

• 综述 •

公民逝世后捐献移植肾延迟功能恢复
预测因素研究新进展*

叶少军¹ 仲福顺^{1△} 钟自彪¹ 王彦峰¹ 叶启发^{1,2}

[摘要] 延迟功能恢复(DGF)是肾移植术后影响移植肾脏和受体长期存活率的常见的并发症,因此,DGF的早期预测、发现和治疗对肾功能保护至关重要。本文将对与 DGF 有关的重要的预测因素进行综述,拟为临床转化应用提供借鉴。

[关键词] 肾移植;延迟功能恢复;预测因素

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.022

[中图分类号] R617;R699.2 **[文献标识码]** A

Progress of the predictive indicator of delayed graft function of
transplanted kidneys from donation after citizen's death

YE Shaojun¹ ZHONG Fushun¹ ZHONG Zibiao¹ WANG Yanfeng¹ YE Qifa^{1,2}

(¹Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Transplant Center of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Medical Technology on Transplantation, Wuhan, 430071, China; ²Third Xiangya Hospital of Central South University, Research Center of National Health Ministry on Transplantation Medicine Engineering and Technology)

Corresponding author: YE Qifa, Email: yqf_china@163.com.

Abstract Delayed graft function (DGF) is the common complication that affects the long-term survival of transplanted kidneys and recipients. Thus, the early prediction, detection and treatment of DGF are vital for the protection of the function of transplanted kidneys. This paper will review the important predictive indicators related to DGF, aiming at providing suggestions for the clinical transformational application of these factors.

Key words kidney transplant, delayed graft function, predictive indicator

1 背景

延迟功能恢复(delayed graft function, DGF)是移植术后早期影响移植肾功能的重要并发症,定义为肾移植术后第1周至少需要进行1次透析治疗^[1],其可导致肾移植术后早期发生少尿、无尿,增加移植物免疫原性,并且增加移植术后急性排斥反应发生率,降低移植术后供肾及受体的长期存活率^[2]。基于34项研究的meta分析显示,与未发生DGF的受体相比较,有DGF的受体发生移植物丢失的风险增加41%,发生急性排斥的风险增加38%,移植物功能正常情况下具有1.53倍的死亡风险^[3,4]。van der Vliet等^[5]报道,DGF在肾脏移植植物功能中具有决定性影响,发生DGF的患者在移植术后第1、3、4年有更高的血清肌酐水平。发

生DGF的患者也有更长的住院时间。因器官移植相关法律的不同,使用供肾的标准也不一致,国外报道DGF的发生率为2%~50%^[6,7],然而因心脏死亡后器官捐献(donation after cardiac death, DCD)和扩大标准死亡供体(expanded criteria deceased donor, ECD)供肾大量使用,DGF发生率据报道为20%~50%^[8]。由于增加了患病率和死亡率^[3,4]、延长了患者住院时间^[9]以及增加了医疗费用^[9~11],DGF的发生使移植术后管理明显复杂化。随着中国公民逝世后器官捐献成为中国器官移植供体器官的主要来源以及供肾的日益紧张,各移植中心对供肾使用的标准也各有差异,DGF的整体发生率不可避免呈上升趋势,因而对DGF的危险因素进行分析及对其早期预测是非常必要的。

2 延迟功能恢复危险因素

大量的研究表明,从供体开始,到供肾的获取,直至术中、术后的治疗,每个环节都可能导致DGF的发生。供体年龄偏大、合并高血压和/或糖尿病等均为DGF发生的危险因素^[2,6,7]。冷缺血时间过长也是DGF发生的危险因素^[7,12]。冷缺血时间

* 基金项目:国家自然科学基金新疆联合项目(编号U1403222)

¹ 武汉大学中南医院,武汉大学肝胆疾病研究院,武汉大学移植医学中心,移植医学技术湖北省重点实验室(武汉,430071)

² 中南大学湘雅三医院,卫生部移植医学工程技术研究中心

△ 共同第一作者

通信作者:叶启发, E-mail: yqf_china@163.com

(cold ischemic time, CIT)在成功进行死亡供体捐献肾移植中具有重要作用^[12]。延长的 CIT 是 DGF、急性排斥 (acute rejection, AR) 以及移植物丢失的危险因素^[7,12],有研究报道,CIT 短于 25 h 对移植物存活有最小影响。基于器官分配注册协作网 (the United Network for Organ Sharing Registry, UNOS) 的数据, CIT 的影响可以持续多年, 超过一般认为的 20 h 这个水平^[12]。也有学者认为 CIT 超过 24 h 的肾脏与更高的 DGF 发生率有关, 发病率大约有 60%^[13]。多中心已经分析了与 DGF 有关的危险因素, 确定的因素如下: 供体相关 (年龄、高血压、血清肌酐水平、无心跳供体)、受体相关 (HLA 不相配、男性性别因素、糖尿病、严重的血流动力学问题以及再次移植) 以及 CIT^[14~16]。最近研究表明, CIT 是 DGF 发生的最重要的危险因素^[17,18]。Moreira 等^[19]曾报道, 与 DGF 发展有关的因素是供、受体体重大及年龄较大。此外, Sert 等^[20]报道输血史也是 DGF 发展的危险因素。此外还有群体反应抗体阳性, 术中、术后低血压以及移植术后免疫抑制剂的使用等均为 DGF 发生的危险因素。

在围手术期, DGF 也是移植物缺血损伤的主要结果, 再灌注损伤使其进一步恶化, 在多因素分析中, 免疫因素起着重要作用。缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 可以导致细胞因子产生增加, 并且使主要组织相容复合物 I 型和 II 型表达在抗原呈递细胞上, 增加免疫原性。这个过程可以促进 AR、慢性移植肾病和肾小管上皮损伤, 导致间质纤维化和肾小管萎缩加速^[8, 21, 22], 进一步加快肾功能的恶化。在供肾再灌注后, 血管收缩、固有免疫和获得性免疫细胞的活化和聚集促使了持续性内皮细胞损伤和炎症反应, 临床表现为 DGF^[23, 24]。

3 延迟功能恢复预测因素

正如影响移植肾脏延迟功能恢复的诸多危险因素穿插在肾移植的多个环节, 延迟功能恢复预测因素也出现在这些环节中, 现介绍如下。

3.1 供体相关预测因素

Huaman 等^[25]基于 UNOS 心脏死亡供肾移植受体的研究发现, 在心脏死亡供肾移植中血培养阳性供体 (blood culture positive donor, BCPD) 与 DGF 发生有关, 但是不影响移植物或者患者的生存率。这表明 BCPD 暂时的负面影响不会转变成持续的有害的预后。

Mandegary 等^[26]基于 100 例移植肾受体及其供体的研究表明, 体内高表达 TNF 的供体可能增加其受体移植术后的 DGF 发生率。程序性检测这些基因的多态性可能在识别具有 DGF 发生高风险的患者中具有临床意义。

3.2 器官保存相关预测因素

Sert 等^[20]报道, CIT 更长的患者的 DGF 发生率更高。CIT 与 AR 期没有相关性。供、受体体重大、输血史及供体年龄大均与 DGF 发生有关。发生 DGF 的患者在移植术后第 1、3、4 年有更高的血清肌酐水平。预防 DGF 或许可以帮助改善移植术后第 1、3、4 年的移植物功能以及缩短住院期。

3.3 受体相关预测因素

据报道, 在透析患者中, 铁缺乏是导致患者贫血的最常见的原因之一。此外, 铁缺乏与透析患者的高血小板计数也有关系^[27]。血小板反应在移植物血栓形成等血栓栓塞事件中发挥关键作用, 这在 DGF 的患者中发生更频繁^[28]。Molnar 等^[29]通过一项包含 11 836 例肾移植患者的研究证实, 移植术前输血和使用高剂量红细胞生成素刺激抗原 (erythropoietin-stimulating agents, ESA) 与移植术后更高的 DGF 发生率有关。

此外, 研究表明受体糖尿病是肾移植术后 DGF 的危险因素^[30~32], 在对动物缺血再灌注损伤模型和心脏手术患者的研究表明, 高血糖可以加重肾脏损伤, 导致更高的终末期肌酐水平及更严重的急性肾小管坏死, 并且高血糖还与肾移植术后肾脏缺血的标注物产生有关^[33, 34]。Parekh 等^[35]通过对 976 例死亡供体供肾移植的成人受体进行回顾性研究, 发现供体年龄 (OR 1.02, 95% CI 1.01~1.03, $P < 0.01$)、冷缺血时间 (OR 1.04, 95% CI 1.02~1.07, $P < 0.01$)、受体的男性性别 (OR 1.68, 95% CI 1.14~2.68, $P = 0.01$)、群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) $> 30\%$ (OR 1.92, 95% CI 1.20~3.05, $P = 0.01$) 以及移植术后在麻醉苏醒室 (postanesthesia care unit, PACU) 中测得的受体围手术期高血糖 (OR 1.10, 95% CI 1.14~2.46, $P = 0.03$) 与 DGF 的发生有关系。

大量研究表明作为糖尿病的重要标志, 高血糖与缺血损伤期加重的炎症反应以及氧化应激有关。Marfella 等^[36]发现严格控制血糖的心肌梗死患者炎症反应显著减弱。

Qurashi 等^[37]对 67 例肾移植受体进行回顾性研究, 发现死亡供体供肾 (781~452 ng/ml) 移植术后 6 h 尿中性粒细胞白明胶酶相关脂质运载蛋白 (urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin) 较活体供肾 (229~223 ng/ml; $P < 0.001$) 明显高。活体肾移植灌注液中尿中性粒细胞白明胶酶相关脂质运载蛋白水平与预计的移植术后 6~12 个月肾小球滤过率的降低有关。DGF 的发生与活体肾移植术后 6 h 尿中性粒细胞白明胶酶相关脂质运载蛋白水平有明显联系。在死亡供体组, DGF 的发生与灌注液中尿中性粒细胞白明胶酶相关脂

质运载蛋白水平有关联。在来自终末期血清肌酐 $> 150 \mu\text{mol/L}$ 死亡供体供肾移植中, 尿中性粒细胞白明胶酶相关脂质运载蛋白的平均水平更高, 并且在供肾有较长冷缺血时间和供体患有高血压的移植中, 移植术后 6 h 尿中性粒细胞白明胶酶相关脂质运载蛋白的平均水平更高。这表明供肾灌注液中和移植后 6 h 尿中性粒细胞白明胶酶相关脂质运载蛋白水平可能是 DGF 和移植术后 6~12 个月肾功能降低的有力预测因素。

4 讨论

DGF 是肾移植术后早期常见的并发症之一, 流行病学研究始终把 DGF 的存在与增加使用的医疗资源和开支联系在一起, 并且认为其与包括 DBD 和 DCD 肾移植中增加的移植物丢失风险和慢性移植肾病等较差移植物预后有关联^[38,39]。大多数研究表明, 仅在移植术后第 1 周需要进行透析的 DGF 才具有临床意义, 然而, 不需要透析的较轻类型的 DGF 在预测长期移植物预后时意义有限^[40,41]。因此, 尽管大量文献报道 DGF 是移植物丢失的独立危险因素, 但是临床医师应该意识到, DGF 包含肾移植后一系列的肾功能障碍, 不仅仅发生在需要透析的患者中。所以, 在判断肾移植术后移植肾脏 DGF 的发生率及移植肾脏预后时应当综合考虑供、受体及肾移植多个环节中可能对肾脏功能产生影响的多个因素, 以期提高移植肾脏 DGF 预测的准确性, 继而增加移植肾脏及受体长期的长期存活率。

[参考文献]

- 1 Yarlagadda S G, Coca S G, Garg A X, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 2995—3003.
- 2 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.
- 3 Yarlagadda S G, Coca S G, Formica R J, et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3): 1039—1047.
- 4 Tapiawala S N, Tinckam K J, Cardella C J, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1): 153—161.
- 5 van der Vliet J A, Warle M C, Cheung C L, et al. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(6): E612—E616.
- 6 Jacobs S C, Cho E, Foster C, et al. Laparoscopic donor nephrectomy: the University of Maryland 6-year experience[J]. *J Urol*, 2004, 171(1): 47—51.
- 7 Ojo A O, Wolfe R A, Held P J, et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival[J]. *Transplantation*, 1997, 63(7): 968—974.
- 8 Perico N, Cattaneo D, Sayegh M H, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1814—1827.
- 9 Almond P S, Matas A J, Canafax D M. Fixed-rate reimbursement fails to cover costs for patients with delayed graft function[J]. *Pharmacotherapy*, 1991, 11(5): 126S—129S.
- 10 Almond P S, Troppmann C, Escobar F, et al. Economic impact of delayed graft function[J]. *Transplant Proc*, 1991, 23(1 Pt 2): 1304.
- 11 Rosenthal J T, Danovitch G M, Wilkinson A, et al. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation[J]. *Transplantation*, 1991, 51(5): 1115—1118.
- 12 Salahudeen A K, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 713—718.
- 13 Bronzatto E J, Da S Q K, Santos R L, et al. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(3): 849—851.
- 14 Mikhalski D, Wissing K M, Ghisdal L, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression[J]. *Transplantation*, 2008, 85(7 Suppl): S3—S9.
- 15 Jushinskis J, Trushkov S, Bicans J, et al. Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplants[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(2): 746—748.
- 16 Kayler L K, Srinivas T R, Schold J D. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(12): 2657—2664.
- 17 Quiroga I, Mcshane P, Koo D D, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(6): 1689—1696.
- 18 Kyllonen L E, Salmela K T, Eklund B H, et al. Long-term results of 1047 cadaveric kidney transplantations with special emphasis on initial graft function and rejection[J]. *Transpl Int*, 2000, 13(2): 122—128.
- 19 Moreira P, Sa H, Figueiredo A, et al. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(1): 100—105.
- 20 Sert I, Colak H, Tugmen C, et al. The effect of cold ischemia time on delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25(5): 960—966.
- 21 Hoffmann S C, Kampen R L, Amur S, et al. Molecu-

- lar and immunohistochemical characterization of the onset and resolution of human renal allograft ischemia-reperfusion injury[J]. *Transplantation*, 2002, 74(7): 916—923.
- 22 Sayegh M H. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(5): 1967—1979.
- 23 Siedlecki A, Irish W, Brennan D C. Delayed graft function in the kidney transplant[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11): 2279—2296.
- 24 Maltzman J S, Haase V H. Low oxygen stimulates the immune system[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 797—799.
- 25 Huaman M A, Vilchez V, Mei X, et al. Donor positive blood culture is associated with delayed graft function in kidney transplant recipients: a propensity score analysis of the UNOS database[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(4): 415—420.
- 26 Mandegary A, Azmandian J, Soleymani S, et al. Effect of donor tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genotypes on delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(2): 135—141.
- 27 Streja E, Kovesdy C P, Greenland S, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(4): 727—736.
- 28 Bakir N, Sluiter W J, Ploeg R J, et al. Primary renal graft thrombosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(1): 140—147.
- 29 Molnar M Z, Kovesdy C P, Rosivall L, et al. Associations of pre-transplant anemia management with post-transplant delayed graft function in kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(5): 782—791.
- 30 Parekh J, Bostrom A, Feng S. Diabetes mellitus: a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(2): 298—303.
- 31 Louvar D W, Li N, Snyder J, et al. "Nature versus nurture" study of deceased-donor pairs in kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1351—1358.
- 32 Brennan T V, Freise C E, Fuller T F, et al. Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(6): 971—979.
- 33 Hirose R, Xu F, Dang K, et al. Transient hyperglycemia affects the extent of ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(3): 402—414.
- 34 Lecomte P, Van Vlem B, Coddens J, et al. Tight peri-operative glucose control is associated with a reduction in renal impairment and renal failure in non-diabetic cardiac surgical patients[J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R154.
- 35 Parekh J, Roll G R, Feng S, et al. Peri-operative hyperglycemia is associated with delayed graft function in deceased donor renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4): E424—E430.
- 36 Marfella R, Di Filippo C, Portoghesi M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(16): 1425—1436.
- 37 Qurashi S, Ghamdi G, Jaradat M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and the occurrence of delayed graft function after kidney transplant [J]. *Exp Clin Transplant*, 2014, 12(5): 396—400.
- 38 Kayler L K, Srinivas T R, Schold J D. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(12): 2657—2664.
- 39 Schroppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(2): 251—258.
- 40 Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys [J]. *Kidney Int*, 1998, 54(3): 972—978.
- 41 Boom H, Mallat M J, de Fijter J W, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(2): 859—866.

(收稿日期:2016-07-19)