

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.07.0749

• 专题报道 •

## 血小板参数与同种异体肾移植术后移植肾功能延迟恢复的关系

孙婷婷<sup>△</sup>, 符永叶<sup>△</sup>, 周正宇, 蓝欢, 贾音\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院实验诊断科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨同种异体肾移植患者术后移植肾功能延迟恢复(DGF)与外周血血小板参数变化的关系。**方法** 应用回顾性研究方法,选取2016年7月至2018年5月在海军军医大学(第二军医大学)长海医院器官移植科接受同种异体肾移植术的患者109例,根据术后是否发生DGF分为DGF组( $n=41$ )和非DGF(non-DGF)组( $n=68$ )。分别采集两组患者术前及术后1、3、7、14 d的外周血,检测血小板计数(PLT)、大型血小板比值(P-LCR)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板比容(PCT),观察上述指标的动态变化并进行组间比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述指标预测同种异体肾移植术后DGF的价值。**结果** 肾移植术前DGF组与非DGF组血小板参数差异无统计学意义。肾移植术后1、3、7、14 d, DGF组PLT始终低于非DGF组,MPV始终高于非DGF组,且在术后7 d时差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );肾移植术后DGF组与非DGF组PCT均呈先降低后升高趋势,术后7 d时DGF组PCT低于非DGF组且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肾移植术后DGF组与非DGF组PDW和P-LCR均呈先升高后降低趋势,术后7 d时DGF组PDW大于非DGF组且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而P-LCR在DGF组和非DGF组之间差异无统计学意义( $P=0.184$ )。肾移植术后7 d PDW和PCT预测DGF的ROC曲线下面积分别为0.781和0.758,最佳截断值分别为16.75 fL和0.155%,特异度分别为92.6%和63.2%,灵敏度分别为61.0%和75.6%。**结论** 对接受同种异体肾移植术的患者进行血小板参数的动态监测有助于DGF的早期诊断,移植术后7 d PDW > 16.75 fL、PCT < 0.155%时患者发生DGF的风险增加。

**[关键词]** 肾移植; 血小板; 肾功能延迟恢复; 早期诊断

**[中图分类号]** R 617 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)07-0749-05

### Relationship between platelet parameters and delayed graft function after renal transplantation

SUN Ting-ting<sup>△</sup>, FU Yong-ye<sup>△</sup>, ZHOU Zheng-yu, LAN Huan, JIA Yin\*

Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between the changes of platelet parameters after renal transplantation and delayed graft function (DGF). **Methods** A retrospective analysis was conducted with 109 patients who underwent allograft renal transplantation from Jul. 2016 to May 2018 in the Department of Organ Transplantation of Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University). The patients were divided into DGF group ( $n=41$ ) and non-DGF group ( $n=68$ ). Peripheral blood samples were collected from the two groups before and at 1, 3, 7 and 14 d after operation. The platelet parameters, including platelet count (PLT), platelet-large cell ratio (P-LCR), mean platelet volume (MPV), platelet volume distribution width (PDW) and platelet hematocrit (PCT), were dynamically monitored. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of the platelet parameters for predicting DGF after renal transplantation. **Results** There was no significant difference in platelet parameters between the DGF group and the non-DGF group before operation. At 1, 3, 7, and 14 d after renal transplantation, PLT values in the DGF group were lower than those in the non-DGF group, MPV values were higher than those in the non-DGF group, with statistical significance found at 7 d after renal transplantation (both  $P < 0.05$ ). PCT in the DGF group was decreased first and then increased after renal transplantation. At 7 d after operation, PCT in the DGF group was markedly lower than that in the non-DGF group ( $P < 0.05$ ). PDW and P-LCR in the DGF group and the non-DGF group increased first and then decreased after renal transplantation.

**[收稿日期]** 2019-02-18 **[接受日期]** 2019-06-26

**[作者简介]** 孙婷婷, 技师. E-mail: 13795258097@163.com; 符永叶, 技师. E-mail: 327328368@qq.com

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors).

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162079, E-mail: jyin\_2007@126.com

At 7 d after operation, PDW in the DGF group was markedly higher than that in the non-DGF group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in P-LCR between the two groups at 7 d after operation ( $P=0.184$ ). At 7 d after operation, the area under ROC curve for PDW and PCT were 0.781 and 0.758, with the optimal cut-off values being 16.75 fL and 0.155%, specificity being 92.6% and 63.2%, and sensitivity being 61.0% and 75.6%, respectively. **Conclusion** Dynamic monitoring of platelet parameters early after renal transplantation is helpful for the early diagnosis of DGF. There is an increased risk of DGF in patients with PDW $>16.75$  fL and PCT $<0.155\%$  at 7 d after operation.

**[Key words]** kidney transplantation; blood platelets; delayed graft function; early diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(7): 749-753]

移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 是肾移植术后的常见并发症<sup>[1]</sup>。移植肾穿刺活组织检查是诊断 DGF 的金标准, 但其属于有创性检查, 特异度不高且并发症多, 临床应用有限<sup>[2]</sup>。目前常用术后 7 d 血肌酐 $>400$   $\mu\text{mol/L}$  作为 DGF 的诊断指标<sup>[1]</sup>。但血肌酐易受体质量、年龄、性别和肌肉代谢等其他因素的影响, 诊断特异度不高<sup>[3]</sup>。肾缺血再灌注损伤引起的炎症和氧化损伤是导致 DGF 的危险因素<sup>[4]</sup>。研究表明, 血小板可以参与机体炎症反应过程<sup>[5]</sup>。因此, 本研究拟通过动态监测同种异体肾移植患者术后 5 个临床常规检测的血小板参数——血小板计数 (platelet count, PLT)、大型血小板比值 (platelet-large cell ratio, P-LCR)、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度 (platelet volume distribution width, PDW) 和血小板比容 (platelet hematocrit, PCT) 的动态变化, 探讨血小板参数与肾移植术后发生 DGF 的关系。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 本研究共纳入 2016 年 7 月至 2018 年 5 月在海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院器官移植科接受肾移植手术的患者 109 例, 根据术后是否发生 DGF 分为 DGF 组 ( $n=41$ ) 和非 DGF 组 (non-DGF 组,  $n=68$ )。DGF 诊断标准: 患者肾移植术后 7 d 内需要血液透析治疗, 或者虽未经过血液透析治疗, 但在术后 7 d 血肌酐仍 $>400$   $\mu\text{mol/L}$ <sup>[4,6]</sup>。纳入标准: (1) 供者和受者 ABO 血型相符; (2) 群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 均 $\leq 10\%$ , 淋巴细胞毒交叉配合试验死细胞比例 $\leq 10\%$ , 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 配型错配数为 1~5 个, 热缺血时间 3~10 min, 冷缺血时间 6~24 h; (3) 所有受者均采用口服他克莫司

(FK506) + 霉酚酸酯 + 醋酸泼尼松的三联抗排斥药物方案。排除标准: (1) 术前 7 d 内使用过影响血小板聚集功能药物的患者; (2) 输注过全血或血液制品者; (3) 术后出现各种感染或其他并发症的患者; (4) 观察时间内失访; (5) 亲属供肾活体肾移植受者; (6) 临床资料收集不全者。本研究经海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院伦理委员会审批。

**1.2 血液标本采集及检测方法** 用 EDTA 抗凝管分别采集患者术前和术后 1、3、7、14 d 的外周血各 2 mL, 1 h 内在 Sysmex XN-9000 血液分析仪 (日本希森美康公司) 上使用同品牌配套进口试剂进行检测, 获取 PLT、P-LCR、MPV、PDW 和 PCT 等数据。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以例数和百分数表示。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线判断血小板参数预测 DGF 的效能, 并计算灵敏度和特异度, 选取约登指数 (约登指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1) 最大时所对应的值为最佳截断值。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

**2.1 血小板参数在肾移植术后的变化趋势** 纳入研究的 109 例患者中男 70 例、女 39 例, 年龄为 15~70 岁, 平均年龄为 (40.0 $\pm$ 12.4) 岁。供者均为尸体供肾, 受者均为首次接受肾移植。由表 1 可见, 肾移植术后 DGF 组和 non-DGF 组患者的 PLT 均迅速降低, 至术后 3 d 时达到最低值, 随后两组 PLT 均缓慢升高, 在术后 14 d 时基本恢复到术前水平; DGF 组 PLT 在术后 14 d 内始终低于对照组, 其中术后 7 d 时两组差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。肾移植术后 DGF 组和 non-DGF 组患

者的 MPV 均呈先升高后降低趋势, 两组分别于术后 7 d 和术后 3 d 达到最高值; DGF 组 MPV 在术后 14 d 内始终高于对照组, 其中术后 7 d 时两组差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。肾移植术后 DGF 组和 non-DGF 组患者的 PCT 呈先降低后升高的趋势, 在术后 3 d 时最低; 术后 7 d 时 DGF 组低于 non-DGF 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。肾移植

术后 DGF 组与 non-DGF 组 PDW 呈先升高后降低趋势, 两组 PDW 均在术后 7 d 时达到最大, 且术后 7 d 时 DGF 组 PDW 大于 non-DGF 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。肾移植术后 DGF 组与 non-DGF 组 P-LCR 呈先升高后降低趋势, 两组 P-LCR 均在术后 7 d 时达到最大, 但术后 7 d 时两组 P-LCR 差异无统计学意义 ( $P = 0.184$ )。

表 1 肾移植术后两组患者血小板参数的动态比较

Tab 1 Comparison of platelet parameters between 2 groups after renal transplantation

Parameter	Group	Pre-transplantation	Post-transplantation t/d				$\bar{x} \pm s$
			1	3	7	14	
PLT ( $L^{-1}, \times 10^9$ )	DGF $n=41$	197.12 $\pm$ 65.84	160.07 $\pm$ 60.53	129.49 $\pm$ 58.36	134.63 $\pm$ 53.65*	217.32 $\pm$ 80.19	
	Non-DGF $n=68$	192.34 $\pm$ 75.74	168.16 $\pm$ 69.98	146.49 $\pm$ 61.78	174.48 $\pm$ 55.20	217.79 $\pm$ 70.01	
MPV fL	DGF $n=41$	8.97 $\pm$ 1.37	9.66 $\pm$ 1.40	10.01 $\pm$ 1.36	10.66 $\pm$ 1.33*	9.53 $\pm$ 1.34	
	Non-DGF $n=68$	8.91 $\pm$ 1.29	9.58 $\pm$ 1.39	9.91 $\pm$ 1.42	9.84 $\pm$ 1.16	9.47 $\pm$ 1.00	
PCT (%)	DGF $n=41$	0.17 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.06	0.13 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.05*	0.21 $\pm$ 0.08	
	Non-DGF $n=68$	0.17 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.06	0.14 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.08	0.21 $\pm$ 0.06	
PDW fL	DGF $n=41$	14.62 $\pm$ 2.47	14.36 $\pm$ 2.28	15.01 $\pm$ 2.22	17.29 $\pm$ 2.33*	14.56 $\pm$ 2.56	
	Non-DGF $n=68$	14.76 $\pm$ 2.46	15.04 $\pm$ 2.06	15.61 $\pm$ 1.59	15.87 $\pm$ 2.15	13.86 $\pm$ 2.83	
P-LCR (%)	DGF $n=41$	19.95 $\pm$ 8.36	23.77 $\pm$ 10.35	26.34 $\pm$ 9.06	28.88 $\pm$ 8.84	22.45 $\pm$ 8.42	
	Non-DGF $n=68$	19.34 $\pm$ 7.84	23.62 $\pm$ 9.07	26.00 $\pm$ 9.58	26.58 $\pm$ 8.63	23.79 $\pm$ 6.51	

PLT: Platelet count; MPV: Mean platelet volume; PCT: Platelet hematocrit; PDW: Platelet volume distribution width; P-LCR: Platelet-large cell ratio; DGF: Delayed graft function. \* $P < 0.05$  vs non-DGF group

2.2 血小板参数对肾移植术后 DGF 的预测价值 选择 DGF 组和 non-DGF 组肾移植术后 7 d 差异有统计学意义的 4 项血小板参数 (MPV、PDW、PLT 和 PCT) 进行 ROC 曲线分析, 结果 (图 1、表 2) 显示 PDW 和 PCT 对 DGF 有中度预测效能, ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.781 和 0.758, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 分别为 0.683~0.880 和 0.662~0.853, 最佳截断值分别为 16.75 fL 和 0.155%。以最佳截断值为标准时二者诊断 DGF 的特异度分别为 92.6% 和 63.2%, 灵敏度分别为 61.0% 和 75.6%。肾移植术后 7 d PCT 和 PDW 联合检测诊断 DGF 的 AUC 为 0.805, 95% CI 为 0.718~0.891, 灵敏度为 73.2%, 特异度为 79.4%。上述结果提示 PDW 和 PCT 对 DGF 有早期诊断价值, 但 PDW 的特异度更高, PCT 的灵敏度稍高于 PDW, 当患者术后 7 d PDW  $> 16.75$  fL、

PCT  $< 0.155\%$  时发生 DGF 的风险增大, 且 PCT 和 PDW 联合检测的诊断效能优于单独检测。

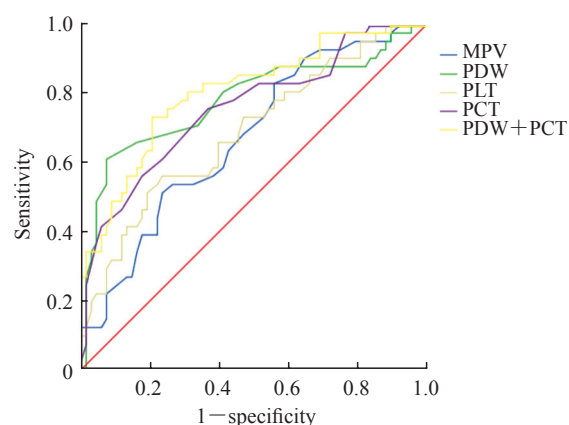


图 1 血小板参数预测肾移植术后 DGF 的 ROC 曲线  
Fig 1 ROC curve of DGF predicted by platelet parameters after renal transplantation

DGF: Delayed graft function; ROC: Receiver operating characteristic; MPV: Mean platelet volume; PDW: Platelet volume distribution width; PLT: Platelet count; PCT: Platelet hematocrit

表2 血小板参数预测肾移植术后 DGF 的价值比较

Tab 2 Comparison of platelet parameters in predicting DGF after renal transplantation

Parameter	AUC (95% CI)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
PLT	0.688 (0.585, 0.792)	133.5×10 <sup>9</sup> /L	56.1	76.5
MPV	0.672 (0.569, 0.774)	10.65 fL	51.2	76.5
PCT	0.758 (0.662, 0.853)	0.155%	75.6	63.2
PDW	0.781 (0.683, 0.880)	16.75 fL	61.0	92.6

DGF: Delayed graft function; PLT: Platelet count; MPV: Mean platelet volume; PCT: Platelet hematocrit; PDW: Platelet volume distribution width; AUC: Area under curve; CI: Confidence interval

### 3 讨论

DGF 是肾移植术后同种异体移植存活的主要障碍。发生 DGF 的患者术后早期住院时间延长,生活质量下降,长期预后较差,包括长期同种异体移植肾功能差、排斥率高<sup>[7-9]</sup>、移植功能丢失和患者死亡等<sup>[10]</sup>。目前还没有有效治疗 DGF 的方法,但早期诊断和治疗干预可能会提高移植物和患者的生存率<sup>[11]</sup>。DGF 损伤的发病机制目前仍未完全清楚,可能是多因素联合作用导致。研究表明,缺血再灌注损伤可能会导致细胞损伤和死亡,并且加重氧化应激反应,氧化应激失调可在移植的器官内诱发一系列炎症反应引起细胞损伤,从而导致移植肾受损<sup>[12-15]</sup>。有研究证实,血小板的产物 5-羟基二十碳四烯酸 (5-hydroxyeicosatetraenoic acid, 5-HETE)、12-羟基二十碳四烯酸 (12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-HETE) 和 15-羟基二十碳四烯酸 (15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE) 在人体内的含量与移植术后肾功能恢复情况有关<sup>[16-17]</sup>。血小板的另一产物血栓烷 B2 (thromboxane B2, TXB2) 也可以作为肾功能恢复相关的移植前监测指标<sup>[17]</sup>。这些研究表明,肾移植术后血小板表现出不同的活化水平,是导致移植术后肾功能恢复差异的原因之一。

本研究通过观察 5 项临床常规检测的血小板参数 (PLT、MPV、PCT、PDW 和 P-LCR) 在肾移植术前、术后的动态变化,分析血小板与 DGF 的关系。结果显示,肾移植受者的 PLT 和 PCT 在移植术后降低,然后缓慢恢复至术前水平;MPV、PDW 和 P-LCR 在肾移植术后均有所增高,后缓慢降低至正常水平。术后早期 PLT 和 PCT 降低,可能因为肾移植是有创手术,早期血小板参与创伤的止血和凝血过程,从而造成血小板的破坏增

多。MPV、PDW 和 P-LCR 增加,可能是因为移植术后尿毒症潴留产物对骨髓的抑制作用下降,骨髓造血功能逐渐恢复正常,造血干细胞可正常分化成熟,巨核系细胞正常增殖,产生较多年轻的大血小板。本研究还发现,肾移植术后发生 DGF 的患者,PLT 始终低于未发生 DGF 的患者,术后 7 d 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );MPV 始终高于未发生 DGF 的患者,术后 7 d 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );PCT 在术后 7 d 时低于未发生 DGF 的患者,两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。该结果提示 DGF 患者在骨髓造血干细胞分化成熟过程中出现血小板活化过程,血小板破坏增多,消耗增加,进一步佐证了血小板参与移植肾炎症反应和损伤再修复过程。

本研究采用 ROC 曲线评估血小板参数对 DGF 的预测价值。结果显示,肾移植术后 7 d PDW 和 PCT 均对 DGF 有中等程度的诊断效能 (AUC 为 0.7~0.9),但 PDW 特异度高于 PCT,PCT 灵敏度稍高于 PDW,PCT 和 PDW 联合检测的诊断效能优于单独检测。上述结果提示当肾移植患者术后 7 d 发现 PDW > 16.75 fL、PCT < 0.155% 时应警惕 DGF 的发生。

综上所述,同种异体肾移植患者血小板参数的动态变化与 DGF 的发生有一定的关系,术后 7 d 的 PCT 和 PDW 对预测 DGF 具有一定的临床价值,当术后 7 d PDW > 16.75 fL、PCT < 0.155% 时患者发生 DGF 的风险增大。相比病理活组织检查,血液标本易于获取,患者更易于接受,因此血小板参数有望成为肾移植术后早期预测 DGF 的无创性标志物。

### 【参考文献】

[1] MALLON D H, SUMMERS D M, BRADLEY J A,

- PETTIGREW G J. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best[J]. *Transplantation*, 2013, 96: 885-889.
- [2] RANJAN P, NADA R, JHA V, SAKHUJA V, JOSHI K. The role of C4d immunostaining in the evaluation of the causes of renal allograft dysfunction[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 1735-1741.
- [3] MAIER H T, ASHRAF M I, DENECKE C, WEISS S, AUGUSTIN F, MESSNER F, et al. Prediction of delayed graft function and long-term graft survival by serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin during the early postoperative phase after kidney transplantation[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13: e0189932. doi: 10.1371/journal.pone.0189932.
- [4] PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH M H, REMUZZI G. Delayed graft function in kidney transplantation[J]. *Lancet*, 2004, 364: 1814-1827.
- [5] KAYA M G, YARLIOGLUES M, GUNEBAKMAZ O, GUNTURK E, INANC T, DOGAN A, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209: 278-282.
- [6] SOLA R, ALARCÓN A, JIMÉNEZ C, OSUNA A. The influence of delayed graft function[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 3): iii32-iii37.
- [7] BOOM H, MALLAT M J, DE FIJTER J W, ZWINDERMAN A H, PAUL L C. Delayed graft function influences renal function, but not survival[J]. *Kid Int*, 2001, 58: 859-866.
- [8] YARLAGADDA S G, COCA S G, FORMICA R N Jr, POGGIO E D, PARIKH C R. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 1039-1047.
- [9] WU W K, FAMURE O, LI Y, KIM S J. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation[J]. *Kid Int*, 2015, 88: 851-858.
- [10] NARAYANAN R, CARDELLA C J, CATTRAN D C, COLE E H, TINCKAM K J, SCHIFF J, et al. Delayed graft function and the risk of death with graft function in living donor kidney transplant recipients[J]. *Am J Kid Dis*, 2010, 56: 961-970.
- [11] MOGULLA M, BHATTACHARJYA S, CLAYTON P A. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in living donor kidney transplantation—a retrospective study[J/OL]. *Transpl Int*, 2019. doi: 10.1111/tri.13472.
- [12] SALVADORI M, ROSSO G, BERTONI E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment[J]. *World J Transplant*, 2015, 5: 52-67.
- [13] LEE D M, JACKSON K W, KNOWLTON N, WAGES J, ALAUPOVIC P, SAMUELSSON O, et al. Oxidative stress and inflammation in renal patients and healthy subjects[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6: e22360. doi: 10.1371/journal.pone.0022360.
- [14] SHAPIRO M D, BAGLEY J, LATZ J, GODWIN J G, GE X, TULLIUS S G, et al. MicroRNA expression data reveals a signature of kidney damage following ischemia reperfusion injury[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6: e23011. doi: 10.1371/journal.pone.0023011.
- [15] HARIHARAN N, ZHAI P, SADOSHIMA J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14: 2179-2190.
- [16] DOLEGOWSKA B, BLOGOWSKI W, SAFRANOW K, DOMANSKI L, JAKUBOWSKA K, OLSZEWSKA M. Lipoxygenase-derived hydroxyeicosatetraenoic acids—novel perioperative markers of early post-transplant allograft function?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 4061-4067.
- [17] DOLEGOWSKA B, BLOGOWSKI W, DOMAŃSKI L. Dynamics of thromboxane level changes during early phase of allograft reperfusion[J]. *Clin Transplant*, 2009, 23: 716-722.