

肾移植后并发急性出血坏死性胰腺炎 1例报告及文献复习

张 飞 廖贵益[△]

(安徽医科大学第一附属医院泌尿外科 合肥 230000)

【摘要】 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是肾移植术后罕见并发症,肾移植术后AP的发病率约为2%~7%,尤其是急性出血坏死性胰腺炎,治疗困难,死亡率高。本文报告1例肾移植术后并发急性出血性坏死性胰腺炎并致死亡的病例并结合文献复习,分析其诱发因素,探讨其预防和治疗措施。

【关键词】 肾移植; 并发症; 胰腺炎; 替加环素; 他克莫司

【中图分类号】 R699.2 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.03.023

Acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis after renal transplantation: a case report and literature review

ZHANG Fei, LIAO Gui-yi[△]

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China)

【Abstract】 Acute pancreatitis (AP) is a rare complication after renal transplantation, its incidence is about 2%–7% after renal transplantation. Acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis is especially difficult to treat and has high mortality. This paper reports a case of acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis after renal transplantation and ended with death. Combined with literature review, the inducing factors were analyzed and the measures of prevention and treatment were discussed.

【Key words】 renal transplantation; complication; pancreatitis; tegacycline; tacrolimus

* This work was supported by the Natural Science Foundation of Anhui Province, China (1508085SMH226).

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见急腹症,但在肾移植术后是一种少见且严重的并发症,尤其是急性重症胰腺炎,由Starzl等^[1]在1964年首次报道。肾移植术后AP的发生率为2%~7%,死亡率往往高达10%~50%^[2],与非移植患者相比,在免疫抑制剂存在的情况下,其临床表现往往不典型。虽然从报道第1例肾移植后AP至今已有50多年,但回顾性文献报道较少,更缺少系统性诊疗相关经验。本文报告了1例肾移植术后并发急性出血坏死性胰腺炎并死亡的病例,结合文献对该病例临

床资料进行回顾性分析,分析其诱发因素,总结经验,以期提高临床治疗效果。

病例资料 患者女性,44岁,20年前孕检时发现蛋白尿(+),肾脏穿刺病理提示慢性肾小球肾炎,后血肌酐进行性升高,肌酐达500 μmol/L,当地医院给予护肾治疗,无好转。2015年2月于外院开始规律透析,血液透析1年,后续腹膜透析4年。2020年1月患者配型成功,排除手术禁忌后,为进行同种异体肾移植术收住入院。入院查体:血压130/80 mmHg,神志清楚,发育正常,贫血貌,心肺听诊

安徽省自然科学基金(1508085SMH226)

[△]Corresponding author E-mail: liaoguiyi2@sina.com

网络首发时间:2021-03-15 16:37:27 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210312.1445.032.html>

无殊,腹平软,无压痛,肝脾肋下未及,肝肾无叩击痛,四肢轻度水肿,肌力及肌张力正常。术前实验室检查:白细胞 $7.52 \times 10^9/L$,中性粒细胞 70.8%,红细胞 $2.89 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 89 g/L,血小板 $7.52 \times 10^{12}/L$ 。肝功能:总胆红素 8.2 $\mu\text{mol}/L$,谷丙转氨酶 14 U/L,谷草转氨酶 21 U/L,白蛋白 45.3 g/L,球蛋白 29.9 g/L。血脂:甘油三酯 1.2 mmol/L,总胆固醇 4.8 mmol/L。肾功能:尿素 14.3 mmol/L,肌酐 907.3 $\mu\text{mol}/L$,尿酸 407 $\mu\text{mol}/L$;电解质:钾 3.18 mmol/L,钠 143.3 mmol/L,氯 95.5 mmol/L,钙 2.60 mmol/L;抗巨细胞病毒 CMV-IgM(-),IgG(+);EB病毒 VCA-IgA(-)。肝胆胰脾未见明显异常,甲状腺旁腺B超示双侧稍低回声结节。追问病史,高血压病史20余年,服用硝苯地平缓释片血压控制良好,否认吸烟、饮酒史,5年前行左前臂动静脉造瘘术,4年前于右下腹行腹膜透析管置入术,否认输血史,否认肝炎结核病史。

患者于2020年1月行公民逝世捐献供肾肾移植术。术中、术后第1天、第2天静脉输注甲泼尼龙 500 mg,术后他克莫司、吗替麦考酚酯胶囊、糖皮质激素三联免疫维持方案。术后第3天他克莫司谷浓度 5.3 ng/mL,第8天他克莫司谷浓度大于 30 ng/mL。术后10天持续使用头孢哌酮舒巴坦预防细菌感染,醋酸卡泊芬净使用3天后续用伏立康唑7天预防真菌感染。术后第3天供肾灌洗液培养报告耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌,加用替加环素 100 mg q12 h 静脉滴注持续使用8天。术后尿液、引

流液及血液培养无阳性发现。

术后尿量及肌酐恢复良好(图1),术后第4天患者出现持续性腹胀隐痛、腹软、压痛和反跳痛(-),急诊行上腹部CT检查未提示异常,予对症治疗,观察几日腹痛腹胀仍存在,但无显著性加重。术后第8天查移植肾彩超提示移植肾动脉流速稍低,余未见明显异常。术后第9天再次急诊行上腹部B超检查仍未提示异常,急查血淀粉酶 157 U/L,血脂肪酶 665 U/L,考虑为AP,给予保守治疗。术后第10天诉腹痛腹胀较前加重,腹腔活动性出血,输血、输液难以有效维持血压,行急诊剖腹探查术,术中探查明确为胰腺大部分缺血坏死、广泛出血(图2),清除大部分坏死组织,多处置引流管,探查移植肾血供良好,动静脉吻合口未见出血。术后腹腔引流管活动性引流出血性液体,次日因失血性休克死亡。术中部分组织送细菌培养无阳性发现,病理检查提示胰腺结构消失、胰腺组织广泛出血坏死伴炎性渗出(图3)。

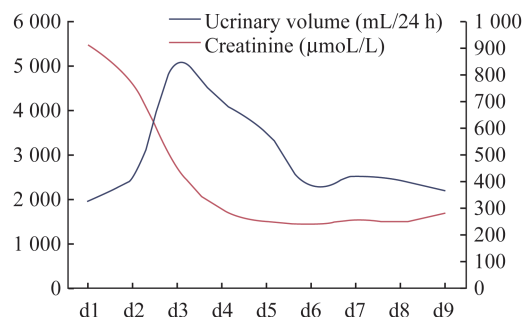
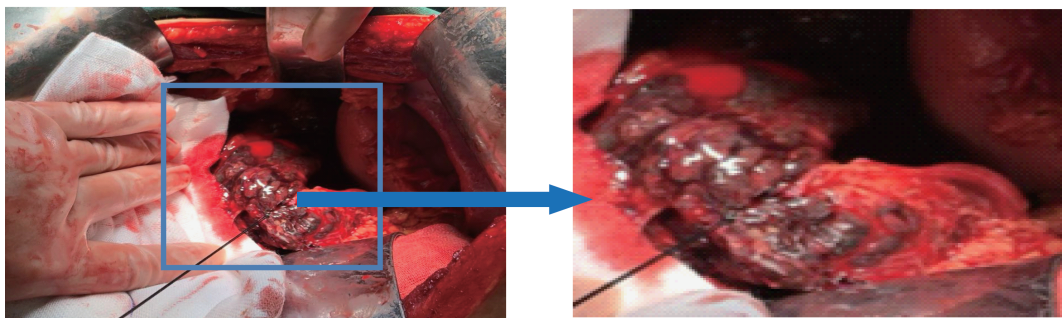


图1 移植术后肌酐及尿量

Fig 1 Creatinine and urine output after transplantation



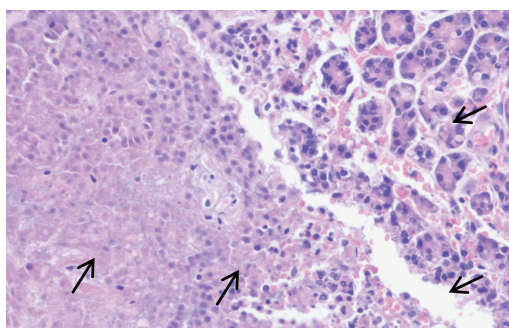
The pancreas is largely ischemic and necrotic, with extensive bleeding.

图2 AP患者术中胰腺

Fig 2 Intraoperative pancreas in an AP patient

讨论 肾移植术后血淀粉酶和血脂肪酶升高者比较常见,如果不积极进行药物治疗、尽早去除主要诱因并密切监测腹部症状,部分病例可进展为

AP,甚至进展为急性出血坏死性胰腺炎。Kroner等^[3]对美国慢性肾脏病5期和肾移植受者AP病因分析中发现,病毒性和药物性胰腺炎在移植受者中



Microscopically, the pancreatic structure disappeared, with extensive bleeding and necrosis, accompanied by inflammatory exudation (arrows).

图3 AP患者胰腺病理(HE×200)

Fig 3 Pathology of the pancreas in AP patients (HE×200)

更为常见。肾移植术后病例往往接受多种药物治疗,药物因素成为肾移植后AP的一个主要因素,药物性AP的总发生率为0.1%~2%^[4]。可以诱发AP的药物类别包括抗生素、免疫抑制剂、利尿剂等^[5]。

替加环素是肾移植后耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌治疗的常用药物,这种新的抗生素是从四环素开发的,因此推测替加环素可能通过与四环素类相似的机制引起AP,虽然四环素诱导胰腺炎的确切机制仍不清楚,但至少有两种不同的机制假设,最常见的3种假说是高胆道浓度、高甘油三酯血症和有毒代谢物的形成^[6-8]。周峰等^[9]对Pubmed和EMbase等数据库建库至2018年4月期间国内外替加环素相关急性胰腺炎文献进行了分析,有13例替加环素诱导AP的报道,其中有2例在第一次发生胰腺炎转归后再次使用替加环素,再次发生了胰腺炎^[10-11]。Fang等^[12]对22例替加环素相关AP的分析显示,替加环素诱发AP的平均时间为6.5天,该病例出现AP时间与国内外替加环素诱导AP有关报道时间一致。有报道^[13-14]发现替加环素诱发AP与每日剂量有关,该患者使用替加环素共计7天,剂量为200 mg,使用剂量较大,可能是导致患者发生AP的诱因之一。

常用免疫抑制剂甲泼尼龙、他克莫司、环孢素、霉酚酸和抗淋巴细胞免疫球蛋白已被报道能诱发AP^[15-17]。然而,在常用的免疫抑制药物中,只有硫唑嘌呤被证实是导致胰腺炎^[18]的最常见原因。术中、术后第1、2天使用大剂量甲泼尼龙是绝大多数移植中心的免疫诱导方案,甲泼尼龙可引起胰管上皮细胞增生、腺泡扩张、纤维变性、间质性炎症、脂肪坏死^[19],进而诱发AP。由他克莫司引起的胰腺

炎也偶有报道,本例患者术后第8天他克莫司谷浓度>30.0 ng/mL,过高的他克莫司浓度可能为AP诱因之一。Liu等^[20]报道1例他克莫司诱发AP的案例,患者两次使用他克莫司均引发AP,第一次发生AP时他克莫司谷浓度>30.0 ng/mL,另两例发生AP时他克莫司谷浓度同样>30.0 ng/mL^[21-22]。在动物实验中,他克莫司毒性剂量下可致胰腺腺泡变形等损害^[23-24]进而诱发AP。肾移植术后加用他克莫司或加用其他对他克莫司血药浓度有显著影响的药物(比如伏立康唑等)后,应至少每3天检测他克莫司谷浓度,直至调整到稳定的目标浓度,尽可能减少高他克莫司血药浓度持续时间。

由于免疫抑制剂的使用,肾移植术后感染的发生率有所增加,常见的包括细菌感染和病毒感染。感染是肾移植后AP的另一诱发因素。刘东等^[25]报告217例肾移植病例中有5例发生AP,这5例都伴有活动性巨细胞病毒感染。巨细胞病毒感染胰腺腺泡细胞能导致一系列酶原激活而发生“自我消化”,同时能导致机体多种细胞因子释放促进“自我消化”,进而诱发AP。

肾移植后高钙血症、高甘油三酯血症、甲状腺亢进等均可能是诱发AP的因素^[26]。总之,肾移植后多种因素均可诱发AP的发生,且早期症状和体征不明显。本例患者术后腹部间断隐痛,行腹部CT及B超影像学检查并未提示异常,这可能与AP早期影像学表现不明显有关,结合影像学检查结果并未考虑到AP。肾移植患者较非移植人群在发生AP上具有更多的危险因素,因此,从本案例我们可以得出肾移植术后患者出现腹痛、呕吐等症状时要及时考虑到AP,避免使用影像学检查作为唯一辅助检查手段,同时要结合血淀粉酶和血脂肪酶实验室指标,一旦出现升高,要分析可能原因并尽可能去除相关诱导因素,同时给予奥曲肽等治疗,并密切监测腹部症状,避免进展为重症AP。

作者贡献声明 张飞 资料收集,论文构思、撰写和修订。廖贵益 论文指导和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] STARZL TE, MARCHIORO TL, DICKINSON TC, *et*

- al. Technique of renal homotransplantations experience with 42 cases[J]. *Arch Surg*, 1964, 89: 87-104.
- [2] TABAKOVIC M, SALKIC NN, BOSNJIC J, *et al.* Acute pancreatitis after kidney transplantation [J]. *Case Rep Transplant*, 2012, 2012: 768193.
- [3] KRONER PT, MARETH K, RAIMONDO M, *et al.* Acute pancreatitis in advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: Results of a US Nationwide analysis[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2019, 3(2): 160-168.
- [4] BALANI AR, GRENDILL JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention[J]. *Drug Saf*, 2008, 31(10): 823-837.
- [5] WOLFE D, KANJI S, YAZDI F, *et al.* Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231883.
- [6] GILSON M, MOACHON L, JEANNE L, *et al.* Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(8): 681-3.
- [7] ZHANG Y, HE W, HE C, *et al.* Large triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemia are associated with the severity of acute pancreatitis in experimental mice[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 728.
- [8] BHARDWAJ P, YADAV RK. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(11): 941-949.
- [9] 周峰, 吴小燕, 郭晓辉. 替加环素致胰腺炎的回顾性分析[J]. *药学服务与研究*, 2019, 19(1): 59-62.
- [10] PROT-LABARTHE S, YODAREN R, BENKERROU M, *et al.* Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, (9): 890-891.
- [11] HEMPHILL MT, JONES KR. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient: A case report and literature review[J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(1): e9-11.
- [12] FANG W, YI D, SUN L, *et al.* Analysis of clinical characteristics of tigecycline-induced acute pancreatitis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1320-1324.
- [13] MURALIDHARAN G, MICALIZZI M, SPETH J, *et al.* Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1): 220-229.
- [14] CHOPRA I, ROBERTS M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2001, 65(2): 232-260.
- [15] OGUNSEINDE BA, WIMMERS E, WASHINGTON B, *et al.* A case of tacrolimus (FK506)-induced pancreatitis and fatality 2 years postcadaveric renal transplant [J]. *Transplantation*, 2003, 76(2): 448.
- [16] YAHIAOUI N, ROCHE M, AISSAOUI-HOFFMANN N, *et al.* Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5): 645-646.
- [17] EINOLLAHI B, DOLATIMEHR F. Acute pancreatitis induced by mycophenolate mofetil in a kidney transplant patient[J]. *J Nephropharmacol*, 2015, 4(2): 72-74.
- [18] CHUNG EK, LEE JH, JANG DK, *et al.* Causative agents of drug-induced pancreatitis: a nationwide assessment[J]. *Pancreas*, 2018, 47(10): 1328-1336.
- [19] 甄洪磊, 徐健. 肾移植术后合并急性胰腺炎两例[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(6): 372-373.
- [20] LIU XH, CHEN H, TAN RY, *et al.* Acute pancreatitis due to tacrolimus in kidney transplant and review of the literature[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(1): 230-235.
- [21] IM MS, AHN HS, CHO HJ, *et al.* Diabetic ketoacidosis associated with acute pancreatitis in a heart transplant recipient treated with tacrolimus[J]. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11(1): 72-74.
- [22] XU J, XU L, WEI X, *et al.* A case report: acute pancreatitis associated with tacrolimus in kidney transplantation [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 209.
- [23] 何长民, 张训. 肾脏替代治疗学[M]. 2版. 上海: 上海科技教育出版社, 2005. 511.
- [24] KENMOCHI T, ASANO T, SHIMADA H, *et al.* Clinical and experimental studies of acute pancreatitis after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1992, 24(4): 1578-1580.
- [25] 刘东, 唐斌, 吴家清, 等. 肾脏移植术后巨细胞病毒感染并发急性胰腺炎的临床分析[J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(8): 1049-1050.
- [26] ZILIO MB, EYFF TF, AZEREDO-DA-SILVA ALF, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis [J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(3): 259-267.

(收稿日期: 2020-06-28; 编辑: 王蔚)