

分类号:

学 号: 2011076

泰山医学院  
硕士学位论文



论 文 题 目: 年龄大于 50 岁亲属活体肾移植  
供者安全性分析

作 者 姓 名: 张 振

学 科、专 业: 外科学

学 位 类 型: 科学学位型

研 究 方 向: 泌尿外科

指 导 教 师: 郭丰富 教授

入 学 时 间: 2011 年 9 月

论文工作起止时间: 2012 年 8 月~2014 年 3 月

## 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，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： 张振 日期： 2014.5.30

## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解泰山医学院有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权泰山医学院可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其它复制手段保存论文和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名： 张振 导师签名： 郭平 日期： 2014.5.30

# 目 录

中文摘要 .....	1
英文摘要 .....	3
符号说明 .....	5
前 言 .....	7
材料与amp;方法 .....	10
结 果 .....	17
讨 论 .....	20
结 论 .....	24
附 图 .....	29
参考文献 .....	32
综 述 .....	40
致 谢 .....	49
攻读学位期间发表的学术论文 .....	50
原创性声明 .....	51

## 年龄大于 50 岁亲属活体肾移植供者安全性分析

研究生：张 振

专 业：外科学

导 师：郭丰富 教授

### 中文摘要

#### 目的

大于 50 岁亲属活体供肾移植的可行性、供者安全性及移植效果的探讨。

#### 方法

1993 年 4 月~2007 年 12 月实施亲属间活体供肾移植 107 例，根据供者年龄分成两组，包括 >50 岁为研究组，45 例，≤50 岁为对照组，62 例。随访时间 12~180 个月，平均 49 个月。比较两组供者供肾手术并发症，手术前后供者血肌酐水平、肾小球滤过率变化；术后受者肾功能恢复情况、近、远期移植肾功能及并发症和人/肾存活率等。

#### 结果

供肾及移植手术均获成功。两组供者术前血肌酐分别为  $82.16 \pm 10.86 \mu\text{mol/L}$  和  $78.66 \pm 10.41 \mu\text{mol/L}$ ，术后 1 周、1 月及 12 月分别为  $106.00 \pm 8.68 \mu\text{mol/L}$ 、 $86.62 \pm 10.81 \mu\text{mol/L}$ 、 $83.18 \pm 9.19 \mu\text{mol/L}$ （研究组）和  $103.89 \pm 9.29 \mu\text{mol/L}$ 、 $85.65 \pm 7.42 \mu\text{mol/L}$ 、 $80.32 \pm 8.89 \mu\text{mol/L}$ （对照组），组间比较差异无显著性（ $P > 0.05$ ）；两组术前肾小球滤过率分别为  $85.82 \pm 6.26 \text{ml/min}$  及  $88.74 \pm 9.44 \text{ml/min}$ ，术后 1 月及 12 月分别为  $49.76 \pm 3.57 \text{ml/min}$ 、 $60.32 \pm 4.42 \text{ml/min}$ （研究组）和  $51.36 \pm 5.39 \text{ml/min}$ 、 $62.10 \pm 6.31 \text{ml/min}$ （对照组），比较组间差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。供者手术并发症包括术中胸膜损伤 3 例（老年组 2 例，年轻组 1 例）；13 例出现切口疼痛、下腹部麻木感（老年组 4 例，年轻组 9 例）；老年组 1 例发生切口脂肪液化。随访示高龄供肾者肾功均维持正常水平，无一例因肾功能异常死亡。在两组受试者的年龄、性别、术前透析时间、配型、肾缺血时间和抗排斥方案中的应用显示了良好的平衡，术后 1 周、1 月、1 年、3 年血肌酐水平及 1、3、5、8 年人/肾存活率组间比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

#### 结论

>50 岁年龄供者亲属活体供肾移植，对供者安全性及移植效果均较满意。年龄

非活体肾移植的绝对禁忌证,术前系统评估和术后全面细致的操作可以确保老年供体的安全和移植的效果。

**关键词:** 肾移植; 亲属活体供肾, >50岁; 边缘供肾

# ANALYSIS OF THE SAFETY OF ELDERLY LIVING RELATED KIDNEY DONORS

**Specialty: Urology**

**Applicant: Zhang Zhen**

**Supervisor: Prof. Guo Fengfu**

## ABSTRACT

### Objective

To explore the safety, feasibility and transplantation effect of the elderly donors in the living related donor kidney transplantation.

### Methods

According to donor age were divided into two groups, Forty-five elderly donors (51—78 years, study group) who underwent nephrectomy for living related donor kidney transplantation from April 1993 to December 2007 were retrospectively investigated. The follow-up time ranged from 12 to 180 months, average 49 months. Clinical data including serum creatinine (SCr), glomerular filtration rate (GFR) in pre- and post-operation were analyzed and compared with the control group (62 cases, the donors age were younger than 50 years); The recipients after renal function recovery, complications and close, long-term graft function, man / kidney survival rate.

### Results

The operations of all living donors were successful. The SCr and GFR in pre-operation were  $(82.16 \pm 10.86) \mu\text{mol/L}$ ,  $(85.82 \pm 6.26) \text{ml/min}$  (study group) and  $(78.66 \pm 10.41) \mu\text{mol/L}$ ,  $(88.74 \pm 9.44) \text{ml/min}$  (control group) respectively. There were no significant differences in SCr and GFR between the groups at different time points ( $P > 0.05$ ); Two groups of preoperative glomerular filtration rate were  $(85.82 \pm 6.26) \text{ml/min}$  ( $88.74 \pm 9.44) \text{ml/min}$  and min, after January and December were  $(49.76 \pm 3.57) \text{ml/min}$   $60.32 \pm 4.42 \text{ml/min}$  (Study Group) and  $(51.36 \pm 5.39) \text{ml/min}$  ( $62.10 \pm 6.31) \text{ml/min}$  (control group), the differences between groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The donor operation complications included 3 cases of injury of pleura (elderly group of 2 cases, 1 cases of young group); the lower abdomen incision pain, numbness in 13 cases (4 cases of senile group, young group 9 cases); the elderly group had incision fat liquefaction in 1 cases. Follow up showed elderly kidney donor renal function remained normal, no cases of death due to abnormal renal function. Two groups of subjects in the age, sex ratio,

preoperative dialysis time, typing, renal ischemia time, anti rejection scheme application shows a good balance, 1 weeks after operation, in January, 1 years, 3 years of serum creatinine level and 1, 3, 5, 8 year survival rate of human / kidney group differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ).

### **Conclusion**

Donor age  $> 50$  years of living related donor kidney transplantation, donor safety and transplantation effect were satisfactory. The age of non living donor kidney absolute contraindications, preoperative evaluation and postoperative comprehensive careful operation can ensure the elderly postoperative donor safety and transplantation effect.

**Key words:** Renal transplantation; Living related donor kidney,  $> 50$  years; Marginal donor kidney

## 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
CIT	Cold ischemia time	冷缺血时间
WIT	Warm Ischemia time	热缺血时间
DGF	Delayed Graft function	肾功能延迟恢复
ATN	Acute tubular necrosis	急性肾小管坏死
ALR	Accelerated rejection	加速性排斥反应
PBS	Phosphate buffer saline	磷酸盐缓冲液试剂
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
PI3K/AKT	Phosphatidylinositol-3-kinase	磷脂酰肌醇激酶-3
LDKT	Living-donor Kidney Transplantation	活体供肾移植
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	部分活化凝血酶时间
HAR	Hyperacute rejection	超急性排斥反应
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
Ig-SF	Immunoglobulin superfamily	免疫球蛋白分子超家族
ECT	Emission Computed Tomography	发射单光子计算机断层扫描
IVU	Intravenous Urography	静脉尿路造影
DBD	Donation of Brain Death	脑死亡器官捐献
ICC	Immunocytochemistry	细胞免疫组织化学染色
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
FK506	Tacrolimus	他克莫司/普乐可复
NADPH	Protein disulfide reductase	蛋白还原酶二硫化物试剂
ATG	Anti-human Thymocyte Globulin	抗人胸腺细胞免疫球蛋白
Aza	Azathioprine	硫唑嘌呤



---

CsA	Ciclosporin A	环孢菌素 A
CMV	Cytomegaoviyns	巨细胞病毒
EBV	Epstein-Barr Virus	EB 病毒
PRA	Penel Reactive Antibody	群体反应性抗体
IgM	Immunoglobulin M	免疫球蛋白 M
IgA	Immunoglobulin A	免疫球蛋白 A
IgG	Immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
GFR	Glomerular filtration rate	肾小球滤过率
BUN	Blood Urea Nitrophen	血尿素氮
Ct	Cycle t hreshold	循环阈值
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

## 前 言

尿毒症是终末期慢性肾功能衰竭，也被称为终末期肾病(End-stage renal disease ,ESRD)，目前我国大约 400 余万人为该病患者，并以每年 8~10%的速度递增，每年约 30 余万人死于该病<sup>[1]</sup>。透析治疗(一种血液净化处理方法，如我们所知的包括血液透析和腹膜透析)是 ESRD 不可或缺的有效的保守肾替代疗法，但是血液透析只能相当于 1/10~1/5 正常双肾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完全。因此，对尿毒症患者来讲，肾移植是其恢复健康而有生命活性的最好选项。目前移植肾的来源主要为尸体肾，但是肾源相当紧张。据 2005 年统计，中国 15~20 例尿毒症患者中仅有 1 人能接受肾移植治疗<sup>[2]</sup>。在美国，每年因为 ESRD 而开始接受肾替代疗法的患者中约有 350 人每百万人中<sup>[3]</sup>。对患者的生活质量需求没有的到质得改良。肾源短缺超过欧美国家，相当一部分患者在等待肾源的过程中死亡，肾源成为制约肾移植发展的瓶颈，而亲属活体供肾提供了增加肾源途径。故此，对 ESRD 患者来讲，肾脏移植的治疗是使其更完美地回到正常人生活的优选肾脏替代治疗方法。

亲属之间活体供肾移植在国外开始较早，在肾移植中所占的份数也较大，在欧美发达国家约占肾移植总数的 1/3，在日本、土耳其等国家更高达 80%以上<sup>[4]</sup>。活体肾移植术前准备充分、组织相容性好、热缺血时间、组织再灌注时间、术后肾移植排斥反应率低，国外报道活体供肾移植比尸体供肾移植长期存活率高 10~15%左右。肾脏捐赠者的健康要求情绪稳定、血压正常、糖尿病、心血管疾病、无肝炎和癌症等病史。就供肾者年龄来讲，一般认为 >50 岁的供者常合并有动脉粥样硬化，容易引起其他并发症，移植肾功能恢复很慢，生存活时间较短。另外，老年人体内各脏器功能减退，手术风险增加，因此国内多数移植中心将供者年龄限制在 50 岁以内。根据中国的人口和计划生育、晚婚晚育政策的情况下，活体供肾移植的兄弟姐妹之间也会逐渐减少，亲属活体供大多数的父母，但年龄一般来说普遍偏大，有相当一部分年龄 >50 岁。因此，研究能否及如何利用好这些“老龄边缘供肾”，既确保供肾者绝对安全，又保证移植效果术后的恢复满意，具有重要的临床现实意义。我们通过将亲属活体供肾移植按照供者年龄分为老年组和年轻组。比较两组供者供肾手术并发症，手术前后供者血肌酐水平、肾小球滤过率变化；受者术后肾功能恢复情况、并发症及近、远期移植肾功能、人/肾存活率等来验证老年供肾可行性。

随着肾脏移植(Renal Transplantation,RT)技术不断完善和提高，RT 在 ESRD 治疗中的优势愈加、地位越发重要。但是稀缺肾源或可能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越来越难以改变。而年长的活体亲属供肾移植(Living-donor Kidney Trans-plantation, LDKT)也将被愈来愈多的使用来弥补紧缺肾源需求量的缺口。中国的器官捐赠制度,自 2010 成立,活体移植和移植强强联手,为那些一直在等待一个肾患者更多的信心和希望。就目前全球范围来说,肾移植是全世界上开展最早、技术成熟最快、移植方案最为健全而且效果最好的器官移植,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 患者正在进入移植候选人的名单。尸体肾脏主要为目前移植肾(Graft)的来源,远远不能满足大量 ESRD 患者需求的迫切性。据统计,中国每年约有 500000 在终末期肾病肾移植患者,5%病例死亡在等待肾脏等待过程中。因此,肾脏短缺成为制约肾移植发展的限制因素。LDKT 优点具有术前准备充分、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和移植物生存时间较长等诸多优点,在目前肾源提供愈发紧张环境下,成为当下缓解肾源紧缺的速效方法方案。LDKT 在国外实行较早,在肾脏移植中所占的比例也逐日剧增大,截止上世纪西方等国的活体移植已经占到肾脏移植总数的大于 40%<sup>[5-6]</sup>。随着我国群众对亲属 LDKT 知识的逐步了解,此项方案迅速开展并发展迅速。肾源的质量决定这移植肾(Graft)长期存活和 ESRD 患者生命获益的重要因素<sup>[7]</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,包括老年活体供者,并取得了许多可喜的成果与经验。老年活体肾供体的选择应该谨慎,对肾脏捐赠者的年龄,传统的观念,通常是超过 50 岁的供体血管硬化有关,容易导致移植肾功能恢复缓慢、并发症多、生存期短。另外老年人脏器机能的衰退,手术风险增加。有报道称,国际,55 岁以下的供者的比例占近 90%,而不是 55 岁以上供体比例仍然占很小比例的老年供体<sup>[8]</sup>。现在世界上活体肾供体(Living Donors)的仍然没有明确的年龄限制的高限。但在生理功能的器官,随着年龄的增长损害的考虑,同时,对业界普遍关注对供选择的老龄化移植仍不断探索中<sup>[9-10]</sup>。终末期肾脏疾病的人数逐年增多,特别是在老年患者更突出。在美国,自 1990 年以来需要透析的患者人数增加了一倍。目前,有超过 30 万透析患者,慢性肾衰竭发生率最高的区间在 65 至 74 岁之间。在 2003 年,超过 65 岁以上的 13.5 万名患者在美国接受透析,目前终末期肾病发生率患者中 65 岁以上约 3000/百万人口。随着透析老年人数量的增长,中老年人肾移植也不断增加。现在,65 岁以上的患者供肾移植占有接收者的 13%,甚至有八十岁的老人已成功移植。在过去的 10 年里患者和移植物存活率呈稳步提升,这样也鼓励我们对高龄肾移植的范围扩大化。

经过对不同年龄段活体亲属间供肾脏移植成果研究,为尽量地增大供肾来源给予科学依据,对给临床肾脏移植中 LDKT 的建议将富有重要意义和移植任务。老年 LDKT 国际研究状况:肾脏的生理功能随着年龄增加而发生逐渐衰退,LD 往往是一个功能的肾单位肾中的比例不断下降,血管供应由于各种因素的变性、硬化等。研究发现满意的结果对供体的安全性分析类似的 LD,但也发现在收件人移植长期生活的负面影响将受益。国外一系列的研究<sup>[11-15]</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、肾小球滤过率(Glomerular filtration rate ,GFR)临床绝对值较低,住院时间延长,或略高相关的并发症,但与对照组比较差异无显著性,无统计学显著性意义。

大多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人群<sup>[15-18]</sup>,先后有研究证实,在移植物功能的 LD 和 YD, AR 和 DGF 发生率、移植和捐赠者的生存率没有明显的区别。老年活体供肾脏移植:从国内研究现状和国内多家医院和器官移植中心的报道<sup>[19-23]</sup>示认为年龄大于 50 岁的来源亲属的活体供肾脏移植供受者安全性及移植的效果令人满意。但不同年龄供体亲属活体供肾移植的移植效果的影响,并没有相关的研究报道,需要进一步研究。年龄亲属活体供体肾移植的临床疗效,在体内的临床肾移植术后肾移植及未来我国器官捐献和移植后死亡的不可避免的形成具有重要的意义。活体移植将与死亡器官捐献移植和谐发展,前景让人欣喜。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管理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。国际共识,促进他们的公民发起的死后捐赠器官的。在所有国家支持的共识的发展应建立法律法规严格合理开发和利用死亡器官捐献;各国在开展心死亡器官捐献(donation of cardiac death, DCD)之前,应首先推行脑死亡器官捐献(donation of brain death, DBD)。

逐渐伴随死亡器官捐献移植合理开展,和活体器官移植携手一起,必将澄清现有的器官移植的混乱局面,切实阻断通过买卖器官犯罪率的上升,严查器官不规范的黑交易以及他国移植性旅游等恶劣行径,迎接全球器官移植和谐、健康发展的美好明天。

## 对象与方法

### 1、对象

#### 1.1 一般资料

1993年4月~2007年12月,临沂市人民医院泌尿外科肾移植中心共行同种异体肾脏移植例,其中尸肾移植例,亲属活体供肾移植例107例,供者男31例,女76例,年龄21~78岁,平均 $47.05\pm 12.67$ 岁。与受者关系:父亲19例,母亲52例,岳母1例,继母1例(后2例为器官移植条例颁布以前),兄弟姐妹23例,表亲11例。供者性别分布及年龄构成见图1(1-4)。

107例受者均为肾功能衰竭终末期一尿毒症患者,原发病:肾小球肾炎例,肾后性梗阻性肾衰例,多囊肾例,高血压、糖尿病肾病例,其它原因例。男76例,女31例,年龄19~50岁,平均 $35.82\pm 6.75$ 岁。术前透析时间1~31个月,平均 $7.07\pm 4.75$ 个月。随访12~180个月,平均 $49.28\pm 32.21$ 个月。

#### 1.2 对所选数据的一般性声明

从中国肾移植科登记制度选择的数据(CSRKT)医院的移植数据的授权,临沂市人民医院对肾移植合格卫生部单位;该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;移植前接受了该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。

供体获取最基本限制包括:绝对自愿,强烈要求捐赠肾脏并有法律公证,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。

#### 1.3 数据保密协议

用于选择数据的作者已读取的数据使用的问题条例,并将数据相关事宜,《数据保密协议》协议如下:

甲方:临沂市人民医院

乙方:中国肾脏移植科学登记系统(CSRKT)

#### 1.4 供、受者术前评估及准备

对于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,艾滋病抗体、乙型肝炎及丙型肝炎病毒学检查,胸部X线片,心电图(ECG),双肾B超,放射性同位素肾图显像(ECT),腹部平片,静脉尿路

造影 (IVU), 螺旋 CT 肾血管三维重建 (CTA)。

供体选入条件: ①完全自愿, 没有家庭之间争议, 强烈要求捐赠肾脏并有法律公证, 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与备案; 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 $>35\text{ ml/min}$  (GFR  $99^{\text{M}}\text{Tc-DTPA}$ ); ④肾形态、结构正常, 血管、输尿管条件良好; ⑤符合同龄人健康标准, 心、脑、肝及肺等重要器官功能均正常, 没有长期高血压、糖尿病史。禁忌证: ①年龄小于 18 岁; ②肾功能减退, 单侧肾小球滤过率  $\text{GFR}<35\text{ ml/min}$ ; ③肾脏形态、结构异常, 血管、输尿管畸形; ④严重心脏病、肿瘤、脓毒血症等。

受者检查同尸体肾移植。常规检查包括血 (尿) 常规, 肝、肾功能, 凝血功能, 艾滋病抗体、乙型及丙型肝炎病毒学检查, 巨细胞病毒抗体滴定, 胸部 X 线片, 心电图 (ECG), 腹部 B 超, 髂血管彩超。移植禁忌证主要有: 散在多发恶性肿瘤、顽固性心衰、慢性呼衰、严重心脑血管病变、严重泌尿系先天畸形、慢性感染、凝血机制异常、精神疾病等。

术前准备: 供受者 HLA 配型原则上配合三点以上, 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。

## 1.5 手术及术后处理情况

### 1.5.1 供肾摘除术

107例取肾术均在气管插管全麻下经腰切口, 不经腹腔。步骤如下:

(1) 体位: 活体供肾常规选取左侧, 由于左肾蒂易于暴露, 且左肾静脉较长, 以利肾移植手术操作。本组101取左肾, 6例因左肾血管多枝取右肾。供肾者选择左侧标准的肾手术体位。

(2) 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动脉痉挛。

(3) 肾蒂处理: 肾蒂处理: 降低肾周脂肪, 肾周分离, 避免损伤肾胶囊。结扎精索或肾上腺, 卵巢静脉; 保留肾门脂肪, 保证输尿管血供。切断输尿管在髂血管平面, 远端结扎, 保留管系膜, 确保血液供应, 一直分离达肾门处。快速静脉注射速尿  $100\text{mg}$ 。在利尿肾动脉, 静脉, 分别在初始部分给双重结扎, 切断。肾动脉残端再次贯穿缝合结扎, 然后移除供肾。对供体肾立即沉浸在 $2^{\circ}\text{C}\sim 4^{\circ}\text{C}$ 肾保存液去除, 肾动脉

插管，并立即开始灌洗。肾极动脉结扎可小于1mm，否则应符合的主要动脉，以保证供肾质量。

(4) 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。

### 1.5.2 供肾修整术

供肾摘取经初次灌洗后，要进一步对其修整，此操作需在手术室进行。修肾期间，供肾于空气接触，因此室温不能过高，在20℃左右为宜。修肾操作步骤如下：2℃~4℃袋装肾保存液悬吊于1m高处，利用其重力，每分钟60~80滴速度持续灌注供肾，供肾放置于消毒盆内。倒入2℃~4℃肾保存液250ml及肾保存液冰块，用纱布棉垫将肾与冰块隔开，以免冻伤肾脏。

### 1.5.3 肾移植术

植肾术在连续硬膜外麻醉下进行。与普通尸肾移植基本相同，将供肾植入右侧(105例)或左侧髂窝(2例)。手术步骤：

(1) 切口：通常肾移植，首次手术采取右下腹弧形切口，上端起自髂嵴内上方3cm，斜向右下腹，下达耻骨联合上缘3cm。

(2) 暴露精索或卵圆韧带与腹壁下血管：切开皮肤、皮下组织并电灼止血。切开腹外斜肌腱膜及其上端的肌纤维，切开腹内斜肌，暴露腹壁下动、静脉，精索或卵圆韧带。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。腹膜向上向左敞开，注意防止撕裂。

(3) 暴露髂血管：将腹膜后，回盲部向内走吧，到腹膜后间隙，使用三翼充分暴露术野撑开器。髂血管前有一层薄的纤维结缔组织，其内包括有神经纤维、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) 髂内动脉暴露：在髂内、外动脉分叉处血管鞘先开放，然后下孤立性髂动脉，向远端分支，不结扎。

(5) 供肾静脉与髂外静脉端侧吻合：供肾在冷冻保存缸内拿出，放到用纱布棉垫做成的“肾袋”内，夹层内加入碎冰屑，保持肾表面低温，确保肾质量。或经供肾动脉插入硅管，使用2℃~4℃CHC-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，同时使供肾静脉断端流出灌注液呈张开状态，以利于与髂外静脉缝合。在供肾静脉上、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。连续内侧壁缝合静脉后，再供肾的提起放入的内侧，外侧壁和连续缝合静脉。当最后缝合紧缩，肾静脉，灌注肝素盐水注射，然后打个结，完整的供体肾静脉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肾静脉，然后开放心耳钳，恢复髂外静脉血液回流，并检查联合口、肾静脉壁，仔细止血。当供肾静脉过短时，可采取供肾静脉与髂总静脉端侧吻合，其方法与髂外静脉吻合相同。短于2.5cm的右肾静脉最好利用腔静脉壁延长。延长多少，可根据实际情况而定。

(6) 对肾动脉与髂内动脉端端吻合：在髂内动脉根部，小心夹阻断髂内动脉，其远端7丝线结扎切断。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。尽可能从髂内动脉根部起始处完全切除，防止开放血流后，残留的斑块脱落造成栓子，阻塞肾动脉，引起移植肾动脉栓塞。肾动脉与髂内动脉端切成适当的斜面，确保适当的吻合口径。动脉外膜切断缝合断端，避免外膜进入血管腔，血管缝合方法可连续缝合或间断缝合。动脉吻合术完成后，应检查动脉吻合，在近肾门肾动脉无损伤钳，试点开放性肾动脉吻合术，仔细检查，如果有出血，可用热盐水纱垫压迫3~5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：首先打开钳肾静脉阻塞，然后取出钳阻断肾动脉。移植肾立即恢复血液循环，它是迅速转为红润，饱满，具有明显的脉动。用热盐水纱布包裹肾脏移植继续复温，并开始检查出血的出血点结扎。肾门处要仔细检查，由于该处有被离断的小动脉，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。假如吻合口有活动性出血，可在直视下给予补针缝合，而不要再次完全阻断血流，以免导致移植肾再度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分钟之后就有尿液排出。有时候你需要轻轻挤压输尿管，胶体牛奶冻黄条放电会议后，具有明显的持续流出的尿液。移植肾平稳地放在髂窝，并检查肾动脉，静脉，是否有扭角。有时需调整移植肾位置，才能使静脉回流通畅。

(8) 尿路重建：肾移植肾移植，重建血管吻合术后尿路，通常可以选择膀胱肌层纵行切口输尿管的方法：第一切割长度，避免输尿管被剪短了。输尿管残端的后唇向上剪开5mm使成“马蹄”形状，扩大其口径，以利于膀胱吻合。膀胱充盈状态期间，在膀胱肌层3mm右纵切口顶端，膀胱粘膜脱垂。然后在切口的下端切开粘膜5~7mm，排空膀胱。吻合口用4-0可吸收线间断缝合输尿管全层与膀胱粘膜肌层共六针。不要只缝合膀胱粘膜，而要缝合膀胱粘膜肌层，防止被撕裂漏尿。然后用1号丝线间断缝



合膀胱浆肌层三针，包埋输尿管，形成膀胱粘膜下隧道抗返流；输尿管及膀胱肌质膜以5-0无损伤线缝合针两端，防止排放大量的手术后小便，促进输尿管蠕动促进牵张，防止输尿管膀胱吻合口撕脱，而导致膀胱吻合口发生尿漏；放置双J管内引流，1个月后拔除。

(9) 缝闭切口及放置引流：封闭切口前，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。要仔细检查出血点并给予彻底止血。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，经皮肤戳口引出尾端，并妥善固定。

#### 1.5.4 免疫抑制治疗方案

受者术中静脉滴注环磷酰胺200mg、甲泼尼龙750mg，术后前1、2、3天每天甲泼尼龙750mg~250mg静脉滴入。术后泼尼松(Pred)、环孢素A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)/霉酚酸酯(MMF)三联免疫抑制治疗。第四天起改为Pred 40mg 1次/d，每10d减5mg，减至20mg时长期服用；术后前3d静脉滴注环磷酰胺200mg~100mg/d；术后第1天开始服用CsA及MMF或Aza，CsA的用量为4~5mg(kg.d)，1周后逐渐减至3~4mg/kg.d，血药浓度维持在150~200ug/ml左右。MMF用量1~1.5g/d或Aza用量50mg/d。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。

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)糖皮质激素：糖皮质激素对患者和成人的副作用基本类似，但对患者的生长影响较大，因此患者应当注意剂量尽量少些。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。长期使用的患者可以抑制蛋白质的合成和骨生长。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，小剂量激素或激素自由的方案最大限度地与骨骼的生长因素的患者影响，促进病人的生长。

(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)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。

(4)免疫诱导剂: 以往常用ATG、ALG和OKT3三种。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。

(5)环孢素A(CsA): 患者与成人环孢素应用方面有明显不同。环孢素的吸收因小肠的长短而异, 因此婴幼儿需要量如果按mg/kg计算比成人大得多。环孢素的代谢与年龄具有负相关, 在患者体内代谢快、半衰期短, 因此给药间隔也随之缩短。若能经常监测血环孢素浓度, 使其保持较稳定的有效水平, 可以降低排斥反应的发生率。环孢素在患者中引起的副作用和成人类似, 以多毛、牙龈增生和容貌变化最为突出, 导致患者的依从性增加。换用FK506可能会降低这些副作用。

(6)FK506: FK506(他克莫司)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。于1984年在日本从泥土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。经过欧美多个移植中心的研究统计表明, 以FK506替代CsA作为首选免疫抑制剂应用于成人及老年患者肾脏移植, 均可获得明显优于CsA的近远期疗效。FK506的肝肾毒性和多毛牙龈增生等副作用比CsA轻, 但神经系统的毒性、严重淋巴增生性紊乱及移植后葡萄糖不耐受较CsA更为严重。目前使用FK506的患者明显高于使用环孢素患者的比例。其良好免疫效果和较少副作用均好于CsA。

免疫抑制治疗方案均为三联疗法: 环孢素(CsA)+泼尼松(Pred)+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。

国际上目前主要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。

### 1.5.5 术后处理及随访

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。

受者：处理基本同尸体肾移植。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。出院后按期到门诊复查血、尿常规、肝肾功能、电解质、血糖、环孢素浓度：术后第1个月每周复查2次，第2个月每周复查1次，第3个月2周复查一次，半年内每月复查1次，2年内每3月复查1次，此后每半年复查1次。

## 1.6 研究方法

### 1.6.1 方法即分组

应用回顾性队列研究方法。按照供者年龄将所有资料分为两组，其中供者年龄>50岁为研究组，45例，男12例，女33例，年龄51~78岁，平均 $59.07\pm 5.96$ 岁。其中>70岁2例，65~70岁5例，60~65岁8例，55~60岁16例，50~55岁14例。与受者关系：父亲12例，母亲31例，岳母1例，继母1例。供者年龄≤50岁为对照组，62例，男19例，女43例，年龄21岁~50岁，平均 $38.32\pm 8.33$ 岁。与受者关系：父亲7例，母亲21例，兄弟姐妹23例，表亲11例。比较两组供者供肾手术前后血肌酐水平、肾小球滤过率变化及手术并发症等；比较两组受者近、远期移植肾功能、人/肾存活率及并发症等。

### 1.6.2 统计学方法

数据用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )，采用 SPSS13.0 统计软件，组间比较应用独立样本 t 检验和非参数检验 (Mann-Whitney U)， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1、供者情况及比较

供肾手术均获成功。研究组与对照组平均手术时间分别为 2.1 小时 (1.5~2.5h) 和 2.2 小时 (1.5~2.8h); 术中均未输血。两组供者术前血肌酐分别为  $82.16 \pm 10.86 \mu\text{mol/L}$  和  $78.66 \pm 10.41 \mu\text{mol/L}$ , 术后 1 周、1 月及 12 月分别为  $106.00 \pm 8.68 \mu\text{mol/L}$ 、 $86.62 \pm 10.81 \mu\text{mol/L}$ 、 $83.18 \pm 9.19 \mu\text{mol/L}$  (研究组) 和  $103.89 \pm 9.29 \mu\text{mol/L}$ 、 $85.65 \pm 7.42 \mu\text{mol/L}$ 、 $80.32 \pm 8.89 \mu\text{mol/L}$  (对照组), 较术前均有不同程度升高, 研究组高于对照组, 但均未超过正常高限, 组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组术前肾小球滤过率分别为  $85.82 \pm 6.26 \text{ml/min}$  及  $88.74 \pm 9.44 \text{ml/min}$ , 术后 1 月及 12 月分别为  $49.76 \pm 3.57 \text{ml/min}$ 、 $60.32 \pm 4.42 \text{ml/min}$  (研究组) 和  $51.36 \pm 5.39 \text{ml/min}$ 、 $62.10 \pm 6.31 \text{ml/min}$  (对照组), 组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组手术前后血肌酐及肾小球滤过率比较

项目	时间	研究组	对照组	T 值	P 值
血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	术前	$82.16 \pm 10.86$	$78.66 \pm 10.41$	1.683	0.095
	术后 1 天	$110.96 \pm 9.78$	$108.15 \pm 9.40$	1.501	0.136
	术后 1 周	$106.00 \pm 8.68$	$103.89 \pm 9.29$	1.194	0.235
	术后 1 月	$86.62 \pm 10.81$	$85.65 \pm 7.42$	0.554	0.580
	术后 1 年	$83.18 \pm 9.19$	$80.32 \pm 8.89$	1.621	0.108
肾小球滤过 率 ( $\text{ml/min}$ )	术前	$85.82 \pm 6.26$	$88.74 \pm 9.44$	-1.922	0.057
	术后 1 月	$49.76 \pm 3.57$	$51.36 \pm 5.39$	-1.849	0.067
	术后 1 年	$60.32 \pm 4.42$	$62.10 \pm 6.31$	-1.708	0.091

手术并发症主要包括术中胸膜损伤 3 例 (研究组 2 例, 对照组 1 例), 经术中适当处理, 术后均未出现胸腔积液、气胸等; 切口疼痛、下腹部麻木感 13 例 (研究组 4 例, 对照组 9 例); 研究组发生切口脂肪液化 1 例, 经换药 2 周后愈合。两组供者术后平均住院时间分别为 9 天 (研究组) 及 8 天 (对照组)。供者长期随访 (分别失访 5 例和 11 例) 研究组发现高血压 4 例, 对照组发现 2 例, 出现于术后 1 年以上, 均为临界或轻度高血压, 研究组出现蛋白尿 9 例, 对照组 2 例, 表现尿蛋白 ( $\pm \sim +$ ), 无大量蛋白尿者。高龄供者已死亡 6 例 (心肺疾患 2 例, 脑血管意外 1 例, 外伤 1 例, 不明原因 2 例), 无一例因肾功能异常死亡, 所有供肾者肾功均维持正常水平, 自我

感觉良好。

## 2、受者情况及比较

两组受者年龄、性别、透析时间、配型、肾缺血时间及免疫抑制剂应用等比较情况见表 2，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组分别随访  $47.84 \pm 29.18$  个月和  $50.32 \pm 34.44$  个月，平均  $49.28 \pm 32.21$  个月(12~180 个月)。

表2 两组受者一般情况及比较

	研究组	对照组	T(Value)	P
年龄(y)	34.60±5.93	36.71±7.21	-1.608	0.111
性别(F:M)	12:33	19:43	(0.201)	0.654
透析时间(m)	6.51±4.00	7.46±5.22	-1.029	0.306
HLA 配型	3.33±0.446	3.42±0.61	-0.849	0.398
热缺血时间(min)	2.31±0.50	2.25±0.51	0.615	0.540
冷缺血时间(min)	31.98±4.55	30.21±5.18	1.834	0.070
免疫抑制治疗 (MMF:Aza)	31:14	45:17	(0.173)	0.678

## 3、移植效果比较情况

两组受者均安全度过围手术期，分别失访 3 例和 4 例。两组术后 1 周、1 月、1 年及 3 年血肌酐平均值分别为  $106.00 \pm 8.68$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $88.62 \pm 10.81$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $110.96 \pm 9.78$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $148.40 \pm 52.44$   $\mu\text{mol/L}$  (研究组) 和  $103.89 \pm 9.29$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $85.65 \pm 7.42$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $108.15 \pm 9.40$   $\mu\text{mol/L}$ 、 $140.66 \pm 34.21$   $\mu\text{mol/L}$  (对照组)，同比研究组均略高于对照组，t 检验结果提示差别均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) 见表 3。

表3 两组术后不同时间血肌酐值比较 ( $\mu\text{mol/L}$ )

	研究组	对照组	T	P
术后 1 周	106.00±8.68	103.89±9.29	1.194	0.235
术后 1 月	88.62±10.81	85.65±7.42	1.690	0.094
术后 1 年	110.96±9.78	108.15±9.40	1.501	0.136
术后 3 年	148.40±52.44	140.66±34.21	0.865	0.390

研究组 1、3、5、8 年人/肾存活率分别为 100% (45/45) /97.8% (44/45)、96.7% (29/30) /86.7 (26/30)、88.9% (16/18) /77.8% (15/18) 和 80% (4/5) / 60% (3/5); 对照组 1、3、5、8 年人/肾存活率分别为 100% (62/62) /98.4% (61/62)、97.4% (38/39) /92.3% (36/39)、90.5% (19/21) /80.9% (17/21) 和 85.7% (6/7) /71.4% (5/7)，组

间比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 4。

**表 4 两组术后不同时间人/肾存活率比较**

术后时间	研究组		对照组	
	人存活率	肾存活率	人存活率	肾存活率
1 年	100% (45/45)	97.8% (44/45)	100% (62/62)	98.4% (61/62)
3 年	96.7% (29/30)	86.7% (26/30)	97.4% (38/39)	92.3% (36/39)
5 年	88.9% (16/18)	77.8% (15/18)	90.5% (19/21)	80.9% (17/21)
8 年	80% (4/5)	60% (3/5)	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)

注：两组不同时间人/肾存活率比较均  $P>0.05$ 。

#### 4、 并发症情况

研究组及对照组术后分别为 18 天和 17 天的平均住院时间。术后 6 个月内分别发生急性排斥反应 2 例和 3 例，均经应用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 及甲基强的松龙冲击逆转<sup>[30]</sup>。研究组发生移植肾功能延迟恢复 1 例，供者年龄 78 岁，父→女，术后 3 个月血肌酐最低降至 168 $\mu\text{mol/L}$ ，术后 1 年为 340 $\mu\text{mol/L}$ ，现仍在随访中；术后 6 个月发生移植肾动脉狭窄 1 例 (行介入导管球囊扩张)。对照组发生移植肾输尿管狭窄 1 例，术后 1 个月拔除双 J 管后出现，再次手术行输尿管膀胱吻合；术后 2 年发生移植肾复发 IgA 肾病 1 例 (4 年后转为尿毒症)。长期随访研究组及对照组分别出现蛋白尿 12 例和 9 例，除对照组 1 例为大量蛋白尿外，其余均为微量蛋白尿，经小剂量甲泼尼龙、前列地尔和百令胶囊综合治疗消失或减轻。

## 讨 论

### 1、高龄供肾可行性

总的来讲,一个正常功能的肾脏足以维持人体的正常生理需要,即便年龄 $>50$ 岁供肾后也不会出现肾功能异常或因切除一侧肾后引起的不良后果。肾小球滤过率降低与供体年龄有相关性,但年龄不是独立风险因素。供肾切除后,任何年龄留存肾均可发生不同程度代偿性生长,只是高龄组代偿能力低于中青年组,但仍能满足机体代谢产物排泄的需要。供肾的近期风险主要是围手术期并发症,包括手术相关并发症以及年龄相关并发症。手术相关并发症主要是手术损伤、切口感染、出血等,年龄相关并发症主要是心、肺及脑血管疾患。老年供者因可能存在动脉粥样硬化、器官老化等因素,供肾手术较年轻供者风险增大。Anant kumer等<sup>[31]</sup>通过回顾性分析比较55岁以上老龄供者与小于45岁年轻供者两组,供者均无死亡,切口感染、肺部感染、肾窝引流大于10ml、血栓性静脉炎发生率两组相似。供者的远期风险主要有供肾后高血压、蛋白尿、肾小球滤过率的降低、肾功能不全等。Grag等<sup>[32]</sup>研究了术后供体出现蛋白尿和GFR下降的风险,供体捐献后平均年限为7年(1~25年),24h尿蛋白定量的平均值为154 mg/d,平均GFR为86ml/min,GFR $<60$  ml/min的供者所占人数不到总人数的12%,作者认为肾脏捐献导致了尿蛋白的少量增加和初期的GFR下降,但并不是一直在进展。Rizvi等<sup>[33]</sup>报道供肾后肌酐清除率降至术前的87%,10.3%供者出现高血压,24.3%供者出现蛋白尿,6.7%肌酐清除率(Ccr) $<60$ ml/min,认为供肾对供者的影响较小。Fehrman-Ekholm等<sup>[8]</sup>通过长期随访发现大多数供者肾功能稳定在同年龄组预期功能的72%。

本组术后血肌酐均有不同程度升高(未超过正常高限),但两组间手术前后各时间点比较差异均无统计学意义。术后1月GFR为原双肾GFR的58%左右,术后1年为70%左右,年轻组略高于老年组,但组间比较差异均无统计学意义。围手术期并发症主要是胸膜损伤、切口疼痛、下腹部麻木感及切口脂肪液化等,无死亡及其他严重并发症。长期随访高龄供者中发现高血压4例,均为临界或轻度高血压,微量蛋白尿9例,所有供肾者肾功均维持正常水平,无一例因肾功能异常死亡,生活质量未受到影响。

### 2、高龄供者术前评估

术前全面系统评估是保证高龄供者安全性关键。在术前一定要对供者进行认真评价,包括全身状况、肾功能、心肺功能、有无合并高血压、糖尿病等全身性疾病以及心理方面的评估。

### 3、肾功能评估

要综合评价双侧肾脏，不仅要求功能方面双侧肾脏无器质性病变，分侧肾功能正常，分侧肾小球滤过率 $>35\text{ml/min}$ 和肌酐清除率 $>80\text{ml/min}$ ，而且要求解剖方面形态、结构正常，血管、输尿管条件符合标准<sup>[34]</sup>。我们常规进行尿常规、尿培养、肾功能、双肾同位素肾图（ECT）、KUB+IVP（或增强CT）、血管造影、螺旋CT肾血管三维重建(CTA)等检查。通过静脉肾盂造影及ECT了解双肾独立的功能，采用血管造影或CTA了解供肾血管的走行、分支，有无畸形及狭窄等，原则是尽量保留供者肾功能好的肾脏，摘取有病变或相对功能较差的肾脏，从而保证供者术后的安全。

### 4、合并症评估

高龄供肾者易合并高血压，但高血压并非是绝对的供肾禁忌。有研究认为对于药物可以控制的高血压，服药后舒张压 $\leq 83\text{mmHg}$ ，收缩压 $< 140\text{mmHg}$ ，仍可作为活体肾移植供者<sup>[35]</sup>。但高血压终末期引起包括肾脏在内的靶器官损害，则是供肾禁忌症。如眼底检查、心电图/心脏彩超、尿常规等检查发现视网膜、心脏及肾脏改变表现，则淘汰供肾<sup>[92]</sup>。我们掌握供体血压在小于 $140/100\text{mmHg}$ ，并且高血压病史2年以内，无靶器官损害。

合并呼吸功能不全供体术后肺部并发症发生率增加。吸烟、年老、手术史、有重度咳嗽病史、慢性肺病病史均为易感因素。术前常规行胸片、血气分析、肺功能检查。选用肺功能正常或轻度不全病人。合并心脏病供体，参考心脏病风险指数的计算方法（cardiac risk index system CRIS）<sup>[36]</sup>进行评估，选择CRIS I-II级病人。一般不选作糖尿病、痛风等全身性疾病、病毒性肝炎等传染性及遗传性疾病患者作为供体。有研究表明，肥胖供者术中易发生肺功能损伤和导致心血管意外，在对 $\text{BMI}>30\text{kg/m}^2$ 的捐献者远期随访（10~20年）中发现他们的蛋白尿和肾功能不全在单侧肾切取术后发生的风险明显上升<sup>[37]</sup>。国人由于肥胖者出现相对较少，我们目前无相关经验。

### 5、心理评估

心理评估的重点是评估供者的精神状态、对捐献及其潜在风险的认识，确保捐献完全自愿。有精神病史者不能作为供体。但有些精神病人在发病间歇期无异常表现，这就要求捐献人及家属如实提供既往病史，并说明隐瞒病史需要承担的法律风险。详细告知供者诊断程序的短期风险，术后疼痛、肾切除的不适、潜在的社会经济及精神风险，确保捐献是供者自愿，而非因家庭、道义或经济压力或一时冲动做出的违心决定。另外，老年供者多为受者父母，对手术成功的要求迫切，围手术期供者有不同程



度的焦虑，耐心科学的告知，可以稳定患者情绪，有利于供肾者内环境稳定及康复，供者良好的心理状态对移植手术的成功及供、受者术后的恢复具有明显促进作用<sup>[38]</sup>。术后相关知识指导则能提高供者术后生活质量<sup>[39]</sup>。

## 6、完善的影像学和实验室检查替代肾活检

因肾脏随年龄增加发生结构及功能方面改变，老年肾脏表现血流量减少及肾小球滤过率降低，伴随一系列组织病理学改变，比如肾小球硬化、小管萎缩、血管变化及间质纤维化等<sup>[40]</sup>。而且，老年供肾失去代偿肥大的能力，对肾毒性、高血压和免疫性损伤更敏感<sup>[41]</sup>，再者，由于动脉粥样硬化的影响，易受冷缺血等非免疫因素损伤<sup>[42]</sup>。影像学和实验室检查可帮助了解供肾状况，但不能完全反映肾脏的组织结构和潜在的病变，肾活检是老年供肾质量评估的金标准，是真正了解供肾结构并帮助临床决定其取舍的关键手段，它可最大限度减小移植后肾功能相关的不确定性<sup>[43-45]</sup>。在Pittsburgh中心边缘性供肾的年龄界限为>55岁，均予以肾活检，评估供肾质量，以确定其老年性动脉硬化程度，同时发现相关的病变包括毛细血管微血栓、细小动脉硬化、肾小球硬化和间质纤维化等，并作为术后移植肾活检的参考<sup>[44,93]</sup>。但供肾活检对肾脏亦有损伤，可致术后移植肾内动脉瘤形成及破裂出血<sup>[46]</sup>。在肾活检不能进行的情况下，老年供体解剖异常和血管病理状态被认为是排除供肾的独立危险因素<sup>[47-48]</sup>。Santangelo等<sup>[49]</sup>根据宏观解剖、病史及临床检验结果而未进行活检选择供肾，在受者年龄较标准供肾移植受者普遍偏大的情况下，其1年移植肾存活率为89%，6年移植肾存活率为70%，认为效果可以接受。

本组 45 例老年亲属活体供肾移植，亦未进行供肾活检，依靠影像学和临床实验室检查指标决定其选择，术后 1 年、5 年移植肾存活率分别为 97.8%和 77.8%，优于 Santangelo 等报道的结果。我们认为当供肾选择金标准“供肾活检”不便于实施时，依靠影像学和临床实验室检查指标决定其选择，仍可得到满意的结果，但是远期肾存活率还有待于观察。

## 7、高龄供肾移植效果

Kerr 等<sup>[50]</sup>报道，年龄>55 岁活体供肾移植，移植肾长期存活率显著优于年龄>55 岁尸体供肾移植，与年轻尸体供肾移植相当。在没有急性排斥反应发生情况下，年龄>55 岁活体供肾移植 10 年移植肾存活率与年轻活体供肾移植分别为 93%和 94%，认为活体供肾者年龄>55 岁不是导致移植肾存活率降低的独立因素。Sahin 等<sup>[51]</sup>比较老年组(>60 岁,平均 66 岁)与对照组(平均 46 岁)各 44 例，老年组术后 1、3、5 年血肌酐

水平略高，但无统计学差异。术后 5 年两组受者血压、尿蛋白、血肌酐水平均无显著差异。Neipp 等<sup>[52]</sup>报道，供体>60 岁活体肾移植，术后 1 年、5 年移植肾存活率分别为 97%和 90%，认为年龄不再是活体供肾的限制条件。在一回顾性研究中，老年组术后血肌酐值稳定于正常范围上限并略高于年轻组，但 1、5 年肾存活率相似，老年供者死亡率亦无增加<sup>[5]</sup>。Giessing 等<sup>[53]</sup>分析老年供肾受者在术后 3 个月及 12 个月血肌酐升高、肌酐清除率下降可能与非免疫性损伤有关，因为两组在配型甚至排斥反应发生率方面无差别。但移植肾 1、5 年存活率无差别。认为供者年龄可影响移植肾功能，但不影响移植肾存活。

本研究中，两组受者术后血肌酐平均值经分析差异无统计学意义，1、3、5、8 年人/肾存活率相当，安全度过围手术期，并发症相似。证明老年组移植效果与年轻组无显著差异，提示年龄并不是供体选择的决定性因素。

## 结 论

### 1、 高龄供肾是可行的

本组供者术后血肌酐均有不同程度升高（未超过正常高限），但两组间手术前后各时间点比较差异均无统计学意义。术后 1 月 GFR 为原双肾 GFR 的 58%左右，术后 1 年为 70%左右，年轻组略高于老年组，但组间比较差异均无统计学意义。围手术期并发症主要是胸膜损伤、切口疼痛、下腹部麻木感及切口脂肪液化等，无死亡及其他严重并发症。长期随访高龄供者中发现高血压 4 例，均为临界或轻度高血压，微量蛋白尿 9 例，所有供肾者肾功均维持正常水平，无一例因肾功能异常死亡，生活质量未受到影响。与国外相关报道相似。

目前有些人认为，在老年肾功能减退通常是良性的并确定它是需要条件医疗干预是不合适的，而另一些人认为它代表了一个重要的公共健康问题。这种不确定性并没有反映在治疗规范。对于预后目前不存在争议，但是对于晚期的慢性肾脏病是老年人特别危险。他们增加在急性肾损伤的风险，往往病程的恶化加剧是由落后的医疗条件所引起的。患有慢性肾脏病的患者面临发展为终末期肾病尿毒症的风险。此外，有科学家研究<sup>[55]</sup>表明，肾功能降低是与心血管疾病的风险增加的诱导因素，即使结果进行改正，也已知这是与慢性肾脏病相关的心血管危险因素，如糖尿病和高血压。而患有慢性肾脏病的年轻人早期的治疗很可能具对于以后自身的治疗都具有好处，但是它很难用方法来证明在慢性肾病晚期的治疗效果的评价的高低，特别是当有证据表明在老年人很少的给予支持与干预早期慢性肾脏病中。虽然 RRT 是可行的，在大多数人终末期肾病患者中，中老年的人也可能是存在技术上难以在某些并发症这是常见的。例如，手性关节炎或视力障碍 可能会影响到承接求告无门腹膜能力透析和心脏衰竭可能损害的耐受性流体去除血液透析<sup>[56]</sup>。因此，RRT 不提高生活老年人的生存质量。因此，有两个关于 CKD 内容这是特别使用于相关的老年人：第一，如何解读病理学测试，以识别那些从早期慢性肾脏病真正的风险伤害，第二，如何调整的建立 CKD 和 ESRD 的管理体系，以满足他们的特定的需求。表皮生长因子受体是通过测定血清肌酐水平，并取得然后进入到这一水平，考虑到患者的年龄、性别和种族影响<sup>[57]</sup>。估计的 GFR 可能是通过饮食和水化的影响。肉中含有大量的肌酐，从而影响肌酐测定，因此也影响表皮生长因子受体。患者参加测试应劝告保持足够的液体输入，低于 1.5 升以上 24 小时内，进食肉类 12 小时后进行验血中因子检测<sup>[58]</sup>。使用传统的尿液试纸来测试蛋白尿，没有检测到所有这些风险和实验室测试目前被认为是非常有必要

的。所选择的测定是 ACR 的，使用白蛋白与肌酐的比值比单独衡量尿白蛋白更为准确。患心血管疾病和或终末期肾病的风险成比例会相应地增加尿中白蛋白的量。值得注意的是，目前没有任何可查阅的相关指南中包含的专门治疗高龄慢性肾脏病晚期患者的具体措施。这是因为老年人往往被列在大型研究统计学研究之外，并作为在其基础性作用很少有证据表明对年龄有针对性的改进。因此，中老年患者也同样适用于通过在研究序列之外的过程中治疗晚期肾功能衰竭。

## 2、 高龄供者术前各项必要评估是关键

肾脏方面：综合评价双侧肾脏，常规进行尿常规、尿培养、肾功能、双肾同位素肾图（ECT）、KUB+IVP（或增强CT）、血管造影、螺旋CT肾血管三维重建(CTA)等检查。通过静脉肾盂造影及ECT了解双肾独立的功能，采用血管造影或CTA了解供肾血管的走向、分支，有无畸形及狭窄等，原则是尽量保留供者肾功能好的肾脏，摘取有病变或相对功能较差的肾脏，从而保证供者术后的安全。合并症评估方面：掌握供体血压在140/100mmHg以下，且高血压病史不超过2年，无靶器官损害。高龄供肾者易合并高血压，但高血压不是绝对的供肾禁忌证。但高血压终末期引起包括肾脏在内的靶器官损害，则是供肾的禁忌证。有合并呼吸功能不全供体术后肺部并发症发生率加。吸烟、有重度咳嗽病史、年老、手术史、肺病病史均为易感因素。术前常规行胸部X线片、血气分析、肺功能检查，选用肺功能正常或轻度不全病人。选择CRIS I-II级心脏病病人。糖尿病、痛风等全身性疾病、病毒性肝炎等传染性及遗传性疾病患者不选作供体。

尿毒症与长期慢性的肾脏负担和危险因素混合有关。其他相关因素，例如高血压是导致慢性肾脏疾病相对独立的危险因素，也是引起尿毒症的危险因子<sup>[59-61]</sup>。此外，最近的研究报道难治性的高患病率CKD患者个体间高血压也是其中的诱因之一<sup>[62-64]</sup>。难治性高血压一直伴随与冠状动脉心脏疾病的风险增加，也增加中风等各种并发症的死亡率，研究小样本的中终末期肾病。高血压未控制血压为与风险增加终末期肾病较相关难治性高血压有控制血压，这表明，对于慢性肾病患者来说，预防个人的难治性高血压和在那些难治性高血压的血压达到控制是最为重要的。有些人可能一直采取不适当的治疗方案，导致血压不能得到真正的控制，有些还会慢慢的形成耐药性。而且有研究<sup>[94]</sup>表明，通过调整减毒ACR和eGFR降低治疗耐药之间的关联高血压和终末期肾病提示这些要么使混淆或介质之间难治性高血压和终末期肾病风险。

鉴于高血压彼此之间的关联性较强，降低表皮生长因子受体、蛋白尿和eGFR降

低可能是在难治性高血压和增加通路之间终末期肾病风险<sup>[65]</sup>。然而,随着当前在不断的深入研究,我们不能排除可能他们是其他的混杂因素。总之,从目前的研究数据表明,难治性高血压是可以增加终末期肾病个体之间的患病风险。此外,一个稳定的受试者相当大的比例终末期肾病有难治性高血压的基线水平。需要采取措施来预防和治疗难治性高血压,以尽力减少终末期肾病的发病率。心理评估方面,重点评估供者的精神状态、对捐献及其潜在风险的认识,确保捐献的完全自愿。有精神病史者不能作为供体。但有些精神病患者在发病间歇期无异常表现,这就要求捐献者及家属如实提供既往病史,并说明隐瞒病史将要承担的法律风险。详细告知供者诊断程序的短期风险、术后疼痛、肾切除的不适、潜在的社会经济及精神风险,确保捐献是供者自愿,而非因家庭、道义或经济压力或一时冲动做出的不负责任的决定。另外,老年供者多为受者父母,对手术成功的要求迫切,围手术期供者有不同程度的出现焦虑,耐心细致的告知可以稳定患者情绪,有利于供肾者内环境稳定及术后的康复。

### 3、完善的影像学和实验室检查替代肾活检

本组 45 例老年亲属活体供肾移植,亦未进行供肾活检,依靠影像学和临床实验室检查指标决定其选择,1 年、5 年植肾存活率分别为 97.8% 和 77.8%。我们认为当供肾选择金标准“供肾活检”不便于实施时,依靠影像学和临床实验室检查指标决定其选择,仍可得到满意的结果。经查阅国内无类似研究。

### 4、高龄供肾移植效果

本研究中,两组受者术后血肌酐平均值经分析差异无统计学意义,1、3、5、8 年人/肾存活率相当,安全度过围手术期,并发症相似。证明老年组移植效果与年轻组无显著差异,提示年龄并不是供体选择的决定性因素。

肾功能是随着年龄增长而下降的。40 周岁以上的人 GFR 的损失约 1ml 以上/分钟/年。发生在这个背景下稳步下降见于所有的广泛年龄相关的组织损伤身体器官<sup>[66]</sup>。因为定义表皮生长因子受体慢性肾脏病 60ml/min 不分年龄,人们生长的时间越长就越有可能使她或他的 eGFR 将移动进入“异常”的范围,这样由确定 GFR 作为人类一个整体伤害观察指标之一<sup>[95]</sup>。虽然公式用于计算的 eGFR 取年龄考虑在内,它在识别那些高龄患者的准确性,但是真正的风险原因还是不确定的<sup>[67-73]</sup>。因此,存在这样一种可能性,即健康的老年人与年龄有关,肾功能的'正常'的受损可能会被误诊有 CKD。但是这个问题仍然没有得到解决。慢性肾脏病的管理,包括严格的血压控制,它可以降低在老年人和体弱多病的人的风险。多重用药和“医疗化”(标识条件作为一

个需要医疗干预)是不适合健康的人,那样也会造成不必要的焦虑和资源浪费<sup>[74-76]</sup>。慢性肾脏病的诊断进行制约处的病人也一样,如更高健康保费或假日保险政策等<sup>[77]</sup>。因此,CKD 的危害在每个个体中的弊端将大于有益的方面。因此,确定其中这些老年人有明显减少的 eGFR 是否为真正的风险是具有挑战的,即认为有外界因素的干预,并应与很多的感应来对待<sup>[78-80]</sup>。超过 75 岁,可以被认为是能够识别高危人群范围。

其他高龄合并的风险,即使病理检查提示假定从慢性肾脏病的风险,治疗层应调整,以适应患者的合并症和延长预期寿命。那么这将是逻辑发起有力的治疗方案,可以评价一个人的生活质量和预期寿命有限通过其他条件,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、老年痴呆症或恶性肿瘤等<sup>[81]</sup>。如果继续下降的话,医疗评估是很有必要的,以评估患者的水合状态和最近的治疗状况。此外,年纪越大的人更容易在使用的抗高血压后的产生副作用<sup>[82]</sup>。所有患有高血压老年人有全身感染,尤其是若伴有脱水腹泻伴呕吐时,应该保持水分和任何隐性 NSAID 类药物、利尿剂、ACEI 和 ARB 的使用直到他们感觉全身状态好<sup>[83-86]</sup>。年纪大的人有合并症时具有高风险,特别是糖尿病和心脏衰竭,往往需要更多的药物来治疗这些并发症。它们可能还需要膳食补充剂,如铁、叶酸、因为维生素 B 组和蛋白营养摄取不足<sup>[87-91]</sup>。目前很多学者都认为,复杂的药物治疗方案的老年人来说造成混乱和焦虑,这不利于不同的患者个体化治疗的制定。只有把将慢性终末期肾病做好充分的预防和控制才能减低并发症的发生。

总之,年龄不是亲属活体供肾绝对禁忌证,当供肾选择金标准“肾活检”不便实施时,依靠影像学大体解剖和临床实验室检查指标决定其选择,术前系统评估及术中全面仔细操作仍可保证高龄供者术后安全性和移植后的效果<sup>[96]</sup>。供体年龄>50 岁的活体肾移植,供体和受体的效果是令人满意的。这将鼓励我们在肾源严重短缺的情况下,可以适当放宽供者年龄范围。对于高龄供者远期的影响以及移植肾远期功能方面,还需要进一步深入研究和探索。

## 全文小结

### 1、目前取得的主要成果

本课题通过高龄组与年轻组对比,全面细致探讨了大于 50 岁亲属活体供肾移植可行性,主要包括供者安全性及受者安全性、移植效果。得出结论如下:年龄非亲属活体供肾绝对禁忌证,当供肾选择金标准“肾活检”不便实施时,依靠影像学大体解剖和临床实验室检查指标决定其选择,术前全面系统评估及术中仔细操作仍可保证高龄

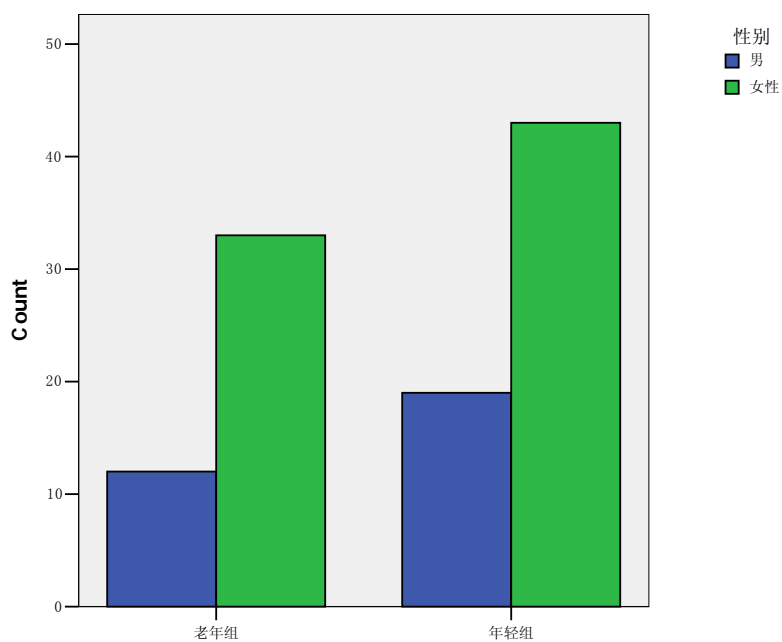
供者术后安全和移植效果。供者年龄超过 50 岁的活体供肾移植，供体和受体的效果是令人满意的。这将鼓励我们在肾源严重短缺的情况下，适当放宽供肾者年龄。本研究做了大量临床工作，实验设计合理，紧密联系临床，条理清楚，统计方法得当，结果可靠，讨论严密，结论可信。对目前肾源严重短缺的情况下，适当放宽供者年龄，增加肾源途径，具有重大临床和现实意义。经科技查新，国内外未见与本研究内容相同报道，特别是对高龄供者系统术前评估及完善的影像学和实验室检查替代肾活检等方面国内尚未见相关研究报道，有很高的创新意义和实用价值。该研究有望挽救大量的尿毒症患者生命及重新恢复整个家庭的幸福，具有重大临床意义及现实社会价值。

## 2、存在的问题及以后的改进

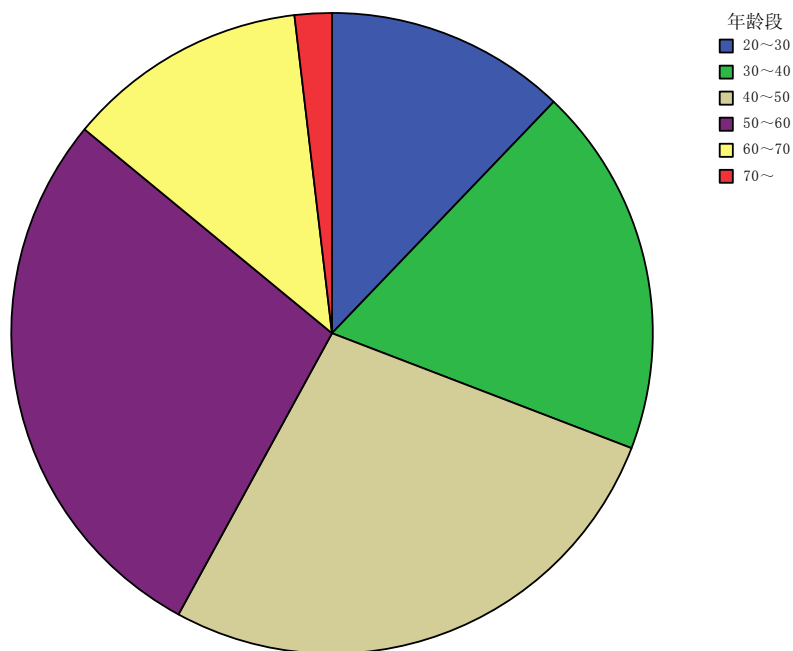
本课题研究病例数偏少，时间跨度长，有些随访资料欠完善；且大部分病例为近 3 年完成，对于高龄供者远期的影响以及移植肾远期功能情况，尚无肯定结果，亦未能给出高龄供肾者年龄高限。我们以后可对改课题进行进一步前瞻性研究，加强随访，尽量减少各种偏倚，使研究结果更科学可靠。

## 附图

图 1：供者性别分布及年龄构成统计图

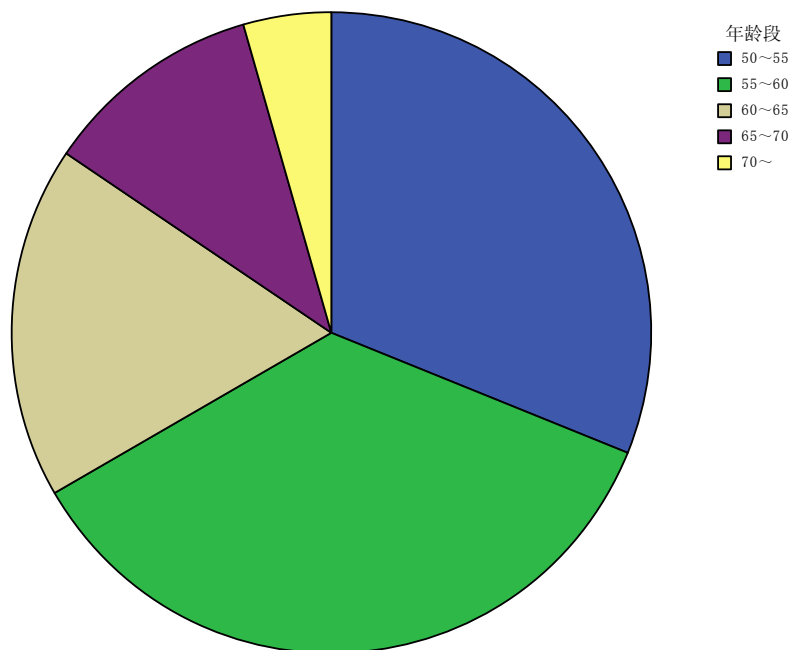


1.1 两组供者性别分布（复式条图）

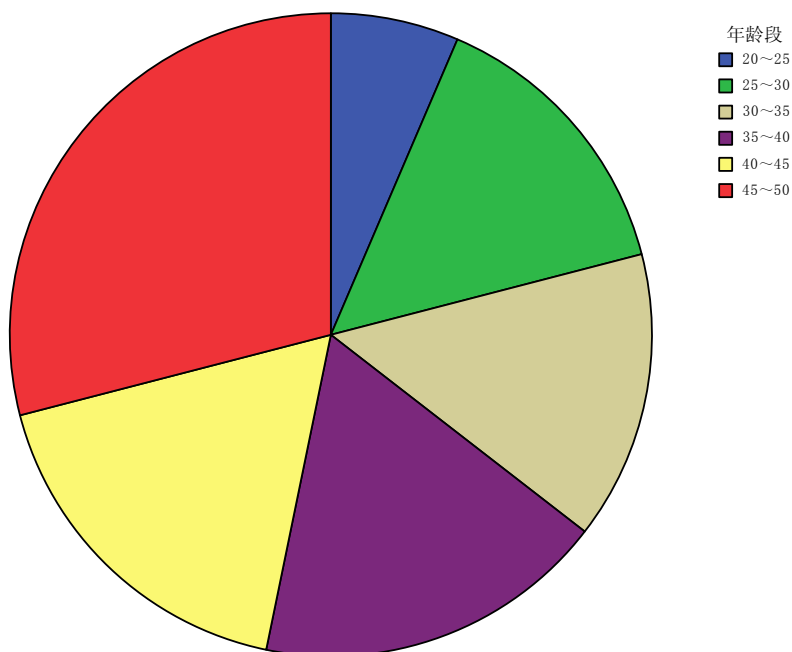


1.2 所有供者的年龄构成（圆图）



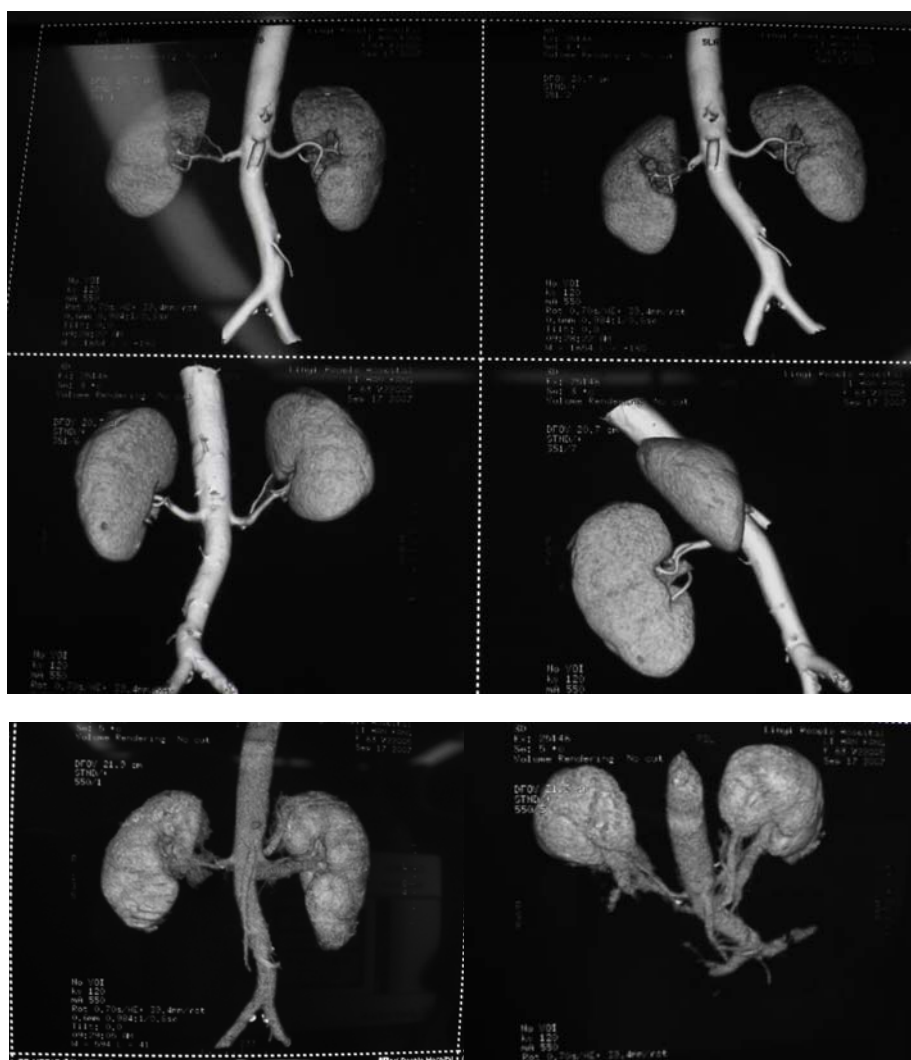


1.3 研究组年龄构成（圆图）

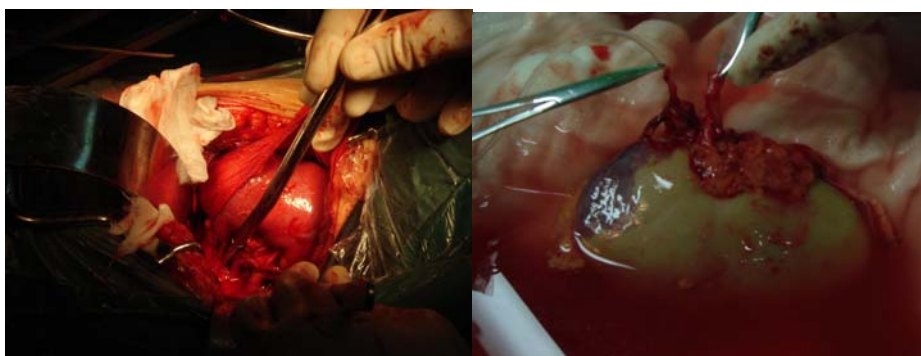


1.4 对照组年龄构成（圆图）

图 2: 多支肾动脉 CTA 图像及取肾、灌注场景



CTA 图像



取肾场景

灌注场景

## 参考文献

- [1] Knig P. Living kidney donation selection criteria, preparation and follow up[J]. Acta Med Austriaca, 2001, 28: 70-73.
- [2] Cecka JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry[J]. Clin Transpl, 2004: 1-16.
- [3] 石炳毅. 应重视亲属活体供肾移植的医疗安全性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27: 653-655.
- [4] 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, 1: 21-25.
- [5] Haberal M, Karakayali H, Moray G, et al. Long-term follow-up of 102 living kidney donors [J]. Clinical Nephrology, 1998, 50: 232-235.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Fauchald P, Sodal G, Albrechtsen D, et al. The use of elderly living donors in renal transplantation[J]. Transplant, 1991, 4(3): 51-53.
- [14] 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.
- [15] 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.

- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [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] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Videla CO. Two-year experience with tacrolimus in renal transplantation after late conversion from cyclosporine therapy [J]. *Transplant Proc*, 2009 , 41(6):2659-2663.
- [29] 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.

- [30] 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.
- [31] Kumar A, Verma BS, Srivastava A, et al. Long-term follow up of elderly donors in a live related renal transplant program[J]. *J Urol*, 2000, 163:1654–1658.
- [32] Grag AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Kidney Int*, 2006, 70: 1801-1810.
- [33] Rizvi SA, Naqvi SA, Jawad F, et al. Living kidney donor follow-up in a dedicated clinic[J]. *Transplantation*, 2005, 79:1247-1251.
- [34] Fehrman-Ekholm I. Living Donor Kidney Transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:2637–2641.
- [35] Arroyo C, Gabilondo F, Gabilondo B. Evaluation of the living kidney donor[J]. *Rev Invest Clin*, 2005, 57:195-205.
- [36] Praga M, Hernández E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy[J]. *Kidney Int*, 2000, 58: 2111 – 2118.
- [37] Kirste G. Living donor kidney transplantation[J]. *Lagenbecks Arch Surg*, 1999, 384:523-527.
- [38] Tirste H. Living donor kidney transplantation plan[J]. *Bagenbecks Aurg*, 2009, 34:623- 627.
- [39] Tellioglu G, Berber I, Yarkin I, et al. Quality of life analysis of renal donors [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40:50-52.
- [40] Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, et al [J]. *Nephro Dial Transplant*, 2000, 15:705.
- [41] Martins PN, Pratschke J, Pascher A, et al. Age and immune response in organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2005, 79:127-132.
- [42] Lee CM, Cater JT, Randall HB, et al. The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts[J]. *J Surg Res*, 2000, 91:83-88.
- [43] Remuzzi GR, Cravedi P, Perna A, et al. Long term outcome for renal transplantation from older donors[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:343-352.
- [44] Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction [J]. *Transplantation*, 2000, 69:1352-7.

- [45] Alfrey EL, Lee CM, Scandling JD, et al. When should expanded criteria donor kidneys be used for single or dual kidney transplants? [J] *Transplantation*, 1997, 64:1142.
- [46] Inoue T, Satoh S, Saito M et al. A case of ruptured intra-renal aneurysm caused by renal allograft biopsy[J]. *Hinyokika Kyo*, 2008, 54:9-12.
- [47] De Rosa P, Santangelo M, Scala A, et al. Difficult vascular conditions in kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:1040.
- [48] De Rosa P, Santangelo M, Ferrara A, et al. Suboptimal kidney: the experience of a single transplant unit[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36:488-490.
- [49] Santangelo M, Zuccaro M, De Rosa P et al. Older kidneys donor transplantation: five years' experience without biopsy and using clinical laboratory and macroscopic anatomy evaluation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39:1835-1837.
- [50] Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM et al. Living donors >55 years: to use or not to use? [J]. *Transplantation*, 1999, 67:999-1004.
- [51] Sahin S, Manga G, Sahin, Turkkmen A, et al. Utilization of elderly donors in living related kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:385-387.
- [52] Neipp M, Jackobs S, Jaeger M et al. Living kidney donors >60 years of age: is it acceptable for the donor and the recipient? [J]. *Transpl Int*, 2006, 19:213-7.
- [53] Giessing M, Slowinski T, Deger S. et al. 20-year experience with elderly donors in living renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35:2855-2857.
- [54] Y. Omi, Shibata N, Okamoto T, et al. The role of CD147 in the invasiveness of follicular thyroid carcinoma cells[J]. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2012, 22(4): 383-394.
- [55] Weiner, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15, 5, 1307-1315.
- [56] P. S. Verghese, Dunn T. B, Chinnakotla S, et al. Calcineurin inhibitors in HLA-identical living related donor kidney transplantation[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2014, 29(1): 209-218.
- [57] S. Song, Huh W, Kwon C. H, et al. Can the kidney weight and recipient body weight ratio predict long-term graft outcome in living donor kidney transplantation?[J]. *Transplantation proceedings*, 2013, 45(8): 2914-2918.
- [58] Polypharmacy and medication adherence: small steps on a long road[J]. *Journal of*

General Internal Medicine.16, 2, 137-139.

- [59] Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control[J]. Arch Intern Med. 2006;166(17):1884-1891.
- [60] Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) [J]. Arch Intern Med. 200 1; 161 (9):1207-1216.
- [61] Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. Am J Kidney Dis. 2010;55(3):441-451.
- [62] De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res. 2011;34(1):58-67.
- [63] Abdel-Kader K, Dohar S, Shah N, et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease[J]. J Hypertens. 2012;30(5):960-966.
- [64] De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients[J]. J Am Coll Cardiol. 2013;61(24):2461-2467.
- [65] Oliveras A, Armario P, Hernandez-Del Rey R, et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension[J]. J Hum Hypertens. 2010;24(1):27-33.
- [66] Y. Huan, Kapoor S, Deloach S, et al. Changes in biomarkers associated with living kidney donation[J]. American journal of nephrology, 2013, 38(3): 212-217.
- [67] H. Yuan, Tuttle-Newhall J. E., Dy-Liacco M, et al. Clinical correlates, outcomes and healthcare costs associated with early mechanical ventilation after kidney transplantation[J]. American journal of surgery, 2013, 206(5): 686-692.
- [68] C. K. Lee, Yoon Y. E, Choi K. H, et al. Clinical implications for graft function of a new equation model for the ratio of living donor kidney volume to recipient body surface area[J]. Korean journal of urology, 2013, 54(12): 870-875.
- [69] C. Baston, Harza M, Preda A, et al. Comparative urologic complications of ureteroneocystostomy in kidney transplantation: transvesical Leadbetter-Politano versus extravesical Lich-Gregoir technique[J]. Transplantation proceedings, 2014, 46(1): 176-179.
- [70] E. Demir, Paydas S. Erken U. Comparison between spousal donor transplantation

- treated with anti-thymocyte globulin induction therapy and, living related donor transplantation treated with standard immunosuppression[J]. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia ,2014 ,25(3): 520-523.
- [71] M. SchnitzlerMachnicki G. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically "compatible"?[J]. Transplantation,2006,82(2): 168-169.
- [72] J. T. Flynn Ambulatory blood pressure monitoring should be routinely performed after pediatric renal transplantation[J]. Pediatric transplantation,2012,16(6): 533-536.
- [73] L. Zhang, Fei J. G,Chen L. Z, et al. [Anatomy character of renal artery and treatment of living-donor renal transplantation][J]. Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery] ,2009,47(24): 1879-1882.
- [74] R. Yamamoto, Nakai R,Nagasawa M, et al. [Anesthetic management of pediatric renal transplantation: a review of 15 cases under the age of 10 years][J]. Masui. The Japanese journal of anesthesiology ,2003,52(6): 631-635.
- [75] J. Larsen,Sorensen S. S. Feldt-Rasmussen B. Can value for money be improved by changing the sequence of our donor work-up in the living kidney donor programme?[J]. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation ,2009 ,22(8): 814-820.
- [76] T. Okinami,Yamamoto S,Yoshida H, et al. [A case of accelerated acute rejection in kidney transplantation rescued by plasma exchange][J]. Hinyokika kiyo. Acta urologica Japonica,2005,51(5): 325-329.
- [77] M. R. Hoda,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]. Urologia internationalis,2010,84(1): 61-66.
- [78] Y. Zhang,Zhang X. D. Wang Y. Efficacy and safety of changing from cyclosporine C0 to C2 monitoring in stable recipients following renal transplantation: a prospective cohort study[J]. Transplantation proceedings ,2011,43(10): 3697-3701.
- [79] L. WrightDaar A. S. Ethical aspects of living donor kidney transplantation and recipient adherence to treatment[J].Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.) ,2003 ,13(2): 105-109.
- [80] J. Zhao,Song W. L,Mo C. B, et al. Factors of impact on graft function at 2 years after transplantation in living-donor kidney transplantation: a single-center study in china[J]. Transplantation proceedings,2011,43(10): 3690-3693.
- [81] B. Grandtnerova,Laca L,Jahnova E, et al. Hyperacute rejection of living related



- kidney graft caused by IgG endothelial specific antibodies with a negative monocyte cross-match[J]. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*,2002 ,7(4): 52-54.
- [82] M. MannamiMitsuhata N. Improved outcomes after ABO-incompatible living-donor kidney transplantation after 4 weeks of treatment with mycophenolate mofetil[J]. *Transplantation*,2005,79(12): 1756-1758.
- [83] J. O. Medina-Pestana,Galante N. Z,Tedesco-Silva H., Jr, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity[J]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*,2011,33(4): 472-484.
- [84] S. S. DeLoach, Meyers K. E. Townsend R. R. Living donor kidney donation: another form of white coat effect[J]. *American journal of nephrology*,2012,35(1): 75-79.
- [85] B. Vastag Living-donor transplants reexamined: experts cite growing concerns about safety of donors[J]. *JAMA : the journal of the American Medical Association* ,2003 ,290(2): 181-182.
- [86] H. A. Sheashaa,Hamdy A. F,Bakr M. A, et al. Long-term evaluation of single bolus high dose ATG induction therapy for prophylaxis of rejection in live donor kidney transplantation[J]. *International urology and nephrology* ,2008,40(2): 515-520.
- [87] T. E. Burroughs,Waterman A. D. Hong B. A. One organ donation, three perspectives: experiences of donors, recipients,and third parties with living kidney donation[J]. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.)* ,2003 ,13(2): 142-150.
- [88] I. D. Dittmer Outcomes of overseas kidney transplantation: What about the donor population?[J]. *Nephrology (Carlton, Vic.)* ,2011 ,16(3): 340.
- [89] B. Dominguez-Gil,de la Oliva Valentin M,Martin Escobar E, et al. [Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option][J]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*,2010,30 Suppl 2(3-13).
- [90] T. Tanaka,Ishida H,Shirakawa H, et al. Renal transplantation after myeloablative and non-myeloablative hematopoietic cell transplantation from the same donor[J]. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* ,2007 ,14(11): 1044-1045.
- [91] J. Dong,Lu J,Zu Q, et al. Routine short-term ureteral stent in living donor renal transplantation: introduction of a simple stent removal technique without using anesthesia and cystoscope[J]. *Transplantation proceedings* ,2011 ,43(10): 3747-3750.

- [92] J. I. Roodnat, van Riemsdijk I. C., Mulder P. G, 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): 2014-2018.
- [93] M. Musquera Felip, Peri Cusi L. Alcaraz Asensio A. [Surgical aspects of living-donor kidney transplantation][J]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 2010, 30 Suppl 2(71-79).
- [94] J. H. Gerrits, van de Wetering J., Weimar W, et al. T-cell reactivity during tapering of immunosuppression to low-dose monotherapy prednisolone in HLA-identical living-related renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2009, 87(6): 907-914.
- [95] 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.
- [96] Videla CO. Two-year experience with tacrolimus in renal transplantation after late conversion from cyclosporine therapy [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6): 2659-2663.

## 综述

### 关于高龄活体供肾现状与前景分析

张 振 综述 郭丰富 审校

#### 中文摘要

伴随肾移植技术不断成熟及改进,肾移植在终末期肾病治疗中的地位和优势越来越受到关注,但是该项治疗的推广发展主要制约条件是肾源的稀缺。标准供体相对受者的需求量越来越大,导致边缘供体的使用的范围越来越广泛。而活体肾移植将会被越来越多的应用来弥补肾源的缺口。中国自 2010 的器官捐献系统开始,活体移植和尸体移植齐头并进,为那些病人等候肾脏的患者来说是乐观的。现将老年活体供肾移植的现状综述如下。

**关键词:** 尿毒症; 活体肾移植; DBD

#### ABSTRACT

Accompanied by renal transplantation technology continues to mature and improve the status and benefits of kidney transplantation in the treatment of end-stage renal disease more and more attention. However, to promote the development of the treatment of renal main constraints are scarce sources. The demand of standard donor recipients significantly increased, which leads to the more widespread use of marginal donors. Renal transplantation with mature technology and improved therapy occupies more and more important position and obvious advantage in ESRD. The shortage of cadaver kidneys relative to increasing demand for transplantation has cause to a remarkable rise in transplantation from living donors. In this case, the living donor kidney transplantation which will be adapted more and more is regarded to make up for the gap between demands and supply. In the front of the willing establishment of China's organ donation, living donor transplantation and donor transplant can excellently be enhanced. It is optimistic thing for those patients awaiting a kidney. The elder more than 50 years old living donor renal transplantation was made a review as follows.

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

尿毒症,即终末期肾病(ESRD),为慢性肾功能衰竭的终末期。在美国每年因终末期肾病并开始接受肾脏替代治疗的患者在每百万人中大约有 335 人。目前我国该病患者大约 150 万人,并以每年新增 12 万人的速度递增。ESRD 目前有效的保守肾替代疗法是透析治疗(包括血液透析和腹膜透析)<sup>[1]</sup>,但血液透析治疗的小溶质的清除效

率肾单位只相当于 10-20%的功能，并且高的分子量溶质清除不彻底，患者的日常生活质量很低。因此，对尿毒症患者来说，肾移植是其更好地能够正常生活的最佳肾替代治疗方法。

### 一、目前活体肾移植优势所在

肾移植是目前全世界开展最早、技术最为成熟、效果最好的器官移植<sup>[2]</sup>，它在 ESRD 治疗方面的优势越来越突出。与活体相关的捐助者（LRDs）肾移植成功已经导致它们用于其它固体器官。在过去的 5 年中，LRDs 也已被用于在肝，肺，肠移植。LRD 移植提供了几个优点（相对于尸体移植），包括消除等待时间、减少冷缺血性损伤、提高免疫匹配，并可以全面改善移植物的存活。使用 LRDs 也扩大捐助者的范围，这些重要的器官如肾脏和肝脏，在一些有尸体器官短缺的情况下。然而，当前正在执行肾移植的数量小于尸体器官的可用数目；排斥反应一直是尸体肾移植一个主要问题，尤其是当没有一个肾功能正常时，占机体损失高达 30%的第三个 3 年内。越来越多的慢性肾脏病衰竭的病人进入移植等候名单，器官来源似乎永远也供不应求。当前移植肾的来源主要为尸体肾，但远不能符合大量 ESRD 患者的需求。随着新型免疫抑制剂，尸体器官排斥率现在很低，给予实现少一个孤独的 LRD 胰腺移植比之前，但对于所有谁可以受益尸体肾短缺仍然是鼓励活体之间肾移植的做法。据统计，中国每年等待终末期肾病患者肾移植的约 500000，其中不到 5000 的尿毒症患者能有幸接受肾移植，约 5%的患者在等待的过程中肾脏在死亡。因此，肾源成为目前制约肾移植发展的主要制约要素。

亲属肾移植目前已经具备较好的临床应用价值。活体供肾移植有充分的术前准备，生物相容性，组织再灌注时间短，术后移植肾排斥反应的发生率，移植物的存活时间等优点，在肾脏非常稀缺的今天，成为当前缓解肾源紧缺的最为根本的方法。活体肾移植在国外开展较早，在肾移植患者中占的比重较大，在欧洲和美国大约是 35%，挪威是 40%<sup>[3]</sup>。决定移植肾长期存活的重要因素是供肾质量，标准供肾无疑是最佳选择，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也越来越受到关注，包括老龄活体供体，并已经获得了很多的成功经验<sup>[4]</sup>。随着我国公民对亲属活体肾移植知识的进一步了解和熟知，最近几年我国活体亲属肾移植也迅速开展起来。老龄活体供肾供者的选择应小心谨慎，做到严格把关，对于供肾者年龄来讲，传统观念认为大于 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，另外老年人脏器功能减退，手术风险增加。国外也报道<sup>[5]</sup>，大于 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。但目前国际上的活体肾脏捐赠者是不是最大的年龄限制。由于器官的生理功能的下降,随着年龄的增长,因此,这些边际移植的人普遍关注的修复后的疗效。

通过对大于 50 岁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特别是老龄供肾提供科学的理论依据,临床肾移植中对指导老龄活体供肾将有重要价值。

## 二、老年活体供肾移植国内外研究现状

老年人的移植往往呈现两种不同的态度,有时热烈的争论中强烈支持,但也有强烈反对的。器官移植中年龄自身几乎并没有维持生命的绝对禁忌证。一个在这往往并存的受者与手术、抑制免疫系统相关的风险综合评价成为焦点。受者是存在风险,但是,必须不断地进行评估,并且需经常在该范围内的进行更新<sup>[6,7]</sup>。通过活体捐献老人的器官移植不仅要遵守在道义上的合理,也是要在选择适合的病人上面小心慎重,还有就是供者和受者的双方的知情同意,这是道德标准最低的要求。对于双方的期望必须清楚表明,并对捐赠者的安全性必须放到重中之重的位置<sup>[8]</sup>。无论是活体供者,还是术后移植肾的存活率作出这样一个改变人生的决定之前捐赠者必须充分认识到潜在风险。据调查全世界范围内 60 岁及以上的患者终末期肾病发展速度最快<sup>[9]</sup>。这种情况,在某种程度上是因为健康的生活方式,提高营养剂及获得良好的医疗环境等各种因素促进了供肾年龄的延长。数据结果明确的表明,所有患者不论年龄还是身体状况相同的条件下,肾移植更好的生存主要在以下两方面来看的生存效果和生活质量的提高,整体生活质量提高相比于透析<sup>[10]</sup>。而就在死者捐赠移植的稀缺肾源利用率的讨论已经转移到潜在寿命,从而使每个供体和每个受体获得了相对的和谐,也还存在着双方对于活体器官捐献给老人的道德理念和现实的实际问题。当然,捐赠供体的生命安全是最重要的。随着与尸体器官分配的潜在变化人会预测 OPTN/ UNOS 的策略,越来越多的肾脏移植中心对老人肾脏移植手术越来越感兴趣,认为老龄在活体捐赠者行列是可行的<sup>[11-14]</sup>。为此,后期必须明确界定和必须用数据澄清各方的需要、双方的知情同意既为潜在的捐赠者也为接受者是相对的。而老年患者肾功能衰竭可能有为功能独立移植后的风险较高与年青患者的潜力相比,他是独立在随移植组与透析组这个年龄组之外的。目前针对肾移植标准的评价工作,仍然在很大程度上集中在心血管疾病的风险和恶性肿瘤筛查方面<sup>[15]</sup>。

Hartman 与其同事<sup>[16]</sup>评估老年人(60 岁以上)美国维克森林大学医院肾移植和利

用测试物理性能验证的工具,来评估早期和晚期的活动性和静止性性作为预后的一个指标。他们的研究表明,老年患者终末期肾病是相对比更多困难,通常被认为是局部如所预期最常见的并发症和长期并发症是导致移植和免疫抑制排斥反应。我们需要更加准确的工具来测试术后肾移植的各项指标,以便更好地识别那些老年患者需求移植能够有合适理由及风险 LDRT 的评估<sup>[17]</sup>。关于活体器官的伦理问题进行的辩论,捐赠给受者在年龄的极端( $\geq 75$ 岁)不认为是强有力的结论。我们只想说,移植的专业人士认为为了保护器官的安全性和完整性是对捐献者和移植者的一种责任。指导原则充分告知和知情同意的原则,也许是最直接和所有参与者得到一个更高的标准和理解。Nvanovski等<sup>[18]</sup>曾报道了一组年龄在65岁以上的老年活体供者,该组年龄( $68\pm 4$ )岁,最大80岁,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,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%;其他供者均未发生严重并发症。无统计学差异,这样充分说明尽管高龄供者组的移植效果相对年轻供者组差,但高龄供者仍可为缓解当前器官短缺的一个重要来源。供体年龄增加可能会对老龄供体留存肾的代偿恢复能力差和围手术期并发症的发生率造提高成影响。

目前有研究表明,对于尸体供肾,年龄是影响肾移植远期疗效并且属于一个独立因素<sup>[19-20]</sup>。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,认为年龄 $>70$ 岁是尸体供肾的绝对禁忌证。但是对于老龄活体供肾,国外大多数研究<sup>[21-24]</sup>均持支持态度,他们研究表明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没有统计学差异。并且最新研究认为对于配型良好的移植人群,受者年龄的影响相对较少,但是供者年龄的影响是最为重要的一方面。2009年世界肾脏病大会指出虽然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,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,通过肾移植治疗的患者死亡风险都相对较高,但是通过长时间的随访,更多的接受肾移植治疗的患者可以获得较为长久的生存。Velosa等<sup>[25]</sup>报道了30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显著的区别。除了预期寿命增加意外,肾移植受者自述生活质量的提高,包括身体、社会功能、心理稳定性及全局的角度对自己的未来影响等<sup>[26-31]</sup>。Johnson等<sup>[32]</sup>研究认为供体年龄 $>50$ 岁是供体住院时间延长的一个相对独立因素,其中老年患者住

院时间延长的一个主要原因是术后肠道功能恢复慢是导致。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。通过国内军区总医院泌尿外科、北京解放军总医院第二附属医院全军器官移植中心、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( $\geq 50$ 岁)和中青年供肾组( $< 50$ 岁),证实50岁以上供者活体亲属肾移植的可行性<sup>[33]</sup>。同济医院的工作人员<sup>[34-36]</sup>在器官移植的老年活体供肾移植11例的研究结果表明,第一个肾脏衰老的捐赠者的年龄是安全的,供肾移植后肾功能恢复良好。认为11例老龄( $50 \text{岁} \leq \text{年龄} < 65 \text{岁}$ )供肾疗效是肯定的。但不同年龄供体亲属活体供肾移植的移植效果的影响,并没有相关的研究报道,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。也将为今后的肾移植的肾源的提供有力的数据支持。

### 三、活体移植将与死亡器官捐献移植的前景展望

虽然,目前活体亲属肾移植可能存在许多不足之处,比如伦理问题、社会道德和人们的思想等众多因素所制约,但体亲属肾移植作为今后肾移植的最为可靠来源不得不让人们反思<sup>[37-39]</sup>。对于日益紧张的肾源获取困难的问题无疑是最好的解决办法。在各国都在大力推广活体移植的同时,死亡后器官自愿捐献移植也在紧张有序的进行中。它的出现必将为器官移植未来发展提供更多更好的机会与效果。近年来世界卫生组织(WHO)、国际捐献与获取学会(ISODP)、国际器官移植学会(TTS)频繁召集各国政府相关部门和移植领域专家多次共同探讨解决器官移植中移植供体来源稀缺造成的一系列问题<sup>[40]</sup>。我国政府和相关卫生行政管理部门也连续出台相关政策和法规,以规范这一特殊行业。自从2009年我国的器官捐献系统仍处缺位,2010年初,中国红十字会和卫生部联合发起,正式开始了由10个省市参加的器官捐献试点工作,拟逐步建立中国器官捐献系统<sup>[41]</sup>。从1986年开始我国第一个《脑死亡判定标准(草案)》的起草,到目前器官捐献试点的开启,已经过去28个风风雨雨。中国内地公民死亡后国际标准化器官捐献正在一步一步走出的徘徊和低谷,正在向着长久健康的方向迈进。

活体移植将与死亡器官捐献移植的前途一定是光明的,死亡器官捐献移植合理开展和活体器官移植协同合作,必能够更加规范有器官移植的混乱局面,扼住全球性器官犯罪率直线上升的不良趋势,阻止住尸体器官交易、活体器官买卖、器官移植旅游、因器官而绑架和谋杀等种种犯罪行径,迎来全球器官移植蓬勃发展的美好春天。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,并可用于器官移植治疗,应当向这些终末期尿毒症病人能够真正受益于其中。

### 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] Mordanous 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] J. T. Li, Danguilan R. A,Cabanayan-Casasola C. B,et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in de novo renal transplant recipients: Philippine experience[J]. Transplantation proceedings,2008 ,40(7): 2211-2213.
- [6] K. Sakai,Okamoto M,Suzuki T, et al. The excellent results of spousal kidney transplantation: experience in a Japanese single center[J]. Transplantation proceedings,2008,40(7): 2118-2120.
- [7] S. Guleria, Kamboj M,Chatterjee A, et al. Generic tacrolimus (Pan Graf) in renal transplantation: an experience of 155 recipients in India[J].Transplantation proceedings,2008,40(7): 2237-2239.
- [8] R. Guerra,Rodriguez A. Campistol J. M. [Glomerular disease and living donor kidney transplantation][J]. Archivos espanoles de urologia,2005 ,58(6): 547-551.
- [9] A. Reeves-Daniel,Adams P. L,Daniel K., et al. Impact of race and gender on live kidney donation[J]. Clinical transplantation ,2009 ,23(1): 39-46.
- [10] S. S. Chang,Hung C. J,Lin Y. J, et al. Influence of preoperative allograft function (effective renal plasma flow) on the short-term outcome following living donor kidney transplantation[J]. Transplantation proceedings,2008 ,40(7): 2108-2111.
- [11] J. S. Singer,Ettenger R. B,Gore J. L,et al. Laparoscopic versus open renal procurement for pediatric recipients of living donor renal transplantation[J]. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons,2005,5(10): 2514-2520.



- [12] P. Modi,Rizvi S. J,Pal B, et al. Living donor paired-kidney exchange transplantation: A single institution experience[J].Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India,2010,26(4): 511-514.
- [13] L. Ignjatovic,Jovanovic D,Kronja G, et al. Living unrelated donor kidney transplantation--a fourteen-year experience[J]. Vojnosanitetski pregled. Military -medical and pharmaceutical review ,2010 ,67(12): 998-1002.
- [14] H. Shirakawa,Ishida H,Shimizu T,et al. The low dose of rituximab in ABO -incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience[J]. Clinical transplantation,2011,25(6): 878-884.
- [15] M. Kuwabara,Narumi Y,Takahashi S,et al. Noninvasive method using multidetector CT for calculating the relative blood supply ratio of duplicated renal arteries in renal donors[J]. Radiation medicine,2006,24(3): 195-201.
- [16] E. L. Hanninen,Denecke T,Stelter L,et al. Preoperative evaluation of living kidney donors using multirow detector computed tomography: comparison with digital subtraction angiography and intraoperative findings[J]. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation,2005,18(10): 1134-1141.
- [17] Y. B. Zhao,Shi B. Y,Chen Z,et al. [The safety analysis of living-related kidney donors in short term after transplantation][J]. Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery],2009 ,47(17): 1316-1318.
- [18] A. GautammMorrissey P. E.,Brem A. S, et al. Use of an immune function assay to monitor immunosuppression for treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. Pediatric transplantation,2006 ,10(5): 613-616.
- [20] H. Chamsi-PashaAlbar M. A. Kidney transplantation: Ethical challenges in the Arab world[J]. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia ,2014,25(3): 489-495.
- [21] E. Demir, Paydas S. Erken U. Comparison between spousal donor transplantation treated with anti-thymocyte globulin induction therapy and, living related donor transplantation treated with standard immunosuppression[J]. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia ,2014 ,25(3): 520-523.
- [22] T. T. Khan,Koshaji B., Kamal S, et al. Multiple renal arteries in living donor kidney transplantation: Limits of recipient warm ischemia[J]. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ

- Transplantation, Saudi Arabia ,2014 ,25(3): 651-654.
- [23] K. S. Park,Shin J. H,Jang H. R, et al. Impact of Donor Kidney Function and Donor Age on Poor Outcome of Living Unrelated Kidney Transplantation in comparison with Living Related Kidney Transplantation[J]. Clinical trans -plantation ,2014.
- [24] L. V. Riella,Safa K,Yagan J, et al. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation Across a Positive Complement-Dependent Cytotoxicity Crossmatch[J]. Transplant -ation ,2014.
- [25] J. R. Rodrigue,Paek M. J,Egbuna O,et al. Making House Calls Increases Living Donor Inquiries and Evaluations for Blacks on the Kidney Transplant Waiting List[J]. Transplantation,2014.
- [26] K. K. Tennankore,Kim S. J,Baer H. J, et al. Survival and Hospitalization for Intensive Home Hemodialysis Compared with Kidney Transplantation[J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN,2014.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Lezaic V, Naumovic R, Marinkovic J, et al. Donor kidney glomerular filtration rate and posttransplant graft function [J].Am J Transplant,2004,4: 1669.
- [30] Lezaic V, Djukanovic LJ, Blagojevic-Lazic R, et al. Living related kidney donors over 60 years old[J]. Transplant Int 1996; 9: 109.
- [31] Pessione F, S, Durand D, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation[J]. Transplantation,2003:75: 361
- [32] Fabrizzi V, Winkelmayer WC, Klauser R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter[J]. J Am Soc Nephrol 2004,15: 1052.
- [33] 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.
- [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] 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, 20

05,66(5):971-975.

- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Howard RJ, Patton PR, Reed AI, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2002, 12: 1923.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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

时光荏苒，白驹过隙，值此论文完成之际，首先衷心感谢我敬爱的导师郭丰富教授三年来对我学业和生活上的帮助与支持。郭老师可谓是为真正具有为学术事业献身精神的前辈和长辈，作为我知识的领路人，充分体现了模范导师和沂蒙名医的风范；在我硕士学习期间，无论是在科研上遇到难题，还是在心理上承受巨大压力时，郭老师总是耐心解答我的困惑，细心的指导我的研究方向，及时缓解我的思想压力，经常关心我的生活，使我的研究能顺利开展并取得了一些成果，我在研究生阶段能顺利完成学业。三年来，郭老师细致严谨的治学态度、精湛的手术、敏锐的科学思维、学识渊博、孜孜不倦的求知探索精神、忘我的工作态度，令我一辈子受益，是我终生学习的榜样。

感谢临沂市人民医院邵志强副主任医师、谭善峰副主任医师等老师在课题实施上给予的技术指导和论文修改等方面的宝贵意见。

感谢临沂市人民医院科研科何方科长，李明老师在医院实习期间给予的支持与帮助。

感谢临沂市人民医院泌尿外科王广健副主任医师、王健明副主任医师、刘洪君副主任医师、何相飞副主任医师等老师给予的临床工作的悉心指导。

感谢临沂市人民医院泌尿外科刘兴怀老师以及孙福广、朱文彬、李扬、卢华、宋斌、李文智等诸位老师在临床工作和学习生活中给予的热情帮助。

感谢临沂市人民医院泌尿外科护理李怀兰护士长及全体护理人员的关心和帮助，是你们的帮助让我在临床实习中受益匪浅。

感谢我的师兄弟管海方、王凯、曹振龙、许洪礼等在我硕士学习期间给予的帮助和支持，你们的友谊将伴我终生。与你们共同学习和生活的美好时光将永远保留在我的脑海中。

感谢多年来对我的无微不至关心与支持的父母。

## 攻读学位期间发表的学术论文

1. 小分子 RNA 干扰 Notch1 基因对肾癌 Caki-1 细胞增殖的影响. 现代肿瘤医学. 2014; 22(2): 292-295.
2. CD147 与 MMPs、VEGF 在肿瘤发生发展中相互作用的研究进展. 现代生物医学进展. 已接收