

· 临床研究 ·

心脏死亡器官捐献扩展标准供体 肾移植早期临床效果分析

阮东丽 张更 刘克普 李智斌 高龙 郑文峰 王会龙 袁建林

【摘要】 目的 比较扩展标准供体 (ECD) 及标准供体 (SCD) 肾移植的早期临床效果。方法 回顾性分析接受心脏死亡器官捐献 (DCD) 供肾肾移植的 85 例受体临床资料。根据供体类型, 将相应受体分为 ECD 组 (31 例) 和 SCD 组 (54 例)。比较两组受体肾移植术后 3 个月内血清肌酐 (Scr) 水平、早期并发症发生情况及预后情况。结果 ECD 组和 SCD 组术后 1 个月内的 Scr 水平差异无统计学意义 (均为 $P>0.05$), ECD 组术后 60、90 d 的 Scr 水平分别为 (189 ± 97)、(175 ± 69) $\mu\text{mol/L}$, 明显高于 SCD 组的 (142 ± 49)、(135 ± 41) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.005, 0.002$)。ECD 组和 SCD 组的急性排斥反应 (AR) 发生率分别为 6% 和 15%, 移植物功能延迟恢复 (DGF) 发生率分别为 23% 和 19%, 肺部感染发生率分别为 10% 和 6%, 其他早期并发症发生率分别为 32% 和 15%, 差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。ECD 组和 SCD 组人存活率分别为 97% 和 94%, ECD 组和 SCD 组肾存活率分别为 84% 和 91%, 差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。结论 与 SCD 相比, ECD 肾移植亦可获得相当的早期临床效果。在目前供肾来源严重缺乏的条件下, ECD 的使用可以扩大供肾来源。

【关键词】 扩展标准供体 (ECD); 标准供体 (SCD); 心脏死亡器官捐献 (DCD); 肾移植; 血清肌酐 (Scr); 急性排斥反应 (AR); 移植物功能延迟恢复; 肺部感染

【中图分类号】 R617, R619 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 03-0010-05

Analysis of early clinical efficacy of renal transplantation from extended criteria donor of the donation after cardiac death Ruan Dongli, Zhang Geng, Liu Kepu, Li Zhibin, Gao Long, Zheng Wenfeng, Wang Huilong, Yuan Jianlin. Department of Urology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China
Corresponding author: Yuan Jianlin, Email: jianliny@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the early clinical efficacy of renal transplantation between extended criteria donor (ECD) and standard criteria donor (SCD). **Methods** Clinical data of 85 recipients undergoing renal transplantation from donation after cardiac death (DCD) were retrospectively analyzed. According to the types of donors, all recipients were divided into the ECD group ($n=31$) and SCD group ($n=54$). The level of serum creatinine (Scr), incidence of early complications and clinical prognosis within 3 months after renal transplantation were compared between 2 groups. **Results** No statistical significance was observed in the levels of Scr within 1 month after renal transplantation between the ECD group and SCD group (all $P>0.05$). At postoperative 60 and 90 d, the level of Scr in the ECD group was (189 ± 97) and (175 ± 69) $\mu\text{mol/L}$ respectively, significantly higher than (142 ± 49) and (135 ± 41) $\mu\text{mol/L}$ in the SCD group ($P=0.005$ and 0.002). In the ECD group and SCD group, the incidence of acute rejection (AR) was 6% and 15%, the incidence of delayed graft function (DGF) was 23% and 19%, the incidence of pulmonary infection was 10% and 6%, the incidence of other early complications was 32% and 15%, respectively, no statistical significance was identified (all $P>0.05$). In the ECD group

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.010

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院泌尿外科

作者简介: 阮东丽, 女, 1984 年生, 硕士, 主治医师, 研究方向为肾移植, Email: 745501416@qq.com

通讯作者: 袁建林, 男, 1964 年生, 博士, 主任医师, 研究方向为器官移植, Email: jianliny@fmmu.edu.cn

and SCD group, the survival rate of the recipient was 97% and 94%, the survival rate of the renal was 84% and 91%, no statistical significance was identified (all $P>0.05$). **Conclusions** Compared with the SCD, renal transplantation from ECD can achieve equivalent early clinical efficacy. In the present condition of serious deficiency of donor kidney, the application of ECD can enlarge the supply of the donor kidney.

【Key words】 Extended criteria donor (ECD); Standard criteria donor (SCD); Donation after cardiac death (DCD); Renal transplantation; Serum creatinine (Scr); Acute rejection (AR); Delayed graft function; Pulmonary infection

肾移植作为现阶段治疗终末期肾病的有效手段, 供肾的缺乏是其发展的主要障碍。自2015年1月起我国全面取消使用司法途径的供体作为移植供体来源, 公民逝世后器官捐献已成为我国器官移植主要的器官来源^[1]。在全球范围内, 同样存在供体短缺, 提高供体利用率是公民逝世后器官捐献重点要解决的问题。为提高供体利用率, 肾移植已开始尝试使用边缘供体, 以减少器官废弃率^[2-3]。然而, 公民逝世后器官捐献供体存在高龄、伴随疾病如高血压、糖尿病以及捐献前使用药物等情况, 均为影响肾移植受体术后恢复的重要因素。本研究回顾性分析了空军军医大学西京医院泌尿外科收治的85例接受心脏死亡器官捐献(DCD)供肾移植的受体临床资料, 对扩展标准供体(extended criteria donor, ECD)及标准供体(standard criteria donor, SCD)肾移植的早期临床效果进行比较, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年1月至2017年3月在我院接受DCD供肾移植的85例受体的临床资料, 其中包括31例ECD肾移植(ECD组)以及54例SCD肾移植(SCD组)。ECD组供体纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁。(2)年龄50~60岁, 供体死亡原因为脑血管疾病、肾功能不全、高血压3种情况之一^[4]。所有受体均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书, 符合医学伦理学规定。所有供体均采用单纯低温静态保存。

ECD组31例, 其中男23例, 女8例, 年龄(42 \pm 12)岁。术前血清肌酐(Scr)水平(851 \pm 248) $\mu\text{mol/L}$, 中位透析时间12(0~60)个月, 包括腹膜透析4例, 血液透析25例, 术前3个月由腹膜透析转为血液透析1例, 术前未透析1例。群体反应性抗体(PRA)均 $<10\%$, 人类白细胞抗原(HLA)错配数为1~5个。SCD组54例, 男46例, 女8例, 年龄(39 \pm 10)岁。

术前Scr水平(881 \pm 258) $\mu\text{mol/L}$, 中位透析时间24(0~84)个月, 包括腹膜透析14例, 血液透析38例, 术前2~4个月由腹膜透析转为血液透析2例。PRA $<10\%$ 者51例, 10%~30%者3例, HLA错配数为1~5个。两组受体的年龄、性别、术前Scr水平比较, 差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$), SCD组受体术前透析时间长于ECD组, 差异有统计学意义($U=2.235, P=0.025$)。

1.2 免疫诱导与免疫抑制方案

免疫诱导方案采用抗胸腺细胞免疫球蛋白(50 mg/d, 术前连用3 d)+甲泼尼龙(术中750 mg, 术后500、250、120 mg连用3 d)或标准双剂巴利昔单抗、双剂重组抗CD25人源化单克隆抗体或抗人T细胞猪免疫球蛋白(750 mg/d, 术前连用5 d)+甲泼尼龙(术中750 mg, 术后500、500、250、120 mg连用4 d)。

免疫抑制方案采用吗替麦考酚酯(MMF)或麦考酚钠肠溶片+他克莫司(FK506)或环孢素(CsA)+甲泼尼龙三联免疫抑制治疗。FK506用量为0.1 mg/(kg·d), CSA用量为4.5 mg/(kg·d), 并根据FK506及CsA血药谷浓度及时调整用量; MMF起始用量2 g/d, 麦考酚钠肠溶片起始用量1 440 mg/d; 甲泼尼龙在冲击治疗结束后给予48 mg/d口服, 逐日减至4~16 mg维持。

1.3 观察指标及并发症定义

观察ECD组及SCD组受体肾移植术后3个月内Scr水平(1、3、7、14、21、30、60、90 d)及急性排斥反应(AR)、移植物功能延迟恢复(DGF)、肺部感染及其他早期并发症发生情况。比较ECD组及SCD组受体肾移植术后3个月的人、肾存活率。

AR根据患者体温、尿量、Scr水平及移植肾超声检查等综合诊断, 必要时行移植肾穿刺确诊。DGF诊断标准为肾移植术后1周内需血液透析, 或虽未经血液透析, 但术后第7日Scr水平仍 $>400 \mu\text{mol/L}$, DGF

恢复标准为停止血液透析或 Scr 水平 $<200 \mu\text{mol/L}$ [3]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差或中位数 (全距) 表示, 比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以率表示, 比较采用 Fisher 确切概率法或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受体肾移植术后早期 Scr 水平的比较

ECD 组和 SCD 组受体肾移植术后 1、3、7、14、21、30、60、90 d 的 Scr 水平见图 1。其中 ECD 组和 SCD 组术后 1 个月内的 Scr 水平比较差异无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)，术后 60、90 d, ECD 组的 Scr 水平分别为 (189 ± 97) 、 $(175 \pm 69) \mu\text{mol/L}$ ，明显高于 SCD 组的 (142 ± 49) 、 $(135 \pm 41) \mu\text{mol/L}$ ($P = 0.005$, 0.002)。

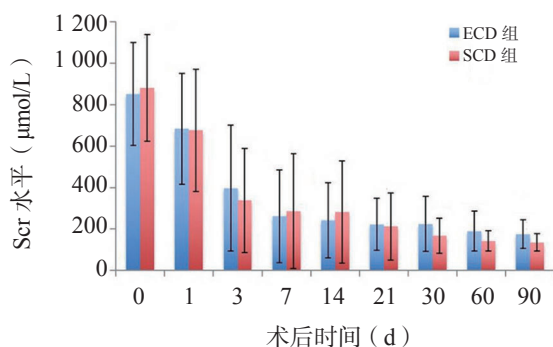


图 1 两组受体肾移植术后 3 个月内 Scr 水平比较

Figure 1 Comparison of Scr levels of recipients between two groups within 3 months after renal transplantation

2.2 两组受体肾移植术后早期并发症发生情况和预后情况

ECD 组和 SCD 组受体肾移植术后早期并发症发生情况的比较见表 1, 两组受体的 AR 发生率、DGF 发生率、肺部感染发生率和其他并发症发生率比较, 差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。

ECD 组和 SCD 组人存活率分别为 97% 和 94% ($P = 1.000$)，ECD 组和 SCD 组肾存活率分别为 84% 和 91% ($\chi^2 = 0.356$, $P = 0.551$)，差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。ECD 组中 1 例术后 60 d 发生肺部感染, 治疗无效死亡; 1 例于术后 4 d 发生移植肾血栓, 切除移植肾后恢复血液透析治疗; 1 例于术后 25 d 发

生髂外动脉假性动脉瘤, 切除移植肾后恢复血液透析治疗; 2 例发生原发性无功能。SCD 组中 3 例分别于术后 14、60 及 90 d 发生肺部感染, 均治疗无效死亡; 2 例于术后 14 d 发生移植肾真菌感染, 均行移植肾切除术, 术后恢复血液透析治疗。

表 1 两组受体肾移植术后早期并发症发生率的比较

Table 1 Comparison of the incidences of early complications in recipients between two groups after renal transplantation [n(%)]

组别	n	AR	DGF	肺部感染	其他
ECD 组	31	2(6)	7(23)	3(10)	10(32)
SCD 组	54	8(15)	10(19)	3(6)	8(15)
χ^2 值		1.363	0.203	0.510	3.590
P 值		0.238	0.652	0.476	0.057

其他并发症包括泌尿系感染、上呼吸道感染、移植肾周血肿、移植肾血栓、移植肾真菌感染、移植肾输尿管结石、髂外动脉假性动脉瘤、漏尿等

3 讨论

随着我国公民逝世后器官捐献工作的广泛开展, DCD 在一定程度上缓解了器官短缺的问题, 并逐渐成为我国器官移植供体的主要来源 [1]。然而, 等待肾移植的终末期肾病患者数量众多, 很多患者在等待供肾的过程中死亡。扩展供器官来源、提高供器官利用率是公民逝世后器官捐献工作追求的目标。

使用 ECD 一直存在争议, 如何合理选择 ECD, 避免不必要的浪费, 有效地利用供肾资源是我们必须关注的重点 [5]。文献建议 ECD 肾移植更适用于等待时间长并经严格筛选的受体 (年龄 ≥ 60 岁, 糖尿病受体年龄 ≥ 40 岁, 透析效果不佳或受限制等) [6-7]。法国 4 家移植中心前瞻性队列研究探讨影响 ECD 肾移植预后的危险因素, ECD 组受体的组内多因素分析认为移植当日供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 及冷缺血时间是影响 ECD 受体移植存活率的独立危险因素 [8]。因此, 本研究中我们选择 HLA 错配数少、PRA 低的 ECD 受体。

抗体介导的排斥反应 (AMR) 是移植肾失功的主要因素, 肾移植受体预存的 DSA 可显著增加 AMR 风险 [9]。Aubert 等 [8] 对 2 763 例肾移植受体的长期随访研究中发现, ECD 组受体术后 7 年移植存活率显著低于 SCD 组。马泉雄等 [10] 研究发现 ECD 组术后 1、3、7、14、21、30 d 的 Scr 水平明显高于 SCD 组。

本研究中 ECD 组术后 30 d 内 Scr 水平与 SCD 组比较差异均无统计学意义, 与文献报道不符^[10], 可能是由于本研究 ECD 组受体术前透析时间较短。继续随访观察, 发现 ECD 组术后 60、90 d Scr 水平均明显高于 SCD 组, 提示 SCD 组移植肾功能恢复情况仍优于 ECD 组。

ECD 可为终末期肾病患者带来更多的移植机会, 但由于 ECD 供体年龄多偏大, 伴有心脑血管、糖尿病等病史, 使用 ECD 可增加术后 DGF 和原发性无功能的发生率^[11]。DGF 是移植长期存活及患者预后的重要因素, 发生 DGF 的移植则更容易发生 AR 和慢性排斥反应^[12-13]。Singh 和 Kim^[14] 研究发现, ECD 组移植肾原发性无功能发生率明显高于非 ECD 组。

肾移植受体术后服用免疫抑制剂可降低 AR 的发生率, 但会引发感染等不良反应。肺部感染是导致移植肾失功的主要原因, 严重者可导致死亡^[15-20]。相关文献表明 ECD 组肾移植受体术后 1 个月内 AR 和 DGF 发生率均高于 SCD 组肾移植受体, 肺部感染发生率差异无统计学意义^[10]。在本研究中, ECD 组与 SCD 组肾移植受体在术后 3 个月内 AR、DGF、肺部感染及其他早期并发症发生率的比较中, 差异均无统计学意义。在本研究中, ECD 组 1 例术后移植肾血栓切除移植肾, 1 例髂外动脉假性动脉瘤切除移植肾, SCD 组并未发生上述情况, 不排除与 ECD 组供体年龄偏大、血管条件相对较差有关, 且捐献前使用药物也有可能成为影响移植肾功能的因素。

肾移植受体围手术期各种并发症、术后肾功能恢复情况是移植科医师重点关注的问题, ECD 供肾质量稍差, 但与长期行透析治疗的终末期肾病患者相比, ECD 肾移植受体可获得较高的生活质量且治疗费用较低。ECD 供肾可以作为目前供肾严重缺乏状态下的一种供肾来源。

综上所述, 在目前供器官来源严重缺乏的条件下, ECD 的使用可以扩大供肾来源, 获得与 SCD 相当的早期临床效果, 可使更多的终末期肾病患者摆脱长期透析的困扰。

参考文献:

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2012, 6(3): 221-224. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2012.03.011. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Guidelines for organ donation after cardiac death in China(2nd edition)[J/CD]. Chin J Transplant (Electr Vers), 2012, 6(3):221-224. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2012.03.011.
- [2] 郑卫萍. 扩展标准的心脏死亡捐献供体对肾移植效果的影响[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(2): 120. ZHENG WP. The impact of expanded standard donors from donation after cardiac death on renal transplantation[J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2015, 3(2):120.
- [3] SEO CH, JU JI, KIM MH, et al. Risk factors and long-term outcomes of delayed graft function in deceased donor renal transplantation[J]. Ann Surg Treat Res, 2015, 89(4): 208-214. DOI: 10.4174/astr.2015.89.4.208.
- [4] KUSAKA M, KUBOTA Y, SASAKI H, et al. Combined predictive value of the expanded donor criteria for long-term graft survival of kidneys from donors after cardiac death: a single-center experience over three decades[J]. Int J Urol, 2016, 23(4): 319-324. DOI: 10.1111/iju.13045.
- [5] ANDERSON JE, STEINER RW, MEKEEL KL, et al. ECD kidney transplantation outcomes are improved when matching donors to recipients using a novel creatinine clearance match ratio (CCMR) [J]. Clin Transplant, 2015, 29(9): 738-746. DOI: 10.1111/ctr.12555.
- [6] TANRISEV M, HOŞCOŞKUN C, AŞÇI G, et al. Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors[J]. Ren Fail, 2015, 37(2): 249-253. DOI: 10.3109/0886022X.2014.982488.
- [7] PASCUAL J, ZAMORA J, PIRSCH JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 553-586. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.06.005.
- [8] AUBERT O, KAMAR N, VERNEREY D, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study[J]. BMJ, 2015, 351:h3557. DOI: 10.1136/bmj.h3557.
- [9] 沈梦, 王祥慧. 2015年ATC器官移植国际前沿热点及新进展概述[J]. 器官移植, 2016, 7(1): 14-20,66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.003. SHEN M, WANG XH. Brief of international forefront hot spot and new progress on organ transplantation in 2015 ATC[J]. Organ Transplant, 2016, 7(1): 14-20, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.003.
- [10] 马泉雄, 周江桥, 邱涛, 等. DCD 扩大标准供肾肾移植早期临床效果分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(10): 873-875. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.003.

- MA XX, ZHOU JQ, QIU T, et al. Clinical effect analysis of DCD extended renal kidney transplantation in early stage[J]. *J Clin Urol*, 2016, 31(10): 873-875. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.003.
- [11] BAID-AGRAWAL S, FREI UA. Living donor renal transplantation: recent developments and perspectives[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(1): 31-41. DOI: 10.1038/nepneph0383.
- [12] GAGANDEEP S, MATSUOKA L, MATEO R, et al. Expanding the donor kidney pool: utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(7): 1682-1688. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01386.x.
- [13] SALAHUDEEN AK, HAIDER N, MAY W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 713-718. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00416.x.
- [14] SINGH SK, KIM SJ. Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death?[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(2): 329-336. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04311.x.
- [15] MORI T. Post-transplant infectious diseases[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2014, 55(10): 2136-2141.
- [16] TU GW, JU MJ, HAN Y, et al. Moderate-dose glucocorticoids as salvage therapy for severe pneumonia in renal transplant recipients: a single-center feasibility study[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(2): 202-209. DOI: 10.3109/0886022X.2013.846771.
- [17] 张朋朋, 明英姿. 公民逝世后器官捐献供肾移植术后肺部感染风险因素分析 [J], *器官移植*, 2016, 7(3): 205-209. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.009.
- ZHANG PP, MING YZ. Analysis on risk factors of pulmonary infection after renal transplantation from organ donation after citizen's death[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(3): 205-209. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.03.009.
- [18] CLEINMAN IB, GONÇALVES SS, NUCCI M, et al. Respiratory tract infection caused by *fonsecaea monophora* after kidney transplantation[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(11/12): 1101-1109. DOI: 10.1007/s11046-017-0168-y.
- [19] LÓPEZ-MEDRANO F, FERNÁNDEZ-RUIZ M, SILVA JT, et al. Multinational case-control study of risk factors for the development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(2): 192-198. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.016.
- [20] 杨其顺, 张琳, 张志强, 等. 肾移植后肺部感染治疗中免疫抑制剂的应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(2): 262-266.
- YANG QS, ZHANG L, ZHANG ZQ, et al. Immunosuppressant therapy for pulmonary infection after kidney transplantation[J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2015, 19(2): 262-266.

(收稿日期: 2018-02-15)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)