

亲属活体肾移植的发展和现状

金昊 昌盛

肾移植是目前治疗终末期肾病的一种重要方法,但随着等待移植患者数量的增加,供者短缺已严重阻碍器官移植的发展。根据美国器官共享网的报告,至 2006 年 3 月,美国等待肾移植的患者共 65 707 例,仅 2005 年全年新增加等待肾移植患者达 29 176 例,但只有 9915 例接受了尸体肾移植,有 3617 例死于等待中。这使得肾移植的焦点逐渐转向活体肾移植,特别是亲属活体肾移植。本文就亲属活体肾移植的发展和现状作一综述。

一、亲属活体肾移植的发展沿革

1954 年 12 月, Murray 等首次在一对同卵孪生兄弟间成功实施了肾移植^[1], 供者手术是医学史上第一次对一名健康个体施行非治疗性重大手术。术后移植肾功能良好, 受者健康存活 8 年, 后不幸死于心肌梗死。结果表明, 无论对供者还是受者, 单肾足以维持机体正常功能。但是, 该手术必须对一个健康个体实施手术, 而手术获益者并非其本人, 加之手术的风险性, 从而引发了伦理学方面的争论。

由于等待移植患者的数量不断增加, 而供者器官缺乏, 使得相当多的患者只能依靠长期透析来维持生命。无论是血液透析还是腹膜透析, 都只是一种维持生命的暂时措施, 不能替代肾脏本身的内分泌和代谢功能, 而长期透析仍会产生多种并发症, 如感染、肾性骨营养不良、心脑血管疾病、消化性溃疡、糖尿病、透析相关性淀粉样变及恶变等。有研究显示, 移植前透析时间超过 15 年的患者, 其存活率明显低于透析时间不超过 15 年者, 但明显优于仅长期透析者, 长期透析者肾移植后死于感染性并发症者是短期透析者的 5 倍, 但在急性排斥反应发生率方面, 二者间的差异无统计学意义^[2]。研究表明, 透析时间不超过 1 年的肾移植患者, 其移植后 5 年存活率较高^[3]。

为了缓解供需矛盾, 移植工作者大力提倡活体器官捐献, 供者包括亲属和非亲属。1959 年和 1962 年 Hamburger 等先后成功完成了异卵孪生间活体肾移植和表亲间活体肾移植, 2 例患者均健康存活 10 余年^[4]。90 年代以后, 患者及移植肾的 8 年存活率明显较好^[3]。有研究表明, 亲属和非亲属活体肾移植, 术后移植肾的 4 年存活率均超过 98 %^[5]。美国器官共享网(UNOS)统计 1995 年至 2002 年施行的活体肾移植, 受者 1 年和 5 年存活率分别为 97.6 % 和 92.5 %, 移植肾 1 年和 5 年的存活率分别为 94.4 % 和 78.7 %, 远高于尸体肾移植。

二、亲属活体肾移植的优缺点

1. 亲属活体肾移植的优点: (1) 由于亲属活体供者的生物学特点和较好的组织相容性, 可获得更高的人/肾存活率。UNOS 统计了 1995 年至 1998 年 30 000 余例肾移植患者移植肾的 10 年存活率, 供者为 HLA 一致的双胞胎者 (1581 例) 存活率最高, 达 81 %; 其次为非亲属活体供者 (1704 例), 存活率为 67 %; 亲子间活体移植 (2428 例) 及尸体肾移植 (26 178 例) 的 10 年存活率分别为 62 % 和 50 %^[6]。(2) 排斥反应的发生率低。研究显示, 非亲属活体供肾移植排斥反应的发生率为 34 %, 亲属活体供肾移植为 13.2 %, 而尸体肾移植排斥反应的发生率高达 60 % 左右^[5,7]。较低的排斥反应发生率可使患者免遭大剂量免疫抑制剂的冲击, 且并发症较少。(3) 移植肾缺血时间明显缩短。(4) 透析时间短。由于亲属活体肾移植不需要等待供者, 相应缩短了移植前透析的时间, 有利于临床疗效的提高。(5) 优先选择、从容安排手术时间。这可降低患者的治疗费用, 提高其生活质量。

2. 亲属活体肾移植的缺点: (1) 在一个健康者身上完成一次损害过程, 为其带来了一系列可能的并发症风险。(2) 可估计到的医疗风险。(3) 医疗费用负担。(4) 美容方面的考虑, 主要是在供者身上留下巨大的手术瘢痕。但随着腹腔镜技术的临床应用, 这一问题已得到一定程度的改善^[8]。(5) 有关伦理学与心理学方面的问题。

三、供者的选择

1. 伦理学方面的争论: 亲属活体器官移植的供者主要是父母和兄弟姐妹。活体供肾移植必须关注供者的风险问题, 如果活体肾移植较之尸体肾移植没有或仅有很小的优势, 而又可能为供者带来伤害, 则是不可接受的; 如果受者的生命和健康可以通过别的方法得以挽救, 供者更愿意保住自己的器官。出于对手术安全性及自身健康的担心, 并不是每一个合适的潜在亲属供者都愿意捐献他们的器官。因此, 术前对供者应单独进行谈话, 详细告知有关潜在的短期和长期手术风险, 进手术室前的再次确认被认为是必须的^[9]。Karfelt 等^[10]对 67 例亲属活体器官移植的问卷结果显示, 器官捐献增进了供、受者之间的感情, 没有供者对捐献器官后悔, 并表示愿意再做同样的事, 尤其是父母作为供者, 伦理学及心理学问题不是主要障碍。但无论是否能成为供者, 他们都更希望在移植前后得到更多的心理方面的支持。

2. 供者的安全: 供肾切取术不可避免地伴随着一些手术相关风险及并发症的可能, 一般来说, 重要并发症发生率很少超过 2 %, 严重的心理后遗症也非常少见^[11]。短期风险主要包括肺不张 (7.4 %)、切口感染 (4.3 %)、气胸 (1.5 %)、出血 (0.9 %)、肺炎 (0.9 %)、切口血肿 (0.6 %)、

尿路感染(0.3%)及手术死亡(0.03%)等,长期风险主要涉及手术对供者肾功能及血压的影响。2004 年阿姆斯特丹活体肾移植国际论坛的研究报告中指出,活体供者术后的肾功能与对照者(健康兄弟姐妹)相比,差异无统计学意义,二者高血压及蛋白尿的发生率相似,表明健康活体供肾不会增加肾功能衰竭的风险^[12]。Matas 等^[13]的研究也得出类似结论,多数供者并没有受到器官捐献的影响。

尽管供肾切取对供者是比较安全的,但对一个健康个体实施非治疗性的侵袭性手术,仍然违背了医学伦理学上的绝对无害原则。因此,术前对潜在供者进行严格的评估和筛选是必要的^[9]。评估包括两方面内容,即医学和心理学方面。医学方面主要包括供者的一般健康状况、移植常规检查、肾功能及供肾影像学检查,特别是双侧肾动脉检查对供肾的选择及降低手术风险至关重要。以往的检测方法主要有超声波、尿路造影和肾动脉造影,但 CTA 和磁共振血管成像(MRA)较之有更全面、清晰、立体的图像,更有利于发现一些肾动脉副支及选择手术方式,且为无创性检查,减少了并发症,避免了造影后的特殊护理,已逐渐成为临床首选。MRA 不存在放射线对人体的不良影响,CTA 用于不能耐受核磁影响的患者,MRA 和 CTA 的评估价值是相仿的,但当二者的结果不一致时,Moritz 等^[14]建议最好取消供肾计划。心理学方面评估主要包括供者的精神心理状态、对器官捐献及对潜在风险的认识。移植前供者常见的情绪反应有积极的而不受外界干扰的捐献意愿、矛盾的心理和对手术的担忧等^[15]。充分细致的心理评估对移植手术的成功及供、受者术后的恢复具有促进作用^[16]。

3. 腹腔镜供肾切取:传统的供肾切取方法是经后腰部第 11 肋间或第 12 肋切口的开放性手术,手术需切除部分 12 肋,并留下一个较大的伤口。术后供者痛苦大,恢复期较长。许多潜在供者出于对大手术的恐惧和美容方面的考虑,不愿或不敢捐肾。腹腔镜技术的出现消除了供者的担忧。第 1 例腹腔镜供肾切取术开始于 1995 年^[17]。腹腔镜切取供肾具有一些潜在的优势,如减少了供者的并发症,缩短了住院时间^[18]。Brown 等^[19]的研究表明,腹腔镜组与开放手术组相比,平均手术时间分别为 234 min 和 208 min,平均失血量分别为 114 ml 和 193 ml,平均住院时间分别为 3.5 d 和 4.7 d,腹腔镜组供肾平均热缺血时间为 2.8 min,两组术前及术后 1 d、5 d 和 1 个月血肌酐水平的差异无统计学意义,腹腔镜组和开放手术组受者输尿管并发症的发生率分别为 2% 和 6%,差异无统计学意义。Waller 等的研究也得出类似结果。表明腹腔镜活体供肾切取术可显著减轻供者术后的疼痛及不适,术后留下的疤痕小,使供者能更快地恢复,因此可替代开放性供肾切取术。最近,出现了一种新的腹腔镜供肾切取术式,即手辅助腹腔镜供肾切取术^[8],此术式需经腹以手辅助,简化了解剖,确保了手术的安全。

4. 供、受者性别的不平衡:Kayler 等^[20]对 1964 年至 2000 年所施行的 1035 例亲属活体肾移植进行调查分析,发现女性供者占了 55% 以上,而男性受者占 57%。这还不包括夫妻间肾移植。因此,未来亲属活体肾移植应确保更多的女性患者得到治疗,鼓励更多的男性成为供者。2004 年阿姆

斯特丹活体肾移植国际论坛提供的数据也显示了相似的结果,女性成为主要的活体供者,约占总数的 65%^[12]。

5. 边缘供者:为了尽可能地增加供肾来源,有中心把目光投向了边缘供者——高龄供者和青少年供者,并取得了不少成功经验。Hadjiyannakis 等^[21]在一组 280 例亲属活体肾移植的研究中发现,供者年龄与移植肾 5 年存活率无统计学相关性。Ivanovski 等^[22]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±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,而年轻供者组中仅 1 例发生移植肾功能恢复延迟,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。至于未满 18 岁的青少年是否可作为移植供者,目前仍存在争论。多数中心认为,假如供、受者为同卵双胞胎,且没有合适的替代供者,则可以采用。研究表明,儿童单肾切除的长期风险非常低。但对于非同卵双胞胎间的移植,由于移植效果往往较同卵双胞胎间移植差,加之供者的手术风险,因此应慎重。在美国仅有 21% 的中心采用^[23]。

6. 亲属供肾交换计划:目前,虽然具有捐献意愿的亲属供者逐年增多,但术前血型或淋巴细胞毒交叉配合试验结果常常不符合肾移植要求,导致患者失去了手术机会。UNOS 设计了一个全新的器官交换系统,允许活体供者间或是活体供者与尸体供者间进行器官交换移植。交换的过程如下:如活体供者的器官与受者不能很好地相容,则供者可将器官提供给尸体器官移植等待名单上的另一受者,同时由尸体器官库提供一个合适的器官优先给该活体供者的原受者^[24]。虽然这种交换方式从免疫学上可能不如亲属之间的肾移植,但是通过配型可以很大程度上减小了这种差异。通过交换,一来可以使患者缩短了透析的时间,二来可以从容进行术前准备,减少术中热缺血时间和冷缺血时间。国外有研究表明,这一创新的分配系统增加了器官资源,在减少等待移植名单上患者人数的同时,也减少了不适合受者的人数,从而使疗效得以提高,值得国内肾移植临床医师借鉴。

四、受者疗效的评估

大量研究表明,亲属活体肾移植的疗效明显优于其它肾移植类型。亲属活体肾移植后的排斥反应及常见并发症(如感染、血管并发症等)的发生率较尸体肾移植低。Knight 等^[25]对 296 例肾移植资料进行回顾性分析,显示亲属活体肾移植组移植肾的 5 年存活率为 90%,而尸体肾移植组为 88%;若早期发生急性排斥反应,亲属活体肾移植组移植肾的 5 年存活率为 73%,尸体肾移植组为 40%。另有资料表明,亲属活体肾移植的长期效果大大好于尸体肾移植^[16]。Leivestad 等^[26]报告,HLA 一致的兄弟姐妹间肾移植,发生排斥反应的风险最低,移植植物存活率最高,移植肾半寿期为 30 年。

五、环孢素 A(CsA)撤除的风险和益处

亲属活体肾移植的免疫抑制治疗方案与尸体肾移植没有差别,绝大多数中心仍采用以钙调磷酸酶抑制剂(如 CsA

和他克莫司)为主的三联治疗。但出于经济方面的考虑及对 CsA 肾毒性的担忧,加之亲属活肾在免疫学上的天然优势,有中心对亲属活体肾移植受者试行 CsA 撤除方案。Peddi 等^[27]的研究表明,CsA 的免疫抑制作用对移植物的长期存活并未表现出应有的优势,移植肾的 10 年存活率与不用 CsA 者的结果相似,且长期应用 CsA 所造成的肾毒性也影响了移植肾的长期存活。他们对 HLA 一致的亲属活体肾移植中 46% 受者成功撤除 CsA。但必须指出,如起始治疗没有应用 CsA,则术后急性排斥反应的发生率较高(占 47%)。Dubey 等^[28]的研究也表明,亲属活体肾移植术后早期(移植后 9 个月)撤除 CsA 与急性排斥反应风险及随之而来的慢性排斥反应发生相关,缓慢的撤除 CsA (1 年后)是比较安全的,比长期低剂量 CsA 治疗更经济。

六、我国亲属活体肾移植的现状

1972 年 12 月,中山医学院附属第一医院外科成功施行我国首例亲属活体肾移植^[29]。至 2005 年底,全国共施行亲属活体肾移植 539 例,其中华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所突破 100 例,是目前国内完成最多的单位,所有结果均与国外同期报告结果类似(国内数据来源于中华医学会器官移植学分会器官移植登记处)。

(曾凡军 陈忠华 审校)

参 考 文 献

- 1 Murray JE. Reflections on the first successful kidney transplantation. *World J Surg*, 1982, 6;372-376.
- 2 Ito S, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Outcome of renal transplantation for patients with long-term pretransplant dialysis longer than 15 years. *Transplant Proc*, 2000, 32;1835-1837.
- 3 Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, et al. 2,500 living donor kidney transplants; a single-center experience. *Ann Surg*, 2001, 234;149-164.
- 4 Riche G. Hamburger's achievement with early renal transplants. *Am J Nephrol*, 1997, 17;315-317.
- 5 Hillebrand GF, Theodorakis J, Illner WD, et al. Living donors in kidney transplantation. Renaissance by non-related donors? *Fortschr Med*, 2001, 118;135-139.
- 6 Konig P. Living kidney donation—selection criteria, preparation and follow-up. *Acta Med Austriaca*, 2001, 28;70-73.
- 7 Tejani A, Emmett L. Acute and chronic rejection. *Semin Nephrol*, 2001, 21;498-507.
- 8 Batler RA, Campbell SC, Funk JT, et al. Hand-assisted vs retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. *J Endourol*, 2001, 15; 899-902.
- 9 Taghavi R, Mahdavi R, Toufani H. The psychological effects of kidney donation on living kidney donors (related and unrelated). *Transplant Proc*, 2001, 33;2636-2637.
- 10 Karrfelt HM, Berg UB, Lindblad FI. Renal transplantation in children; psychological and donation-related aspects from the parental perspective. *Pediatr Transplant*, 2000, 4;305-312.
- 11 Risks and benefits to the living donor. *N Engl J Med*, 2005,

- 353;447-449.
- 12 Delmonico F. A report of the Amsterdam forum on the Care of the live kidney donor; data and medical guidelines. *Transplantation*, 2005, 79;53-66.
- 13 Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, et al. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001; survey of United States transplant centers. *Am J Transplant*, 2003, 3; 830-834.
- 14 Moritz M, Halpern E, Mitchell D, et al. Comparison of CT and MR angiography for evaluation of living renal donors. *Transplant Proc*, 2001, 33;831-832.
- 15 Conrad NE, Murray LR. The psychosocial meanings of living related kidney organ donation; recipient and donor perspectives—literature review. *ANNA J*, 1999, 26;485-490.
- 16 Kirste G. Living-donor kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg*, 1999, 384;523-527.
- 17 Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*, 1995, 60;1047-1049.
- 18 Waller JR, Hiley AL, Mullin EJ, et al. Living kidney donation; a comparison of 20 laparoscopic and conventional open operations. *Postgrad Med J*, 2002, 78;153-157.
- 19 Brown SL, Biehl TR, Rawlins MC, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy; a comparison with the conventional open approach. *J Urol*, 2001, 165;766-769.
- 20 Kayler LK, Meier-Kriesche HU, Punch JD, et al. Gender imbalance in living donor renal transplantation. *Transplantation*, 2002, 73;248-252.
- 21 Hadjiyannakis EJ, Hadjimitriou F, Drakopoulos S, et al. Renal transplantation from older living donors. *Transplant Proc*, 2001, 33;906-908.
- 22 Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, et al. Use of advanced age donors in living renal transplantation—is it justified? *Transplant Proc*, 2001, 33 ;1227-1228.
- 23 Spital A. Should children ever donate kidneys? Views of US transplant centers. *Transplantation*, 1997, 64;232-236.
- 24 昌盛, 杜敦峰, 周鸿敏. 2003 年美国器官移植学会年会学术报道. *中华器官移植杂志*, 2004, 25;123-124.
- 25 Knight RJ, Burrows L, Bodian C. The influence of acute rejection on long-term renal allograft survival; a comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation*, 2001, 72; 69-76.
- 26 Leivestad T, Reisaeter AV, Brekke IB, et al. The role of HLA matching in renal transplantation; experience from one center. *Rev Immunogenet*, 1999, 1;343-350.
- 27 Peddi VR, Weiskittel P, Alexander JW, et al. HLA-identical renal transplant recipients; immunosuppression, long-term complications, and survival. *Transplant Proc*, 2001, 33;3411-3413.
- 28 Dubey D, Kumar A, Srivastava A, et al. Cyclosporin A withdrawal in live related renal transplantation; long-term results. *Clin Transplant*, 2001, 15;136-141.
- 29 广州中山医学院附属医院外科. 同种异体肾移植 1 例临床报告. *新医学*, 1974, 5;593.

(收稿日期:2006-03-14)