

肾移植诊疗学

Medical Management of Kidney
Transplantation

原 著 Matthew R. Weir
主 译 张小东

 人民卫生出版社

肾移植诊疗学

Medical Management of Kidney Transplantation

原 著 Matthew R. Weir, 医学博士

马里兰大学医学院内科学教授

肾脏内科学主任

主 译

张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 教授

副主译

肖序仁 解放军 301 医院泌尿外科 教授

许建业 宁夏医学院附属医院泌尿外科 教授

朱海涛 徐州医学院附属医院泌尿外科 教授

主译助理

田溪泉 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 副主任医师

人 民 卫 生 出 版 社

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读使用说明，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事件与损失负责。

Medical Management of Kidney Transplantation, by Matthew R. Weir

© 2005 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U. S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

肾移植诊疗学 张小东 主译

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有者书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

图书在版编目(CIP)数据

肾移植诊疗学/张小东主译. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 12

ISBN 978-7-117-09271-5

I. 肾… II. 张… III. 肾-移植术(医学)
IV. R699.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 147013 号

图字:01-2005-1260

肾移植诊疗学

主 译: 张小东

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 32.25

字 数: 995 千字

版 次: 2007 年 12 月第 1 版 2007 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09271-5/R·9272

定 价: 88.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者名单(按章节顺序)

- | | |
|-----|--------------------|
| 卢锦山 | 解放军 301 医院泌尿外科 |
| 赵海东 | 解放军 301 医院泌尿外科 |
| 马麟麟 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 史力新 | 解放军 301 医院泌尿外科 |
| 贾永中 | 解放军 301 医院泌尿外科 |
| 孙圣坤 | 解放军 301 医院泌尿外科 |
| 田溪泉 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 杨晓勇 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 乔 鹏 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 闫 明 | 首都医科大学 |
| 李世海 | 首都医科大学 |
| 尹 航 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 胡小鹏 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 李小北 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 张 勇 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 郑志学 | 首都医科大学 |
| 王建文 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 王学科 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 王 勇 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 张 鹏 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 王 玮 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 张 鑫 | 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 |
| 陈 鑫 | 赤峰市人民医院泌尿外科 |
| 李朝争 | 邢台矿物局总医院泌尿外科 |
| 王雁德 | 吉林油田总医院泌尿外科 |

前 言

肾移植患者是一组特殊的人群,除了肾脏内科、移植和外科医生外,在我们的日常医疗工作中也常常能遇到这些病人。他们合并有与慢性肾脏疾病相关的特殊临床问题和并发症,同时也存在免疫抑制状态。本书的目的是为读者提供在这些领域中的最新概念和知识。书中的作者被要求不但能够展现各个领域专业文献的新概念,也要提出作者自己的学术观点和对一些问题的理解。希望医生从本书获得一些新的观点,使那些重获生命的肾移植患者的长期生活质量得到提高。

Matthew R. Weir, M. D.

目 录

第一部分 移 植 前

第一章 移植与患者生存率	1
第二章 移植前受者的同种反应性检测	17
第三章 受者评估	25
第四章 等待期的处理	43
第五章 高度致敏患者的处理方法	49
第六章 同种异体移植肾的保存	60

第二部分 移 植

第七章 初期的住院治疗	68
第八章 移植受者的外科问题	93
第九章 体外血液净化在肾移植患者中的应用	104
第十章 免疫抑制剂	117
第十一章 移植耐受的路径	128

第三部分 移 植 后

第十二章 移植肾失功的评估及处理	142
第十三章 肾移植术后复发及新发疾病	174
第十四章 儿童肾移植	183
第十五章 肾移植的精神与社会心理问题	216
第十六章 肾移植受者的妊娠和性问题	222
第十七章 肾移植受者的冠心病预防和治疗	228
第十八章 实质器官移植后血脂代谢紊乱	240
第十九章 移植后高血压	260
第二十章 移植后糖尿病的评价和治疗	276
第二十一章 移植后血液系统并发症	285
第二十二章 移植术后肝病	303
第二十三章 肾移植术后骨病的处理:骨矿物质密度与使用二磷酸盐化合物意义的相互关系	333
第二十四章 移植后恶性肿瘤及淋巴组织增生障碍	348
第二十五章 移植肾功能衰退的治疗:肾功能进行性丢失不是必然	362
第二十六章 肾移植患者细菌感染	376
第二十七章 肾移植患者中的非巨细胞病毒和非肝炎病毒感染	388
第二十八章 肾移植中的巨细胞病毒感染	402
第二十九章 肾移植中的真菌感染	414

第三十章	移植患者勃起功能障碍及其他泌尿系统问题	420
第三十一章	肾移植病理学	443
第三十二章	肾移植受者影像学	454
第三十三章	肾和胰腺移植	470
第三十四章	肾移植患者常用的药物以及药物之间的反应	479
第三十五章	肾移植患者的眼部、鼻咽部、牙齿、口咽部和听觉并发症	501

前 言 第 一 章

1	本书主要读者对象	第一章
11	肾移植的适应证	第二章
22	肾移植的禁忌证	第三章
24	肾移植的术前准备	第四章
24	肾移植的术后处理	第五章
26	肾移植的并发症	第六章

第 二 章 肾 移植

28	肾移植的适应证	第七章
28	肾移植的禁忌证	第八章
101	肾移植的术前准备	第九章
111	肾移植的术后处理	第十章
121	肾移植的并发症	第十一章

第 三 章 肾 移植

141	肾移植的适应证	第十二章
174	肾移植的禁忌证	第十三章
181	肾移植的术前准备	第十四章
219	肾移植的术后处理	第十五章
222	肾移植的并发症	第十六章
228	肾移植的术前准备	第十七章
240	肾移植的术后处理	第十八章
266	肾移植的并发症	第十九章
279	肾移植的术前准备	第二十章
282	肾移植的术后处理	第二十一章
303	肾移植的并发症	第二十二章
303	肾移植的术前准备	第二十三章
346	肾移植的术后处理	第二十四章
363	肾移植的并发症	第二十五章
373	肾移植的术前准备	第二十六章
388	肾移植的术后处理	第二十七章
403	肾移植的并发症	第二十八章
414	肾移植的术前准备	第二十九章

第一章 移植物与患者生存率

Karl. Womer, Herwig-Ulf Meier-Kriesche and Bruce Kaplan

前言

患者生存率

移植物生存率

移植物丢失的主要原因

带移植物功能死亡

慢性移植物肾病

原发疾病复发

受者和移植物存活危险因素

移植前因素

等待时间/优先移植

HLA 配型

供者来源

供者年龄

无心跳供者

边缘供者

双肾移植

受者致敏

移植后因素

急性排斥反应

移植物功能延迟恢复

受者年龄

受者体重

肾功能

受者种族

高血压

免疫抑制治疗

总结

前言

患者生存率

目前普遍认为,肾移植是绝大多数晚期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)患者的最佳治疗方法。肾移植的优势在于提高生活质量¹⁻⁴和降低医疗费用^{2,5}。根据2001年器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)的报告⁶,尸体供肾移植受者的1年和5年生存率分别为95%和81%,而接受活体供肾移植受者的1年和5年生存率分别为98%和91%。一些研究证明,目前尸体肾移植的患者的存活已获得显著改善⁷⁻¹⁰。然而,比较透析治疗和移植病人存活率的随机试验既不可行又不符合伦理。而且,肾移植的受者来源于一个高度精选的透析病人,与未选择移植治疗的病人相比,移植患者的平均年龄较小,健康状况

更佳,社会经济状况更好。Wolfe等¹¹将美国肾脏数据系统(U. S. Renal Data System, USRDS)的资料与UNOS的肾移植登记处(Scientific Renal Trans-plant Registry, SRTR)等待移植的数据合并在一起进行分析,从而避免了上述的选择性偏差,结果发现,尸体肾移植与维持透析相比,尽管术后短期的死亡风险增加,但在长期存活上具有更大的优势(图1.1)。与生存相关的优势在男性和女性相似,

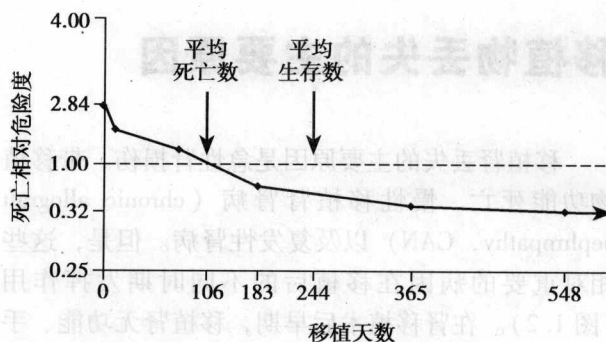


图1.1 23275名第一次接受尸体肾移植受者死亡相对危险度

由其他原因导致的 ESRD 显著优于糖尿病患者。种族分析发现,与美国本土人和黑人相比,亚洲人和白人移植后远期死亡的相对危险性 (relative risk, RR) 显著减少。所有四个种族的分组中,移植均比透析可显著地降低远期死亡的相对危险性。与此相似的是,尽管长期生存率的最大差异存在于 20~39 岁等待移植的患者,在 70~74 岁的患者中也可以观察到长期生存率的改善。Wolfe 等的研究为 ESRD 患者相关治疗的最基本问题提供了一个明确的答案,并且证明肾移植不仅仅是改善生活质量而且是一种可以延长生命的方法,再次引起全世界的关注。

移植物流生存率

临床器官移植的时代始于 1962 年,当时发现硫唑嘌呤可作为免疫抑制药物应用于临床。通过联合应用泼尼松和硫唑嘌呤,使同种异体尸体移植肾的 1 年生存率从以前的 0 增加到 45%~50%。到 20 世纪 70 年代,研究显示活体亲属肾移植的移植肾早期和长期存活率均比尸体肾移植更好。当环孢

素^{12,13}和抗 CD3 单克隆抗体 (OKT3)^{14,15}在 20 世纪 80 年代应用于临床后,同种异体移植肾的 1 年生存率从接近 60% 提高到 80%~90%。1988 年到 1996 年间,活体供肾的移植肾生存率从 89% 提高到 94%,尸体供肾的移植肾生存率从 77% 提高到 88%¹⁶。到 20 世纪 90 年代,新的免疫抑制药物的引进使急性排斥反应的发生率显著下降¹⁷。2001 年 UNOS 的报告表明,尸体供肾和活体供肾的移植肾 1 年生存率分别提高到 89% 和 95%。

根据 SRTR 的资料,Hariharan 等¹⁶报告 1988 年到 1995 年间,尸体供肾的移植肾预期半数生存时间 (projected half-life) 从 7.9 年提高到 13.8 年,活体供肾的移植肾则从 12.7 年提高到 21.6 年(表 1.1)。虽然这一进展发生在应用环孢素、硫唑嘌呤和泼尼松治疗的年代,但并不能完全归因于新型免疫抑制药物的使用。基于这些发现,下一步研究不仅要着眼于免疫学,也应着眼于非免疫学策略,这样有可能通过预防晚期移植肾丢失,从而改善远期结果¹⁸。本章重点阐述移植术前和移植术后与移植物流及患者生存率相关的供、受者的重要危险因素,以及相应的药理学进展。

表 1.1 1988~1995 年肾移植病人预期半数生存时间

供者	预期半数生存时间 (95%CI) ^a							
	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
检查前								
活体	12.7 (11.5~13.9)	15.0 (13.5~16.5)	14.8 (13.3~16.3)	14.8 (13.3~16.4)	16.9 (14.8~18.9)	16.7 (14.5~19.0)	21.8 (17.7~26.0)	21.6 (13.8~29.3)
尸体	7.9 (7.6~8.3)	8.7 (8.3~9.2)	8.8 (8.4~9.2)	9.7 (9.2~10.1)	9.6 (9.1~10.1)	10.3 (9.7~11.0)	11.0 (10.1~11.9)	13.8 (11.2~16.4)
检查后								
活体	16.9 (15.1~18.7)	20.8 (18.3~23.2)	19.9 (17.5~24.1)	21.5 (18.8~24.1)	21.9 (18.9~24.9)	22.9 (19.3~26.5)	35.0 (26.5~43.5)	35.9 (19.3~52.5)
尸体	11.0 (10.5~11.5)	12.0 (11.4~13.2)	12.5 (11.8~13.2)	14.5 (13.6~15.4)	14.2 (13.2~15.1)	15.1 (13.9~16.3)	17.4 (15.5~19.3)	19.5 (15.1~23.8)

CI, 可信区间

移植物流丢失的主要原因

移植肾丢失的主要原因是急性肾损伤、带移植物流功能死亡、慢性移植肾肾病 (chronic allograft nephropathy, CAN) 以及复发性肾病。但是,这些相对重要的病因在移植后的不同时期发挥作用(图 1.2)。在肾移植术后早期,移植肾无功能、手术并发症和急性排斥反应 (acute rejection, AR) 是移植肾丢失的主要原因。但基于本章的目的,仅

对引起晚期移植肾丢失的病因进行回顾。

带移植物流功能死亡

目前的资料显示,带移植物流功能死亡已经成为远期同种移植肾丢失的一个主要原因^{19,23},特别是对于老年移植患者。通过研究患者人群的年龄和伴发病、移植年代及移植术后时间等因素,发现带移植物流功能死亡已成为移植肾丢失的首位或第 2 位的原因^{19-21,24}。带移植物流功能死亡通常是由伴发疾病所致,例如心脏病、感染和癌症等。其中许多伴发

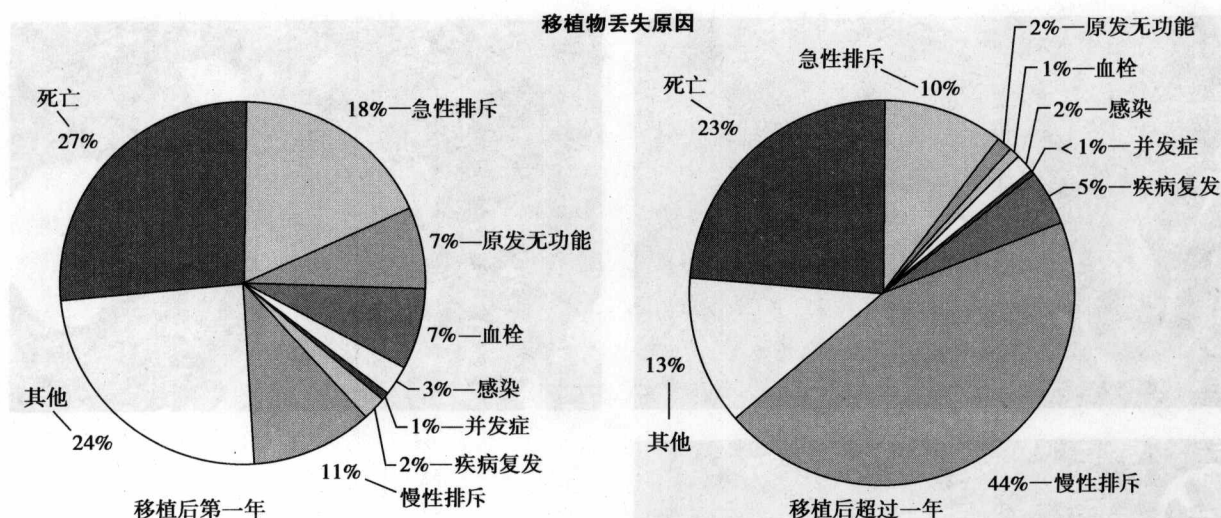


图 1.2 成人初次尸体肾移植在移植第一年 (n=10464) 和一年以后 (n=12805) 移植物丢失原因

疾病可随移植病人所使用的免疫抑制药物以及移植物的功能状态而发生变化。独立于患者死亡的移植肾丢失 (以死亡结尾的移植物丢失) 的分析, 可使我们更加明确造成移植物本身损伤的危险因素, 但也可能因为未把影响两个终点的因素考虑进去而产生误差。尽管目前尚无类似普通人群那样的大规模的试图减少移植患者死亡的干涉性试验, 以确立有效的证据, 通常用于纠正影响患者死亡, 特别是心血管死亡的危险因素的一些方法已经得到普遍采用¹⁹。这些方法包括减肥、禁烟、严格控制血糖、降脂治疗、应用阿司匹林和纠正贫血等。大多数的移植中心积极监控并治疗移植病人的感染, 努力减少增加感染危险的免疫抑制剂的用量, 特别是对于老年患者。这些移植中心通常都遵照癌症筛查指南进行普查。

慢性移植物肾病 (CAN)

CAN 是一种很难定义的临床-病理特征, 临床表现为肾移植术后几个月到几年内肾功能逐步下降, 伴有高血压 (HTN) 和不同程度的蛋白尿²⁵。组织病理发现包括广泛分布的闭塞性血管病变、肾小球硬化症和间质纤维化伴肾小管萎缩 (图 1.3), 偶尔可见移植肾肾小球病, 伴有肾小球基底膜裂解。但是, 这些变化与人的年龄增长以及年龄相关性疾病引起的自身肾脏变化相重叠。因此, 可以将 CAN 看作是各种因素对肾组织破坏造成的共同的最终病理现象²⁰。免疫性因素和非免疫性因素都可导致 CAN²⁶, 尽管这些因素彼此并非相互排斥。

对于免疫性因素, AR (特别是严重的、复发的和后期发生的 AR) 是发展成 CAN 的最大危险因素。观察发现, HLA 匹配供者的尸体肾移植的移植肾半数生存时间比 HLA 错配供者的移植肾明显延长, 进一步说明了免疫学机制在其中的作用²⁷。而且, 在 Legendre 等人²⁸的一项研究中, 他们对未发生 AR 或急性肾衰竭 (acute renal failure, ARF) 的 HLA 匹配患者的肾脏进行了预定 2 年后的活检, 结果发现这部分患者无 CAN 的组织病理改变。细胞机制²⁹⁻³²和体液机制^{33,34}都可能在 CAN 的发病机制中发挥一定作用, 尽管每一机制的相对作用还存在很大的争议。非免疫性因素包括供者脑死亡、缺血-再灌注损伤、供者肾单位数量不足、钙调神经蛋白抑制剂毒性、高血压、高脂血症、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染和多瘤病毒性肾病等。

目前, 尚无确切研究能够证明后续干预治疗能够有效地降低 CAN 导致的移植肾丢失率。肾移植的最终目标是达到耐受状态³⁵, 在该状态下可以理想地消除免疫性因素, 也有可能减轻非免疫性因素的影响³⁶。为了充分地解决这一难题, 任何成功的策略都要依赖于免疫、生理、感染和代谢方面的广泛研究。

原发疾病复发

肾小球肾炎 (glomerulonephritis, GN) 是 ESRD 的一个主要原因, 而且是 30% ~ 50% 的肾移植病人的原发病^{24,37}。因为单一移植中心缺乏足够的病例, 所以无法准确评估 GN 复发的发病率以及

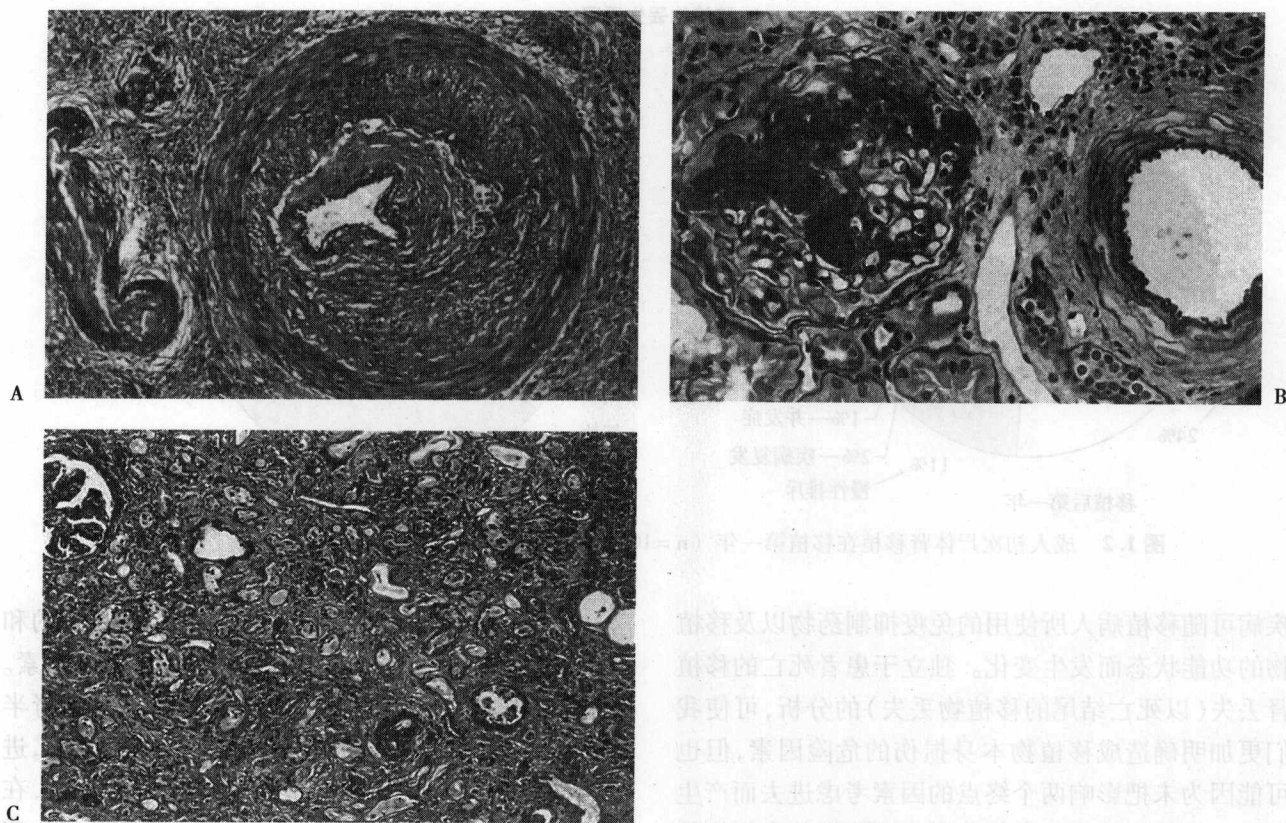


图 1.3 慢性移植肾病理学特征：(A) 血管闭塞，(B) 肾小球硬化，(C) 间质纤维化

GN 对移植肾生存率的相关影响。解释小规模研究的结果时要格外谨慎，另外，尽管数据登记处的报告可以有效地评估移植肾丢失率，但报告中经常缺乏复发率和临床结果的信息。根据报告，同种异体肾移植受者的复发率为 6.0% 到 19.4%，并且患病率随着随访时间延长而升高^{24,38-41}。复发的病人的移植肾丢失率较高，根据最近的报告，1.1% 到 8.4% 的受者移植肾丢失的原因是复发^{24,38-42}。

解释复发率时要注意几个问题。第一，移植术前和移植术后确切的组织学诊断是必要的。不幸的是，许多病人发展到 ESRD 时并无明确的肾脏活检，而且多数肾移植中心没有对有蛋白尿和/或慢性移植肾功能障碍的患者进行例行的诊断性活检。这些情况导致了诊断不足，并因此降低了报告的真正复发率。第二，某些缺乏特异性病理特征所导致的诊断错误，常同时混杂有伴随的肾小球病理变化。第三，新发的肾小球疾病使得复发率的评估更为复杂。最后，一项特定研究的随访时间是重要的，因为复发对移植肾生存率的影响随着随访时间延长而增加。

借助澳大利亚和新西兰透析与移植登记处收集的数据，Briganti 等人²⁴研究了 1505 例经活检

证明为 GN 导致 ESRD 的肾移植受者的复发率、复发时间和由 GN 复发造成移植肾丢失的相关性问题。术后 10 年，由于 GN 复发造成移植肾丢失的发生率为 8.4%，与此相对应，急性排斥反应造成移植肾丢失的发生率为 4.1%，移植肾功能尚存而患者死亡造成移植肾丢失的发生率为 15.0%，CAN 造成移植肾丢失的发生率为 20.3%。因此，GN 复发在导致移植患者移植肾丢失的常见原因中排第三位。由于 GN 复发造成的移植肾丢失发生在局灶性节段性肾小球肾炎 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、肾小球膜毛细血管肾小球肾炎 I 型 (mesangiocapillary glomerulonephritis type I, MCGN-I)、MCGN-III 型、IgA 肾病、Henoch-Schoenlein 紫癜、膜性肾病和微量免疫新月体 GN 的患者。FSGS 和 MCGN-I 患者的移植肾丢失的发生率最高，并且发生较早。移植术后 10 年，各种原因造成的移植肾丢失的发生率在经活检证实的 GN 受者和其他原因造成肾衰的受者中相似。由于 GN 导致移植肾丢失的发生率随时间增加而升高，因此 GN 的复发随着总体移植肾长期存活率的不断改善而成为移植肾丢失越来越重要的原因。

受者和移植物存活的危险因素

移植前因素

等待时间/优先移植

如前所述,与 ESRD 病人维持透析相比,肾移植可以提高生存率¹¹。因为在过去 10 年中,ESRD 的发病率提高了近一倍,而尸体供肾库并无实质性增长。患者接受同种异体肾移植术的等待时间持续增加⁴³。早先单中心¹⁰和小数据库⁹的资料回顾性分析结果显示,移植前透析时间的长短与受者及移植肾的存活不相一致。透析时间是否为移植肾丢失的一个独立危险因素尚存在争论,基于后续的大规模的 USRDS 数据库回顾性资料研究显示,透析时间对肾移植受者和移植肾的存活率,呈现明显有害的时间依赖性效应,而且有些令人惊奇的是,这一效应也对移植存活率(以死亡结尾)产生影响⁴⁴。这些发现在尸体和活体移植中都得到确切的证实,而且更重要的是,这一效应成比例地显现在不同的原发疾病组,提示 ESRD 增加的危险并非简单地与某一积累的疾病负荷相关(即糖尿病或高血压与 GN 比较)。

这些数据被 Mange 等⁴⁵的研究进一步证实,他们对 8481 例活体供肾中的优先移植受者进行了回顾性研究,结果发现与透析后再行肾移植的患者相比,这些患者术后第 1 年移植物衰竭的危险降低了 52%,第 2 年降低了 82%,在随后数年中降低了 86%。而且,透析时间的延长与移植术后 6 个月内 AR 的几率升高相关,提示透析有可能改变慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者的免疫状态,从而可以解释移植肾丢失发生率的升高。Kasiske 等人⁴⁶通过分析优先移植患者的临床效果,进一步研究了这个问题。他们对 1995~1998 年的 38836 例首次肾移植的患者进行了回顾性分析。所有病例中,13.2%的肾移植为优先移植,占尸体肾移植的 7.7%,占活体肾移植的 24%。多数接受优先移植的受者小于 17 岁、白种人、工作积极、有私人保险、大学毕业,并且肾移植时 HLA 错配少(所有的这些病人的特征均有利于移植物存活率的改善)。但是,多因素分析证明,优先

移植对移植肾存活的有利效应独立于其他肾移植前的因素。

为了排除以往研究中可能存在的供者相关的混淆因素,我们分析了 2405 对接受同一供者肾脏而 ESRD 时间不同的受者⁴⁷。结果发现,与透析少于 6 个月的患者相比,透析 24 个月以上患者的 5 年和 10 年未校正的移植物存活率和排除死亡的移植物存活率都明显降低。尽管该受者群体具有年龄大、非洲裔美国人多、群体反应抗体(panel-reactive, PRA)百分数高的特点,多因素分析时对这些因素进行了修正,结果发现仍然存在这一趋势。在不考虑受者等待时间的情况下,这些发现中最重要的是移植时 6 个抗原均匹配,因为现在的全国共享策略使得相当一部分患者的肾移植为优先移植。在一项随访研究中,研究人员将移植肾丢失后死亡(death after allograft loss, DAGL)作为一个非常规终点,对 1988~1998 年的 78,564 例首次肾移植病人的危险因素进行了分析,并将结果报给 USRDS⁴⁸。在 Cox 模型中,透析两年以上患者 DAGL 的 RR 升高 1 倍,而移植时间与 DAGL 无相关性。这些发现提示,ESRD 的时间是预测肾移植结果的一个强力的、独立的和有可能改变的危险因素,并强调对所有 ESRD 患者及时进行肾移植是很必要的。

HLA 配型

尽管免疫抑制剂的发展使得 HLA 的重要性相对降低,但在大规模的回顾性分析中,HLA 匹配仍然是生存率的一个主要的决定因素⁴⁹。Held 等人⁵⁰对 1984~1990 年接受首次尸体肾移植的医疗保险患者进行了一系列研究。多因素和单因素分析均提示 HLA 错配较少的移植肾存活时间更长。无错配的移植肾的存活确实优于 1 个错配的移植肾,而 1 个到 6 个错配的移植肾存活更具有同质性。最近的 UNOS 的报告证实了这些发现,六个抗原匹配的尸体肾移植的 1 年移植肾生存率为 94.9%,5 年移植肾生存率为 68.2%;而无抗原匹配的尸体肾移植的 1 年和 5 年移植肾存活率分别为 91.1% 和 55.3%⁶。同样,六个抗原匹配的活体供肾的 5 年移植肾存活率为 87%,无抗原匹配的 5 年移植肾存活率为 57%⁶。

经过 US 移植中心同意,UNOS 在 1978 年制定了一个计划,即可以将与受者 HLA-A、B 和 DR 抗原相符的肾脏运送到全国各地。HLA 匹配政策已

两次放宽,第一次是供肾 HLA 抗原簇与受者的 HLA 抗原匹配可以少于 6 个,第二次是供肾 HLA-A, B 和 DR 抗原可以与受者无匹配⁵¹。最近, Takemoto 等人⁵²检查了全国肾脏共享计划运作 10 年的结果。如果排除随访标准的差异,那么 HLA 匹配的移植肾的存活率是相似的,并且显著长于 HLA 错配的移植肾(半数生存期分别为 12.5 年和 8.6 年)。供者年龄偏大有可能削弱 HLA 匹配的优势,供者的年龄小于 15 岁,则 HLA 匹配的移植肾 10 年存活率与 HLA 错配的移植肾 10 年存活率的差异最大(28%),而供者年龄大于 55 岁时差异最小(10%)。研究中未发现 HLA 匹配的黑色人种受者的移植肾存活率有显著提高。最后,如果冷缺血时间(cold ischemia time, CIT)大于 36 小时,则 HLA 配型对移植肾存活率无改善。CIT 大于 36 小时的这一发现在不同研究者的类似研究中得到了证实⁵³。

其他几组报道进一步探讨了 HLA 配型与移植肾存活改善相关的临床效果。Mange 等人⁵⁴采用 UNOS 的数据,比较了同一供者的一个肾脏外地移植和另一个肾脏当地肾移后的结果。在他们的分析中,HLA 错配的移植肾 1 年存活率与是否经过运输有显著的相关性,但 HLA 匹配的移植肾则无此现象。在一项单中心的研究中,Asderakis 等人⁵⁵的研究结果显示,对于供者年龄大于 55 岁的受者,如果缩短 CIT 而忽略 HLA 配型,只能提高 3.7% 的移植肾生存率。其他一些单中心的研究得出了相似的结果,他们研究的目的在于优化影响同种移植物存活的非 HLA 依赖危险性因素与 HLA 配型费用的组合^{56,57}。事实上, Terasaki 等人⁵⁸的研究结果表明,活体非亲属移植的移植物生存率与父母供肾相当,尽管前者的 MHC 错配率明显偏高。同样,无抗原错配的移植后立即恢复功能的尸体移植肾存活率与夫妻供肾的生存率相似。但是,6 个抗原均错配而移植术后第一天即恢复功能的移植肾存活率要高于 6 个抗原完全匹配但未能立即恢复功能的移植肾。总之,HLA 配型只是影响移植物长期存活的复杂而相互作用的危险因素中之一,总体危险因素的增加可使任何 HLA 配型的效应降低。

供者来源

即使将缺血时间和移植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)加以校正后,活体供者(live donor, LD)来源仍然是与移植物良好存活相

关的一个最强有力的因素^{16,58}。尽管 LD 供肾的 HLA 错配率较高,这一优势仍然很明显,而且不受供者种族、供者年龄、冷缺血时间或术前供者血输注的影响⁵⁸。尽管配偶供肾的受者使用免疫抑制药物的依从性较好,可以合理解释其优越的移植肾生存率,其他的活体非亲属供者的移植肾生存率也同样优越。在所有的可能性中,活体供肾的优势在于移植肾综合了各种优势,包括受教育程度高、损伤小的高质量供肾和社会经济状况较好、态度积极的受者。

供者年龄

移植物长期存活差的一个最危险因素是供者年龄的增长^{20,59,60}。年长的供者的肾脏在移植术后的表现特征较差,包括 DGF 和血清肌酐基线水平的升高。尽管上述原因仍不完全清楚,由于年龄或年龄相关疾病,例如 HTN 和血管病变所导致移植肾储备功能下降,可能解释这一现象。另外,移植后可能存在加速老龄化的现象,这一点在供者年龄较大的供肾上表现得更明显⁶¹。供者年龄也是移植肾功能死亡的一个危险因素⁶⁰,这归咎于众所周知的心血管疾病死亡和慢性肾脏疾病的相关性⁶²⁻⁶⁴,近年来还发现,移植术后 1 年的血清肌酐水平升高与心血管疾病死亡相关⁶⁵。

无心跳供者

无心跳供者(non-heart-beatig donor, NHBD)是指已经出现循环和呼吸功能不可逆性停止的供者⁶⁶,恰恰与按照神经系统标准已确定死亡但仍有心跳的供者(HBD)相反。根据定义可以知道,NHBD 的肾脏经历了一个灌注不足或完全缺乏灌注(例如热缺血)的延长时相,这就意味着可能引起的不可逆损伤,而导致移植肾的近期和长期存活率下降。事实上,NHBD 几乎只限定用于肾移植领域,因为移植术后移植肾无功能可以透析支持。大多数移植中心采用 Maastricht 协议,在切取供者器官之前有一个等待时间,即心脏按摩和机械通气停止后 10 分钟,并由器官切取无关的医师作出供者死亡的诊断⁶⁷。此外,这一协议将供者分为以下四类:I 类,到达时死亡;II 类,复苏失败;III 类,心脏停跳;IV 类,脑死亡供者心脏停跳。NHBD 的应用是为了增加供者库,以弥补适合移植的尸体器官日益明显的短缺。尽管从 20 世纪 80 年代早期开始,世界上许多移植中心都在使用 NHBD, NHBD

本身的伦理学问题使得美国的许多移植中心没有广泛进行这一临床实践。

几项小规模的单中心研究论述了 NHBD 对肾移植结果的影响, 虽然随访时间相对较短⁶⁸⁻⁷²。与 HBD 相比, 这些研究中所有病例的 DGF 均明显增加。有两项研究的 NHBD 大多数为 II 类或 III 类, 病人和移植肾的 1 年和 3 年存活率与 HBD 相比并无显著差别^{70,71}。在其中一项研究中, 这些受者的血清肌酐水平在术后 5 年时升高到临界水平, 提示对他们长期随访的重要性⁷⁰。Sanchez-Fructuoso 等人⁶⁸将 55 岁以上和热缺血时间大于 120 分钟的供者排除在外, 根据当地的指令性政策, 凡是道路上突然死亡的尸体要立即运往捐赠中心。在他们的研究中, I 类供者的移植肾 1 年和 5 年生存率无明显差别⁶⁸。Weber 等人⁶⁷报告了 122 例 NHBD 肾移植的长期资料, 这些患者接受了序贯治疗, 包括初期的抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG), 术后 10 天开始使用环孢素, 此后采用以环孢素为基础的三联药物治疗; 对照病例的 HBD 受者在移植术后立即接受三联治疗。其结果证明了先前的研究, 显示 DGF 对 NHBD 移植肾的影响几乎是 HBD 的两倍。移植肾的 10 年生存率在 NHBD (78.7%) 和 HBD (76.7%) 之间无显著差异。有趣的是, DGF 对 NHBD 的移植肾生存率并无影响, 却与 HBD 的移植肾生存率降低相关。最近 Brook 等人⁷³证明, 发生 DGF 的 NHBD 移植肾的 6 年生存率高于发生 DGF 的 HBD 移植肾 (分别为 84%、62%), 尽管 NHBD 人群的 DGF 时期较长。这些结果有可能受两组使用的免疫抑制剂不同的影响, 但仍然表明了先前移植医生和病人的担忧, 即 NHBD 的应用没有达到预期的数量, 以及 NHBD 提供了一个尚未开发使用的尸体器官来源。

边缘供者

边缘供者或者称为扩大标准供者 (expanded criteria donors, ECD), UNOS 将其定义为由于特定的临床特征而使移植肾晚期 (10 年) 丢失率大于 70%⁷⁴ 的供者。这些供者的特征包括年龄大于 50 岁、长期存在 HTN 病史、脑血管意外导致的死亡、末期血清肌酐水平高于 1.5mg/dl、糖尿病或者 CIT 时间较长 (超过 36 小时)⁷⁵⁻⁷⁷。近年来移植肾满足上述标准的肾移植占尸体肾移植的近 1/5⁷⁴。尽管这些供者捐献的供肾产生的结果不如标准供者, 但仍然优于透析的费用和临床结果⁷⁹。

根据 1992 ~ 1997 年 UNOS 登记的等待肾移植的 122, 175 名患者资料, Ojo 等人⁷⁹比较了 ECD 的肾脏对移植受者和那些仍然等待移植的病人存活情况。一般说来, ECD 的移植受者比维持透析的移植患者存活长 5 年, 而理想的非 ECD 的尸体肾移植受者的获益生存时间为 13 年。如同预想的一样, ECD 肾移植的生存优势受 ESRD 的原发疾病、受者年龄和种族等因素的影响。由糖尿病所致的 ESRD 患者获益最大 (RR = 0.62), 而 HTN 患者寿命期望值提高最多 (8.5 年)。虽然等待移植的年轻患者 (年龄 18 岁到 54 岁) 比年长患者的寿命延长多 5 ~ 6.5 年, 但因为这些年轻患者的死亡风险相对较低, 边缘供肾移植后的生存优势也相对减少。白人受者比黑人受者寿命延长更显著 (分别为 6 年和 3 年)。重要的一点是, 接受 ECD 的肾移植均不影响任何亚群组患者的存活。

目前 UNOS 实施了一项规定, 对所有等待移植的 ESRD 患者均被同时排列在 ECD 和理想供者肾脏的登记表中⁸⁰。那些拒绝排在边缘供者登记表中的患者, 等待时间会相当长, 从而造成透析相关的死亡率升高。Schnitzler 等人⁸⁰试图阐明如下问题: 拒绝 ECD 的患者在出现不幸后果之前究竟要等待多久才能移植? 透析等待所增加的费用是否比接受标准供者所获得的益处更大? 他们的研究结果显示, 接受标准供者肾脏的患者比接受 ECD 的等待时间平均长 3.2 年, 而且经校正的生活质量相关的预期寿命基本相当。一般来说, 对于黑人受者收支平衡的等待时间为 4.4 年, 而 60 岁以上受者的收支平衡的等待时间为 11 个月。该文章的作者建议较为年长的受者有可能是 ECD 供肾移植的最佳人选。就目前来说, 任何采用 ECD 供肾的决定必须考虑患者自身的预后以及尽快使患者脱离透析的社会需求。而且, 等待 ECD 供肾的登记应保持较小规模, 以便从根本上缩短肾移植的等待时间。

双肾移植

为了进一步扩展尸体肾供者库, 一些移植中心开始施行双肾移植^{81,82}。其方法是将两个边缘肾 (通常情况下可能被抛弃的肾脏) 移植到一个受者体内, 目的在于将移植肾生存期提高到一个可以接受的、而移植单个边缘肾无法实现的水平。在一项早期的前瞻性对照研究中, Remuzzi 等人⁸³报告双肾移植的受者和移植肾的 6 个月生存率均为 100%, 而且血清肌酐水平比对照受者明显偏低。

随后的长期随访研究证实了这些最初的报告⁸⁴⁻⁸⁷。Andres 等人⁸⁷以 60 岁以上供者的供肾肾小球硬化超过 15% 作为双肾移植的标准, 结果显示双边缘肾、单个边缘肾和单个理想肾移植的受者 1 年生存率 (100%, 95%, 98%) 和移植肾存活率 (95%, 90%, 93%) 均无显著差异。Jerius 等人⁸⁴报告与单个边缘肾移植 (73%) 相比, 双边缘肾移植 (96%) 的移植肾 2 年生存率更具优势。这些研究结果表明, 双边缘肾移植的移植物生存率等于或优于单个边缘肾移植的移植物生存率, 尽管这些移植中心所采用的双肾移植的标准不尽相同。

美国的 SRTR 现在设立了一个双肾移植登记处, 这样可对双肾移植和单肾移植受者的远期结果

进行比较。最近的报告⁸⁸显示了 1994 年 287 例双肾移植患者的数据, 这些供肾在移植前曾被所有的当地移植中心拒绝, 也屡遭几个地区移植中心的拒绝。患者平均年龄为 (58 ± 13) 岁, 平均终末肌酐清除率为 (77 ± 40) ml/min。供肾的活检结果显示平均肾小球硬化率为 $16 \pm 13\%$ 。比较 50 ~ 64 岁供者的单肾移植和双肾移植受者的移植肾存活率, 发现两者的 1 年存活率相似 (单肾 85%, 双肾 84%), 但双肾移植的 5 年生存率更佳 (单肾 51%, 双肾 64%) (图 1.4)。这些数据证明双边缘肾移植可以获得优越的移植肾生存率, 否则边缘肾将被抛弃。这一途径是许多探索扩展尸体供肾库的方法之一。

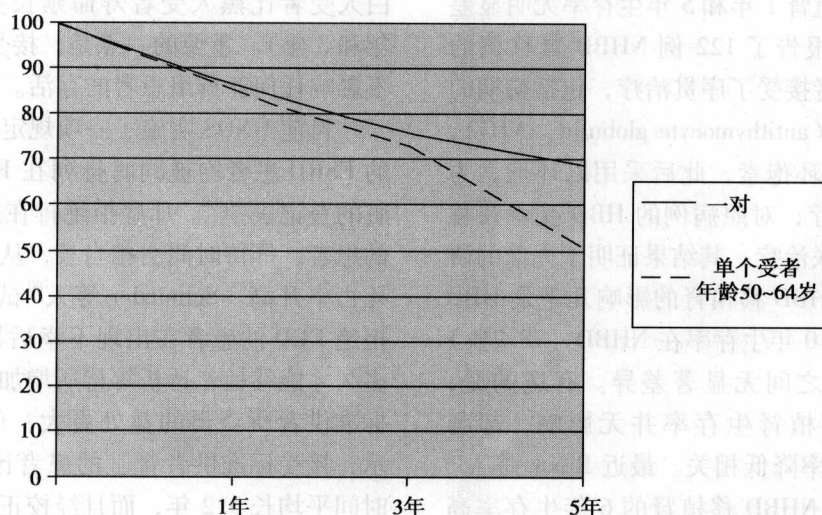


图 1.4 接受双肾移植和单个肾移植的受者移植物存活率, 供者年龄在 50 ~ 60 岁之间

受者致敏

肾移植人选患者的致敏仍然是困扰各移植中心的难题。致敏主要有三个来源, 包括先前的移植、输血和妊娠。根据 UNOS 的最新数据⁶, 无论是活体供肾或是尸体供肾, 严重致敏 (PRA > 50%) 的首次移植受者的移植肾生存率显著低于非致敏或轻度致敏的患者。PRA 大于 20% 的受者的移植物生存率下降, 随着 PRA 水平升高, 危险进一步增加。近 1/3 的严重致敏的患者在等待移植的过程中敏感性降低。但是这种 PRA 百分比的降低对于改善移植肾存活率的作用有限。尽管临床上已经应用了促红细胞生成素, 仍有 1/3 以上的肾移植受者需要接受输血, 接受输血次数最多的患者, 结果最差。近 5 年的“输血效应”对移植肾的存活优势已经丧失。输血的不良效应在经产女性受者中最明显, 其

移植肾的生存率低于男性和未经产以及未致敏的经产女性患者。这些数据说明受者致敏作用是移植肾存活的一个主要障碍。设计一些降低致敏程度的治疗方法, 如血浆置换、静脉注射免疫球蛋白等, 以显著改善这一状况是正在研究的课题。

移植后因素

急性排斥反应

AR 仍然是 CAN 和长期移植物丢失最重要的危险因素²⁵。与导致 CAN 和移植肾丢失最相关的 AR, 是后期的⁸⁹、复发的⁹⁰、更严重的、具有血管成分的^{91,92}、而且可能最重要的是在诊断时⁹³或治疗后造成肾功能损伤的 AR 发作^{94,99}。未发生 AR 与免于远期移植肾丢失的相关性很强。事实上, Har-

iharan 等人¹⁶报告 1988 ~ 1996 年尸体肾移植存活的改善主要是未发生 AR 的受者。新一代的免疫抑制治疗显著地减少了移植术后第 1 年 AR 的发病率。尽管 AR 发病率降低, CAN 仍然是移植肾衰竭(以死亡结尾)的主要原因。事实上,最近一项对 USRDS 1988 ~ 1999 年的数据分析¹⁰⁰证明,极早期发生 AR 的受者极有可能较早发生 CAN。这一负面的危险性增加的原因尚不清楚,有可能反映出更严重的无法用新一代免疫抑制剂防止的 AR 发生。另外,这些发现有可能反映的是在同一时间段内使用了较年长的供者,这些供肾发生 AR 并进展为慢性病变的可能性更大。这一理论得到近年类似研究结果的支持,即未发生 AR 的受者进展为 CAN 的 RR 值并不惊人,尽管统计学上具有显著性。由于新一代免疫抑制剂的应用挽救了早期严重 AR 所致的移植肾丢失,从而使整个受者群体中受损肾脏的百分比增加,这可能解释这两组患者发生 CAN 的危险性都增加的原因。

移植功能延迟恢复

多数尸体供肾和某些活体供肾的肾移植术后均显示不同程度的早期功能障碍。某些病例仅根据任意的标准来判断 DGF,而 DGF 通常定义为移植术后第一周内需要透析维持。移植功能延迟恢复既是结果的一部分,也是一种危险因素,反映了多种原因的影响,例如供肾质量、供肾切取损伤、保存和移植细节、免疫变异以及受者变异等¹⁰¹。DGF 在单变量分析时被确定为尸体移植肾存活的不利因素,因为 DGF 增加 AR 等影响移植肾存活主要危险因素的发生率¹⁰²。当然,某些 DGF 的影响是与排斥反应无关的¹⁰³。DGF 的其他危险因素(如 CIT)并非总是影响移植物的存活,因此损伤对移植物生存的影响表现也不一致。移植肾功能延迟恢复与某些因素显著相关,例如供者年龄、受者种族和致敏等,使得区别 DGF 与这些相关因素的影响相当困难。

最近有几项研究清楚阐明了 DGF 的复杂性及其对移植肾和病人长期生存的影响。在一项针对单个移植中心 405 例首次尸体肾移植的回顾性分析中, Troppmann 等人¹⁰⁴发现 DGF 与 CIT > 24 小时以及 AR 的发生有关。但是,那些发生 DGF 而未发生 AR 受者的移植肾生存并未受到影响。事实上,对于术后第一年发生 DGF 而无 AR,且临床移植肾功能良好的受者,术后第六年移植肾存活率(以

死亡结尾)为 100%。Marcen 等人¹⁰⁵对 461 例尸体肾移植进行的一项回顾性分析,得出了相似的结果。但是,大规模数据库的分析却得出相反的结论。根据 USRDS 提供的 1985 ~ 1992 年 37,216 例首次尸体肾移植的资料, Ojo 等人¹⁰³发现 DGF 可以独立地预测短期和长期移植物存活的显著降低。同样, Shoskes 等人¹⁰⁶采用 UNOS 1994 ~ 1997 年 27096 例首次尸体肾移植数据,也发现 DGF 是移植物存活较差的一个独立预测因素。尽管移植登记处的报告拥有庞大的统计能力,可以避免单中心自身的抽样误差,但是由于报告的不一致和各中心临床实践的差异,并不能完全准确地鉴别 DGF 发病的个体因素,这可能是大规模多中心移植登记处的分析和单个移植中心报告存在分歧的原因。例如, Boom 等人⁹⁵采用更加严格的而非简单的移植术后 7 天内需要透析的 DGF 标准,这就不可能采用登记处的数据。他们对 1983 ~ 1987 年 734 例尸体肾移植进行了回顾性分析,结果发现 DGF 对术后 1 年的移植肾功能具有独立性影响,但对晚期移植肾丢失似乎并无影响。长期移植肾功能主要取决于术后 1 年的肌酐清除率,说明 DGF 对长期移植肾功能的影响取决于术后 1 年的移植肾功能。

其他的报告阐述了特殊移植亚群的 DGF 和移植肾长期生存的关系。Kwon 等人¹⁰⁷检查了 DGF 对连续 93 例活体供肾移植结果的影响,发现 DGF 与 AR 发生率升高相关,这一点与尸体肾移植的结果一致。但是如果受者未发生 AR,则发生 DGF 和未发生 DGF 受者的 5 年移植肾生存率无差别。前文中提到 Weber 等人⁶⁷注意到接受 NHBD 供肾的肾移植比接受 HBD 供肾的肾移植的 DGF 发生率高一倍,但两组的移植肾 10 年生存率却相似。而且, Brook 等人⁷³证明接受 NHBD 发生 DGF 的移植肾 6 年生存率要高于接受 HBD 发生 DGF 的移植肾(分别为 84% 和 62%),尽管 NHBD 组的 DGF 持续时间较长。此分析的关键因素可能是 NHBD 组缺乏突发性脑干死亡,而 HBD 组多器官摘取时间增加和 CIT 延长。以前双肾移植登记处的数据分析结果显示, DGF 与移植肾存活结果相关性较差,可能与边缘肾的累加效应有关。这些更新的研究支持如下观念:对于供肾未遭受其他方面损伤的病例, DGF 可能不是移植肾长期生存的危险因素。

受者年龄

年长的患者是增长最快的 ESRD 人群。对这一

人群开展肾移植术不但可以提高生活质量¹⁰⁸，而且对病人的存活有积极意义¹¹。年长的肾移植受者发生 AR 的可能性比年轻受者要小¹⁰⁸。然而，尽管这部分患者的免疫性移植肾丢失较少，但移植物的丢失（以死亡结尾）仍无改善¹⁰⁸。有人根据 USRD 的数据对 59,509 例白色人种的病人进行了分析，试图明确受者年龄本身是否为慢性同种移植肾衰竭导致的移植肾丢失的独立危险因素。正如所料，年长组的带移植肾功能死亡情况更严重。但结果也显示，这一群体中剔除死亡的移植肾存活下降，65 岁以上的患者更为明显。与 18 到 59 岁组相比，50 到 64 岁组的移植肾丢失的 RR 高 29%，而 65 岁以上组的 RR 则高 67%。这一效应不依赖于供者年龄、CIT、DGF 和 AR 等传统的决定移植肾长期存活的主要因素。同样，这种较差的结果并不能用基础免疫抑制的不同来解释。与此相反，对于黑色人种受者，年长患者的移植肾丢失的危险性并不增高，但在年轻组中危险性升高 17%。为了进一步确认受者年龄对移植肾丢失的独立影响，有人对 11,009 例接受活体供肾的白色人种受者数据进行了分析，这些患者在术后的头 6 个月内未发生 AR。在这项更具同质性的亚组分析中，年龄大仍然是移植肾丢失的一个独立的危险因素。

早期的研究提示，存活较差的同种移植肾见于年长的受者接受年长供者的供肾^{110,111}。但是，这些研究都因为缺乏年轻受者接受年长供者供肾的对照组而有一定局限性。根据 USRDS 数据库 1988 ~ 1997 年 40,289 例首次肾移植的白人受者资料的分析⁶⁰，发现供者和受者的年龄均为慢性同种移植肾丢失的重要的独立危险因素。如图 1.5 所示，年轻供者的肾脏（15~25 岁）移植给年轻的受者（18~35 岁）具有最佳的同种移植肾长期生存率，而年长者的供肾（55 岁以上）移植给年长受者（65 岁以上）的同种移植肾长期存活率最差。因此，供者和受者的年龄可能对 3 年以上的移植肾存活具有不利的协同累加效应。Kasiske 等人¹¹²通过对同一时间段 74,297 例肾移植病人的资料进行研究，得出了相似的结果。在先前的研究中，55 岁以上的受者比年轻受者更容易发生带移植肾功能死亡。供者和受者的年龄均对移植肾存活具有重要影响，而且供者年龄的影响要远大于受者年龄的影响。但是在这一研究中，如果考虑到受者和供者年龄本身的影响，则年长的供肾移植给年长的受者对移植物存活几乎没有影响。尽管移植肾丢失（以死亡结尾）是一个重要现象，但也必须注意，年长受者移植肾丢失的主要原因不是排斥反应而是带移植肾功能死亡。

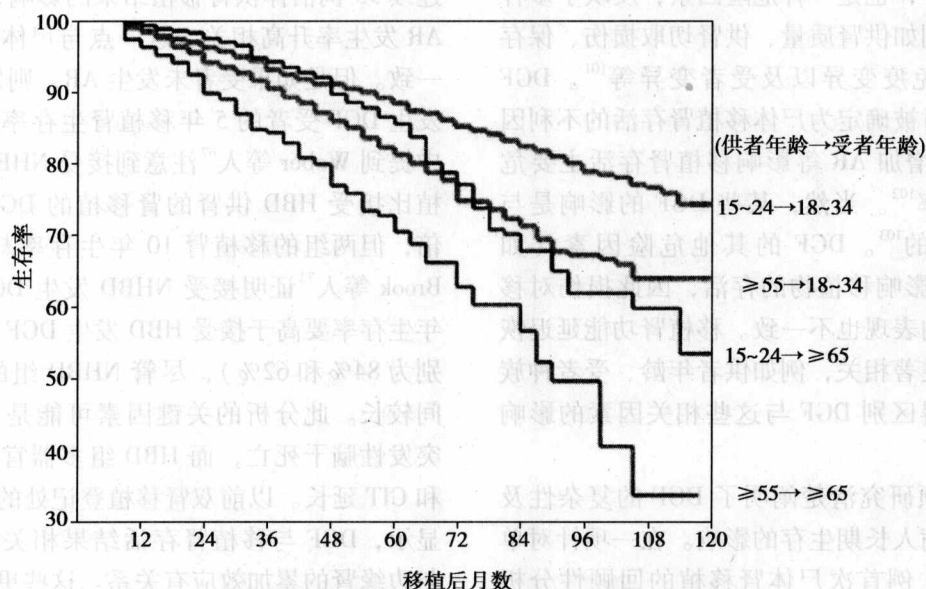


图 1.5 移植后超过 6 个月移植肾存活曲线

尽管心血管事件是老年受者人群的主要死亡原因⁶，早期研究中值得注意的是这一群体发生严重感染并发症的危险性升高¹¹³，这些发现已被最近的

研究所证实^{114,115}。一项单中心的研究显示，对年长受者的强化免疫抑制治疗，会增加感染性并发症的危险性，而并不降低 AR 的发生率或改善移植肾