

公民逝世后器官捐献供肾的病理学评估

郭晖 陈知水 陈实

【摘要】 肾移植是治疗终末期肾病的最有效方法,但供体器官的严重短缺一直是阻碍肾移植发展的最大障碍。随着2015年以来我国器官移植尸体供体完全转变为公民逝世后器官捐献,移植例数稳步增长,更多的患者得到救治。但公民逝世后器官捐献因供体高龄、原有系统性疾病等因素导致供肾质量存在差异,而移植前的供肾病理学诊断是一项重要评估方法。本文综述了供肾病理学评估的活组织检查时机、活组织检查方法、病理学标本处理技术和目前国际上采用的组织病理学评估标准,以供大家参考,籍此希望我国更多的移植中心针对目前器官移植的实际情况对此展开更深入的研究。

【关键词】 肾移植;病理组织学;供肾;公民逝世后器官捐献;心脏死亡器官捐献(DCD);扩展标准供体(ECD);活组织检查;组织病理学评分标准

【中图分类号】 R617, R361 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)01-0001-08



作者简介:郭晖,华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所副教授,武汉大学中南医院肝胆疾病研究院兼职教授(E-mail: zcguo@tjh.tjmu.edu.cn)。目前主要从事移植病理学研究及移植活组织检查在临床器官移植中的应用研究。自1990年以来,在国内较早开展了移植病理学的探索研究,在大量实验动物肾移植、心脏移植、肝移植和腹部多器官联合移植实验研究中系统观察了移植动物排斥反应等病理学改变,在此基础上,1997年开始在国内早期开展包括移植肝、肾、心脏、胰腺和小肠在内的移植器官活组织检查病理学诊断和远程诊断以及相关的移植病理学研究,积累了较为丰富的移植病理学理论基础和研究经验。兼任中华医学会器官移植学分会移植病理学组组长、中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会心脏肿瘤病理学学组委员、《中国肝

移植临床病理诊断指南》专家协作组成员、中国医学生物技术协会组织生物标本库学会器官移植学组委员、中国远程病理中心(www.cipc.org.cn)移植病理学会诊专家、湖北省肝胆疾病学会肝胆疾病诊疗专业委员会常委、武汉市医院协会科研实验室管理专业委员会委员、国际肝移植学会(ILTS)会员。兼任《器官移植》杂志编委、《中华器官移植杂志》通讯编委及移植病理学专题审稿人、《实用器官移植杂志(电子版)》编委。主编中国首部《移植病理学》专著(人民卫生出版社,2009年出版,110万字),初步构建了我国移植病理学理论框架;兼任首部“十二五”全国高等学校医学研究生卫生部规划教材《器官移植学》编委、《移植肾病理学诊断》(人民卫生出版社版)副主编、《中华医学百科全书·器官移植学分册》编委(国家重点出版工程,协和医学院出版社);参编《器官移植学(第2版)》、《肝脏移植临床病理学》、《多器官移植和器官联合移植》、《现代活体肾移植》、《中国肝移植手册》、《器官移植临床指南》、《移植学前沿》、《临床移植医学》、《移植免疫学》等专著20部。在国际专业期刊和国内核心期刊上陆续发表了多篇大样本移植活组织检查病理学研究和异种移植病理学研究论文。“慢性移植体失功中新病理生理学机制和ERK信号转导通路的分子调控效应及应用”研究成果获湖北省科技进步奖一项并经成果鉴定达到国际先进水平。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.001

基金项目: 国家卫生和计划生育委员会行业科研专项基金(201302009)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 器官移植教育部重点实验室 卫生部器官移植重点实验室

通讯作者: 陈知水, 1966年生, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为器官移植实验与临床, Email: zschen@tjh.tjmu.edu.cn; 陈实, 1942年生, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为腹部器官移植临床与实验研究及移植免疫学研究, Email: schen@tjh.tjmu.edu.cn

肾移植是治疗终末期肾病的最有效方法,但供肾的严重短缺是难以突破的瓶颈,如我国每年新增肾功能衰竭患者约 12 万人,但其中仅 5% 即约 4 000~5 000 例患者可以获得供肾而接受肾移植,同时有约 5% 的患者在等待供肾期间死亡^[1]。目前,移植器官有活体捐献(living donor)器官和尸体捐献(deceased donor)器官两种来源,后者是由捐献者在经严谨规范的医学死亡评定后无偿捐献出器官供移植,其中又有脑死亡器官捐献(DBD)和心脏死亡器官捐献(DCD)两种类型。在 DBD 仍无法满足器官移植需要的情况下,DCD 是扩大器官来源的一个有效途径。2015 年 1 月始,中国器官移植已经完全转换为与国际一致的公民逝世后器官捐献移植。但由于 DCD 供体多数属于扩展标准供体(extended criteria donor, ECD),可能具有不同程度的慢性病变,且为心肺功能停止后获取器官,器官经历较长的热缺血时间,由此导致组织缺氧、酸中毒、细胞内环境紊乱和大量炎症因子释放等一系列损伤,因此其供肾质量以及是否适合移植需要予以准确评估。

DCD 供肾质量评估是一项综合评估^[2],包括供肾获取前供体临床指标评估、供肾获取后的肉眼观察、供肾维护阶段机器灌注指标评估等方面^[3-5],而供肾活组织检查(活检)的组织病理学评估是综合评估中的一项重要内容,尤其是对于 ECD 的评估是不可缺少的。

1 供肾组织病理学评估的基本原则

供肾的组织病理学评估是通过供肾活检以观察供肾的组织病理学形态,以帮助临床综合评定供肾质量。其是临床综合评估中的一部分^[6-7],是对临床评估的有效补充,同时由于供肾病变的多样性和病理活检诊断的局限性,组织病理学评估不能作为供肾取舍的唯一依据,必须与临床综合评估密切结合。

2 供肾组织病理学评估的活检时机

DCD 供肾活检的时机有供肾获取时活检(procurement/harvest biopsy)、移植前活检(pre-implantation biopsy)和移植术中的零时活检(zero-time biopsy)3 种类型。

2.1 获取时活检

获取时活检即在获取供肾手术期间至灌注冷保存之前,对供肾予以肉眼观察并进一步予以活检,其主

要目的为及时明确供肾质量、判断肉眼所见病变的性质以最终判断供肾是否适合移植^[8];对供肾获取手术过程中发现供肾的外观异常时,如供肾大小、颜色、质地异常或存在肿瘤病变者,必须进行获取时活检以明确病变性质。

2.2 移植前活检

移植前活检即供肾获取后的冷保存和运输过程中、低温机械灌注以后或移植手术开始前进行活检病理学观察。其主要目的不仅可以判断供肾质量以及供肾的预存性病变,而且还可以进一步判断供肾的缺血损伤情况,以协助临床来综合判断供肾是否适合移植。移植前活检是依据供肾形态学表现以判断供肾质量进而决定取舍的重要指标之一。对于 ECD 供体,必须予以移植前活检^[9-11]。

2.3 零时活检

零时活检即在肾移植手术中血管吻合完成开放血流前或开放血流后对移植肾进行的活检。其主要目的为观察供肾是否存在预存性病变,供肾的缺血、灌注保存以及再灌注损伤情况,也可以获得供肾的组织学背景资料为移植术后的活检提供参考。由于该活检有时在吻合动脉血管开放以后实施,因此有的文献中也称其为再灌注后活检(post-reperfusion biopsy)。由于零时活检时已经完成肾移植手术中血管吻合,其结果已经无法指导供肾取舍,主要可为移植术后出现并发症时的活检提供诊断参考。

3 供肾活检的方法

DCD 供肾活检方法有楔形活检(wedge biopsy)、穿刺活检(core needle biopsy)和皮肤活检器活检(skin punch biopsy)3 种类型。

3.1 楔形活检

楔形活检即借助手术尖刀在肾脏皮质浅层切取楔形的肾组织以供病理学观察,楔形组织为等边三角形,大小约为 3~5 mm、厚度约为 2~3 mm。楔形活检取得的肾组织量比较充足,可供观察的范围较大且其中的肾小球数量较多但动脉血管数量较少。虽然美国多数移植中心倾向于在供肾获取时或移植术前活检中采用楔形活检,但目前认为其取材部位在肾被膜下表浅部位。由于该部位处于动脉血供的末梢,尤其是 ECD 中的老年供体均存在不同程度的动脉血管硬化,容易高估肾小球硬化的程度,因此有的中心推荐楔形活检必须深度至少达到 5 mm 才能准确判断肾小球硬

化情况。

3.2 穿刺活检

穿刺活检即借助专用肾活检穿刺针或穿刺枪以一定角度穿刺进入肾皮质部位取材肾组织以供病理学观察,其活检肾组织为长条形,长约 1~2 cm、直径约 0.5~1.0 mm。其取得的肾组织量明显少于楔形活检,但其取材部位较深,对肾小球硬化和动脉血管病变的判断更为准确。关于活检标本合格性,多数移植中心建议楔形活检标本中的肾小球数量应达到 25 个或更多并含有动脉血管分支;对于穿刺活检则依据 Banff 标准至少应达到 10 个肾小球数量并至少含有 2 支动脉血管分支^[12-13]。

3.3 皮肤活检器活检

为了避免楔形活检过于表浅和穿刺活检组织量少的不足,近年来尝试将用于皮肤活检的皮肤钻孔活检器应用于供肾获取时或移植术前活检。其方法为用直径 3 mm 的皮肤穿孔活检器在移植肾表面钻孔取材。因皮肤钻孔活检器直径大于穿刺针或穿刺枪,能取得足够量的肾组织,而对肾脏的损伤又明显小于楔形活检,因此不仅取材组织量充足而且避免了活检部位表浅所致的误判和较大的组织损伤,更适合于供肾活检,但还需要进一步积累经验。

4 供肾活检标本的病理学处理方法

DCD 供肾活检标本的病理学处理方法有冷冻切片和快速石蜡切片两种,两种方法的操作技术和所得结果略有不同。

4.1 冷冻切片

将活检组织标本直接置恒冷切片机内快速冷冻及切片,随后立即进行后续苏木素-伊红(HE)等染色,整个过程基本可以在 40 min 左右完成,其优点为快速^[14],缺点是由于组织内冰晶形成或技术操作不当等因素使组织和细胞的形态欠佳甚至产生人为假象,不利于供肾组织和细胞结构的准确判断。

4.2 快速石蜡切片

将活检标本经甲醛固定液固定后,借助现代化、自动化的组织标本处理机予以快速组织脱水及浸蜡制成石蜡包埋切片并进行染色。其组织和细胞形态保存完好,便于对供肾肾小球、血管、肾小管和肾间质 4 种组织结构单位进行准确和全面判断,但耗时较长,约为 2~3 h,延长了供肾的冷缺血时间。

目前对于 DCD 供肾中上述两种病理学技术方法

的比较研究仍有限,其中冷冻切片虽然能基本满足对肾小球和血管病变的观察,但由于技术因素使得肾小管-间质的形态保存不佳,不利于精确地判断肾小管-间质病变;而快速石蜡切片则能避免这一不足但却耗时较长,不利于广泛采用。为此,Banff 移植肾活检诊断标准中由供肾活检研究小组推荐采用楔形活检和冷冻切片这一技术组合^[15]。

5 供肾病理学评估中可供参考的组织病理评分标准

虽然关于供肾内各结构成分的病变与移植预后之间的关系已有众多研究,但结论仍难以明确。1995 年 Gaber 等^[16]最先报道了尸体供肾活检组织中硬化肾小球比例 >20% 则会影响术后移植肾的长期存活,这一判定标准的影响力一直持续到现在。由此美国对 50% 的尸体供肾以及 85% 的 ECD 供肾均进行获取时活检以判定质量及决定取舍,仅 2012 年内就因此放弃了 40% 的尸体供肾和 45% 的 ECD 供肾^[17]。但也有研究报道,部分原本经病理学评估决定放弃的供肾移植后能够获得良好的 5 年存活率。因此,在目前供体器官来源日益短缺的情况下,这也引起了关于活检病理学评估的准确性及其价值的更深入的思考。

为梳理既往的供肾病理学评估研究的结果和深入分析供肾病理学评估的价值,Wang 等^[18]系统收集了 1994 年至 2014 年间发表的 673 篇相关文献,并依据具备活检病理和移植术后随访资料进一步筛选出 47 篇文献以详细分析供肾病理学评估结果与移植术后肾功能的相关性。结果显示上述文献研究结论的科学性和可借鉴性很差,目前仍没有某一项固定的、单一的病理学指标可以直接预测移植肾的功能。因此,总体的原则是不推荐仅仅依据单纯的病理学评估便判定供肾取舍,且病理学观察中任何单一病变不能作为判定供肾取舍的依据,更推荐采用包括肾小球、肾血管、肾小管和肾间质病变在内的复合性组织病理评分标准^[19]。

截至目前国际上已经提出了 15 种基于半定量评估的复合性组织病理学评分系统(comprehensive histopathological scoring system),所有这些评分系统均主要依据 Banff 诊断标准中的慢性病变计分。

5.1 Banff 慢性病变的总体计分标准

该计分方法由美国匹兹堡大学移植中心 Randhawa 等^[20-21]借用 Banff 移植肾活检诊断体系中

的计分方法在 2000 年提出 (表 1)。其基本沿用了 Banff 活检诊断体系中的对于肾脏固有 4 个结构单位的慢性病变包括肾小球硬化、肾小球系膜基质增生、小动脉血管硬化及玻璃样变、肾小管萎缩和肾间质纤维化予以计分, 其对年龄 ≥ 55 岁和年龄 < 55 岁但有高血压、糖尿病病史、不明原因的血清肌酐逐渐升高、尿量减少和冷缺血时间较长的尸体供肾在移植术中实施活检。分别对肾小球硬化、肾小球系膜基质增生、肾小管萎缩、肾间质纤维化、动脉分支硬化和动脉分支管壁透明样变依据病变程度计 0~3 分。随访分析移植术后 6 个月和 12 个月血清肌酐水平, 依据肌酐清除率水平 > 50 mL/min、 $35 \sim 50$ mL/min、 $25 \sim 34$ mL/min 和 < 25 mL/min 分别将移植肾功能分级分为 1~4 级, 其中无论术后时间如何, 肾功能达到 4 级者提示移植肾失功。并经统计学分析供体组织学病变与移植后肾功能的相关性以及供体年龄、术后急性排斥反应、冷缺血时间等因素的相关性。研究结果显示供肾肾小球硬化和肾间质纤维化是预示移植肾功能的独立因素, 随着两者计分的升高, 移植术后 6、12 个月时移植肾

功能明显不良。研究中也发现 57% 的 60~75 岁供体供肾中硬化肾小球 $< 10\%$, 而 29% 的 30~39 岁年轻供体供肾中存在动脉硬化表现, 这一发现与 1996 年 Tracy 等报道的在 25~34 岁供体的尸体解剖研究中观察到动脉透明样变发生率相近。提示单纯依据供体年龄决定取舍是不恰当的, 活检则可以提供准确的供肾信息。

5.2 Remuzzi 供肾活检组织病理学评分标准

1999 年意大利贝勒莫医院的 Remuzzi 等^[22] 提出了双肾移植的组织病理学记分评估方法 (表 2)。其分别观察供肾肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化和动脉管腔狭窄情况, 各项指标依据病变程度计 0~3 分, 最后依据 4 项指标的总分值决定是否行单肾移植、双肾移植和放弃移植。其研究了 24 例受体接受的 DBD 边缘供体的供肾移植, 双侧供肾均实施活检组织病理学评估, 总分 ≤ 3 分者可分别实施单肾移植, 当双肾评分均达到 4~6 分者决定实施双肾移植, 7~12 分者应放弃供肾。移植后随访观察 6 个月, 结果显示 24 例受体术后无尿的发生率、肌

表 1 Banff 活检诊断评分

Table 1 Diagnostic score of Banff biopsy

病变类型	评分及内容
肾小球硬化 (cg)	cg 0, 无肾小球病, 在多数非硬化肾小球内, 肾小球血管襻外周毛细血管基底膜呈双轨状变化的 $< 10\%$ cg 1, 在多数非硬化肾小球内, 肾小球血管襻外周毛细血管基底膜呈双轨状变化的接近 25% cg 2, 在多数非硬化肾小球内, 肾小球血管襻外周毛细血管基底膜呈双轨状变化的达到 26%~50% cg 3, 在多数非硬化肾小球内, 肾小球血管襻外周毛细血管基底膜呈双轨状变化的超过 50%
肾间质纤维化 (ci)	ci 0, 间质纤维化累及肾皮质组织的 5% ci 1, 间质纤维化累及肾皮质组织的 6%~25% ci 2, 间质纤维化累及肾皮质组织的 26%~50% ci 3, 间质纤维化累及肾皮质组织的 50% 以上
肾小管萎缩 (ct)	ct 0, 无肾小管萎缩 ct 1, 肾皮质组织内 25% 的肾小管萎缩 ct 2, 肾皮质组织内 26%~50% 的肾小管萎缩 ct 3, 肾皮质组织内 50% 以上的肾小管萎缩
动脉内膜增厚 (cv)	cv 0, 动脉血管无慢性血管病变 cv 1, 动脉内膜增生导致 25% 的管腔狭窄, 可有动脉内弹力膜的损伤或内膜泡沫细胞形成以及炎症细胞浸润 cv 2, cv1 的病变进一步进展, 动脉内膜增生导致 26%~50% 的管腔狭窄 cv 3, 严重的慢性动脉血管病变导致 50% 以上的管腔狭窄
肾小球毛细血管系膜基质增生 (mm)	mm 0, 肾小球内无系膜基质增生 mm 1, 25% 的非硬化的肾小球内出现系膜基质增生 (至少为中度增生) mm 2, 26%~50% 的非硬化的肾小球内出现系膜基质增生 (至少为中度增生) mm 3, 50% 以上的非硬化的肾小球出现系膜基质增生 (至少为中度增生)

酞清除率、肾小球滤过率和急性排斥反应发生率与低龄供肾移植对照组者均相同, 双肾移植组受术者术后舒张压则优于对照组, 双肾移植者输尿管漏略多。

5.3 慢性移植肾损伤指数评分标准

慢性移植肾损伤指数 (chronic allograft damage index,

CADI) 1994 年由芬兰赫尔辛基大学的 Isoniemi 等^[23]提出 (表 3)。其最初提出仅是用于尸体肾移植术后 2 年时实施活检者, 以预测术后 6 年时移植肾是否会进展为慢性排斥反应进而失功能。由于 CADI 中主要研究了术后早期阶段移植肾慢性损伤病变中各项肾脏

表 2 Remuzzi 供肾活检组织病理学评估系统

Table 2 Remuzzi histopathological evaluation system of donor kidney biopsy

病变类型	评分及内容
肾小球硬化 (基于连续切片的前、中、后 3 个连续切片断面的观察, 且计数呈全小球硬化的肾小球的百分比)	0 分, 无全小球性的肾小球硬化 1+分, <20% 的全小球性的肾小球硬化 2+分, 20%~50% 的全小球性肾小球硬化 3+分, >50% 的全小球性肾小球硬化
肾小管萎缩	0 分, 无肾小管萎缩 1+分, <20% 的肾小管出现萎缩 2+分, 20%~50% 的肾小管出现萎缩 3+分, >50% 的肾小管出现萎缩
肾间质纤维化	0 分, 无肾组织间质的纤维化 1+分, <20% 的肾组织被纤维组织取代 2+分, 20%~50% 的肾组织被纤维组织取代 3+分, >50% 的肾组织被纤维组织取代
小动脉和细小动脉管腔狭窄 (如果病变为局灶性则应以病变最为严重的部位为计分依据)	0 分, 无动脉管腔的狭窄 1+分, 轻度动脉管壁增厚, 增厚内膜未超过固有管腔的半径 2+分, 中度动脉管壁增厚, 增厚内膜接近或略微超过固有管腔的半径 3+分, 重度动脉管壁增厚, 致动脉管腔近乎完全狭窄和闭塞
总积分及其移植建议 (总积分 0~12 分)	0~3 分, 轻度病变, 适用于单肾移植 4~6 分, 中度病变, 适用于双肾移植 7~12 分, 重度病变, 不适用于移植

活检肾组织中至少含有 25 只肾小球才适合予以评估; 活检组织内具有急性肾小管坏死表现者不适于进行双肾移植; 活检组织总分为 0~3 分者表示病变为轻度且提示其任一病变类型中的计分均小于 3 分; 活检组织总分为 4~6 分者表示病变为中度且提示其病变类型中仅能有一项的计分为 3 分

表 3 CADI 中移植肾组织病理学指标变化

Table 3 Histopathological changes of transplanted kidney in CADI

病变部位	病理学变化
肾间质 ^a	间质炎症, 有淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、多形核白细胞, 间质水肿、出血、纤维素沉积、纤维化
肾小管 ^b	肾小管上皮细胞肿胀、肾小管上皮细胞细小等大空泡变、肾小管上皮细胞大小不一的空泡变、肾小管萎缩、肾小管坏死、肾小管管型、肾小管炎、肾小管扩张、肾小管基膜增厚
肾小球	肾小球数量减少、肾小球系膜细胞增生、肾小球系膜基质增生、毛细血管基底膜增厚、毛细血管基底膜双轨、毛细血管内微血栓、包曼囊增厚、肾小球炎、肾小球硬化、肾小球坏死
血管 ^c	血管内皮细胞肿胀、血管内皮细胞增生、内膜增生增厚、血管炎、血管硬化、血管闭塞

所有病变均应用半定量评分 0~3 分, 0 分无相应病变, 1 分轻度, 2 分中度, 3 分重度, 并且分别注明: ^a 为弥漫性或局灶性病变; ^b 为近曲或远曲小管; ^c 为动脉、小动脉或静脉

形态学指标的变化,尤其是这些变化对于长期存活的影响,故有研究者将这一组织形态学评分方法应用到边缘供肾的评估中。

5.4 Pirani 评分标准

Pirani 半定量评分方法于 1975 年提出并最初用于肾病活检中,1999 年 Karpinski 等^[24]报道将 Pirani 评分方法改良后用于边缘供体[供体年龄 >60 岁、既往有高血压和(或)心血管系统疾病]供肾的移植前评估(表 4)。其同样观察肾脏肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化和血管病变 4 项指标,评估总分为各项指标之和,同时结合临床病史中供体年龄、性别、体质量、死亡原因和肌酐清除率水平并随访观察 2 年。结果显示供肾肌酐清除率结合组织病理学评估中的血管病变计分可明确预示移植后功能以帮助决定供肾取舍,对于供肾肌酐清除率较低的边缘供体均应实施供肾活检,且如果肌酐清除率 <100 mL/min 和 >20% 肾

小球硬化或严重血管病变者则应放弃单肾移植而推荐双肾移植;动脉血管硬化可显著降低术后 2 年移植肾存活率。供肾组织学评估指标总分 ≥ 6 分的移植受体移植物功能延迟恢复(DGF)的发生率为 100%,其术后任何时间段检测肌酐清除率均明显偏高。4 项组织学指标中血管病变对移植后功能的影响最显著,如果供肾单独的血管病变计分达到最高 3 分者,术后 DGF 的发生率为 100%。本研究未能明确供肾肾小球硬化病变与移植后预后的关系,因为 95% 的纳入研究边缘供肾中硬化肾小球均已超过 20%。这主要是因为活检供肾评估时取得的肾小球数量波动较大,有研究者报道只有当供肾活检组织内肾小球数量 ≥ 25 个时才具有代表性。

5.5 马里兰病理汇总指数评分

2008 年由美国马里兰大学 Munivenkatappa 等^[25]就其当时国际上最大例数的、基于楔形活检的移植术

表 4 改进的 Pirani 供肾组织病理学评估方法

Table 4 Improved Pirani method for histopathological evaluation of donor kidney

病变类型	评分及内容
肾小球硬化	0分, 无全小球性的肾小球硬化 1+分, <20% 的全小球性的肾小球硬化 2+分, 20%~50% 的全小球性肾小球硬化 3+分, >50% 的全小球性肾小球硬化
肾小管萎缩	0分, 无肾小管萎缩 1+分, <20% 的肾小管出现萎缩 2+分, 20%~50% 的肾小管出现萎缩 3+分, >50% 的肾小管出现萎缩
肾间质纤维化	0分, 无肾组织间质的纤维化 1+分, <20% 的肾组织被纤维组织取代 2+分, 20%~50% 的肾组织被纤维组织取代 3+分, >50% 的肾组织被纤维组织取代
血管病变 (小动脉血管狭窄或透明样硬化)	0分, 无动脉管腔的狭窄 1+分, 轻度动脉管壁增厚, 增厚内膜未超过固有管腔的半径 2+分, 中度动脉管壁增厚, 增厚内膜接近或略微超过固有管腔的半径 3+分, 重度动脉管壁增厚, 致动脉管腔近乎完全狭窄和闭塞
动脉硬化 (动脉内膜纤维性增生增厚)	0分, 无动脉硬化 1+分, 轻度动脉管壁增厚, 增厚内膜未超过固有管腔的半径 2+分, 中度动脉管壁增厚, 增厚内膜接近或略微超过固有管腔的半径 3+分, 重度动脉管壁增厚, 致动脉管腔近乎完全狭窄和闭塞
总积分及其移植建议 (总积分 0~12 分)	0~3分, 轻度病变, 适用于单肾移植 4~6分, 中度病变, 适用于双肾移植 7~12分, 重度病变, 不适用于移植

对于血管病变, 动脉和小动脉分支病变应予以分别评估计分, 且两者中的最严重部位的病变将共同决定整体的血管病变程度

前活检的病理指标结合移植术后肾功能相关性分析的结果,提出了马里兰病理指数(Maryland aggregate pathology index, MAPI)。该评分系统中主要评估硬化肾小球(glomerular sclerosis, GS)、小动脉管壁透明样变(arteriolar hyalinosis, AH)、动脉管壁厚度与管腔直径比(arterial wall to lumen ratio, WLR)和肾小球囊周纤维化(periglomerular fibrosis, PGF)、肾间质纤维化及瘢痕(scar)5项指标,同时针对这5项指标结合前瞻性临床研究确定了其与肾移植术后的临床预后有显著的相关性。MAPI总分为15分,其中依据具体计分而划分为3个评分及其相应的供肾质量以及移植肾预后级别,分别为<7分、8~11分和12~15分,其中<7分者供肾质量级别为良好、移植后为低风险(low risk),移植肾5年存活率达到90%;8~11分为供肾质量级别为中等,移植中度风险(intermediate risk);12~15分为供肾质量差,移植后高风险(high risk),后两者的移植肾5年存活率仅分别为63%和53%。MAPI评分中对供肾特定病变及其与移植后肾功能预后的相关性进行了研究,其结论为:为保证移植术后良好的移植肾功能,供肾硬化肾小球的比例应<15%,其供肾硬化肾小球的比例<15%者和>15%者术后5年的移植肾存活率分别为64%和46%;同时认为WLR应<0.5,其WLR<0.5与WLR≥0.5的供肾移植术后5年的存活率分别为73%和52%,且进一步明确,中等和小动脉血管病变(尤其是依照Banff标准评定的cv3病变)在决定移植肾预后方面与肾小球硬化指标具有同等的权重;肾间质纤维化指标(scar)包括了间质纤维化、肾小管萎缩和PGF3个病变,较之单纯的间质纤维化评分能更好地提示移植肾预后,其供肾有间质纤维化和无间质纤维化者,术后5年的移植肾存活率分别为79%和54%,有PGF和无PGF者比较,术后5年的移植肾存活率分别为82%和54%。

6 小 结

总体而言,由于供体的基础疾病和健康状况不同,不同供肾存在的问题及病理评估的侧重点也因人而异^[26],在实际工作中需结合供体的临床病史、供肾外观、机器灌注指标和病理形态改变予以综合分析,其中供肾活检病理诊断可以弥补临床评估的不足^[27],帮助临床医师在目前供体器官来源非常短缺的情况下充分利用每个宝贵的供体器官,也避免任何质量不良

器官移植给受体所带来的巨大风险。

参考文献:

- [1] 林宝. 中国人口老龄化: 2000-2010[J]. 中国人口年鉴, 2011(1): 209-213.
LIN B. Population aging in China:2000-2010[J]. Ann Chin Popul, 2011(1): 209-213.
- [2] 宫念樵. 器官捐献供肾质量评估[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(10):729-731. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.10.001.
GONG NQ. Evaluation of donor kidney quality[J]. J Clin Surg, 2016, 24(10): 729-731. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.10.001.
- [3] SUNG RS, CHRISTENSEN LL, LEICHEMAN AB, et al. Determinants of discard of expend criteria donor kidney: impact of biopsy and machine perfusion[J]. Am J Transpl, 2008,8(4): 783-792. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02157.x.
- [4] CANTAFIO AW, DICK AA, HALLDORSON JB, et al. Risk stratification of kidney from donation after cardiac death donors and the utility of machine perfusion[J]. Clin Transplant, 2011, 25(5): E530-E540. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01477.x.
- [5] 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/CD]. 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 Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on extracorporeal hypothermic mechanical perfusion preservation of donor kidney from donation after Chinese citizens' death (2016 edition)[J/CD]. Chin J Transplant (Elect Vers), 2016, 10(4): 154-158. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.002.
- [6] 郭晖. 由表象到实质——论移植肾活检病理学诊断在肾移植中的独特作用[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(4): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2015.04.003.
GUO H. From outward appearance to inner essence: the unique role of pathological diagnosis of renal allograft biopsy in renal transplantation[J]. Prac J Clin Med, 2015, 12(4): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2015.04.003.
- [7] HAAS M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist[J]. Kidney Int, 2014, 85(5): 1016-1019. DOI: 10.1038/ki.2013.439.
- [8] KASISKE BL, STEWART DE, BISTA BR, et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions

- for kidneys retrieved for transplant[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(3): 562-571. DOI: 10.2215/CJN.07610713.
- [9] RANDHAWA P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2001, 71(10): 1361-1365. DOI: 10.1097/00007890-200105270-00001.
- [10] ESTEVE TA, AURORA NAVARRO MC, ANNA VS, et al. Tissue donor selection and evaluation[M]// RICARD V. *Transplant coordination manual*. Barcelona: TPM, 2007: 46-62.
- [11] PAPADIMITRIOU JC, COALE R, FARNEY A, et al. Biopsy of the marginal kidney donor: correlation of histology with outcome[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(3): 742-744. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.03.026.
- [12] HAAS M, SEGEV DL, RACUSEN LC, et al. Arteriosclerosis in kidneys from healthy live donors: comparison of wedge and needle core perioperative biopsies[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(1): 37-42. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[37:AIKFHL]2.0.CO;2.
- [13] WANG HJ, KJELLSTRAND CM, COCKFIELD SM, et al. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(1): 165-172. DOI: 10.1093/ndt/13.1.165.
- [14] GOUMENOS DS, KALLIAKMANI P, TSAMANDAS AC, et al. The prognostic value of frozen section preimplantation graft biopsy in the outcome of renal transplantation[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(4): 434-439. DOI: 10.3109/08860221003658241.
- [15] LIAPIS H, GAUT JP, KLEIN C, et al. Banff histopathological consensus criteria for preimplantation kidney biopsies[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(1): 140-150. DOI: 10.1111/ajt.13929.
- [16] GABER LW, MOORE LW, ALLOWAY RR, et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts[J]. *Transplantation*, 1995, 60(4): 334-339. DOI: 10.1097/00007890-199508270-00006.
- [17] Scientific Registry of Transplant Recipients annual data report 2012[EB/OL]. [2017-11-10]. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney13/index.html.
- [18] WANG CJ, WETMORE JB, CRARY GS, et al. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: a systematic review[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(7): 1903-1914. DOI: 10.1111/ajt.13213.
- [19] DE VUSSER K, LERUT E, KUYPERS D, et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(11):1913-1923. DOI: 10.1681/ASN.2012111081.
- [20] RANDHAWA P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2001, 71(10): 1361-1365. DOI: 10.1097/00007890-200105270-00001.
- [21] RANDHAWA PS, MINERVINI MI, LOMBARDEO M, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction[J]. *Transplantation*, 2000, 69(7): 1352-1357. DOI: 10.1097/00007890-200004150-00024.
- [22] REMUZZI G, GRINYÒ J, RUGGENENTI P, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(12): 2591-2598.
- [23] ISONIEMI HM, TASKINEN E, HÄYRY P. Histologic chronic allograft damage index accurately predicts chronic allograft rejection[J]. *Transplantation*, 1994, 58(11): 1195-1198. DOI: 10.1097/00007890-199412150-00010.
- [24] KARPINSKI J, LAJOIE G, CATTRAN D, et al. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function[J]. *Transplantation*, 1999, 67(8): 1162-1167. DOI: 10.1097/00007890-199904270-00013.
- [25] MUNIVENKATAPPA RB, SCHWEITZER EJ, PAPADIMITRIOU JC, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(11): 2316-2324. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x.
- [26] HOPFER H, KEMÉNY É. Assessment of donor biopsies[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013, 18(3): 306-312. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283607a6e.
- [27] YONG ZZ, KIPGEN D, AITKEN EL, et al. Wedge versus core biopsy at time zero: which provides better predictive value for delayed graft function with the remuzzi histological scoring system? [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(6): 1605-1609. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.03.050.

(收稿日期: 2017-11-23)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)