

中国肝移植受者肾损伤管理临床实践指南 (2023 版)

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会

【摘要】 肾损伤是肝移植术后常见并发症,主要包括急性肾损伤和慢性肾脏病。肝移植受者肾损伤严重影响受者长期生存和生活质量,是导致受者术后死亡的主要原因之一。为了规范化和优化肝移植受者肾损伤的诊疗,中华医学会器官移植学分会和中国医师协会器官移植医师分会组织专家在《中国肝移植受者肾损伤管理专家共识(2017 版)》的基础上,结合近年来循证医学依据和我国临床实践经验,制订了《中国肝移植受者肾损伤管理临床实践指南(2023 版)》,以适应诊疗模式快速发展的新形势。本指南重点阐述肝移植受者肾损伤定义、分类、评估以及术前、术中和术后防治等内容,并科学规范地提出了系列推荐意见,旨在优化我国肝移植受者肾损伤管理。

【关键词】 肝移植;急性肾损伤;慢性肾脏病;肾损伤管理

Clinical practice guidelines for kidney injury management of liver transplant recipients in China (2023 edition) Branch of Organ Transplant of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Xu Xiao, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Email: zjxu@zju.edu.cn; Zheng Shusen, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Email: zyzs@zju.edu.cn

【Abstract】 Kidney injury is a common complication after liver transplantation, including acute kidney injury and chronic kidney disease. Kidney injury in liver transplant recipients seriously affects their long-term survival and life quality, and is one of the main causes of death after liver transplantation. In order to standardize and optimize the diagnosis and treatment of kidney injury in liver transplant recipients, Branch of Organ Transplant of Chinese Medical Association and Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association organize experts to develop the “Clinical Practice Guidelines for Kidney Injury Management of Liver Transplant Recipients in China (2023 Edition)” to adapt to the rapid development of diagnosis and treatment. The guideline is based on “Chinese expert consensus on management of kidney injury in liver transplant recipients (2017 edition)” and in conjunction with recent evidence-based medicine and clinical practice experience in China. This guideline focuses on the definition, classification, assessment and preoperative, intraoperative and postoperative prevention and treatment of kidney injury in liver transplant recipients. By presenting a series of scientifically standardized recommendations, the guideline is aimed to optimize the management of kidney injury in liver transplant recipients in China.

【Key words】 Liver transplantation; Acute kidney injury; Chronic kidney disease; Kidney injury management

1 前言

肾损伤作为肝移植术后常见并发症,不仅会导致受者住院频率增加、住院时间延长和医疗费用增

加,更可能引起感染、高血压病、营养不良、贫血、电解质紊乱和骨质疏松等^[1-2]。严重的肾损伤可发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),需行肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)或肾移植,对肝移植受者长期生存和生活质量产生极大影响,是导致受者术后死亡的主要原因之一^[1,3-4]。

肾损伤包括急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。由于定义标准和随访时间的不同,文献报道肝移植术后肾损伤发生率差异较大,AKI 和 CKD 的发生率分

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2023.06.001

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81930016);国家重点研发计划重点专项(2021YFA1100500)

通信作者:徐骁,浙江大学医学院,310003 杭州,Email: zjxu@zju.edu.cn;郑树森,310003 杭州,浙江大学医学院,Email: zyzs@zju.edu.cn

别为 8.0% ~ 81.0% 和 17.1% ~ 80.0%^[5-8]。随着肝移植受者存活时间的延长,肾损伤发生率和相关病死率逐渐升高^[9]。研究报道,肝移植术后第 5 年和第 10 年,ESRD 发生率分别达到 18.0% 和 25.0%^[10-11]; 术后第 25 年,9.0% 受者因 ESRD 行肾移植^[12]。

为了规范化和优化肝移植受者肾损伤的诊疗,中华医学会器官移植学分会和中国医师协会器官移植医师分会组织专家讨论,在《中国肝移植受者肾损伤管理专家共识(2017 版)》的基础上^[13],充分借鉴相关国内外文献,并结合循证医学依据和我国临床实践经验,制订了《中国肝移植受者肾损伤管理临床实践指南(2023 版)》。本指南的推荐意见证据质量和推荐强度级别参照“推荐意见分级的评估、制定及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)”方法确立^[14-16],见表 1。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级系统

项目	具体描述	研究类型
证据质量分级		
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值	RCT; 质量升高二级的观察性研究
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大	质量降低一级的 RCT; 质量升高一级的观察性研究
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有较大差别	质量降低二级的 RCT; 观察性研究
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别	质量降低三级的 RCT; 质量降低一级的观察性研究; 系列病例观察; 个案报道
推荐强度分级		
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低证据均显示利弊相当	

注: RCT. 随机对照试验

2 肝移植受者肾损伤定义、分类及评估

2.1 术前肾损伤

肾损伤是肝硬化及肝衰竭的严重并发症之一。自终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分被用于指导供肝分配后,合并肾损伤的患者由于高 MELD 评分往往具有移植优先权,在肝移植受者中占较高比例。

肝移植术前肾损伤包括肝肾综合征(hepatorenal

syndrome, HRS)、病毒性肝炎相关性肾病等^[17-18]。HRS 是指由严重肝病引发的功能性急性肾功能衰竭,其主要特征是自发性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症和尿钠降低,但是肾脏并无重要的病理改变。HRS 通常由酒精、药物、病毒性肝炎和(或)肝外因素(细菌感染或细菌移位)所引起,是肝硬化患者死亡的独立危险因素。以往按照 HRS 进展速度,将其分为 1 型 HRS 和 2 型 HRS。1 型 HRS 进展迅速,预后极差。

一项纳入 2 185 例肝移植受者(其中 126 例术前存在 HRS)的国际大型回顾性研究发现,从确诊 HRS 到肝移植的时间间隔越长,术后死亡风险越高^[19]。2019 年,国际腹水协会(International Club of Ascites, ICA)将 1 型 HRS 重新命名为 HRS-AKI,将 2 型 HRS 重新命名为 HRS-non-AKI (HRS-NAKI); 根据病程是否小于 3 个月可将 HRS-NAKI 进一步区分为 HRS 急性肾脏病(HRS-AKD)和 HRS 慢性肾脏病(HRS-CKD)两个亚型^[17]。

2.2 术后肾损伤

2.2.1 AKI

肝移植术后 AKI 主要表现为尿素和其他含氮废物滞留以及细胞外液容量和电解质的失调,是肝移植术后常见并发症。根据改善全球肾脏疾病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的指南^[20],凡符合以下任意一条,即可诊断为 AKI:(1) 48 h 内血清肌酐升高值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$; (2) 7 d 内血清肌酐上升至 ≥ 1.5 倍基线值; (3) 连续 6 h 尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

研究表明,71.0% ~ 82.3% 的 AKI 出现在肝移植术后前 3 d 内,需立即行 RRT 支持的比例高达 8.0% ~ 18.9%^[18,21-22]。AKI 显著降低移植肝短期和长期存活率,病死率达 15.0% ~ 25.0%,需 RRT 干预的受者病死率更是高达 54.5%^[23-26]。目前,临床上根据血清肌酐和尿量对 AKI 进行分级,见表 2^[20]。AKI 分级越高,患者病死率越高,越需行 RRT。如果血清肌酐和尿量分级不一致,则采纳较高(较重)的分级^[20]。

表 2 急性肾损伤分级标准^[20]

分级	血清肌酐	尿量
1 级	1.5 ~ 1.9 倍基线值,或升高值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$	连续 6 ~ 12 h $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
2 级	2.0 ~ 2.9 倍基线值	连续 12 h 以上 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
3 级	≥ 3.0 倍基线值,或升高值 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$,或开始行肾脏替代治疗,或年龄 < 18 岁者估算肾小球滤过率 $< 35 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$	连续 24 h 以上 $< 0.3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或无尿 12 h

2.2.2 CKD

CKD 是肝移植术后常见并发症之一,大部分生存时间 >6 个月的肝移植受者会出现不同程度的肾功能损伤。KDIGO 于 2023 年对 CKD 重新进行了定义(<https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>):肾脏出现损伤或功能异常持续 3 个月以上。其中存在下列一项及以上异常则定义为肾损伤:(1)白蛋白尿(尿白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$);(2)尿沉渣异常;(3)肾小管病变导致的电解质异常等;(4)肾脏组织学异常;(5)泌尿系统影像学所见结构异常;(6)肾移植病史。肾功能异常指肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $\leq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。CKD 的发生发展严重制约移植疗效。肝移植术后 1 年合并 CKD 的受者死亡风险显著升高,随着生存时间延长,肾损伤相关病死率也逐年升高,在各类术后致死病因中增幅排名第一^[7,27]。

临床上,CKD 根据 GFR 可分为 G1 ~ G5 期,具体见表 3。CKD 患者出现下列情况一项及以上时则应考虑发生快速进展:(1)GFR 分期进展(如由 G3a 期进展至 G3b 期),同时伴有估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)较基线值降低 $\geq 25.0\%$;(2)每年 GFR 持续降低 $> 5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。CKD 的进展程度可根据 GFR 分期进行评估,与肝移植受者生存率密切相关。据报道,合并中度肾功能不全(G3a 或 G3b 期)、重度肾功能不全(G4 期及以上)及 ESRD 的肝移植受者 5 年生存率分别为 84.0%、67.7% 及 48.5%^[28]。

推荐意见 1:肝移植术后肾损伤降低受者生存率,随着生存时间延长,肾损伤相关病死率逐年升高。(1B 级)

表 3 慢性肾脏病的 GFR 分期

GFR 分期	GFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	描述
G1 期	≥ 90	正常或偏高
G2 期	60 ~ 89	轻度下降 ^a
G3a 期	45 ~ 59	轻 - 中度下降
G3b 期	30 ~ 44	中 - 重度下降
G4 期	15 ~ 29	重度下降
G5 期	< 15	肾衰竭

注:GFR. 肾小球滤过率; ^a. 相对于年轻成人水平

2.3 肝移植受者肾功能评估

肾功能的精准评估不仅有助于对肾损伤进行早期识别、分期及治疗,还可改善患者预后、指导筛选需优先行肝移植的患者以及评估肝肾联合移植的必

要性^[29]。肝移植受者在术前和术后应进行详细的病史采集和体格检查。血清肌酐基线值可用于评估术前肾损伤,对于定期复诊的等待肝移植患者,通过定期评估往往能获得较为准确的血清肌酐基线值。对于无法测得血清肌酐基线值的患者,有许多方法可以推算血清肌酐基线值,但都存在假阳性或假阴性的情况,故在临床应用中可采用多种方法进行评估,综合分析判断^[30],见表 4。

表 4 血清肌酐基线值估算方法

方法	评估效能
设定 GFR 为 $75 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 应用 MDRD 公式反推血清肌酐值	特异度低,尤其在 CKD 患者中 ^[31-34]
设定 GFR 为 $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 应用 MDRD 公式反推血清肌酐值	敏感度非常高,特异度非常低 ^[34]
入院初查血清肌酐值	特异度低 ^[33]
住院前 7 d 内最低血清肌酐值	特异度低 ^[33]
通过种族、性别和 CKD 合并症等多重校正方法估算血清肌酐值	特异度高 ^[32]

注:GFR. 肾小球滤过率; MDRD. 肾脏病膳食改良试验; CKD. 慢性肾脏病

关于 GFR 评估,测定肾菊粉清除率仍然是金标准,但往往因价格昂贵、耗时及检测方法复杂等原因难以常规开展。临床上常用血清肌酐推算 GFR,但血清肌酐受饮食、全身肌肉含量、合成肌酐能力、蛋白质能量消耗、药物、肾小管分泌以及生理范围内钠和容量变化影响,不能准确反映真实的 GFR,易导致对疾病分期评估出现偏差,影响临床决策^[29]。特别对于合并 CKD 的肝移植受者,由于全身肌肉含量的干扰,eGFR 计算结果可能高于实际情况,导致死亡风险被低估^[12,29]。

胱抑素 C 可用于预测失代偿期肝硬化患者的肾功能障碍和死亡风险^[35],也是肝移植术后早期监测肾功能损伤的敏感指标^[36-38]。胱抑素 C 受年龄、饮食、肌肉含量、炎症、感染、恶性肿瘤及肝脏疾病等病理生理因素的影响小,在发生肾损伤 12 ~ 24 h 后即开始升高。*The New England Journal of Medicine* 报道了一个基于胱抑素 C 的新型 GFR 估算公式,与常用的基于肌酐的计算公式不同,该公式不受种族、性别等因素的影响,能有效提高 GFR 评估的准确率^[39]。来自我国的肝移植受者数据也显示,基于胱抑素 C 计算得到的 eGFR 与真实的 GFR 高度接近;结合手术持续时间等临床参数建立预测模型,则可更精准地预测 AKI^[38,40]。

关于尿白蛋白评估,推荐通过随机尿测定尿白蛋白与肌酐比值(urine albumin to creatinine ratio, UACR),较传统的 24 h 尿白蛋白定量检测,具有准确、快速和简便等优点。有研究表明,当失代偿期肝硬化患者 UACR ≥ 30 mg/g 时,预后生存明显转差^[41]。值得注意的是,对于肝移植受者,由于钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)类药物的抗蛋白尿效应,即使患者已经存在严重的 CKD,尿中也可能检测不出白蛋白^[10]。因此,临床上怀疑 CKD 又缺乏白蛋白尿证据的肝移植受者,应增测胱抑素 C。

近年来,肾损伤评估的新型分子标记物和检测新技术不断涌现。研究表明,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)等新型分子标记物较血清肌酐能更早地诊断或预测 AKI^[42-45]。液体活检作为非侵入性的评估方法,尤其是细胞游离 DNA,已被证实能够实时、动态监测肾损伤严重程度^[46]。影像组学能提供肾脏结构的详细信息,结合大数据和人工智能,可以更精准地预测肾损伤情况^[47]。这些前沿技术的快速发展,有望为肝移植受者肾损伤的精准评估带来新的突破。

推荐意见 2: 肾功能的精准评估有助于对肾损伤进行早期诊断、分期及治疗,并有效改善预后。推荐基于胱抑素 C 估算 GFR,随机尿 UACR 检测评估尿白蛋白。(1C 级)

3 肝移植受者肾损伤防治

3.1 术前肾损伤防治

移植前肾损伤在术后可进一步恶化,更易发展为 CKD^[48-49]。术前 GFR < 60 mL \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹ 和肾功能不全持续时间长等均为肝移植术后肾功能继续恶化的危险因素。而当术前 GFR < 30 mL \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹ 时,受者术后 3 年进展为 ESRD 的比例高达 31.0%^[50]。因此,肝移植术前应密切监测肾功能,及时清除移植前肾损伤的各种致病因素。

ICA 发布的关于肝硬化患者 AKI 诊断与管理的共识建议中,提出了肝硬化合并 AKI 患者的管理体系^[51]。患者一旦发现 AKI 1 级:(1)应回顾患者所有用药(包括非处方药物),视实际情况减少或撤除利尿剂,撤除血管扩张剂、非甾体类抗炎药物及其他具有潜在肾毒性的药物;(2)临床怀疑低血容量患者应予扩容治疗;(3)及时识别和早期治疗细菌感

染,但应减少肾毒性抗生素的应用。予上述处理后,若患者血清肌酐较基线升高值回落至 26.5 μ mol/L 以内,可严密随访,期间若 AKI 分级有所进展,应按照 AKI 2 级和 3 级进行治疗,包括停用利尿剂、输注白蛋白和应用血管活性药物等。

白蛋白和血管活性药物仍是目前 HRS 的首选治疗方案。国外一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验共纳入 300 例 HRS-AKI 患者,评估了特利加压素与白蛋白联合治疗 HRS-AKI 的疗效和安全性^[52]。该研究发现,在肝硬化合并 HRS-AKI 的成人患者中,特利加压素联合白蛋白在改善肾功能方面较安慰剂与白蛋白的组合更有效,但特利加压素组发生了包括呼吸衰竭在内的不良事件。欧洲一项临床研究共纳入 82 例术前发生 HRS-AKI 的肝移植受者,分析发现如术前对特利加压素联合白蛋白治疗应答良好,术后对 RRT 的依赖性显著下降,CKD 发生风险也降低^[53]。肝移植术前 HRS-AKI 的有效治疗方案有待在我国开展高质量的临床研究。

在等待肝移植期间还应注意:(1)重视肝硬化相关并发症的防治,如细菌移位引起的炎症反应、肝硬化上消化道出血等,避免加重肾损伤;(2)监测并将血糖、血压和血脂控制在目标范围内,以减少代谢性疾病对肾功能的影响^[54];(3)积极控制乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎,选择对肾功能影响较小的抗病毒药物,不得随意停药,防止病毒性肝炎加重肾功能损伤^[17];(4)谨慎使用碘化造影剂,以减少肾损伤的发生^[55];(5)必要时行 RRT,以减轻水钠潴留、酸碱失衡和电解质紊乱^[56-57]。

推荐意见 3: 术前已存在肾损伤的肝移植受者,术后肾损伤继续进展的风险大,应及时清除致病因素,积极治疗 HRS,同时应防治肝硬化相关并发症,并控制代谢性疾病、病毒性肝炎等基础疾病,避免加重肾损伤。(1A 级)

3.2 手术方式选择及术中治疗

对术前已存在严重肾损伤的肝移植受者,可考虑肝肾联合移植,但肾源的紧张以及肝肾联合移植相对较高的围手术期死亡率等问题不容忽视^[58-59]。美国移植外科医师协会(ASTS)、美国移植学会(AST)、美国器官共享联合网络(UNOS)和美国肾脏病学会(ASN)联合举行的共识会议中,回顾性分析自 MELD 评分应用于指导供肝分配后所有的肝肾联合移植病例,发现对于移植前已接受透析治疗的受者,肝肾联合移植术后生存率高于单纯肝移植手术^[60]。2019 年,英国一项纳入 377 例移植前接

受透析治疗受者的回顾性研究发现,肝肾联合移植组受者总体生存率和移植物存活率均高于单纯肝移植组^[61]。一项基于 UNOS 数据库的研究分析了 3 549 例同时等待肝移植和肾移植的患者生存情况,其中接受肝肾联合移植的 3 127 例受者术后 5 年生存率(76.0%)明显高于单纯行肝移植的受者(55.0%)^[62]。近期,国内一项纳入 22 例肝肾联合移植病例的研究中,受者 5 年生存率达到 60.9%^[63]。因此,对于已经合并 ESRD 的终末期肝病患者,肝肾联合移植疗效优于单纯肝移植。

国际上多数移植中心将肾透析超过一定时间(4~8 周)作为肝肾联合移植的适应证。欧洲肝病学会(EASL)2018 年发布的临床实践指南中指出,伴有持续 AKI 或重度 CKD 等的肝硬化患者可行肝肾联合移植^[64]。UNOS 进而提出肝肾联合移植的资格标准^[65],见表 5。患者需在符合表中第 1 列某一诊断的同时,至少具备第 2 列中对应条件之一,方可获得肝肾联合移植的资格。这一标准在我国的应用尚需高质量临床研究验证。

表 5 肝肾联合移植资格标准

诊断	必须满足如下条件之一
GFR ≤ 60 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 且持续超过 3 个月的 CKD	(1) 定期透析 (2) 申请肾移植时最新 GFR ≤ 30 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 。
持续 AKI	(1) 接受透析超过 6 周 (2) GFR ≤ 25 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 超过 6 周 (3) 上述 2 个条件的任意组合 6 周
代谢性疾病	(1) 高草酸尿症 (2) H 或 I 因子突变所致的非典型溶血性尿毒症综合征 (3) 非神经病性家族遗传性淀粉样变 (4) 甲基丙二酸尿症

注: GFR. 肾小球滤过率; CKD. 慢性肾脏病; AKI. 急性肾损伤

肝移植术中低血压、血管活性药物使用、术中大量出血及输血等血流动力学不稳定因素是术后肾损伤的危险因素^[66-69]。一项临床研究表明,术中采用下腔静脉不完全阻断的背驮式肝移植,受者血流动力学相对稳定,术后 AKI 发生率下降^[70-71]。对于下腔静脉完全阻断的肝移植术式,术中建立静脉转流旁路能降低术后 AKI 发生率^[72]。对于高 MELD 评分、多器官衰竭和复杂肝移植等重症患者,术中予 RRT 能增强患者对移植手术的耐受力,降低术中心律失常等并发症的发生风险,获得较好的短期临床

预后,但其有效性仍需高质量的临床研究进一步证实^[73-74]。

推荐意见 4: 对于合并 ESRD 的终末期肝病患者,首选肝肾联合移植,其疗效优于单纯肝移植。(1B 级)

3.3 肝移植术后 AKI 的防治

3.3.1 危险因素

肝移植术后 AKI 的发生由围手术期多种因素综合导致,可归纳为术前、术中和术后因素。术前因素分为受者和供者因素,其中受者因素包括:(1)年龄 ≥ 50 岁^[75]; (2)营养状况差,围手术期低蛋白血症^[76]; (3)术前肾功能不全:eGFR < 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹、血清肌酐 > 132.0 μmol/L 及 HRS^[77]; (4) MELD 评分 > 20 分^[78-79]; (5)术前合并糖尿病、高血压病等慢性疾病^[80-81]; (6)合并腹水或肝性脑病等^[25, 82]; (7)腹部手术史^[83]。供者因素包括:(1)心脏死亡器官捐献;(2)高龄;(3)供肝脂肪变性;(4)热缺血时间过长^[84-85]。

术中因素包括:(1)经典原位肝移植(下腔静脉完全阻断); (2)血流动力学不稳定;(3)应用大剂量血管活性药物;(4)术中大量出血;(5)大量输注库存血或血小板等^[86-88]。术后因素包括:(1)感染;(2)抗感染药物的肾毒性;(3)血容量不足;(4)CNI 类药物(他克莫司和环孢素等); (5)谷草转氨酶峰值高;(6)术后第 72 小时血清肌红蛋白水平高^[89]。

以多因素回归分析为手段,建立有效的 AKI 风险预测模型有利于早期发现和治疗肝移植术后 AKI^[78]。一项来自欧洲的研究利用弗雷明汉风险评估方法,通过计算供者和受者危险因素的效应和权重建立了一个预测肝移植术后 AKI 发生风险的模型,但由于未纳入术后危险因素,灵敏度仅为 65.0%^[90]。国内多项研究报道,根据年龄、腹水情况、体质量指数、术前血清肌酐、术前白蛋白、术中尿量和血压、术中去肾上腺素使用情况以及术后乳酸峰值等因素构建的综合预警模型,能有效预测 AKI 发生风险,与实际发病情况拟合度较好^[82, 91]。

随着人工智能技术的发展,机器学习模型在预测移植后 AKI 的应用中逐渐崭露头角,较传统分析方法表现出更高的效能。有研究发现,梯度提升机(gradient boosting machine, GBM)、朴素贝叶斯和深度信念网络等多种机器学习模型均优于传统的 logistic 回归分析方法,其中 GBM 模型预测术后 AKI 性能最佳,受试者工作特征曲线下面积(area under

curve, AUC) 高达 0.90^[92]。我国一项纳入 493 例肝移植受者的研究发现, 随机森林模型预测移植术后 AKI 的准确度达 79.0%, AUC 为 0.85, 显著高于 logistic 回归分析^[25]。这些先进的机器学习模型有望用于指导 AKI 的早期识别和防治策略制订。

推荐意见 5: 肝移植术后 AKI 由围手术期多种因素综合导致, 据此构建机器学习模型能有效预警 AKI。(1B 级)

3.3.2 治疗

对于存在术后 AKI 发生高风险的肝移植受者, 应尽可能停用所有肾毒性药物, 保证血容量和灌注压, 必要时行功能性血流动力学监测, 同时密切监测血清肌酐、尿量和尿常规, 尽量避免使用造影剂。对肝移植术后已发生 AKI 的受者, 应在 AKI 分级基础上, 遵循以下分级管理原则: (1) 对发生或疑似 AKI 1 级受者, 以非创伤性诊断方法为主, 尽早停用肾毒性药物; (2) 当进展至 AKI 2 或 3 级时, 调整相关药物剂量, 由肾脏病专科医师参与治疗, 并考虑行 RRT; (3) 若需行 RRT, 建立血管通路时应尽量避免锁骨下静脉置管^[20]。我国一项回顾性临床研究显示, 对于肝移植术后 AKI, 早期行 RRT 有助于降低受者感染风险, 缩短重症监护室(intensive care unit, ICU) 住院时间^[93]。

肝移植受者免疫抑制剂使用与移植后 AKI 的发生密切相关。优化免疫抑制方案是肝移植术后 AKI 防治的关键环节。不同免疫抑制剂对肾功能的影响存在差异, 其中他克莫司和环孢素等 CNI 类药物最常见的药物不良反应之一即为肾损伤。术后延迟使用 CNI 或予以低剂量 CNI, 有助于预防 AKI 的发生。术后一旦如出现 AKI, 在充分保证免疫抑制效果的基础上, 可延迟或低剂量使用 CNI, 联合应用低肾毒性免疫抑制剂, 避免 AKI 进展^[94-95]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitors, mTORi) 是目前肝移植受者常用的免疫抑制药物, 主要包括西罗莫司和依维莫司。一项随机对照研究表明, 移植术后 4~6 周使用西罗莫司联合 CNI 减量方案可以降低术后 AKI 发生率, 改善远期肾功能, 且未增加排斥反应发生率^[96]。霉酚酸(mycophenolic acid, MPA) 类药物对肾功能无不良影响, 且不增加蛋白尿发生率。有研究证实, 吗替麦考酚酯可通过降低转化生长因子- β 水平而促进肝移植受者肾功能恢复^[97]。对于术前已合并肾功能不全的肝移植受者, 术后早期使用巴利昔单抗克隆抗体进行免疫诱导并联合应用 MPA 类

药物, 也可使 CNI 延迟使用或减量, 在不增加受者排斥反应发生风险的同时又能有效减少 RRT 的使用^[98-100]。为降低肝移植术后肾损伤的发生风险, 在切口愈合良好、肝功能稳定的前提下, 可减量使用 CNI 类药物并联合使用 mTORi 和 MPA 类药物。欧洲一项随机对照研究发现, 肝移植术后 4~12 周将 CNI 联合 MPA 类药物方案转换为西罗莫司联合 MPA 类药物, 可使术后 12 个月 GFR 较基线明显升高^[101]。另一项欧洲开展的多中心随机对照研究也发现, 肝移植术后 4~12 周将基于 CNI 的免疫抑制方案逐渐转换为依维莫司联合 MPA 类药物, 术后 24 周转换方案组受者的平均 eGFR 较 CNI 组增加 26.0%, 肾功能明显获益^[102]。以上研究证实了 CNI 撤除方案的可行性, 但该方案在我国仍需更多大型随机对照试验结果加以证实。

推荐意见 6: 肝移植术后 AKI 的治疗, 应遵循分级管理原则, 及时行 RRT。(1C 级)

推荐意见 7: 肝移植术后如发生 AKI, 在充分保证免疫抑制效果的基础上, 可延迟使用 CNI 或低剂量 CNI 的免疫抑制方案, 以减轻肾毒性。(1C 级)

推荐意见 8: 为降低肝移植术后肾损伤的发生风险, 在切口愈合良好、肝功能稳定的前提下, 可减量使用 CNI 类药物并联合使用 mTORi 和 MPA 类药物。(1C 级)

3.3.3 随访

AKI 患者即使在症状上得到治愈, 远期 CKD、心血管疾病和死亡风险仍会增加。针对发生 AKI 的肝移植受者, 有必要在至少 1 名肾脏病专家参与下制订相应的长期保健管理计划。应定期评估患者血压、体液状态、蛋白尿、血清肌酐及其他代谢参数等, 监测高血压病、血容量超负荷、心血管事件及 ESRD 等发生风险, 并及时干预^[103]。

推荐意见 9: 针对肝移植术后发生 AKI 的受者, 应建立包含肾功能评估在内的长期保健管理计划。(1C 级)

3.4 肝移植术后 CKD 的防治

3.4.1 危险因素

影响肝移植受者长期肾功能的因素可分为术前、围手术期和术后因素三类。(1) 术前因素: 丙型肝炎病毒感染、低 eGFR、HRS、蛋白尿、糖尿病、高血压病、原发病为原发性胆汁性肝硬化、高 Child-Pugh 和 MELD 评分、女性和高龄等; (2) 围手术期因素: Dindo-Clavien 评分 ≥ 3 分、ICU 住院时间 > 5 d、ICU 24 h 血清乳酸水平 ≥ 2.5 mmol/L、发生 AKI 和接受

RRT 等;(3) 术后因素:免疫抑制方案(主要为 CNI 长期暴露和高血药浓度)、新发或未缓解的高血压病、糖尿病、代谢综合征等^[7,104-109] 以及肝移植术前已合并 HRS 且术后未缓解等^[50,59]。肝移植术后 CKD 的原发病因依赖肾穿刺活检明确,特别是对于术后长期使用抗肿瘤药物、并发肾小球肾炎等情况,穿刺活检对于 CKD 原发病的鉴别诊断和精准干预至关重要^[107,109-112]。

CKD 快速进展的诱因包括 AKI、感染、腹泻、代谢病、吸烟、肥胖、心血管疾病和持续肾毒性药物暴露等。其中,糖尿病和高血压病等代谢病是引起肾功能进一步恶化的重要原因^[113-114]。

推荐意见 10:重视并及时防控肝移植术后 CKD 发生的各种危险因素,有助于防治并延缓 CKD 的进展。(1B 级)

3.4.2 治疗

肝移植术后 CKD 的治疗包括:(1) 积极预防和及早去除与 CKD 发生相关的危险因素;(2) 调整和优化免疫抑制剂方案;(3) 调整常用的经肾脏代谢或具有潜在肾毒性药物的使用剂量;(4) 肾脏病专科治疗。

积极预防和去除危险因素是防治肝移植术后 CKD 的关键。AKI 可诱导 CKD 发生及快速进展,需及时处理和纠正。肝移植受者术后并发感染会导致肾损伤,而 CKD 的发生会增加受者感染风险,二者互为因果,因此感染和 CKD 防治需同步进行^[115]。代谢病是肝移植术后 CKD 的重要诱因^[116],应积极防治糖尿病、高血压病、高脂血症和高尿酸血症等,合理应用相关药物治疗,并调整生活方式,包括规律作息、健康饮食、适当运动、控制体质量、戒烟和戒酒等,具体可参照《中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019 版)》^[114]。

CNI 类药物具有明显的肾毒性,是导致肝移植受者发生 CKD 的重要原因之一,术后免疫抑制的合理应用至关重要。近期一项多中心随机对照研究发现,低剂量 CNI 类药物联合西罗莫司的免疫抑制方案无法有效降低肝移植术后 3 年内 CKD(≥ 3 期)的发生率^[117]。也有研究表明,在低 MELD 评分的肝癌肝移植受者中,西罗莫司联合低剂量 CNI 类药物能显著降低 CKD(≥ 3 期)的发生率^[96]。国外一项纳入 86 例活体肝移植的多中心随机对照研究发现,低剂量 CNI 类药物联合依维莫司方案能有效改善术后 5 年肾功能情况,且未增加排斥反应或死亡风险^[118]。我国一项纳入 61 例肝移植受者的研究中,

35 例和 26 例受者在术后分别接受了西罗莫司和依维莫司,其中超过 80.0% 的受者均在术后 3 个月内开始使用;该研究发现,在已发生肾功能不全的受者中,早期更换为低剂量 CNI 类药物联合西罗莫司/依维莫司方案,可使术后 6 个月和 1 年的 eGFR 分别增加 12.3 和 12.0 mL \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹,转换方案有助于保护肾功能^[117]。MPA 类药物无明显肾毒性,可用于已发生 CKD 的肝移植受者,在保障免疫抑制作用的同时允许 CNI 减量,从而使受者肾功能获得长期改善^[119-121]。因此,对于已发生 CKD 的肝移植受者,可减量使用 CNI 类药物,联用 mTORi 和 MPA 类药物,有助于延缓 CKD 进展。

肝移植受者术后还须注意其他经肾脏代谢或具有潜在肾毒性的药物。恩替卡韦和替诺福韦酯等常用抗乙型肝炎病毒药物大部分经肾脏代谢,且具有潜在肾毒性^[122-123]。丙酚替诺福韦仅小部分经肾脏代谢,肾毒性较轻,对肝移植受者术后肾功能影响较小^[124-125],通常不需要调整剂量和使用频率。肝移植术后使用的部分抗生素具有潜在肾毒性或经过肾脏代谢,如黏菌素、万古霉素、三唑类和头孢菌素类等^[126-128]。不同类型抗病毒药物和抗菌药物的药物代谢途径和肾毒性不尽相同,具体需根据受者的 GFR、血液净化方式以及药物血药浓度来调整剂量和使用频率。

肝移植术后受者一旦出现 CKD,肾脏病专科治疗必不可少。受者若进展至 ESRD,则需行 RRT,包括血液透析、腹膜透析和肾移植。尽管目前透析技术已经取得了长足进步,但是对于肝移植受者,出现 ESRD 后建议及时进行肾移植手术评估。中山大学一项临床研究表明,对于肝移植术后出现 ESRD 的受者,单纯接受透析治疗组受者较接受肾移植组死亡风险增加 3.6 倍^[129]。

推荐意见 11:为有效防治肝移植术后 CKD,应及时处理和纠正 AKI、感染等危险因素,治疗术后糖尿病、高血压病和高脂血症等代谢病,并调整生活方式。(1C 级)

推荐意见 12:对于肝移植术后已发生 CKD 的受者,可减量使用 CNI 类药物,联用 mTORi 和 MPA 类药物,有助于延缓 CKD 进展。(1A 级)

推荐意见 13:肝移植术后发生 CKD 受者应根据 GFR、血液净化方式和药物血药浓度,调整抗乙型肝炎病毒药物和抗菌药物的用药剂量和频率。(1B 级)

推荐意见 14:肝移植术后发生 CKD 的受者进展

为 ESRD 后,需及时进行肾移植手术评估。(1B 级)

3.4.3 随访

鉴于 CKD 可能导致的一系列并发症,肝移植术后发生 CKD 的受者,有必要在至少 1 名肾脏病专家参与下制订相应的保健管理计划,包括定期监测血压、骨密度、电解质、营养状况和血红蛋白等指标,及早诊治高血压病、骨质疏松、营养不良和贫血等并发症^[130-131]。

推荐意见 15:肝移植术后发生 CKD 的受者,建议定期监测血压、骨密度、电解质、营养状况和血红蛋白等指标,及早诊治高血压病、骨质疏松、营养不良和贫血等并发症。(1C 级)

4 结论

肝移植作为一项系统工程,受者肾损伤的管理贯穿移植全程。科学评估和监测肾功能,及时去除危险因素,积极对症治疗,是肝移植受者肾损伤管理的关键。我国器官移植事业已进入历史发展新阶段,为应对新形势、新要求,当前有必要探索和建立多学科协作治疗新模式,推进肾损伤管理和人工智能等新型技术的深度融合,助力手术方式、免疫抑制方案等的选择和优化,切实改善肝移植受者肾功能和生存质量。

主审专家:

郑树森 浙江大学医学院附属第一医院
董家鸿 清华大学附属北京清华长庚医院
窦科峰 空军军医大学西京医院
夏强 上海交通大学医学院附属仁济医院
薛武军 西安交通大学第一附属医院

编写专家组组长:

徐 骁 浙江大学医学院

编写专家组成员(按姓氏拼音排序):

蔡金贞 陈峻 陈劲松 陈知水 程颖 丁小明
窦剑 杜国盛 丰贵文 傅志仁 高杰 顾劲扬
郭文治 何晓顺 贺强 黄建钊 霍枫 金海龙
金明娟 景鸿恩 郎韧 李波 李立 李宁
李齐根 李启勇 李玉民 栗光明 刘军 刘景丰
刘振文 卢倩 卢洪洲 卢实春 吕毅 吕国悦
门同义 明英姿 彭志海 齐海智 时军 寿张飞
孙倍成 孙丽莹 陶开山 田莉 王长安 王长希
王正昕 卫强 温浩 吴忠均 徐剑 徐健
杨扬 杨家印 叶启发 张峰 张毅 张雷达
张水军 郑虹 钟林 朱继业 朱志军

执笔人员:

鲁迪 沈恬 庄莉 杭化莲 范铁艳 阳新宇
刘尊伟 季茹 杨喆 范广晗 刘剑戎 徐骁
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- 1 Minjares RO, Martin P, Carrion AF. Chronic kidney disease after liver transplantation[J]. Clin Liver Dis, 2022, 26(2): 323-340.
- 2 Rasaei N, Malekmakan L, Mashayekh M, et al. Chronic kidney disease following liver transplant: associated outcomes and predictors[J]. Exp Clin Transplant, 2022, 21(2): 93-103.
- 3 Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: current status and challenges[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(18): 4438-4445.
- 4 Pacheco MP, Carneiro-D'Albuquerque LA, Mazo DF. Current aspects of renal dysfunction after liver transplantation[J]. World J Hepatol, 2022, 14(1): 45-61.
- 5 Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, et al. Incidence and impact of acute kidney injury after liver transplantation: a meta-analysis[J]. J Clin Med, 2019, 8(3): 372.
- 6 Miyata H, Morita Y, Kumar A. A systematic review of the literature on chronic kidney disease following liver transplantation[J]. Ann Transplant, 2022, 27: e935170.
- 7 Peng JC, Li YJ, Wang J, et al. Incidence of chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in a Chinese cohort[J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(9): 806-812.
- 8 Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: recent evidence[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(11): 803-811.
- 9 Shetty A, Kodali S. Long-term management of the successful adult liver transplant: a patient-friendly summary of the 2012 AASLD and AST practice guideline[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2022, 19(3): 83-88.
- 10 Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. Liver Transpl, 2013, 19(1): 3-26.
- 11 McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, et al. Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor[J]. Am J Transplant, 2009, 9(9): 1988-2003.
- 12 Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate[J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 286-292.
- 13 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝移植受者肾损伤管理专家共识(2017 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(4): 319-326.
- 14 Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2004, 328(7454): 1490.
- 15 Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group[J]. BMC Health Serv Res, 2004, 4(1): 38.
- 16 兰平, 何晓生. 临床实践指南的制定流程与规范[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(1): 10-14.
- 17 Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document[J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 811-822.
- 18 Parajuli S, Foley D, Djamali A, et al. Renal function and transplantation in liver disease[J]. Transplantation, 2015, 99(9):

- 1756-1764.
- 19 Park CS, Yoon YI, Kim N, et al. Analysis of outcomes and renal recovery after adult living-donor liver transplantation among recipients with hepatorenal syndrome [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(10): 2381-2391.
 - 20 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
 - 21 Martin LG, Vazquez-Garza JN, Grande AM, et al. Postreperfusion syndrome in liver transplant: a risk factor for acute kidney failure: a retrospective analysis [J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(8): 2277-2284.
 - 22 董绉绉, 石林惠, 叶龙强, 等. 肝移植术后肾脏替代治疗的危险因素分析及初始治疗时机对预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(11): 1056-1060.
 - 23 Klaus F, Keitel da Silva C, Meinerz G, et al. Acute kidney injury after liver transplantation: incidence and mortality [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(6): 1819-1821.
 - 24 Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation [J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5): 688-694.
 - 25 He ZL, Zhou JB, Liu ZK, et al. Application of machine learning models for predicting acute kidney injury following donation after cardiac death liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(3): 222-231.
 - 26 Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, et al. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes [J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(1): e12863.
 - 27 Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(6): 1420-1427.
 - 28 Patel HK, Patel A, Abouljoud M, et al. Survival after liver transplantation in patients who develop renal insufficiency [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(10): 4167-4170.
 - 29 Campion D, Rizzi F. Assessment of glomerular filtration rate in patients with cirrhosis: available tools and perspectives [J]. *Liver Int*, 2022, 42(11): 2360-2376.
 - 30 Doi K, Nishida O, Shigematsu T, et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016 [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(5): 985-1045.
 - 31 Rosi S, Piano S, Frigo AC, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? [J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2108-2114.
 - 32 Siew ED, Peterson JF, Eden SK, et al. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(1): 10-18.
 - 33 Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6): 536-542.
 - 34 Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(7): 1165-1173.
 - 35 Markwardt D, Holdt L, Steib C, et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1232-1241.
 - 36 Asrani SK, Shankar N, da Graca B, et al. Role of novel kidney biomarkers in patients with cirrhosis and after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(3): 466-482.
 - 37 Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, et al. Protecting the kidney in liver transplant recipients: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(9): 2532-2544.
 - 38 Ling Q, Xu X, Li J, et al. A new serum cystatin C-based equation for assessing glomerular filtration rate in liver transplantation [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(3): 405-410.
 - 39 Pottel H, Björk J, Rule AD, et al. Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(4): 333-343.
 - 40 Wu Z, Wang Y, He L, et al. Development of a nomogram for the prediction of acute kidney injury after liver transplantation: a model based on clinical parameters and postoperative cystatin C level [J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2259410.
 - 41 Cholongitas E, Goulis I, Ioannidou M, et al. Urine albumin-to-creatinine ratio is associated with the severity of liver disease, renal function and survival in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3): 306-314.
 - 42 Lima C, de Paiva Haddad LB, de Melo PDV, et al. Early detection of acute kidney injury in the perioperative period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 367.
 - 43 Yeung ACY, Morozov A, Robertson FP, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: a systematic review [J]. *Int J Surg*, 2018, 59: 48-54.
 - 44 Moledina DG, Isguven S, McArthur E, et al. Plasma monocyte chemotactic protein-1 is associated with acute kidney injury and death after cardiac operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(2): 613-620.
 - 45 Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 309-333.
 - 46 Celec P, Vlková B, Lauková L, et al. Cell-free DNA: the role in pathophysiology and as a biomarker in kidney diseases [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2018, 20: e1.
 - 47 Alnazer I, Bourdon P, Urruty T, et al. Recent advances in medical image processing for the evaluation of chronic kidney disease [J]. *Med Image Anal*, 2021, 69: 101960.
 - 48 Hussaini T, Yoshida EM, Partovi N, et al. Early persistent progressive acute kidney injury and graft failure post liver transplantation [J]. *Transplant Direct*, 2019, 5(3): e429.
 - 49 Durand F, Francoz C, Asrani SK, et al. Acute kidney injury after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2018, 102(10): 1636-1649.
 - 50 Tan HK, Marquez M, Wong F, et al. Pretransplant type 2 hepatorenal syndrome is associated with persistently impaired renal function after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2015, 99(7): 1441-1446.
 - 51 Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [J]. *Gut*, 2015, 64(4): 531-537.
 - 52 Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 818-828.
 - 53 Piano S, Gambino C, Vettore E, et al. Response to terlipressin and albumin is associated with improved liver transplant outcomes in patients with hepatorenal syndrome [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1909-1919.
 - 54 Marengo A, Jouness RI, Bugianesi E. Progression and natural history of nonalcoholic fatty liver disease in adults [J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(2): 313-324.
 - 55 Bansal S, Patel RN. Pathophysiology of contrast-induced acute kidney injury [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2020, 9(3): 293-298.
 - 56 Facciorusso A. Hepatorenal syndrome type 1: current challenges and future prospects [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 1383-1391.
 - 57 Hiruy A, Nelson J, Zori A, et al. Standardized approach of albumin, midodrine and octreotide on hepatorenal syndrome treatment response rate [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1): 102-106.

- 58 Nair G, Nair V. Simultaneous liver-kidney transplantation[J]. Clin Liver Dis, 2022, 26(2): 313-322.
- 59 Pham PT, Lunsford KE, Bunnapradist S, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation or liver transplantation alone for patients in need of liver transplantation with renal dysfunction[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2016, 21(2): 194-200.
- 60 Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, et al. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK)[J]. Am J Transplant, 2008, 8(11): 2243-2251.
- 61 Tinti F, Mitterhofer AP, Umbro I, et al. Combined liver-kidney transplantation versus liver transplant alone based on KDIGO stratification of estimated glomerular filtration rate: data from the United Kingdom Transplant registry - a retrospective cohort study[J]. Transpl Int, 2019, 32(9): 918-932.
- 62 Hmoud B, Kuo YF, Wiesner RH, et al. Outcomes of liver transplantation alone after listing for simultaneous kidney: comparison to simultaneous liver kidney transplantation [J]. Transplantation, 2015, 99(4): 823-828.
- 63 宋继勇, 杜国盛, 许长涛, 等. 22例肝肾联合移植的经验分析[J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(11): 672-676.
- 64 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460.
- 65 Ekser B, Contreras AG, Andraus W, et al. Current status of combined liver-kidney transplantation[J]. Int J Surg, 2020, 82S: 149-154.
- 66 Guo M, Gao Y, Wang L, et al. Early acute kidney injury associated with liver transplantation: a retrospective case-control study[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923864.
- 67 Bredt LC, Peres LAB, Rizzo M, et al. Risk factors and prediction of acute kidney injury after liver transplantation: logistic regression and artificial neural network approaches[J]. World J Hepatol, 2022, 14(3): 570-582.
- 68 Joosten A, Lucidi V, Ickx B, et al. Intraoperative hypotension during liver transplant surgery is associated with postoperative acute kidney injury: a historical cohort study[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 12.
- 69 Zhou J, Zhang X, Lyu L, et al. Modifiable risk factors of acute kidney injury after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 149.
- 70 Hannon V, Kothari RP, Zhang L, et al. The association between vena cava implantation technique and acute kidney injury after liver transplantation[J]. Transplantation, 2020, 104(11): e308-e316.
- 71 中华医学会器官移植学分会. 肝肾联合移植技术操作规范(2019版)[J]. 器官移植, 2020, 11(1): 30-40.
- 72 Sun K, Hong F, Wang Y, et al. Venovenous bypass is associated with a lower incidence of acute kidney injury after liver transplantation in patients with compromised pretransplant renal function[J]. Anesth Analg, 2017, 125(5): 1463-1470.
- 73 Huang HB, Xu Y, Zhou H, et al. Intraoperative continuous renal replacement therapy during liver transplantation: a meta-analysis[J]. Liver Transpl, 2020, 26(8): 1010-1018.
- 74 Agopian VG, Dhillon A, Baber J, et al. Liver transplantation in recipients receiving renal replacement therapy: outcomes analysis and the role of intraoperative hemodialysis[J]. Am J Transplant, 2014, 14(7): 1638-1647.
- 75 Nashan B, Schemmer P, Braun F, et al. Evaluating the efficacy, safety and evolution of renal function with early initiation of everolimus-facilitated tacrolimus reduction in *de novo* liver transplant recipients; Study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2015, 16: 118.
- 76 Sang BH, Bang JY, Song JG, et al. Hypoalbuminemia within two postoperative days is an independent risk factor for acute kidney injury following living donor liver transplantation; a propensity score analysis of 998 consecutive patients [J]. Crit Care Med, 2015, 43(12): 2552-2561.
- 77 邓攀, 赵于军, 王强, 等. 肝移植术后并发急性肾损伤的诊疗进展[J/CD]. 中华移植杂志:电子版, 2020, 14(1): 44-48.
- 78 Park MH, Shim HS, Kim WH, et al. Clinical risk scoring models for prediction of acute kidney injury after living donor liver transplantation: a retrospective observational study [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136230.
- 79 Aksu Erdost H, Ozkardesler S, Ocmen E, et al. Acute renal injury evaluation after liver transplantation: with RIFLE criteria [J]. Transplant Proc, 2015, 47(5): 1482-1487.
- 80 向丽, 卢长江, 吴胜东, 等. 肝移植术后急性肾损伤的研究进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(2): 137-141.
- 81 Wang YJ, Li JH, Guan Y, et al. Diabetes mellitus is a risk factor of acute kidney injury in liver transplantation patients[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2021, 20(3): 215-221.
- 82 翟慧敏, 姜英俊, 孔心涓, 等. 肾功能正常肝移植受者术后急性肾损伤风险预测模型的构建 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(2): 122-128.
- 83 陈佳弘, 徐莹, 何松哲, 等. 肝移植术后早期急性肾损伤的危险因素分析[J]. 中华器官移植杂志, 2023, 44(5): 269-274.
- 84 Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I, et al. The impact of combined warm ischemia time on development of acute kidney injury in donation after circulatory death liver transplantation: stay within the golden hour[J]. Transplantation, 2018, 102(5): 783-793.
- 85 Leithead JA, Taricotti L, Gunson B, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury[J]. Am J Transplant, 2012, 12(4): 965-975.
- 86 Kim WH, Oh HW, Yang SM, et al. Intraoperative hemodynamic parameters and acute kidney injury after living donor liver transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(9): 1877-1886.
- 87 Berkowitz RJ, Engoren MC, Mentz G, et al. Intraoperative risk factors of acute kidney injury after liver transplantation [J]. Liver Transpl, 2022, 28(7): 1207-1223.
- 88 Caragata R, Emerson S, Santema M L, et al. Intraoperative hypotension and the risk of acute kidney injury following liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2023, 37(10): e15053.
- 89 Khawar MB, Gao H, Li W. Autophagy and lipid metabolism [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 359-374.
- 90 Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I, et al. The AKI prediction score: a new prediction model for acute kidney injury after liver transplantation[J]. HPB (Oxford), 2019, 21(12): 1707-1717.
- 91 Xu X, Ling Q, Wei Q, et al. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(3): 259-263.
- 92 Lee HC, Yoon SB, Yang SM, et al. Prediction of acute kidney injury after liver transplantation: machine learning approaches vs. logistic regression model[J]. J Clin Med, 2018, 7(11):428.
- 93 Ren A, Li Z, Zhang X, et al. Optimal timing of initiating CRRT in patients with acute kidney injury after liver transplantation [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(21): 1361.
- 94 Ziolkowski J, Paczek L, Senatorski G, et al. Renal function after liver transplantation: calcineurin inhibitor nephrotoxicity [J]. Transplant Proc, 2003, 35(6): 2307-2309.
- 95 Lange NW, Salerno DM, Sammons CM, et al. Delayed calcineurin inhibitor introduction and renal outcomes in liver transplant recipients receiving basiliximab induction [J]. Clin Transplant, 2018, 32(12): e13415.
- 96 Buchholz BM, Ferguson JW, Schnitzbauer AA, et al. Randomized sirolimus-based early calcineurin inhibitor reduction in liver transplantation: impact on renal function [J]. Transplantation, 2020, 104(5): 1003-1018.

- 97 谢琴芬, 郑树森. 肝癌患者肝移植后的免疫抑制剂应用[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(9): 573-575.
- 98 Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(2): 327-336.
- 99 Martin-Mateos RM, Graus J, Albillos A, et al. Initial immunosuppression with or without basiliximab: a comparative study [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2570-2572.
- 100 Boyd A, Brown A, Patel J, et al. Basiliximab with delayed tacrolimus improves short-term renal outcomes post-liver transplantation—a real-world experience[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(5): 1541-1547.
- 101 Teperman L, Moonka D, Sebastian A, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(7): 675-689.
- 102 Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(7): 1843-1852.
- 103 Vijayan A. Tackling AKI: prevention, timing of dialysis and follow-up [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(2): 87-88.
- 104 Chopinet S, Bobot M, Reydellet L, et al. Peri-operative risk factors of chronic kidney disease after liver transplantation [J]. *J Nephrol*, 2022, 35(2): 607-617.
- 105 Duan Y, Li Z, Wang X, et al. Risk factors and prognosis of new-onset chronic kidney disease following orthotopic liver transplantation: a retrospective case-control study [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e931834.
- 106 Guo D, Wang H, Liu J, et al. Prediction of chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation: development and validation of a nomogram model [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 33.
- 107 Jin H, Wei Y, Qian Y, et al. Renal histopathological lesions after liver transplantation: what can we find besides calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity? [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 324.
- 108 Bhanji RA, Chow J, Ma M, et al. Post-liver transplantation chronic kidney disease is associated with increased cardiovascular disease risk and poor survival [J]. *Transpl Int*, 2021, 34(12): 2824-2833.
- 109 Kalisvaart M, Schlegel A, Trivedi PJ, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: impact of extended criteria grafts [J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(6): 922-933.
- 110 Chan GS, Lam MF, Kwan L, et al. Clinicopathological study of renal biopsies after liver transplantation [J]. *Hong Kong Med J*, 2013, 19(1): 27-32.
- 111 Lee JH, Cho YH, Ryu SJ, et al. Clinical usefulness of kidney biopsy in liver transplant recipients with renal impairment [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2013, 32(4): 153-157.
- 112 Kim JY, Akalin E, Dikman S, et al. The variable pathology of kidney disease after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 89(2): 215-221.
- 113 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者高血压管理指南(2023 年版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39(1): 48-80.
- 114 沈恬, 庄莉, 孙晓东, 等. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019 版) [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2019, 13(3): 187-194.
- 115 Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006, 13(3): 199-204.
- 116 Lee CY, Wu MY, Chan HC, et al. The influence of diabetes mellitus on the risks of end-stage kidney disease and mortality after liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10023.
- 117 Tsai KF, Li LC, Hsu CN, et al. Effects of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus or everolimus on renal function and possible mechanisms in liver transplant recipients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(3): 326-334.
- 118 Sapisochin G, Lee WC, Joo DJ, et al. Long-term effects of everolimus-facilitated tacrolimus reduction in living-donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Transplant*, 2022, 27: e937988.
- 119 Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(5): 965-976.
- 120 Cederborg A, Noren A, Barten T, et al. Renal function after liver transplantation: real-world experience with basiliximab induction and delayed reduced-dose tacrolimus [J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(8): 1076-1083.
- 121 Tannuri U, Gibelli N E, Maksoud-Filho J G, et al. Mycophenolate mofetil promotes prolonged improvement of renal dysfunction after pediatric liver transplantation: experience of a single center [J]. *Pediatr Transplant*, 2007, 11(1): 82-86.
- 122 Yang X, Yan H, Zhang X, et al. Comparison of renal safety and bone mineral density of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 124: 133-142.
- 123 Jung CY, Kim HW, Ahn SH, et al. Higher risk of kidney function decline with entecavir than tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2022, 42(5): 1017-1026.
- 124 Cheng CH, Hung HC, Lee JC, et al. Converting from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in patients with hepatitis b following liver transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2023, 28: e938731.
- 125 Liu JK, Vutien P, Huang DQ, et al. Renal outcomes with tenofovir alafenamide in liver transplant recipients [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(2): 538-540. e534.
- 126 Yu LL, Shi XP, Huang JF, et al. A retrospective observational study of the treatment with polymyxin B for liver transplantation recipients infected by multidrug-resistant gram-negative bacteria [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(10): 1563-1569.
- 127 Mostardeiro MM, Pereira CA, Marra AR, et al. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(3): 1442-1446.
- 128 Panwar B, Johnson VA, Patel M, et al. Risk of vancomycin-induced nephrotoxicity in the population with chronic kidney disease [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(5): 396-399.
- 129 Yunhua T, Qiang Z, Lipeng J, et al. Liver transplant recipients with end-stage renal disease largely benefit from kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(1): 202-210.
- 130 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453-464.
- 131 Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304.

(收稿日期: 2023-12-01)

(本文编辑: 徐小明)