

肝移植术后高尿酸血症发病率及危险因素分析：单中心回顾性研究

杜瑶^{1,2}, 王敏^{1,2}, 王月圆^{1,2}, 曹亚娟³, 葛卫红^{1,2} (1.南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 南京 210008; 2.南京临床药学中心, 南京 210008; 3.南京大学医学院附属鼓楼医院 普通外科, 南京 210008)

摘要：目的 探讨肝移植术后高尿酸血症发病率及危险因素。方法 对2018年1月至2019年5月于南京大学医学院附属鼓楼医院行肝脏移植的164例肝移植受者进行回顾性分析。收集的人口统计学和生物化学数据包括性别、年龄、体重指数、术前血尿酸、肝移植手术时间、术中出血量、术中尿量、血尿酸、术后第1周平均他克莫司全血谷浓度、他克莫司全血谷浓度变异度，移植后1周、1个月、3个月、6个月肌酐清除率（creatinine clearance rate, CCr）。根据肝移植术后6个月血尿酸水平将患者分为正常组和高尿酸血症组，比较各组患者上述指标的差异。采用Logistic多因素回归分析肝移植受者高尿酸血症的影响因素。结果 最终共纳入81例患者，术后6个月高尿酸血症发生率为48.15%（39/81），高尿酸血症组男性比例显著高于正常组 [84.62%（33/39）vs 64.28%（27/42）； $\chi^2 = 4.35$, $P = 0.04$]。高尿酸组患者的肾脏滤过功能显著低于正常组患者 [术后1周CCr: 93.67 ml/min vs 135.05 ml/min, 术后1个月CCr1: (105.39 ± 40.86) ml/min vs (127.54 ± 55.04) ml/min, 术后6个月CCr6: 82.64 ml/min vs 99.34 ml/min; P 均 < 0.05]。Logistic多因素回归分析表明术中尿量 ($OR = 1.001$, 95%CI: 1.0002~1.0018, $P = 0.0176$) 和肝移植术后1周平均他克莫司全血谷浓度 ($OR = 1.4158$, 95%CI: 1.0256~1.9546, $P = 0.0346$) 是肝移植受者发生高尿酸血症的独立危险因素，女性 ($OR = 0.1936$, 95%CI: 0.0368~0.8212, $P = 0.0482$) 和肝移植术后第6个月肌酐清除率 ($OR = 0.9059$, 95%CI: 0.8461~0.9698, $P = 0.0045$) 为保护性因素。在女性肝移植受者中，高尿酸组患者术后1周平均他克莫司全血谷浓度 [9.51 ± 2.42) ng/ml vs (6.34 ± 2.30) ng/ml] 显著高于正常组 ($P < 0.05$)。在男性性肝移植受者中，高尿酸组患者CCr6显著低于正常组 (82.64 ml/min vs 115.34 ml/min; $U = 204.00$, $P < 0.001$)。Logistic多因素回归分析表明，对于女性肝移植受者，肝移植术后1周平均他克莫司全血谷浓度是发生高尿酸血症的独立危险因素 ($OR = 1.83$, 95%CI: 1.02~3.29, $P = 0.04$)，对于男性肝移植受者，术中尿量是发生高尿酸血症的独立危险因素 ($OR = 1.00$, 95%CI: 1.00~1.00, $P = 0.03$)，肝移植术后第6个月肌酐清除率 (CCr6) 为保护性因素 ($OR = 0.94$, 95%CI: 0.89~0.99, $P = 0.03$)。肝移植术后第1周平均他克莫司全血谷浓度 (M) $M \geq 7.1$ ng/ml的女性患者高尿酸血症发生率显著高于 $M < 7.1$ ng/ml女性患者 [66.67% (4/6) vs 13.33% (2/15), $P = 0.03$]。结论 精细化液体管理，避免容量不足导致的急性肾损伤、维持女性肝移植受者 $M < 7.1$ ng/ml可能有助于降低高尿酸血症的发生率，提高肝移植受者生存率和生活质量。

关键词：肝移植；高尿酸血症；他克莫司；治疗药物监测

Risk factors of hyperuricemia after liver transplantation: a single center retrospective analysis

Du Yao^{1,2}, Wang Min^{1,2}, Wang Yueyuan^{1,2}, Cao Yajuan³, Ge Weihong^{1,2} (1.Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.009

基金项目：江苏省药学会-奥赛康医院药学科科研项目 (A201906)

通讯作者：葛卫红 Email: Gewh1119@163.com

Medical School, Nanjing 210008, China; 2.Nanjing Medical Center for Clinical Pharmacy, Nanjing 210008, China; 3.Department of Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of hyperuricemia after liver transplantation and provide recommendations for preventing hyperuricemia after liver transplantation.

Methods Total of 164 liver transplant recipients in Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School from January 2018 to May 2019 were retrospectively analyzed. The demographic and biochemical data, including gender, age, body mass index, preoperative blood uric acid, duration of liver transplantation operation, intraoperative blood loss, intraoperative urine volume, blood uric acid, average whole blood trough concentration of tacrolimus in the first week after surgery, variation of tacrolimus whole blood trough concentration and creatinine clearance rate (CCr) in the first week, 1 month, 3 months and 6 months after transplantation were collected. According to the serum uric acid level of 6 months after liver transplantation, the patients were divided into normal group and hyperuricemia group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of hyperuricemia in liver transplant recipients. **Results** A total of 81 patients were eventually enrolled and the incidence of hyperuricemia at 6 months after liver transplantation was 48.15% (39/81). The proportion of male in hyperuricemia group was significantly higher than that in normal group [84.62% (33/39) vs 64.28% (27/42); $\chi^2 = 4.35$, $P = 0.04$]. Renal filtration function of patients in hyperuricemia group were significantly lower than those in normal group [1 week after operation CCr: 93.67 ml/min vs 135.05 ml/min, 1 month after operation CCr1: (105.39 \pm 40.86) ml/min vs (127.54 \pm 55.04) ml/min, 6 month after operation CCr6: 82.64 ml/min vs 99.34 ml/min; all $P < 0.05$]. Logistic regression showed that the risk factors of hyperuricemia for liver transplantation recipients were intraoperative volume of urine ($OR = 1.001$, 95%CI: 1.0002~1.0018, $P = 0.0176$) and mean trough concentration of tacrolimus 1 week after liver transplantation ($OR = 1.4158$, 95%CI: 1.0256~1.9546, $P = 0.0346$), female ($OR = 0.1936$, 95%CI: 0.0368~0.8212, $P = 0.0482$) and creatinine clearance at the 6 months after liver transplantation ($OR = 0.9059$, 95%CI: 0.8461~0.9698, $P = 0.0045$) were protective factors. For female liver transplant recipients, the mean trough concentration of tacrolimus of patients in hyperuricemia group was significantly higher than that in normal group at 1 week [(9.51 \pm 2.42) ng/ml vs (6.34 \pm 2.30) ng/ml; $P < 0.05$]. For male liver transplant recipients, CCr6 of patients in hyperuricemia group was significantly lower than those in normal group (82.64 ml/min vs 115.34 ml/min; $P < 0.05$). Logistic regression showed that for female liver transplant recipients, the mean trough concentration of tacrolimus 1 week after liver transplantation was an independent risk factor for hyperuricemia ($OR = 1.83$, 95%CI: 1.02~3.29, $P = 0.04$). For male liver transplant recipients, intraoperative urine volume was an independent risk factor for hyperuricemia ($OR = 1.00$, 95%CI: 1.00~1.00, $P = 0.03$) and CCr6 was a protective factor ($OR = 1.00$, 95%CI: 1.00~1.00, $P = 0.03$). The incidence of hyperuricemia in female patients with $M \geq 7.1$ ng/ml was significantly higher than that with $M < 7.1$ ng/ml [66.67% (4/6) vs 13.33% (2/15), $P = 0.03$]. **Conclusions** Precision fluid management to avoid acute kidney injury caused by excessive output and maintaining $M < 7.1$ ng/ml in female liver transplantation recipients may help to reduce the incidence of hyperuricemia and improve the survival rate and quality of life of liver transplantation recipients.

Key words: Liver transplantation; Hyperuricemia; Tacrolimus; Therapeutic drug monitoring

高尿酸血症是一种以嘌呤代谢紊乱导致尿酸合成增加和(或)排泄减少的代谢性疾病,是肝移植术后常见的并发症^[1,2]。肝移植受者高尿酸血症发生率为14%~53%^[1-3],是一般人群的3~6倍^[4,5]。大量尿酸沉积在关节和肾脏会导致痛风和肾损伤^[6]。此外,高尿酸血症也是高血压、高血糖和心脑血管疾病的重要危险因素^[7-11]。肝移植术后高尿酸血症可能增加肾功能不全和代谢性疾病的风险,从而影响肝移植受者的生活质量甚至增加死亡率。

高尿酸血症发生率的影响因素包括性别、年龄、遗传、肥胖及药物等^[3,4-6,12,13]。以往研究主要集中在实体器官移植后患者自身状况对高尿酸血症的影响,仅能识别高尿酸血症发生的风险^[3,6,12,13]。最近研究表明,钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)可通过降低肾小球滤过率和增加肾小管对尿酸的重吸收来减少尿酸的排泄^[14,15],但目前尚无具体的建议指导临床治疗。他克莫司(tacrolimus)作为CNIs的一种,是肝移植术后的一线免疫抑制剂^[16]。本研究从患者他克莫司全血谷浓度、基础状况及手术相关因素分析本中心肝移植受者发生高尿酸血症的危险因素,从而减少高尿酸血症发生率,为临床治疗提供合适的他克莫司浓度参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2018年1月至2019年5月于南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆胰中心行肝脏移植的164例肝移植受者为研究对象。纳入标准:①接受原位肝移植;②年龄 ≥ 18 岁;③免疫抑制方案为免疫诱导(巴利昔单抗)和三联免疫抑制治疗(他克莫司+霉酚酸酯+甲基泼尼松龙);④随访6个月以上。排除标准:①非首次肝移植;②器官簇移植;③随访资料不全;④术前有高尿酸血症;⑤使用降尿酸药物;⑥他克莫司使用时间少于6个月;⑦孕妇或哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准,批件号:2020-315-01。根据入排标准,共81例患者被纳入研究。

1.2 随访资料 收集的人口统计学和生物化学数据包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、术前血尿酸(uric acid, UA)、肝移植手术时间、术中出血量、术中尿量、平均他克莫司全血谷浓度(M)、他克莫司全血谷浓度变异度(CV)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、 γ -谷氨酰转移

酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil),移植后1周(1W)、1个月(1M)、3个月(3M)、6个月(6M)肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr)。术后不同时间的某一指标用字母加数字表示。根据肝移植术后6个月血尿酸水平(UA6)将患者分为正常组和高尿酸血症组。平均他克莫司全血谷浓度(M)根据从医院病历系统和检验系统收集到的他克莫司全血谷浓度,计算其平均值。

1.3 判定标准 高尿酸血症:移植术后6个月血尿酸(UA6)男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学处理 使用SPSS 26.0软件进行统计学分析。年龄、BMI、手术时间等正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;CCr、术后6个月他克莫司全血谷浓度等为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。高尿酸血症发生率等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。多因素分析采用非条件Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料及高尿酸血症发病情况 纳入研究的81例患者中男性60例,女性21例,年龄(47.53 ± 10.21)岁,随访6个月,高尿酸血症发生率为48.15% (39/81),高尿酸血症组男性比例显著高于正常组 [84.62% (33/39) vs 64.28% (27/42); $\chi^2 = 4.35$, $P = 0.04$],肾脏滤过功能(CCr、CCr1、CCr6)显著低于正常组患者(P 均 < 0.05)。两组间年龄、BMI、手术时间等差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 肝移植术后高尿酸血症的危险因素分析 以是否发生高尿酸血症为因变量,以表1中 $P < 0.1$ 的指标(性别、术中尿量、CCr6)和临床可能相关的因素^[6](M)为自变量进行Logistic多因素回归分析,结果表明术中尿量和肝移植术后1周平均他克莫司全血谷浓度(M)是肝移植受者发生高尿酸血症的独立危险因素,女性和肝移植术后第6个月肌酐清除率(CCr6)为保护性因素,见表2。

2.3 不同性别患者肝移植术后高尿酸血症的危险因素分析 比较不同性别肝移植受者临床指标发现在女性肝移植受者中,高尿酸组患者术后1周平均他克莫司全血谷浓度(M)显著高于正常组($P < 0.05$);在男性肝移植受者中,高尿酸组患者术后

6个月肌酐清除率（CCr6）显著低于正常组（ $P < 0.05$ ），见表3。对于女性肝移植受者，以是否发生高尿酸血症为因变量，以术中尿量、M、CCr6为自变量进行Logistic多因素回归分析，结果表明肝移植术后1周平均他克莫司全血谷浓度（M）是发生高尿酸血症的独立危险因素。对于男性肝移植受者，以是否发生高尿酸血症为因变量，以术中尿量、M、CCr6为自变量进行Logistic多因素回归分析，结果表明术中尿量是发生高尿酸血症的独立危

险因素，肝移植术后第6个月肌酐清除率（CCr6）为保护性因素，见表4。

2.4 不同他克莫司全血谷浓度患者高尿酸血症发生率
基于以上结果，根据肝移植术后第1周的平均他克莫司全血谷浓度对女性患者进行分组， $M \geq 7.1$ ng/ml 女性患者的高尿酸血症发生率显著高于 $M < 7.1$ ng/ml 女性患者 [66.67% (4/6) vs 13.33% (2/15)， $P = 0.03$]，两组肝功能和排斥反应率（均为0）无统计学差异（ P 均 > 0.05 ）。见表5。

表1 正常组和高尿酸组肝移植受者肝移植受者临床资料

项目	正常组（42例）	高尿酸血症组（39例）	统计量值	P值
男 [例 (%)]	27 (64.28)	33 (84.62)	$\chi^2 = 4.35$	0.04
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.19 \pm 10.44	46.82 \pm 10.04	$t = 0.60$	0.98
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.29 \pm 3.67	21.50 \pm 3.58	$t = 0.55$	0.33
手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	303.76 \pm 67.65	314.79 \pm 68.52	$t = -0.72$	0.47
术中出血量 [M (p_{25} , p_{75}), ml]	1300 (963, 2850)	1800 (1150, 4000)	$U = 614.50$	0.15
术中尿量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	2053 \pm 993	2481 \pm 1127	$t = -1.72$	0.09
M ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	7.88 \pm 3.15	8.53 \pm 3.74	$t = -0.65$	0.52
CCr [M (p_{25} , p_{75}), ml/min]	135.05 (92.41, 164.16)	93.67 (75.34, 121.53)	$U = 588.00$	0.03
M1 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	7.97 \pm 1.92	7.96 \pm 1.79	$t = 0.02$	0.99
CCr1 ($\bar{x} \pm s$, ml/min)	127.54 \pm 55.04	105.39 \pm 40.86	$t = 2.04$	0.04
M3 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	8.47 \pm 2.44	8.33 \pm 2.69	$t = 0.25$	0.81
CCr3 ($\bar{x} \pm s$, ml/min)	106.42 \pm 43.42	89.31 \pm 35.32	$t = 1.94$	0.06
M6 [M (p_{25} , p_{75}), ng/ml]	7.45 (5.75, 8.52)	7.60 (5.87, 9.40)	$U = 813.00$	0.96
CCr6 [M (p_{25} , p_{75}), ml/min]	99.34 (77.04, 128.03)	82.64 (62.49, 97.05)	$U = 505.00$	0.003
CV ($\bar{x} \pm s$)	0.39 \pm 0.10	0.40 \pm 0.14	$t = 0.13$	0.72
M0~6 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	8.10 \pm 1.61	8.03 \pm 1.60	$t = 0.92$	0.85

注：M为肝移植术后1周平均他克莫司全血谷浓度，M1为肝移植术后第1个月平均他克莫司全血谷浓度，M3为肝移植术后第3个月平均他克莫司全血谷浓度，M6为肝移植术后第6个月平均他克莫司全血谷浓度，M0~6为肝移植术后6个月平均他克莫司全血谷浓度，CV为肝移植术后6个月他克莫司全血谷浓度变异度，CCr为肝移植术后1周肌酐清除率，CCr1为肝移植术后第1个月肌酐清除率，CCr3为肝移植术后第3个月肌酐清除率，CCr6为肝移植术后第6个月肌酐清除率。

表2 肝移植受者高尿酸血症影响因素的 Logistic 多因素回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	P值	OR值	95%CI
性别	-1.6418	0.8478	3.7497	0.0482	0.1936	0.0368~0.8212
术中尿量	0.0010	0.0004	5.6346	0.0176	1.0010	1.0002~1.0018
M	0.3477	0.1645	4.4666	0.0346	1.4158	1.0256~1.9546
CCr6	-0.0989	0.0348	8.0763	0.0045	0.9059	0.8461~0.9698

注：性别以男性为参考；M为肝移植术后1周平均他克莫司全血谷浓度，CCr6为肝移植术后第6个月肌酐清除率。

表 3 不同性别肝移植受者临床指标比较

影响因素	男性	女性
术中尿量 ($\bar{x} \pm s$, ml)		
正常组	2004 ± 1052	2132 ± 920
高尿酸组	2534 ± 1118	2160 ± 1262
<i>t</i> 值	-1.76	-0.05
<i>P</i> 值	0.09	0.96
M ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)		
正常组	8.73 ± 3.26	6.34 ± 2.30
高尿酸组	8.38 ± 3.91	9.51 ± 2.42
<i>t</i> 值	0.37	-2.63
<i>P</i> 值	0.71	0.02
CCr6 [$M (p_{25}, p_{75})$, ml/min]		
正常组	115.34 (88.36, 156.16)	77.21 (66.92, 100.79)
高尿酸组	82.64 (61.43, 97.64)	83.02 (57.62, 95.23)
<i>U</i> 值	204.00	42.00
<i>P</i> 值	< 0.001	0.82

注：M 为肝移植术后 1 周平均他克莫司全血谷浓度，CCr6 为肝移植术后第 6 个月肌酐清除率。

表 4 男性和女性肝移植受者高尿酸血症影响因素的 Logistic 多因素回归分析

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
女性						
M	0.60	0.30	4.07	0.04	1.83	1.02~3.29
男性						
术中尿量	0.001	0.00	4.55	0.03	1.00	1.00~1.00
CCr6	-0.06	0.03	4.92	0.03	0.94	0.89~0.99

注：M 为肝移植术后 1 周平均他克莫司全血谷浓度，CCr6 为肝移植术后第 6 个月肌酐清除率。

表 5 不同他克莫司全血谷浓度女性肝移植患者术后肝功能指标

指标	术后1周	术后1个月	术后3个月	术后6个月
ALT [$M (p_{25}, p_{75})$, U/L]				
M < 7.1 ng/ml	77.40 (42.93, 148.23)	16.65 (9.08, 22.73)	22.60 (15.50, 38.75)	26.40 (12.95, 33.48)
M ≥ 7.1 ng/ml	46.00 (26.30,164.55)	14.80 (9.90, 36.85)	11.40 (9.65, 40.45)	19.00 (11.95, 27.00)
<i>U</i> 值	43.00	54.00	46.00	40.00
<i>P</i> 值	0.46	1.00	0.60	0.35
AST [$M (p_{25}, p_{75})$, U/L]				
M < 7.1 ng/ml	16.35 (13.00, 20.75)	19.10 (14.10, 24.60)	37.55 (21.60, 60.10)	28.05 (24.35, 44.73)
M ≥ 7.1 ng/ml	18.40 (16.70, 20.70)	21.40 (13.23, 24.90)	28.80 (18.10, 62.20)	25.50 (22.75, 38.80)
<i>U</i> 值	42.00	52.00	47.00	45.00
<i>P</i> 值	0.42	0.92	0.65	0.55

续表 5

指标	术后1周	术后1个月	术后3个月	术后6个月
AKP*				
M < 7.1 ng/ml	78.73 ± 28.08	129.90 ± 40.54	114.35 (79.58, 120.38)	85.35 (66.20, 148.25)
M ≥ 7.1 ng/ml	79.66 ± 27.38	134.50 ± 81.99	97.20 (59.80, 120.35)	72.20 (49.10, 109.50)
统计量值	<i>t</i> = -0.08	<i>t</i> = -0.17	<i>U</i> = 37.00	<i>U</i> = 36.00
<i>P</i> 值	0.94	0.87	0.25	0.22
GGT (U/L)*				
M < 7.1 ng/ml	118.35 ± 65.50	41.35 (33.80, 62.98)	35.50 (14.83, 68.03)	27.65 (17.13, 59.90)
M ≥ 7.1 ng/ml	116.48 ± 53.63	46.80 (28.95, 104.90)	31.10 (16.10, 43.15)	21.80 (14.35, 52.60)
统计量值	<i>t</i> = 0.07	<i>U</i> = 48.00	<i>U</i> = 48.00	<i>U</i> = 43.00
<i>P</i> 值	0.95	0.70	0.70	0.46
TBil (μmol/L)*				
M < 7.1 ng/ml	16.70 (12.15, 38.55)	18.67 ± 9.34	11.83 ± 3.79	12.75 ± 5.05
M ≥ 7.1 ng/ml	15.15 (8.30, 26.20)	25.69 ± 8.49	14.82 ± 4.02	14.50 ± 5.10
统计量值	<i>U</i> = 38.00	<i>t</i> = -1.77	<i>t</i> = -1.74	<i>t</i> = -0.78
<i>P</i> 值	0.28	0.09	0.10	0.44
DBil (μmol/L)*				
M < 7.1 ng/ml	29.51 ± 23.70	10.30 ± 7.80	4.55 ± 2.44	3.25 (2.33, 4.75)
M ≥ 7.1 ng/ml	17.30 ± 8.79	13.87 ± 5.70	5.46 ± 1.62	3.70 (2.80, 5.55)
统计量值	<i>t</i> = 1.64	<i>t</i> = -1.16	<i>t</i> = -0.96	<i>U</i> = 47.00
<i>P</i> 值	0.12	0.26	0.35	0.65

注：*符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的数据以 $M (p_{25}, p_{75})$ 表示。

3 讨论

肝移植是挽救终末期肝病患者的有效治疗方法^[17]。随着手术和免疫抑制剂的不断进步以及术后规范化管理的推进，患者的生存率和生存时间得到了有效提高。中国肝移植受者1年、2年和3年的总生存率分别为84.02%、79%和75.2%，已经达到世界先进水平^[18-20]。随着肝移植受者对生存时间和生活质量要求的不断提高，肝移植术后并发症越来越受到重视。高尿酸血症是肝移植术后常见的代谢性并发症，由尿酸排泄减少或生成过多导致^[2]。高尿酸血症通过细胞氧化应激、线粒体功能障碍等机制损伤肾脏，最终导致肾脏结构和功能异常^[21,22]。当尿酸沉积在其他靶器官时，可能诱发高血压、糖尿病和心血管疾病等^[7-11,23]，这些代谢性疾病是影响肝移植受者生存质量和生存时间的重要因素。

实体器官移植术后高尿酸血症的发生受多重因素影响，包括性别、年龄、遗传、肥胖等^[3,12,24]。Neal等^[12]发现男性高尿酸血症的比例明显高于女

性，与本研究结果一致。一项对70例首次接受肝移植儿童进行的回顾性分析表明，年龄是与高尿酸血症显著相关的唯一因素^[16]。然而，一项对134例成人肝移植患者的研究表明，高尿酸血症患者与正常患者的年龄无显著差异^[7]，本研究也得出相同结论。饶伟萍等^[3]研究表明，高BMI女性与肝移植后发生高尿酸血症显著相关，然而本研究未观察到类似的结果，可能是由于女性受者样本量较小。

本研究表明，术中尿量较多是术后高尿酸血症发生的危险因素。这可能与术中出及术后容量不足致的肾脏灌注不足有关，增加远期患慢性肾脏病的风险^[25]。《中国肝移植受者肾损伤管理专家共识（2017版）》认为术中尿量≤ 60 ml/h是术后发生急性肾损伤的独立危险因素^[25]。因此建议在保证术中尿量> 60ml/h基础上，根据患者术中出量（包括尿量、出血量等），积极调整入量，术后通过尿比重与床旁超声监测肾脏灌注^[26]，减少术后急性肾损伤导致的慢性肾脏疾病。

近年研究表明,肝移植后高尿酸血症与免疫抑制剂的使用有关,尤其是钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)^[27-29]。在Ashok等^[30]的前瞻性研究中,在减少他克莫司剂量1个月、3个月和6个月后,肝移植受者血尿酸均显著降低(P 均 < 0.01)。进一步研究表明,他克莫司可能通过降低肾小球滤过率和增加肾小管对尿酸的重吸收导致尿酸排泄减少^[14,31,32]。以上结果提示他克莫司的使用可能与高尿酸血症的发生密切相关,但目前尚未给出具体的治疗建议。本研究提示维持女性肝移植受者 $M < 7.1 \text{ ng/ml}$ 可能降低高尿酸血症发生的风险,同时不会增加排斥风险。目前尚缺乏术后第1周平均他克莫司全血谷浓度的推荐范围,主要是由于各中心免疫抑制方案不尽相同,《中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范(2019版)》推荐术后3个月内他克莫司谷浓度维持在 $8 \sim 12 \text{ ng/ml}$ ^[33]。本中心术前、术后巴利昔单抗的使用可完全并稳定地阻断循环中T细胞表面的白细胞介素2受体,当浓度逐渐低于有效浓度后($< 0.2 \text{ mg/L}$),CD25抗原的表达仍需要1~2周才能恢复到治疗前水平,有效降低了急性排斥的发生率^[34]。许多移植中心在使用巴利昔单抗时,尝试延迟、减量他克莫司的使用,这在肝脏移植术后早期取得了较好的抗排斥疗效^[35]。因此对于术后第1周平均他克莫司谷浓度水平应参考肝功能指标进行个体化调整,不必追求快速达到 $8 \sim 12 \text{ ng/ml}$,避免不必要的药物不良反应。

本研究表明,男性肝移植受者更易出现高尿酸血症。术中尿量增加、M偏高、CCr偏低是高尿酸血症发生的危险因素。女性肝移植受者血尿酸水平对他克莫司更为敏感,建议术后1周平均他克莫司全血谷浓度 $M < 7.1 \text{ ng/ml}$ 。因此,精细化液体管理、避免过度容量不足导致的急性肾损伤以及避免女性患者术后第1周平均他克莫司全血谷浓度高于 7.1 ng/ml ,可能有利于降低高尿酸血症发病率,提高肝移植受者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] LONGENECKER J C, WAHEED S, BANDAK G, et al. Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality[J]. BMC Nephrology, 2017, 18(1): 103.
- [2] 中国医师协会器官移植医师分会. 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.
- [3] 饶伟萍, 牛玉坚, 王宏宇, 等. 肝移植后高尿酸血症的发生率和相关危险因素分析: 单中心回顾性研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2015, 9(6): 493-496.
- [4] 中华医学会内分泌学会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [5] 中国风湿免疫科相关专家小组. 高尿酸血症/痛风患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 519-527.
- [6] 中华医学会器官移植学分会. 中国肾移植术后高尿酸血症诊疗技术规范[J]. 器官移植, 2019, 10(1): 10-15.
- [7] KUWABARA M, HISATOME I, NIWA K, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study[J]. Hypertension, 2018, 71(1): 78-86.
- [8] LEE S J, OH B K, SUNG K C. Uric acid and cardiometabolic diseases[J]. Clin Hypertens, 2020, 26: 13.
- [9] Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, et al. Elevated serum uric acid is associated with greater risk for hypertension and diabetic kidney diseases in obese adolescents with type 2 diabetes: an observational analysis from the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) study[J]. Diabetes Care, 2019, 42(6): 1120-1128.
- [10] BAILEY C J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(6): 1291-1298.
- [11] MALOBERTI A, GIANNATTASIO C, BOMBELLI M, et al. Hyperuricemia and risk of cardiovascular outcomes: the experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) project[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2020, 27(2): 121-128.
- [12] NEAL D A, TOM B D, GIMSON A E, et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation[J]. Transplantation, 2001, 72(10): 1689-1691.
- [13] EYUPOGLU S, EYUPOGLU D, KENDI-CELEBI Z, et al. Risk factors of hyperuricemia after renal transplantation and its long-term effect on graft function[J]. Transplantation Proceedings, 2017, 49(3): 505-508.
- [14] KLINTMALM G B, NASHAN B. The role of mTOR inhibitors in liver transplantation: reviewing the evidence[J]. J Transplant, 2014, 2014: 845438.
- [15] VIGGIANO D, GIGLIOTTI G, VALLONE G, et al. Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(2): 606-615.
- [16] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制剂治疗与排斥反应诊疗规范(2019版)[J]. 器官移植, 2021, 12(1): 8-14, 28.
- [17] 国家卫生健康委医管中心加速康复外科专家委员会. 中国肝移植围手术期加速康复管理专家共识[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(3): 268-272.
- [18] 黄洁夫. 中国器官移植发展报告(2015-2018)[M]. 北京: 清华大学出版社, 2020.
- [19] Organ Procurement and Transplantation Network. View data reports[EB/OL]. (2019-09-10)[2021-03-08]. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>.
- [20] TAN P S, MUTHIAH M D, KOH T, et al. Asian liver transplant network clinical guidelines on immunosuppression in liver transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(3): 470-480.
- [21] KIM D G, KIM B S, CHOI H Y, et al. Association between posttransplant uric acid level and renal allograft fibrosis: analysis using Banff pathologic scores from renal biopsies[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11601.

- [22] ROMI M M, ARFIAN N, TRANGGONO U, et al. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation[J]. *Bmc Nephrology*,2017,18(1):326.
- [23] MORTADA I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association[J]. *Curr Hypertens Rep*,2017,19(9):69.
- [24] CHENG M D C A, PÉREZ R E, SANTIAGO J C, et al. Complications of renal transplantation that influence the presence of hyperuricemia in its first year of evolution[J]. *Transplant Proc*,2020,52(4):1147-1151.
- [25] 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/CD]. *中华移植杂志(电子版)*,2017,11(3):130-137.
- [26] 杜斌. 如何在床旁评估急性肾损伤患者的肾脏灌注?[J]. *中华医学杂志*,2019,99(25):1925-1927.
- [27] HARAMBAT J, DUBOURG L, RANCHIN B, et al. Hyperuricemia after liver transplantation in children[J]. *Pediatr Transplant*,2008,12(8):847-853.
- [28] NÚRIA L, JOAN T, GABRIELA A, et al. Different renal toxicity profiles in the association of cyclosporine and tacrolimus with sirolimus in rats[J]. *Nephro Dial Transplant*,2008,(10):3111-3119.
- [29] MALHEIRO J, ALMEIDA M, FONSECA I, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors[J]. *Transplant Proc*,2012,44(8):2369-2372.
- [30] THORAT A, CHOU H S, LEE C F, et al. Effects of converting tacrolimus formulation from twice-daily to once-daily in liver transplantation recipients[J]. *Biomed Res Int*,2014,2014:265658.
- [31] KIM H S, LIM S W, JIN L, et al. The protective effect of febuxostat on chronic tacrolimus-induced nephrotoxicity in rats[J]. *Nephron*,2017,135(1):61-71.
- [32] KANBAY M, AKCAY A, HUDDAM B, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*,2005,37(7):3119-3120.
- [33] 中华医学会器官移植学分会. 中国肺移植免疫抑制治疗及排斥反应诊疗规范(2019版)[J/CD]. *中华移植杂志(电子版)*,2019,13(2):94-98.
- [34] 侯杰. 巴利昔单抗在心脏移植免疫诱导治疗中的应用[J]. *天津药学*,2020,32(3):59-63.
- [35] NEUBERGER J M, MAMELOK R D, NEUHAUS P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the ReSpECT study[J]. *Am J Transplant*,2010,9(2):327-336.

收稿日期: 2021-03-08

杜瑶, 王敏, 王月圆, 等. 肝移植术后高尿酸血症发病率及危险因素分析: 单中心回顾性研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023,15(2): 54-61.