

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00103

再次肾移植 115 例疗效观察及影响因素分析

Clinical outcome of renal retransplantation and its influencing factor: an analysis of 115 cases

韩 澍, 朱有华, 曾 力, 周梅生, 张 雷, 傅尚希, 王立明*

第二军医大学长征医院器官移植科, 全军器官移植研究所, 上海 200003

[摘要] **目的:** 回顾性分析 115 例再次肾移植患者的临床资料, 观察再次肾移植的效果并分析其影响因素。 **方法:** 回顾性分析我院自 1978 年 7 月至 2006 年 10 月间 115 例再次肾移植术后人/肾 1 年存活率, 并与同期首次移植患者作对比; 分析首次移植失败原因、血透过渡时间、术前补体依赖性细胞毒性试验(CDC)、群体反应性抗体(PRA)水平、免疫抑制方案等因素对移植术后效果的影响。 **结果:** 再次移植组术后移植肾 1 年存活率明显低于首次移植组(69.6% vs 88.7%, $P < 0.05$)。血透过渡时间 < 6 个月组患者移植肾功能恢复正常的比率明显高于 6~12 个月、12~24 个月、 > 24 个月各组($P < 0.05$); CDC $< 5\%$ 组移植肾存活率明显高于 5%~10% 及 $> 10\%$ 组(72% vs 31% vs 0, $P < 0.05$); 再次肾移植受者 PRA $< 10\%$ 组术后急性排斥反应发生率明显低于 PRA $> 10\%$ 组(30.2% vs 75.0%), 而移植肾 1 年存活率明显高于后者(74.4% vs 60.0%, $P < 0.05$); 免疫抑制方案中应用抗体诱导组术后移植肾 1 年存活率明显高于未用抗体诱导组(81.0% vs 63.4%, $P < 0.05$)。 **结论:** 再次移植肾存活率低于首次移植; 首次肾移植失败原因、血透过渡时间、术前 PRA 水平、术前淋巴细胞毒性反应水平及免疫抑制方案均影响再次肾移植效果。

[关键词] 肾移植; 再手术; 治疗结果**[中图分类号]** R 692 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)01-0103-03

随着外科手术技术的日臻成熟及新型免疫抑制剂的应用, 肾移植术后移植肾存活率逐步提高, 但仍有部分患者由于免疫因素或非免疫因素导致移植肾失功, 需要再次移植, 如何处理再次肾移植患者, 是移植科医师目前面临的一个重要问题。我院自 1978 年 7 月至 2006 年 10 月共对 3 073 例尿毒症患者进行了 3 191 次肾移植手术, 其中再次肾移植 115 例(3.7%), 获得了一些关于再次肾移植的资料和经验。本研究对上述资料进行回顾性分析研究, 以期对临床上再次肾移植的处理提供一些参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 再次肾移植患者 115 例, 男 73 例, 女 42 例。其中年龄 < 30 岁 25 例, 30~40 岁 42 例, 40 岁以上 48 例。血型 A 型 38 例, B 型 28 例, O 型 24 例, AB 型 25 例。选取同期首次行肾移植的 115 例患者作为对照组, 两组患者在年龄、性别、供者年龄、移植肾缺血时间、手术方式、移植后免疫抑制方案等方面均具有可比性。

首次肾移植失败原因: 超急性排斥反应(HAR)切除移植肾 19 例(16.5%), 慢性排斥反应(CR)76 例(66.1%), 急性排斥反应(AR)9 例, 肾动脉栓塞 2 例, 移植肾假性动脉瘤 3 例, 移植肾结核 1 例, 急性肾小管坏死(ATN)5 例。首次移植肾失功后患者均采用血透过渡, 过渡时间 6 个月以内 32 例, 6~12 个月 29 例, 12~24 个月 23 例, 24 个月以上 31 例。

1.2 术前免疫状态的分析 76 例再次肾移植患者术前进行

了补体依赖性细胞毒性试验(CDC), 其中 CDC $< 5\%$ 39 例, 5%~10% 28 例, $> 10\%$ 9 例。群体反应性抗体(penel reactive antibody, PRA) $< 10\%$ 43 例, PRA $> 10\%$ 16 例, 其余患者因为当时技术条件限制未能测定。

1.3 再次肾移植免疫抑制方案分析 早期 16 例使用硫唑嘌呤(Aza)+泼尼松(Pre)二联免疫抑制方案; 37 例使用环孢素 A(CsA)+Aza+Pre 的三联免疫抑制方案, 其中 14 例应用抗淋巴细胞球蛋白(ALG), 5 例应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG); 40 例使用 CsA + 霉酚酸酯(MMF)+Pre 三联免疫抑制方案, 其中 23 例应用 ATG; 22 例使用他克莫司(FK506)+MMF+Pre 三联免疫抑制方案, 其中 16 例应用 ATG。ATG 术前 1 d 开始应用, $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静滴, 共 7~10 d; ALG 于术前 1 d 开始应用, 20~25 ml, 静滴, 共 7~10 d。

1.4 统计学处理 比较再次移植及首次移植组 1 年人/肾存活率。对初次移植失败的原因进行分析, 并观察不同原因下再次移植后移植肾的存活率。分析血透过渡时间、术前 PRA 水平、术前淋巴细胞毒性反应水平及免疫抑制方案对再次肾移植效果的影响。采用 Log-rank 检验存活率差异, 两组间分类变量比较采用 χ^2 检验, 连续变量比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 再次及首次移植组 1 年人/肾存活率的比较 再次及

[收稿日期] 2007-08-30 **[接受日期]** 2007-11-05**[作者简介]** 韩 澍, 博士, 主治医师. E-mail: hanshu73@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25073548, E-mail: wt2530@yahoo.com.cn

首次移植组的1年人/肾存活率分别为87.8%/69.6%和93.0%/88.7%。两组间受者存活率的差异无统计学意义,而移植肾的存活率再次移植组明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.2 首次移植失败原因及血透过渡时间对再次移植术疗效的影响 首次移植失败的原因主要为CR(66.1%),其次为HAR(16.5%),再次移植后移植肾1年存活率分别为76.3%、21.1%,有统计学差异($P < 0.05$)。血透过渡时间 < 6 个月、6~12个月、12~24个月、 > 24 个月患者术后肾功能恢复正常率分别为71.4%、61.5%、44.4%、40.0%。血透过渡时间 < 6 个月的患者,移植肾功能恢复正常的比例明显高于其他组($P < 0.05$)。

2.3 术前CDC及PRA水平对再次移植术后移植肾存活情况的影响 术前CDC $< 5\%$ 的39例患者移植肾1年存活率为72%;CDC 5%~10%的28例患者移植肾1年存活率为31%;CDC $> 10\%$ 的9例患者1年内移植肾均失功,移植肾存活率为0。各组之间比较具有统计学差异($P < 0.05$)。43例术前PRA $< 10\%$ 的患者移植肾1年存活率为74.4%,急性排斥反应发生率为30.2%;16例术前PRA $> 10\%$ 的患者移植肾1年存活率为60.0%,急性排斥反应发生率为75.0%。两组间移植肾1年存活率及急性排斥反应发生率均有统计学差异($P < 0.05$)。

2.4 免疫抑制方案对再次移植术疗效的影响 早期16例使用Aza+Pre二联免疫抑制方案,移植肾1年存活率为43.6%;99例采用CsA/FK506+Aza/MMF+Pre的三联免疫抑制方案,其中应用抗体诱导治疗者58例,未应用抗体诱导治疗者41例。二者移植肾1年的存活率分别为81.0%、63.4%,应用抗体诱导组明显高于未用抗体诱导组($P < 0.05$)。

2.5 再次肾移植失败的原因分析 115例再次肾移植术后有43例发生移植肾功能丧失,其中发生HAR 23例(53.4%),AR 7例,CR 4例,混合性排斥反应2例,ATN 3例,肾脏破裂出血3例,肾静脉栓塞1例。除3例慢性排斥发生在术后1年后外,余均发生在术后1年内。23例HAR患者中有15例第1次肾移植也出现HAR。

3 讨论

目前首次肾移植术后,较好的移植中心移植肾的1年存活率可达90%,但仍有少部分患者在移植初期由于超急性排斥反应或急性排斥反应等诸多原因造成移植肾失功能,而在长期存活的患者中仍不断地出现慢性排斥反应。因此,移植肾失功能的患者逐年增加。对于这些移植肾失功能的患者可以选择血液透析、腹膜透析或再次移植等方法进行治疗。有研究^[1-2]表明再次肾移植在提高患者存活率、生活质量及降低医疗费用等方面均优于透析治疗。因此大部分首次移植肾失功能患者选择再次移植。本研究结果表明,再次及首次移植组的1年人/肾存活率分别为87.8%/69.6%和93.0%/88.7%,两组间受者存活率的差异无统计学意义,而移植肾的存活率再次移植组明显低于首次移植组($P < 0.05$),与Ishikawa等^[3]的研究结果类似。

导致首次移植失败的原因很多,包括免疫因素、手术技

术原因、并发症性质等。本研究表明慢性排斥反应是导致首次移植肾失功能的首要因素,其次为超急性排斥反应。Howard等^[4]研究发现,影响再次移植肾存活率的危险因素包括:年龄 > 40 岁、黑种人、首次移植肾存活时间短、体内预存细胞毒抗体、移植间隔时间短于6个月、HLA不相容、尸体供肾、合并糖尿病等。本组结果显示再次肾移植效果主要受术后恢复血液透析的时间、受者术前PRA水平、术前补体依赖性细胞毒性试验结果及免疫抑制治疗方案等因素影响。

本研究结果发现,血透过渡时间 < 6 个月的患者,移植肾功能恢复正常的比例明显高于其他组($P < 0.05$)。这表明对于大多数由于慢性排斥反应导致移植肾失功能的患者,在首次移植失败后进行血透过渡,短期内进行再次移植不会增加移植肾失功能的危险,可尽量缩短血透时间,积极创造条件,减轻其经济负担,尽早再次移植,有利于再植肾功能的恢复。研究结果还表明由于慢性排斥反应所导致的移植肾失功能的患者再次移植效果良好,移植肾1年存活率为76.3%。

Castro等^[6]证实无论是首次移植还是再次移植患者,供受者之间的淋巴细胞毒性反应及受者PRA水平均是影响移植肾存活的主要因素。本研究结果也表明,PRA $> 10\%$ 的再次移植患者其移植后急性排斥反应的发生率明显高于PRA $< 10\%$ 的患者($P < 0.05$);术前补体依赖性细胞毒性试验 $> 5\%$ 的患者再次移植的风险也相应增加。另外,本组资料还显示再次移植移植肾功能丧失的主要原因为超急性排斥反应,对于由于超急性排斥反应导致移植肾失功能的患者应尽可能找出引起超急性排斥反应的原因。此类患者一般为体内预存抗体较多,PRA水平或CDC试验明显高于正常,再次移植前应予以纠正。术前尽可能选择合适的供体,使HLA位点匹配良好,再考虑再次移植。

对于再次移植的患者,特别是一些由于免疫因素导致移植失败的患者,其机体都处于免疫高敏状态,发生排斥反应的风险也高。在再次移植时可采用多克隆抗体诱导治疗^[6]。多克隆抗体诱导治疗可清除移植物体内的T细胞,抑制T细胞的增殖,抑制机体内抗体生成,减轻移植肾的缺血再灌注损伤,预防微小血管血栓形成,抑制排斥反应的发生^[7-9]。本组资料显示再次移植应用ALG/ATG抗体,排斥反应的发生率明显降低,移植肾的存活率得到提高,明显改善再次移植的预后。但Charpentier等^[10]发现采用抗体诱导治疗可增加移植后感染(尤其是巨细胞病毒感染)的发生率。对于再次移植的患者在预防排斥反应的同时,也应注意预防感染。

总之,本研究结果证实再次移植肾存活率低于首次移植;首次肾移植失败原因、血透过渡时间、术前受体免疫状态及采用的免疫抑制方案均影响再次肾移植效果,临床上需针对患者具体情况选择合适的诊治措施。

[参考文献]

- [1] Mahoney R J, Norman D J, Colombe B W, Garovoy M R, Leeber D A. Identification of high- and low-risk second kidney grafts[J]. *Transplantation*, 1996, 61: 1349-1355.
- [2] Rao P S, Schaubel D E, Wei G, Fenton S S. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation [J]. *Transplantation*,

- 2006,82:669-674.
- [3] Ishikawa N, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Yagisawa T, Nakajima I, et al. Risk factors affecting the long-term results of renal retransplantation[J]. *Transplant Proc*, 1999, 31:2858-2859.
- [4] Howard R J, Scornik J, Fennell R, Pfaff W W. Results of kidney retransplantation[J]. *Arch Surg*, 1984, 119:796-799.
- [5] 林 俊, 唐雅望, 张玉海, 贾宝祥, 解泽林, 尔秀江, 等. 2 300 例次肾移植的临床分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2001, 22:78-81.
- [6] Castro M C, Araujo L M, Nahas W C, Arap S, David-Neto E, Ianhez L E. Induction *versus* noninduction therapy in kidney transplantation: considering different PRA levels and different induction therapies[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36:874-876.
- [7] Goggins W C, Pascual M A, Powelson J A, Magee C, Tolokoff-Rubin N, Farrell M L, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 76:798-802.
- [8] Kamel M H, Mohan P, Conlon P J, Little D M, O' Kelly P, Hickey D P. Rabbit antithymocyte globulin related decrease in platelet count reduced risk of pediatric renal transplant graft thrombosis[J]. *Pediatr Transplant*, 2006, 10:816-821.
- [9] Requiao-Moura L R, Durao M S, Tonato E J, Pereira M G, Wroclawski E R, Matos A C, et al. Effect of thymoglobulin in graft survival and function 1 year after kidney transplantation using deceased donors[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38:1895-1897.
- [10] Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine J L, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 75:844-851.

[本文编辑] 贾泽军