

我国临床同种肾脏移植进展

于立新 (第一军医大学南方医院器官移植中心, 广州 510515)

关键词 同种肾脏移植 活体肾 尸体肾 研究进展

同种肾移植是开展最早、最成熟的大脏器移植, 临床开展数量也最多。据美国器官分配联合网 (UNOS) 统计, 美国 2000 年完成肾移植 13 487 例, 2001 年完成 14 197 例。其中尸肾移植 1、3、5 年人/肾存活率: 95.0 % / 89.2 % , 89.2 % / 77.7 % , 81.3 % / 61.3 %。活体肾移植 1、3、5 年人/肾存活率为 97.8 % / 94.7 % , 95.2 % / 87.4 % , 90.5 % / 76.0 %。据全球移植中心名录 (WTCD) 统计: 截至 2000 年底, 全球共施行同种肾移植 50 多万例次。受者最长存活时间: 亲属供肾 41 年, 尸体供肾 35 年, 无血缘关系活体供肾 29 年。我国临床肾移植自 19 世纪 60 年代起步, 经过几十年的发展, 已跨入国际先进行列。

1 我国肾移植概况

就临床大器官移植而言, 肾移植始终居于首位, 稳步发展。20 世纪 80 年代中期以后, 由于环孢素 A 的应用, 使年度肾移植数有了较大幅度的增加, 而且逐渐在全国形成少数几个大的移植中心, 1996 年首次出现了年度超过 200 例的单位。据武汉全国器官移植登记处统计¹, 1999 年全国共实行肾移植 4 265 例次, 到 2000 年底, 全国累计达到 34 832 例次。最长存活者已超过 22 年。据中国期刊网资料²⁻⁷, 我国部分超过千例肾移植中心的移植状况见表 1。

表 1 我国部分超过千例肾移植中心的移植概况

医院	n	1 年存活率 (%)	截止时间
北京友谊医院	2300	87.3	2000.10
广州南方医院	2123	96.7	2001.11
中山大学第一临床学院	1501	87.0	1999.07
解放军总医院	1180	88.6	1999.06
西安交通大学第一医院	1140	90.2	2000.06
北京朝阳医院	1118	91.2	2000.10

作者简介: 于立新, 男, 1950 年出生。本科学历, 主任医师, 教授, 博士生导师。主要从事器官移植的临床工作。

2 活体肾移植

移植肾的来源有尸体肾、活体亲属供肾和活体非亲属供肾。活体供肾具有组织配型适合程度高、供肾质量好、排斥反应发生率低、术后肾功能恢复快、可任选适宜手术时间、缩短透析和待肾时间、长期存活率高 (5 年存活率高出尸肾 10 % ~ 15 %) 等优点。在欧美国家, 活体肾移植所占比例较高, 如美国占 25 %, 挪威占 54 %, 供肾特别短缺的日本和土耳其分别高达 70 % 和 85 %。1972 年, 我国首例活体亲属肾移植成功施行, 此后由于文化水平、经济状况、传统思想的影响以及我国无器官捐赠方面的法律可循, 大部分移植中心均未将其列为常规手术, 占同期肾移植的比例很小。至 1999 年止, 26 年间共施行 32 例, 1999 年后, 我国临床活体肾移植有了飞速的发展。

分析国内 1999 年后报道的 116 例供者情况: 男性占 26.7 %, 女性 73.3 %。具有血缘关系的直系亲属 115 例, 占 99.1 %, 其中父母供给子女 66 例, 占 57.4 %; 同胞间 49 例, 占 42.6 %。1 例为夫妻间供肾。供者年龄一般在 18 ~ 60 岁, 年龄最大的供者为 73 岁。这些数据可以反映出, 我国现阶段的活体肾移植, 其实就是亲属供肾移植。由于我国实行计划生育的基本国策, 亲属供肾移植的结局, 就是越来越多的父母供肾, 从而导致供体群年龄增大, 增加手术的难度。因而, 加大宣传力度, 建立必要的供肾捐赠道德规范和社会补偿机制, 增加无血缘关系的供者比例, 是我国活体肾移植发展的方向。马璐林⁸ 报道的 25 例活体肾移植中, 24 例切取右肾 (95.0 %), 管德林⁹ 所行 12 例活体肾移植中, 11 例选取左肾 (91.7 %), 曾凡军¹⁰ 报道的 29 例中有 18 例选择了左肾 (62.1 %)。多个移植中心的资料统计表明, 左侧供肾占 61 %, 右侧供肾占 39 %。供肾选择, 应遵循一个基本原则, 就是根据供受者双方的情况, 最大限度地保证供者安全和提高受者手术成功率。有经

验的单位用 CT 血管成像或 MRI,能清晰地显示肾血管,为供肾选择提供了良好的客观依据。

3 尸体供肾摘取方法

肾移植外科技术,尤其是供肾摘取技术,是影响肾移植近期效果的直接因素。如何获得热缺血时间(HIT)短和肾血管、肾体、输尿管完整的供肾,一直是移植外科的研究热点。分侧取肾法是我国最早采用的取肾方法,在技术上有一定困难:在肾动脉前方有肾静脉掩盖,右肾动脉是经下腔静脉之后开口于腹主动脉,因此难以保证双肾动脉均能带有主动脉片,而不带主动脉片的分侧取肾法,很容易剪断分枝肾动脉。分侧取肾法还要求肾动静脉暴露清楚,而肾蒂周围组织的游离易于误伤副肾动脉¹¹。双肾分别取下后,肾动脉回缩或痉挛,给灌注带来困难,所以,分侧取肾法既不能保证良好快速的肾脏灌注以减少 HIT,又易损伤肾脏的完整性,很快就被整块取肾法替代。整块取肾法目前是国内广泛使用的取肾方法。该法操作简便,在处理多支动脉时有明显的优越性,而且具有容易寻找肾动脉、插管准确、灌注及时等诸多优点,缩短了修整供肾和缝合时间¹²,克服了分侧取肾法的缺点,故而广受欢迎。然而,该法并没有在根本上提高供肾质量,供肾 HIT 等于甚至长于单侧取肾法。陈凌武¹²等报道的整块取肾法的 HIT 为 8 min。另外,为了尽量缩短 HIT,取肾组在手术时往往慌乱,容易误伤肾血管或造成撕裂伤。笔者¹³对整块切取法进行了改进,将来回翻动肠管改进为仅切断十二指肠悬韧带,在一个平面,迅速将肾整块切取。改进后的整块切取法可将 HIT 由 5~12 min 缩短至 3~6 min。

随着肝脏移植、胰腺移植等脏器移植例数的增多,腹腔多器官联合切取技术(TAE)逐渐在国内得到了推广。人们发现,通过 TAE 切取的肾脏,术后移植肾尿量多,肾功能恢复快,究其原因,在于 TAE 先建立原位灌注,最大限度地减少了热缺血时间。笔者¹⁴将原位灌注与整块取肾法结合起来,建立了原位灌注整块取肾法,并进行了为期 4 年的临床观察,发现原位灌注整块取肾法的热缺血时间、供肾损伤率和灌注不良率明显缩短,而移植后见尿时间、移植肾功能恢复正常时间和急性肾小管坏死发生率等移植效果指标也大为改善。故最理想的尸体供肾切取方法是原位灌注整块切取法,值得临床推广应用。

4 肾移植组织配型

1987 年 10 月美国器官分配联合网(UNOS)¹⁵

制定强制性 HLA 六抗原相配肾脏分享政策,1995 年,UNOS 对原标准进行修改,即目前国际上通用的 HLA 六抗原无错配标准¹⁶(Zero HLA - A、B、DR Antigen Mismatch, 0 Ag MM)。

按 0 Ag MM 标准选择移植供受者的肾脏移植获得了较为理想的 1、5、10、20 年肾存活率。然而,HLA 系统的多态性逐年增加以及 0 Ag MM 标准与临床结果的不一致性,使得 0 Ag MM 标准的可操作性越来越困难。随着研究的深入,学者们发现,许多 HLA 抗原在分子结构上具有相同部分,称为公共抗原决定簇,即某些抗原因为分子结构接近而发生与某一抗体的交叉反应。这些抗原被称为交叉反应组(Cross reactive groups, CREGs)。CREGs 出现的频率远远高于普通的 HLA - A、B 抗原。Takemoto 和 Terasaki 在回顾 UNOS 近 4 万例尸肾移植临床效果时发现,按照 HLA 氨基酸残基是否相配进行分析,其相配率由 0 Ag MM 标准的 15% 提高到 51%,1~4 年存活率仅降低 2%~4%,并无显著性差异。鉴于此,Terasaki 教授领导的世界著名 UCLA 组织配型中心提出了新的配型策略 - HLA 氨基酸残基配型(Amino acid residue matching, Res M)。

国内谭建明¹⁷等人应用这种全新的配型策略分析了 316 例首次肾移植患者的临床资料,显示:按照 Res M 标准,可大幅度提高供受者的相配几率,0 MM 组受者由 Ag M 标准 0.3% 提高到 10%,0~1MM 组受者由 3.2% 提高到 42.4%。移植效果分析显示:接受残基相配的受者,移植肾短期存活明显改善。早期肾功能恢复明显好于错配组、急性排斥显著减少。1~5 年人/肾存活率残基相配与抗原相配两组十分接近,而与错配组比较:人存活提高 10%~16%,肾存活提高 14%~35%。贾保祥、赵明等人的研究结果与此类似,从而证实了 Res M 标准适合于汉族人器官移植临床应用。

5 新型免疫抑制剂

目前,大多数移植中心应用环孢素 A 或他克莫司 + 霉酚酸酯 + 泼尼松三联治疗方案防治急性排斥反应,术后人/肾存活率在 90% 以上。近年来,雷帕霉素、布雷迪宁、舒莱、赛尼哌等新的免疫抑制药物已在国内进行临床研究,并逐步推向市场。雷帕霉素能抑制细胞因子和生长因子在细胞内的合成,还直接抑制 B 细胞合成 IgG、IgM 和 IgE,使移植体内免疫球蛋白沉积明显减少,可与 CsA 或 FK506 合用,并有协同作用。赛尼哌(IL - 2 克隆抗体)是嵌合性抗

体,作用于功能受体调节特异性的免疫应答。FTY720 是 1995 年 Fujita 教授与 Yoshitomi 制药有限公司合作开发的一种新型免疫抑制剂,可直接影响 ICAM - 1 的合成和表达,并选择性作用于淋巴细胞,对粒细胞和单核细胞的活性不产生影响,与 CsA 和雷帕霉素等多种免疫抑制剂具有协同作用。目前,临床上合理使用免疫抑制剂以及个体化调整仍是移植工作者讨论的主要课题。环孢素 A 仍是主要的免疫抑制剂,近年来,国际上认为检测 C_2 (峰值) 比 C_0 (谷值) 价值更大,因为 C_2 与曲线下面积 (AUC) 更相一致。

进入 21 世纪,随着转基因技术、基因芯片技术和克隆技术等的发展和应用,我国的临床肾脏移植必将面临更广阔的发展空间。

6 参考文献

- 1 中华医学会器官移植学分会器官移植登记处. 1999 年度全国肾移植的统计. 中华器官移植杂志, 2000, 21(4): 206
- 2 林俊, 唐雅望, 张玉海等. 2300 例次肾移植的临床分析. 中华器官移植杂志, 2001, 22(2): 78 - 81
- 3 于立新, 徐健, 叶桂荣等. 肾移植 2123 例临床总结. 中华外科杂志, 2002, 40(4): 248 - 250
- 4 郑克立, 吴培根, 朱兰英等. 尸肾移植 1501 例总结. 中华器官移植杂志, 2000, 21(1): 14 - 16
- 5 肖序仁, 敖建华, 李炎唐等. 肾移植 1180 例次生存分析. 中华外科杂志, 2000, 38(8): 578 - 581
- 6 薛武军, 田普训, 潘晓鸣等. 肾移植 1140 例次总结. 中华器官移植杂志, 2001, 22(4): 198 - 200
- 7 管德林, 韩修武, 韩志友等. 1118 例肾脏移植临床总结. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1): 37 - 41
- 8 马潞林, 管德林, 韩修武等. 活体亲属供肾移植 25 例报告. 中华泌尿外科杂志, 2001, 22(12): 721 - 722
- 9 管德林, 韩修武, 何不朗等. 活体亲属供肾移植 12 例报告. 中华器官移植杂志, 2000, 21(1): 31 - 32
- 10 曾凡军, 林正斌, 沙波. 活体亲属供肾移植 29 例报告. 中华器官移植杂志, 2000, 21(1): 28 - 30
- 11 陈久龄, 张廷松, 李少华等. 整块切取尸肾方法的改进. 云南医药, 1995, 16(2): 96 - 99
- 12 陈凌武, 郑克立, 梅骅等. 两步尸肾整块切取法体会. 中华泌尿外科杂志, 1996, 17(3): 138 - 140
- 13 于立新, 白喜文, 罗永礼等. 肾移植取肾方法的改进. 中国临床解剖学杂志, 1992, 10(2): 128 - 129
- 14 于立新, 刘小友, 徐健等. 三种供肾切取方法的临床研究. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(12): 718 - 721
- 15 Summary of UNOS policies. UNOS Annual report. 1990: L1 - 8
- 16 Cecka JM. The effect on the UNOS allocation policy change from sharing HLA - identical kidney to sharing zero HLA - mismatched kidneys. In: Terasaki PI eds. The 11th Clinical Histocompatibility Workshop, 1996: 136
- 17 谭建明, 唐孝达, 周永昌等. 器官移植人类白细胞抗原 - 氨基酸残基配型标准与临床应用. 中华外科杂志, 2000, 38(1): 31 - 33

(2004 - 02 - 10 收稿, 责任编辑 董兵)

欢迎邮购:《中国军事后勤百科全书·卫生勤务卷》

定价: 140.0 元/本

请按定价从邮局汇款

地址: 北京市复兴路 22 号甲 3 号 人民军医出版社邮购部 左代华收 邮编: 100842

地方线: 010 - 51927262 军线: 0201 - 885576 887455 <http://www.junzhilv.com>

欢迎索取(免费)医学、军事图书目录和军事沙盘、模型、礼品、军表彩色图册