

评估肾移植术后移植肾质量的指标

侯晶晶, 陈贵珍*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

肾移植是终末期肾衰竭的首选治疗方法, 在器官移植过程中, 器官在获取、保存和再灌注后都会受到缺氧缺血性损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)。IRI是器官血流短暂减少或停止, 血流再灌注引发炎症产生的结果。肾脏对IRI敏感, IRI与一系列肾移植术后并发症有关, 包括移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)、移植物排斥、慢性移植物功能障碍以及严重的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI), 可增加住院患者死亡率。IRI引起肾脏损伤的主要原因之一是它可引起肾脏微循环发生障碍, 在移植肾恢复灌注时可导致循环灌注不足, 而器官灌注的质量和充分性是至关重要的, 并且与围手术期管理、治疗策略和移植物结果相关。本综述主要是总结临床中可以用于评价肾移植术后移植肾功能的各项指标。

关键词

肾移植, 缺血再灌注损伤, 移植肾功能, 肾小球滤过率, 移植肾功能延迟恢复

Indicators for Assessing the Quality of the Transplanted Kidney after Renal Transplantation

Jingjing Hou, Guizhen Chen*

Affiliated Department of Anaesthesiology, The Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal failure, and during organ transplantation, organs are subjected to hypoxic-ischemic injury (IRI) after acquisition, preservation and reperfusion (ischemia-reperfusion injury, IRI). IRI is the result of transient reduction or

*通讯作者。

cessation of blood flow to an organ, with reperfusion triggering the production of inflammation. The kidneys are sensitive to IRI, and IRI is associated with a range of post-transplant complications, including delayed graft function (DGF), graft rejection, chronic graft dysfunction, and severe acute kidney injury AKI, which increases inpatient mortality. IRI is the main cause of kidney injury. One of the main causes of renal injury is the impairment of renal microcirculation, which can lead to inadequate circulatory perfusion when perfusion is restored to the transplanted kidney, whereas the quality and adequacy of organ perfusion is critical and correlates with perioperative management, therapeutic strategies and graft outcome. The present review focuses on a summary of clinical indicators that can be used to evaluate renal function of kidney transplant recipients after renal transplantation.

Keywords

Renal Transplantation, Ischaemia-Reperfusion Injury, Recipient Renal Function, Glomerular Filtration Rate, DGF

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IRI 是死亡供体和亲体供体移植后不可避免的事件,可严重影响移植肾的功能。缺血再灌注引起移植肾损伤的病理生理学很复杂,主要与冷热缺血持续时间引起肾脏缺氧程度,以及血液再灌注对肾小管上皮细胞和内皮细胞的有害影响相关。2013 年 Barba Jet 等人通过对 378 例肾移植患者的研究表明冷缺血每发生一小时,移植功能延迟(DGF)的风险增加 10%,并且还导致急性排斥反应的发生率较高[1]。肾缺血/再灌注损伤(IRI)是 AKI 发生的常见原因,肾细胞的氧供及营养应用障碍及清除代谢物障碍即局部组织氧供需不匹配和代谢废物积累。作为这种不平衡的结果,肾小管上皮细胞受到损伤,并且如果严重的话,则通过细胞凋亡而死亡[2]。不可否认的是,术中 IRI 的程度与肾移植术后移植肾功能的好坏密切相关,研究发现有很多方法可以避免或者减轻 I/R 造成的肾移植损伤,准确有效评价肾功能可以及早地对肾脏进行分级然后采取有效措施及时进行干预;另一方面,有限的肾脏结局终点对于实验的准确性也是非常必要的。移植肾功能的预后在一定程度上可反映出肾脏 IRI 的程度,换句话说术中 IRI 损伤程度可以预测移植肾短期预后,与移植肾存活率密切相关。因此,准确地对移植肾功能做出评估对于评价 IRI 程度至关重要。在本文中,我们回顾和评估了当前传统诊断方法和一系列新的潜在工具在移植肾质量评估方面的局限性和优势。

2. 肾小球滤过率(GFR)

1) 肾小球滤过率(GFR)的评估是医疗实践、研究和公共卫生中肾功能评估的核心[3]。GFR 是肾小球过滤血浆以产生超滤液的速率,并且可以从过滤标志物的清除率或血清水平进行评估,通常被认为是评价肾功能的金标准。过滤标志物又可根据来源分为内源性过滤标志物和外源性过滤标志物。在常规临床实践中难以使用外源性滤过标志物进行清除率测量,因此 GFR 更常通过基于内源性滤过标志物(最常见为肌酐)血清浓度的公式进行估计,即我们熟知的 eGFR (Estimated GFR)。eGFR 相当准确,但对患者的最佳治疗可能需要一个更准确的 GFR 评估的确证性测试。目前可用的确证性试验包括基于胱抑素 C 的方程、外源性滤过标志物的尿液或血浆清除率或肌酐的尿液清除率。外源性滤过标志物的尿液或血浆清除

率得来的肾小球滤过率称之为 mGFR [4]。

2) eGFR (Estimated GFR)即为估计肾小球滤过率, 取决于内源性生物标志物水平。在人体肾小球处形成的滤液体积的测量必然是间接的, 并且涉及一些合适物质的清除率的估计, 即, 每单位血浆浓度的物质去除率。显然, 如果发现任何既不被肾小管吸收也不被肾小管分泌的物质, 清除率将等于肾小球滤过率[5]。常见的内源性生物标志物有血清肌酐、胱抑素 C 等, 其中又以血清肌酐最为常见。因为测量 GFR 的方法昂贵且费力, 故现在临床实践指南中大多推荐基于肌酐的 eGFR (eGFR_{cr})作为肾脏疾病评估的指标, 在 2017 年 KDIGO 关于开展肾脏病学临床试验的挑战一项会议上指出对于多种因素(高血压、糖尿病等)评估最好使用 eGFR 作为肾脏特异性结局指标[5]。使用 eGFR 作为评价指标时也考虑其局限性, 了解这些局限性以及如何进行适当的验证性试验是 GFR 最佳评估的核心[5]。比如在肾移植人群中, 使用 MDRD 和 CKD-EPI 等公式计算 eGFR 会受到移植后身体组成差异(由皮质类固醇或水肿的蛋白质分解作用引起)和甲氧苄啶抑制肾小管肌酐分泌的影响。所以在需要更高准确度时推荐基于胱抑素 C 的 eGFR (eGFR_{cys})或测量 GFR (mGFR)。胱抑素 C 是一种替代内源性滤过标志物, 在门诊患者中, 其受非 GFR 决定因素的影响似乎小于肌酐。无论具体的胱抑素 C 或肌酐/胱抑素 C 方程如何, 研究表明 eGFR_{cys} 并不比 eGFR_{cr} 更准确, 但 eGFR_{cr}-cys 比单独的任一者更准确。除了用于估计的生物标志物以下, eGFR 的适用人群也与 eGFR 的计算公式密切相关。在过去的 65 年中, 已经建立了 70 多个基于肌酐和/或胱抑素 C 水平的公式来计算 eGFR, 如 MDRD 公式(Modification of Diet in Renal Disease: 肾脏疾病的饮食调整: 肌酐、血尿素氮、血清白蛋白、性别、种群) [5]-[7]和 C&G 公式(Cockcroft 和 Gault 年龄、体重、血清肌酐、性别) [8]与 CKD-EPI Cr 公式(Scr-CysC)公式: 性别、年龄、肌酐、胱抑素 C 值等信息[9] [10]。一些研究表明 CKD-EPI Cr 适用于肾移植受者和晚期慢性肾脏病(CKD)患者, CKD-EPI CysC 适用于普通肾移植供者的肾功能评估。最重要的是, CKD-EPI Cr + CysC 适用于所有人群。梅奥诊所曾经对 MDRD 公式、CKD-EPI 公式与 mGFR 之间的关系进行了研究。结果发现, 对于 CKD 和肾移植受者而言, 在 40~60 岁时, MDRD 公式更贴近 mGFR, 80~90 岁时, CKD-EPI 公式更贴近 mGFR; 对肾移植供者和切除单个肾脏的患者而言, CKD-EPI 更贴近 mGFR。另外有研究的统计学分析主要疗效变量是随机化后第 12 个月的 eGFR, 基于 Nankivell [11]公式在大型糖尿病 GFR 估计的队列中, 观察到 MDRD 公式的偏倚最小, 准确度最高。总之, 没有任何一个 eGFR 计算公式适用于所有人群, 但在许多试验中, eGFR 随时间的变化仍然是评估肾脏疾病进展的更实用和可接受的方法, 所以医师在解读 eGFR 时需注意这一点, 对于担心 eGFR_{cr} 可能不太准确的临床情况, 建议进行二线或验证性检测, 即上文提到的 eGFR_{cys} 或 eGFR_{cr}-cys。必要时通过肾动态显像来计算 GFR 来评价肾功能。此外, 有研究表明应考虑将 eGFR 下降百分比用作肾移植试验中的替代结局。因为与 CKD 的情况一样, 2 年内 eGFR 下降 30%与肾移植受者的死亡和移植物丢失密切相关, 支持将其作为肾移植试验的新替代终点。例如 Coresh *et al.*探索了使用 eGFR 百分比降低作为硬结局的替代[11]。与传统终点相比, 研究者报告称, 在 1、2 或 3 年的典型试验持续时间内, eGFR 下降 30%的频率明显更高, 但也强烈预测了长期随访时的 ESRD 和死亡。在 2015 年的一项估计肾小球滤过率下降与终末期肾病和死亡率的后续风险的实验中得出了 eGFR 下降小于血清肌酐两倍的情况更常见, 并且与 ESRD 风险和死亡率密切相关, 支持考虑 eGFR 下降较小, 例如 2 年内下降 30%, 作为 CKD 进展的替代终点这一结论[11]。此外术后 12 个月移植后 GFR 低于 60 mL/min/1.73m³ 与更差的临床结果(如急性排斥反应和死亡)高度相关。

3) mGFR (测量肾小球滤过率): 取决于外源性生物标志水平。通常使用外源性标志物如菊粉、同位素标志物(¹²⁵I-碘酞酸盐、⁵¹Cr-EDTA 或 ⁹⁹TcDTPA)或非同位素“冷”标志物(碘海醇或碘酞酸盐)的尿或血浆清除率的金标准方法来测量。理想的滤过标记物应通过肾脏排泄, 不与蛋白质结合, 并且不在肾小管中分泌或重吸收。菊粉的尿清除率由 Homer Smith 在 1935 年描述, 并且它仍然是 GFR 测量的金标准。

菊粉被认为是唯一真正理想的过滤标志物,但由于基于菊粉的协议的复杂性,它没有被广泛使用。在美国,使用的2种最常见的替代方法是碘酞酸盐的尿液清除率和碘海醇的血浆清除率,因为这两种标志物均符合外源性滤过标志物的标准,具有可靠的测定方法,与菊粉清除率高度相关,并且是可用的。为了准确评估个体在给定时间点的肾功能,mGFR无疑是最好的可用方法,测量血浆清除率的优点在于其不需要尿液收集,这在膀胱排空可能受损的人群中是关键的,例如患有尿路异常的老年人或儿童。mGFR最大的限制是在临床研究中难以进行。在临床试验环境中比较队列时,可能不需要个体的精确值:在研究组比较中,平均eGFR值与平均mGFR值表现一样好。EMA/CHMP建议在预先指定的患者子集中进行mGFR检查以确认eGFR,基于肌酐的eGFR估计值目前优于胱抑素C的估计值,因为前者具有更好的特征[12]。无论eGFR使用何种方法,均应考虑混杂因素对数据解释的影响。mGFR评估的一个主要缺点是不可能计算随时间变化的斜率。mGFR具有潜在的局限性,例如评估大型试验的复杂性因为mGFR检查花费时间长,费用多,可及性较低。但因为血清肌酐水平在很大程度上取决于肌肉质量,胱抑素C浓度受肥胖、甲状腺功能和心血管危险因素等因素的影响。故John Lieske称对于配型完美,但eGFR异常的肾移植受者最好通过mGFR评价肾功能。

4) 肾小球滤过率无疑是健康和疾病状态下反应肾功能的最佳指标,同时肾小球滤过率下降可能与其他病理及生理结果相关,但同时也存在着一些缺陷比如eGFR对肾功的评价不够准确,mGFR又难以测量,并且GFR对于早期肾脏疾病的检测和监测进展可能相对不敏感。所以在临床工作中,可以通过尿量、蛋白尿、生物标志物等其它检测方法对肾功能进行综合评价。

3. 蛋白尿

蛋白尿通常为在指定的时间段(例如,24小时)的点样本中或在尿分析期间收集的尿液中测量出的白蛋白或总蛋白浓度;在后一种情况下,可以计算白蛋白或蛋白质的排泄率。因此,EMA/CHMP指南指出,应使用定时或不定时的(点)尿液采集定量评估蛋白尿。当在点样中测量白蛋白或蛋白质浓度时,重要的是通过同时测量肌酐浓度来校正尿液浓度。因此,测量值表示为尿白蛋白:肌酐比率(UACR)或尿蛋白质:肌酐比率(UPCR)。在临床工作中,定时采集尿液较为困难,所以点样测量容易实现。因此,在肾移植受者中也推荐点采样。另外尿白蛋白:肌酐UACR优于尿蛋白:肌酐比值(UPCR),因为UACR特异性检测白蛋白,白蛋白与临床结局有更强的相关性,并且根据KDIGO 2012 CKD指南需要适当分期CKD。UPCR可以测量非白蛋白,可能是表征肾脏损伤的最佳指标,但在较低的检测范围内对白蛋白可能不太敏感,特别对于检测临床上重要的白蛋白尿,如在30~300 mg/g范围内的白蛋白尿,灵敏度较低。如果可行,应在ACR/PCR结果阳性后进行定时尿样检查,以确认结果[3]。或者,定时尿样可以用重复ACR/PCR代替。EMA/CHMP指南还指出,在临床研究期间,有必要进行定时尿液样本检测以评估疗效。定时尿样是研究期间用于评估治疗疗效的首选方法[13]。

4. 血肌酐(SCr)

肌酐是肌肉代谢的产物,经过肾小球滤过但不经过肾小管重吸收,因此在临床上广泛应用于评估肾功能。但SCr浓度的增加通常发生在GFR大幅下降之后,肾小管上皮细胞是大多数AKI的主要损伤部位,SCr并不能直接捕获肾小管间质损伤,并且在诊断结构性肾损伤方面缺乏准确性。此外,肾储备、肾小管损伤程度、血管内容量状态、患者肌肉质量和营养、血流动力学改变和液体转移均会影响SCr水平。因为肌酐随时间在体内积累,所以肾损伤后GFR的急性改变不会导致SCr的快速变化。损伤后,通常需要24~36小时才能达到稳态。在GFR降低和相关液体超负荷的患者中,SCr的升高减慢。同样,当GFR改善时,SCr不会立即下降。因此,血肌酐在评价肾功能方面缺乏特异性、灵敏性和准确性。在一些研究

中, 使用肌酐作为诊断 AKI 的标准, 如 Moataz Maher Emara.et [14]在研究中使用早期 AKI 的发生率作为主要结局, 定义为术后 48 小时血清肌酐升高 0.3 mg/dl。

5. 尿量(UO)

尿量也是 KDIGO 标准中评价肾功能的一个标准, 早期尿量可预测肾移植后移植物的存活率[15], 其与肾小球的功能密切相关, 但尿量也受饮水量、血压等影响。尿液检测适用于临床应用, 因为必要的样本很容易获得。它们涉及测量尿液中的特定物质, 例如肾损伤分子-1 或测量尿量。在肾移植的早期阶段, 尿液产生被认为是吻合术后成功再灌注的标志。围手术期利尿剂增加尿量的使用因中心类型和剂量而异。一些报告表明, 肾移植后的尿量可以预测长期预后[16]。Aigner 等报道, 术后初始尿量是延迟移植功能(DGF)的准确预测指标[17]。此外, 尿量(UO)可能是肾小球滤过率(GFR)的时间敏感性标志物, 因为在血清肌酐浓度升高之前, 尿量往往会降低。另外, 有研究表明尿液微量元素是早期检测急性肾损伤的生物标志物, 比如尿 Cd、Cu 和 Zn 是早期检测急性肾损伤的新型生物标志物。然而, 在没有导管的情况下, UO 难以量化, 并且可能受到低血容量状况和利尿剂的显著影响。尽管有标准尿量, 但仍可能发生 AKI。特别是对于非少尿型 AKI, 尿量往往无法准确地预测肾脏损伤的程度。此外, 有研究将移植后 24 小时(UO)的尿量和 1 周后的血清肌酐(Cr7)作为解释变量建立了移植存活率的 Kaplan-Meier (K-M)估计值。K-M 生存估计表明 UO 和 Cr7 的阈值效应, 这可以剖析移植失败的风险。涉及第 2 个五分位数的阈值对应于 $UO > 630 \text{ ml}$ 和 $Cr7 < 2.5 \text{ mg/dl}$, 并且分别与 0.52 (95%CI: 0.33~0.84)和 0.34 (95%CI: 0.18~0.65)的比例风险比相关。根据 0.21 的风险比(95%CI: 0.09~0.46), 结合这两个参数预测 5 年移植存活概率 > 90%。尿量是急性肾损伤和相关死亡率的早期强预测指标[18]。而使用 UO 标准更常与 AKI 发生率增加(36%)相关, 而不是应用 SC 标准(21%), 这在进行的亚组分析中是一致的。此外, 使用 UO 标准与 AKI 的早期诊断(2.4~46.0 h)相关。两种诊断方式都准确预测了 AKI 相关死亡的风险。尿量(UO)可以比 SCr 更早检测到 AKI, 这被认为是 AKI 的晚期生物标志物, 例如一项研究表明, UO 可以比 SCr 早 11 小时检测到 AKI [19]。总体而言, 肾移植术后 UO 减少与 DCGL、DGF 风险增加和住院时间延长有关[20]。另外, UO 和 sCr 的急性变化以及肾小管 CCAB (细胞周期停滞生物标志物, 例如 2 型金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 型(IGFBP-7))的评估可能有助于改善 AKI 的早期检测。特别是, 它们的组合可能被证明特别有用, 并有助于设计旨在预防 AKI 的干预措施[21]。

6. 结论

肾移植是肾衰竭患者的有效治疗方法, 缺血再灌注损伤是肾移植患者不可避免的过程。IRI 是引起移植肾延长功能恢复(DGF)的重要原因, 移植术后功能的评估对于反映 IRI 的严重程度至关重要。临床上常用的评估方法有肾小球滤过率(MDRD-GFR, CKD-GFR), 尿量(UO), 肌酐等, 它们可以定量地评估肾功能的变化; 但随着科技的进步, 超声造影、放射性核素显像、生物标记物等也可用来评估移植肾的功能。随着研究的加深, 未来也会出现更有效准确的指标用来评估移植肾的功能指标来帮助临床医生更好地评估。

参考文献

- [1] Bustos, N.I., Sotomayor, C.G., Pol, R.A., Navis, G.J. and Bakker, S.J.L. (2021) Polyphenols and Novel Insights into Post-Kidney Transplant Complications and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, Article ID: 751036. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.751036>
- [2] Salvadori, M., Rosso, G. and Bertoni, E. (2015) Update on Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Pathogenesis and Treatment. *World Journal of Transplantation*, 5, 52-67. <https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i2.52>

- [3] Levey, A.S., Titan, S.M., Powe, N.R., Coresh, J. and Inker, L.A. (2020) Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1203-1212. <https://doi.org/10.2215/cjn.12791019>
- [4] Inker, L.A. and Titan, S. (2021) Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, **78**, 736-749. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.016>
- [5] Schnitzler, M.A., Johnston, K., Axelrod, D., Gheorghian, A. and Lentine, K.L. (2011) Associations of Renal Function at 1-Year after Kidney Transplantation with Subsequent Return to Dialysis, Mortality, and Healthcare Costs. *Transplantation*, **91**, 1347-1356. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31821ab993>
- [6] Kuan, Y., Hossain, M., Surman, J., El Nahas, A.M. and Haylor, J. (2005) GFR Prediction Using the MDRD and Cockcroft and Gault Equations in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **20**, 2394-2401. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi076>
- [7] Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N. and Roth, D. (1999) A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*, **130**, 461-470. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
- [8] Bajpai, D., Deb, S., Bose, S., Gandhi, C., Modi, T., Katyal, A., *et al.* (2022) Clinical Course and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Indian Journal of Nephrology*, **32**, 467-475. https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_509_20
- [9] Nakamura, M., Seki, G., Iwadoh, K., Nakajima, I., Fuchinoue, S., Fujita, T., *et al.* (2011) Acute Kidney Injury as Defined by the RIFLE Criteria Is a Risk Factor for Kidney Transplant Graft Failure. *Clinical Transplantation*, **26**, 520-528. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01546.x>
- [10] Park, W.D., Larson, T.S., Griffin, M.D. and Stegall, M.D. (2012) Identification and Characterization of Kidney Transplants with Good Glomerular Filtration Rate at 1 Year but Subsequent Progressive Loss of Renal Function. *Transplantation*, **94**, 931-939. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182692b70>
- [11] Coresh, J., Turin, T.C., Matsushita, K., Sang, Y., Ballew, S.H., Appel, L.J., *et al.* (2014) Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA*, **311**, 2518-2531. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6634>
- [12] Baigent, C., Herrington, W.G., Coresh, J., *et al.* (2017) Challenges in Conducting Clinical Trials in Nephrology: Conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **92**, 297-305.
- [13] Wanner, C. and Tonelli, M. (2014) KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of Recommendation Statements and Clinical Approach to the Patient. *Kidney International*, **85**, 1303-1309. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>
- [14] Angeli, P., Gines, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T.D., Gerbes, A., *et al.* (2015) Diagnosis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis: Revised Consensus Recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*, **64**, 531-537. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874>
- [15] Lai, Q., Pretagostini, R., Poli, L., Levi Sandri, G.B., Melandro, F., Grieco, M., *et al.* (2010) Early Urine Output Predicts Graft Survival after Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, **42**, 1090-1092. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.088>
- [16] Kim, J., Pyeon, T., Choi, J.I., Kang, J.H., Song, S.W., Bae, H., *et al.* (2019) A Retrospective Study of the Relationship between Postoperative Urine Output and One Year Transplanted Kidney Function. *BMC Anesthesiology*, **19**, Article No. 231. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0904-6>
- [17] Maier, H.T., Ashraf, M.I., Denecke, C., Weiss, S., Augustin, F., Messner, F., *et al.* (2018) Prediction of Delayed Graft Function and Long-Term Graft Survival by Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin during the Early Postoperative Phase after Kidney Transplantation. *PLOS ONE*, **13**, e0189932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189932>
- [18] Malbrain, M.L.N.G., Tantakoun, K., Zara, A.T., Ferko, N.C., Kelly, T. and Dabrowski, W. (2024) Urine Output Is an Early and Strong Predictor of Acute Kidney Injury and Associated Mortality: A Systematic Literature Review of 50 Clinical Studies. *Annals of Intensive Care*, **14**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01342-x>
- [19] Dennen, P. and Parikh, C.R. (2007) Biomarkers of Acute Kidney Injury: Can We Replace Serum Creatinine? *Clinical Nephrology*, **68**, 269-278. <https://doi.org/10.5414/cnp68269>
- [20] Morrison, S.A., Thanamayooran, A., Tennankore, K. and Vinson, A.J. (2023) Association between First Post-Operative Day Urine Output Following Kidney Transplantation and Short-Term and Long-Term Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, **11**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/20543581231221630>
- [21] Bitker, L., Cutuli, S.L., Toh, L., Bittar, I., Eastwood, G.M. and Bellomo, R. (2020) Risk Prediction for Severe Acute Kidney Injury by Integration of Urine Output, Glomerular Filtration, and Urinary Cell Cycle Arrest Biomarkers. *Critical Care and Resuscitation*, **22**, 142-151. <https://doi.org/10.51893/2020.2.oa4>