

肾移植术后移植物功能延迟恢复 诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范肾移植术后移植物功能延迟恢复（DGF）的诊断与治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家从DGF的发病机制、危险因素、诊断、预防、治疗、预后等方面，制订本规范。

【关键词】 器官移植；肾移植；移植物功能延迟恢复（DGF）；急性肾损伤（AKI）；缺血-再灌注损伤（IRI）；血清肌酐（Scr）；急性肾小管坏死（ATN）

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）05-0010-05

移植物功能延迟恢复（delayed graft function, DGF）是肾移植术后最常见的早期并发症，是移植肾早期急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）的一种表现，可引起移植术后少尿，增加移植物免疫原性及急性排斥反应发生的风险，具有肾移植过程特有的特性，是影响移植肾长期存活的独立危险因素。1997年至2007年的数据显示尸体供肾肾移植DGF的发生率约为24.3%，活体供肾肾移植DGF的发生率为4%~10%^[1]。目前，心脏死亡器官捐献（donation after cardiac death, DCD）虽然在一定程度上扩大了供体来源，但DGF发生率却显著增加。

DGF的定义一般为肾移植术后1周内至少需要进行透析1次^[2-3]，这种定义方式虽较为简单方便并有利于在不同移植中心之间进行比较和流行病学研究，但也存在一定的主观性，因此，可结合客观的以移植肾功能为标准的DGF定义^[4]，即在同一医院内，术后第1周内连续3d每日血清肌酐（serum creatinine, Scr）下降幅度少于前1日的10%，或术后1周Scr未降至400 μmol/L。

1 DGF的发病机制

DGF是一种涉及多个致病因素和多种发病机制的

复杂病理过程，发病机制至今仍未十分明确。器官获取前、保存中和移植术后缺血、缺氧引起的肾小管缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）是导致DGF的主要因素，再灌注后细胞毒性介质的产生、固有免疫以及适应性免疫反应的激活等均可造成肾小管细胞损伤和坏死^[5-6]，主要包括以下几方面。

1.1 氧化反应

肾脏细胞在缺血缺氧时会产生大量氧自由基和活性氧族，导致细胞膜磷脂降解，产生大量炎性介质，趋化中性粒细胞黏附于血管内皮或进入细胞，在参与炎症反应时细胞本身又释放趋化因子，激活的中性粒细胞氧爆发增加，释放大量的自由基或溶酶体，加重组织损伤。此外，肾脏IRI诱导一氧化氮合酶合成，促使一氧化氮产生，与超氧阴离子自由基经过一系列反应，形成具有强氧化性的羟自由基、一氧化氮自由基，使细胞膜脂质过氧化，损害组织。

1.2 细胞凋亡

IRI激活细胞坏死、凋亡以及自噬相关性细胞死亡程序，近年来提出的“坏死性细胞凋亡”机制亦参与了IRI的损伤过程。

1.3 免疫反应

IRI是由适应性和固有免疫系统介导的炎症性疾

病。固有免疫反应作为第一道应答防线通过中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、NKT 细胞和 T 细胞发挥作用。IRI 后此类细胞被激活, 释放大量氧自由基、细胞因子、趋化因子等, 激活补体系统, 引起肾脏非特异性损伤。此后, IRI 启动强烈的适应性免疫应答, T 细胞抗原特异性或非特异性反应起到关键作用。

2 DGF 的危险因素

许多高危因素被认为和 DGF 的发生有关, 表 1 为预测 DGF 的相关危险因素模型, 该模型预测 DGF 的准确率约为 70%, 虽然没有显示出供者管理和器官保存方面的危险因素, 但特别指出冷缺血时间、DCD 供肾、供者年龄、供者体质量指数、供者 Scr 是 DGF 发生的危险因素^[7]。

3 DGF 的诊断

根据 DGF 定义, 诊断 DGF 的主要依据包括术后是否需要透析和 Scr 下降幅度^[8]。

3.1 临床表现

术后少尿或无尿, 或早期开始尿量增多、随后尿量骤减, 经透析替代治疗后尿量逐渐恢复正常, 可伴有低血压或高血压、水肿、胸闷等症状。

3.2 实验室检查

Scr 下降缓慢或不降反升, 术后连续 3 d 每日 Scr

下降幅度少于前 1 日的 10% 或术后 1 周 Scr 未降至 400 $\mu\text{mol/L}$ 。

3.3 影像学检查

超声检查显示移植肾动静脉血流通畅, 皮质血流阻力指数升高。CT 及 MRI 检查对移植肾和肾周情况的判断有一定帮助。

3.4 病理学检查

移植肾穿刺活组织检查 (活检) 是诊断 DGF 和鉴别诊断的金标准, 表现为肾小管上皮细胞不同程度的浊肿、空泡变性或刷状缘脱落等。临床怀疑 DGF 的受者中有部分实际是急性排斥反应, 且发生 DGF 时也可伴发急性排斥反应, 因此 DGF 在肾移植术后 2~3 周无恢复迹象时, 建议行移植肾穿刺活检。

3.5 生物标志物

有关 DGF 的生物标志物检测仍处于临床验证中, 需要结合传统指标进行判断。

3.6 病因及鉴别诊断

DGF 最常见的病因是急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN)。除 ATN 之外, 还有多种因素可引起 DGF (表 2), 同时需排除外科并发症和急性排斥反应等, 因为这些原因需要特殊的针对性处理, 而 DGF 除规律透析外并不需要特殊的处理。

4 DGF 的预防

通常情况下, DGF 的预防比治疗更为重要, 预

表 1 DGF 发生的危险因素

Table 1 Risk factor for the occurrence of DGF

分类	危险因素
供者因素	高龄 高血压或糖尿病 终末 Scr 上升 死因为缺氧或脑血管病 DCD 体质量指数高
受者因素	男性 糖尿病病史 透析病程长 体质量指数高 虚弱 群体反应性抗体高 多次移植 术前输血
其他	冷缺血时间延长 热缺血时间延长 人类白细胞抗原错配数高

表 2 DGF 的病因

Table 2 The cause of DGF

分类	病因
肾前性因素	血容量不足 心输出量减少 外周血管扩张 肾血管严重收缩
肾实质或肾血管因素	急性肾小管坏死 急性加速性或急性排斥反应 血管性微血管病 移植肾原发性肾小球疾病复发 间质性肾炎 肾动脉或静脉血栓形成 肾动脉狭窄
肾后性因素	输尿管受压 (受水肿或引流管压迫) 输尿管梗阻 (血块堵塞、输尿管扭曲、输尿管膀胱吻合口狭窄) 神经性膀胱

防的重点应针对可能存在的 DGF 危险因素, 从而降低 DGF 的发生风险。

4.1 供肾功能维护

对捐献器官的功能进行及时、准确的评估和维护是器官安全利用、保证捐献器官功能和获得良好移植效果的关键因素之一。脑死亡通常伴随着免疫、血流动力学、神经-体液调节失常等一系列病理生理改变, 常表现为血流动力学的不稳定和全身器官组织的灌注不足, 全身器官的结构和功能受到不同程度的影响。临床可参考美国器官获取组织制定的供者维护目标量表对供器官进行维护, 表中明确了治疗终点和供者维护目标, 特别是兼顾所有待捐献器官的功能维护需求(表3)。临床经验常常掌握“4个100”的原则, 即捐献者过渡期的医疗干预目标动脉收缩压、血氧分压、血红蛋白和尿量最低应分别达到 100 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa)、100 mmHg、100 g/L 和 100 mL/h。

4.2 供肾保存与修复

4.2.1 热缺血时间 在心脏停搏的情况下, 热缺血时间 >20 min 则肾移植效果较差, 应尽可能保证器官获取过程快速顺利地完, 最大限度缩短肾脏的热缺血时间。

4.2.2 冷缺血时间 冷缺血(冷保存)时间过长可增加肾移植术后 DGF 和多种并发症的发生率, 保存时间一般不超过 24 h。

4.2.3 优选器官保存液 威斯康星大学保存液(University of Wisconsin solution, UW 液)和组氨酸-色

氨酸-酮戊二酸盐液(histidine-tryptophan-ketoglutarate solution, HTK 液)是最常用的保存溶液, UW 液和 HTK 液在大多数供肾类型中具有相同的效果^[9-10], 供肾保存通常采用 HTK 液, 高渗枸橼盐腺嘌呤溶液(hypertonic citrate adenine solution, HC-A 液)也具有良好的供肾保存效果。而冷缺血时间 >24 h 的供肾灌注 UW 液时, DGF 发生率相对较低^[11]。

4.2.4 保存方式 低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)的应用可降低移植术后 DGF 的发生率, 但肾脏原发无功能的发生率和长期评价指标未见明显改善。目前临床所采用的 LifePort 持续机械灌注保存可检测肾脏灌注的阻力指数, 同时对肾脏急性损伤和水肿具有一定的修复功能, 相比单纯冷保存可降低 DGF 的发生率。

4.3 受者处理

(1) 术前应充分改善受者的机体状况。(2) 肾移植过程应尽可能缩短血管吻合时间并减少外科并发症。(3) 肾移植前的透析应注意适当少脱水, 以避免移植手术时低血容量状态导致移植肾再灌注不足; 移植术后维持出入量平衡, 避免容量不足或负荷过重导致移植肾缺血或水肿。(4) 终末期肾病患者术前常合并高血压, 术中开放移植肾血流前将血压保持在高出正常血压 10~20 mmHg 的水平, 并在术后早期依然保持此水平, 以保证移植肾的充分灌注, 不可一味要求血压降至完全正常。(5) 对于急性排斥反应风险指数较高及 DCD 供肾肾移植的受者, 可应用抗人 T 细胞免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG)或兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti human immunothymocyte globulin, ATG)等作为诱导治疗, 降低 DGF 的发生风险。

4.4 其它预防措施

(1) 再灌注后经肾动脉直接注入钙通道阻滞药, 可以直接舒张肾血管及减轻脂质过氧化反应, 从而改善初期肾功能。(2) 前列地尔(前列腺素 E₁)能使血管平滑肌舒张, 阻止小血管收缩, 改善微循环, 可降低术后 DGF 发生率, 对移植肾功能恢复具有促进作用。(3) 抗氧化剂、抗炎治疗、生长因子等对 DGF 的预防作用也正处于研究中。

5 DGF 的治疗

DGF 发生后应排除外科并发症及急性排斥反应等需要及时处理的危险因素, 其临床治疗主要包括以

表3 美国器官获取组织制定的器官维护目标

Table 3 The target of organ maintenance set by Organ Procurement Organization in America

指标	维护目标
平均动脉压	60~110 mmHg
中心静脉压	6~11 cmH ₂ O
射血分数	≥50%
血管升压类药物	低剂量, ≤1种[多巴胺≤10mg/(kg·min), 肾上腺素≤1 mg/(kg·min), 去甲肾上腺素≤0.2 mg/(kg·min)]
动脉血气分析	pH 值 7.3~7.5
氧合指数	≥300 mmHg (吸入氧浓度 100%, 呼气末正压 5 cmH ₂ O 条件下测定)
血钠	≤155 mmol/L
血糖	≤10 mmol/L
尿量	过去 4 h 内, ≥0.5 mL/(kg·h)

1 cmH₂O=0.098 kPa

下几方面。

5.1 透析治疗

伴少尿或无尿的 DGF 受者术后需进行透析治疗,以维持水、电解质和酸碱平衡,清除体内炎性介质,减轻移植肾代谢负担,促进损伤肾小管的再生与功能恢复,常采用血液透析及血液滤过治疗,在移植前进行规律性腹膜透析的受者,也可选择腹膜透析。

5.2 调整免疫抑制剂

调整免疫抑制剂是 DGF 治疗的关键。在早期移植肾恢复期间,维持使用钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 不会导致 DGF 或影响 DGF 的恢复,无需推迟 CNI 的使用或代之以西罗莫司。DGF 发生后使用抗淋巴细胞免疫球蛋白对 DGF 本身并无治疗作用,但可以降低急性排斥反应发生率,并最大限度地减少与 DGF 相关的急性排斥反应的负面影响^[12]。环孢素对急性肾小管坏死的恢复具有不良影响,可酌情减量或改为他克莫司。

5.3 其它治疗

DGF 期间应监测移植肾彩色多普勒超声结果,血流阻力指数下降是 DGF 恢复的重要标志;应监测群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 和供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA),及时发现体液因素对肾脏的损伤作用,及时采取相应的干预措施;如 DGF 在移植后 2~3 周无恢复迹象,可行肾穿刺活检术;可应用血管扩张药物以改善移植肾微循环;精细的容量管理有利于移植肾功能恢复。

6 DGF 的预后

发生 DGF 的肾移植受者中,50% 在术后 10 d 开始肾功能逐渐恢复,33% 的受者在术后 10~20 d 肾功能恢复,10%~15% 的受者则在术后 20 d 以后肾功能恢复,而原发性移植肾无功能的发生率为 2%~15%^[13-14]。DGF 不仅增加排斥反应和移植肾丢失的风险,而且明显增加肾移植受者术后 6 个月内的病死率^[15],是影响肾移植长期存活的重要因素。与未发生 DGF 者相比,DGF 者急性排斥反应的发生风险增加 38%^[16-17]。在尸体肾移植中,DGF 受者术后 1 年的带功死亡发生率增加 13.5%。术后第 1 周内需要多次透析治疗的受者日后易发生移植肾丢失^[18]。在活体肾移植中,DGF 是 5 年移植肾丢失的最强预测因子,其与慢性移植肾肾病之间的相关性可能是影响移植肾存活率的主要原因。此外,DGF 还可使肾

移植受者术后病程复杂化、延长住院时间、增加住院费用等^[19-23],是影响预后的重要危险因素。

7 小结

肾移植术后 DGF 对移植物和移植受者的存活均构成不利影响。对氧化应激、血管痉挛、细胞因子信号传导、内皮细胞损伤、固有免疫和适应性免疫等分子机制的研究提高了我们对 DGF 的认识。DGF 复杂的病理机制为其治疗提供了许多潜在的靶点,包括抑制氧化应激、促进血管舒张和抑制免疫反应等。

执笔作者:石炳毅 陈莉萍

主审专家:

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

朱有华 海军军医大学长海医院

参考文献:

- [1] PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447):1814-1827.
- [2] YARLAGADDA SG, COCA SG, FORMICA RN JR, et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3):1039-1047. DOI: 10.1093/ndt/gfn667.
- [3] MALLON DH, SUMMERS DM, BRADLEY JA, et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best[J]. *Transplantation*, 2013, 96(10):885-889. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a19348.
- [4] PALOYO S, SAGESHIMA J, GAYNOR JJ, et al. Negative impact of prolonged cold storage time before machine perfusion preservation in donation after circulatory death kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(10):1117-1125. DOI: 10.1111/tri.12818.
- [5] SIEDLECKI A, IRISH W, BRENNAN DC. Delayed graft function in the kidney transplant[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11):2279-2296. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
- [6] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment[J]. *World J Transplant*, 2015, 5(2):52-67. DOI: 10.5500/wjt.v5.i2.52.
- [7] SHARIF A, BORROWS R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(1):150-158. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.050.

- [8] 朱有华, 石炳毅. 肾脏移植手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [9] AGARWAL A, MURDOCK P, FRIDELL JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts[J]. *Transplantation*, 2006, 81(3):480-482.
- [10] DE BOER J, DE MEESTER J, SMITS JM, et al. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins[J]. *Transpl Int*, 1999, 12(6):447-453.
- [11] STEVENS RB, SKORUPA JY, RIGLEY TH, et al. Increased primary non-function in transplanted deceased-donor kidneys flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(5):1055-1062. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02624.x.
- [12] HUMAR A, JOHNSON EM, PAYNE WD, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival[J]. *Clin Transplant*, 1997, 11(6):623-627.
- [13] 阮东丽, 张更, 刘克普, 等. 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 [J]. *器官移植*, 2018,9(3):222-226.DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.010.
RUAN DL, ZHANG G, LIU KP, et al. Analysis of early clinical efficacy of renal transplantation from extended criteria donor of the donation after cardiac death[J]. *Organ Transplant*, 2018,9(3):222-226.DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.010.
- [14] MIGLINAS M, SUPRANAVICIENE L, MATEIKAITE K, et al. Delayed graft function: risk factors and the effects of early function and graft survival[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(4):1363-1367. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.014.
- [15] HALLORAN PF, HUNSICKER LG. Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA [J]. *Am J Transplant*, 2001, 1(2):115-120.
- [16] TAPIAWALA SN, TINCKAM KJ, CARDELLA CJ, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1):153-161. DOI: 10.1681/ASN.2009040412.
- [17] OUNISSI M, CHERIF M, ABDALLAH TB, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(2):243-246.
- [18] IRISH WD, ILSLEY JN, SCHNITZLER MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(10):2279-2286. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x.
- [19] MASSET C, BOUCQUEMONT J, GARANDEAU C, et al. Induction therapy in elderly kidney transplant recipients with low immunological risk[J]. *Transplantation*, 2019, DOI: 10.1097/TP.0000000000002804 [Epub ahead of print].
- [20] CARVALHO JA, NUNES P, ANTUNES H, et al. Surgical complications in kidney transplantation: an overview of a portuguese reference center[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5):1590-1596. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.05.001.
- [21] GORAYEB-POLACCHINI FS, CALDAS HC, GAUCH CR, et al. Factors that influence delayed graft function in kidney transplants: a single-center paired kidney analysis[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5):1568-1570. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.040.
- [22] MELIH KV, BASAK B, MUSTAFA C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(4):1096-1100. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.02.013.
- [23] KORAYEM IM, AGOPIAN VG, LUNSFORD KE, et al. Factors predicting kidney delayed graft function among recipients of simultaneous liver-kidney transplantation: a single-center experience[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(6):e13569. DOI: 10.1111/ctr.13569.

(收稿日期: 2019-06-28)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)