

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220623.1700.006.html\(2022-06-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220623.1700.006.html(2022-06-24))

## 胱抑素 C 对肾移植术后发生肾功能延迟恢复的预测价值\*

汪博<sup>1</sup>,李亚娟<sup>2</sup>,阳婷婷<sup>1</sup>,杜瑞妮<sup>1</sup>,卜宁<sup>1</sup>,赵莎<sup>1</sup>,高巍<sup>1△</sup>

(1. 西安交通大学第一附属医院麻醉手术部,西安 710061;2. 兵器工业五二一医院麻醉科,西安 710000)

**[摘要]** **目的** 探讨胱抑素 C(Cys-C)对肾移植术后受者发生肾功能恢复延迟(DGF)的预测价值。**方法** 回顾性分析西安交通大学第一附属医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月行肾移植手术的 534 例患者临床数据。分析 DGF 组和非 DGF 组 Cys-C 水平是否存在差异,评价 Cys-C 对肾移植术后预测 DGF 的价值。**结果** 55 例(10.30%)患者肾移植术后发生 DGF。与非 DGF 组相比,DGF 组肾移植术后 3 d 的 Cys-C 水平更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Cys-C 预测 DGF 的最佳截点值为 3.62 mg/L,受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.87,95%CI:0.79~0.91,灵敏度和特异度分别为 85%和 80%。排除其他危险因素影响,Cys-C 可以作为独立的预测因子。**结论** 肾移植术后 Cys-C 水平可以作为预测 DGF 的指标。

**[关键词]** 肾移植;胱抑素 C;肾功能延迟恢复;血管吻合**[中图分类号]** R617**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)14-2353-05

## Predictive value of cystatin C in delayed graft function after renal transplantation\*

WANG Bo<sup>1</sup>, LI Yajuan<sup>2</sup>, YANG Tingting<sup>1</sup>, DU Ruini<sup>1</sup>, BU Ning<sup>1</sup>, ZHAO Sha<sup>1</sup>, GAO Wei<sup>1△</sup>

(1. Department of Anesthesia and Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Anesthesiology, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an, Shaanxi 710000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive value of Cystatin C (Cys-C) for delayed graft function (DGF) in kidney transplant recipients after kidney transplantation. **Methods** The clinical data in 534 cases of renal transplantation performed in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed. Whether the Cys-C level having difference between the DGF group and non-DGF group was analyzed, and the predictive value of Cys-C level on DGF after renal transplantation was evaluated. **Results** Fifty-five cases (10.30%) of DGF occurred after kidney transplantation. Compared with the non-DGF group, the level of Cys-C level on postoperative 3 d in the DGF group was higher, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The optimal cut off value of Cys-C for predicting DGF was 3.62 mg/L. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of Cys-C for predicting DGF was 0.87, and the 95% confidence interval (CI) was 0.79-0.91. The sensitivity and specificity were 85% and 80% respectively. Excluding the influence of other risk factors, Cyst-C could be used as an independent predictive factor. **Conclusion** The Cys-C level after kidney transplantation could be used as an indicator for predicting DGF.

**[Key words]** kidney transplantation; Cystatin C; delayed graft function; vascular anastomosis

肾移植是大多数终末期肾病患者的首选治疗方式<sup>[1]</sup>。在供体器官严重短缺和肾移植等待不断增加,人们越来越依赖扩大标准的供体和循环死亡后捐赠的器官(DCD)<sup>[2]</sup>。尸体肾移植最严重的并发症是肾

功能延迟恢复(DGF)<sup>[3]</sup>。各种研究对 DGF 使用了不同的定义,例如移植后 1 周内需要透析、第 1 个 24 h 血清肌酐增加 43  $\mu\text{mol/L}$  或尿量下降 30 mL/h。但目前广泛接受的 DGF 定义是移植后第 1 周需要透析

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81771485,81971290);陕西省重点研发计划项目(2020SF-136)。 作者简介:汪博(1987-),住院医师,硕士,主要从事肾移植围术期器官保护的研究。 △ 通信作者, E-mail:545359725@qq.com。

治疗<sup>[1]</sup>。有文献报道,20%~40%的尸体肾移植患者会发生 DGF<sup>[4]</sup>,并且与移植后住院时间和费用增加相关<sup>[5]</sup>。同时,DGF 可增加急性排斥反应的发生率和减少同种异体移植物的存活时间<sup>[6]</sup>。因此,如何早期快速预测 DGF 的发生是目前亟待解决的问题。胱抑素 C(Cys-C)是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,只能被肾小球过滤,不会在体内分泌,与个体的性别、年龄和肌肉量无关<sup>[7]</sup>。因此 Cys-C 是评估肾小球滤过率和肾功能的敏感标志物<sup>[8]</sup>。而肾小球滤过率和肾功能的变化决定着是否需要透析治疗。因此,本研究旨在评估 Cys-C 是否可以预测 DGF,以提前采取治疗措施,减少术后并发症的发生。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月西安交通大学第一附属医院收治的肾移植患者 534 例,55 例发生 DGF,479 例未发生 DGF(非 DGF)。移植后第 1 周需要透析治疗被定义为 DGF。纳入标准:年龄 $\geq 18$  岁的肾移植患者。排除标准:年龄 $< 18$  岁,糖尿病肾病(DN),高血压肾病,儿童供者,肝肾联合移植,二次肾移植,孤立肾,肾移植后对侧肾病,失访。器官由西安交通大学第一附属医院器官采购组织(OPO)获取,由中国器官移植反应系统分配。

### 1.2 方法

临床资料来源于 534 例肾移植患者的病历。术前收集的数据包括人口统计学、详细的病史和与 DGF 明显相关的指标、术前输血、术前血红蛋白水平、透析类型、冷(热)缺血时间、供体情况、移肾位置、血管吻合,以及术后连续监测的 Cys-C 水平。所有患者术后第 1 次透析时间均发生在 3 d 以后。

### 1.3 统计学处理

采用 Empowestats 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用非参数检验;计数资料以例数或率表示,采用  $\chi^2$  检验。多变量分析采用 logistic 回归方程法分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线判断 Cys-C 预测 DGF 的价值,明确 Cys-C 预测 DGF 的特异度采用分层分析及交互作用检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组人口统计学、详细病史等比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 危险因素分析

DGF 与 Cys-C( $P = 0.001$ )、术前输血液( $P = 0.02$ )、血管吻合( $P = 0.03$ )、术前血红蛋白( $P = 0.01$ )相关,见表 2。

表 1 两组患者一般情况和肾移植相关指标比较

特征	合计	非 DGF 组( $n=479$ )	DGF 组( $n=55$ )	$P$
性别( $n$ )				0.28
女	150	138	12	
男	384	341	43	
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	36.03 $\pm$ 9.22	35.94 $\pm$ 9.32	36.82 $\pm$ 8.42	0.50
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	21.13 $\pm$ 2.97	21.13 $\pm$ 2.99	21.12 $\pm$ 2.86	0.98
吸烟史( $n$ )	165	148	17	1.00
民族( $n$ )				0.06
汉族	498	450	48	
回族	20	15	5	
其他	16	14	2	
高血压( $n$ )	411	364	47	0.11
糖尿病( $n$ )	8	7	1	0.58
心脏系统疾病( $n$ )	20	15	5	0.05
呼吸系统疾病( $n$ )	22	19	3	0.49
神经系统疾病( $n$ )	18	15	3	0.42
肝炎( $n$ )	41	35	6	0.42
慢性肾炎( $n$ )	412	366	46	0.23
IgA 肾病( $n$ )	84	77	7	0.70

续表 1 两组患者一般情况和肾移植相关指标比较

特征	合计	非 DGF 组 (n=479)	DGF 组 (n=55)	P
其他肾疾病(n)	47	45	2	0.21
ASA 分级(n)				0.35
II	59	55	4	
III	309	272	37	
IV	166	152	14	
术中输血液[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),U]	0(0.00,0.00)	0(0.00,0.00)	0(0.00,1.50)	0.29
术中输血浆[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mL]	0(0.00,0.00)	0(0.00,0.00)	0(0.00,0.00)	0.62

表 2 DGF 危险因素的单变量分析

指标	OR	95%CI	P
Cys-C	3.30	2.47~4.41	<0.01
术前输血液			
否	1		
是	2.04	1.11~3.74	0.02
血管吻合			
髂内动脉	1		
髂外动脉	2.10	1.06~4.18	0.03
术前血红蛋白	0.98	0.96~0.99	0.01
术前血红蛋白分组			
<90 g/L	1		
≥90 g/L	0.36	0.20~0.66	0.01
透析类型			
血液透析	1		
腹膜透析	0.99	0.46~2.10	0.98
捐赠者类型			
DCD	1		
DBD	0.74	0.38~1.46	0.39
活体供肾	0.55	0.20~1.50	0.24
冷缺血时间	0.97	0.89~1.06	0.50
热缺血时间	1.01	0.95~1.07	0.74
热缺血时间分组			
<10 min	1		
≥10 min	1.19	0.68~2.11	0.54
移肾位置			
左	1		
右	1.51	0.86~2.65	0.15

DCD: 标准心脏死亡器官捐献; DBD: 标准脑死亡器官捐献。

### 2.3 Cys-C 和 DGF 关系

两组术后 3 d Cys-C 水平比较差异有统计学意义 (P<0.001)。连续测量 16 d, 两组差异仍然存在, 见图 1。Cys-C 预测 DGF 的最佳截点值为 3.62 mg/L, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.87, 95% CI: 0.79~

0.91, 灵敏度和特异度分别为 85% 和 80%, 见图 2。

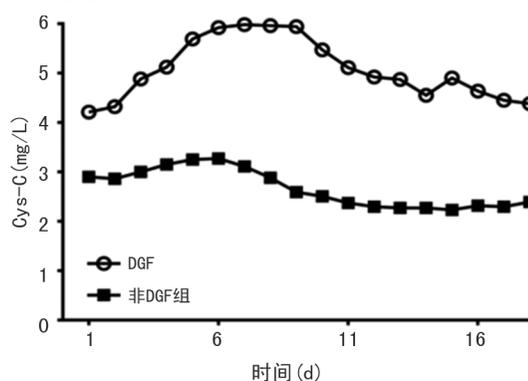


图 1 肾移植术后 16 d Cys-C 水平

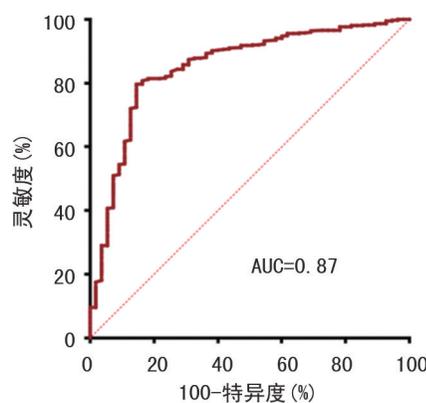


图 2 Cys-C 预测 DGF 的 ROC 曲线

### 2.4 Cys-C 预测 DGF 的特异度

为了确定 Cys-C 能否单独预测 DGF, 进行了多变量 logistic 回归分析。无论调整和不调整与 Cys-C 和 DGF 相关的变量, Cys-C 对 DGF 的权重都最大, 分别为 3.30(2.47~4.41) 和 4.12(2.75~6.16)。特别是 Cys-C 大于临界值 3.62 mg/L 后, 非调整 HR = 23.14 (10.58~50.57), 调整 HR = 30.23(11.16~81.89)。

为了准确研究 Cys-C 与 DGF 之间的关系, 需要通过分层分析、交互作用检验、协变量筛选等方法排除对其关系产生影响的危险因素。首先通过分层分析了 DGF 与所有危险因素之间的关系, 见表 3。调整和不调整混杂因素的结果显示出相同的趋势。通过交互分析检测每个分层因素对 Cys-C 和 DGF 之间关

系的影响,发现肾动脉吻合血管位置与 Cys-C 存在交互作用,见表 4。

表 3 DGF 危险因素多变量逻辑回归分析

指标	未调整		P	调整 <sup>a</sup>		P
	HR	95%CI		HR	95%CI	
Cys-C	3.30	2.47~4.41	<0.01	4.12	2.75~6.16	<0.01
Cys-C 分组						
<3.62 mg/L	1.00			1.00		
≥3.62 mg/L	23.14	10.58~50.57	<0.01	30.23	11.16~81.89	<0.01
血管吻合						
髂内动脉	1.00			1.00		
髂外动脉	2.10	1.06~4.18	0.03	3.41	1.36~8.50	0.01
术前血红蛋白	0.98	0.96~0.99	<0.01	0.97	0.95~0.99	0.02
术前血红蛋白分组						
<90 g/L	1.00			1.00		
≥90 g/L	0.36	0.20~0.66	<0.01	0.31	0.15~0.62	<0.01
移肾位置						
左	1.00			1.00		
右	1.51	0.86~2.65	0.15	2.07	1.04~4.15	0.04
术前输血液						
否	1.00			1.00		
是	2.04	1.11~3.74	0.02	1.98	0.99~3.98	0.05

<sup>a</sup>:调整参数包括心脏系统疾病、捐赠者类型、高血压、冷缺血时间、性别、神经系统疾病、透析类型、糖尿病、热缺血时间、术中输血浆。

表 4 DGF 危险因素交互作用检验

项目	HR(95%CI)		P
	未调整	调整 <sup>a</sup>	
Cys-C(mg/L)	3.30(2.47~4.41)	4.09(2.73~6.12)	
吻合血管			0.03
髂内动脉	5.42(2.51~11.73)	14.36(2.83~72.93)	
髂外动脉	2.93(2.14~4.01)	3.25(2.22~4.75)	
术前血红蛋白			0.94
<90 g/L	3.22(2.12~4.91)	3.93(2.32~6.67)	
≥90 g/L	3.81(2.39~6.07)	3.78(2.13~6.72)	
移肾位置			0.78
左	3.02(2.03~4.50)	4.02(2.31~7.02)	
右	3.67(2.38~5.66)	3.43(2.15~5.47)	

<sup>a</sup>:调整参数包括捐赠者类型、心脏系统疾病、透析类型、ASA 分级、冷缺血时间。

### 3 讨论

DGF 是肾移植术后常见的并发症,与移植物功能差、排斥风险较高、移植物和患者存活率较差独立相关<sup>[1]</sup>。目前尚无有效的治疗措施,但是 DGF 的早期诊断和及时干预可能会改善结果<sup>[9]</sup>。有研究试图寻找预测模型来帮助诊断病情,但由于影响因素复杂且

准确性不高,效率不高<sup>[6]</sup>。近年来,Cys-C 已被用于评估肾移植后的肾功能。然而,很少有研究评估 Cys-C 对 DGF、移植物丢失和受者死亡率的预测价值。本研究发现,Cys-C 可作为 DGF 的独立预测因子,且预测结果准确性高,当 Cys-C 为 3.62 mg/L 时,灵敏度和特异度最高。

有研究表明,血液中的 Cys-C 只能通过肾小球滤过清除,这一特性使其对肾小球滤过率变化具有独特的灵敏度<sup>[10]</sup>。而最新研究表明,Cys-C 不仅可以评估肾小球滤过率,还可以预测肾损伤<sup>[7]</sup>。HERGET-ROSENTHAL 等<sup>[11]</sup>报道,血清 Cys-C 是一种有用的急性肾损伤检测标志物,可能会比肌酐提前 1~2 d 检测到。本研究结果表明,Cys-C 可以预测 DGF。FONSECA 等<sup>[12]</sup>选择术后第 1 天 Cys-C 的值预测 DGF,结果比肌酐更准确。还有研究发现,Cys-C 最有用的价值是在术后第 1 天,因为患者可能会在接下来的几天接受透析治疗,影响 Cys-C 的真实结果<sup>[7]</sup>。本研究之所以选择术后 3 d 的 Cys-C 结果,是因为统计数据中所有的透析治疗都发生在 3 d 后,而连续监测的结果趋势也可以减少误差。

本研究单因素分析发现,术前输血液、移肾位置、血管吻合部位和术前血红蛋白水平对 DGF 的诊断同

样有差异,多因素分析发现这些指标仍然有差异。在确定了 Cys-C 的 ROC 曲线分界点后,通过分层分析,发现血管吻合部位与 Cys-C 之间存在交互作用,会影响 Cys-C 的预测价值。考虑原因可能与手术有关,髂内血管吻合术发生吻合口狭窄的风险较高,术后易发生 DGF。除外本研究中发现的 DGF 影响因素,供者因素已被证明是最重要的影响因素,其中供者年龄及末次肌酐尤为重要。供者年龄的增加将提高肾移植术后发生 DGF 的风险,特别是近些年,为了弥补供肾不足,扩大标准供肾比例呈上升趋势,高龄供肾者也随之增加,年龄问题将是影响肾移植术后发生 DGF 的重要因素之一<sup>[13]</sup>。末次肌酐水平是供肾功能的综合体现,其结果影响移植术后移植肾的恢复情况。既往有研究发现,DGF 组供肾末次肌酐水平明显高于非 DGF 组<sup>[13]</sup>。而低灌注、炎症因子释放等都是导致末次肌酐水平升高的危险因素<sup>[14]</sup>。

本研究仍然存在一些局限性。这是一项单中心的回顾性研究;由于肾移植属于急诊手术,术前没有得到 Cys-C 的结果,缺少基线水平对照;DGF 的诊断标准是基于肾移植医生的主观判断,可能存在偏差;术后每天采集 Cys-C 的时间并不统一,可能存在干扰因素。

既往有研究表明,Cys-C 可以预测肾移植术后 1 年的移植物丢失及患者死亡率<sup>[15-16]</sup>。但 PEZESHGI 等<sup>[17]</sup>认为 Cys-C 与肾移植后移植物丢失和死亡率无关。目前,用于预测 DGF 的生物标志物还包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子 1(KIM-1)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)等。本研究表明肾移植术后 Cys-C 水平可以作为预测 DGF 的指标,接下来笔者将进一步研究 Cys-C 术前的结果,并结合其他标志物来验证是否可以提高 DGF 的预测价值及改善远期预后效果。

## 参考文献

- [1] MOGULLA M R, BHATTACHARJYA S, CLAYTON P A, et al. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation—a retrospective study[J]. *Transpl Int*, 2019, 32 (11): 1151-1160.
- [2] DE KOK M J, MCGUINNESS D, SHIELS P G, et al. The neglectable impact of delayed graft function on long-term graft survival in kidneys donated after circulatory death associates with superior organ resilience [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(5): 877-883.
- [3] MELIH K V, BOYNUEGRI B, MUSTAFA C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51 (4): 1096-1100.
- [4] MANNON R. Delayed graft function: the AKI of kidney transplantation [J]. *Nephron*, 2018, 140(2): 94-98.
- [5] SERRANO O, VOCK D, CHINNAKOTLA S, et al. The relationships between cold ischemia time, kidney transplant length of stay, and transplant-related costs [J]. *Transplantation*, 2019, 103(2): 401-411.
- [6] ZHANG H, ZHENG L, QIN S, et al. Evaluation of predictive models for delayed graft function of deceased kidney transplantation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 1735-1744.
- [7] LI F, HU L, ZHAO X, et al. The value of cystatin C and urinary and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin during the perioperative period of renal transplantation [J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(5): 432-441.
- [8] MAIWALL R, KUMAR A, BHARDWAJ A, et al. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: a prospective cohort study [J]. *Liver Int*, 2018, 38(4): 654-664.
- [9] MALYSZKO J, LUKASZYK E, GLOWINSKA I, et al. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11684.
- [10] PÖGE U, STOSCHUS B, STOFFEL-WAGNER B, et al. Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2003, 26 (1): 55-60.
- [11] HERGET-ROSENTHAL S, MARGGRAF G, HÜSING J, et al. Early detection of acute renal failure by serum Cystatin C [J]. *Kidney Int*, 2004, 6: 1115-1122.
- [12] FONSECA I, REGUENGO H, OLIVEIRA J, et al. A triple-biomarker approach for the detection of delayed graft function after kidney transplantation using serum (下转第 2361 页)