

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230817.1421.004\(2023-08-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230817.1421.004(2023-08-17))

扩大标准供者和标准供者供肾异体肾移植术后 早期疗效及安全性对比*

雷中杰,李 茂,吴凯军,梁思敏[△]

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 分析扩大标准供者(ECD)和标准供者(SCD)供肾移植后受者早期移植肾功能恢复及术后并发症的差异,为临床 ECD 供肾移植提供参考。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 12 月在该院泌尿外科接受肾移植手术的 110 例受者,其中接受 ECD 供肾的受者 30 例(ECD 组),接受 SCD 供肾的受者 80 例(SCD 组)。比较两组术前基线资料、术后早期血肌酐水平、估算肾小球滤过率(eGFR)及术后并发症发生率,并采用 logistic 回归模型分析初次肾移植受者术后第 6 个月出现移植肾功能异常的影响因素。**结果** 对于初次肾移植者:ECD 组、SCD 组术后急性排斥反应发生率(12.0% vs. 7.8%)和移植肾功能延迟恢复发生率(28.0% vs. 19.7%)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);ECD 组、SCD 组术后第 6 个月的移植肾失功发生率分别为 4.0%和 6.5%,受者移植肾带功死亡率分别为 4.0%和 1.3%。术后第 1 个月,两组血肌酐水平无明显差异($P>0.05$);术后第 3、6 个月,ECD 组血肌酐水平均高于 SCD 组,eGFR 均低于 SCD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Nyberg 评分是初次肾移植受者术后第 6 个月出现移植肾功能异常的独立危险因素($OR=1.250$, $95\%CI=1.012\sim 1.544$, $P=0.039$)。**结论** ECD 供肾用于异体肾移植时有较好的疗效和安全性,可作为移植肾的有效来源,且受者 Nyberg 评分有助于预测肾移植效果。

[关键词] 同种异体肾移植术;扩大标准供者;标准供者;肾功能;移植肾功能延迟

[中图分类号] R692.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)17-2621-08

Comparison of early curative effect and safety between expanded criteria donor and standard criteria donor allogeneic kidney transplantation*

LEI Zhongjie, LI Mao, WU Kaijun, LIANG Simin[△]

(Department of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the differences of early graft renal function recovery and postoperative complications between the recipients after expanded criteria donor (ECD) and standard criteria donor (SCD) allogeneic kidney transplantation, in order to provide reference for clinical ECD allogeneic kidney transplantation. **Methods** A total of 110 recipients who underwent allogeneic kidney transplantation operation at the Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, from January 2015 to December 2020 were retrospectively reviewed, including 30 recipients of kidney transplants from ECD (the ECD group) and 80 recipients of kidney transplants from SCD (the SCD group). The preoperative baseline data, early postoperative serum creatinine levels, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and postoperative complication rates were compared between the two groups. The logistic regression model was used to analyze the influencing factors of abnormal renal function at the sixth month after the first kidney transplantation. **Results** There was no significant difference in the incidence of acute rejection (12.0% vs. 7.8%) and delayed renal function recovery (28.0% vs. 19.7%) between the ECD group and SCD group ($P>0.05$). The incidence of kidney allograft failure was 4.0% and 6.5% in the ECD group and SCD group at the sixth month after operation, and the mortality rate of recipients with renal function was 4.0% and 1.3%, respectively. There

* 基金项目:重庆医科大学附属第一医院学科提升培育项目(2-01-02-03-XKTS1160)。 作者简介:雷中杰(1997-),住院医师,在读硕士研究生,主要从事泌尿外科研究。 [△] 通信作者, E-mail:102017914@qq.com。

was no significant difference in the serum creatinine level between the two groups at the first month after operation ($P > 0.05$). At the third and sixth month after operation, the serum creatinine level in the ECD group was higher than that in the SCD group, and the eGFR was lower than that in the SCD group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The Nyberg score was an independent risk factor for the occurrence of abnormal renal function at the sixth month after operation ($OR = 1.250, 95\% CI: 1.012 - 1.544, P = 0.039$).

Conclusion ECD kidney when used in allogeneic kidney transplantation had relatively good efficacy and safety. ECD kidney can be an effective source of transplanted kidney. Nyberg score helps to predict the effect of kidney transplantation in recipients.

[Key words] renal allotransplantation; expanded criteria donor; standard criteria donor; renal function; delayed renal graft function

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)是全球面临的一种重大慢性疾病,是各种肾脏疾病引起的肾脏功能不可逆衰退的终末阶段,严重威胁人类身心健康,患者只能依赖肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT),包括异体肾移植、血液透析和腹膜透析来维持生命。其中,异体肾移植是 ESRD 患者的首选治疗方法。然而,可移植的肾脏供应量逐渐趋于稳定,相当大一部分患者在长期透析等待肾源的过程中死亡^[1]。研究报道,美国只有约 1/4 的候补患者能在 5 年内接受心脑血管死亡供者肾移植,器官丢弃率达 20.1%^[2]。同时,由于人口逐渐老龄化,高龄供者与受者的占比逐渐升高,加之人群罹患高血压、糖尿病等慢性疾病的基数增加,导致公民逝世后器官捐献(donation after citizen's death, DCD)中扩大标准供者(expanded criteria donor, ECD)占比逐渐升高。因此,在 DCD 中如何纳入更多的符合临床标准的供肾是一个重要的研究内容,ECD 供肾的纳入使用,无疑可挽救大量患者的生命。

ECD 存在不利于移植物存活的各种因素,包括供者高龄、长期高血压病史、长期糖尿病史、冷缺血时间 > 36 h 等。按照美国器官共享网络(United Network on Organ Sharing, UNOS),ECD 的纳入标准为年龄 ≥ 60 岁,或年龄 50~59 岁且符合以下 3 项中的 2 项或以上:(1)死因为脑血管意外;(2)既往有高血压病史;(3)捐献前血肌酐 $> 132.6 \mu\text{mol/L}$ 。美国目前 ECD 供肾在尸体供肾移植的占比不到 20%^[3]。根据既往研究,ECD 较标准供者(standard criteria donor, SCD)供肾移植增加了 70% 的失败风险($RR = 1.70$)^[4]。另有研究表明,40 岁以上、等待时间长或长期透析治疗但存活率低的 ESRD 患者,在接受 ECD 供肾移植后获得了明显的存活优势,且随着等待时间的持续增加,ECD 供肾移植产生的生存益处更多^[5]。为了在使用 ECD 缓解肾脏供需压力的同时,给肾移植受者及移植肾更好的预后,本研究通过回顾性分析本院泌尿外科 110 例器官捐献供肾移植对象相关临

床资料,分析 ECD 和 SCD 供肾移植后受者早期移植肾功能恢复及术后并发症发生率之间的差异,为临床 ECD 供肾移植提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院泌尿外科 2015 年 1 月至 2020 年 12 月接受异体肾移植的受者匹配者 110 例,其中接受 ECD 供肾的受者为 ECD 组($n = 30$,占 27.3%),接受 SCD 供肾的受者为 SCD 组($n = 80$,占 72.7%)。供者临床资料主要包括:年龄、身高、体重、原发病、末次血肌酐等。受者临床资料主要包括:年龄、身高、体重、动态监测血肌酐变化、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准

纳入标准:本研究纳入 DCD 供肾,均经人体器官获取组织(Organ Procurement Organizations, OPO)评估可用于器官移植,通过医学伦理审查,捐献人或法定决策权的家属知情同意后,使用器官分配系统进行自动分配,用于 ABO 血型相容^[6]的成人单肾同种异体肾移植手术。根据 Nyberg 评分系统^[7]评估供肾质量,分为 4 级:A 级 0~9 分,供肾质量最佳;B 级 10~19 分,供肾质量良好;C 级 20~29 分,供肾质量中等;D 级 30~39 分,供肾质量较差。根据该评分系统,ECD 供肾定义为评分 > 20 分的供肾。供者排除标准:(1)原因不明的昏迷;(2)侵袭性或血液系统恶性肿瘤;(3)恶性传染病;(4)严重的未经治疗或未控制的败血症;(5)特殊类型的感染。所有供者器官捐献均符合《尸体器官捐献供者及器官评估和维护规范(2019 版)》中规定的捐献条件^[8]。

1.2.2 免疫抑制剂应用方案

受者围手术期免疫诱导方案为:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(术中开始给予 50 mg/d,连续给药 3~6 d,若体重 < 50 kg,给予 25 mg/d)或巴利昔单抗(术前 2 h 及术后第 4 天分别给予 20 mg/d)。术后采用

环孢素 A/他克莫司+麦考酚钠/吗替麦考酚酯+泼尼松的三联免疫抑制方案,并根据血清药物浓度调整剂量。

1.2.3 观察指标

记录受者身高、体重、年龄、术前血肌酐等基线数据,监测受者术后住院期间每日血肌酐水平及术后 1、3、6 个月血肌酐水平,收集资料计算受者术后移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)发生率、急性排斥反应(acute rejection, AR)发生率、移植肾失功率、受者移植肾带功死亡率,并根据计算公式: $eGFR=175 \times \text{血清肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203}$ (女性 $\times 0.742$)^[9],得到相应的 eGFR。移植肾 DGF 定义为满足以下任意一条:(1)术后 1 周内恢复透析;(2)术后 10 d 血肌酐水平 $>400 \mu\text{mol/L}$;(3)术后 2 周血肌酐水平 $>300 \mu\text{mol/L}$ ^[10-13]。血肌酐下降幅度=(术后第 1 天血肌酐水平-术后第 7 天血肌酐水平)/术后第 1 天血肌酐水平 $\times 100\%$,比值越大说明肾脏恢复速度越快^[14]。术后 1 周以上,血肌酐水平 $>140 \mu\text{mol/L}$ 时为移植肾功能异常^[15],统计两组各时间段移植肾功能异常者占比。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入回归方程,采用二元 logistic 回归模型分析多个因素与移植肾功能异常的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ECD 组和 SCD 组的基线资料比较

本研究最终筛选纳入供者 58 例,其中大部分供者捐献双肾,提供相应供肾 110 个;所有受者均接受单肾移植,匹配受者 110 例。经再次筛选与匹配,根据 Nyberg 评分,分为 ECD 组 30 例、SCD 组 80 例,为减少混杂因素,本研究对初次肾移植者(102 例)和再次肾移植者(8 例)分别进行分析。初次肾移植者与再次肾移植者接受 ECD 和 SCD 供肾构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.398, P = 0.034$),见表 1。

表 1 初次肾移植和再次肾移植者接受 ECD 和 SCD 供肾构成比比较[n(%)]

组别	n	ECD	SCD
初次肾移植组	102	25(24.5)	77(74.5)
再次肾移植组	8	5(62.5)	3(37.5)

至术后 6 个月。根据统计结果,两组供者性别、身高、体重、围手术期低血压[收缩压(SBP) $<80 \text{ mmHg}$ 或舒张压(DBP) $<50 \text{ mmHg}$ 大于 30min]、围手术期心肺复苏史、供肾左右侧、人类白细胞抗原(HLA)错配数、热缺血时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组受者性别、年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、主刀医生、透析方式、透析时间、术前血肌酐水平等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。以供者、受者的身高比值作为判断移植肾大小适配性的初步指标,两组供受者身高比无明显差异($P > 0.05$)。两组供者 Nyberg 评分、年龄、末次血肌酐水平、BMI、原发病(是否死于脑血管意外)、高血压既往史及冷缺血时间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。匹配后供、受者一般资料见表 2、3。

2.2 两组受者术后早期并发症及肾功能恢复情况比较

ECD 组与 SCD 组受者术后 AR(12.0% vs. 7.8%)和 DGF(28.0% vs. 19.7%)发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);SCD 组中 2 例受者为原发性移植肾无功能(PNF);ECD 组与 SCD 组受者术后 6 个月移植肾失功发生率分别为 4.0%和 6.5%,失功原因均考虑为 AR;ECD 组与 SCD 组均有 1 例受者发生移植肾带功死亡,死亡原因为肺部感染所致呼吸衰竭(1 例)和感染性休克(1 例),见表 4。

观察受者术后第 1~12 天(住院期间)及术后第 1、3、6 个月肾功能恢复情况,结果显示:术后第 1 天, ECD 组受者血肌酐水平略低于 SCD 组;术后第 2~12 天、术后第 1 个月 ECD 组受者血肌酐水平均高于 SCD 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);术后第 3、6 个月, ECD 组受者血肌酐水平均高于 SCD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1、表 4;两组术后第 7 天肌酐下降幅度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

以受者 eGFR 表示移植肾功能。术后第 7 天及术后第 1、3、6 个月, ECD 组受者 eGFR 均低于 SCD 组,其中两组术后第 3、6 个月 eGFR 有明显差异($P < 0.05$)。术后第 7 天及术后第 1、3 个月,两组移植肾功能异常者占比均无明显差异($P > 0.05$);术后第 6 个月, ECD 组移植肾功能异常者占比高于 SCD 组,差异有统计学意义(52.0% vs. 10.4%, $P < 0.001$),见表 4。

2.3 初次肾移植受者术后第 6 个月出现移植肾功能异常影响因素的 logistic 回归分析

将可能影响初次肾移植受者术后第 6 个月出现移植肾功能异常相关变量纳入单因素 logistic 回归模型,术后第 6 个月移植肾功能异常赋值为 1,移植肾功

为控制所得数据的统一性,随访时间控制在手术

能恢复正常赋值为 0。结果显示: Nyberg 评分($OR = 1.193, 95\%CI: 1.089 \sim 1.307, P < 0.001$)、供者年龄($OR = 1.075, 95\%CI = 1.026 \sim 1.125, P = 0.002$)、供者末次血肌酐($OR = 1.007, 95\%CI: > 1.000 \sim 1.013, P = 0.049$)、受者年龄($OR = 1.044, 95\%CI: 0.996 \sim 1.094, P = 0.073$)、受者术前血肌酐($OR =$

$0.998, 95\%CI: 0.996 \sim 1.000, P = 0.076$)与术后第 6 个月出现移植肾功能异常相关, 见表 5。进一步将单因素分析中 $P < 0.1$ 的相关因素纳入多因素回归方程后发现, Nyberg 评分是术后第 6 个月出现移植肾功能异常的独立危险因素($OR = 1.250, 95\%CI: 1.012 \sim 1.544, P = 0.039$), 见表 6。

表 2 两组供肾对应供者(初次肾移植)一般资料比较

项目	ECD 组($n=25$)	SCD 组($n=77$)	χ^2/Z	P
Nyberg 评分[$M(Q_1, Q_3)$, 分]	21.0(20.0, 24.0)	8.0(5.0, 14.5)	-7.502	<0.001
性别[$n(\%)$]			1.004	0.316
男	17(68.0)	60(77.9)		
女	8(32.0)	17(22.1)		
年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	50.00(43.50, 58.00)	31.00(20.00, 42.50)	-5.989	<0.001
末次血肌酐[$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	109.50(82.00, 160.00)	80.00(54.15, 103.00)	-3.116	0.002
身高[$M(Q_1, Q_3)$, cm]	165.00(161.00, 170.00)	170.00(160.00, 173.50)	-1.164	0.245
体重[$M(Q_1, Q_3)$, kg]	62.00(60.00, 65.00)	60.00(60.00, 70.00)	-0.724	0.469
BMI[$M(Q_1, Q_3)$, kg/m^2]	23.39(22.04, 27.07)	22.31(20.76, 25.61)	-2.106	0.035
原发病[$n(\%)$]			12.990	<0.001
脑血管意外	18(72.0)	24(31.2)		
非脑血管意外	7(28.0)	53(68.8)		
围手术期低血压[$n(\%)$]	9(36.0)	23(29.9)	0.329	0.566
高血压既往史[$n(\%)$]	17(68.0)	9(11.7)	31.509	<0.001
围手术期心肺复苏史[$n(\%)$]	3(12.0)	18(23.4)	1.494	0.222
供肾左右侧[$n(\%)$]			0.014	0.907
左	13(52.0)	39(50.6)		
右	12(48.0)	38(49.4)		
HLA 错配数[$M(Q_1, Q_3)$, 个]	5.0(4.0, 5.5)	5.0(4.0, 5.5)	-0.522	0.602
热缺血时间[$M(Q_1, Q_3)$, min]	5.0(2.0, 5.0)	5.0(4.0, 6.0)	-1.714	0.087
冷缺血时间[$M(Q_1, Q_3)$, h]	6.0(3.5, 7.5)	4.0(2.0, 6.0)	-2.090	0.037

表 3 两组供肾对应受者(初次肾移植)一般资料比较

项目	ECD 组($n=25$)	SCD 组($n=77$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别[$n(\%)$]			0.040	0.842
男	19(76.0)	60(77.9)		
女	6(24.0)	17(22.1)		
年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	50.0(36.5, 52.5)	42.0(31.5, 50.0)	-1.782	0.075
身高[$M(Q_1, Q_3)$, cm]	168.0(163.0, 174.5)	170.0(163.5, 174.5)	-0.331	0.740
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	65.31 \pm 11.05	64.31 \pm 12.67	0.356	0.723
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.14 \pm 2.68	22.67 \pm 3.72	0.592	0.555
主刀医生[$n(\%)$]			2.642	0.104
A	8(32.0)	39(50.6)		
B	17(68.0)	38(49.4)		
透析方式[$n(\%)$]			1.438	0.487
未透析	4(16.0)	6(7.8)		

续表 3 两组供肾对应受者(初次肾移植)一般资料比较

项目	ECD 组(n=25)	SCD 组(n=77)	t/χ ² /Z	P
血液透析	16(64.0)	54(70.1)		
腹膜透析	5(20.0)	17(22.1)		
透析时间[M(Q ₁ ,Q ₃),月]	12.0(3.0,24.0)	9.0(3.5,24.0)	-0.603	0.547
术前血肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	900.84±259.17	975.81±312.81	-1.083	0.282
供受者身高比($\bar{x}\pm s$,%)	97.7±8.3	99.0±6.9	-0.778	0.438

表 4 两组供肾对应受者(初次肾移植)术后早期并发症、血肌酐、eGFR 及移植肾功能异常者占比比较

项目	ECD 组(n=25)	SCD 组(n=77)	t/χ ² /Z	P
AR[n(%)]	3(12.0)	6(7.8)	0.415	0.685
DGF[n(%)]	7(28.0)	15(19.5)	0.810	0.406
PNF[n(%)]	0	2(2.6)		
移植肾失功[n(%)]	1(4.0)	5(6.5)		
受者移植肾带功死亡[n(%)]	1(4.0)	1(1.3)		
血肌酐[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]				
术后第 7 天	246.00(120.00,350.50)	170.75(105.50,504.00)	-0.759	0.448
术后第 1 个月	141.00(112.00,170.00)	117.50(96.50,158.25)	-1.707	0.088
术后第 3 个月	135.00(115.00,205.00)	117.00(99.50,145.00)	-2.221	0.026
术后第 6 个月	144.00(121.00,187.00)	113.00(98.35,131.75)	-3.871	<0.001
术后第 7 天肌酐下降幅度[M(Q ₁ ,Q ₃),%]	75.4(57.0,82.8)	79.5(49.1,84.8)	-0.669	0.504
eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)				
术后第 7 天[M(Q ₁ ,Q ₃)]	19.93(12.67,43.82)	28.34(8.26,49.59)	-0.653	0.514
术后第 1 个月($\bar{x}\pm s$)	40.56±17.19	48.68±22.65	-1.576	0.118
术后第 3 个月[M(Q ₁ ,Q ₃)]	38.99(28.03,46.31)	44.32(36.91,58.63)	-2.042	0.041
术后第 6 个月[M(Q ₁ ,Q ₃)]	36.31(29.73,46.78)	47.94(39.67,59.93)	-3.423	0.001
移植肾功能异常者占比[n(%)]				
术后第 7 天	17(68.0)	46(59.7)	0.545	0.489
术后第 1 个月	12(48.0)	22(28.6)	3.206	0.090
术后第 3 个月	9(36.0)	23(29.9)	0.329	0.623
术后第 6 个月	13(52.0)	8(10.4)	19.986	<0.001

表 5 受者(初次肾移植)术后第 6 个月出现移植肾功能异常的单因素分析

项目	B	SE(β)	Wald χ ²	P	OR	95%CI	
						下限	上限
Nyberg 评分	0.177	0.046	14.438	<0.001	1.193	1.089	1.307
供者年龄	0.072	0.023	9.411	0.002	1.075	1.026	1.125
供者性别	0.885	0.675	1.719	0.190	2.423	0.645	9.099
供者末次血肌酐	0.007	0.003	3.881	0.049	1.007	>1.000	1.013
供者 BMI	0.005	0.054	0.010	0.922	1.005	0.905	1.117
供者死因为脑血管意外	0.512	0.498	1.057	0.304	1.669	0.629	4.430
供者高血压既往史	0.785	0.531	2.185	0.139	2.192	0.774	6.207
供者围术期低血压	0.553	0.509	1.179	0.278	1.739	0.641	4.719
供者心肺复苏史	-0.176	0.624	0.080	0.777	0.838	0.247	2.846
HLA 错配数	0.299	0.235	1.626	0.202	1.349	0.851	2.138

续表 5 受者(初次肾移植)术后第 6 个月出现移植肾功能异常的单因素分析

项目	B	SE(β)	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
供肾左右侧	-0.370	0.499	0.549	0.459	0.691	0.260	1.838
受者年龄	0.043	0.024	3.222	0.073	1.044	0.996	1.094
受者性别	0.255	0.621	0.168	0.682	1.290	0.382	4.357
受者 BMI	0.091	0.072	1.571	0.210	1.095	0.950	1.262
受者术前血肌酐	-0.002	0.001	3.150	0.076	0.998	0.996	1.000
透析时间	0.012	0.010	1.608	0.205	1.012	0.993	1.032
透析方式							
血液透析	-0.020	0.857	0.001	0.981	0.98	0.183	5.256
腹膜透析	0.090	0.952	0.009	0.952	1.094	0.169	7.061
热缺血时间	-0.035	0.094	0.137	0.711	0.966	0.803	1.162
冷缺血时间	0.040	0.065	0.384	0.535	1.041	0.916	1.183
急性排斥	0.574	1.251	0.211	0.646	1.775	0.153	20.594
主刀医生	0.721	0.519	1.929	0.165	2.056	0.744	5.682
DGF	0.366	0.597	0.377	0.539	1.442	0.448	4.645

表 6 受者(初次肾移植)术后第 6 个月出现移植肾功能异常的多因素分析

项目	B	SE(β)	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
Nyberg 评分	0.223	0.108	4.272	0.039	1.250	1.012	1.544
供者年龄	-0.020	0.062	0.106	0.745	0.980	0.868	1.107
供者末次血肌酐	0.006	0.004	2.118	0.146	1.006	0.998	1.015
受者年龄	0.019	0.031	0.388	0.533	1.020	0.959	1.084
受者术前血肌酐	-0.002	0.001	3.398	0.065	0.998	0.995	1.000

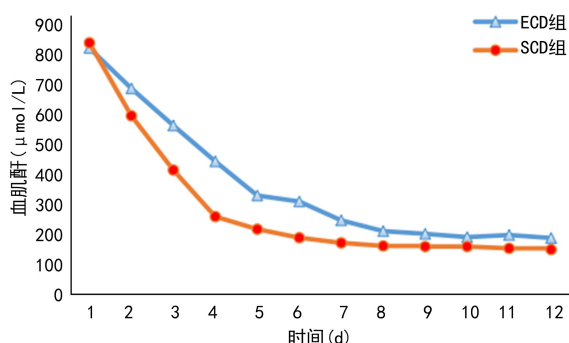


图 1 两组供肾对应受者(初次肾移植)术后第 1~12 天血肌酐水平

2.4 再次肾移植者中两组供受者的资料

再次肾移植者包括 ECD 组受者 5 例,SCD 组 3 例,术前的基线资料均与初次移植者相似。术后并发症中,ECD 组有 2 例发生 DGF,SCD 组未发生 DGF;SCD 组 1 例发生 AR,ECD 组未发生 AR;两组均未发生 PNF;术后早期人/肾均存活。血肌酐下降幅度及术后第 1 个月血肌酐水平均与初次移植者相似,术后第 3、6 个月移植肾功能均正常。

3 讨论

肾移植手术是目前治疗 ESRD 的首选治疗方式,而 ECD 供肾的应用是肾移植领域缓解肾源不足问题的重要途径。对 ECD 供肾的研究,有助于指导合理选择 ECD 供肾,减少不必要的器官丢弃,避免更多术后并发症的发生。

3.1 ECD 和 SCD 供肾

本研究结果显示,两组受者在肾移植术后 AR、移植肾 DGF 的发生率无明显差异($P>0.05$),与既往报道一致^[2];PNF 发生率较低,这可能与本研究样本量较小有关。一项多中心回顾性研究提示,DGF 是 ECD 受者发生移植肾功能丧失的独立危险因素^[16],早期干预可减少 DGF 的发生及缩短持续时间,对 ECD 供肾长期存活有治疗意义;ECD 组与 SCD 组受者在术后第 6 个月时的移植肾失功发生率分别为 4.0%和 6.5%,受者移植肾带功死亡率分别为 4.0%和 1.3%。以上早期术后并发症发生率未见明显差异($P>0.05$),移植肾和受者的安全性、恢复情况均较

好。MERION 等^[5]研究表明,在移植后早期,由于手术过程本身和术后并发症相关风险,ECD 受者的死亡率会高于候选受者,且死亡风险升高需要 7 个月以上才能恢复到 SCD 组的水平。而本研究中两组受者的存活率均较高,这可能与肾移植医师技术、免疫排斥药物等的进步有关,ECD 供肾移植后早期受者能获得较好的生存获益。

3.2 冷缺血时间

本研究中,ECD 供肾在总体供肾中占比为 27.3%,在初次肾移植者中占 24.5%。这与 MERION 等^[5]的研究结果相符合。两组供者年龄、末次血肌酐水平、原发病、高血压既往史、Nyberg 评分均有明显差异($P < 0.05$)。同时,ECD 组冷缺血时间明显长于 SCD 组($P < 0.05$)。BRENNAN 等^[17]研究表明,冷缺血时间大于 24 h 及 30 h 时,会相应增加肾移植失败风险。本研究中两组供肾冷缺血时间均小于 24 h,其中 ECD 组供肾的冷缺血时间更长,考虑与 ECD 组供者血液循环更不稳定,供者入院至器官获取前准备时间相对更短,未能更早联系受者入院行术前准备,导致器官获取至肾移植手术前时间延长有关。影响因素分析结果提示,冷缺血时间并非术后第 6 个月出现移植肾功能异常的独立影响因素,这与 KAYLER 等^[18]研究结果一致。

3.3 Nyberg 评分

两组受者术后第 1 个月血肌酐水平及 eGFR 无明显差异($P > 0.05$),术后第 7 天肌酐下降幅度也未见明显差异,提示术后住院期间 ECD 组受者移植肾功能恢复情况与 SCD 组一致;至术后第 3、6 个月两组出现明显差异,ECD 组受者血肌酐水平更高,eGFR 更低,提示 SCD 组在术后第 3、6 个月时移植肾功能恢复得更好,肾功能更稳定。此外,为了进一步采用血肌酐水平反映受者的移植肾功能,本研究以“术后 1 周以上,血肌酐水平 $> 140 \mu\text{mol/L}$ ”为移植肾功能异常;术后第 3 个月时,两组受者移植肾功能异常者占比未见明显差异,尚可认为 ECD 组在术后第 3 个月时肾功能恢复情况与 SCD 组一致;而术后第 6 个月时,ECD 组移植肾功能异常者占比明显高于 SCD 组。经多因素分析显示,Nyberg 评分增加是术后第 6 个月出现移植肾功能异常的独立危险因素。Nyberg 评分是基于供者年龄、高血压病史、末次血肌酐、死亡原因、供受者 HLA 错配数等 5 个因素所计算出的供肾质量得分。在本研究中,Nyberg 评分更高的 ECD 组在术后早期各时间段移植肾功能异常者占比均高于 SCD 组,但到术后第 6 个月时才出现明显差异($P < 0.05$),这可能与肾移植手术和免疫抑制治疗等因素对早期移植肾功能的影响有关。随着时间的推移,肾

移植手术本身导致的移植肾缺血再灌注损伤、应激反应的影响逐渐减弱,同时维持性免疫抑制治疗的程度逐渐降低,药物毒性的影响逐渐减少,Nyberg 评分对移植肾功能的影响程度也就随之增大。术后第 6 个月受者往往已从肾移植手术后恢复,免疫维持治疗的药物剂量经过不断调整,基本达到长期维持剂量,对肾功能的影响减弱,Nyberg 评分增加所致的供肾功能异常情况也表现出来。

3.4 ECD-再次肾移植

本研究中,ECD 供肾较 SCD 供肾更多用于再次肾移植,初次肾移植及再次肾移植组中 ECD 占比有明显差异(24.5% vs. 62.5%, $P < 0.05$),这表明肾移植医师更倾向于使用“ECD-再次肾移植”的搭配,以期受者取得更大的生存获益。这与 PANCHAL 等^[19]的研究符合:再次移植使用 ECD 供肾提高了患者生活质量,降低了医疗成本,并且由于 SCD 供肾的等待时间更长,对于需要再次移植的患者,接受 ECD 供肾是有益的。再次肾移植者中 DGF 和 AR 的发生情况与初次肾移植者相似,人/肾均存活,均未发生 PNF,且早期肌酐下降幅度也较好。ECD 供肾用于再次肾移植的疗效与安全性目前值得肯定,但因为本中心开展尸体供肾移植以来再次肾移植数量仍较少,本研究纳入的样本量小,后续需要扩大样本量或利用前瞻性研究行进一步分析。

综上所述,ECD 与 SCD 供肾在异体肾移植术后早期受者并发症及人/肾存活率方面无明显差异,ECD 供肾在运用于异体肾移植时有较好的疗效和安全性,ECD 供肾可作为移植肾的有效来源。ECD 因存在更多不利于供肾存活的因素,维护时间更短,导致冷缺血时间延长,可通过加强对等待肾移植受者的随访,缩短术前准备时间,从而缩短冷缺血时间。Nyberg 评分有助于预测受者肾移植的效果,对于 Nyberg 评分较高的供者应尽早干预,有望降低移植肾功能异常的发生率并改善患者预后。再次肾移植更倾向于使用 ECD 供肾,受者术后早期移植肾功能恢复情况良好,术后并发症并没有相应增加,“ECD-再次肾移植”的搭配可以让更多移植失败的患者获得肾源。但本研究为回顾性研究,未来仍需要更大样本量、更长期的随访观察,获取更多的临床资料,对 ECD 供肾的质量评估、取舍及供受者的匹配标准做进一步研究,让 ECD 供肾能更安全、有效、广泛地运用在异体肾移植中,缓解移植肾的供需压力。

参考文献

[1] MOHAN S, CHILES M C, PATZER R E, et

- al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1): 187-198.
- [2] HART A, LENTINE K L, SMITH J M, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: kidney [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(Suppl. 2): 21-137.
- [3] LUQUE Y, JAMME M, AUBERT O, et al. A kidney discard decision strategy based on zero-time histology analysis could lead to an unjustified increase in the organ turndown rate among ECD[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(8): 1506-1516.
- [4] PORT F K, BRAGG-GRESHAM J L, METZGER R A, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors[J]. *Transplantation*, 2002, 74(9): 1281-1286.
- [5] MERION R M, ASHBY V B, WOLFE R A, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation [J]. *JAMA*, 2005, 294(21): 2726-2733.
- [6] MOHAMED M, SWEENEY T, ALKHADER D, et al. ABO incompatibility in renal transplantation[J]. *World J Transplant*, 2021, 11(9): 388-399.
- [7] NYBERG S L, MATAS A J, KREMERS W K, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(6): 715-721.
- [8] 中华医学会器官移植学分会. 尸体器官捐献供体及器官评估和维护规范(2019 版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 253-262.
- [9] LEVEY A S, CORESH J, GREENE T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(4): 766-772.
- [10] XUE W, WANG C, CHEN J, et al. A prediction model of delayed graft function in deceased donor for renal transplant: a multi-center study from China[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 520-529.
- [11] CALIXTO FERNANDES M H, SCHRICKER T, MAGDER S, et al. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 14.
- [12] HU X J, ZHENG J, LI Y, et al. Prediction of kidney transplant outcome based on different DGF definitions in Chinese deceased donation [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 409.
- [13] DECRUYENAERE P, DECRUYENAERE A, PEETERS P, et al. A single-center comparison of 22 competing definitions of delayed graft function after kidney transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2016, 21: 152-159.
- [14] 王志刚, 徐飞, 刘磊, 等. 扩大标准供者供肾的评估与利用[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(10): 601-605.
- [15] 齐隽, 羊继平, 闵志廉, 等. 肾移植术后早期肾功能状态对移植肾长期存活的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11(5): 419-423.
- [16] HAN F, LIN M Z, ZHOU H L, et al. Delayed graft function is correlated with graft loss in recipients of expanded-criteria rather than standard-criteria donor kidneys: a retrospective, multicenter, observation cohort study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(5): 561-570.
- [17] BRENNAN C, SANDOVAL P R, HUSAIN S A, et al. Impact of warm ischemia time on outcomes for kidneys donated after cardiac death Post-KAS [J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(9): e14040.
- [18] KAYLER L K, SRINIVAS T R, SCHOLD J D. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(12): 2657-2664.
- [19] PANCHAL H, MUSKOVICH J, PATTERSON J, et al. Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(8): 990-999.

(收稿日期: 2022-12-18 修回日期: 2023-04-22)

(编辑: 冯 甜)