

扩展标准供体在高风险肺移植受体中的应用

张文熙, 矫文捷*

青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月29日

摘要

背景: 扩展标准供体(extended criteria donor, ECD)能够缓解肺移植供体短缺这一现状并扩大供体库。然而, 其在高风险肺移植受体中的短期及长期可用性尚不清楚。方法: 在这项回顾性研究中, 对2005年5月13日至2022年3月4日接受肺移植的肺分配评分(lung allocation score, LAS) ≥ 70 分的成年患者在器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)数据库进行了查询。ECD由一个或多个与标准供体不同的条目定义: 年龄 ≥ 55 岁, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, 吸烟 ≥ 20 包年, 糖尿病诊断, 或支气管镜检查见脓性分泌物。受体被分为标准供体(standard criteria donor, SCD)组和ECD组, 并评估短期和长期生存率以及术后事件。结果: 在4123例肺移植中, ECD组的5年总生存率明显更低($p = 0.02$); SCD组和ECD组的1年总生存率没有统计学差异($p = 0.56$)。ECD组的住院时间更长(中位数25.0天vs. 22.0天; $p < 0.001$), 术后透析可能性更大(14.9% vs. 12.6%; $p = 0.04$); 但无论是术后呼吸机支持 >48 小时、再次插管率、移植后72小时内的3级原发性移植物功能障碍(primary graft dysfunction, PGD)发生率、急性排斥反应还是30天、90天死亡率都没有发现显著差异。用作扩展标准的五个供体因素中, 供体吸烟 ≥ 20 包年能够独立预测1年(HR 1.36, 95%CI 1.05~1.78; $p = 0.02$)及5年(HR 1.29, 95%CI 1.07~1.54; $p = 0.007$)死亡风险, 其余因素与生存无明显相关性。结论: 对于高风险受体来说, SCD和ECD组在术后早期生存或不良事件方面没有显著差异, 而远期生存并不令人满意。将ECD肺用于高风险受体仍需谨慎评估, 并加强对于术后远期不良事件的管理。需要进一步的研究以确定特定供体因素影响高风险受体的潜在机制。

关键词

肺移植, 扩展标准供体, 生存分析, 原发性移植物功能障碍

Application of Extended Standard Donors in Recipients of High-Risk Lung Transplantation

Wenxi Zhang, Wenjie Jiao*

Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Background: Extended criteria donor (ECD) alleviates the shortage of donor lungs and expands the donor pool. However, its short-term and long-term availability in high-risk lung recipients remains unclear. **Methods:** In this retrospective study, adult patients with lung allocation score (LAS) ≥ 70 who underwent lung transplantation between May 13, 2005, and March 4, 2022 were queried in the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. ECDs were defined by one or more items at variance from standard criteria: age 55 years or more, PaO₂/FiO₂ 300 or less, smoking 20 pack-years or more, diabetes, or purulent secretions upon bronchoscopy. Recipients were divided into the standard criteria donor (SCD) group and the ECD group, and assessed for short- and long-term survival and postoperative events. **Results:** Among 4123 records, the 5-year overall survival rate of the ECD group was significantly lower ($p = 0.02$); the SCD and ECD groups showed no differences in 1-year ($p = 0.56$) survival. Compared with the SCD group, the ECD group had a longer hospital stay (median 25.0 days vs. 22.0 days; $p < 0.001$) and was more likely to experience postoperative dialysis (14.9% vs. 12.6%; $p = 0.04$). No significant differences were found in 30-day, 90-day mortality and other postoperative outcomes before discharge, whether in rate of ventilator support for >48 hours or reintubation, incidence of grade 3 primary graft dysfunction (PGD) 72 hours posttransplant, or acute rejection. Among the five donor factors used as extended criteria, donor smoking ≥ 20 pack years independently predicted 1-year (HR 1.36, 95%CI 1.05~1.78; $p = 0.02$) and 5-year (HR 1.29, 95%CI 1.07~1.54; $p = 0.007$) mortality risk, while other factors were not significantly associated with recipient survival. **Conclusions:** For high-risk recipients, there was no significant difference in early postoperative survival or adverse events between the SCD and ECD groups, whereas long-term survival was not satisfactory. The use of ECD lungs for high-risk recipients still requires careful evaluation and strengthened management of postoperative long-term adverse events. Further studies are needed to identify the potential mechanisms by which specific donor factors affect high-risk recipients.

Keywords

Lung Transplantation, Extended Criteria Donor, Survival Analysis, Primary Graft Dysfunction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺移植已被视为终末期肺病患者的黄金疗法。但与其他实体器官移植相比,它仍然相对不成熟,并且更加具有挑战性,移植后五年生存率平均只有 60%,在所有器官移植中最低[1]。此外,其数量也远远少于其他实体器官移植,尽管终末期肺病的发病率在世界各地持续快速增长,但用于移植的合适供肺的可用性并没有增加,以满足日益增长的患者需求。供体短缺是限制肺移植广泛应用的重要制约因素。根据基于器官获取和移植网络(The Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)数据的国家报告,在 2023 年,每例符合条件的死亡供体中,只有 17.9%的肺最终被移植而没有被丢弃[2]。

尽管肺移植发展日新月异,但在供体选择标准方面的普遍认知较保守,仍基于 1993 年起草的指南中所包含的供体年龄小于 55 岁、胸部 X 光片无浸润、吸烟少于 20 包年、动脉氧分压与吸入氧浓度之比

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)大于 300、无胸部创伤、无糖尿病诊断、无恶性肿瘤史、无既往心肺手术、支气管镜检查时未发现脓性分泌物、支气管肺泡灌洗液和血培养细菌结果阴性、ABO 血型相容等[3]。然而根据 OPTN 的报告, 实际上超过 50% 最终用于移植的供肺不满足以上至少一项“理想”供体标准[4]。近年来, 扩展标准供体(extended criteria donor, ECD)的使用正在增加, 给了更多患者治疗的希望[5] [6]。较早期的一项研究表明, 使用 ECD 可能会恶化肺移植结果[7], 但最近的一项调查已在大范围人群中证明其对患者生存的安全性[6]。鉴于大量供体不符合肺捐献的理想标准, 各移植中心越来越倾向使用 ECD 肺, 以作为扩大供体库的可靠途径[8]。一直以来, 尽管人们主观意愿更倾向将 ECD 用于质量较高的受体, 但在实际临床环境中, 由于供肺分配和地理位置条件有限, 很多病情危重或进行性加重的患者往往等不到最“理想”的供肺, 他们接受移植的时机刻不容缓。然而, 以往的研究较少探讨高风险受体中 ECD 的使用, 并且由于 ECD 肺使用时长和数量的限制, 很少探讨长期生存率, 因此, 将 ECD 肺用于高风险受体仍然是一个令人担忧的问题。本研究的目的是从大型数据库中报告在高风险受体中使用 ECD 肺相关的结果, 并评估当前供肺选择标准的可用性。

2. 对象与方法

2.1. 数据来源和患者选择

这项回顾性分析是使用器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)提供的 OPTN 登记处的数据进行的。本研究被我们的机构审查委员会视为豁免, 并符合国际心肺移植学会的伦理声明。从数据库中确定了 2005 年 5 月 13 日至 2022 年 3 月 4 日期间首次接受单侧或双侧肺移植的 18 岁或以上肺分配评分(lung allocation score, LAS) ≥ 70 分的患者。LAS 主要根据受体的原发肺部疾病类型及疾病的严重程度、肺功能、合并症、肺动脉压、血流动力学指标等因素综合评分, 分值区间为 0~100 分, 分数越高, 移植的紧迫程度越高[9]。排除生存状况未知的患者。接受心肺移植或多器官移植的患者也被排除在外。

2.2. 扩展标准供体的选择

每个肺移植受体根据供体质量被分配到两组中的一组, 这两组是标准供体(standard criteria donor, SCD)肺受体和 ECD 肺受体。标准定义如下: 供体年龄小于 55 岁、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 大于 300mmHg、吸烟小于 20 包年、未被诊断为糖尿病、支气管镜检查未见脓性分泌物。将 SCD 定义为符合所有标准, 如果供体不符合以上标准中的任何一个, 则将其视为 ECD。以上标准改编自国际心肺移植学会推荐[10]和以往研究文献[4] [6] [7] [11] [12] [13]。

2.3. 研究终点

主要结果是 1 年及 5 年生存率。次要结果包括出院前的术后事件, 包括呼吸机支持 >48 小时、再次插管、3 级原发性移植物功能障碍(primary graft dysfunction, PGD)、急性排斥反应、透析和住院时长。对 30 天、90 天死亡率也进行了调查。根据国际心肺移植学会共识, 3 级 PGD 被定义为 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低于 200 mmHg 或在移植后 72 小时内需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持。由于数据库中有 54.6% 的 3 级 PGD 缺失, 且缺失值在两组之间均匀分布, 因此只有具有该值的病例才被输入到进一步的相关分析中去。

2.4. 统计学方法

收集供体和受体的基线协变量, 并在两个队列之间进行比较。结果以连续变量的中位数(四分位间距)

和分类变量的频率(比例)表示。使用分类变量的 Pearson χ^2 检验和连续变量的 Wilcoxon 秩和检验对队列进行比较。使用 Kaplan-Meier 方法估计未调整的 1 年及 5 年生存率。将供体因素纳入 Cox 比例风险模型, 用于调整 1 年及 5 年生存率分析, 包括作为 ECD 这一个变量合并纳入以及多个供体因素独立纳入。所有其他基线协变量均包含在多变量模型中。p 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。R 版本 4.2.2 (奥地利, 维也纳)用于统计分析。

3. 结果

3.1. 基线资料和术后早期结果

共有 4123 名受体符合纳入标准, 其中 43.3% 接受了 ECD 肺。ECD 组的供体具有较高的 BMI (26.0 vs. 25.1; $p < 0.001$), 更可能是女性 (52.5% vs. 44.1%; $p < 0.001$)、死于脑血管疾病 (45.2% vs. 24.6%; $p < 0.001$), 在肺保存过程中使用离体肺灌注 (EVLP) 更多 (2.8% vs. 1.5%; $p = 0.006$); 而因头部创伤死亡在 SCD 中更常见 (47.1% vs. 25.7%; $p < 0.001$) (表 1)。ECD 受体更可能是女性 (40.2% vs. 35.5%; $p = 0.002$), 进行的单肺移植明显更多 (15.6% vs. 13.3%; $p = 0.04$), 此外, 受体年龄、BMI、糖尿病诊断及肺部疾病诊断分类均无明显差异 (表 2)。在术后早期结果方面, ECD 组的住院时间更长 (中位数 25.0 天 vs. 22.0 天; $p < 0.001$), 术后透析可能性更大 (14.9% vs. 12.6%; $p = 0.04$), 但无论是大于 48 小时的呼吸机支持、再次插管率、移植后 72 小时内的 3 级 PGD 发生率、急性排斥反应还是 30 天、90 天死亡率, 都没有发现显著差异 (表 3)。

Table 1. Donor baseline characteristics stratified by donor quality

表 1. 按供体质量分层的供体基线特征

变量	SCD (n = 2339)	ECD (n = 1784)	p 值
供体年龄, 岁	28.0 [21.0, 39.0]	44.0 [30.0, 55.0]	<0.001
供体 BMI, kg/m ²	25.1 [22.1, 28.7]	26.0 [22.9, 30.2]	<0.001
供体性别(女性)	1031 (44.1)	937 (52.5)	<0.001
供体种族			<0.001
白人	1375 (58.8)	1143 (64.1)	
黑人	459 (19.6)	284 (15.9)	
西班牙裔人	416 (17.8)	268 (15.0)	
其他	89 (3.8)	89 (5.0)	
供体既往史			
供体糖尿病	0 (0.0)	346 (19.5)	<0.001
供体吸烟超过 20 包年	0 (0.0)	341 (19.3)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg	0 (0.0)	353 (19.8)	<0.001
支气管镜检查见脓性分泌物	0 (0.0)	692 (41.9)	<0.001
供体死亡原因			<0.001
缺氧	581 (24.8)	469 (26.3)	
脑血管疾病/中风	575 (24.6)	806 (45.2)	
脑部创伤	1101 (47.1)	458 (25.7)	
中枢神经系统肿瘤	17 (0.7)	9 (0.5)	
其他	65 (2.8)	42 (2.4)	
离体肺灌注(EVLP)的使用	36 (1.5)	50 (2.8)	0.006

数值为 n (%)或中位数[四分位间距]。SCD, 标准供体; ECD, 扩展标准供体。

Table 2. Recipient baseline characteristics stratified by donor mass
表 2. 按供体质量分层的受体基线特征

变量	SCD (n = 2339)	ECD (n = 1784)	p 值
年龄, 岁	57.0 [46.0, 64.0]	57.0 [46.0, 64.0]	0.43
BMI, kg/m ²	25.9 [22.5, 29.3]	25.8 [22.3, 29.0]	0.56
性别(女性)	830 (35.5)	718 (40.2)	0.002
种族			0.16
白人	1684 (72.0)	1287 (72.1)	
黑人	251 (10.7)	207 (11.6)	
西班牙裔人	285 (12.2)	224 (12.6)	
其他	119 (5.1)	66 (3.7)	
糖尿病史	638 (27.3)	464 (26.0)	0.38
LAS 受体诊断组			0.31
阻塞性肺病	113 (4.8)	70 (3.9)	
肺动脉高压	64 (2.7)	39 (2.2)	
囊性纤维化或免疫性肺病	253 (10.8)	205 (11.5)	
限制性肺病	1909 (81.6)	1470 (82.4)	
匹配时的 LAS	87.2 [80.8, 90.5]	87.2 [81.2, 90.4]	0.70
单肺移植	312 (13.3)	278 (15.6)	0.04

数值为 n(%)或中位数[四分位间距]。LAS, 肺分配评分。SCD, 标准供体; ECD, 扩展标准供体。

Table 3. Early postoperative results stratified by donor quality
表 3. 按供体质量分层的术后早期结果

变量	SCD (n = 2339)	ECD (n = 1784)	p 值
移植后至出院前			
住院时间, 天	22.0 [15.0, 39.0]	25.0 [16.0, 45.0]	<0.001
大于 48 小时的呼吸机支持	1382 (59.1)	1102 (61.8)	0.08
再插管	451 (19.3)	379 (21.2)	0.12
3 级原发性移植物功能障碍(PGD)	393 (16.8)	327 (18.3)	0.23
急性排斥反应	221 (9.4)	195 (10.9)	0.13
透析	295 (12.6)	266 (14.9)	0.04
死亡率			
30 天	100 (4.3)	69 (3.9)	0.57
90 天	180 (7.7)	140 (7.8)	0.90

数值为 n (%)或中位数[四分位间距]。SCD, 标准供体; ECD, 扩展标准供体。

3.2. 总生存

未经调整的分析显示, SCD 组和 ECD 组的 1 年总生存率没有统计学差异(p = 0.56), 但 ECD 组的 5

年总生存率明显更低($p = 0.02$) (图 1(a)、图 1(b))。Cox 比例风险分析显示 ECD 能够独立预测更差的 5 年生存率(HR 1.11, 95%CI 1.00~1.24; $p = 0.04$), 但不是 1 年生存率的独立风险因素(HR 1.01, 95%CI 0.86~1.19; $p = 0.53$)。受体年龄大于 65 岁、体重过轻或超重、单肺移植与 1 年及 5 年生存率较差独立相关, 而生存率与受体的性别、糖尿病诊断、肺部疾病诊断, 以及供体的性别、BMI、死亡原因和是否使用 EVLP 无关(表 4)。将多个供体因素独立纳入 Cox 回归分析的结果证明, 供体吸烟超过 20 包年无论在 1 年(HR 1.36, 95%CI 1.05~1.78; $p = 0.02$)还是 5 年(HR 1.29, 95%CI 1.07~1.54; $p = 0.007$)都是死亡风险的独立预测因素, 而供体年龄大于或等于 55 岁、糖尿病诊断、 PaO_2/FiO_2 低于 300 mmHg 或支气管镜检查见脓性分泌物与 1 年及 5 年生存率均无相关性(表 5)。

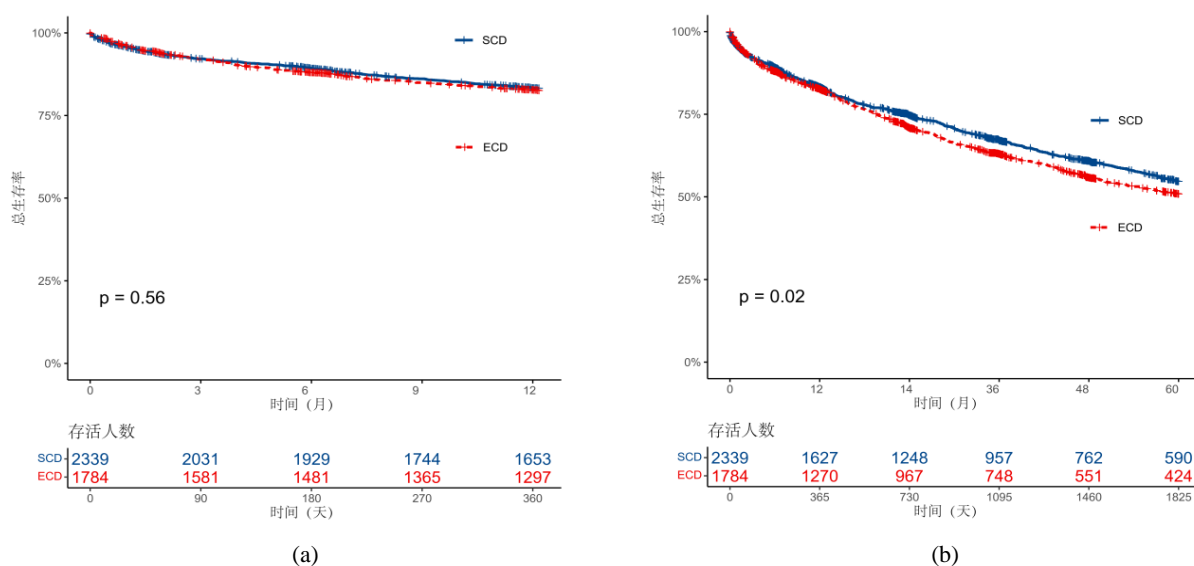


Figure 1. 1-year (a) and 5-year (b) Kaplan-Meier survival stratified by donor quality. SCD, Standard Criteria Donor; ECD, Extended Criteria Donor

图 1. 按供体质量分层的 1 年(a)和 5 年(b) Kaplan-Meier 总生存率。SCD, 标准供体; ECD, 扩展标准供体

Table 4. Cox proportional hazard model for adjusted 1-year and 5-year overall survival rates of recipients: inclusion of donor expansion criteria

表 4. 调整后的受体 1 年和 5 年总生存率的 Cox 比例风险模型: 供体扩展标准合并纳入

变量	1 年总生存率		5 年总生存率	
	HR (95%CI)	p 值	HR (95%CI)	p 值
扩展标准供体(ECD)*	1.01 (0.86~1.19)	0.53	1.11 (1.00~1.24)	0.04
受体年龄 ≥ 65 岁	1.20 (1.00~1.45)	0.05	1.34 (1.18~1.52)	<0.001
受体 BMI, kg/m^2				
18.5~30	Ref	Ref	Ref	Ref
<18.5	1.36 (0.98~1.89)	0.06	1.25 (1.01~1.54)	0.04
25~30	1.30 (1.07~1.58)	0.008	1.14 (1.00~1.29)	0.05
≥ 30	1.60 (1.28~2.00)	<0.001	1.45 (1.26~1.68)	<0.001
受体性别(女性)	0.88 (0.74~1.05)	0.17	0.92 (0.82~1.03)	0.13

续表

受体种族				
白人	Ref	Ref	Ref	Ref
黑人	1.01 (0.79~1.30)	0.93	1.01 (0.85~1.19)	0.95
西班牙裔人	0.81 (0.62~1.05)	0.11	0.93 (0.78~1.11)	0.42
其他	0.77 (0.50~1.18)	0.23	0.70 (0.51~0.96)	0.03
受体糖尿病	1.05 (0.88~1.25)	0.59	1.04 (0.92~1.17)	0.55
LAS 受体诊断组				
阻塞性肺病	Ref	Ref	Ref	Ref
肺动脉高压	1.44 (0.84~2.49)	0.19	1.40 (0.95~2.07)	0.09
囊性纤维化或免疫性肺病	0.94 (0.61~1.45)	0.78	1.02 (0.77~1.36)	0.87
限制性肺病	0.75 (0.53~1.08)	0.13	0.83 (0.65~1.06)	0.13
单肺移植	1.59 (1.30~1.94)	<0.001	1.47 (1.29~1.69)	<0.001
供体 BMI, kg/m ²				
18.5~30	Ref	Ref	Ref	Ref
<18.5	0.94 (0.62~1.44)	0.79	0.85 (0.64~1.14)	0.27
25~30	0.9 (0.75~1.07)	0.24	0.95 (0.84~1.07)	0.38
≥30	0.83 (0.67~1.02)	0.07	0.90 (0.78~1.03)	0.11
供体性别(女性)	1.12 (0.94~1.32)	0.20	1.09 (0.98~1.22)	0.13
供体种族				
白人	Ref	Ref	Ref	Ref
黑人	1.31 (1.08~1.60)	0.006	1.25 (1.09~1.43)	0.001
西班牙裔人	1.07 (0.85~1.33)	0.57	0.99 (0.85~1.15)	0.86
其他	1.06 (0.73~1.56)	0.75	1.13 (0.88~1.45)	0.35
供体死亡原因				
缺氧	Ref	Ref	Ref	Ref
脑血管疾病/中风	1.16 (0.94~1.41)	0.16	1.10 (0.96~1.26)	0.19
脑部创伤	0.89 (0.72~1.10)	0.29	0.97 (0.84~1.11)	0.65
中枢神经系统肿瘤	0.60 (0.19~1.89)	0.39	0.81 (0.42~1.57)	0.53
其他	0.75 (0.43~1.32)	0.32	1.00 (0.72~1.37)	0.98
离体肺灌注(EVLP)的使用	1.08 (0.62~1.88)	0.79	1.25 (0.83~1.90)	0.29

*ECD 被定义为至少满足以下条件之一: 年龄大于或等于 55 岁, PaO₂/FiO₂ 小于或等于 300, 吸烟包年大于或等于 20, 诊断为糖尿病, 或支气管镜检查时存在化脓性分泌物。LAS, 肺分配评分; HR, 风险比; CI, 置信区间。

Table 5. Cox proportional hazard model of adjusted 1-year and 5-year overall survival rate of recipients: independent inclusion of donor expansion criteria***表 5.** 调整后的受体 1 年和 5 年总生存率的 Cox 比例风险模型: 供体扩展标准独立纳入*

变量	1 年总生存率		5 年总生存率	
	HR (95%CI)	p 值	HR (95%CI)	p 值
扩展标准供体(ECD)				
年龄 ≥ 55 岁	1.06 (0.82~1.36)	0.66	1.12 (0.95~1.32)	0.17
糖尿病史	0.85 (0.62~1.16)	0.30	1.13 (0.93~1.37)	0.23
吸烟超过 20 包年	1.36 (1.05~1.78)	0.02	1.29 (1.07~1.54)	0.007
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg	1.25 (0.95~1.65)	0.11	1.12 (0.93~1.35)	0.23
支气管镜检查见脓性分泌物	0.84 (0.68~1.05)	0.12	0.94 (0.82~1.09)	0.42

*除此之外, 还纳入了受体年龄、BMI、性别、种族、受体糖尿病史、肺分配评分(LAS)受体诊断组、单肺或双肺移植和供体 BMI、种族、死亡原因、离体肺灌注(EVLP)的使用进行了 COX 回归调整。HR, 风险比; CI, 置信区间。

4. 讨论

我们的研究表明, 在高风险受体中, 使用 ECD 与标准供体的 30 天、90 天及 1 年生存率及 PGD、急性排斥反应等早期术后结果相似。然而, ECD 与术后延长的呼吸机支持、透析有关, 并能够独立预测较差的长期生存率。

供体短缺一直是肺移植最重要的限制因素之一。随着肺移植需求的增加和等待名单上死亡人数的增加, 近年来, 供肺扩展标准成为解决供体短缺的一个令人感兴趣的领域。尽管标准供体在理论上是最佳的, 但这并不意味着应该拒绝 ECD, 尤其是在实际临床工作环境中超出标准的供肺占较大比例的情况下。近年来, 免疫抑制的改善、器官获取和植入技术的改善以及围手术期护理的加强均有助于产生更优的移植结果, 支持了 ECD 肺日益增加的应用[14]。国际心肺移植学会曾根据对各项供体因素的研究描述了肺移植的“理想”供体[10], 然而随着时代和肺移植的发展, 人们越来越认识到这些标准可能过于严格[15][16][17][18], 研究人员开展的针对 ECD 的研究中所设定的合并的扩展标准也各不相同。Mulligan 及其同事发现 ECD 与早期生存率降低有关[7], 尽管 ECD 的定义存在差异, 但 Christie 等人报告了不同的结果, 并表明 ECD 的使用不会影响早期生存率[6]。此外, 最近世界各地进行了为确定潜在的供肺扩展标准而创建复杂的肺部评分系统的几项尝试, 其中最著名的是 Oto 及其同事开发的, 他们使用包含 87 名患者的单中心队列, 确定了与供肺可接受性相关的五个供体因素(年龄、吸烟史、胸部 X 光表现、支气管镜检查中的分泌物和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 数值)。Smits 及其同事开发的欧洲移植肺供体评分与之类似。明尼苏达供肺质量指数还将缺血时间、肺部感染风险、供受体匹配等因素纳入其中。马里兰大学供体评分和路易斯维尔评分都是基于供体年龄、吸烟史、糖尿病和种族而创建的模型。尽管这些供肺评估模型在临床实践中并未广泛使用, 但在预测供体选择或受体存活方面均显示出一定的可用性[19]。我们的研究证明了高风险受体应用 ECD 在早期生存和术后并发症方面的安全性, 然而在长期生存方面却没有得到令人满意的结果。另一个值得注意的发现是, 当单独评估时, 用作扩展标准的五个供体因素中只有吸烟超过 20 包年与 1 年及 5 年生存率均独立相关, 其他因素与生存无关。我们认为, 供体因素在远期的影响更大, 可能的原因包括供体因素影响了潜在的肺移植后不良事件。肺移植后有几个特殊的不良事件, PGD 就是其中之一。PGD 被定义为移植后 72 小时内发生的肺功能障碍, 其特征是非心源性肺水肿、放射学浸润和缺氧。在术后 1 年内, PGD 是受体死亡率的主要原因[20]。此外, 闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)是慢性排斥反应的主要类型, 也是术后第 1 年至中晚期死亡的主要原因[21]。本研究中,

ECD 与 PGD 和术后早期生存均无关, 这或许是能够互相解释的两项结果。在长期生存方面, 可能是供体因素尤其是持续尼古丁摄入影响了一些决定肺移植远期结果的因素, 如以 BOS 为代表的慢性排斥反应中的移植免疫机制[22], 而造成了更高的死亡率。有必要进行进一步的研究, 揭示这些现象的潜在机制, 以更好地选择合适的供受体并做好针对不同术后事件的围术期管理。

我们还发现 ECD 组有更高的 EVLP 使用率。与传统的静态冷保存技术不同, EVLP 能够通过离体肺灌注, 在植入到受体前更好地评估供肺并恢复供肺功能[23]。尽管我们使用了多变量分析以减少偏差, 但这种供肺优化过程或许消除了潜在未可量化的供体因素, 因而导致我们的研究中没有在 ECD 组中观察到更差的早期生存结果。供体优化增加了适合移植的器官数量, 应尽早对供体进行必要的关键和持续管理, 以避免更大地牺牲器官质量。

这项研究的局限性在于它的回顾性设计和对数据库既定变量的依赖。PGD 的分析受到数据较少和缺乏胸部影像信息的限制。与慢性排斥及 BOS 相关的影响长期生存的变量不可用。此外, 由于胸部 X 线片收集存在主观影响, 队列中超过一半的患者接受了胸部 X 线片异常的供体肺, 因此我们没有将这一项目纳入扩展标准。未来仍需进行更多前瞻性研究和基础实验。

5. 结论

总之, 对于高风险受体来说, SCD 和 ECD 组在术后早期生存或不良事件方面没有显著差异, 而远期生存并不令人满意。将 ECD 肺用于高风险受体仍需谨慎评估, 并加强对于术后远期不良事件的管理。需要进一步的研究以确定特定供体因素影响高风险受体的潜在机制。

参考文献

- [1] Valapour, M., Lehr, C.J., Schladt, D.P., et al. (2023) OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation*, **23**, S379-S442. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.009>
- [2] Weiss, S. and Weibel, C. (2023) Lung Continuous Distribution Six Month Monitoring Report. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/4feoi1h/data_report_lung_cd_6month_20231027.pdf
- [3] Sundaresan, S., Trachiotis, G.D., Aoe, M., et al. (1993) Donor Lung Procurement: Assessment and Operative Technique. *The Annals of Thoracic Surgery*, **56**, 1409-1413. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90699-I](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90699-I)
- [4] Reyes, K.G., Mason, D.P., Thuita, L., et al. (2010) Guidelines for Donor Lung Selection: Time for Revision? *The Annals of Thoracic Surgery*, **89**, 1756-1765. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.056>
- [5] Van der Mark, S.C., Hoek, R.A.S. and Hellemons, M.E. (2020) Developments in Lung Transplantation over the Past Decade. *European Respiratory Review*, **29**, Article 190132. <https://doi.org/10.1183/16000617.0132-2019>
- [6] Christie, I.G., Chan, E.G., Ryan, J.P., et al. (2021) National Trends in Extended Criteria Donor Utilization and Outcomes for Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, **111**, 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.087>
- [7] Mulligan, M.J., Sanchez, P.G., Evans, C.F., et al. (2016) The Use of Extended Criteria Donors Decreases One-Year Survival in High-Risk Lung Recipients: A Review of the United Network of Organ Sharing Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **152**, 891-898.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.03.096>
- [8] Cypel, M. and Keshavjee, S. (2015) Extending the Donor Pool: Rehabilitation of Poor Organs. *Thoracic Surgery Clinics*, **25**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.09.002>
- [9] 练巧燕, 陈奥, 彭桂林, 等. 肺源分配评分在我国肺移植受者中的应用[J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(2): 99-102.
- [10] Copeland, H., Hayanga, J.W.A., Neyrinck, A., et al. (2020) Donor Heart and Lung Procurement: A Consensus Statement. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **39**, 501-517. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.020>
- [11] Oto, T., Griffiths, A.P., Levvey, B., et al. (2004) A Donor History of Smoking Affects Early but not Late Outcome in Lung Transplantation. *Transplantation*, **78**, 599-606. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000131975.98323.13>
- [12] Tanaka, S., Campo-Cañaverl de la Cruz, J.L., Barturen, M.G., et al. (2021) Post-Transplant Outcomes of Standard and Extended Criteria Donation after Circulatory Death Donor Lungs Categorized by Donation after Brain Death Lung Criteria. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **60**, 590-597. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab121>

-
- [13] Bittle, G.J., Sanchez, P.G., Kon, Z.N., *et al.* (2013) The Use of Lung Donors Older than 55 Years: A Review of the United Network of Organ Sharing Database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **32**, 760-768. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.04.012>
- [14] Meyer, K.C. (2018) Recent Advances in Lung Transplantation. *F1000Research*, **7**, Article 1684. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15393.1>
- [15] Moreno, P., Alvarez, A., Santos, F., *et al.* (2014) Extended Recipients but not Extended Donors Are Associated with Poor Outcomes Following Lung Transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **45**, 1040-1047. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt501>
- [16] Somers, J., Ruttens, D., Verleden, S.E., *et al.* (2015) A Decade of Extended-Criteria Lung Donors in a Single Center: Was It Justified? *Transplant International*, **28**, 170-179. <https://doi.org/10.1111/tri.12470>
- [17] Schiavon, M., Falcoz, P.-E., Santelmo, N., *et al.* (2012) Does the Use of Extended Criteria Donors Influence Early and Long-Term Results of Lung Transplantation? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **14**, 183-187. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivr079>
- [18] Loor, G., Radosevich, D.M., Kelly, R.F., *et al.* (2016) The University of Minnesota Donor Lung Quality Index: A Consensus-Based Scoring Application Improves Donor Lung Use. *The Annals of Thoracic Surgery*, **102**, 1156-1165. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.044>
- [19] Ehrsam, J.P., Held, U., Opitz, I., *et al.* (2020) A New Lung Donor Score to Predict Short and Long-Term Survival in Lung Transplantation. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 5485-5494. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2043>
- [20] Diamond, J.M., Arcasoy, S., Kennedy, C.C., *et al.* (2017) Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, Part II: Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes-A 2016 Consensus Group Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **36**, 1104-1113. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.020>
- [21] Shah, R.J. and Diamond, J.M. (2017) Update in Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Clinics in Chest Medicine*, **38**, 677-692. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.009>
- [22] Qiu, F., Fan, P., Nie, G.D., *et al.* (2017) Effects of Cigarette Smoking on Transplant Survival: Extending or Shortening It? *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 127. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00127>
- [23] Zhou, A.L., Ruck, J.M., Casillan, A.J., *et al.* (2023) National Utilization, Trends, and Lung Transplant Outcomes of Static versus Portable *ex Vivo* Lung Perfusion Platforms. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.12.015>