

· 论著 ·

不同评分模型预测肾移植术后移植物功能延迟恢复的效能研究

乔予希 丁晨光 田普训 丁小明 潘晓鸣 燕航 项和立 冯新顺 侯军 田晓辉 李杨 郑瑾 薛武军

【摘要】 目的 分析国内外评分模型对我国肾移植术后移植物功能延迟恢复（DGF）的预测效能。方法 前瞻性分析 112 例肾移植供者、220 例受者的临床资料。将 KDRI 模型、Jeldres 模型以及本中心模型预测的 DGF 与肾移植受者实际 DGF 发生率进行对比，分析各模型的预测效能，利用受试者工作特征（ROC）曲线的曲线下面积（AUC）比较预测的准确性。**结果** 220 例肾移植受者中，DGF 发生率为 14.1%（31/220）。KDRI 模型预测 DGF 高危供者 41 例，AUC 为 0.57，灵敏度为 0.37，特异度为 0.66，阳性预测值为 22%。Jedres 模型预测 DGF 高危受者 22 例，AUC 为 0.56，灵敏度为 0.13，特异度为 0.92，阳性预测值为 20%。本中心模型预测 DGF 高危供者 25 例，AUC 为 0.80，灵敏度为 0.53，特异度为 0.84，阳性预测值为 40%。**结论** 与 KDRI 和 Jedres 模型比较，本中心预测模型具有较高的 AUC 及灵敏度，对 DGF 有较好的预测效能，是目前适合我国公民逝世后器官捐献供者的评估体系。

【关键词】 肾移植；移植肾功能延迟恢复；原发性移植物无功能；评分模型；风险预测；受试者工作特征曲线；曲线下面积

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2020）03-0010-05

The efficiency study on different scoring models in predicting delayed graft function after renal transplantation Qiao Yuxi, Ding Chenguang, Tian Puxun, Ding Xiaoming, Pan Xiaoming, Yan Hang, Xiang Heli, Feng Xinshun, Hou Jun, Tian Xiaohui, Li Yang, Zheng Jin, Xue Wujun. Department of Renal Transplantation, Kidney Disease Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Organ Transplantation Institute of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Xue Wujun, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the prediction efficiency of scoring models at home and abroad on delayed graft function (DGF) after renal transplantation in China. **Methods** The clinical data of 112 donors and 220 recipients undergoing renal transplantation were prospectively analyzed. The DGF predicted by KDRI model, Jeldres model, and model of our center was compared with actual DGF incidence of renal transplant recipients. The prediction efficiency of each model was analyzed. The predictive accuracy was compared by the area under curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The DGF incidence of 220 renal transplant recipients was 14.1% (31/220). DGF prediction using KDRI model showed that 41 cases were high risk donors, the AUC was 0.57, the sensitivity was 0.37, the specificity was 0.66, and the positive predictive value was 22%. DGF prediction using Jedres model showed that 22 cases were high risk recipients, the AUC was 0.56, the sensitivity was 0.13, the specificity was 0.92 and the positive predictive value was 20%.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.010

基金项目：国家自然科学基金（81670681、81760137、81870514）；中央高校基本科研业务费（xjj2018091）；中国器官移植发展基金会“菁英计划”（2019JYJH04）；西安交通大学第一附属医院重大临床研究项目（XJTU1AF-CRF-2015-005）

作者单位：710061 西安交通大学第一附属医院肾脏病医院肾移植科 西安交通大学器官移植研究所

作者简介：乔予希，女，1995年生，硕士，研究方向为肾移植、器官捐献，Email: qyuxi0889@163.com

通信作者：薛武军，男，1961年生，博士，主任医师，教授，研究方向为器官移植、器官捐献、胰岛细胞移植，Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

DGF prediction using the model of our center showed that 25 cases were high risk donors, the AUC was 0.80, the sensitivity was 0.53, the specificity was 0.84, the positive predictive value was 40%. **Conclusions** Compared with the KDRI and Jedres models, the prediction model of our center has higher AUC and sensitivity with a better prediction efficiency on DGF. Therefore, it is a suitable evaluation system of donors from donation after citizen's death in Chinese.

【Key words】 Renal transplantation; Delayed graft function; Primary graft failure; Scoring model; Risk prediction; Receiver operating characteristic curve; Area under curve

肾移植作为一种改善慢性肾衰竭患者生活质量的治疗方法,其外科技术已十分成熟,但术后原发性移植植物无功能(primary nonfunction, PNF)、移植植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)仍然是一个值得重视的问题^[1]。我国器官移植供者来源主要为公民逝世后器官捐献,面对大量的受者等待队列,扩大标准供者(extended criteria donor, ECD)所占比例越来越高,与之伴随的肾移植术后 DGF 发生率也有所上升^[2]。因此准确有效的风险预测系统在供者的筛选、高危受者的监测、以及采取临床干预措施等多个环节都有重要意义^[3]。

2001 年 Nyberg 等^[4]发表肾移植预测评分系统后,国内外接连发表了较多针对不同地区及人群的预测评分系统。如 Rao 等^[5]在 2009 年建立的供肾风险指数(kidney donor risk index, KDRI)模型,该模型的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.67,目前在美国器官获取和移植网络(Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)用于器官的分配^[6]。之后 Watson 等^[7]参考建立了针对英国人群的 KDRI (UK-KDRI)预测模型。Jeldres 等^[8]建立的 Jeldres 预测模型计算更简便且具有较高的预测效能,该模型的 AUC 为 0.74。2010 年 Irish 等^[9]建立了基于网络计算基础的评分模型,该模型主要针对移植术后长期肾功能的预测。目前国内已发表的肾移植术后评估体系相对较少,2016 年由薛武军等^[10]建立的供者评分模型,在西安交通大学第一附属医院用于供肾的术前评估及术后 DGF 风险预测。

本研究通过对 KDRI 模型、Jeldres 模型以及本中心模型这 3 种评分模型预测效能进行比较,旨在找出更适合我国肾移植的预测工具,指导供者捐献、器官分配及受者术后的处理。

1 资料与方法

1.1 供者资料

前瞻性分析 2018 年 9 月至 2019 年 9 月行器官捐

献的 112 例供者临床资料。其中男 77 例,女 35 例;年龄 16~69 岁。死亡原因包括 48 例脑出血、45 例脑外伤、10 例缺血缺氧性脑病、4 例脑梗塞、4 例脑部肿瘤、1 例外伤致失血性休克。

供者的冷缺血时间为(9±3)h,体质量指数(body mass index, BMI)为(23±3)kg/m²;捐献时血清肌酐水平为(115±78)μmol/L。

1.2 受者资料

前瞻性分析 2018 年 9 月至 2019 年 9 月在西安交通大学第一附属医院行肾移植术的 220 例受者的临床资料。其中男 158 例,女 62 例;年龄 12~65 岁。均为首次接受肾移植。

受者的 BMI 为(22±4)kg/m²;人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)0 个错配 7 例,1 个错配 45 例,2 个错配 120 例,3 个错配 43 例,4 个错配 5 例;群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)阴性 214 例,阳性 6 例。

1.3 免疫抑制方案

所有受者术中及术后 4~5 d 均应用巴利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)行免疫诱导,术后采用他克莫司(tacrolimus, FK506)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)+泼尼松三联免疫抑制方案。

1.4 研究内容

将 KDRI 模型、Jeldres 模型以及本中心模型预测的 DGF 与肾移植受者实际 DGF 发生率进行对比,分析各模型的预测效能。

DGF 目前仍无统一的诊断标准,本研究采用肾移植术后 7 d 内需进行透析作为诊断标准^[9]。针对供者因素的评分中(KDRI 和本中心的预测模型),若被评估为高危供者,其对应 2 例受者中任 1 例或 2 例发生 DGF 则认为对高危供者预测准确。KDRI 模型的 DGF 预测值根据 KDRI Calculator (<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>)进行计算。Jeldres 模型的 DGF 预测值根

据文献 [8] 给出的算法进行计算。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的 AUC 对 3 种模型的预测效能进行描述。对于非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) 表示, 组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KDRI 模型预测结果

220 例肾移植受者中, DGF 发生率为 14.1% (31/220)。

KDRI 模型纳入了供者年龄、种族、高血压及糖尿病史、捐献前血清肌酐水平、BMI、HLA 错配数、冷缺血时间等因素进行分析, KDRI 评分 ≥ 0.85 分被认为具有较低的移植术后 5 年生存率^[10]。KDRI 模型预测 DGF 高危供者 41 例, 此模型预测受者 DGF 发生率的 AUC 为 0.57 [95% 可信区间 (confidence interval, CI) 0.42~0.71, 图 1], 该结果表明 KDRI 模型在本研究人群中没有有效的预测效能。DGF 阳性组和阴性组中的 KDRI 评分分别为 0.87 (0.25)、0.77 (0.36) 分, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2A)。

KDRI 模型的灵敏度为 0.37, 特异度为 0.66, 阳性预测值为 22%。

2.2 Jeldres 模型预测结果

Jeldres 模型纳入了冷缺血时间、受者年龄、受者体质量、HLA 错配数、PRA 最大滴度、供者年龄共 6 个因素, 该模型评分 ≥ 0.30 分认定为 DGF 高风险^[11]。Jeldres 模型预测 DGF 高危受者 22 例, 此模型预测

受者 DGF 发生率的 AUC 为 0.56 (95%CI 0.44~0.68, 图 1), 该结果说明此评分对本研究受者没有预测效能。DGF 阳性组和阴性组中的评分分别为 0.16 (0.14)、0.19 (0.09) 分, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2B)。

Jeldres 模型的灵敏度为 0.13, 特异度为 0.92, 阳性预测值为 20%。

2.3 本中心模型预测结果

本中心模型纳入了供者年龄、低血压过程、捐献前血清肌酐水平、原发病、高血压病史、心肺复苏时间共 6 个因素, 并对每个危险因素进行分层, 对应不同的风险等级。该模型评分 ≥ 15 分认定为 DGF 高风险。本中心模型预测 DGF 高危供者 25 例, 此模型预测受者 DGF 发生率的 AUC 为 0.80 (95%CI 0.64~0.90, 图 1), 表明该模型具有较好的预测效能。

DGF 阳性组和阴性组中的评分分别为 16.0 (8.2)、9.0 (8.4) 分, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 2C)。

我们根据数据分布, 比较诊断临界值分别为 15 分和 18 分 (即评分 ≥ 15 分或 18 分时被认定为高危供者)

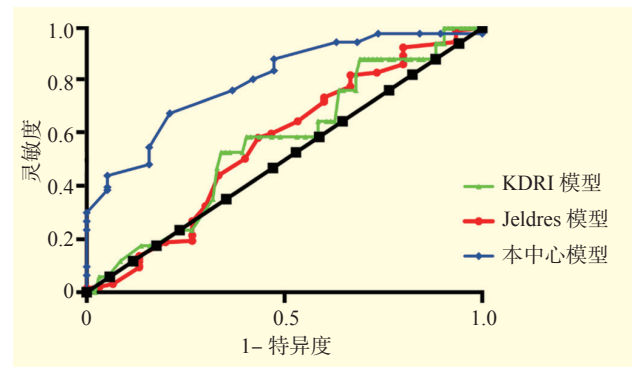


图 1 不同预测模型的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of different prediction models

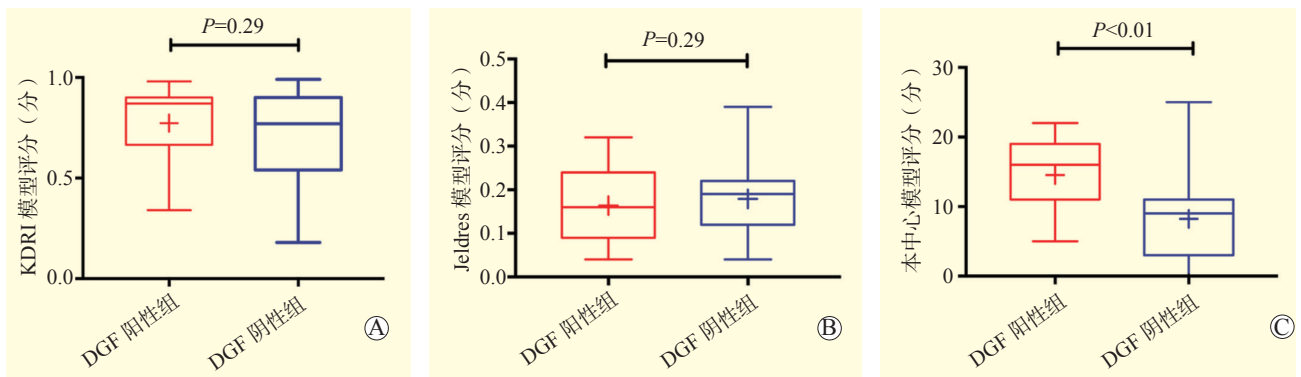


图 2 不同模型中 DGF 阳性组和 DGF 阴性组的评分

Figure 2 The scores of DGF positive group and DGF negative group in different models

时,对 DGF 预测的准确性。经过比较我们选定临界值 15 分为诊断界值。此时模型灵敏度为 0.53,特异度为 0.84,阳性预测值为 40%。预测受者 DGF 发生率的 AUC 为 0.80,表明该模型具有较好的预测效能。

3 讨 论

肾移植是目前改善终末期肾病的有效治疗方法,但其术后 DGF 的发生对移植肾及受者长期预后都有不利影响,因此早期对肾移植术后 DGF 的有效预测具有重要意义^[12-16]。肾移植预测模型即是在术前根据供、受者及其他相关数据,利用统计分析得出的预测术后移植肾功能恢复情况的工具,其在供肾评估、肾源分配、术后管理等方面具有一定指导作用^[17]。

本研究纳入的受者 DGF 发生率为 14.1%,处于发生率较低的范围。根据上述数据分析可以看出,KDRI 模型和 Jeldres 模型在本研究中的 AUC 分别为 0.57 和 0.56,均与其来源模型的 AUC (0.67 和 0.74) 相差较大。我们考虑差异性可能来自以下几个方面:(1) KDRI 模型的建立纳入 1995 年至 2005 年间不同移植中心及器官获取机构的 OPTN 数据。70 000 例首次移植、ABO 相容的成年移植受者被纳入,并设立了一个标准化参照(KDRI=1),该参照的各指标值可能是产生预测差异性的原因。例如,KDRI 模型种族参照为非非洲裔的美国种族,设定身高 170 cm,体质量 80 kg,身高和体质量在种族中的客观差异在 KDRI 中则被认为危险因素。在 KDRI 模型的应用中,若得到较大 KDRI 值的供肾(KDRI \geq 0.85)则更趋向于分配给年龄 $>$ 50 岁的受者或者考虑弃用,而我中心在器官弃用方面更倾向于结合零点活组织检查病理结果综合评估^[18],这也可能导致预测产生偏差。尽管 KDRI 在英国、荷兰及 OPTN 均有广泛利用^[19-20],但较低的 AUC 值即预测准确性仍然是限制该模型在我国推广的主要原因。(2) Jeldres 模型的建立纳入 1979 年至 2004 年间 580 例加拿大受者的临床资料。Jeldres 模型在仅纳入 6 个危险因素条件下得到 AUC=0.74 的预测模型,且计算较简便,临床应用推广度较高。但分析被纳入的因素可以得知被研究者数量相对较少,且均来自于单中心的数据。模型建立后并没有进行外部验证。供者相关因素中仅有年龄被纳入,资料中并没有提及供者的死亡原因及是否存在高血压、糖尿病等病史。而这两个变量普遍被认为与移植受者术后肾功能的恢复存在相关性^[21-23]。

本研究在国内尚没有统一的供、受者评分系统的背景下建立了较为有效的预测模型(AUC=0.71)^[24]。本中心模型纳入的危险因素精简,评分过程简便,对临床应用有相应的指导意义。在这次的人群验证中,得到 AUC 为 0.80,模型的灵敏度高于 50%,一定程度上再次证明了该模型预测的准确性。

我们的研究验证存在一定的局限性:(1)此次纳入研究的例数较少;(2)DGF 目前仍无统一的诊断标准,我们将肾移植术后 7 d 内需进行透析作为诊断标准,但国际上并没有统一对需要透析的临床情况进行说明,例如受者心功能较差或术后高钾血症等需要透析,都有可能对研究结果造成误差。在与其他模型比较的过程中,我们也发现了本中心模型值得借鉴的部分,本中心模型对受者资料的利用大多体现在 HLA 错配数在器官分配中的影响,可以考虑将受者是否有严重或长期高血压、心脏病、脑血管疾病、糖尿病史纳入评估因素^[25-26],以更好对术后受者进行个体化处理,改善长期生存率。

综上所述,与 KDRI 和 Jedres 模型比较,本中心预测模型具有较高的 AUC 及灵敏度,对 DGF 有较好的预测效能,是目前适合我国公民逝世后器官捐献供者的评估体系。

参考文献:

- [1] MAGGIORE U, CRAVEDI P. The marginal kidney donor[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(4):372-380. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000081.
- [2] MENDEL L, ALBANO L, BENTELLIS I, et al. Safety of dual kidney transplantation compared to single kidney transplantation from expanded criteria donors: a single center cohort study of 39 recipients[J]. *Transpl Int*, 2018, 31(10):1110-1124. DOI: 10.1111/tri.13280.
- [3] WU PY, CHAO CT, CHAN DC, et al. Contributors, risk associates, and complications of frailty in patients with chronic kidney disease: a scoping review[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10:2040622319880382. DOI: 10.1177/2040622319880382.
- [4] NYBERG SL, MATAS AJ, ROGERS M, et al. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2001, 1(2):162-170.
- [5] RAO PS, SCHAUBEL DE, GUIDINGER MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index[J]. *Transplantation*, 2009, 88(2):231-236. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ac620b.
- [6] MOECKLI B, SUN P, LAZEYRAS F, et al. Evaluation

- of donor kidneys prior to transplantation: an update of current and emerging methods[J]. *Transpl Int*, 2019, 32(5):459-469. DOI: 10.1111/tri.13430.
- [7] WATSON CJ, JOHNSON RJ, BIRCH R, et al. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 93(3):314-318. DOI: 10.1097/TP.0b013e31823f14d4.
- [8] JELDRES C, CARDINAL H, DUCLOS A, et al. Prediction of delayed graft function after renal transplantation[J]. *Can Urol Assoc J*, 2009, 3(5):377-382.
- [9] 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.
- [10] 薛武军, 项和立, 丁晨光, 等. 公民逝世后器官捐献供者评估标准的研究[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(2):99-103. DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2016.02.007.
- XUE WJ, XIANG HL, DING CG, et al. Study on the assessment standard of organ quality in China donation after citizen's death[J]. *J Mod Urol*, 2016, 21(2):99-103. DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2016.02.007.
- [11] SHRESTHA S, BRADBURY L, BOAL M, et al. Logistical factors influencing cold ischemia times in deceased donor kidney transplants[J]. *Transplantation*, 2016, 100(2):422-428. DOI: 10.1097/TP.0000000000000844.
- [12] ARSHAD A, HODSON J, CHAPPELOW I, et al. The impact of donor body mass index on outcomes after deceased kidney transplantation - a national population-cohort study[J]. *Transpl Int*, 2018, 31(10):1099-1109. DOI: 10.1111/tri.13263.
- [13] KO EJ, YU JH, YANG CW, et al. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(12):1215-1225. DOI: 10.1111/tri.12979.
- [14] VADCHARAVIVAD S, SAENGRAM W, PHUPRADIT A, et al. Correction to: once-daily versus twice daily tacrolimus in kidney transplantation: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *Drugs*, 2019, 79(18):1963. DOI: 10.1007/s40265-019-01232-8.
- [15] MICHALAK M, WOUTERS K, FRANSEN E, et al. Prediction of delayed graft function using different scoring algorithms: a single-center experience[J]. *World J Transplant*, 2017, 7(5):260-268. DOI: 10.5500/wjt.v7.i5.260.
- [16] WONG G, TEIXEIRA-PINTO A, CHAPMAN JR, et al. The impact of total ischemic time, donor age and the pathway of donor death on graft outcomes after deceased donor kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2017, 101(6):1152-1158. DOI: 10.1097/TP.0000000000001351.
- [17] TABER DJ, DUBAY D, MCGILLICUDDY JW, et al. Impact of the new kidney allocation system on perioperative outcomes and costs in kidney transplantation[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(4):585-592. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.009.
- [18] FAVI E, JAMES A, PULIATTI C, et al. Utility and safety of early allograft biopsy in adult deceased donor kidney transplant recipients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(4):356-368. DOI: 10.1007/s10157-019-01821-7.
- [19] LEHNER LJ, KLEINSTEUBER A, HALLECK F, et al. Assessment of the kidney donor profile index in a European cohort[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(8):1465-1472. DOI: 10.1093/ndt/gfy030.
- [20] PETERS-SENGERS H, HEEMSKERK MBA, GESKUS RB, et al. Validation of the prognostic kidney donor risk index scoring system of deceased donors for renal transplantation in the Netherlands[J]. *Transplantation*, 2018, 102(1):162-170. DOI: 10.1097/TP.0000000000001889.
- [21] MAURIELLO A, ROVELLA V, BORRI F, et al. Hypertension in kidney transplantation is associated with an early renal nerve sprouting[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(6):1053-1060. DOI: 10.1093/ndt/gfx069.
- [22] COOPER L, OZ N, FISHMAN G, et al. New onset diabetes after kidney transplantation is associated with increased mortality-a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(8). DOI: 10.1002/dmrr.2920.
- [23] VAN LOON E, BERNARDS J, VAN CRAENENBROECK AH, et al. The causes of kidney allograft failure: more than alloimmunity. a viewpoint article[J]. *Transplantation*, 2020, 104(2):e46-e56. DOI: 10.1097/TP.0000000000003012.
- [24] UDOMKARNJANANUN S, TOWNAMCHAI N, KERR SJ, et al. The first Asian kidney transplantation prediction models for long-term patient and allograft survival[J]. *Transplantation*, 2019, DOI: 10.1097/TP.0000000000002918 [Epub ahead of print].
- [25] CHEN Y, SHI J, XIA TC, et al. Preservation solutions for kidney transplantation: history, advances and mechanisms[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(12):1472-1489. DOI: 10.1177/0963689719872699.
- [26] GARNIER AS, DUVEAU A, PLANCHAIS M, et al. Serum magnesium after kidney transplantation: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6):E729. DOI: 10.3390/nu10060729.

(收稿日期: 2020-02-13)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)