

亲属活体肾移植供者的选择与评估*

赵色玲, 李氏, 陈桦, 郭颖, 刘永光, 范礼佩, 岳良升, 赵明

南方医科大学珠江医院器官移植科(广州 510282)

【摘要】 目的 探讨亲属活体肾移植供者的选择评估与剔除标准。方法 对55例亲属肾移植供者的临床资料进行回顾分析。结果 55例拟供体接受评估,最终行31例肾移植,24例供体被排除,供体的总剔除率为43.6%。供者肾小球滤过率(GFR)不合格是最重要的剔除原因(7/24);其次是肾脏疾病(5/24)及社会心理因素影响(5/24),其他排除原因包括供受者HLA配型不理想2例,供者HBV阳性3例,其他疾病2例。结论 只有对供者进行仔细的选择与评估,严格剔除标准,才能保证活体肾移植的安全成功开展。

【关键词】 肾移植; 活体供者; 选择评估

肾移植是目前治疗终末期肾病的最佳方法,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。活体供肾移植作为肾移植的重要器官来源,近年来发展迅速。但同时,供体的选择与评估、安全性等问题也成为影响活体肾移植开展的一个重要因素。我院2002年8月至2008年5月共施行31例亲属活体肾移植,共对55例拟供肾者进行选择与评估,现就活体肾移植供体的选择与评估作一回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2002年8月至2008年5月在我院参加供肾筛选的志愿者55例,其中48例为血缘亲属供肾,7例为夫妻间供肾。拟供肾者男20例,女35例,均为自愿捐献;确定活体供肾者31例,男14例,女17例。

1.2 供体的评估程序 对待活体器官供者,必须在自愿-知情的前提下进行,绝对避免供者受到来自家庭内外的压力或诱导而做出不符合本人意愿的决定。一般应是患者家属或志愿者本人要求了解活体肾移植的一般情况,主动提出实施活体肾移植的要求,夫妻间移植要进行社会公证。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^[1]。供者和受者均必须签知情同意书。对每一例拟供体作综合全面评估,以确定无供肾禁忌证。供者检查过程中,我们采取分步进行,重要的、必须的、决定性的、费用低廉的检验检查安排在最前面,如血型、传染病等指标,贵重的影像学检查安排在后边,从医学经济学角度,成功选择一个合适的供者费用更为低廉,医疗资源耗费更少,我们对供者的评估与选择包括:(1)有自主行为能力,能充分理解供肾风险,并有权利随时拒绝供肾。要求本人和至少1名直系亲属签署提出捐献声明,内容包括自愿捐肾,无胁迫和利益交换。夫妻间移植要进行社会公证。(2)身体健康,无肝炎、结核、高血压、肿瘤、心脏及肾脏疾病史,年龄一般不超过60岁。(3)术前筛选检查

合格:第一步:血、尿常规,血型,供受者HLA配型,交叉淋巴毒性试验。第二步:传染病指标,内生肌酐清除率,ECT测定分肾功能,心肺功能检查。第三步:针对肾脏进行详尽评估,行ECT了解双侧肾脏功能情况,行多层螺旋CT(MSCT)及三维重建,了解供体双肾的大小、实质、功能及位置,应注意肾脏血管和集尿系统的解剖情况。与DSA相比,CTA方便价廉、患者所承受的痛苦少、在评价肾血管解剖方面的准确性相当^[2]。(4)初筛的供肾者在充分回顾供受者所有临床资料的基础上,经全科室研究确定手术方案,且经医院伦理委员会讨论同意,最后告知供受者手术方案及相关情况,签署供、受体手术知情同意书。

2 结果

2.1 供者情况 55例拟供肾者中男20例,女35例,年龄20~68岁,平均(44.8±11.6)岁,其中48例为血缘亲属供肾,7例为夫妻间供肾。最终确定活体供肾者31例,男14例,女17例,年龄20~64岁,平均(43.1±13.0)岁。供肾选择:切取左肾27例,右肾4例,均为开放式切取术,供者双肾GFR 63~120.1 mL/min,平均(92.8±16.9) mL/min;供肾GFR 32.3~60.8 mL/min,平均(44.7±8.6) mL/min。

2.2 拟供者剔除原因 24例拟供体被剔除,供体的总剔除率为43.6%。供者GFR不合格是本组拟供者最重要的剔除原因,占29.2%(7/24),其次是肾脏疾病占20.8%(5/24);另一个重要原因是拟供肾者受到家庭、配偶等影响而放弃供肾意愿,共4例,占16.7%;由于经济原因放弃手术1例(4.2%);其他排除原因包括供受者HLA配型不理想2例(8.4%),供者HBV阳性3例(12.5%);其他疾病2例(8.4%),其中子宫肌瘤1例,肺结核1例。

2.3 供肾选择及切取 本组切取右肾4例,左肾27例,切取左肾较多的原因在于供肾静脉较长,左侧肾蒂血管暴露比右肾容易,且左肾的静脉变异较右肾少。供肾热缺血时间1~3 min,冷缺血时间1~2 h。主要手术要点参见文献^[3]。

*广东省自然科学基金资助项目(编号:06024438)

3 讨论

随着外科操作技能的提高,成熟免疫抑制方案的应用及组织配型技术的发展,肾移植得到了迅猛的发展,但供肾短缺的问题也日益突出。大力开展活体供肾移植,是缓解肾源短缺的必然选择。尽管供肾切取对供者是安全的,但对一个健康个体实施非治疗性的侵袭性手术,术前对拟供者进行严格的评估和筛选是必要的。供体评估包括两个基本目的:(1)确保供体手术的安全开展;(2)供体可给受者提供合适的供肾。供体的安全是临床肾移植最重要的出发点。因此如何在保证供体的安全基础上选择移植肾是临床医师所面临的一个主要问题。目前认为活体供肾的禁忌证主要包括:(1)年龄 < 18 岁或 > 65 岁;(2)严重疾病史:心肌梗死、高血压病、恶性肿瘤、慢性肝炎等;(3)血型不同或组织配型不合;(4)肾功能减退,肌酐清除率 < 80 mL/(min · 1.73 m²)或血尿、蛋白尿,反复泌尿系感染;(5)糖尿病或糖耐量异常;(6)肾脏畸形或结石;(7)血栓或其他栓塞病史;(8)感染性疾病未被控制。

目前,供者年龄多主张在 18 ~ 65 岁,但最大年龄限制尚未达成共识,有中心报道供者年龄达 80 ~ 85 岁^[4]。KUMAR 等^[5]比较了 112 例供者年龄 > 55 岁的供肾和 98 例年龄 < 45 岁供肾的移植肾预后情况,两组受者的移植肾 1 年、5 年存活率,供者术后 1 年 Scr 水平、移植肾 GFR 等均差异无显著性,提示利用老年供者的移植肾也可获得满意的存活率和肾功能。我们主张供者年龄最好小于 60 岁,这主要是从供者安全角度考虑,若供者身体条件许可,年龄限度可适当放宽。

供者肾脏功能必须进行充分的术前评价,由于我国的国情与家庭结构特点,大部分拟供者年龄偏大,因此更有必要对肾脏功能进行细致的评估,以确保术后供、受者都能有良好的肾功能,这也是拟供者评估中最重要的内容之一。合适的 GFR 应能保证供者术后通过留存肾代偿反应达到术前 GFR 的 75%,一般认为 80 mL/(min · 1.73 m²)是供者 GFR 的下限。但正常成人的 GFR 范围波动较大,研究数据显示,成人双肾 GFR 平均为 103 mL/(min · 1.73 m²),40 岁之后 GFR 大约以 0.9 mL/(min · 1.73 m²)的速度逐渐下降^[6]。英国活体肾移植指南认为,供者术前 GFR 选择的标准是确保供肾者 80 岁时 GFR 能达到 37.5 mL/(min · 1.73 m²)。为达这一目标,对于 40 岁以下供者,其 GFR 应大于 86 mL/(min · 1.73 m²);对于 60 岁供者,其可接受的最低 GFR 为 68 mL/(min · 1.73 m²)^[7]。同位素标记物清除率较内生肌酐清除率等方法准确,而且可测定分肾功能,为选择切取肾脏提供依据。本组 31 例供者双肾 GFR 63 ~ 116 mL/min,平均(90.9 ± 16.5) mL/min;切取供肾 GFR 32.3 ~ 57.3 mL/min,平均(42.8 ± 7.6) mL/min。因肾功能受损而排除的 7 例

供体的总 GFR 为 42.4 ~ 94.9 mL/min,平均(65.9 ± 22.0) mL/min,其中有 2 例供者的总 GFR > 80 mL/min,但 ECT 检查显示其一侧肾功能受损,另一侧代偿,虽然总 GFR 仍在正常范围,我们也未予采纳。本组供体平均 GFR 较高,除我们严格把握剔除标准外,另一方面可能与供者平均年龄较低有关。供肾选择主要依据供者术前 ECT 检查所得的分肾功能及通过动脉造影观察肾脏血管有无变异畸形等综合判定,原则上选择:(1)血管变异少的一侧肾脏;(2)两侧肾脏 GFR 有差异时,选择 GFR 相对较低的一侧肾脏,将 GFR 相对较高的肾脏留给供者;(3)选择肾盂、输尿管有变异的一侧,保留正常的一侧给供者。

本组拟供体在评估过程中被剔除的另一个主要原因是供者肾脏疾病,共有 5 例患者尿常规检查异常,其中血尿 4 例,白细胞尿 1 例。4 例血尿经进一步检查发现肾脏结石 2 例,尿相差显微镜检查发现肾性血尿 2 例。成人供者镜下血尿应作为供肾的禁忌,需仔细评估。相差显微镜检查有助于判断血尿来源,如畸形红细胞 > 75% ~ 80%,支持肾小球源性血尿;如大部分为正常红细胞则支持非肾小球疾病,如感染、结石、尿路畸形、血管病变、肿瘤等,40 岁以上出现血尿须注意排除泌尿系统恶性肿瘤。无症状镜下血尿作供者,应作系统全面检查,包括肾活检,以除外 IgA 肾病等肾脏疾病^[3]。肾结石一直被认为是活体供肾的绝对禁忌证,原因是存在肾结石复发和发生尿路完全性梗阻的危险^[8]。阿姆斯特丹活体肾移植论坛认为无症状的单个结石者排除形成结石的代谢因素及泌尿系感染者可以考虑作为供者,但结石须 < 1.5 cm 或者可在肾移植术中取出^[9]。如果供体具有很高的结石复发危险,或结石 > 1.5 cm 者也不能作为供体。对以往曾经发生过无症状性肾结石的供体应做相关检查以便于进一步评估,主要包括血钙、血肌酐、血浆白蛋白、甲状旁腺素、尿胱氨酸分析、尿常规、尿培养,以往结石成分分析等。

分析本组供者可以看出,家庭、亲属、社会心理因素对拟供者影响甚大,本组供者因上述因素影响而放弃供肾所占比例高达 16.7% (4/24),这种状况的改善有赖于社会、经济的发展,文化教育水平的提高及加强社会健康宣传。

尽管活体亲属肾移植有诸多优点,但也存在供者风险、医疗期望值高、易产生纠纷、医方压力大等实际情况,这要求医务人员务必慎重施行。我们的体会是:(1)充分告知,向患者详细充分说明手术的风险;(2)手续完善,要供方签署完善的自愿活体捐肾文书;(3)确认关系,要通过可信的途径核实供受者的关系和其他利益交换,杜绝出现买卖器官的现象,必要时进行社会公证;(4)合理安排,把亲属活体肾移植安排在工作相对宽松的时间段,集中人力物力,减少疏漏;(5)

严格筛选,严格按照标准进行供者的筛选,排除所有疑点,充分预计困难。

参考文献

[1] TAGHAVI R, MAHDAVI R, TOUFANI H. The psychological effects of kidney donation on living kidney donors (related and unrelated)[J]. Transplant Proc, 2001, 33(5): 2 636-2 637.

[2] JOHNSTON T, REDDY K, MASTRANGELO M, et al. Multiple renal arteries do not pose an impediment to the routine use of laparoscopic donor nephrectomy[J]. Clinical Transplant, 2001, 156 (Suppl): S62-S65.

[3] 刘永光, 赵明, 郭颖, 等. 活体亲属供肾移植 12 例[J]. 广东医学, 2007, 28(4): 575-576.

[4] DANOVIATCH G M. Handbook of Kidney Transplantation[M]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 135-141.

[5] KUMAR A, VERMA B S, SRIVASTAVA A, et al. Long-term

follow up of elderly donors in a live related renal transplant program[J]. J Urol, 2000, 163(3): 1 654-1 658.

[6] FLEMING J S, ZIVANOVIC M A, BLAKE G M, et al. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling[J]. Nucl Med Commun, 2004, 25(18): 759-769.

[7] The British Transplantation Society and the Renal Association; United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation [M]. www.bts.org.uk & www.renal.org; October 2005.

[8] LEE Y H, HUANG W C, CHANG L S, et al. The long-term stone recurrence rate and renal function change in unilateral nephrectomy urolithiasis patients[J]. J Urol, 1994, 152(5Pt): 1 386-1 388.

[9] DELMONICO F. A report of the amsterdam forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines[J]. Transplantation, 2005, 79(Suppl6): S53-S66.

(收稿日期:2008-07-28 编辑:祝华)

桂林地区 α 地中海贫血的产前基因诊断*

陈正勤¹, 朱春江², 丁晖³, 郑明慈², 钟萍¹

桂林医学院附属医院¹ 产科,² 儿科,³ 围产医学研究室(广西桂林 541001)

【摘要】 目的 对桂林地区建卡的孕妇进行 α 地中海贫血筛查,对双方都是 α 地中海贫血携带者的夫妇进行产前基因诊断,以杜绝重型 α 地中海贫血患儿的出生。方法 在孕 16~24 周时对高危孕妇行羊膜腔穿刺术获得胎儿细胞,运用多重 PCR 法确定胎儿 α 地中海贫血基因型。结果 1 574 例建卡孕妇中,179 例为 α 地中海贫血携带者,其中 8 例其配偶亦为 α 地中海贫血携带者,对这 8 对高危夫妇进行了产前诊断,其中 Hb Bart's 胎儿水肿综合征(基因型:--^{SEA}/--^{SEA})3 例,α 地中海贫血携带者(基因型 αα/--^{SEA}、αα/-α^{3,7})3 例,正常(αα/αα)2 例。结论 运用分子生物学技术可快速、准确地确定 α 地中海贫血的基因型和进行产前诊断,达到优生优育的目的。

【关键词】 α 地中海贫血; 基因型; 产前诊断

地中海贫血(地贫)是广西最为常见的遗传性溶血性贫血病,人群中致病基因携带率为 20%^[1],其中 α 地贫基因携带率为 15%,由于 α 地贫携带者临床症状较轻或无临床症状,常因未引起重视而漏诊,并导致重型 α 地贫胎儿的出生,据统计,重型 α 地贫是造成该地区死产、水肿胎儿的重要原因之一。2006 年 5 月至 2008 年 3 月,我们对在我院产检的孕妇进行了 α 地贫的筛查,并对其中的高危孕妇进行了产前诊断,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 5 月至 2008 年 3 月期间在我院产检的孕妇及已确定为地贫携带者的配偶,年龄 17~40 岁,均来自桂林市及所属县城。

1.2 方法 (1)标本采集:①外周血:取静脉血 2 mL,ACD 抗凝,4℃ 保存,酚/氯仿法抽提 DNA;②羊水:于孕 16~24 周,在 B 超引导下下行羊膜腔穿刺术,获得羊水

5~10 mL,羊水 DNA 抽提方法按试剂盒说明(由深圳亚能生物技术有限公司提供)。(2)血红蛋白分析、α 地贫基因缺失检测、β 地贫基因突变检测按文献^[2]方法。(3)HbCS/HbQS 基因突变检测:采用 PCR-反向斑点杂交法,同时检测 HbCS、HbQS 基因突变。将 4 μL DNA 加入 HbCS/HbQS 地贫反应试剂盒(由深圳亚能生物技术有限公司提供),按 50℃,15 min→95℃,10 min→(95℃,1 min→65℃,30 s→72℃,30 s)×35 次→72℃,5 min 程序进行扩增,之后将所有 PCR 产物及膜条于 A 液(2×SSC,0.1% 十二烷基硫酸钠, pH 7.4)中 100℃ 变性 10 min,48℃ 杂交 1~4h,在 B 液(0.5×SSC,0.1% 十二烷基硫酸钠, pH 7.4)48℃ 轻摇 15 min,将膜条移至用 A 液配置的 0.05% 过氧化氢酶(POD)液中,常温轻摇 30 min 之后,于 A 液室温轻摇洗两次,每次 5 min。用 C 液(0.1 M 柠檬酸钠, pH 5.0)室温洗膜 1~2 min,同时配制显色液。将膜条浸泡于显色液中避光显色 10~30 min 即可见斑点显现。

*教育部“春晖计划”项目(编号:Z2005-2-45005)