

心脏死亡器官捐献供肾质量评估和改善方法的新进展

冼颖欣 综述 陈国栋 审校

【关键词】 移植肾; 器官获得; 原发性移植物功能障碍

【中图分类号】 R617 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-7445 (2013) 02-0011-04

肾移植是目前治疗各种终末期肾病的最佳方法^[1]。由于等待肾移植的透析患者不断增多, 但肾源逐渐减少, 近年来国外采用心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 来解决肾源供不应求的问题。研究表明, 与脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 相比, DCD 肾移植患者术后长期人、肾存活率无明显差别, 且接受 DCD 肾移植术的透析患者比等待 DBD 的透析患者术后疗效好, 但是 DCD 移植肾术后原发性无功能 (primary non-function, PNF) 和移植物功能延迟恢复 (DGF) 的发生率较高^[2-4]。因此, 如何提高术前评估水平、改善 DCD 供肾质量及降低术后早期并发症的发生率是目前肾移植领域急需解决的关键问题。本文拟对近年来 DCD 供肾质量评估和改善方法的新进展进行综述, 为改善 DCD 术后短期疗效提供更多有价值的临床依据。

1 心脏死亡器官捐献供肾质量评估方法

1.1 术前供肾病理活组织检查

Snoeijs 等^[5]认为术前病理活组织检查 (活检) 可直观地了解肾小球硬化、肾血管狭窄、肾小管萎缩和间质性纤维化等形态学改变, 从而预测术后肾功能和存活率。然而, 活检属于有创检查, 组织切片方法不一致可导致误差, 如浅表的楔形切法会高估硬化肾小球百分率, 冰冻切片难以评估肾间质、肾小管和动脉病变, 甲醛固定组织活检所需要的时间较长, 组织取样面积过小容易错误估计肾小球硬化程度, 研究样本量过少会降低研究的统计学意义

及不能检测变量之间的细微关系等^[6]。

目前临床病理检查主要采用 Banff 分类法。同种异体移植物病理学第九次 Banff 会议公布的分类标准包括: 正常的形态学表现, 抗体介导的排斥反应, T 淋巴细胞介导的排斥反应或疑似病例, 间质纤维化, 肾小管萎缩, 其他急、慢性肾损伤评分指标包括血管炎、间质出血坏死、肾小球肾炎等^[7-8]。根据不同的形态学表现, 对术前供肾慢性肾损伤进行评分和分类可以综合评价供肾质量。

1.2 机器灌注相关指标

目前, 很多移植中心开始采用机器灌注的方法对移植肾进行保存来减少缺血时间, 其灌注参数与术后肾功能和存活率有关。

1.2.1 阻力指数 计算公式为阻力指数 = 平均灌注压 (mmHg) / [血流量 (ml/min) · 肾重量 (100 g)] (10 mmHg = 1.33 kPa), 与 PNF 和 DGF 的发生率呈正相关, 且灌注开始时影响最大, 但预测强度很低, 与术后长期肾功能和存活率无关^[1]。由于灌注时血管漏等因素可使参数的记录出现误差, 故不能作为独立指标^[9]。如果将阻力指数与供者年龄、移植前肾小球滤过率预测值、热缺血时间等结合进行综合评价, 预测价值则更高^[10]。

1.2.2 灌注液流速 灌流液流速与肾移植术后 PNF 的发生率、急性肾小管坏死持续时间呈负相关, 尤其适用于对边缘肾的判断^[11]。Tesi 等^[12]认为流速 > 70 ml/min 或阻力指数 < 0.4 的供肾可以用于移植, Mozes 等^[13]则指出流速 > 70 ml/min 和

阻力指数 <0.6 的供肾都不应该被废弃。

1.2.3 灌注液的生化指标 检测灌注液中的 α -谷胱甘肽转移酶、乳酸脱氢酶水平和氧化还原活性铁浓度均有助于预测术后肾功能。Daemen 等^[9]报道 DCD 灌注液中 α -谷胱甘肽转移酶的水平与热缺血时间、PNF 和近曲小管坏死的发生率呈正相关,可用于判断术后移植肾有否功能;而乳酸脱氢酶因缺乏细胞特异性,不能区分移植肾能否发挥功能,但可从能发挥功能的肾中挑选出术后能快速发挥功能者。另外,有报道指出灌注液中的氧化还原活性铁浓度在灌注 1 h 后明显增加,且随着热缺血时间的延长而增多。有研究还发现,在上述 3 种物质中只有氧化还原活性铁浓度在 PNF 和 DGF 有明显差别。氧化还原活性铁浓度结合其他供者、肾相关参数对术后 PNF 的预测具有较高的敏感度和特异度^[14]。

2 心脏死亡器官捐献供肾质量改善方法

2.1 供肾快速获取法

快速获取法是传统的肾获取方法,步骤是停止生命维持治疗,将供者送入手术室,进行低位中线剖腹术和主动脉插管灌注,通过腔静脉血进行排泄,最后进行肾移除术,此方法多用于可控 DCD^[15]。Snoeijs 等^[16]的研究发现,与原位保存法相比,供肾快速获取法的热缺血时间较短,PNF 发生率及肾废弃率更低,1 年肾存活率更高,且接受该方法的 DCD 与 DBD 供肾衰竭率相近。然而,供肾快速获取法要求重症监护室(ICU)与手术室的距离必须很近,热缺血时间要控制在 20 min 内,有人提出停止生命维持治疗应在手术室进行,若患者在停止生命维持治疗后心跳并没有在规定时间内停跳,他必须要重新回到病房,这样会加重家属和医护人员的消极感受^[4]。

2.2 供肾原位保存法

原位保存法的步骤是通过腹股沟、股动脉将三腔二囊管插入主动脉,当腹部球囊部分膨胀之后,回抽导管直到球囊卡在主动脉分叉之上,位于肾动脉之上的胸部球囊膨胀从而阻塞肾动脉近端的主动脉,第三个内腔用于原位灌注低温液体,将 Foley 导管插入股静脉作为排泄管,心脏停跳后进行原位灌注冷却,进入手术室进行胸骨中部切开术并取出供肾^[2,15]。

原位保存法是一种微创手术,多用于非可控

DCD。与供肾快速获取法相比,原位保存法可在未获得肾捐赠同意之前,在急诊室内及时灌注供肾,减少热缺血时间。原位保存法也有其局限:(1) 手术复杂 股动脉介入、三腔二囊管的导管定位等会延长插管时间,增加热缺血时间;(2) 常发生球囊破裂、插管错位、灌注液排泄障碍等并发症,这与年龄、DCD 类型和插管时间有关,研究表明非可控 DCD 进行原位保存法的失败率比可控者高 5.4 倍;(3) 医师要权衡原位保存法和家属对结束供者生命方式的选择;(4) 需在灌注期间不断补充冷冻液,静脉排泄液收集难度大^[16-17]。

2.3 体外膜肺氧合法

1970 年,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 开始应用于可逆的心脏或呼吸衰竭患者,能为传统机械通气失效的患者提供暂时循环支持和氧供应^[4]。Magliocca 等^[18]的研究表明 ECMO 可用于维持供肾血氧供应,其步骤是经股动、静脉插管,导管和血氧合器、热量转换器和无搏动滚轮泵连接;将球囊导管插入胸主动脉降支以避免心脏复苏,使血液流向腹部器官;停止生命维持治疗后,球囊膨胀并开始常温 ECMO 灌注。灌注液在体外进行氧合,根据动脉血气分析和血清离子浓度,调整灌注参数。患者进入手术室进行胸骨中部切开,球囊放气取出,停止 ECMO,经动脉导管进行移植肾的原位低温灌注,进行肾移除术。

ECMO 主要用于非可控 DCD,其优点有:(1) 灌注参数易于调控,取肾前可对肾功能进行评估,降低 DGF 的发生率,缩短住院时间,减轻患者经济负担^[18];(2) 允许家属参与生命结束护理,减少因心脏死亡延迟导致情绪伤害^[19];(3) 允许再循环血流进行气体交换,为移植肾提供暂时的常温血液和氧供应,缩短了热缺血时间,提高肾功能和存活率^[20],有研究发现经 ECMO 处理后可控 DCD 肾存活率与传统 DBD 相近甚至更高^[21];(3) 方法简单,可行省力,所需冷却液少,温度控制仪可以冷却重复循环的 ECMO 血流,因此 DCD 腹部器官处于稳定的低温状态^[17]。

然而,推广 ECMO 需要解决一系列问题:费用高;对潜在的 DCD 供者的认定标准存在差异;医护人员的技术不熟练;仍需要大量研究证明 ECMO 疗效^[22];ECMO 的持续时间过长可增加 DGF 的发生率^[23]。未来的体外生命支持系统将会包括

生物人工膜, 纳米技术, 装置的微型化, 清除有害介质的强化^[22]。

2.4 自动胸外按压法

自动胸外按压最早用于心脏停跳者的心肺复苏治疗^[24]。Morozumi 等^[25]指出自动胸外按压器 AutoPulse®(ZOLL Circulation, Sunnyvale, California)可应用于供肾原位冷却前的肾保存治疗, 是一款负荷分配板状胸部按压器, 患者在脊柱固定板上, 自动胸外按压器将会有节律地按压胸部。此法适用于非可控 DCD^[4], 传统的人工心肺复苏虽然增加了心脏和脑血流量, 但内脏血流将相应减少, 延长了缺血时间, 而且频率和深度不一致。自动胸外按压则可解决这些问题, 增加主动脉压的峰值、右心房压和冠脉灌注压, 改善血流动力, 维持血流量, 而且这种方法是无创的^[7]。然而仪器的错误定位可引起内脏损伤, 曾经有报道指出经活检发现 1 例 49 岁供者双侧肋骨骨折、胸骨柄断裂、对侧皮肤损伤、脾和肝破裂, 这可能与院外进行自动胸外按压有关, 因此使用之前必须做常规检查^[26]。

2.5 机器灌注法

机器灌注逐渐被许多移植中心用于保存肾, 与传统的冷藏法相比, 它不仅减少肾间质水肿和氧化损伤, 增加三磷酸苷(ATP)的供应, 清除血栓和有害代谢产物, 还能利用机器灌注相关指标评估供肾质量^[1], Evenson 等^[27]进行的动物实验也证明了机器灌注可以降低近曲小管坏死的发生率。

目前有两个关于机器灌注疗效的随机对照试验得到了相反的结果。Jochmans 等^[28]比较机器灌注法和冷藏法的术后 PNF 发生率及人、肾存活率, 差异无统计学意义, 但是前者可降低 DGF 的发生率和持续时间, 且术后 1 个月的血清肌酐清除率较高, 术后 3 个月的血清肌酐水平较低。与此观点相反, Watson 等^[29]亦比较上述两种方法的术后 PNF 和 DGF 发生率、术后 12 个月肾小球滤过率预测值及术后 1 年人、肾存活率, 结果却显示差异无统计学意义。产生这些相反结果的可能原因是: (1) Waston 等的研究在肾获取之后没有马上进行机器灌注, 削弱了机器灌注法本身的益处; (2) 虽然两项研究的供者年龄、热缺血时间相近, 但 Jochmans 等的研究中冷藏组的 DGF 发生率远远高于 Waston 等的研究, 前者机器灌注组的 DGF 发生率低于后者, 且平均冷缺血时间远远高于后者, 因为 DGF 的发生与冷缺血时间过长有关, 故可以推

断冷缺血时间越长, 机器灌注降低供肾 DGF 发生率的作用越明显。目前机器灌注的费用高、难度大, 且人、肾长期存活率与冷藏法相近, 机器灌注在改善 DCD 供肾质量的优势有待进一步研究。

3 小结

近年来国外采用 DCD 供肾来解决肾源供不应求的问题, 大量研究表明 DCD 供肾肾移植术后存活率与 DBD 相当, 但是术后 PNF 和 DGF 发生率较高。如何在术前评估和改善 DCD 供肾质量, 降低术后早期并发症的发生率是目前肾移植领域急需解决的关键问题。本文对术前供肾病理活检、机器灌注相关指标、供肾快速获取法、ECMO 法、自动胸外按压法、机器灌注保存法进行了综述, 这些方法应用于不同类型的 DCD, 为综合评价供肾质量, 减少术后并发症, 促进供肾功能的发挥, 提高人、肾存活率提供了更多临床依据。

参考文献:

- [1] de Vries EE, Hoogland ER, Winkens B, et al. Renovascular resistance of machine-perfused DCD kidneys is associated with primary nonfunction[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (12): 2685-2691.
- [2] Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, et al. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants[J]. *Br J Surg*, 2009, 96 (6): 685-691.
- [3] Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N, et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience[J]. *Surgery*, 2011, 150 (4): 692-702.
- [4] Hoogland ER, Snoeijs MG, van Heurn LW. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15 (2): 177-182.
- [5] Snoeijs MG, Boonstra LA, Buurman WA, et al. Histological assessment of pre-transplant kidney biopsies is reproducible and representative[J]. *Histopathology*, 2010, 56 (2): 198-202.
- [6] Snoeijs MG, Buurman WA, Christiaans MH, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8 (9): 1844-1851.
- [7] Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8 (4):

- 753-760.
- [8] Racusen LC , Solez K , Colvin RB , et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology [J]. *Kidney Int* , 1999 , 55 (2) : 713-723.
- [9] Daemen JW , Oomen AP , Janssen MA , et al. Glutathione S-transferase as predictor of functional outcome in transplantation of machine-preserved non-heart-beating donor kidneys [J]. *Transplantation* , 1997 , 63 (1) : 89-93.
- [10] Sonnenday CJ , Cooper M , Kraus E , et al. The hazards of basing acceptance of cadaveric renal allografts on pulsatile perfusion parameters alone [J]. *Transplantation* , 2003 , 75 (12) : 2029-2033.
- [11] Matsuno N , Konno O , Mejit A , et al. Application of machine perfusion preservation as a viability test for marginal kidney graft [J]. *Transplantation* , 2006 , 82 (11) : 1425-1428.
- [12] Tesi RJ , Elkhmmas EA , Davies EA , et al. Pulsatile kidney perfusion for evaluation of high-risk kidney donors safely expands the donor pool [J]. *Clin Transplant* , 1994 , 8 (2 Pt 1) : 134-138.
- [13] Mozes MF , Skolek RB , Korf BC. Use of perfusion parameters in predicting outcomes of machine-preserved kidneys [J]. *Transplant Proc* , 2005 , 37 (1) : 350-351.
- [14] de Vries B , Snoeijs MG , von Bonsdorff L , et al. Redox-active iron released during machine perfusion predicts viability of ischemically injured deceased donor kidneys [J]. *Am J Transplant* , 2006 , 6 (11) : 2686-2693.
- [15] Reich DJ , Mulligan DC , Abt PL , et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation [J]. *Am J Transplant* , 2009 , 9 (9) : 2004-2011.
- [16] Snoeijs MG , Dekkers AJ , Buurman WA , et al. In situ preservation of kidneys from donors after cardiac death: results and complications [J]. *Ann Surg* , 2007 , 246 (5) : 844-852.
- [17] Ko WJ , Chen YS , Chen RJ , et al. Non-heart-beating donors under extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Transplant Proc* , 2002 , 34 (7) : 2600-2601.
- [18] Magliocca JF , Magee JC , Rowe SA , et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool [J]. *J Trauma* , 2005 , 58 (6) : 1095-1102.
- [19] Gravel MT , Arenas JD , Chenault R 2nd , et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Ann Transplant* , 2004 , 9 (1) : 57-58.
- [20] Rudich SM , Arenas JD , Magee JC , et al. Extracorporeal support of the non-heart-beating organ donor [J]. *Transplantation* , 2002 , 73 (1) : 158-159.
- [21] Nuñez JR , Del Rio F , Lopez E , et al. Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool [J]. *Transplant Proc* , 2005 , 37 (9) : 3651-3654.
- [22] McCunn M , Reed AJ. Critical care organ support: a focus on extracorporeal systems [J]. *Curr Opin Crit Care* , 2009 , 15 (6) : 554-559.
- [23] Lee CY , Tsai MK , Ko WJ , et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Clin Transplant* , 2005 , 19 (3) : 383-390.
- [24] Timerman S , Cardoso LF , Ramires JA , et al. Improved hemodynamic performance with a novel chest compression device during treatment of in-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation* , 2004 , 61 (3) : 273-280.
- [25] Morozumi J , Sakurai E , Matsuno N , et al. Successful kidney transplantation from donation after cardiac death using a load-distributing-band chest compression device during long warm ischemic time [J]. *Resuscitation* , 2009 , 80 (2) : 278-280.
- [26] Wind J , Bekkers SC , van Hooren LJ , et al. Extensive injury after use of a mechanical cardiopulmonary resuscitation device [J]. *Am J Emerg Med* , 2009 , 27 (8) : 1017. e1-1017. e2.
- [27] Evenson AR. Utilization of kidneys from donation after circulatory determination of death [J]. *Curr Opin Organ Transplant* , 2011 , 16 (4) : 385-389.
- [28] Jochmans I , Moers C , Smits JM , et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter , randomized , controlled trial [J]. *Ann Surg* , 2010 , 252 (5) : 756-764.
- [29] Watson CJ , Wells AC , Roberts RJ , et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial [J]. *Am J Transplant* , 2010 , 10 (9) : 1991-1999.

(收稿日期: 2012 - 12 - 20)

(本文编辑: 邬加佳)