0)	200.0(100.0,1 450.0)

注:与AKI组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. AKI group, * $P < 0.05$

2.3 术后影响因素分析

所有患者术后均在ICU实施有创呼吸机 and/或ECMO辅助通气。无AKI组患者术后1周内Scr中位值、他克莫司全血浓度中位值均显著低于AKI组($P < 0.05$)。而两组患者ICU天数、机械通气天数、ECMO支持天数、潜在肾毒性药物(≥ 4 种)使用率、住院天数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

2.4 术后1年生存情况

1期和2期AKI患者术后1年生存率与无AKI组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而3期AKI患者术后1年生存率显著低于无AKI组($P = 0.009$),详见表5。

3 讨论

随着器官移植医学伦理的完善和终末期肺疾病患病人数的增加,行肺移植术的患者也在逐年增多,尽管我国在外科手术和免疫抑制治疗等方面取得了进展,大

表4 术后影响因素分析

Tab 4 Analysis of postoperative influential factors

指标	总例数(n=64)	AKI组(n=44)	无AKI组(n=20)
ICU天数[M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	3.5(1.0, 18.0)	4.0(1.0, 18.0)	3.0(2.0, 8.0)
机械通气天数[M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	2.0(1.0, 9.0)	2.0(1.0, 9.0)	2.0(1.0, 6.0)
ECMO支持天数[M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	1.0(0, 6.0)	1.0(0, 6.0)	1.0(0, 2.0)
术后1周内Scr中位值($\bar{x} \pm s$), $\mu\text{mol/L}$	90.8 \pm 30.6	99.4 \pm 31.4	71.9 \pm 17.9*
他克莫司全血浓度中位值($\bar{x} \pm s$), ng/mL	6.7 \pm 3.9	7.4 \pm 3.9	5.2 \pm 3.3*
潜在肾毒性药物, 例(%)			
4种	32(50.0)	17(38.6)	15(75.0)
≥5种	32(50.0)	27(61.4)	5(25.0)
住院天数[M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	44.5(15.0, 170.0)	41.5(15.0, 170.0)	46.5(26.0, 68.0)

注:与AKI组比较,*P<0.05

Note: vs. AKI group, *P<0.05

表5 术后1年生存情况

Tab 5 Survival situation within one year after operation

组别	n	生存例数	生存率, %
无AKI组	20	18	90.0
AKI组			
1期	19	19	100
2期	17	15	88.2
3期	8	3	37.5*
合计	64	55	85.9

注:与无AKI组比较,*P<0.05

Note: vs. non-AKI group, *P<0.05

大提高了患者的生存率,但部分患者术后仍伴有严重的并发症,尤其是AKI^[2,12]。据国际心肺移植学会(ISHLT)统计数据,肺移植术后1年内肾功能不全较糖尿病和闭塞性细支气管炎等并发症更为常见,且与患者死亡显著相关^[13-14]。

有研究认为,应用不同的AKI诊断标准可能会影响AKI发生的判断结果^[15]。近年来研究大多采用2012年KDIGO指南^[4,10,16]、2005年急性肾损伤网络(AKIN)标准^[17-18]或2002年急性透析质量指导组(ADQI)提出的风险、损伤、衰竭、失功能、终末期肾病(RIFLE)分层标准^[19-20]。Lertjitbanjong P等^[21]进行的Meta分析结果显示,根据KDIGO指南、AKIN标准和RIFLE分层标准,肺移植术后AKI的合并估计发病率分别为53.0% [95%置信区间(CI)(38.2%, 67.3%)]、55.5% [95% CI(45.2%, 65.4%)]和49% [95% CI(38.3%, 59.8%)]。本研究采用KDIGO指南的AKI诊断标准得到的结果显示,肺移植术后1周内,AKI发生率为68.8%,其中1期占29.7%、2期占26.5%、3期占12.5%,术后AKI以1期和2期为主,该结果与相关研究^[4,11]结论一致。

本研究结果显示,无AKI组患者的手术时间显著短于AKI组,提示接受手术时间越长,患者发生AKI的风险越高,该结果目前尚未有相关文献报道。肺部手术会通过释放炎症介质而致肾上皮细胞凋亡,从而引发AKI^[22]。由此笔者推测,手术时间延长可能会加重上述过程,进而增加AKI发生的可能性。有研究报道,肺移

植术中影响AKI的发生因素为双肺移植和ECMO支持等^[2,22-24]。而本研究发现,虽然AKI组中双肺移植患者比例(34.1%)虽略高于无AKI组(25.0%),但差异无统计学意义,这可能与本研究中纳入的双肺移植患者较少有关^[2,25]。同时,本研究还发现,单肺移植患者的手术时间短于双肺移植手术时间,笔者推测手术类型可能会间接影响手术时间与术后AKI的相关性^[22-23]。术中使用ECMO支持而导致AKI的机制可能与血液持续暴露于ECMO界面而使促炎介质激活有关^[26]。虽然我院肺移植手术中ECMO支持总体率较高(73.4%),但并未发现ECMO支持是患者术后发生AKI的影响因素,该结论与相关文献^[2,25]结论一致。此外,虽然两组患者术中失血量比较差异无统计学意义。也有研究认为,1~3期AKI患者的术中失血量虽然高于无AKI组,但组间比较差异无统计学意义(P=0.054)^[15]。但由于本研究纳入的样本量较小,因此,术中出血量是否为患者术后发生AKI的可能影响因素,仍需后续研究进一步证实。

免疫抑制剂可能在AKI的发生中发挥重要作用^[27]。他克莫司是肺移植术后常用的免疫抑制剂,其潜在的肾毒性已在多项研究中被提及^[11,28]。他克莫司的肾毒性可能是由于其浓度偏高时,引起肾小球入球小动脉血管收缩而造成的^[29]。本研究结果显示,AKI组患者术后他克莫司全血浓度中位值显著高于无AKI组,这与文献报道^[4,30]结果一致。但值得注意的是,AKI组患者体内他克莫司的全血浓度[(7.4 \pm 3.9)ng/mL]并未超出目标浓度范围(8~12 ng/mL),提示常规测定的他克莫司全血浓度即使位于目标浓度范围内,可能也会造成肾毒性^[4]。Sikma MA等^[4]研究认为,在肾毒性方面,他克莫司游离血浆浓度可能比全血浓度更具相关性,但由于游离血浆浓度不能通过常规分析测量,因此该相关性仍需后续研究验证。

本研究中,所有患者的1年生存率为85.9%,该结果与文献报道^[31]一致。1期和2期AKI患者术后1年生存率与无AKI组比较,差异均无统计学意义;3期AKI患者术后1年生存率显著低于无AKI组,这与Bennett D等^[25]研究结果一致,提示术后发生严重AKI患者的死亡风险可能更高。

综上所述,肺移植术后AKI的发生率较高。手术时间、术后1周内Scr中位值、他克莫司全血浓度中位值均为术后发生AKI的可能影响因素。尽管目前未有确切可行的预防术后AKI发生的相关方案,但对上述影响因素进行干预,可能会有助于减少AKI的发生、改善患者预后。由于本研究为回顾性分析,且纳入的样本量较小,故此结论可能会存在偏倚,后续仍需扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] 田普训,敖建华,李宁,等.器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范:2019版[J].器官移植,2019,10(3):213-226.
- [2] 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.
- [3] CHAWLA LS, BELLOMO R, BIHORAC A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4):241-257.
- [4] SIKMA MA, HUNAULT CC, VAN DE GRAAF EA, et al. High tacrolimus blood concentrations early after lung transplantation and the risk of kidney injury[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5):573-580.
- [5] ROCHA PN, ROCHA AT, PALMER SM, et al. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6):1469-1476.
- [6] TIAHJONO R, CONNELLAN M, GRANGER E. Predictors of acute kidney injury in cardiac transplantation[J]. *Transplantation Proc*, 2016, 48(1):167-172.
- [7] 陈彩妹,王凉,薛婧,等.肺移植术后急性肾损伤的危险因素及预后分析[J].中国血液净化,2015,14(3):155-158.
- [8] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-c184.
- [9] 薛婧,孙铸兴.肺移植后急性肾损伤的研究进展[J].实用医学杂志,2012,28(18):3149-3151.
- [10] STEVENS LA, CORESH J, GREENE T, et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(23):2743-2483.
- [11] MIANO TA, FLESCH JD, FENG R, et al. Early tacrolimus concentrations after lung transplant are predicted by combined clinical and genetic factors and associated with acute kidney injury[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(2):462-470.
- [12] CHAMBERS DC, CHERIKH WS, GOLDFARB SB, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018: focus theme: multiorgan transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(10):1169-1183.
- [13] WEHBE E, DUNCAN AE, DAR G, et al. Recovery from AKI and short and long-term outcomes after lung transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(1):19-25.
- [14] CHAMBERS DC, YUSEN RD, CHERIKH WS, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report: 2017: focus theme: allograft ischemic time[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10):1047-1059.
- [15] XUE J, WANG L, CHEN CM, et al. Acute kidney injury influences mortality in lung transplantation[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(4):541-545.
- [16] 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. DOI: 10.1111/ctr.13678.
- [17] BALCI MK, VAYVADA M, SALTURK C, et al. Incidence of early acute kidney injury in lung transplant patients: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(3):593-598.
- [18] RI HS, SON HJ, OH HB, et al. Inhaled nitric oxide therapy was not associated with postoperative acute kidney injury in patients undergoing lung transplantation: a retrospective pilot study[J]. *Medicine: Baltimore*, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000010915.
- [19] NGUYEN AP, GABRIEL RA, GOLTS E, et al. Severity of acute kidney injury in the post-lung transplant patient is associated with higher healthcare resources and cost[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(4):1361-1369.
- [20] AHMAD O, SHAFII AE, MANNINO DM, et al. Impact of donor lung pathogenic bacteria on patient outcomes in the immediate post-transplant period[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018. DOI:10.1111/tid.12986.
- [21] LERTJITBANJONG P, THONGPRAYOON C, CHEUNG-PASITPORN W, et al. Acute kidney injury after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10):1713-1731.
- [22] GEORGE TJ, ARNAOUTAKIS GJ, BEATY CA, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1):185-192.
- [23] JACQUES F, EL-HAMAMSY I, FORTIER A, et al. Acute renal failure following lung transplantation: risk factors, mortality, and long-term consequences[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(1):193-199.
- [24] ISHIKAWA S, GRIESDALE DE, LOHSER J. Acute kidney injury within 72 hours after lung transplantation: incidence and perioperative risk factors[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(4):931-935.
- [25] BENNETT D, FOSSI A, MARCHETTI L, et al. Postoperative acute kidney injury in lung transplant recipients[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(6):929-935.
- [26] THONGPRAYOON C, CHEUNG-PASITPORN W, LERTJITBANJONG P, et al. Incidence and impact of acute kidney injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):981-1005.
- [27] PUTTARAJAPPA CM, BERNARDO JF, KELLUM JA.

碘对比剂静脉注射致皮肤不良反应的危险因素分析^Δ

李艳艳^{1*},程一帆¹,杨雅淋¹,方志娥¹,黄丹¹,李云逸¹,黄明春¹,钟丽娟²,周新杰³,王军大^{4#}(1.重庆市中医院药剂科,重庆 400021;2.四川省乐山市人民医院放射科,四川乐山 614000;3.重庆医科大学附属第三医院放射科,重庆 401120;4.重庆市中医院放射科,重庆 400021)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2252-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.14

摘要 目的:探讨碘对比剂静脉注射导致皮肤不良反应(ADR)的主要危险因素。方法:选取我院2009年1月至2020年4月使用碘对比剂行CT增强后发生皮肤ADR的患者,通过医院信息系统(HIS)收集其基本信息、应用碘对比剂前实验室检查结果及ADR相关信息。统计分析碘对比剂的使用情况、皮肤ADR的主要表现以及临床联合用药情况。以患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、碘对比剂用量、住院时间、实验室检查、肿瘤病史、基础病史、过敏史、饮酒史等为自变量,将其分别与碘对比剂相关皮肤ADR发生情况进行单因素分析,选取有统计学意义变量进行多因素Logistic逐步回归分析。结果:发生皮肤ADR者共157例,男性79例(50.3%)、女性78例(49.7%);年龄19~86岁,平均(52.68±18.73)岁;BMI(14.6~40.7)kg/m²,平均(22.5±3.7)kg/m²;使用碘普罗胺67例(42.68%)、碘克沙醇34例(21.66%)、碘海醇31例(19.74%)、碘帕醇25例(15.92%);碘对比剂用量50~100 mL,平均(73.06±13.29)mL,4种碘对比剂间用量差异无统计学意义($P>0.05$)。4种碘对比剂中,碘普罗胺相关皮肤ADR的发生率最高(0.197%)。碘对比剂相关皮肤ADR以急性(89.2%)为主,严重程度以轻度(75.2%)为主,以荨麻疹(38.9%)最常见,予以对症治疗后痊愈135例、好转13例、未好转9例。发生碘对比剂相关皮肤ADR的患者中,以合并使用抗感染药物的发生率最高(33.1%);但导致重度皮肤ADR则以合并使用抗肿瘤药物为主。住院时间|11~20 d[OR=1.21,95%CI(1.07,1.20), $P=0.042$]、21~30 d[OR=1.39,95%CI(1.12,1.52), $P=0.035$]、31~40 d[OR=1.15,95%CI(1.03,1.37), $P=0.008$]、>40 d[OR=1.33,95%CI(1.28,1.53), $P=0.003$]、呼吸循环系统肿瘤病史[OR=1.51,95%CI(1.35,1.61), $P=0.037$]、注射用药过敏史[OR=1.50,95%CI(1.37,1.59), $P=0.005$]均可显著增加碘对比剂相关皮肤ADR的发生率。结论:碘对比剂相关皮肤ADR主要表现为荨麻疹,患者的住院时间(≥ 10 d)、呼吸循环系统肿瘤病史、注射用药过敏史可能是碘对比剂致相关皮肤ADR的主要危险因素。

关键词 碘对比剂;皮肤不良反应;合理用药;Logistic回归分析;危险因素

Analysis of Risk Factors of Skin Adverse Reactions by Intravenous Injection of Iodine Contrast Agent

LI Yanyan¹, CHENG Yifan¹, YANG Yalin¹, FANG Zhi'e¹, HUANG Dan¹, LI Yunyi¹, HUANG Mingchun¹, ZHONG Lijuan², ZHOU Xinjie³, WANG Junda⁴(1. Dept. of Pharmacy, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China; 2. Dept. of Radiology, Leshan Municipal People's Hospital, Sichuan Leshan 614000, China; 3. Dept. of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China; 4. Dept. of Radiology, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China)

Renal complications following lung transplantation and heart transplantation[J]. *Critical Care Clinics*, 2019, 35(1):61-73.

[28] CALABRESE DR, FLOREZ R, DEWEY K, et al. Genotypes associated with tacrolimus pharmacokinetics impact

clinical outcomes in lung transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2018. DOI:10.1111/ctr.13332.

[29] NAESENS M, KUYPERS DR, SARWAL M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2):481-508.

[30] SIKMA MA, HUNAULT CC, KIRKELS JH, et al. Association of whole blood tacrolimus concentrations with kidney injury in heart transplantation patients[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 43(3):311-320.

[31] 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.

^Δ 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No.cstc2019jcyj-msxmX0555);重庆市卫生计生委中医药科技项目(No.ZY20180-2025);2019年度“杏林学者”学科人才科研提升计划(No.YYZX2019-064);成都中医药大学教育教学改革项目(No.XJG2019-11950);北京中医药大学教育科学研究课题项目(No.XJYB2087);重庆市中医院首批青年拔尖人才专项(No.CQSZZY2020017)

* 主管中药师,硕士。研究方向:中药临床药学、对比剂不良反应现象及机制。E-mail:403819282@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:盆底疾病、对比剂不良反应。E-mail:919734168@qq.com

(收稿日期:2020-05-13 修回日期:2020-08-01)

(编辑:陈宏)