

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.05.011 [http://www.crter.org]

杜国盛, 石炳毅, 宋继勇, 朱志东, 郑德华, 崔洪涛. 肝肾联合移植的适应证及时机[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(5):832-836.

肝肾联合移植的适应证及时机*☆

杜国盛, 石炳毅, 宋继勇, 朱志东, 郑德华, 崔洪涛

解放军第309医院全军器官移植中心肝胆外科, 北京市 100091

文章亮点:

1 目前临床上对于移植前伴有肾功能不全的终末期肝病患者是否施行肝肾联合移植尚无统一标准。作者认为, 移植前伴有肾功能不全或肾功能衰竭的终末期肝病患者, 并非都需行肝肾联合移植。移植前尚需了解肾脏疾病的病因及目前的肾功能不全所处阶段, 同时还需兼顾移植对肾脏的打击及移植后免疫抑制剂对肾脏的毒性作用。

2 通过回顾性分析 15 例肝肾联合移植患者移植前状态与移植后移植肾及原肾恢复情况, 总结了肝肾联合移植适应证和最佳时机, 以更合理应用稀缺的实体器官供体。

关键词:

器官移植; 肝移植; 肝肾联合移植; 适应证; 连续性肾脏替代治疗; 移植时机; 肾功能; 尿蛋白; 肾小球硬化率; 穿刺活检; 免疫抑制剂; 其他基金

摘要

背景: 肝肾联合移植以来, 肾功能不全甚至肾功能衰竭已不再是肝脏移植的禁忌症。

目的: 探寻肝肾联合移植适应证及移植时机, 以利合理应用稀缺的实体器官供体。

方法: 收集接受肝肾联合移植患者 15 例, 回顾性分析其移植前状态与移植后移植肾及原肾恢复情况间的状态。

结果与结论: 入组 15 例肝肾联合移植患者均手术顺利, 至今存活, 随访 1.5-8(3.6±1.2)年。入组患者中出现移植肾功能延迟恢复 1 例, 行床旁连续性肾脏替代治疗治疗 2 周后肾功能逐渐恢复; 1 例移植前行连续性肾脏替代治疗治疗 4 周的肝肾综合征患者, 移植后 2 个月行肾图检查提示原肾功能恢复正常; 另 2 例移植前连续性肾脏替代治疗超过 6 周的肝肾综合征患者, 移植后行肾图提示原肾功能未恢复; 伴有原发肾病的终末期肝病患者移植前 24 h 尿蛋白 > 500 mg、肾小球滤过率 < 30 mL/min 或经穿刺活检证实肾小球硬化率 > 30%, 肝肾联合移植后行肾图提示原肾逐渐失功。移植前行连续性肾脏替代治疗治疗超过 6 周的肝肾综合征患者, 需施行肝肾联合移植; 移植前伴有原发肾病的终末期肝病患者, 如果 24 h 尿蛋白 > 500 mg、肾小球滤过率 < 30 mL/min 或经活检证实肾小球硬化率 > 30%, 需施行肝肾联合移植。

杜国盛☆, 男, 1964 年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 解放军军医进修学院毕业, 博士, 主任医师, 主任, 主要从事肝胆外科与肝脏移植临床与基础方面的研究。

duguosheng@medmail.com.cn

通讯作者: 石炳毅, 硕士, 主任医师, 解放军 309 医院全军器官移植研究所, shibingyi@medmail.com.cn

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2013)05-00832-05

收稿日期: 2012-09-27

修回日期: 2013-01-05

(20120227002/D·C)

Indications and timing for combined liver and kidney transplantation

Du Guo-sheng, Shi Bing-yi, Song Ji-yong, Zhu Zhi-dong, Zheng De-hua, Cui Hong-tao

Department of Hepatobiliary Surgery, Organ Transplantation Center, 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Abstract

BACKGROUND: Since the development of liver and kidney transplantation, renal insufficiency and renal failure are no longer contraindications for liver transplantation.

OBJECTIVE: To explore the indications and timing for performing combined liver and kidney transplantation and to allocate the scarce organs rationally.

Du Guo-sheng☆, Doctor, Chief physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Organ Transplantation Center, 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China
duguosheng@medmail.com.cn

Corresponding author: Shi Bing-yi, Master, Chief physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Organ Transplantation Center, 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China
shibingyi@medmail.com.cn

Supported by: the Second-batch Scientific and Technological Issues of the Military "Eleventh Five-Year" Planning (Department Planning), No.08G133*

Received: 2012-09-27

Accepted: 2013-01-05

METHODS: The clinical data were reviewed in 15 patients with combined liver and kidney transplantation including the diagnosis of primary diseases and distinct hepatorenal function before operation, and the situations of transplanted kidneys and original kidneys were analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: All patients were operated successfully and being alive now. The follow-up time was 1.5—8 years, and the mean time was (3.6±1.2) years. Among the 15 patients with combined liver and kidney transplantation, one patient had delayed renal function recovery, and then recovered after treated with continuous renal replacement therapy for 2 weeks; for one patient who had hepatorenal syndrome and was treated with continuous renal replacement therapy for 4 weeks prior to transplantation, the renogram examination at 2 months after renal transplantation showed the original kidney function was recovered; for another two patients who had hepatorenal syndrome and were treated with continuous renal replacement therapy for 6 weeks prior to transplantation, the renogram examination after transplantation showed the original kidney function was not recovered. For the patients who had end-stage liver disease and primary nephrotic syndrome, the urine protein > 500 mg, glomerular filtration rate < 30 mL/min or the puncture biopsy confirmed that the glomerulosclerosis rate > 30% before transplantation, the renogram examination after combined liver and kidney transplantation showed original renal dysfunction. The patients with hepatorenal syndrome who had been treated with continuous renal replacement therapy for more than 6 weeks before transplantation should be treated with combined liver and kidney transplantation. However, the patients with end-stage liver disease and primary nephrotic syndrome should be treated with combined liver and kidney transplantation if the urine protein > 500 mg, glomerular filtration rate < 30 mL/min or the puncture biopsy confirmed that the glomerulosclerosis rate > 30%.

Key Words: organ transplantation; liver transplantation; combined liver and renal transplantation; indications; continuous renal replacement therapy; the timing for transplantation; renal function; urine protein; glomerulosclerosis rate; puncture biopsy; immunosuppressants; other grants-supported paper

Du GS, Shi BY, Song JY, Zhu ZD, Zheng DH, Cui HT. Indications and timing for combined liver and kidney transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(5): 832-836.

0 引言

等待肝脏移植患者名单中, 同时伴有肾脏功能不全的患者占有一定的比例, 若单纯行肝移植, 移植后有1%—8%会出现肾功能衰竭而需透析治疗^[1]。另有文献报道, 伴有肾功能不全的终末期肝病患者行肝移植, 其并发症发生率及移植后死亡率会明显增高^[2-3]。自1984年Mqrgeriter等^[4]完成首例肝肾联合移植以来, 肾功能不全甚至肾功能衰竭已不再是肝脏移植的禁忌证。然而对于伴有肾功能不全的终末期肝病患者, 是否同时行肝肾联合移植目前观点不一。文章分析15例接受肝肾联合移植患者的移植前状态与移植后移植肾及原肾恢复情况间的关系, 试图探寻肝肾联合移植的适应证及移植时机, 以利合理应用实体器官供体。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 于2003年11月至2011年8月在解放军309医院全军器官移植研究所完成。

对象: 纳入15例肝肾联合移植患者, 男12例, 女3例; 年龄39—66(51.5±5.8)岁。原发肝脏疾病包括: 原发性肝癌4例、肝炎后肝硬化7例、亚急性肝坏死1例、药物性肝损害1例、酒精性肝硬化1例、自身免疫性肝硬化1例。入组患者移植前肾功能情况, 见表1。

肝肾联合移植诊断标准: 对于肝、肾同时衰竭的患者, 肝、肾联合移植是理想的治疗选择。但对于某些同时累及肝、肾的患者, 究竟是选择肝、肾联合移植, 还是单纯肝移植或单纯肾移植, 目前尚无定论。有国内学者总结下列观点^[5]: 以血肌酐(Cr) > 176.8 μmol/L为标准, 血肌酐 > 176.8 μmol/L时, 采用肝、肾联合移植。而国外有学者认为^[6]: 对于持久性蛋白尿或不完全符合肝肾综合征的患者必须行肾活检, 活检提示严重肾小球或肾间质疾病者, 应行肝、肾联合移植, 而不管血清肌酐水平如何。

表 1 纳入患者移植前肾功能指标

Table 1 Renal functions of the patients before transplantation

病例编号	肾小球滤过率(mL/min)	尿蛋白(mg/d)	肾小球硬化(%)
1	25	554	25
2	26	692	18
3	20	687	10
4	19	754	35
5	29	805	40
6	28	1 020	50
7	16	796	25
8	15	869	20
9	25	652	18
10	20	895	35
11	13	776	16
12	15	986	45
13	21	1 125	40
14	22	583	15
15	20	789	25
$\bar{x}\pm s$	20.9±4.9	798.9±160.2	27.8±12.2

适应证及纳入标准: 肝肾联合移植适用于以下4种基本类型的疾病^[7-8]: ①先天性或遗传性疾病, 如先天性多囊肾、先天性多囊肝。②遗传性代谢疾病导致肾脏损害, 如 I 型原发性高草酸盐尿症。③各种原因导致肾功能同时受损, 如终末期肝病合并有慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、间质性肾炎所致的肾衰。④肝移植或肾移植后应用免疫抑制剂如环孢素A等药物使另一器官受损。此外, 有些患者因慢性肾衰而行血透治疗, 可能会感染 HBV、HCV, 最终可能需要做肝肾联合移植。⑤实验入组患者均符合适应证范围, 患者及家属均同意采取肾联合移植方案, 并签署知情同意书。

排除标准: ①全身情况极差, 不能耐受手术或难以根治的恶性肿瘤。②存在难于控制的感染, 包括细菌、真菌、病毒感染。③有不可逆性疾病患者, 如艾滋病病毒感染、活动性结核、难治愈精神疾病等^[9]。

肝肾联合移植主要用药:

Main drugs used for the combined liver and kidney transplantation:

药品	来源
他克莫司	中美华东责任有限公司
霉酚酸酯	美国罗氏公司
皮质激素	美国辉瑞制药有限公司

实验方法:

移植前肾功能状况: 12例患者移植前伴有原发肾脏疾病, 其中5例透析超过1年; 7例移植前未行透析治疗,

但移植前存在如下情况之一, 即24 h蛋白尿> 500 mg、肾小球滤过率< 30 mL/min或经活检证实肾小球硬化率> 30%; 另外3伴有严重肝肾综合征, 移植前行床旁连续性肾脏替代治疗超过6周且无肾脏功能恢复迹象。

移植方法^[9-10]: 15例肝肾联合移植患者中13例采取经典式肝移植, 2例采取背驮式肝移植。肾脏移植术式均采用髂窝异位肾脏移植, 15例患者ABO血型均相合, 同一受者供肝、肾均来自同一供者。

免疫抑制方案: 均采用早期以他克莫司为基础的三联免疫抑制方案, 即他克莫司+霉酚酸酯+皮质激素。移植前2 h及移植后第4天应用20 mg巴利昔单抗进行免疫诱导治疗。

主要观察指标: 肝肾联合移植适应症及移植时机, 以利合理应用稀缺的实体器官供体。

2 结果

2.1 纳入患者基线资料分析 见表2。

表 2 纳入患者基线资料分析

Table 2 Baseline information of the patients

患者	性别	年龄	随访时间(个月)	疗效	并发症
1	男	51	109	愈	
2	男	39	96	愈	
3	男	48	95	愈	急性排斥
4	男	51	92	愈	下消化道出血
5	男	43	80	愈	肾功能异常
6	男	41	72	愈	
7	女	40	42	愈	心跳骤停
8	女	66	40	愈	上消化道出血
9	女	58	39	愈	肺部感染、肾功能延迟恢复
10	男	56	16	愈	
11	男	55	14	愈	
12	男	67	13	愈	
13	女	65	12	愈	
14	男	45	10	愈	
15	男	55	10	愈	

2.2 纳入患者随访分析 15例肝肾联合移植患者均顺利度过围手术期, 随访1.5-8(3.6±1.2)年, 随访过程中无脱落。

2.3 疗效分析 入组患者中出现移植肾功能延迟恢复1例, 行床旁连续性肾脏替代治疗治疗2周后泌尿功能逐渐恢复; 1例移植前行连续性肾脏替代治疗治疗4周的肝肾综合征患者, 移植后2个月行肾图检查提示原肾功能

恢复正常;另2例术前连续性肾脏替代治疗治疗超过6周的肝肾综合征患者,移植后行肾图提示原肾功能未恢复;伴有原发肾病的终末期肝病患者移植前24 h尿蛋白 $> 500 \text{ mg}$ 、肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL/min}$ 或经穿刺活检证实肾小球硬化率 $> 30\%$,肝肾联合移植后行肾图提示原肾逐渐失功。

3 讨论

肝肾联合移植与肾移植、肝移植相比,肝急性排斥反应的发生率无明显差别,但肾脏的急性排斥反应发生率降低。有研究表明,同种移植的肝脏不仅能抵抗超急性排斥反应,而且能吸收外周循环中的抗体,阳性交叉配型试验并不影响患者及移植物的存活率^[11]。目前临床上对于术前伴有肾功能不全的终末期肝病患者是否施行肝肾联合移植尚无统一标准,作者认为,移植前伴有肾功能不全或肾功能衰竭的终末期肝病患者并非都需行肝肾联合移植,移植前尚需了解肾脏疾病的病因及目前的肾功能不全所处阶段,同时还需兼顾手术对肾脏的打击及移植后免疫抑制剂的肾脏毒性作用^[12]。有报道指出,对于移植前血肌酐 $\leq 176.8 \mu\text{mol/L}$ 的患者,单纯行肝移植和行肝肾联合移植后3年存活率差异,无显著性意义。然而对于移植前伴有原发肾脏疾病的终末期肝病患者,如存在肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL/min}$ 或原发性肾病处于快速进展期,肝肾联合移植则是绝对的适应证。理由是肝移植术后常规用CNI免疫抑制治疗6个月以上,可使其肾小球滤过率降低30%–40%^[14],因此此类患者应采取肝肾联合移植治疗。

移植前对肾功能评估的手段包括:彩色多普勒超声检查、24 h尿蛋白排泄量、血清肌酐清除率,必要时可行肾脏活检。对于移植前肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL/min}$,或原发性肾病快速进展期;或经活检证实肾小球硬化率 $> 35\%$ –40%;或肾小管硬化率 $> 30\%$ 的患者均应施行肝肾联合移植^[15]。实验纳入15例接受肝肾联合移植的患者中,12例患者移植前伴有原发肾脏疾病,其中5例透析超过1年;7例移植前虽未行透析治疗,但7例中3例24小时蛋白尿 $> 500 \text{ mg}$ 、2例肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL/min}$,2例经活检证实肾小球硬化率 $> 30\%$;肝肾联合移植术后行肾图提示原肾逐渐失功。

肝肾联合移植操作复杂,技术难度高,相应带来的并发症也较多,肝肾综合征是伴发于急性或慢性肝功能

衰竭后的功能性肾功能衰竭状态。有研究显示,56例肝肾综合征患者接受肝脏移植后5年生存率为60%,所有存活患者的肾功能均得到不同程度改善^[16];伴有或不伴有肝肾综合征的患者行单纯肝脏移植,以及因其它原因行肝肾联合移植的患者相比,其5年生存率差异无显著性意义^[17]。另有研究指出,8%–10%的肝肾综合征患者最终发展为不可逆转的终末期肾病^[18]。一项13年的随访研究显示,伴有肝肾综合征的患者中11.4%发展至不可逆的终末期肾病,而不伴有肝肾综合征的患者仅4.4%发展至终末期肾病^[19]。近期又实验报道,长时间接受连续性肾脏替代治疗治疗的肝肾综合征患者将进展为永久性不可逆的肾功能损害^[20]。

移植前肝肾综合征患者的连续性肾脏替代治疗治疗时间是影响肾功能恢复的重要因素之一^[21]。实验纳入3例肝肾综合征患者接受了肝肾联合移植,移植前行连续性肾脏替代治疗治疗时间分别为4.3, 6.6, 9.4周,其中1患者肝肾联合移植后2个月行肾图检查提示原肾功能恢复。另外2例患者移植前行连续性肾脏替代治疗治疗超过6周,移植后行肾图检查提示原肾功能均未恢复。作者认为,对于移植前经连续性肾脏替代治疗治疗超过6周且无迹象表明肾脏功能能够恢复的患者应行肝肾联合移植。

总之,移植前行连续性肾脏替代治疗治疗超过6周的肝肾综合征患者,需施行肝肾联合移植;术前伴有原发肾病的终末期肝病患者,如果24 h尿蛋白 $> 500 \text{ mg}$ 、肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL/min}$ 或经活检证实肾小球硬化率 $> 30\%$,需施行肝肾联合移植。

基金资助: 军队“十一五”第二批科技攻关课题(部门计划)(08G133)。

作者贡献: 第一作者进行实验设计,第二至六作者进行实验,第二作者进行实验评估,第三作者进行资料收集,第一作者成文,第二作者审校,第一作者对文章负责。

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。

伦理要求: 参与实验的患病个体对实验过程完全知情同意,在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”;干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transpl.* 2002;8(3):193-211.
- [2] Rugină M, Predescu L, Sălăgean M, et al. Pre-liver transplantation, cardiac assessment. *Chirurgia (Bucur).* 2012;107(3):283-290.
- [3] Bilbao I, Charco R, Balsells J, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant.* 1998;12(2):123-129.
- [4] Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation.* 2001;72(6):1113-1122.
- [5] Liu XY, Yu LX. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.* 2000;5:319-320. 刘小友,于立新. 肝、肾联合移植的适应证[J]. *中华器官移植杂志*, 2000,5:319-320.
- [6] Fong TL, Khemichian S, Shah T, et al. Combined liver-kidney transplantation is preferable to liver transplant alone for cirrhotic patients with renal failure. *Transplantation.* 2012;94(4):411-416.
- [7] Giralat G, Madrid A, Garrido M, et al. Reversal of Hyperoxaluric Cardiomyopathy With Severe Cardiac Dysfunction After Combined Liver and Kidney Transplantation. *Rev Esp Cardiol.* 2012 Sep 24.
- [8] Sharma P, Schaubel DE, Messersmith EE, et al. Factors that affect deceased donor liver transplantation rates in the United States in addition to the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2012;18(12):1456-1463.
- [9] Sun XY, Qin K, Nong J, et al. *Zhonghua Shiyian Waikē Zazhi.* 2012;29(10):1934-1937. 孙煦勇,秦科,农江,等.肝肾联合移植术后T细胞亚群变化及其共刺激分子的表达[J]. *中华实验外科杂志*,2012,29(10):1934-1937.
- [10] Du GS, Shi BY, Zheng DH, et al. *Junyi Jinxiu Xueyuan Xuebao.* 2012;33(1):3-5. 杜国盛,石炳毅,郑德华,等. 15例肝肾联合移植报告[J]. *军医进修学院学报*,2012,33(1):3-5.
- [11] Song JY, Shi BY, Du GS, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.* 2010;14(53):9953-9956. 宋继勇,石炳毅,杜国盛,等.肝肾联合移植患者免疫抑制剂的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2010,14(53):9953-9956.
- [12] Gringeri E, D'Amico FE, Bassi D, et al. Liver transplantation for massive hepatomegaly due to polycystic liver disease: an extreme case. *Oncol Lett.* 2012;3(5):1007-1010.
- [13] Ueno T, Barri YM, Netto GJ, et al. Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome. *Transplantation.* 2006;82(4):501-507.
- [14] Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant.* 2006;6(11):2651-2659.
- [15] Yang CH, He XS, Chen J, et al. Fungal infection in patients after liver transplantation in years 2003 to 2012. *Ann Transplant.* 2012;17(4):59-63.
- [16] Davis CL. Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated? *Liver Transpl.* 2005;(11 Suppl 2): S35-44.
- [17] Feng S, Trotter JF. Can we stop waiting for godot? Establishing selection criteria for simultaneous liver-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(11):2869-2870.
- [18] Gallon L, Akalin E, Lynch P, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant.* 2006;6(11):2651-2659.
- [19] Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg.* 2006;141(8):735-741.
- [20] Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg.* 2006;141(8):735-741.
- [21] Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, et al. Analysis of the United Network for Organ Sharing database comparing renal allografts and patient survival in combined liver-kidney transplantation with the contralateral allografts in kidney alone or kidney-pancreas transplantation. *Transplantation.* 2003;76(2):348-353.