

体外膜肺氧合对非可控型心脏死亡器官捐献供肾的保护作用

袁润强 宫满成 董文静 邓德成 龚朝阳

【摘要】 目的 探讨体外膜肺氧合 (ECMO) 对非可控型心脏死亡器官捐献 (DCD) 供肾的保护效果。**方法** 随机选取 60 例非可控型 DCD 患者, 按 ECMO 体内灌注的时间将 60 例供体随机分为 3 组, 实验组 1 利用 ECMO 灌注 2 h, 实验组 2 灌注 4 h, 实验组 3 灌注 6 h, 每组 20 例, 相应受体亦分为 3 组, 每组 20 例。同时随机选取 20 例接受循环功能稳定的脑死亡器官捐献 (DBD) 的受体作为对照组。比较各组受体的移植物功能延迟恢复 (DGF)、原发性移植物无功能 (PNF) 和急性排斥反应的发生率; 比较各组受体的移植肾恢复时间、术后第 1 日尿量和术后 1 年移植肾功能等指标; 比较各组受体术后 1 年人、肾存活率。**结果** 与对照组比较, 各实验组受体的 PNF、DGF 及急性排斥反应发生率的差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。与对照组比较, 各实验组的移植肾功能恢复时间明显延长, 差异有统计学意义 (均为 $P<0.05$), 而各实验组受体术后第 1 日尿量及术后 1 年的肾功能差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。各实验组及对照组肾移植术后 1 年的人、肾存活率均为 100%, 差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。**结论** 利用 ECMO 技术辅助非可控型 DCD 的循环或呼吸功能可以很好地保护供肾功能, 提高供肾使用率。

【关键词】 肾移植; 体外膜肺氧合 (ECMO); 心脏死亡器官捐献 (DCD); 移植物功能延迟恢复 (DGF); 急性排斥反应; 血尿素氮; 血清肌酐; 原发性移植肾无功能 (PNF)

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 01-0011-05

Protective effect of extracorporeal membrane oxygenation on donor kidneys from non-controllable donation after cardiac death

Yuan Runqiang, Gong Mancheng, Dong Wenjing, Deng Decheng, Gong Chaoyang. Department of Urology, People's Hospital of Zhongshan, Guangdong 528403, China

Corresponding author: Gong Mancheng, Email: gongmancheng@163.com

【Abstract】 Objective To explore the protective effect of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on donor kidneys from non-controllable donation after cardiac death (DCD). **Methods** A total of 60 non-controllable DCD donors were selected and divided into 3 groups randomly based on the *in vivo* perfusion time of ECMO: test group 1 received EMCO perfusion for 2 h, test group 2 for 4 h and test group 3 for 6 h, with 20 cases in each group. Corresponding recipients were also divided into 3 groups, with 20 cases in each group. Meanwhile, 20 recipients from donation after brain death (DBD) with stable circulatory function were randomly selected as control group. Incidence of delayed graft function (DGF), primary graft nonfunction (PNF) and acute rejection of the recipients in different groups was compared. The indexes including graft function recovery time, urine volume on day 1 and graft function within 1 year after renal transplantation were compared for the recipients in different groups. And 1-year survival rate of the recipients and grafts after renal transplantation was compared. **Results** Compared with the control group, various test groups presented

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.011

基金项目: 中山市科技计划重大项目 (2016B1003)

作者单位: 528403 广东中山, 中山市人民医院泌尿外科

作者简介: 袁润强, 男, 1971 年生, 博士, 主任医师, 研究方向为泌尿外科, Email: yuanrunqiang 2013@163.com

通讯作者: 宫满成, 男, 1983 年生, 博士, 主治医师, 研究方向为泌尿外科, Email: gongmancheng@163.com

no significant differences in the incidence of PNF, DGF and acute rejection (all $P>0.05$). Compared with the control group, graft function recovery time prolonged significantly in each test group, which presented statistically significant differences (all $P<0.05$), while the urine volume on day 1 and graft function within 1 year after renal transplantation presented no statistically significant difference in each test group (all $P>0.05$). The 1-year survival rate of the recipients and grafts after renal transplantation was 100% in various test groups and control group, which presented no statistically significant difference (all $P>0.05$). **Conclusions** ECMO can protect donor kidneys effectively through assisting the circulatory or respiratory function of non-controllable DCD, and improve their utilization rate.

【Key words】 Renal transplantation; Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); Donation after cardiac death (DCD); Delayed graft function (DGF); Acute rejection; Blood urea nitrogen; Serum creatinine; Primary graft nonfunction (PNF)

近年来,随着器官移植技术的不断进步和免疫抑制剂的更新,移植物存活的时间明显延长。目前等待移植的患者不断增加,对供体器官需求日益增多,然而标准的脑死亡器官捐献(DBD)并未增加,很多需要进行移植的患者在等待供体期间死亡。科学放宽供体的准入条件,合理扩大供体来源,成为缓解供体短缺问题的方法之一^[1],因此扩展标准供体(expanded criteria donor, ECD)日益增多。目前心脏死亡器官捐献(DCD)立法已经完善,DCD器官是ECD的一个主要组成部分。DCD可以分为可控型DCD和非可控型DCD,非可控型的DCD常常因为热缺血时间长等原因导致器官失功而废弃。如何提高非可控型DCD供肾质量,减少术后移植物功能延迟恢复(DGF)及原发性移植物无功能(primary graft nonfunction, PNF)的发生率,提高非可控型DCD供肾的利用率,还有待进一步的研究^[2]。近年来体外膜肺氧合(ECMO)技术日渐成熟,利用ECMO原位体内灌注来保护捐献的肾脏器官,有望提高非可控型DCD供肾的质量和利用率,在一定程度上缓解我国移植器官供体紧缺的难题^[3]。

1 资料与方法

1.1 入选及排除标准

入选标准:移植肾供体均为非可控型DCD,为院内发生的突发心脏死亡,明确心脏停搏时间 <5 min。排除标准:(1)供肾伴有严重的肾损伤、结石、肾囊肿等;(2)受体具有明显的心脑血管病史者。

1.2 一般资料

本前瞻性研究随机选择2013年3月1日至2015年5月5日于广东省中山市人民医院接受ECMO灌注保护的不可控型DCD的供体60例。其中男39例,女

21例,年龄(42 ± 13)岁,原发病分别为心肌梗死42例,心肌炎18例。对应的120例受体中,随机选择60例纳入本研究,其中男42例,女18例,年龄(45 ± 15)岁。原发病分别为肾小球肾炎45例,高血压肾病15例。所有患者的人类白细胞抗原(HLA)错配 ≤ 3 个,热缺血时间 <5 min。所有患者及家属均签署知情同意书,该研究经中山市人民医院伦理委员会审核批准。

1.3 分组情况

按ECMO体内灌注的时间将60例供体随机分为3组,实验组1利用ECMO灌注2 h,实验组2灌注4 h,实验组3灌注6 h,每组20例。相应受体亦分为3组,每组20例。各组供、受体的年龄、性别等差异均无统计学意义。同时随机选取20例接受循环功能稳定的DBD供肾的受体作为对照组,其中男12例,女8例,年龄(45 ± 13)岁。

1.4 ECMO建立方法

ECMO灌注系统(美国Medtronic公司)由氧合器、离心泵和Stockert III型变温水箱以及肝素涂抹ECMO套装等组成。采用复方电解质注射液(勃脉力A)1 000 mL进行ECMO预充排气。在超声引导下分别经股动、静脉ECMO插管,行股静脉-股动脉ECMO原位体内灌注。管道准备完成后启动ECMO,ECMO流量维持 $50 \sim 60$ mL/(kg·min),膜肺吸入氧浓度为60%,利用肝素钠进行全身抗凝,激活全血凝固时间(activated clotting time of whole blood, ACT)保持在90~130 s之间^[3]。

1.5 抗排斥治疗方案

肾移植患者术后抗排斥治疗方案为他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松三联免疫抑制治疗。

1.6 研究方法

比较各组受体的DGF、PNF和急性排斥反应的发

生率；比较各组受体的移植肾恢复时间、术后第1日尿量和术后1年移植肾功能[血清肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)]等指标；比较各组受体术后1年人、肾存活率。

1.7 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用方差分析;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组受体术后早期并发症发生情况比较

各组受体术后早期并发症发生情况详见表1。实验组3的PNF发生率为5%,实验组1、实验组2及对照组均未发生PNF。实验组1~3及对照组的DGF发生率分别为5%、15%、10%、10%,急性排斥反应发生率分别为30%、35%、25%、30%。与对照组比较,各实验组受体的PNF、DGF及急性排斥反应发生率的差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

2.2 各组受体术后移植肾功能恢复情况比较

各组受体术后移植肾功能恢复情况详见表2。与对照组[(7.1 \pm 2.9)d]比较,实验组1[(9.7 \pm 2.3)d]、实验组2[(9.9 \pm 2.8)d]、实验组3[(9.7 \pm 2.2)d]的移植肾功能恢复时间明显延长,差异有统计学意义(均为 $P<0.05$)。与对照组比较,各实验组受体术后第1日

尿量及术后1年的肾功能差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

3 讨 论

为了解决移植供体严重短缺这一难题,西方研究者早在20年前已经开始尝试利用DCD供体进行移植,并进行了大量的临床实验研究,现已有相关的DCD准入标准发布^[4]。为了器官移植事业的顺利发展,拯救更多需要进行器官移植的患者,在国家卫生和计划生育委员会的支持下,我国也逐渐开展关于DCD的器官移植工作。

目前已有研究表明,只要掌握好DCD的准入标准,DCD供肾的肾移植术后DGF发生率与DBD比较,差异无统计学意义^[5-7]。然而非可控型的DCD常常因为热缺血时间长等原因导致器官失功而废弃。如何提高非可控型DCD供肾质量,减少术后DGF及PNF发生率,提高非可控型DCD供肾的利用率,还有待于进一步的研究。移植学专家一致认为较长的热缺血时间仍是影响肾移植术后效果的主要因素^[8-10]。热缺血时间较长以及组织低灌注等因素会导致DCD的器官功能不良,大大增加了移植植物PNF或DGF的发生率。现已有研究发现移植植物供体的末梢血氧饱和度低于70%、平均动脉压低于60 mmHg(10 mmHg=1.33 kPa)即可认为存在器官灌注不足,代表移植植物热缺血时间的开始。这种热缺血状态维持如达

表1 各组受体术后早期并发症发生率的比较

Table 1 Comparison of the incidence of postoperative early complications among each group[n(%)]

组 别	n	PNF	DGF	急性排斥反应
实验组 1	20	0	1 (5)	6 (30)
实验组 2	20	0	3 (15)	7 (35)
实验组 3	20	1 (5)	2 (10)	5 (25)
对照组	20	0	2 (10)	6 (30)

表2 各组受体术后移植肾功能恢复情况的比较

Table 2 Comparison of the early postoperative graft function among each group ($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	移植肾功能 恢复正常时间(d)	术后第1日 尿量(mL)	术后1年 Scr(μ mol/L)	术后1年 BUN(mmol/L)
实验组 1	20	9.7 \pm 2.3 ^a	3 500 \pm 655	90 \pm 26	4.5 \pm 0.9
实验组 2	20	9.9 \pm 2.8 ^a	3 450 \pm 700	109 \pm 29	5.2 \pm 1.1
实验组 3	20	9.7 \pm 2.2 ^a	3 750 \pm 725	102 \pm 32	5.5 \pm 1.2
对照组	20	7.1 \pm 2.9	3 650 \pm 670	98 \pm 30	5.6 \pm 1.2

与对照组比较,^a $P<0.05$

20 min, 移植器官 PNF 的发生率将成倍升高。

为了减少由于热缺血导致的非可控型 DCD 移植器官的损伤, 国内外进行了很多实验研究, ECMO 技术是可以保护非可控型 DCD 移植器官的良好方法^[11]。韩国有着与我国类似的传统背景和文化习俗, 目前韩国已有报道将 ECMO 用于保护 DCD 的供体, 术后移植肾功能恢复良好^[12]。这些研究为我国开展利用 ECMO 保护 DCD 的移植器官提供了良好的借鉴和思路。

ECMO 技术是利用体外循环替代人体血液循环, 将静脉血从体内引流到体外, 由离心泵提供血液循环的动力, 利用膜式氧合器对静脉血进行氧合, 清除二氧化碳 (CO₂), 使静脉血成为血氧浓度高和 CO₂ 浓度低的动脉血后, 重新输回人体。运用 ECMO 技术, 代替了心脏和肺脏的功能, 使全身氧气供应和血流动力学处于相对稳定状态, 保证了器官的血流灌注, 对器官功能的保护有明显的优越性^[13-15]。正确及时地使用 ECMO 技术辅助 DCD 供体的循环或呼吸功能, 为其提供血液循环动力和血液氧合来源, 在很大程度上可以减轻由于缺血、缺氧带来的移植肾功能损伤^[16-18]。

本研究发现, 与循环功能稳定的 DBD 对照组相比, 利用 ECMO 辅助循环的非可控型 DCD 实验组在 PNF、DGF 及急性排斥反应发生率方面, 差异无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。在术后移植肾功能恢复正常时间方面, 利用 ECMO 辅助循环的非可控型 DCD 实验组肾功能恢复时间长于循环功能稳定的 DBD 对照组。在术后第 1 日尿量、术后 1 年 Scr 水平及术后 1 年 BUN 方面, 非可控型 DCD 实验组与 DBD 对照组相比, 差异无统计学意义, 说明利用 ECMO 辅助循环的非可控型 DCD 供肾能达到接近于 DBD 供肾的移植效果。由于在没有 ECMO 辅助循环的情况下, 几乎所有的非可控型 DCD 器官都废弃了, 故本研究未选择无 ECMO 辅助循环的非可控型 DCD 作为对照组。而且目前 DBD 供肾是移植肾的主要来源, 移植效果良好, 移植经验丰富, 所以我们选取了 DBD 作为对照组。而 ECMO 辅助循环的非可控型 DCD 供肾能达到接近 DBD 供肾的效果, 说明前者可提高边缘供肾的利用率。

综上所述, 对于非可控型 DCD 供体, 利用 ECMO 辅助循环功能是保护供肾功能有效、可行的方法, 可以明显提高供体器官使用率, 有效缓解目前我国供体器官严重不足的问题。

参考文献:

- [1] 李梦芸, 邵文雨, 武正山, 等. 心脏死亡器官捐献供体肝脏移植系统的建立和评价 (附 73 例报告) [J]. 南京医科大学学报, 2016, 36(4): 498-501.
LI MY, SHAO WY, WU ZS, et al. Establishment and evaluation of donor liver transplantation system for donation after cardiac death (report of 73 cases) [J]. J Nanjing Med Univ (Nat Sci), 2016, 36(4): 498-501.
- [2] 吴蓓, 龙村. 体外循环技术在移植器官保护中的应用 [J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2011.01.016.
WU B, LONG C. Application of cardiopulmonary bypass technique in transplant organ protection [J]. Chin J Extracorp Circ, 2011, 9(1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1403.2011.01.016.
- [3] 霍枫, 汪邵平, 李鹏, 等. 公民心死亡器官捐献肝移植 [J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.01.020.
HUO F, WANG SP, LI P, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors [J]. Chin J Dig Surg, 2012, 11(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.01.020.
- [4] SLADEN RN, SHONKWILER RJ. Donation after cardiocirculatory death: back to the future? [J]. Can J Anaesth, 2011, 58(7): 591-594. DOI: 10.1007/s12630-011-9513-7.
- [5] 岳扬, 安丽娜, 臧运金, 等. 心脏死亡后器官捐献供体肝移植 7 例 [J]. 武警医学, 2012, 23(8): 66-67. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2012.08.027.
YUE Y, AN LN, ZANG YJ, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death: report of 7 cases [J]. Med J Chin PAPF, 2012, 23(8): 66-67. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2012.08.027.
- [6] HAGIWARA M, MATSUNO N, MENG LT, et al. Applicability of combined use of extracorporeal support and temperature-controlled machine perfusion preservation for liver procurement of donors after cardiac death in pigs [J]. Transplant Proc, 2016, 48(4): 1234-1238. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.087.
- [7] TAKEDA K, LI B, GARAN AR, et al. Improved outcomes from extracorporeal membrane oxygenation versus ventricular assist device temporary support of primary graft dysfunction in heart transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(6): 650-656. DOI: 10.1016/j.healun.2016.12.006.
- [8] 刘克普, 张更, 李智斌, 等. 供体亚低温状态对公民逝世后器官捐献移植肾功能的影响 [J]. 器官移植,

- 2017, 8(5): 376-380. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.05.008.
- LIU KP, ZHANG G, LI ZB, et al. Effect of hypothermia status in donors on renal graft function after renal transplantation from donation after citizen's death[J]. *Organ Transplant*, 2017, 8(5):376-380. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2017.05.008
- [9] KIM HS, HA SO, HAN SJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in trauma versus nontrauma patients with noninfectious acute respiratory failure[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(5): 431-439. DOI: 10.1111/aor.12794.
- [10] FORD MA, GAUVREAU K, MCMULLAN DM, et al. Factors associated with mortality in neonates requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiac indications: analysis of the extracorporeal life support organization registry data[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(9): 860-870. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000842.
- [11] PUŚLECKI M, LIGOWSKI M, DĄBROWSKI M, et al. The role of simulation to support donation after circulatory death with extracorporeal membrane oxygenation (DCD-ECMO)[J]. *Perfusion*, 2017, 9(11): 4477-4485. DOI: 10.1177/0267659117716533.
- [12] LEE JH, HONG SY, OH CK, et al. Kidney transplantation from a donor following cardiac death supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(2): 115-119. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.2.115.
- [13] LOFORTE A, MURANA G, CEFARELLI M, et al. Role of intra-aortic balloon pump and extracorporeal membrane oxygenation in early graft failure after cardiac transplantation[J]. *Artif Organs*, 2016, 40(8): E136-E145. DOI: 10.1111/aor.12793.
- [14] GATTINONI L, CARLESSO E, LANGER T. Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2011, 15(6): 243. DOI: 10.1186/cc10490.
- [15] FAN X, CHEN Z, NASRALLA D, et al. The organ preservation and enhancement of donation success ratio effect of extracorporeal membrane oxygenation in circulatory unstable brain death donor[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(10): 1306-1313. DOI: 10.1111/ctr.12823.
- [16] LEE H, CHO YH, SUNG K, et al. The use of extracorporeal circulation in suspected brain dead organ donors with cardiopulmonary collapse[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(12): 1911-1914. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.12.1911.
- [17] HOUSTON BL, YAN M, TINCKAM K, et al. Extracorporeal photopheresis in solid organ transplant-associated acute graft-versus-host disease[J]. *Transfusion*, 2016, 56(4):962-969. DOI: 10.1111/trf.13467.
- [18] SUN XY, DONG JH, QIN KE, et al. Single-center study on transplantation of livers donated after cardiac death: a report of 6 cases[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3):988-992. DOI: 10.3892/etm.2016.3001.

(收稿日期: 2017-10-11)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)