

心脏死亡供体的移植肾功能延迟恢复的危险因素分析

邵明杰¹, 叶启发^{1,2}, 明英姿¹, 余兴国¹, 刘洪¹, 叶少军¹, 牛英¹

(1. 中南大学湘雅三医院器官移植中心, 长沙 410013; 2. 武汉大学中南医院, 武汉 430077)

[摘要] **目的:** 探讨心脏死亡供体 (death cardiac donor, DCD) 的移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 发生的危险因素及预后情况。**方法:** 收集中南大学湘雅三医院器官移植中心及武汉中南医院 2010 年 2 月至 2012 年 3 月的 48 例 DCD 肾移植受者, 分为 DGF 组 ($n=18$) 及肾功能稳定 (immediate graft function, IGF) 组 ($n=30$)。分析发生 DGF 的危险因素。**结果:** DGF 的发生率为 37.5%, 在单因素分析中受者术前透析时间 ($P<0.001$)、HLA 错配位点 ($P<0.001$)、脑出血死亡供体 ($P=0.011$)、供者 BMI ($P<0.001$)、术前 SCr ($P<0.001$)、使用去甲肾上腺素 ($P<0.001$)、热缺血时间 ($P<0.001$)、冷缺血时间 ($P<0.001$) 为 DGF 的危险因素, 在多因素分析中, 受体术前透析时间 ≥ 12 个月 ($P=0.060$, OR=15.060)、脑出血死亡供体 ($P=0.022$, OR=39.652)、供体术前 SCr $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ ($P=0.008$, OR=57.148) 为 DGF 独立的危险因素。**结论:** DGF 的独立危险因子是受体术前透析时间 ≥ 12 个月、供体术前 SCr $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ 、脑出血死亡供体。

[关键词] 心脏死亡器官捐献 (DCD); 肾移植; 肾功能延迟恢复 (DGF); 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.10.013

Delayed graft function after DCD kidney transplantation: risk factors for and impact on transplantation

SHAO Mingjie¹, YE Qifa^{1,2}, MING Yingzi¹, SHE Xingguo¹, LIU Hong¹, YE Shaojun¹, NIU Ying¹

(1. Center of Transplantation, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013;
2. Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430077, China)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the risk factors of delayed graft function (DGF) and its impact on renal transplantation from donation after cardiac death (DCD).

Methods: We conducted a retrospective study consisting of 48 subjects who underwent a DCD kidney transplantation from February 2010 to March 2012. We classified the recipients into two groups: an IGF (immediate graft function) group ($n=30$) and a DGF group ($n=18$), and analyzed the risk factors of DGF and its impact on transplantation.

Results: DGF occurred in 18 of the 48 (37.5%) kidneys from DCD donors, and the occurrence of DGF did not adversely influence the survival of patients ($P=0.098$) and graft ($P=0.447$). In the univariate analysis, the preoperative dialysis time of recipients ($P<0.001$), HLA mismatch site ($P<0.001$), the cause of brain death ($P=0.011$), BMI ($P<0.001$), preoperative serum creatinine of donors ($P=0.0001$), norepinephrine used in donors ($P<0.001$), warm ischemia time (WIT) ($P<0.001$), cold ischemia time (CIT) ($P<0.001$) showed significant differences. In the multivariate analysis, cerebral hemorrhage as the cause of brain death ($P=0.022$, OR=39.652), preoperative serum creatinine of donors $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ ($P=0.008$, OR=57.148) and the preoperative dialysis

收稿日期 (Date of reception): 2012-04-23

作者简介 (Biography): 邵明杰, 硕士研究生, 主要从事肝胆外科及器官移植的研究。

通信作者 (Corresponding author): 明英姿, Email: myz_china@yahoo.com.cn

time of recipients ≥ 12 months ($P=0.060$, $OR=15.060$) were independent risk factors for DGF development.

Conclusion: The independent risk factors for DGF are the cause of brain death, the terminal creatinine level, and the preoperative dialysis time.

KEY WORDS

donation after cardiac death; kidney transplantation; delayed graft function; risk factor

移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 是肾移植术后早期常见的并发症, 常导致肾移植术后早期无尿、少尿, 增加移植物免疫原性, 增加急性排斥发生率, 降低了肾移植后的人、肾长期存活率^[1]。目前的文献中有关 DGF 有多种定义, 本研究中对 DGF 的定义为术后出现少尿或无尿在第 1 周内恢复血液透析, 或虽未恢复血液透析, 但术后第 7 天血清肌酐值大于 $400 \mu\text{mol/L}$ ^[2], DGF 患者常常伴有更高的急性排斥发生率、较差的移植物生存状况和术后早期丢失移植物的高风险^[3-6]。探讨 DGF 发生的危险因素或许有助于减少这种肾移植术后并发症的发生并提高肾移植术后的生存效果。

中南大学湘雅三医院移植中心及武汉中南医院于 2010 年 2 月至 2012 年 3 月开展了心脏死亡供体 (death cardiac donor, DCD) 肾移植 48 例, 现将这 48 例受者中术后发生 DGF 的 18 例患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨 DGF 发生的相关危险因素。

1 对象与方法

受者分成两组, DGF 组 ($n=18$) 即肾移植术后发生了 DGF 的受者, 肾功能稳定 (immediate graft function, IGF) 组 ($n=30$) 即肾移植术后 IGF 的受者。

1.1 两组受者资料

两组详细资料见表 1。其中 DGF 组男性 11 例, 女性 7 例; 年龄为 $26\sim 64(44.2\pm 12.3)$ 岁; 首次移植 15 例, 多次移植 3 例; 术中输血者 8 例, 无输血者 10 例; IGF 组男性 17 例, 女性 13 例; 年龄为 $15\sim 68(41.2\pm 11.8)$ 岁; 首次移植 29 例, 多次移植 1 例; 术中输血者 7 例, 无输血者 23 例。48 例受者均顺利接受 DCD 肾移植术。术后常规应用环孢素 (CsA) 或他克莫司 (FK506)、吗替麦考酚酯 (MMF)、泼尼松 (Pred) 三联免疫抑制方案。

1.2 两组供肾资料

两组供肾的详细资料见表 2。其中 DGF 组男性供肾 13 例, 女性供肾 5 例, 年龄为

$15\sim 63(37.6\pm 14.4)$ 岁, 13 例供肾使用了去甲肾上腺素维持血压。IGF 组男性供肾 29 例, 女性供肾 1 例, 年龄为 $9\sim 56(36.5\pm 12.3)$ 岁, 29 例肾脏来源于 Maastricht III 型, 供者仅有 1 例为 Maastricht II 型且经历了心肺复苏 (CPR) 并使用了去甲肾上腺素维持血压。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 进行描述性分析、单因素分析、logistic 回归分析等统计分析。其中对连续变量用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 来表示, 对分类变量用百分比来表示。连续变量间的差异用 t 检验, 分类变量间的差异用 Fisher 确切概率或者卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 DGF 组与 IGF 组受者的资料

Table 1 Materials of recipients in the DGF and IGF groups

受体特征	DGF 组	IGF 组	P
年龄 / 岁	44.2 \pm 12.3	41.2 \pm 11.8	0.425
<50 岁 / No.(%)	10(55.6)	24(80.0)	0.071 [†]
≥ 50 岁 / No.(%)	8(44.4)	6(20.0)	
性别 (男 / 女)	61.1/38.9	56.7/43.3	
移植次数 (首次 / 多次)	83.3/16.7	96.7/3.3	0.281
BMI/(kg/m ²)	20.20 \pm 3.72	21.89 \pm 3.23	0.104
≤ 18.5 kg/m ² / No.(%)	8(44.4)	5(16.7)	0.108 [†]
18.5~24.9 kg/m ² / No.(%)	8(44.4)	19(61.3)	
≥ 24.9 kg/m ² / No.(%)	2(11.2)	6(20.0)	
术前透析时间 / 月	18.89 \pm 9.0	11.07 \pm 10.31	<0.001
≥ 12 个月 / No.(%)	12(66.7)	5(16.7)	<0.001 [†]
<12 个月 / No.(%)	6(33.3)	25(83.3)	
透析方式 / No.(%)			
血液透析	17(94.4)	19(63.3)	0.099 [†]
腹膜透析	1(5.6)	11(36.7)	
术中输血 (有 / 无)	38.9/61.1	26.7/73.3	
HLA 错配位数 / %	5.7 \pm 1.8	3.3 \pm 1.5	<0.001
<3 个 / No.(%)	1(5.6)	17(56.7)	<0.001 [†]
≥ 3 个 / No.(%)	17(94.4)	13(43.3)	

HLA: 人类白细胞抗原; BMI: 体质量指数; [†]P 值是由卡方检验计算求得。

表 2 DGF 组与 IGF 组供体资料

供体特征	DGF 组	IGF 组	P
年龄 / 岁	37.6±14.4	36.5±12.3	0.329
<50 岁 /No.(%)	15(83.3)	24(80.0)	0.281*
≥50 岁 /No.(%)	3(16.7)	6(20.0)	
性别 (男 / 女)	72.2/27.8	96.7/3.3	
死亡原因 /No.(%)			
车祸致脑外伤	8(44.4)	20(66.7)	0.011*
脑出血	10(55.6)	10(33.3)	
BMI/(kg/m ²)	26.16±2.57	20.28±2.89	<0.001
<24.9 kg/m ² /No.(%)	2(11.1)	28(93.3)	<0.001*
≥24.9 kg/m ² /No.(%)	16(88.9)	2(6.7)	
SCr/(μmol/L)	212.9±91.3	74.0±27.2	<0.001
≥177 μmol/L /No.(%)	13(72.2)	1(3.3)	<0.001*
<177 μmol/L/No.(%)	5(27.8)	29(96.7)	
去甲肾上腺素使用 (有 / 无)	72.2/27.8	10.0/90.0	
移植肾灌注速度 /No.(%)			
≥500 mL/min	14(77.8)	30(100.0)	<0.001*
<500 mL/min	4(22.2)	0(0.0)	
WIT/min	20.8±6.0	6.8±4.0	<0.001
<15 min /No.(%)	3(16.7)	29(96.7)	<0.001*
≥15 min /No.(%)	15(83.3)	1(3.3)	
CIT/h	5.7±1.8	3.3±1.5	<0.001
<6 h/No.(%)	9(50.0)	29(96.7)	0.003*
≥6 h/No.(%)	9(50.0)	1(3.3)	

WIT: 热缺血时间; CIT: 冷缺血时间; *P 值是由卡方检验计算求得。

2 结果

2.1 一般情况

在 DCD 肾移植后的随访中, 随访时间为 (9.1±6.5) 个月。18 例 DGF 患者, 给予透析、预防感染、利尿、加强营养、抗排斥等治疗, 3 例因移植术后 2~6 个月并发严重的肺部感染死亡而肾功能正常, 1 例术后 8 个月感染不好控制, 在切除移植肾 1 个月后感染控制又并发上消化道大出血而死亡。在 14 例存活的 DGF 患者中, 仅有 1 例肾功能仍未完全恢复, SCr 为 205 μmol/L, 其余 13 例肾功能均恢复正常。术后及随访 1 年内, 两组 SCr 差异统计学意义 ($P<0.001$), 但术后 1 年, 两组 SCr 的差异无统计学意义 ($P=0.112$, 表 3)。

2.2 DGF 危险因素的单因素分析结果

受体中 DGF 组与 IGF 组年龄 ($P=0.397$)、年龄 ≥50 岁 ($P=0.071$)、移植次数 ($P=0.281$)、BMI ($P=0.104$)、透析方式 ($P=0.099$)、既往史

($P=0.095$) 及供体中 DGF 组与 IGF 组的年龄 ($P=0.329$)、年龄 ≥50 岁 ($P=0.281$), 差异均无统计学意义, 不是 DGF 发生的危险因素。受体中两组术前透析时间 ≥12 个月 ($P<0.001$)、HLA 错配位点 ≥3 ($P<0.001$), 供体中两组死亡原因为脑出血 ($P=0.011$)、BMI ≥24.9 kg/m² ($P<0.001$)、SCr ≥177 μmol/L ($P<0.001$)、使用去甲肾上腺素 ($P<0.001$)、WIT ≥15 min ($P<0.001$)、CIT ≥6 h ($P<0.001$), 差异均有统计学意义, 为 DGF 发生的危险因素。

表 3 DGF 与 IGF 组术后肌酐随访情况

Table 3 Follow-up of serum creatinine in the DGF and IGF groups

时间	术后 SCr/(μmol/L)		P
	IGF (n=30)	DGF (n=18)	
24 h	402.4±252.5	687.7±165.6	<0.001
1 个月	111.7±78.2	309.2±200.1	<0.001
2 个月	89.7±26.9	211.5±128.3	<0.001
3 个月	85.5±19.6	189.6±107.6	<0.001
6 个月	81.6±9.9	129.2±51.4	<0.001
1 年	79.9±6.2	109.3±48.7	0.199

2.3 DGF 危险因素的多因素分析

对 8 个影响因素分别进行多因素 logistic 回归分析 ($\alpha_{入} = 0.10$, $\alpha_{出} = 0.15$), 最终得到受体术前透析时间 ≥12 个月、脑出血死亡供体、供体术前 SCr ≥177 μmol/L 为 DGF 独立的危险因素 (表 4)。

表 4 发生 DGF 危险因素的多因素 logistic 分析

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors for DGF

危险因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR
术前透析时间 ≥12 个月	2.712	1.414	3.541	0.060	15.060
脑出血死亡供者	3.680	1.606	5.248	0.022	39.652
供者 SCr ≥177 μmol/L	4.046	1.531	6.985	0.008	7.148
常数项	-18.267	7.834	5.436	0.020	0.000

3 讨论

与脑死亡无偿器官捐献 (donation after brain death, DBD) 供体相比, DCD 供体在宣布死亡和随后器官的获取中不可避免地经历了较长的 WIT, 较长的 WIT 与细胞不可逆损伤及移植物存活率低有关 [7-8]。DBD 与 DCD 肾移植的短期受者及移植肾生存情况相似, 但 DGF 在 DCD 供体中尤为普遍 [9-11]。

DGF 的发生与许多因素相关, 如群体反应性抗体强阳性、多次移植、高龄供体或受体和较长

的 CIT 等^[2,12-16], 所以 DGF 的发生率也不尽相同, 各移植中心报道的 DGF 发生率多为 40%~90%^[17-20]。而在本研究中, DGF 的发生率为 37.5%, 在单因素分析中, 受体术前透析时间 ≥ 12 个月, HLA 错配位点 ≥ 3 , 男性供体, 供体死亡原因为脑出血, 供体 BMI ≥ 24.9 kg/m², 供体术前 SCr ≥ 177 μ mol/L, 使用去甲肾上腺素的供体, WIT ≥ 15 min, CIT ≥ 6 h 为 DGF 发生的危险因素, 多因素分析中提示 DGF 发生的独立危险因素为脑出血死亡供体, 供体术前 SCr ≥ 177 μ mol/L 和受体术前透析时间 ≥ 12 个月。尽管肌酐异常水平的定义因移植中心的不同而不同, 但很多研究证实 DGF 与供体肌酐水平的相关性^[21-22]。脑出血死亡供体是 DGF 发生的独立危险因素, 与 Peeters 等^[23]报道一致, 究其原因可能是脑出血导致了广泛的肾血管及肾小球动脉粥样硬化改变, 使肾脏功能不全。受体术前透析时间越长, 远期并发症如高血压发生的可能性就越大, 会加重肾脏的损害, 这与 Moreira 等^[24]研究一致。

Farney 等^[25]发现缺血时间是 DGF 发生的危险因素, 但本研究中 WIT 与 CIT 并非 DGF 发生的独立危险因素。可能与笔者采用的 DCD 供体多是 Maastricht III 型即等待心脏停跳(可控型)^[26], 直接在手术室获得供肾, 未经过器官的运送, 使得缺血时间较短有关。Stratta 等^[27]报道供者 BMI 高于正常是 DGF 发生的危险因素并且会影响移植物生存, BMI 较高的供体同时伴有高血压和高脂血症, 会增加对肾脏的打击, 同时肥胖也增加了切取器官的困难, 致缺血时间延长。然而本研究中供体 BMI 并非 DGF 发生的独立危险因素, 另外, HLA 错配数目 ≥ 3 、男性供体、使用去甲肾上腺素在单因素分析中均为 DGF 的危险因素, 而在多因素分析中却没有意义, 这可能是较短的缺血时间消除了 DGF 的这些危险因素的影响。目前, 我中心正在开展更大样本量的前瞻性研究, 以检测上述各指标的预测能力。

参考文献

- Halloran PF, Hunsicker LG. 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.
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival [J]. *Transplantation*, 1997, 63(7): 968-974.
- Quiroga I, McShane P, Koo DDH, 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.
- Hernández D, Rufino M, Armas S, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(10): 2908-2915.
- Sánchez-Fructuoso A, Sánchez DP, Vidas MM, et al. Nonheart beating donors[J]. *Nephrol Dialysis Transplantation*, 2004, 19(3): 26-31.
- Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function—a comparison of long-term renal allograft survival[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(8): 2270-2274.
- 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.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1814-1827.
- Locke JE, Segev DL, Warren DS, et al. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(7): 1797-1807.
- Chapman J, Bock A, Dussol B, et al. Follow-up after renal transplantation with organs from donors after cardiac death[J]. *Transpl Int*, 2006, 19(9): 715-719.
- Rengel M, Kanter J, Puerta M, et al. Kidney transplantation with grafts from non-heart-beating donors[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(3): 890-891.
- Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(2): 859-866.
- Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection[J]. *Transplantation*, 1998, 66(12): 1697-1701.
- Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, et al. Delayed graft function after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 1998, 65(2): 219-223.
- Rodrigo E, Ruiz JC, Pinera C, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(7): 1163-1169.
- Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, et al. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis[J]. *Clin Transplant*, 2002, 16(6): 425-429.
- Farney A, Singh RP, Stratta RJ, 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.
18. Ledinh H, Bonvoisin C, Weekers L, et al. Results of kidney transplantation from donors after cardiac death[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(7): 2407–2414.
19. Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, et al. Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors[J]. *Transplantation*, 2007, 83(9): 1193–1199.
20. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, et al. Case-matched comparison of long-term results of nonheart beating and heartbeating donor renal transplants[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(6): 685–691.
21. Patel SJ, Duhart BT Jr, Krauss AG, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function in deceased donor renal transplant patients receiving antithymocyte globulin induction[J]. *Transplantation*, 2008, 86(2): 313–320.
22. Quiroga I, McShane P, Koo DD, 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.
23. Peeters P, Terryn W, Vanholder R, et al. Delayed graft function in renal transplantation[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2004, 10(6): 489–498.
24. Moreira P, Sa H, Figueredo A, et al. Delayed renal graft function: risk factors and impact on the outcome of transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(1): 100–105.
25. Farney AC, Hines MH, al-Geizawi S, et al. Lessons Learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(4): 440–451.
26. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(5): 2893–2894.
27. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality?[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(5): 594–601.

(本文编辑 彭敏宁)

撤稿声明

本刊 2012 年第 8 期第 854–859 页 [2012, 37(8): 854–859] 刊发的《日本血吸虫 SjC23-Hsp70 DNA 疫苗与 IL-12 对水牛保护性作用的研究》一文, 作者胡平成, 夏大, 崔虹艳, 张苹芳, 何永康, 喻鑫玲, 孙振球。因涉及知识产权问题, 本刊决定撤销此稿, 该文的电子版也将全部撤销。特此声明!

《中南大学学报(医学版)》编辑部

Notice of Retraction

By this notice, the Editor and the Publisher of Journal of Central South University (Medical Science) retract from publication the following article: Hu Pingcheng, Xia Da, Cui Hongyan, Zhang Pingfang, He Yongkang, Yu Xinling, Sun Zhenqiu. **Protective effect of SjC23-Hsp70 DNA vaccine and interleukin-12 on Schistosoma japonicum infection in water buffalos.** *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2012, 37(8): 854-859. This retraction is due to the publication without permission from the original copyright holder. We regret any problems that the publication of this article may have caused.

Editorial office of the Journal of Central South University (Medical Science)