

# 英国胰腺移植实践指南解读

李林德, 陆兵, 吴基华, 李美思, 刘军, 马茜华, 梁桂荣, 李斯林, 董建辉, 蓝柳根, 孙煦勇 (广西医科大学第二附属医院移植医学中心, 广西器官移植临床医学研究中心, 广西器官捐献与移植研究重点实验室, 广西 南宁 530007)

在实体器官移植中, 胰腺移植手术量较少、手术操作复杂、难度高, 缺乏临床指南。2019年英国移植学会在其官网发表了首部胰腺移植实践指南。该指南针对胰腺移植中供受者选择、围术期处理、组织相容性及免疫抑制剂使用等提出推荐意见。本文通过该临床指南进行解读, 对提出的推荐意见进行重新归类整理, 以增强理解, 提高临床实用性。

2019年7月英国移植学会在其官网发布首部胰腺移植指南。指南主要内容包括: 胰腺移植中供受者选择、围术期处理、组织相容性及免疫抑制剂使用、移植受者结局等。指南编写小组先在Pubmed中搜索胰腺移植相关文献, 并阅读、分析汇总, 形成推荐意见。每条推荐意见按照GRADE系统进行证据分级<sup>[1]</sup>。证据分为A(高)、B(中)、C(低)、D(很低)四级, 每级分为1(推荐)、2(建议)两个水平。

## 1 胰腺供体选择

推荐意见: ① 胰腺供体风险指数可用于评估器官的短期结果, 但不能准确评估器官是否能用于移植(C1)。② 供体器官获取围术期使用胰岛素不影响胰腺的使用(C1)。③ 肝胰同时获取时, 需要经门静脉插管, 进行双通道灌注, 静脉流出道位于胰腺一侧(D1)。④ 胰腺捐献中, 没有明确的证据支持使用特定的器官冷保存液, 必须遵循现行的NORS标准(B1)。

**1.1 应对供者风险的一般方法:** 受者移植的风险包括移植物功能不良、无功能以及供体传播疾病。移植临床医生应仔细评估器官移植的风险和收益。指南推荐<sup>[2]</sup>: ① 移植风险较高器官必须权衡弃用、继续等待另一个风险较低器官的后果。② 移植外科医生有责任决定是否接受或拒绝器官提供。

③ 鼓励外科医生征求了解潜在受者临床状况的其他临床医生的建议。如果器官风险较高, 建议外科医生征求专家的意见, 并将移植的讨论和理论依据记入在临床记录中。④ 外科医生应参考现有指南接受, 或拒绝移植物, 但可以选择在符合患者最佳获益的情况下不遵循这些指南。此时, 必须将决定及原因记入患者记录中。⑤ 移植外科医生应确保患者已被充分告知移植风险, 包括高于平均风险的供体相关情况, 并且患者已签署NHSBT/BTS指南建议的知情同意<sup>[3]</sup>。

胰腺移植应须考虑以下因素: 没有移植的死亡风险; 影响受者等待时间的因素包括血型、种族〔人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)类型〕、HLA致敏程度和移植中心。临床紧迫程度将受到多种因素的影响, 包括突然失去透析通路、心血管疾病进展以及发作严重低血糖<sup>[4]</sup>。

**1.2 特定供者风险:** 胰腺移植物存活或患者存活的危险因素可归结于特定器官或供体。对于胰肾联合移植受者, 还应考虑同种异体肾移植结果不佳的危险因素, 因为与继续透析相比, 避免透析可带来强大的生存益处<sup>[5]</sup>。指南指出使用供者风险指数来衡量器官特异性风险。供者风险指数来源于大型回顾性分析(例如来自国家登记处), 可以对多个供者、受者、手术和免疫因素进行统计校正。这种方法可以更客观地衡量供者的风险。目前指南建议, 如果功能性热缺血时间〔定义为供体收缩压<50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)〕超过30 min, 则放弃胰腺获取<sup>[6]</sup>, 但该阈值的证据基础有限。从停止治疗到心输出量下降的时间可能不是胰腺缺血的可靠标志, 因为没有考虑生理参数<sup>[7]</sup>。DCD供体的胰腺不应仅因其供体类型而被拒绝<sup>[8]</sup>, 但应将此类供体的其他风险因素降至最低。

其他潜在供体风险因素对胰腺移植结果的作用尚未得到充分研究, 例如妊娠糖尿病史、发病前胰岛素需求、糖尿病家族史等。分子和遗传标记将来可能

能够确定更多的供体风险因素<sup>[9]</sup>。乙型肝炎、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 血清学阴性但具有这些病原体的患者或危险因素的供体也可能是特定胰腺受体的合适供体。

**1.3 死亡供者管理：**关于潜在胰腺供体最佳管理的数据有限，供体死亡前后的许多生理变化可能对随后的胰腺移植功能产生重大影响。胰腺移植需要考虑的具体问题包括高血糖的管理、体液平衡和去氨加压素 (desmopressin, DDAVP) 的使用。死亡捐献者常出现高血糖，而胰岛素对胰腺移植物功能影响的证据有限，指南认为应使用胰岛素输注以维持允许的正常血糖，并且获取期间的胰岛素需求不应影响胰腺的利用。胰腺供体最佳液体平衡方案尚不清楚。应避免过度补水，因为过度补水可能导致胰腺水肿并增加移植后胰腺血栓形成的风险。容量控制目标：维持正常血容量，维持平均动脉压 60 ~ 80 mmHg，尿量为 0.5 ~ 2.0 ml / (kg · h)，以及血清钠 < 150 mmol/L<sup>[10]</sup>。去氨加压素用于治疗脑死亡供体的尿崩症。去氨加压素似乎可以改善肾同种异体移植物的存活率<sup>[11]</sup>。目前尚无证据表明潜在的胰腺捐献者应该避免使用去氨加压素。

**1.4 死亡供体器官的获取：**移植获取的手术技术详细描述见文献<sup>[12-14]</sup>。胰腺获取应遵循以下原则：供体循环停止后，应通过远端主动脉或近端髂总动脉的插管输注冷保存液。胰腺获取的最佳冷灌注液压力和流速尚不清楚。应在胰腺周围和小网膜囊内放置碎冰，快速冷却胰腺，改善移植物功能<sup>[15]</sup>。如果肝脏和胰腺同时获取，并且使用了双通道（主动脉和门静脉）灌注技术，则门静脉灌注必须通过门静脉中的插管进行，并在胰腺一侧横断静脉；必须尽量减少对胰腺和十二指肠的处理。了解异常血管和胰腺的解剖学知识，避免因解剖损伤导致胰腺无法使用<sup>[16]</sup>。

**1.5 器官保存和灌注技术：**器官移植中出现了越来越多的器官保存和机器灌注技术。指南认为，DCD 和 DBD 供体胰腺获取时应常规使用冷保存液灌注，获取后行静态冷保存。供体器官原位灌注和胰腺冷藏保存液的选择因国家和单位而异。最广泛使用的灌注液包括威斯康星大学 (UW) 溶液、组氨酸 - 色氨酸 - 酮戊二酸 (HTK) 和 Celsior<sup>®</sup>。目前研究尚不能证实各灌注液的优势。常温机器灌注技术越来越受到关注。研究表明，在胰腺获取后进行“体外”常温灌注的可行性，但尚未进行此类移植<sup>[17-18]</sup>。英国对两个 DCD 供体胰腺获取时，进行

了常温区域机器灌注，随后进行移植手术<sup>[19]</sup>。

**1.6 移植中心的器官评估：**在评估胰腺是否适合捐献时，各移植中心和外科医生之间可能存在显著差异。据报道获取的胰腺大约一半遭受损伤，因而损伤成为胰腺丢弃最常见原因之一<sup>[20]</sup>。丢弃的其他原因包括灌注不良、胰腺纤维化和脂肪浸润。

## 2 胰腺移植受体选择

指南建议：① 接受胰岛素治疗的糖尿病，合并慢性肾脏疾病的患者，首先考虑胰肾联合移植 (simultaneous pancreas-kidney transplantation, SPK)。SPK 可改善此类患者的预期存活、减缓严重糖尿病并发症进展 (A1)。② 使用胰岛素治疗的糖尿病患者，肾脏有部分功能，应考虑肾移植后胰腺移植 (pancreas after kidney transplantation, PAK) (B1)。③ 使用胰岛素治疗的糖尿病患者，肾功能稳定 [eGFR > 40 ml / (min · 1.73 m<sup>2</sup>) ]，反复发作低血糖，其他方法无法控制，应考虑单纯胰腺移植 (pancreas transplantation alone, PTA) (B1)。④ 潜在胰腺移植受体，应筛查心血管疾病，特别是冠状动脉硬化性心脏病 (C1)。⑤ 应向潜在胰腺移植受体充分告知治疗选择，以便于患者选择治疗方案，SPK 高风险患者，可考虑胰岛和肾脏联合移植 (未分级)。

胰腺移植前的患者评估，胰腺移植的绝对禁忌证：活动性感染、未经治疗的恶性肿瘤、有精神病史且术后可能依从性差，以及无法耐受免疫抑制治疗<sup>[21]</sup>。胰腺移植还需要对以下内容进行评估。

**2.1 心血管疾病：**心血管疾病常见于胰腺移植受体，是患者围术期死亡的重要原因。胰腺移植单中心都应进行心血管评估，目的是：① 确定哪些患者可以移植但风险较高；② 确定需要心血管干预 (通常是冠状动脉支架或搭桥) 的患者；或③ 确定那些胰腺风险较高的无法纠正的心脏病患者，胰肾移植是一种比单独进行肾移植更具侵入性的手术，心血管评估尤为重要。指南建议，对于没有缺血性心脏病、外周血管疾病或脑血管疾病的症状或证据，并且没有其他危险因素 (如家族史、高胆固醇血症、高血压) 的非吸烟者，需要行 12 导联心电图检查。进一步心脏评估的选择是超声心动图、心肌灌注显像和冠状动脉造影。

**2.2 髂血管和外周血管疾病：**所有患者都需要对其主动脉、髂动脉和外周血管系统进行临床评估。如果患者没有外周血管疾病的症状并且可触及强烈且对称的股动脉搏动，则无需进一步检查即可进入后续评估。弱或不称的股动脉搏动需要进一步检

查。同样,下肢动脉性溃疡、下肢截肢或符合外周血管疾病症状的病史,需要进一步的放射学评估。常规血管造影术仅用于考虑治疗性血管介入治疗的少数患者。

**2.3 感染:**在移植登记之前,必须检查并记录所有潜在受者的乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、EB病毒(epstein-barr virus, EBV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)情况<sup>[21]</sup>。根据患者的旅行史、个人史和种族,可能需要进行额外的检测,例如HTLV1和2筛查。所有有结核病史的移植受者(包括胰腺)都需要采取特殊的预防措施,并且必须征求传染病或呼吸团队的建议。

**2.4 恶性肿瘤:**目前,未经治疗的恶性肿瘤是胰腺移植的禁忌证。最常用的免疫抑制剂可能导致肿瘤进展,证据表明恶性肿瘤治愈之前最好避免使用。恶性肿瘤可根据免疫抑制后复发潜能分为低、中和高风险。成功治疗的非黑色素瘤皮肤癌、宫颈原位癌和在肾切除标本中偶然发现的小乳头状癌为低风险组,恶性肿瘤治疗后无需延迟即可进行移植登记。大多数肿瘤属于中危人群。如果有组织学证据表明恶性肿瘤已完全切除,并且经过适当筛查后没有复发或转移性疾病的证据,则在治疗2年后考虑移植。在少数肿瘤中,即使原发肿瘤切除多年后,复发仍可能无法预测。此类患者进行移植之前,建议等待5年时间。必须从相关的外科和肿瘤团队寻求建议,综合考虑不移植的可能预后、设计免疫抑制方案、估计等待时间以及国家和地方政策等因素,根据具体情况决定是否移植。

**2.5 社会心理问题:**社会心理问题可能导致移植术后依从性差,与不良结局相关。心理社会评估是移植前评估的重要组成部分,胰腺移植中心必须邀请在移植方面经验丰富的精神科医生和/或心理学家进行多学科讨论,评估患者社会心理状况。

**2.6 麻醉注意事项:**胰腺移植对麻醉医生的挑战主要涉及:心血管风险、肾功能衰竭患者进行长时间手术对液体平衡的挑战、糖尿病自主神经和周围神经病变的存在、再灌注效应以及血管通路困难。与肾移植相比,胰腺移植再灌注过程中血液动力学变化较大。胰腺再灌注时大量失血,血管活性物质释放均引起低血压。移植专科麻醉医生是评估小组的重要成员,能在术前发现麻醉相关的风险问题。

**2.7 其他术前评估问题:**任何既往血栓形成史都应通过定向血栓形成倾向筛查进行检查。血栓弹力

图可在评估期间进行,但更常用于手术时和术后,从而为抗凝管理提供信息。在接受单独胰腺移植评估的患者中,存在三方面风险:通过钙调神经磷酸酶抑制剂暴露或并发血流动力学应激引起医源性肾损伤的风险<sup>[22]</sup>;存在引发HLA致敏的风险;发展为终末期肾脏疾病并需要肾移植的风险。这些患者需要仔细评估基线肾功能。年龄<18岁的胰腺移植候选人需要儿科器官移植医生和其他儿科专科专业知识的临床医生共同参与评估。

体重指数(body mass index, BMI)是移植后不良结果的重要危险因素。体重过轻(BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)的受者在移植后早期的病死率高于BMI正常(18.5 ~ 25 kg/m<sup>2</sup>)的患者,而BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>的胰腺移植丢失率更高,移植后早期病死率更高<sup>[23]</sup>。必须为体重过轻和超重的患者提供支持,以期在移植前达到正常的BMI。对于I型糖尿病患者,必须考虑BMI,但应根据具体情况考虑每个候选人。在接受胰岛素治疗的II型糖尿病患者中,目前英国的胰腺移植仅限于BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>的患者,移植前C肽水平不是II型糖尿病胰腺移植的标准<sup>[21]</sup>。

### 3 胰腺移植围术期处理

指南推荐:①冷缺血时间影响移植物存活,尽可能缩短冷缺血时间(B1)。②胰腺修整必须置于足够的冷保存液中,并由经过专业训练的外科医生完成(D1)。③胰腺移植的外科手术方式较多,同一移植中心内部,推荐对大多数患者使用标准化手术方式。尚无证据证实每一种手术方式的优劣(未分级)。④胰腺移植必须使用抗凝措施(未分级)。⑤术后早期高血糖必须行移植物断层扫描检查或手术探查(D1)。⑥胰腺移植物失功的患者,无论移植物失功的类型和时间,均应考虑再次移植(B1)。指南建议:胰腺外分泌引流方式有膀胱引流和肠腔引流,应根据患者具体情况、外科医生和移植中心的经验而定(D2)。

在所有实体器官移植中,胰腺同种异体移植手术并发症发生率最高。研究发现,胰腺并发症与围术期病死率增加和患者生存率降低有关<sup>[24]</sup>。胰腺移植围术期容易出现许多关键问题,其中大部分是由缺血/再灌注损伤引起的,主要包括移植物血栓形成、炎症感染以及血糖控制。

**3.1 血栓预防:**胰腺移植物血栓形成仍然是最常见的严重手术并发症,发生率为3% ~ 12%<sup>[25]</sup>。胰腺移植物血栓形成的危险因素包括供体危险因

素、胰腺修整技术和术后血栓预防策略不足。冷缺血时间超过 12 h 也是胰腺移植血栓形成的重要独立危险因素<sup>[26]</sup>。血栓形成的临床症状包括突然血糖升高, 移植物肿胀、变黑, 血尿酸淀粉酶降低等。临床医生应利用影像学检查或早期再剖腹术快速做出诊断。血栓预防在术后早期至关重要, 胰腺移植中心必须制定管理方案。然而, 目前证据尚不能证实最优血栓预防方案。抗血小板药物如阿司匹林, 作为其糖尿病和肾脏病用药策略的一部分, 在大多数中心使用。其他策略包括低剂量普通肝素输注、皮下注射普通或低分子量肝素、葡聚糖或前列环素输注。无论哪种策略, 血栓预防都与出血再剖腹手术率增加有关, 这是积极抗凝方案不可避免的后果, 这比血栓形成引起的高移植物丢失率更可取。

比特定的血栓预防策略更重要的是筛查和检测患者凝血功能状况。在使用静脉输注普通肝素输注的中心, 常规记录活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 以调整剂量。另一种方法是使用血栓弹力图。该检测可以生成凝血指数, 区分低凝和高凝状态, 从而调整肝素的用量。如果发生血栓形成, 应根据血栓的位置和范围、移植功能和灌注以及受者的临床状态进行治疗<sup>[27]</sup>。对于移植物灌注良好, 非闭塞性血栓, 可开始单独使用阿司匹林、普通肝素或低分子量肝素治疗, 但如果出现临床症状恶化或血糖严重紊乱, 建议行剖腹探查术。然而, 如果影像学和血栓检测发现移植物灌注不良, 建议开腹探查, 必要时移植物切除。

**3.2 炎症和感染:** 缺血/再灌注在胰腺移植内诱发炎症反应, 广义上称为“移植物胰腺炎”。其他可能引起炎症的因素包括获取、修整和移植过程。在多数情况下, 炎症过程大约在 72 h 后趋于稳定, 患者开始恢复。持续的炎症症状包括腹痛腹胀、移植物压痛、恶心、呕吐、肠梗阻和发烧。在这些情况下, 建议剖腹探查、冲洗和引流, 并行移植胰腺切除术 (尤其是在 3 次或更多次剖腹手术后) 来控制炎症反应, 并确保患者发病率和病死率保持在较低水平。移植物胰腺炎常导致胰腺周围、盆腔和腹腔内积液。指南建议常规取胰腺保存液送微生物培养, 为后续的抗菌策略提供信息, 所有胰腺移植受者在手术时必须给予广谱抗菌药物及抗真菌药物预防感染。

**3.3 血糖控制:** 血糖升高都应行移植胰腺影像学检查, 明确有无静脉和/或动脉血栓形成, 必要时剖腹探查。术后早期阶段, 类固醇激素和其他药物

(例如他克莫司、营养支持) 可引起高血糖, 急性排斥反应也可引起高血糖。当没有发现血栓形成的证据时, 需要排除高血糖的其他原因, 然后才能考虑胰腺移植功能延迟恢复。出院前行葡萄糖耐量试验, 评估移植胰腺的术后早期功能状况, 异常结果似乎是随后移植物失功的独立预测因子<sup>[28]</sup>。糖耐量试验异常的患者可能从更密集地监测和随访中获益, 应考虑补充胰岛素或肠促胰岛素治疗。

#### 4 组织相容性和免疫抑制剂

指南推荐: ① 胰腺移植等待者至少每 3 个月检测一次 HLA 抗体 (未分级)。② 潜在致敏事件必须迅速通知组织相容性和免疫遗传学实验室, HLA 抗体检测标本在事件发生后约 2 ~ 4 周送至实验室 (未分级)。③ 为了减少胰腺移植冷缺血时间, 移植中心必须能行虚拟配型和/或供体外周淋巴细胞交叉配型检查 (C1)。指南建议: ① SPK 移植中, 现有证据尚不能证实两种诱导方案 (清除抗体和不清除抗体) 的优势。移植中心应根据患者的免疫风险, 制定个体化的免疫诱导方案 (C2)。② PTA 和 PAK 移植受者推荐使用清除抗体的诱导方案 (C2)。

**4.1 供体 HLA 分型和匹配:** 英国的所有组织相容性和免疫遗传学 (H&I) 实验室现在都使用基于 DNA 的方法进行 HLA 分型。实验室可以在收到死亡供者的血液样本后 4 h 内获得 HLA 分型结果。这种快速的 HLA 分型有助于供体 HLA 的详细信息共享, 利于国家分配供体器官。

有证据表明, 针对 HLA-A、-B 和 -DRB1 以外位点的抗体可能对移植肾脏和胰腺移植产生不利影响<sup>[29-31]</sup>。目前, 死亡供体分型需要 HLA-A\*、-B\*、-C\*、-DRB1\*、-DRB3\* / 4\* / 5\* 和 DQB1\* 位点信息。HLA-DPB1\* 分型对于将胰腺分配给致敏的受者也是必要的, 并且要求 H&I 实验室能够提供这些数据。

**4.2 受体 HLA 分型和匹配:** 在进入国家胰腺移植等待名单之前, 患者的 HLA 分型要求同死亡供体肾移植。对于某些患者, 特别是致敏个体, 高水平的 HLA 分型可能有助于确定同种异体抗体的精确等位基因特异性。最近一项针对 1219 例胰腺移植的单中心研究表明, HLA 错配数量与排斥频率之间存在线性相关。虽然 HLA 匹配不能预测胰腺移植存活率, 但它确实显著减少了急性排斥反应, 尤其是单独胰腺移植<sup>[32]</sup>。致敏患者接受肾脏或胰腺移植时, 必须特别考虑供体 HLA 错配分级, 并

避免患者对 HLA 特异性错配致敏。HLA 匹配更严格的肾脏分配标准意味着致敏患者平均等待时间比预期更长。

**4.3 受体抗体筛查：**所有可能需要胰腺移植的患者都必须进行 HLA 特异性抗体筛查。仔细血清检测，可以确定 HLA 特异性抗体，并预测患者与已知 HLA 类型的特定供体的交叉配型反应性。胰腺移植中心应确保实验室及时检测，尽量减少肾脏和 / 或胰腺运送后交叉配血阳性的情况。抗体的特异性和数量会随着时间变化，因此，在患者注册移植之前，H&I 实验室必须对两个凝血样本进行检测。指南推荐，胰腺移植等待者每 3 个月进行一次抗体检测。潜在的致敏事件必须立即通知 H&I 实验室，并在事件发生后约 2 ~ 4 周将样本送至实验室进行 HLA 抗体检测。

**4.4 供体 / 受体交叉配型测试：**补体依赖性细胞毒性作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 和流式细胞术交叉配型均可用于胰腺移植配型检查。对于致敏或高度致敏的患者，以及接受再次移植的患者，最好使用更灵敏的流式细胞术交叉配型。

流式细胞术交叉配型已被证明在检测抗 HLA 抗体方面比传统的 CDC 交叉配型更敏感<sup>[33]</sup>，阳性结果已被证明与移植排斥反应有关<sup>[34]</sup>。

**4.5 胰腺移植的免疫抑制：**缺乏足够的随机对照试验，尚不能确定胰腺移植的最佳免疫抑制方案。PTA 的胰腺排斥反应率和随后的移植丢失率比 SPK 移植高 2 ~ 4 倍<sup>[35-37]</sup>。经皮胰腺同种异体移植穿刺活检的经验有限，因此，一些移植中心仅根据血清和尿淀粉酶或脂肪酶的变化来诊断胰腺排斥反应。淀粉酶和脂肪酶被认为对胰腺排斥反应敏感，但特异性为 50% 或更低<sup>[38-40]</sup>。SPK 移植受者中，依靠肾脏或十二指肠移植组织学来诊断胰腺排斥反应可能会产生误导，因为二者排斥反应的不符合发生率为 20% ~ 40%<sup>[41-42]</sup>。

指南认为，没有强有力的证据支持在 SPK 移植中使用清除抗体或不清除抗体的免疫诱导方案。胰腺移植中心必须评估每种方案的风险和益处。一般来说，他克莫司谷浓度水平高于大多数单纯肾脏接受者，因为监测胰腺同种异体移植功能以及诊断和治疗胰腺排斥反应相对困难。同样，胰腺移植受者的最佳抗增殖免疫抑制剂剂量尚不清楚。使用清除抗体的诱导方案需要在移植后早期减少吗替麦考酚酯的剂量，以避免严重的淋巴细胞减少、病毒（例如巨细胞病毒）再激活和严重机会性感染的相

关风险。

## 5 胰腺移植受者的结局

指南推荐：**① 胰腺移植中心必须收集详细数据上传英国国家移植登记处，以便于按照 IgIs 标准对胰腺移植物功能进行分级(C1)。****② HbA1c > 6.5% 或升高 > 0.5%，应尽快完善检查，查找移植物功能障碍的潜在原因（未分级）。**

**5.1 患者和移植存活率：**患者存活是参考移植后死亡情况来定义的，不区分移植物功能及死因。移植物存活定义不同，导致胰腺移植存活率的判定困难。此时，重要的是要了解患者带功死亡是否被判定为胰腺移植失功。目前 NHSBT 对胰腺移植失功的定义是恢复外源性胰岛素治疗（任何剂量）或移植胰腺切除<sup>[43]</sup>。在最近的分析中，胰腺移植患者 1 年和 5 年的生存率分别为 95% ~ 98% 和 70% ~ 90%。首次 SPK 移植后死亡矫正的胰腺移植 1 年存活率约为 80% ~ 95%，5 年移植存活率为 60% ~ 90%。最新数据，分析了 1984 - 2009 年间至少 5 年的 21000 多例胰腺移植随访显示，SPK 的 5 年和 10 年移植存活率分别为 73% 和 56%，PAK 为 64% 和 38%，PTA 分别为 53% 和 36%<sup>[44]</sup>。

**5.2 围术期手术并发症：**胰腺移植围术期并发症很常见，可能危及生命。胰腺移植后是否需要进一步的开腹手术是易于确定的结局指标。高达 40% 的受者需要在住院期间行再次剖腹手术处理早期并发症，如出血、移植物血栓形成以及酶或肠漏<sup>[45-46]</sup>。

再次剖腹手术的患者移植失功率较高<sup>[46]</sup>，部分原因是再次剖腹手术通常需要切除移植胰腺。使用标准化系统录入移植后其他手术并发症，将有助于对中心之间和不同移植技术之间的报告和比较<sup>[47-48]</sup>。

**5.3 生活质量措施：**通过使个体摆脱外源性胰岛素，避免了定期血糖监测、注射和消除对严重低血糖发作的恐惧，成功的胰腺移植将对生活质量 (quality of life, QOL) 产生显著的有益影响。PTA 受者缺乏生活质量研究。与移植失败的患者相比，PTA 后移植物功能良好的患者生活质量有所改善，但未使用经过验证的测量方法<sup>[49]</sup>。

**5.4 糖尿病并发症：**研究结果显示，1 型糖尿病患者的严格血糖控制可能会减缓微血管和大血管糖尿病并发症的进展<sup>[50]</sup>。在糖尿病肾病引起的终末期肾脏疾病 (end stage renal disease, ESRD) 患者中，功能良好的胰腺移植有助于保护肾同种异体移植植物

功能。英国登记处数据分析表明,胰腺移植物功能良好的SPK受者比接受活体供肾移植的1型糖尿病患者和胰腺移植失败的患者具有更好的肾脏移植物存活率<sup>[51]</sup>。PTA受者中在移植后5年左右肾功能可能进展为ESRD<sup>[52]</sup>。避免他克莫司谷浓度水平过高可能有助于预防肾功能恶化<sup>[53-54]</sup>。

胰腺移植对糖尿病视网膜病变的影响是积极的。据报道,移植后约30%~40%的患者非增殖性视网膜病变有所改善,另有30%的患者没有变化,30%的患者出现疾病进展<sup>[55]</sup>。在激光治疗增殖性视网膜病变患者中,约90%患者稳定,只有10%的患者出现进展。与非移植糖尿病对照组相比,移植受者有更高的疾病改善或稳定的机会<sup>[56]</sup>。与糖尿病患者单纯接受肾移植相比,SPK移植后周围神经病变已得到改善<sup>[57]</sup>。然而,即使血糖正常多年之后,严重的神经病变似乎是不可逆的<sup>[58]</sup>。

胃肠道自主神经病变表现为胃轻瘫,伴有间歇性早饱、呕吐、腹泻或便秘。有限的证据表明,尽管胃肠道症状通常是难治性的,也可能在术后早期恶化,胃轻瘫在移植后期得以改善<sup>[59]</sup>。神经激肽受体拮抗剂等新型药物对胃轻瘫的影响有待进一步研究<sup>[60]</sup>。

### 参考文献

[1] HUDSON A, BRADBURY L, JOHNSON R, et al. The UK pancreas allocation scheme for whole organ and islet transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (9): 2443-2455.

[2] PEACOCK S, BRIGGS D, BARNARDO M, et al. BSHI/BTS guidance on crossmatching before deceased donor kidney transplantation [J]. *Int J Immunogenet*, 2022, 49 (1): 22-29.

[3] SEAQUIST E R, ANDERSON J, CHILDS B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (5): 1384-1395.

[4] SALVALAGGIO P R, DZEBISASHVILI N, PINSKY B, et al. Incremental value of the pancreas allograft to the survival of simultaneous pancreas-kidney transplant recipients [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (4): 600-602.

[5] TUTTLE-NEWHALL J E, KRISHNAN S M, LEVY M F, et al. Organ donation and utilization in the United States: 1998-2007 [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (4): 879-893.

[6] CALLAGHAN C J, QURESHI M S, BRADLEY J A, et al. Pancreas transplantation from controlled donation after circulatory death donors [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (3): 823.

[7] ANDREWS P A, BURNAPP L, MANAS D, et al. Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death [J]. *Transplantation*, 2014, 97 (3): 265-270.

[8] HAMILTON A, MITTAL S, BARNARDO M C, et al. Genetic variation in caveolin-1 correlates with long-term pancreas transplant function [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (5): 1392-1399.

[9] YOUNG T S, GREER D M. Brain death and management of a potential organ donor in the intensive care unit [J]. *Crit Care Clin*, 2014, 30 (4): 813-831.

[10] BENCK U, GOTTMANN U, HOEGER S, et al. Donor desmopressin is associated with superior graft survival after kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 92 (11): 1252-1258.

[11] LAKEY J R, KNETEMAN N M, RAJOTTE R V, et al. Effect of core pancreas temperature during cadaveric procurement on human islet isolation and functional viability [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (7): 1106-1110.

[12] WATSON C J, HARPER S J. Anatomical variation and its management in transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (6): 1459-1471.

[13] HAMEED A M, WONG G, LAURENCE J M, et al. A systematic review and meta-analysis of cold in situ perfusion and preservation for pancreas transplantation [J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19 (11): 933-943.

[14] DHOLAKIA S, ROYSTON E, SHARPLES E J, et al. Preserving and perfusing the allograft pancreas: Past, present, and future [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2018, 32 (3): 127-131.

[15] BARLOW A D, HAMED M O, MALLON D H, et al. Use of ex vivo normothermic perfusion for quality assessment of discarded human donor pancreases [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (9): 2475-2482.

[16] HAMAOUI K, GOWERS S, SANDHU B, et al. Development of pancreatic machine perfusion: translational steps from porcine to human models [J]. *J Surg Res*, 2018, 223: 263-274.

[17] ONISCU G C, RANDLE L V, MUIESAN P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death - the United Kingdom experience [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14 (12): 2846-2854.

[18] AUSANIA F, DRAGE M, MANAS D, et al. A registry analysis of damage to the deceased donor pancreas during procurement [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15 (11): 2955-2962.

[19] NORDHEIM E, LINDAHL J P, CARLSEN R K, et al. Patient selection for islet or solid organ pancreas transplantation: experiences from a multidisciplinary outpatient-clinic approach [J]. *Endocr Connect*, 2021, 10 (2): 230-239.

[20] BEDAT B, NICLAUSS N, JANNOT A S, et al. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (1): 94-99.

[21] CHATZIZACHARIAS N A, VAIDYA A, SINHA S, et al. Risk analysis for deterioration of renal function after pancreas alone transplant [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26 (3): 387-392.

[22] TROPPMANN C, GRUESSNER A C, DUNN D L, et al. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era [J]. *Ann Surg*, 1998, 227 (2): 255-268.

[23] TROPPMANN C, GRUESSNER A C, BENEDETTI E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis [J]. *J Am Coll Surg*, 1996, 182 (4): 285-316.

[24] HUMAR A, KANDASWAMY R, DRANGSTVEIT M B, et al. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants [J]. *Surgery*, 2000, 127 (5): 545-551.

[25] HAKEEM A, CHEN J, IYPE S, et al. Pancreatic allograft thrombosis: suggestion for a CT grading system and management algorithm [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18 (1): 163-179.

[26] MITTAL S, NAGENDRAN M, FRANKLIN R H, et al. Postoperative impaired glucose tolerance is an early predictor of pancreas graft failure [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (10): 2076-2080.

[27] CHAPMAN J R, TAYLOR C, TING A, et al. Hyperacute rejection of a renal allograft in the presence of anti-HLA-Cw5 antibody [J]. *Transplantation*, 1986, 42 (1): 91-93.

[28] TAKEMOTO S, CECKA J M, GJERTSON D W, et al. Six-antigen-matched transplants. Causes of failure [J]. *Transplantation*, 1993, 55 (5): 1005-1008.

[29] MYTILINEOS J, DEUFEL A, OPELZ G. Clinical relevance of

- HLA-DPB locus matching for cadaver kidney retransplants : a report of the Collaborative Transplant Study [ J ]. *Transplantation*, 1997, 63 ( 9 ) : 1351-1354.
- [ 30 ] RUDOLPH E N, DUNN T B, MAUER D, et al. HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ matching in pancreas transplantation : effect on graft rejection and survival [ J ]. *Am J Transplant*, 2016, 16 ( 8 ) : 2401-2412.
- [ 31 ] BILGEN T, ATA P, TOZKIR J, et al. Cytotoxic antibody detection by means of flow-cytometric cross-match [ J ]. *Transplant Proc*, 2017, 49 ( 3 ) : 440-444.
- [ 32 ] PATEL A M, PANCOSKA C, MULGAONKAR S, et al. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches [ J ]. *Am J Transplant*, 2007, 7 ( 10 ) : 2371-2377.
- [ 33 ] TAYLOR C J, SMITH S I, MORGAN C H, et al. Selective omission of the donor cross-match before renal transplantation : efficacy, safety and effects on cold storage time [ J ]. *Transplantation*, 2000, 69 ( 5 ) : 719-723.
- [ 34 ] TAYLOR C J, KOSMOLIAPTIS V, SHARPLES L D, et al. Ten-year experience of selective omission of the pretransplant crossmatch test in deceased donor kidney transplantation [ J ]. *Transplantation*, 2010, 89 ( 2 ) : 185-193.
- [ 35 ] EBY B C, REDFIELD R R, ELLIS T M, et al. Virtual HLA crossmatching as a means to safely expedite transplantation of imported pancreata [ J ]. *Transplantation*, 2016, 100 ( 5 ) : 1103-1110.
- [ 36 ] GRUESSNER A C. 2011 update on pancreas transplantation : comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) [ J ]. *Rev Diabet Stud*, 2011, 8 ( 1 ) : 6-16.
- [ 37 ] NIEDERHAUS S V, KAUFMAN D B, ODORICO J S. Induction therapy in pancreas transplantation [ J ]. *Transpl Int*, 2013, 26 ( 7 ) : 704-714.
- [ 38 ] DONG M, PARSAIK A K, KREMERS W, et al. Acute pancreas allograft rejection is associated with increased risk of graft failure in pancreas transplantation [ J ]. *Am J Transplant*, 2013, 13 ( 4 ) : 1019-1025.
- [ 39 ] BENEDETTI E, NAJARIAN J S, GRUESSNER A C, et al. Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants [ J ]. *Surgery*, 1995, 118 ( 5 ) : 864-872.
- [ 40 ] SUGITANI A, EGIDI M F, GRITSCH H A, et al. Serum lipase as a marker for pancreatic allograft rejection [ J ]. *Clin Transplant*, 1998, 12 ( 4 ) : 224-227.
- [ 41 ] PAPADIMITRIOU J C, DRACHENBERG C B, WILAND A, et al. Histologic grading of acute allograft rejection in pancreas needle biopsy : correlation to serum enzymes, glycemia, and response to immunosuppressive treatment [ J ]. *Transplantation*, 1998, 66 ( 12 ) : 1741-1745.
- [ 42 ] NAKHLEH R E, BENEDETTI E, GRUESSNER A, et al. Cystoscopic biopsies in pancreaticoduodenal transplantation. Are duodenal biopsies indicative of pancreas dysfunction? [ J ]. *Transplantation*, 1995, 60 ( 6 ) : 541-546.
- [ 43 ] TROXELL M L, KOSLIN D B, NORMAN D, et al. Pancreas allograft rejection : analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies [ J ]. *Transplantation*, 2010, 90 ( 1 ) : 75-84.
- [ 44 ] BARTON F B, RICKELS M R, ALEJANDRO R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation : 1999-2010 [ J ]. *Diabetes Care*, 2012, 35 ( 7 ) : 1436-1445.
- [ 45 ] STRATTA R J, FARNEY A C, FRIDELL J A. Analyzing outcomes following pancreas transplantation : definition of a failure or failure of a definition [ J ]. *Am J Transplant*, 2022, 22 ( 6 ) : 1523-1526.
- [ 46 ] GRUESSNER A C, GRUESSNER R W. Long-term outcome after pancreas transplantation : a registry analysis [ J ]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21 ( 4 ) : 377-385.
- [ 47 ] PAGE M, RIMMELE T, BER C E, et al. Early relaparotomy after simultaneous pancreas-kidney transplantation [ J ]. *Transplantation*, 2012, 94 ( 2 ) : 159-64.
- [ 48 ] BANGA N, HADJIANASTASSIOU V G, MAMODE N, et al. Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation [ J ]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 ( 4 ) : 1658-1663.
- [ 49 ] CLAVIEN P A, BARKUN J, DE OLIVEIRA M L, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications : five-year experience [ J ]. *Ann Surg*, 2009, 250 ( 2 ) : 187-196.
- [ 50 ] SLANKAMENAC K, GRAF R, BARKUN J, et al. The comprehensive complication index : a novel continuous scale to measure surgical morbidity [ J ]. *Ann Surg*, 2013, 258 ( 1 ) : 1-7.
- [ 51 ] SCALEA J R, PETTINATO L, FISCELLA B, et al. Successful pancreas transplantation alone is associated with excellent self-identified health score and glucose control : A retrospective study from a high-volume center in the United States [ J ]. *Clin Transplant*, 2018, 32 ( 2 ) : e13177.
- [ 52 ] JENSSEN T, HARTMANN A, BIRKELAND K I. Long-term diabetes complications after pancreas transplantation [ J ]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2017, 22 ( 4 ) : 382-388.
- [ 53 ] BARLOW A D, SAEB-PARSY K, WATSON C J E. An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes : a UK Transplant Registry study [ J ]. *Transpl Int*, 2017, 30 ( 9 ) : 884-892.
- [ 54 ] ALHAMAD T, MALONE A F, BRENNAN D C, et al. Transplant center volume and the risk of pancreas allograft failure [ J ]. *Transplantation*, 2017, 101 ( 11 ) : 2757-2764.
- [ 55 ] CHATZIZACHARIAS N A, VAIDYA A, SINHA S, et al. Risk analysis for deterioration of renal function after pancreas alone transplant [ J ]. *Clin Transplant*, 2012, 26 ( 3 ) : 387-392.
- [ 56 ] SHIN S, JUNG C H, CHOI J Y, et al. Long-term effects of pancreas transplant alone on nephropathy in type 1 diabetic patients with optimal renal function [ J ]. *PLoS One*, 2018, 13 ( 1 ) : e0191421.
- [ 57 ] GIANNARELLI R, COPPELLI A, SARTINI M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic nephropathy [ J ]. *Transpl Int*, 2005, 8 ( 5 ) : 619-22.
- [ 58 ] GIANNARELLI R, COPPELLI A, SARTINI M S, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients [ J ]. *Diabetologia*, 2006, 49 ( 12 ) : 2977-2982.
- [ 59 ] KIM Y J, SHIN S, HAN D J, et al. Long-term effects of pancreas transplantation on diabetic retinopathy and incidence and predictive risk factors for early worsening [ J ]. *Transplantation*, 2018, 10 ( 1 ) : e30-38.
- [ 60 ] HAVRDOVA T, BOUCEK P, SAUDEK F, et al. Severe epidermal nerve fibre loss in diabetic neuropathy is not reversed by long-term normoglycaemia after simultaneous pancreas and kidney transplantation [ J ]. *Am J Transplant*, 2016, 16 ( 7 ) : 2196-2201.
- [ 61 ] CASHION A K, HOLMES S L, HATHAWAY D K, et al. Gastroparesis following kidney/pancreas transplant [ J ]. *Clin Transplant*, 2004, 18 ( 3 ) : 306-311.
- [ 62 ] FOUNTOLAKIS N, DUNN J, THOMAS S, et al. Successful management of refractory diabetic gastroparesis with long-term Aprepitant treatment [ J ]. *Diabet Med*, 2017, 34 ( 10 ) : 1483-1486.

( 收稿日期 : 2023-07-25 )