

夫妻活体供肾移植与血缘亲属供肾移植

沈蓓莉, 曲青山, 杨磊, 梁少峰, 李明

Living unrelated donor kidney transplantation between spouses and living related donor kidney transplantation

Shen Bei-li, Qu Qing-shan, Yang Lei, Liang Shao-feng, Li Ming

Abstract

BACKGROUND: Living unrelated donor kidney transplantation between spouses is poorer than living related donor kidney transplantation in tissue matching, but clinical practice shows that there is no obvious difference in short-term curative effects between these two types of kidney transplantation.

OBJECTIVE: To compare the clinical curative effects between living unrelated donor kidney transplantation between spouses and living related donor kidney transplantation and summarize the clinical experience of kidney transplantation between spouses.

METHODS: A retrospective clinical data analysis was made regarding 18 patients who received kidney transplantation between spouses and 100 patients who received living related donor kidney transplantation. The clinical curative effects were compared between these two types of kidney transplantation by analyzing some indices including tissue matching before transplantation and renal function recovery, acute rejection and infection incidence at 1, 3, and 6 months.

RESULTS AND CONCLUSION: Tissue matching before transplantation was poorer in 18 patients undergoing kidney transplantation between spouses than in 100 patients undergoing living related donor kidney transplantation. Under the same transplantation proposal and immunosuppressive therapy, there was no significant difference in serum creatinine level, renal function recovery, acute rejection, and infection incidence within 6 months after transplantation between kidney transplantation between spouses and living related donor kidney transplantation ($P > 0.05$). These findings suggest that the clinical curative effects are similar between living unrelated donor kidney transplantation between spouses and living related donor kidney transplantation.

Department of Organ Transplantation, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Shen Bei-li, Associate chief physician, Department of Organ Transplantation, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China
15903711568@139.com

Received: 2011-03-12
Accepted: 2011-04-10

Shen BL, Qu QS, Yang L, Liang SF, Li M. Living unrelated donor kidney transplantation between spouses and living related donor kidney transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(31): 5777-5780. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 夫妻间活体肾移植尽管在组织配型方面差于血缘关系供肾移植,但在临床实践观察中夫妻肾移植与血缘关系肾移植间近期疗效并无明显差异。

目的: 对比同期实施的夫妻活体供肾移植和血缘亲属供肾移植的临床疗效,总结夫妻活体供肾移植的临床经验。

方法: 回顾性分析郑州人民医院实施的夫妻活体供肾移植 18 例及血缘亲属供肾移植 100 例的临床资料,通过对两组移植前组织配型情况和移植后(1, 3, 6 个月)肾功能恢复情况,移植肾功能延迟恢复及半年内急性排斥反应发生率、感染发生率等指标的分析,对夫妻活体供肾移植和血缘亲属供肾移植的临床疗效进行比较。

结果与结论: 同期进行的 18 例夫妻活体供肾移植组织配型情况较血缘亲属供肾移植患者情况差。在移植方案及免疫抑制治疗方案相同的情况下,夫妻活体供肾移植后 6 个月内肌酐恢复情况、术后移植肾功能延迟恢复、急性排斥反应发生率、感染发生率,均与同期进行的血缘亲属活体供肾移植差异无显著性意义($P > 0.05$)。结果表明,无血缘关系的夫妻间供肾移植与血缘亲属供肾移植治疗效果相近。

关键词: 夫妻; 肾移植; 活体供肾; 血缘亲属; 疗效

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.31.018

沈蓓莉, 曲青山, 杨磊, 梁少峰, 李明. 夫妻活体供肾移植与血缘亲属供肾移植[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(31):5777-5780. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

郑州人民医院器官移植科, 河南省郑州市 450003

沈蓓莉, 女, 1972 年生, 河南省郑州市人, 汉族, 1997 年新乡医学院毕业, 副主任医师, 主要从事肾内科临床研究。
15903711568@139.com

中图分类号:R617
文献标识码:A
文章编号:1673-8225 (2011)31-05777-04

收稿日期: 2011-03-12
修回日期: 2011-04-10
(20110312001/W · S)

0 引言

肾脏移植是治疗慢性终末期肾脏疾病的最佳手段^[1], 夫妻间的肾移植则是一种特殊类型的活体肾移植。现已证实, 活体肾移植的近期疗效和远期预后均优于尸体肾移植。而不同活体供肾来源可能对移植疗效产生影响。理论上讲, 供受者血缘关系越近, 遗传背景越相似, 排斥反应越弱, 移植物存活率越高。按此规律, 则同卵双生同胞间的移植疗效最佳, 非同卵同胞

间及父母子女间移植次之, 非近亲血缘间移植再次之, 而夫妻间移植疗效最差。但不少文献报道, 组织配型相对较差的夫妻间移植术后效果仅次于同卵双生同胞, 与其他类型亲属肾移植无明显差异^[2-3]。而 Roozbeh 等^[4]则报道该中心的 61 对夫妻间肾移植, 3 年生存率高达 93%, 高于同期亲属肾移植。然而, 在中国非血缘关系活体肾移植, 尤其是夫妻间活体肾移植的临床报道较少, 治疗效果有待进一步总结分析。文章回顾性总结郑州人民医院亲属活体肾移植 118 例, 其中夫妻活体供肾移植 18 例, 并进行

相关指标的对照分析。

1 对象和方法

设计: 亲属活体肾移植病例分析。

时间及地点: 于2007-10/2009-10郑州人民医院器官移植科完成。

对象: 118例供者中男75例, 女43例; 年龄20~63岁, 平均年龄48.5岁, 60岁以上供者6例。

供者纳入标准: ①遵照国家卫生部《人体器官移植条例》要求, 供者均为自愿捐献, 在伦理学上严格遵守无害、有利、公正、尊重、互助的十字原则。②供者均有完全自主能力。③年龄在18岁以上。④既往无重要器官和系统疾病史, 无过度肥胖, 血压不超过140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 血肌酐、尿素氮正常, 尿常规、血常规无明确异常, 内生肌酐清除率在80 mL/min以上。⑤血型与受者符合输血原则。⑥供受者淋巴细胞毒交叉配合试验阴性。

受者中男80例, 女38例, 年龄18~58岁, 术前均明确诊断为慢性肾功能不全尿毒症期, 原发病包括慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、IgA肾病、多囊肾、高血压肾病等。

受者纳入标准: ①患者均为首次接受肾移植, 均无手术禁忌证。②受者均按氨基酸残基配型标准选择供体, 均小于5个残基错配。③人类白细胞抗原HLA分。④型采用PCR-SSP法对供受者HLA-A.B.DR位点进行分型。⑤所有患者对治疗知情同意, 经医院伦理委员会批准。

供受者关系: 父母供给子女48例, 子女供给父母5例, 兄弟姐妹供肾30例, 表兄弟姐妹供肾6例, 叔侄之间供肾3例, 姑侄之间供肾4例, 舅甥之间供肾2例, 姨侄女间供肾2例, 妻子给丈夫供肾16例, 丈夫给妻子供肾2例。HLA配型情况: 由于夫妻间无优势选择, 因此HLA错配率较血缘关系肾移植组差。受者群体反应性抗体检测PRA(-)。

主要药品:

主要药品	来源
环孢霉素 A	华北制药有限公司
他可莫司	安斯泰来制药有限公司
霉酚酸酯	杭州中美华东制药有限公司
泼尼松	湖北合天生物化工股份有限公司
甲泼尼松龙琥珀酸钠	比利时 Pharmacia N.V/S.A

方法:

移植前准备: ①供者常规检查包括生命体征观察: 血、尿、粪常规; 肝、肾功能; 血糖、血脂、凝血功能; 传染病学相关检查; 腹部B超、胸部照片、心电图、同位素肾图、双肾动脉造影。②受者术前2周充分进行血液

透析、调整血压及纠正贫血等对症治疗, 调整全身情况, 排除手术禁忌证。术前24 h口服霉酚酸酯2.0 g, 预防性静脉应用抗生素。③完善公证手续及签订手术知情同意书, 经过医院移植伦理委员会批准, 确保活体肾移植的合理性和合法性。

供体处理: 左侧供肾98例, 右侧供肾20例。均采用开放手术取肾, 取11肋间切口70例, 经12肋切口并切除部分肋骨48例。充分游离供肾动、静脉, 逐一缝扎供肾静脉分支; 避免过度牵拉刺激动脉, 防止动脉痉挛的发生; 注重迷走血管的留取, 保障供肾的有效肾单位和输尿管的血供。右侧供肾, 供肾静脉则连带部分下腔静脉瓣进行切取, 下腔静脉残端连续缝合。若供肾静脉为多支, 则保留主干, 余结扎、离断; 如遇多支动脉, 则尽可能逐支进行分离, 保留足够长度以利血管重建。于同侧髂前上嵴水平缝扎、离断输尿管, 尽可能保留输尿管周围组织, 避免输尿管过度牵拉。切除供肾前约10 min 静脉注射肝素40 mg、速尿40 mg供肾切除后, 以鱼精蛋白50 mg中和体内肝素。供肾修整: 供肾切取后立即置入无菌冰生理盐水中, 并以4 °C HCA器官保存液快速灌注供肾, 分支动脉逐一灌注, 直至肾脏色泽苍白、肾静脉流出液清亮为止。避免过度牵拉供肾动脉主干而致痉挛, 采取钝、锐结合游离供肾动脉, 保护迷走血管; 距离肾门1.5~2.0 cm结扎肾门处脂肪组织; 同样方法处理静脉后, 再修整输尿管, 尽可能保留输尿管周围组织, 防止破坏输尿管血供。

受者手术: 供肾置于右侧髂窝98例, 置于左侧髂窝20例。移植肾动脉主干均与髂内动脉或其分支端端吻合; 迷走血管选择腹壁下动脉进行吻合。移植肾静脉与髂外静脉端侧吻合。尿路重建均自同侧膀胱顶部采取隧道包埋抗反流法进行吻合。受者均在开放血流后即有尿液流出, 输尿管内常规留置带线D-J管。

移植后治疗: 供者常规接受抗炎、止血、支持等对症处理。受者均常规采用环孢霉素A(或他可莫司)、霉酚酸酯、及泼尼松三联免疫抑制治疗方案。术中静脉滴注甲泼尼松龙琥珀酸钠1.0 g, 移植后3 d均给予0.5 g, 术后第4天开始改为口服泼尼松30 mg, 1次/d, 每周减5 mg, 移植后1个月余减至10 mg/d维持。霉酚酸酯用量为1.0 g 2次/d口服, 移植后1个月减至0.5 g 2次/d口服。环孢素A起始剂量为4 mg/(kg·d), 他克莫司起始剂量为0.1 mg/(kg·d), 用药4 d后根据血药浓度调整用量。急性排斥反应的诊断和治疗, 急性排斥反应临床表现为尿量减少、体质量增加、发热、血压升高、移植肾区肿大和压痛; 血尿素氮和血清肌酐持续升高, 肾功能进行下降; 彩色多普勒超声(彩超)显示移植肾血液供应差, 流速慢, 阻力指数增高; 同位素肾图检查显示移植肾核素摄取、分泌、排泄相均较差; 移植肾穿刺病理显示肾间质及血管周围大量单核细胞浸润, 肾小管周围淋巴细

胞聚集, 有血管内膜炎等表现。治疗上首先采用大剂量的甲泼尼龙冲击治疗两三天。甲泼尼龙冲击治疗无效者改用抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG), 抗排斥治疗时间3~6 d, 待排斥反应逆转后恢复三联免疫抑制方案。

主要观察指标: ①供者取肾后、受者移植后情况。②夫妻间活体肾移植与血缘亲属关系活体肾移植间比较。

统计学分析: 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用SPSS 10.0统计学软件 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入供、受者118对, 按意向性处理分析, 全部进入结果分析。

2.2 供者情况 取肾用时70~120 min, 平均热缺血时间2.0~3.0 min, 冷缺血时间<50 min。术中无大出血情况出现, 胸膜损伤4例, 经胸膜腔穿刺抽气后并无严重并发症。术后1周复查肾功能均正常, 切口一期愈合, 无肺部感染及切口感染, 术后7~15 d出院, 随访半年, 未发现高血压、血尿、蛋白尿及肾功能异常。

2.3 受者情况 移植用时120~200 min, 移植肾开放血流后即有泌尿, 移植后24 h尿量平均(7 500±1 750) mL。移植后平均住院时间(27±4) d; 7例移植后出现移植肾功能延迟恢复, 平均经间断血液透析治疗45 d恢复正常; 9例移植后2~10 d并发急性排斥反应, 经抗排斥治疗后排斥反应逆转。7例移植后半年内出现肺部感染。

2.4 夫妻间活体肾移植与血缘亲属关系活体肾移植间比较 本组18例夫妻间活体肾移植与同期本院开展的100例血缘亲属活体肾移植前、后情况进行比较, 两组患者在手术方式、移植后治疗方面均一致; 在移植前组织配型方面, 夫妻间供肾HLA错配率较血缘亲属关系肾移植差。而移植后病情观察结果表明, 在肾移植移植后半年内移植肾功能恢复、急性排斥反应发生率、移植肾延迟恢复发生率、移植后感染发生率等方面, 夫妻肾移植组与血缘亲属肾移植组间均差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1~3。

表1 移植前组织配型情况
Table 1 The tissue matching condition before transplantation (n/%)

Group	HLA matching condition					
	0 antigen mismatch	1 antigen mismatch	2 antigen mismatch	3 antigen mismatch	4 antigen mismatch	5 antigen mismatch
Living related	5/5.0	30/30.0	41/41.0	17/17.0	5/5.0	2/2.0
Living unrelated between spouses	0	11/5.6	3/16.7	6/33.3	7/38.9 ^a	1/5.6

^a $P < 0.05$, vs. living related group

表2 肾移植后血肌酐变化情况
Table 2 Change of serum creatinine after transplantation ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

Group	<i>n</i>	Pre-operation	1 mon post-operation	3 mon post-operation	6 mon post-operation
Living unrelated between spouses	18	920.4±206.5	89.4±12.3	90.8±16.7	95.3±14.4
Living related	100	923.6±212.4	90.2±14.6	93.2±12.8	98.6±18.3

表3 肾移植后半年内情况
Table 3 Conditions within 6 mon after kidney transplantation

Group	<i>n</i>	Recovery of renal function ($\bar{x}\pm s$, d)	Renal function recovery delayed (n/%)	Acute injection (n/%)	Infectious Complications (n/%)
Living related	100	4.1±2.2	6/6.0	8/8.0	6/6.0
Living unrelated between spouses	18	4.2±1.8	1/5.5	1/5.5	1/5.5

3 讨论

活体肾移植的优势在于供、受者不但可于移植前进行充分的检查、准备, 选择适宜的手术时机; 而且移植肾冷、热缺血时间可明显缩短, 加之供受体间有更好的组织相容性, 能够有效降低术后排斥反应及移植肾功能延迟恢复的发生率, 切实保障了移植肾的长期存活质量。尽管活体肾移植是解决供肾短缺的一个很好的途径, 但中国活体肾移植开展尚少, 仅占肾移植总数的2%左右, 与世界发达国家活体肾移植相比差距甚大。美国2005年活体肾移植数量首次超过了尸体肾移植数量, 澳大利亚活体肾移植占30%左右, 在日本则高达82%^[5-6]。与国内其他移植中心的情况基本一致, 近两年夫妻间供肾有逐年增加的趋势。夫妻间供肾移植是活体肾移植中的特殊类型。

随着家庭结构的变化, 血缘关系供肾将日趋减少, 而夫妻间的供肾移植则是潜在的扩大供肾来源的可能途径, 且这类供体的移植肾存活率在HLA相同错配水平上优于尸体肾移植。Terasaki^[7]、Sydney等^[8]的研究结果初步证实, 夫妻间供肾移植与血缘关系供肾移植具有相同效果。甚至于认为夫妻活体供肾移植的存活率相当于1条单倍体相同的亲属活体供肾, 仅略逊于HLA相同的同胞供肾^[9]。其可能的原因有: ①来自健康人, 功能与生理状态稳定; 供者的选择比较严格, 经过了全面的

体检; 热缺血时间和冷缺血时间比较短。②生活和免疫上的适应性: 有人认为夫妻长期在一起生活, 建立了密切的生活上的顺应和依赖关系, 又通过性生活等产生一定的相互间的免疫耐受^[10]。③夫妻间强烈的情感支持有利于术后恢复和自我管理。④夫妻间年龄相近, 生活环境、饮食习惯相似, 供肾质量较好^[11]。

美国匹斯堡大学器官移植中心Starz^[12]报道, 在长期肝脏和肾脏移植受者体内存在供者来源的细胞, 即微嵌合体。供者来源的树突状细胞在受者的多种组织和器官中被发现, 这种长期存活的器官移植受者体内存在的供者来源的细胞在全身迁移, 从而建立了一种稳定嵌合状态的性质已成为新的移植耐受理论的基础。虽然微嵌合体形成机制目前尚不得而知^[13-18], 但人们推测微嵌合体可能来自于肾脏细胞、移植器官的白细胞或血液中的干细胞^[18]。夫妻长期生活在一起, 丈夫的精液、淋巴细胞等分子和妻子机体结合会产生一定程度的免疫低反应性, 即对特殊的抗原不发生反应^[19-22], 故夫妻之间虽无血缘关系, 但他们之间产生的免疫耐受使体内的抗体对移植器官排斥发生率降低, 这与Starz的微嵌合体理论相符。

总结分析本院活体肾移植开展情况, 夫妻间活体肾移植尽管在组织配型方面差于血缘关系供肾移植, 但在术后半年病情观察过程中发现, 从移植肾功能恢复、急性排斥反应发生率、移植肾延迟恢复发生率及术后感染发生率方面, 夫妻肾移植组与血缘关系肾移植组间均无明显差异。证实了夫妻间活体肾移植的安全性和有效性。术后对18对夫妻供肾移植患者进行随访, 患者一致认为移植手术增进了夫妻间感情, 并使子女及其他家庭成员的关系得到改进。由此可见, 除组织配型外, 供肾质量、术中优势及术后自我管理等非免疫因素也是确保肾移植良好疗效的重要环节。夫妻间活体肾移植不但在手术治疗方面具有较高的安全和可靠性, 而且还有利于术后长期用药安全和随访密切程度的提高, 同时更能够有效促进家庭的和睦及感情的提升, 是一种值得推广的器官移植模式。

4 参考文献

[1] Starzl TE, Demeris AJ, Murase N, et al. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet*.1992; 339: 1579-1582.
 [2] Humar A, Durand B, Gillingham K, et al. Living unrelated donors in kidney transplants: Better long-term results than with non-HLA-identical living related donors? *Trans*.2000;69(9): 1942-1945.

[3] Eniroglu R, Yagmurdu M C, Karakayali H, et al. Results with living-donor kidney transplants from spouses: 14 years of experience at our center. *Transplant Proc*. 2002;34(6): 2060-2061.
 [4] Roozbeh J, Razmkon A, Salah H, et al. Comparison of spousal with other donor groups: Study of a single center. *Transplant Proc*.2006; 38(2): 562-563.
 [5] Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7): 2098-2110.
 [6] Delmonico FL, Sheehy E, Marks WH, et al. Organ donation and utilization in the United States. 2004. *Am J Transplant*.2005; 5(4 Pt 2): 862- 873.
 [7] Terasaki P I, Takemoto S, Cecka JM, et al. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*. 1995 ;333:333 .
 [8] Sydney T, Sing L L, Chi Y I, et al. Spousal renal donor transplantation in Chinese subjects a 10-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19: 203.
 [9] Souillou J P. Kidney transplantation from spousal donors. *N Engl J Med*.1995;333(6): 333-336.
 [10] Alfani D, Pretagostini R, Rossi M, et al. Living unrelated kidney transplantation: a 12-year single center experience. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2): 191-194.
 [11] Liu XY, Ming YZ, Ye SJ, et al. Shiyong Yixue Zazhi. 2007;23(8): 1220-1222.
 刘雄友, 明英姿, 叶少军, 等. 不同亲属供肾移植疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2007,23(8):1220-1222.
 [12] Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. *N Engl J Med*.2008;358(4):407-411.
 [13] Pujal J M, Grinyo J M, Manito N et al. Influence of hematopoietic-microchimerism in organ tolerance after kidney or heart transplantation. *Transplant Proc*.2003;35:1775-1777.
 [14] Araujo MB, Leonardi LS, Boin IF et al. Development of donor-specific microchimerism in liver transplant recipient with HLA-DRBI and DQBI mismatch related to rejection episodes. *Transplant Proc*.2004;36:935-955.
 [15] Stober S, Lowsky RJ, Shizuru J A. Approaches to transplantation tolerance in humans. *Transplantation*.2004;77:932-936.
 [16] Cosimi AB, Sachs DH. Mixed chimerism and transplantation tolerance. *Transplantation*.2004;77:943-946.
 [17] Clas F. Chimerism as a tool to induce clinical transplantation tolerance. *Transplantation*.2004;16:578-583.
 [18] Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*.2004;101(Suppl 2):14607-14614.
 [19] Yoon HE, Song JC, Hyoung BJ, et al. Comparison of long-term outcomes between spousal transplants and other living unrelated donor transplants: single-center experience. *Nephron-Clin-Pract*.2009;113(4):241-249.
 [20] Ortiz-Arroyo VM, Granados J, Uribe-Uribe N, et al. Husband to wife kidney transplantation in five multiparous women: sensitization or tolerance after oregnancy? *Rev Invest Clin*.2004;56(4):427-436.
 [21] Ghafari A. Offspring-to-mother and husband-to-wife renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*.2008; 40(1):140-142.
 [22] Sakai K, Okamoto M, Suzuki T, et al. The excellent results of spousal kidney transplantation: experience in a Japanese single center. *Transplant Proc*.2008;40(7):218-2120.

来自本文课题的更多信息——

作者贡献: 实验设计为第一作者, 实施评估为全部作者, 均经过正规培训, 未使用盲法评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 所有供受者对治疗均知情同意, 严格按伦理学要求实施, 经医院伦理委员会批准。

本文创新性: 夫妻间供肾移植国内报道较少。夫妻间的供肾移植是潜在的扩大肾移植供肾来源的可能途径。文章观察到夫妻间供肾移植与血缘关系供肾移植的效果相近。