

2037 例次肾移植回顾性分析

肖序仁 敖建华 卢锦山 洪宝发 叶林阳 张磊 蔡伟 高江平 何学酉

杨勇 董隽 王晓雄 李炎唐 许殿乙

【摘要】 目的 回顾中国人民解放军总医院近 28 年来的肾移植临床资料,分析探讨影响移植肾存活的因素和导致受者死亡的原因。**方法** 1977 年 10 月至 2004 年 12 月,我院总共为 1804 例终末期肾病患者施行了 2037 例次肾移植手术。根据临床资料和截止 2005 年底的随访结果,采用 Kaplan-Meier 方法计算人、移植肾存活率,并按照 Terasaki 公式计算移植肾的半数生存期及其标准误。对影响移植肾存活的诸因素以及受者的死亡原因进行单因素和多因素(Cox 模型)分析,并以 log-rank 检验和 t 检验确定统计学意义。**结果** 1、5、10、15 和 20 年移植肾总存活率分别为 91.4%、79.0%、63.9%、53.3% 和 47.6%。近 10 年的移植数量显著增加,移植后 1 年人、移植肾存活率由 70 年代的 40.0%、35.3% 分别提高到 2000 年后的 98.8%、95.6%;移植肾的半数生存期由 13.1 年提高到 21.7 年。多因素分析显示移植年代、原发肾脏疾病、ABO 血型配对、移植肾功能延迟恢复、急性排斥反应以及免疫抑制治疗方案是影响移植肾存活的独立危险因素;感染、心脑血管疾病和肝功能衰竭是移植受者死亡的主要原因。**结论** 肾移植是成功救治晚期肾脏疾病患者的有效方法,移植肾的长期存活受诸多因素影响,感染、心脑血管疾病和肝功能衰竭是严重威胁患者存活的并发症。

【关键词】 肾移植;存活率;危险因素

A review of kidney transplantation at the Chinese PLA General Hospital XIAO Xu-ren, AO Jian-hua, LU Jin-shan, HONG Bao-fa, YE Lin-yang, ZHANG Lei, CAI Wei, GAO Jiang-ping, HE Xue-you, YANG Yong, Dong Jun, WANG Xiao-xiong, LI Yan-tang, Xu Dian-yi. Department of Urology, General Hospital of PLA, Postgraduate Medical School, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To review outcomes of kidney transplantation at our single center and to analyze the risk factors that impact graft survival and lead to patient death. **Methods** Between October 1977 and December 2004, 2037 kidney transplants were performed on 1804 patients with end stage renal disease at the Chinese General Hospital of PLA, Postgraduate Medical School. Based on the clinical and following-up data, patient and graft survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and half-life and its standard error was estimated by Terasaki's formula. The risk factors were investigated by univariate and multivariate (Cox model) analysis. **Results** Overall graft survivals at 1, 5, 10, 15, and 20 years were 91.4%, 79.0%, 63.9%, 53.6%, and 47.6%, respectively. The number of transplants was significantly increased in the last decade. One-year patient and graft survival rates have increased from 40.0% and 35.3% in 1970's to 98.8% and 95.6% in 2000's, respectively. The half-life of graft has been significantly prolonged from 13.1 years to 21.7 years. Multivariate analysis showed that transplant year, original disease, ABO blood group, delayed graft function, acute rejection, and immunosuppressive regimen were independent factors of graft survival. The cause analysis of patient death revealed that infection, cardio-cerebral accidents, and hepatic failure were three main causes of death in transplant patients. **Conclusions** Kidney transplantation is an effective method to rescue the patient with end-stage renal disease. Long-term graft survival was influenced by many risk factors and the complications such as infection, cardio-cerebral accident, and hepatic failure after kidney transplantation mainly result in patient death.

【Key words】 Kidney transplantation; Survival rate; Risk factors

肾移植已成为当今终末期肾病患者的常规治疗方法。我院于 1977 年 10 月由李炎唐教授为 1 例 24 岁的男性患者施行了首例尸体肾移植。28 年后,该受者的移植肾功能仍保持正常,成为国内肾移植后存活时间最长记录的保持者之一。截至 2004 年底,我院共为 1804 例患者作了 2037 例次肾移植。现对这些患者的临床资料作一回顾性分析,报道如下。

1 对象和方法

1.1 受者

自 1977 年 10 月至 2004 年 12 月, 1804 例患者共施行 2037 例次肾移植。其中男性 1197 例, 女性 607 例; 年龄 12~81 岁, 平均 (40.2 ± 10.5) 岁。2037 例次肾移植中包括尸体供肾移植 2035 例次, 活体亲属供肾移植 2 例次; 一次移植 1760 例次, 二次移植 239 例次, 三次移植 35 例次, 四次移植 3 例次。主要原发病为慢性肾小球肾炎 (96.8%), 其余为糖尿病肾病 (1.5%)、多囊肾、慢性肾盂肾炎、痛风性肾病、肾病综合征、遗传性肾炎、过敏性紫癜肾炎等。

所有患者术后随访至 2005 年 12 月 31 日, 除 95 例在术后 (81.8 ± 51.3) 个月内失访外, 其余患者术后均获得至少 1 年的随访时间, 随访率为 94.7%。

1.2 供者的选择

1995 年以前我院仅根据 ABO 血型 and 淋巴细胞毒交叉配型试验选择供受者。1995 年和 1996 年分别引进 HLA-A, B, DR 及群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 检测技术之后, 则采用上述 4 种方法进行组织配型。凡登记等候移植的患者, 其组织配型的数据资料被输入当地卫生部门器官移植协调机构的“肾库”, “肾库”计算机根据供、受者的组织配型结果和其它相关资料进行综合评分, 选择和分配合适的供肾。

1.3 免疫抑制治疗方案

本组免疫抑制治疗方案随着各种新型药物的临床应用而有所变化, 但基本上可分为二联和三联的方法。二联疗法多用于早期移植者, 即硫唑嘌呤 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 加泼尼松 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的免疫抑制方案。自 1985 年环孢素介入临床后, 开始采用三联免疫抑制治疗方案。方案中各种药物的初始剂量如下: 环孢素 $3 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 硫唑嘌呤 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。维持剂量根据药物血药浓度和移植肾功能进行调整。20 世纪 90 年代后, 部分受者采用雷公藤总苷或霉酚酸酯、咪唑立宾、来氟米特、雷帕霉素等药物替代硫唑嘌呤, 或以他克莫司替代环孢素。抗体诱导治疗仅用于再次移植者; 发生急性排斥反应 (acute rejection, AR) 后, 采用先天剂量激素冲击, 无效则采用单克隆抗体或多克隆抗体逆转治疗的策略。

1.4 统计学方法

以受者死亡和移植肾功能丢失作为终点事件。移植肾功能丢失包括受者死亡或返回透析治疗。移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 定义为移植后 1 周内需要透析者。AR 诊断根据穿刺活检结果或临床症状和相关检查结果确定。

受者及移植肾存活率采用 Kaplan-Meier 方法计算, 移植肾的半数生存期 (half-life, HL) 及其标准误根据 Terasaki 公式^[1] 计算。对影响移植肾存活的诸因素, 包括移植年代、移植次数、供受者的性别、年龄和 ABO 血型配对、原发肾脏疾病、HLA 配型、PRA、DGF、AR、免疫抑制方案以及死亡原因等, 分别进行单因素和多因素 (Cox 模型) 分析, 并以 log-rank 检验和 t 检验确定差异的统计学意义。所有数据的运算分析采用 STATA 7.0 软件进行。

2 结果

2.1 受者和移植肾存活情况

截止 2005 年底, 1804 例肾移植受者存活 1528 例 (84.7%), 死亡 276 例 (15.3%); 2037 例次肾移植后移植肾存活 1483 例次 (72.8%), 移植肾功能丢失 554 例次 (27.2%), 其中受者死亡占移植肾功能丢失的 49.8%。

我院每年的移植例数及带移植肾功能存活、移植肾功能丢失和死亡数见图 1。历年来肾移植数量逐年增加, 尤其近 5 年每年的肾移植数量相当于 20 世纪 80 年代 10 年的总和。移植术后 1、5、10、15 和 20 年的人存活率分别为 95.5%、88.7%、80.4%、72.2% 和 67.8%; 相应年限的移植肾存活率分别为 91.4%、79.0%、63.9%、53.6% 和 47.6%; 总体移植肾 HL 为 (17.1 ± 0.9) 年, 见图 2。

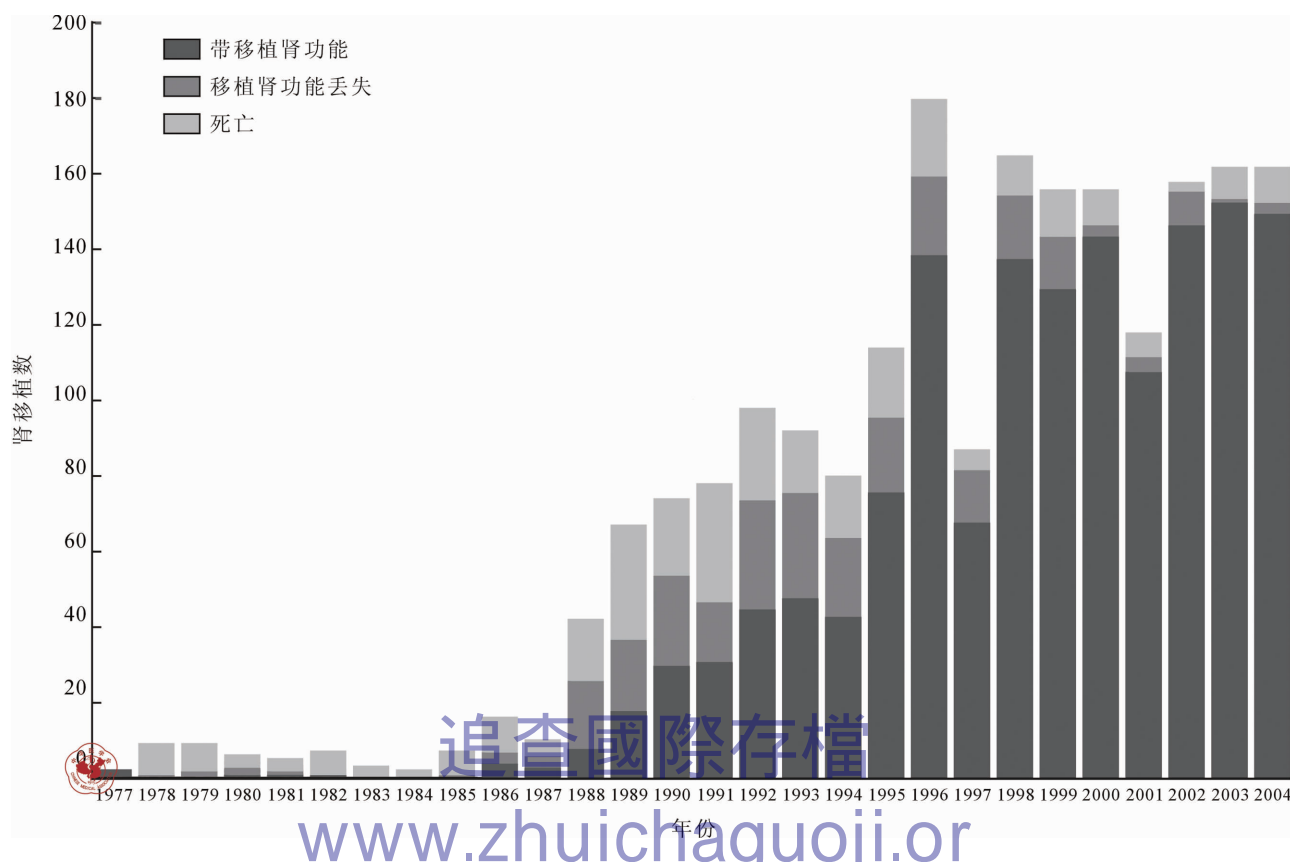


图1 解放军总医院 1977 ~ 2004 年历年肾移植数及至 2005 年底带移植肾功能存活数、移植肾功能丢失数和受者死亡数

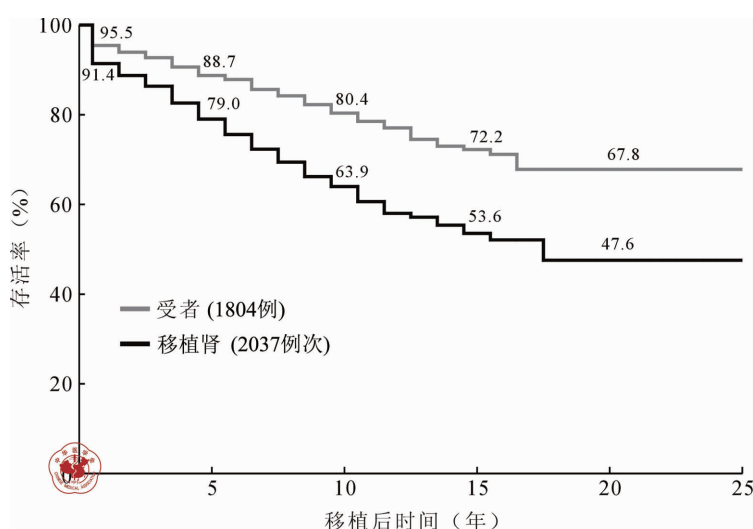


图2 解放军总医院 1977 ~ 2004 年肾移植受者人/移植肾存活率曲线

2.1.1 不同年代人、移植肾存活率比较

根据不同的年代,20 世纪 90 年代后的移植效果比 90 年代前显著改善,1 年人、移植肾存活率由 70 年代的 40.0%、35.3% 分别提高到 2000 年以后的 98.8%、95.6%;移植肾的 HL 由 9.4 年(70 年代)提高到 21.2 年(90 年代)。4 个不同年代的短期与长期人、移植肾存活率差异均具有统计学意义(见图 3,均 $P=0.0000$)。

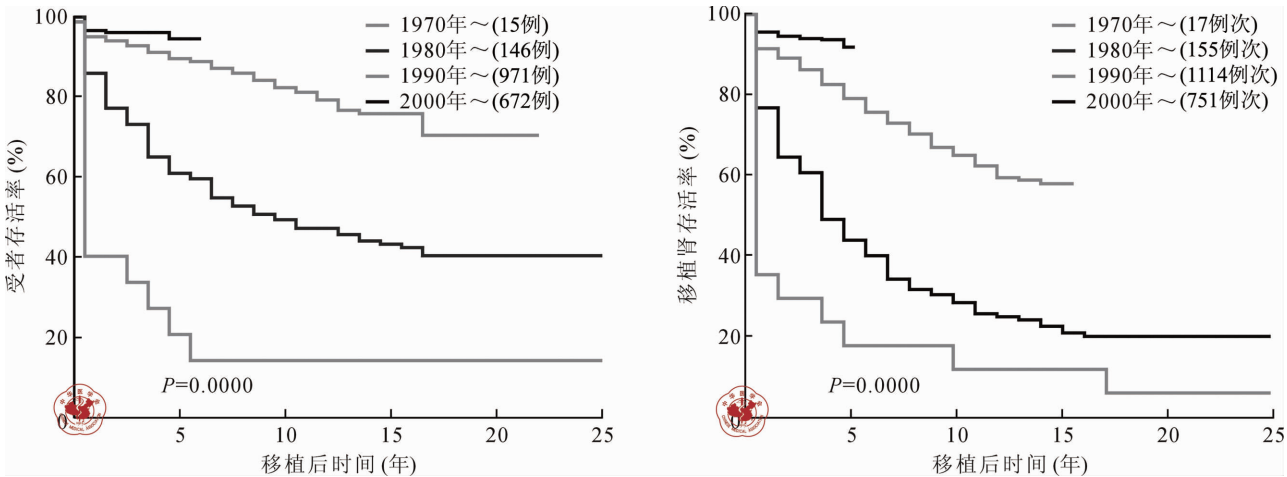


图 3 解放军总医院不同年代肾移植后人、移植肾存活率比较

2.1.2 不同移植次数人、移植肾存活率比较

不同移植次数的移植肾存活率分析显示,多次移植的5、10 和 15 年移植肾存活率分别为 69.2%、52.4% 和 26.2%,显著低于一次移植的存活率(79.5%、64.8% 和 54.3%, $P=0.0250$);两者 HL 的差别大于 10 年。但是,一次移植与二次移植的移植肾存活率差异不明显(见图 4)。

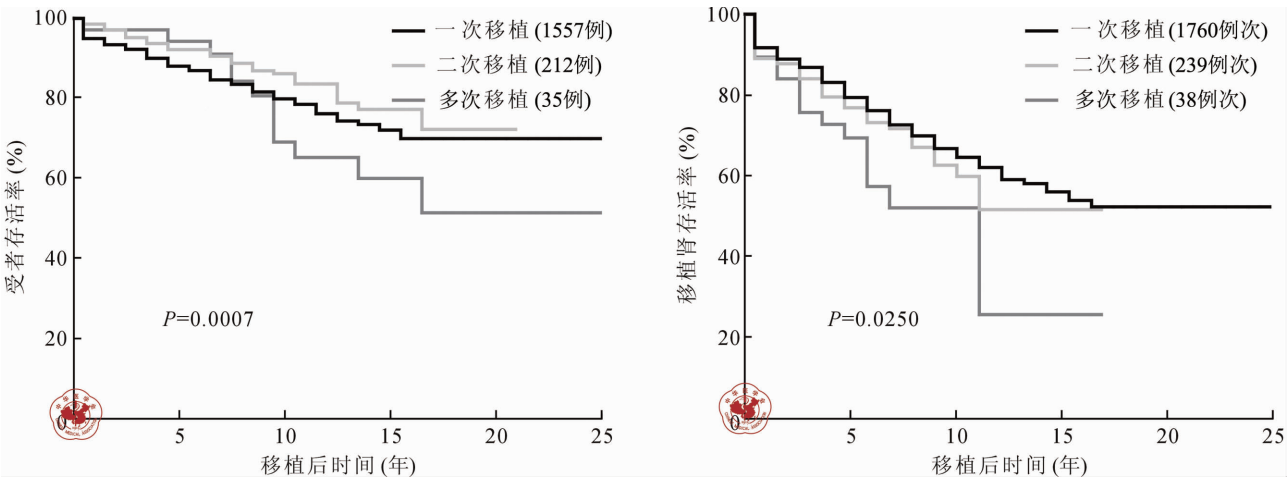


图 4 解放军总医院 1977 ~ 2004 年肾移植后不同移植次数的人、移植肾存活率比较

2.2 影响移植肾存活的危险因素分析

2.2.1 年龄和性别

对影响移植肾存活的诸因素进行单因素分析结果显示:不同年龄组受者的移植肾存活率差异无统计学意义($P=0.8691$);而供者年龄对移植肾存活的影响则无规律性($P=0.0060$),可能由于各年龄组供者的数量差异较大所致(见图 5)。由于女性供者较少,供、受者的性别及其性别配对对移植肾的存活也无影响(见图 6, $P=0.2820$, $P=0.5566$)。

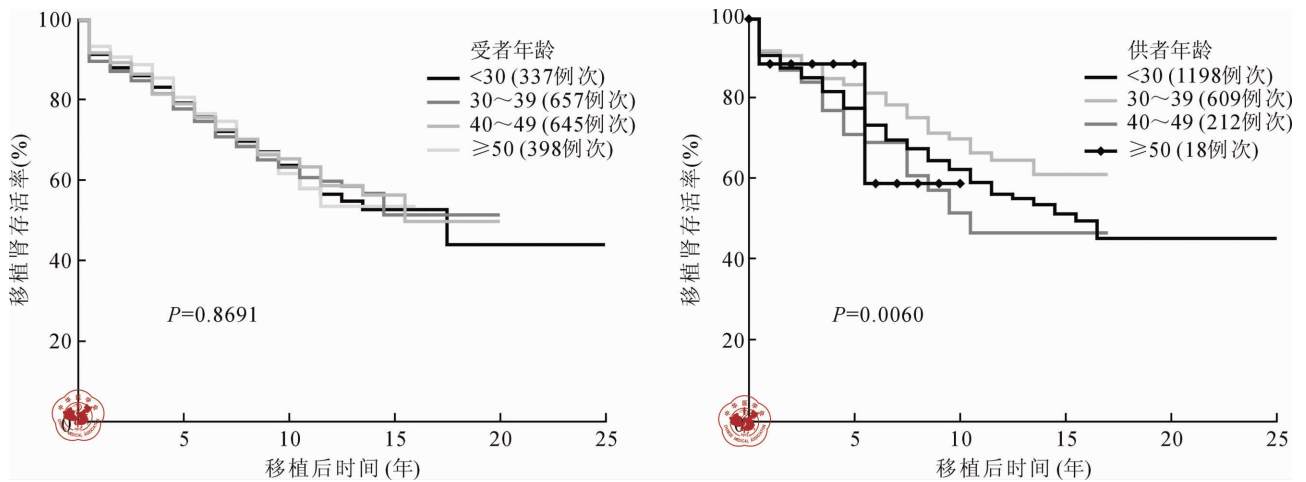


图5 不同年龄段供、受者移植肾存活率比较

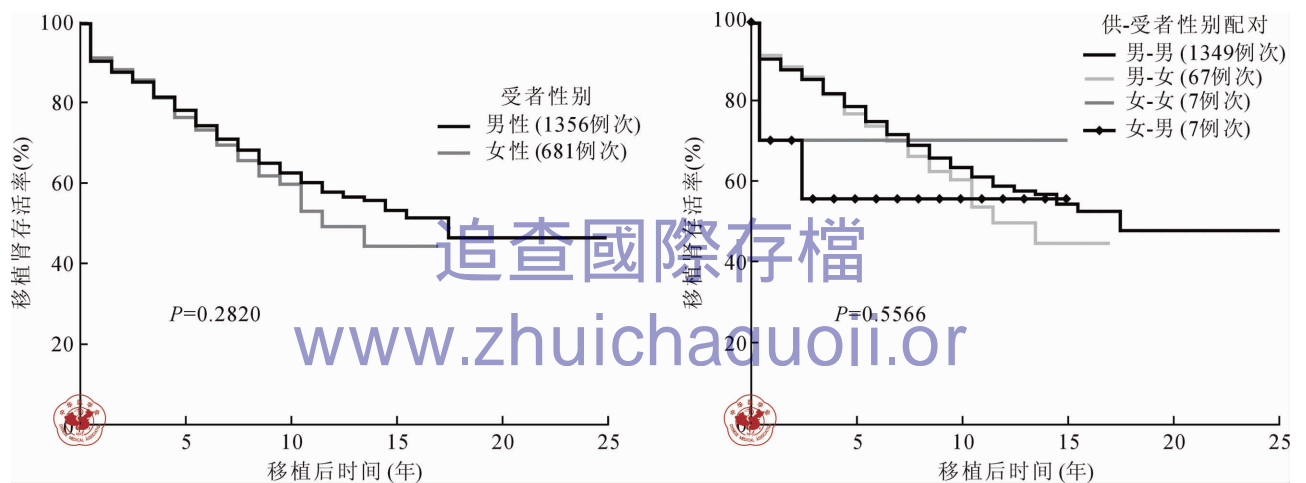


图6 不同受者性别及供、受者性别配对移植肾存活率比较

2.2.2 原发疾病

图7显示各种原发肾脏疾病对移植肾存活的影响。慢性肾小球肾炎患者移植后5年和10年的移植肾存活率均比其它原发肾脏疾病患者高出20.0%;而糖尿病患者的移植肾存活率则低于无糖尿病患者($P=0.0699$)。

2.2.3 组织配型

供、受者之间 ABO 血型相同或不不同的移植肾存活率差异有统计学意义,两者5、10和15年移植肾存活率的差别均大于25.0%(均 $P=0.0000$)。但在 ABO 血型相同的各组间其差异无统计学意义($P=0.2698$),见图8。

1995年以后进行 HLA-A、B、DR 配型的1333例肾移植中,仅2例为0错配,其移植肾5年存活率为100%。随着 HLA 6个抗原错配数的增加,移植肾存活率逐渐下降,但仅在1~2个抗原错配组和5~6个抗原错配组之间的移植肾存活率差异有统计学意义(见图9, $P=0.0402$)。

2.2.4 PRA 水平

1155例肾移植受者的PRA检测中,除1例为68%外,轻度(10%~29%)和中度(30%~50%)致敏的受者占16.9%,未致敏(<10%)受者占83.1%。PRA各组间的移植肾存活率差异无统计学意义($P=0.4088$),但AR发生率随PRA水平的升高而升高,差异有统计学意义(见图10, $P=0.0080$)。

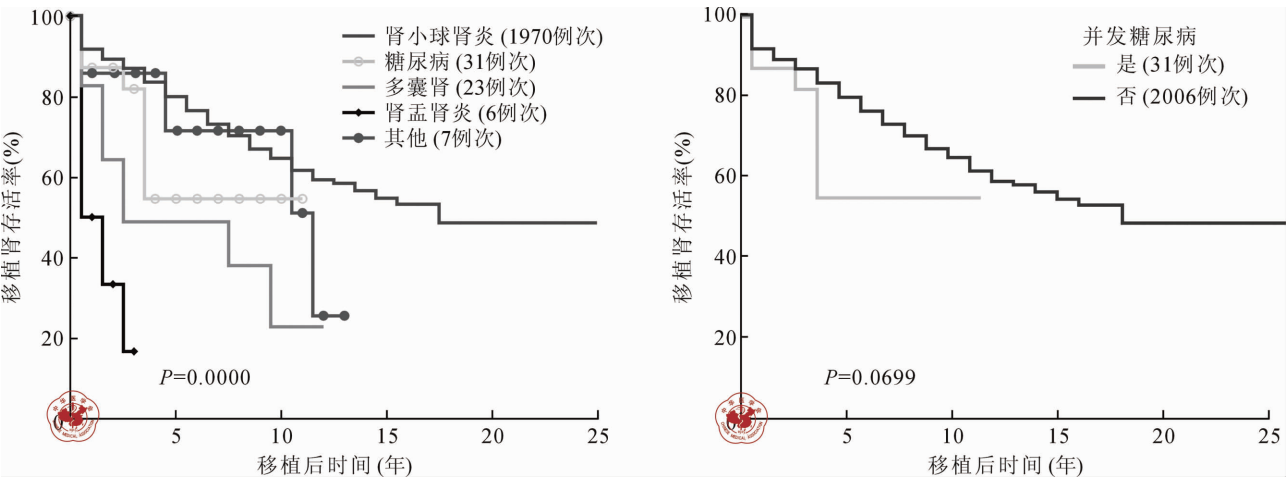


图 7 不同原发肾脏疾病受者移植肾存活率比较

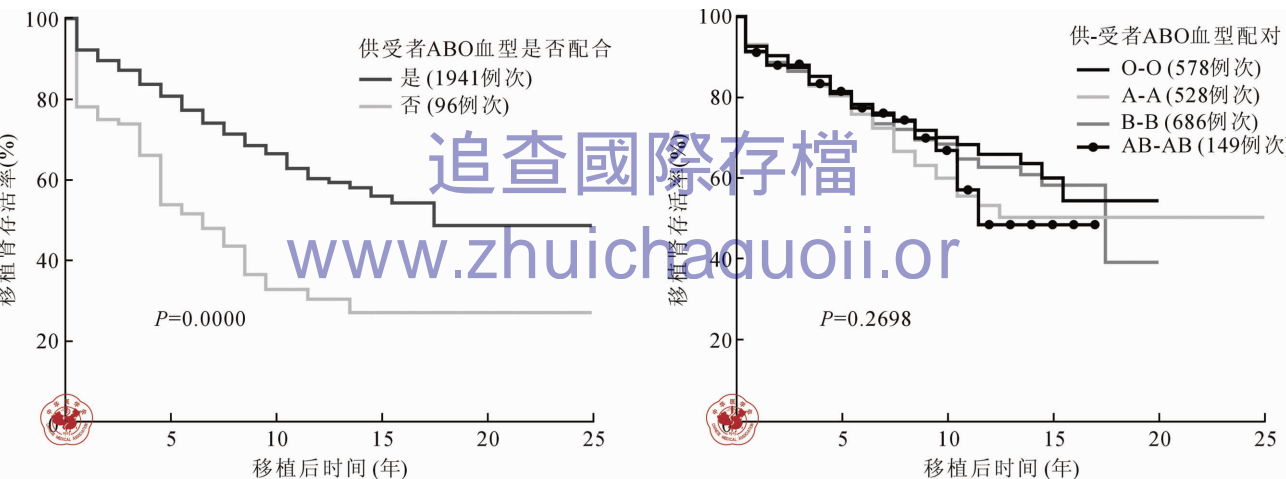


图 8 不同供、受者 ABO 血型配对情况移植肾存活率比较

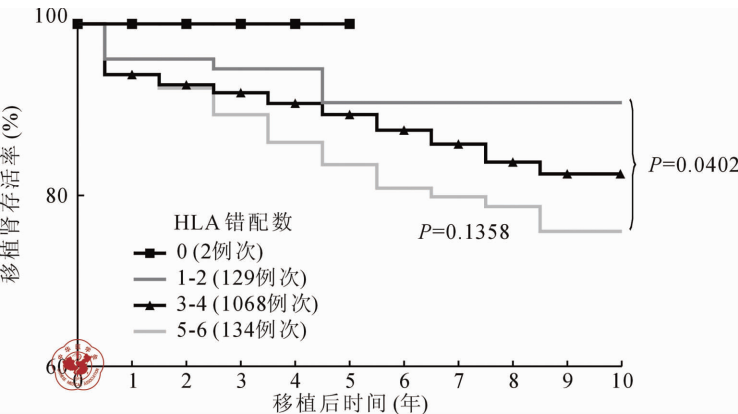


图 9 不同供、受者 HLA 配型者移植肾存活率比较

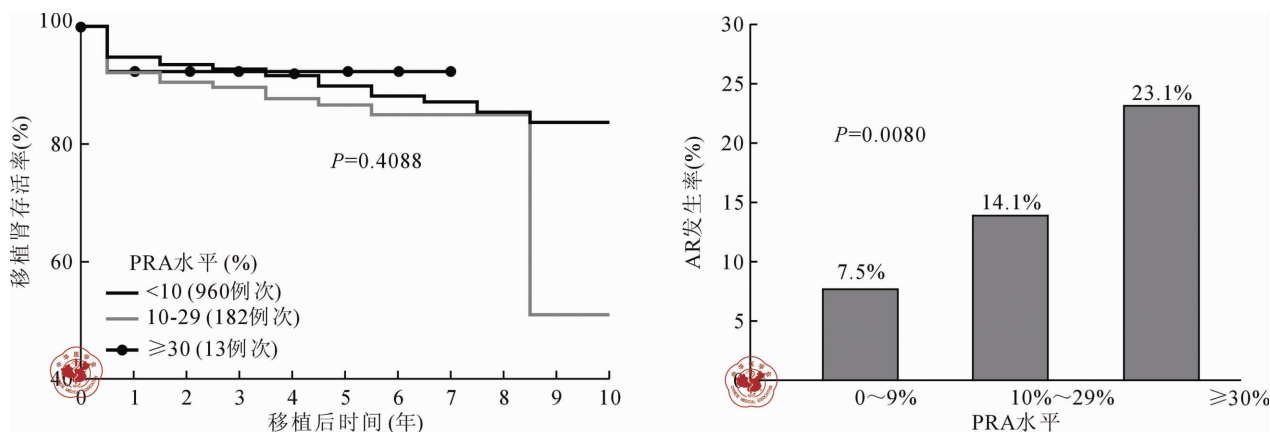


图 10 不同 PRA 水平受者的移植肾存活率和 AR 发生率比较

2.2.5 发生 DGF

DGF 对移植肾存活的影响如图 11 所示。发生 DGF 受者与未发生 DGF 受者相比,其 1 年移植肾存活率的差值达 24.0% ($P=0.0000$),移植肾的 HL 也相差 7.8 年(分别为 14.7 年和 22.5 年)。由于缺血再灌注引起的组织损伤可诱发免疫反应,所以 DGF 受者的 AR 发生率显著高于无 DGF 的受者($P=0.0000$)。

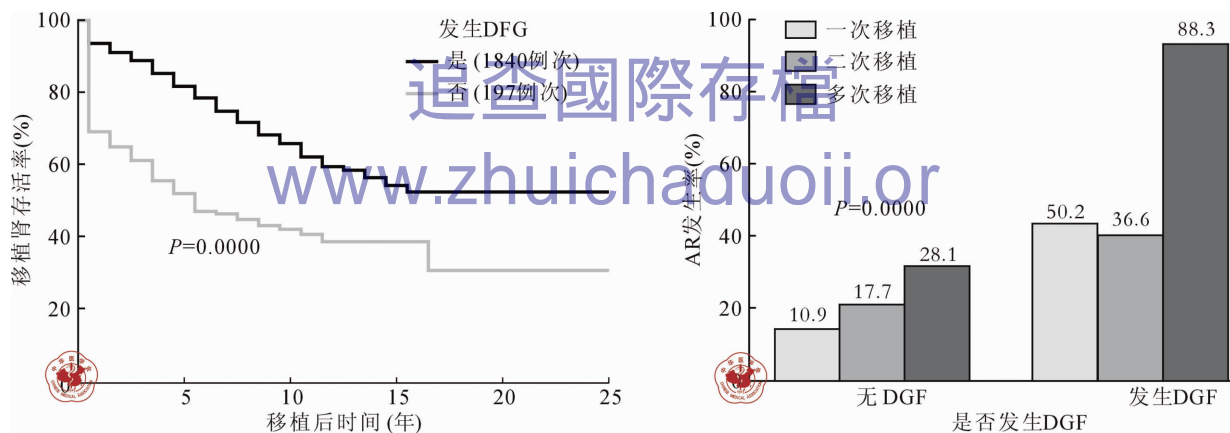


图 11 是否发生 DGF 受者移植肾存活率和 AR 发生率比较

2.2.6 发生 AR

AR 对移植肾的存活具有显著影响。图 12 显示发生 AR 受者的 1 年移植肾存活率比未发生 AR 者低 18.0%~36.0%。无 AR 受者 5 年、10 年和 15 年移植肾存活率分别为 83.0%、68.0%和 59.0%;而发生 1 次 AR 受者则分别为 62.0%、52.0%和 36.0%;发生 2 次及以上 AR 受者的移植肾存活率则分别降低至 45.0%、30.0%和 14.0%,HL 也比无 AR 受者减少 15.4 年。此外,发生 AR 而无 DGF 的受者和发生 DGF 而无 AR 受者的 5 年、10 年移植肾存活率相似,均高于 DGF 合并 AR 受者,但与既无 DGF 也未发生 AR 的受者相比,则分别降低 25.0%和 20.0%。

2.2.7 免疫抑制方案

图 13 显示不同免疫抑制药物治疗方案对移植肾存活的影响。采用钙调素抑制剂(Calcineurin inhibitors, CNIs, 如环孢素或他克莫司)为基础的免疫抑制治疗受者的移植肾存活率显著高于非 CNIs 治疗受者 ($P=0.0000$)。两组受者的 1 年移植肾存活率相差 60.0%,HL 相差 8.6 年。此外,在以 CNIs 为基础的三联免疫抑制方案中,应用霉酚酸酯比硫唑嘌呤的 5 年移植肾存活率高 18.0% (92.0% 比 74.0%, $P=0.0000$), 10 年移植肾存活率高 11.0% (71.0% 比 60.0%, $P=0.0000$)。

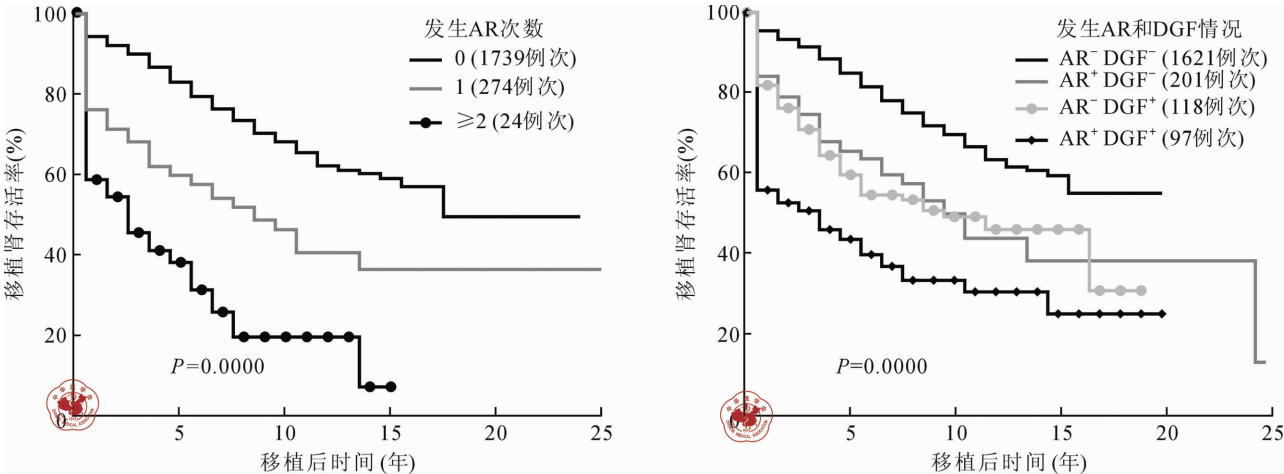


图 12 发生 AR 和合并 DGF 患者移植肾存活率比较

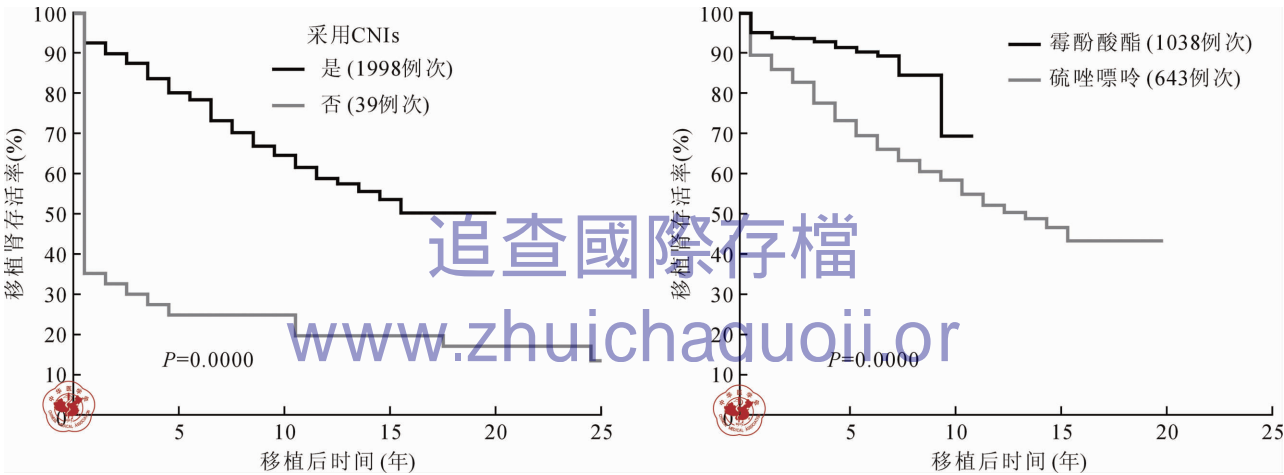


图 13 不同免疫抑制方案受者移植肾存活率比较

2.2.8 Cox 比例风险模型分析

对上述影响移植肾存活的诸因素采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析的最终结果显示:移植年代、原发肾脏疾病、ABO 血型配对、发生 DGF、发生 AR 以及免疫抑制方案等 6 个独立危险因素显著影响移植肾的存活(见表 1)。

表 1 影响移植肾存活的多因素分析(Cox 比例风险模型)

因素	P 值	HR	95%CI
移植年代	0.000	0.904	0.879 ~ 0.930
移植次数	0.098	1.173	0.971 ~ 1.418
受者性别	0.169	0.938	0.858 ~ 1.027
受者年龄	0.595	1.001	0.996 ~ 1.007
供者年龄	0.792	1.001	0.995 ~ 1.007
原发肾脏疾病	0.008	1.216	1.052 ~ 1.406
ABO 血型配对	0.001	1.588	1.197 ~ 2.105
发生 DGF	0.000	1.870	1.503 ~ 2.327
发生 AR	0.000	1.673	1.413 ~ 1.981
免疫抑制方案	0.001	0.508	0.340 ~ 0.759

2.3 影响受者存活危险因素分析

2.3.1 单因素分析

本组 276 例死亡受者的原因和术后死亡时间见表 2。其中最常见死因为感染,其次为心脑血管疾病和肝功能衰竭。恶性肿瘤导致的死亡 19 例,其中 9 例为消化道肿瘤,6 例为泌尿系肿瘤,3 例为肺癌,1 例为淋巴瘤。其他死亡原因包括上消化道出血、严重 AR 导致的移植肾破裂以及经济原因、自杀和意外等。

表 2 276 例肾移植受者死亡原因和死亡时间

死亡原因	例数 (%)	术后死亡时间 (月)						
		~3	~6	~12	~60	~120	~180	~240
感染	86 (31.2)	28	6	6	31	12	3	0
心脑血管疾病	74 (26.8)	15	2	5	19	21	11	1
肝功能衰竭	37 (13.4)	4	1	0	18	12	2	0
恶性肿瘤	19 (6.9)	0	0	0	5	9	4	1
其他	60 (21.7)	14	0	3	23	15	5	0
合计	276 (100)	61	9	14	96	69	25	2

图 14 显示不同年代主要死亡原因的变化。感染成为各年代移植受者的主要死亡原因,其次是心脑血管疾病。而在 20 世纪 80 年代和 90 年代随着 CNIs 的临床应用,肝功能衰竭也成为致死的主要并发症之一。

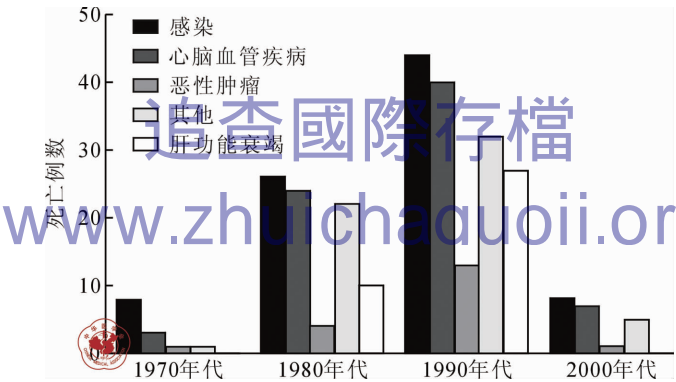


图 14 不同年代肾移植受者主要死亡原因分布

2.3.2 多因素分析

影响受者死亡的 Cox 模型多因素分析结果显示:感染、心脑血管疾病、肝功能衰竭、恶性肿瘤、免疫抑制方案以及发生 DGF 是本组肾移植受者术后死亡的 6 个重要危险因素,见表 3。

表 3 影响肾移植受者死亡的多因素分析(Cox 比例风险模型)

因素	P 值	HR	95%CI
移植年代	0.127	1.031	0.991 ~ 1.074
移植次数	0.835	1.026	0.806 ~ 1.307
受者性别	0.252	0.854	0.652 ~ 1.119
受者年龄	0.493	0.997	0.988 ~ 1.006
供者年龄	0.403	1.003	0.995 ~ 1.012
原发肾脏疾病	0.055	1.227	0.995 ~ 1.512
ABO 血型配对	0.069	1.482	0.969 ~ 2.263
发生 DGF	0.025	1.449	1.049 ~ 2.004
发生 AR	0.771	1.035	0.821 ~ 1.304
免疫抑制方案	0.003	0.484	0.301 ~ 0.777
感染	0.000	66.839	45.741 ~ 97.669
心脑血管疾病	0.000	45.916	31.325 ~ 67.304
肝功能衰竭	0.000	48.122	30.941 ~ 74.844
恶性肿瘤	0.000	21.145	12.294 ~ 36.371

3 讨论

回顾性分析我们医院近 28 年来所施行的 2037 例次肾移植资料,结果显示,移植数量逐年增加,尤其近 5 年每年的肾移植数量相当于 20 世纪 80 年代 10 年的总和。面对目前供体器官的严重短缺状况,除了扩大供体器官的捐赠外,加强移植术后的管理和提高肾移植受者的长期存活率,以减少再次移植概率也是解决这一问题的重要途径。

对本组不同年代的移植效果进行比较,显示近年来肾移植术后无论是短期还是长期的人、移植肾存活率均有显著提高。1 年人、移植肾存活率从 20 世纪 70 年代的 40.0%、35.3% 分别增加至 2000 年以后的 98.8%、95.6%,5 年存活率分别增加至 76.0%、74.0%。移植效果改善的原因包括手术技术的提高,术后处理经验的累积和新型免疫抑制剂的使用。自 20 世纪 80 年代环孢素临床应用以来,我院 1 年移植肾存活率从 33.0% 增至 93.0%,HL 从 13.1 年延长到 21.7 年;应用霉酚酸酯受者的 5 年移植肾存活率比使用硫唑嘌呤者高 18.0%,10 年存活率高 11.0%。

移植肾的存活受诸多因素的影响^[2,3]。本文资料单因素分析结果显示:移植年代、移植次数、原发肾脏疾病、ABO 血型配对、发生 DGF、发生 AR 和免疫抑制方案等因素均影响移植肾的存活。PRA 水平和 DGF 与 AR 发生密切相关。随着 PRA 的升高,AR 的发生率也增高;由 DGF 所引起的移植物损伤可诱发 AR,无论是一次移植还是再次移植,DGF 受者 AR 的发生率均明显高于非 DGF 者。采用 Cox 比例风险模型的多因素分析结果提示:移植年代、原发肾脏疾病、ABO 血型配对、发生 DGF、发生 AR 和免疫抑制方案等 6 个因素是影响移植肾存活的独立危险因素。其中原发病为慢性肾小球肾炎受者的预后较好,移植后 5 年和 10 年的移植肾存活率均高于其他原发肾脏疾病者。ABO 血型相同与不同受者之间 5、10、15 年移植肾存活率差距大于 25.0%。

关于 HLA 配型对移植物长期存活的重要意义已有许多报道^[4,5]。本文资料显示,HLA-A、B、DR 各位点 5~6 个抗原错配者移植肾存活率显著低于 1~2 个抗原错配者。

本文资料肾移植后死亡原因分析表明:感染、心脑血管疾病和肝功能衰竭是导致移植后死亡的 3 个主要原因,提示可能与免疫抑制剂的应用相关。我们认为,应强调个体化的免疫抑制药物治疗,以避免药物毒性和免疫抑制剂过度使用所引起的严重致死性并发症。近年来,一些临床试验在器官移植中成功地采用避免 CNIs 或激素的低毒性免疫抑制治疗方案^[6],但 AR 发生率有所上升。因此,结合本文资料,我们认为移植后早期应用 CNIs 和激素是十分必要的,后期可采用较小剂量的 CNIs 和激素维持,或逐渐转换成霉酚酸酯联合雷帕霉素后撤除 CNIs。

参考文献

- 1 Cho YW, Terasaki PL. Long-term survival. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical Transplants 1988[C]. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1988. 277-282.
- 2 Pessione F, Cohen S, Durand D, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation[J]. Transplantation, 2003, 75:361-367.
- 3 Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical Transplants 2000[C]. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 2000. 1-20.
- 4 Cecka JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical Transplants 2003[C]. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 2003. 1-20.
- 5 Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical Transplants 2004[C]. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 2004. 1-15.
- 6 Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients[J]. Transplantation, 2000, 69:1252-1260.

(收稿日期:2006-12-14)

(本文编辑:沈敏)