

老龄活体供肾研究新进展

成柯 刘炼 赵于军

(中南大学湘雅三医院移植中心 湖南 长沙 410013)

摘要 本文主要从老龄供肾优缺点分析,老龄供肾特征性改变情况分析,老龄供肾移植后功能变化分析,老龄供肾必须遵循的法律与伦理标准,取肾原则及疗效评估等多层次阐述了国内外老龄供肾在肾移植手术中的新进展,同时对其发展瓶颈与前景进行了剖析。

关键词 肾移植 老龄供肾 亲属供肾 疗效分析

中图分类号 R617 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)06-1173-03

New Progress on Living Kidney from Elder Donor

CHEN Ke, LIU Lian, ZHAO Yu-jun

(Transplantation Center, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China)

ABSTRACT: This paper mainly expounds the new progress of kidney of elder donor in renal transplant surgery in China and abroad, from several aspects such as its advantages and disadvantages, change of aging renal characteristics, change of function after transplantation, law and ethics standards the elder kidney donor should abide by, principles of taking kidney and curative effect evaluation and so on. Its development bottleneck and prospect are also discussed here.

Key words: Kidney transplantation; Kidney from elder donor; Kidney from Relatives; Curative effect analysis

Chinese Library Classification: R617 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)06-1173-03

前言

肾脏移植是临床治疗终末期肾功能衰竭的最有效方案,可增加患者长期生存的可能性,并提高患者生活质量。供肾质量的好坏是决定移植肾脏能否长期存活的关键因素,研究表明,活体供肾患者生存率明显优于尸体来源供肾,且供肾质量与供者年龄负相关,因此低龄活体肾移植成为目前主要的供肾来源^[1-9]。统计表明,我国每年新增尿毒症患者可达12万人,但临床上可进行肾移植患者仅4000-5000人左右,低龄供肾面临极度短缺的情况,为缓解肾源日益短缺,很多移植研究中尝试将老龄供肾纳入肾移植的选择范围,称为“边缘”供肾^[7]。

1980年Askari首次报道了46例老龄(>50岁)亲属供肾,结果2年、5年受者存活率分别为76.1%和60.5%,疗效较为满意^[8]。随着医疗技术发展,新药研制与经验积累,2010年Sola等报道老龄供肾移植后,受者5年存活率可进一步提高至87.1%^[9]。相较于国外,老龄亲属供肾在我国开展较晚,经验仍欠缺,仍是国内肾移植领域中一个亟待解决的难题,而改技术的突破将为广大尿毒症患者带来了福音。

1 老龄供肾优缺点分析

老龄供肾移植优点是:供者与亲属受者间良好的组织相容性,增加了手术成功率,减少术后排斥反应,提高近期和远期移植肾存活率,一旦配型成功,即可进行肾移植,从而缩短患者透析时间,降低治疗费用,活体供肾术前准备时间充分,从肾脏摘

取至移植完成仅需20分钟左右,移植肾脏缺血时间被大大缩短,避免肾脏质量下降以及术后排斥发生,父母向子女供肾,可进一步密切亲属关系,从伦理学角度也易于为人们所接受^[10,11]。而老龄供肾的缺点是:年龄与肾脏结构功能密切相关,老龄供肾存在不同程度的肾功能减退,导致出现急性排斥、血肌酐水平升高、慢性移植肾肾病等机率会大大增加,使得患者移植肾功能恢复缓慢,甚至发生移植肾早期失功。

2 老龄供肾特征性改变

随着年龄的增大,许多组织器官中均可观察到衰老现象,其中以肾脏衰老最为明显。研究表明,肾脏衰老进展与慢性肾脏疾病发生高度相似性,形态学上表现为肾脏重量减轻,血管内膜明显增厚,肾小球硬化和慢性炎症细胞浸润,特征性病理改变为肾小球系膜基质增生,基底膜增厚,肾小球节段性硬化,以及肾小管萎缩,肾小管间质纤维化等^[12]。资料显示,30岁后约3%健康成年人可出现肾小球硬化,随着年龄增长,硬化小肾小球数逐渐升高,60岁可增高至10%,而约25%的80岁以上老年人肾小球可完全硬化,血流动力学改变与血管病变造成的肾小球血供不足可能是肾小球硬化的重要因素^[13]。增加的肾小球硬化数目引起老龄供者肾脏功能下降,表现为40岁以后,肾小球滤过率以每年减少约0.9ml/min/1.73m²的速度降低,但由于肾脏本身代偿功能,供者肾功能指标仍可维持在正常范围内,可这些老龄供肾中功能性肾单位数量仅相当于2个正常肾脏肾单位的三分之一甚至更少。肾小球硬化与滤过率的降低不仅影响老年供者余肾代偿能力,而且可引起移植肾脏早期高过滤性损伤,降低移植肾长期存活率。

3 老龄供肾移植后功能改变

作者简介 成柯(1972-),男,副主任医师,主要研究反向大器官移植的临床应用技术。E-mail: fencenll@163.com

(收稿日期:2011-12-08 接受日期:2011-12-31)

王行环、刘清等分别对老年和青年大鼠肾切除后留存肾代偿情况进行对比分析,结果青年大鼠留存肾早期凋亡程度大于老年留存肾,但同时增殖也明显加强,最终使得青年留存肾较老年增重明显(54.2% vs 14.2%)^[14,15]。吴阶平等进行临床分析发现,任何年龄段供者均可发生留存肾代偿性生长,但代偿程度与供者年龄密切相关,年龄越大,特别是50岁以后,肾脏代偿性反应不明显^[7]。老龄供肾除需考虑供体留存肾在体内能否代偿外,还要同时考虑老龄供肾功能是否满足受者需要。方佳丽对老龄供者留存肾及青年受者体内移植肾的代偿性改变进行观察,结果两者肾脏Ccr均代偿性增加,其中青年受者移植肾与移植前供肾比较增加 1.88 ± 0.59 倍,代偿性改变程度大于老龄供者留存肾(1.28 ± 0.35 倍),同时移植肾小动脉硬化指数降低,肾小球硬化与肾间质纤维化程度也降低,提示老龄供肾移植于青年受者体内后,组织病理结构有所改善,肾脏功能发生好转,为老龄供肾临床应用可行性提供了病理学方面的论据^[17]。王凯等比较了供者年龄<55岁组与≥55岁组移植后肾功能恢复及并发症发生率,两组移植肾功能均恢复良好,血肌酐下降程度相似,移植肾功能恢复延迟、急性排斥反应等并发症发生率无明显差异,提示年龄并非影响移植肾功能恢复的主要因素^[17]。

4 老龄供肾纳入标准

老龄供者机体代偿能力较差,术后并发症发生率较高,导致围手术期风险增加,因此术前应充分与供者交流手术存在的短期和长期风险,保证供者器官捐献完全出于自愿,避免供者因家庭压力或诱导而做出违背个人意愿的决定,并允许供者术前中止捐献的权利。

目前,有关老龄供肾的年龄限制无严格规定,据统计,65%的移植中心对活体供肾者年龄限制为55岁以下,而27%的移植中心对供者年龄无限制。Gill等报道,老龄供肾(>55岁)移植后3年存活率可达到87%,5年存活率下降至79%,而青壮年供肾(<55岁)3年存活率和5年存活率分别为89%、82%,两组间比较无明显差异^[18]。王宣传等回顾性分析了15例供者年龄超过60岁的供肾肾移植病例,随访1-4年,3例供体出现肾功能异常,7例受体出现肾功能异常,病理结果显示6例受者肾脏出现细胞排斥,2例出现细胞毒性损伤,提示60岁以上供者易于发生肾移植排斥^[19]。

老年人多伴有不同程度的高血压史,严重时可能造成包括肾脏在内的器官受损,因此目前多数移植中心将高血压捐赠者排除在外。Textor等比较了124例非高血压与24例高血压供者术后肾功能情况,结果高血压供者术后12个月GFR略低于非高血压供者,而蛋白尿发生率略有增加^[20]。因此对于年龄>50岁,轻度高血压但药物控制良好,无靶向器官受损,尿蛋白定量<30mg/24h,GFR>80ml/min,未合并其它疾病者,仍可考虑成为供肾者,而对于经降压治疗,血压仍不能控制在正常范围内者,建议放弃捐献。对于此类供者进行术后随访,注意监测患者血压与GFR变化,必要时考虑使用血管紧张素II受体拮抗剂或血管紧张素酶抑制剂等药物。而对于合并1型或2型糖尿病患者以及体重指数(BMI)>35kg/m²供者,均不考虑捐献。

考虑到老龄供者肾功能的下降,术前应对供肾功能进行评

估,以保证术后供者肾脏功能充分代偿与受者移植的安全性。肾小球滤过率(GFR)是评估肾脏是否适于捐献的主要指标,测定方法包括24h内生肌酐清除率或二乙烯三胺五乙酸、碘肽酸盐清除率,以及核素扫描测定。研究表明,供者单侧肾脏摘除后4-6d,留存肾功能开始出现代偿,GFR较术前一般可增加40-60%,并于2-4周内完成,而如果肾脏代偿不充分,会影响供者生命质量,严重时危及生命^[21]。一般要求,40岁之前,供肾者双肾总GFR不低于70ml/min,单侧肾脏不低于35ml/min,40岁之后,GFR随着供者年龄增加,以平均每年0.9ml/min的速度下降,至60岁,肾小球滤过率要求为不低于68ml/min。

此外,术前需经CT或磁共振等影像学检查排除肾脏先天畸形,同时了解供体肾脏组织结构、血管解剖位置与毗邻结构,从而为手术治疗提供可靠的参考依据。

5 老龄供肾的获取

供肾切除原则是将相对质量好的一侧肾脏留给供者,以确保术后供者肾功能良好,如供者双肾无明显质量差别,选取血管条件好的一侧肾脏进行切除,如双肾血管条件无区别,选择肾蒂较长的左侧。目前供肾切取术主要包括开放式活体肾切除、经腹腔镜活体肾切除与手助式腹腔镜供肾切除。其中开放式活体供肾切取术应用最早,术式简单可靠,术中肾脏暴露充分,血管游离相对容易,且手术时间短,移植肾功能恢复延迟发生率低。而Power和Kais分别对开放式与经腹腔镜肾切除两种术式进行比较,结果两组患者病死率、移植肾存活率、肾功能恢复情况及移植延迟复功发生率等均无明显差异,但经腹腔镜手术对患者创伤小,供者术后疼痛轻,恢复快,安全性高,因此目前正逐渐取代开放式活体供肾切除,美国绝大多数移植中心已将其做为首先术式^[22]。手助式腹腔镜供肾切除则是联合了开放式与经腹腔镜肾切除两种术式的优点,更易为外科医师所掌握,但手术中专用handport昂贵的价格限制了进一步推广使用。

6 老龄供肾的疗效评估

自1980年Askari等首次报道老龄供肾移植后,术后急性排斥反应的发生与移植肾功能恢复一直是移植界的争论焦点。1993年,Creagh等研究发现,老龄供肾移植术后,46.67%受者移植肾功能恢复延期,且随访1年内血清肌酐水平较同期非老龄供肾受者明显升高^[23]。Naumovic等则证实,老龄供肾移植可增加受者术后1年急性排斥反应的发生率。随着新型免疫抑制剂的不断研发与围手术期管理水平提高,老龄供肾移植的人、肾存活率均获得明显提高^[24]。Giessing等比较分析了19例老龄(>60岁)活体供肾与125例低龄(<60岁)供者,结果低龄组术后1年、3年、5年移植肾存活率均为100%,老龄组移植肾存活率分别为95%、93%和83%,两组间比较无显著差异,提示供者年龄对于移植肾存活无明显影响,60岁以老龄供者可进行活体供肾移植^[25]。Ivanovski等则将活体供肾者年龄扩大至65岁以上,术后随访1年、3年、5年存活率分别为88%、79.2%和68%,其中6例受者术后出现移植肾功能延迟恢复受者^[26]。国内,赵豫波将251例亲属活体供肾移植分为老年供肾(≥55岁)和中青年供肾组(<55岁),结果两组受者平均住院时间无明显

差异 1 例老年供肾组受者术后死亡 3 例中青年组受者死亡, 急性排斥反应发生率分别为 6.5%和 5.75% 组间比较差异无统计学意义, 认为在全面严格系统评估的前提下, 老年活体供肾可保证受者的移植效果^[27]。赵修义等则报道亲属供肾者年龄与 GFR 无明显相关性, 老年供肾组与中青年供肾组血清肌酐均于短期内恢复正常, 未发生严重并发症^[28]。可见, 年龄并不是决定移植肾长期存活的独立危险因素, 移植前严格控制纳入标准, 可有效提高治疗效果。

7 展望

目前, 老龄供肾移植的研究应用对于缓解器官短缺意义重大, 但传统观念的影响以及器官移植相关科学知识的缺乏, 使得我国亲属间移植水平远低于欧美等发达国家, 因此医护人员要积极宣传捐献器官挽救生命的重要意义。有关年龄限制尚不统一, 普遍认为供肾者年龄以 55 岁以下为宜, 但考虑到年龄并不是肾移植中的独立危险因素, 现行肾移植标准中没有设定年龄上限, 但仍需加强对供者的筛选, 制定严格的纳入标准, 慎重选择供者, 以促进受者术后康复。此外, 对于老龄供肾中、长期疗效还存在较大分歧, 因此有必要开始大样本研究, 并建立长期随访制度, 观察老龄供者近期和远期肾功能的变化, 以明确老龄供肾的疗效和存在的问题。

参考文献(References)

- [1] Gill JS, Johnston O. Access to kidney transplantation: The limitations of our current understanding [J]. J Nephrol, 2007, 20: 501-506
- [2] Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant-candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1:532-538
- [3] Grams ME, Womer KL, Ugarte RM, et al. Listing for expanded criteria donor kidneys in older adults and those with predicted benefit [J]. Am J Transplant, 2010, 10: 802-809
- [4] Eszter Panna Vamos, Marta Novak, Istvan Mucsi. Non-medical factors influencing access to renal transplantation [J]. International Urology and Nephrology, 2009, 41(3): 607-616
- [5] Elke S. Schaeffner, Caren Rose, John S. Gill. Access to Kidney Transplantation among the Elderly in the United States: A Glass Half Full, not Half Empty [J]. CJASN, 2010, 5 (11): 2109-2114
- [6] Francis L. Weng, Peter P. Reese, Shamkant Mulgaonkar, Anup M. Patel. Barriers to Living Donor Kidney Transplantation among Black or Older Transplant Candidates [J]. CJASN, 2010, 5(12): 2338-2347
- [7] 陈立中, 张磊, 费继光, 等. 50 岁以上亲属供肾移植的中期疗效分析 [J]. 器官移植, 2010, 1(1):45-49
Chen Li-zhong, Zhang Lei, Fei Ji-guang, et al. Median-term therapeutic effect of renal transplants from older living donors [J]. Organ Transplantation, 2010, 1(1):45-49
- [8] Matas AJ. Transplantation using marginal living donors [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(2): 353-355
- [9] Sola R, Guirado L, Lopez-Navidad A, et al. Is it appropriate to implant kidneys from elderly donors in young recipients? [J]. Transplantation, 2010, 90 (3): 286-291
- [10] Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation [J]. JAMA, 2010, 303: 959-966
- [11] Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index [J]. Transplantation, 2009, 88: 231-236
- [12] Gibney EM, Parikh CR, Garg AX. Age, gender, race, and associations with kidney failure following living kidney donation [J]. Transplant Proc, 2008, 40(5): 1337-1340
- [13] 邱江, 陈立中, 李军, 等. 老年供肾亲属肾移植疗效和安全性分析 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(4): 343-347
Qiu Jiang, Chen Li-zhong, Li Jung, et al. Efficacy and safety of elder donor in living kidney transplantation [J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2009, 18(4): 343-347
- [14] Tiong HY, Goldfarb DA, Kattan MW, et al. Nomograms for predicting graft function and survival in living donor kidney transplantation based on the UNOS Registry [J]. J Urol, 2009, 181(3): 1248-1255
- [15] Tian Y, Zhang L, Xie ZL, et al. Living related donor kidney transplantation: analysis of 117 cases [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88(40):2842-2844
- [16] 方佳丽. 老龄供肾在青年受者体内功能和结构改变的研究 [D]. 广州: 广州医学院, 2009
Fang Jia-li. Research on the Changes of Aging Renal Function and Pathological Structure in Young Recipients [D]. Guangdong Medical College, 2009
- [17] 王凯, 曲青山, 苗书斋. 老龄供者亲属活体肾移植疗效分析 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 15(18): 3395-3307
Wang Kai, Qu Qing-shan, Miao Shu-zhai. Clinical effect analysis of the elder living kidney donors and relatives kidney transplants [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 15(18): 3395-3307
- [18] Tian Y, Zhang L, Xie ZL, et al. Living related donor kidney transplantation: analysis of 117 cases [J]. Natl Med J China, 2008, 88(40): 2842-2844
- [19] 王宣传, 许明, 朱同玉, 等. 60 岁以上供肾亲属肾移植临床疗效分析 [J]. 复旦学报(医学版), 2010, 37(3):336-338
Wang Xuan-chuan, Xu Ming, Zhu Tong-yu, et al. Clinical analysis on living related renal transplantation from donors above 60 years old [J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2010, 37(3):336-338
- [20] Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, et al. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors [J]. Transplantation, 2004, 78(2):276-282
- [21] Jain N, Airy M, Kumari P, et al. Significant decrease in glomerular filtration rate at 5 years posttransplantation in the recipients of live donor kidneys 50 years of age or older [J]. Transplant Proc, 2010, 42 (5): 1648-1653
- [22] Wigmore SJ. Living donor kidney transplantation [J]. South Med J, 2007, 100 (12) : 1188-1189
- [23] Davis CL, Delmonico FL. Living-Donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 2098 - 2110
- [24] 韩利忠, 刘致中, 李建新. 亲属活体肾移植 64 例临床分析 [J]. 器官移植, 2010, 1(5): 181-183
Han Li-zhong, Liu Zhi-zhong, Li Jian-xin. Related-living donor renal transplantation: a report of 64 cases [J]. Organ Transplantation, 2010, 1 (5): 181-183

(下转第 1194 页)

- [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2006, 23(2): 438-441
- [18] Li Buay, koh, Isabel Rodriguez, Subbu S, et al. A novel nanostructured poly (lactic-co-glycolic-acid)-multi-walled carbon nanotube composite for blood-contacting applications: Thrombogenicity studies [J]. Acta Biomaterialia, 2009, 5(9): 3411-3422
- [19] Elena Bekyarova, Yingchun Ni, Erik B. Malarkey, et al. Applications of Carbon Nanotubes In Biotechnology And Biomedicine [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2005, 1(1): 3-17
- [20] Meng J, Kong Hua, Han Zhao-zhao, et al. Enhancement of nanofibrous scaffold of multiwalled carbon nanotubes/polyurethane composite to the fibroblasts growth and biosynthesis [J]. Biomedical Materials Research Part A, 2009, 88A: 105-116
- [21] Yasutake M, Shirakawabe Y, Okawa T, et al. Performance of the carbon nanotube assembled tip for surface shape characterization [J]. Ultramicroscopy, 2002, 91: 57-62
- [22] 董生, 袁正, 吴胜伟, 等. 碳纳米管 - 聚氨酯膜的力学特性及生物相容性初步研究 [J]. 介入放射学杂志, 2011, 20(2): 127-130
Dong Sheng, Yuan Zheng, Wu Sheng-wei, et al. The mechanics and biocompatibility characteristics of carbon nanotubes-polyurethane composite membranes: a preliminary study [J]. Journal of Interventional Radiology, 2011, 20(2): 127-130
- [23] A Shvedova, V Castranova, E Kisin, et al. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells [J]. Toxicology Environmental Health, 2003, 66(20): 1909-1926
- [24] Lam C K, Sarkar S, Wise K, Rice-Ficht A C, et al. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation [J]. Toxicol Sci, 2004, 77: 126-134
- [25] Harekrishna D, Niranjana K, Ranjan d k, et al. Biocompatible hyper-branched polyurethane/multi-walled carbon nanotube composites as shape memory materials [J]. Carbon, 2010, 48(7): 2013-2022
- [26] Meng J, Kong H, Xu HY, et al. Improving the blood compatibility of polyurethane using carbon nanotubes as fillers and its implications to cardiovascular surgery [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2005, 74 A (2): 208-214
- [27] 周雪锋, 江筱莉, 顾宁, 等. 医用聚氨酯表面功能化与血液相容性: 水分子的作用 [J]. 化工学报, 2009, 60(6): 1341-1350
Zhou Xue-feng, Jiang Xiao-li, Gu Ning, et al. Surface functionalization of polyurethane for medicine and blood compatibility: role of H₂O [J]. Industry and Engineering (China), 2009, 60 (6): 1341-1350
- [28] 李文波, 周晨, 曹成波, 等. 医用聚氨酯材料研究新进展 [J]. 中国生物医学工程报, 2011, 30(1): 131-134
Li Wen-bo, Zhou Chen, Cao Cheng-Bo, et al. New Development of Polyurethanes in Medical Applications [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2011, 30(1): 131-134
- [29] 孟洁, 宋礼, 孔桦, 等. 血浆蛋白分子在碳纳米管无纺膜表面吸附行为的研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(1), 55-60
Meng Jie, Song Li, Kong Hua, et al. Study of the adsorption behaviors of plasma proteins on the single-walled carbon nanotubes [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2007, 24(1): 55-60
- [30] 霍丹群, 詹冬妮, 侯长军, 等. 生物材料的生物相容性综合评价研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(6): 1350-1354
Huo Dan-qun, Zhan Dong-ni, Hou Chang-jun, et al. Study on all-round evaluation of biocompatibility of biomaterial [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2006, 23(6): 1350-1354

(上接第 1175 页)

- [25] Giessing M, Slowinski T, Deger S, et al. 20-year experience with elderly donors in living renal transplantation [J]. Transplant Proc, 2003, 35(8): 2855-2857
- [26] Qien CM, Reisaeter Ar, Leivestad T, et al. Living donor kidney transplantation the effects of donor age and gender on short- and long-term outcome [J]. Transplantation, 2007, 83(5): 600-606
- [27] 赵修义, 邵亚辉, 汪延明, 等. 亲属活体肾供者肾小球滤过率与年龄的相关性及其临床意义 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 34(5): 277-281
Zhao Xiu-yi, Shao Ya-hui, Wang Yan-ming, et al. Correlation and clinical significance between glomerular filtration rate and age in living-related kidney donors [J]. International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2010, 34(5): 277-281
- [28] 赵豫波, 石炳毅, 陈正, 等. 老年活体供肾移植术后供者安全性及受者移植效果的分析 [J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(6): 327-330
Zhao Yu-bo, Shi Bin-yi, Chen Zheng, et al. The safety for donors and effectiveness for recipients of living-related donor kidney transplantation from elder donors [J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2009, 30(6): 327-330