

脑死亡与心死亡后器官捐献成人供受者单肾移植效果比较

黄焕文 刘丁 胡建敏 陈桦 李民 李留洋 郭颖 赵明

摘要 目的:比较脑死亡与心死亡后器官捐献成人供受者单肾移植疗效。方法:回顾性分析我院 2012 年 10 月至 2015 年 9 月成人供受者单肾移植的临床疗效;脑死亡捐献肾移植(DBD 组)53 例及心死亡肾移植(DCD 组)28 例,截止随访时间为 2016 年 5 月。结果:研究期间,随访时间为 (17.26 ± 10.85) 个月,移植人存活率为 100%,两组总体移植肾存活率 DBD 组为 93.7%,DCD 组为 92%,差异无统计学意义($P > 0.05$),总体 DGF 发生率为 28.4%,组间 DGF 发生率($\chi^2=4.402, P = 0.036$)、1 年内感染率($\chi^2=4.507, P = 0.034$)差异有统计学意义($P < 0.05$);组间 AR、术后 1 个月 eGFR、1 个月蛋白尿、外科并发症比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:心死亡器官捐献成人供受者单肾移植有较高的 DGF 及 1 年内感染发生率,心死亡后器官捐献肾移植有较好的疗效。

关键词 脑死亡; 心死亡; 肾移植; 临床疗效

Comparison the outcome of donation after brain death and cardiac death for adult-to-adult single kidney transplantation HUANG Huan-wen, LIU Ding, HU Jian-min, CHEN Hua, LI Min, LI Liu-yang, GUO Ying, ZHAO Ming. Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China
Corresponding author: ZHAO Ming E-mail: zhaoming02@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare the outcome of adult-to-adult single kidney transplantation from donation after brain death and cardiac death. **Methods** The outcome of adult-to-adult single kidney transplantation from October 2012 to September 2015 in kidney transplantation center of Zhujiang Hospital was retrospectively analyzed. 53 recipients received donation from donors after brain death (DBD group) and 28 from cardiac death (DCD group). The deadline of follow-up is May 2016. **Results** During the period of observation, the mean follow-up was (17.26 ± 10.85) months and patient's survival rate was 100%. When compared graft survival rate with the two groups, survival rate is 93.7% in DBD group and 92% in DCD group ($\chi^2 = 0.184, P = 0.668$). There was no statistically significant difference ($P > 0.05$), the overall incidence of DGF was 28.4%. General DGF incidence is 28.4%, and DGF incidence between groups is $\chi^2 = 4.402, P = 0.036$. Infection rate within 1 year is $\chi^2 = 4.507, P = 0.034$, and the difference is significant ($P < 0.05$). There were no statistically significant difference ($P > 0.05$) in AR, eGFR of 1 month, proteinuria of 1 month after transplantation and surgical complications. **Conclusions** Adult-to-adult single kidney transplantation from donation after cardiac death (DCD) has a higher rate of incidence of DGF, and the postoperative infection rate within 1 year. Renal transplantation from donation after cardiac death could have a good outcome.

【Key words】 Donation after brain death; Donation after cardiac death; Kidney transplant; Clinical effect

肾移植是终末期肾病最有效的治疗方法,然而器官短缺成为器官移植事业的主要制约因素。中国政府于 2010 年通过了一项关于公民逝世后捐献的立法^[1],该法将公民逝世后器官捐献分为三类:(1)中国 类:脑死亡后器官捐献(DBD);(2)中国 类:心脏死亡后器官捐献(DCD);(3)中国 类:脑心双死亡后器官捐献(DBCD)。2015 年 1

月 1 日起,中国移植器官来源完全由亲属器官捐献及公民死亡后器官捐献组成^[2]。在公民死亡后器官捐献肾移植相对传统供肾肾移植中,移植后感染及 DGF 发生率较高^[3],移植后感染及 DGF 对移植植物及受者存活具有重大影响^[4-5],且成人供受者单肾移植与小儿供肾成人受者单肾移植早期疗效差异有显著性^[6],然而不同类型器官捐献来源的供肾特别是脑死亡后器官捐献与心死亡后器官捐献成人供受者肾移植是否存在差异,目前国内尚无研究,尽可能减少可能影响疗效的混杂因素,本研究旨在分析两种不同器官捐献供肾类型移植效果是否存在差异的临床研究,心死亡后器官捐献肾

移植是否也有较好的移植效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2012 年 10 月至 2015 年 9 月本移植中心行公民逝世后器官捐献肾移植 148 例,所有器官捐献工作在相关指南^[7]及中国红十字会见证下执行,如满足以下标准,即纳入研究。

1.1.1 入选标准 (1)首次肾脏移植;(2)供肾器官捐献类型为 DBD 及 DCD;(3)成人受者;(4)单肾移植。

1.1.2 排除标准 (1)多器官移植;(2)既往任何器官移植史。

根据以上标准,纳入本研究肾移植 81 例,其中供肾来源 DBD 肾移植 53 例,DCD 肾移植 28 例。

1.2 供肾及供者一般临床资料 供者 43 例(本院产生供肾 76 例,外院交流供肾 5 例),男 27 例,女 16 例,平均年龄(37.57 ± 12.27)岁(19~63 岁);供肾对应供者死因:外伤 48 例,脑血管疾病 13 例,脑肿瘤 8 例,其他 12 例;供肾捐献类型 DBD 53 例,DCD 28 例,捐献前肌酐(116.41 ± 43.67) $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 受者一般临床资料 共成人单肾移植受者 81 例,男 52 例,女 29 例,平均年龄(43.19 ± 9.43)岁(20~59 岁)。原发病:慢性肾小球肾炎 61 例,糖尿病肾病 10 例,梗阻性肾病 3 例,多囊肾 2 例,高血压肾病 2 例,其他 3 例。肾替代治疗:血液透析 57 例,腹膜透析 19 例,腹膜透析转血液透析 5 例;肾替代治疗持续时间(17.85 ± 15.83)个月;术前群体反应性抗体:77 例 < 10%,4 例 > 10%;

1.4 供肾处理及质量评估 所有供肾相应的供者均达到中国公民心脏死亡器官捐献工作指南^[7]的标准并在中国红十字会见证下行器官获取,获取器官常规置于 0~4℃ UW 液静态保存。供肾质量评估:供者临床病史(高血压、糖尿病病史,器官获取前肌酐、心肺复苏等情况);供肾外观、质地;供肾灌注情况(有无复灌、灌注滴速);供肾移植前穿刺病理(年龄 ≥ 50 岁或有高血压、死因为脑血管疾病的捐献,采用 Remuzzi 评分标准^[8])。根据以上供肾评估方法,两例供肾因 Remuzzi 评分估分为 7 分,另两例有复灌、质地软、暗红色等情况,共 4 例供肾弃用,其余供肾质量良好。

1.5 手术及治疗方案 术式采用腹膜外腹直肌旁切口,将移植肾放置于髂窝内,肾静脉与髂外静脉端-侧吻合,肾动脉与髂外动脉端-侧吻合或与髂内动脉端-端吻合,输尿管与膀胱侧壁吻合,均采用单肾移植方式。免疫诱导治疗方案:术前 30 min 和术后第 4 天予抗 CD25 单克隆抗体,20 mg/次;或术前 30 min 及术后 3~5 d 予免疫抗人胸腺细胞

免疫球蛋白,1.25~2.5 mg/(kg·d)。免疫抑制维持方案:他克莫斯(FK506)/环孢素(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+强的松(Pred),FK506 起始剂量为 0.1 mg/(kg·d),q12h 或 CsA 2~3 mg/(kg·d),q12h;MMF 起始剂量为 0.1~0.15 g/(kg·d),q12h;Pred 30 mg/d,qd,逐渐递减至 5~10 mg/d 的长期维持剂量,术后根据临床表现及检验、检查结果,个体化调整免疫治疗方案。

1.6 临床观察指标 (1)移植肾功能延迟恢复(delayed graft function DGF),采取定义标准为术后 1 周内需要透析治疗^[9];(2)急性排斥(acute rejection AR):低热、尿量减少、肌酐爬升、移植肾区肿胀不适、压痛,超声示移植肾肿大、叶间动脉阻力指数增高、皮髓质分界模糊,移植肾穿刺病理活检证实;(3)术后 1 个月尿蛋白情况;(4)术后外科并发症;(5)肾小球率过滤(estimated glomerular filtration rate,eGFR),采用 Cockcroft-Gault 公式:eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \times 1.73 \text{ m}^2)$]=[(140-年龄)×体重(Kg)][×0.85(如为女性)]/[72×Scr(mg/dL)];(6)术后感染;(7)移植人/肾存活率。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析处理。资料的描述性统计量采用及百分比,组间均值比较使用两独立样本 t 检验,组间率的比较使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,组间存活比较使用 Kaplan-Meier 分析和 log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体结果 本研究期间行公民死亡后器官捐献成人供受者单肾移植 81 例,DBD 供肾受者 53 例,DCD 受者 28 例,随访终点时间为 2016 年 5 月,随访时间为(17.26 ± 10.845)个月,总体移植人存活率为 100%,两组移植肾总体存活率 DBD 组为 93.7%,DCD 组为 92%,差异无统计学意义($P > 0.05$),累积生存曲线详见图 1,两组间术后临床效果比较见表 1,同一受者可同时包含两种或两种以上并发症。

2.2 移植肾功能延迟恢复及感染 术后共 DGF23 例,DGF 发生率 $\chi^2 = 4.402$, $P = 0.036$,术后 1 年内感染发生率 $\chi^2 = 4.507$, $P = 0.034$,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),予连续性血液透析治疗-血液滤过-普通透析的梯度改善内环境,经治疗后全部移植肾功能恢复。感染部位(可为多脏器合并感染):全身多脏器感染 1 例次,泌尿系感染 10 例次,肺部感染 6 例次,移植肾周围感染 3 例次,切口感染 1 例次;病原体(可为多重感染):细菌 16 例次,真菌 2 例次,病毒 3 例次,支原体 1 例次;

2.3 其他临床事件情况 急性排斥总共 10 例,其

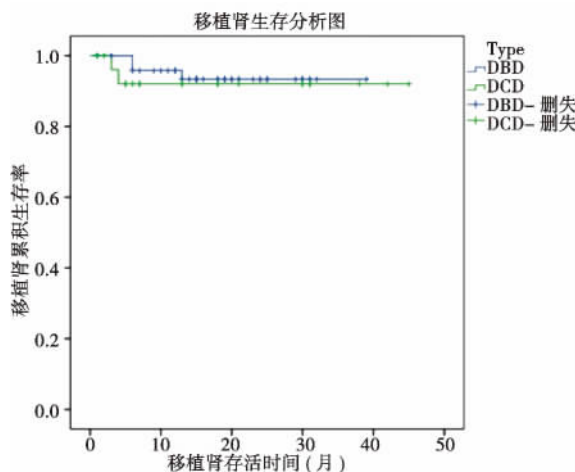


图 1 两组不同类型供肾生存分析

表 1 DBD 供肾与 DCD 供肾肾移植一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

参数	DBD组(n=53)	DCD组(n=28)	χ^2 或 t 值	P 值
性别				
男[例(%)]	35(66.0)	16(57.1)	0.622	0.430
年龄(岁)	43.80 \pm 8.86	43.39 \pm 10.58	-0.143	0.886
HLA 错配数	2.68 \pm 0.80	2.53 \pm 0.88	0.754	0.453
冷缺血时间(h)	9.55 \pm 2.30	10.29 \pm 2.33	-1.390	0.169
热缺血时间(min)	0	4.75 \pm 1.58	-15.926	0.000
免疫抑制方案[例(%)]				
FK506+MMF+Pred	42(79.2)	19(67.9)	1.278	0.258
CSA+MMF+Pred	11(20.8)	9(32.1)	-	-
DGF[例(%)]	11(20.8)	12(42.9)	4.402	0.036
AR[例(%)]	5(9.4)	5(17.9)	0.549	0.459
1个月eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	61.08 \pm 9.97	59.31 \pm 6.68	1.031	0.306
外科并发症[例(%)]	8(15.1)	5(17.9)	0.000	0.997
1个月尿蛋白阳性[例(%)]	11(20.8)	8(28.6)	0.772	0.380
1年内感染[例(%)]	8(15.1)	10(35.7)	4.507	0.034
累计移植肾存活[例(%)]	50(93.7)	26(92.0)	0.184	0.668

中穿刺活检证实 4 例,其余为临床排斥,术后 1 个月 eGFR、1 个月蛋白尿、外科并发症,组间差异无统计学意义($P > 0.05$),急性排斥发生后首选甲强龙冲击治疗,效果欠佳后使用巴利昔单抗或血浆置换,所有急性排斥经治疗后逆转。外科并发症中:切口裂开 5 例次,尿瘘、移植肾动脉瘤、移植肾周围脓肿各 2 例,移植肾周围血肿及移植肾血管血栓形成各 1 例次,因移植肾血管动脉瘤血管破裂及移植肾梗死导致移植肾切除各 1 例次。

3 讨论

随着 2015 年 1 月 1 日起全面停止使用死囚器官^[2],国内移植器官由传统囚犯捐献转为公民死亡后器官捐献或亲属捐献。本研究比较新时期下心脏死亡后及脑死亡后器官捐献成人供受者单肾移植的临床效果发现,总体 DGF 发生率为 28.4%

(23/81),研究提示两种不同器官捐献类型供肾肾移植 DGF 发生率、1 年内感染率,差异有统计学意义($P < 0.05$),心死亡供肾肾移植 DGF、术后 1 年内感染发生率更高,与 WANG 等^[3]研究有相似的结论,但此研究包含了儿童供肾、双肾移植及供肾获取后采取不同的保存措施,而本研究因不同供肾类型导致的心死亡后器官捐献的热缺血时间差异外,其他处理条件无明显差异,减少其他因素的干扰。根据 HOOGLAND 等^[10]研究发现心死亡后器官捐献肾移植术后 DGF 是多因素影响的,主要包括器官捐献前供者血肌酐水平、热缺血时间等,使用体外肺氧合、机械灌注等处理手段,本研究所有供肾均未使用体外肺氧合、机械灌注等,虽然心死亡后器官捐献肾移植 DGF 发生率较高,但两组术后 1 个月肾小球率过滤两组比较 $t = 1.031, P = 0.306$,两组总体存活率 DBD 组为 93.7%,DCD 组为 92% $\chi^2 = 0.184, P = 0.668$,差异无统计学意义,表明心死亡器官捐献肾移植也有较好的移植效果,另一方面表明,DGF 的发生率与移植肾长期存活率无明显联系,研究^[11-12]也发现 DGF 不影响移植肾长期存活。心死亡后供肾肾移植术后 1 年感染率高,发现相当一部分感染发生围手术期,术后感染的发生与供肾的病原体携带有关,一方面来源于供体,由于外伤导致死亡的供者血源性感染,且供者在重症医学科治疗时间过长,导致院内感染几率较大;另一方面心死亡器官捐献肾移植 DGF 发生率更高,处理 DGF 过程中容易影响术后早期受者免疫抑制药代动力学,查血药浓度提示往往偏高,免疫抑制过度导致机会性感染几率增大,因此加强供体维护及受者免疫监测,可有效减少感染及提高移植人/肾存活。

本研究除了心死亡捐献与脑死亡捐献差异导致的热缺血时间不同外,其他处理差异两组比较均无统计学意义,其他术后急性排斥、外科并发症、术后 1 个月尿蛋白、肾小球率过滤等无明显差异,而研究^[12-13]发现 DCD 肾移植除有较高的 DGF 发生率外,急性排斥率也较高,但鉴于样本量较小,随访时间较短,两组间其他临床事件的发生率及长期效果是否有统计学差异,需要大样本量及增加随访时间进一步研究。

总而言之,心死亡后器官捐献成人供受者单肾移植有相当好的疗效,虽然短期内术后 DGF、术后 1 年感染发生率心死亡后供肾肾移植高于脑死亡后供肾肾移植,有效控制热缺血时间,通过综合评估供肾,可以扩大供肾来源,缓解器官短缺。

4 参考文献

- [1] HUANG J, WANG H, FAN ST, et al. The national program for deceased organ donation in China [J]. Transplantation, 2013, 96(1): 5-9.
- [2] 刘尚昕, 王淑君. 器官移植, 爱心接力使生命延续——专访原卫生部副部长中国人体器官捐献与移植委员会主任委员黄洁夫[J]. 保健医苑, 2015(2): 5-9.
- [3] WANG C, LIU L, FU Q, et al. Kidney transplantation from donors after brain or cardiac death in China—a clinical analysis of 94 cases [J]. Transplant Proc, 2013, 45(4): 1323-1326.
- [4] SUMMERS DM, JOHNSON RJ, HUDSON A, et al. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study [J]. Lancet, 2013, 381(9868): 727-734.
- [5] GIRAL M, PASCUARIELLO G, KARAM G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome [J]. Kidney Int, 2002, 61(5): 1880-1886.
- [6] 胡国杰, 王斌, 刘丁, 等. 婴幼儿 DCD 单侧供肾用于成人肾移植 26 例[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6): 978-981.
- [7] 刘永锋. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第 2 版)[J]. 中华移植杂志(电子版), 2012(3): 221-224.
- [8] REMUZZI G, CRAVEDI P, PERNA A, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older Donors [J]. N Engl J Med, 2006, 354(4): 343-352.
- [9] MALLON DH, SUMMERS DM, BRADLEY JA, et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best [J]. Transplantation, 2013, 96(10): 885-889.
- [10] HOOGLAND ER, SNOEIJIS MG, VAN HEURN LW. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(2): 177-182.
- [11] LE DINH H, WEEKERS L, BONVOISIN C, et al. Delayed graft function does not harm the future of donation-after cardiac death in kidney transplantation [J]. Transplant Proc, 2012, 44(9): 2795-2802.
- [12] SINGH RP, FARNEY AC, ROGERS J, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes [J]. Clin Transplant, 2011, 25(2): 255-264.
- [13] NAGARAJA P, ROBERTS GW, STEPHENS M, et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death [J]. Transplantation, 2012, 94(12): 1218-1223.

(收稿: 2016-05-09 编辑: 吴淑金)

HBP 与 CD64 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达与意义

贺端明 江雁琼 张春云 伍慧研

摘要 目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病患者血清肝素结合蛋白(HBP)与 CD64 表达水平, 了解其临床价值。方法: 选取 2015 年 3-12 月就诊的稳定期 COPD 患者 197 例, 急性期慢性阻塞性肺疾病患者(AECOPD) 223 例, 根据标本中下呼吸道细菌浓度 $> 10^7$ cfu/mL 作为细菌感染导致 AECOPD 的诊断标准, 将 AECOPD 患者分为细菌感染组(118 例)和非细菌感染组(115 例), 及 265 例健康志愿者(健康对照组)。各组分别用流式细胞术检测外周血白细胞 CD64 的平均荧光强度(MFI), 并换算成 CD64 指数。酶联免疫吸附试验测定 HBP, 同时检测血清降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及白细胞计数(WBC), 评价 HBP 与 CD64 对 AECOPD 的诊断价值。结果: AECOPD 患者治疗前 CD64 指数、HBP、CRP、WBC 及 PCT 水平均高于 COPD 稳定期患者及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。AECOPD 患者细菌感染组治疗前 HBP、CD64、CRP、WBC 及 PCT 水平都明显高于非细菌感染组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。AECOPD 患者细菌感染组治疗后 HBP、CD64、CRP、WBC 及 PCT 水平明显下降, 与非细菌感染组接近, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。CD64 取截断值为 4.0 时, CD64 诊断 AECOD 细菌感染的敏感度为 92.2%, 特异度为 86.2%。HBP 取截断值为 49 ng/mL, 诊断 AECOD 细菌感染的敏感度为 87.3%, 特异度为 92.3%, 可作为检测细菌性感染 AECOPD 的敏感指标。结论: HBP、CD64 在 AECOPD 患者细菌感染组治疗前明显高于 COPD 稳定期患者及对照组, 但在治疗后其水平明显下降。HBP 与 CD64 诊断 AECOD 细菌感染的敏感度及特异度均较高。HBP 与 CD64 指数可以作为急性期 COPD 患者辅助诊断的指标, 指导临床用药。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肝素结合蛋白; CD64

Expression and clinical significance of HBP and CD64 in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease HE Duan-ming, JIANG Yan-qiong, ZHANG Chun-yun, WU Hui-yan. Department of