

中国肾脏移植受者移植物功能延迟恢复临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会

【摘要】 肾脏移植受者移植物功能延迟恢复是肾脏移植术后常见的早期并发症之一，是影响移植肾近期和远期存活的独立危险因素。中华医学会器官移植学分会和中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会组织国内器官移植与相关学科知名专家在《肾移植术后移植物功能延迟恢复诊疗技术规范（2019版）》的基础上经过指南范围及临床问题的确定、证据检索与筛选及推荐意见的形成等程序编写、多轮讨论，并经学会组织两轮集体审定，最终形成《中国肾脏移植受者移植物功能延迟恢复临床诊疗指南》。本指南就移植肾功能延迟恢复的概念和发生机制、危险因素、诊断、预防、治疗及免疫抑制药应用几个方面的21个临床问题提出推荐意见和推荐意见说明。目的是使肾移植术后受者移植物功能延迟恢复的诊断、预防和治疗规范化，提高肾脏移植效果，提高肾脏移植受者和移植肾近期和长期存活率，促进移植学科的发展。

【关键词】 肾脏移植；移植物功能延迟恢复；诊断；治疗；预防；免疫抑制药

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0004-16

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of delayed graft function in kidney transplant recipients in China Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Kidney Transplantation of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. *The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Xue Wujun, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Delayed graft function in kidney transplant recipients is one of the common early complications after kidney transplantation, which is an independent risk factor affecting the short-term and long-term survival of renal allografts. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association and Branch of Kidney Transplantation of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care organized well-known Chinese experts in organ transplantation and related disciplines to formulate and discuss the determination of the scope and clinical problems, evidence retrieval and screening, and the formation of recommendations based on "Technical Specification for the Diagnosis and Treatment on Delayed Graft Function After Renal Transplantation (2019 edition)". After two rounds of collective examination and approval by Chinese Medical Association and China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, "Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients in China" was finally formulated. This guideline puts forward recommendations and explanations regarding 21 clinical problems including the concept, mechanism, risk factors, diagnosis, prevention, treatment and application of immunosuppressive drugs for delayed graft function in kidney transplant recipients, aiming to standardize the diagnosis, prevention and treatment of delayed graft function in kidney transplant recipients, enhance clinical efficacy of kidney transplantation, prolong short-term and long-term survival of kidney transplant recipients and renal allografts and promote the development of the discipline of transplantation.

【Key words】 Kidney transplantation; Delayed graft function; Diagnosis; Treatment; Prevention; Immunosuppressant

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024156

基金项目: 国家自然科学基金(82370802); 陕西省卫生健康肾脏移植科研创新平台(2023PT-06)

执笔作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院(项和立); 首都医科大学附属北京朝阳医院(王玮); 山东第一医科大学附属第一医院(王建宁); 陆军军医大学西南医院(徐小松); 吉林大学第一医院(王钢)

通信作者: 薛武军, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 是肾脏移植术后的一种常见早期并发症, 临床上表现为少尿或无尿, 血清肌酐升高、持续不降或缓慢下降。DGF 增加移植物免疫原性及急性排斥反应发生的风险, 延长住院时间, 可导致近期和远期受者及移植肾的存活率降低^[1-2]。在活体肾脏移植受者中, DGF 的发生率为 1.6%~3.6%^[3]。对于遗体器官捐献肾脏移植受者, 由于供肾的类型和质量不同, 各移植中心报道的 DGF 发生率差异较大, 为 27.0%~55.1%^[4]。近年来, 由于扩大标准供者 (expanded criteria donor, ECD) 的临床应用增多, 肾脏移植术后 DGF 的发生率可能会越来越高。DGF 对移植肾的近期和远期存活影响较大, 需要对 DGF 进行规范化的诊疗, 提高肾脏移植效果。我国尚缺乏肾脏移植术后 DGF 临床诊疗指南或专家共识, 中华医学会器官移植学分会和中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会组织国内器官移植与相关学科知名专家在《肾脏移植术后移植物功能延迟恢复诊疗技术规范 (2019 版)》的基础上编写、多轮讨论, 并经学会组织两轮集体审定, 最终形成《中国肾脏移植受者移植物功能延迟恢复临床诊疗指南》。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE) 上以中英双语注册 (注册号: PREPARE-2023CN815), 并发表了相应的指南计划书。

指南范围及临床问题的确定: 通过查阅 DGF 相关文献, 由执笔专家构建并提出临床问题, 由指南编写工作组对构建的临床问题进行了反复广泛征求意见, 多轮讨论, 最终选择出本指南拟解决的 21 个临床问题, 涉及 DGF 的概念和发病机制、危险因素、诊断、预防、治疗和免疫抑制药应用等几个方面。

证据检索与筛选: 按照人群、干预、对照、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行检索, 检索 PubMed、Medline、Web of Science、The Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、万方知识数据服务平台和中国知网数据库 (CNKI), 纳入指南、共识、系统评价和 meta 分析、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据; 检索

词包括: “肾脏移植” “移植肾功延迟恢复” “围手术期管理” “DGF 危险因素” “诊断” “预防” “治疗” “供肾病理” “排斥反应” “诱导治疗” “免疫抑制剂应用” “DGF 血液净化替代治疗” “DGF 利尿措施” 等。所有类型文献检索时间为 1980 年 1 月至 2023 年 10 月, 主要文献为近 15 年文献, 发表语言限定中文或英文。

推荐意见的形成: 本指南采用 2009 版牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准对推荐意见的支持证据进行评级 (表 1)。指南制订工作组专家针对肾脏移植术后 DGF 的 21 个临床问题提出了符合我国实际的 21 条诊疗推荐意见, 经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论定稿。

表 1 2009 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准
Table 1 Level of evidence and recommended strength grades of Oxford University in 2009

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	2c	基于受者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见 (即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

2 DGF 定义和发病机制

临床问题 1: DGF 的定义如何确定?

推荐意见 1: 推荐 DGF 的定义为肾脏移植术后 1 周内需要进行透析治疗 (推荐强度 A, 证据等级 1b), 或术后 1 周血清肌酐未降至 400 $\mu\text{mol/L}$ 以下 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

DGF 是急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)

的一种表现,具有肾脏移植过程特有的属性。对于自体肾脏,AKI 定义为在刺激事件发生后 48 h 内血清肌酐升高。在肾脏移植中,由于各移植中心、地区和国家的采用 AKI 临床标准不同,DGF 的诊断标准也不尽相同,这使得诊断变得复杂^[5-7]。目前,DGF 最广泛接受的定义为肾脏移植术后 1 周内至少需要进行透析 1 次^[7-9],但该定义存在一定的局限性,主要是因为该定义包含了移植物原发性无功能(primary nonfunction, PNF)、外科因素、内科因素和免疫学因素导致移植肾功能损伤。此外,肾脏移植术中及术后早期液体负荷、治疗方案、钾阈值、医保以及不同地区、医院对透析指征的把握,都可能影响具体受者是否透析及透析时机的选择^[7]。综合各种解释和概念,本指南推荐采用中国肾脏移植科学登记系统(Chinese Scientific Registry of Kidney Transplantation, CSRKT)及国家卫生健康委肾脏移植质控标准定义,即 DGF 是指肾脏移植术后 1 周内需要透析治疗或术后 1 周血清肌酐未下降至 400 $\mu\text{mol/L}$ 以下^[10-11]。本指南在 DGF 定义中主要指供肾和受者因素所致的移植肾功能延迟恢复,不包含 PNF、移植肾动静脉血栓、移植肾输尿管梗阻及排斥反应等因素导致的术后早期移植肾功能不全^[12]。

临床问题 2: DGF 的发生机制有哪些?

推荐意见 2: 建议根据 DGF 的发生因素确定其发生机制,主要为缺血性损伤、再灌注损伤、炎症介质的产生、固有免疫和适应性免疫反应的激活以及细胞凋亡(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

DGF 是一种涉及多个致病因素和多种发生机制的复杂病理生理过程,发病机制至今仍未十分明确。供者维护、器官获取保存和移植术后等过程中缺血、缺氧及再灌注引起的肾小管缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是导致 DGF 的主要因素^[13],再灌注后细胞毒性介质的产生、固有免疫以及适应性免疫反应的激活及细胞凋亡等均可造成肾小管细胞损伤和坏死。

肾脏细胞在缺血缺氧时会产生大量氧自由基和活性氧,导致细胞膜磷脂降解,产生大量炎症介质,趋化中性粒细胞黏附于血管内皮或进入细胞,在参与炎症反应时细胞本身又释放趋化因子,激活的中性粒细胞氧爆发增加,释放大量的自由基或溶酶体,加重组织损伤。此外,肾脏 IRI 诱导一氧化氮合酶合成,促

使一氧化氮产生,与超氧阴离子自由基经过一系列反应,形成具有强氧化性的羟自由基、一氧化氮自由基,使细胞膜脂质过氧化,损害组织^[1,14]。

IRI 是由固有免疫和适应性免疫系统介导的炎症性疾病。固有免疫反应作为第一道应答防线通过中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、NKT 细胞和 T 细胞发挥作用。IRI 发生后此类细胞被激活,释放大量氧自由基、细胞因子、趋化因子等,激活补体系统,引起肾脏非特异性损伤。此后,IRI 启动强烈的适应性免疫应答,T 细胞抗原特异性或非特异性反应起到关键作用^[4,14]。同时,IRI 激活细胞坏死、凋亡以及自噬相关性细胞死亡程序,近年来提出的“坏死性细胞凋亡”机制亦参与了 IRI 的过程^[4,14]。

需要注意的是,DGF 的发生机制是复杂的,并且可能受到多个因素相互作用的影响。对于 DGF 的预防和治疗,了解这些病理生理机制对于制定相应的干预策略和治疗方案至关重要。

3 DGF 发生的危险因素

临床问题 3: DGF 发生的供者相关危险因素有哪些?

推荐意见 3: 建议遗体器官捐献供者有下列情况时考虑发生 DGF 的风险高,包括死亡原因为脑卒中,心脏死亡供者,热、冷缺血时间长,高龄供者,体质量指数(body mass index, BMI)高,高血压病史,糖尿病病史,低血压,使用血管活性药物,心肺复苏事件和捐献前的肾功能损伤等(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

遗体器官捐献的原发病与器官质量和移植效果明显相关。脑卒中捐献供者器官往往或多或少存在长期高血压导致的慢性损伤,器官质量较差,这类肾移植术后肾功能恢复往往较慢,DGF 的发生率高。目前用于移植的器官短缺问题日益严重,应用心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)和 ECD 来源肾脏愈来愈多。有研究发现 DCD 肾脏移植后发生急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)的风险是脑死亡器官捐献(donation after brain death, DBD)的 2 倍^[15]。随着移植器官短缺问题日益严重,使用 ECD 肾脏扩大了器官来源,但它与 DGF 风险的增加有关,超过 50% 的 ECD 肾脏移植发

生 DGF, 而标准供者肾脏移植为 2%~50%^[16-17]。ECD 定义为所有年龄>60 岁的遗体器官捐献供者, 或年龄>50 岁且满足以下 3 种情况中任 2 种的供者: 高血压、死因为脑卒中或血清肌酐超过 133 $\mu\text{mol/L}$ ^[18]。目前研究认为, 由于 ECD 供肾本身存在的与年龄增加相关的肾小球硬化等退行性改变, 在经历肾脏体外保存等一系列 IRI 后, ECD 供肾功能恢复所需时间更长, 更易发生 DGF^[17]。对于 ECD 的评估, 至关重要的一部分即是移植肾活组织检查(活检)结果。目前已有大量证据和经验支持这样一项策略, 即只要移植前肾活检显示供肾质量合格, 就不应因供者的年龄、糖尿病或高血压而放弃边缘或次优移植物^[19-20]。

热缺血时间(warm ischemia time, WIT)与移植肾预后密切相关, 无论是 PNF、DGF, 还是移植肾失功都与供肾 WIT 延长有关, 因此过长的 WIT 是供肾的禁忌。目前国内外对遗体器官捐献供者的 WIT 有以下几种标准: (1) 心脏死亡缺血时间, 从心跳停止到开始冷灌注的时间, 心脏死亡 WIT 一般应<15 min; (2) 濒死期 WIT, 从撤除呼吸机及心脏支持至开始冷灌注的时间一般应<30 min; (3) 功能性 WIT, 从动脉收缩压<50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或者血氧饱和度<70% 到开始冷灌注的时间, 一般应<1 h。功能性 WIT 的引入可能会对遗体器官捐献供者的选择更合理^[21-23]。

冷缺血时间(cold ischemia time, CIT)延长也被认为是肾脏移植后 DGF 的独立危险因素^[24]。美国肾脏数据系统登记处的数据显示, CIT 每延长 6 h, DGF 风险就会增加 23%^[25]。捐献者的年龄是另一个重要的危险因素, 1990 年至 1998 年美国科学肾脏移植登记显示, 年龄>55 岁供者其相应肾脏移植受者 DGF 的风险增加了 1 倍^[26]。

高龄、高血压供者的肾脏可能存在血管病变和功能障碍, 糖尿病供者的肾脏通常伴随肾小球硬化和肾小管损伤, 供者肥胖、BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 等都会增加移植术后 DGF 的发生风险^[27-30]。

DBD 供者通常存在神经-体液调节失常等病理生理改变, 常表现为血流动力学不稳定, 全身器官组织灌注不足, 水、电解质和酸碱失衡, 从而使全身器官的结构和功能受到不同程度影响。特别是 DBD 供者易发生低血压和心跳骤停, 加上大剂量血管活性药物应用, 导致供者器官处于缺血缺氧状态, 进一步加重器官功能损伤, 导致供肾 AKI 发生。捐献前的终末

血清肌酐升高、肾功能差等都会增加肾脏移植术后 DGF 的发生率^[31]。

临床问题 4: DGF 发生的受者相关危险因素有哪些?

推荐意见 4: 建议受者有下列情况时要重视 DGF 的防治, 包括糖尿病、BMI 高、透析病程长、群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA) 高以及多次移植等(推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

受者糖尿病被证实是 DGF 一个常见的危险因素^[32], 一方面可能与血糖增高所伴随的慢性炎症反应和氧化应激相关; 另一方面可能与糖尿病患者更高的基础体质量, 更多见的血管硬化导致的血管吻合难度增加、时间延长相关^[30,33]。此外, BMI 高也被证明是 DGF 的危险因素^[34], 一方面, 肥胖相关的交感神经过度反应导致的血管痉挛和血管硬化明显增加了血管吻合难度, 延长 WIT, 同时肥胖可能会引起介导肾小球损伤的促炎因子水平升高, 以及脂肪组织释放细胞因子也会加重内皮功能障碍^[35-36]。

既往研究发现透析时间与 DGF 的发生息息相关^[32,37]。慢性肾病会引发慢性炎症及尿毒症表现, 即心血管疾病、蛋白质能量消耗、抑郁、骨质疏松症和身体虚弱等^[38-39]。移植前的长期透析可能导致全身炎症反应从而加重移植后的免疫反应及炎症损伤, 最终导致 DGF 发生。研究表明, 术前未透析的肾脏移植受者 DGF 发生率明显下降^[38]。在免疫学因素中, PRA 高以及多次移植增加了 DGF 的发生率, 这与既往关于受者免疫系统推动缺血性损伤病理反应的作用研究是符合的。PRA 的存在往往与更强烈的移植后免疫反应和炎症反应相关, 随之增加了 DGF 的发生率^[1]。

临床问题 5: DGF 其他危险因素有哪些?

推荐意见 5: 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) 基因型错配数多、ABO 血型不相容和围手术期非外科相关危险因素也会影响移植肾功能恢复, 导致 DGF (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

移植相关危险因素主要有 HLA 基因型错配数多、ABO 血型不相容和围手术期非外科相关危险因素^[4]。HLA 基因型错配可能会导致免疫系统对移植物产生免疫反应, 进而引发移植物排斥反应, 导致 DGF 的发生。HLA 基因型错配程度越高, 免疫反应的风险就越大, 从而增加 DGF 的发生风险。ABO 血

型不相容可能导致血型抗体介导的移植物排斥反应, 增加 DGF 的发生风险。

此外, 手术过程中低血压、心血管并发症、麻醉方式以及液体管理也是影响 DGF 的重要危险因素。有研究观察到, DGF 发生受麻醉类型的影响, 联合麻醉导致 DGF 的风险增加了 3 倍, 这种关联可能是与椎管内阻滞剂茶酚胺水平降低和血管舒张, 减少移植物灌注有关^[2,18]。此外, 限制性补液方案可使 DGF 的风险增加约 4 倍^[18,40-41]。肾脏灌注取决于平均动脉压, 平均动脉压受血管内容量、交感神经张力和肾脏自动调节的影响。由于移植过程中去神经支配, 自我调节和交感神经张力丧失, 肾流量主要受到血压及血容量的影响^[40,42]。Othman 等^[40] 在一项包括 40 例患者的临床研究中, 评估了补液方案对移植物血流动力学稳定性和早期功能的影响, 发现在肾脏灌注开放前接受最大输注液体的患者血流动力学不稳定性较低, 收缩压和中心静脉压水平较高。不同的移植中心在手术技术、团队经验、术后管理等方面存在差异, 经验丰富的移植中心可能能够更好地识别和干预 DGF 的危险因素, 从而降低 DGF 的发生率^[4]。

4 DGF 的诊断

临床问题 6: DGF 的临床表现有哪些?

推荐意见 6: DGF 的临床表现主要包括: 肾脏移植受者术后早期出现少尿或无尿, 或早期有尿、随后尿量骤减, 血清肌酐不降或下降缓慢, 需要接受透析替代治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

DGF 的临床表现主要表现在以下几个方面:

(1) 尿量减少, 肾脏移植术后出现少尿或无尿, 或早期开始有尿, 随后尿量突然减少, 需要血液透析替代治疗后尿量逐渐恢复正常; (2) 血清肌酐不降、下降缓慢或不降反升, 术后连续 3 d 每日血清肌酐下降幅度少于前一日的 10% 或术后 1 周血清肌酐未降至 400 $\mu\text{mol/L}$; (3) 可发生低血压, 也可发生高血压; (4) 由于无尿或少尿, 常有水钠潴留, 水容量负荷过重所引起的下肢水肿和胸闷、气短等^[43-44]。

临床问题 7: DGF 期间需要进行哪些常规实验室检查?

推荐意见 7: DGF 期间建议监测肝功能、肾功能、电解质、免疫抑制药血药浓度及感染指标等, 有条件的检测 HLA 抗体 (推荐强度 B, 证据等

级 2c)。

推荐意见说明:

DGF 过程中往往会伴发水钠潴留等多种类型的水、电解质及酸碱平衡紊乱, 血清肌酐、血尿素氮是 DGF 发展转归的重要临床指标, 同时肝、肾功能损伤也是 DGF 常见的并发症^[14], 因此在 DGF 期间应密切关注肝、肾功能, 电解质, 血、尿常规等常规指标。在 DGF 早期尿量未恢复前, 建议每日检测血常规、尿常规、肾功能、电解质 1 次, 必要时随时抽血检查。肝功能每周至少 2 次, 每周监测免疫抑制药血药浓度至少 2 次。此外由于血清肌酐、血尿素氮的升高以及移植术后免疫抑制药的应用, DGF 过程中易继发感染并造成严重的不良后果^[45], 因此在 DGF 过程中应关注感染指标及早发现感染。此外, 免疫抑制药血药浓度也是需要关注的一个重要因素, 对于钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 等对肾脏有毒性的药物应当定期检测其血药浓度, 并及时进行调整^[46]。

HLA 抗体和非 HLA 抗体与 DGF 的发生和预后息息相关^[47-48]。大量研究表明, 术前 HLA 抗体阳性患者 DGF 发生率明显高于阴性患者, 且 DGF 的风险也随着致敏范围、供者特异性抗体数量和累积抗体强度的增加而增加, 同时 HLA 抗体阳性患者 DGF 预后更差^[47-48]。这可能是因为 DGF 发生更广泛的 IRI、更严重的血管内皮损伤和肾小管上皮细胞脱落并导致更多的抗原暴露, 在同时存在 HLA 抗体及非 HLA 抗体的情况下导致亚临床排斥反应, 而这种排斥反应在移植后早期可能未被诊断。同时排斥反应导致的内皮损伤可能导致血管收缩等情况, 最终加重 DGF 的临床表现^[49-50]。因此, 尽管 DGF 在发生机制上更多与 IRI 相关, 但在检测指标中, HLA 抗体和非 HLA 抗体免疫相关指标也是不可或缺的一部分, 早期发现可能存在的 HLA 抗体和非 HLA 抗体, 及时调整免疫抑制方案, 以减少 DGF 并发抗体介导的排斥反应, 促进 DGF 尽快恢复。

临床问题 8: DGF 的影像学检查有哪些?

推荐意见 8: 超声检查作为无创的检查方法可了解移植肾血流、移植肾动脉阻力等情况, 建议超声检查作为 DGF 常规的监测手段, 必要时行 CT 及 MRI 检查了解移植肾和肾周情况 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

超声是怀疑肾脏移植受者发生 DGF 时应用最广泛、最便捷的检查方式。当患者发生 DGF 时, 超声可见移植肾肿胀、肾皮质髓质界面模糊、髓质椎体明显低回声和肾动脉低灌注、移植肾动脉阻力指数增高^[10,51]。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 在监测移植肾微循环灌注中发挥着越来越重要的作用, 相对于常规二维和彩色多普勒超声, CEUS 对于移植肾微循环的监测更为准确客观, 可以检测到皮髓质增强速度减慢、时间延长、强度减低, 呈非连续性或脉冲式灌注, 尤其是脉冲式灌注可能与肾间质水肿、肾小管损伤、血管内皮细胞肿胀和脱落、管壁纤维素样坏死造成微动脉血流阻力增加有关^[52]。肾皮质曲线下面积减少可能与肾血管微循环阻力增加, 肾皮质血流灌注量减少有关。当发生 DGF 时, 可出现 CEUS 增强的皮质髓质期时间延长、曲线下面积减少、移植肾皮质造影峰值强度降低等造影表现^[53-54]。

其他影像学检查如 CT 或 MRI 对移植肾及肾周情况的判断有一定帮助。增强 CT 检查中肾毒性碘造影剂的应用限制了其在 DGF 中的应用, 而传统的 MRI 对诊断患者 DGF 作用也较为有限。近年来, 越来越多的学者, 致力于研究功能性 MRI 在对 DGF 的诊断及预测。有研究表明, 功能性 MRI 弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 及弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 在预测 DGF 中有一定临床价值, 在发生 DGF 的肾脏移植受者中, 其分数各向异性及表观弥散系数明显降低^[55-56]。体素内非相干性运动弥散加权成像 (intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging, IVIM-DWI) 是近年来新兴的功能性 MRI, 可有效获得肾脏灌注信息。有研究发现, DGF 患者的表观弥散系数、缓慢弥散系数以及灌注分数, 都明显低于移植肾正常的受者^[57]。

临床问题 9: DGF 高风险供肾是否需要零点活检病理?

推荐意见 9: 建议 DGF 高风险供肾行移植前零点活检病理, 对于预测肾脏移植后 DGF 具有较高价值 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

在移植手术的供肾中, 可能已存在某些实验室检查所不能发现的组织病变, 而这些组织学病理改变可

导致 DGF 的发生, 增加移植失败的风险。基于以上原因, 目前全球各大器官移植中心已逐渐将供肾零点活检应用于肾脏移植评估中。供肾零点活检又称肾脏移植基线活检, 是指移植肾恢复血流灌注前的组织学病理检查, 其主要目的是评估供者肾脏的结构完整性, 提供供者既往疾病信息, 同时为移植肾提供基线资料。DGF 高危供肾进行零点穿刺的主要临床价值包括: (1) 及时诊断并评估供肾存在的基础病变, 包括高血压、糖尿病等导致的肾脏损伤及肾小球硬化等 ECD 供肾中常见的退行性改变; (2) 评估供者在此次病程中发生的低血压或急性肾小管坏死等情况, 并获知肾脏获取过程中 IRI 导致的 AKI; (3) 作为供肾病理基线水平与移植后病理情况进行比较以准确评估移植后病理改变^[58]。

肾脏获取、保存、移植是一个多步骤的过程, 结合供者类型及供者实际情况选择不同时机进行零点穿刺是有必要的^[59]。目前常用的零点穿刺肾脏活检中主要包括以下时间点:

(1) 供肾原始病理, 即在获取前, 尚未对肾脏进行原位灌注时进行穿刺活检, 以准确反映供肾本身存在的慢性病变。

(2) 获取后活检, 即在冷灌注获取结束后, 尚未对肾脏进行机械灌注或冷保存前进行穿刺活检, 以反映供肾本身存在的慢性病变, 评估热缺血、冷灌注和获取过程对于肾脏的影响^[60]。

(3) 植入前活检, 即器官保存及修复结束后, 在移植前进行穿刺活检, 用于了解冷保存及修复措施后肾脏的病理状态。植入前活检在组织学上被认为与获取后活检相似, 但其具体的分子变化则受到运输和保存的影响, 已经发生了明显的改变。因此, 未来进一步分析植入前活检的分子组成可能是研究改善器官保存的重要工具^[61]。

(4) 再灌注后活检, 即肾脏移植血管吻合结束、血流开放后即刻进行的活检。再灌注活检的组织学和分子表型受供者质量、供者管理、器官保存和转运条件、血管吻合过程影响, 也可以反映 IRI 和同种免疫现象^[62]。但目前对再灌注后活检时间点尚无一致意见。

目前常用的移植前病理学评估标准包括 Banff 标准、Remuzzi 评分和马里兰综合病理指数 (Maryland aggregate pathology index, MAPI) 等, 多数针对供肾零点活检的病理评分系统更多关注慢性组织学病理

改变。供肾零点活检病理学评估显示肾小管损伤/坏死是肾脏移植术后并发 DGF 的独立危险因素，对于预测肾脏移植短期预后具有较高的临床实用价值，在供者维护和器官保存过程中应尽可能避免造成肾小管缺血/坏死，以降低 DGF 发生风险^[63]。临床常用的快速 Remuzzi 评分对供肾取舍具有指导作用，评分高者（4~6 分）术后 DGF 发生率较高，肾功能恢复较慢，使用高评分供肾行肾脏移植时，围手术期需积极干预，减少 DGF 等并发症发生^[64-65]。

临床问题 10：DGF 受者是否需要移植肾病理活检？

推荐意见 10：DGF 受者一般不推荐常规进行移植肾病理活检，建议当 DGF 不能正常恢复，怀疑合并排斥反应等异常时行穿刺活检病理检查（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见说明：

DGF 受者肾功能一般都能恢复正常，本身不需要常规进行移植肾活检病理。只有当 DGF 肾功能未能正常恢复，或恢复过程中又有反复，怀疑有其他因素时，才行移植肾活检病理。大量的研究显示 DGF 受者与非 DGF 受者比较，有更高的排斥反应发生率^[1-2,4,66]。既往的研究显示，与单纯的 DGF 相比，DGF 合并急性排斥反应对移植肾长期存活影响更大^[67-68]。同时临床怀疑 DGF 的受者中有部分实际是早期发生的急性排斥反应，因此 DGF 在肾脏移植术后无恢复迹象，或恢复过程中肾功能损伤再次加重时，建议行移植肾穿刺活检鉴别诊断^[5]。最近有研究发现，DGF 未正常恢复时进行活检病理检查，对于早期诊断 DGF 和鉴别急性排斥反应等其他并发症具有重要意义^[69]。

临床问题 11：DGF 需要和哪些疾病鉴别诊断？

推荐意见 11：影响移植肾功能恢复存在 DGF 之外的其他因素，建议 DGF 需要与外科并发症和急性排斥反应等相鉴别（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见说明：

DGF 最常见的病因是 ATN。除 ATN 之外，还有多种因素可引起 DGF，主要需排除外科并发症和急性排斥反应等^[70-71]。肾脏移植术后的外科并发症如肾动脉狭窄、尿路梗阻、尿路结石、淋巴囊肿、移植肾动静脉血栓形成等均可导致移植肾功能恢复不良，甚至不能恢复，这些原因需要进行特殊的针对性外科处理才可能使移植肾功能恢复。肾脏移植术后急性排斥

反应需要加强免疫抑制强度和（或）清除体内预存或新生抗体。肾脏移植受者术后低血压、心力衰竭或心律失常等也影响肾脏血液灌注，导致肾功能恢复不良，但去除病因、保证肾脏血液灌注后肾功能很快恢复。

5 DGF 的预防

临床问题 12：预防 DGF 的发生，遗体器官捐献供者维护的目标是什么？

推荐意见 12：建议遗体器官捐献供者维护目标为动脉收缩压、动脉血氧分压、血红蛋白和尿量尽可能分别达到 100mmHg、100mmHg、100g/L 和 100mL/h（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见说明：

对遗体器官捐献供者进行及时、准确地评估和维护是器官安全利用、保证捐献器官功能和获得良好移植效果的关键因素之一。脑死亡通常伴随着免疫、血流动力学、神经-体液调节失常等一系列病理生理改变，常表现为血流动力学的不稳定和全身器官组织的灌注不足，全身器官的结构和功能受到不同程度的影响。临床可参考美国器官共享联合网络制定的供者维护目标量表对供器官进行维护，表中明确了治疗终点和供者维护目标，特别是兼顾所有待捐献器官的功能维护需求（表 2）^[72]。临床经验需要掌握“4 个 100”的原则，即捐献者过渡期的医疗干预目标动脉收缩压、血氧分压、血红蛋白和尿量最低应分别达到 100 mmHg、100 mmHg、100 g/L 和 100 mL/h^[73-74]。

表 2 美国器官共享联合网络制定的器官维护目标

指标	维护目标
平均动脉压	60~110 mmHg
中心静脉压	4~12 mmHg
射血分数	>50%
低剂量血管升压类药物	种类≤1种。低剂量：多巴胺<10 μg/(kg·min)，去氧肾上腺素<1 μg/(kg·min)，去甲肾上腺素<0.2 μg/(kg·min)，排除使用肾上腺素
动脉血气分析	pH值7.3~7.5
氧合指数	>300 mmHg
血钠	<155 mmol/L
血糖	<180 mg/dL (10 mmol/L)
尿量	过去4 h内，>0.5 mL/(kg·h)

临床问题 13: 预防 DGF 的发生, 供肾冷、热缺血如何把控?

推荐意见 13: 建议尽量缩短供肾 WIT, 最好控制在 30 min 以内; 尽量缩短 CIT (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

WIT 即肾脏停止血液循环到开始灌注液冷灌注的时间, 活体供者或 DBD 供者 WIT 较短, 对早期肾功能影响不大。然而 DCD 供者 WIT 较长, 发生 DGF 风险增加。相关研究表明 WIT 超过 30 min, 术后 DGF 和移植失败的风险会增加^[75-77]。CIT 是器官在进行移植前处于低温状态的时间, 是影响器官移植结局的重要因素。建议 CIT 控制在 24 h 内, 但也有超过 36 h 甚至 48 h 的报道, CIT 延长可能会增加 DGF 和移植失败的风险^[24]。CIT 对老年供者的影响更为明显^[78-79]。国家肾脏移植质量控制标准为 WIT ≤ 10 min, CIT ≤ 24 h^[11]。

临床问题 14: 预防 DGF 的发生, 围手术期受者血压目标是什么?

推荐意见 14: 在 DGF 受者的围手术期管理中, 要重视血流动力学稳定性, 建议术中开放移植肾血流前将动脉收缩压保持在高出受者移植前基础血压 10~20 mmHg 或 140~160 mmHg 的水平, 并在术后早期维持此水平 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

大多数肾脏移植受者经历过长期透析, 血液透析过程中血流动力学不稳定、超滤过度或降压措施过度的患者可能出现低血压, 麻醉和手术可能加重低血压, 最终使患者面临更高的 DGF 风险。预防术前低血压的措施包括盐酸米多卡因、甘露醇、白蛋白输注以及等温或冷透析治疗^[80-82]。若这些措施无效, 最好延迟几个小时移植以纠正低血压和维持血流动力学稳定。一般不建议肾脏移植前透析, 若必要透析应注意适当减少脱水, 以避免移植手术时低血容量状态导致移植肾再灌注不足。移植术后维持出入量平衡, 避免容量不足或负荷过重导致移植肾缺血或水肿。终末期肾病患者术前常合并高血压, 术中开放移植肾血流前将收缩压保持在高出基础血压 10~20 mmHg 或 140~160 mmHg, 并在术后早期依然保持此水平, 以保证移植肾的充分灌注, 不可一味要求血压降至完全正常。

6 DGF 的治疗

临床问题 15: DGF 受者如何保障移植肾血液灌注?

推荐意见 15: 建议积极纠正 DGF 受者低血压, 维持血流动力学的稳定, 保持移植肾有效血液灌注 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

低血压会增加 DGF 的风险, 是 DGF 发生的重要诱因。一项纳入 562 例遗体器官捐献供者肾脏移植的研究表明, 平均动脉压每升高 1 mmHg, DGF 风险降低 2%^[83]。从移植的角度来看, 低血压最重要的影响是移植肾血液灌注不足。这导致 DGF 从缺血到再灌注损伤, 并引起尿量减少。尿量减少合并手术中和手术后液体的显著变化可能导致与血管容量过载相关的临床并发症。传统在脓毒性休克等低血压的情况下, 去甲肾上腺素可改善临床血流动力学的稳定性, 以维持组织灌注。在心源性休克中, 通常使用多巴胺或多巴酚丁胺。同理, 低血压的肾脏移植受者术后使用抗血管活性药物已成为标准的治疗方法, 多巴胺和去甲肾上腺素均可选择。近期一项研究再次表明肾脏移植后使用血管活性药物纠正低血压是安全的、可靠的^[84]。DGF 患者术后早期收缩压维持在高出基础血压 10~20 mmHg 或 140~160 mmHg, 此血压水平可以保持移植肾足够的灌注量。

临床问题 16: DGF 受者液体如何管理?

推荐意见 16: 建议 DGF 受者少尿期应尽量出为人, 在保障肾脏有效血液灌注的前提下, 避免因入液量过多导致心力衰竭、肺水肿等并发症的发生 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

液体负荷重是少尿期始终存在的风险, 应控制液体出入量, 避免因入液量过多导致心力衰竭、肺水肿等并发症发生。量出为人, 每日液体需要量=尿量+非显性失水+每日额外液体丢失量-内生水量。出入量计算应考虑室温、受者呼吸、体质量、水肿等因素。如室温较高、发热、呼吸深快者, 需适当增加补液量; 如受者水肿加重、血压增高、脉压增宽、颈静脉怒张及有充血性心力衰竭等现象表明水负荷过重, 应采取措施增加液体的排出, 限制液体的摄入。

临床实践中, 补充足够液体来维持组织器官灌注而不增大心脏负荷是我们追求的目标, 透析保障和输

液监测技术的应用有利于这一目标的实现。透析频率可以采取规律或根据受者体液等其他情况决定。中心静脉压指导下的容量输注是肾脏移植液体管理的传统方法^[40,85]。长期以来,最大化容量输注至无进一步液体反应一直被认为是最佳的方法,但这可能导致液体过多,损害内皮细胞并导致液体向间质空间转移^[86]。新技术经食道超声心动图是评估左右心功能、潜在流出道阻塞和心包积液存在与否的有效诊断工具。在 110 例患者中,通过连续经食管多普勒(transesophageal Doppler, TED)监测获得的校正血流时间来指导液体治疗,与中心静脉压指导的液体治疗相比,并没有立即改善移植物的功能,但 TED 监测组的液体使用量明显减少,与液体过载相关的术后并发症发生率也有所降低^[87]。目前临床上有几种无创动态心输出量监测技术,包括脉冲轮廓分析(pulse profile analysis, PCA)、脉冲波传递时间、胸廓电生物阻抗和 CO₂ 再呼吸,而应用最为广泛的是 PCA^[88]。机械通气患者动脉波形衍生参数的动态变化(即收缩压变化、脉压变化和脑卒中容积变化)提供了液体反应性的精准指示,特别是与静态指标相比。尽管动态指标的使用存在局限性,且无法评估整体心室功能,但收缩压变化、脉压变化和脑卒中容积变化是目前最精确的液体反应性预测指标^[89]。无创动态心输出量监测用于测量灌注和评估液体反应时,在给予一定体积液体(500 mL 晶体)后,检查心输出量的反应。心输出量增加 15%,中心静脉压升高至少 2 mmHg 即为阳性反应。当没有恰当的反应时,应考虑选择其它治疗方法[即血管加压和(或)增加肌力治疗低血压]^[84]。

越来越多的证据支持液体治疗应该个体化和基于血管内容积的动态指标。传统的监测不能提供足够的信息,但新技术可能精准监测并及时干预,以确保氧输送符合组织需要,利于移植物功能的恢复。保证有效灌注血压情况下,适当限制补液,甚至出入量适当负平衡,可减少容量超负荷导致的并发症,利于患者恢复^[90]。

临床问题 17: DGF 受者利尿措施如何应用?

推荐意见 17: 建议 DGF 受者酌情应用利尿药,但应避免长期大剂量单纯应用利尿药(推荐强度 B,证据等级 2c);建议应用利尿合剂,有利于肾功能恢复(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

呋塞米是一种袢利尿药,主要作用于肾小管升段

的粗面皮质段和髓袢,作用机制是抑制髓袢升支粗段 Na⁺-K⁺-2Cl⁻同向转运载体,阻止了 Na⁺、K⁺和 Cl⁻的重吸收,增加了这些离子在肾小管内的排泄,从而增加尿量。呋塞米还能促进肾脏的血流量,增加肾小球滤过率,加速尿液的形成和排泄,是肾脏移植术后较为常用的强效利尿药。

但目前关于肾脏移植术后 DGF 过程中利尿药的使用研究尚无确切定论,需谨慎权衡,个体化使用。肾脏移植过程中的缺血-再灌注可引起内皮细胞和肾小管上皮细胞损伤,导致 AKI 和 DGF^[91]。在 AKI 中,利尿药大剂量长期应用被普遍认为是有害的。一项纳入 445 例患者的研究结果显示,接受大剂量呋塞米或甘露醇或两者联合治疗的患者 DGF 发生率显著增加,多因素回归分析显示使用甘露醇和呋塞米是 DGF 的危险因素^[92]。由此可见,肾脏移植术后早期不宜大剂量使用利尿药。但一项国际调查报告称,近 2/3 的肾脏移植中心更倾向于使用甘露醇作为肾脏保护剂^[93]。近期的一项荟萃分析表明肾脏移植围手术期使用甘露醇可降低急性肾衰竭和 DGF 的发生率,发挥保肾功能^[94]。

利尿合剂(多巴胺 20 mg、酚妥拉明 10 mg、山莨菪碱 10 mg、呋塞米 20~80 mg 四联药物加入 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注)是西安交通大学第一附属医院多年临床研究所采取四种药物液体组合疗法,可以扩张肾血管、增加肾血流量、改善肾脏微循环,综合了维持血压稳定、渗透性利尿、促进肾功能恢复的作用,根据尿量,每日可用 1~3 次^[95]。

临床问题 18: DGF 期间如何选择肾脏替代治疗?

推荐意见 18: 建议 DGF 受者根据具体情况选择连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、间断性血液透析(in-termittent hemodialysis, IHD)或腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)等肾脏替代治疗(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

DGF 受者术后需进行肾脏替代治疗,以维持水、电解质和酸碱平衡,清除体内炎症介质,减轻移植肾代谢负担,促进损伤肾小管的再生与功能恢复,常采用 CRRT 及 IHD 治疗,移植前进行规律性 PD 的受者,也可选择 PD^[96]。

CRRT 是 IHD 基础上发展出来的一种缓慢、连

续清除水和溶质的肾脏替代治疗方法^[97]。CRRT除了具有普通血液透析的功能，迅速排出体内过多的体液并纠正酸碱、电解质紊乱，持续稳定排出代谢产物，同时还可以维持血流动力学稳定，纠正患者存在的慢性心力衰竭及肺水肿的问题，同时因其对血流动力学影响小、保障了稳定的肾脏血液供应，有效地避免了血流动力学紊乱继发的肾脏IRI^[98-99]。CRRT通过滤过和吸附机制清除细胞因子、炎症介质，具有高效清除血液中代谢废物的功能，且连续、缓慢地清理体内过多的水，对血流动力学影响小，在保持心肾功能的稳定，促进肾功能恢复方面都取得良好效果。CRRT可在患者床旁进行，特别适合于围手术期行动不便和身体衰弱不适宜搬动的DGF患者。

IHD是目前应用最多的血液透析治疗方式，相对CRRT技术简单、成熟。IHD与CRRT治疗效果无明显差别，但IHD易引起血流动力学不稳定，引发低血压及心律失常，降低移植肾血流灌注，加重移植肾IRI，且在予以抗凝剂时增大出血风险。IHD适合病情趋于稳定的DGF患者。

PD具有多种优点，包括广泛使用、易于操作、非血管通路放置、能够清除血流动力学不稳定患者的大量液体、无需抗凝、出血并发症较少，以及逐渐但有效纠正酸碱和电解质失衡^[100]。与PD相比，血液透析具有更高的透析效果和更好的容量控制，但对血流动力学的影响更大，出血倾向增加。此外，PD患者营养不良发生率较高，移植后因腹部营养流失以及腹胀影响食欲导致营养不良进一步加重，最终可能导致伤口感染和渗漏的发生。PD适用于在移植前进行规律性PD的DGF患者。

如何平稳度过DGF患者的无尿或少尿期，对移植肾功能的顺利恢复非常重要。不同的肾脏替代治疗方式对受者移植肾功能恢复时间的影响有所不同，选择合适的肾脏替代治疗方式是提高肾脏移植术后受者和移植肾存活率的重要保障。

7 DGF受者免疫抑制药的应用

临床问题 19: DGF受者CNI类药物如何应用?

推荐意见 19: DGF时仍需应用CNI类药物，由于CNI类药物具有一定的肾毒性，建议可适当减少CNI类药物剂量（推荐强度B，证据等级2a）。

推荐意见说明:

CNI是血管收缩剂，具有肾毒性，可引起血清肌

酐急性升高。CNI也可能产生直接的肾毒性，从轻微的肾小管改变到动脉病变，其特征是在没有内膜改变的情况下，小动脉中可发生局灶性肌细胞坏死^[101]。最严重的急性毒性表现为血栓性微血管病变，其临床特征为溶血性尿毒症综合征，可导致移植物丢失^[102-103]。DGF患者本身存在肾功能不全的情况，CNI可能会延长DGF的恢复时间，在使用多克隆抗体诱导治疗时，一般可采取CNI减量应用方案^[104-105]。研究证实抗淋巴细胞诱导治疗后延迟他克莫司的应用对移植肾功能缓慢或延迟恢复的肾脏移植受者是安全有效的^[106]。英国器官移植学会指南指出，免疫诱导治疗联合CNI延迟应用或减量可能减少DGF的发生或缩短DGF持续时间^[107]。

临床问题 20: DGF受者如何选择免疫诱导治疗药物?

推荐意见 20: 对存在DGF高风险因素的肾脏移植受者免疫诱导治疗建议应用淋巴细胞耗竭剂（推荐强度A，证据等级1b）。

推荐意见说明:

有研究显示未进行免疫诱导治疗组DGF的发生率显著高于使用免疫诱导治疗组^[1]。白细胞介素-2受体（interleukin-2 receptor, IL-2R）单抗诱导疗法对DGF的预防作用不显著，但可以有效降低DGF期间发生急性排斥反应的风险，改善DGF患者的移植肾存活情况^[108]。在DGF低风险患者中，与IL-2R单抗相比，应用抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin, ATG）诱导治疗DGF的发生率差异无统计学意义^[109]。

Ravindra等^[110]报道65 848例成人遗体器官捐献供肾肾脏移植受者中，对于存在DGF高风险因素者，免疫诱导治疗推荐应用淋巴细胞耗竭剂。目前主要用于临床的淋巴细胞耗竭剂ATG和抗人T细胞免疫球蛋白（anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG），可选择性地与T细胞结合，通过直接淋巴细胞毒性、补体依赖性细胞溶解等途径特异性破坏T细胞。T细胞清除可以逆转IRI对移植肾的影响，尤其是在DGF高风险患者中，使用多克隆抗体使T细胞耗竭，可预防或减轻IRI，改善DGF预后^[111-112]。在一项前瞻性、随机的临床试验研究中，Goggins等^[113]比较了ATG在术中和术后的使用对遗体供肾肾脏移植受者DGF的影响，结果表明，在供肾血流恢复前使用ATG显著降低DGF的发生率。因

此, 当预期的 DGF 风险增加时, 优先考虑在肾脏移植术中即开始应用淋巴细胞耗竭剂进行诱导治疗^[110]。

临床问题 21: DGF 时霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物如何应用?

推荐意见 21: DGF 受者建议早期足量应用 MPA 类药物, 有条件时监测 MPA 浓度 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

低剂量 CNI 加足量的 MPA 和淋巴细胞耗竭剂治疗遗体器官捐献肾脏移植受者的 DGF 有效、安全, 且耐受性良好。此外, 稳定和足量的早期 MPA 暴露有助于减少 CNI 的剂量和暴露, 从而减少肾毒性, 促进肾功能恢复^[114]。

DGF 状态下, MPA 类药物浓度-时间曲线下面积 (area under the curve, AUC) 受到抑制^[115]。因此, 在合并 DGF 的遗体器官捐献肾脏移植受者中, MPA 类药物的剂量更难以把握, 需加强 MPA 类药物浓度监测。推荐霉酚酸血药浓度 AUC 的目标范围为 30~60 (mg·h) / L^[116]。

8 小 结

DGF 是肾脏移植术后常见的并发症, 肾小管和血管内皮细胞 IRI 是导致 DGF 的主要原因。良好的供肾评估和维护及受者围手术期管理可以减少 AKI 和 DGF 的发生。对于 DGF 肾脏移植受者的治疗做好液体的管理和血压的维持, 选择合适的血液净化治疗措施, 应用淋巴细胞耗竭剂诱导治疗以及采用 CNI 减量和 MPA 类药物足量的免疫抑制维持方案等综合措施, 大部分诊断为 DGF 的受者在 1~2 周内移植肾功能逐渐恢复。本指南基于现有文献和有限的临床经验, 所涉及部分临床问题目前还缺乏有力的循证医学证据, 同时临床实践中也存在一些待回答的问题, 如 DGF 期间利尿药的使用问题, 免疫诱导治疗具体疗程和剂量缺乏统一标准。这些实际问题使本指南不可避免存在不足, 尚有待于后续进一步通过多中心研究提供更多的循证医学证据和临床经验的不断积累来进一步完善和更新修订。

执笔作者:

项和立 西安交通大学第一附属医院

王 玮 首都医科大学附属北京朝阳医院

王建宁 山东第一医科大学第一附属医院

徐小松 陆军军医大学西南医院

王 钢 吉林大学第一医院

通信作者:

薛武军 西安交通大学第一附属医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院

欧彤文 首都医科大学附属宣武医院

审稿专家 (按照姓氏笔画排序):

丁振山 中日友好医院

于胜强 烟台毓璜顶医院

田 川 山东大学第二医院

李九智 新疆维吾尔自治区人民医院

李新长 江西省人民医院

刘 华 西安交通大学第一附属医院

吴建永 浙江大学医学院附属第一医院

赵 明 南方医科大学珠江医院

宫惠琳 西安交通大学第一附属医院

梁思敏 重庆医科大学附属第一医院

董 震 青岛大学附属医院

彭龙开 中南大学湘雅二医院

蓝恭斌 中南大学湘雅二医院

裴磊磊 西安交通大学医学部

蔡 明 浙江大学第二附属医院

魏 炜 西安交通大学第一附属医院

利益声明: 本指南的发布不存在与任何公司、机构或个人之间的利益冲突

参考文献:

- [1] SIEDLECKI A, IRISH W, BRENNAN DC. Delayed graft function in the kidney transplant[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(11): 2279-2296. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
- [2] BAHL D, HADDAD Z, DATOO A, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2019, 24(1): 82-86. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000604.
- [3] DAMODARAN S, BULLOCK B, EKWENNA O, et al. Risk factors for delayed graft function and their impact on graft outcomes in live donor kidney transplantation[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(3): 439-446. DOI: 10.1007/s11255-020-02687-5.
- [4] MANNON RB. Delayed graft function: the AKI of kidney transplantation[J]. *Nephron*, 2018, 140(2): 94-98. DOI: 10.1159/000491558.
- [5] CHANG SH, RUSS GR, CHADBAN SJ, et al. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993-2004[J]. *Transplantation*, 2007, 84(5): 611-618. DOI: 10.1097/01.tp.0000280553.23898.ef.
- [6] TAPIAWALA SN, TINCKAM KJ, CARDELLA CJ, et al. Delayed graft function and the risk for death with a

- functioning graft[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1): 153-161. DOI: 10.1681/ASN.2009040412.
- [7] AKKINA SK, CONNAIRE JJ, ISRANI AK, et al. Similar outcomes with different rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(6): 1460-1466. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02651.x.
- [8] KONING OH, PLOEG RJ, VAN BOCKEL JH, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group[J]. *Transplantation*, 1997, 63(11): 1620-1628. DOI: 10.1097/00007890-199706150-00015.
- [9] PARAJULI S, MUTH B, BLOOM M, et al. A randomized controlled trial of envarsus versus immediate release tacrolimus in kidney transplant recipients with delayed graft function[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(7): 1568-1574. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.05.025.
- [10] 中华医学会器官移植学分会. 肾移植术后移植物功能延迟恢复诊疗技术规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(5): 521-525. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.010.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for the diagnosis and treatment on delayed graft function after renal transplantation (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(5): 521-525. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.010.
- [11] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发肝脏、肾脏、心脏、肺脏移植技术医疗质量控制指标(2020年版)的通知[A/OL]. [2024-03-13]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7657/202006/6494e407cec24996a9c95ef39282c8aa.shtml>.
- [12] PONTICELLI C, REGGIANI F, MORONI G. Delayed graft function in kidney transplant: risk factors, consequences and prevention strategies[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(10): 1557. DOI: 10.3390/jpm12101557.
- [13] AVIGAN ZM, SINGH N, KLIEGEL JA, et al. Tubular cell dropout in preimplantation deceased donor biopsies as a predictor of delayed graft function[J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(7): e716. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001168.
- [14] PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1814-1827. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17406-0.
- [15] HERNANDEZ A, LIGHT JA, BARHYTE D, et al. Ablating the ischemia-reperfusion injury in non-heart-beating donor kidneys[J]. *Transplantation*, 1999, 67(2): 200-206. DOI: 10.1097/00007890-199901270-00003.
- [16] SUMMERS DM, JOHNSON RJ, ALLEN J, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749): 1303-1311. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60827-6.
- [17] HAN F, LIN MZ, ZHOU HL, et al. Delayed graft function is correlated with graft loss in recipients of expanded-criteria rather than standard-criteria donor kidneys: a retrospective, multicenter, observation cohort study[J]. *Chin Med J*, 2020, 133(5): 561-570. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000666.
- [18] FREITAS MHB, LIMA LC, COUCEIRO TCM, et al. Perioperative factors associated with delayed graft function in renal transplant patients[J]. *J Bras Nefrol*, 2018, 40(4): 360-365. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0020.
- [19] 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.
- [20] JOCHMANS I, PIRENNE J. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet![J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(2): 174-179. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283446b31.
- [21] KAMIŃSKA D, KOŚCIELSKA-KASPRZAK K, CHUDOBA P, et al. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation - clinical and molecular study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36118. DOI: 10.1038/srep36118.
- [22] LAW J, HORNBY K, PAYNE C, et al. Missed opportunities for DCD kidney donors: evaluation of warm ischemic time and associated functional warm ischemic time[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(11): e13724. DOI: 10.1111/ctr.13724.
- [23] MARTÍNEZ-CASTRO S, NAVARRO R, GARCÍA-PÉREZ ML, et al. Evaluation of functional warm ischemia time during controlled donation after circulatory determination of death using normothermic regional perfusion (ECMO-TT): a prospective multicenter cohort study[J]. *Artif Organs*, 2023, 47(8): 1371-1385. DOI: 10.1111/aor.14539.
- [24] DEBOUT A, FOUCHER Y, TRÉBERN-LAUNAY K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 343-349. DOI: 10.1038/ki.2014.304.
- [25] 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. DOI: 10.1097/00007890-199704150-00011.
- [26] 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. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2001.10204.x.
- [27] SEO CH, JU JI, KIM MH, et al. Risk factors and long-term outcomes of delayed graft function in deceased donor renal transplantation[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(4): 208-214. DOI: 10.4174/ast.2015.89.4.208.
- [28] STRATOPOULOS C, ROBERTS IS, BROCKMANN J, et al. Risk factors for delayed graft function defined as need for dialysis or failure of creatinine to fall by 10% in the first 24 hours after transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2008, 6(1): 37-41.
- [29] PFAFF WW, HOWARD RJ, PATTON PR, et al. Delayed graft function after renal transplantation[J].

- Transplantation, 1998, 65(2): 219-223. DOI: 10.1097/00007890-199801270-00013.
- [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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02936.x.
- [31] LIU C, HALL IE, MANSOUR S, et al. Association of deceased donor acute kidney injury with recipient graft survival[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(1): e1918634. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18634.
- [32] DOSHI MD, GARG N, REESE PP, et al. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis[J]. *Transplantation*, 2011, 91(6): 666-671. DOI: 10.1097/TP.0b013e318209f22b.
- [33] SCHACHTNER T, STEIN M, REINKE P. Increased alloreactivity and adverse outcomes in obese kidney transplant recipients are limited to those with diabetes mellitus[J]. *Transpl Immunol*, 2017, 40: 8-16. DOI: 10.1016/j.trim.2016.11.005.
- [34] MOLNAR MZ, KOVESDY CP, MUCSI I, et al. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(2): 218-224. DOI: 10.1038/ki.2011.114.
- [35] LYNCH RJ, RANNEY DN, CAI S, et al. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6): 1014-1020. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b4ee9a.
- [36] NAVANEETHAN SD, YEHNERT H, MOUSTARAH F, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(10): 1565-1574. DOI: 10.2215/CJN.02250409.
- [37] MOGULLA MR, BHATTACHARJYA S, CLAYTON PA. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation - a retrospective study[J]. *Transpl Int*, 2019, 32(11): 1151-1160. DOI: 10.1111/tri.13472.
- [38] ASDERAKIS A, AUGUSTINE T, DYER P, et al. Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(7): 1799-1803. DOI: 10.1093/ndt/13.7.1799.
- [39] COBO G, LINDHOLM B, STENVINKEL P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(suppl_3): iii35-iii40. DOI: 10.1093/ndt/gfy175.
- [40] OTHMAN MM, ISMAEL AZ, HAMMOUDA GE. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(5): 1440-1446. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d82ca8.
- [41] CALIXTO FERNANDES MH, SCHRICKER T, MAGDER S, et al. Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 14. DOI: 10.1186/s13054-017-1928-2.
- [42] PROWLE JR, KIRWAN CJ, BELLOMO R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10: 37-47. DOI: 10.1038/nrneph.2013.232.
- [43] SWANSON KJ, BHATTARAI M, PARAJULI S. Delayed graft function: current status and future directions[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28(1): 1-7. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001034.
- [44] XIE W, LEVINE MA, AQUIL S, et al. Daily use of a muscle pump activator device reduces duration of hospitalization and improves early graft outcomes post-kidney transplantation: a randomized controlled trial[J]. *Can Urol Assoc J*, 2021, 15(2): 26-32. DOI: 10.5489/cuaj.6487.
- [45] SOLA R, ALARCÓN A, JIMÉNEZ C, et al. The influence of delayed graft function[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 3): iii32-iii37. DOI: 10.1093/ndt/gfh1012.
- [46] KAWAKITA S, BEAUMONT JL, JUCAUD V, et al. Personalized prediction of delayed graft function for recipients of deceased donor kidney transplants with machine learning[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18409. DOI: 10.1038/s41598-020-75473-z.
- [47] MORATH C, DÖHLER B, KÄLBLE F, et al. Pre-transplant HLA antibodies and delayed graft function in the current era of kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1886. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01886.
- [48] PERÄSAARI JP, KYLLÖNEN LE, SALMELA KT, et al. Pre-transplant donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies are associated with high risk of delayed graft function after renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(4): 672-678. DOI: 10.1093/ndt/gfv391.
- [49] MOTTER JD, JACKSON KR, LONG JJ, et al. Delayed graft function and acute rejection following HLA-incompatible living donor kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(4): 1612-1621. DOI: 10.1111/ajt.16471.
- [50] LEE PC, ZHU L, TERASAKI PI, et al. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss[J]. *Transplantation*, 2009, 88(4): 568-574. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b11b72.
- [51] MOCNY G, BACHUL P, CHANG ES, et al. The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation[J]. *Folia Med Cracov*, 2016, 56(4): 51-62.
- [52] SONG J, YAO Y, HE Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonography value for early prediction of delayed graft function in renal transplantation patients[J]. *J Ultrasound Med*, 2023, 42(1): 201-210. DOI: 10.1002/jum.16010.
- [53] HYSI E, KAUR H, YOUNG A. Evolving medical imaging techniques for the assessment of delayed graft function: a narrative review[J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2021, 8: 20543581211048341. DOI: 10.1177/20543581211048341.
- [54] 刘洪, 刘东亮, 周果, 等. CEUS 对早期移植肾功能延迟恢复预测价值的临床研究[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9(5): 364-371. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.05.006.
- LIU H, LIU DL, ZHOU G, et al. The clinical study of CEUS in predicting DGF of early renal transplantation

- function[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2021, 9(5): 364-371. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.05.006.
- [55] HUEPER K, KHALIFA AA, BRÄSEN JH, et al. Diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(1): 112-121. DOI: 10.1002/jmri.25158.
- [56] HASHIM E, YUEN DA, KIRPALANI A. Reduced flow in delayed graft function as assessed by IVIM is associated with time to recovery following kidney transplantation[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 53(1): 108-117. DOI: 10.1002/jmri.27245.
- [57] CHANG YC, TSAI YH, CHUNG MC, et al. Intravoxel incoherent motion-diffusion-weighted MRI for investigation of delayed graft function immediately after kidney transplantation[J]. *Biomed Res Int*, 2022: 2832996. DOI: 10.1155/2022/2832996.
- [58] LEE AL, HUH KH, LEE SH, et al. Significance of time-zero biopsy for graft renal function after deceased donor kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(8): 2656-2662. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.07.020.
- [59] GOMES FILHO FF, DE ANDRADE LGM, AMARO JL, et al. Impact of time-zero biopsy on the outcome of transplanted kidneys[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(10): 2895-2899. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.09.016.
- [60] NAESENS M. Zero-time renal transplant biopsies: a comprehensive review[J]. *Transplantation*, 2016, 100(7): 1425-1439. DOI: 10.1097/TP.00000000000001018.
- [61] BAGO-HORVATH Z, KOZAKOWSKI N, SOLEIMAN A, et al. The cutting (w)edge—comparative evaluation of renal baseline biopsies obtained by two different methods[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8): 3241-3248. DOI: 10.1093/ndt/gfs066.
- [62] KOO DD, WELSH KI, ROAKE JA, et al. Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: an immunohistochemical analysis of changes after reperfusion[J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(2): 557-566. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65598-8.
- [63] 胡筱筠, 郑瑾, 李杨, 等. 供肾零点活检病理结果与移植肾功能延迟恢复的相关研究[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 205-209. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.04.002.
- HU XJ, ZHENG J, LI Y, et al. Correlation between allograft zero-time biopsy results and kidney transplant recipients with delayed graft function after transplantation[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2020, 14(4): 205-209. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.04.002.
- [64] 张善斌, 李德胜, 曹鹏, 等. 术前快速肾脏 Remuzzi 病理评分对肾移植预后的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(9): 1103-1105. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.09.004.
- ZHANG SB, LI DS, CAO P, et al. Effect of immediate pretransplant kidney Remuzzi score on the prognosis of renal transplantation[J]. *Hainan Med J*, 2021, 32(9): 1103-1105. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.09.004.
- [65] KOSMOLIAPTIS 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.
- [66] YARLAGADDA SG, COCA SG, FORMICA RN JR, 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. DOI: 10.1093/ndt/gfn667.
- [67] LIM WH, JOHNSON DW, TEIXEIRA-PINTO A, et al. Association between duration of delayed graft function, acute rejection, and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(2): 412-419. DOI: 10.1097/TP.0000000000002275.
- [68] MIKHALSKI D, WISSING KM, 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. DOI: 10.1097/TP.0b013e318169c29e.
- [69] GUETTA O, OSYNTSOV A, RAHAMIMOV R, et al. The role of early sequential biopsies in delayed renal graft function of transplanted kidney is reduced in modern immunosuppression era[J]. *Nephron*, 2023, 147(3/4): 127-133. DOI: 10.1159/000525912.
- [70] JAHN L, RÜSTER C, SCHLOSSER M, et al. Rate, factors, and outcome of delayed graft function after kidney transplantation of deceased donors[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(5): 1454-1461. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.01.006.
- [71] SCHRÖPPEL B, LEGENDRE C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(2): 251-258. DOI: 10.1038/ki.2014.18.
- [72] PATEL MS, ZATARAIN J, DE LA CRUZ S, et al. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per expanded criteria donor: a prospective study from the UNOS Region 5 Donor Management Goals Workgroup[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(9): 969-975. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.967.
- [73] GELB AW, ROBERTSON KM. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation[J]. *Can J Anaesth*, 1990, 37(7): 806-812. DOI: 10.1007/BF03006543.
- [74] 中华医学会器官移植学分会. 尸体器官捐献供体及器官评估和维护规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 253-262. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.006.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Specification for evaluation and maintenance for donor and organ of deceased organ donation (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(3): 253-262. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.006.
- [75] KHAN TFT, AHMAD N, SERAGELDEEN AS, et al. Implantation warm ischemia time in kidney transplant recipients: defining its limits and impact on early graft function[J]. *Ann Transplant*, 2019, 24: 432-438. DOI: 10.12659/AOT.916012.

- [76] TENNANKORE KK, KIM SJ, ALWAYN IPJ, et al. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 648-658. DOI: 10.1016/j.kint.2015.09.002.
- [77] BRENNAN C, SANDOVAL PR, HUSAIN SA, et al. Impact of warm ischemia time on outcomes for kidneys donated after cardiac death Post-KAS[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(9): e14040. DOI: 10.1111/ctr.14040.
- [78] ECHTERDIEK F, LATUS J, DÖHLER B, et al. Influence of cold ischemia time on the outcome of kidney transplants from donors aged 70 years and above—a collaborative transplant study report[J]. *Transplantation*, 2021, 105(11): 2461-2469. DOI: 10.1097/TP.0000000000003629.
- [79] LIU L, CHENG K, HUANG J. Effect of long cold ischemia time of kidneys from aged donors on prognosis of kidney transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2021, 26: e928735. DOI: 10.12659/AOT.928735.
- [80] KANBAY M, ERTUGLU LA, AFSAR B, et al. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(6): 981-993. DOI: 10.1093/ckj/sfaa078.
- [81] REEVES PB, MC CAUSLAND FR. Mechanisms, clinical implications, and treatment of intradialytic hypotension[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(8): 1297-1303. DOI: 10.2215/CJN.12141017.
- [82] SCHWARZ P, CUSTÓDIO G, RHEINHEIMER J, et al. Brain death-induced inflammatory activity is similar to sepsis-induced cytokine release[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(10): 1417-1424. DOI: 10.1177/0963689718785629.
- [83] WAZIR S, ABBAS M, RATANASRIMETHA P, et al. Preoperative blood pressure and risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(9): e14776. DOI: 10.1111/ctr.14776.
- [84] JAN MY, MOE SM, ADEBIYI O, et al. Vasopressin for post-kidney transplant hypotension[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(6): 1364-1376. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.03.035.
- [85] TÓTH M, RÉTI V, GONDOS T. Effect of recipients' peri-operative parameters on the outcome of kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 1998, 12(6): 511-517.
- [86] CHAPPELL D, JACOB M, HOFMANN-KIEFER K, et al. A rational approach to perioperative fluid management[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(4): 723-740. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181863117.
- [87] SRIVASTAVA D, SAHU S, CHANDRA A, et al. Effect of intraoperative transesophageal Doppler-guided fluid therapy versus central venous pressure-guided fluid therapy on renal allograft outcome in patients undergoing living donor renal transplant surgery: a comparative study[J]. *J Anesth*, 2015, 29(6): 842-849. DOI: 10.1007/s00540-015-2046-4.
- [88] CLEMENT RP, VOS JJ, SCHEEREN TWL. Minimally invasive cardiac output technologies in the ICU: putting it all together[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(4): 302-309. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000417.
- [89] MARIK PE, CAVALLAZZI R, VASU T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(9): 2642-2647. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da.
- [90] 徐小松, 唐茂芝, 李羿, 等. 加速康复外科在肾移植术后静脉补液中的应用[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2019, 13(3): 224-227. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2019.03.013.
- XU XS, TANG MZ, LI Y, et al. Application of enhanced recovery after surgery in intravenous fluid infusion after renal transplantation[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2019, 13(3): 224-227. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2019.03.013.
- [91] PONTICELLI C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(6): 1134-1140. DOI: 10.1093/ndt/gft488.
- [92] BAAR W, KAUFMANN K, SILBACH K, et al. Early postoperative use of diuretics after kidney transplantation showed increase in delayed graft function[J]. *Prog Transplant*, 2020, 30(2): 95-102. DOI: 10.1177/1526924820913505.
- [93] COSENTINO M, BREDA A, SANGUEDOLCE F, et al. The use of mannitol in partial and live donor nephrectomy: an international survey[J]. *World J Urol*, 2013, 31(4): 977-982. DOI: 10.1007/s00345-012-1003-1.
- [94] LAAR SCV, SCHOUTEN GN, IJZERMANS JNM, et al. Effect of mannitol on kidney function after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(7): 2122-2132. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.07.001.
- [95] 丁小明, 薛武军, 田普训, 等. 亲属活体肾移植(附 162 例报告)[J]. *器官移植*, 2010, 1(6): 337-341. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2010.06.004.
- DING XM, XUE WJ, TIAN PX, et al. Living-related donor renal transplantation: a report of 162 cases[J]. *Organ Transplant*, 2010, 1(6): 337-341. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2010.06.004.
- [96] GARDEZI AI, MUTH B, GHAFAR A, et al. Continuation of peritoneal dialysis in adult kidney transplant recipients with delayed graft function[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(6): 1634-1641. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.899.
- [97] KARKAR A, RONCO C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
- [98] MUTH B. Post kidney transplant immediate complications: delayed graft function and wound[M]//PARAJULI S, AZIZ F. *Kidney transplant management*. Cham: Springer, 2019: 43-53.
- [99] ZHAO Y, CHEN Y. Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Dial*, 2020, 33(2): 127-132. DOI: 10.1111/sdi.12861.
- [100] GARDEZI AI, AZIZ F, PARAJULI S. The role of

- peritoneal dialysis in different phases of kidney transplantation[J]. *Kidney* 2022, 3(4): 779-787. DOI: 10.34067/KID.0000482022.
- [101] HOŠKOVÁ L, MÁLEK I, KOPKAN L, et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(2): 167-180. DOI: 10.33549/physiolres.933332.
- [102] MIHATSCH MJ, KYO M, MOROZUMI K, et al. The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus[J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(6): 356-363.
- [103] BROECKER V, BARDSLEY V, TORPEY N, et al. Clinical-pathological correlations in post-transplant thrombotic microangiopathy[J]. *Histopathology*, 2019, 75(1): 88-103. DOI: 10.1111/his.13855.
- [104] GONWA TA, MAI ML, SMITH LB, et al. Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody[J]. *Clin Transplant*, 2002, 16(2): 144-149. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2002.16078.x.
- [105] SANDRINI S. Use of IL-2 receptor antagonists to reduce delayed graft function following renal transplantation: a review[J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(6): 705-710. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00417.x.
- [106] LIU Y, LIU H, SHEN Y, et al. Delayed initiation of tacrolimus is safe and effective in renal transplant recipients with delayed and slow graft function[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(8): 2368-2370. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.03.101.
- [107] ANDREWS PA, BURNAPP L, MANAS D. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death[J]. *Transplantation*, 2014, 97(3): 265-270. DOI: 10.1097/01.TP.0000438630.13967.c0.
- [108] 欧阳昀, 钱叶勇, 石炳毅, 等. IL-2R 单克隆抗体诱导疗法对移植肾功能延迟恢复的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(3): 320-321, 329. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2008.03.025.
- OUYANG Y, QIAN YY, SHI BY, et al. Effects of induction with IL-2R monoclonal antibody on the delayed functional recovery of transplanted kidney[J]. *Med J Chin PLA*, 2008, 33(3): 320-321, 329. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2008.03.025.
- [109] GUIRADO L. Does rabbit antithymocyte globulin (thymoglobuline®) have a role in avoiding delayed graft function in the modern era of kidney transplantation? [J]. *J Transplant*, 2018: 4524837. DOI: 10.1155/2018/4524837.
- [110] RAVINDRA KV, SANOFF S, VIKRAMAN D, et al. Lymphocyte depletion and risk of acute rejection in renal transplant recipients at increased risk for delayed graft function[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(3): 781-789. DOI: 10.1111/ajt.15102.
- [111] CHAPAL M, FOUCHER Y, MARGUERITE M, et al. PREventing Delayed Graft Function by Driving Immunosuppressive Induction Treatment (PREDICT-DGF): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16: 282. DOI: 10.1186/s13063-015-0807-x.
- [112] REQUIÃO-MOURA LR, FERRAZ E, MATOS AC, et al. Comparison of long-term effect of thymoglobulin treatment in patients with a high risk of delayed graft function[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(8): 2428-2433. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.013.
- [113] GOGGINS WC, PASCUAL MA, POWELSON JA, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 76(5): 798-802. DOI: 10.1097/01.TP.0000081042.67285.91.
- [114] DING C, XUE W, TIAN P, et al. Outcomes of standard dose EC-MPS with low exposure to CsA in DCD renal transplantation recipients with DGF[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2015(183): 8-15. DOI: 10.1111/ijcp.12661.
- [115] VAN GELDER T, SILVA HT, FIJTER HD, et al. How delayed graft function impacts exposure to mycophenolic acid in patients after renal transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(2): 155-164. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31820c0a96.
- [116] 周异群, 朱玉娴, 朱同玉. 心脏死亡器官捐献肾移植术后肾功能延迟恢复的免疫抑制剂选择[J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(2): 240-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.02.015.
- ZHOU YQ, ZHU YX, ZHU TY. Immunosuppressant treatment for delayed graft function in renal transplantation of donation after cardiac death[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2018, 45(2): 240-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.02.015.

(收稿日期: 2024-05-22)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)