DOI:10.16016/j.2097-0927.202211186

尸体肾移植受者术后围术期腹泻的影响因素分析

袁智辉,杨麒臻,贾 磊,晁 晟,徐 媛,潘光辉,牛玉林 550004 贵阳,贵州医科大学附属医院器官移植科

[摘要] **目的** 探讨导致尸体肾移植受者术后围术期腹泻的相关因素。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,收集2017年7月至2021年12月贵州医科大学附属医院器官移植科545例尸体肾移植受者围术期的临床资料,分为腹泻组(207例)和非腹泻组(338例),统计对比两组受者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、手术时间、透析方式、是否患有2型糖尿病、免疫诱导方案、霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)种类、预防感染方案、术前灌肠、移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)发生情况等。采用多因素Logistic逐步回归分析与尸体肾移植术后围术期腹泻相关的因素。**结果** 尸体肾移植术后围术期腹泻发生率为37.98%(207/545),腹泻组受者腹泻发生时间为移植后(5.90±6.94)d,其中腹泻发生在3 d内的患者占71.98%(149/207)。单因素分析结果显示:年龄、性别、BMI、2型糖尿病、免疫诱导方案、抗生素预防感染方案、术前灌肠、术后发生DGF差异均有统计学意义。多因素Logistic逐步回归分析结果显示:超重患者(*OR*=1.074,95%*CI*:1.011~1.141)、性别为男性(*OR*=1.596,95%*CI*:1.032~2.470)、术后发生DGF(*OR*=3.001,95%*CI*:1.712~5.260)、哌拉西林钠他唑巴坦钠的预防感染方案(*OR*=3.119,95%*CI*:1.918~5.074)是尸体肾移植受者发生围术期腹泻的独立危险因素。**结论** 超重、男性、移植后发生DGF、使用哌拉西林钠他唑巴坦钠作为预防感染方案可能是尸体肾移植受者在围术期发生腹泻的风险因素。

[关键词] 肾移植;腹泻;围术期;移植肾功能延迟恢复;哌拉西林
[中图法分类号] R442.2;R617;R692 [文献标志码] A

Influencing factors for perioperative diarrhea in recipients after deceased-donor kidney transplant

YUAN Zhihui, YANG Qizhen, JIA Lei, CHAO Sheng, XU Yuan, PAN Guanghui, NIU Yulin Department of Transplantation Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province, 550004, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the related factors of perioperative diarrhea in cadaveric renal transplant recipients. **Methods** A case-control trial was conducted on 545 recipients receiving cadaveric renal transplantation in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from July 2017 to December 2021. Their clinical data during perioperative period were collected, and then all recipients were divided into the diarrhea group (n = 207) and non-diarrhea group (n = 338). Their age, gender, body mass index (BMI), duration of operation, dialysis types, type 2 diabetes or not, immune induction regimen, mycophenolic acid (MPA) types, infection prevention regimen, preoperative enema, and occurrence of delayed graft function (DGF) were observed and recorded. Multivariate stepwise logistic regression analysis was used to analyze the factors related to the perioperative diarrhea in these recipients. **Results** The incidence of perioperative diarrhea was 37.98% (207/545). The occurrence time of diarrhea was in 5.90±6.94 d after transplantation, and 71.98% (149/207) of diarrheal patients occurred within 3 d. Univariate analysis showed that significant differences were observed in age, gender, BMI, type 2 diabetes, immune induction regimen, antibiotic prevention regimen, preoperative enema, and post-operative DGF occurrence

[基金项目] 黔科合基础-ZK[2023]一般380
[通信作者] 牛玉林,E-mail:nniuyulin@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

between the diarrhea and non-diarrhea groups. Multivariate stepwise logistic regression analysis indicated that overweight(*OR*=1.074, 95%*CI*: 1.011~1.141), male (*OR*=1.596, 95%*CI*: 1.032~2.470), post-operative DGF (*OR*=3.001, 95%*CI*: 1.712~5.260) and use of piperacillin after transplantation (*OR*=3.119, 95%*CI*: 1.918~5.074) were independent risk factors for perioperative diarrhea in cadaveric kidney transplant recipients. **Conclusion** Overweight, male, DGF and piperacillin use after transplantation may be the risk factors of perioperative diarrhea in cadaveric transplant recipients.

[**Key words**] kidney transplantation; diarrhea; perioperative period; delayed graft function; piperacillin

Supported by the General Project of Science and Technology Plan of Guizhou Province (Qiankehe Foundation-ZK[2023]-380). Corresponding author: NIU Yulin, E-mail: nniuyulin@163.com

腹泻是肾移植后常见且易被忽视的并发症,在肾移植后第1年其发病率为20%~50%[1-2],尽管是一种常见的并发症,但移植后腹泻的机制尚不明确。有研究[1]报道85%的肾移植后腹泻病例被归类为未明确的非感染性腹泻。大多数情况下,移植医生通常将移植后腹泻归因于免疫抑制药物,特别是霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)类药物[3]。移植后腹泻可导致患者的脱水、营养不良、排斥反应、体质量下降、生活质量降低等[4-5],而且还增加了移植肾丢失和患者死亡的风险[1]。为预防肾移植后腹泻,对肾移植受者的免疫抑制方案进行个性化管理显得十分重要。

接受心脏死后器官捐赠(donation after cardiac death, DCD)的肾移植患者围术期具有发生移植后腹泻的某些易感因素,包括来源于ICU(intensive care unit)供者的感染、全身免疫抑制状态、抗生素的使用等[6-7]。国内外对于肾移植术后急慢性腹泻的研究多集中于出院后随访期,而对于器官捐献肾移植术后围术期腹泻的研究缺乏。故本研究收集2017-2021年在贵州医科大学附属医院行DCD肾移植的围术期患者病例资料,验证其与腹泻相关的影响因素,为尸体肾移植术后围术期腹泻合理预防及治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经我院医学伦理委员会批准(2020060),采用病例-对照研究设计方案。收集2017年7月至2021年12月的在贵州医科大学附属医院器官移植科公民逝世后器官捐献肾移植术患者的病例资料。纳入标准:①首次肾移植手术;②年龄≥18岁。排除标准:①亲属肾移植;②多器官联合移植;③术前有慢性腹泻病史。根据上述标准,共有545例受者被纳入研究。根据受者肾移植术后围术期是否发生腹泻,分为腹泻组(n=207)和非腹泻组(n=338)。

1.2 观察指标

记录受者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、手术时间、透析方式、是否患有2型糖尿病、免疫诱导方案、霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)种类、预防感染方案、术前灌肠、移植肾功能延迟恢复(delayed graft function,DGF)发生情况,以及腹泻发生时间等。肾移植围术期腹泻的定义为:受者在行肾移植的当次住院期间,每天排出3次或3次以上的稀便或液体大便,或排粪量超过200 g(200 mL),伴有或不伴有黏液或黏液脓血样便。

1.3 腹泻的治疗及疗效判断标准

确诊腹泻患者的治疗包括饮食处理(轻、中型腹泻予清淡流质或半流质饮食,重型伴呕吐者可暂禁食)、口服或静脉补液纠正水电解质紊乱,所有患者给予肠黏膜保护剂蒙脱石散(与服用免疫抑制剂间隔时间至少2 h以上),部分严重水样便者给予洛哌丁胺胶囊治疗,根据大便涂片选用活菌制剂改善肠道微环境。腹泻疗效判断时间为治疗72 h内,判断依据为粪便性状及次数恢复情况以及全身症状变化。

1.4 统计分析

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的定量数据以$\bar{x}\pm s$表示,并使用t检验比较两组数据间的差异;不满足正态分布的定量数据以$M(P_{25},P_{75})$表示,使用Wilcoxon检验比较两组数据间的差异。定性资料之间的比较则使用χ^2检验或Fisher精确概率法比较。采用Logistic逐步回归进行尸体肾移植围术手期腹泻危险因素分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入公民逝世后器官捐献肾移植术后患者545例。患者年龄(40.91±11)岁,其中男性368例(67.52%),DGF 74例(13.58%),2型糖尿病47例(8.62%)。54例单用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)进行免疫诱导,21例单用抗胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin,ATG)进行免疫诱导,192例

使用即复宁联合巴利昔单抗进行免疫诱导,69 例使用即复宁联合利妥昔单抗进行免疫诱导。209 例使用 ATG 联合巴利昔单抗进行免疫诱导。尸体肾移植术后受者初期预防感染方案是根据临床对供者感染状况进行评估,以及结合微生物药敏试验最终确定的。腹泻患者共 207 例(37.98%),腹泻组受者腹泻发生时间为移植后 1~38 (5.90±6.94) d,术后 3 d 内发生腹泻患者 149 例(71.98%)。所有患者腹泻期间未调整免疫抑制药物的方案或剂量,经蒙脱石散/盐酸洛哌丁胺胶囊对症治疗后均能得到缓解。详见表 1。

2.2 肾移植围术期腹泻危险因素单因素分析

单因素分析结果显示,腹泻组和非腹泻组受者年龄、BMI、性别、DGF、2 型糖尿病、免疫诱导方案、术前灌肠、抗生素预防感染方案差异均有统计学意义($P<0.05$)。手术时间、透析方式、MPA 种类及真菌预防感染方案差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 尸体肾移植围术期腹泻危险因素单因素分析 [例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

因素	腹泻组($n=207$)	非腹泻组($n=338$)	Z/χ^2	P
年龄	42.00(33.00,52.00)	40.00(32.00,47.00)	2.779	0.005
BMI/(kg/m^2)	22.50(20.35,25.10)	21.80(19.70,24.20)	2.326	0.020
手术时间/min	150.00(125.50,175.00)	150.00(120.00,175.00)	0.944	0.345
性别			7.190	0.017
男	154(74.4)	214(63.3)		
女	53(25.6)	124(36.7)		
DGF	47(22.7)	27(8.0)	23.696	<0.001
2 型糖尿病	25(12.1)	22(6.5)	5.051	0.025
免疫诱导方案			17.329	0.002
即复宁	13(6.3)	41(12.1)		
ATG	4(1.9)	17(5.0)		
即复宁+巴利昔单抗	63(30.4)	129(38.2)		
即复宁+利妥昔单抗	29(14.0)	40(11.8)		
ATG+巴利昔单抗	98(47.3)	111(32.8)		
霉酚酸			3.232	0.199
吗替麦考酚酯分散片	148(71.5)	219(64.8)		
吗替麦考酚酯胶囊	53(25.6)	111(32.8)		
麦考酚钠肠溶片	6(2.9)	8(2.4)		
真菌预防感染方案			2.142	0.343
无	20(9.7)	25(7.4)		
注射用卡泊芬净	93(44.9)	172(50.9)		
注射用米卡芬净钠	94(45.4)	141(41.7)		
术前灌肠	87(42.0)	196(58.0)	13.098	<0.001
术前透析方式			2.225[a]	0.526
无	9(44.3)	11(3.3)		
血液透析	169(81.6)	276(81.7)		
腹膜透析	28(13.5)	51(15.1)		
结肠透析	1(0.5)	0(0.0)		
抗生素预防感染方案			58.595	<0.001
哌拉西林钠他唑巴坦钠	126(60.9)	95(28.1)		
头孢哌酮钠舒巴坦钠	36(17.4)	89(26.3)		
美罗培南	17(8.2)	60(17.8)		
美罗培南+万古霉素	12(5.8)	45(13.3)		
利奈唑胺	7(3.4)	22(6.5)		
其他	9(4.3)	27(8.0)		

a:使用 Fisher 精确概率法

表 2 尸体肾移植围术期腹泻危险因素 Logistic 逐步回归多因素分析

因素	β	Wald	P	OR	95%CI
BMI	0.072	5.347	0.021	1.074	1.011~1.141
性别					
女			1.000		
男	0.468	4.411	0.036	1.596	1.032~2.470
DGF	1.099	14.727	<0.001	3.001	1.712~5.260
抗生素预防感染方案					
头孢哌酮钠舒巴坦钠			1.000		
哌拉西林钠他唑巴坦钠	1.138	20.998	<0.001	3.119	1.918~5.074
美罗培南	−0.381	1.215	0.270	0.683	0.347~1.345
美罗培南+万古霉素	−0.712	3.211	0.073	0.491	0.225~1.069
利奈唑胺	−0.279	0.331	0.565	0.757	0.292~1.958
其他	−0.207	0.216	0.642	0.813	0.339~1.948

2.3 尸体肾移植围术期腹泻危险因素多因素分析

将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素纳入二分类多因素 Logistic 逐步回归分析。结果显示:超重患者($OR=1.074$,95%CI:1.011~1.141)、性别为男性($OR=1.596$,95%CI:1.032~2.470)、术后发生 DGF($OR=3.001$,95%CI:1.712~5.260)、哌拉西林钠他唑巴坦钠的预防感染方案($OR=3.119$,95%CI:1.918~5.074)是尸体肾移植受者发生围术期腹泻的独立危险因素(表 2)。

3 讨论

3.1 肾移植术后易发生腹泻

肾移植是目前治疗终末期肾病的最佳方法[8]。肾移植术后患者为预防急性排斥反应,需终身服用免疫抑制药物,其可引发一系列胃肠道症状,其中以腹泻最为常见[9]。腹泻致病因素很多,肾移植病人最常见的腹泻原因包括药物因素、感染因素、肠道菌群失调以及其他因素(如抗生素、营养相关性腹泻)。2019 年美国移植传染病学会制定的《实体器官移植受者腹泻的诊断与治疗》中指出,所有的免疫抑制剂均可能导致腹泻,发生率为 9%~33%[10],且腹泻与免疫抑制剂之间存在明确的剂量依赖关系[11]。然而,国内外关于免疫抑制剂导致腹泻的研究[12]大多集中在 MMF 相关性腹泻,有研究[13]认为其主要机制是抑制肠细胞的生长,使绒毛萎缩及侵蚀,进而导致腹泻;另有研究[14]显示 MPA 的酰基化葡萄糖醛酸化物能够诱导促炎因子的释放,推测酰基化葡萄糖醛酸化物可能与 MMF 导致的腹泻有关,而在本研究中三类 MPA 药物对尸体肾移植术后围术期腹泻的影响并无差别,这与麦考酚钠肠溶片对腹泻的影响更小的相关研究不一致[15],一方面,可能与本中心术后初期使用麦考酚钠肠溶片比例太小有关;另一方面,可能因术后时间较短,MPA 类药物尚未充分作用于胃肠道系统有关。有学者认为[16],与免疫抑制药物相关的腹泻更有可能在移植后早期观察到,因患者术后恢复初期常服用多类药物,且通常剂量较高,有文献[17]报道联合使用免疫抑制剂对腹泻的发生可能有协同加重的作用,但过度减小免疫抑制剂的剂量,则通常会导致术后急性排斥反应发生率增加,因而临床医生有必要全面个体化评估常用的各种免疫抑制剂的潜在致腹泻性,必要时可在严密监测肾功能的情况下减少甚至停用 MPA 类药物,换用咪唑立宾片,从而减少腹泻的发生。

同时也有研究指出[18],部分免疫诱导药物也能导致腹泻。在本研究中,免疫诱导方案并非尸体肾移植围术期腹泻的危险因素,可能因免疫诱导药物导致的腹泻常较轻且可自发消退,且 ATG 和小鼠抗人 CD3 单克隆抗体导致的腹泻更为常见[18],而其在本研究中的比例只占 42.20%。

3.2 肾移植术后围术期腹泻影响因素分析

本研究单因素分析结果显示,腹泻组和非腹泻组受者年龄、BMI、性别、DGF、2 型糖尿病、免疫诱导方案、术前灌肠、抗生素预防感染方案差异均有统计学意义。值得注意的是,传统观点认为术前灌肠可以解除便秘,减轻腹胀,保持肠道清洁,有利于术后患者的早期恢复。然而近年来的研究表明,灌肠可导致肠黏膜水肿,干扰肠道内环境,容易导致肠道内大量液体和电解质丢失,引起水和电解质失衡,不利于肠功能恢复[19]。目前,本中心已不再进行肾移植术前灌肠的准备,尚未观察到移植术后患者在围手术期新发胃肠道不良反应。

多因素分析结果显示,BMI 是尸体肾移植围术期腹泻的独立危险因素,有研究指出肥胖患者能改变机体对某些神经肽如缩胆囊肽等的敏感性,从而影响结肠的运动性,引起细菌过度生长、肠道菌群失调,进而

导致腹泻的发生[20],这提示对于等待肾移植手术的尿毒症肥胖患者,将 BMI 降至正常范围,有助于减少肾移植术后腹泻的发生几率。性别是尸体肾移植围术期腹泻的独立危险因素,相比于女性受者,男性受者发生腹泻的风险增加。MMF 是一种抗增殖的免疫抑制剂,临床上出现未能确定病因的腹泻时,通常认为是 MMF 引起的[21],且腹泻与 MMF 是呈明确的剂量依赖关系的。而在本中心,因 MPA 类药物及 CNI 类药物的初始用量是依据患者体质量决定的,而男性患者体质量普遍大于女性,故总体而言,男性患者 MPA 类及 CNI 类药物用量明显多于女性,这可能导致男性受者术后早期腹泻风险增加,这提示移植医生,在不增加肾移植受者排斥反应风险的情况下,可适当减少免疫抑制剂的用量。

此外本研究还发现,DGF 是尸体肾移植围术期腹泻的独立危险因素,由于缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IRI)和免疫损伤等危险因素[22],一些肾移植术后患者不可避免地发生急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)。DGF 的定义是肾移植后第 1 周内发生 AKI 且需要透析[23],因目前器官十分短缺,随着扩大标准供肾的使用,现 DGF 的发生率高达 20%~40%[22,24],DGF 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[23]。有文献指出,DGF 组供肾末次血肌酐水平明显高于非 DGF 组[25],这可能导致肾小球滤过率不佳,引起经肾排泄药物在体内蓄积,继而导致腹泻风险增加,这与马葵芬[26]等的研究结论相一致。经上述分析,对肾移植术后发生 DGF 的患者及时诊疗,使移植肾功能在一定时间内得到一定程度的恢复,有助于减少腹泻的发生。

抗生素预防感染方案也是尸体肾移植围术期腹泻的独立危险因素,本研究的对象为尸体肾移植围术期患者,因器官捐献者病史复杂且均有 ICU 治疗史,故均予以广谱抗生素预防术后感染,而相比于使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的患者,使用哌拉西林钠他唑巴坦钠的患者发生腹泻的风险增加。哌拉西林部分在体内经肝脏代谢为活性很低的去乙基代谢物后,通过肾小球滤过率和肾小管分泌经肾脏清除。此外,有 68%给药剂量的哌拉西林和 80%给药剂量的他唑巴坦以原型药形式经尿液排出。而本研究中 71.98%患者腹泻发生在肾移植术后 3 d 内,期间移植肾功能尚处于恢复初期,肌酐清除率相对较低,导致哌拉西林及他唑巴坦在体内蓄积,故其引起腹泻的可能原因为哌拉西林及他唑巴坦未能及时彻底的经肾脏排出。由此推测,尸体肾移植术后围术期应用经肾脏排泄比例高的抗生素更易引起腹泻的发生。

本研究存在的局限性和不足:①本研究为单中心回顾性研究,准确性不如前瞻性研究,且在对数据进行收集整理的过程中可能存在部分疏漏,后续应进行多中心的前瞻性研究。②本文不能完全排除由微生物感染、肠道菌群失调、营养不足等导致肾移植后围手术期腹泻的可能。

综上所述,本研究表明超重患者、男性、移植后发生 DGF 和使用哌拉西林钠他唑巴坦钠预防感染方案与尸体肾移植围术期腹泻有关。因此,在临床工作中,对于肥胖患者、男性和根据临床经验评估术后可能发生 DGF 的尸体肾移植受者,可提前采取预防腹泻的方法,有针对性地优化预防感染方案,降低腹泻发生的风险。

参考文献:

[1] BUNNAPRADIST S, NERI L, WONG W, *et al*. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 478-486. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.11.013.

[2] ANGARONE M, SNYDMAN D R, ID Community of Practice AST. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13550. DOI: 10.1111/ctr.13550.

[3] SHIN H S, CHANDRAKER A. Causes and management of postrenal transplant diarrhea: an underappreciated cause of transplant-associated morbidity [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(6): 484-493. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000368.

[4] EKBERG H, KYLLÖNEN L, MADSEN S, *et al*. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms associated with impaired quality of life in renal transplant recipients[J]. Transplantation, 2007, 83(3): 282-289. DOI: 10.1097/01.tp.0000251923.14697.f5.

[5] AULAGNON F, SCEMLA A, DEWOLF S, *et al*. Diarrhea after kidney transplantation: a new look at a frequent symptom [J]. Transplantation, 2014, 98(8): 806-816. DOI: 10.1097/TP.0000000000000335.

[6] PANT C, DESHPANDE A, LARSON A, *et al*. Diarrhea in solid-organ transplant recipients: a review of the evidence [J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(10): 1315-1328. DOI: 10.1185/03007995.2013.816278.

[7] NAKAMURA A, AMADA N, HAGA I, *et al*. Effects of elevated tacrolimus trough levels in association with infectious enteritis on graft function in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2014, 46(2): 592-594. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.040.

[8] CAPPADONA R, DEGIORGI A, DI SIMONE E, *et al*.

Infodemiology of solid organ transplantation: relationship to the Global Observatory on Donation and Transplantation data [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(24): 12630-12637. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24159.

[9] 张琳, 杨其顺, 张春媛. 移植肾围术期肠道并发症原因分析及护理[J]. 中国疗养医学, 2013, 22(7): 638-639. DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2013.07.039.
ZHANG L, YANG Q S, ZHANG C Y. Reason analysis and nursing for intestinal complication during renal transplantation perioperative period[J]. Chin J Conval Med, 2013, 22(7): 638-639. DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2013.07.039.

[10] EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, *et al*. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2562-2575. DOI: 10.1056/NEJMoa067411.

[11] WEBSTER A C, WOODROFFE R C, TAYLOR R S, *et al*. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data[J]. Br Med J, 2005, 331(7520): 810. DOI: 10.1136/bmj.38569.471007.AE.

[12] STAATZ C E, TETT S E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update [J]. Arch Toxicol, 2014, 88(7): 1351-1389. DOI: 10.1007/s00204-014-1247-1.

[13] JEHANGIR A, SHAIKH B, HUNT J, *et al*. Severe enteropathy from mycophenolate mofetil[J]. ACG Case Rep J, 2016, 3(2): 101-103. DOI: 10.14309/crj.2016.13.

[14] WIELAND E, SHIPKOVA M, SCHELLHAAS U, *et al*. Induction of cytokine release by the acyl glucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects? [J]. Clin Biochem, 2000, 33(2): 107-113. DOI: 10.1016/S0009-9120(99)00101-0.

[15] QIAO L W, QU Q S, JIANG X. Evaluation of tolerance and safety of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolic acid in renal transplant recipients[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(1): 141-146.

[16] CALMET F H, YARUR A J, PUKAZHENDHI G, *et al*. Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation [J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(3): 366-373.

[17] LEE R A, GABARDI S. Current trends in immunosuppressive therapies for renal transplant recipients[J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69(22): 1961-1975. DOI: 10.2146/ajhp110624.

[18] SONAMBEKAR A, MEHTA V, DESAI D, *et al*. Diarrhea in kidney transplant recipients: Etiology and outcome[J]. Indian J Gastroenterol, 2020, 39(2): 141-146. DOI: 10.1007/s12664-020-01022-1.

[19] GUPTA R, GAN T J. Peri-operative fluid management to enhance recovery[J]. Anaesthesia, 2015, 71: 40-45. DOI: 10.1111/anae.13309.

[20] SEKMEK S, YILDIRIM T, KOC N S, *et al*. Efficacy and safety of switching to azathioprine for mycophenolate-induced diarrhea in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2021, 53(6): 1951-1956. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.06.020.

[21] SAVVIDAKI E, PAPACHRISTOU E, KAZAKOPOULOS P, *et al*. Gastrointestinal disorders after renal transplantation[J]. Transplant Proc, 2014, 46(9): 3183-3186. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.09.155.

[22] MANNON R B. Delayed graft function: the AKI of kidney transplantation[J]. Nephron, 2018, 140(2): 94-98. DOI: 10.1159/000491558.

[23] MOGULLA M R, BHATTACHARJYA S, CLAYTON P A. 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. DOI: 10.1111/tri.13472.

[24] CANTARELLI C, CRAVEDI P. Criteria for living donation from marginal donors: one, No one, and one hundred thousand[J]. Nephron, 2019, 142(3): 227-232. DOI: 10.1159/000500498.

[25] 高宝山, 王远涛, 王钢, 等. 器官捐献影响移植肾功能恢复延迟的因素分析[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(9): 541-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.09.006.
GAO B S, WANG Y T, WANG G, *et al*. Analysis of factors influencing delayed graft function following kidney transplants from donation after citizens death[J]. Chin J Organ Transplant, 2017, 38(9): 541-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.09.006.

[26] 马葵芬, 吕军好, 余献平, 等. 肾移植围术期腹泻发生情况及危险因素分析[J]. 中华移植杂志(电子版), 2021, 15(2): 77-80. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.02.003.
MA K F, LYU J H, YU X P, *et al*. Incidence and risk factors for perioperative diarrhea in renal transplant recipients[J]. Chin J Transplant Electron Ed, 2021, 15(2): 77-80. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.02.003.

(收稿:2022-11-14;修回:2023-01-04)
(编辑 刘秋池)