

• 标准与指南 •

中国胰肾联合移植临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会

【摘要】 糖尿病是全球性疾病,而中国成人糖尿病患者数量位居世界第一。胰肾联合移植作为治疗终末期糖尿病肾病或糖尿病合并终末期肾病最有效的手段,在 1 型糖尿病和部分 2 型糖尿病患者中可获得同样的疗效。为了进一步实现胰肾联合移植临床诊治标准化,由中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家,制订《中国胰肾联合移植临床诊疗指南》,指南采用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准制订,针对胰肾联合移植类型、适应证和禁忌证、供器官及受者评估、器官获取及修整、术式选择、并发症的诊治、受者随访等方面的 32 个关键临床问题,给出了较为详细的循证推荐,旨在通过循证指导临床实践,全面提升我国胰肾联合移植诊治水平。

【关键词】 胰肾联合移植;糖尿病肾病;终末期肾病;诊疗指南;并发症

Clinical guideline for diagnosis and treatment of combined pancreas and kidney transplantation in China Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Kidney Transplantation, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care
Corresponding author: Chen Zheng, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Email: docchenzheng@163.com; Xue Wujun, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Email: xwujun126@mail.xjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetes mellitus is a global disease, and China ranks first in the world in terms of the number of adults with diabetes mellitus. Combined pancreas and kidney transplantation, as the most effective treatment for end-stage diabetic nephropathy or diabetes mellitus combined with end-stage renal disease, can achieve the same therapeutic effect in patients with type 1 diabetes mellitus and some patients with type 2 diabetes mellitus. In order to further standardize the clinical diagnosis and treatment of combined pancreas and kidney transplantation, organ transplantation experts from the Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association formulated the clinical guideline for diagnosis and treatment of combined pancreas and kidney transplantation in China, which is formulated by adopting the 2009 version of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine's criteria for grading the evidence and the strength of the recommendation. The guideline provides detailed evidence-based recommendations on 32 key clinical issues, including type of combined pancreas and kidney transplantation, indications and contraindications, donor organ and recipient evaluation, organ procurement and repair, selection of surgical procedures, diagnosis and treatment of complications, and recipient follow-up, aiming at guiding the clinical practice through evidence-based guidance to comprehensively improve the diagnosis and treatment of combined pancreas and kidney transplantation in China.

【Key words】 Combined pancreas and kidney transplantation; Diabetic nephropathy; End-stage renal disease; Guideline; Complication

糖尿病是全球性疾病,我国成人糖尿病患者已超过 1.4 亿人,数量位居世界第一^[1]。糖尿病人群中 20% ~ 40% 的患者合并糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),其中 35% ~ 50% 的患者将发展为

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。在我国, DN 已成为 ESRD 的首位病因^[2]。

胰肾联合移植作为 1 型和部分 2 型糖尿病合并 ESRD 最有效的治疗方法,使患者术后能够有效摆脱外源性胰岛素依赖,其 10 年存活率显著高于单独接受肾脏移植的糖尿病合并 ESRD 患者^[3]。自 1966 年世界第 1 例胰肾联合移植在美国明尼苏达大学成功实施以来,胰肾联合移植发展至今已超过

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2024.03.001

基金项目:广州地区临床高新和重大技术项目(2023GX041)

通信作者:陈正,广州医科大学附属第二医院,510260 广州, Email: docchenzheng@163.com; 薛武军,西安交通大学第一附属医院,710061 西安, Email: xwujun126@mail.xjtu.edu.cn

50 年。

近年来,胰腺外分泌处理的复杂性和胰肾联合移植外科并发症发生高等因素,限制了我国胰肾联合移植的广泛开展。随着国内外胰肾联合移植的持续开展,临床证据的不断增加,许多国家和地区相继制订或更新了胰肾联合移植指南^[4-6]。我国亟待修订相关临床诊疗指南,指导、促进全国胰肾联合移植工作更规范、安全、有效地开展。中华医学会器官移植学分会组织器官移植学专家,以临床实践和应用为导向,针对胰肾联合移植类型、适应证和禁忌证、供器官及受者评估、器官获取及修整、术式选择、并发症的诊治、受者随访等方面的 32 个关键临床问题,给出了较为详细的循证推荐,旨在通过循证指导临床实践,全面提升我国胰肾联合移植诊治水平。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE)上以中英双语注册(注册号:PREPARE-2023CN914)。

指南发起机构与专家组成员:本指南由中华医学会器官移植学分会组织全国移植学科专家及多学科专家制订,包括流行病学、影像诊断科、泌尿外科、内分泌科、检验科和病理科等。

指南制订工作组:本指南成立指南制订工作组,涵盖临床医学、影像学、病理学、流行病学、护理学和临床药学等多学科领域的专家。所有专家组成员均填写作者利益冲突声明表,不存在与本指南直接的利益冲突。利益冲突声明表可联系工作组获取。

临床问题的遴选和确定:本指南制订工作组通过系统查阅国内外胰肾联合移植领域已发表的系统评价和指南,以及对全国大型胰肾联合移植中心调研,初步拟定 33 个临床问题,并通过指南指导委员会线上及线下会议,最终遴选出本指南拟解决的 32 个临床问题。

证据的检索:本指南制订工作组成立证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键临床问题,按照适用人群、干预措施、对照和结局(population, intervention, comparison, outcome, PICO)原则对其进行中英文多数数据库检索,包括 The Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of science、中国知网、中国生物医学文献服务系统、万方数据库和维普资讯网。纳入指南、共识、规范、系统评价和 Meta 分析、队列研究、病例对照研究等观察性研究。中文检索词包括:“胰肾联合

移植”“适应证”“禁忌证”“糖尿病肾病”“2 型糖尿病”“供者年龄”“功能评估”“超声”“并发症”“心血管疾病”“引流”“诱导”“活检”“排斥反应”“感染”“代谢性酸中毒”和“移植物抗宿主病”等。英文检索词包括:simultaneous pancreas and kidney transplantation、pancreas transplantation、diabetic nephropathy、type 2 diabetes、donor age、ultrasonography、cardiovascular disease、drainage、induction、biopsies、rejection、infections、metabolic acidosis 和 graft-versus-host disease。文献检索时间为 1985 年 1 月至 2024 年 3 月。完成证据检索后,每个临床问题均由指南专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献,确定纳入符合具体临床问题的文献,完成筛选后两人进行核对,如存在分歧,则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级:本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级,见表 1。

表 1 牛津大学循证医学中心证据分级与推荐强度分级标准

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(包括低质量的 RCT,如失访率 > 20%)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见(即无临床研究支持的、仅依据基础研究或临床经验的推测)

注:RCT. 随机对照试验

推荐意见的形成:综合考虑证据以及我国患者的特点、偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后,指南工作组提出符合我国临床诊疗实践的推荐意见,于 2023 年 12 月 4 日针对指南制订组专家进行第 1 轮德尔菲推荐意见调查,初步形成推荐等级,并提出修改意见。经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论,根据其反馈意见对初稿进行修改,最终形成指南终稿。

指南的推广应用:指南发布后,指南制订工作组将主要通过以下方式对指南进行推广:(1)在相关学术会议中对指南进行解读;(2)有计划地在中国部分省份组织指南推广专场会议,确保各移植中心充分了解并正确应用本指南;(3)在学术期刊和出版社公开发表本指南。

指南制订工作组将综合临床实践需求与证据产生的进展,及时对本指南进行更新。

2 推荐意见及说明

临床问题 1:胰肾联合移植的手术类型有哪些?

推荐意见 1:胰肾联合移植手术类型可分为同期胰肾联合移植 (SPK) 和分期胰肾联合移植,SPK 包括同侧 SPK 和分侧 SPK,分期胰肾联合移植包括肾脏移植后胰腺移植 (PAK) 及胰腺移植后肾脏移植。(推荐强度 A,证据等级 1b)

推荐意见说明:

胰肾联合移植是治疗糖尿病合并 ESRD 的有效手段,能有效地防止糖尿病并发症的恶化^[7-9]。同期胰肾联合移植(simultaneous pancreas and kidney transplantation, SPK)是当前主流的移植方式^[10]。SPK 主要适用于糖尿病合并 ESRD,移植物通常来源于同一供者,少部分来自不同供者。SPK 根据胰腺静脉回流及胰液外分泌引流方式可分为以下四种手术方式:(1)胰腺静脉体循环回流;(2)胰腺静脉经门静脉回流;(3)胰腺外分泌经膀胱引流;(4)胰腺外分泌经肠道引流。同侧胰肾联合移植目前选择较多的手术方式是在获取供者器官的同时取一侧的髂内、髂外及髂总动脉,修整为“Y”型髂动脉,利用此动脉搭桥供血肾脏及胰腺。分侧 SPK 通常采用的术式是将移植胰腺置于右侧髂窝,移植肾脏异位移植于左侧髂窝^[11]。

肾脏移植后胰腺移植(pancreas after kidney transplant, PAK)适用于糖尿病合并终末期肾功能衰竭,在接受遗体捐献供肾或活体供肾移植后肾功能恢复满意后再接受另一供者胰腺移植^[11]。也适用于完成肾脏移植后新发糖尿病患者。胰腺移植后肾脏移植适用于胰腺移植后并发 ESRD 患者。

临床问题 2:胰肾联合移植的适应证有哪些?

推荐意见 2:胰肾联合移植适应证包含:(1)1 型糖尿病并发慢性肾脏病 4 期及以上;(2)接受胰岛素治疗的 2 型糖尿病并发慢性肾脏病 4 期及以上;(3)各种原因导致的 ESRD,合并 1 型或 2 型糖尿病;(4)需胰岛素治疗的肾脏移植后糖尿病或胰腺

移植后并发 ESRD 可行分期胰肾联合移植。(推荐强度 A,证据等级 1b)

推荐意见说明:

胰肾联合移植是特定患者的重要治疗选择,包括 1 型糖尿病伴随肾功能衰竭或 1 型糖尿病患者肾脏移植后发生移植肾功能衰竭^[12]。临床上 2 型糖尿病患者的胰肾联合移植适应证标准存在争议,我们提出以下建议:(1)年龄 < 65 岁;(2)体质指数(body mass index, BMI) < 30 kg/m²;(3)胰岛素治疗有效;(4)空腹 C 肽水平不宜过高;(5)肾衰竭[已透析或肾小球滤过率 ≤ 30 mL · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹]^[12-14]。对年龄和 BMI 的限制旨在确保患者具备良好的器官功能和低并发症发生风险。术前良好的胰岛素反应和适度的 C 肽水平有助于提高手术疗效。非糖尿病 ESRD 合并 1 型或 2 型糖尿病的患者,采用胰肾联合移植治疗可降低心血管疾病和酮症酸中毒等致死性并发症的发生风险^[15]。对于肾脏移植后糖尿病或胰腺移植后并发 ESRD,确定移植物功能良好者可考虑分期胰肾联合移植治疗^[16]。

临床问题 3:胰肾联合移植的绝对禁忌证有哪些?

推荐意见 3:胰肾联合移植的绝对禁忌证包括:(1)全身活动性感染;(2)合并严重的心、肺、脑等重要器官的器质性病变;(3)一般情况差,不能耐受移植手术;(4)存在较严重的活动性溃疡病;(5)活动性肝炎;(6)恶性肿瘤未达到临床治愈;(7)严重胃肠功能紊乱、不能服用免疫抑制剂;(8)伴有严重的精神疾病或心理异常或依从性差;(9)酗酒或有药物滥用史。(推荐强度 B,证据等级 2a)

推荐意见说明:

器官移植通常是终末期器官衰竭患者的最佳治疗选择,但与受者相关的全身活动性感染可显著增加移植失败和受者死亡的风险。重要器官的器质性病变,尤其是重度冠状动脉病变,是导致移植后受者死亡最常见的原因之一,严重心功能不全或近期(< 6 个月)大面积心肌梗死,应视为行胰肾联合移植的高危因素^[17]。严重的呼吸系统功能不全,增加受者围手术期死亡风险,应避免手术。对未治愈的溃疡病患者进行移植可能会促进溃疡病的发展,诱发致命性的出血或穿孔。活动性肝炎患者不仅会因手术应激而加剧肝脏纤维化和组织学进展,其高免疫激活状态还会增加术后移植物排斥反应发生风险^[18]。恶性肿瘤未治愈患者行胰肾联合移植会导致肿瘤远处转移和复发的风险增加。胃肠道功能严

重紊乱可以导致患者吸收障碍和营养不良,同时会影响免疫抑制剂的疗效。高度不依从性和酗酒等不良习惯会导致药物的不遵医嘱服用、诱发排斥反应和移植物的丢失,甚至危及患者生命^[19]。

临床问题 4: 胰肾联合移植的相对禁忌证有哪些?

推荐意见 4: 胰肾联合移植的相对禁忌证包括: (1) 过度肥胖 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$); (2) 有症状的脑血管或外周血管病变; (3) 严重主动脉、髂动脉和/或外周血管病变; (4) 癌前病变; (5) 高致敏受者。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见说明:

胰肾联合移植对患者年龄应存在一定限制,一般而言,年龄 < 16 岁或 > 65 岁不建议进行胰肾联合移植,具体应根据患者整体健康状况和手术耐受性实施个体化的决策。BMI 过高是移植胰腺丢失的重要危险因素,尚需更多研究来评估术前 BMI 的上限。血管疾病是影响胰肾联合移植受者预后的重要因素之一。研究显示,术前诊断为外周血管疾病的受者术后死亡、移植物丢失、肢体缺血坏疽的发生风险增加^[20]。癌前病变的存在不是移植手术的绝对禁忌,将癌前病变列为移植手术的相对禁忌更为妥当^[21]。虽然高致敏受者术后排斥反应发生率高于普通受者,但是经过血浆置换、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 及利妥昔单抗等脱敏疗法后,受者移植物累计存活率及有效生存期可得到显著提高^[22],因此,将高致敏受者纳入相对禁忌证^[12, 20-21, 23-25]。

临床问题 5: 遗体胰腺捐献者的合适年龄是多少?

推荐意见 5: 建议遗体胰腺捐献者的合适年龄在 10 ~ 45 岁。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

推荐意见说明:

胰肾联合移植的供者选择标准较其他器官移植更为严格。年龄是影响胰腺存活率的重要危险因素^[26]。研究显示,年轻器官捐献者供器官用于胰肾联合移植,受者术后并发症更少、恢复更快、疗效更好^[27];而老年器官捐献者供器官用于胰肾联合移植,受者/移植物存活率略低于年轻组,主要影响因素为内、外科并发症,包括移植物早期血栓形成、出血、吻合口漏、移植胰腺胰腺炎及感染等。然而目前高质量的胰肾联合移植供者资源严重紧缺,迫切需要使用所有可用的供胰进行移植。也有报道指出,使用年龄 > 45 岁供者供胰行胰肾联合移植,可获得

总体良好的结局,有可能扩大器官捐献者库^[28-29]。

胰腺供者的年龄下限尚未明确。儿童供胰需关注供胰的体积及血管并发症发生风险。供胰体积过小,胰岛功能相对不足,可影响移植胰腺功能恢复;血管过细、吻合技术欠佳,会增加血栓等血管并发症发生风险,进而降低移植胰腺存活率。有研究指出,2 ~ 10 岁儿童的供肾和供胰用于移植,也可以取得良好的早期移植物功能及长期移植物存活率^[30],体质质量在 15 kg 以上供者的胰腺移植的疗效及安全性更佳。

临床问题 6: 胰腺捐献者的绝对禁忌证有哪些?

推荐意见 6: 胰腺捐献者的绝对禁忌证包括: (1) 有明确糖尿病史; (2) 既往胰腺手术史; (3) 胰腺严重外伤史; (4) 广泛腹腔感染及腹腔脓肿; (5) 恶性肿瘤; (6) 未治愈的全身性感染; (7) 急性、慢性胰腺炎。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

推荐意见说明:

由于在普通人群中糖尿病发病率较高,其与遗传、年龄和肥胖等众多因素相关。胰腺供者的选择较其他实体器官供者更为严格。对于存在绝对捐献禁忌证的遗体胰腺捐献者,应予以弃用。其具体剔除标准如下^[31]: (1) 有明确糖尿病史或糖耐量检查异常; (2) 既往胰腺手术史; (3) 严重动脉粥样硬化; (4) 胰腺中、重度外伤或胰腺严重水肿; (5) 腹腔脓肿; (6) 胰腺实质严重脂肪浸润; (7) 恶性肿瘤 (未转移的皮肤基底细胞癌、脑胶质瘤者除外); (8) 未治愈的严重全身性细菌、病毒或真菌感染; (9) 人类免疫缺陷病毒阳性; (10) 慢性胰腺炎; (11) 十二指肠段既往有较大手术史或严重溃疡、穿孔病史。

理想胰腺供者的排除标准还包括: 年龄 > 55 岁或 < 5 岁、慢性酒精滥用史、慢性感染、近期静脉注射药物滥用、长期低血压发作、使用大剂量血管加压剂和急性全身感染未控制等^[32]。

菌血症或细菌性脑膜炎不是胰腺获取的禁忌证。存在局部感染的潜在供者,只要胰腺未感染、不靠近或直接接触感染灶,胰腺可用于移植。由于胰腺是腹膜后器官,腹腔内感染并不一定是胰腺获取的禁忌证。但原因不明的败血症、病毒血症或原因不明的感染 (如无菌性脑膜炎) 仍被认为是禁忌证。已有来自病毒性肝炎和人类免疫缺陷病毒感染捐献者的供器官移植给相应感染受者的报道^[33-34]。然而,由于胰腺移植不是以挽救生命为目的,建议等待病毒血清学阴性捐献者。

除黑色素瘤皮肤癌和一些原发性脑肿瘤外,活

动性恶性肿瘤被认为是器官捐献的绝对禁忌证,但接受过确切治疗且长期无癌生存的供者,存在供者传播恶性肿瘤的风险较小。已知有早期和/或晚期复发率高的癌症史(黑色素瘤、乳腺癌和淋巴瘤)或高级别脑肿瘤,特别是接受过分流手术或开颅手术的肿瘤患者,极有可能发生肿瘤的播散,应避免使用^[35]。

确诊为急性或慢性胰腺炎的供胰也应视为禁忌证。

临床问题 7: 供胰及供十二指肠的评估内容有哪些?

推荐意见 7: 建议胰腺获取前完成严格的功能学和影像学评估。

功能学评估包括: (1) 血糖、口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)、空腹 C 肽、胰岛素和胰岛素释放试验; (2) 糖化血红蛋白 (HbA1c); (3) 动态监测血淀粉酶、脂肪酶和尿淀粉酶。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

影像学评估包括: (1) 彩色多普勒超声 (CDFI) 或超声造影 (CEUS) 是评估供胰形态、血流和质地重要的检查方法 (推荐强度 B, 证据等级 2c); (2) 如需进一步评估胰腺的血管条件, 建议行 CT/CT 血管造影 (CTA) 或磁共振成像 (MRI)/磁共振血管造影术 (MRA) (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

推荐意见 8: 建议获取后对胰腺及十二指肠进行评估, 必要时行病理检查。(推荐强度 B, 证据等级 3a)

推荐意见说明:

供胰评估包括获取前的功能学和影像学评估, 以及获取后对胰腺和十二指肠外观和质地的评估。功能学评估包括血糖、口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹 C 肽、血清胰岛素、血清淀粉酶和脂肪酶等指标。影像学评估包括彩色多普勒超声 (color doppler flow imaging, CDFI) 或 CT。

利用空腹血糖和空腹胰岛素来评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的 Homa 公式简单方便, 已广泛用于临床和科研中^[36]。OGTT 是临床常用的了解患者糖耐量和胰岛功能的方法, 具有较高的敏感度, 用于诊断糖尿病并指导临床用药, 但是在遗体器官捐献者中的应用有限。血清 C 肽可反映内源性胰岛素水平, 临床上血清 C 肽可代替胰岛素来评价胰岛 β 细胞功能^[37]。有研究认为, 空腹 C 肽可代替

Homa 公式中的胰岛素来评价糖尿病和健康者的胰岛素抵抗和胰岛功能^[38]。临床上常以胰岛素释放试验评估糖尿病患者的 β 细胞功能状态, 对于协助诊断、分型及判断治疗效果和预测预后等都有较重要的价值。应激性高血糖患者和糖尿病患者均可表现为高血糖症。导致应激性高血糖的因素包括与脑损伤相关的交感神经活动增加及药物的使用 (如类固醇、葡萄糖)。HbA1c 在体内平均寿命约 120 d, 是反映糖尿病患者长期血糖控制水平的最佳检验指标之一, 可用于鉴别应激性高血糖和糖尿病^[39]。高淀粉酶血症发生通常与脑外伤或唾液腺损伤有关, 也可能继发于胰腺炎、肿瘤转移和慢性肾病^[40]。研究表明, 单纯高淀粉酶血症不会影响胰腺移植物的功能^[41-43]。目前, 高血糖症和高淀粉酶血症均不被认为是胰腺移植的绝对禁忌证。动态监测血淀粉酶、脂肪酶和尿淀粉酶有助于鉴别急性胰腺损伤、胰腺炎与高淀粉酶血症。

临床可应用 CDFI 或超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 来评估供胰形态、血流和质地^[44]。CDFI 也可对胰腺血管结构和血流进行评估, 可以对胰腺从动脉早期到静脉晚期的实质微循环进行连续、动态地评估, 是评估各种恶性或良性病变的既定方法^[45]。可以选择 CT/CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)/磁共振血管造影术 (magnetic resonance angiography, MRA) 系统评估供胰的血管条件^[46-48]。

供胰是否适合用于移植的另一项重要指标是获取时的外观和质地。获取胰腺后需仔细观察胰腺大小、形态、色泽、质地和血管条件; 灌注是否充分; 有无淤血或外伤等情况。外观上难以判断时, 可行胰腺穿刺活检或切取活检, 行快速冰冻切片或快速石蜡病理检查, 协助判定是否适合用于移植。供者十二指肠存在降部和球部损伤、溃疡、瘢痕化等情况, 影响胰液排出或手术吻合, 建议弃用。存在十二指肠活动性出血的供胰不建议使用。

临床问题 8: 供胰缺血时间的标准是多少?

推荐意见 9: 建议供胰热缺血时间 < 10 min, 冷缺血时间 < 12 h 可用于移植。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

推荐意见说明:

供胰热缺血时间应 < 10 min, 冷缺血时间应 < 12 h^[49-50], 超过上述任意一个时间, 供胰不建议用于移植。胰腺捐献者风险指数 (pancreas donor risk index, PDRI) 包含缺血时间变量, 可用于评估器官质

量对胰腺移植结果的不同影响^[41]。研究发现, PDRI 的增加与胰腺移植 1 年存活率的降低显著相关^[41]。英国胰腺移植指南建议, 如果功能性热缺血时间[定义为供者收缩压 < 50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)] 超过 30 min, 则放弃胰腺获取^[51], 但该阈值的证据基础有限。

临床问题 9: 需要对 SPK 受者进行哪些血管的评估?

推荐意见 10: 建议对存在心血管疾病高危因素的受者行冠状动脉 CTA 和/或冠状动脉造影。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

推荐意见 11: 建议对受者行外周动脉 CDFI 和/或 CTA 评估; 采用体静脉回流术式时, 对下腔静脉和髂外静脉行 CDFI 和/或 CT 静脉造影评估, 以明确受者是否存在下腔静脉变异及病变; 建议采用门静脉回流术式时对肠系膜上静脉行 CDFI 和/或 CT 静脉造影评估。(推荐强度 B, 证据等级 3a)

推荐意见说明:

糖尿病是导致多种血管疾病的主要原因, 临床表现为心肌梗死、脑血管意外和外周动脉闭塞性疾病^[52-53]。心血管疾病仍然是糖尿病患者胰腺移植后最常见的死亡原因之一^[54]。既往有心肌梗死、冠状动脉搭桥术或经皮冠状动脉血管成形术等病史, 会导致 SPK 和 PAK 移植受者 1 年死亡率增加约 20% (与年龄无关), 是无心肌梗死和/或血运重建史糖尿病受者的 4 倍^[51], CTA 和冠状动脉造影具有最佳预测价值。需对存在一个或多个以下危险因素者进行冠状动脉 CTA 和/或 MRA: (1) 年龄 > 45 岁; (2) 既往有心绞痛、心肌梗死和脑血管意外病史; (3) 外周血管病史; (4) 吸烟 > 20 支/d 或吸烟史 > 10 年; (5) 心电图提示心肌缺血, 或超声心动图提示左室射血分数 < 50%; (6) 代谢综合征^[54-55]。

SPK 术后的抗凝治疗会增加脑血管事件的发生率, 糖尿病患者术前应行 CDFI 评估外周动脉和颈动脉, 必要时行 CTA、MRA 甚至动脉造影^[56]。外周动脉闭塞性疾病存在动脉粥样硬化和钙化, 导致血管弹性减退, 影响动脉压, 可导致移植供血不足和功能不全^[53-55]。故建议对 45 岁以上的糖尿病、长期高血压、股动脉搏动不良或有血管疾病证据 (如冠状动脉性心脏病或脑血管疾病) 的患者进行腹部和盆腔 CDFI 检查, 必要时行 CTA 评估。

不论是外科技术方面, 移植/受者生存率, 还是代谢及免疫学方面, 目前尚无明确证据证明 SPK 体静脉引流和门静脉引流哪种更具优势^[57-58]。如

选择体静脉回流术式, 需在术前对下腔静脉和髂静脉进行影像学评估 (CDFI 和/或 CT 静脉造影), 明确有无变异和/或病变。如选择门静脉回流术式, 术前应对肠系膜上静脉进行影像学评估。由于肠道蠕动和肠道内的气体, 导致超声显像困难和 CDFI 测量血流不够精确, 必要时行 CT 静脉造影进行评估^[4, 59]。

临床问题 10: 需要对 SPK 受者进行膀胱评估吗?

推荐意见 12: 建议对选择膀胱外引流术式的受者进行膀胱形态和功能评估。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见说明:

膀胱外引流术式并发症较多 (尿路感染、高氯血症性代谢性酸中毒、脱水、尿反流引起的移植胰腺炎)、住院时间延长及后期的肠道转流率高, 并不是目前的主流手术方式^[9, 60]。但是膀胱引流仍有一定优势, 如可避免肠切开术引起的腹部污染风险以及术后便于通过尿淀粉酶监测急性排斥反应、通过膀胱镜对移植十二指肠活检等。尤其是少数患者由于肠道疾病无法进行肠道外引流的情况下, 膀胱外引流仍然是选择之一^[61]。因此建议对选择膀胱外引流术式的受者进行膀胱形态和功能评估, 评估项目可包括: 尿液培养以及膀胱容量、膀胱残余尿和尿动力学检测, 必要时行膀胱造影及膀胱镜检查。

临床问题 11: 供胰切取与修整的注意事项有哪些?

推荐意见 13: 建议供胰的切取采用腹腔脏器整块灌注与切取的方式, 并注意十二指肠的清洁 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。注意保留适宜长度的供十二指肠 (推荐强度 C, 证据等级 4)。进行肾脏、肝脏和胰腺 (包括脾脏) 的分离时避免损伤毗邻的组织器官和血管 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

推荐意见 14: 须关注肝动脉的各型变异, 确保胰十二指肠前后动脉弓的完整性。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见说明:

供胰的获取目前多采用原位灌注法进行腹部多器官联合切取方式, 整块获取供者肝脏、肾脏、胰腺、十二指肠及部分空肠, 并用 4 °C 等渗 NaCl 溶液及甲硝唑冲洗肠道以减少肠道内容物残存, 降低肠道污染几率^[62-63]。将获取的腹腔器官簇置于 4 °C UW 液中, 分离过程中注意对器官组织和各种管道的标记, 避免发生损伤^[62-63]。

分离肝脏和胰腺时,保留胰腺侧门静脉适宜长度,注意肝总动脉、肝固有动脉和胃十二指肠动脉解剖是否存在变异,必要时行血管重建,确保胰十二指肠前后动脉弓的完整性,保证胰腺和供十二指肠段的血液供应^[64-66]。

胰腺修整后,依次使用 4℃ 5% 碘伏溶液、等渗 NaCl 溶液和 HCA 液冲洗供胰十二指肠袢,保留适宜长度的供十二指肠(通常 6~8 cm),残端可予以包埋。过长容易引起食物嵌顿和残留,易诱发十二指肠残端炎^[63]。

临床问题 12: 胰肾联合移植手术入路如何选择?

推荐意见 15: 建议同侧 SPK 依据下腔静脉有无变异和髂动脉状态选择右/左腹直肌旁或经腹直肌切口(推荐强度 B, 证据等级 3a); 分侧 SPK 依据髂血管状态选择两侧下腹部切口; 分期胰肾联合移植可选择对侧/同侧下腹部切口(推荐强度 B, 证据等级 3b)。

推荐意见说明:

胰肾联合移植包括 SPK 和分期胰肾联合移植。SPK 是最常见的胰肾联合移植类型, SPK 可分为同侧 SPK 和分侧 SPK。同侧 SPK 一般取腹直肌旁/经腹直肌切口, 移植前利用供者“Y”形髂动脉对移植肾动脉进行重建, 供者髂总动脉与受者髂外动脉端侧吻合, 移植胰腺肠系膜上动脉和腹腔干动脉的 Carrel 片与供者髂外动脉端端吻合^[9, 62, 65, 67]。结合术者操作习惯和熟练程度选择内分泌回流和外分泌引流方式。分侧 SPK 一般取下腹部弧形切口, 左侧髂窝肾脏移植同单独肾脏移植。移植胰腺置入右侧下腹部, 移植胰腺肠系膜上动脉和腹腔动脉的 Carrel 片与受者髂外动脉端侧吻合^[9, 62]。结合术者操作习惯和熟练程度选择内分泌回流和外分泌引流方式。

分期胰肾联合移植, 因其一侧已经接受肾脏/胰腺移植手术, 故胰腺或肾脏移植的切口选择对侧下腹部, 也有部分术者选择同侧进行胰腺或肾脏的序贯移植。

临床问题 13: 供胰外分泌引流术式如何选择?

推荐意见 16: 肠道引流术式已成为主流术式, 建议选择供十二指肠与空肠或回肠侧侧吻合(推荐强度 B, 证据等级 2b)。受者若不适于肠道引流, 可考虑选择膀胱引流术式(推荐强度 B, 证据等级 2c)。受者若存在膀胱功能障碍或严重尿路感染, 不宜选择膀胱引流术式(推荐强度 B, 证据等级 3b)。

推荐意见说明:

胰腺移植外引流术式经历了不断的改进与变迁, 外分泌肠道引流术式更符合生理, 且不存在膀胱引流的特有并发症, 已成为目前的主流术式, 可选择供十二指肠与空肠或回肠侧侧吻合。多项研究均显示, 膀胱引流术式特有的并发症为长期的代谢性酸中毒及顽固的泌尿系统感染, 但与肠道引流术式相比, 移植胰腺存活率相似^[68]。此外, 10%~40% 的膀胱引流患者因难治性并发症最终需要进行肠道转换, 研究发现, 即使在 SPK 术后数年进行肠道转换, 也可获得良好结局^[69]。对于患有神经源性膀胱的糖尿病患者, 易并发反流性胰腺炎和复发性尿路感染。因此, 对于存在膀胱功能障碍或严重尿路感染的患者, 不宜选择膀胱引流术式。

尽管膀胱外引流术式存在泌尿系统并发症及肠道转换发生风险, 但大多数并发症可通过保守治疗进行控制, 对于有严重胃肠道功能障碍的患者, 仍宜选择膀胱引流术式。

临床问题 14: 供胰内分泌回流术式如何选择?

推荐意见 17: 供胰内分泌回流术式可选择经体静脉或经门静脉回流术式。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

推荐意见说明:

供胰静脉经体静脉回流术式和经门静脉回流术式是目前最主要的内分泌回流方式。目前尚无明确证据证明二者在外科并发症、移植后/受者生存率、代谢以及免疫学方面具有统计学差异^[4]。

患者若存在较高的血管并发症发生风险或既往手术出现出血/血栓等血管并发症, 则更倾向于选择供胰静脉经体静脉回流术式。有报道指出, 体静脉回流术式在降低血管并发症方面具有优势^[70]。有研究指出, 体静脉回流可能对脂质代谢产生影响, 但缺乏大量临床数据支持。

相比于体静脉回流术式, 门静脉回流可能降低与胰岛素过量或不均匀分布相关的并发症发生风险^[71]。门静脉回流术式在改善胰岛素分泌和血糖控制方面表现出潜在的优势, 可减少代谢并发症, 有助于患者的快速恢复和长期稳定。目前尚无证据证明门静脉回流术式具有免疫和代谢的优势^[4, 72]。

因此在选择胰肾联合移植中的供胰内分泌回流方式时, 需综合评估患者个体状况、手术条件及医疗机构的技术能力, 以达到最佳的临床效果。

临床问题 15: 胰肾联合移植免疫诱导方案如何选择?

推荐意见 18:建议在胰肾联合移植术前和/或术中开始应用生物制剂进行免疫诱导治疗(推荐强度 A,证据等级 1b)。建议胰肾联合移植的免疫诱导治疗以多克隆抗体为主(推荐强度 B,证据等级 2b)。免疫低危受者可单独应用单克隆抗体进行免疫诱导治疗(推荐强度 B,证据等级 3a)。

推荐意见说明:

胰肾联合移植术前及术中免疫诱导方案的使用是为了减少移植后急性排斥反应和提高移植器官的存活率。根据美国器官共享联合网络数据,超过 80% 的胰腺移植接受免疫诱导治疗^[73]。如何选择合适的方案需要综合考虑受者的特定情况。

在胰肾联合移植术前和术中开始应用生物制剂进行免疫诱导治疗,尤其是以多克隆抗体为主的方案。对于高免疫反应风险的受者,更推荐使用多克隆抗体,使用多克隆抗体在降低急性排斥反应和提高移植后存活率方面显示出显著优势^[74]。根据患者的免疫风险等级选择合适的免疫诱导方案至关重要。免疫风险等级的判定基于多个因素,包括患者移植史、高致敏情况[如有预存的供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)]或其他自身免疫疾病等。

针对免疫低危受者,单独应用单克隆抗体是一种安全有效的免疫诱导治疗方案。单克隆抗体通过特异性靶向免疫系统的关键组成部分[如白细胞介素(interleukin, IL)-2 受体]提供免疫抑制,单克隆抗体可减少急性排斥反应的发生,同时可降低多克隆抗体可能带来的感染风险^[75-76]。另外,与抗胸腺细胞球蛋白相比,使用抗 IL-2 受体抗体可能导致对 β 细胞自身抗原的选择性不应答,有助于保护移植胰腺 β 细胞免受自身免疫系统攻击,从而提高移植胰腺的长期存活和效能^[77]。

临床问题 16:如何选择维持期免疫抑制治疗方案?

推荐意见 19:建议胰肾联合移植术后采用钙调神经蛋白抑制剂(CNI) + 霉酚酸(MPA)类药物 + 糖皮质激素的三联用药方案。(推荐强度 A,证据等级 1b)

推荐意见 20:CNI 是胰肾联合移植的基础免疫抑制剂(推荐强度 A,证据等级 1b)。抗细胞增殖类药物建议首选 MPA 类药物,可监测 MPA 类药物药时曲线下面积(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见 21:受者原发病为终末期糖尿病肾病可考虑早期撤减糖皮质激素。(推荐强度 B,证据等

级 2c)

推荐意见说明:

由于糖尿病病变的特殊性、移植胰腺排斥反应发生率和移植物失功率高等因素,胰肾联合移植术后维持期免疫抑制剂的选择与应用较单纯肾脏移植更为复杂。SPK 术后免疫抑制维持期多采用钙调神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI) + 霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)类药物 + 糖皮质激素的三联用药方案,这也是全球胰腺移植术后占比超过 80% 的免疫抑制方案^[5,78]。

CNI 是胰肾联合移植的基础免疫抑制剂,建议首选他克莫司。CNI 中他克莫司的免疫抑制效果更佳,血栓发生等不良反应更少,移植胰腺存活率更高^[79],密切监测他克莫司血药浓度有助于及时调整药物用量。SPK 术后远期患者,在移植物功能稳定情况下,可更换他克莫司缓释剂型,这与良好的患者和移植物存活相关^[80]。细胞色素 P450 3A5 基因型检测有助于了解患者他克莫司药物代谢情况,指导个体化免疫抑制剂的使用。

抗细胞增殖类药物首选 MPA 类药物。MPA 类药物较硫唑嘌呤可显著降低急性排斥反应发生率及移植物丢失率,同时不增加感染风险和代谢负担^[81]。如出现骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应,可减少 MPA 类药物用量、转换为咪唑立宾或西罗莫司等。建议监测 MPA 类药物药时曲线下面积,其治疗窗为 30 ~ 60 $\mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{mL})$ 。

受者为终末期糖尿病肾病可考虑早期撤减糖皮质激素,撤除糖皮质激素后可改善远期代谢指标,同时不增加排斥反应发生风险^[82]。但曾发生过急性排斥反应、胃肠道不能耐受 MPA 类药物或因严重感染等原因已停用 MPA 类药物者,不宜撤除糖皮质激素。

维持期免疫抑制方案的选择应根据患者的年龄、药代动力学、血药浓度、致敏状态、HLA 配型、并发症及全身情况等多种因素制订个体化方案。

临床问题 17:移植胰腺的急性排斥反应如何诊断?

推荐意见 22:移植胰腺的急性排斥反应可依据临床表现、实验室及影像学检查进行诊断(推荐强度 B,证据等级 2c)。明确诊断须行移植胰腺组织学检查(推荐强度 B,证据等级 2a)。

推荐意见说明:

急性排斥反应是导致早期移植胰腺失功的主要因素之一,移植胰腺急性排斥反应常发生在术

后 1 周~3 个月^[83],早期诊断和干预尤为重要。

移植胰腺的急性排斥反应可依据临床表现、实验室及影像学检查进行诊断。其临床表现隐匿或缺乏特异性,可表现为发热、腹胀等,难以与移植胰腺炎鉴别^[6]。实验室检查可表现为血/尿淀粉酶升高,血清脂肪酶升高,胰岛素和/或 C 肽水平下降,血糖升高;膀胱引流术式者,尿淀粉酶下降至基线的 50% 以上可作为诊断依据^[84]。移植胰腺急性排斥反应的影像学诊断方法中 CDFI 和 CEUS 最为常用,表现为胰腺体积增大,阻力指数增高,血流分布改变等^[85],移植胰腺阻力指数 > 0.70 提示可能出现排斥反应。CEUS 能清晰显示移植器官实质及各级血管的灌注情况并可进行定量分析,具有一定优势。

SPK 中移植肾脏和移植胰腺的排斥反应缺乏一致性,移植胰腺与移植肾脏的排斥反应仅有 20% 的同一性,移植胰腺的组织学检查是明确诊断排斥反应的“金标准”^[86]。及时的活检及干预有助于提高移植胰腺和受者的存活率,程序性活检可评估急性排斥反应的治疗效果和预后^[87]。

临床问题 18: 移植胰腺活检的方式有哪些? 如何选择?

推荐意见 23: 移植胰腺活检的方式包括经皮穿刺活检、腹腔镜活检、膀胱镜活检(膀胱引流术式)、消化内镜活检和开放式活检。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

推荐意见 24: 移植胰腺活检建议首选经皮穿刺活检,其次是腹腔镜、膀胱镜及消化内镜活检,开放式活检是最后的选择(推荐强度 B, 证据等级 3a)。无论选择何种活检方式,建议均应在术前综合评估胰腺解剖位置及血管走行(推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

移植胰腺活检的方式包括经皮穿刺活检、腹腔镜活检、膀胱镜活检(膀胱引流术式)、消化内镜活检和开放式活检^[88-91]。2008 年发布的 Banff 标准中明确提出经皮穿刺方式获取胰腺标本合格的标准:3 个胰腺小叶结构及包含微血管和末梢胰腺导管的小叶间隔,如果未能获取小动脉分支需予以注明^[92]。

移植胰腺活检首先考虑经皮穿刺活检,其次是腹腔镜活检、膀胱镜活检及消化内镜活检,开腹活检是最后的选择。行移植胰腺活检时需考虑胰头、体、尾的血管走行,不同的活检方式应选择不同的活检部位。

移植胰腺经皮穿刺活检是在超声或 CT 引导下,使用 16G 或 18G 活检针经皮穿刺移植胰腺。优点是操作简单,对患者的损伤最小,术后恢复快,但对于腹壁与移植胰腺活检部位之间有肠道或其他脏器间隔的情况,穿刺活检难以实施。膀胱镜活检适用于外分泌经膀胱引流的受者,膀胱镜下通过移植十二指肠与受者膀胱的吻合口,对移植十二指肠以及胰管壶腹周围的胰腺组织进行活检,不仅有助于明确诊断移植胰腺排斥反应,同时还可以观察移植胰腺排斥反应和移植十二指肠排斥反应的相关性。消化内镜活检适用于外分泌经肠道引流的受者,需依赖技术成熟的消化内镜医师。腹腔镜活检不仅可通过穿刺或者切取方式精准获取胰腺组织,了解移植胰腺外观及其与周围组织的关系,并在活检后可对活检部位进行缝合,可有效预防出血及胰漏等并发症的发生,该活检方式更加安全、有效。开放式活检目前已极少应用,仅在以上活检方式都失败的情况下选择,手术创伤大,且不宜多次应用。移植胰腺活检的并发症包括出血、胰漏和胰腺炎等,但并发症的发生率低于 10%。

移植胰腺活检前,需充分评估移植胰腺与周围脏器的毗邻关系及血管走行,可行 CDFI 及 CTA 评估,选择最适合该受者的活检方式及活检部位。

临床问题 19: SPK 移植病理的诊断标准有哪些?

推荐意见 25: 移植肾脏病理诊断推荐参照 Banff 2019 移植肾脏病理学诊断及分级标准;移植胰腺病理诊断推荐参照 Banff 2019 移植胰腺病理学诊断及分级标准。(推荐强度 A, 证据等级 1b)

推荐意见说明:

目前全世界绝大多数器官移植中心常规依据 Banff 标准进行移植肾活检病理学诊断。2019 年 Banff 标准将 T 细胞介导排斥反应(T cell-mediated rejection, TCMR)分为急性 TCMR 和慢性活动性 TCMR。其中移植肾急性 TCMR 的基本病变包括肾间质炎、肾小管炎及动脉内膜炎;慢性活动性 TCMR 的基本病变包括慢性移植物血管病、纤维化肾皮质区域的间质炎和萎缩肾小管炎。抗体介导排斥反应(antibody mediated rejection, AMR)可分为活动性 AMR、慢性活动性 AMR 和慢性 AMR。慢性 AMR 指微血管炎(肾小球炎及肾小管周毛细血管炎)已基本消失,出现了慢性移植肾小球病和/或肾小管周毛细血管基膜多层,在既往的活检病理学诊断中曾经出现过活动性 AMR 或慢性活动性 AMR 以及

DSA 阳性^[93]。

相比其他实体移植器官病理学诊断,移植胰腺病理诊断发展相对较晚,且研究进展较缓^[87]。1997 年,美国马里兰大学的 Drachenberg 等^[94]在对 77 例胰肾联合移植受者进行 183 例次移植胰腺活检病理学研究的基础上,提出病理学分级基于炎症细胞(主要为单核淋巴细胞,其次为 B 细胞和巨噬细胞等)浸润于胰腺外分泌部各间隙和血管内皮,移植胰腺急性排斥反应可分为 0 ~ V 6 个级别。近年来,随着移植胰腺活检的开展愈加广泛,Banff 会议对移植胰腺病理诊断不断进行完善,诊断移植胰腺排斥反应的基本组织学特征包括:炎症细胞浸润部位主要位于胰腺外分泌部的胰腺小叶间隔(纤维组织、动脉、静脉及神经束)、腺泡间、腺泡间毛细血管内和腺泡上皮内,以及各级胰腺导管上皮,少数情况也累及胰岛。2019 年 Banff 移植胰腺病理诊断标准增加了慢性活动性 TCMR 的诊断,提出 AMR 的诊断需同时满足以下 3 个条件:(1)腺泡间隔毛细血管炎和/或小动脉和/或静脉炎,伴有腺泡细胞不同程度的急性损伤;(2)明确的外周血 DSA 阳性;(3)C4d 免疫组织化学染色阳性,而只满足其中 2 个条件则诊断为可疑 AMR;同时相对应提出慢性活动性 AMR 诊断中组织学表现为:具有以上活动性组织学损伤同时伴有慢性损伤,即胰腺实质纤维增生和/或慢性移植动脉血管病^[95]。

临床问题 20:SPK 移植病理有哪些特殊性?

推荐意见 26:SPK 受者的移植肾脏与移植胰腺发生排斥反应的时间可不一致,排斥反应的类型与程度可不一致。(推荐强度 B,证据等级 2b)

推荐意见说明:

SPK 受者的供肾和供胰绝大多数情况下是来自于同一供者,二者具有相同的抗原性,既往认为绝大多数排斥反应常同时累及移植胰腺和移植肾脏。Uva 等^[96]在对 70 例 SPK 受者的 101 例次移植胰腺和移植肾脏的共同活检研究中发现,移植胰腺和移植肾脏协同发生急性排斥反应的发生率仅为 40.0%,而单独移植肾脏急性排斥反应发生率为 33.5%,单独移植胰腺急性排斥反应发生率为 26.5%,协同发生急性排斥反应的病例中,56.5%的病例急性排斥反应的度和类型是不同的。其他研究者也陆续有类似的研究,可见 SPK 受者的移植肾脏与移植胰腺发生排斥反应的时间可不一致,排斥反应的类型与程度也可以不一致。

临床问题 21:移植胰腺急性排斥反应的治疗方

案如何选择?

推荐意见 27:建议对诊断为亚临床排斥反应/急性排斥反应的受者进行抗排斥反应治疗(推荐强度 A,证据等级 1b)。建议对于 TCMR 选用糖皮质激素冲击治疗和/或使用 T 细胞清除性抗体,酌情增加免疫抑制剂维持用药的剂量,依据病理诊断制订最佳的抗排斥反应治疗方案(推荐强度 B,证据等级 2c)。建议对于 AMR 可酌情选择以下 1 个或多个治疗措施:血浆置换、免疫吸附、IVIG、T 细胞清除性抗体和抗 CD20 抗体等(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

目前尚无前瞻性和随机对照研究对比糖皮质激素与 T 细胞清除性抗体治疗胰腺移植受者排斥反应的疗效,但大多数学者建议,初次或者轻微的排斥反应(临床诊断的排斥反应及病理证实的 1 级排斥反应)首选糖皮质激素治疗。T 细胞清除性抗体应该在二次出现排斥反应或者病理证实更高级别排斥反应的受者中使用,或者根据病史及免疫学资料进行选择^[4,97-98]。研究表明,初次或者轻微的移植胰腺排斥反应受者使用 T 细胞清除性抗体未明显受益,但出现中等强度及严重排斥反应的受者获益显著^[99]。

目前可用的治疗 AMR 的策略基本上来自于肾脏移植,尚无关于这些策略在胰腺移植急性排斥反应中疗效对比的相关研究。治疗方案包括:血浆置换、双重血液滤过或免疫吸附(后者并不被推荐)和 IVIG 或与 T 细胞清除性抗体、抗 CD20 抗体联合使用^[100-102]。由于缺乏具体的数据,目前专家无法提出具体的建议,建议根据受者临床病史和免疫学资料对胰腺移植 AMR 进行个体化治疗^[99]。

因此,建议对移植胰腺急性排斥反应的治疗,可根据病理评分及分级进行如下选择:(1)调整免疫抑制方案,如转换其他免疫抑制剂或加大剂量;(2)甲泼尼龙总量 500 ~ 1 000 mg 冲击治疗,连用 3 ~ 4 d;(3)激素冲击治疗效果不佳或严重急性 TCMR 可采用 T 细胞清除性抗体治疗;(4)明确诊断的 AMR,治疗方案包括单独/联合应用血浆置换、双重血液滤过、免疫吸附、IVIG、T 细胞清除性抗体及抗 CD20 抗体等。

临床问题 22:SPK 术后血栓形成的高危因素、诊断及防治方案是什么?

推荐意见 28:SPK 术后移植胰腺血栓形成包括动脉血栓和静脉血栓,高危因素包括:糖尿病受者高

凝状态、供者因素、供胰组织水肿、缺血再灌注损伤及切除脾脏后胰腺血流动力学改变等。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见 29: 临床表现为腹痛或症状隐匿, 实验室检查可出现血糖升高、血淀粉酶/脂肪酶急剧下降, CDFI 及 CEUS 可明确诊断, CTA/CT 静脉造影及 MRA 磁共振静脉图可明确血栓的部位及长度。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见 30: 建议存在血栓形成高危因素的受者应在 SPK 术后行抗凝和/或抗血小板治疗。需严密监测凝血功能变化, 决定抗凝治疗的强度和维持时间。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见 31: 建议非完全闭塞性血栓可酌情选择溶栓治疗、介入取栓或手术取栓。移植胰腺完全闭塞性血栓易发生缺血坏死, 建议尽早切除胰腺。(推荐强度 B, 证据等级 3b)

推荐意见说明:

移植胰腺血栓形成是胰肾联合移植术后的严重并发症, 是导致早期移植胰腺功能丢失的主要原因, 严重影响移植受者的手术效果和长期存活。不同移植中心报告的胰腺移植术后血栓发生率有所差异, 发生率为 10% ~ 20%, 多发生于移植术后半年内。SPK 术后需明确受者是否存在血栓形成的危险因素, 严密监测凝血功能变化, 根据受者存在的危险因素和凝血功能变化, 决定是否应用抗凝治疗以及使用强度和使用时间。如果存在高凝状态、严重血管病变、缺血再灌注损伤较重、移植胰腺胰腺炎、脾静脉血流动力学改变及排斥反应等高危因素, 常需要抗凝治疗^[103]。

移植胰腺发生血栓形成时可缺乏明显的临床特征, 实验室检查表现为血糖突然升高, 血清和尿淀粉酶下降。静脉血栓形成早期, 因移植胰腺淤血、肿胀, 可伴有移植胰腺局部疼痛和压痛。而完全闭塞性静脉血栓则血清淀粉酶降低或正常。采用膀胱引流术式胰腺移植受者, 尿淀粉酶可迅速降低。

CDFI 是评价移植胰腺血栓的首选方法。CEUS 能够观察移植胰腺血管及实质灌注情况, 用客观数据评价胰腺组织微循环血流灌注, 是明确诊断移植胰腺并发症的有效方法。血管造影或增强 CT、MRA 等检查有助于明确血栓发生的部位及长度。

目前国内外尚无统一的关于胰肾联合移植术后抗凝的指南或规范, 且无足够的证据来确定最优血栓预防方案, 但目前普遍认为应予所有受者个体化的抗血栓治疗^[104]。对于高危受者, 术后建议予肝

素治疗, 可选择普通肝素或低分子肝素, 持续使用 1 周, 序贯以阿司匹林和/或利伐沙班或氯吡格雷口服, 抗凝治疗期间应严密监测受者凝血功能和临床上有无出血征象, 及时调整抗凝治疗方案^[6, 105-106]。

当疑有移植胰腺血管主干血栓, 即应尽快干预, 对于早期部分血栓形成, 尽快紧急处理有可能挽救移植胰腺, 可酌情选择溶栓治疗、介入取栓或者手术取栓, 术后辅以抗凝和溶栓治疗, 严密监测凝血功能。移植胰腺动脉和/或静脉完全闭塞性血栓, 已导致移植胰腺及十二指肠缺血改变者, 应尽早手术切除移植胰腺和十二指肠^[6, 103, 105]。

临床问题 23: SPK 术后腹腔内出血的原因及处理原则是什么?

推荐意见 32: 术后腹腔内出血的原因包括外科技术相关因素、凝血功能障碍、移植胰腺胰腺炎及感染等。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见 33: 建议首先考虑保守治疗, 保守治疗失败、出血量大或活动性出血应及时选择介入治疗或手术止血。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见说明:

在所有器官移植手术中, 胰肾联合移植的手术并发症发生率最高。出血是胰腺移植后常见外科并发症之一, 发生率 7% ~ 13%^[107]。研究表明, 胰肾联合移植术后 1 d 内出血多为肠系膜上动脉或脾动脉区域的移植胰腺实质、血管小分支等的出血, 数天后的出血多与抗凝治疗、胰腺炎或局部感染等因素有关^[108-110]。手术过程中, 由于操作不当可能导致血管损伤、肾脏、胰腺周围组织以及十二指肠肠道受损, 或止血不彻底、血管未结扎或结扎线脱落等, 引发术后出血。此外, 凝血功能障碍或抗凝治疗不当也可能导致术后出血。术后发生感染(包括供者来源感染)可能引起炎症反应, 导致血管损伤和出血。移植胰腺胰腺炎同样可以导致术后出血。另外, 剧烈咳嗽或便秘及用力排便导致腹压增高, 也可能导致移植肾脏或胰腺受到过度挤压, 从而引发出血。

一旦确诊出血, 应采取积极的治疗措施。建议首先考虑保守治疗, 治疗措施包括: 输血及血浆、输液、停用抗凝药物、控制血压、使用鱼精蛋白中和肝素、使用生长抑素、止血药物及抗菌药物等。出血量大或出血速度快, 怀疑有活动性出血或经输血等保守治疗无效, 应及时选择介入治疗或急诊手术探查止血^[111-112]。

临床问题 24: SPK 术后下消化道出血如何诊治?

推荐意见 34: 肠道外引流 SPK 术式, 术后下消化道出血的常见原因为吻合口出血、十二指肠排斥反应及凝血功能障碍。内镜检查有助于明确病因, 必要时可行移植十二指肠活检。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见 35: 建议首选保守治疗, 必要时行介入或手术止血。临床或病理诊断的移植十二指肠排斥反应, 应行抗排斥反应治疗。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见说明:

目前, 胰腺移植外分泌肠道引流术式已经成为主流的手术方式^[113-114], 下消化道出血是继感染之后的第二大内科并发症, 是肠道引流术式比较常见的并发症之一。

下消化道出血的常见原因为吻合口出血、凝血功能障碍及十二指肠排斥反应。考虑与术后抗凝、消化液或胰液致空肠回肠黏膜出血有关, 也可能与移植十二指肠的急性排斥反应导致十二指肠黏膜出血有关。消化内镜检查有助于明确病因, 必要时可行十二指肠活检。

出现下消化道出血时, 应密切观察受者的生命体征变化, 监测血红蛋白及凝血功能变化等, 及时判断出血原因、出血部位、出血速度, 尽早明确诊断, 积极处理。移植十二指肠具有丰富的淋巴组织, 是高度免疫原性器官, 因此发生急性排斥反应的风险较高, 因急性排斥反应引起的下消化道出血, 须行抗排斥反应治疗, 包括使用甲泼尼龙冲击治疗或生物制剂治疗等。下消化道出血的治疗措施包括: 立即调整或停用抗凝剂, 必要时可用等量鱼精蛋白中和肝素; 及时输血、补充新鲜血浆; 控制高血压等。出血量大、出血速度快或经保守治疗无效时, 应及时选择介入治疗或急诊手术探查止血^[111-112]。

临床问题 25: 移植胰腺胰腺炎诊治要点有哪些?

推荐意见 36: 临床可表现为移植胰腺部位胀痛或隐痛, 实验室检查提示胰酶水平上升, 胰腺影像学检查有助于明确诊断(推荐强度 B, 证据等级 2b)。移植胰腺活检可明确诊断(推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见 37: 建议禁食、全胃肠外营养、应用生长抑素或联用蛋白酶抑制剂, 必要时行手术治疗或移植胰腺切除。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见 38: 膀胱引流术式的反流性胰腺炎建议置入导尿管引流, 并防治尿路感染。对于反复出

现的反流性胰腺炎, 应尽早考虑转换为肠道引流术式。(推荐强度 B, 证据等级 3a)

推荐意见说明:

移植胰腺胰腺炎是胰腺移植术后最常见的并发症之一, 需与移植后高淀粉酶血症相鉴别, 移植后早期高淀粉酶血症发生率可高达 35%^[115]。严重的移植胰腺胰腺炎与移植物血栓形成、出血、胰周积液(假性囊肿)、胰漏和腹腔感染相关, 应予以重视^[116]。

移植术后早期发生移植胰腺胰腺炎的危险因素包括供胰质量(供者年龄较大、大量液体复苏、血流动力学不稳定和胰腺脂肪浸润)、手术因素(过度手术操作或损伤、保存液特别是 HTK 液过度灌注)、热缺血/冷缺血时间长、存在早期血管并发症等^[115-117]。高淀粉酶血症或高脂酶血症可能是移植胰腺胰腺炎的初始表现, 临床可出现肠梗阻、腹胀、恶心、呕吐、压痛和/或由于影响邻近器官而引起的全身不适等。超声和 CT 是移植胰腺胰腺炎的重要诊断手段, 可观察到移植胰腺的炎症、坏死和脂肪浸润等。移植胰腺活检可明确胰腺炎的诊断, 按病理分型可分为水肿性胰腺炎和急性出血坏死性胰腺炎。治疗措施包括禁食、全胃肠外营养、应用生长抑素或联用蛋白酶抑制剂等, 同时积极预防感染^[118]。对于重症移植胰腺胰腺炎, 应尽早手术治疗, 必要时考虑行移植胰腺切除。

胰肾联合移植 1 个月以后发生的胰腺炎, 在膀胱引流术式胰腺移植受者中更为常见, 多为反流性胰腺炎, 应在膀胱内置入 Foley 导尿管引流, 并防治尿路感染。如果反复出现反流性胰腺炎, 应尽早考虑转换为肠道引流术式, 特别是在排除尿道流出道梗阻和尿路感染的情况下, 更应积极转换^[61]。

临床问题 26: 胰漏的诊治要点有哪些?

推荐意见 39: 胰漏的诊断包括: 临床表现为腹痛、发热等, 胰周积液及穿刺液中胰酶水平明显升高或引流量增加且引流液中胰酶水平明显升高。(推荐强度 A, 证据等级 1b)

推荐意见 40: 早期胰漏应充分引流, 予禁食、全胃肠外营养并加用生长抑素; 严重的胰漏应及时手术探查, 必要时切除胰腺并控制感染。晚期胰瘘, 应作瘘道的根治性切除及瘘口修补, 必要时行肠转流。(推荐强度 B, 证据等级 2c)

推荐意见说明:

胰漏是胰腺或胰肾联合移植中较严重的并发症之一, 在全胰腺移植中发生率小于 5%^[119]。临床可

表现为腹痛、发热等。引流量增加及性状改变、引流液中胰酶水平明显升高,或影像学提示胰周积液且穿刺液中胰酶水平明显升高,则可明确诊断。发生于移植术后 4 周内的早期胰漏,常见原因为胰腺实质损伤、吻合口张力过高、移植胰腺胰腺炎、排斥反应、血供障碍导致的胰腺组织坏死和移植胰腺周围感染、输出道梗阻或狭窄、供胰修整胰旁组织漏扎等。

早期胰漏发生后,应予充分引流,受者应禁食、全胃肠外营养、应用胰液分泌抑制剂、积极控制局部感染^[120]。因排斥反应及血液供应障碍所致胰漏,应尽早对因处理。膀胱引流术式术后早期胰漏通常可以通过延长膀胱内 Foley 导尿管留置时间、经皮穿刺腹腔内积液引流、应用抗生素预防感染等措施治愈。如果保守治疗失败,应积极手术治疗或改用肠道引流^[121]。肠道引流术式术后发生胰漏应积极手术治疗,包括经皮穿刺或手术清除脓腔,留置引流管充分引流。同时应禁食、胃肠减压、全肠外营养和使用生长抑素等。大部分胰漏可在几周后自行闭合,胰漏局限后亦可形成瘘道或假性胰腺囊肿。当合并脓毒血症或严重的腹膜炎时,应考虑移植胰腺切除术。

对于晚期胰瘘,应行瘘道造影以显示瘘的解剖特点,可以显示是否与胰管相通,有助于排除主胰管梗阻。CT 或 MRI 有助于明确诊断^[120]。根据胰瘘的解剖位置及原因行瘘口修补或再吻合,并做瘘道的根治性切除。对于膀胱引流术式者,必要时行肠转流。

临床问题 27: SPK 术后肠漏的诊治要点有哪些?

推荐意见 41: 肠漏以急腹症为首要临床表现,严重者可出现腹膜炎和脓毒血症,腹腔引流液增加及性状改变或腹腔积液为常见表现。建议行腹部超声或 CT 协助诊断,必要时行肠道造影或逆行膀胱造影(膀胱引流术式)。(推荐强度 B,证据等级 2b)

推荐意见 42: 局限性肠漏建议可保守治疗,膀胱引流术式者需留置导尿管减压。单纯的吻合口漏可考虑行漏口修补或再吻合,移植十二指肠缺血坏死所致的肠漏,则应行移植胰腺切除。(推荐强度 B,证据等级 2c)

推荐意见说明:

移植胰腺外分泌经肠道引流术式的肠道并发症发生率明显减少(2% ~ 10%)^[109,122-124]。肠道引流

术式术后 3 个月内的肠漏通常是由于缺血或吻合技术问题等引起,术后 3 个月后的肠漏通常因感染或急性排斥反应等引起^[124]。肠漏常具有肠穿孔的特征和症状,以急腹症为首要表现,其他包括腹痛、发热、恶心呕吐、心动过速、白细胞增多、腹膜炎和脓毒血症等。腹腔引流液增加及性状改变,也可表现为腹腔积液,引流液或穿刺液中胰酶水平升高或涂片中见食物残渣则可明确诊断。腹部 CT 扫描和口服造影剂最有诊断价值,可以发现腹腔积气和积液以及造影剂外漏等^[125]。局限性肠漏可考虑保守治疗,包括置管充分引流并预防感染等。非局限性肠漏多需要开腹探查,对于漏口较小且腹腔污染较轻的肠漏,可行漏口修补。如果供者十二指肠部分受损,可在切除受损的十二指肠组织后采用 Roux-en-Y 方法再次与受者空肠/回肠吻合。在供者十二指肠缺血、有脓毒血症或严重腹膜炎的情况下,则应切除移植胰腺及十二指肠。

行膀胱引流术式的 SPK 受者肠漏和腹腔感染的发生率均较低,临床症状也较轻^[122]。腹部 CT 平扫可见腹腔积液和移植十二指肠周围炎症^[122],逆行膀胱造影可确诊肠漏发生的位置。腹腔引流液生化检查可发现胰酶升高。早期肠漏多数在留置导尿管减压后,经抗感染、抑制胰酶等保守治疗后可治愈。漏口较大或是晚期肠漏则需开腹探查,术中切除坏死组织并修补漏口,部分患者可改为经肠道引流^[109,122]。

临床问题 28: SPK 术后腹腔感染的诊治要点有哪些?

推荐意见 43: 建议首先明确腹腔感染的原因(推荐强度 B,证据等级 2a),积极治疗原发病,充分引流(推荐强度 B,证据等级 2c)。初始选用广谱抗菌药物,依据病原体检测结果及时调整抗感染方案(推荐强度 B,证据等级 2c)。必要时行手术探查(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

胰肾联合移植术后,由于免疫抑制剂用量较大以及术后易并发移植胰腺胰腺炎、肠漏和胰漏等,易引发腹腔感染。受者出现发热、腹胀或腹痛、腹膜刺激征阳性及 B 超或腹部 CT 发现腹腔积液或脓肿时,可诊断腹腔感染^[126-129]。明确原因以及有效、及时地控制感染源是治疗的关键^[127]。

腹腔感染多为混合感染,经验性广谱抗生素治疗应针对病原体、药物不良反应、药物间相互作用和既往抗生素使用情况等进行个体化治疗^[126-127]。初

始经验性广谱抗生素治疗尤为重要,随后需根据培养和药物敏感试验结果及时调整抗生素治疗方案^[126,128]。

积极治疗原发病如胰腺炎、胰漏及肠漏,充分引流腹腔积液至关重要^[127]。若治疗效果差或感染持续存在,则需手术探查清除感染灶^[127]。是否行移植胰腺切除则需根据感染的原因、感染的范围和病原体种类来综合考虑^[126-128,130]。获得最佳转归需要多学科积极参与协作^[127-128]。

临床问题 29:SPK 膀胱引流术式常见的并发症有哪些?

推荐意见 44:代谢性酸中毒是胰腺移植膀胱引流术式常见的并发症(推荐强度 B,证据等级 2a)。膀胱引流术式的远期并发症包括化学性膀胱炎、泌尿道感染和移植胰腺反流性胰腺炎等(推荐强度 B,证据等级 2b)。

推荐意见说明:

胰腺移植膀胱引流术式最常见的并发症是代谢性酸中毒,发生率大于 60%。主要原因为胰管细胞和十二指肠分泌的 HCO_3^- 、 Na^+ 、 Cl^- 和水不断从膀胱丢失,可引起代谢性酸中毒、脱水和电解质紊乱。远期并发症包括化脓性膀胱炎、泌尿道感染及反流性胰腺炎等。约 25% 接受膀胱引流术式的受者在术后 10 年内因尿路并发症而被迫重新转换为肠道引流术式^[8]。

临床问题 30:SPK 术后代谢性酸中毒如何诊治?

推荐意见 45:代谢性酸中毒常见于胰腺移植膀胱引流术式者,分为急性和慢性两种类型。(推荐强度 B,证据等级 2a)

推荐意见 46:SPK 术后代谢性酸中毒需依据病史、临床表现及实验室检查进行诊断(推荐强度 B,证据等级 2b)。SPK 术后代谢性酸中毒的治疗,包括病因治疗、药物治疗及对症治疗(推荐强度 B,证据等级 2c)。

推荐意见说明:

代谢性酸中毒是胰腺移植膀胱引流术式常见的并发症,分为急性代谢性酸中毒和慢性代谢性酸中毒。诊断代谢性酸中毒需依据动脉血气和血生化指标的测定结果,判断呼吸代偿系统是否反应恰当以及计算阴离子间隙等。

治疗要点:发生急性代谢性酸中毒,若酸血症严重($\text{pH} < 7.1$),存在心血管损伤的证据,不能快速改善者,予补碱治疗,同时需密切监测患者酸碱平衡状

态。对于移植肾功能不全或容量超负荷的患者,可使用血液滤过或透析。慢性代谢性酸中毒,给予补碱治疗可改善或减缓骨病的进展。

全面的病史采集和体格检查有助于了解是否存在潜在的酸碱平衡紊乱。如发生细胞内外 pH 值急剧变化、酸血症严重以及存在心血管损伤的证据,首选补碱治疗^[103,105,131-133]。对于 SPK 术后失血/缺血性乳酸性酸中毒受者,改善组织灌注至关重要,对于术后感染所致脓毒症相关的乳酸性酸中毒受者,治疗感染至关重要^[103,105,131-133]。对于反复出现较严重代谢性酸中毒的受者可考虑将膀胱引流术式改为肠道引流术式。

临床问题 31:SPK 术后移植抗宿主病(GVHD)的诊治要点有哪些?

推荐意见 47:GVHD 是 SPK 术后严重的并发症之一,分为急性 GVHD 和慢性 GVHD,主要表现为皮肤病变、肝肾功能异常、骨髓抑制和胃肠道症状等,可累及多个器官系统,诊断依据包括临床表现、实验室检查和组织病理学等。(推荐强度 B,证据等级 2c)

推荐意见 48:建议急性 GVHD 的治疗首选糖皮质激素,对于糖皮质激素无效或耐受性差的受者,可使用其他免疫抑制剂,也可采用体外光疗、血浆置换等;慢性 GVHD 的治疗应依据病情个体化调整免疫抑制方案,可采用体外光疗和全身照射等。(推荐强度 B,证据等级 3a)

推荐意见说明:

移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)是实体器官移植后罕见的致命并发症。迄今为止只有少数文献有关于 SPK 术后发生 GVHD 的报道^[105,134-137]。文献中关于 GVHD 治疗的指南也较少,再次胰腺移植或使用正在进行的临床试验药物,疗效有限^[105,134,136-137]。因此,实体器官移植后 GVHD 的最佳治疗仍不清楚,部分受者在 GVHD 病程早期行移植胰腺切除治疗,但未见明显的临床症状改善^[105,134-137]。根据现有的对此类病例的诊治经验,早期诊断、及时进行免疫治疗和支持性治疗似乎是改善临床预后的较好方法。

总之,移植医师应该意识到 SPK 术后可能发生 GVHD。时刻警惕、高度怀疑、早期诊断至关重要。

临床问题 32:胰肾联合移植受者术后随访的内容有哪些?随访频次是什么?

推荐意见 49:建议胰肾联合移植术后随访内容包括病史采集、常规检查和胰肾联合移植的特殊检

查。随访频次需要根据术后时间进行相应调整。

(推荐强度 D, 证据等级 5)

推荐意见说明:

(1) 胰肾联合移植术后随访内容

①病史采集: 体质量、尿量、血压、药物使用情况、有无脚踝或眼睑浮肿。

②常规检查: 血常规、尿常规、空腹/餐后血糖、血脂、肝功能、肾功能、免疫抑制剂血药浓度、血淀粉酶和脂肪酶、尿淀粉酶、HbA1c 和 C 肽。

③其他检查: 群体反应性抗体、DSA、胰岛素抗体、病毒(包括巨细胞病毒、EB 病毒、BK 病毒、JC 病毒和肝炎病毒等)、心功能检测、移植胰腺 CT/CTA、移植肾脏或移植胰腺活检、肿瘤筛查^[5, 106]。

(2) 胰肾联合移植术后随访频次

术后 3 个月内每周复查 1 次, 4~6 个月内每 2 周复查 1 次, 7~12 个月内每 2~3 周复查 1 次, 1 年后每月复查 1 次^[5, 103]。

3 小结

本指南部分临床问题目前尚缺乏强有力的循证医学证据, 同时临床实践中也存在一些待回答的问题, 汇总如下, 为未来胰肾联合移植的研究及经验积累提供方向, 也希望得到不断改善及修订。

(1) 器官捐献

供者的年龄若超过 50 岁, 是否仍可捐献胰腺?

既往有胰腺炎病史的供者, 康复后捐献的胰腺是否可以用于胰肾联合移植?

(2) 移植胰腺活检

移植胰腺活检风险高, 国内尚未广泛开展。如何进一步推广移植胰腺活检, 积累更多的移植胰腺活检经验及病理规范, 增加循证医学数据?

如何确定最佳的移植胰腺活检方式及策略?

(3) 并发症

如何进一步改进并提高移植外科技术及手术成功率, 减少外科并发症?

血栓形成和出血仍是临床上比较难处理的一对矛盾。术后如何进行个体化抗凝? 如何进一步降低血栓形成和出血的发生概率? 需要进一步探索与改进。

移植术后不明原因发热的诊断和抗生素使用指征?

(4) 移植相关并发症的多学科协作诊疗。

(5) 临床实践中推广胰肾联合移植的可行性、资源和成本效益评估。

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院
蔡 明 浙江大学医学院附属第二医院
陈知水 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈 正 广州医科大学附属第二医院
孙煦勇 广西医科大学第二附属医院

审稿专家(按姓氏笔画排序):

丁小明 西安交通大学第一附属医院
马俊杰 广州医科大学附属第二医院
方佳丽 广州医科大学附属第二医院
王彦峰 武汉大学中南医院
王 毅 海南医学院第二附属医院
付迎欣 深圳市第三人民医院
刘致中 内蒙古包钢医院
宋文利 天津市第一中心医院
张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
杨洪吉 四川省人民医院
李新长 江西省人民医院
明长生 华中科技大学同济医学院附属同济医院
周洪澜 吉林大学第一医院
林 涛 四川大学华西医院
官念樵 华中科技大学同济医学院附属同济医院
莫春柏 天津市第一中心医院
曾凡军 华中科技大学同济医学院附属同济医院
程 颖 中国医科大学附属第一医院

编写专家组成员(按姓氏笔画排序):

万 娇 广州医科大学附属第二医院
马俊杰 广州医科大学附属第二医院
王伟刚 吉林大学第一医院
方佳丽 广州医科大学附属第二医院
尹 威 广州医科大学附属第二医院
刘路浩 广州医科大学附属第二医院
李 立 广州医科大学附属第二医院
李光辉 广州医科大学附属第二医院
吴佳林 广州医科大学附属第二医院
陈荣鑫 广州医科大学附属第二医院
张 鹏 广州医科大学附属第二医院
官念樵 华中科技大学同济医学院附属同济医院
郭予和 广州医科大学附属第二医院
徐 璐 广州医科大学附属第二医院
赖兴强 广州医科大学附属第二医院
熊轲祎 广州医科大学附属第二医院

执笔作者(按姓氏笔画排序):

王立明 大连医科大学第二附属医院

陈 正 广州医科大学附属第二医院
 陈知水 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 莫春柏 天津市第一中心医院
 程 颖 中国医科大学附属第一医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet] [M]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez RR, Lavo C, et al. Special issue "diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment" [J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 813.
- Montagud-Marrahi E, Cuadrado-Payán E, Hermida E, et al. Preemptive simultaneous pancreas kidney transplantation has survival benefit to patients[J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 421-430.
- Boggi U, Vistoli F, Andres A, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II -recommendations [J]. Am J Transplant, 2021, 21(Suppl 3): S17-S59.
- 中华医学会器官移植学分会. 胰肾联合移植临床技术规范(2020 版)[J]. 器官移植, 2020, 11(3): 332-343.
- 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. 中国胰腺移植诊疗指南(2016 版) [J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(10): 627-634.
- Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, et al. Advances in pancreas transplantation[J]. J R Soc Med, 2016, 109(4): 141-146.
- Dean PG, Kukla A, Stegall MD, et al. Pancreas transplantation[J]. BMJ, 2017, 357: j1321.
- Samoylova ML, Borle D, Ravindra KV. Pancreas transplantation: indications, techniques, and outcomes [J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(1): 87-101.
- Kobayashi T, Gruessner AC, Wakai T, et al. Three types of simultaneous pancreas and kidney transplantation [J]. Transplant Proc, 2014, 46(3): 948-953.
- 于立新, 姚冰, 邓文锋, 等. 改良式胰液肠腔引流胰十二指肠及肾一期联合移植(附二例报告) [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(11): 17-20.
- Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review [J]. Einstein (Sao Paulo), 2015, 13(2): 305-309.
- 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.
- Weems P, Cooper M. Pancreas transplantation in type II diabetes mellitus [J]. World J Transplant, 2014, 4(4): 216-221.
- Braun MM, Khayat M. Kidney disease: end-stage renal disease [J]. FP Essent, 2021, 509: 26-32.
- Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, et al. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes [J]. Minerva Med, 2017, 108(5): 405-418.
- Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, et al. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation [J]. Liver Transpl Surg, 1996, 2(6): 426-430.
- Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, et al. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver [J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 474-478.
- Ladin K, Daniels A, Osani M, et al. Is social support associated with post-transplant medication adherence and outcomes? A systematic review and meta-analysis [J]. Transplant Rev (Orlando), 2018, 32(1): 16-28.
- Hau HM, Jahn N, Brunotte M, et al. Pre-operative ankle-brachial index for cardiovascular risk assessment in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients: a simple and elegant strategy! [J]. BMC Surg, 2021, 21(1): 156.
- Babu BI, Shapiro AMJ. Current evidence in the management of premalignant cystic lesions of the pancreas in patients undergoing liver transplantation [J]. Pancreas, 2022, 51(2): 117-120.
- Mattiazzi AD, Centeno A, Amador A, et al. Highly sensitized patients: Miami Transplant Institute experience [J]. Clin Transpl, 2014: 171-178.
- Ciancio G, Burke GW. Type 2 diabetes: is pancreas transplantation an option? [J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(11): 542.
- Kerr HR, Hatipoglu B, Krishnamurthi V. Pancreas transplant for diabetes mellitus [J]. Cleve Clin J Med, 2015, 82(11): 738-744.
- de Kort H, Roufosse C, Bajema IM, et al. Pancreas transplantation, antibodies and rejection: where do we stand? [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013, 18(3): 337-344.
- Chen J, Mikhail DM, Sharma H, et al. Donor age is the most important predictor of long term graft function in donation after cardiac death simultaneous pancreas-kidney transplantation: a retrospective study [J]. Am J Surg, 2019, 218(5): 978-987.
- 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.
- Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, et al. Underutilization of pancreas donors [J]. Transplantation, 2003, 75(8): 1271-1276.
- Schenker P, Wunsch A, Ertas N, et al. Long-term results after simultaneous pancreas-kidney transplantation using donors aged 45 years or older [J]. Transplant Proc, 2008, 40(4): 923-926.
- Van der Werf WJ, Odorico J, D'Alessandro AM, et al. Utilization of pediatric donors for pancreas transplantation [J]. Transplant Proc, 1999, 31(1-2): 610-611.
- 石炳毅, 薛武军. 中国器官移植临床诊疗技术规范(2020 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation [J]. Lancet, 2009, 373(9677): 1808-1817.
- Lonz BE, Baptiste G, Ali NM, et al. Pancreas transplantation from hepatitis C viremic donors to uninfected recipients [J]. Am J Transplant, 2021, 21(5): 1931-1936.
- Van Pilsum Rasmussen SE, Bowring MG, Shaffer AA, et al. Knowledge, attitudes, and planned practice of HIV-positive to HIV-positive transplantation in US transplant centers [J]. Clin Transplant, 2018, 32(10): e13365.
- Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future [J]. Clin Transplant, 2010, 24(4): 433-449.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.
- Törn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, et al. Prognostic factors for the course of beta cell function in autoimmune diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(12): 4619-4623.
- 李霞, 周智广, 亓海英, 等. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能 [J]. 中南大学学报(医

- 学版), 2004, 29(4): 419-423.
- 39 Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients [J]. *Biomark Insights*, 2016, 11: 95-104.
- 40 Muñoz-Bellví L, López-Sánchez J. Donor risk factors in pancreas transplantation[J]. *World J Transplant*, 2020, 10(12): 372-380.
- 41 Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, et al. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(4): 837-845.
- 42 Hesse UJ, Sutherland DE. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients[J]. *Diabetes*, 1989, 38(Suppl 1): S1-S3.
- 43 Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, et al. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(5): 1275-1278.
- 44 Bertolotto M, D'Onofrio M, Martone E, et al. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging[J]. *Abdom Imaging*, 2007, 32(2): 161-170.
- 45 Clevert DA, D'Anastasi M, Jung EM. Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics-current developments[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 53(1-2): 171-186.
- 46 D'Alessandro C, Todisco M, Di Bella C, et al. Surgical complications after pancreatic transplantation: A computed tomography imaging pictorial review [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(46): 6049-6059.
- 47 Hagspiel KD, Nandalur K, Burkholder B, et al. Contrast-enhanced MR angiography after pancreas transplantation: normal appearance and vascular complications[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(2): 465-473.
- 48 晋云, 陈刚, 张绍祥, 等. 胰腺及其周围结构的三维重建研究[J]. *中华消化外科杂志*, 2008, 7(5): 369-371.
- 49 Rudolph EN, Dunn TB, Sutherland DER, et al. Optimizing outcomes in pancreas transplantation: Impact of organ preservation time[J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(9): e13035.
- 50 Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, et al. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants [J]. *Surgery*, 2000, 127(5): 545-551.
- 51 李林德, 陆兵, 吴基华, 等. 英国胰腺移植实践指南解读 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(6): 495-501.
- 52 Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1296-1305.
- 53 Diabetes mellitus; a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 1999, 100(10): 1132-1133.
- 54 Yiannoullou P, Summers A, Goh SC, et al. Major adverse cardiovascular events following simultaneous pancreas and kidney transplantation in the United Kingdom[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4): 665-673.
- 55 Sucher R, Rademacher S, Jahn N, et al. Effects of simultaneous pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone on the outcome of peripheral vascular diseases [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 453.
- 56 Mangus RS, Powelson J, Kinsella SB, et al. Pretransplant coronary artery disease associated with worse clinical outcomes in pancreas transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4): E442-E447.
- 57 Rijkse E, van Dam JL, Roodnat JJ, et al. The prognosis of kidney transplant recipients with aorto-iliac calcification: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transpl Int*, 2020, 33(5): 483-496.
- 58 Lewis JR, Wong G, Taverniti A, et al. Association between aortic calcification, cardiovascular events, and mortality in kidney and pancreas-kidney transplant recipients[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(3): 177-186.
- 59 Cohen DJ, Ratner LE. Type 2 diabetes: the best transplant option is still uncertain[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(4): 530-532.
- 60 Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, et al. Portal venous versus systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(1): 226-232.
- 61 Riad SM, Keys DO, Jackson S, et al. Enteric conversion of bladder drained pancreas as a predictor of outcomes in almost 600 recipients at a single center[J]. *Transplant Direct*, 2020, 6(5): e550.
- 62 Lam VW, Pleass HC, Hawthorne W, et al. Evolution of pancreas transplant surgery[J]. *ANZ J Surg*, 2010, 80(6): 411-418.
- 63 Fridell JA, Powelson JA, Sanders CE, et al. Preparation of the pancreas allograft for transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(2): E103-E112.
- 64 Witte B, Fröher R, Linss W. Unusual blood supply to the pancreas by a dorsal pancreatic artery[J]. *Surg Radiol Anat*, 2001, 23(3): 197-200.
- 65 Nghiem DD. Revascularization of the gastroduodenal artery in pancreas transplant[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(8): 774-777.
- 66 罗鲜樟, 王心强, 陈艳, 等. 胰肾联合移植中胃十二指肠动脉的重建[J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(8): 496-500.
- 67 付迎欣, 王辉, 冯钢, 等. 胰肾联合移植 145 例单中心回顾分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(5): 260-265.
- 68 Friedrich J, Charpentier K, Marsh CL, et al. Outcomes with the selective use of enteric exocrine drainage in pancreas transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(10): 3101-3104.
- 69 Ciano G, Sageshima J, Chen L, et al. Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(12): 3363-3376.
- 70 Frytyst J, Ritzel RA, Maubach J, et al. Comparison of pancreas-transplanted type 1 diabetic patients with portal-venous versus systemic-venous graft drainage: impact on glucose regulatory hormones and the growth hormone/insulin-like growth factor- I axis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1758-1766.
- 71 Alonso A, Fernández C, Cillero S, et al. Effects of portal versus systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(7): 2335-2337.
- 72 Ollinger R, Margreiter C, Bösmüller C, et al. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high volume center[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(5): 780-786.
- 73 Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, et al. OPTN/SRTR 2020 annual data report: pancreas[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(Suppl 2): S137-S203.
- 74 Farney AC, Doares W, Rogers J, et al. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 88(6): 810-819.
- 75 Aziz F, Parajuli S, Kaufman D, et al. Induction in pancreas transplantation: T-cell depletion versus IL-2 receptor blockade[J]. *Transplant Direct*, 2022, 8(12): e1402.
- 76 Bazerbachi F, Selzner M, Boehnert MU, et al. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term

- outcome[J]. Transplantation, 2011, 92(9):1039-1043.
- 77 Kaufman DB, Burke GW III, Bruce DS, et al. Prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2003, 3(7): 855-864.
- 78 Gruessner AC. 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.
- 79 Malaise J, Saudek F, Boucek P, et al. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: the EURO-SPK 3-year results[J]. Transplant Proc, 2005, 37(6): 2843-2845.
- 80 Falconer SJ, Jansen C, Oniscu GC. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in simultaneous pancreas-kidney transplant patients[J]. Transplant Proc, 2014, 46(5): 1458-1462.
- 81 Merion RM, Henry ML, Melzer JS, et al. Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation[J]. Transplantation, 2000, 70(1): 105-111.
- 82 Cantarovich D, Karam G, Hourmant M, et al. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2005, 5(6): 1332-1338.
- 83 Gruessner AC, Gruessner RW. P.135: Better long-term patient and kidney graft outcome for simultaneous pancreas/kidney (SPK) versus kidney transplant alone (KTA) recipients [J]. Transplantation, 2021, 105(12 Supp 1): S53.
- 84 Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and treatment of pancreas rejection[J]. Curr Transplant Rep, 2015, 2(2): 169-175.
- 85 中华医学会器官移植学分会. 中国器官移植超声影像学诊疗技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(1): 16-31.
- 86 中华医学会器官移植学分会. 移植胰腺病理学临床操作规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(6): 628-637.
- 87 Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts: updated Banff grading schema[J]. Am J Transplant, 2011, 11(9): 1792-1802.
- 88 Uva PD, Odorico JS, Giunipero A, et al. Laparoscopic biopsies in pancreas transplantation[J]. Am J Transplant, 2017, 17(8): 2173-2177.
- 89 Parajuli S, Arpali E, Astor BC, et al. Concurrent biopsies of both grafts in recipients of simultaneous pancreas and kidney demonstrate high rates of discordance for rejection as well as discordance in type of rejection - a retrospective Study[J]. Transpl Int, 2018, 31(1): 32-37.
- 90 Horneland R, Paulsen V, Lindahl JP, et al. Pancreas transplantation with enteroanastomosis to native duodenum poses technical challenges-but offers improved endoscopic access for scheduled biopsies and therapeutic interventions[J]. Am J Transplant, 2015, 15(1): 242-250.
- 91 Klassen DK, Weir MR, Cangro CB, et al. Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy-results of a large experience [J]. Transplantation, 2002, 73(4): 553-555.
- 92 Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ, et al. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: working proposal by a multi-disciplinary international consensus panel [J]. Am J Transplant, 2008, 8(6): 1237-1249.
- 93 Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The banff 2019 kidney meeting report (i): updates on and clarification of criteria for t cell- and antibody-mediated rejection [J]. Am J Transplant, 2020, 20(9): 2318-2331.
- 94 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, et al. Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: reproducibility and revision of histologic grading system [J]. Transplantation, 1997, 63(11): 1579-1586.
- 95 Drachenberg CB, Buettner-Herold M, Aguiar PV, et al. Banff 2022 pancreas transplantation multidisciplinary report: Refinement of guidelines for T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection and islet pathology. Assessment of duodenal cuff biopsies and noninvasive diagnostic methods[J]. Am J Transplant, 2024, 24(3): 362-379.
- 96 Uva PD, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, et al. Graft dysfunction in simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK): results of concurrent kidney and pancreas allograft biopsies[J]. Am J Transplant, 2019, 19(2): 466-474.
- 97 Dong M, Parsaik AK, 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.
- 98 Moinuddin I, Yaqub MS, Taber T, et al. Isolated pancreas rejections do not have an adverse impact on kidney graft survival whereas kidney rejections are associated with adverse pancreas graft survival in simultaneous pancreas kidney transplantation [J]. J Nephrol, 2018, 31(2): 307-315.
- 99 Aziz F, Parajuli S, Uddin S, et al. How should pancreas transplant rejection be treated?[J]. Transplantation, 2019, 103(9): 1928-1934.
- 100 de Kort H, Munivenkatappa RB, Berger SP, et al. Pancreas allograft biopsies with positive c4d staining and anti-donor antibodies related to worse outcome for patients[J]. Am J Transplant, 2010, 10(7): 1660-1667.
- 101 Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, et al. Antibody mediated rejection (AMR) after pancreas and pancreas-kidney transplantation[J]. Transpl Int, 2010, 23(6): 602-610.
- 102 Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes[J]. Am J Transplant, 2013, 13(11): 2945-2955.
- 103 中华医学会器官移植学分会. 胰腺移植临床技术操作规范[J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(11): 643-659.
- 104 Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: Causes, prevention, diagnosis, and intervention [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(1): 87-92.
- 105 郑建明, 曹玉, 宋文利. 第一届胰腺移植国际共识大会胰腺移植临床实践指南解读[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(10): 577-584.
- 106 刘路浩, 方佳丽, 李光辉, 等. 胰肾联合移植术后抗凝治疗方案的回顾性队列研究[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(11): 663-668.
- 107 Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, et al. Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center experience [J]. Asian J Surg, 2016, 39(4): 232-237.
- 108 Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, et al. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors-a multivariate analysis [J]. Transplantation, 2004, 78(8): 1188-1192.
- 109 Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, et al. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up[J]. Ann Surg, 2009, 250(4): 618-630.
- 110 Troppmann C. Complications after pancreas transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(1): 112-118.

- 111 Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, et al. Total duodenectomy with enteric duct drainage: a rescue operation for duodenal complications occurring after pancreas transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(3): 692-697.
- 112 Pieroni E, Napoli N, Lombardo C, et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas-kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(6): 1388-1396.
- 113 Hummel R, Langer M, Wolters HH, et al. Exocrine drainage into the duodenum: a novel technique for pancreas transplantation[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(2): 178-181.
- 114 方佳丽, 郭予和, 马俊杰, 等. 同侧胰肾联合移植 146 例临床效果分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(48): 3853-3858.
- 115 van Dellen D, Summers A, Trevelyan S, et al. Incidence and histologic features of transplant graft pancreatitis: a single center experience[J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13(5): 449-452.
- 116 Finger EB, Radosevich DM, Dunn TB, et al. A composite risk model for predicting technical failure in pancreas transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(7): 1840-1849.
- 117 Schneeberger S, Biehl M, Steurer W, et al. A prospective randomized multicenter trial comparing histidine-tryptophane-ketoglutarate versus University of Wisconsin perfusion solution in clinical pancreas transplantation[J]. *Transplant Int*, 2009, 22(2): 217-224.
- 118 Hesse UJ, Meester D, Troisi R, et al. The use of low dose octreotide prophylaxis in pancreatic transplants with enteric drainage. Results of a prospective randomized single center trial [J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(3): 299-303.
- 119 Ferrer-Fàbrega J, Cano-Vargas B, Ventura-Aguiar P, et al. Early intestinal complications following pancreas transplantation: lessons learned from over 300 cases-a retrospective single-center study[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(1): 139-152.
- 120 Van Mellaert A, Gillard P, Jochmans I, et al. Delayed bleeding of the transplant duodenum after simultaneous kidney-pancreas transplantation: case series[J]. *Transplantation*, 2020, 104(1): 184-189.
- 121 Choi JY, Jung JH, Kwon HW, et al. Does enteric conversion affect graft survival after pancreas transplantation with bladder drainage?[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23: 89-97.
- 122 Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fàbrega J, et al. Cooperative study of the Spanish Pancreas Transplant Group (GETP): surgical complications[J]. *CirEsp*, 2015, 93(5): 300-306.
- 123 Sharda B, Jay CL, Gurung K, et al. Improved surgical outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation in the contemporary era[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(11): e14792.
- 124 Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage-characteristics and risk factors[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(6): 720-728.
- 125 Lall CG, Sandrasegaran K, Maglinte DT, et al. Bowel complications seen on CT after pancreas transplantation with enteric drainage[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(5): 1288-1295.
- 126 Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, et al. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 163-172.
- 127 Haidar G, Green M, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Intra-abdominal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13595.
- 128 Ziaja J, Krol R, Chudek J, et al. Intra-abdominal infections after simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2011, 16(3): 36-43.
- 129 Steurer W, Bonatti H, Obrist P, et al. Incidence of intraabdominal infection in a consecutive series of 40 enteric-drained pancreas transplants with FK506 and MMF immunosuppression[J]. *Transpl Int*, 2000, 13(Suppl 1): S195-S198.
- 130 Flateau C, Ait-Ammar N, Angebault C, et al. Risk factors for intra - abdominal fungal infection after simultaneous pancreas - kidney transplantation: a single-center retrospective experience [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(2): e13486.
- 131 Lim S. Metabolic acidosis[J]. *Acta Med Indones*, 2007, 39(3): 145-150.
- 132 Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(6): 978-993.
- 133 Ritter A, Mohebbi N. Causes and consequences of metabolic acidosis in patients after kidney transplantation[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(6): 792-801.
- 134 Rossi AP, Bone BA, Edwards AR, et al. Graft-versus-host disease after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report and review of the literature[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(11): 2651-2656.
- 135 Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1): 4-10.
- 136 Singh P, Razonable RR, Lorenz EC, et al. Chronic graft-versus-host disease in pancreas after kidney transplant recipients-an unrecognized entity [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(2): 883-888.
- 137 Guy S, Potluri A, Xiao G, et al. Successful treatment of acute severe graft-versus-host-disease in a pancreas-after-kidney transplant recipient: case report [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(7): 2446-2449.

(收稿日期: 2024-04-23)

(本文编辑: 徐小明)