

2型糖尿病合并终末期肾病患者同期胰肾联合移植术后危险因素：UNOS数据库50 230例分析

夏新泽^{1,2}, 赖文辉², 黄帅², 安哲昆¹, 郝晓伟², 吕凯凯², 罗振君², 袁清², 蔡明^{1,2,3*}

¹山西医科大学第二临床医学院, 山西太原 030001; ²解放军总医院第三医学中心泌尿外科医学部, 北京 100039;

³浙江大学医学院附属第二医院泌尿外科, 浙江杭州 310009

[中图分类号] R692.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0296.2024.0126

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 夏新泽, 赖文辉, 黄帅, 等. 2型糖尿病合并终末期肾病患者同期胰肾联合移植术后危险因素: UNOS数据库50 230例分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(4): 371-379.

[收稿日期] 2023-03-07 [录用日期] 2023-08-18 [上线日期] 2024-01-26

[摘要] **目的** 比较2型糖尿病(T2DM)合并终末期肾病(ESRD)患者行同期胰肾联合移植(SPKT)或尸体肾移植(DDKT)后的移植肾及患者生存情况, 并分析SPKT术后影响患者存活的风险因素。**方法** 获取美国器官资源共享网络(UNOS)数据库中2003年1月27日—2021年1月1日接受肾脏移植患者的临床及预后资料。根据纳入、排除标准最终纳入50 230例, 其中DDKT组48 669例, SPKT组1561例。采用Kaplan-Meier法比较两组受者的移植肾及患者存活情况, 并通过倾向性评分匹配(PSM)均衡组间混杂因素。采用Cox回归模型分析SPKT术后影响患者生存的独立危险因素。**结果** 与DDKT组比较, SPKT组受者的中位年龄小($P<0.001$)、男性占比高($P<0.001$)、BMI低($P<0.001$)、透析时间和移植等待时间短($P<0.001$)、私人医保占比高($P<0.001$)、既往移植占比低($P<0.001$)、糖尿病确诊年龄低($P<0.001$)、外周血管病史少($P=0.033$); 与DDKT组比较, SPKT组供者的中位年龄小($P<0.001$)、男性占比高($P<0.001$)、BMI低($P<0.001$)、高血压病史和糖尿病史少见($P<0.001$); 在移植相关因素上, 与DDKT组比较, SPKT组的供肾冷缺血时间短($P<0.001$)、HLA错配程度高($P<0.001$)、KDPI低($P<0.001$)。与DDKT组比较, SPKT组出院时血肌酐水平低($P<0.001$)、术后移植肾功能恢复延迟(DGF)发生率和AR发生率低($P<0.001$), 住院时间长($P<0.001$)。原始和PSM后的Kaplan-Meier生存分析曲线均显示SPKT组的移植肾和患者存活率明显高于DDKT组($P<0.001$)。Cox回归模型分析显示, 受者年龄、受者种族、供者年龄和供肾冷缺血时间是影响SPKT术后患者存活的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** T2DM合并ESRD患者行SPKT较DDKT的远期移植肾和患者存活率高。受者年龄、受者种族、供者年龄和供肾冷缺血时间是影响SPKT术后患者存活的独立危险因素。

[关键词] 肾移植; 同期胰肾联合移植; 倾向性评分匹配; 生存分析; 预后因素

Risk factors for simultaneous pancreas-kidney transplantation in patients with type 2 diabetes complicated by end-stage renal disease: analysis of 50 230 cases from the UNOS database

Xia Xin-Ze^{1,2}, Lai Wen-Hui², Huang Shuai², An Zhe-Kun¹, Hao Xiao-Wei², Lyu Kai-Kai², Luo Zhen-Jun², Yuan Qing², Cai Ming^{1,2,3*}

¹Second School of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

²Department of Urology, the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

³Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310009, China

*Corresponding author, E-mail: caiming@zju.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81770745), and the National Key Research and Development Program of China (2021YFC2009300, 2021YFC2009304, 2022YFC3602905)

[Abstract] **Objective** To compare the outcomes of transplant kidneys and patient survival between simultaneous pancreas-

[基金项目] 国家自然科学基金(81770745); 国家重点研发计划项目(2021YFC2009300, 2021YFC2009304, 2022YFC3602905)

[作者简介] 夏新泽, 医学硕士, 主要从事泌尿外科/肾移植方面的研究

[通信作者] 蔡明, E-mail: caiming@zju.edu.cn

kidney transplantation (SPKT) recipients and deceased donor kidney transplant (DDKT) recipients in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with end-stage renal disease (ESRD), and to analyze the risk factors affecting patient survival post-SPKT. **Methods** Clinical and prognostic data of patients who underwent kidney transplantation from January 27, 2003, to January 1, 2021, were retrieved from the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. A total of 50 230 cases were selected based on inclusion criteria, with 48 669 cases in DDKT group and 1561 cases in SPKT group. Kaplan-Meier analysis was employed to compare transplant kidney and patient survival between the two groups, and propensity score matching (PSM) was utilized to balance confounding factors between the groups. Cox regression model was used to analyze independent risk factors affecting patient survival post-SPKT. **Results** Compared with DDKT group, recipients in SPKT group had a younger median age ($P<0.001$), a higher proportion of males ($P<0.001$), lower BMI ($P<0.001$), shorter dialysis and transplant waiting times ($P<0.001$), a higher percentage of private medical insurance ($P<0.001$), a lower proportion of previous transplants ($P<0.001$), a younger age at diabetes diagnosis ($P<0.001$), and a lower incidence of peripheral vascular disease ($P=0.033$). Compared with DDKT group, the donors in SPKT group had a younger median age ($P<0.001$), a higher proportion of males ($P<0.001$), lower BMI ($P<0.001$), and a lower prevalence of hypertension and diabetes history ($P<0.001$). In terms of transplant-related factors, the SPKT group had a shorter donor kidney cold ischemia time ($P<0.001$), a higher degree of HLA mismatch ($P<0.001$), and a lower Kidney Donor Profile Index (KDPI) ($P<0.001$) when compared with DDKT group. The SPKT group had lower serum creatinine levels at discharge ($P<0.001$), lower rates of postoperative delayed graft function (DGF) and acute rejection (AR) ($P<0.001$), but longer hospital stays ($P<0.001$) when compared with DDKT group. Kaplan-Meier survival analysis curves, both original and after propensity score matching (PSM), consistently showed significantly higher transplant kidney and patient survival rates in SPKT group compared with DDKT group ($P<0.001$). Cox regression model analysis indicated that recipient age, recipient race, donor age, and donor kidney cold ischemia time were independent risk factors influencing patient survival post-SPKT. **Conclusions** For ESRD patients with T2DM, SPKT offers improved long-term graft and patient survival rates compared with DDKT. Recipient age, recipient ethnicity, donor age, and cold ischemia time for the donor's kidney are independent risk factors affecting post-SPKT patient survival.

[Key words] kidney transplant; simultaneous pancreas-kidney transplant; propensity score matching; survival analysis; prognostic factors

随着外科技术的改进和新型免疫抑制剂的应用^[1-2], 接受同期胰肾联合移植(simultaneous pancreas-kidney transplant, SPKT)的糖尿病合并终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者不断增多^[3]。SPKT最早出现于1966年^[4], 仅需一次手术即可同时纠正胰岛素分泌不足和尿毒症, 该术式可明显改善1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)合并ESRD患者的肾移植预后^[5-7], 目前已成为T1DM合并ESRD外科治疗的金标准。由于2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者同时存在胰岛素抵抗和胰岛素相对不足^[8-9], 因此是否应该在T2DM合并ESRD受者中推广SPKT仍然存在争议^[10-11]。既往对于T2DM合并ESRD患者行SPKT的研究多局限于单中心、小样本, 且随访时间短, 缺乏多中心、大样本、长期随访的研究^[12]。目前, 中国T2DM患病率不断增高^[13], 而T2DM是ESRD的主要病因^[14-15], 对于此类潜在的T2DM合并ESRD患者, 有必要探讨不同治疗方式的预后情况, 并关注术后影响患者存活的风险因素。本研究在T2DM合并ESRD患者中比较SPKT与尸体肾移植(deceased donor kidney transplant, DDKT)的移植肾和患者生存情况, 并分析SPKT术后影响患者存活的风险因素, 旨在进一步明确T2DM合并ESRD患者行SPKT治疗的预后情况。

1 资料与方法

1.1 数据来源及研究对象 本研究为回顾性队列研究, 数据来源于美国器官资源共享网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)2021年6月发布的肾-胰腺移植数据库(KIDPAN DATA), 该数据库记录了2003年1月27日以来美国发生的所有肾移植/胰腺移植事件的相关数据。UNOS数据为公共数据库, 在线审查后获得使用数据库的许可, 已获得伦理豁免。数据库中共有6种与糖尿病有关的状态: 无糖尿病、T1DM、T2DM、其他分型、未知分型及糖尿病状态未知。对于移植术式的定义共5种: 肾移植(无胰腺移植)、肾移植后胰腺移植(pancreas after kidney, PAK)、胰腺单独移植(pancreas transplant alone, PTA)、肾移植合并胰腺移植(两次手术)及SPKT。纳入标准: (1)手术日期2003年1月27日—2021年1月1日; (2)术式为肾移植或SPKT; (3)合并T2DM。排除标准: (1)活体肾移植; (2)双肾移植; (3)非SPKT的多器官移植; (4)ABO血型不兼容。最终共纳入50 230例T2DM受者, 根据术式不同将患者分为DDKT组($n=48\ 669$)与SPKT组($n=1561$)。随访数据截至2021年6月。

1.2 研究方法 获取两组受者的临床资料, 包括年龄、体重指数(body mass index, BMI), 人类白细胞

抗原(human leukocyte antigen, HLA)错配数, 术前群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)、供者肾脏概况指数(kidney donor profile index, KDPI)等数据; 记录受者术后移植肾功能恢复延迟(delayed graft function, DGF)、移植肾原发性无功能(primary non-function, PNF)和急性排斥反应(acute rejection, AR)等症状的发生率及住院时间等预后情况; 比较两组受者的移植肾和患者存活情况, 并分析SPKT术后影响患者生存的危险因素。

1.3 统计学处理 采用R 4.2.2软件进行统计分析。计量资料服从正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用t检验; 不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 对于样本量(n) <40 的变量, 组间比较采用Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析, 使用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)消除两组患者的基线差异带来的影响, 组间存活率的比较采用log-rank检验。由于缺失数据很少而样本量大, 在进行生存分析和PSM建模时, 将存在缺失值的变量进行整行删

除。采用Cox比例风险模型分析SPKT术后影响患者存活的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 与DDKT组比较, SPKT组受者的中位年龄小($P<0.001$)、男性占比高($P<0.001$)、BMI低($P<0.001$)、透析时间和移植等待时间短($P<0.001$)、私人医保占比高($P<0.001$)、既往移植占比低($P<0.001$)、糖尿病确诊年龄低($P<0.001$)、外周血管病史少($P=0.033$); SPKT组供者的中位年龄小($P<0.001$)、男性占比高($P<0.001$)、BMI低($P<0.001$)、高血压病史和糖尿病史少见($P<0.001$); 在移植相关因素上, SPKT组的供肾冷缺血时间短($P<0.001$)、HLA错配程度高($P<0.001$)、KDPI低($P<0.001$)。由于纳入的患者来自美国241个移植中心, 因此, SPKT术后的胰液引流方式并不相同, 其中肠引流1429例(91.6%), 膀胱引流63例(4.0%), 缺失或其他69例(4.4%)。此外, 随着时间发展, 2型糖尿病患者行SPKT的数量逐渐增加(表1)。

2.2 两组术后临床资料比较 与DDKT组比较,

表1 SPKT组与DDKT组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between SPKT group and DDKT group

指标	DDKT组($n=48\ 669$)	SPKT组($n=1561$)	P
受者相关			
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	60.0(53.0, 66.0)	48.0(41.0, 53.0)	<0.001
男性[例(%)]	32 050(65.9)	1140(73.0)	<0.001
种族[例(%)]			0.190
白人	16 859(34.6)	502(32.2)	
黑人	17 021(35.0)	574(36.8)	
西班牙裔	9821(20.2)	328(21.0)	
亚裔	3410(7.0)	115(7.4)	
其他	1558(3.2)	42(2.7)	
BMI[$\text{kg}/\text{m}^2, M(Q_1, Q_3)$]	29.9(26.3, 33.5)	26.7(24.0, 29.1)	<0.001
透析时间[年, $M(Q_1, Q_3)$]	3.8(2.1, 5.7)	1.9(1.1, 3.2)	<0.001
移植等待时间(年, $M(Q_1, Q_3)$]	1.7(0.6, 3.3)	0.4(0.1, 1.0)	<0.001
私人医保[例(%)]	9648(19.8)	559(35.8)	<0.001
术前PRA[%, $M(Q_1, Q_3)$]	0(0, 24.0)	0(0, 7.0)	<0.001
既往移植[例(%)]	3669(7.5)	35(2.2)	<0.001
糖尿病确诊年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	40.0(30.0, 48.0)	26.0(20.0, 33.0)	<0.001
终末期肾病病因[例(%)]			<0.001
糖尿病	37 952(78.0)	1428(91.5)	
高血压肾病	4660(9.6)	92(5.9)	
多囊肾	791(1.6)	3(0.2)	
肾小球疾病	1810(3.7)	10(0.6)	
其他	3456(7.1)	28(1.8)	
外周血管病史[例(%)]	7509(15.4)	228(14.6)	0.033

(续表)

指标	DDKT组(n=48 669)	SPKT组(n=1561)	P
供者相关			
年龄(岁, M(Q ₁ , Q ₃))	44.0(31.0, 54.0)	23.0(19.0, 31.0)	<0.001
男性[例(%)]	29 170(59.9)	1076(68.9)	<0.001
种族[例(%)]			<0.001
白人	33 429(68.7)	918(58.8)	
黑人	6846(14.1)	318(20.4)	
西班牙裔	6357(13.1)	249(16.0)	
亚裔	1212(2.5)	37(2.4)	
其他	825(1.7)	39(2.5)	
BMI(kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃))	27.3(23.6, 32.0)	23.9(21.2, 26.6)	<0.001
死因[例(%)]			<0.001
颅脑外伤	13 959(28.7)	908(58.2)	
脑血管病	16 054(33.0)	190(12.2)	
缺氧	17 105(35.1)	431(27.6)	
其他	1551(3.2)	32(2.0)	
高血压病史[例(%)]	16 557(34.0)	81(5.2)	<0.001
糖尿病病史[例(%)]	4439(9.1)	2(0.1)	<0.001
移植相关因素			
供肾冷缺血时间[h, M(Q ₁ , Q ₃)]	17.3(12.0, 23.0)	10.0(7.2, 13.3)	<0.001
HLA 错配水平[A, B, DR; M(Q ₁ , Q ₃)]	4.0(3.5, 5.0)	5.0(4.0, 6.0)	<0.001
KDPI[M(Q ₁ , Q ₃)]	0.5(0.3, 0.7)	0.1(0.1, 0.3)	<0.001
胰腺移植胰液引流方式[例(%)]			-
肠引流	-	1429(91.6)	
膀胱引流	-	63(4.0)	
缺失/其他	-	69(4.4)	
移植年份[例(%)]			<0.001
2003/1/27-2008/12/31	6739(13.8)	233(14.9)	
2009/1/1-2014/12/31	16 995(34.9)	440(28.2)	
2015/1/1-2020/12/31	24 935(51.2)	888(56.9)	

BMI. 体重指数; PRA. 群体反应性抗体; DDKT. 尸体肾移植; SPKT. 同期胰肾联合移植; HLA. 人类白细胞抗原; KDPI. 供者肾脏概况指数; -. 无数据

SPKT组出院时血肌酐水平低($P<0.001$)、术后DGF发生率和AR发生率低($P<0.001$)，但住院时间延长($P<0.001$)。与DDKT组比较，SPKT组术后诱导期免疫抑制剂常用T细胞依赖性抗体($P<0.001$)，维持期用药多为他克莫司($P<0.001$)和麦考酚酸类($P<0.001$)。两组患者术后最常见的死因均为心脑血管疾病(表2)。

2.3 两组生存分析 DDKT组患者平均随访时间为3.89年，中位随访时间为3.01年，最长随访时间为17.61年，中位生存时间为8.69年；而SPKT组患者平均随访时间为4.36年，中位随访时间为3.05年，最长随访时间为16.08年，中位生存时间为13.73年。Log-rank检验显示，SPKT组患者的长期存活率及移植肾存活率均明显高于DDKT组($P<0.001$)(图1)。

SPKT组术后3、5、10、15年的患者存活率以及术后1、3、5、10、15年的移植肾存活率均高于DDKT组($P<0.01$ ，表3)。

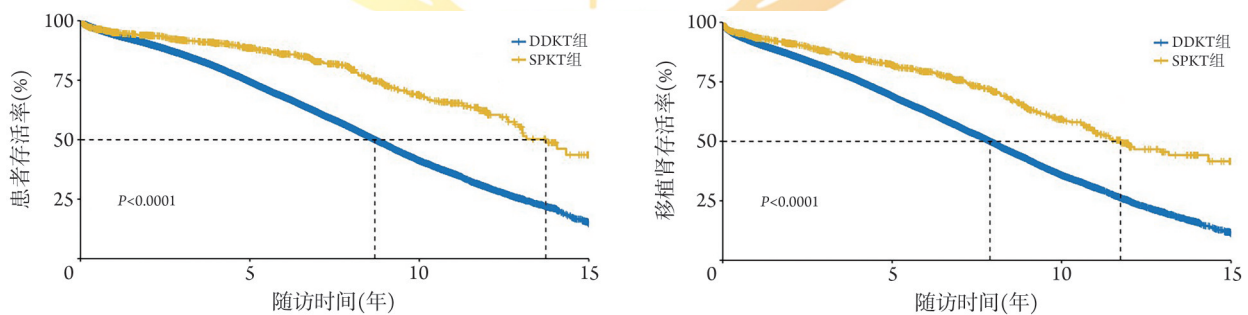
2.4 PSM后的亚组生存分析 由于DDKT组与SPKT组的患者例数差距过大，且SPKT组受者通常拥有更好的基线特征，为了排除基线偏倚造成的影响，采用PSM筛选出数量相同且基线差异小的患者进行亚组生存分析。根据受者的年龄、性别、种族、受者BMI、移植史、供者性别、供肾冷缺血时间、HLA错配水平进行1:1的PSM。变量中受者种族采用精确匹配，其余变量采用临近匹配，匹配容差为0.05。PSM后，两组各有1307例患者纳入分析，匹配变量在两组间差异无统计学意义($P>0.05$ ，表4)。对匹配后的亚组进行生存分析，Log-rank检验显示，

表2 SPKT组与DDKT组术后指标比较

Tab.2 Comparison of postoperative outcomes between SPKT group and DDKT group

指标	DDKT组(n=48 669)	SPKT组(n=1561)	P
随访时间[(年, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.0(1.0, 6.0)	3.0(1.0, 7.0)	0.010
移植时血肌酐[(mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	7.3(5.5, 9.4)	7.3(5.4, 9.4)	0.925
出院时血肌酐[(mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.3(1.8, 5.8)	1.4(1.0, 2.0)	<0.001
PNF[例(%)]	1997(4.1)	56(3.6)	0.343
DGF[例(%)]	16156(33.2)	163(10.4)	<0.001
AR[例(%)]	3359(6.9)	24(1.5)	<0.001
住院时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.0(4.0, 8.0)	8.0(6.0, 12.0)	<0.001
诱导期免疫抑制剂[例(%)]			
T细胞依赖性抗体	34 222(70.3)	1288(82.5)	<0.001
IL-2Ra	10 616(21.8)	67(4.3)	<0.001
其他	849(1.7)	17(1.1)	0.063
维持期免疫抑制剂[例(%)]			
环孢霉素A	1592(3.3)	17(1.1)	<0.001
他克莫司	26469(54.4)	1059(67.8)	<0.001
麦考酚酸类	31840(65.4)	1212(77.6)	<0.001
西罗莫司靶蛋白(mTOR)抑制剂	1082(2.2)	37(2.4)	0.764
其他	492(1.0)	3(0.2)	0.002
受者死因[例(%)]	n=11 360	n=192	0.012
心脑血管疾病	2612(23.0)	38(19.8)	
感染	1894(16.7)	19(9.9)	
肿瘤	733(6.5)	10(5.2)	
缺失/其他	6121(53.9)	125(65.1)	

DDKT. 尸体肾移植; SPKT. 同期胰肾联合移植; PNF. 移植肾原发性无功能; DGF. 移植肾功能恢复延迟; AR. 急性排斥反应; IL-2Ra. 白介素-2受体抗体



DDKT. 尸体肾移植; SPKT. 同期胰肾联合移植

图1 两组患者术后Kaplan-Meier生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of transplant recipients

PSM后的SPKT组患者存活率与移植肾存活率仍明显优于DDKT组(P<0.001, 图2)。

2.5 SPKT术后患者存活危险因素分析 单因素Cox回归模型分析显示, 受者年龄(P=0.001)、受者种族(P=0.019)、移植史(P=0.030)、受者外周血管病史(P=0.030)、供者年龄(P=0.019)、供肾冷缺血时间(P=0.006)是影响SPKT术后患者存活危险因素, 将以上有差异的变量纳入多因素Cox回归模型分析, 结果显示, 受者年龄>50岁(P<0.001)、供者年龄>30

岁(P=0.031), 供肾冷缺血时间>24 h(P=0.006)提示预后较差; 与西班牙裔相比, 白人受者(P=0.008)和黑人受者(P=0.014)的预后较差, 提示受者年龄、受者种族、供者年龄和供肾冷缺血时间是SPKT术后患者存活的独立危险因素(表5)。

3 讨论

目前, 采用SPKT治疗的患者多为T1DM合并ESRD, 但从降低病死率和改善生存质量的角度看,

表3 移植术后不同时间人/肾/胰腺存活率(%)

Tab. 3 Survival rate of patients/kidney/pancreas after transplantation (%)

指标	DDKT组	SPKT组	P
术后1年			
患者存活率	94.1	95.1	0.159
移植肾存活率	91.2	93.5	0.006
移植胰腺存活率	-	88.5	-
术后3年			
患者存活率	85.9	91.9	<0.001
移植肾存活率	81.3	88.1	<0.001
移植胰腺存活率	-	82.2	-
术后5年			
患者存活率	74.4	88.6	<0.001
移植肾存活率	69.0	82.0	<0.001
移植胰腺存活率	-	76.8	-
术后10年			
患者存活率	41.2	68.9	<0.001
移植肾存活率	35.8	59.3	<0.001
移植胰腺存活率	-	56.4	-
术后15年			
患者存活率	14.9	43.6	0.008
移植肾存活率	11.4	41.6	0.004
移植胰腺存活率	-	38.8	-

DDKT.尸体肾移植; SPKT.同期胰肾联合移植; -.无数据

符合标准的T2DM合并ESRD的患者也应接受SPKT。Fu等^[12]发现, T2DM合并ESRD患者行SPKT术后的代谢指标和肾功能均优于DDKT, 但术后3年的Kaplan-Meier生存分析显示两组受者的移植肾和患者存活率无明显差异。而本研究通过构建随访时间更

长的回顾性队列, 发现T2DM合并ESRD患者行SPKT术后的移植肾和患者远期存活率均高于DDKT组($P<0.01$)。

与DDKT组比较, 本研究中SPKT组的患者通常拥有更好的基线特征, 这可能与受者的选择标准有关^[16]。SPKT受者的选择标准因移植中心而异, 部分中心要求空腹C肽<10 ng/ml, BMI<32 kg/m², 胰岛素使用时间>5年, 每日胰岛素需求量<1 U/(kg·d), 血糖控制不稳定, 年龄<60岁^[17]。本研究Cox回归分析显示, 仅受者年龄、受者种族、供者年龄和供肾冷缺血时间是SPKT术后患者存活的独立危险因素, 因此, 对于SPKT受者过高的选择标准是不必要的^[18]。在采用PSM法校正基线差异后, SPKT组患者的生存与移植肾存活仍明显优于DDKT组, 这种差异可能源于胰腺移植, 既往研究发现胰腺移植后的代谢改善可以保护移植肾, 防止糖尿病肾病复发^[19]。

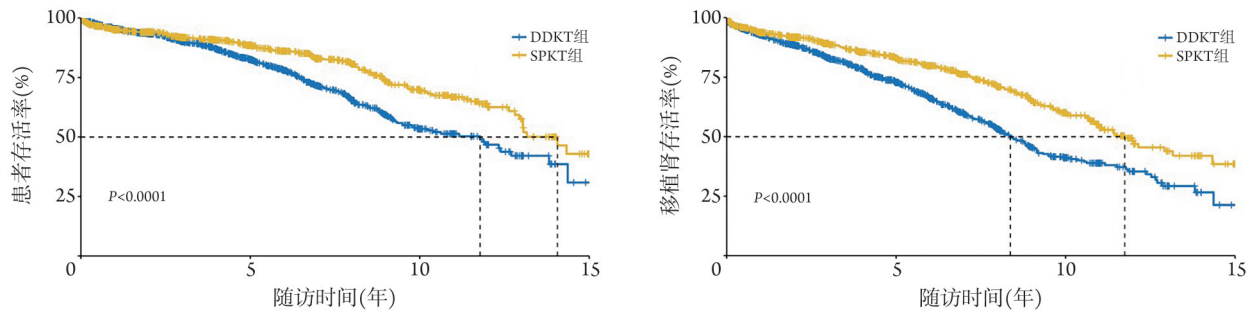
本研究中SPKT术中胰腺外分泌液的处理方式多为肠引流, 其次为膀胱引流, Cox回归分析结果显示两种引流方式预后并无明显差异。虽然膀胱引流术后可通过尿淀粉酶监测排斥反应的发生, 但继发的各种泌尿系统并发症会导致10%~24%的患者转为肠引流^[20-22]。在纳入的包含亚裔在内的多个种族中, Cox回归模型分析结果显示, 与西班牙裔相比, 白人和黑人的预后较差, 而亚裔患者的预后则无明显差异, 这与既往研究的T1DM人群SPKT预后结果相似^[23]。对于不同区域的亚裔人群, 可能会因生活方式、遗传背景和文化等差异而在器官移植方面存在独特的风险和预后^[24]。但本研究纳入的受者来源为美国境内数百家移植中心, 并非单中心研究, 纳入

表4 SPKT组与DDKT组变量匹配前后比较

Tab. 4 Comparison of variables between SPKT group and DDKT group before and after matching

指标	匹配前			匹配后		
	DDKT组(n=48 669)	SPKT组(n=1561)	P	DDKT组(n=1307)	SPKT组(n=1307)	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	60.0(53.0, 66.0)	48.0(41.0, 53.0)	<0.001	48.0(41.0, 55.0)	49.0(43.0, 54.0)	0.886
受者性别[男, 例(%)]	32 050(65.9)	1140(73.0)	<0.001	951(72.8)	959(73.4)	0.758
受者种族[例(%)]			0.190			1
白人	16 859(34.6)	502(32.2)		409(31.3)	409(31.3)	
黑人	17 021(35.0)	574(36.8)		506(38.7)	506(38.7)	
西班牙裔	9821(20.2)	328(21.0)		273(20.9)	273(20.9)	
亚裔	3410(7.0)	115(7.4)		93(7.1)	93(7.1)	
其他	1558(3.2)	42(2.7)		26(2.0)	26(2.0)	
受者BMI[kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	29.9(26.3, 33.5)	26.7(24.0, 29.1)	<0.001	26.7(23.4, 30.3)	27.0(24.4, 29.2)	0.819
移植史[例(%)]	3669(7.5)	35(2.2)	<0.001	27(2.1)	30(2.3)	0.789
供者性别[男, 例(%)]	29 170(59.9)	1076(68.9)	<0.001	870(66.6)	883(67.6)	0.618
供肾冷缺血时间[h, M(Q ₁ , Q ₃)]	17.3(12.0, 23.0)	10.0(7.2, 13.3)	<0.001	10.0(6.9, 14.1)	10.2(7.5, 14.0)	0.134
HLA错配水平[A, B, DR; M(Q ₁ , Q ₃)]	4.0(3.5, 5.0)	5.0(4.0, 6.0)	<0.001	5.0(4.0, 6.0)	5.0(4.0, 5.0)	0.616

BMI. 体重指数; DDKT.尸体肾移植; SPKT.同期胰肾联合移植; HLA.人类白细胞抗原



DDKT. 尸体肾移植; SPKT. 同期胰肾联合移植

图2 PSM后两组患者术后的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.2 Kaplan-Meier survival curves of transplant recipients after propensity score matching

表5 SPKT术后患者存活的危险因素分析

Tab.5 Analysis of risk factors for survival in postoperative SPKT patients

影响因素	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
受者年龄(>50岁 vs. ≤50岁)	1.57(1.21~2.03)	0.001	1.76(1.31~2.36)	<0.001
受者性别(男性 vs. 女性)	0.95(0.71~1.26)	0.708		
受者BMI (>30 kg/m ² vs. ≤30 kg/m ²)	1.09(0.77~1.53)	0.642		
受者种族(白人 vs. 西班牙裔)	1.59(1.08~2.33)	0.019	1.78(1.16~2.73)	0.008
受者种族(黑人 vs. 西班牙裔)	1.58(1.06~2.40)	0.025	1.73(1.12~2.69)	0.014
受者种族(亚裔 vs. 西班牙裔)	1.10(0.54~2.23)	0.789	1.22(0.58~2.60)	0.601
透析时间(>6月 vs. ≤6月)	1.87(0.92~3.79)	0.083		
移植等待时间(>3月 vs. ≤3月)	0.86(0.66~1.13)	0.277		
私人医保(是 vs. 否)	1.04(0.80~1.36)	0.759		
PRA(>30% vs. ≤30%)	0.96(0.65~1.43)	0.854		
移植史(是 vs. 否)	1.96(1.07~3.59)	0.030	1.83(0.89~3.76)	0.099
糖尿病确诊年龄(>20岁 vs. ≤20岁)	1.38(0.96~1.99)	0.084		
受者外周血管病史(是 vs. 否)	1.96(1.07~3.59)	0.030	0.86(0.55~1.34)	0.502
供者年龄(>30岁 vs. ≤30岁)	1.39(1.06~1.83)	0.019	1.40(1.03~1.91)	0.031
供者性别(男性 vs. 女性)	1.16(0.87~1.53)	0.318		
供者BMI (>30 kg/m ² vs. ≤30 kg/m ²)	0.93(0.56~1.54)	0.769		
供者种族(白人 vs. 西班牙裔)	1.46(0.97~2.18)	0.067		
供者种族(黑人 vs. 西班牙裔)	1.20(0.74~1.93)	0.458		
供者种族(亚裔 vs. 西班牙裔)	1.34(0.61~2.96)	0.464		
供者死因(颅脑创伤 vs. 其他死因)	0.93(0.71~1.21)	0.593		
供者高血压病史(是 vs. 否)	1.34(0.78~2.30)	0.292		
供肾冷缺血时间(>24 h vs. ≤24 h)	2.85(1.34~6.06)	0.006	2.95(1.37~6.35)	0.006
HLA 错配数(>3 vs. ≤3)	0.94(0.84~1.06)	0.321		
胰液引流方式(膀胱引流 vs. 肠引流)	1.28(0.75~2.21)	0.367		
移植年份(2015年前 vs. 2015年及以后)	1.39(0.96~2.01)	0.077		

SPKT. 同期胰肾联合移植; BMI. 体重指数; PRA. 术前群体反应性抗体; HLA. 人类白细胞抗原

的亚裔受者不仅来自美国境内的 50 个州或地区, 还包含医疗旅游人群, 在纳入的 115 例亚裔受者中美国公民 99 例、外籍居民(有绿卡)6 例、外籍非居民(无绿卡)7 例、医疗旅游 3 例, 故笔者认为该结论对其他地区的亚裔人群仍有一定参考价值。

T2DM 患者的治疗方案包括饮食、锻炼、改变

生活方式、口服降糖药、胰岛素以及减肥手术等^[25], 但当糖尿病肾病发展为终末期肾病时, 通常需要进行肾脏替代治疗, 此时, 仅需一次手术即可同时纠正胰岛素分泌不足和尿毒症症状, 并使患者免于透析困扰的 SPKT 术式是一个不错的选择。T2DM 肾移植受者行 SPKT 的一个争议点在于, 其疗效是否优于

单独进行肾移植。合并T2DM的ESRD患者如果能够通过药物联合治疗长期维持血糖水平,单独进行肾移植也可免除透析带来的困扰^[26-27]。但SPKT是一个较安全的术式^[28],对患者的生活质量改善较好^[29],术后患者1年存活率可超过95%,明显高于其他T2DM非移植治疗患者,且得益于器官分配政策,与DDKT组相比,本研究中SPKT组移植等待时间通常更短^[30]。由于供体来源及手术适应证等问题,实际T2DM患者接受SPKT移植的概率相当低。在为等待肾源的T2DM合并ESRD患者选择手术方式时,建议临床医师选择SPKT术式来改善患者的预后及生存质量。

T2DM肾移植受者行SPKT的另一个争议点在于受者选择标准中BMI的临界值。根据美国不同移植中心的偏好和UNOS的建议,通常对BMI<30 kg/m²的患者行SPKT^[31],国内指南对于行SPKT的T2DM受者要求是BMI<30 kg/m²^[32],而中国糖尿病患者的平均BMI为25 kg/m²^[33],低于本研究中受者的平均BMI(26.60 kg/m²),因此SPKT有希望在中国合并T2DM的ESRD患者中推广。

本研究的优点是样本量大,随访时间长,并采用严格的PSM使混杂因素和选择性偏倚最小化,组间可比性提高;且本研究仅关注SPKT与DDKT的差异,纳入患者的肾脏来源均为尸体捐献,因而消除了潜在的混杂因素。但本研究也存在不足之处:由于数据库登记信息的局限性,某些具有临床意义的变量并未被记录,如术后血糖控制情况等^[5];此外,为了保证足够的患者数量进行分析,部分因素未列为PSM的协变量(如供者的年龄和种族)。本研究纳入的亚裔患者数量仍然较少,未来可前瞻性收集数据以评估中国人群中T2DM合并ESRD患者行SPKT的预后情况。

综上所述,对于合并ESRD的T2DM患者,与DDKT相比,SPKT能带来更好的远期移植肾和患者存活率。受者年龄、受者种族、供者年龄和供肾冷缺血时间是影响SPKT术后患者存活的独立危险因素。

【参考文献】

- [1] Dean PG, Kukla A, Stegall MD, *et al.* Pancreas transplantation[J]. *BMJ*, 2017, 357: j1321.
- [2] 冯磊,徐明清.胰肾联合移植治疗糖尿病的历史、现状及展望[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(12): 1535-1542.
- [3] Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States: a registry report[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(2): 417-441.
- [4] Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, *et al.* Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy[J]. *Surgery*, 1967, 61(6): 827-837.
- [5] Lindahl JP, Hartmann A, Horneland R, *et al.* Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(6): 1364-1371.
- [6] Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, *et al.* KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(4S1 Suppl 1): S11-S103.
- [7] Esmeijer K, Hoogeveen EK, van den Boog PJM, *et al.* Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy: 30-year follow-up of a nationwide cohort [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 321-328.
- [8] 张莉莉,翁孝刚,姚妹帆.血糖波动与2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的相关性[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(5): 427-431.
- [9] 黄慧,王军,李光来,等.甘舒霖40R、诺和锐30治疗老年2型糖尿病患者控糖效果比较及对预后影响分析[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(4): 378-380, 383.
- [10] Hau HM, Jahn N, Brunotte M, *et al.* Short and long-term metabolic outcomes in patients with type 1 and type 2 diabetes receiving a simultaneous pancreas kidney allograft[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 30.
- [11] Gruessner AC, Laftavi MR, Pankewycz O, *et al.* Simultaneous pancreas and kidney transplantation-is it a treatment option for patients with type 2 diabetes mellitus? An analysis of the international pancreas transplant registry[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(6): 44.
- [12] Fu Y, Cao Y, Wang H, *et al.* Metabolic outcomes and renal function after simultaneous kidney/pancreas transplantation compared with kidney transplantation alone for type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(7): 1198-1211.
- [13] Hu C, Jia W. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1): 3-11.
- [14] Saran R, Robinson B, Abbott KC, *et al.* US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1 Suppl 1): A6-A7.
- [15] Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, *et al.* Trends in incidence of ESKD in people with type 1 and type 2 diabetes in Australia, 2002-2013[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(3): 300-308.
- [16] Papageorge CM, Bolognese AC, Odorico JS. Expanding access to pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2021, 26(4): 390-396.
- [17] Singh RP, Rogers J, Farney AC, *et al.* Do pretransplant C-peptide levels influence outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplantation?[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(2): 510-512.
- [18] Mittal S, Gough SC. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(5): 512-521.
- [19] Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, *et al.* Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function[J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(4): 437-446.
- [20] Odorico JS, Sollinger HW. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *World J Surg*, 2002, 26(2): 194-211.
- [21] 蔡明,王强,许亮,等.胰岛素体循环回流和胰液肠引流式胰

- 肾联合移植手术技巧及围术期处理[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(12): 1318-1322.
- [22] White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation[J]. Lancet, 2009, 373(9677): 1808-1817.
- [23] Brooks JT, Liu R, Oliver M, *et al.* Simultaneous pancreas and kidney transplantation is associated with inferior long-term outcomes in African Americans[J]. Pancreas, 2018, 47(1): 116-121.
- [24] Liu X, Lu D, Saw WY, *et al.* Characterising private and shared signatures of positive selection in 37 Asian populations[J]. Eur J Hum Genet, 2017, 25(4): 499-508.
- [25] Panunzi S, Carlsson L, de Gaetano A, *et al.* Determinants of diabetes remission and glycemic control after bariatric surgery[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 166-174.
- [26] 王雷雨, 蔡明, 袁清, 等. 糖尿病患者肾移植的安全性和有效性评估[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(6): 581-584.
- [27] Noguchi H, Kitada H, Kaku K, *et al.* Outcome of renal transplantation in patients with type 2 diabetic nephropathy: a single-center experience[J]. Transplant Proc, 2015, 47(3): 608-611.
- [28] Parajuli S, Muth BL, Astor BC, *et al.* Delayed kidney graft function in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients is associated with early pancreas allograft failure[J]. Am J Transplant, 2020, 20(10): 2822-2831.
- [29] 曾丽娟, 张伟婷, 方佳丽, 等. 胰肾联合移植术后病人生活质量现状及影响因素分析[J]. 护理研究, 2022, 36(6): 999-1003.
- [30] Wiseman AC, Gralla J. Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(4): 656-664.
- [31] Al-Qaoud TM, Odorico JS, Redfield RR 3rd. Pancreas transplantation in type 2 diabetes: expanding the criteria[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2018, 23(4): 454-460.
- [32] 付迎欣, 王振, 赵杰. 胰肾联合移植临床技术规范(2020版)[J]. 器官移植, 2020, 11(3): 332-343.
- [33] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®