

· 论 著 ·

文章编号:1009-8291(2012)05-0459-04

心脏死亡供肾移植 9 例临床分析

韩利忠,刘致中,李建新

(内蒙古医学院第三附属医院泌尿外科,内蒙古包头 014010)

Clinical analysis of 9 cases of renal transplantation donated after cardiac death

HAN Li-zhong, LIU Zhi-zhong, LI Jian-xin

(Department of Urology, the 3rd Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Baotou 014010, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the clinical experience and efficacy of kidney transplantation donated after cardiac death. **Methods** Data of 9 cases of kidney transplantation donated after cardiac death during Sept. 2007 to Jan. 2012 were retrospectively analyzed. According to the requirements and regulations stipulated in "The Brain Death Criteria (adult)" and "Technical Specifications to Determine Brain Death", when the donors were brain death and the heart stopped beating, their kidneys were cut and transplanted into 9 recipients. **Results** All operations were successful. 4 recipients' renal function returned to normal 5 days after surgery. 1 recipient developed acute rejection and received anti-human thymocyte immunoglobulin (ATG) impact therapy and hemodialysis. The other 4 recipients recovered slowly. During the follow-up of 3 months to 5 years, 2 recipients died of severe infection and progressive multi-focal leukoencephalopathy, and the creatinine was $431.6 \mu\text{mol/L}$ and $105.3 \mu\text{mol/L}$ respectively when they died. **Conclusions** Organ donation after cardiac death can offer more organs for transplantation. The short-term effect of transplantation is reliable.

KEY WORDS: kidney transplantation; donor after cardiac death; kidney

摘要: **目的** 探讨心脏死亡无偿器官捐献肾脏移植治疗的经验及效果。 **方法** 分析我院于 2007 年 9 月至 2012 年 1 月完成的 9 例心脏死亡无偿器官捐献肾移植的临床资料。根据“脑死亡判定标准(成人)”和“脑死亡判定技术规范”确诊为供体脑死亡,待心脏停止跳动后,按常规方法整块切取器官。其中 7 例接受 4 例院内脑死亡后心脏死亡(DCD)患者的无偿供肾,2 例患者接受 1 例院外脑死亡后心脏死亡患者的无偿供肾。 **结果** 所有患者手术顺利。4 例受者术后第 5 天肾功能恢复正常。1 例受者术后出现急性排斥反应,给予抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)冲击治疗并辅以血液透析。4 例术后肾功能延迟恢复。所有受者随访 3 个月~5 年。2 例术后死于重症感染及进行性多灶性白质脑病,死亡时肌酐 $431.6 \mu\text{mol/L}$ 和 $105.3 \mu\text{mol/L}$ 。 **结论** 心脏死亡器官捐献是扩大器官来源的有效途径,近期移植效果可靠可以用于临床。

关键词: 肾移植;心脏死亡供者;肾脏

中图分类号:R692.5 文献标志码:A

器官来源日益紧缺是目前肾移植面临的严峻挑战,脑死亡判定标准的起草^[1],为扩大器官来源提供了一种可能的选择。为进一步总结脑死亡后心脏死亡供肾移植的临床特点,笔者对我院于 2007 年 9 月至 2012 年 1 月完成 9 例脑死亡后心脏死亡无偿器官捐献肾移植的临床资料进行回顾性分析,现将有关结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 9 例脑死亡无偿器官捐献肾移植其

中 7 例接受 4 例院内脑死亡后心脏死亡(donated after cardiac death,DCD)患者的无偿供肾,2 例患者接受 1 例院外脑死亡后心脏死亡患者的无偿供肾。供体均为男性,年龄 22~48 岁,死于交通事故颅脑外伤 3 例,死于脑血管意外 2 例。供肾获取前 24 h 供体体温在 $37.1 \sim 40.2^\circ\text{C}$;无自主呼吸,呼吸机维持下(氧浓度 41%)血氧饱和度 $94\% \sim 100\%$;多巴胺 $8 \sim 16 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持,平均收缩压 $(110.93 \pm 22.07) \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);平均心率 $115.9 \text{ 次}/\text{min}$,体重 $65 \sim 80 \text{ kg}$,维持良好的电解质酸碱平衡、血气交换。器官切取前供体尿素氮 $5.80 \sim 14.32 \text{ mmol/L}$,平均 $(9.80 \pm 3.97) \text{ mmol/L}$ 。肌酐 $86.6 \sim 325.4 \mu\text{mol/L}$,平均 $(198.20 \pm 111.68) \mu\text{mol/L}$ 。捐

收稿日期:2012-03-20

修回日期:2012-05-29

通讯作者:刘致中,主任医师,研究生导师。E-mail:btliuzz@163.com

作者简介:韩利忠(1979-),男(汉族),主治医生,硕士学位。主要研究方向为肾移植。E-mail:hanlizhong_1979@sina.com

肾前 24 h 平均尿量 5 700 mL(液入量 6 820 mL),平均机械通气(2.99 ± 1.07)d。

受者,男性 4 例,女性 5 例;年龄 19~63 岁,平均 41.5 岁。术前诊断肾小球肾炎 7 例,IgA 肾病 2 例。平均术前尿素氮(16.83 ± 6.47)mmol/L;肌酐(772.60 ± 465.42) μ mol/L。供受者 ABO 血型相同 8 例,相容 1 例。术前配型 HLA 至少有 3 个以上抗原位点相配,受者淋巴细胞毒性试验 1%~3%,群体反应抗体试验(penel reactive antibody, PRA)均为阴性。

1.2 手术方法

1.2.1 供肾摘取 在患者家属无偿器官捐献知情同意签订后,撤除呼吸机,心跳停止,心电图示直线,确定心脏死亡后,推入手术室。采用多器官联合切取技术,切取肾脏。热缺血时间为 7~40 min,平均 27.33 min;冷缺血时间为 2.5~6.5 h,平均 4.37 h。

1.2.2 肾脏的植入 受者手术同尸体肾移植^[2],手术时间为 90~160 min,平均泌尿时间 130.8 s。输尿管与膀胱采用隧道式抗反流吻合,内置双 J 管,管的末端系一丝线,术后排尿时可排出丝线,于 2~3 周后通过尿道外的丝线将双 J 管拔出。

1.3 免疫抑制应用 术前受者给与麦考酚吗乙酯 0.5 g,术中应用甲泼尼龙 1.0 g、环磷酰胺 200 mg、呋塞米 60 mg,术后甲泼尼龙 0.5 g、环磷酰胺 200 mg,连用 2 d。术后第 3 天用环孢素、麦考酚吗乙酯、泼尼松三联免疫方案预防免疫排斥反应。初始剂量环孢素为 5~6 mg/kg,麦考酚吗乙酯 0.75 g,泼尼松 30 mg。根据监测的环孢素血药浓度调整剂量。2 例术后第 1 天用抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti-human thymocyte globulin, ATG)治疗 3 d,2 例术后第 3 天用 ATG 治疗 5 d,2 例术后分别给予血液透析和腹膜透析治疗。

2 结果

所有患者手术顺利。4 例受者术后第 5 天肾功能恢复正常,平均尿素氮(6.72 ± 0.88)mmol/L;肌酐(117.7 ± 6.93) μ mol/L;其中 1 例术后第 17 天出现多尿期,于术后第 27 天肾功能恢复正常。1 例受者术后第 7 日出现急性排斥反应,出现少尿,给予 ATG 冲击治疗并辅以血液透析,患者肾功能恢复正常。4 例术后肾功能延迟恢复,给予 ATG 冲击治疗并辅以血液透析或腹膜透析;其中 1 例术后第 21 天出现多尿期,于术后第 82 天肾功能恢复正常;1 例术后第 18 天出现多尿期,术后肾功能维持在 129 μ mol/L 左右;另外 1 例术后第 53 天死于重症感染及进行性多灶

性白质脑病,死亡时肌酐 431.6 μ mol/L。所有受者随访 3 个月到 5 年。1 例术后第 53 天死于进行性多灶性白质脑病及重症感染。余未见远期并发症,监测肾功能基本正常。

3 讨论

器官来源日益紧缺是目前肾移植面临的严峻挑战。脑死亡后心脏死亡器官捐献在一定程度上扩大了器官的来源。脑死亡供肾肾移植在国内应用较少,结合本组 9 例肾移植经验进行如下讨论。

3.1 脏死亡器官捐献分类及作为供体的选择 DCD 分类:目前国际上通常采用 1995 年荷兰 Maastricht(马斯特里赫特)国际会议定义的 DCD 的分类方式^[3],分类 V 近来被提议作为对其他 4 个分类的补充^[4]。

Maastricht 分类:分类 I,入院前死亡者,热缺血时间未知,属于“不可控制”类型。分类 II,心肺复苏失败者,这类患者通常在心脏停跳时给予及时的心肺复苏,热缺血时间已知,属于“不可控制”类型。分类 III,有计划地撤除支持治疗后等待心脏停跳的濒死者—热缺血时间已知且有限,属于“可控制”类型。分类 IV,确认脑死亡患者发生心跳骤停。有时患者已经同意捐献,正在等待器官获取人员到达。热缺血时间已知,属于“不可控制”类型。分类 V,危重患者发生意外的心跳骤停。热缺血时间已知,属于“不可控制”类型。新西兰 DCD 供肾指南上明确说明,只有符合 Maastricht III 类和 IV 类的患者才能被认为是合适的 DCD 供者^[5]。本组 9 例均属于第 III 可控制类型。

3.2 心脏死亡肾脏捐献年龄问题上的选择 原则上尽量选择年轻供者,实际上 11~69 岁的供者均为可用。在供者年龄上澳大利亚限制在 5~65 岁,在英国供肾者年龄<65 岁,西班牙要求 ≤ 55 岁,在加拿大要求 ≤ 65 岁^[6]。SNOEIJIS^[7]分析了 199 例 DCD 供肾者,年龄>60 岁的 52 例,<60 岁的 147 例,术后 1 年的肾小球滤过率分别为(34 ± 13) mL/(min · 1.73 m²)和(44 ± 16) mL/(min · 1.73 m²),移植肾存活率为 67%和 79%;术后 5 年的肾小球滤过率分别为(34 ± 10) mL/(min · 1.73 m²)和(44 ± 19) mL/(min · 1.73 m²),移植肾存活率为 52%和 70%,患者存活率为 83%和 87%。可见年龄大的 DCD 供者对移植后肾功能的恢复及存活有较大影响。同时 UNOS 的资料显示,60 岁以上供者的器官移植后,移植物原发性无功能(PNF)发生率增加了 25%。我国供肾年龄要求一般不超过 65 岁^[4]。本组年龄 22~48 岁与各国及我国指南相一致。

3.3 心脏死亡肾及各国肾脏捐献冷热缺血问题上的选择 热缺血时间的长短是影响 DCD 器官移植临床效果的主要问题,心脏死亡肾脏捐献主要经历撤除生命支持治疗到心脏停止跳动的低血压时的热缺血和心跳停止到宣告心死亡及器官切取时的两次热缺血。可见热缺血时间较尸体肾移植和活体肾移植长。英国定义热缺血时间为收缩压小于 55 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)至低温灌注开始的一段时间。英国供肾 WIT \leq 40 min,澳大利亚则要求供肾 WIT \leq 60 min,加拿大要求 WIT 在 150 min 以内^[6]。冷缺血时间(cold ischemia time, CIT)一般认为不超过 6~8 h 可获得较好的移植效果。我国供肾热缺血时间指气管插管拔管至器官冷灌注的时间,肾脏 WIT \leq 60 min^[4]。本组热缺血时间为 7~40 min,平均 27.33 min;冷缺血时间为 2.5~6.5 h,平均 4.37 h。

3.4 DCD 供体器官保存问题上的选择 对于 DCD 供肾的保存,多采用单纯静态低温保存(simple cold storage, SCS)、低温机械灌注保存(hypothermia mechanical perfusion, HMP)、常温机械灌注保存(Normal mechanical perfusion, NMP)。CYRIL MORES 等^[8]研究,随机将 336 名供肾者的供肾一个进行低温机械灌注,另一个进行单纯静态低温保,对 672 名受者进行为期 1 年的随访,术后机械灌注组有 70 人发生肾功能延迟恢复,单纯静态低温保存组有 89 人发生肾功能延迟恢复。1 年后移植肾存活率为 94%和 90%。因此 HMP 可显著降低 DGF 发生率同时可增加术后 1 年的移植肾存活率。为改善微循环灌注效果,提高移植肾存活率,不但对灌注方法进行了改进,还对灌注液进行改良完善。犬肾动物实验表明,供肾热缺血 75 min,冷保存 24 h,移植肾存活率 UW 液组与 Belzer MPS 液组分别为 86%、25%^[9]。因此用 UW 液低温机械灌注对供肾热缺血损伤有保护作用。STRATTA^[10]研究了他们中心五年的 141 例 DCD 受者的临床资料, HMP 组和 SCS 组冷缺血时间分别平均为 24.5 h 和 19 h,术后肾功能延迟恢复发生率分别为 11%和 37%。具有明显的差异,可见低温机械灌注对于冷缺血损伤也有保护作用。在肾脏灌注流量方面,流量 \geq 0.4 mL/(min·g)的供肾才能够用于移植,低流量[0.4~0.65 mL/(min·g)]供肾比高流量供肾[0.9 mL/(min·g)]发生移植肾原发性无功能(PNF)几率高 25.7%。在灌注全程肾动脉压力应无明显改变为佳。总之在肾脏保存过程中首选机械灌注保存,对于灌注液的选择上 UW 液相对效果较好,但有待于研发更适合的灌注保存液。对

于保存温度的选择,低温($<4^{\circ}\text{C}$),常温($32\sim34^{\circ}\text{C}$)及亚低温($15\sim20^{\circ}\text{C}$)对移植肾保存效果来说,灌流温度各有利弊,有待进一步研究^[11]。本组 9 例均采用单纯静态低温保存,灌注压力在 100~120 cmH₂O,灌注液量在 300 mL 左右。肾脏色泽变为苍白色,均匀一致,有清亮灌注液由静脉流出。其中有 2 例供者供肾灌注后,明显发现供肾体积增大,水肿明显。4 例受者术后均发生了肾功能的延迟恢复。

3.5 长期存活的报道 SONEI 等^[12]研究了他们中心 1981~2005 年的 DCD 供肾的肾移植患者 297 例与 594 例 DBD 供肾的肾移植患者术后长期随访资料,早期移植肾失功和移植肾功能延迟恢复 DCD 受者的发生率是 DBD 的 7.5 和 10.3 倍,但是远期效果和 DBD 没有明显的差别。因此 DCD 肾脏移植的益处远大于早期肾功能丢失的风险。LEDINH 等^[13]报道,对 DCD 受者进行 20 年的随访,在移植肾功能和存活率上远期效果与 DBD 无差别。本研究 9 例患者中 1 例发生急性排斥反应,4 例出现肾功能延迟恢复,所有受者随访 3 个月到 5 年,2 例术后死于脑多发梗塞或重症肺部感染。余肾功能基本正常。

3.6 评估肾脏活力问题上的选择 在肾脏的灌注过程中,通过监测灌注液的相关生化指标和肾脏零点活检可作为肾脏活力评估的有效指标。MOERS 等^[14]监测灌注液的谷胱甘肽巯基转移酶(GST)和心型脂肪酸结合蛋白(heart fatty acid binding protein, HFABP)来评估肾脏活力,但其特异性不高,只对临床有指导作用,但仅凭这些并不足以做出舍弃器官的决定。因为理想的功能评估需要常温或接近常温的条件下进行。因此需要我们探索更好的方法和指标来评估肾脏的活力。

3.7 心脏死亡肾脏捐献的工作程序 对于供者选择、知情同意、供者管理、终止治疗、器官获取、病例回顾总结等方面应严格按照中国心脏死亡器官捐献工作指南进行^[4],还需要全社会、国家及相关部门和各科室密切合作来完成。本组 9 例中,其中 1 例供者得到家属积极的配合,在简易呼吸机的维持下进入手术室进行肾脏切取。术后 2 例受者肾功能完全恢复,未发生排斥反应。2 例交通事故供者,由于与交警立案和结案等事情的交涉,大大增加了患者热缺血时间。切取供肾发现 2 供肾均水肿明显,术后 4 例受者均发生了肾功能延迟恢复。可见在捐肾工作程序上还需要各部门的配合,简化繁琐的工作程序。

3.8 其他问题 对于供者的机器通气时间,致脑死亡的原发病及捐肾前 24 h 平均尿量和体温对供肾功能的影响因素,由于病例数有限未进行分析。但笔者

认为由于机械通气时间较长,使得患者体内代谢性毒素的增加可加重对肾脏的毒害作用。本组平均机械通气(2.99 ± 1.07)d,因此应尽可能缩短机械通气时间。对于冷热缺血时间与我院亲属肾移植^[15]无明显差异。本组热缺血时间为7~40 min;平均27.33 min,冷缺血时间为3.5~6.5 h,平均5.17 h。对于原发病的影响有报道示溺死者较其他原因致脑死亡者血浆内源性儿茶酚胺水平明显增高^[16]。它的升高会导致器官功能的损害,因此在供者的选择上应该关注这一点。供者体温对器官的影响,笔者认为过高的体温将增加器官的耗氧量,使器官处于缺氧状态,体温应控制在36℃~37.3℃间。有些学者提出脑死亡患者作为理想供体器官来源时应达到“4个100”的原则,即动脉收缩压、血氧分压、血红蛋白和尿量分别达到100 mmHg、100 mmHg、100 g/L和100 mL/h。

临床选择心脏死亡器官捐献供体应为分类Ⅲ和分类Ⅳ,对于其他类型的暂不考虑。供者年龄小于60岁,肾脏WIT≤60 min。肾脏灌注时应观察供肾有无花斑、是否颜色均匀一致、是否肾脏体积明显增大。如果水肿明显,术后发生排斥和肾功能延迟恢复的可能性极大。对于供者血压的维持应在血管活性药物的维持保持在90/60 mmHg。这样可以保持供肾的血液灌注。对于尿量应控制在100 mL/h。对于移植肾的活力判断,我们采用观看供肾灌注颜色及水肿情况判断。更好的方法应该是进行零点活检。对于术后受者的护理及治疗,应密切监测肾功能及移植肾变化,及时给予ATG治疗,ATG的应用一般在5~7 d,不宜过长,这样增加了术后重度感染的发生,增加了死亡率。在供肾过程中,协调好各部门,不要让供肾的质量下降源于我们无奈的长时间等待中。DCD供者的供肾肾移植术后发生急性排斥率和DGF发生率明显高于亲属肾移植。这和我们对于DCD供者的术前干预及经验较少有关。有待于我们在今后的工作中继续探索。

总之,脑死亡后心脏死亡无偿器官捐献为中国器官移植事业的发展指明了新的方向,是扩大器官来源的有效途径。移植后患者肾功能可得到一定程度的恢复,对于供肾质量的提高,尽可能地减少捐献器官的损伤,需要我们临床各科室的密切配合,使捐肾者在捐肾前达到一个正常的生理状态。制定一个完善的脑死亡后心脏死亡供肾的治疗规范及标准是我们当前的迫切目标。脑死亡后心脏死亡无偿器官捐献若要真正广泛、快速开展,仍有很长的路要走。

参考文献:

- [1] 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)(征求意见稿)[J]. 中华医学杂志, 2003, 81(3): 262.
- [2] 田普训, 薛武军, 丁小明, 等. 肾移植2508例次临床总结[J]. 现代泌尿外科杂志, 2009, 14(1): 53-56.
- [3] KOOTSTRA G. Statement on non-heart-beating donor programs[J]. Transpl Proc, 1995, 27(5): 2965.
- [4] 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[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(7): 436-437.
- [5] NSW HEALTH. Organ donation after cardiac death[J]. NSW Guidelines. NSW Health, 2007: 1-25.
- [6] SHEMIE SD, BAKER AJ, KNOLL G, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada[J]. CMAJ, 2006, 175(8 Suppl): S1-24.
- [7] SNOEIJIS MGJ, BUURMAN WA, CHRISTIAANS MHL, VAN HOOFF JP, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death[J]. Am J Transpl 2008, 8: 1844-1851.
- [8] MOERS CYRIL, SMITS JACQUELINE M, D PH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-Donor kidney transplantation[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 7-19.
- [9] LINDELL, SUSANNE L., COMPAGNON, PHILIPPE, et al. UW solution for hypothermic machine perfusion of warm ischemic kidneys[J]. Transplantation, 2005, 79(10): 1358-1361.
- [10] ROBERT J, STRATTA, PHILLIP S, et al. Influence of pulsatile perfusion preservation on outcomes in kidney transplantation from expanded Criteria donors[J]. J Am Coll Surg, 2007, 204: 873-882.
- [11] 刘永峰. 心脏死亡供者器官评估及体外修复[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(7): 393-396.
- [12] SNOEIJIS MG, WINKENS B, HEEMSKERK MB, HOITSMA AJ, et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: A 25-Year experience[J]. Transplantation, 2010, Sep 22. [Epub ahead of print].
- [13] LEDINHA H, BONVOISIN B, WEEKERS B L, et al. Results of kidney transplantation from donors after cardiac death[J]. Transplantation Proceedings, 2010, 42(7): 2407-2414.
- [14] MOERS C, VANNAV O, TRECKIMAN J, et al. GST and HFABP values during machine perfusion of deceased donor kidney are independent predictors of delayed graft function, but not primary no-function and poorer graft survival[J]. Transplant Int, 2009, 22(1): 42.
- [15] 韩利忠, 刘致中, 李建新. 亲属活体肾移植64例临床分析[J]. 器官移植, 2010, 1(3): 181-183.
- [16] 许亮, 蔡明, 李州利, 等. 脑死亡无偿器官捐献肾移植6例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(05): 899-902.

(编辑 何宏灵)