

高龄亲属活体供肾移植7例中长期效果：同一机构2年资料回顾分析*

谢庆祥, 韩聪祥, 赵力, 黄宏伟, 和源, 林吓聪

Living-related donor kidney transplantation in elderly donors: A retrospective case analysis from one institute during 2 years

Xie Qing-xiang, Han Cong-xiang, Zhao Li, Huang Hong-wei, He Yuang, Lin Xia-cong

Abstract

BACKGROUND: The donors from "marginal" kidneys have been accepted to partly solve the problem between limited supply and increasing demand.

OBJECTIVE: To investigate the safety of living-related donor kidney transplantation from donors above 65 years old and the middle- and long-term clinical efficacy.

METHODS: The clinical data of seven pairs of donors and recipients who underwent living-related donor kidney transplantation from donors ≥ 65 years old and were followed up for 36-64 months.

RESULTS AND CONCLUSION: The donors and recipients recovered smoothly post-surgery with no severe complications. The function of kidney grafts recovered to normal within 1 week after surgery, the kidney function of donors was improved compared with prior to surgery, but it was within normal range. No acute rejection was found. Five recipients survived with normal kidney graft for 36-64 months, and two cases died one year after surgery. All donors survived with no proteinuria or hypertension, but with normal kidney transplantation. These findings suggest that kidney grafts from donors ≥ 65 years old may be allowed for living-related donor kidney transplantation after strict screening, which can expand the donor pool in the clinic.

Xie QX, Han CX, Zhao L, Huang HW, He Y, Lin XC. Living-related donor kidney transplantation in elderly donors: A retrospective case analysis from one institute during 2 years. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(31):5865-5868. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Urology, the 175 Hospital of Chinese PLA, Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

Xie Qing-xiang*, Master, Chief physician, Department of Urology, the 175 Hospital of Chinese PLA, Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China
xqxiang@163.com

Received: 2011-02-13
Accepted: 2011-05-18

摘要

背景：随着肾移植中肾供体的短缺，“边缘”供肾提供了一条缓解途径。

目的：观察高龄亲属活体供肾移植的安全性和中长期临床效果。

方法：回顾性分析随访36~64个月的7例 ≥ 65 岁亲属活体供肾移植的供者和受者的临床资料。

结果与结论：供、受者移植后均恢复顺利，无严重并发症。受者1周内移植肾功能正常、供者肾功能较术前略有增高，但均在正常范围内。无排斥反应发生。5例人/肾正常存活36~64个月；2例移植后 ≥ 1 年死亡。供者均正常存活，无蛋白尿、高血压，肾功能正常。提示 ≥ 65 岁高龄亲属活体供肾应经过严格筛选，部分可为临床扩大供肾来源。

关键词：亲属活体供者；肾移植；高龄；老年人；肾来源

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.31.040

谢庆祥, 韩聪祥, 赵力, 黄宏伟, 和源, 林吓聪. 高龄亲属活体供肾移植7例中长期效果：同一机构2年资料回顾分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(31):5865-5868. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

肾移植供肾器官短缺的矛盾日益突出。虽然国内外不断增加亲属活体肾移植的开展例数，但仍未能缓解供受体需求间的矛盾。为此，一些学者尝试应用扩大标准的供肾移植，如高龄供肾，取得较好近期移植效果，但对于 ≥ 65 岁活体供肾移植报道少见、国内尚未见报道^[1-9]。厦门大学附属东南医院暨解放军第一七五医院于2005-11/2008-02共进行7例 ≥ 65 岁的高龄亲属活体供肾移植，结果较为满意。

1 对象和方法

设计：回顾性病例分析。

时间及地点：于2005-11/2008-02解放军第一七五医院完成。

对象：

供者：男1例、女6例，年龄65~75岁，其中 ≥ 70 岁以上3例，平均69.3岁。受者：男6例、女1例，年龄32~44岁，平均36.3岁，均为首次移植，PRA均阴性。供者与受者关系：母子5例、母女1例、父子1例。供肾：左肾4例、右肾3例，供侧GFR为41.8~61.8 mL/min，平均51.1 mL/min。所有供者均常规行静脉肾盂造影、CTA或MRA检查，1例加做DSA检查了解供肾血管情况。

供者入选及排除条件：参照国内“人体器官移植条例”及国际活体供肾标准及扩大标准进行筛选，主要条件：①自愿且家庭无争议。②无高血压、糖尿病、恶性肿瘤等病史。③病原

厦门大学附属东南医院，解放军第一七五医院泌尿外科，福建省漳州市 363000

谢庆祥*，男，1967年生，福建省莆田市人，汉族，1996年解放军第一军医大学毕业，硕士，主任医师，主要从事泌尿外科基础与临床方面的研究。
xqxiang@163.com

中图分类号:R617
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2011)31-05865-04

收稿日期: 2011-02-13
修回日期: 2011-05-18
(20110213006/D · S)

学检查阴性。④供、受者血型相同或相容, 淋巴细胞毒试验阴性。⑤双肾无器质性病变, 分肾功能基本正常, $GFR \geq 80 \text{ mL/min}$ 。⑥血常规及尿常规正常、尿蛋白阴性, 肝肾心肺等重要脏器功能正常。⑦供者均自愿、知情, 家庭内无其他自愿的年轻且合适的供者, 并报医院伦理委员会批准。

方法:

供肾移植: 供者手术均在全麻下经腰部第十一肋间切口取肾, 1例为重复肾双输尿管畸形。右侧供肾者, 切取右肾静脉时带少许腔静脉瓣。受者手术均按常规将供肾移植于右髂窝。

受者移植后免疫抑制方案: 所有受者移植后早期均采用环孢素A+霉酚酸酯+泼尼松三联免疫抑制剂(华东制药)方案, 采用相对低剂量免疫抑制方案^[10], 其中6例分别于移植后3~14个月时因经济原因将霉酚酸酯更改为硫唑嘌呤, 1例移植后25个月时环孢素A更改为他克莫司(福美欣公司)。

主要观察指标: ①供者分别观察移植中及移植后并发症, 移植后1周, 3个月, 1年及 ≥ 1 年的血肌酐水平、尿常规检查、血压、心理及生活、劳动等状况。②受者分别观察移植后1周, 3个月, 1年及 ≥ 1 年的血肌酐水平; 移植后排斥反应、感染的发生、人/肾存活等情况。

2 结果

2.1 参与者数量分析 所有供者均获随访36~64个月, 平均53个月。

2.2 患者移植后一般状况 所有供者均在移植后8~10 d出院, 其中1例取右侧供肾误伤腰静脉致移植中出血约400 mL, 余移植中、移植后均无并发症。移植后1周, 3个月, 1年及 ≥ 1 年的平均血肌酐水平分别为 $101.3 \mu\text{mol/L}$ 、 $96.6 \mu\text{mol/L}$ 、 $93.4 \mu\text{mol/L}$ 、 $91.7 \mu\text{mol/L}$, 与移植前 $80.4 \mu\text{mol/L}$ 相比, 分别增高14.0%~26.0%。尿常规检查未发现尿蛋白, 未发现高血压者, 平时均参与家务和轻体力劳动。目前心理状况良好。

所有受者移植肾功能均在移植后2~6 d内恢复正常, 无手术并发症。移植后1周, 3个月时的血肌酐平均水平分别为 $108.9 \mu\text{mol/L}$ 、 $136.0 \mu\text{mol/L}$ 。5例人/肾存活 ≥ 3 年, 其中 >3 年2例、 >4 年2例、 >5 年1例。移植后1年时肌酐为 $124.3 \mu\text{mol/L}$ 、 ≥ 3 年时为 $125.8 \mu\text{mol/L}$ 。

2.3 死亡病例分析 2例患者死亡。1例移植后第4个月时发生环孢素A急性肾毒性(环孢素A谷浓度为 $365 \mu\text{g/L}$), 血肌酐为 $612 \mu\text{mol/L}$, 经停用环孢素A、改他克莫司等治疗后, 肌酐逐渐下降到 $200 \mu\text{mol/L}$ 左右, 2周后因腹泻及再自行改服环孢素A等, 又出现少尿、肌酐升高, 最高达 $900 \mu\text{mol/L}$ 以上, 虽经处理改善不明显, 彩超、CTA等检查证实并发移植肾动脉假性动脉瘤, 后

因经济等原因放弃介入治疗, 维持血透治疗1年后自杀。另1例移植后第12个月时检查肾功能基本正常, 15个月时因病情加重住院, 经检查诊断“脊柱肿瘤致神经性膀胱、肾后性肾功能不全、代谢性脑病”, 经治疗无效死亡。

2.4 不良反应 移植后均无发生急性排斥反应。1例患者分别于移植后4个月时发生带状疱疹、27个月时轻度肺部感染, 均治愈。1例患者于移植后49个月时发现右眼青光眼、带状疱疹(颜面部), 经治疗后好转。1例移植后37个月时出现贫血、血小板减少症, 经减少硫唑嘌呤到 20 mg/d , 1个月后逐渐恢复正常。

3 讨论

随着等待肾移植的终末期肾病的患者增多, 为缩短患者等待移植的时间, 近年来一些移植中心尝试应用 ≥ 50 岁的高龄供肾移植, 取得较满意的效果, 但大多数年龄在 ≤ 60 岁以下、少数报道 ≤ 65 岁以内的供肾移植, 对于供者的年龄高限目前仍存有争议, 尤其国内对此更为慎重^[1-9, 15-17]。目前超过65岁的活体供肾移植, 国内只有个别学者报道中提及供者年龄, 未进一步详细阐述该年龄段供肾移植的供、受者移植后情况, 国外也仅少数学者分别报道了 ≥ 65 岁的活体供肾移植效果, 移植效果总体较满意, 但也存有争议^[2-8, 15-17]。

近年来, 多个移植中心分别报道了高龄活体供肾移植的效果, 虽然移植后血肌酐水平、移植物失功风险要略高于年轻供肾组, 但总体移植效果满意, 甚至优于年轻尸体供肾移植效果, 认为高龄活体供肾可以作为供肾来源的补充。Øien等^[4]分析1994/2004期间活体供肾移植情况, 其中50岁以上高龄供者占46.8%、60岁以上占16.0%、65岁以上占7.7%, 结果提示移植肾存活率1年、5年、10年分别为97.0%、92.8%、81.0%, 高龄组移植肾丢失率为13.0%、高于年轻组的6.6%; 1年、5年的血肌酐水平, 高龄组分别为 $138.2 \mu\text{mol/L}$ (下同)、 $148.9 \mu\text{mol/L}$, 高于年轻组的 $118.6 \mu\text{mol/L}$ 、 $129.9 \mu\text{mol/L}$; 但两组排斥反应率无显著性差异, 而65岁以上组排斥反应率高于50~64岁组, 移植后3个月~5年期间移植肾失功风险增高, 但移植后5年后两组差异并不明显。65岁以上组移植肾失功率为25%(14/56), 而如供、受者年龄相仿, 仅为15%(3/20)。认为严格按医学原则筛选供者最为重要、而供者年龄并非主要, 在没有更为合适的供者情况下, 65岁以上供者也可以考虑。Wolters等^[5]也认为高龄(>60 岁)活体供肾移植可行、安全, 他们报道了一组供者平均年龄(65.3 ± 3.9)岁的活体供肾移植, 其4年移植肾存活率达96%、与年轻组相似, 仅肌酐略高于年轻组。Gill等^[3]也对55岁以上高龄活体供肾移植进行研究, 认为高龄供肾可在一定程度上缓解供

体来源困难,但65岁以上的供肾移植存在着较高移植丢失的风险。

本组共进行7例>65岁活体供肾移植,均为父母供给子女,移植后早期移植肾功能恢复良好,均在移植后1周内恢复正常,其中5例在移植后3 d内基本正常,最快的不足48 h,这与中青年活体供肾组相似,均无急性排斥反应、感染和移植肾功能延迟恢复等发生,提示超高龄活体供肾移植在围手术期是安全的。有作者报道高龄供者可能存在较高的排斥反应率、以及供、受者之间年龄和性别的差异可能对移植结果影响^[2-4,11,16,18-19],但本组目前尚无观察到上述的现象,可能与本组例数较少及个体等差异有关,有待于今后扩大病例数观察。

本组至今进行了平均53个月的中长期随访,1例移植后4个月时因环孢素A急性肾毒性(临床怀疑)和移植肾假性动脉瘤致移植肾失功、1例移植后第15个月后因脊柱肿瘤致神经性膀胱、肾后性肾功能不全、代谢性脑病,未及时治疗死亡。其余5例人/肾均正常存活>3年,3年时平均的血肌酐为125.8 $\mu\text{mol/L}$,提示亲属超高龄活体供肾移植总体效果是满意的,可以在一定程度上缓解供肾来源的紧张及缩短患者等待移植的时间,年龄并非供肾限制的条件,但要严格对该类供者进行筛选,最好在无其他更合适的供者情况下慎重考虑、同时应兼顾受者对移植的迫切性。本组每例患者曾分别进行了2~5个的供者筛选。鉴于年龄的原因,多数超高龄供者各主要器官功能出现不同程度的生理性减退,因此要综合评估其全身状况。肾脏ECT检查是一项重要指标,虽然对于高龄供者的肾ECT指数可以相对降低,但低的供肾ECT指数移植后可能存在高血肌酐水平的风险,这在本组及其他作者均观察到该现象^[6],对移植肾功能的长期影响还有待于评估。此外,应注意了解超高龄供肾动脉情况,对于全身血管条件较差、尤其是腹主动脉存在较严重的粥样硬化时最好不用、因供肾动脉可能会受累及。本组1例发生移植肾假性动脉瘤者可能与此有关。

对于亲属活体肾移植的免疫抑制剂方案,目前国内外尚无明确方案。考虑到供、受者间组织相容性较高,部分移植中心应用相对低些的免疫抑制剂。本中心对于亲属供肾移植采用低剂量的免疫抑制剂方案^[10],取得满意效果。至于超高龄移植肾可能存在因生理性功能衰退等原因、对钙调蛋白抑制剂等药物毒性较年轻组更敏感、耐受性差,采用低剂量免疫抑制方案能够降低钙调蛋白抑制剂的肾毒性、可能更有利于移植肾长期存活^[20]。本组1例发生环孢素A急性肾毒性时环孢素A谷浓度仅为365 $\mu\text{g/L}$,推测可能与上述因素有关。本组环孢素A起始用量4 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以后根据血药浓度调整,移植后1个月内血药浓度范围150~250 $\mu\text{g/L}$ 、1~3个月100~200 $\mu\text{g/L}$ 、 ≥ 3 个月70~150 $\mu\text{g/L}$ 、 ≥ 1 年40~100 $\mu\text{g/L}$;移植后早期均应用低剂量吗替麦考酚酯、

3~14个月后6例患者因经济原因改为硫唑嘌呤(20~50 mg/d),至今均未发生排斥反应、肝功能异常等,除1例发生轻度肺部感染和带状疱疹外,其余患者未发生类似感染。提示在亲属供肾移植中,应用低剂量免疫抑制方案具有经济、安全等优点。有学者在活体肾移植1年后缓慢撤除钙调蛋白抑制剂,但有增加排斥反应的风险^[12]。

对于高龄供肾移植的供者移植后安全性已有多位作者报道,认为供者移植后肾功能等恢复均较满意,无严重的并发症发生、高龄供者手术是安全的^[1,13-16]。本组7例供者年龄虽然比其他作者报道的高10余岁,其中1例对侧肾脏ECT略低于正常下限,虽然所有供者移植后1周时血肌酐水平与术前相比增高约26.0%、但均在正常水平内,这与其他作者报道相似^[1,12-14];经平均随访53个月,目前血肌酐水平平均稳定在正常范围内、较移植后早期也有所下降,无蛋白尿、高血压等发生,虽然现年龄均在70岁以上,但整体健康状况良好,这可能与他们经过筛选、原先健康状况较同龄人好有关,因此经过严格筛选的超高龄活体供肾移植是安全、可行的,可以作为供肾来源的补充。

4 参考文献

- [1] Zhao YB, Shi BY, Chen Z, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2009; 30(6):327-330.
赵海波,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.
- [2] Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. Transplantation. 2008; 85(11): 1573-1579.
- [3] Gill JS, 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.
- [4] Øien CM, Reisaeter AV, Leivestad T, et al. Living donor kidney transplantation: the effects of donor age and gender on short- and long-term outcomes. Transplantation. 2007;83(5):600-606.
- [5] Wolters HH, Schmidt-Traub H, Hölzen HJ, et al. Living donor kidney transplantation from the elderly donor. Transplant Proc. 2006;38(3):659-660.
- [6] De La Vega LS, Torres A, Bohorquez HE, et al. Patient and graft outcomes from older living kidney donors are similar to those from younger donors despite lower GFR. Kidney Int. 2004;66(4):1654-1661.
- [7] Collini A, De Bartolomeis C, Ruggieri G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from marginal donors. Transplant Proc. 2006;38(10):3398-3399.
- [8] Zhao XY, Li GY, He MY, et al. Zhonghua Weike Zazhi. 2003;41(12): 885-888
赵学义,李国毅,何明艳,等.55岁以上活体亲属供肾相关问题探讨[J].中华外科杂志,2003,41(12):885-888
- [9] Fehrman-Ekholm I. Living donor kidney transplantation. Transplant Proc. 2006;38(8):2637-2641.
- [10] Xie QX, Hang CX, Li JY, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu Yu Linchuang Kangfu. 2009;13(5):924-926.
谢庆祥,韩聪祥,李金雨,等.低剂量吗替麦考酚酯在直系亲属活体肾移植中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(5): 924-926.
- [11] Kwon OJ, Kwak JY, Kang CM. The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. Transplant Proc. 2005;37(2):726-728.
- [12] Dubey D, Kumar A, Srivastava A, et al. Cyclosporin A withdrawal in live related renal transplantation: long-term results. Clin Transplant. 2001;15(2):136-141.
- [13] Gong NQ, Chen ZS, Zeng FJ, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2009;30(10):616-619.
宫念樵,陈知水,曾凡军,等.亲属活体供肾移植近期及中长期供者和受者的安全性分析[J].中华器官移植杂志,2009,30(10):616-619

[14] Lu P, Xu DL, Gu M, et al. Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi, 2009, 30(10):612-615.
鲁佩, 徐东亮, 顾民, 等. 亲属活体供者供肾前后肾功能的变化[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(10):612-615.

[15] Panesar M, Kumar J, Abul-Ezz S. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. N Engl J Med. 2006;354(19):2071-2074.

[16] Wang XZ, Xu M, Zu TY, et al. Fudan Xuebao(Yixueban). 2010; 37(3):336-338.
王宣传, 许明, 朱同玉, 等. 60岁以上供肾亲属肾移植临床疗效分析. 复旦学报:医学版, 2010, 37(3):336-338.

[17] Collini A, Kalmar P, Dhama A, et al. Renal transplant from very old donors: how far can we go? Transplantation. 2009;87(12):1830-1836.

[18] Miles CD, Schanbel DE, Liu D, et al. The role of donor recipient relationship in long term outcomes of living donor renal transplantation. Transplant. 2008;85(10):1483-1488.

[19] Gibney EM, Parikh CR, Garg AX. Age, gender, race, and associations with kidney failure following living kidney donation. Transplant Proc. 2008;40(5):137-1340.

[20] Krüger B, Banas M, Hoffmann U. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med. 2008;358(23):2518-2519.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 第一作者进行实验设计、评估, 全部作者共同实施, 资料收集为第二作者, 第一者审核, 对文章负责。

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: 参与实验供受者均对实验完全知情同意, 并经过医院伦理委员会批准。

本文创新性: 在国内首先较系统地探讨>65岁亲属活体供肾移植的可行性和疗效, 对该类供肾筛选提出建议, 并首先提出应用低剂量免疫抑制方案, 为>65岁供者肾移植提供参考。



如何敲开向 SCI 收录杂志投稿的大门? 我们的服务项目与内容 ① (本刊发展部)

第一步: 翻译和润色

只要您有完整的中英文稿件, 请放心地将稿件交给我们。

我们保证经服务后的文章地道、简洁、准确, 让文章在审稿时找不出任何中式英语的痕迹, 不再受语言上的歧视。

服务流程: 中译英需要1周; 英文润色需要2次, 每次10天。

为何向SCI收录期刊投稿一定要经母语是英语的学科专家润色?

英语写作的几个细节--

- A. 英式或美式英语
- B. 时态
- C. 数
- D. 冠词
- E. 大小写
- F. 缩写
- G. 名词修饰
- H. 分词修饰
- I. 常用词汇的用法

第二步: 选择期刊

根据我们几年来对SCI数据库和SCI收录期刊研究的经验,

根据投稿文章的内容和质量, 结合作者对影响因子、审稿周期、文章类型等要求,

我们可帮助作者选择最有可能发表的目标期刊3-5本。

服务流程: 免费推荐3-5种期刊, 供作者认定投稿顺序, 10天时间。

选择期刊要考虑的要素:

- ◎ 期刊的宗旨和读者群(学科范围)
- ◎ 期刊目前的文献类型
- ◎ 期刊当前发表文章的热点
- ◎ 期刊的影响因子
- ◎ 是否收取版面费
- ◎ 收稿和发表的时间间隔
- ◎ 期刊对国际文章的采用率

第三步: 体例规范及首次投稿

许多投稿的文章会因不符合所投期刊的要求而耽误发稿时间, 甚至拒稿。

我们将依照所投期刊的体例要求, 认真进

行稿件体例规范的服务。

在作者的配合下, 完成文章体例、图片等方面的加工润色。

服务流程: 按照所投期刊的投稿须知要求, 逐条对文章时行格式规范, 修正文章结构, 处理图片和表格, 使稿件达到所投期刊的要求。按投稿杂志的要求排版, 在作者提供相关信息的配合下, 代写投稿信, 完成初次投稿。15天时间。

国内外医学期刊采用稿件的差异:

- ◎ 国外期刊对稿件细节描述的要求更严格, 要求涉及的统计学内容更严谨。
- ◎ 对科研设计的严谨性要求的更严格。
- ◎ 对临床文章的设计要求的更认真。
- ◎ 对文章图片的真实性及清晰度要求更高。
- ◎ 要求提供利益关系或利益冲突的信息, 并且在刊登
- ◎ 有的期刊严格要求提供每一位作者在研究中所起的具体作用。
- ◎ 有些期刊允许作者投稿时提出有关审稿人的要求,

如要求请哪些审稿人审阅或不希望哪些审稿人审阅等。

咨询Email: nrr@nrronline.org