

# 扩大标准供者的应用

武小桐 李宁

山西省第二人民医院肾移植中心 030012

通信作者:武小桐,Email:SXTYLining666@126.com

**【摘要】** 在公民逝世后器官捐献时代,如何合理利用和准确评估扩大标准供者,提高器官利用率,是移植临床所面临的问题。本文针对扩大标准供者在肾移植和肝移植的应用做一概述,以促进扩大标准供者在器官移植中的应用。

**【关键词】** 肾移植;肝移植

**基金项目:**山西省卫生计生委科研课题(2015075、201601087、2017107)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.001

器官移植是终末期器官衰竭的理想治疗方式,成功的器官移植可改善患者的生活质量和存活率。然而,器官短缺使供需之间不平衡,是制约器官移植发展的瓶颈,由此出现了相对于标准供者(standard donor, SCD)而言的扩大标准供者(extended criteria donor, ECD)的概念。在等待器官移植数量巨大的我国,在实施公民逝世后器官捐献的时代,如何充分利用捐献器官,尤其是 ECD,如何准确评估这类供者质量,提高器官利用率是移植医生所面临的问题。本文对临床常见的 ECD 在肾移植和肝移植的应用进行阐述。

## 一、ECD 供肾的评估和应用

### (一) ECD 供肾的定义和应用现状

目前,肾移植只能解决 1% 终末期肾病(ESRD)患者的移植需求,为了增加捐献器官数量,2002 年美国器官资源共享网络(UNOS)扩大了肾脏捐献接受标准,将 ECD 定义为年龄  $\geq 60$  岁的任何供者或年龄 50~59 岁且符合三项标准的两项:因脑血管疾病死亡,合并高血压病史,捐献前血肌酐(SCr)  $> 132 \mu\text{mol/l}$  (1.5 mg/dl)<sup>[1]</sup>。国内外学者针对 ECD 供肾使用的安全性和该标准制定的有效性做了大量临床研究,结果显示,ECD 较 SCD 供肾移植受者的平均肾小球滤过率(GFR)始终较低,移植受者和移植物存活率较低,但多数研究指出两者的早期移植物和移植受者存活率以及远期移植受者的存活率差异均无统计学意义,而远期移植物存活率存在较大的争议<sup>[2-4]</sup>;有研究还显示,供者年龄可能是唯一导致移植失败的独立危险因素,而终末 SCr 并不能作为移植失败的独立危险因素,认为按照目前 UNOS 制定的 ECD 标准进行分层评估并不能预测移植物存活率<sup>[3]</sup>。目前普

遍认为 ECD 供肾的应用可提供尚令人满意的移植物和移植受者的存活率,尤其可使年龄大于 40 岁、等候 SCD 肾移植时间较长的患者从中获益;SCD 和 ECD 是可能随时间演变的相对概念,对于目前 ECD 供肾的定义和标准可能还有待进一步更新。

### (二) ECD 供肾的评估

为不断寻求科学合理的评估标准,2012 年,供者肾脏概况指数(KDPI)评分体系成为 ECD 的改进预测工具,但其只具有中等预测能力,KDPI 的实施对器官捐献供者肾脏的整体丢弃影响很小,还可能增加 SCD 高 KDPI 肾脏的丢弃率,事实上,KDPI 和 ECD 之间存在显著的不一致,一些 ECD 肾脏的 KDPI 为 46%~50%,而一些 SCD 肾脏的 KDPI 大于 95%<sup>[5]</sup>,因此,通过对体重、年龄、低血压及热缺血时间等进行评估的 KDPI 评分体系对 ECD 供肾质量存在低估的可能性。国内在 ECD 供肾评估中也做了很多临床研究,目前认为供肾病理在评估供肾质量中占据一定的地位,尤其对于 ECD 供肾的评估,同时应结合供者基本情况和低温机械灌注技术(Lifeport)的灌注参数等全面对肾脏整体质量进行评估。

### (三) ECD 供肾的临床策略

近年来,学者们不断探索如何改善 ECD 供肾质量和如何进行术后管理以获得更好移植效果的临床策略。Lifeport 已被广泛应用于移植临床,尤其是 ECD 供肾,通过这种肾脏保存方式可以清除供肾残存血栓、降低灌注阻力、疏通肾脏微循环,从而对于供肾具有一定的修复作用<sup>[6]</sup>;急性肾损伤(AKI)的器官捐献者是否影响移植物长期存活尚有争议,但近来研究表明叠加在 ECD 上的 AKI 对移植受者的长期效果具有协同不利影响<sup>[7]</sup>,因此,对于 ECD 供

肾受者需仔细监测并积极防治 AKI; 对于 ECD 肾小球滤过率 (GFR)  $< 65$  ml/min 采取双供肾移植取得了良好的临床效果, 同时也降低了肾脏丢失率<sup>[8]</sup>; 根据供者特征选择合适的受者以及科学合理地制定免疫抑制方案等, 以提高 ECD 供肾移植的临床效果。本期收录了论著《扩大标准供者供肾的评估和利用》, 结果显示, ECD 供肾质量明显劣于 SCD 供肾, 当 ECD 供肾病变程度相同时, 供/受者体表面积 (BSA) 比值  $\geq 1.1$  进行匹配能够取得与 SCD 相似的肾功能指标和近期受者/移植存活率, 认为采用 BSA 比值与 Banff 供肾病变程度相结合评估是 ECD 供肾-受者选择的重要方法。本期还收录了论著《西罗莫司联合低剂量钙调磷酸酶抑制剂在扩大标准供者供肾移植中的临床研究》, 结果显示, 使用肾功能恢复欠佳的 ECD 供肾的受者在术后 3 个月将钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) + 霉酚酸 (MPA) + 糖皮质激素 (Pred) 转换为 CNI + 西罗莫司 (SRL) + Pred 方案并维持小剂量 CNI, 肾功能均有不同程度改善。

## 二、ECD 供肝的评估和应用

肝移植是治疗终末期肝病的唯一途径, 同样面临器官短缺的现状, 为了挽救生命常常可能使用 ECD 供肝。ECD 供肝扩大了供者来源且有确切的临床效果, 紧急情况下得到 ECD 供肝的受者存活率为 60%~80%, 等待的患者死亡率  $> 50\%$ , 而 ECD 供肝使用不当有可能诱发术后的移植肝原发功能障碍 (PDF)、移植肝迟发性无功能 (DNF) 和移植肝原发无功能 (PNF)。因此, 如何评估和应用 ECD 供肝有其现实意义。

### (一) ECD 供肝的定义和标准

#### 1. 定义

ECD 供肝是指肝移植后存在原发性移植肝无功能或功能低下以及迟发性移植肝失活风险的供肝。

#### 2. 目前能够接受的 ECD 供肝的标准

年龄  $> 60$  岁; 供肝的冷缺血时间 (CIT)  $> 14$  h, 不超过 20 h; 脑死亡供者中重症监护室持续使用呼吸机支持  $> 4$  d; 使用大剂量血管收缩药物 (多巴胺的用量每分钟  $> 15$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), 收缩压  $< 80$  mmHg 持续时间超过 1 h; 血钠浓度始终  $> 155$  mmol/L; 血清胆红素及转氨酶持续高于正常者; 肝脂肪变性 (小空泡型脂肪变和大空泡型脂肪变); 自身免疫性疾病移植时切除的肝脏以及带有肿瘤的肝脏; 存在丙型肝炎病毒抗体阳性、乙型肝炎病毒核心抗体阳性以及人类免疫缺陷病毒有密切接触史等<sup>[9-11]</sup>。如果供

者具备 2 个或 2 个以上危险因素时称之为“高危 ECD 供肝”。

### (二) ECD 供肝的评估和临床策略

近年来人们尝试对 ECD 供肝给予新的保存药物和灌注技术以提高肝脏保存的效果和减少肝细胞损伤, 取得了一定的进展。如何对 ECD 供肝进行科学评估并实施有效的临床策略, 做到 ECD 供肝合理应用, 挽救受者生命, 是目前所面临的难点。

#### 1. 供者年龄

随着肝移植技术的不断发展, 捐献者年龄上限也在不断拓展, 全球高龄器官捐献者的肝脏利用率持续上升<sup>[12]</sup>。虽然老年供者的肝移植具有较高的移植失败率和死亡风险, 包括 PNF、肝动脉血栓形成率增加、更严重的缺血再灌注损伤 (IRI), 更高的胆道并发症和胆汁淤积率等, 但有多项研究显示高龄器官捐献者肝脏移植及受者的 1 年存活率仍是接受的<sup>[13-14]</sup>。目前尚未就肝脏供者的年龄上限达成共识, 年龄虽然是器官捐献供肝评估需要考量的重要因素, 但供者年龄  $> 60$  岁不应被列为绝对禁忌, 尤其是在能够保证供肝冷-热缺血时间较短的情况下, 将老年供肝风险降至最低的策略是降低对移植肝行活检的阈值和最小化 CIT<sup>[15]</sup>。本期我们收录了论著《高龄扩大标准供者供肝 57 例临床应用研究》, 结果显示, 在综合评估供肝状况及合理匹配受者的前提下, 老年供肝可安全使用并能取得良好的临床效果。

#### 2. 脂肪变性供肝

IRI 是脂肪肝移植功能障碍的关键, 区分脂肪变性类型对于供肝评估是至关重要的。目前普遍认为, 小泡性脂肪变性与早期移植肝功能不良无关; 大泡性脂肪变性低于 30% 被认为允许移植, 超过 60% 应禁用, 30%~60% 可选择性使用<sup>[16]</sup>。尽管人口统计学, 病史, 放射成像, 视觉检查可以提示肝脏脂肪变性, 但新鲜冰冻肝脏活检的组织学评估是诊断和量化肝细胞脂肪变性的唯一方法。

#### 3. 冷缺血时间

人们普遍认为, 增加 CIT 与移植后结果较差有关。UNOS/OPTN 登记数据显示, CIT 在 8 h 以上的供肝每增加 1 h, 移植失败的风险增加 2%; 欧洲肝移植经验证实, CIT 每增加 15 min, 1 年移植失败风险增加 0.9%; 胆管上皮可能对缺血再灌注诱导的氧化应激特别敏感, 随着 CIT 的增加, 发生非吻合口胆管狭窄的风险显著增加<sup>[17]</sup>。

#### 4. 病毒性肝炎供肝

(1) 乙型病毒性肝炎供肝: 目前认为, 在给予适

当预防措施的前提下,使用乙型肝炎病毒表面抗原阴性(HBsAg<sup>-</sup>)但乙型肝炎病毒核心抗体阳性(HBcAb<sup>+</sup>)供者是扩大器官来源的可行手段<sup>[18]</sup>;将无明显纤维化的乙型肝炎病毒表面抗原阳性(HBsAg<sup>+</sup>)供肝移植给 HBsAg<sup>+</sup> 受者并予以抗病毒治疗可有效预防 HBV 复发<sup>[19]</sup>。尽管肝移植后受者 HBV 感染的主要途径是供肝传播,但通过合理选择受者,预防性抗病毒治疗以及乙型肝炎免疫球蛋白的综合应用,HBV 阳性或者既往有 HBV 暴露史的器官捐献供肝仍可以被使用。

(2)丙型病毒性肝炎供肝:既往由于 HCVAb<sup>+</sup> 的移植物移植到 HCVAb<sup>-</sup> 的受者会导致新发 HCV 感染,因此 HCVAb<sup>+</sup> 肝脏的使用仅限于 HCV 病毒血症的受者<sup>[12]</sup>,但是,随着针对所有 HCV 基因型的抗病毒药物的问世可能会消除一些限制。不过,对于肝炎病毒感染活动期和已经发生肝炎病毒相关肝纤维化的病毒阳性器官捐献供肝是不应使用的,在使用肝炎病毒阳性器官捐献供肝前必须进行供肝病理活检。

#### 5. 恶性肿瘤供者

肝移植中通过供者传播肿瘤很少见。目前认为,非黑色素瘤、选择性中枢神经系统肿瘤和原位癌患者提供的肝脏进行移植是安全的,但多形性胶质母细胞瘤、黑色素瘤、绒毛膜癌和肺癌被确定为器官捐献的绝对禁忌证<sup>[20]</sup>,任何转移性恶性肿瘤患者都不应该作为供者。

随着器官移植技术的广泛应用及终末期器官衰竭患者的不断增加,供者短缺的问题变得日益突出,使得 ECD 逐渐得到应用和重视。对 ECD 供器官进行合理地评估和应用可以缓解供者短缺的问题,提高捐献器官的利用率,从而使更多的患者从中受益,提高生活质量和存活率。如何更加有效、安全、合理地利用 ECD 还需更深入的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors[J]. *Transplantation*, 2002, 74(6):1281-1286. DOI: 10.1097/00007890-200211150-00014.

[2] Ferreira E, Costa J, Romãozinho C, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded-criteria deceased donors: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(4):770-776. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.051.

[3] Yang SS, Yang J, Ahn C, et al. The need for new donor stratification to predict graft survival in deceased donor kidney transplantation[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(3):626-630. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.3.626.

[4] Querard AH, Foucher Y, Combescure C, et al. Comparison of

survival outcomes between expanded criteria donor and standard criteria donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(4):403-415. DOI: 10.1111/tri.12736.

[5] Bae S, Massie AB, Luo X, et al. Changes in discard rate after the introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI)[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(7): 2202-2207. DOI: 10.1111/ajt.13769.

[6] 潘晓鸣,薛武军,田普训,等.应用 Lifeport 器官转运器改善肾移植效果的大宗临床研究(附 573 例报告)[J]. *器官移植*, 2018, 9(6): 430-435. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.006.

[7] Park WY, Choi MS, Kim YS, et al. Impact of acute kidney injury in expanded criteria deceased donors on post-transplant clinical outcomes: multicenter cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 39. DOI: 10.1186/s12882-019-1225-1.

[8] Stratta RJ, Farney AC, Orlando G, et al. Dual kidney transplants from adult marginal donors successfully expand the limited deceased donor organ pool[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(4): 380-392. DOI: 10.1111/ctr.12697.

[9] Sotiropoulos GC, Tagkalos E, Fouzas I, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma using extended criteria donor grafts[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(9): 2730-2733. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.021.

[10] Sass DA, Reich DJ. Liver transplantation in the 21st century: expanding the donor options[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, 40(3):641-645. DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.007.

[11] Bicefio J, Ciria R, de la Mata M, et al. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era[J]. *Transplantation*, 2010, 90(5):530-539. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e86b11.

[12] Lai JC, Vittinghoff E, Feng S. The evolving face of the liver donor: updating the donor risk index [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(S5):4-589.

[13] Naranjo-Izurrieta JR, Ruiz de Azúa-López Z, Lameirao J, et al. Orthotopic liver transplantation: preliminary analysis of complications with grafts from elderly donors[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(2): 644-645. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.034.

[14] Roulet S, Defaye M, Quinart A, et al. Liver transplantation with old grafts: a ten-year experience[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(9): 2135-2214. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.07.012.

[15] Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE, et al. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? [J]. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8(3): 196-201. DOI: 10.1002/dat.20478.

[16] Chavin KD, Taber DJ, Norcross M, et al. Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(5):732-741. DOI: 10.1111/ctr.12211.

[17] Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(7):885-890. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.00165.x.

[18] Feng S, Lai JC. Expanded criteria donors[J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(3):633-649. DOI: 10.1016/j.cld.2014.05.005.

[19] Choi Y, Choi JY, Yi NJ, et al. Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors[J]. *Transpl Int*, 2013, 26(12): 1173-1183. DOI: 10.1111/tri.12177.

[20] Feng S, Buell JF, Chari RS, et al. Tumors and transplantation: the 2003 third annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(12): 1481-1487. DOI: 10.1046/j.1600-6143.2003.00245.x.

(收稿日期:2019-07-27)