

分类号:

泰山医学院

硕士研究生学位论文



论文题目: 不同年龄段活体亲属供肾移植  
效果比较

系 (医院、所): 临沂市人民医院

研究生姓名: 付猛

学科、专业: 外科学

研究方向: 泌尿外科

指导教师: 郭丰富 教授

入学时间: 2009年9月

## 原创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名： 付强 日期： 2014年6月

## 学位论文知识产权权属声明

本人在导师指导下所完成的学位论文及相关的成果，知识产权归属学校。学校享有以任何方式发表、复制、公开阅览、借阅、检索以及申请专利等权利。本人离校后发表或使用学位论文或与该论文直接相关的学术论文或成果时，署名单位仍然为泰山医学院。

论文作者签名： 付强 导师签名： 郭平富 日期： 2014年6月

## 目 录

中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
符号说明.....	5
前 言.....	7
材料与方 法.....	10
结 果.....	21
讨 论.....	24
结 论.....	33
附 图.....	34
参考文献.....	38
综 述.....	43
致 谢.....	53
攻读学位期间发表的学术论文.....	54

# 不同年龄段活体亲属供肾移植效果比较

研究生：付 猛

专 业：外科学

导 师：郭丰富 教授

## 中文摘要

### 研究目的

分析活体亲属供肾脏移植的特点，探讨不同年龄段活体亲属供肾脏移植效果的差别，为肾脏移植肾源使用提供科学性依据。

### 方法

经由关部门得获悉授权，选取中国肾脏移植科学登记系统(CSRKT)4家移植中心的943例数据，选取数据的时间跨度为：2000年01月——2011年07月。依照供者的年龄分为五组：其中 $\geq 60$ 岁为1组，76例； $< 30$ 岁为5组，176例；中间每隔10岁为一组，即50~59岁为2组，306例；40~49岁为3组，246例；30~39岁为4组，139例。然后比较五组受者术后不同时间(术后1周、1月、术后3月、术后1年、术后2年、术后3年)的Scr及BUN水平、并发症情况以及1年人/肾存活率等。

采用SPSS13.0统计软件，组间比较应用均数比较的单因素方差分析(One-Way ANOVA)和多个相关样本的非参数检验(The Kruskal-Wallis H Test)；1年人/肾存活率的比较采用Life Tables生存分析；分别对5组供受者基本资料和受体术后不同时间点的临床资料和临床事件进行比较分析有无统计学差异，从而探讨供者年龄对受者移植效果的影响。

### 研究结果

4家移植中心的943例数据按照年龄标准分成5组，为了明确4家移植中心的数据的分配、术后免疫抑制剂用药类型比例、男女比例等是否有差异，行多个相关样本的非参数检验(The Kruskal-Wallis H Test)， $p$ 值均 $> 0.05$ 。检测供肾术后血清肌酐及血尿素氮值：术后1周、1月、术后3月、术后1年、术后2年、术后3年的Scr及BUN水平运行单因素方差分析(One-Way ANOVA)示无统计学意义： $p$ 值均 $> 0.05$ 。急性排斥反应：共69例，发生率7.3%。其中治疗无效6例(60岁以上3例，60岁以下3例)；控制或逆转的63例，五组分别发生8例、23例、15例、8例、15例，发生率分别为10.5%、7.5%、6.1%、5.8%和8.5%( $p=0.629$ )。移植肾功能延迟恢复：共36例，发生

率 3.8%。恢复时间最短 5 天，最长 163 天；五组分别发生：1 例、10 例、7 例、7 例、11 例，发生率分别为 1.3%、3.3 %、2.8 %、5.0 %及 6.3%( $p=0.233$ )。肺部感染：共 60 例，发生率 6.4%，治疗无效 4 例；五组分别发生 5 例、15 例、12 例、12 例、16 例，发生率分别为 6.6%、4.9 %、4.9 %、8.6 %及 9.1%( $p=0.247$ )。其他：泌尿系感染 3 例，消化道出血 1 例，慢性乙型病毒性肝炎 1 例，不明的感染 4 例，肾静脉栓塞 1 例，肾性高血压 1 例。1 年人/肾存活率：人存活率 Life Tables 生存分析比较：5 组人存活率整体比较  $p=0.293$ ；5 组肾存活率整体比较  $p=0.120$ 。

## 研究结论

不同年龄段活体亲属供肾移植术后肾功能恢复状况无明显差异，近期移植效果较满意。并发症在 5 组术后短期的发生率相似。1 年人/肾存活率也得到相似结果。但是发现 1 组和 5 组的肾功能恢复较另外 3 组在术后第 1 年内波动性大，而且有略高并发症发病率，但是总体无统计学差异。我们认为并认同年龄这一独立因素非活体亲属供肾移植的绝对禁忌证，在肾源需求亟待拓展的情况下，可有选择的对供体的年龄因素放宽。由于远期有较高的失访率，对于受者远期移植效果方面以及受者年龄是否影响到移植效果尚需要进一步研究。

**关键词：** 终末期肾病；肾脏移植；活体供者；不同年龄段；脑死亡捐献

# **THE EFFECT COMPARISON OF LIVING-RELATED RENAL TRANSPLANTATION WITH DONORS FROM DIFFERENT AGE GROUP**

**Specialty: Urology**

**Applicant: Fu Meng**

**Supervisor: Prof. Guo Fengfu**

## **ABSTRACT**

### **Objective**

The objective of this study was to provide scientific basis for renal graft usage by investigating the effect comparison of living-related donor kidney transplantation (LDKT) with donors from different age-groups and analyzing different characteristics after transplantation.

### **Method**

With the authorization from the relevant departments, we selected nine hundred and forty-three cases in four transplant centers from Chinese Scientific Registry of Kidney Transplantation (CSRKT). No prisoners or organs from prisoners were used in the collection of these data. These graft recipients were divided into five groups: group 1 (range,  $\geq 60$ years), group 2 (range, 50-59years), group 3 (range, 40-49years), group 4 (range, 30-39years) and group 5 (range,  $< 30$ years).

Then we made comparison of five groups of recipients in postoperative serum creatinine and BUN level in different times (1 week, 1months, 3months, 1 year, 2 years, 3 years after operation), operative complications and patient/graft survival rates by one year. By using the SPSS13.0 statistical software, comparison between groups was used the methods of one-way analysis of variance (One-Way ANOVA) and multiple dependent samples nonparametric tests (Kruskal Wallis H). 1 year recipient/graft survival rates used the method of Life Tables survival analysis

### **Results**

Nine hundred and forty-three cases of data from four transplant centers were divided into 5 groups accordance with age standards, in order to clear four transplant centers data distribution, postoperative immunosuppressive medication type proportion, ratio of men to women, we used dependent samples nonparametric tests (The Kruskal-Wallis H Test), *p*

$>0.05$ . So cases were comparable. There were no significant between-group differences in the incidence of postoperative acute rejection (AR) and delayed graft function (DGF). The treatment of 6 cases ineffective (above 60 years old in 3 cases, 3 cases under 60 years old); control or reversal 63 cases, the distribution in five groups is respectively 8 cases, 23 cases, 15 cases, 8 cases, 15 cases, that is respectively 10.5%, 7.5%, 6.1%, 5.8% and 8.5%. Single factor analysis of variance (One-Way ANOVA) showed no statistically significant differences:  $p=0.629$ . Delayed graft function: a total of 36 cases, the occurrence rate of 3.8%. The shortest recovery time was 5 days, the longest 163 days. The five groups are respectively 1, 10, 7, 7, 11 cases, which is respectively 1.3%, 3.3%, 2.8%, 5% and 6.3%. Single factor analysis of variance (One-Way ANOVA) showed no statistically significant differences:  $p=0.233$ . Pulmonary infection: a total of 60 cases, the occurrence rate of 6.4%, treatment failure 4 cases. The distribution in five groups is respectively 5 cases, 15 cases, 12 cases, 12 cases, 16 cases, occurrence rate is respectively 6.6%, 4.9%, 4.9%, 8.6% and 9.1%. Single factor analysis of variance (One-Way ANOVA) showed no statistically significant differences:  $p=0.247$ . Other: 3 cases of urinary tract infection, unspecified infection in 4 cases, 1 case of renal vein thrombosis, 1 case of hemorrhage of digestive tract, 1 case of renovascular hypertension, 1 case of chronic hepatitis B. There were no significant differences between the study and control groups in 1 year recipient/graft survival rates ( $p>0.05$ ).

### **Conclusions**

There was no significant difference between different age groups in renal function recovery after transplantation. Postoperative complication rates were with no far distinctions. Early results are satisfactory. So the age of living-related donor kidney should not be absolutely confined but be relaxed appropriately under the condition of the serious shortage of donor age. The long term effect of transplantation, still need further research.

**Key words:** ESRD; renal transplantation; living donor; ages; DBD

## 符号说明

英文缩写	英文全称	中文名称
ESRD	End-stage renal disease	终末期肾病/尿毒症
WIT	Warm ischemia time	热缺血时间
CIT	Cold ischemia time	冷缺血时间
DGF	Delayed graft function	肾功能延迟恢复
ATN	Acute tubular necrosis	急性肾小管坏死
HAR	Hyperacute rejection	超急性排斥反应
ALR	Accelerated rejection	加速性排斥反应
AR	Acute rejection	急性排斥反应
SLE	Systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
CT	Computed Tomography	电子计算机 X 射线断层扫描术
ECG	Electrocardiogram	心电图
HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
LDKT	Living-donor Kidney Transplantation	活体供肾移植
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活化部分凝血酶时间
PT	Prothrombin Time	血浆凝血酶原时间测定
CTA	CT Angiography	CT 血管造影
MRI	Magnetic resonance imaging	磁共振成像
ECT	Emission Computed Tomography	发射单光子计算机断层扫描仪
IVU	Intravenous Urography	静脉尿路造影
DBD	Donation of Brain Death	脑死亡器官捐献
DCD	Donation of Cardiac Death	心死亡器官捐献
MMF	Mycophenolate mofetil	麦考马替霉酚酸酯
Pred	Prednison	泼尼松
CsA	Ciclosporin A	环孢菌素 A
FK506	Tacrolimus	他克莫司/普乐可复
ATG	Anti-human Thymocyte Globulin	抗人胸腺细胞免疫球蛋白
Aza	Azathioprine	硫唑嘌呤
CMV	Cytomegalovirus	巨细胞病毒
PRA	Panel Reactive Antibody	群体反应性抗体

EBV	Epstein-Barr Virus	EB 病毒
IgM	Immunoglobulin M	免疫球蛋白 M
IgG	Immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
IgA	Immunoglobulin A	免疫球蛋白 A
GFR	Glomerular filtration rate	肾小球滤过率
BUN	Blood Urea Nitrogen	血尿素氮
Scr	Serum Creatinine	血清肌酐
HD	Hemodialysis	血液透析
PD	Peritoneal Dialysis	腹膜透析
HLA	Human Leukocyte Antigen	人类白细胞抗原
EPO	Erythropoietin	促红细胞生成素
DIC	Disseminated intravascular coagulation	弥散性血管内凝血
PSA	prostate specific antigen	前列腺特异抗原
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

## 前 言

终末期肾病(End-stage renal disease ,ESRD),即尿毒症,为慢性肾功能衰竭的终末期。在美国每年因 ESRD 而开始接受肾替代疗法的患者在每百万人中约有 335 人(U.S. Renal Data System[USRDS], 2004)<sup>[1]</sup>。目前我国该病患者大约 130 万人,并以每年新增 12 万人的速度递增。透析治疗(一种血液净化处理,如我们所知道的主要是血透和腹透)是 ESRD 不可或缺的有效的保守肾替代疗法,但是血透治疗只相当于 1/5 的肾单位对低分子(Small molecules)物质的清除效果,而对高分子(Big molecules)物质的清除则显得捉襟见肘而更加不充分,对患者的生活质量需求没有的到质得改良。故此,对 ESRD 患者来说,肾脏移植的治疗是使其更圆满地回归正常人生活的优选肾脏替代治疗方案。

肾脏移植(Renal Transplantation,RT)技术不断完善并成熟,RT 在 ESRD 治疗中的优势愈加、地位愈加重要。然而肾源的稀缺或成为该项治疗方法推广发展主要制约因素。随着对标准供体(Standard Donors)的需求量愈发紧张,使得 RT 肾源对边缘供体的依赖愈发难以转移。而年龄较大的活体亲属供神移植(Living-donor Kidney Transplantation, LDKT)将被愈来愈多的使用来填补肾源需求量的缺口。面对 2010 年我国器官捐献系统的拟开始建立,活体移植与捐赠移植强强联手,对于那些等待肾源的患者来说带来更多希望。

肾脏移植是世界上开展最早、技术成熟最快、移植方案健全而且效果最佳的器官移植<sup>[2]</sup>,其在 ESRD 治疗中的突出地位和优势越来越突出。愈来愈多的 ESRD 患者步入移植候等的名单,而肾源的来源却却是求大于供。目前移植肾(Graft)的来源主要为尸体肾脏,但远远不能填补大量 ESRD 患者的需求。据统计我国每年等待肾脏移植的 ESRD 患者约有 50 万,其中只有不到 5000 例患者能够幸运接受肾脏移植,约 5%患者在等待肾源的过程中死亡。所以,移植肾脏的紧缺成为制约肾脏移植发展的受限因素。

在过去的十年中,尸体供肾脏移植术仅增加了 22%,而且主要还是由于扩大了移植供肾的标准(Organ Procurement And Transplantation Network[OPTN],2005)<sup>[1]</sup>。亲属活体供肾提供了增加肾源的途径。LDKT 具有术前准备充分、组织相容性好、热缺血时间短、组织再灌注时间短、术后移植肾排异反应发生率低,移植物生存时间较长等诸多优点,在肾源提供愈发紧张的今天,成为当下缓解肾源紧缺的速效方法方案。LDKT 在国外实施较早,在肾脏移植中所占的比例愈来愈大,尚在上世纪西方等国的活体

移植已经占到肾脏移植总数的 40%以上<sup>[2-3]</sup>。随着我国国民对亲属 LDKT 知识的逐步了解,此项方案迅速开展发展迅速。肾源的品质决定这移植肾(Graft)长期存活和 ESRD 患者生命获益的重要因素,标准供肾的紧缺<sup>[4]</sup>,使得全球各移植中心愈来愈多地开始拓展使用一些边缘供体,包括老龄活体供体,并取得了不少令人欣喜的结果和可借鉴的经验。老龄活体供肾供者的选择应慎之又慎,就供肾者年龄来讲,传统观念认为超过 50 岁的供者常合并有血管硬化等,易引起并发症、移植肾功能恢复慢、存活时间较短,另外老年人脏器功能减退,手术风险增加。国际上有报道,年龄在 55 岁以下的供者占着几乎 90%供体比例,而大于 55 岁以上的供体,即老龄供体的比例还在少数比例<sup>[5]</sup>。如今世界上对活体供肾供者(Living Donors)仍然没有年龄高限的明确限制。但是处于对脏器的生理功能随着年龄的增长减退的考虑,移植行业对供体的老龄选择普遍关注的同时还是处于不断探究中<sup>[6-7]</sup>。

通过对不同年龄段活体亲属供肾脏移植效果研究,为尽可能地增加供肾来源提供科学依据,对给予临床肾脏移植中 LDKT 的指导将富有重要意义和移植使命。

老年 LDKT 国外研究状况:肾脏的生理功能伴随着年龄增长而发生逐渐消退,LD 常常是有功能的肾单位不断在比例下降、供应肾脏的动脉血管因为各种因素退行变而硬化等诸多阻碍因素。相关类似的研究发现 LD 对供者安全分析结果较为满意,但是同时也发现对受者 Graft 长期生命获益会造成负面影响。国外一系列的研究<sup>[8-12]</sup>表明尽管老龄组在急性排斥反应(Acute rejection,AR)和移植肾功能恢复延迟(Delayed graft function,DGF)较高的关联发生率、肾小球路过滤(Glomerular filtration rate ,GFR)绝对值较低、临床住院时间延长、术后相关便随或者引发的并发症略高等,但是与青年组相比较并未有明显差异,均无明显统计学学意义。

既有科学研究<sup>[13-14]</sup>认为年龄是过往占较大比例尸体供肾在影响远期肾脏移植效果的一个独立因子。多数医院移植中心的一组研究数据认为年龄>70 岁是尸体供肾的禁区。老龄 LDKT,国际上持肯定态度的占有多数办理<sup>[15-18]</sup>,先后陆续的研究不断证实 LD 与 YD 在 Graft 的功能、AR 和 DGF 发生率、Graft 和 Donors 存活率等方面无明显统计学差异。对于活体供肾脏移植的年龄因素国外也做了系统回顾研究认为年龄可以适度放宽,但放宽多大尚需要进一步研究<sup>[19-22]</sup>。

老年活体供肾脏移植国内研究现状:从国内多家医院和器官移植中心的报道<sup>[23-27]</sup>示认为年龄> 50 岁的来源亲属的活体供肾脏移植供受者安全性及移植效果均较满意。但不同年龄段老年供者活体亲属供肾脏移植供受者双方移植效果,国内外尚未见相关

研究报道,需要进一步研究。分年龄段研究亲属活体供肾脏移植的临床疗效,对指导临床肾脏移植中活体供肾脏移植及未来我国必然成型的死亡后器官捐赠移植都将有重要意义。

活体移植将与死亡器官捐献移植和谐发展,前景让人欣喜。在各国都在大力推广活体移植的同时,死亡器官捐献移植也在规范中悄然兴起。两者必将成为未来发展器官移植的左膀右臂。WHO、TTS (国际器官移植学会)多年多次聚集一起商议解决器官移植中 Graft 稀缺问题带来的医学社会阻碍和生命健康威胁。国内政府和卫生行政部门相应的出台移植规范政策和条例,合理开展和发展移植事业。

2010年5月WHO,TTS,ISOPD在瑞士日内瓦举行会议商议发展死亡器官捐赠的战略规划,并形成文件:WHO发展死亡器官捐赠战略蓝图(Blueprint),对指导和发展死亡器官捐献提供了战略纲领。国际上形成共识并提倡各国公民逝世后发起器官捐献。对此发展共识的支持各国应当建立严格的法律条例来合理开发应用死亡器官捐献;各国在开展心死亡器官捐献(donation of cardiac death, DCD)之前,应首先推广脑死亡器官捐献(donation of brain death, DBD)。

直到2009年我国的器官捐献系统仍处缺位状态,2010年初,在中国红十字会和卫生部齐心协力下,发起由十多个行政单位参与的器官捐献试点,并向逐步建立祖国重项器官捐献系统。我国从1986年我国第一个《脑死亡判定标准(草案)》的起草,到现在器官捐献试点的启动,近30个春秋已逝去。祖国器官捐献在终于走出的迷茫期找到起航的方向。

死亡器官捐献移植合理开展,和活体器官移植携手一起,必将肃清现有器官移植的混乱局面,阻断器官犯罪率的飙升,严查器官(活体尸体等)不规范黑交易以及他国移植性旅游、器官劫持和谋这一类恶劣行径,迎来全球器官移植理性发展的美好春天!

## 对象和方法

### 1. 选取对象

#### 1.1 对象来源

经有关相关部门授权, 选取中国肾脏移植科学登记系统(CSRKT)4家移植中心的数据 943 例, 选取数据的时间跨度为: 2000 年 01 月——2011 年 07 月, 依次为浙江大学医学院附属第一医院 346 例、解放军第 309 医院 186 例、济南军区总医院 312 例、临沂市人民医院 99 例亲属活体供肾脏移植。病例的移植时间分布为: 2000 年 1 例, 2001 年 3 例, 2002 年 7 例, 2003 年 8 例, 2004 年 2 例, 2005 年 3 例, 2006 年 8 例, 2007 年 156 例, 2008 年 284 例, 2009 年 242 例, 2010 年 137 例, 2011 年 92 例(见 Figure 1-2)。

##### 1.1.1 所选数据的一般性声明

所选取的数据来自中国肾脏移植科学登记系统(CSRKT)的四家医院的移植数据, 该四家医院均为卫生部肾脏移植资格授权单位; 四家医院所进行的活体移植均在遵守我国肾脏移植相关法律法规的前提下进行的; 移植前均接受了四家医院有关移植伦理委员会的讨论并通过上级卫生管理机构的监管准许; 该数据的准确性及最终解释权归 CSRKT 所有, 本数据所得结论告知 CSRKT 并通过 CSRKT 获准发表。该论文及该论文作者不涉及任何相关利益冲突。

供体纳入最基本条件: 绝对自愿, 强烈要求捐献肾脏并有法律公证, 无家庭、社会及伦理争议, 同时经医院人体器官移植技术临床应用与伦理委员会批准和备案。

##### 1.1.2 数据保密协议

该论文作者在应用选取数据时已经阅读数据使用事宜条例, 并附上数据相关使用事宜, 《数据保密协议》具体如下:

甲方: 临沂市人民医院

乙方: 中国肾脏移植科学登记系统(CSRKT)

### 1.2 供受者一般资料

#### 1.2.1 供者

供者供肾完全是出于自愿, 供者供肾前严格按当时移植标准进行

男性466例(49.4%), 女性477例(50.6%), 年龄范围19~78岁, 平均 $40.25 \pm 11.98$ 。其中 $\geq 60$ 岁76例(8.1%), 50~59岁306例(32.4%), 40~49岁246例(26.1%), 30~39岁139例(14.7%), <30岁176例(18.7%)。五组Donor的male/female比例相当。

与受者关系：母亲331例(35.1%)，父亲174例(18.5%)，兄弟姐妹168例(17.8%)，堂兄弟姐妹113例(12%)，夫妻62例(6.6%)，侄子或外甥43例(4.6%)，儿子或女儿26例(2.8%)，叔叔或阿姨17例(1.8%)，其他9例(1%)。

### 1.2.2 受者

男性728例(77.2%)，女性215例(22.8%)，年龄15~70岁，平均 $35.40\pm 9.94$ 。其中<20岁32例(3.4%)，20~29岁365例(38.7%)，30~39岁294例(31.2%)，40~49岁188例(19.9%)，≥50岁64例(6.8%)。O型血300例，A型及B型各282例，AB型79例。供受者血型相同828例，相容115例。五组的资料受者年龄和ABO血型比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性(见Table 1)。

Receptor移植前的原发病：慢性肾盂肾炎5例，高血压性肾病10例，药物导致肾病2例，糖尿病肾病、多囊肾各4例，肾结石3例，肾外伤1例。活检49例，其中原发性肾小球肾炎40例(IgA肾病17例)，继发5例(系统性红斑狼疮[Systemic lupus erythematosus, SLE]、硬皮病、乙肝)，遗传性肾小球肾病3例，间质性肾炎1例。其他及不明原因865例。五组比较原发病类型，差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性(见Table 1)。

受者术前合并症：高血压438例，糖尿病9例，乙肝55例。血液透析846例(腹透转4例)，腹膜透析42例(血透转2例)，未透析55例。CMV-IgM阳性33例，CMV-IgG阳性125例，EBV阳性3例。5组的资料术前合并症类型，透析方式的比例以及透析时间，CMV-IgG及CMV-IgM阳性率比较 ( $P>0.05$ )，具可比。

出尿时间 0-60 秒，热缺血时间(Warm ischemia time, WIT)0-7 分，冷缺血时间(Cold ischemia time, CIT)0-4 小时。5 组的资料出尿时间、WIT 及 CIT 比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )(见 Table 1)。

应用骁悉(Mycophenolate mofetil, MMF, 即麦考马替霉酚酸酯)753 例，赛可平 116 例，布雷迪宁 23 例，硫唑嘌呤(Azathioprine, Aza)1 例；环孢素 457 例(新山地明 124，新赛斯平 333 例)；FK-506 296 例(普乐可复 237 例，他克莫司仿制品 59 例)；雷帕鸣 6 例，西罗莫司仿制品 2 例。诱导用药 299 例：Simulect(舒莱, 一种单克隆抗体抑制人白细胞介素 2(IL-2)信号通路)120 例，ATG(Anti-human Thymocyte Globulin, 抗人胸腺细胞免疫球蛋白)88 例，ALG44 例，Zenapax(赛尼哌)12 例，其他 35 例。5 组的资料免疫抑制药组合类型以及术前应用免疫诱导药物的情况的比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，具有可比性(见 Table 1)。

### 1.2.3 供受者一般资料小结

供者男性女性比例相当, 年龄 19~78 岁, 平均年龄  $40.25 \pm 11.98$  岁。父母供肾为主, 505 例(53.6%), 其次兄弟姐妹, 168 例(17.8%), 特别: 夫妻关系 62 例(6.6%), 儿子或女儿供肾 26 例(2.8%); 受者男性为主, 占 76.9%。年龄 15~70 岁, 平均年龄  $33.40 \pm 9.94$ 。20~40 岁占 72.5%(684 例); 明确病因者占 8.3%。受体术前一般资料见 Table 1, 经统计学分析, 两组的一般资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性 (见 Table 1)。

## 2. 关于移植对象手术的说明

### 2.1 供受者一般评估

(1)泌尿系统评估(2)神经系统评估(3)肾性骨营养不良评估: (4)恶性肿瘤评估:

#### 2.1.1 供者常规检查

包括血、尿常规, 肝、肾功能, 肾小球滤过率(Glomerular filtration rate ,GFR), 凝血功能(PT[Prothrombin Time 血浆凝血酶原时间测定]+APTT[Activated Partial Thromboplastin Time 活化部分凝血酶时间]), 艾滋病抗体(Human Immunodeficiency Virus,HIV)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)及丙型肝炎病毒(HBcAb)检查, 胸部 X 线片, 心电图(Electrocardiogram ,ECG), 双肾 B 超, 同位素肾图(Emission Computed Tomography ,ECT), 腹部平片, 静脉尿路造影(Intravenous Urography,IVU), 螺旋 CT 肾血管三维重建(CT Angiography ,CTA)。

#### 2.1.2 供体纳入条件

依据国际移植活体供者纳入标准<sup>[28]</sup>, 主要有以下参照标准:

- ①绝对自愿, 无家庭争议, 强烈要求捐献肾脏并有法律公证, 同时经医院人体器官移植技术临床应用与伦理委员会批准和备案;
- ②血型与受者相同或相容, 供、受者淋巴细胞毒试验 $< 10\%$ ;
- ③双侧肾脏无器质性病变, 分肾功能正常, 单侧 GFR 均 $> 35$  ml/min(GFR  $^{99\text{M}}\text{Tc-DTPA}$ );
- ④肾脏形态、结构正常, 血管、输尿管条件佳;
- ⑤符合同龄人健康标准, 心、脑、肝及肺等重要器官功能基本正常, 无长期高血压、糖尿病史。

**Table 1. 五组受者一般情况对比**

受者情况	按供者年龄分组					P值
	1组(≥60岁)	2组(50~59岁)	3组(40~49岁)	4组(30~39岁)	5组(<30岁)	
例数 n	76	306	246	129	176	
年龄(周岁)	36.3±4.9	35.8±7.8	35.57±5.6	37.9±10.2	36.3±11.5	>0.05
男: 女	60: 16	242:64	186:60	108:31	132:44	>0.05
男	60	242	186	108	132	
女	16	64	60	31	44	
<b>血缘关系:</b>						
直系血亲	72	267	153	9	30	
旁系血亲	3	31	67	96	143	
姻亲(夫妻)	1	8	26	24	3	
<b>合并症</b>						
高血压	48	157	100	44	89	>0.05
WIT (min)	2.72±1.44	2.83±3.51	2.87±4.02	2.6±1.45	2.49±1.48	>0.05
CIT (h)	1.63±0.87	1.83±1.75	1.77±2.15	2.10±1.59	1.75±1.36	>0.05
<b>透析方式:</b>						
HD(血透)	70	278	214	114	156	>0.05
PD(腹透)	3	13	10	8	6	
HD/PD	0	2	1	1	2	
未透析	3	13	21	6	12	
透析时间(天)	230.00±210.12	251.31±310.22	229.48±298.50	271.89±288.14	249.92±232.19	>0.05
<b>免疫三联:</b>						
CsA	34	156	115	87	95	>0.05
FK506	19	109	97	35	66	
情况未知	22	41	34	7	15	

以上数据行单向方差分析(One-Way ANOVA), 各组比较: P > 0.05。

### 2.1.3 供者禁忌证

- ①年龄 18 岁以下;
- ②肾功能减退, 单侧 GFR<35 ml/min;

- ③肾脏多形态、解剖结构异常, 血管输尿管先天畸形;
- ④严重心脏病(Heart Disease)、肿瘤(tumor)、脓毒血症等;
- ⑤其他影响供者身体健康的各种问题<sup>[28]</sup>。

#### 2.1.4 受者检查

同尸体肾脏移植。临床例行检查包括血和尿 Routine, 肝肾功, 血自凝水平, HIV 抗体、乙丙型肝炎病毒学筛检, 巨细胞病毒抗体(MVB)滴定, 胸部 X 线片, ECG 腹部 B 超, 髂血管彩超。

#### 2.1.5 受者移植禁忌证

散在恶性肿瘤、顽固性心功能不全或者衰竭、慢性呼吸功能衰竭、严重血管病变、严重泌尿系先天畸形、慢性泌尿系感染、凝血机制障碍及精神病等。

#### 2.1.6 术前准备

供受者 HLA 配型原则上配合两点以上, 血型相同或相容, 淋巴细胞毒试验<10%, 受者系列反应抗体(PRA)阴性。受者充分透析, 纠正水电解质紊乱, 输血及应用重组人促红素(EPO)等纠正贫血。常规禁食、灌肠等术前准备。

### 2.2 手术情况

手术基本思路供肾摘取→供肾的灌注保存→修整供肾→将供肾植入受者。

#### 2.2.1 供肾摘除术

对于供肾手术的手术方式<sup>[29]</sup>方面主要有三种: (1)经后腹膜腔开放性供肾摘除术, (2)经腹腔无手助腹腔镜供肾摘除术;(3)经腹腔手助腹腔镜供肾摘除术。

这三种术式的选择方面以经后腹膜腔开放性供肾摘除术为主; 第二种经腹腔无手助腹腔镜供肾摘除术, 虽然属于微创手术, 对供者损伤小, 但是由于该术式对手术者的技术技艺要求比较高, 手术难度大, 耗时较长等, 通常很少选择; 第三种经腹腔手助腹腔镜供肾摘除术在执行微创原则下, 耗时和第一种经后腹膜腔开放性供肾摘除术无明显差别, 并且比第一种术式的有事显而易见, 随着手术者的手术技术的越来越高, 该术式越来越受到临床工作者的青睐。

下面主要介绍下经后腹膜腔开放性供肾摘除术, 具体如下:

取肾术在气管插管全麻下经腰切口, 一般不经腹腔。步骤如下:

a. 置体位: 活体供肾一般选择左侧, 因为左肾蒂易于暴露, 且左肾静脉(Renal vein, RV)较长, 便于肾脏移植手术操作。一般取左侧肾。供肾者选择左侧标准的肾手术体位。

b. 选切口：十二肋缘下经腰斜切口或经十一肋间切口，依层切开，仔细止血，达肾脂肪囊。用 1%利多卡因注入肾脂肪囊内防止肾静脉(Renal Artery)痉挛。

c. 处理肾蒂(Renal pedicle)：剪开肾脂肪囊，肾周分离，避免损伤肾包膜。分别结扎肾上腺、精索或卵巢静脉；保留肾门脂肪，保证输尿管血供。在髂血管平面切断输尿管，远端结扎，保留输尿管系膜，保证血液供应，向上分离达肾门处。用速尿 100mg 静脉快速滴注。在利尿情况下，分别在肾动、静脉起始部给予双重结扎、切断。RV 残端再次贯穿缝合结扎，然后移除供肾。摘除的供肾立即浸入 2℃~4℃的高渗枸橼酸盐嘌呤溶液(HC-A 肾保存液)内，经 RV 插管，并立即开始灌洗。肾极动脉小于 1mm 者可予以结扎，否则应与主支动脉吻合，确保供肾质量。

d.留置引流和缝合切口：缝合切口前，应再次检查术野，确证无活动性出血后，肾窝处放置乳胶管引流，经皮肤戳孔引出，然后依层缝合切口。

## 2.2.2 供肾修整术

### 2.2.2.1 步骤

供肾摘取经首次给予灌洗后，需要进一步对摘除的肾脏进行人工修整，称为修肾。此项操作需在手术室无菌环境下进行，同时操作要精细，避免操作过度。修理肾脏期间，供肾由于会与手术室空气接触，因此手术室室温不能过高，以 20℃左右为宜。人工修整肾脏的具体操作步骤如下：

(1)2℃~4℃袋装高渗枸橼酸盐嘌呤溶液(HC-A 肾保存液)悬吊于 1m 高处，利用其重力；

(2)每分钟 60~80 滴速度持续灌注供肾；

(3)供肾放置于消毒盆内；

(4)倒入 2℃~4℃高渗枸橼酸盐嘌呤溶液(HC-A 肾保存液)250ml 及高渗枸橼酸盐嘌呤溶液(HC-A 肾保存液)冰块；

(5)用纱布棉垫将肾与冰块隔开,以免冻伤肾脏。

### 2.2.2.2 肾脏的修正方法及原则(主要是血管处理)

如下<sup>[30]</sup>：

(1)分离 RV：先仔细解剖分离 RV。分别结扎肾上腺、精索或卵巢静脉。

(2)分离 RV：在腹主动脉 RV 起始处，解剖分离主支 RV。其分支不要随便结扎，一定要分离至末梢处，确定不是进入肾实质时再处理。

(3)保留输尿管血供：保留肾门及肾下极脂肪组织，保留输尿管系膜，避免因过

多修剪而破坏输尿管血液供应。然后可迅速剪除肾周多余的脂肪组织。

(4)检查 RV: 最后用手捏住 RV 残端, 快速滴注灌注液, 使 RV 充盈, 再次检查 RV 是否有破口, 并给予仔细缝合。

(5)供肾多支血管的情形较为多样, 处理原则多类似。

### 2.2.2.3 供肾多支静脉的处理方法:

(1). 2 支 RV 保留 1 主支与髂外静脉端侧吻合, 其余均予以结扎; 5 支 RV 的主支 RV 与髂外静脉端侧吻合, 其余静脉均结扎。

(2). 右侧 RV 延长方法: 对右侧 RV 短于 2.5cm 者均予延长。

右肾修整同左肾。如 RV 过短, 要用腔静脉片延长, 以利于吻合。

### 2.2.3 受者接受同种异体肾脏移植术

移植肾手术在CSEA麻醉下进行<sup>[31]</sup>。与普通尸体肾脏移植基本相似, 将供肾植入右侧(或左侧髂窝, 具体手术步骤:

(1)切口: 常规肾脏移植右下腹弧线切口起自髂嵴内上方约2.5cm, 斜行向右下当, 至耻骨疏附件上缘3cm。

(2)暴露精索或者卵圆韧带与腹壁下血管: 切皮止血。切开腹外斜肌腱膜及其上端的肌纤维, 切开腹内斜肌, 暴露腹壁下A/V, 从分游离精索或者卵圆韧带。如果有碍手术操作, 可以切断结扎腹壁下动、静脉, 尽量保护精索, 以免术后影响睾丸血液回流。腹膜向上向左推开, 注意防止撕破。

(3)暴露髂血管: 翻转后腹膜, 将右侧回盲部向内上推开, 进入腹腔后间隙, 使用三翼牵开器充分暴露术野。髂血管前有一层薄的纤维结缔组织, 其内包含有神经纤维、淋巴管和淋巴结。对髂血管只作部分分离, 以利于达到血管吻合目的即可, 不必做过多分离, 髂血管前纤维组织一定要分束仔细结扎, 以免切断的淋巴管术后形成淋巴囊肿。

(4)暴露髂内动脉: 首先在髂内外动脉分叉处切开血管鞘, 然后向下分离髂内动脉, 直达其远端分支, 暂不结扎。

(5)Graft的RV与髂外vein段端吻合: 供肾从冷冻保存缸内取出, 放入用纱布棉垫做成的“肾袋”内, 夹层内添入冰屑, 保持肾表面低温, 保证肾质量。或经供RV插入硅管, 使用2℃~4℃高渗枸橼酸盐嘌呤溶液((HC-A肾保存液)持续灌注。可使供肾在低温状态, 有效地保证肾质量, 同时使供肾RV断端流出灌注液呈张开状态, 以利于与髂外静脉缝合。在供肾RV上、下端使用5-0聚丙烯无损伤针线, 与髂外静脉切口的

上、下端做两针外翻褥式定点缝合。之后连续缝合内侧壁静脉，然后将供肾提起并倒向内侧，再连续缝合外侧壁静脉。当最后一针缝线收紧前，于供肾静脉(Renal vein)内注入肝素生理盐水，使之充盈，再打结，完成供肾RV与髂外静脉端侧吻合。在近肾门处，用无损伤血管钳暂时阻断RV，然后开放心耳钳，恢复髂外静脉血液回流，并检查吻合口、RV壁，仔细止血。当供肾RV过短时，可采用供肾RV与髂总静脉端侧吻合，其方法与髂外静脉吻合相同。短于3cm的右肾RV适度延长。延长多少，适实际情况而定。

(6) Graft RV与髂内artery段端吻合：在髂内动脉根部，用小心钳阻断髂内动脉，其远心端用7号丝线双重结扎后切断。然后用肝素生理盐水冲洗血管腔。有动脉硬化斑块时，要做动脉内膜斑块切除术。最好从髂内动脉根部起始处完整切除，避免开放血流后，残留的斑块脱落形成栓子，阻塞RV，引起移植肾RV栓塞。RV与髂内动脉断端要分别裁剪成适当斜面，保证恰当的吻合口径。动脉断端的外膜予以剪除，避免缝合时将外膜带入血管腔内，动脉缝合方法可用连续缝合或间断缝合法。当完成动脉吻合之后，应检查动脉吻合口，可在肾RV近肾门处用无损伤血管钳钳夹，试行开放肾RV血流，仔细检查吻合口，如有渗出血，可用热盐水纱垫压迫约4分钟，出血大多可自行停止，一般不做补针缝合。

(7)恢复移植肾血流：先开放阻断肾静脉(Renal vein)的钳子，然后除去阻断RV的钳子。用热盐水纱垫包裹移植肾使之继续复温，并开始仔细检查渗出血情况，一一结扎出血点。肾门处要仔细检查，因为该处有被离断的小动脉，由于冷冻保存可能暂时收缩闭合，如不仔细检查处理，术后可能发生继发性出血。如果吻合口有活动性出血，可在直视下给予补针缝合，而不要重新完全阻断血流，以免引起移植肾再度热缺血而导致急性肾功能衰竭。恢复血流后数秒钟，即可见输尿管开始蠕动，一般在3~5分钟之后即有尿液排出。有时需轻轻挤压输尿管，见有胶状乳冻淡黄色条状物排出之后，随即有明显的尿液持续流出。将移植肾平稳地放置于髂窝，并检查肾动、静脉是否有扭曲、成角。有时需调整移植肾位置，才能使静脉回流通畅。

(8)尿路重建：肾脏移植术在血管吻合完毕之后，需重建移植肾尿路，可根据情况一般选用纵形切开膀胱浆肌层法：先裁剪输尿管的长度，避免输尿管被剪短。促使输尿管蠕动加快使牵拉、撕脱输尿管与膀胱吻合口，而导致膀胱吻合口发生尿漏；放置双J管内引流，1个月左右后拔除。

(9)缝合及留置引流管：关闭切口前，应再一次检查移植肾的位置，肾动、静脉

吻合口情况，输尿管蠕动情况。引流管一定要防置在输尿管的后方，避免引流管压迫输尿管，导致梗阻。其头端应位于移植肾上极，尾端经皮肤戳口引出，并妥善固定。

### 2.3 免疫抑制治疗方案一般说明

在该 943 例数据中，应用骁悉 753 例，赛可平 116 例，布雷迪宁 23 例，硫唑嘌呤 1 例；环孢素 457 例(新山地明 124，新赛斯平 333 例)；FK-506 296 例(普乐可复 237 例，他克莫司仿制品 59 例)；雷帕鸣 6 例，西罗莫司仿制品 2 例。诱导用药 299 例：Simulect120 例，ATG88 例，ALG44 例，Zenapax12 例，其他 35 例。

肾脏移植受者术后需长期服用免疫抑制剂对抗机体对非己组织的排异反应，因此，合理选用和搭配使用免疫抑制剂对肾脏移植效果和受者的生存获益有重要关系。

(1)皮质激素：皮质激素对患者和成人的副作用基本相似，但对患者的生长影响较大，因此患者应当注意剂量小些。一般认为，强的松剂量超过 8.5mg/kg/d 可使身体生长抑制，其原因可能是糖皮质激素有抗生长激素作用。患者长期应用能抑制蛋白质合成及骨的生长。尽管如此，类固醇激素继续应用于多数免疫抑制治疗方案，但其每日维持量逐渐减少或改为隔日给药。隔日疗法对生长发育影响较小，并可减少皮质激素的副作用，如股骨头无菌性坏死，高血压，类固醇性 Cushing 征等。因此小剂量激素或无激素方案可最大程度改善影响患者骨骼发育的限制因素，促进患者生长。

(2)硫唑嘌呤(Aza)：主要副作用为骨髓抑制。在患者肾脏移植受者通过减少剂量可减少骨髓抑制反应。Aza 还有抑制患者生长发育的作用。目前已被 MMF 替代

(3)环孢素 A(CsA)：患者与成人环孢素应用有明显不同。环孢素的吸收因小肠长短而异，因此婴幼儿需要量按 mg/kg 计算比成人大得多。环孢素的代谢与年龄呈负相关，在患者体内代谢快半衰期短，给药间隔也要缩短。若能经常监测血环孢素浓度，使其保持较稳定的有效水平，可以减少排斥反应的发生率。环孢素在患者中引起的副作用与成人类似，以多毛、牙龈增生和容貌改变更为突出，导致患者不依从性增加。换用 FK506 可能改善这些副作用。

(4)FK506：FK506(他克莫司)首先属于一类大环内酯类药物，应用与肝脏和肾脏移植病人术后预防和治疗免疫排斥。它是于 1984 年在日本从土壤真菌的肉汤培养液中提取而成，而后被按编码命名为 FK506。其免疫抑制效果已被公认强于 CsA、欧美多个移植中心的统计表明，以 FK506 代替 CsA 作为首选免疫抑制剂用于成人及患者肾脏移植，均可获得明显优于 CsA 的近远期疗效。FK506 的肝肾毒性及多毛牙龈增生等副作用较 CsA 轻，但神经系统毒性，严重淋巴增生性紊乱及移植后葡萄糖不耐

受较 CsA 严重。目前使用 FK506 的患者比例明显高于环孢霉素。其免疫效果和副作用均好于 CsA<sup>[32-37]</sup>。

(5)霉酚酸酯(MMF): MMF 是一类可替代 AzA 的新型免疫抑制剂,其作用优于 AzA,对移植后排斥反应的预防及难治性排斥反应的治疗极其有效。主要毒副作用与 AzA 类似,但较轻。该药用于患者肾脏移植的临床经验较少,使用时必须多加观察。另外当 MMF 与 CsA 或 FK506 联用时,可减少后者的用量,从而减少其毒副作用。

(6)免疫诱导剂: 以往常用 ATG、OKT3 和 ALG 三种。其中 ATG、ALG 主要副作用为发热过敏等反应。首次注射 OKT3 时常出现首次综合症等,现已被 IL-2RA 类替代。AR 发生率及人/肾存活率的降低得益于 IL-2RA 在肾脏移植中的应用。

免疫抑制治疗方案均为三联疗法:泼尼松(Pred)+环孢素(CsA)+麦考马替霉酚酸酯(MMF)或硫唑嘌呤(Aza),早期均应用Aza,2005年后均应用MMF<sup>[38]</sup>。

国际上主流的免疫抑制治疗方案推荐为:术前应用免疫诱导剂做免疫诱导;术后应用FK506+MMF+ Pred。

## 2.4 常规术后处理及随访

### 2.4.1 供者

监测生命体征,记24小时尿量及观察手术并发症如肺不张、切口感染、气胸、出血、肺炎、切口血肿、尿路感染及手术死亡等,视引流量情况多在术后48~72小时拔除肾窝引流管。术后1周及1月检查肾功能包括尿常规、BUN、CR及GFR等,以后每半年体检一次,注意肾功能、尿蛋白、血压变化及社会心理变化、生活质量情况。

### 2.4.2 受者

处理基本同尸体肾脏移植。在监护病房1周,每日监测生命体征、24小时出入量及每小时尿量、血常规、电解质、肝肾功能变化,观察切口渗出及引流管引流量,常规给予抗生素预防感染。及时发现并处理排斥反应。并发病毒及真菌感染应用抗病毒、抗真菌剂治疗。出院后定期门诊复查血、尿常规、肝肾功能、电解质、血糖、环孢素浓度:定期及时复查,报告结果。适时地调整计量。

## 3.研究方法

### 3.1 方法及分组

临床回顾性大样本研究。选取中国肾脏移植科学登记系统(CSRKT)4家移植中心的943例数据,依照供者的年龄分为五组:其中≥60岁为1组,76例;<30岁为5组,176例;中间每隔10岁为一组,即50~59岁为2组,306例;40~49岁为3组,246

例； 30~39 岁为 4 组， 139 例。然后比较五组受者术后不同时间(术后 1week、术后 1month、术后 3months、术后 1yera、术后 2yeras、术后 3yeras)的血清肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)水平、并发症情况以及 1 年人/肾存活率等(分组情况见 Figure 3.)。

### 3.2 统计学方法

数据用  $\bar{x}\pm s$ ，采用 SPSS 13.0 统计软件，组间比较应用均数比较的单因素方差分析(One-Way ANOVA)和多个相关样本的非参数检验(Kruskal- Wallis H)；1 年人/肾存活率的比较采用 Life Tables 法生存分析。(应用单因素方差分析的前提是方差齐性，故指标比较前行 Levene 方差齐性检验)

# 结 果

## 4.统计结果

### 4.1 一般概况结果

5组受者在年龄、性别、原发肾病类型、术前透析时间、供受者血缘关系等方面均无显著差异(见 Table 1.)。具体如下:

#### 4.1.1 供者年龄分布图

供者,男性 466 例(49.4%),女性 477 例(50.6%),年龄 19~78 岁,平均  $40.25\pm 11.98$ 。其中 $\geq 60$ 岁 76 例(8.1%), 50~59 岁 306 例(32.4%), 40~49 岁 246 例(26.1%), 30~39 岁 139 例(14.7%), <30 岁 176 例(18.7%)。(见 Figure 4.)

#### 4.1.2 与受者关系图

母亲 331 例(35.1%), 父亲 174 例(18.5%), 兄弟姐妹 168 例(17.8%), 堂兄弟姐妹 113 例(12%), 夫妻 62 例(6.6%), 侄子或外甥 43 例(4.6%), 儿子或女儿 26 例(2.8%), 叔叔或阿姨 17 例(1.8%), 其他 9 例(1%)(见 Figure 5.)。

#### 4.1.3 受者年龄示意图

男性 728 例(77.2%), 女性 215 例(22.8%), 年龄 15~70 岁, 平均  $33.40\pm 9.94$ 。其中<20 岁 32 例(3.4%), 20~29 岁 365 例(38.7%), 30~39 岁 294 例(31.2%), 40~49 岁 188 例(19.9%),  $\geq 50$  岁 64 例(6.8%)。O 型血 300 例, A 型及 B 型各 282 例, AB 型 79 例。供受者血型相同 828 例, 相容 115 例。(见 Figure 6.)

#### 4.1.4 原发病因及合并症

高血压肾病 10 例, 糖尿病肾病 4 例, 慢性肾盂肾炎 5 例, 药物导致肾病 2 例, 肾结石 3 例, 多囊肾各 4 例, 肾外伤 1 例。活检 49 例, 其中原发性肾小球肾炎 40 例(IgA 肾病 17 例), 继发 5 例(SLE、硬皮病、乙肝), 遗传性的肾小球肾病 3 例, 间质类肾炎 1 例。其他及不明原因 865 例。合并高血压 438 例, 糖尿病 9 例, 乙肝 55 例。血液透析 846 例(腹透转 4 例), 腹膜透析 42 例(血透转 2 例), 未透析 55 例。CMV-IgM 阳性 33 例, CMV-IgG 阳性 125 例, EBV 阳性 3 例。

#### 4.1.5 免疫药物使用情况

出尿时间 0-60 秒, 热缺血时间 0-6 分, 冷缺血时间 0-30 小时。应用骁悉 753 例, 赛可平 116 例, 布雷迪宁 23 例, 硫唑嘌呤 1 例; 环孢素 457 例(新山地明 124, 新赛斯平 333 例); FK-506 296 例(普乐可复 237 例, 他克莫司仿制品 59 例); 雷帕鸣 6 例, 西罗莫司仿制品 2 例。诱导用药 299 例: Simulect 120 例, ATG 88 例, ALG 44 例,

Zenapax 12 例, 其他 35 例.

#### 4.1.6 性别示意图

供者男性女性比例相当, 年龄 19~78 岁, 平均 40.25±11.98 岁。父母供肾为主, 505 例(53.6%), 其次兄弟姐妹, 168 例(17.8%), 特别: 夫妻关系 62 例(6.6%), 儿子或女儿供肾 26 例(2.8%)。受者男性性为主, 占 77.2%。年龄 15~70 岁, 平均 33.40±9.94。20~40 岁占 72.5%(684 例)。明确病因者占 8.3%(Figure 7-8)。

#### 4.2 数据概况

移植数据一般情况概况, 失访率较高, 具体例数见表。(Table 2-3)

#### 4.3 一年人/肾存活率

报告死亡 18 例(肺部感染 4 例, 自杀 1 例), 术后 1 年内 15 例, 2 年 1 例, 3 年 2 例。Graft 失功 6 例。(见 Table 4.)

**Table 2. 整体随访情况**

随访情况	随访时间				
	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年以上
完成例数	818	674	422	140	29
随访有数据例数	612	482	210	26	7
死亡及失功例数	15+5	1+1	2		
失访例数	186(22.7%)	190(28.2%)	210(49.8%)	114(81.4%)	22(75.9%)

**Table 3. 高龄组随访情况**

随访情况	手术时间				
	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年以上
完成例数	60	44	28	10	0
随访有数据例数	38	24	11	1	0
死亡及失功例数	2+2				
失访例数	18(30%)	20(45.5%)	17(60.7%)	9(90.0%)	

#### 4.4 并发症情况

肾脏移植术后 Scr 及 BUN 水平: 术后 1week、术后 1month、术后 3months、术后 1yera、术后 2yeras、术后 3yeras 的 Scr 及 BUN 水平 One-Way ANOVA 检验无统计学意义:  $p$  值均>0.05。急性排斥反应: 共 69 例, 发生率 7.3%。其中治疗无效 6 例(60

岁以上 3 例, 60 岁以下 3 例); 控制或逆转的 63 例, 五组分别发生 8 例、23 例、15 例、8 例、15 例, 发生率分别为 10.5%、7.5%、6.1%、5.8%和 8.5%。单因素方差分析(One-Way ANOVA)示无统计学差异:  $p = 0.629$ 。移植肾功能延迟恢复: 共 36 例, 发生率 3.8%。恢复时间 5 天适最低值, 最高值为 163 天。五组分别发生 1、10、7、7、11 例, 发生率分别为 1.3%、3.3%、2.8%、5.0%及 6.3%统计分析示无统计学差异:  $p = 0.233$ 。肺部感染: 共 60 例, 发生率 6.4%, 治疗无效 4 例。五组分别发生 5 例、15 例、12 例、12 例、16 例, 发生率分别为 6.6%、4.9%、4.9%、8.6%及 9.1%。单因素方差分析(One-Way ANOVA)示无统计学差异:  $p = 0.247$ 。其他: 尿路感染 3 例, 不明感染 4 例, 肾静脉栓塞 1 例, 消化道出血 1 例, 肾源性的高血压 1 例, 慢性乙型肝炎 1 例。1 年人/肾存活率: 人存活率 Life Tables 生存分析比较: 5 组人存活率整体比较  $p = 0.293$ ; 5 组肾存活率整体比较  $p = 0.120$ 。

#### 4.5 术后随访肾功能情况对比(见 Table 5.)

**Table 4. 一年人/肾存活率**

受者情况	按供者年龄分组					P
	1组	2组	3组	4组	5组	
术后 1 年死亡	2	4	2	1	6	P>0.05
术后 1 年失功	2	1	1	1	1	

注: 两组不同时间人/肾存活率比较均  $P > 0.05$ 。

**Table 5. 术后随访肾功能情况**

受者术后	按供者年龄分组					P值
	1组(≥60岁)	2组(50~59岁)	3组(40~49岁)	4组(30~39岁)	5组(<30岁)	
Scr 1w	143.0±91.1	134.6±110.1	129.81±93.1	112.9±68.9	139.0±152.4	>0.05
Scr 1m	128.84±96.4	116.7±58.0	110.61±63.9	108.7±64.9	128.1±96.3	>0.05
Scr 3m	135.7±109.5	117.67±58.0	109.7±39.9	108.7±64.9	106.9±80.0	>0.05
Scr 6m	143.0±91.1	134.6±110.1	129.81±93.1	112.9±68.9	139.0±152.4	>0.05
Scr 1y	128.84±96.4	116.7±58.0	110.61±63.9	108.7±64.9	128.1±96.3	>0.05
Scr 2y	135.7±109.5	117.67±58.0	109.7±39.9	108.7±64.9	106.9±80.0	>0.05
Scr 3y	128.84±96.4	116.7±58.0	110.61±63.9	108.7±64.9	128.1±96.3	>0.05

术后三年内随访均无明显统计学意义,  $P > 0.05$ 。

# 讨 论

## 1. 关于结果的讨论

先将该研究的结果进行如下讨论。

### 1.1 关于 ESRD

#### 1.1.1 ESRD 简介

ESRD, 即尿毒症, 为慢性肾功能衰竭的终末期。尿毒症的称谓, 是由于人体代谢废物蓄积和水、电解质化合物和酸碱平衡紊乱终致内分泌功能失调而引发机体出现一系列机体中毒症状, 故谓之尿毒症。透析治疗(一种血液净化处理, 如我们所知道的主要是血透和腹透)是 ESRD 不可或缺的有效的保守肾替代疗法, 但是血透治疗只相当于 1/5 的肾单位对低分子(Small molecules)物质的清除效果, 而对高分子(Big molecules)物质的清除则显得捉襟见肘而更加不充分, 对患者的生活质量需求没有的到质得改良。故此, 对 ESRD 患者来说, 肾脏移植的治疗是使其更圆满地回归正常生活的优选肾脏替代治疗方案。

ESRD 潜伏性极高, 潜伏期容易被人忽视, 故而有“隐形杀手”的称号。现如今, ESRD 病发率极高, 有着“第二癌症”之称。ESRD 的我国发病率大于 100/百万, 其中大多数为青壮年, 严重影响了人类的体质和社会进步。日常生活中, 有不少肾病患者肾功能减退已进入 ESRD 期而不自知, 从而未能得到合理的及时的治疗, 最终演变成 ESRD。ESRD 的治疗大家也许会想到用透析的方法治疗, 但是这种方法有很大的副作用, 例如一般女性在做过透析后就没有生育能力了等。

#### 1.1.2 ESRD 早期症状

早期症状较隐匿, 不容易觉察, 往往在体检中发现, 值得警惕, 现将早期症状整理如下<sup>[39-40]</sup>。

(1). 造血系统表现贫血是 ESRD 病人必有的症状。贫血的原因:

a. 肾病患后红细胞生成素(Erythropoietin ,EPO)减少。同时, 血液中存在毒性物质(如 EPO 抑制因子)抑制了 EPO 的活性。

b. 代谢废物大量积聚体内, 红细胞寿命缩短。

c. ESRD 食欲不佳饮食不利也是造成贫血的一个原因。

原因是多方面适 ESRD 贫血的特点。这是因为 ESRD 时, 血小板功能较差, 容易被破坏, 加上酸中毒时毛细血管脆性增加等原因所致。

此外, 在肾病综合征(Nephrotic syndrome)时, 特别当使用类固醇激素 treatment

时, 则可因多种凝血因子活性较高和抑制凝血的因子减弱, 低蛋白血症致血液浓缩, 血液可呈高凝状态, 易发生 DIC(Disseminated intravascular coagulation, 弥漫性凝血功能紊乱)。

(2). 精神、神经系统表现: 精神萎靡、疲倦、头痛头晕、记忆力减退、失眠, 可有四肢发麻、手足灼痛和皮肤痒感, 甚至下肢痒痛难忍, 须经常移动, 不能休止等。早期即可出现突出精神症状。引起精神、神经症状的原因, 可能是水电解质平衡失调及高血压等共同对神经系统作用的结果。

(3). 代谢紊乱 ESRD 症状病人均有不同程度的代谢紊乱。由于饮食营养慢性不良, 蛋白质合成逐渐减少, 加上尿中蛋白质慢性丢失, 故患者往往多有明显的低蛋白血症和消瘦。

ESRD 时机体的糖耐量降低, 表明机体组织对碳水化合物的利用受到一定抑制, 空腹时血中胰岛素一般较正常人高。血中胰岛素、高血糖素、生长激素、甲状旁腺素、肾上腺皮质激素、胃泌素等大都升高。此外, ESRD 病人常有高脂血症, 主要是甘油三酯的升高会加重动脉硬化。故此糖类脂类代谢发生系统生化紊乱。

### 1.1.2 ESRD 的处理办法

ESRD 患者最终的解决办法是寻找肾脏替代治疗, 而目前主要的肾脏替代治疗办法就是透析(含 PD 和 HD)和 RT。RT 是治疗 ESRD 的终极方案。

## 1.2 透析-血液净化

### 1.2.1 透析疗法

透析(Dialysis), 指的是透膜的选择性扩散。用于分离分子量高低不同的溶质, 低于膜所截留阈值(threshold value)分子量的物质可扩散穿过膜, 高于膜截留阈值(threshold value)分子量的物质则被保留在半透膜的另一侧。

HD 生活中我们常它释意为 Dialysis。它的涵义是: 把 ESRD 病人的血液引出身体外并通过一种净化装置, 除去其中某些致病物质, 净化血液, 达到治疗疾病的目的。血液净化应包括: 血液透析(hemodialysis)、腹膜透析(peritoneal dialysis)、血液滤过、血液灌流、血浆置换、免疫吸附等<sup>[41]</sup>。

### 1.2.2 HD 和 PD

研究表明透析方式对肾脏移植术后并发症和效果方面 HD 和 PD 组之间没有显著性差异<sup>[27]</sup>。然而, 相比 HD, PD 患者透析时间更长, 但较少发生的 B 型肝炎感染, 移植后感染发生率也叫 HD 组少。

HD, 简称血透, 通过扩通俗的说法也称之为人工肾、对流体内洗肾, 达到净化血液的目的, 肾脏移植前的透析。

腹膜透析(Peritoneal dialysis), PD 是利用腹膜作为半渗透膜。

PD&HD 是目前广泛应用于的肾脏替代治疗, 适用于绝大多数 ESRD 患者。对于肾外并发症控制良好的患者, 通过充分的透析治疗, ESRD 患者可以长期存活数十年。

PD 和 HD 并发症肾脏移植后 1 年和 5 年肾存活率的影响是相似的, 因此, 无论是 HD 或 PD 可作为移植前透析方式选择。然而, 在 PD 组患者有肝炎病毒感染的发生率降低, 表明 PD 可能有一定的优势超过了 HD 作为肾脏移植术前的替代疗法<sup>[27-18]</sup>。血透和腹透必要时候相互转换以适应治疗的需要。同时相关研究表明透析时间以及接受透析患者的心理状况与治疗效果、移植术后的生存获益密切相关<sup>[42-44]</sup>。

### 1.2.3 肾脏移植前透析的必要性

ESRD 在移植前, 为增加手术的耐受性酌加透析 1 次, 相应的减轻患者的容量负荷, 为补液创造前期条件。

### 1.2.4 透析的地位

透析时间更长, 影响整体移植物和患者生存期。然而, 透析方式没有表现出对移植肾功能或生存的影响<sup>[29-30]</sup>。

ESRD 患者在等待肾源的过程中, 需要定期进行透析治疗, 透析是临时替代的治疗方法, 不是 ESRD 的最终解决方法。但透析的地位不容忽视甚至十分重要。透析不管怎样也是一种带有一定创伤性的终身治疗<sup>[44]</sup>。

## 1.3 肾脏移植的一般情况

### 1.3.1 器官移植雏形

关于器官移植的记载, 中西方都有较早的记录。早在公元前 300 年, 《列子·汤问》就有扁鹊(春秋战国时期的名医)为两名男子互换心脏的记载; 在公元前 800 多年, 西方文化中荷马(希腊著名盲诗人)在其长篇史诗《伊利亚特》中把古希腊特洛伊战争的英雄伊利亚特(Iliad)描述为狮头、羊身和蛇尾的巨大怪异吐火兽(chimaera)。而 chimaera 一词成为移植的早期词条。随着时代的进步, 陆续有移植的尝试性实验出现。十八世纪出现了牙齿种植, 十九世纪初有了皮肤移植, 十九世纪末出现了角膜移植, 为器官脏器的移植开源树立前车<sup>[29-30]</sup>。

### 1.3.2 肾脏移植简略历史

上个世纪的初期也就是在 1902 年, 在奥地利维也纳医学院里有一名为 Ullmann

外科医师，首次成功地将狗的一个肾脏移植到肾功能不全患者的颈部。此举震惊医学界，揭开了肾脏这单一器官移植的序篇。之后的 1905 年，France 一名为 Carrel 外科医师开展了血管吻合的各种器官移植实验研究。1936 年前苏联外科医生 Voronoy 实施了首例人类同种尸体肾脏移植；1953 年法国巴黎两名医师 Michon 和 Hanburger 实施了首例母子间活体肾脏移植；1954 年美国 Murary 和 Merrill 两名医师施行了首例同卵双生子间的活体肾脏移植；我国 1960 年在北京由吴阶平实施了国内首例同种肾脏移植，1972 年由广州的梅骅实施了国内首例活体亲属肾脏移植。截止 2002 年人肾存活时间最长为 39 年(活体供肾)和 36 年(尸体供肾)。

### 1.3.3 肾脏移植相比透析的一般益处

成功的肾脏移植手术在改善 ESRD 的症状的同时，还可以纠正性成熟认知等障碍，从而大大地提高了 ESRD 的生活质量，并且移植所需的费用要低于透析治疗的累计费用，从而大大提高生活质量，这是透析等方法所不能做到的。

## 1.4 肾脏移植现况

### 1.4.1 伴随年龄的改变肾脏移植术前临床修正评估情况

术前评估工作主要有如下已知方面<sup>[28]</sup>：

(1)泌尿系统评估：移植前应尽量明确泌尿系统问题。严重的肾积水和膀胱-输尿管返流者，为控制难治性尿路感染，移植前需行肾切除。但必须慎重，因为原有肾脏有利于透析过程的体液管理，这对需要精确调节体液平衡的尤为重要。下尿路异常不是移植的禁忌症。由于可能影响肾存活率，故尽可能术前予以纠正，如神经性膀胱，膀胱协同失调，后尿道残余活瓣，尿道狭窄等。如果膀胱长期闲置，可用充水办法测其功能情况，若明确已无功能，移植前可建立其它理想通道。

(2)神经系统评估：ESRD 有伴发神经系统发育不良或是缺陷的情况，行肾脏移植前应作充分评估。若不能明确预期的发展，最好先实施一段时间的透析治疗用以使病情得以充分改善，从而扩大移植可行的范围或者范畴。心理状况问题和情绪等异常问题虽然并非移植的禁忌症，但对受其影响的必须予以处理。

(3)肾性骨营养不良评估：严重的肾性骨营养不良会影响肾脏移植后的健康，因此移植前期应积极诊断和治疗甲状旁腺功能亢进，骨软化病，纤维性骨炎，铝性骨病等。药物可选用 VitD<sub>3</sub>，去铁胺(DFO)等，必要时可行甲状旁腺切除。否则移植后可能出现高钙血症，影响术后患者的正常生长。已发生严重骨病或多发性骨折，特别是脊椎压缩性骨折不适合做肾脏移植。

(4)恶性肿瘤评估: Wilms Disease 是引起青年 ESRD 的主要恶性疾病。约 10%-15% 为双侧性, 往往需作双肾切除或仅保留未受累的小部分肾脏。但多数发展为 ESRD, 考虑行肾脏移植前需要 1-2 年无病观察期, 因为几乎一半病例有复发转移的报道, 原有非肾脏恶性病不是移植的禁忌症, 但在移植前需更长一定的观察期。

随着年龄的递增, 肾脏移植手术操作前, 更加全面的检查和仔细的评估需要被尤为重视, 主要有以下几项:

(1)高血压、心脏肥大、心功能较差或近期发生过心衰者应予以药物治疗, 控制其收缩压和舒张压在在适度范围, 待心功能改善后方能手术。对于心肌缺血, 必要时先行冠状动脉搭桥术。术前行髂血管彩色多普勒检查决定手术部位及吻合方式, 严重动脉粥样硬化患者不宜行肾脏移植术。

(2)老年 ESRD 患者肺功能减低, 可能并发慢性感染, 应先彻底控制再行手术。

(3)糖尿病患者控制其空腹血糖在 8mmol/L 以内。

(4)肝功能异常者给予护肝药物, 维持转氨酶和黄疸指数在正常范围内。

(5)由于老年患者恶性肿瘤发病率相对较高, 术前须行全面检查

(6)原肾所致的不能控制的高血压或多囊肾出血、感染、体积过大影响手术时应切除原肾。

(7)决定手术前应加强透析和营养、纠正贫血、适量酌情补充白蛋白等营养素以获取提高手术耐受力。

(8)同时应注意老年人存在精神、心理疾病的可能, 尤其是对肾脏移植要有正确的认识, 并对可能出现合并症等问题有足够的心理准备。

#### 1.4.2 伴随年龄的免疫学改变

老年 ESRD 患者机体的免疫功能相比年轻患者显著减退, 主要有以下两方面的原因。a.胸腺的退化: 由于胸腺退化, T 细胞分化减少, 外周血 T 淋巴细胞数量比年轻人明显减少, 直接导致机体细胞免疫功能减退, 这是老年 ESRD 患者肾脏移植术后急性排斥反应减少的重要原因。b.免疫细胞本身的变化: 老年人 B 细胞血液计数与年轻人相比无明显差异, 但测定老年人血液中免疫球蛋白时, 体液免疫反应降低, 主要不是 B 细胞减少, 而是由于受抗原刺激后缺乏增生和分化, 影响了抗体的产生。综上, 老年肾脏移植患者免疫功能减低, 一方面减少了排斥反应的发生率, 但另一方面增加了术后感染并发症的发生机会<sup>[45-46]</sup>。

#### 1.4.3 年龄和肾脏移植的免疫抑制方案

老年人和中青年肾脏移植一样，采用环孢素 A(CsA)或 FK506+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松(Pred)三联免疫抑制方案。需要说明的是，联合应用 CsA + MMF，停用或者少用激素的免疫抑制方案越来越受到关注。

糖皮质激素作为常规免疫抑制方案的核心成分在提高器官移植效果方面发挥了重要作用，但是，长期应用激素可引起代谢异常、感染等不良反应而影响了患者的长期存活。老年患者 ESRD 的病程不可避免的灰延长较长，贫血、低蛋白血症较为突出和严重，ESRD 的并发症相继较多，动脉硬化较明显，动脉内膜增厚、管肇脆性大、弹性差，术前存在心脑血管疾病和肺功能不全的比例高，而心血管意外是老年肾脏移植术后患者死亡的主要原因。撤停激素治疗可以显著降低高血压、高血脂，糖尿病、心血管疾病、骨质疏松、白内障及感染的发生率。因此，老年肾脏移植患者撤除激素治疗较中青年肾脏移植更有其必要性。但是，能否减量或者停用激素以及何时减量或者停用激素目前还存在争议<sup>[47-50]</sup>。

#### **1.4.4 老年人肾脏移植失功的主要原因**

老年人肾脏移植失败的主要是由于其它原因引起的患者死亡，其中的主要原因是急性心肌梗塞和其它心脏病和感染，其次是恶性肿瘤的发生和发展，再次之是消化道不明原因的病理穿孔、凝血异常带来的出血和继发或者原发糖尿病。

#### **1.4.5 年龄问题与肾脏移植术后并发症及相应处理**

并发症影响者 RT 后的长期生命的。老年 ESRD 移植后并发症的发生率较高较多由着它的诸多的高危因素决定的。。研究显示：老年患者术后冠心病、继发感染、药物性致使肝脏器发生病理损害、糖尿病相继或者叠加发生率较中青年肾脏移植高，其中心脑血管意外以及肺部感染是最多见也是最致命的的并发症，因此移植患者死亡多事由于这两者的的作用。因此需要有针对性夫人个体化地治疗老年患者，因为患者的个体差异决定了执行相应的方法方案。

a.心血管(vascular tube)系并发症：老年患者病程长，心脏基础差，长期高血压引起血管脆性增加，术后又需积聚的血量，对心脏造成严重负荷，使得心脑血管意外增加。水电解质及酸碱失去平衡发生紊乱是老年 RT 后较常见主要的并发症，补液始终要遵循量出而入原则<sup>[51-54]</sup>，维持水电解质及酸碱平衡糖盐交替使用；严格控制液体出入量，防止诱发心衰。b.感染：老年 ESRD 肺部感染的发生率高、病情较普通人群重，如果控制不当，易出现呼吸衰竭、心力衰竭，这与老年患者肺功能减退、免疫抑制剂应用、术前基础情况差有关。肺部感染也是肾脏移植术后死亡的主要原因。合理及时

预防性应用有效抗菌抗病毒药物为预防感染的主要措施,同期术后应当今早加强肺功能锻炼,多做适度扩胸运动。c.药物性肝损害:老年 ESRD 患者由于其肝脏的酶活性下降,药物代谢减慢,CsA 等免疫抑制剂耐受性差易发生 CsA 引起的肝肾中毒事件。因此,对老年患者均采用低剂量的免疫抑制剂,并注意观察免疫抑制剂的不良反应;必要时可以用 FK506 替代 CsA。d.移植术后糖尿病:RT 术后糖尿病(DM)增加了感染和心血管并发症的和死亡率的风险及移植物失功情况发生。e.急性排斥反应(AR)及肾功能延迟恢复(DGF):AR 和 DGF 是影响肾脏移植预后的重要因素。老年 ESRD 患者术后急性排斥反应症状和体征均不典型。药物浓度监测,随时调整免疫抑制剂用量并且定时采集患者血标本,避免免疫抑制剂排斥反应或过多造成中毒。

本研究所研究的大宗数据的对比结果显示各年龄组在并发症的发生率上没有明显统计学差异,但是发现低龄组和高龄组较中间三组有偏高的发生率。

#### 1.4.6 高龄组相对较高感染率的分析

感染仍然是患者术后死亡的首位原因,其中肺部感染是肾脏移植术后最主要的感染并发症。据统计,在移植后死亡病例中,约 70%死于肺部感染。由于导致感染的病原体不同,因此治疗的方法也不同;而且发生感染时常需要减少甚至停用免疫抑制药物,这就加大了排斥反应的危险,因此需要尽早、有效地使用药物控制感染。

肾脏移植术后细菌引发的感染通常表现为支气管炎或大叶性肺炎,临床上以发热为最初症状,或低热或高热;合并真菌感染,表现为持续高热或弛张热。咳嗽、咳痰,肺部呼吸音粗或可闻及湿性啰音,血象较高。X 线胸片有相应的细菌性炎症的表现。而巨细胞病毒、卡氏肺囊虫性肺炎发病初期常出现低中度发热( $<38.5^{\circ}\text{C}$ ),干咳或少痰。迁延不愈时高热。肺部通常无明显体征,仅呼吸音粗糙,无湿啰音<sup>[62]</sup>。细菌培养阴性。巨细胞病毒、卡氏肺囊虫、真菌感染在 X 线胸片上常表现为间质性肺炎,但其特点不尽相同。巨细胞病毒性肺炎为肺纹理增粗、模糊,沿肺纹理走行的斑片状改变;卡氏肺囊虫性肺炎表现为肺门或两肺基底段网状或网状结节样浸润性改变。真菌感染的典型肺部影像为棉团样改变,可伴空洞形成<sup>[55-57]</sup>。

肺部感染已成为肾脏移植术后患者感染性疾病死亡的主要原因。往往发生在术后 2~6 个月。以往的研究结果显示,肾脏移植术后肺部重症感染的病原体多为<sup>[58-59]</sup>G-杆菌感染,最常见为克雷伯杆菌、阴沟杆菌,其次为表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌,并且易与真菌混合感染。而随着强力免疫抑制剂的使用及术后预防性应用抗生素,巨细胞病毒、卡氏肺囊虫、衣原体支原体甚至结核感染的几率越来越大。

感染的防治问题:

(1)肺部感染重在预防及检测:

①教育患者加强自我防护,早期减少公共场所活动;②家庭内使用紫外线消毒;③术后三个月内定期行痰、咽拭子及中段尿、霉菌培养,必要时做血培养,重点检查有无巨细胞病毒感染;④定期查巨细胞抗原及抗体;⑤术后两周预防性口服抗病毒药物;⑥怀疑真菌感染的,要连续检查2次以上才能确定,仅得到孢子菌丝真菌感染的诊断不能成立;⑦对不能通过常规手段得到病原学诊断的疾病,要及时行支气管肺泡灌洗或支气管镜活检,必要时行经皮肺穿刺。

(2)出现肺部感染后要积极处理:

①抗感染治疗:所有患者发热初期先依据经验联合应用广谱抗生素、抗病毒、抗真菌药物全覆盖治疗;怀疑卡氏肺囊虫加用磺胺类药物;怀疑支原体感染加用阿奇霉素;②调整免疫抑制剂剂量:结合环孢素浓度或FK506浓度,尽量减少免疫抑制剂剂量;③加用激素治疗或使用免疫球蛋白:当抗感染治疗、调整免疫抑制剂剂量效果不佳时选择甲基强的松龙;④机械通气:当出现呼吸衰竭时及早使用呼吸机,以呼气末正压通气(PEEP)及定容型间隙正压通气(IPPV)或双水平气道正压通气(BiPAP)为宜;⑤全身支持治疗:营养支持,注意能量、电解质、微量元素的补充,纠正低蛋白血症。

#### 1.4.7 肾脏移植术前术后工作重心

RT前的充分透析,纠正酸碱平衡紊乱水电解质,心脑血管状况肺功改善是移植成功的先决条件;确保Graft质量血管吻合通畅和围手术期是移植成功的基本保证,RT移植后的重点是有效防治各种并发症,特别是肺部感染。

## 2. 肾脏移植小结

老年ESRD患者接受肾脏移植<sup>[60-65]</sup>,尽管没有严格的年龄限制,目前在大多数医学中心,70岁以上患者接受肾脏移植仍然是少见的。我们需要考虑到老年患者的特殊风险,这包括感染并发症增加、死亡率增加(近年来年轻肾脏移植患者的死亡率正在降低)、排斥反应和移植后糖尿病风险增加和移植肾存活率下降等。不可否认,老年肾脏移植患者比一般成人肾脏移植有较高的死亡率,但我们可以通过认真的移植前筛查,早期诊断和治疗合并症、预防并发症,有针对性的制订个体化免疫抑制治疗的方案,最大限度地减少并发症,以使老年ESRD患者接受移植肾后获益;同时老年患者并不像年轻受者那样可以存活较长时间,所以我们尤其需要缩短老年ESRD患者排

队等待肾脏移植的时间。

2010 年我国器官捐献系统的开始筹建，这意味着我国的器官捐赠移植将系统正规发展起来，这对缓解我国肾源稀缺提供了新的解决途径，同时肾脏移植技术日臻成熟和完善，这都将对受肾源限制的老年 ESRD 患者的肾脏移植产生深远的现实意义。

## 结 论

国内外陆续有报道，老年肾脏移植与一般成年组在移植肾功能、AR 和 DGF 发生率、移植肾和受体存活率等方面差异性均无统计学意义。并且最新研究认为对于好的移植配型人群，受者年龄的影响相对较少，而供者年龄的影响是主要的。2009 年世界肾脏病大会上也指出虽然 65 岁以上的老年肾衰患者接受肾脏移植治疗比年轻肾脏移植受者出现更多的并发症，但老年患者接受肾脏移植治疗优于长期透析治疗，风险更小，并可以延长生存期。接受透析治疗和接受肾脏移植治疗的老年 ESRD 患者，最初，接受肾脏移植治疗的患者死亡风险增高，但是经过长期的随访，更多的接受肾脏移植治疗的患者可以生存获益。

本研究示：不同年龄段活体亲属供肾移植术后肾功能恢复状况无明显差异，近期移植效果较满意。并发症在 5 组术后短期的发生率相似。1 年人/肾存活率也得到相似结果。但是发现 1 组和 5 组的肾功能恢复较另外 3 组在术后第 1 年内波动性大，而且有略高并发症发病率，但是总体无统计学差异。我们认为并认同年龄这一独立因素非活体亲属供肾移植的绝对禁忌证，在肾源需求亟待拓展的情况下，可有选择的对供体的年龄因素放宽。由于远期有较高的失访率，对于受者远期移植效果方面以及受者年龄是否影响到移植效果尚需要进一步研究。

综上，假如器官供应充足，患者和医生都能够接受移植后最初的高风险，我们认为，没有理由为接受肾脏移植患者的年龄设定一个绝对上限。

## 附图表

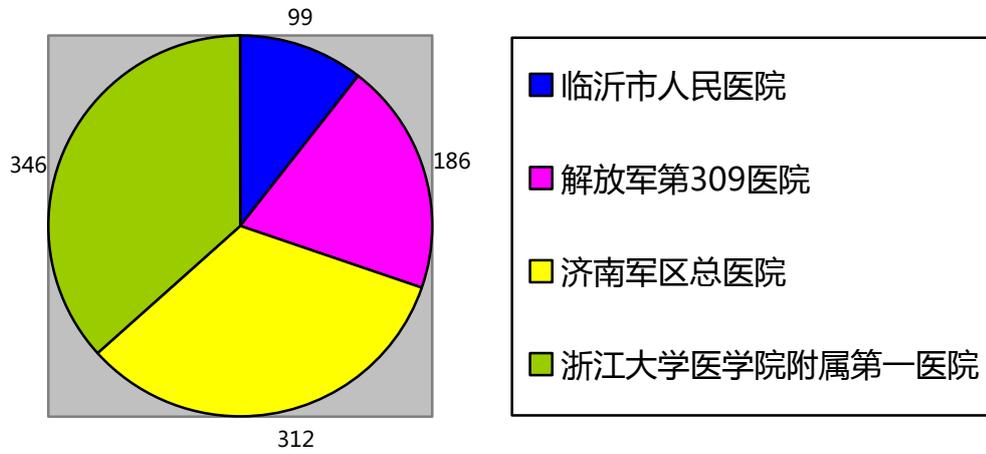


Figure 1.数据来源单位及例数

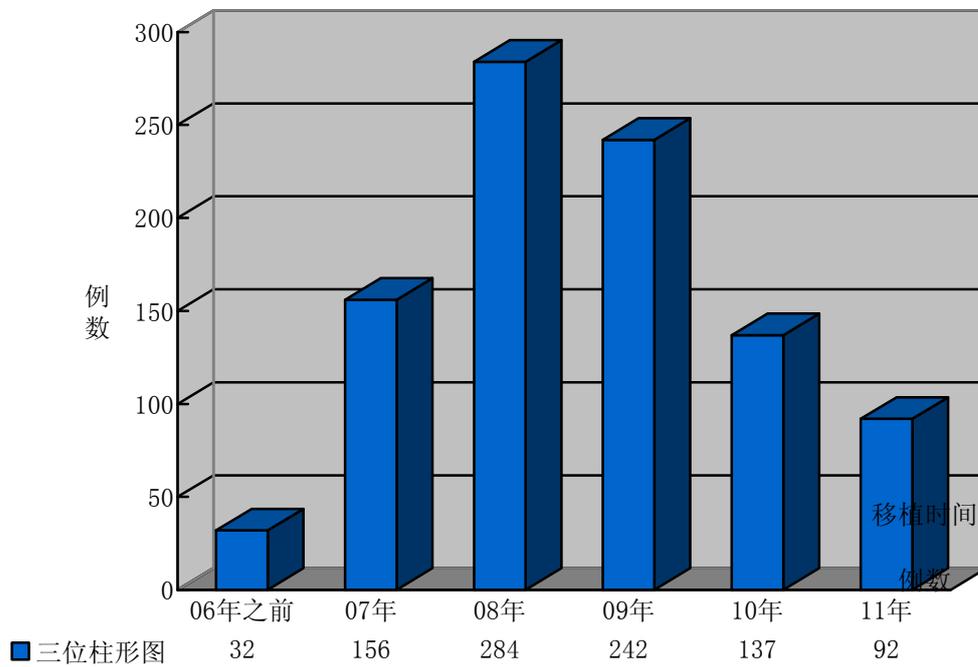


Figure 2.年份分布情况

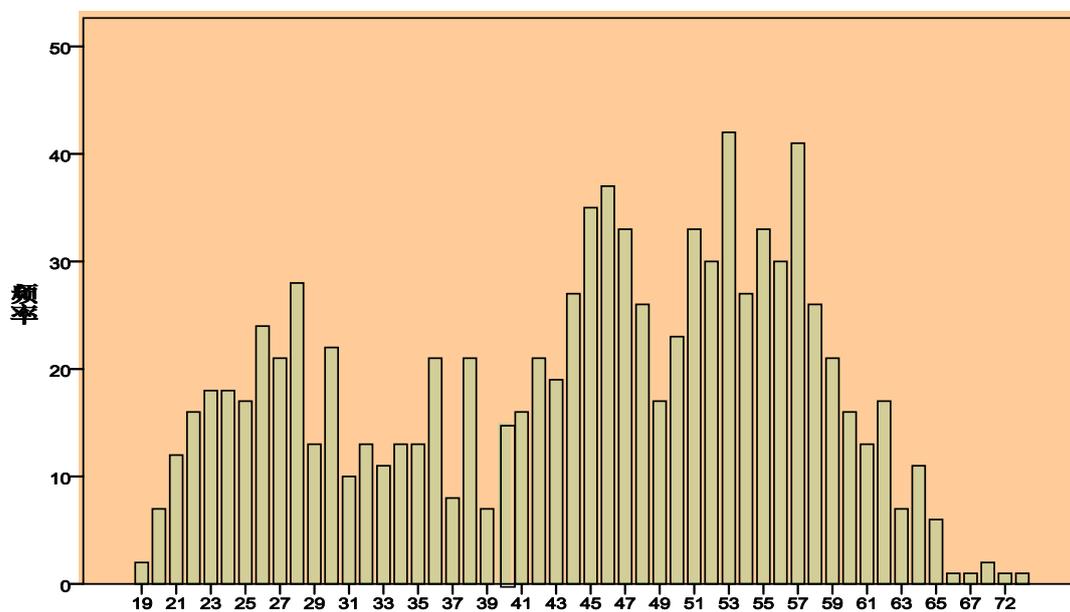
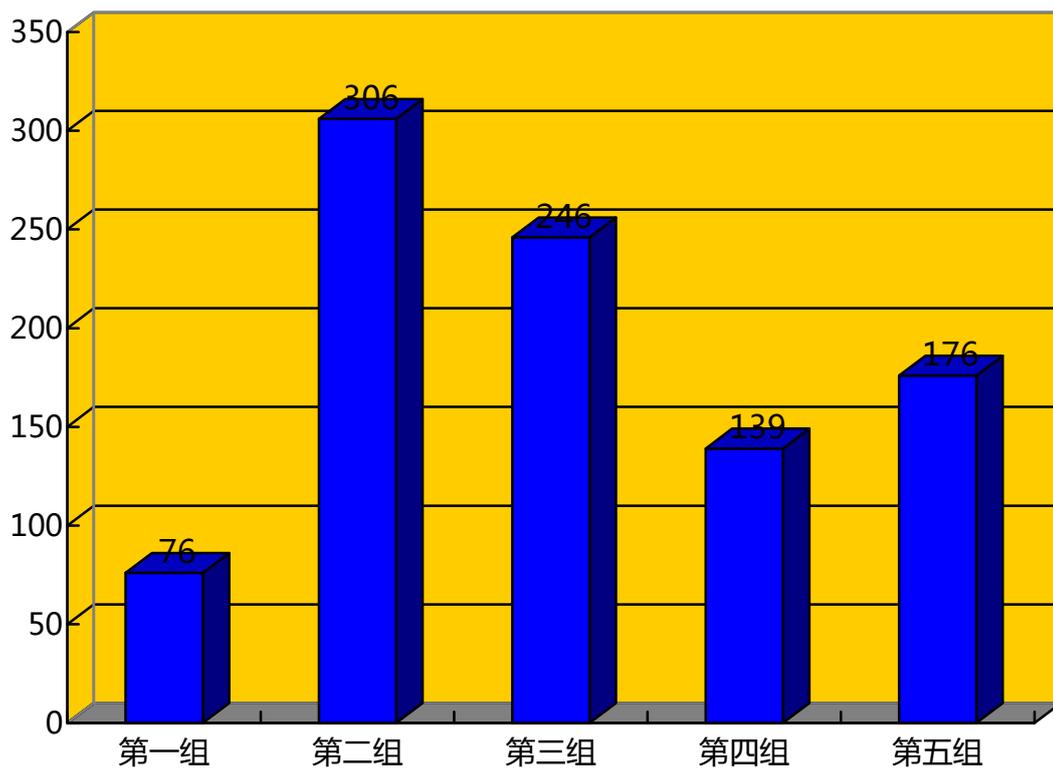


Figure 4. 供者年龄分布图

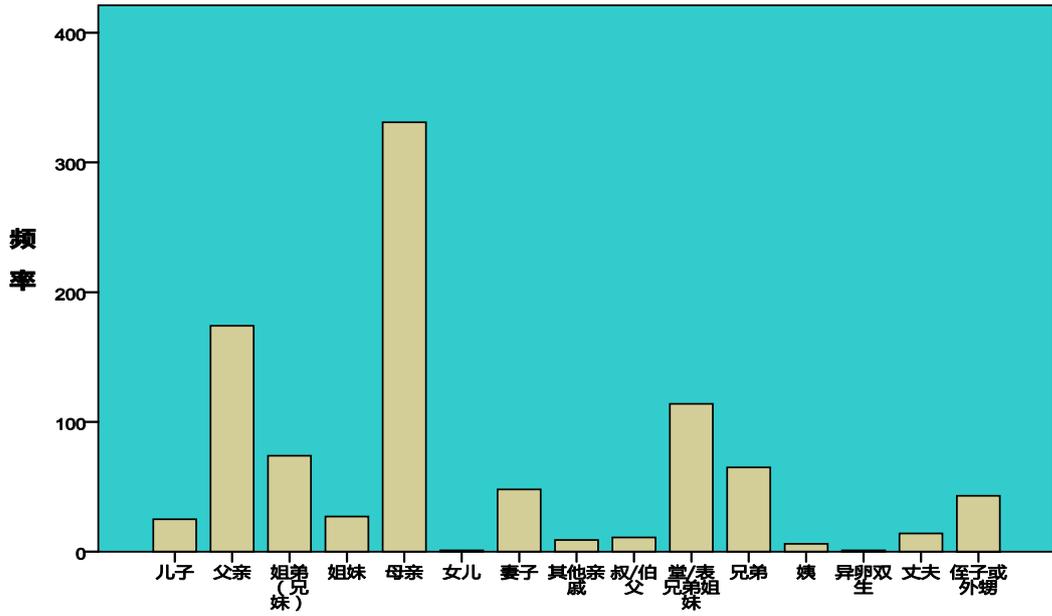


Figure 5. 供受者关系示图

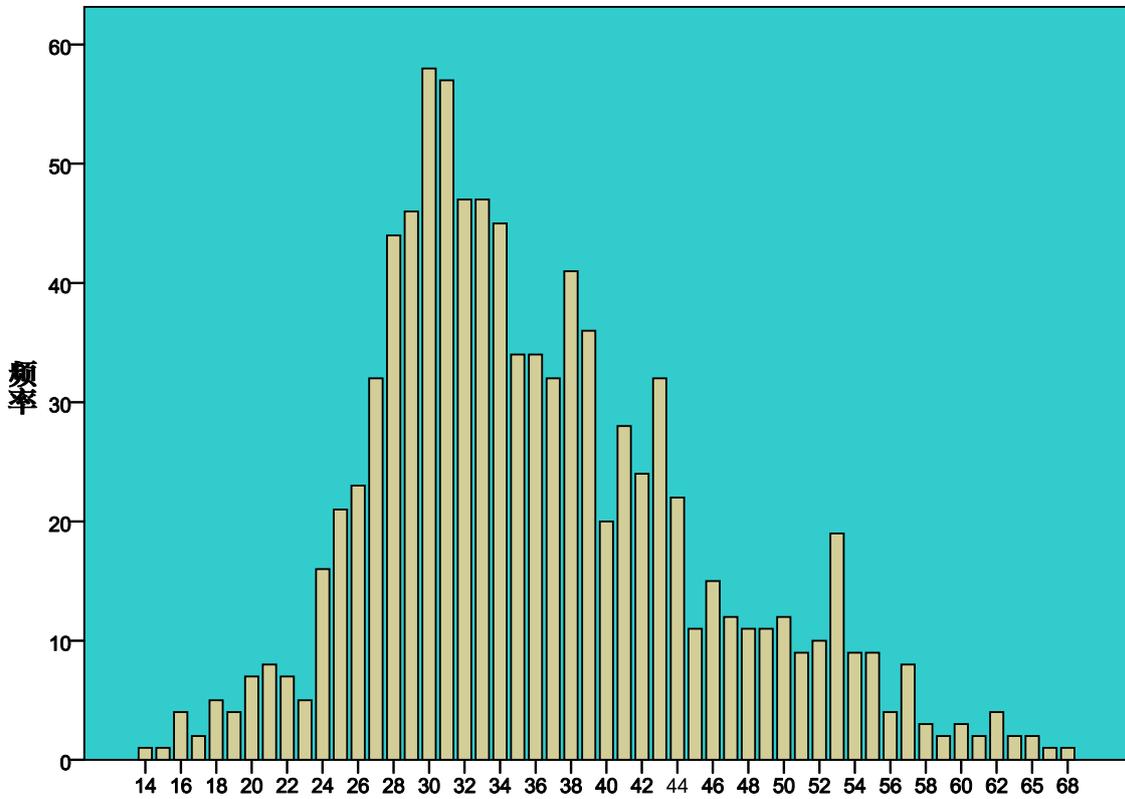


Figure 6. 受者年龄分布图

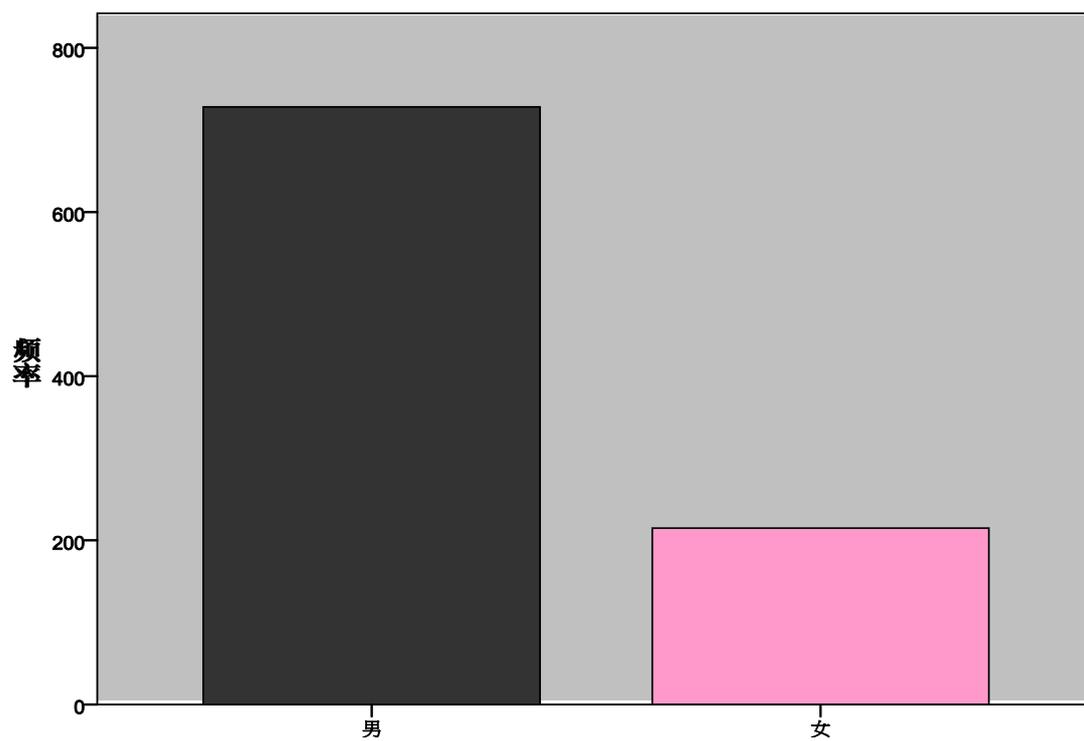


Figure 7.受着性别比例柱状图

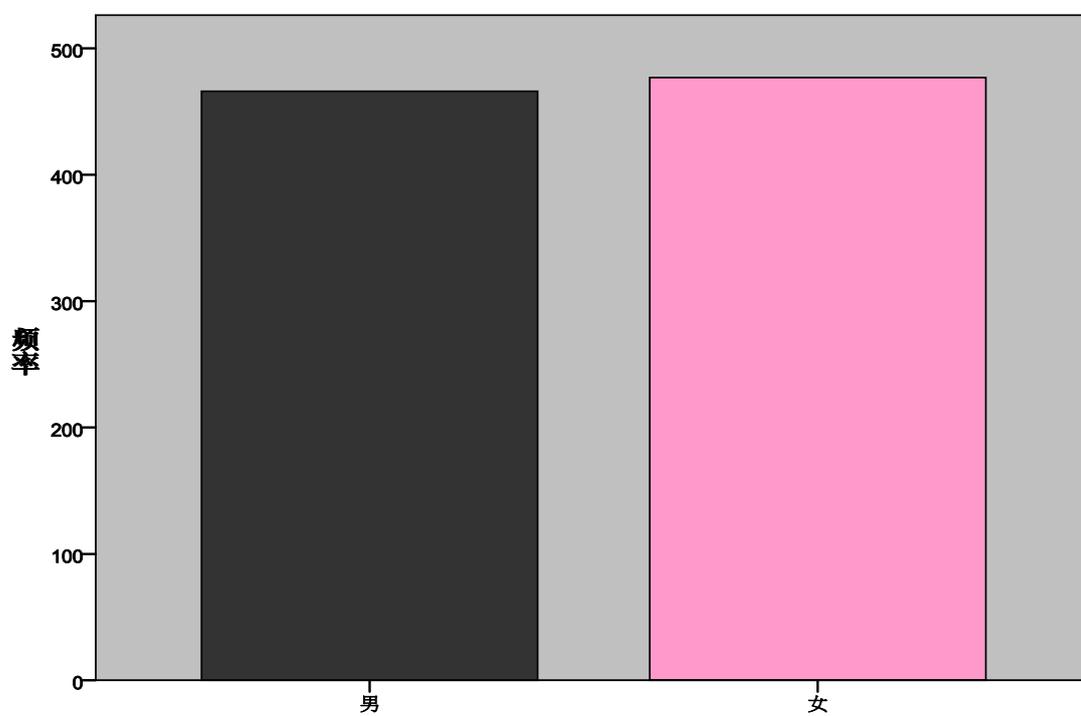


Figure 8.供者性别比例柱状图

## 参考文献

- [1] Wein, Alan J. Campbell-Walsh.Urology [M] 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006, 1356-1368.
- [2] Haberal M,Karakayali H,Moray G,et al. Long-term follow-up of 102 living kidney donors [J]. Clinical Nephrology,1998,50:232-235.
- [3] Iordanous Y, Seymour N, Young A, et al. Recipient outcomes for expanded criteria living kidney donors: the disconnection between current evidence and practice [J]. Am J Transplant, 2009, 9(7):1558-1573.
- [4] Refaie A, Sobh M, Moustafa F, et al. Living related donor kidney transplantation outcome in recipients with primary focal-segmental glomerulosclerosis [J]. Am J Nephrology, 1999, 19 (1):55-59.
- [5] Gill J S, Gill J, Rose C, et al. The older living kidney donor: Part of the solution to the organ shortage. Transplantation, 2006, 82(12):1662-1666.
- [6] Minnee RC, Bemelman WA, Polle SW, et al. Older living kidney donors: surgical outcome and quality of life [J]. Transplantation, 2008, 86(2):251-256.
- [7] Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, et al. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52 (3):541-552.
- [8] Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, et al. Use of advanced age donors in living renal transplantation is it justified? [J].Transplant Proc, 2001, 33(1-2):1227-1228.
- [9] Velosa A J, Offord P K, Schroeder R D. Effect of age, sex and glomerular filtration rate on renal function outcome of living kidney donors[J].Transplantation,1995,60(12): 1618-1621.
- [10] Fauchald P, Sodal G, Albrechtsen D, et al. The use of elderly living donors in renal transplantation[J].Transplant,1991,4(3):51-53.
- [11] Kumar A, Kumar R V, Srinadh E S, et al. Should elderly donors be accepted in a live related renal transplant program[J].Clin Transplant,1994,8(6):523-526.
- [12] Johnson E M, Remucal M J, Gillingham K J, et al. Complications and risks of living donor nephrectomy[J].Transplantation,1997,64(8):1124-1128.
- [13] Moreso F, Seron D, Gil-Verent S, et al. Donor age and delayed graft function as predictor of renal allograft survival in rejection-free patients [J].Nephrology Dial Transplant, 1999, 14(4):930-933.
- [14] Kerr S R, Gillingham K J, Johnson E M, et al. Living donors>55 years: to use or not to use?[J].Transplantation,1999,67(7):999-1004.

- [15] Strivastava A, Sinha T, Varma P, et al. Experience with marginal living related kidney donors:are they becoming routine or are they still any doubts[J].Urology, 2005, 66(5): 971-975.
- [16] Johnson SR, Khwaja K, Pavlakis M, et al. Older living donors provide excellent quality kidneys: a single center experience [J].Clin Transplant, 2005,19(5):600-606.
- [17] Naumovic R, Djukanovic L, Marinkovic J, et al. Effect of donor age on the outcome of living-related kidney transplantation [J]. Transplant Int. 2005, 18 (11):1266-1274.
- [18] Wolters H,Schmidt-Traub H, Holzen H J, et al. Living donor kidney transplantation from the elderly donor [J]. Transplant Proc, 2006, 38 (3):659-660.
- [19] Kim YL, Kim JH, Kwon TH, et al. Effect of donor age on outcome of living related kidney transplantation [J]. Transplant Proceedings. 1996, 28(3):1580-1581
- [20] Uslu A, Tokat Y, Ok E, et al. Impact of extreme donor age on the outcome of living-related donor kidney transplantation [J]. Transplant Proceedings, 1998, 30(3): 734-747.
- [21] Kanematsu A, Tanabe K, Ishikawa N,et al. Impact of donor age on long-term graft survival in living donor kidney transplantation [J]. Transplant Proceedings,1998:30: 3118-3119.
- [22] Naumovic R,Djukanovic L,Marinkovic J,et al. Effect of donor age on the outcome of living-related kidney transplantation [J].Transplant Int,2005, 18(11):1266-1274.
- [23] 陈正,潘光辉,廖德怀,等. 老年活体亲属供肾移植的安全性分析[J].中华泌尿外科杂志,2008,29(1):21-25.
- [24] 赵豫波,石炳毅,陈正,等.老年活体供肾移植术后供者安全性及受者移植效果的分析[J].中华器官移植杂志,2009,30(6): 327-330.
- [25] 孟凡迎,陈知水,陈孝平,等.老龄亲属活体供肾移植疗效观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18(4):338-342.
- [26] 郭丰富,邵志强,杨文彦,等.供者年龄>50 岁的亲属活体供肾移植[J].山东医药, 2010,50(10):20-21.
- [27] Guo F F, Shao Z Q, Yang W Y, et al.Clinical analysis of living related renal transplantation with donors older than 50 years in China [J]. Transplantation Proceedings, 2010, 42:2471-2476.
- [28] Miguel Ángel Gentil Govantes, Porfirio Pereira Palomo et al. Assessing and selecting a living kidney donor [J]. Nefrologia, 2010, 30(2):47-59.
- [29] Velidedeoglu E, Williams N, Brayman KL,et al. Comparison of open, laparoscopic,

- and hand-assisted approaches to live-donor nephrectomy[J]. *Transplantation*, 2002, 74(2):169-172.
- [30] Hamidi V, Andersen MH, Oyen O, et al. Cost Effectiveness of Open Versus Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy[J]. *Transplantation*, 2009, 87(6):831-838.
- [31] Hoda MR, Hamza A, Greco F, et al. Early and late graft function after laparoscopic hand-assisted donor nephrectomy for living kidney transplantation: comparison with open donor nephrectomy[J]. *Urol Int*, 2010, 84(1):61-66.
- [32] Mesar I, Basić-Jukić N, Bubić-Filipi L, et al. Outcome of renal transplantation after tacrolimus switch to cyclosporine [J]. *Acta Med Croatica*, 2011, 65(4):311-314.
- [33] Videla CO. Two-year experience with tacrolimus in renal transplantation after late conversion from cyclosporine therapy [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6):2659-2663.
- [34] Baid Agrawal S, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin NE, et al. Cardiovascular risk profile after conversion from cyclosporine A to tacrolimus in stable renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2004, 77(8):1199-1202.
- [35] Ji SM, Li LS, Sha GZ, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus for chronic allograft nephropathy [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39(5):1402-1405.
- [36] Ramos-Cebrián M, Torregrosa. Conversion from tacrolimus to cyclosporine could improve control of posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39(7):2251-2253.
- [37] Haberal M, Karakayali H, Moray G, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin a microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results [J]. *Nephrology Dial Transplant*, 2005, 20(5):968-973.
- [38] Fangmann J, Arns W, Marti HP, et al. Impact of daclizumab, low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids on renal function after kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1):283-292.
- [39] Watnick S, Weiner DE, Shaffer R, et al. Comparing Mandated Health Care Reforms: The Affordable Care Act, Accountable Care Organizations, and the Medicare ESRD Program [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 24:135-139.
- [40] Kim KW, Chung BH, Jeon EJ, et al. B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD) [J]. *Exp Mol Med*, 2010, 23:1232-1236.
- [41] Caliskan Y, Yazici H, Gorgulu N, et al. Effect of pre-transplant dialysis modality on kidney transplantation outcome [J]. *Peritoneal Dialysis Int*, 2009, 29:S117-122.
- [42] Yang Q, Zhao S, Chen W, et al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes [J]. *Clinical Nephrology*, 2009, 72(1):62-68.

- [43] Joseph JT, Jindal RM. Influence of dialysis on post-transplant events [J]. *Clinical Transplant*, 2002, 16(1):18-23.
- [44] Resende L, Guerra J, Santana A, et al. Influence of dialysis duration and modality on kidney transplant outcomes [J]. *Transplantation Proceedings*, 2009, 41(3):837-839.
- [45] Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, et al. Living donors >55 years: to use or not to use? [J]. *Transplantation*, 1999, 67(7):999-1004
- [46] Haberal M, Karakayali H, Moray G, et al. Long-term follow-up of 102 living kidney donors [J]. *Clinical Nephrology*, 1998, 50:232-235.
- [47] Campbell SB, Hothersall E, Preston J, et al. Frequency and severity of acute rejection in live-versus cadaveric-donor renal transplants [J]. *Transplantation*, 2003, 76:1452-1457.
- [48] Haberal M, Karakayali H, Moray G, et al. Long-term follow-up of 102 living kidney donors [J]. *Clinical Nephrology*, 1998, 50:232-235.
- [49] Haberal M, Karakayali H, Moray G, et al. Long-term follow-up of 102 living kidney donors [J]. *Clinical Nephrology*, 1998, 50:232-235.
- [50] Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, et al. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience [J]. *Annals of Surgery*, 2001, 234(2):149-156.
- [51] Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. [J]. *Clinical Transplants*. 2001:1-18.
- [52] Gjertson DW. Center and other factor effects in recipients of living-donor kidney transplants. [J]. *Clinical Transplants*, 2001, 9:209-21.
- [53] Emiroğlu R, Yagmurdu MC, Karakayali F, et al. Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations [J]. *Transplant Proc*. 2005, 37(7):2954-6.
- [54] Malaise J, Mourad M, Besse T, et al. Living unrelated kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1997, 29(7):2770-2772.
- [55] Alfani D, Pretagostini R, Rossi M, et al. Analysis of 160 consecutive living unrelated kidney transplants: 1983-1997 [J]. *Transplantation Proceedings*, 1997, 29(8):3399-3401.
- [56] Haberal M, Emiroglu R, Yagmurdu MC, et al. Results with living-donor kidney transplants from spouses: fourteen years of experience at our center [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(6):2410-2411.
- [57] Park YH, Min SK, Lee JN, et al. Risk factors on graft survival of living donor kidney transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2004, 36(7):2023-5.
- [58] Kwon OJ, Ha MK, Kwak JY, et al. The impact of delayed graft function on graft survival in living donor kidney transplantation [J]. *Transplant Proceedings*. 2003, 35(1): 92-93.

- [59] Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival [J]. *Kidney Int.* 2000,58(2):859-66.
- [60] McLaren AJ, Jassem W, Gray DW, et al. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation [J]. *Clin Transplant.* 1999,13(3):266-72.
- [61] Domínguez J, Lira F, Rebolledo R, et al. Duration of delayed graft function is an important predictor of 1-year serum creatinine [J]. *Transplant Proc.* 2009,41(1):131-2.
- [62] Roodnat JJ, van Riemsdijk IC, Mulder PG, et al. The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: a single-center, multivariate analysis [J]. *Transplantation.* 2003,75(12):2014-8.
- [63] Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression [J]. *Transplantation.* 2008,15:85.
- [64] Roodnat JJ, Mulder PG, Van Riemsdijk IC, et al. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure [J]. *Transplantation,*2003,75(6): 799-804.
- [65] Pessione F, Cohen S, Durand D, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation [J]. *Transplantation,*2003,75(3):361-367.

## 综述

### 老年活体供肾现状与前景

付 猛 综述 郭丰富 审校

**【摘要】** 肾移植技术日臻成熟和完善,其在终末期肾病治疗中的地位和优势不言而喻,肾源的稀缺成为该项治疗的推广发展主要制约条件。标准供体相对受者的需求量越发紧缺,导致边缘供体的使用越来越广泛。而活体肾移植将被越来越多的应用来弥补肾源的缺口。面对 2010 年我国器官捐献系统的拟开始建立,活体移植与捐赠移植强强联手,对于那些等待肾源的患者来说的确是件令人乐观的事情。现将老年活体供肾移植的现状综述如下。

**【关键词】** ESRD; 活体肾移植; DBD/DCB

**【Abstract】** Renal transplantation with mature technology and improved therapy occupies more and more important position and obvious advantage in ESRD. The scarcity of kidney sources puts a main restriction upon the promotion of the treatment. The demand of standard donor recipients increases dramatically, which leads to the more widespread use of marginal donors. The shortage of cadaver kidneys relative to increasing demand for transplantation has lead to a remarkable rise in transplantation from living donors. In this situation, the living donor kidney transplantation which will be applied more and more is supposed to make up for the gap between demands and supply. In front of the willing establishment of China's organ donation, living donor transplantation and donor graft can excellently be enhanced. It is optimistic thing for those patients awaiting a kidney. The elder living donor renal transplantation was made a review as follows.

**【Key words】** ESRD; renal transplantation; living donor; DBD/DCB

## 前 言

终末期肾病(ESRD),即尿毒症,为慢性肾功能衰竭的终末期。在美国每年因 ESRD 而开始接受肾替代疗法的患者在每百万人中约有 335 人(U.S. Renal Data System[USRDS], 2004)<sup>[1]</sup>。目前我国该病患者大约 130 万人,并以每年新增 12 万人的速度递增。透析治疗(包括血液透析,腹膜透析)是 ESRD 目前有效的保守肾替代疗法,但是血液透析治疗也只能相当于 10-20%功能肾单位对小分子溶质的清除效率,而对大分子量溶质的清除则更不充分,患者生活质量低。因此,对尿毒症患者来说,肾移植是其更好地回归正常生活的最佳肾替代疗法。

## 一、活体移植优势

肾移植是目前全球开展最早、技术最成熟、效果最佳的器官移植<sup>[2]</sup>，其在 ESRD 治疗中的地位和优势越来越突出。越来越多的人进入移植等待名单，而器官来源似乎永远也供不应求。目前移植肾的来源主要为尸体肾，但远不能满足大量 ESRD 患者的需求。据统计我国每年等待肾移植的 ESRD 患者约有 50 万，其中只有不到 5000 例患者能够幸运接受肾移植，约 5% 患者在等待肾源的过程中死亡。因此，肾源成为制约肾移植发展的瓶颈。

在过去的十年中，尸体供肾移植术仅增加了 22%，而且主要还是由于扩大了移植供肾的标准(Organ Procurement And Transplantation Network[OPTN],2005)<sup>[1]</sup>。亲属活体供肾提供了增加肾源的途径。亲属活体肾移植具有术前准备充分、组织相容性好、热缺血时间短、组织再灌注时间短、术后移植肾排异反应发生率低，移植物生存时间较长等优点，在供肾日益短缺的今天,成为当前缓解肾源紧缺的有效方法。亲属活体供肾移植在国外开展较早，在肾移植中所占的比例较大，在欧美国家中美国约为 35%，挪威为 40%，在日本为 70%，土耳其为 83%<sup>[3]</sup>。随着我国国民对亲属活体肾移植知识的逐步了解，我国也迅速开展起来。供肾质量是决定移植肾长期存活的重要因素，标准供肾无疑是最佳选择<sup>[4]</sup>，但由于供体极度短缺,全球各移植中心越来越多地开始拓展使用一些所谓的边缘供体,包括老龄活体供体，并取得了不少成功经验。老龄活体供肾供者的选择应慎之又慎，就供肾者年龄来讲，传统观念认为超过 50 岁的供者常合并有血管硬化等，易引起并发症、移植肾功能恢复慢、存活时间较短，另外老年人脏器功能减退，手术风险增加。国外报道，超过 90% 的活体肾移植供者年龄小于 55 岁,年龄 $\geq 55$  岁的供者可称为老龄供者<sup>[5]</sup>。目前国际上对活体供肾供者尚没有最大年龄的明确限制。由于脏器的生理功能随着年龄的增长而减退,因此,此类边缘供肾的疗效引起的人们的普遍关注<sup>[6,7]</sup>。

通过对不同年龄段老年活体亲属供肾移植效果研究，为尽可能地增加供肾来源提供科学依据，对指导临床肾移植中老龄活体供肾将有重要意义。

## 二、老年活体供肾移植国外研究状况

人的肾功能随着年龄增长而减退,老龄供肾往往存在有功能的肾单位减少、供肾血管硬化等许多不利因素。目前有研究认为老龄供肾对供者相对是安全的,但对受者移植肾长期存活会造成影响。Ivanovski 等<sup>[8]</sup>也报道了一组年龄在 65 岁以上的老年活体供者，该组年龄(69 $\pm$ 4)岁，最大 81 岁，其受者的移植肾 1 年、3 年、5 年存活率分

别为 88.0%、79.2%、68.0%，年轻供者组分别为 90.2%、82.4%、74.0%；高龄供者组有 6 例受者术后发生移植肾功能恢复延迟(DGF)，而年轻供者组中仅 1 例发生 DGF，所有供者均未发生严重并发症。说明尽管高龄供者组的移植效果较年轻供者组差，但高龄供者仍可作为缓解目前器官短缺的一个重要途径。

供体年龄增加可能会对老龄供体留存肾的代偿能力和围手术期并发症的发生率造成一定影响。Velosa 等<sup>[9]</sup>报道了 35 例老年供肾移植病例，他们认为尽管 GFR 绝对值要比年轻供体低，但是无论供体还是受体 GFR 升高的比率与年轻组比较都没有明显的区别。

Fauchald 等<sup>[10]</sup>研究发现老龄组供体术后发生肺炎、心血管并发症的几率比年轻供体高。但也有研究<sup>[11]</sup>认为老年供肾并不会增加供体围手术期并发症的发病率。Johnson 等<sup>[12]</sup>研究认为供体年龄 > 50 岁是供体住院时间延长的一个独立因素，其中老年患者术后肠道功能恢复慢是导致住院时间延长的一个主要原因，但围手术期并发症并不增加。本研究中老龄供体围手术期并发症发生率与中青年供体相似。

已有研究<sup>[13-14]</sup>表明，对于尸体供肾，年龄是影响肾移植远期疗效的一个独立因素。大部分移植中心对老龄尸体供肾都有一个明确的年龄限制，年龄 > 70 岁是尸体供肾的绝对禁忌证。而对于老龄活体供肾移植，国外大多数研究<sup>[15-17]</sup>均持肯定态度，他们研究显示老龄供肾与中青年供肾在移植肾功能、AR 和 DGF 发生率、移植肾和受体存活率等方面差异均无统计学意义。并且最新研究认为对于好的移植配型人群，受者年龄的影响相对较少，而供者年龄的影响是主要的。2009 年世界肾脏病大会上也指出虽然 65 岁以上的老年肾衰患者接受肾移植治疗比年轻肾移植受者出现更多的并发症，但老年患者接受肾移植治疗优于长期透析治疗，风险更小，并可以延长生存期。接受透析治疗和接受肾移植治疗的老年 ESRD 患者，最初，接受肾移植治疗的患者死亡风险增高，但是经过长期的随访，更多的接受肾移植治疗的患者可以生存获益。

综上，假如器官供应充足，患者和医生都能够接受移植后最初的高风险，我们认为，没有理由为接受肾移植患者的年龄设定一个绝对上限。

### 三、老年活体供肾移植国内研究现状

陈正等<sup>[18]</sup>研究发现老龄组留存肾的代偿能力低于低龄组，但术后老年组供体与中青年供体 SCr 水平在随访的各时间段差异均无统计学意义，表明供肾切取术后留存肾的代偿仍能满足机体代谢产物排泄的需要。国内海军总医院泌尿外科、北京解放军

总医院第二附属医院全军器官移植中心、广州医学院第二附属医院器官移植中心、青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院泌尿外科等多中心研究通过比较老年供肾组( $\geq 55$ 岁)和中青年供肾组( $< 55$ 岁),证实55岁以上供者活体亲属肾移植可行<sup>[19]</sup>。同济医学院附属同济医院器官移植研究所孟凡迎等人<sup>[20]</sup>对11例老龄亲属活体供肾移植的疗效研究结果示,首老龄供肾对供者是安全的,老龄供肾受者术后近期肾功能恢复良好。认为11例老龄( $55 \leq \text{年龄} < 65$ 岁)供肾疗效是肯定的。临沂市人民医院泌尿外科<sup>[21-22]</sup>,对1993年4月~2007年12月期间供肾者年龄 $> 50$ 岁的45例供者进行随访研究后,认为年龄 $> 50$ 岁亲属活体供肾移植供者安全性及移植效果均较满意。但不同年龄段老年供者活体亲属供肾移植供受者双方移植效果,国内外尚未见相关研究报道,需要进一步研究。分年龄段研究 $> 50$ 岁老年亲属活体供肾移植的临床疗效,对指导临床肾移植中老龄活体供肾移植及未来我国必然成型的死亡后器官捐赠移植都将有重要意义。

最近的过去二十年里,出现了显著的趋势,越来越多的透析病患率在接受肾移植。之间的差距,可供应的肾源供求对它们的需求已逐步增加。因此,捐助者的选择标准已经扩大到包括BCD/DCB捐助者的年龄的扩大。因此,捐助因素已成为重要的决定因素肾移植存活。此外,尸体器官缺乏导致移植从活体捐赠者增加的方法来少许增加肾脏移植<sup>[23-24]</sup>。

研究以前的分析表明,更频繁的急性并发症,更逐步慢性肾移植失败发生在第一次移植后一年。这就是为什么研究认为,肾移植捐赠者年龄超过60应该用于活体肾移植的需要一定的预防措施,尤其是那些年龄超过70岁的供者。然而,尸肾移植不足在我国已导致不断增加的活体的肾移植,并且达到70%的肾移植比例。因为大部分的患者是成年人,几乎40%的捐助者年龄超过60,其中甚至有9%人超过70岁<sup>[25-26]</sup>。经常缺乏尸体肾脏使得ESRD病人开始接受他们的家庭成员例如老年亲属捐助者的捐助,有助于提高RT移植的拓展。当然这些也是研究分析以前的大量结果之后给予的建议。

研究<sup>[27-28]</sup>报告显著移植肾术后功能恢复较差和生存获益不高与使用的老年尸体捐赠相关,但表明,较差的结果不能先验适用于活体老年捐助者的。此外,很少有研究活体供体的年龄与ESRD患者接受的Graft移植效果评价,特别是长期随访的研究。研究分析利用老年捐助者的活体肾移植,尤其是长期综合随访,有助于解决供者年龄在活体移植的结果局限性的影响。

然而,不同的捐助者的多样性以及差异性使得年龄不一定与劣势移植的结果相直接关联。供者年龄并不具有唯一的影响。最近, Pessione Cohen<sup>[29]</sup>等人报告称供者年龄在移植生存的影响不是一个独立的因素。心血管疾病的捐助者被认为是与较差的生存获益相关,独立在捐助者的年龄之外,但双方的风险因素的累积影响。心血管疾病的捐助者对移植结果影响重大已被描述过。然而,少研究称老年活体捐助者仍然具有争议。这些争议,部分源于人口的差异,部分来自于对老年年龄的界定和分析方法。

比较肾脏移植(Renal Transplantation, RT)存活患者的一个或多个因素,得到的结果和前期结果等同。即:老年捐助者和年轻捐助者的肾移植没有明显减少移植物存活的统计学差异。虽然一些研究的结果病理证实受体 Graft 受损的意义,也有临床症状,实验室和超声检查不利的研究,但是临床应用甲基强的松龙冲击治疗得到良好的治疗结果<sup>[30]</sup>。

捐助者的年龄显著预测长期生存获益。这可能是部分原因是由于受体的年龄,因为研究大多是女的老年肾脏捐赠者,此外,移植前他们不再进行血液透析使得老年肾脏接受者比年轻的肾脏接受者生存获益略低。已报告<sup>[31-37]</sup>数千不透析有较高的合并症的。老年人的年龄和合并症导致高死亡率的老年人肾移植。主要原因病人的老年人死亡的移植受者是心血管疾病,以及脑血管病的侮辱,占 50%的所有死亡原因。之间的密切关系供者年龄和心血管死亡率已报告,以及一个频率增加移植损失由于病人死亡。

对影响肾功能因素分析显示,在移植后第一年捐助者的年龄和捐助者和接受者之间年龄差异是最重要的危险因素。后来移植后第二年,捐助者的年龄对肾功能影响的风险因素消失,但其他风险因素,例如免疫因素是影响移植肾功能的最大因子。与此相反,肾功能在年轻的移植受者主要是受影响因素(男性性别,肾功能恢复缓慢)。虽然肾功能恢复缓慢的主要危险因素,肾功能较差的年轻人,老年人肾功能的影响不容忽视,特别是由于发病率明显高于移植后移植以老。发病率高,以中老年人包括肾移植,以及其负面影响移植肾功能和成果,其他地方已报告在其他系列。也有证据表明,以强烈的倾向,被认为是一个重要的危险因素为肾功能及移植物存活,特别是对老年肾移植。然而,是发生在以类似的速度在研究的群体,但这并不是一个孤立的结果。因此,一些作者报告说,类似的发病率在老年人和年轻的肾脏接受者,而其他人发现更经常老年供肾的接受者。不论其频率,受体被证明是一个主要危险因素的移植肾功能和生存。确定受体的唯一重要的危险因素概率水平。在研究的研究中不论其原因,

老年供肾移植在移植后第一年，移植失败的频率明显高于年青供者的肾脏。这可能与老年供者肾脏较高比例的肾功能恢复缓慢以及应收未解决的全功能恢复<sup>[34]</sup>。

研究<sup>[32]</sup>还表明，危险因素老年人肾移植肾功能及移植和病人的生存。这些数据是重要的，因为他们直接向战略，减少或避免的影响，这些危险因素和缩小差异移植的结果，老年人和青年人之间的移植受者。应特别注意的早期事件，由于其巨大影响病人和移植。

探讨需求增加肾脏和证据支持良好的移植结果在老年患者，说明此治疗终末期肾病患者已扩大到包括更多的老年人口的。此外，给予更大的敏感性，可能导致脑死亡和器官捐赠，近年来，提供肾脏捐赠者大于 60 岁有增加，虽然捐助者的年龄是已知的危险因素为长期生存。因此，这些老年人肾脏被视为解决老年人，其较低的预期寿命将补偿低生存率老年肾。此外，一些研究表明大量减少死亡率和提高预期寿命在移植患者相比，移植候选人谁留在透析治疗，甚至考虑肾脏从老年人的捐助者

研究分析研究的死者捐助肾移植队列。相关变量的捐助者和受援者的风险因素预测病人和移植物存活率的确定，与风险比率移植存活分析在结合病人和移植物存活。结合的捐助国和受援国的年龄组群，允许独立的分析年龄影响的移植和病人的生存。研究的分析表明了关键作用受援国和捐助者的年龄对移植结果显示一个糟糕的移植和病人的生存以及显着高风险的移植病人死亡的损失和接受者之间的老年肾脏；比率是没有显着差异；捐助者的年龄有重大影响的移植结果不论受体的年龄；也许是最有趣的研究发现，肾脏移植从旧的捐助者，在中期内，等待移植候选人并不赋予重大生存受益相比。

老年患者代表增长最快的群体的患者等待移植，和最近的研究表明，大批量登记减少死亡率为老年患者接受肾移植相比，等待上市的患者。当考虑肾移植从英汉，捐助者的年龄是最强烈的与移植的结果。研究的多变量分析表明，年龄是一个重要的因素影响移植的结果：肾移植从旧的捐助者有显着恶化的结果比较年轻的捐助者与接受者。

年龄匹配的捐助者和接受者是目前临床实践，但受体的年龄可能是一个关键点在确定移植的结果，因为它已在临床前研究的发展，慢性排斥反应和移植失败。最近的一项分析两个选项/天线数据库糟糕的结果显示，在年轻的受体的移植从英汉，这意味着积极的作用，年龄匹配的捐助者和受援者的长期结果肾移植。

一个重要的发现是研究的研究，结合影响的捐助国和受援国年龄移植的结果，表

明移植的结果是密切相关的捐助者的特点和品质。研究的多元分析表明,老年人接受者和接受一个老年肾有较高的风险移植损失和死亡。当一个多元风险进行分析,以确定年龄影响受援国对移植结果,似乎有一个强有力的影响捐助国和受援国年龄在移植损失:年轻的接受者,尽管老年肾移植,有更好的生存和降低风险的移植损失和死亡的老年受者移植了肾脏从老年人捐助。有趣的是,类似的风险是当老年受体收到肾脏从年轻的捐助者。

不存在一个明确的解释,研究的结果:在美国,调整后的死亡率在等待上市移植候选人在 2008~7%,平均 9.4 的上限的五分之一,第一次移植的候选人,在死亡的概率在 1 或 5 年上市,达到 0.03 和 0.27%,分别在意大利;2010,轮候死亡率为 1.5%。可能,研究的病人轮候更可能是'健康'比在美国,另一方面,移植的质量具有很强的影响移植的结果,和更广泛的使用标准扩大捐助者的肾脏移植中心在欧洲可能影响移植的结果,这可以解释的差异研究。肾移植的老年人口有矛盾的结果:许多临床研究报告 53-减少 65%的概率死亡的患者大于 60 岁以下的比较,等待上市的病人<sup>[37]</sup>。

答案是往往极其复杂:首先,老年患者有潜在的额外的生活质量年,移植可以提供一个显着改善自觉健康,活力,社会活动和心理健康。然而,如果它可以预测一个特定病人,潜在的生存受到严重限制外的原因,移植可能是没有道理的。此外,而相当于 1-5 年生存率在受体>60 年比较年轻的受体的报道,这种结果可能表明一个更大的选择性的老年患者肾移植。最近的研究表明,生存是较低老年人,这表明增加安置在轮候名单和移植由于减少选择性可能导致一个较小的受益于移植<sup>[38]</sup>。

#### 四、前景:活体移植将与死亡器官捐献移植和谐发展

在各国都在大力推广活体移植的同时,死亡器官捐献移植也在规范中悄然兴起。两者必将成为未来发展器官移植的左膀右臂。世界卫生组织(WHO)、国际器官移植学会(TTS)、国际捐献与获取学会(ISODP)近年来频繁召集各国政府相关部门领导和移植领域专家多次共同商榷解决器官移植中移植体稀缺造成的一系列问题。我国政府和卫生行政管理部门也不断出台政策和法规,以规范这一特殊行业。

2010 年 5 月 WHO,TTS,ISODP 在瑞士日内瓦举行会议商议发展死亡器官捐赠的战略规划,并形成文件:WHO 发展死亡器官捐赠战略蓝图(Blueprint),对指导和发展死亡器官捐献提供了战略纲领。该蓝图提倡:各国政府应大力支持并优先发展公民逝世后器官捐献。建立严格的法律框架及有效的组织机构,最大限度的开发应用死亡后器官捐献;各国在开展心死亡器官捐献(donation of cardiac death, DCD)之前,应首先推

广脑死亡器官捐献(donation of brain death, DBD)。

直到 2009 年我国的器官捐献系统仍处缺位状态, 2010 年初, 中国红十字会和卫生部联合, 正式启动了由 10 个省市参与的器官捐献试点工作, 拟逐步建立中国器官捐献系统。我国从 1986 年我国第一个《脑死亡判定标准(草案)》的起草, 到现在器官捐献试点的启动, 已经过去 25 个春秋。中国内地公民逝世后国际标准化器官捐献终于走出的徘徊和低谷期。

死亡器官捐献移植合理开展, 和活体器官移植携手一起, 必将肃清现有器官移植的混乱局面, 煞住全球性器官犯罪率直线飙升趋势, 遏制住尸体器官交易、活体器官买卖、器官移植旅游、器官绑架和谋杀等种种犯罪行为, 迎来全球器官移植理性与科学发展的春天! 老年供者年龄在移植结果在老年人很重要的一个优化利用可用于器官移植, 应当向这些病人谁能够真正受益于它。

#### 参考文献

- [1] Wein, Alan J. Campbell-Walsh UROLOGY[M].9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company,2006.1356-1368.
- [2] 刘雄友, 明英姿, 叶少军, 等. 不同亲属供肾移植临床疗效观察[J].实用医学杂志, 2007,23(8):1220-1222.
- [3] Iordanous Y, Seymour N, Young A, et al. Recipient outcomes for expanded criteria living kidney donors: the disconnect between current evidence and practice [J]. Am J Transplant. 2009,9(7):1558-1573.
- [4] Refaie A, Sobh M, Moustafa F, et al. Living related donor kidney transplantation outcome in recipients with primary focal-segmental glomerulosclerosis [J]. Am J Nephrol,1999,19 (1):55-59.
- [5] Gill J S, Gill J, Rose C, et al. The older living kidney donor: Part of the solution to the organ shortage. Transplantation,2006,82(12):1662-1666.
- [6] Minnee RC, Bemelman WA, Polle SW, et al. Older living kidney donors: surgical outcome and quality of life [J]. Transplantation, 2008,86(2):251-256.
- [7] Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, et al. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52 (3):541-552.
- [8] Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, et al. Use of advanced age donors in living renal transplantation is it justified? [J].Transplant Proc, 2001,33(1-2):1227-1228.
- [9] Velosa A J, Offord P K, Schroeder R D. Effect of age, sex and glomerular filtration rate on renal function outcome of living kidney donors[J].Transplantation,1995, 60(12): 16

- 18-1621.
- [10] Fauchald P, Sodal G, Albrechtsen D, et al. The use of elderly living donors in renal transplantation[J].*Transplant*,1991,4(3):51-53.
- [11] Kumar A, Kumar R V, Srinadh E S, et al. Should elderly donors be accepted in a live related renal transplant program[J].*Clin Transplant*,1994,8(6):523-526.
- [12] Johnson E M, Remucal M J, Gillingham K J, et al. Complications and risks of living donor nephrectomy[J].*Transplantation*,1997,64(8):1124-1128.
- [13] Moreso F, Seron D, Gil-Verent S, et al. Donor age and delayed graft function as predictor of renal allograft survival in rejection-free patients[J].*Nephrol Dial Transplant*,1999,14(4):930-933.
- [14] Kerr S R, Gillingham K J, Johnson E M, et al. Living donors>55 years:to use or not to use?[J].*Transplantation*,1999,67(7):999-1004.
- [15] Strivastava A, Sinha T, Varma P P, et al. Experience with marginal living related kidney donors:are they becoming routine or are they still any doubts[J].*Urology*, 2005,66(5):971-975.
- [16] Johnson SR, Khwaja K, Pavlakis M, et al.Older living donors provide excellent quality kidneys:a single center experience[J].*Clin Transplant*,2005,19(5):600—606.
- [17] Wolters H H, Schmidt-Traub H, Holzen H J, et al. Living donor kidney transplantation from the elderly donor [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38 (3):659-660.
- [18] 陈正, 潘光辉, 廖德怀, 等. 老年活体亲属供肾移植的安全性分析[J].*中华泌尿外科杂志*,2008,29(1):21-25.
- [19] 赵豫波,石炳毅,陈正,等.老年活体供肾移植术后供者安全性及受者移植效果的分析[J].*中华器官移植杂志*,2009,30(6): 327-330.
- [20] 孟凡迎,陈知水,陈孝平,等.老龄亲属活体供肾移植疗效观察[J].*肾脏病与透析肾移植杂志*,2009,18(4):338-342.
- [21] 郭丰富,邵志强,杨文彦,等. 供者年龄>50 岁的亲属活体供肾移植[J].*山东医药*, 2010,50(10):20-21.
- [22] Guo F F, Shao Z Q, Yang W Y, et al. Clinical analysis of living related renal transplantation with donors older than 50 years in China [J]. *Transplantation Proceedings*, 2010, 42:2471-2476.
- [24] Lezaic V, Naumovic R, Marinkovic J, et al. Donor kidney glomerular filtration rate and posttransplant graft function [J].*Am J Transplant*,2004,4: 1669.

- [25] Lezaic V, Djukanovic LJ, Blagojevic-Lazic R, et al. Living related kidney donors over 60 years old. *Transplant Int* 1996; 9: 109.
- [26] Tullius SG, Reutzel-Selke A, Egermenn F, et al. Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction [J]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1317.
- [27] Sumrani N, Delaney V, Ding ZK, et al. Renal transplantation from elderly living donors[J]. *Transplantation* 1991; 51: 305.
- [28] Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, et al. Living related renal transplantation-the use of advanced age donors [J]. *Clin Nephrol* 2001; 55: 309.
- [29] Pessione F, S, Durand D, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation.[J]*Transplantation*,2003;75: 361
- [30] Fabrizzi V, Winkelmayr WC, Klausner R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter. *J Am Soc Nephrol* 2004,15: 1052.
- [31] Resende L, Guerra J, Santana A, et al. Influence of dialysis duration and modality on kidney transplant outcomes [J]. *Transplantation Proceedings*, 2009, 41(3):837-839.
- [32] Sharma AK, Rustom R, Evans A, et al. Utility of serial Doppler ultrasound scans for the diagnosis of acute rejection in renal allografts [J]. *Transplant Int*, 2004, 17: 138.
- [33] Cosio FG, Alamir A, Yim S, et al. Patients survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant [J]. *Kidney Int*, 1998, 53: 767.
- [34] Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4: 378.
- [35] Howard RJ, Patton PR, Reed AI, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2002,12: 1923.
- [36] Keith DS, Demattos A, Golconda M, et al. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 1086.
- [37] Brennan TV, Freise CE, Fuller TF, et al. Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4:971.
- [38] Radomir Naumovic, Ljubica Djukanovic, Jelena Marinkovic, et al. Effect of donor age on the outcome of living-related kidney transplantation [J]. *Transplant International*, 2005, 18:1266-1274.

## 致 谢

值此论文完成之际，衷心感谢给予我热心帮助的人，在他们的辛勤努力和无私帮助之下，本课题才得以顺利完成。

首先诚挚地感谢我的导师郭丰富教授。本论文从选题、开题、课题实施及论文撰写等各个环节，都是在导师的悉心指导下完成的，倾注了导师大量的心血。他渊博的医学知识、严谨的学术作风、兢兢业业的工作工作态度以及孜孜不倦的求知精神都使我受益匪浅；他崇高的品德、活跃的学术思想、正直达观的人生态度、朴实无华的人格魅力使我终身难忘。这些高尚的品格将使我终身受益，不仅使我掌握了基本的科研能力，还使我明白了许多待人接物与为人处世的道理。借此机会再次向导师表示衷心的感谢和真诚的祝福。

感谢泌尿外科谭善峰、刘红军及何相飞副主任在课题实施阶段的悉心指导和无私帮助。

感谢临沂市人民医院泌尿外科全体老师在我科研及临床工作期间所给予的悉心指导和无私帮助。

感谢泰山医学院研究生部和临沂市人民医院医院各位领导和老师对我的辛勤培养及帮助。

感谢临沂市人民医院各级领导，科研科何方科长、张京玲老师、李明老师在学习、生活及工作上的关心和帮助，在课题开始特别是在课题实施阶段所提供的帮助。

感谢我的同门时培青，李刚，管海方及王凯等人对我的帮助，感谢他们。

感谢我的家人所给予的无私奉献，他们的支持和理解使我得以顺利完成学业。

## 攻读学位期间发表的学术论文

[1]付猛, 郭丰富, 邵志强等. 不同年龄段老年活体亲属供肾移植效果比较. 山东医药, 2012(7). (审校)

参与著作或课题

[1]郭丰富, 杨文彦, 邵志强, 等. 供者年龄>50 岁的亲属活体供肾移植[J]. 山东医药, 2010(10)

[2]田军. 临床血液净化[M]2<sup>ed</sup>. 山东大学出版社