

· 指南与共识 ·

中国遗体器官捐献供肾体外低温机械灌注保存指南

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会

【摘要】 为促进遗体器官捐献供肾体外低温机械灌注保存技术的规范应用，中华医学会器官移植学分会组织制定了《中国遗体器官捐献供肾体外低温机械灌注保存指南》。该指南整合了肾脏移植学和遗体器官捐献学领域的专家共识，依据现有的临床指南、系统评价、病例研究、专家共识等资料，并结合近年国内外遗体器官捐献供肾体外低温机械灌注保存技术的临床问题。在多次专家研讨和达成一致意见后，完成了该指南的撰写。该指南共包含11个临床问题，14条推荐意见，并按照2009版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准，对每个临床问题的推荐意见强度与证据级别进行了分级。该指南旨在为临床实践提供指导，提高我国遗体器官捐献供肾保存水平，减少器官弃用率，缓解器官短缺问题。

【关键词】 遗体器官捐献；肾脏移植；低温机械灌注；供肾保存；扩大标准供者；脑死亡器官捐献；心脏死亡器官捐献；移植物功能延迟恢复

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0001-09

Guidelines for ex vivo hypothermic machine perfusion preservation of donor kidney from deceased organ donation in China Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor 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 】 In order to promote the standardized application of ex vivo hypothermic machine perfusion preservation technology for donor kidney from deceased organ donation, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized the formulation of the "Guidelines for ex vivo hypothermic machine perfusion preservation of donor kidney from deceased organ donation in China". This guideline integrates expert consensus from the fields of kidney transplantation and deceased organ donation, based on existing clinical guidelines, systematic reviews, case studies, expert consensus, and other materials, and combined with clinical issues related to ex vivo hypothermic machine perfusion preservation technology for kidneys from deceased organ donation in recent years both domestically and internationally. After multiple expert discussions and reaching a consensus, the guideline was completed. The guideline contains 11 clinical questions and 14 recommendations, and the strength of recommendations and evidence levels for each clinical question have been graded according to the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence and grades of recommendation. This guideline aims to provide guidance for clinical practice, improve the level of donor kidney preservation from deceased organ donation in China, reduce the rate of organ discard, and alleviate the shortage of organs.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024171

基金项目: 国家自然科学基金 (82470782、82070768、82370755)

执笔作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院 (丁晨光); 广西医科大学第二附属医院 (董建辉); 吉林大学白求恩第一医院 (高宝山); 首都医科大学宣武医院 (吴江涛); 中日友好医院 (丁振山)

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

【 Key words 】 Deceased organ donation; Kidney transplantation; Hypothermic machine perfusion; Donor kidney preservation; Expanded criteria donor; Donation after brain death; Donation after cardiac death; Delayed graft function

器官保存技术在确保来自遗体捐献器官具有良好的可用性方面扮演着至关重要的角色。随着中国器官捐献体系中逐渐增加肾移植扩大标准供者 (expanded criteria donor, ECD) 的比例, 仅依赖静态冷保存 (static cold storage, SCS) 已无法满足临床需求。因此, 低温机械灌注 (hypothermic machine perfusion, HMP) 作为一种更有效的保存方式, 逐渐受到重视。这种方法不仅可以全面评估肾脏的质量, 还有助于去除残余血栓、降低灌注阻力、改善肾脏微循环, 并最终保护肾功能。此外, HMP 显著降低了移植功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 的风险, 这一优势引起了临床的广泛关注。基于这些进展, 中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家, 参考了之前发布的《中国公民逝世后器官捐献供肾体外低温机械灌注保存应用专家共识 (2016 版)》《尸体供肾体外机械灌注冷保存技术规范 (2019 版)》^[1-2], 经过充分的循证医学证据的梳理, 制订了本指南。新指南详尽而全面地涵盖了与 HMP 应用相关的一系列临床关心的问题, 包括 HMP 的适应证、质量控制, 优化 HMP 灌注参数的方法, 以及如何根据灌注参数评估供肾质量。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册平台 (International Practice Guideline Registry Platform) 上以中英双语注册 (注册号: IPGRP-2024CN796), 并发表了相应的指南计划书。指南制订原则、制订机构、目标用户、适用人群、临床问题和结局指标的确定, 证据的检索、评价与合成, 证据质量分级, 确认推荐意见, 外审, 指南发布与更新等方法学流程与细节详见计划书。

问题构建: 共发放征询问卷 108 份, 收到反馈 102 份, 构建问题 14 个, 经 3 轮讨论将问题合并整理为 11 个。

文献检索: 证据评价组按照人群、干预、对照、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行解构和检索, 检索 Medline、PubMed、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” “低温机械灌注” “LifePort” “器官捐献”。英文文献的检索时间为 2006 年 1 月至 2024 年 1 月, 中文文献的检索时间为 2015 年 1 月至 2024 年 1 月。

指南推荐意见及说明: 目前已有多款肾脏低温机械灌注设备在全球获批上市, 包括 LifePort 肾转运器、RM 3 和 Kidney Assist 等。因我国 LifePort 的应用最为广泛, 本指南的设备参数以 LifePort 为基准进行推荐。

推荐意见的形成: 本指南采用牛津大学证据分级与推荐意见分级体系对推荐意见的支持证据进行评级 (表 1)。综合分析临床证据以及器官移植患者的现状与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后, 指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见。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, 根据讨论意见对初稿进行调整, 最终形成指南终稿。

表 1 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

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	多项 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	单个的队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	2c	基于患者结局的研究
	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 HMP 在遗体器官捐献肾脏保存中的具体应用

临床问题 1: 遗体器官捐献供肾应用 HMP 的适应证有哪些?

推荐意见 1: 推荐 ECD 供肾、中国二类心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 供肾、有心肺复苏病史、低血压过程、冷缺血时间较长及获取过程中灌注不良的供肾应用 HMP (推荐强度 A, 证据等级 1a)。

推荐意见说明:

遗体器官捐献是我国器官移植供者的主要来源。由于遗体器官捐献存在多种导致捐献肾脏损伤的因素,如供者的基础疾病高血压、糖尿病,脑死亡引发的肾脏损伤,与冷缺血及热缺血时间相关的肾损伤及缺血-再灌注损伤。其他重要因素还包括在捐献前供者治疗过程中出现的低血压、血栓的形成以及由渗透性利尿药引起的急性肾小管损伤等。这些因素可直接影响肾脏的质量,从而对受者术后的生存率及生存时间产生显著影响^[3]。鉴于这种情况,在进行公民逝世后器官捐献的器官移植手术前,需要尽可能改善供肾保存技术,对肾脏质量进行全面客观的评估,以最大限度地提高供肾的利用率。DCD 供者与 ECD 的肾脏耐受冷、热缺血损伤的能力通常较差,SCS 在有效保存这些肾脏方面显得不足。面对这些挑战,HMP 作为一种创新的体外保存技术,可有效改善供肾质量,正逐渐获得重视并在临床上广泛使用^[1-2]。HMP 进行持续脉冲式灌注技术,不仅有助于去除供肾内存在的微小血栓,还能在保存期间提供必要的能量支持。这种方法维持供肾的低温环境,减少组织能量代谢,同时促进因代谢活动产生废物的清除。此外,研究表明 HMP 能够降低移植肾组织中的促炎因子水平,缓解了血管痉挛并改善微循环^[4]。大量的临床试验和 meta 分析已经证实,HMP 在保存 DCD 及 ECD 肾脏功能方面,效果远远超过 SCS。这一先进技术显著降低了 DGF 的发生率^[5-8]。Peng 等^[5]的一项 meta 分析研究中,排除了既往分析中的几个混杂变量后,对涉及 2 048 例受者的 13 项 RCT 进行了评估,比较 HMP 与 SCS 在肾脏保存中的效果。结果显示,与 SCS 相比,在 DCD 及脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 的肾移植受者中,HMP 显著减少了 DGF 的发生,同时明显提高了术后 3 年移植肾脏的存活

率。在移植后原发性无功能 (primary nonfunction, PNF)、DGF 持续时间、急性排斥反应发生率、住院时长、受者及移植物 1 年存活率等指标上,HMP 与 SCS 的差异无统计学意义。此外,《The New England Journal of Medicine》发表的 3 篇基于 LifePort 肾脏低温机械灌注系统的大规模 RCT 短期和长期随访结果表明,LifePort 显著减少了肾脏移植后的 DGF 发生,同时提高了受者 1 年和 3 年生存率^[6-8]。亚组分析显示 LifePort 对于 ECD 供肾的功能改善优势更加明显,提示 LifePort 低温机械灌注可以在扩大供者池方面发挥关键作用,为器官质量评估提供客观标准,有效降低因供肾器官质量不佳造成的术后风险,并减少不必要的供器官丢弃。除了上述发现外,Tingle 等^[9]进行了包括 16 项不同类型供者 (DBD、DCD 和 ECD) 临床研究的 meta 分析,总样本量达 2 266 例受者,供肾分别通过 HMP 或 SCS 进行保存。结果显示,HMP 相比于 SCS,能显著降低 DBD 与 DCD 供者术后 DGF 的发生。鉴于医疗文献中越来越多的循证医学证据支持,对 ECD 肾脏进行 HMP 相较 SCS 有更好的保护作用,目前已达成共识。

临床问题 2: 使用 HMP 的设备质控指标有哪些?

推荐意见 2: 推荐每 3 个月检查 HMP 压力、流量和温度的准确性,并进行定期校准,确保温度精确度为 $\pm 1^{\circ}\text{C}$,确保流量准确性不低于 90% (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

随着先进医疗设备种类和数量的不断增加,医院对医疗设备在诊断和治疗中的依赖日益增强,同时医院对医疗设备的管理也更趋标准化、规范化及精细化。质量控制和设备维养成为确保医疗设备有效运行的重要组成部分。开展医疗设备质量检控是保障设备安全、有效运行、降低临床风险的重要事前控制手段^[10]。HMP 发挥最佳作用的生理窗口相对较窄,不同肾脏对灌注压力、温度及灌注时长的耐受程度不一样;偏离该范围可能会引起供肾实质水肿、血管床损伤或灌注不足等风险,造成移植后肾小管上皮和血管内皮细胞损伤及移植后蛋白尿^[11]。因此,为了让 HMP 最大限度的实现临床获益,医务人员需要关注设备功能参数的准确性。准确的灌注液温度是判断肾脏保存环境是否合适的重要依据。压力和流量的准确度关系到阻力指数,而阻力指数是判断供肾灌注质量及供肾质量评估最重要的参数之一。

临床问题 3: HMP 设备的灌注压力多少合适?

推荐意见 3: 推荐正常情况下 LifePort 的灌注压力 30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 儿童供肾灌注压力适当降低 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见 4: 推荐对于 ECD 供肾、灌注不良供肾、灌注参数不佳的供肾可以适度提高灌注压力 (30~40 mmHg), 但需注意长时间高灌注压力对肾脏的损伤 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

肾脏血液进入微循环需要具备一定的灌注压力。通常, 肾脏灌注压力被定义为肾动脉压力与肾静脉压力之间的差值, 是保证肾脏血液循环的压力、预防肾缺血、支持肾代谢的基础。从血流动力学角度来看, 肾动脉压力直接关系肾脏灌注压的高低, 较低的肾静脉压力对改善灌注条件是有利的。1991 年 Gosling 等^[12]首次提出了“最低灌注压”(Pz)的概念, 该指标亦被称为“临界关闭压”, 旨在评估肾动脉的实际血流灌注状态。Pz 的计算公式为: $Pz = MAP - [P(s) - P(d)]/PI$, 其中 MAP 代表平均动脉压, P(s) 表示收缩压, P(d) 表示舒张压, PI 表示搏动指数。肾小球能够实现血流灌注的前提是肾动脉内的压力高过 Pz, 血压与 Pz 的差值能反映肾脏血流灌注情况。需要指出的是, 在较低温度下, 肾组织因弹性和顺应性的降低而表现出更强的僵硬性。为了避免压力过高可能导致的组织损伤, 随着温度下降也需要相应降低使用的灌注压力。

目前针对不同温度下肾脏的平均灌注压力的指导意见如下: (1) 在 37℃ 时, 平均灌注压力为 100 mmHg; (2) 在 20℃ 时, 平均灌注压力为 70 mmHg; (3) 在 15℃ 时, 平均灌注压力为 60 mmHg; (4) 4~7℃ 时, 平均灌注压力为 30 mmHg。根据以上原理计算, HMP 设备灌注压力宜设置在 25~40 mmHg, 让肾脏在有效灌注的同时减少血管内皮损伤, 最佳灌注温度为 4~10℃^[13]。Patel 等^[14]分析评估了不同灌注压水平对移植结果的影响, 发现较高的灌注压力与 DGF 的发生率呈正相关, 但不影响移植肾的 1 年存活率, 平均灌注压力超过 40 mmHg, 可能引起血管内皮损伤, 增加 DGF 发生风险。此外, 西安交通大学第一附属医院薛武军团队的一项临床研究显示灌注肾阻力偏高时略微调高灌注压力可以提高灌注流量, 提高灌注流量并不影响 DGF 发生率, 但可以使发生 DGF 的受者移植肾恢复时间明显缩短^[15]。

临床问题 4: HMP 设备灌注多长时间合适?

推荐意见 5: 建议灌注时间不少于 2 h, 灌注参数满意 [阻力指数 <0.3 mmHg/(mL·min), 灌注流量 >100 mL/min] 时, 根据手术时间可随时终止灌注 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见 6: ECD 供肾、原位灌注不良供肾、灌注参数不佳的供肾等, 根据阻力指数及灌注流量的变化决定灌注时间, 不建议灌注超过 24 h (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

目前, 关于供肾进行 HMP 的最佳时长尚缺乏共识。尽管如此, 临床研究表明, HMP 可有效延长供肾的冷缺血时间, 并且在器官获取后就尽早开始并持续进行 HMP, 可改善供肾的质量, 提高肾移植的预后^[16]。HMP 灌注 2 h 后整体灌注参数趋于稳定, 因此建议灌注时间不小于 2 h^[17-18]。供肾冷缺血时间延长已被确认是导致 DGF 的独立危险因素, 通过使用 HMP 可降低此类供者 DGF 的发生风险^[19]。有研究证实 LifePort 灌注可显著延长供肾冷保存时间且不影响移植效果, 方便移植手术由原来的急诊手术调整为择期手术, 移植医师挑选更适合的受者, 并能安排更充分的术前准备, 有助于保证患者的预后^[20]。Paloyo 等^[21]的一项回顾性分析纳入 59 例 DCD 供肾受者和 177 例 DBD 供肾受者, 其平均灌注时间达 30 h, 该研究发现当灌注超过 36 h, 可能增加 DGF 的发生风险。研究表明使用 HMP, 即使在较长的冷缺血条件下, 仍可以获得早期移植物改善的结果。这种影响可能是多因素的, 包括 HMP 的固有作用、受者准备的改善, 以及可能更好的围手术期条件。

临床问题 5: 如何应用 HMP 参数评价肾脏质量?

推荐意见 7: 建议评价参考标准为: (1) 阻力指数 <0.30 mmHg/(mL·min), 灌注流量 >100 mL/min, 供肾质量优; (2) 阻力指数 0.30~0.39 mmHg/(mL·min), 灌注流量 80~100 mL/min, 供肾质量良; (3) 阻力指数 0.40~0.59 mmHg/(mL·min), 灌注流量 50~79 mL/min, 供肾质量一般; (4) 阻力指数 ≥0.60 mmHg/(mL·min), 灌注流量 <50 mL/min, 肾脏质量差。不建议仅用灌注参数来判断供肾是否适合移植, 需结合供者情况、供肾病理等综合评价 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见 8: 建议将终末阻力指数、流量和灌注

时间进行分层综合打分评价肾脏质量。综合评分 < 4 分, 质量良好; 评分 4~7 分, 质量可; 评分 8~11 分, 质量一般; 评分 > 11 分, 质量差。建议慎重使用, 仍需结合供者评分、病理评分等综合评价 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

推荐 LifePort 作为临床供肾 HMP 设备, 其疗效已得到广泛认可。此外目前国外上市的还有可携氧的 Kidney Assist Device 系统, 以及 RM3 这类的流量控制型 HMP 系统。现阶段尚缺乏足够的临床研究资料表明携氧 HMP 比非携氧 HMP 能够提供更显著的治疗优势, 临床选择需谨慎。灌注参数之所以可以作为评估供肾质量的方法是因为获取过程中导致的缺血性和炎症损伤后, 可引起微血栓及循环障碍, 导致 HMP 过程中灌注流量降低与阻力指数增加^[22]。Patel 等^[14] 研究表明, 灌注开始后的前 2 h 是灌注参数发生变化的主要时间段, 灌注后 2、4、6 h 的阻力指数可以预测移植术后 DGF 的发生。尽管多数研究显示机械灌注期间, 阻力指数升高与流量降低与移植肾功能不良相关, 但对于具体采用哪一个时间点的灌注参数, 对供肾质量评估及预测的价值大小, 尚未形成共识。

与供肾穿刺活组织检查 (活检) 不同, LifePort 能通过提供灌注压力、机械灌注流量 (machine perfusion flow, MPF)、阻力指数这些相关参数对供肾功能进行评估, 具备快速、动态、无创的特点, 利用价值高^[23-24]。临床应用上必须考虑到不同大小的供肾, 其血管内径不一样, 灌注阻力也会不同。阻力指数是平均灌注压力与灌注流量的比值, 因此肾脏越大, 其血管越粗, 阻力指数就会越小。同理如果肾脏质量低于 100 g, 其肾动脉管径也可能较窄, 阻力指数就会较高。因此, 不能仅依据灌注参数来评估供肾质量, 而是要综合考虑供者实际情况如热缺血时间、终末血清肌酐等指标, 以免错误放弃可用的肾脏。郇千慧等^[25] 研究表明, LifePort 灌注结束时的阻力指数和 MPF 与 DGF 发生率和移植肾功能恢复快慢密切相关。Tai 等^[26] 对 446 例 DCD 供肾进行回顾性分析, 分为 ECD 组和非 ECD 组, 所有供肾都给予机械灌注, 发现在非 ECD 组中, 如果供肾初始 MPF < 80 mL/min, 到灌注终末时 MPF > 100 mL/min 的移植肾其 DGF 发生率显著低于其他组, 在 ECD 组的供肾中却没有类似的结果, 提示对于不同类型的供肾, 相同的灌注参数值评估肾脏质量的可靠性和价值可能不

同。Ding 等^[27] 设计了移植肾质量评分模型, 模型对 3 个 DGF 独立预测因子: 灌注时间、MPF 和阻力指数进行多因素 logistic 回归分析, 获得每个 HMP 参数的加权整数, 加权整数的总分越高提示 DGF 风险越高, 对比分析此模型能更有效地预测移植肾 DGF 的发生。西安交通大学第一附属医院薛武军等提出我国的供者评分标准^[28], 联合 LifePort 灌注参数评分表 (表 2) 综合评价供肾质量, 供者评分和 LifePort 灌注参数评分一般的建议舍弃, 但要结合临床和病理综合判断。

表 2 LifePort 灌注参数评分表

Table 2 LifePort perfusion parameter scoring table

灌注指标	参数	得分
流量 (mL/min)	>120	0
	100~120	1
	80~99	2
	60~79	3
	<60	5
阻力指数 [mmHg / (mL·min)]	<0.30	0
	0.30~0.39	2
	0.40~0.49	4
	0.50~0.59	6
	≥0.60	8
时间 (h)	<12	0
	≥12	1

临床问题 6: 通过 HMP 改善肾脏质量的方法有哪些?

推荐意见 9: 建议可以通过以下方法改善肾脏质量: (1) 在 HMP 灌注液中加入改善血管顺应性的药物, 如维拉帕米、罂粟碱、酚妥拉明等; (2) 在 HMP 灌注液中加入溶栓的药物, 如尿激酶、阿替普酶等; (3) 适度提高灌注压力, 时间不宜过长 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

推荐意见说明:

向 HMP 灌注液中适当加入前列地尔、维拉帕米、罂粟碱、酚妥拉明或尿激酶、阿替普酶等以扩张肾脏微小血管、改善血管顺应性, 加入尿激酶、阿替普酶等溶栓药物溶解肾脏血管的微小血栓等, 以改善肾脏微循环, 可以预防灌注后急性肾小管坏死 (acute

tubular necrosis, ATN) 等并发症的发生, 有利于移植肾功能的恢复。特别对经评估肾脏灌注不佳、预计发生 DGF 风险较大时或 LifePort 灌注 2 h 后, 阻力指数 $>0.4 \text{ mmHg}/(\text{mL} \cdot \text{min})$, 流量 $<80 \text{ mL}/\text{min}$ 时, 更有必要。Ding 等^[15] 研究提示在灌注参数不理想时, 适当调高灌注压力可以增加灌注流量, 降低灌注阻力, 即使受者术后发生 DGF, 其移植肾恢复时间也能明显缩短。总之, 使用更高的压力设置来克服升高的灌注阻力, 可以改善肾脏灌注的流量, 但其 DGF 的发生率没有因压力的增加而降低^[14]。

临床问题 7: HMP 灌注液中添加抗生素的必要性?

推荐意见 10: 建议对于感染风险高的遗体器官捐献肾脏在 HMP 灌注时可加入抗生素 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

供者感染是器官是否获取的重要考虑因素, 也会影响移植预后。HMP 结束时可对供肾灌注液样本进行分析, 获得灌注液培养+药敏的结果, 以便移植后按确认的感染源进行针对性治疗。为了防止由供者来源性感染的传播以及获取和保存过程的污染, 可在灌注过程中通过在保存液中添加抗生素来进行经验性供肾离体抗感染治疗, 但此类研究的国内外报道均较少^[29-30]。武汉大学王彦峰团队对机械灌注联合抗生素 (头孢哌酮钠-舒巴坦钠、替加环素) 清除供者病原菌的作用进行研究, 发现 HMP 联合抗生素和常温机械灌注联合抗生素处理都能有效治疗供者来源性感染^[31], 提示机械灌注时联合抗生素治疗是降低感染器官内细菌载量的有效方法。为了适用于保存液去污, 抗生素需要在 $0\sim 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的保存液中表现出合理的性能和稳定性、低毒性, 最重要的是对多重耐药革兰阴性菌的抗菌活性。多黏菌素是一类环状多肽抗生素, 对不动杆菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌、肠杆菌、大肠杆菌等具有活性, 还具有广谱抗真菌特性, Sui 等^[32] 的研究结果提示供肾保存液中添加硫酸多黏菌素取得了良好的预防供者来源性感染的效果。

临床问题 8: 当顺行灌注无法实施时进行逆行灌注是否具有可操作性?

推荐意见 11: 建议当供肾无法顺行灌注时可利用供肾静脉进行 HMP 的逆行灌注 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

如果供肾存在多支肾动脉、动脉痉挛或术中动脉

损伤的情况, 传统的顺行灌注技术可能不能充分灌注供肾, 造成移植肾功能恢复不良甚至移植肾被丢弃^[33]。研究发现在兔、羊和猪肾移植中实施逆行灌注技术也是安全可靠的灌注方式^[34-35]。因此, 对于肾动脉不理想的供肾, 可以考虑采用静脉逆行灌注; 该灌注方式从肾静脉进行灌注, 不但易于操作而且也能确保灌注充分^[36-37]。曾军等^[36] 按随机数字表法对 24 例受者进行分组, 其中 12 例受者采用逆行灌注, 对所有受者进行为期 1 个月的随访, 两组均无 PNF 发生, 术后 30 d 内的 24 h 尿量、血清肌酐、估算肾小球滤过率均相似, 提示逆行灌注可能是一种安全有效的供肾机械灌注方法。

临床问题 9: 供肾脏多支动脉时如何进行 HMP 灌注保存?

推荐意见 12: 当供肾有多支动脉时, 建议可以修整在一支动脉上或通过灌注套管管桥连进行灌注, 但灌注参数会受到动脉分支多及吻合修整方式的影响, 需结合供肾其他参数共同评价 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

供肾存在多支动脉的情况较为常见, 而多支动脉供肾不利于 HMP 的灌注, 如何使多支动脉供肾得到有效的 HMP 灌注并评价供肾质量, 是肾移植和人体器官获取组织医务工作者面临的难题。根据专家讨论及实践中的应用体会建议如下: (1) 利用供者的髂内动脉及其分支、肠系膜上动脉及其分支或脾动脉及其分支进行供肾动脉成型为多支共干; (2) 在上述动脉不能满足成型时, 可考虑应用供者髂内外静脉或下腔静脉等进行成型灌注; (3) 不同型号灌注 T 管桥接分别对多支动脉进行灌注。需注意灌注参数可能会受到动脉分支多及吻合修整方式的影响, 需结合供肾其他参数共同评价供肾质量。

临床问题 10: 供肾穿刺活检是否影响 HMP 的灌注参数?

推荐意见 13: 供肾灌注前穿刺会影响灌注参数, 建议应对穿刺点进行有效缝合, 检查无漏液后进行灌注 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

供肾 HMP 前穿刺能了解获取后肾脏病理状态, 对于评价供肾质量有意义, 但会影响灌注参数, 灌注后穿刺能反映移植前最近的肾脏病理变化, 因此供肾是穿刺后还是穿刺前进行 HMP, 目前没有统一标

准。根据专家讨论及实践中的应用体会, 建议:

(1) 对于穿刺前还是穿刺后进行灌注, 各移植中心和人体器官获取组织可根据其穿刺病理的实际作用和经验进行选择, 但基于“零点病理”, 以 HMP 后穿刺为宜; (2) 对于穿刺后进行灌注, 建议对穿刺点进行有效缝合, 检查无漏液后进行灌注, 穿刺后灌注参数需结合供肾其他综合指标评价供肾质量。

临床问题 11: 使用 LifePort 进行供肾灌注保存时需要注意哪些事项?

推荐意见 14: 建议应用 LifePort 时注意以下事宜: (1) 获取肾脏应充分灌注, 并清除肾周脂肪等多余组织, 减少供者血细胞和组织细胞在 LifePort 中的循环运转; (2) 仔细结扎动脉细小分支, 防止漏液、导致灌注参数假阳性等; (3) 注意 LifePort 运行过程中动脉的折叠、扭转; (4) 在运输过程中保持机器稳定, 避免颠簸 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

推荐意见说明:

HMP 时可通过灌注参数从总体上评估肾脏的质量, 具有实时、可动态观察的优点, 对供肾质量评估具有不可替代的重要作用^[24-25]。LifePort 能通过灌注相关参数如灌注流量、阻力指数等对供肾功能进行评估, 是一种无创性操作, 临床利用价值高^[24]。

原位灌注不充分或灌注不良及多余的肾周组织均会影响灌注参数, 在肾脏修整时要剔除多余的肾周脂肪等组织, 并对供肾进行体外再次冲洗, 最大可能改善灌注效果; 在供肾应用 LifePort 灌注保存前, 对肾门处及细小动脉的漏液进行结扎等处理; LifePort 灌注保存时供肾动脉的折叠、扭转会严重影响灌注的参数。上述注意事项中均能影响灌注参数的准确性和灌注效果, 引起对供肾质量的误判。因此在进行 LifePort 灌注时, 应尽量避免。

3 小 结

虽然 LifePort 在我国公民逝世后器官捐献供肾灌注保存中已得到广泛应用, 但仍然有许多问题值得思考。(1) 保存液、灌注机器的改进: 根据供肾生理需求提供相应的能量底物, 或制作一个简易的无菌氧交换系统, 为细胞代谢提供氧气; (2) 各项灌注参数的研究: ①灌注压力, 是否依据供者生前基础血压调定更能减少对血管内膜的物理灌注损伤; ②灌注温度, 是否亚常温机械灌注 (20~30 ℃) 能实现 HMP 及常温机械灌注的优势结合; (3) 灌注液中中添加新

型抗氧化药物, 减少供肾缺血-再灌注损伤。目前普遍认为, LifePort 灌注能降低遗体器官捐献供肾移植术后 DGF 发生率, 但在能否提高移植肾及受者的长期存活率方面仍然存在不同观点。随着我国遗体器官捐献供肾应用的增多, 相信利用机械灌注技术改善遗体器官捐献供肾质量的研究也会逐步增多。伴随临床经验的不断积累、临床研究的不断深入, 我们将对指南进行补充、完善和更新。

执笔作者:

丁晨光 西安交通大学第一附属医院
董建辉 广西医科大学第二附属医院
高宝山 吉林大学白求恩第一医院
吴江涛 首都医科大学宣武医院
丁振山 中日友好医院

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
武小桐 山西省人体器官获取与分配服务中心
程 颖 中国医科大学附属第一医院
叶启发 武汉大学中南医院
霍 枫 中国人民解放军南部战区总医院

审稿专家 (按照姓氏笔画排序):

王 钢 吉林大学白求恩第一医院
王彦峰 武汉大学中南医院
朱一辰 首都医科大学附属北京友谊医院
刘永光 南方医科大学珠江医院
吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
邱 涛 武汉大学人民医院
张 明 上海交通大学医学院附属仁济医院
欧彤文 首都医科大学宣武医院
项和立 西安交通大学第一附属医院
赵 杰 天津市第一中心医院
徐小松 陆军军医大学西南医院
蒋继贫 华中科技大学同济医学院附属同济医院
蒋鸿涛 海南医学院第二附属医院
裴磊磊 西安交通大学医学部公共卫生学院
廖吉祥 广西医科大学第二附属医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

[1] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国公民逝世后器官捐献供肾体外低温机

- 械灌注保存专家共识 (2016 版) [J/OL]. 中华移植杂志 (电子版), 2016, 10(4): 154-158. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on renal extracorporeal cryomechanical infusion preservation of donation after the death in China (2016 edition) [J/OL]. Chin J Transplant (Electr Edit), 2016, 10(4): 154-158. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.
- [2] 中华医学会器官移植学分会. 尸体供肾体外机械灌注冷保存技术规范 (2019 版) [J]. 器官移植, 2019, 10(3): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.007.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical operation specification for the extracorporeal mechanical perfusion and cold preservation of the deceased donor kidney (2019 edition)[J]. Organ Transplant, 2019, 10(3): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.007.
- [3] 薛武军. 移植肾功能恢复延迟高危供者的评估及肾脏修复[J/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(2): 120. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.02.010.
- XUE WJ. Evaluation and renal repair of high-risk donors with delayed recovery of transplanted kidney function[J/OL]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2020, 8(2): 120. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.02.010.
- [4] BRAT A, DE VRIES KM, VAN HEURN EWE, et al. Hypothermic machine perfusion as a national standard preservation method for deceased donor kidneys[J]. Transplantation, 2022, 106(5): 1043-1050. DOI: 10.1097/TP.0000000000003845.
- [5] PENG P, DING Z, HE Y, et al. Hypothermic machine perfusion versus static cold storage in deceased donor kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Artif Organs, 2019, 43(5): 478-489. DOI: 10.1111/aor.13364.
- [6] MOERS C, SMITS JM, MAATHUIS MHJ, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation[J]. N Engl J Med, 2009, 360(1): 7-19. DOI: 10.1056/NEJMoa0802289.
- [7] MOERS C, PIRENNE J, PAUL A, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation[J]. N Engl J Med, 2012, 366(8): 770-771. DOI: 10.1056/NEJMc1111038.
- [8] MALINOSKI D, SAUNDERS C, SWAIN S, et al. Hypothermia or machine perfusion in kidney donors[J]. N Engl J Med, 2023, 388(5): 418-426. DOI: 10.1056/NEJMoa2118265.
- [9] TINGLE SJ, FIGUEIREDO RS, MOIR JA, et al. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD011671. DOI: 10.1002/14651858.CD011671.pub2.
- [10] 张晓洁. 质控与维修相结合在医疗设备管理中的应用[J]. 医疗装备, 2023, 36(12): 32-33,38. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2023.12.010.
- ZHANG XJ. Application of quality control and maintenance in medical equipment management[J]. Med Equip, 2023, 36(12): 32-33,38. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2023.12.010.
- [11] DE BEULE J, JOCHMANS I. Kidney perfusion as an organ quality assessment tool-are we counting our chickens before they have hatched?[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 879. DOI: 10.3390/jcm9030879.
- [12] GOSLING RG, LO PT, TAYLOR MG. Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1991, 1(3):175-179. DOI:10.1046/j.1469-0705.1991.01030175.x.
- [13] MEISTER FA, CZIGANY Z, RIETZLER K, et al. Decrease of renal resistance during hypothermic oxygenated machine perfusion is associated with early allograft function in extended criteria donation kidney transplantation[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17726. DOI: 10.1038/s41598-020-74839-7.
- [14] PATEL SK, PANKEWYCZ OG, WEBER-SHRIKANT E, et al. Effect of increased pressure during pulsatile pump perfusion of deceased donor kidneys in transplantation[J]. Transplant Proc, 2012, 44(7): 2202-2206. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.109.
- [15] DING CG, TIAN PX, DING XM, et al. Beneficial effect of moderately increasing hypothermic machine perfusion pressure on donor after cardiac death renal transplantation[J]. Chin Med J, 2018, 131(22): 2676-2682. DOI: 10.4103/0366-6999.245274.
- [16] 中华医学会器官移植学分会. 供肾灌注、保存及修复技术规范 (2019 版) [J]. 器官移植, 2019, 10(5): 473-477. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical operation specification for perfusion, preservation and repair of donor kidney (2019 edition)[J]. Organ Transplant, 2019, 10(5): 473-477. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.002.
- [17] BISSOLATI M, PINDOZZI F, GUARNERI G, et al. Hypothermic machine perfusion as an alternative to biopsy assessment in transplantation of kidneys donated after cardiocirculatory death: a pilot study[J]. Transplant Proc, 2019, 51(9): 2890-2898. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.02.069.
- [18] RUBERTO F, LAI Q, PIAZZOLLA M, et al. The role of hypothermic machine perfusion in selecting renal grafts with advanced histological score[J]. Artif Organs, 2022, 46(9): 1771-1782. DOI: 10.1111/aor.14308.
- [19] MATOS ACC, REQUIAO MOURA LR, BORRELLI M, et al. Impact of machine perfusion after long static cold storage on delayed graft function incidence and duration and time to hospital discharge[J]. Clin Transplant, 2018, 32(1). DOI: 10.1111/ctr.13130.
- [20] GUO QH, LIU QL, HU XJ, et al. Comparison of nighttime and daytime operation on outcomes of kidney transplant with deceased donors: a retrospective analysis[J]. Chin Med J, 2019, 132(4): 395-404. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000056.
- [21] PALOYO S, SAGESHIMA J, CIANCIO G, et al. Prolonged cold ischemia impairs outcome in recipients of donation after cardiac death (DCD) kidney transplants despite machine perfusion[EB/OL]. [2024-1-31]. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/prolonged-cold->

- ischemia-impairs-outcome-in-recipients-of-donation-after-cardiac-death-dcd-kidney-transplants-despite-machine-perfusion/.
- [22] AKALAY S, HOSGOOD SA. How to best protect kidneys for transplantation-mechanistic target[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1787. DOI: 10.3390/jcm12051787.
- [23] QIAO Y, DING C, LI Y, et al. Predictive value of hypothermic machine perfusion parameters combined perfusate biomarkers in deceased donor kidney transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135(2): 181-186. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001867.
- [24] ZHENG J, HU X, DING X, et al. Comprehensive assessment of deceased donor kidneys with clinical characteristics, pre-implant biopsy histopathology and hypothermic mechanical perfusion parameters is highly predictive of delayed graft function[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 369-376. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1752716.
- [25] 邵千慧, 薛武军, 丁晨光, 等. 低温机械灌注参数预测公民逝世后器官捐献供者供肾移植术后早期效果[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(8): 457-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.08.003.
- TAI QH, XUE WJ, DING CG, et al. Hypothermic machine perfusion parameters of kidneys from donation after cardiac death donors predict the short-term transplant outcomes[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2016, 37(8): 457-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.08.003.
- [26] TAI Q, XUE W, DING X, et al. Perfusion parameters of donation after cardiac death kidneys predict early transplant outcomes based on expanded criteria donor designation[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(1): 79-84. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.11.018.
- [27] DING CG, LI Y, TIAN XH, et al. Predictive score model for delayed graft function based on hypothermic machine perfusion variables in kidney transplantation[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(22): 2651-2657. DOI: 10.4103/0366-6999.245278.
- [28] XUE W, WANG C, CHEN J, et al. A prediction model of delayed graft function in deceased donor for renal transplant: a multi-center study from China[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 520-529. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1895838.
- [29] NAKAMINAMI H, TAJIMA M, KOISHIKAWA K, et al. Development of effective antimicrobial cocktails to prevent bacterial contamination of allograft tissues under low temperature conditions[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(1): 128-136. DOI: 10.1093/icvts/ivy209.
- [30] HENG WL, ALBRECHT H, CHIAPPINI P, et al. International heart valve bank survey: a review of processing practices and activity outcomes[J]. *J Transplant*, 2013, 2013: 163150. DOI: 10.1155/2013/163150.
- [31] LIANG H, ZHANG P, YU B, et al. Machine perfusion combined with antibiotics prevents donor-derived infections caused by multidrug-resistant bacteria[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(7): 1791-1803. DOI: 10.1111/ajt.17032.
- [32] SUI M, ZHENG N, XU D, et al. Colistin sulfate for decontamination of preservation fluid in kidney transplantation to decrease the incidence of donor-derived infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(3): e13820. DOI: 10.1111/tid.13820.
- [33] IRISH WD, ILSLEY JN, SCHNITZLER MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(10): 2279-2286. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x.
- [34] HAN X, ZHU X, LI T, et al. A comparative study on the efficacy of a retrograde perfusion technique and an antegrade perfusion technique for donor kidney recovery in transplantation in pigs[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 88. DOI: 10.1186/s12893-017-0285-z.
- [35] HAN XW, ZHANG XD, WANG Y, et al. Short- and long-term outcomes of kidney transplants with kidneys lavaged by retrograde perfusion technique[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2015, 1(3): 163-168. DOI: 10.1016/j.cdtm.2015.08.005.
- [36] 曾军, 贾子豪, 朱代文, 等. 器官捐献供者供肾逆行灌注早期经验[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(6): 354-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20201120-00394.
- ZENG J, JIA ZH, ZHU DW, et al. Early experience with machine retrograde perfusion of deceased donor kidneys[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2021, 42(6): 354-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20201120-00394.
- [37] 韩修武, 管德林, 蔡景五, 等. 逆行灌注法应用于尸肾灌注的临床观察[J]. *中华实用医学*, 2004, 6(17): 4-5.
- HAN XW, GUAN DL, CAI JW, et al. Retrograde perfusion-a new technique for cadaveric kidney harvesting[J]. *J Chin Pract Med*, 2004, 6(17): 4-5.

(收稿日期: 2024-06-20)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)