

## · 论 著 ·

## 前列地尔促进肾移植术后早期恢复的临床研究

王平贤,张银甫,黄赤兵,范明齐,冯嘉瑜,肖 亚,方针强  
(第三军医大学新桥医院泌尿外科,重庆 400037)

**摘 要:**目的 探讨前列地尔能否促进肾移植患者术后恢复。方法 2003 年 1 月至 2006 年 8 月,对 298 例肾移植受者术中及术后 2 周内每天静脉滴注前列地尔 50 $\mu$ g,与同期内 287 例未使用前列地尔的肾移植受者进行对比,比较两组术后尿量、血肌酐(Scr)、肌酐清除率(Ccr)、血压、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、B 超下移植肾血流阻力指数以及两组肾功能恢复延迟(DGF)和急性排斥反应的发生率。结果 应用前列地尔的患者术后尿量和 Ccr 均明显大于对照组;高血压、ALT 和(或)AST 异常升高病例发生率明显低于对照组;Scr 浓度、移植肾血流阻力指数亦明显低于对照组;前列地尔组 DGF 发生率为 5.56%,显著低于对照组(10.10%)( $P<0.01$ );两组急性排斥反应发生率差异无统计学意义(分别为 10.41%、10.77%; $P>0.05$ )。结论 肾移植受者术中及术后早期应用前列地尔可促进移植肾功能的恢复,减少高血压和肝功能异常等常见的并发症。前列地尔对肾移植患者术后早期恢复具有促进作用。

**关键词:**肾;移植;前列地尔**中图分类号:**R699.2;R979.5**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2008)14-1528-03

## Effect of alprostadil on recovery of renal transplant recipients

WANG Ping-xian, ZHANG Yin-fu, HUANG Chi-bing, et al.

(Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract:** Objective To assess whether alprostadil has the effect on accelerating recovery of renal transplant recipients. Methods A randomized control clinical trial was designed between January 1, 2003 and August 31, 2006. Administration of alprostadil was in 298 renal recipients who received 50 $\mu$ g alprostadil while transplanting kidney and each day after the operation. The effects of alprostadil were compared with the control group which included 287 recipients to determine the influences of alprostadil on urine, creatinine(Cr), creatinine clearance (Ccr), blood pressure, alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST). Under Doppler ultrasound the renal blood flow resistance-indexes(RI) were measured. The rates of acute renal graft rejection (AR) and delayed graft function(DGF) were also calculated in both groups. Results Urine and Ccr were significantly higher in alprostadil-treated group than in control. On the contrary Cr and RI were significantly lower in alprostadil-treated group than in control. alprostadil-treated group also showed a significantly lower incidences of DGF, hypertension and liver dysfunction (ALT or AST was more than 40u/L). But the incidences of rejection in both groups were equal. No side effects were found. Conclusion The application of alprostadil to renal recipients has beneficial effects on accelerating recovery of renal graft function and reducing the incidences of DGF, hypertension and liver dysfunction.

**key words:** renal transplantation; alprostadil

由于免疫抑制剂的发展,肾移植急性排斥反应发生率已显著降低,近期(术后 1 年内)效果得到了明显的改善。但是,移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)、术后高血压和肝功能异常等仍然是肾移植常见的并发症。在同种异体肾移植中,移植都要经历缺血再灌注的过程,缺血再灌注损伤被认为是导致 DGF 的主要原因,而 DGF 和高血压等并发症则可能是影响肾移植远期效果、导致慢性移植肾肾病(CAN)的重要因素<sup>[1-4]</sup>。前列地尔具有抑制血小板凝集、松弛血管平滑肌、舒张外周小血管进而改善末梢循环的作用,因此根据其作用机制,前列地尔可能有利于缺血性损伤的修复以及改善高血压等肾移植后常见并发症。本研究对部分肾移植受者术中和术后早期静脉滴注前列地尔,旨在探讨前列地尔在促进移植患者术后恢复中的作用。

## 1 临床资料

**1.1 研究对象** 对 2003 年 1 月至 2006 年 8 月本院首次行肾移植、年龄在 20~50 岁的患者共 585 例随机分为两组, A 组( $n=298$ ):在传统治疗的基础上加用前列地尔,其中男 161 例,女 137 例,年龄(32.7 $\pm$ 13.9)岁; B 组( $n=287$ ):除不使用前列地尔外,其他治疗与 A 组完全相同,男 155 例,女 132 例,年龄

(32.5 $\pm$ 14.4)岁。

**1.2 DGF 的诊断标准** 患者至少具备以下 3 项之一者:(1)肾移植后尿少(术后最初 24h 内平均尿量小于 0.5mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>);(2)与肾移植前比较,移植 24h 后血肌酐(Scr)下降小于 0.5mg/L;(3)肾移植手术 24h 后仍需要透析以维持足够的肾脏功能。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 免疫抑制剂应用方法** 两组患者均使用环孢素 A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)和强的松(Pred)三联免疫抑制治疗。术后前 3d 给予甲基强的松龙(MP)0.5g,1 次/日静脉注射, CsA 从 8mg 开始,逐渐减量,使其血药浓度谷值术后前 3 个月内维持在 250ng/mL 左右;MMF 为 1.5g/d;Pred 维持量为 0.3mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>。

**1.3.2 前列地尔使用方法** 患者于术中移植肾血流开放前以及术后每天各使用前列地尔 50 $\mu$ g,后者加入 500mL 生理盐水中静脉滴注,术后连续应用 14d。作者使用的前列地尔系北京泰德制药有限公司生产,其商品名为“凯时”,每支含 10 $\mu$ g。

**1.3.3 观察项目** (1)术后每天记录 24h 尿量、Scr、Ccr,术后第 7 天和第 14 天各做 1 次移植肾彩色多普勒血流检查,测定

■ <蓝德咖啡>小投资,大利润 ■ 类风湿关节炎竟然就这样好了! ■ 巨龙(烘干机),品质保证!  
■ (实木家具)哪里质量好? ■ 急用钱?凭身份证贷款(1-200万) ■ 电力系统智能领域,行业领导者!  
■ 台盛电烘箱质量保证,品质卓越 ■ 穷小子开网店,一年赚100000! ■ 恒新达专业制作彩箱活动房

表 1 两组术后早期尿量等各参数比较

| 组别                | 第 1 天               | 第 3 天               | 第 5 天               | 第 7 天              | 第 14 天            |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| A 组( $n=298$ )    |                     |                     |                     |                    |                   |
| 尿量(L)             | 8.72 $\pm$ 1.45**   | 6.38 $\pm$ 1.01**   | 4.37 $\pm$ 1.12**   | 4.04 $\pm$ 1.18*   | 3.52 $\pm$ 0.67   |
| Cr( $\mu$ mol/L)  | 578.70 $\pm$ 67.2** | 162.80 $\pm$ 39.7** | 108.40 $\pm$ 14.8** | 102.20 $\pm$ 12.1* | 97.30 $\pm$ 8.5*  |
| 高血压( $n$ )        | 163                 | 94**                | 46**                | 27*                | 21*               |
| ALT/AST 升高( $n$ ) | 14                  | 20*                 | 24**                | 31*                | 16*               |
| B 组( $n=287$ )    |                     |                     |                     |                    |                   |
| 尿量(L)             | 7.36 $\pm$ 1.71     | 5.47 $\pm$ 1.44     | 3.85 $\pm$ 1.30     | 3.86 $\pm$ 1.07    | 3.41 $\pm$ 0.72   |
| Cr( $\mu$ mol/L)  | 646.5 $\pm$ 77.7    | 170.8 $\pm$ 43.5    | 125.80 $\pm$ 16.0   | 119.00 $\pm$ 15.4  | 102.40 $\pm$ 11.3 |
| 高血压( $n$ )        | 191                 | 147                 | 112                 | 75                 | 44                |
| ALT/AST 升高( $n$ ) | 14                  | 37                  | 46                  | 52                 | 33                |

与 B 组相应参数比较,\*: $P<0.05$ ,\*\*: $P<0.01$ 。

移植肾段动脉和叶间动脉血流阻力指数(RI)。(2)本研究将动脉收缩压大于 150mm Hg(1mm Hg=0.133kPa)和(或)动脉舒张压大于 90mm Hg 视为“高血压”。记录两组中高血压和需要使用降压药才能维持在非高血压状态的病例数。(3)本研究将 ALT 和 AST $>40$ u/L 视为异常升高,记录两组中 ALT 和(或)AST 异常升高的病例数。(4)记录两组中 DGF 的发生率。(5)记录术后 3 个月内急性排斥反应的发生率。(6)观察、记录应用前列地尔的不良影响。

## 2 结果

**2.1 A、B 两组尿量、Scr 等各参数比较** 结果显示,至少在术后 1 周内, A 组尿量明显多于 B 组;在术后最初 2 周内, A 组高血压、ALT 和(或)AST 异常升高发生率以及 Scr 均明显低于 B 组( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),见表 1。

**2.2 两组术后早期 Ccr 动态变化与比较** 至少在术后最初 2 周内, A 组 Ccr 明显大于 B 组,见图 1。

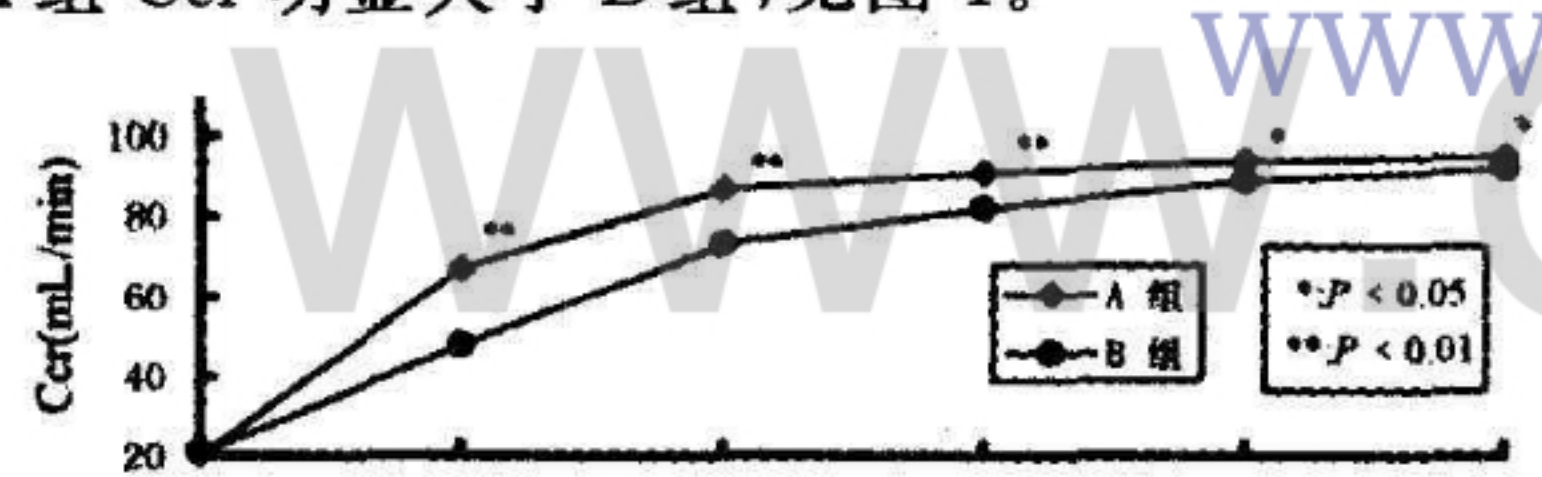


图 1 两组术后早期肌酐清除率(Ccr)动态变化

**2.3 肾内血流阻力指数比较** 术后第 7 天和第 14 天移植肾段动脉、叶间动脉血流阻力指数见表 2。2 次检查 A 组段动脉、叶间动脉血流阻力指数均明显低于 B 组( $P<0.01$ )。结果显示,至少在术后最初 2 周内, A 组移植肾段动脉和叶间动脉血流阻力指数均明显低于 B 组。

表 2 两组术后移植肾血流阻力指数( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | A 组                |                    | B 组               |                   |
|----------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|          | 段动脉                | 弓形动脉               | 段动脉               | 弓形动脉              |
| 术后第 7 天  | 0.628 $\pm$ 0.038* | 0.573 $\pm$ 0.032* | 0.671 $\pm$ 0.037 | 0.605 $\pm$ 0.033 |
| 术后第 14 天 | 0.610 $\pm$ 0.041* | 0.547 $\pm$ 0.038* | 0.636 $\pm$ 0.042 | 0.575 $\pm$ 0.034 |

与 B 组相应参数比较,\*: $P<0.01$ 。

**2.4 DGF 比较** A 组术后发生 DGF 的患者 16 例(发生率为 5.37%), B 组为 30 例(发生率为 10.45%),两组 DGF 的发生率差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

**2.5 急性排斥反应发生率比较** A 组术后 3 个月内发生急性

排斥反应者 30 例(发生率为 10.07%), B 组为 32 例(发生率为 11.15%),两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.6 前列地尔不良反应** 患者使用前列地尔后大多耐受良好,少数患者输注部位发生局部性静脉炎,表现为局部静脉红肿、疼痛,停药后肿痛很快消失。

## 3 讨论

肾移植术后除了急性排斥反应外,由于移植肾缺血-再灌注损伤等原因,DGF 成为了另一个主要的并发症。在正常情况下,大多数患者在术后 2~5d Scr 降为正常。移植肾功能在术后能否及时恢复,又直接影响到移植肾的远期效果<sup>[5-7]</sup>。在移植肾功能完全恢复以前,由于钠水潴留等原因,肾移植后高血压的发生率很高,严重的高血压不仅可致心、脑血管意外,还可引起或加重移植肾功能损害;此外,肾移植后早期,患者由于应用了大剂量的免疫抑制剂,肝功能损害也十分普遍,后者主要表现为 ALT 和(或)AST 异常升高,严重的肝功能损害既妨碍了免疫抑制剂的正常使用,而且可能因肝肾综合征、肝性脑病等原因,导致肾功能损害和患者死亡。因此,肾移植术后防止 DGF 的发生,促进肾功能早期恢复正常,减少高血压和肝功能损害等并发症的发生,是改善肾移植效果的关键。

近年来有文献报道,前列地尔对移植肾功能的恢复具有促进作用,不仅可以降低术后 DGF,甚至可以降低急性排斥反应的发生率,从而缩短患者的住院时间、减少死亡率<sup>[8,9]</sup>。本研究显示,肾移植受者术中及术后 2 周内每天静脉滴注前列地尔后,患者不仅尿量增多、Scr 快速下降、移植肾 Ccr 迅速提高、DGF 发生率显著减少,而且高血压和肝功能异常的发生率亦明显下降。上述结果表明,应用前列地尔可使肾移植患者术后恢复得到有效的改善。

鉴于前列地尔可以直接作用于血管平滑肌、抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌舒张、外周血流阻力降低,从而改善末梢循环<sup>[10,11]</sup>;前列地尔还可抑制血小板聚集和血小板血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的合成,而血小板合成的 TXA<sub>2</sub> 具有强烈的聚集血小板和收缩小血管的作用。作者认为,前列地尔对肾移植患者在尿量、肾功能、高血压和肝功能方面的改善作用,可能得益于其改善微循环的功效,但确切的作用机制还有待于进一步探讨。

尿毒症患者常伴有阴茎勃起功能障碍,加之肾移植时进行了髂内血管的结扎,因此肾移植受者阴茎勃起功能障碍较为常见。有研究显示,患者使用了前列地尔后阴茎勃起功能障碍可

得到明显好转<sup>[12,13]</sup>。虽然有文献报道前列地尔可以抑制 IL-2 的产生,从而有抑制免疫反应的效果,在临床上可以减少肾移植后急性排斥反应的发生率<sup>[5]</sup>,但本研究显示,前列地尔对急性排斥反应的发生率无明显影响。

由于 CsA 的应用,肾移植近期效果得以根本改善,但近期肾毒性又不利于移植肾长期存活。有研究显示前列地尔能减轻 CsA 等药物对肾脏的毒性<sup>[14]</sup>。据文献报道,前列地尔能阻止 CsA 诱导的移植体内转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 的表达,从而减轻移植肾的纤维化过程,对移植肾的远期功能具有保护作用<sup>[15]</sup>。此外,肾移植患者常伴有尿毒症性心肌病,研究显示前列地尔尚具有改善肾移植受者心功能的作用。目前肾移植患者术后大多使用以 CsA 为主的三联免疫抑制治疗,临床上 CsA 肾中毒的最早表现为少尿,一般认为这主要是因为 CsA 对移植肾小血管具有明显的收缩作用,而且这种收缩血管的作用在肾移植早期 CsA 应用剂量较大时尤为明显。

患者对前列地尔耐受良好,除少数患者在输注部位发生轻度的局部性静脉炎外,无其他不良反应。

根据本研究结果,作者认为在肾移植术后应用前列地尔,不仅有利于移植肾功能的恢复,减少 DGF 的发生,而且还能改善高血压和肝功能。使用前列地尔是促进肾移植患者早期顺利康复理想的辅助治疗。

## 参考文献:

- [1] Hesselink DA, Smak PJ, Weimar W. The use of cyclosporine in renal transplantation[J]. Transplantation Proc, 2004, 36(1):328.
- [2] Barry JM. Treating erectile dysfunction in renal transplant recipients[J]. Drugs, 2007, 67(7):975.
- [3] Shishido S, Asanuma H, Nakai H, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(4):1046.
- [4] Woo YC, Jong AH, Young KW, et al. Reconstruction for renal artery aneurysm: Operative techniques and long-term results[J]. J Vascular Surg, 2003, 37(2):293.
- [5] Sijpkens YW, Doxidias II, van-Kemenade FJ, et al. Chronic rejection with or without transplant vasculopathy[J]. Clin Transplant, 2003, 17(3):163.
- [6] Polyak MM, Arrington BO, Stubenbord WT, et al. The influence of pulsatile preservation on renal transplantation in the 1990s[J]. Transplantation, 2006, 75(2):249.
- [7] Costabile RA, Mammen T, Hwang K. An overview and expert opinion on the use of alprostadil in the treatment of sexual dysfunction[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(8):1421.
- [8] 莫文,王建英. 前列地尔治疗老年 2 型糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 重庆医学, 2007, 36(2):168.
- [9] Polyak MM, Arrington BO, Stubenbord WT, et al. Prostaglandin E1 improves pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys[J]. Asaio J, 2007, 62(2):610.
- [10] Pollack MM, Arrington BO, Stubenbord WT, et al. Prostaglandin E1 influences palatal preservation characteristics and early graft function in expanded criteria kidneys[J]. J Surg Res, 2006, 92(1):17.
- [11] Kim SC, Chang IH, Jeon HJ. Preference for oral sildenafil or intracavernosal injection in patients with erectile dysfunction already using intracavernosal injection for > 1 year[J]. BJU Int, 2003, 92(3):277.
- [12] Abdel H, Eraky IA, Fouda MA. Role of penile vascular insufficiency in erectile dysfunction in renal transplant recipients[J]. Int J Impot Res, 2002, 14(1):32.
- [13] Davies NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited[J]. Pharmacotherapy, 2005, 24(1):60.
- [14] Abdel WN, Weston BS, Roberts T, et al. Prostaglandin E1 inhibits cyclosporine A-induced upregulation of transforming growth factor-beta 1 in rat mesangial cells[J]. Transplantation Proc, 2001, 33(8):3342.
- [15] 曾智玲. 前列地尔与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变 40 例疗效观察[J]. 重庆医学, 2003, 32(9):1272.

(收稿日期:2008-03-05)

(上接第 1527 页)

- [3] Yoshimura R, Matsuyama M, Kawahito Y, et al. Study of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Med, 2004, 13(2):229.
- [4] Banu N, Buda A, Chell S, et al. Inhibition of COX-2 with NS-398 decreases colon cancer cell motility through blocking epidermal growth factor receptor transactivation: possibilities for combination therapy[J]. Cell Prolif, 2007, 40(5):768.
- [5] Honjo S, Osaki M, Ardyanto TD, et al. COX-2 inhibitor, NS398, enhances Fas-mediated apoptosis via modulation of the PTEN-Akt pathway in human gastric carcinoma cell lines[J]. DNA Cell Biol, 2005, 24(3):141.
- [6] Kirschenbaum A, Liu X, Yao S, et al. The role of cyclooxygenase-2 in prostate cancer[J]. Urology, 2001, 58(2A):127.
- [7] Wu GS, Zou SQ, Luo XW, et al. Proliferative activity of bile from congenital choledochal cyst patients[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9:184.
- [8] Kim SH, Song SH, Kim SG, et al. Celecoxib induces apoptosis in cervical cancer cells independent of cyclooxygenase using NF-kappaB as a possible target[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130:551.
- [9] 张霞, 陶小红, 杨勇致, 等. 姜黄素与三氧化二砷联用增强对肝癌细胞的抑制作用[J]. 重庆医学, 2004, 33(4):584.
- [10] 王珊, 李宁, 于力方, 等. 流式细胞术检测细胞凋亡比较研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2005, 12(3):168.

(收稿日期:2008-02-05)