



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.01.017

http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/20130190.pdf

肝移植术后心脏死亡捐献肾行肾移植手术 2 例并文献复习

彭风华¹, 张莲萍², 彭龙开¹, 谢续标¹, 蓝恭斌¹, 王彧¹, 余少杰¹,
唐笑天¹, 谭亮¹, 方春华¹, 聂曼华¹, 杨金瑞², 赵晓昆²

(中南大学湘雅二医院 1. 器官移植中心泌外器官移植科; 2. 泌尿外科, 长沙 410011)

[摘要] 目的: 加深针对扩大标准供肾的心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 肾移植手术供肾质量术前评估以及术中术后管理的认识。方法: 2 例供肾均来自于中南大学湘雅二医院器官移植中心同一例行肝移植手术后 5 年的供者。供者因移植肝功能恶化, 依次出现肝昏迷、脑死亡、肝肾综合征和心脏死亡。供肾评分系统 (deceased donor score, DDS) 以及“零点”双肾肾穿刺活检被用以评估供肾功能, 综合评估后 2 例受者接受了肾移植手术。结果: 术后随访 6 个月, 2 例受者移植肾功能基本正常。2 例受者出现肺部感染, 在给予相应治疗后出院, 未出现急性排斥反应。结论: 采用肝移植术后供者 DCD 肾移植手术, 术前需对供肾做出详细评估; 手术后短期效果满意, 有助于扩大供体池, 远期效果有待进一步观察。

[关键词] 肾移植; 心脏死亡; 器官捐献; 肝移植

Renal transplantation with kidneys procured from cardiac deceased post-liver transplantation donor: 2 cases report and literature review

PENG Fenghua¹, ZHANG Lianping², PENG Longkai¹, XIE Xubiao¹, LAN Gongbin¹, WANG Yu¹, YU Shaojie¹,
TANG Xiaotian¹, TAN Liang¹, FANG Chunhua¹, NIE Manhua¹, YANG Jinrui², ZHAO Xiaokun²

(1. Department of Urological Organ Transplantation, Center of Organ Transplantation; 2. Department of Urology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Objective: To better understand the pre-operation evaluation of donor kidneys from extended criteria donation after cardiac death and to improve the management during and after renal transplantation.

Methods: Both of the donor kidneys were from the donor who underwent liver transplantation 5 years ago in the Center of Organ Transplantation of Central South University. The donor was

收稿日期 (Date of reception): 2012-04-23

作者简介 (Biography): 彭风华, 博士, 主治医师, 主要从事肾移植、泌尿系结石和前列腺炎的基础及临床研究。

通信作者 (Corresponding author): 张莲萍, Email: zlpoy@163.com

基金项目 (Foundation items): 湖南省自然科学基金 (10JJ5020); 湖南省卫生厅科研基金 (B2009-025)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (10JJ5020) and the Scientific Research Foundation from Health Department of Hunan Province (B2009-025), P. R. China.

admitted because of liver function deterioration which led to hepatic coma, brain death, hepatorenal syndrome and cardiac death sequentially. Deceased donor score (DDS) and “zero point” kidney biopsy were applied to evaluate the donor kidney. After thorough examination of the donor and the renal function, renal transplantation was performed on 2 recipients.

Results: The recipients were followed up by 6 months, both of whom developed pulmonary infection and relieved after treatments. The kidney grafts functioned well and no surgical complication and no acute rejection occurred during the follow-up.

Conclusion: Proper evaluation of the donor organs ensures the safety of renal transplantation with kidneys from cardiac death donors who underwent liver transplantation, which is an important way to increase the number of organs for transplantation, yet the long-term effects need further observation.

KEY WORDS

renal transplantation; cardiac death; organ donation; liver transplantation

器官短缺一直困扰着中国移植界, 采用心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 能最大程度地减少伦理学争议和缓解器官紧张局面。2010 年 3 月中国卫生部和红十字会公布 DCD 标准, 并在全国启动了 DCD 试点工作。多数器官捐献人为生前身体健康的颅脑外伤或中风人群^[1-2], 而对来自器官移植人群的供者报道较少。来自移植受体人群的供体器官, 很大部分属于扩大标准或者边缘性供体器官, 如何在术前评估供肾质量, 术中术后如何进行管理均需要深入认识。中南大学湘雅二医院器官移植中心泌外器官移植科和泌尿外科在应用肝移植术后 DCD 肾移植方面做了初步尝试, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 供者基本资料

供者男性, 48 岁, 2006 年 5 月因“慢性病毒性肝炎(乙型), 肝硬化”在中南大学湘雅二医院器官移植中心行原位肝移植手术, 术后常规进行普乐可复, 骁悉, 强的松三联抗排斥治疗。2011 年 10 月因移植肝功能不全收入中南大学湘雅二医院器官移植中心住院, 入院时血压、血糖、尿常规均正常, 尿蛋白阴性, HIV(-), HBV-DNA 5.08×10^9 /mL, 病毒全套血清学检查结果均为阴性, 尿量维持在 2000~3000 mL/d。入院后逐渐出现肝功能恶化, 第 17 天出现肝昏迷且尿量减少至 600 mL/d, 并于第 18 天恶化为深昏迷且出现休克性血压 60/40 mmHg, 予大剂量多巴胺维持血压, 期间发生心跳呼吸骤停 1 次, 经体外心脏按压、气管插管接呼吸机支持抢救成功, 心脏停跳时间约 20 s, 随后转入 ICU。复查血清肌酐 (serum

creatinine, SCr) 从 90.5 μ mol/L 升至 337.1 μ mol/L, 但尿常规无尿蛋白, 床旁肾组织彩超检查未见明显异常。床旁胸片肺部未见明显异常, 动脉血气分析基本正常。床旁脑电图检测 30 min 内无脑电波活动, 神经内科副教授及 ICU 副教授会诊意见为患者格拉斯高评分 (Glasgow coma score, GCS) 3 分, 处于深昏迷状态, 脑干反射消失, 无自主呼吸, 自主呼吸激发试验结果阴性, 结合脑电图表现首次诊断为脑死亡。

1.2 供者器官捐献过程及供肾质量预先评估

供者意识清醒时多次向医护人员及亲属表达了器官捐献愿望, 首次诊断为脑死亡后, 主管医生依据威斯康辛大学 UW 评分^[3]认为撤除心肺支持治疗后短时间内心脏死亡可能性很大, 被确定为潜在供体。确诊脑死亡后, 经湖南省红十字会委派的器官捐献协调员开展工作, 所有亲属包括配偶及成年子女均要求放弃所有治疗, 同意捐献器官, 签署知情同意书等相关法律文件。通知本院移植组医师, 会同肝病科医师、肾内科医师讨论, 认为供者虽出现肾功能的异常, 但原因主要为肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS), 且发生时间较短, 为一过性功能改变, 可以纳入扩大供肾标准。按照供肾评分系统 (deceased donor score, DDS)^[4], 供者评分为 17 分, 预计术后疗效较好。本院器官移植伦理委员会讨论后同意开展器官捐献手术。

1.3 心脏死亡供者供肾的切取以及供肾活检组织评分

供者在无菌手术室撤除呼吸机, 10 min 后心跳停止, 心跳停止 2 min 后, 由相关医师确定供者心脏死亡, 心脏死亡判定标准: 循环停止, 反应缺失, 心跳缺失, 脉搏和呼吸缺失, 之后开始切

取供者器官。供者取仰卧位, 鉴于供者肝不可用, 门静脉未插管, 采用经腹主动脉灌注低温 UW 液 3000 mL、下腔静脉插管做流出道的肝肾联合切取技术, 由肾移植医师送修肾台分离并修整双肾低温保存备用。修肾时行“零点”双肾肾穿刺活检, 快速石蜡切片染色, 结果显示: 活检组织共 23 个肾小球, 5 个 (21.7%) 肾小球硬化, 局灶性肾间质纤维化, 免疫荧光未见异常。按照 Remuzzi 等^[5]推荐的评分方法, 供肾活检组织评分为 3 分, 综合评估后选择将两个肾分配给两位受者分别行单肾肾移植术。

1.4 受者资料

2 例受者均为男性, 年龄分别为 43 岁和 45 岁。原发病均为慢性肾小球肾炎所致慢性肾功能衰竭、尿毒症期。1 例受者 HBsAg 为阳性, 1 例抗-HBs IgG 阳性。2 例受者与供者血型相同, 均为 O 型, 群体反应性抗体均为阴性, 淋巴细胞毒交叉配合实验均为阴性 (<5%)。与供者 HLA 抗原错配数均为 2。

1.5 肾移植手术

2 例受者均取右下腹腹直肌旁切口, 血管吻合方式为供肾动脉受体髂内动脉端端吻合, 供肾静脉受体髂外静脉端侧吻合, 供肾输尿管与受体膀胱做黏膜下隧道吻合。热缺血时间均为 5 min, 冷缺血时间分别为 180 min 和 200 min。

1.6 术后免疫抑制方案

2 例受者术后第 1 天静脉滴注 1.0 g 甲基强的松龙, 第 2 天静脉滴注 0.5 g, 第 3 天起口服美卓乐, 起始剂量为 64 mg/d, 每日递减 8 mg, 至 16 mg/d 维持; 术后 24 h 内开始口服普乐可复, 起始剂量为 0.1 mg/(kg·d), 随后根据血药浓度调整, 目标浓度为 6~10 ng/mL; 术后 24 h 内口服骁悉 0.75 g/次, 1 日 2 次。HBsAg 阳性患者术后第 2 天开始服用拉米夫定抗乙肝病毒治疗, 剂量 100 mg, 1 日 1 次。2 例受者术后前 5 d 均静脉滴注乌司他丁抗缺血再灌注损伤, 剂量 4×10^5 U, 1 日 2 次。静脉滴注参芎葡萄糖注射液 100 mL, 1 日 2 次, 凯时(前列地尔注射液) 20 μ g, 1 日 2 次, 改善移植肾微循环。

2 结 果

2 例肾移植受者均于开放移植肾血流 2 min 后排尿, 其后尿量 2500~4300 mL/d, 术后未发生排斥反应及血栓形成等并发症。术后 2 例受者移植肾功能恢复均略有延迟, 术后 7 d SCr 分别为 248 μ mol/L 和 212 μ mol/L, 均未行血液透析, 于术后第 14 天

出院。术后 1 个月 SCr 分别降至 143 μ mol/L 和 150 μ mol/L。2 例患者术后 3 个月出现肺部感染入院, 其中 1 例纤维支气管镜肺泡灌洗诊断为卡氏肺囊虫, 属于移植后机会性感染, 予复方新诺明口服治疗; 1 例诊断为肺部真菌感染, 与术后所居住的出租房环境潮湿有关, 予伏立康唑治疗。2 例患者均治疗后痊愈出院。随访 6 个月 2 例受者 SCr 稳定在 130~140 μ mol/L。

3 讨 论

2010 年 3 月中国卫生部和红十字会公布 DCD 标准, 并在中国启动了试点; 然而由于国人认知的原因, 医学上合格的潜在供体器官往往得不到合理的利用。既往接受过实体器官移植的患者较之普通人群更多的了解移植, 且受益于供体捐献的器官, 多对社会有感恩之情, 更愿意回馈社会, 对于器官捐献往往表现出比常人更多的理解和支持, 对于这部分人群的器官募捐工作值得重视。田辉等^[6]的调查表明: 接触过器官移植的受访者中有 93.1% 的人赞成器官捐献, 而表示赞成的人当中又有 72.7% 的人选择将来也捐出自己的器官。

本文报道的这 2 例 DCD 肾移植手术符合中国人体器官捐献 III 类标准 (C-III)^[7], 即过度时期脑-心双死亡标准器官捐献, C-III 与 Maastricht 标准^[8]的 IV 类相似, 符合脑死亡诊断标准。但由于脑死亡立法尚未建立, 且家属不能接受在心脏跳动状态下进行器官捐献, 对于此类患者, 按照 DCD 程序施行捐献, 即撤除生命支持, 待心脏停跳后实施捐赠, 这类捐献比较符合中国国情, 也是临床报告中最多见的一类 DCD 器官移植手术。

在本文报道的肾移植手术实施前后, 共采用了 3 套评分系统, 第 1 套评分系统与生命支持设备撤除的时机有关。在供者脑死亡后, 家属签署知情同意书, 撤除生命支持设备, 供体心跳停止后, 开展器官切取手术。在这一等候过程中, 生命支持设备的撤除时机比较难以把握。威斯康辛大学 UW 评分系统^[3]可以提供较大帮助, 这一系统按照潜在供者是否行气管插管, 是否应用升压药物、体质量指数 (body mass index, BMI)、短期脱机 10 min 后氧合情况、有无自主呼吸等进行评分, 总分大于 19 分, 则拔除气管插管后 60 min 内死亡机会较大, 本组报告供体评分为 22 分, 供体于撤除呼吸支持设备 10 min 后出现心跳停止, 没有出现继续等候或中转 ICU 的情况。

第 2 套和第 3 套评分系统和保证供肾质量有关。肝移植术后多采用以环孢素或普乐可复为基础

的免疫抑制方案, 长期服用钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 药物, 很难避免对肾的毒副作用^[9]; 此外, 肝病晚期出现 HRS 对于肾功能的不利影响也是值得考虑的问题。对于肝移植术后出现肾功能不全 DCD 供者, 肾捐献后能否在受者体内得到恢复, 目前可供分析的临床资料不多, 可以借鉴的是肝衰竭合并肾功能不全患者在成功实行了肝移植术后其肾功能的恢复情况。一般认为出现下列情况的肝衰竭患者单纯肝移植术后肾功能难以得到满意恢复, 这类患者如果出现心脏死亡, 其肾也因此不能纳入供肾考虑范畴。这些情形包括: 合并慢性肾病, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $< 30 \text{ mL/min}$; 出现急性肾损伤或 HRS 伴有 SCr $178 \mu\text{mol/mL}$ 并且透析时间 > 8 周; 肾活检提示 $> 30\%$ 肾小球硬化或 $> 30\%$ 间质纤维化^[10]。本组供体虽然出现 SCr $178 \mu\text{mol/mL}$, 但出现肾功能不全的时间较短, 肾功能还没有恶化到需要采用血液透析的地步, 是否能够采用此类供肾, 一时也难以取舍。对于这类供肾, 适时纳入 DDS 系统有助于判断预后, 帮助决策。该系统对于供者共计有 5 个评估小项, 包括年龄 (0~25 分)、血清肌酐清除率 (0~4 分)、高血压病史及病程 (0~4 分)、人类白细胞抗原 (HLA) 错配数目 (0~3 分) 及死亡原因是否为脑血管疾病 (0 或 3 分), 总分是 39 分, DDS 评分越高则移植肾失去功能的可能性越大, 评分 > 20 的时候, 移植肾 6 年存活率 $< 70\%$, 而当总分 < 20 时, 6 年存活率 $> 80\%$, 预测可靠性为 87.5% ^[4]。DDS 对于不方便行穿刺活检的供肾评估更为实用, 对于供肾质量初步评判也有帮助。本组报告 DDS 评分为 17 分, 符合手术要求。

尽管 DDS 评分对于判断供肾质量非常有效和方便, 但是并不能指导采用单肾移植还是双肾移植。此时在进行“零点供肾活检”基础上, 纳入第 3 套评分系统, 有助于做出最佳决策。Remuzzi 等^[5]在肾穿刺组织病理基础上, 对肾组织 4 个方面 (包括血管、肾小球、肾小管以及肾间质) 的病变进行了定量分析和计分, 每一部分如果完全正常记为 0 分, 出现严重病变记 3 分, 总分为 0~12 分。供肾病理总分为 0~3 分者可考虑用作单肾移植, 总分为 4~6 分只能用作双肾移植以保证受者有足够多的可用肾单位, 而总分 > 7 分者, 供肾只能废弃不用。随访结果表明, 按照这一评分系统, 即便采用了边缘供肾, 也能取得和非边缘供肾同样的长期存活效果。本组报告采用快速石蜡切片活检, 2 h 后得到快速病理结果, 病理计分为 3 分, 因此采用了将供肾分配给两位受者行单肾肾移植手术。

笔者体会到在给供肾评分同时, 确定供者肾

功能恶化的具体原因也很重要。肝功能不全患者出现肾功能不全最常见原因有急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN), HRS 等。如果肝移植术前导致急性肾功能恶化的原因是 HRS 的话, 肾功能恢复的远期效果较之 ATN 要更好^[11]。本例供者既往肾功能正常, 器官捐献前 6 d 尿量为 $2000 \sim 3000 \text{ mL/d}$, SCr 仅为 $90.5 \sim 113 \mu\text{mol/L}$, 而在器官捐献日当天, SCr 升至 $337 \mu\text{mol/L}$, 短期内出现了肾功能减退, 排除细菌感染和利尿剂影响, 尿蛋白 $< 500 \text{ mg/d}$, 超声检查没有肾实质病变和梗阻性病变, 虽有短时休克血压, 但很快得到纠正, 符合 HRS 诊断^[12]。HRS 是一种与进展期肝病肝硬化有关的独特肾功能不全, 特征是出现肾功能不全的同时没有显著组织学改变, 肾组织低灌注是其发病的主要机制, 或者是源于灌注压低, 或者是肾血管阻力增高^[13], 患者的肾功能在原位肝移植术后多数 ($90\% \sim 92\%$) 能恢复正常^[14]。笔者在术前评估时, 详细了解到患者基础肾功能血清学指标完全正常, 对于供者肾功能减退的原因, 考虑主要为 HRS 所致, 且时间发生很短 ($< 48 \text{ h}$), 未行血液透析治疗, 另一方面, “零点肾活检”结果尚乐观, 综合评估后接纳了该例供者供肾。

作为扩大标准供肾的肾移植手术, 在术中术后应更加注重移植肾功能的保护。国外已逐步采用机械冷灌注 UW 液法保存肾组织, 证实对于减少移植肾功能延迟恢复和原发性移植肾无功能的发生有明显优势, 长期效果也有明显提高^[15]。此外尽量缩短冷缺血时间, 移植术中术后避免低血压, 术后加用血管活性药物及乌司他丁都有助于改善肾的预后。术后使用以普乐可复为基础的抗排斥方案, 在肾功能稳定后可以进一步考虑撤除 CNI 类药物^[16]。DCD 供者出现急性肾损伤时, 肾移植长期效果有待观察, 然而较之继续血液透析的尿毒症患者而言, 肾移植患者生存期依然有明显延长^[17]。因而在当前器官紧张的形势下, 接受来自于心脏死亡肝移植供者的肾对于尿毒症患者而言也是一个不错的选择, 有利于缓解器官紧缺的局面, 而移植人群属于对器官捐献接受度比较高的人群, 有较高的器官捐献意愿。对于愿意捐献器官的肝移植或者其他实体器官移植患者, 如果出现了肾非实质性损害, 在正确评估肾功能, 并恰当地管理供受体之后, 依然可以有效地开展 DCD 肾移植手术。

参考文献

1. 孟一曼, 刘树荣, 吴刚, 等. 心脏死亡供者供肾移植 14 例报告 [J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(12): 709-711.

- MENG Yiman, LIU Shurong, WU Gang, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donor[J]. Chinese Journal of Organ Transplant, 2011, 32(12): 709-711.
2. 明英姿, 叶启发, 邵明杰, 等. 心脏死亡供者肾移植48例临床分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2012, 37(6): 598-605.
MING Yingzi, YE Qifa, SHAO Mingjie, et al. Clinical analysis of 48 cases of kidney transplantation from cardiac death donors [J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2012, 37(6): 598-605.
 3. Lewis J, Peltier J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation after cardiac death evaluation tool[J]. Prog Transplant, 2003, 13(4): 265-273.
 4. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation[J]. Am J Transplant, 2003, 3(6): 715-721.
 5. 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.
 6. 田辉, 王玮, 尹航, 等. “公众对器官捐献态度”的问卷结果分析[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(12): 726-729.
TIAN Hui, WANG Wei, YIN Hang, et al. The public view of organ donation in China: analysis of questionnaire results[J]. Chinese Journal Organ Transplantation, 2011, 32(12): 726-729.
 7. 中华医学会器官移植分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版)[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(12): 756-758.
Chinese society of organ transplantation. Guideline of cardiac deceased donation in China (2nd edition) [J]. Chinese Journal Organ Transplantation, 2011, 32(12): 756-758.
 8. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors[J]. Transplant Proc, 1995, 27(5): 2893-2894.
 9. Schmitz V, Laudi S, Moeckel F, et al. Chronic renal dysfunction following liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2008, 22(3): 333-340.
 10. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, et al. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (slk)[J]. Am J Transplant, 2008, 8(11): 2243-2251.
 11. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, et al. Impact of etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome[J]. Liver Transpl, 2012, 18(5): 539-548.
 12. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club[J]. Hepatology, 1996, 23(1): 164-176.
 13. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(13): 1279-1290.
 14. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment[J]. Transplantation, 2001, 72(12): 1934-1939.
 15. Moers C, Pirenne J, Paul A, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased - donor kidney transplantation[J]. N Engl J Med, 2012, 366(8): 770-771.
 16. Audard V, Matignon M, Dahan K, et al. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview[J]. Transpl Int, 2008, 21(1): 11-17.
 17. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(6): 1015-1021.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 彭风华, 张莲萍, 彭龙开, 谢续标, 蓝恭斌, 王曦, 余少杰, 唐笑天, 谭亮, 方春华, 聂曼华, 杨金瑞, 赵晓昆. 肝移植术后心脏死亡捐献肾行肾移植手术2例并文献复习[J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(1): 90-94. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.01.017

Cite this article as: PENG Fenghua, ZHANG Lianping, PENG Longkai, XIE Xubiao, LAN Gongbin, WANG Yu, YU Shaojie, TANG Xiaotian, TAN Liang, FANG Chunhua, NIE Manhua, YANG Jinrui, ZHAO Xiaokun. Renal transplantation with kidneys procured from cardiac deceased post-liver transplantation donor: 2 cases report and literature review[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2013, 38(1): 90-94. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.01.017