

脑死亡供肾移植受者的近期状况分析**☆

汪帮琦, 朱云松, 聂海波, 赵永斌, 胡卫列

Short-term outcomes of renal transplant recipients receiving kidney grafts from brain-death donors

Wang Bang-qi, Zhu Yun-song, Nie Hai-bo, Zhao Yong-bin, Hu Wei-lie

Abstract

BACKGROUND: The shortage of donors has severely limited the development of renal transplantation. However, brain-death donors can alleviate the problem of renal transplantation donor shortage to some extent.

OBJECTIVE: To compare the short-term outcomes of renal transplantation recipients receiving kidney grafts from brain-death and cadaveric brainstem dead donors and evaluate the safety of kidney grafts from brain-death donors.

METHODS: A total of 90 patients receiving renal transplantation were retrospectively analyzed, including 10 patients receiving kidney graft from brain-death donors and 80 with grafts from cadaveric brainstem dead donors. The operative time, bleeding volume, postoperative complications and short-term survival were compared between the two groups.

RESULTS AND CONCLUSION: The operative time, bleeding volume, postoperative complications and short-term survival showed no significant differences between the two groups. The short-term outcome of recipients receiving kidney grafts from brain-death donors is similar to that of recipients receiving grafts from cadaveric brainstem dead donors, indicating the safety of clinical use of the kidney grafts from brain-death donors.

Wang BQ, Zhu YS, Nie HB, Zhao YB, Hu WL. Short-term outcomes of renal transplant recipients receiving kidney grafts from brain-death donors. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(53): 9917-9920.

[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 供者短缺严重限制了肾移植的发展, 脑死亡供肾在一定程度上缓解了供肾短缺的问题。

目的: 比较脑死亡供肾与尸体供肾移植患者移植后短期预后情况, 初步探讨脑死亡供者在肾移植临床应用中的安全性。

方法: 回顾性分析肾移植 90 例患者移植过程中和移植后情况, 其中 80 例供者为尸体供肾, 10 例为脑死亡供肾, 比较两组受者移植中出血量、手术时间、移植后移植肾功能恢复情况、各种并发症的发生率及移植后近期生存情况(围手术期、移植后 6 个月)的差异。

结果与结论: 两组间移植时间、移植过程中出血量比较差异无显著性意义, 移植后 1, 6 个月生存率及移植后并发症的发生率比较, 差异亦无显著性意义。说明脑死亡供肾与尸体供肾移植患者移植后早期预后无明显差异, 安全可靠。

关键词: 肾移植; 供者; 脑死亡供肾; 尸体供肾; 预后

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.53.010

汪帮琦, 朱云松, 聂海波, 赵永斌, 胡卫列. 脑死亡供肾移植受者的近期状况分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(53): 9917-9920. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

终末期肾脏病作为各种原因所致慢性肾功能衰竭的最严重阶段, 构成了对人类健康的严重威胁。截止2008年底中国终末期肾病患者数增至102 863例, 发病率每百万人口36.1, 并且每年患病率以52.9%的速度增长, 而能满足移植的比例仅仅不足总数的10%^[1-2], 供肾来源的匮乏严重限制了中国肾移植事业的发展, 很多终末期肾病患者在等待肾移植的漫长过程中死去。

肾脏移植是治疗终末期肾病的金标准^[3], 但是供者的短缺严重限制了肾移植的应用。脑死亡供肾的应用在一定程度上缓解了供肾短缺的问题。脑死亡供肾在中国刚刚起步, 由于对

潜在脑死亡供者的维护不够完善, 脑死亡供肾的安全性还有待进一步研究。2009/2010-12本院实施脑死亡供肾移植10例, 现回顾性分析其临床资料及近期预后并与尸体供肾进行比较。

1 对象和方法

设计: 病例回顾分析, 对照观察。

时间及地点: 于2009/2010-12在解放军广州军区广州总医院泌尿外科完成。

对象: 纳入实施肾脏移植患者90例, 其中80例接受尸体供肾, 男64例, 女16例, 中位年龄 39 岁(17~61岁); 10例接受脑死亡供肾, 男7例, 女3例。

7例脑死亡供者全部为男性, 3例为双侧供

PLA Center of Diagnosis and Treatment of Lower Urinary Tract Disease, Organ Transplantation Center of Guangzhou Military Region, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China

Wang Bang-qi☆, Studying for doctorate, Physician, PLA Center of Diagnosis and Treatment of Lower Urinary Tract Disease, Organ Transplantation Center of Guangzhou Military Region, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China bangqi916@163.com

Correspondence to: Hu Wei-lie, Doctor, Chief physician, PLA Center of Diagnosis and Treatment of Lower Urinary Tract Disease, Organ Transplantation Center of Guangzhou Military Region, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China huwl-mr@vip.sina.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30872577*; the Science and Technology Development Program of Guangdong Province, No. 2011B031800199*

Received:2011-06-15
Accepted:2011-09-18

解放军下尿路疾病
病诊治中心, 解放军
军广州军区器官
移植中心, 广东省
广州市 510010

汪帮琦☆, 男,
1983 年生, 安徽
省六安市人, 汉
族, 南方医科大学
在读博士, 医师,
主要从事微创在
泌尿外科肿瘤中
应用的研究。
bangqi916@
163.com

通讯作者: 胡卫
列, 博士, 主任医
师, 解放军广州军
区广州总医院泌
尿外科, 广东省广
州市 510010
huwl-mr@vip.
sina.com.

中图分类号: R617
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)53-09917-04

收稿日期: 2011-06-15
修回日期: 2011-09-18
(20110515002/D · S)

肾, 4 例为单侧供肾, 中位年龄 32 岁(16~43 岁)。7 例供者均因颅脑损伤致脑死亡。供者器官获取由供者本人生前或家属签订器官捐献同意书并经广东省红十字会和供者所在医院的伦理委员会审核。

脑死亡诊断标准: 患者深昏迷, 双侧瞳孔散大到边, 各种反射消失, 依据“脑死亡判定标准(成人)”和“脑死亡判定技术规范”确诊为脑死亡^[4-5]。

纳入和排除标准:

供者入选标准: ①年龄 18~60 岁。②符合脑死亡诊断标准。③所有家属均签署了器官捐献意愿书及知情同意书。④器官热缺血时间小于 20 min。⑤器官冷缺血时间小于 12 min。

供者排除标准: ①循环不稳定, 平均动脉血压(MAP) < 50 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 需要大量应用血管活性药物。②1 h 尿量少于 60 mL。③明显肾功能不全(血清肌酐/血尿素氮超过正常上限 2 倍以上)。④存在全身感染的证据。

受者入选标准: ①首次接受肾移植。②愿意接受脑死亡供者肾脏并签署知情同意书。

受者排除标准: ①多器官移植患者。②供受者 ABO 血型不相容。③术前群体反应性抗体(PRA) > 30%。④肝功能异常、慢性肠炎、慢性腹泻患者。⑤处于妊娠期或计划在 1 年内怀孕。⑥有严重的心肺功能不全、肝硬化或恶性肿瘤病史。⑦血糖控制不良的糖尿病患者。

方法:

免疫抑制诱导用药为抗 CD25 单抗(巴利昔单抗): 20 mg 静滴/移植前 2 h、移植后第 4 天。以上患者肾移植后基本抑制方案三联方案: 激素+他克莫司+吗替麦考酚酯或激素(安斯泰来)+环孢素(德国山地明和中华美德)+吗替麦考酚酯, 移植后监测肾功能相关指标和免疫抑制药物浓度, 其中移植后早期他克莫司血药浓度控制在 8~10 μg/L, 环孢素血药浓度 C0 维持在 200 μg/L 以上, 动态监测药物浓度, 并根据浓度水平及时调整药物用量。

主要观察指标: 比较以上两组患者移植中情况: 包括移植时间、移植过程中出血量; 移植后恢复情况: 包括急性排斥反应、移植肾功能延迟恢复等并发症; 移植后近期内生存情况: 包括围手术期生存率、移植后 6 个月及生存率的差异。

统计学分析: 数据处理采用 SPSS13.0 软件, 正态分布结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 χ^2 检验和 t 检验比较两组间差异, 生存分析采用 Kaplan-

Meier 法, 生存期比较采用 Long-rank 法, $P < 0.05$ 表示有差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入实施肾移植患者 90 例, 其中 80 例接受尸体供肾, 10 例接受脑死亡供肾。所有患者均每个月定期随访, 无脱落及失访, 死亡患者随访至死亡终止。截至 2011-05, 所有患者随访 6~18 个月, 收集所有患者随访资料, 进行结果分析。

2.2 移植情况及移植后恢复情况比较 两组患者移植过程中情况及移植后恢复情况比较, 差异无显著性意义, 见表 1。

表 1 脑死亡供肾组与尸体供肾组患者移植过程中、移植后并发症情况
Table 1 Comparison of complications during and after transplantation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Cadaveric brainstem dead donors	Brain-death donors	P
Time for cooling kidney blood (h)	6.82±0.91	6.61±0.81	0.47
Operative time (min)	166.75±27.68	167.00±20.43	0.97
Bleeding volume (mL)	72.43±19.56	72.00±11.35	0.91
Renal function recovery time (d)	8.4.2±3.13	8.50±2.63	0.94
Acute rejection (n)	2	0	1.00
Delayed recovery of graft renal function (n)	7	1	1.00

2.4 患者生存情况比较 见图 1。

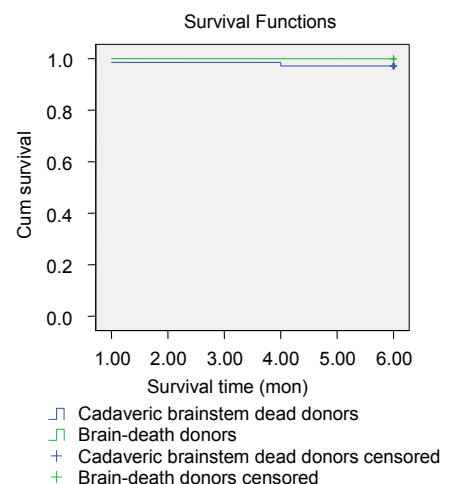


Figure 1 Comparison of patient survival rate between two groups at 6 mon after operation (Kaplan-Meier method, $\chi^2=0.288$, Long-rank, $P=0.592$)

图 1 脑死亡供肾组与尸体供肾组移植后 6 个月生存比较(Kaplan-Meier 比较, $\chi^2=0.288$, $P=0.592$, Long-rank 法)

脑死亡供肾组无患者死亡,尸体供肾组共有2例死亡,1例为手术后因移植肾破裂大出血,1例为移植后3个月巨细胞病毒肺炎死亡。

脑死亡供肾组围手术期生存率为100%(10/10),移植后6个月生存率为100%(10/10);尸体供肾组围手术期生存率为98.6%(1/80),移植后6个月生存率为97.1%(78/80)。

移植后两组患者相比较:围手术期生存率($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)、移植后6个月($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)比较,差异无显著性意义。根据Kaplan-Meier法作出两组患者移植后1年生存曲线,见图1,Long-rank法显示组间比较差异无显著性意义($\chi^2=0.288$, $P=0.592$)。

3 讨论

脑死亡供肾的应用可以在一定程度上缓解供肾短缺的问题。脑死亡是指包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆转的状态^[6]。脑死亡的器官是理想的器官移植供者^[7],因为需移植的器官可以在有血供的情况下从供者上直接取得,明显缩短了移植器官的热缺血时间,有助于移植后移植物功能的早期恢复。近年来,脑死亡供者在西方发达国家已经应用成熟,并成功地在肾脏、肝脏、心脏、肺脏等器官移植领域全面展开^[8-10],国内在华中科技大学同济医院陈忠华教授的主持下,脑死亡无偿器官捐献工作刚刚起步,已开展脑死亡供者肾脏、心脏、肝脏、肺脏等移植60余例^[11-13],脑死亡供者的应用,为中国器官移植事业的发展提供更广阔的空间。

然而目前中国脑死亡仍未立法,普通大众接受的死亡观念仍为心脏死亡。因此,国内脑死亡供者器官仍是在心脏停跳后获取,从脑死亡至心脏停跳期间机体发生了广泛的病理生理学改变:低血压、尿崩症、相对低体温、电解质紊乱等^[14-17]。对潜在供者维护不完善造成其安全性存在争议:国外研究发现脑死亡供肾移植后早期移植物无功能、功能延迟恢复及急性排斥发生率明显高于活体和尸体供肾、短期人/肾存活率显著降低^[18]。因此,对潜在供者的合理维护至关重要:通过补充容量和血管活性药物维持平稳血压、保持适当的循环血容量、心输出量和组织灌注压、确保组织理想的氧输送,使脑死亡潜在供者最终成为合适供者、提高移植物安全性及长期存活率^[19-20]。作者单位选择的7例脑死亡供者,遵循以上原则,围手术期冷缺血时间、手术中出血量与尸体供肾移植组患者相比均无明显差异,移植后近期移植肾和患者存活良好,与同期的接受尸体供肾移植组患者相比,患者肾移植术后短期预后无显著性差异。

脑死亡供肾移植近期预后良好,近期安全可靠,

值得进一步推广。尽管脑死亡供肾及患者长期预后仍需进一步观察,作者认为通过合理选择脑死亡供肾、加强对潜在供者及器官的维护、建立健全脑死亡潜在供者维护相关制度,提高脑死亡潜在供者转化为最终合适供者的比率、提高移植物和患者长期存活率,造福更多终末期肾病患者。

4 参考文献

- [1] Pine JK, Goldsmith PJ, Ridgway DM, et al. Comparable outcomes in donation after cardiac death and donation after brainstem death: a matched analysis of renal transplants. *Transplant Proc.* 2010;42(10):3947-3948.
- [2] 中国医院协会血液净化中心管理分会血液透析登记组.我国面临快速增长的终末期肾病治疗负担[J].中国血液净化杂志,2010,9(10):47-49.
- [3] Shi BY. Zhonghua Miniao Waikie Zazhi. 2006;27(10):653-655. 石炳毅.应重视亲属活体供肾移植的医疗安全性[J].中华泌尿外科杂志,2006,27(10):653-655.
- [4] Weishengbu Naosiwang Panding Biaozhun Qicao Xiaozu. Zhonghua Yixue Zazhi. 2003,83(3): 262-264. 卫生部脑死亡判定标准起草小组.脑死亡判定标准(成人)、脑死亡判定技术规范(成人)(征求意见稿)[J].中华医学杂志,2003,83(3):262-264.
- [5] Weishengbu Naosiwang Panding Biaozhun Qicao Xiaozu. Zhongguo Naoxueguanbing Zazhi. 2009,6(4): 220-224. 卫生部脑死亡判定标准起草小组.脑死亡判定标准(成人)、脑死亡判定技术规范(成人)(修订稿)[J].中国脑血管病杂志,2009,6(4):220-224.
- [6] Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1584-1593.
- [7] Bugge JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(10):1239-1250.
- [8] Salim A, Martin M, Brown C, et al. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. *Am Surg.* 2006;72(5):377-381.
- [9] Santos Arrontes D, Martín Muñoz MP, García González JI. Analysis of effective renal donation from brain-dead donors in a level II hospital over 10 years. *Arch Esp Urol.* 2007;60(10):1175-1178.
- [10] Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 21st Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2009). *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(11):1317-1328.
- [11] Wu LW, He XS. Zhonghua Yizhi Zazhi(Dianziban). 2009;3(3):179-183. 巫林伟,何晓顺.供肝短缺形势下的我国肝移植策略[J].中华移植杂志(电子版),2009,3(3):179-183.
- [12] Xu L, Cai M, Shi BY, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Lingchuang Kangfu Zazhi. 2010;14(5):899-902. 许亮,蔡明,石炳毅,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杂志,2010,14(5):899-902.
- [13] Chen LW, Chen DZ, Dai BG, et al. Zhongguo Xinxueguanbing Yanjiu Zazhi. 2008;6(2):90-92. 陈良万,陈道中,戴炳光,等.脑死亡无偿器官捐献心脏移植二例[J].中国心血管病研究杂志,2008,6(2):90-92.
- [14] Kazemeyni SM, Esfahani F. Influence of hypernatremia and polyuria of brain-dead donors before organ procurement on kidney allograft function. *Urol J.* 2008;5(3):173-177.
- [15] de Groot YJ, Jansen NE, Bakker J, et al. Imminent brain death: point of departure for potential heart-beating organ donor recognition. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1488-1494.
- [16] Nijboer WN, Schuur TA, Damman J, et al. Kidney injury molecule-1 is an early noninvasive indicator for donor brain death-induced injury prior to kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1752-1759.
- [17] Westendorp WH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Brain death induced renal injury. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(2):151-156.
- [18] Rosendale JD, Chabalewski FL, McBride MA, et al. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am J Transplant.* 2002;2(8):761-768.
- [19] Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, et al. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(3):125-133.
- [20] Martin-Lefevre L, Jacob JP, Pessionne F. Management of organ donation for patients with severe coma due to cerebrovascular stroke. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167(6-7):463-467.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 国家自然科学基金项目(30872577); 广东省科技计划项目(2011B031800199)。

作者贡献: 第一作者进行实验设计, 第二、三、四、五作者进行实施, 第一作者进行实验评估, 资料收集为第一、二、五作者, 第一作者成文, 第二作者审校, 第一、二作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 为回顾性临床资料分析研究, 不涉及患者伦理问题。

本文创新性: 在国内, 由于脑死亡尚未立法、脑死亡诊

断标准确立及大众对死亡观念的认同问题, 中国脑死亡供者器官移植起步较晚。近年来在华中科技大学同济医院陈忠华教授的主持下, 脑死亡无偿器官捐献工作已在脑死亡供者肾脏、心脏、肝脏、肺脏等移植中开展, 脑死亡供者的应用, 为中国器官移植事业的发展提供更广阔的空间。但是关于脑死亡供肾移植后患者的预后评估目前国内尚未开展, 本文作者通过对该中心一年来接受尸体供肾和脑死亡供肾移植患者移植过程中出血量、手术时间、移植后移植肾功能恢复情况、各种并发症的发生率及移植后近期生存情况等资料进行回顾性分析, 初步评估两组供肾患者肾移植后近期预后状况, 发现两组近期预后差异无显著性意义, 说明脑死亡供肾移植是安全可靠。同时为进一步评估脑死亡供者器官移植的安全性提供依据。

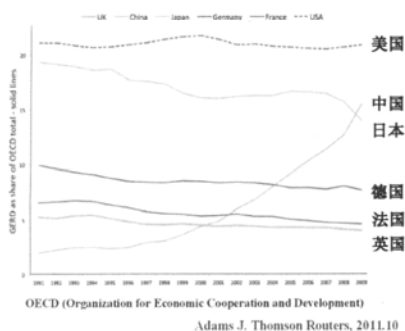


ISSN 1673-8225 CN 21-1539/R 2011 年版版权归《中国组织工程研究与临床康复》杂志社所有

如何向 SCI 收录的优秀期刊投稿: 国际主要国家和地区的科研经费投入和科研人力比较(本刊发展部)

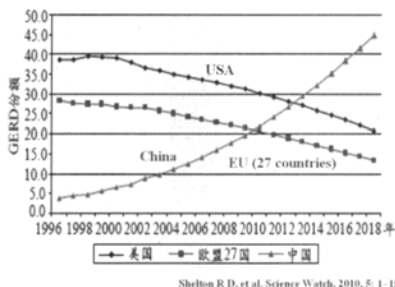
世界主要国家研发总支出的份额比较

某国研发总支出(GERD)份额的计算方式为该国的GERD除以所有经济合作国家(OECD)的GERD总量。为消除货币购买力不同所带来的差异, 各国科研投入经费按购买力平价(purchasing power parity, PPP)换算。见图1。



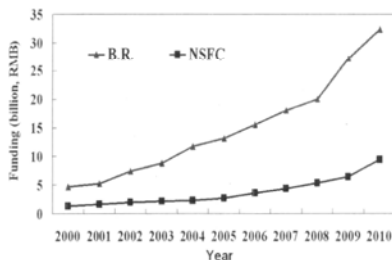
美国、中国、欧盟的研发总支出演化

美国、欧盟27国、中国近10年来GERD的平均增长率分别为3.7%、2.9%、19.1%。根据GERD的走势可预测中国将会在2013年超过美国, 成为世界研究与开发R&D投资领域里新的领头羊。见图2。



中国基础研究投入大幅增长

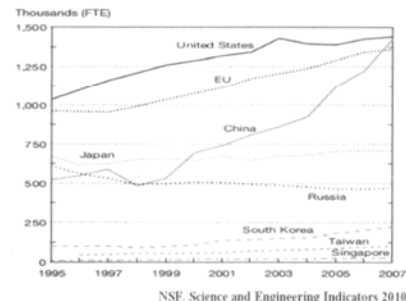
2000-2010年, 我国基础研究的经费投入由46.7亿元增长至324.0亿元, 增幅为594%, 其中国家自然科学基金的经费由13.5亿元增长为95亿元, 增幅为604%。见图3。



美国、中国、欧盟的科研人员数量演化

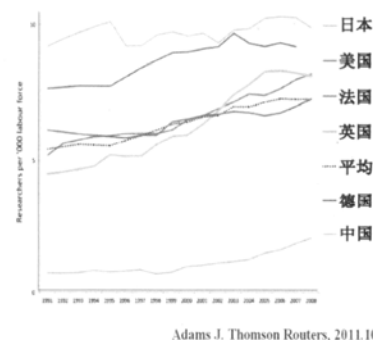
1995-2007年间, 美国、欧盟27国、中国

的科研人员数量的平均增长分别为3%、3%和9%, 2007年同为140万人。见图4。



世界主要国家每千位劳动力人员中科研人员的数量

目前中国每1000位劳动力人员中科研人员的数量约为2, 其他科研大国则约为8。见图5。



资料来源:

<http://blog.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=38899&do=blog&id=509806>