

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211223.1910.006.html\(2021-12-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211223.1910.006.html(2021-12-24))

血糖变异系数对肾移植预后的预测价值*

汪 博¹,李亚娟²,杜瑞妮¹,阳婷婷¹,高 媛¹,高 巍^{1△}

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

[摘要] **目的** 探讨肾移植术后血糖变异系数能否作为肾移植受者不发生严重不良预后的预测指标。**方法** 选择2017年1月到2018年12月西安交通大学第一附属医院行肾移植手术患者565例,根据随访1年有无严重不良预后分为两组。再收集术后连续14 d空腹血糖结果,比较肾移植术后严重不良预后组和无严重不良预后组是否存在差异。并通过空腹血糖值计算血糖变异系数,根据血糖变异系数受试者工作特征曲线(ROC)计算出截断值、灵敏度、特异度和阳性预测值,评价血糖变异系数对严重不良预后的预测价值。**结果** 和无严重不良预后组相比,严重不良预后组空腹血糖整体水平偏低。严重不良预后组和无严重不良预后组比较,血糖变异系数低,ROC曲线下面积(AUC)为0.88,95%CI:0.837~0.918。当截断值为0.26,灵敏度为63%,特异度为100%。**结论** 肾移植术后血糖变异系数可以作为严重不良预后的预测指标。

[关键词] 肾移植;空腹血糖;血糖变异系数;移植术丢失**[中图分类号]** R617 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)03-0361-05

The predictive value of blood glucose variation coefficient for the prognosis of kidney transplantation*

WANG Bo¹, LI Yajuan², DU Ruini¹, YANG Tingting¹, GAO Yuan¹, GAO Wei^{1△}

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

[Abstract] **Objective** To explore whether the coefficient of variation of blood glucose after kidney transplantation can be used as a predictive index for kidney transplant recipients without serious adverse prognosis. **Methods** A total of 565 patients undergoing kidney transplantation in our hospital from January 2017 to December 2018 were selected. They were divided into two groups according to whether they had a serious adverse prognosis during the one year follow up period. The results of fasting blood glucose for 14 consecutive days after the operation were collected to compare whether there was a difference between the severely poor prognosis group and the non-seriously poor prognosis group after kidney transplantation. The coefficient of variation of blood glucose was calculated by fasting blood glucose value, and the cutoff value, sensitivity, specificity and positive predictive value were calculated according to the coefficient of variation of blood glucose curve (ROC curve) to evaluate the predictive value of coefficient of variation of blood glucose for severely adverse prognosis. **Results** Compared with that of the group without serious adverse prognosis, the overall level of fasting blood glucose was lower in the severely adverse prognosis group after kidney transplantation. Compared with the group with non-seriously poor prognosis, the blood glucose coefficient of variation of the group with severely poor prognosis were lower. The blood glucose coefficient of variation curve (ROC) calculation showed that the area under the curve (AUC) was 0.88, and the 95% confidence interval (CI) was 0.837 to 0.918. When the cutoff value was 0.26, the sensitivity was 63%, and the specificity was 100%. **Conclusion** The coefficient of variation of blood glucose after kidney transplantation could be used as a predictive index for predicting

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81771485,81971290);陕西省创新人才推进计划-青年科技新星项目(2019KJXX-046);陕西省重点研发计划项目(2020SF-136);西安交通大学第一附属医院临床研究中心面上项目(XJTU1AF-CRF-2017-012);校级中央高校基本科研业务费项目(xjj2018262);中国博士后科学基金项目(2018M631173);西安医学院基金项目(2018XNRC06)。 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。

the occurrence of serious adverse prognosis.

[Key words] kidney transplantation; fasting blood glucose; coefficient of variation of blood glucose; graft loss

肾移植是大多数终末期肾病患者的首选治疗方式^[1]。随着医疗技术的快速发展,肾移植手术成功率越来越高,但肾移植术后各种并发症的发生率仍然较高。这些并发症的发生受多种因素影响,包括免疫抑制剂、感染、血糖等因素^[2]。其中血糖对肾移植预后的影响多集中在术前合并糖尿病,或术后新发糖尿病的研究,而对于术前无糖尿病患者术后血糖对预后的影响研究较少,暂无明确报道。肾移植术后经常会出现高血糖,这是由于免疫抑制剂对葡萄糖代谢的影响,以及既往糖尿病的存在^[3]。除了冠状动脉旁路移植术外,对于手术后特定的血糖控制范围的证据有限,在一般情况下推荐围术期血糖控制标准为 5~10 mmol/L。然而,这些围术期血糖控制指标可能不适合终末期肾功能衰竭患者,终末期肾功能衰竭是一种分解代谢和胰岛素抵抗状态,本身可能存在葡萄糖代谢异常,但空腹血糖往往是正常的^[4]。既往研究表明,在无糖尿病的肾移植人群中,糖耐量试验中 2 h 血糖水平与长期病死率之间存在独立的、持续的关系^[2]。同时有证据显示,在移植入院期间低血糖和高血糖对肾移植预后都有不良影响^[5]。因此,目前肾移植术后血糖目标在多少合适尚不清楚。而血糖变异系数是用于测量血糖变异性,定义为血糖的标准差与平均血糖值的比率。血糖变异性的测量被用来确定血糖的波动性,得分越高,表明变异性越大^[6]。本研究的目的是确定肾移植后的早期空腹血糖水平对肾移植预后的影响,同时确定血糖变异系数在肾移植预后中的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择西安交通大学第一附属医院 2017 年 1 月到 2018 年 12 月行肾移植手术患者 611 例。纳入标准:首次肾移植患者;年龄大于或等于 18 岁。排除标准:术前合并糖尿病;术后 14 d 内出现严重肾脏相关并发症(移植肾失功,移植肾梗死,移植肾切除);术后 14 d 内死亡患者;失访。排除 46 例,其中不符合纳入标准 10 例,包括二次肾移植 2 例,年龄小于 18 岁 8 例;符合排除标准 36 例,其中术前合并糖尿病 19 例,术后 14 d 内出现严重肾脏并发症 10 例(移植肾失功 2 例、移植肾梗死 1 例、移植肾切除 7 例),死亡 2 例,失访 5 例。最终共有 565 例患者纳入本项研究,其中男 395 例,女 170 例;收集术前移植相关基本资料、生化指标,术中麻醉相关指标,术后空腹血糖、生化指标及相关并发症等,计算血糖变异系数。随访时间 1 年。

1.2 预后评估

以西安交通大学第一附属医院诊断的移植物丢

失(指有功能的移植肾死亡,移植肾切除,再次恢复透析,再次移植或恢复到移植前的肌酐水平)和肾移植受者死亡作为严重不良预后的评估标准。

1.3 空腹血糖检测

以肾移植术后每日空腹采集的静脉血中的血糖结果为标准,连续纳入术后 14 d 的空腹血糖结果作为预测因素。

1.4 统计学处理

采用 Empowestats 软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间差异性比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组之间差异性比较采用非参数检验;计数资料用百分比(%)表示,两组之间差异性比较采用 χ^2 检验;两组之间空腹血糖差异性比较采用单因素方差分析法,多因素分析采用线性回归方程法分析;通过受试者工作特征曲线(ROC)分析来判断血糖变异系数预测肾移植无严重不良预后的灵敏度、特异度和准确度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾移植预后与基本特征相关性

肾移植预后和年龄呈正相关,严重不良预后组的年龄为(31.74±8.26)岁,无严重不良预后组的年龄为(35.64±9.33),差异有统计学意义($P < 0.05$)。供肾来源同样影响预后,循环死亡捐献(DCD)和活体供肾发生严重不良预后的比例较高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般情况和肾移植相关指标比较

项目	严重不良预后 (<i>n</i> =35)	无严重不良预后 (<i>n</i> =530)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	31.74±8.26	35.64±9.33	0.02
性别(男/女, <i>n</i>)	28/7	367/163	0.18
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.02±3.94	21.12±2.97	0.40
吸烟史[<i>n</i> (%)]	11(29.8)	166(31.4)	0.84
透析类型[<i>n</i> (%)]			0.54
血透	27(77.1)	444(83.8)	
腹透	6(17.1)	59(11.2)	
血透+腹透	2(5.7)	27(5.1)	
透析时间[$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	17.00(8.00, 28.25)	15.00(7.88, 26.00)	0.25
基础疾病[<i>n</i> (%)]			
高血压	29(82.9)	403(76)	0.36
心脏病史	1(2.9)	18(3.4)	0.86
呼吸系统	1(2.9)	19(3.6)	0.82
神经系统	0	23(4.3)	0.22
肝炎	2(5.7)	41(7.7)	0.66

续表 1 两组患者一般情况和肾移植相关指标比较

项目	严重不良预后 (n=35)	无严重不良预后 (n=530)	P
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	91.74±18.76	96.36±18.31	0.71
术前诊断[n(%)]			
慢性肾炎	28(80)	412(77.7)	0.76
IgA 肾病	4(11.4)	76(14.3)	0.63
其他	3(8.6)	42(7.9)	0.10
肾源[n(%)] ^a			<0.01
DCD	15(53.6)	194(43.9)	
DBD	3(10.7)	179(40.5)	
活体供肾	10(35.7)	69(15.6)	
右侧供肾[n(%)]	14(40.0)	250(47.2)	0.41
热缺血时间($\bar{x}\pm s$,h)	8.14±5.12	8.56±4.67	
冷缺血时间($\bar{x}\pm s$,h)	5.07±3.35	5.73±3.24	
吻合血管(左/右,n)	12/23	176/354	0.90
术中液体($\bar{x}\pm s$,mL)			
晶体	2 000.00±404.73	1 903.90±563.72	0.50
胶体	872.73±424.47	884.09±338.10	0.51
红细胞[M(P_{25} , P_{75}),U]	0(0~4)	0(0~8)	0.25
血浆[M(P_{25} , P_{75}),mL]	0(0~520)	0(0~800)	0.69
出血[M(P_{25} , P_{75}),mL]	100(100~200)	150(100~200)	0.27
尿量[M(P_{25} , P_{75}),mL]	350(200~650)	300(200~500)	0.21
并发症[n(%)]			
急性排斥反应	1(2.9)	35(6.6)	0.38
DGF	2(5.7)	51(9.6)	0.44
伤口愈合不良	1(2.9)	18(3.4)	0.86
心力衰竭	0	9(1.7)	0.44
肺部感染	5(14.3)	96(18.1)	0.57

^a: 有部分患者未注明肾源; DBD: 脑死亡捐献; DGF: 肾功能延迟恢复。

2.2 空腹血糖和预后关系

和无严重不良预后组相比,肾移植术后发生严重不良预后组空腹血糖整体水平偏低,前 7 d 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。多因素线性回归分析显示,调整了年龄、供肾来源、肾功能延迟恢复(DGF)、急性排斥反应后,前 7 d 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 血糖变异系数和预后的关系

严重不良预后组血糖较无严重不良预后组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。对无严重不良预后组做血糖变异系数 ROC,纵坐标代表血糖变异系数预测无严重不良预后的灵敏度。计算得 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.88,95%CI 为 0.837~0.918,提示血糖变异系数在预测无严重不良预后时准确性高;根据 ROC 计算截断值、阳性预测值(PPV)、灵敏度和特异度。当截断值为 0.26,其假阳性率和假阴性率比例最为合适,灵敏度为 63%,特异度为 100%,阳性预测值 100%,见图 2。

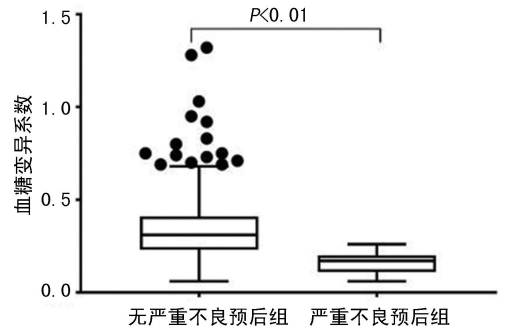


图 1 两组之间血糖变异系数差异性

表 2 单因素方差分析严重不良预后组和无严重不良预后组术后空腹血糖差异性($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

时间	严重不良预后	无严重不良预后	P	OR	95%CI	P
移植后第 1 天	5.88±1.32	10.20±5.62	<0.01	1.74	1.36~2.21	<0.01
移植后第 2 天	5.35±1.14	7.53±2.65	<0.01	2.16	1.54~3.02	<0.01
移植后第 3 天	5.45±0.88	7.62±2.92	<0.01	2.12	1.49~3.01	<0.01
移植后第 4 天	5.38±0.87	7.19±2.68	<0.01	2.12	1.46~3.06	<0.01
移植后第 5 天	5.10±0.95	6.45±2.14	<0.01	1.75	1.29~2.36	<0.01
移植后第 6 天	4.59±0.90	5.75±2.14	<0.01	1.64	1.21~2.23	<0.01
移植后第 7 天	4.25±0.93	5.02±1.82	0.01	1.55	1.10~2.17	0.01
移植后第 8 天	4.17±0.98	4.32±1.64	0.71	1.08	0.83~1.41	0.58
移植后第 9 天	4.55±0.99	4.67±1.70	0.45	1.05	0.83~1.32	0.69
移植后第 10 天	4.17±0.67	4.72±1.76	0.18	1.34	0.94~1.90	0.11
移植后第 11 天	4.24±0.57	4.57±1.74	0.78	1.16	0.85~1.58	0.35
移植后第 12 天	4.17±0.73	4.46±1.76	0.98	1.15	0.83~1.60	0.40
移植后第 13 天	4.26±0.68	4.50±1.92	0.47	1.09	0.81~1.48	0.57
移植后第 14 天	4.06±0.72	4.34±1.38	0.23	1.26	0.87~1.83	0.22

表 3 多因素线性回归分析严重不良预后组和无严重不良预后组术后空腹血糖差异性

时间	P	OR	95%CI	P ^a
移植后第 1 天	<0.01	1.71	1.32~2.22	<0.01
移植后第 2 天	<0.01	2.48	1.63~3.75	<0.01
移植后第 3 天	<0.01	2.25	1.46~3.47	<0.01
移植后第 4 天	<0.01	2.13	1.36~3.32	<0.01
移植后第 5 天	<0.01	1.72	1.21~2.44	<0.01
移植后第 6 天	<0.01	1.50	1.07~2.10	0.02
移植后第 7 天	0.01	1.52	1.01~2.28	0.04

^a: 调整了年龄和供肾来源的影响因素; DGF 和急性排斥反应的临床因素。

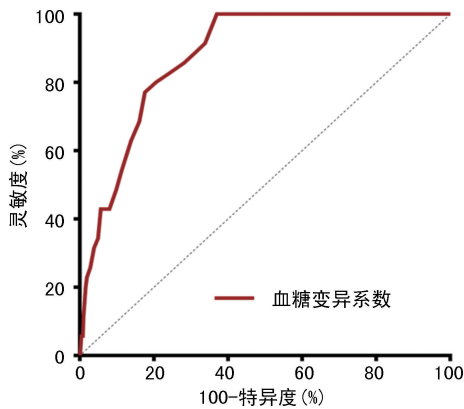


图 2 血糖变异系数预测无严重不良预后的 ROC 曲线

3 讨论

肾移植受者移植物丢失和死亡风险增加,急性排斥反应、心血管疾病(CVD)、肥胖和手术操作是主要的危险因素^[7]。但并不能完全解释肾移植后移植物丢失和长期死亡率增加的原因。根据文献报道,肾移植术后血糖异常可能和肾移植受者病死率相关^[2]。EL 等^[8]指出移植后糖尿病(PTDM)与病死率之间存在关联,PTDM的发展具有严重的后果,不仅会造成移植物排斥、移植物丢失和感染并发症,还会影响患者的生存和心血管疾病的风险。早期发现和处理 PTDM 对于延缓或避免糖代谢异常对患者和移植物存活的影响至关重要。HAP 等^[9]研究结果表明,有 14% 的患者在肾移植后 1 年内发展为 PTDM,同时提示移植前的血糖异常对 PTDM 的发展没有明显的影响。更有研究报道指出,在被诊断为移植后糖尿病(PTDM)的肾移植受者(RTR)中,移植物功能下降更快,总体移植物存活预期更低^[10]。

本研究结果显示,和无严重不良预后组相比,严重不良预后组术后 7 d 平均空腹血糖偏低,差异有统计学意义。根据空腹血糖值计算的血糖变异系数制作的 ROC 曲线计算 AUC 值为 0.88,提示血糖变异系数预测无严重不良预后准确性高;灵敏度为 63%,特异度为 100%,阳性预测值为 100%,截断值为

0.26,提示当截断值为 0.26 时,预测价值最大。本研究发现,供肾来源中 DCD 供肾及活体供肾发生严重不良预后的比例较高。目前大量文献显示,活体供肾在减少肾移植术后并发症及改善远期预后方面均存在明显优势^[11-14]。但 COHEN 等^[15]报道,直系亲属活体肾移植术后移植物丢失及受者死亡率更高,分析认为受者性别、捐赠者年龄和供受体 HLA 的匹配程度是其影响因素。肾移植术后早期血糖升高受多因素影响,其中,免疫抑制剂的应用是主要原因。既往研究表明,肾移植术后免疫抑制剂(他克莫司)的使用,会抑制胰岛细胞分泌,导致血糖的增高,但降低了急性排斥反应和移植物丢失的发生风险^[12-13]。VALDERHAUG 等^[2]研究结果表明,肾移植术后新发糖尿病患者中,仅有 50% 的患者空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L。因此作为连续变量的血糖监测,并不足以预测新发糖尿病和严重不良预后的发生。而血糖变异系数是目前预测糖代谢异常及远期死亡的预测因子之一。CAI 等^[11]在 1 项回顾性研究中,将 158 例确诊为重症急性脑卒中的患者分为存活组和死亡组,通过分析结果得出血糖变异性是重症急性脑卒中患者死亡的独立预测因子,而平均血糖水平与患者的预后无明显的相关性。因此,虽然两组之间平均血糖水平差异有统计学意义,但由于免疫抑制剂、受者术前情况等多种因素影响,单独依靠空腹血糖水平预测严重不良预后是不可靠的。而血糖变异系数是反映肾移植术后早期血糖的整体波动情况,稳定性强。通过血糖变异系数计算的 AUC 及截断值在预测无严重不良预后准确性高。由于每一例肾移植受者术后不可能每天测量空腹血糖,因此数据和结果可能存在偏差。同时本研究为 1 项回顾性的单中心研究,有很大的局限性。

目前,肾移植血糖相关研究主要集中于术前血糖和术后新发糖尿病对肾移植预后的影响,而对于肾移植后早期空腹血糖及血糖变异系数对肾移植预后的研究较少,也无明确的预测价值报道。从本研究结果可以看出,单纯以空腹血糖作为预测肾移植术后严重不良预后事件是不可靠的,通过血糖变异系数,制作 ROC 曲线,预测肾移植预后是有意义的。这有助于及早发现肾移植术后血糖波动变化和代谢异常,为临床医师提供依据,从而采取相应措施,以提高移植肾和肾移植受者的存活率。

参考文献

- [1] MOGULLA M R, BHATTACHARJYA S, CLAYTON P A. Risk factors for and out-

- comes of delayed graft function in live donor kidney transplantation—a retrospective study [J]. *Transpl Int*, 2019, 32(11):1151-1160.
- [2] VALDERHAUG T G, HJELMESÆTH J, HARTMANN A, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(6):1341-1349.
- [3] SHEU A, DEPCZYNSKI B, O'SULLIVAN A J, et al. The effect of different glycaemic states on renal transplant outcomes [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:8735782.
- [4] O'SULLIVAN A J, KELLY J J. Insulin resistance and protein catabolism in non-diabetic hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(2):98-100.
- [5] HERMAYER K L, EGIDI M F, FINCH N J, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4399-4406.
- [6] AOUAD L J, CLAYTON P, WYBURN K R, et al. Evolution of glycemic control and variability after kidney transplant [J]. *Transplantation*, 2018, 102(9):1563-1568.
- [7] GUILLAUME A, QUERUEL V, KABORE R, et al. Risk factors of early kidney graft transplantectomy [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(10):3309-3314.
- [8] EL E B, KANDEEL F. Pre, peri and posttransplant diabetes mellitus [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(1):47-57.
- [9] HAP K, MADZIARSKA K, ZMONARSKI S, et al. Pretransplantation oral glucose tolerance test can prevent posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation: preliminary study [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(6):1776-1780.
- [10] EIDE I A, HALDEN T, HARTMANN A, et al. Associations between posttransplantation diabetes mellitus and renal graft survival [J]. *Transplantation*, 2017, 101(6):1282-1289.
- [11] CAI Y, WANG C, DI W, et al. Correlation between blood glucose variability and the risk of death in patients with severe acute stroke [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(7/8):582-586.
- [12] CONTE C, SECCHI A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(8):763-779.
- [13] LING Q, HUANG H, HAN Y, et al. The tacrolimus-induced glucose homeostasis imbalance in terms of the liver: From bench to bedside [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3):701-713.
- [14] HOLSCHER C M, LUO X, MASSIE A B, et al. Better graft outcomes from offspring donor kidneys among living donor kidney transplant recipients in the United States [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(1):269-276.
- [15] COHEN J B, OWEI L, SAWINSKI D L, et al. Inferior long-term allograft and patient outcomes among recipients of offspring living donor kidneys [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7):1699-1709.

(收稿日期:2021-06-05 修回日期:2021-10-20)