

• 扩大标准供者器官移植专题 •

高血压脑出血供者供肾评估 及肾移植预后分析

孙平平 陈好雨 贾志翔 刘沐青 秦彦 董源 郝晓军 周华 武小桐
山西省第二人民医院肾移植透析中心,太原 030012
通信作者:周华,Email:747750425@qq.com

【摘要】目的 应用 Remuzzi 评分系统评估高血压脑出血供者供肾与脑外伤公民逝世后器官捐献供者供肾的组织病变程度,并探讨高血压脑出血供者供肾在肾移植受者中的预后。**方法** 选取山西省第二人民医院 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 1 日的肾移植受者,根据供肾的来源分为两组,高血压脑出血致心脏死亡者(高血压脑出血组),脑外伤致心脏死亡者(脑外伤组),供者符合中国二类或三类标准。供肾获取后移植术前行病理活检,行苏木素-伊红染色后,采用 Remuzzi 评分系统评估供肾组织病变程度。两组供肾均采用低温机器灌注保存。两组的免疫抑制方案相同。比较两组肾移植受者的预后,包括肾移植受者术后 1、6、12 个月血清肌酐水平及 12~36 个月移植肾累计存活率。**结果** 高血压脑出血供者的肾脏 Remuzzi 评分显著高于脑外伤供者,最大肌酐清除率为(86.8±27.8)ml/min,显著低于脑外伤供者的(115.4±23.2)ml/min($P<0.05$)。肾移植术后 1、6、12 个月,脑外伤组肌酐水平分别为(76.1±18.5) $\mu\text{mol/L}$ 、(72.4±16.2) $\mu\text{mol/L}$ 、(71.4±16.8) $\mu\text{mol/L}$,均低于高血压脑出血组的(160.3±33.4) $\mu\text{mol/L}$ 、(154.3±32.6) $\mu\text{mol/L}$ 、(146.4±29.1) $\mu\text{mol/L}$ ($P<0.05$)。随访 12~36 个月,Kaplan-meier 分析结果表明高血压脑出血组与脑外伤组移植肾存活率差异无统计学意义(Log-Rank 检验, $P=0.485$)。**结论** 高血压脑出血供者供肾短期内存活率与脑外伤供肾差异无统计学意义。高血压脑出血供者的肾移植术后血肌酐水平高于脑外伤供肾。选择性地采用高血压脑出血致心脏死亡的供者供肾移植,可以极大地减少供肾的浪费,改善终末期肾病患者的生活质量。

【关键词】 肾移植;高血压;预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.003

Evaluations of kidney from hypertensive cerebral hemorrhage donor and prognosis of renal transplantation

Sun Pingping, Chen Haoyu, Jia Zhixiang, Liu Muqing, Qin Yan, Dong Yuan, Hao Xiaojun, Zhou Hua, Wu Xiaotong

Kidney Transplantation Dialysis Center, Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Zhou Hua, Email: 747750425@qq.com

【Abstract】Objective Remuzzi scoring system is utilized for assessing the degree of renal tissue damage in donors with hypertensive cerebral hemorrhage and donors with brain trauma after cardiac death. To explore the prognosis of hypertensive cerebral hemorrhage donor kidney in renal transplant recipients. **Methods** The kidney donated by DCD between January 1, 2016 to June 1, 2018 were retrospectively reviewed. Pathological biopsy was performed before transplantation and hematoxylin-eosin (HE) staining after sectioning. The degree of renal tissue lesions was evaluated by Remuzzi scoring system. According to the source of donor kidney, they were divided into two groups of donors with heart failure due to hypertensive cerebral hemorrhage (HCH) and those with brain trauma (BT). Both groups of donor kidneys were preserved by low-temperature machine perfusion. The immunosuppressive regimen was identical in both groups. The prognosis of two groups was compared by serum creatinine (Scr) at Month 1/6/12 post-operation and cumulative graft survival rate over a follow-up period of 12-36 months. **Results** The renal Remuzzi score of HCH donors was significantly higher than that of BT donors. The maximal creatinine clearance rate was significantly lower than that of BT donors [(86.8±27.8) vs (115.4±23.2) ml/min, $P<0.05$]. At 1/6/12 months post-transplantation, serum creatinine levels were (76.1±18.5), (72.4±16.2) and (71.4±16.8) $\mu\text{mol/L}$ in BT group and (160.3±33.4), (154.3±32.6) and (146.4±29.1) $\mu\text{mol/L}$ in HCH group. The SCr in BT group at 1/6/12 months was lower than that in HCH group ($P<0.05$). Kaplan-meier analysis showed no significant inter-group difference in graft survival between two

groups over a follow-up period of 12 to 36 months (Log-Rank test, $P = 0.485$). **Conclusions** No significant difference exists in short-term survival rate of kidneys from HCH and BT donors. The recipients of HCH donor's kidney have higher serum creatinine levels than those of BT donors. Selective use of kidney transplants in patients with cardiac death caused by HCH may greatly reduce the waste of donor kidney and improve the quality-of-life of patients with end-stage renal disease.

【Key words】 Kidney transplantation; Hypertension; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.003

目前,公民逝世后器官捐献已经成为我国移植器官的主要来源^[1]。每年有约 5% 的患者在等待肾源的过程中死亡^[2]。需要行肾移植的患有终末期肾病的患者数量不断增多与供肾短缺之间的矛盾日益突出。器官捐献能够缓解这种矛盾,但大多数器官捐献供者属于扩大标准供者(extended criteria donor, ECD)^[3],受多种不稳定因素影响,其供肾质量不能得到有效的保障。因此供肾质量以及是否适合移植需要准确评估。在美国,半数的器官捐献移植肾脏进行了病理活检,其中 85% 为扩大标准供者供肾^[4]。供肾活检为供肾的取舍、分配、移植前选择和移植后治疗方案选择方面提供了重要的信息。因此,准确、科学评估供肾质量,有助于减少供肾的浪费,提高终末期肾病患者生活质量。本研究收集 59 例供肾术前活检的供、受者资料,用 Remuzzi 评分系统对供肾病理结果进行评分,现报告如下。

资料与方法

一、研究对象

选择山西省第二人民医院 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 1 日供肾获取后移植术前行病理活检的肾移植受者。收集供者年龄、性别、有无高血压病史等。收集受者年龄、性别、既往病史、透析方式等。

1. 供者纳入标准:死于高血压脑出血的扩大标准供者(采用的扩大标准供者定义为:供者年龄 ≥ 60 岁,或年龄 50~59 岁,且合并以下 3 项中的 2 项者,有高血压病史,终末血肌酐 $>133 \mu\text{mol/L}$,脑死亡原因为脑血管疾病)和脑外伤的供者,供者符合中国二类或三类标准。

2. 病理纳入标准:(1)供肾组织病理检查每张切片必须同时包含四部分:肾小球、肾小管、肾间质及肾小血管;(2)每张切片肾小球数量必须大于 10 个;(3)供者获取前尿量每小时均 $>100 \text{ ml}$;(4)供者无心肺复苏史。

3. 分组:根据供肾的来源分为两组,高血压脑出血致心脏死亡器官捐献供者(高血压脑出血组),脑外伤致心脏死亡器官捐献供者(脑外伤组)。

二、研究方法

1. 供肾:供肾获取修整后用楔形切除活检获取一条长约 1cm 肾组织,活检处用薇乔线缝合。肾脏组织病理检查:石蜡包埋,切片,苏木素-伊红染色,光镜检查。采用 Remuzzi 评分系统评估供肾组织病变程度(表 1)。两组供肾均采用低温机器灌注保存。

表 1 Remuzzi 评分标准

分值	肾小球硬化比例	肾小管萎缩面积	间质纤维化面积	动脉和小动脉增厚
0 分	无硬化	无	无	无
1 分	$<20\%$	$<20\%$	$<20\%$	管壁厚度小于管腔直径
2 分	$20\% \sim 50\%$	$20\% \sim 50\%$	$20\% \sim 50\%$	管壁厚度等于或轻度大于管腔直径
3 分	$>50\%$	$>50\%$	$>50\%$	管壁厚度远大于管腔直径

2. 受者围手术期处理:所有受者术前均给予抗人 T 细胞免疫球蛋白诱导治疗($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 3~4 d)。术后应用他克莫司+吗替麦考酚酯/麦考酚钠肠溶片+甲泼尼龙三联免疫抑制抗排斥治疗,术后 1~6 个月内维持他克莫司的血药浓度在 8~10 $\mu\text{g/L}$ 。6~12 个月内维持他克莫司的血药浓度在 6~8 $\mu\text{g/L}$ 。

3. 研究指标:比较两组肾移植受者的预后,包括肾移植受者术后 1、6、12 个月血清肌酐(SCr)水平及 12~36 个月移植肾累计存活率。

三、统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。资料统计量采用 Mean \pm SD、%,组间均值差异性比较使用 t 检验,组间率的差异性比较使用 Fisher 确切概率法,移植肾存活时间应用 Kaplan-Meier 分析及 Log-Rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

对获取的 59 例供者的 118 只肾脏分别进行病理穿刺与 Remuzzi 评分,供肾组织病变分值范围为 0~6 分,脑外伤供肾(66 只)的 Remuzzi 评分为 0~

3 分,高血压脑出血供肾(50 只)的 Remuzzi 评分为 3~6 分,1 对高血压脑出血供肾 Remuzzi 评分为 7 分,高血压脑出血供者的供肾在移植前活检中均显示有不同程度的肾小球硬化。

供者 59 例,高血压脑出血供者 26 例,脑外伤供者 33 例。脑外伤组年龄显著低于高血压脑出血组年龄,高血压脑出血组终末肌酐明显高于脑外伤组,高血压脑出血组终末肌酐清除率明显低于脑外伤组(表 2)。两组供肾机器灌注参数中流量与阻力差异无统计学意义。共获取供肾 118 只,除 2 只弃用外,其余供肾分别分配于 115 例受者。两组受者在年龄性别构成、血液透析患者比例、供肾冷缺血时间、群体反应性抗体 >10% 者比例等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

高血压脑出血供肾中 1 对供肾因 Remuzzi 评分高弃用,1 对肾脏因病理解评分为 6 分行双肾移植,余 114 例供肾移植手术均成功,无 1 例受者发生移植肾原发性无功能。受者移植肾功能恢复延迟(DGF)总体发生率为 8.7%,其中高血压脑出血组发生 8 例(16.3%),脑外伤组发生 2 例(3%),脑外伤组 DGF 发生率显著低于高血压脑出血组,差异有统计学意义($P=0.000$)。所有 DGF 受者在术后均脱离透析治疗。肾移植术后 1、6、12 个月为时间点观察受者恢复情况,脑外伤组分别为 $(76.1 \pm 18.5) \mu\text{mol/L}$ 、 $(72.4 \pm 16.2) \mu\text{mol/L}$ 、 $(71.4 \pm 16.8) \mu\text{mol/L}$ 。高血压脑出血组分别为 $(160.3 \pm 33.4) \mu\text{mol/L}$ 、 $(154.3 \pm 32.6) \mu\text{mol/L}$ 、 $(146.4 \pm 29.1) \mu\text{mol/L}$ 。术后 1、6、12 个月各个时间点脑外伤组 SCr 值均低于高血压脑出血组($P<0.05$)。

Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,高血压脑出血组与脑外伤组 3 年移植肾存活率分别为 87.8% 和 92.4%,差异无统计学意义(Log-Rank 检验, $P=0.485$,图 1)。

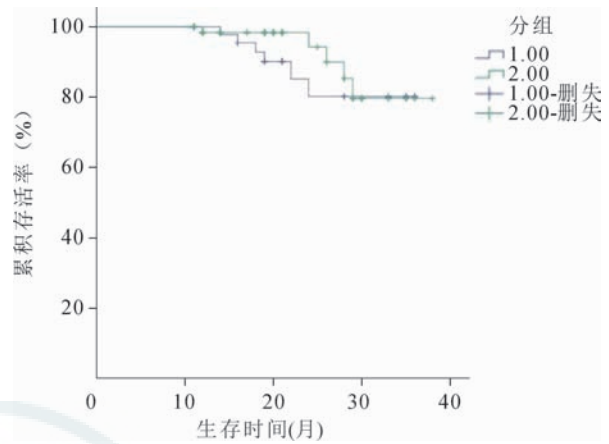


图 1 高血压脑出血组与脑外伤组肾存活率的 Kaplan-Meier 生存曲线

讨 论

大量临床研究发现肾小球硬化不能作为供肾弃用的独立因素,应结合供肾其他组织综合评估,如肾小管、间质、血管等情况^[5]。有学者认为年龄增高是肾功能下降的独立影响因素^[6],随着年龄的增长,肾小球滤过率下降,高龄导致肾脏的结构性改变,如肾小球硬化、间质纤维化、肾小管萎缩等。有研究显示老年供肾的双肾移植效果并不优于老年供肾单肾移植效果^[7]。Kosmoliaptsis 等^[8]亦发现,Remuzzi 评分 4 分的供肾与 0~3 分供肾移植术后 2 年移植肾存活率差异无统计学意义。本组资料显示,与脑外伤组供肾相比,高血压脑出血供肾均有不同程度的肾小球硬化,移植术后血肌酐水平显著增高,但是术后 3 年移植肾存活率差异无统计学意义。Khalkhali 等^[9]的研究表明供者年龄是慢性移植肾功能不全的主要危险因素之一。因此,移植术后血肌酐水平显著增高一部分是由于供者年龄所致。由于 ECD 供肾较 SCD 供肾预后欠佳,因此为肾脏选择合适的受

表 2 高血压脑出血供者和脑外伤供者的资料

分组	例数	年龄(岁)	男/女(例)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	肌酐清除率 (ml/min)	机器灌注参数	
						流量(ml/min)	阻力($\text{mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)
高血压脑出血组供者	26	56.3 ± 4.7	24/2	110.6 ± 21.5	86.8 ± 27.8	88.5 ± 9.5	0.45 ± 0.07
脑外伤组供者	33	34.1 ± 6.4	29/4	74.2 ± 14.7	115.4 ± 23.2	114.1 ± 9.8	0.27 ± 0.06
P 值		0.000	0.268	0.007	0.000	0.985	0.400

表 3 高血压脑出血供者供肾和脑外伤供者供肾受者的资料

分组	例数	年龄(岁)	男/女(例)	血液透析者 [例(百分数)]	供肾冷缺血时间(h)	群体反应性抗体 >10% 者 [例(百分数)]
高血压脑出血组受者	49	43.8 ± 11.6	37/12	46 (94%)	5.16 ± 1.83	3(6.1%)
脑外伤组受者	66	41.3 ± 10.5	50/16	62 (94%)	5.02 ± 1.69	5(7.6)
P 值		0.342	0.952	0.978	0.766	0.548

者很关键。目前,大多数移植中心倾向于将 ECD 供肾移植给年龄 >40 岁的受者,因为在 >40 岁的受者中,SCD 供肾移植带来的益处被等待期间的透析治疗带来的不利抵消了^[10]。高龄受者在接受 ECD 供肾移植后可以获得比继续行透析治疗更低的病死率。糖尿病、高血压患者接受 ECD 供肾移植后的 3 年存活率比继续透析治疗等待 SCD 供肾的存活率高^[11]。根据近几年的随访,我中心高血压脑出血供肾移植的受者,目前倾向于选择 HLA 配型良好、群体反应性抗体(PRA)阴性、低体重、年龄 >40 岁的中老年受者,以减少术后免疫学因素和超滤过因素对供肾的不良影响,缩短移植肾功能恢复时间,降低受者的经济负担。

移植前活检是了解供肾质量最直观的方法,为器官分配及术后治疗提供重要的组织学依据。但是,供肾组织学和最后移植结果相关性较差,供肾形态学和功能在一定程度上是分离的,综合判断供肾质量仍属必要^[12]。由于肾脏病理诊断受不同病理科医师认识水平影响较大,故弃用率高。回顾性分析石蜡切片病理提示有 20% 弃用供肾适用于移植^[13]。有研究表明冷缺血时间每增加 1 h,移植肾功能丧失率增加 3%^[14],因此早期很多移植中心更倾向应用移植前冰冻切片病理粗略评估供肾质量,缩短缺血时间,改善移植植物存活率。我院从供肾外观,临床指标(供者年龄、既往病史、高血压、糖尿病病史,获取前肌酐、尿量、血压等),机械灌注,病理活检等多方面综合判断作为供肾取舍的标准。

目前供肾短缺形势严峻。ECD 的使用在一定程度上增加了供肾数量,使部分等待时间长、难以耐受透析治疗但又短时间内无法获得 SCD 供肾的患者获得了移植机会。高血压脑出血供者供肾的受者短期内存活率与脑外伤供者供肾的受者差异无统计学意义。高血压脑出血供者供肾的受者肾移植术后血肌酐水平高于脑外伤供者供肾的受者。选择性地采用高血压脑出血致心脏死亡供者的供肾,可以极大地减少供肾的浪费,改善终末期肾病患者的生活质量。本研究选取高血压脑出血供者供肾作为研究对象,结合 Remuzzi 病理评分对术后移植肾的恢复情况进行研究,促进了高血压脑出血供者供肾应用标准形成,为供者选择提供了依据。本研究存在的缺点是单中心,样本量小,长期观察时间短,因此高血压脑出血器官

捐献供者供肾对受者长期存活的影响有待观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Huang J, Millis JM, Mao Y, et al. Voluntary organ donation system adapted to Chinese cultural values and social reality [J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(4):419-422. DOI: 10. 1002/lt. 24069.
- [2] 张振. 年龄大于 50 岁亲属活体肾移植供者安全性分析[D]. 泰山:泰山医学院,2014. DOI: 10. 7666/d. Y2722509.
- [3] Mohamed N, Cornell LD. Donor kidney evaluation [J]. *Surg Pathol Clin*, 2014, 7(3):357-365. DOI: 10. 1016/j. path. 2014. 04. 002.
- [4] Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys; impact of biopsy and machine perfusion [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(4): 783-792. DOI: 10. 1111/j. 1600-6143. 2008. 02157. x.
- [5] Massie AB, Luo X, Lonze BE, et al. Early changes in kidney distribution under the new allocation system [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2495-2501. DOI: 10. 1681/ASN. 2015080934.
- [6] 邓瑞冰,于慧春,王振清,等. 年龄相关肾功能下降的影响因素及其与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37(6):826-829. DOI: 10. 7652/jdyxb201606011.
- [7] Colussi G, Casati C, Colombo VG, et al. Renal transplants from older deceased donors: is preimplantation biopsy useful? A monocentric observational clinical study [J]. *World Journal of Transplantation*, 2018, 8(4):30-41.
- [8] Kosmoliaptsis V, Salji M, Bardsley V, et al. Baseline donor chronic renal injury confers the same transplant survival disadvantage for DCD and DBD kidneys [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(3):754-763. DOI: 10. 1111/ajt. 13009.
- [9] Khalkhali HR, Ghafari A, Hajizadeh E, et al. Risk factors of long-term graft loss in renal transplant recipients with chronic allograft dysfunction [J]. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8(4):277-282. DOI: 10. 1002/dat. 20521.
- [10] Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(3):532-538. DOI: 10. 2215/CJN. 01130905.
- [11] Trimarchi H, Rengel T, Andrews J, et al. Belatacept and mediastinal histoplasmosis in a kidney transplant patient [J]. *J Nephropathol*, 2016, 5(2):84-87. DOI: 10. 15171/jnp. 2016. 15.
- [12] Mueller TF, Solez K, Mas V. Assessment of kidney organ quality and prediction of outcome at time of transplantation [J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(2): 185-199. DOI: 10. 1007/s00281-011-0248-x.
- [13] Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5):1161-1168. DOI: 10. 1038/ki. 2013. 461.
- [14] Postalcioglu M, Kaze AD, Byun BC, et al. Association of cold ischemia time with acute renal transplant rejection [J]. *Transplantation*, 2018, 102(7): 1188-1194. DOI: 10. 1097/TP. 0000000000002106.

(收稿日期:2019-05-22)