

LifePort 保存心脏死亡器官捐献供肾的临床研究*

董建辉¹ 廖吉祥² 孙煦勇¹ 秦科¹ 蓝柳根¹ 曹嵩¹ 黄莹¹
李美思¹ 高照² 李海滨¹ 李壮江¹

[摘要] 目的:探讨采用 LifePort 保存心脏死亡器官捐献(DCD)供肾对移植肾功能恢复的影响。方法:分析解放军三〇三医院 2012 年 8 月~2013 年 10 月期间 30 个 DCD 案例肾移植后受者的临床资料。根据同一供体两只供肾采用不同的保存方式,随机分入 LifePort 组($n=30$)和普通冷藏组($n=30$ 例),比较两组受者肾功能恢复延迟(DGF)、急性排斥反应(AR)等并发症的发生率及移植肾功能恢复等情况。结果:LifePort 组受者的 DGF 发生率为 20%(6/30),而普通冷藏组的 DGF 发生率为 46.7%(14/30),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间 AR 发生率、围手术期移植肾存活率及受者存活率的差异无统计学意义($P>0.05$)。LifePort 组受者术后出院时血清肌酐恢复优于普通冷藏组,且平均住院时间较短,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:LifePort 能有效改善离体 DCD 供肾的保存质量,降低受者 DGF 发生率,有利于移植肾功能恢复。

[关键词] 肾移植;心脏死亡器官捐献;机械灌注;移植肾功能延迟恢复

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.08.012

[中图分类号] R617 **[文献标识码]** A

Clinical research of transporting kidney from donation after cardiac death by LifePort

DONG Jianhui¹ LIAO Jixiang² SUN Xuyong¹ QIN Ke¹ LAN Liugen¹ CAO Song¹
HUANG Ying¹ LI Meisi¹ GAO Zhao² LI Haibing¹ LI Zhuangjiang¹

(¹ Institute of Transplantation Medicine, 303rd Hospital of PLA, Guangxi Key Laboratory for Transplantation Medicine, Department of Organ Transplantation in Guangzhou Military Region, Nanning, 530021, China; ² Graduate School of Guilin Medical University)

Corresponding author: SUN Xuyong, E-mail: sxywn@sohu.com

Abstract Objective: To explore the effects of renal function recovery followed by kidney transplantation pumped by LifePort Kidney Transporter from donation after cardiac death (DCD). **Method:** From August 2012 to October 2013, the clinical data of 30 cases of renal transplantation from DCD were retrospectively analyzed in the 303rd Hospital of PLA. Two donated kidneys from one donor were randomly divided into groups given LifePort ($n=30$) and not given LifePort ($n=30$). The incidence of postoperative renal delayed graft function (DGF) and acute rejection (AR) between two groups were compared. **Result:** The incidence of DGF was 20% (6/30) in the recipients given LifePort, and 46.7% (14/30) in those not given LifePort. The statistical difference is significant ($P<0.05$). While there is no statistical difference between two groups in AR and other complications ($P>0.05$). The recovery of serum creatinine in recipients given LifePort was better than those not given LifePort with shorter average hospitalization time, and the statistical difference is significant ($P<0.05$). **Conclusion:** LifePort can effectively improve the preservation of kidney from DCD and can reduce the incidence of DGF in recipients, which will benefit to graft function recovery.

Key words kidney transplantation; donation after cardiac death; machine perfusion; delayed graft function

肾移植被公认为各种原因引起的终末期肾病的有效治疗手段。传统供肾的严重匮乏无法满足尿毒症患者的需求。公民逝世后器官捐献是拓展肾源的主流方向。如果可以广泛使用心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)供肾,

将增加捐献肾脏数量的 2.5~4 倍,可以很大程度减轻肾源不足的压力^[1]。据文献报道,DCD 供肾移植后并发症多,近期及远期效果均较差^[2~4]。诸多报道普通冷藏的 DCD 供肾移植受者肾功能恢复延迟(delayed graft function, DGF)发生率>40%^[5,6],且有较多其他的并发症,如感染、血管破裂等^[3]。供肾保存方式对移植后肾功能恢复有较大的影响^[5]。机器灌注是否能改善受者及移植肾长期生存率国际上尚无定论,但有研究表明^[7,8]:机器灌注相比普通冷灌注保存,不仅可以延长冷缺血

* 基金项目:广西自然科学基金项目(编号 2013GXNSFAA-019253);广西科学研究与技术开发计划项目(主席基金 10169-05)

¹ 解放军第 303 医院移植医学研究院,广西移植医学重点实验室,广州军区肝肾移植中心(南宁,530021)

² 桂林医学院研究生院

通信作者:孙煦勇, E-mail: sxywn@sohu.com

时间,而且能降低移植物原发性无功能(primary non-function, PNF)、DGF 发生率,从而为使用 DCD 供体提供更多的机会。本研究通过随机对照试验,收集供、受者的临床资料,观察 LifePort 对 DCD 供肾的保存效果并总结应用经验,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选用中国人民解放军三〇三医院于 2012 年 8 月~2013 年 10 月完成的 43 例 DCD 案例中符合条件的 30 例。入选标准:①捐献 ICU(DICU)人员在器官获取前对捐献器官进行维护,维护后肌酐值 $>140 \mu\text{mol/L}$,或者肌酐值 $\leq 140 \mu\text{mol/L}$ 但年龄 ≥ 40 岁或既往有高血压等病史;②主动脉切面面积 $\geq 2 \text{ cm}^2$ (一般取年龄 ≥ 12 周岁,年龄小者,其主动脉切面太小,无法封闭密封套管。虽然有直型套管,因其线扎固定时会废除一部分肾主动脉,增加外科手术难度,且术后易造成肾主动脉狭窄,本中心一般不予采用)。所获取的供肾成功用于 60 例肾移植术。所有捐献工作均在广西壮族自治区红十字会和/或各级分会工作人员监督指导下完成,所有移植手术均获得本院伦理委员会批准。收集供者基本信息、死亡原因、是否存在肺部及其他部位感染、升压药物及抗生素等药物使用情况、供肾冷、热缺血时间等资料;收集受者基本信息、血透时间、体重指数(BMI)、术后肾功能恢复情况、供肾穿刺病理等资料。

1.2 分组及离体供肾保存方法

根据供肾保存方式不同,将每例供者的左右 2 只肾脏随机分为 LifePort 组 30 例和普通冷藏组 30 例。LifePort 组供肾保存法:供肾取出并修剪后,采用 LifePort 肾灌注仪(美国 Organ Recovery Systems 公司)进行脉冲式机械灌注。灌注液为 $1 \sim 4^\circ\text{C}$ KPS-1 (kidney preservation solution-1),起初灌注压设置为 30 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。随着灌注进行,一般为 0.5 小时后阻力系数明显下降,流量随之增加,将灌注压力缓慢下调,流量控制在 120 ml/min 左右。机械灌注最终阻力系数在 $0.09 \sim 0.26 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。普通冷藏组供肾保存法:对照供肾取出后使用 $1 \sim 4^\circ\text{C}$ UW 液保存。

1.3 观察指标

观察两组供肾零点穿刺病理结果以及受者术后早期移植肾功能指标(出院时血清肌酐)、术后 DGF 及急性排异反应(acute rejection, AR)发生率、平均住院时间、围手术期移植肾及受者存活率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件对 LifePort 组与普通冷藏组的非连续性变量(年龄、男女比例、移植前

血透时间、配型指数、住院时间、移植肾及受者围手术期生存例数)进行卡方(χ^2)检验;对于连续性变量(受者移植前肌酐均值及出院时肌酐均值)进行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组供者资料比较

30 例供者中,男 22 例,女 8 例,平均年龄(40 ± 11)岁;其中中国二类(C-II)4 例(按 Maastricht 分型为 M-IV),中国三类(C-III)为 26 例。死亡原因为车祸致脑外伤 23 例,高血压脑出血 3 例,脑血管畸形出血 4 例;血清肌酐平均 $178 \mu\text{mol/L}$;入住 ICU 中位时间 $4.5(0 \sim 16) \text{ d}$ 。每例左右肾随机分组,其中 LifePort 组包含 15 只左肾,15 只右肾,冷缺血时间分别为(10 ± 4.4)h。对侧肾脏编入普通冷藏组,冷缺血时间为(9.7 ± 3.8)h。因为是随机对照试验,冷缺血时间差异无统计学意义,初步排除两组供肾质量影响因素。

2.2 两组受者资料比较

LifePort 组 30 例受者中,男 19 例,女 11 例,平均年龄(40.87 ± 9.46)岁;术前透析时间平均(21.77 ± 7.30)个月;平均 BMI(22.04 ± 2.87);HLA 配型指数(3.03 ± 0.96);移植前血清肌酐值水平(915.6 ± 174.8) $\mu\text{mol/L}$ 。普通冷藏组 30 例受者中,男 20 例,女 10 例;平均年龄(41.87 ± 7.83)岁;术前透析时间平均(22.13 ± 6.47)个月,平均 BMI(22.88 ± 2.47);HLA 配型指数(3.27 ± 1.25);移植前血清肌酐值水平($1\,020.5 \pm 190.5$) $\mu\text{mol/L}$ 。60 例受者均顺利接受肾移植术,LifePort 组和普通冷藏组手术时间分别为(3.1 ± 0.5)h 与 (3.2 ± 0.6)h。两组受者术后相关指标比较见表 1。两组受者抗排斥方案相同:术中、术后常规应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)诱导免疫,术后给予他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松三联免疫抑制治疗。

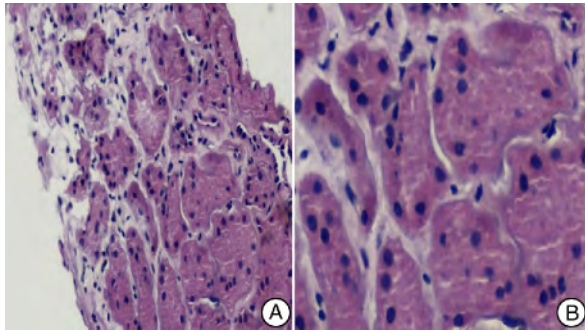
表 1 两组受者术后相关指标比较

相关指标	LifePort 组	普通冷藏组	P 值
DGF 发生率/%	20(6/30)	46.7(14/30)	0.027
AR 发生率/%	26.7(8/30)	30.0(9/30)	0.775
出院时平均血清肌酐值/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	119.4 ± 32.73	146.67 ± 56.79	0.026
平均住院时间/d	14.47 ± 6.5	18.63 ± 9.03	0.045
围手术期受者生存率/%	100	93.3(28/30)	0.246
围手术期移植肾生存率/%	100	90(27/30)	0.119

2.3 两组供肾行零点穿刺活检结果

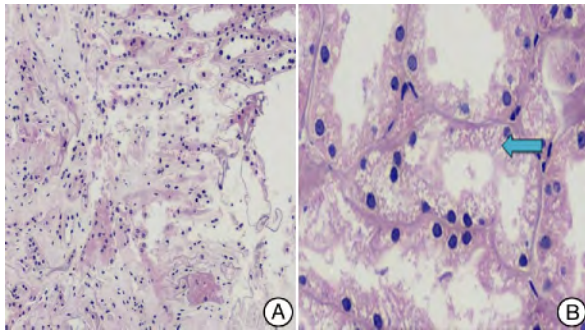
两组供肾行零点穿刺活检提示,两组肾小球形

态等改变无显著差异,但 LifePort 组能明显减轻肾小管的水肿、变性、坏死。(图 1~4 为同一供者的左右肾脏通过不同的保存方式保存后零点穿刺的病理图片)。



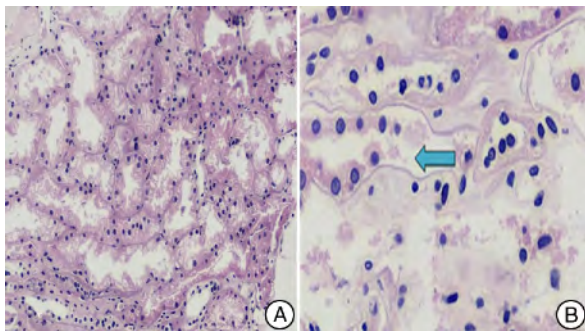
A:肾小管上皮分布正常,无明显水肿变性 & 坏死(150 \times);
B:肾小管上皮无明显水肿变性坏死(400 \times)

图 1 LifePort 组肾小管



A:肾小管急性缺血性坏死区域(40 \times);B:肾小管上皮重度水肿,细胞内有大小不等的空泡改变(400 \times)

图 2 普通冷藏组肾小管 1

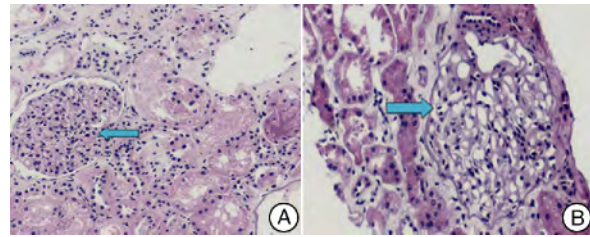


A:肾小管上皮重度水肿,以细胞内空泡改变为主(40 \times);
B:肾小管内细胞数目减少,上皮脱落坏死,无刷状缘结构(400 \times)

图 3 普通冷藏组肾小管 2

3 讨论

我国器官捐献工作起步较晚,但发展迅速。我国 2010 年开始启动 DCD 试点工作,随着捐献工作的推进,传统供体的急剧减少,DCD 供体将占有越来越重要的位置。2013 年 CSRKT 数据库结果提



A:LifePort 组肾小球形态正常,无明显基底膜增厚及系膜细胞增生,无球囊粘连及入球动脉硬化(150 \times);B:普通冷保存组肾小球形态正常,与 LifePort 组对比,差异无统计学意义(400 \times)

图 4 LifePort 组和普通冷藏组肾小球

示:全年 DCD 供肾已占全部供肾的 23.69%,将近是 2012 年的 2 倍。但由于供者生前低血压、大剂量血管活性药物的使用造成肾灌注不足,肾毒性药物及病理状态下炎性递质的大量释放等诸多因素将对供肾产生严重的不良影响,导致其急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)、PNF 和 DGF 发生率较高。尽管通过加强获取前对器官进行维护、改善保存液等措施改善供肾质量,但冷、热缺血期间细胞结构的受损及大量水解酶的释放,必定造成器官功能的损伤,严重影响供肾质量,所以供肾保存过程中及时清除相关代谢产物对供肾有极大的保护作用。

目前国内绝大多数移植中心应用普通冷藏 DCD 供肾,在机器灌注保存供肾中的经验尚不多。虽然国外机器灌注保存供肾应用较多,但在许多方面结论不一,如是否能降低 PNF 发生率,是否能提高移植肾及受者长期生存率等方面仍有争议。再者,我国捐献供肾大部分属于中国三类(C-III, DCBD),机器灌注应用此类供体尚缺乏相关研究数据。本中心通过 30 例随机对照试验对 Lifepot 保存 DCD 供肾的临床效果进行初步研究,结果显示,使用 LifePort 保存 DCD 供肾,不但可以减少术后移植肾 DGF 发生率,明显缩短住院时间,而且能降低受者出院时肌酐值,这与既往研究结果基本一致^[9,10]。然而两组间术后移植肾的急性排斥反应发生率及围手术期受体及移植肾存活率无显著差异。

LifePort 为脉冲式机器灌注,诸多研究发现阻力系数和流量与供肾预后相关,并作为评估供肾质量的重要指标^[11,12]。有研究认为阻力指数 >0.5 mmHg \cdot ml $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 且流量 <60 ml/min 的供肾,其移植后 DGF 发生率增加,有可能丢弃供肾。本中心的经验是随着灌注进行,血管阻力下降,灌注流速随之增加,可能对血管内皮造成灌注损伤,增加 AR 及 DGF 发生率,为避免物理灌注伤,可以将灌注压缓慢下调,将流速控制在 100~140 ml/

min。

在围手术期, LifePort 组受者均安全出院, 普通冷藏组 30 例接受肾移植患者中有 2 例死亡, 1 例移植肾切除。1 例移植肾切除是因移植肾周反复出血, 而 2 例死亡受者其中 1 例是因为肾动脉(非吻合口)破裂出血导致失血性休克死亡, 病理检查示真菌感染; 另 1 例发生 DGF 后重症肺部感染死亡。供者在 ICU 住院, 特别是长时间入住 ICU 的供者, 易出现耐药菌株或者是肺部、腹腔真菌感染甚至是血行感染。可能由 DCD 供肾携带给免疫抑制后的受者, 从而引起感染。肾脏为水、电解质酸碱平衡调节器官, 肾移植术后肺部感染因发生 ATN 而使入量受限、内环境紊乱等因素导致感染很难控制。根据上述情况, 特别是潜在感染供者中, 本中心在灌注后取灌注液行病原学培养, 根据情况在 KPS-1 灌注液中加入肾毒性小的棘白菌素类抗真菌药物或抗生素等, 不仅可以通过灌注行靶向抗感染治疗, 而且可以根据培养结果选择术后抗感染方案。

根据供者生前生化等检查结果, 特别是取材过程中见内脏器官水肿明显者, 为防止灌注后出现 ATN 等并发症, 本中心视情况加入适量新鲜冰冻血浆或人血白蛋白进行灌注。对于器官获取时灌注不良, 特别是供体捐献前已有 DIC 表现的供肾, 给予灌注液加入少量肝素钠灌注, 有利于微小血栓的溶解, 降低“花斑肾”的概率。给予上述相关干预措施后, 本中心此后未发生类似恶性事件, DGF 并发症也较早期明显减少, 但具体统计学效果尚待进一步研究。因本单位应用 LifePort 时间较短, 临床样本也较少, 故受者及移植肾长期生存率有待进一步观察。

[参考文献]

- 1 Snoeijs M G, Schaubel D E, Hené R, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6): 1015—1021.
- 2 Farney A C, Singh R P, Hines M H, et al. Experience in renal and extrarenal transplantation with donation after cardiac death donors with selective use of extracorporeal support [J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(5): 1028—1037.

- 3 PINE J K, Goldsmith P J, Ridgway D M, et al. Comparable outcomes in donation after cardiac death and donation after brainstem death: a matched analysis of renal transplants [J]. *Transplant Proc*, 2011, 25(2): 255—264.
- 4 Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 474—485.
- 5 Barlow A D, Metcalfe M S, 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.
- 6 Halloran P F, Hunsicker L G. 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.
- 7 Cantafio A W, Dick A A, Halldorson J B, et al. Risk stratification of kidneys from donation after cardiac death donors and the utility of machine perfusion [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(5): E530—E540.
- 8 Jochmans I, Moers C, Smits J M, 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.
- 9 Sellers M T, Gallichio M H, Hudson S L, et al. Improved outcomes in cadaveric renal allografts with pulsatile preservation [J]. *Clin Transplant*, 2000, 14(6): 543—549.
- 10 Shah A P, Milgrom D P, Mangus R S, et al. Comparison of pulsatile perfusion and cold storage for paired kidney allografts [J]. *Transplantation*, 2008, 86(7): 1006—1009.
- 11 Balupuri S, Mantle D, Mohamed M, et al. Machine perfusion and viability assessment of non-heart-beating donor kidneys—a single-centre result [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1–2): 1119—1120.
- 12 Nyberg S L, Baskin-Bey E S, Kremers W, et al. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices [J]. *Transplantation*, 2005, 80(7): 925—929.

(收稿日期: 2014-03-11)