

· 临床检验研究论著 ·

不同来源供肾移植与术后环孢素 A 使用对患者术后肾功能的影响研究

解长银

(江苏省淮安市第一人民医院分院检验科 223001)

摘要:目的 探讨不同来源供肾移植以及患者术后肾功能和环孢素 A(CsA)用量范围。方法 对该院收治的接受肾移植的患者根据供肾的来源分为活体组以及尸体组,对两组患者的疗效、并发症、术后肾脏功能以及 CsA 的血药浓度进行比较。结果 活体组患者的疗效、肾脏功能以及肾脏存活率均优于尸体组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。活体组患者 CsA 的利用率高于尸体组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 活体供肾有助于降低热缺血以及冷缺血时间,提高 CsA 的利用度以及患者肾脏 5 年生存率,降低患者急性排斥的发生,改善患者预后。

关键词:肾移植; 环孢素 A; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.07.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)07-0791-02

Effects of different sources of donor kidney and cyclosporine A on renal function in patients after kidney transplantation

Xie Changyin

(Department of Laboratory, Branch of the First Hospital of Huaian City, Huaian Jiangsu 223001, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of different sources of donor kidney and cyclosporine A(CsA) on renal function in patients after kidney transplantation. **Methods** Patients, receiving kidney transplantation, were divided into living group and corpse group according to the sources of donor, and compared for the therapeutic efficacy, complications, postoperative renal function and blood concentration of CsA. **Results** The therapeutic efficacy, kidney function, kidney survival rate and bioavailability of CsA in living group were better than corpse group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kidney transplantation of living donor might be helpful for decreasing warm ischemia and cold ischemia time, increasing bioavailability of CsA and five-year survival rate of transplanted kidney, reducing the incidence of acute rejection and improving prognosis.

Key words: kidney transplantation; cyclosporine A; renal function

环孢素 A(cyclosporin A, CsA) 是很强的免疫抑制剂,现阶段认为其对器官抑制中预防排斥反应以及治疗自身免疫性疾病的较好药物^[1]。我国从 1984 年开始广泛使用 CsA,极大地改善了移植的效果,从而明显提高了移植肾的存活,但由于 CsA 具有较强的不良反应且价格昂贵等缺点^[2]。该院运用 CsA 的肾移植患者的临床资料进行不同来源肾移植对患者术后肾功能以及 CsA 的用量研究,并取得较好效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该院 2001 年 1 月至 2010 年 9 月收治的接受肾移植的患者 98 例,其中男 54 例,女 44 例,年龄 23~54 岁,平均年龄 34.9 岁。48 例供体肾来源于尸体捐献,50 例供体肾来源于亲属捐献。按照供体的来源,将患者分为活体组(亲属活体捐赠)以及尸体组(尸体捐赠);两组患者在年龄、性别构成以及原发病构成的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。组织学配型:活体组及尸体组均为供者-受者血型一致进行移植,活体组患者 A、B、AB 及 O 型血分别为 11、13、18、8 例,尸体组为 9、11、9、11 例。两组受体以及供体 HLA、交叉淋巴毒实验均为阴性;活体组中存在 3 个和 5 个 HLA 位点错配的例数分别为 46 例和 4 例,尸体组分别为 41 例和 7 例。

1.2 方法 (1)手术治疗:活体组采用全麻后经腹左肋弓入路,取供者左侧肾脏作为供体肾;热缺血时间为 2~4 min。冷缺血时间为 25~45 min。尸体组采用腹部十字型切口,并选择原位灌注,进行整体摘取,其中左侧肾脏 22 例,右侧肾脏为 26 例。供体肾动脉以及静脉分别与受体的髂外动脉以及髂外静脉进行吻合。术后对患者采用氨苄青霉素 6 g 以及青霉素 400 万单位/天进行静脉滴注,滴注时间为 7 d。术后对患者的肌酐恢复进行检查,其中最短时间为 12 d,最长为 18 d。(2)CsA 治

疗:对所有患者均采用“CsA 全量全程延迟法”进行治疗。在手术当天以及术后第 1 天静脉滴注 4.5 mg/(kg·d),同时给予甲泼尼龙 0.5 g/d。术后第 3 天到术后 1 个月口服 CsA 7~10 mg/(kg·d),第 2~3 个月口服 CsA 6~8 mg/(kg·d),第 4~6 个月口服 CsA 4~6 mg/(kg·d),第 7~12 个月口服 CsA 3~4 mg/(kg·d),1 年后不再根据患者体质量计算 CsA 用量,并在原基础上进行递减(每半年用量减半,直至用量在 0.1~0.4 mg)。术后第 3 年每天注射 CsA 0.1~0.4 mg。所有患者均接受泼尼松(Pred)、CsA 以及硫唑嘌呤(Aza)联合用药治疗,术后第 2 天采用 Pred 60 mg/d, Aza 150 mg/d;第 3 天开始 Pred 用量每日递减 20 mg,降至 20 mg 时保持稳定;术后第 2 天至 1 个月, Aza 用量控制在 100 mg/d,1 个月后改为 50 mg/d。采用荧光偏振免疫法在治疗期间对患者 CsA 的血药浓度进行检测,同时根据患者 CsA 的血药浓度对 CsA 的用量进行调节。(3)疗效评价^[3]:术后对所有患者进行生命体征、引流情况、尿量、切口渗出、血常规、血尿素氮以及血肌酐监控,并根据患者术后恢复情况进行疗效评价。(4)随访:随访时间为 7 个月至 5 年零 1 个月,随访中对患者的生活、工作以及心理状态进行评价,检测并评价血压、尿常规以及肾功能, B 超观察移植肾脏的形态变化,评价患者生存质量并对并发症进行对症治疗。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 13.0 进行数据分析,对计数资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行表示,计数资料采用 t 检验,计量资料采用卡方检验,检验水准设定 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者尿常规比较 结果显示活体组与尸体组的尿量

比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者 BUN 和 Bcr 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者并发症以及药物不良反应 结果显示,两组患者在相关并发症以及不良反应的发生,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者 CsA 的药物浓度比较 结果显示活体组患者的药物浓度明显高于尸体组,两组比较差异有统计学意义(P

<0.05)。见表 3。

2.4 两组患者肾脏存活率比较 结果显示两组患者 1 年内急性排斥的概率,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的肾脏生存率比较,肾脏 1 年生存率差异无统计学意义($P>0.05$);3 年以及 5 年生存率比较,肾脏生存率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者尿常规检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	1~3 d 每日尿量 (mL)	BUN($\mu\text{mol/L}$)		Bcr($\mu\text{mol/L}$)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
活体组	50	10 000 \pm 1 800	30.21 \pm 4.31	13.28 \pm 1.34	864.39 \pm 76.39	141.28 \pm 21.29
尸体组	48	10 000 \pm 1 900	29.98 \pm 4.37	17.98 \pm 1.36	870.39 \pm 87.38	217.28 \pm 32.19

表 2 两组患者治疗后出现相关并发症的比较(n)

组别	例数(n)	肝功能异常*	肺部感染	血糖异常*	尿路感染	血脂异常*	切口感染	白细胞减少*	腹泻
活体组	50	4	5	2	3	4	4	4	2
尸体组	48	8	7	9	11	9	11	10	5

*:药物不良反应,其余为并发症。

表 3 两组患者 CsA 药物浓度结果比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	<1 个月		1~3 个月		3~6 个月		6 个月至 1 年	
	浓度范围	平均浓度	浓度范围	平均浓度	浓度范围	平均浓度	浓度范围	平均浓度
活体组	76.43~893.83	319.39 \pm 288.27	54.28~543.29	268.39 \pm 182.29	41.28~374.38	232.28 \pm 102.29	44.49~432.43	135.98 \pm 98.23
尸体组	99.29~700.63	363.89 \pm 238.38	67.38~664.38	314.29 \pm 211.39	61.28~467.38	272.28 \pm 132.29	54.38~512.32	199.29 \pm 109.28

表 4 两组患者肾脏的生存时间以及 1 年内出现急性排斥情况比较[n(%)]

组别	例数(n)	1 年内急性排斥	术后肾脏存活情况		
			1 年	3 年	5 年
活体组	50	5(10.0)	50(100.0)	49(98.0)	47(94.0)
尸体组	48	13(27.1)	48(100.0)	40(83.3)	38(79.2)

3 讨 论

CsA 作为一环状多肽,具有较强的免疫抑制功能,其可逆的特异性在淋巴细胞以及抑制淋巴因子的合成与释放中发挥作用,从而达到抑制淋巴细胞而不抑制红细胞以及巨噬细胞的生成与功能^[4]。CsA 常用于降低移植后 1~6 个月所引发的急性排斥反应,从而提高患者近期肾脏存活率^[5]。

3.1 活体供肾与尸体供肾的疗效比较 余勤等^[6]对不同肾源的研究发现,尸体供肾的热缺血以及冷缺血时间明显高于活体供肾。周洪澜等^[7]对肾源摘取的研究发现,由于对尸体进行取肾脏时,其动作相对活体取肾更大,从而对供肾动静脉以及输尿管的刺激相对较大,可导致肾血管痉挛,使供肾缺血而导致供肾出现灌注损伤。Valente 等^[8]指出,在对尸体进行取肾时,对肾脏周围组织以及血管的处理相对粗暴,从而导致尸体肾脏的移植疗效相对于活体移植较差。在本研究中,对两组不同肾源的肾脏存活率研究表明,两组患者在 1 年内的肾脏存活率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但对于 3 年以及 5 年的肾脏生存率比较,活体组患者明显高于尸体组,差异有统计学意义($P<0.05$),故认为肾脏移植质量的好坏与肾源的品质差异有统计学意义。本研究发现,肾脏移植结局与肾源的血管的长

度以及迂曲有明显的相关性,由于血管过长或者迂曲可导致肾缺血以及淤血,故认为在对肾源的修复与肾移植的好坏有明显的相关性。本组对两组患者的尿常规检测发现,活体组患者术后 BUN 以及 Bcr 含量均低于对尸体组,差异有统计学意义($P<0.05$),所以活体供肾可提高患者肾脏功能的恢复,提高患者的治疗效果。

3.2 CsA 用量与患者的疗效分析 有学者指出,对肾脏移植的患者采用大量 CsA 进行治疗,可增加患者的肾脏毒性,降低患者治疗效果^[9-10]。本研究中活体组有 3 例,尸体组有 4 例患者出现肾中毒损伤,有 2 例患者(活体组 1 例,尸体组 1 例)表现出肾盂积水以及肾胀痛,均对其进行对症处理,且恢复正常。有研究者研究 CsA 对肝脏损伤的资料表明,其可导致转氨酶升高以及表现出高胆红素血症体征^[11-12]。本组定期对两组患者进行 CsA 血药浓度的检测,并根据其血药浓度进行 CsA 的用量调整,对两组患者 CsA 的血药浓度以及 CsA 的利用率的研究发现,活体组患者的血药浓度以及其药物利用度明显优于尸体组,差异有统计学意义($P<0.05$)。活体组患者可提高对 CsA 的利用,降低患者肝功能异常的概率。同时给予患者高蛋白、高糖以及低脂肪的饮食,并在必要时给予(下转第 795 页)

其主观性强,尤其在老年人即使有活动后,气促也可通过减少体力活动而变得相对无症状,而 NT-proBNP 与左心室舒张末期压力呈正相关,因此作为一客观指标可以在心力衰竭评估及预后分层中进行应用^[9]。本研究结果表明,心衰组血清 NT-proBNP 水平明显高于非心衰疾病对照组和健康对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。各级心衰组 LVEF 与 NT-proBNP 呈负相关($P < 0.01$)。心功能越差,NT-proBNP 水平越高。一项多中心急诊病例研究表明,仅据医师经验判断心力衰竭,其敏感性为 49%,特异性为 76%,而根据 BNP 诊断心力衰竭敏感性为 90%,特异性为 73%,两者结合心力衰竭的准确率由 72%上升到 81%^[10]。临床上接近 50%的急性呼吸困难并非是由心力衰竭引起,在老年人以及肥胖患者中出现此症状尤其常见,因此 NT-proBNP 的检测对老年心源性和非心源性呼吸困难的鉴别具有重要的临床意义。

综上所述,在老年慢性心功能不全患者中,血浆 NT-proBNP 水平与心力衰竭严重程度密切相关,可作为老年心力衰竭患者诊断、鉴别诊断及疗效观察的重要指标。

参考文献

[1] Bozkurt, Mann DL. Use of biomarkers in the management of heart failure: are we there yet[J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1231-1233.
 [2] Sein Y, Ogawa A, Yamahita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning. *Warkner for the detection and evaluation of heart failure* [J]. *Eurd J Heart Failure*, 2004, 6(3): 295-300.
 [3] Azzazy HM, Christenson RH. Duhsh stability of B-type natriurec-

tic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Bekman-Coulter Access Sustems[J]. *Clin Clim Acta*, 2007, 384(2): 176-178.

[4] 李永健, 王林, 陈康寅, 等. N-末端脑钠素原与心钠素对冠心病慢性心力衰竭诊断与预后判断价值的比较研究[J]. *中国危重急救医学*, 2005, 17(9): 544-547.
 [5] Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-typenatriureticpeptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure insymptomatic primary care patients[J]. *AM J Cardiol*, 2008, 101(3): 25-28.
 [6] Lan L. Refernce range for norojnrierie pepodes for diagnosrie use are dependene on age gender and bearare[J]. *Eurd Heart Failure*, 2004, 5(1): 599-606.
 [7] 胡大一, 杨振华. B 型钠尿肽的临床应用和最新进展[M]. 北京: 科学技术出版社, 2006: 11-30.
 [8] Cullough PA, Nowak RM, Cord J, et al. B-type natriureticpeptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure: a-nalysis from Breathing Not Properly (BNP) multi-national study [J]. *Circulation*, 2002, 106(65): 416-422.
 [9] 王瑜, 余焰. 检测氨基末端脑钠肽前体在心力衰竭患者中的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(12): 1324-1325.
 [10] 汪隆海, 张平, 陈启松. 定量检测 N 末端脑钠肽对心力衰竭的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(1): 23-25.

(收稿日期: 2012-02-20)

(上接第 792 页)

其适当的葡萄糖液体静注,以提高患者 CsA 的利用度,从而恢复肝脏功能,减少肝脏毒性对肾移植后生活的影响。

总之,在进行肾脏移植时,采用亲属活体肾移植,可有效提高患者 3 年以及 5 年的肾脏生存率,并降低患者相关并发症的发生,提高患者的疗效。

参考文献

[1] Sugioka N, Takai M, Yoshida K, et al. Effect of plasma uric acid on pharmacokinetics of cyclosporine A in living-related renal transplant recipients and pharmacokinetic study in rats with experimental hyperuricaemia[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(3): 323-332.
 [2] 董立, 周婷婷, 梅如冰, 等. 肾移植患者口服国产环孢素 A 软胶囊后治疗药物监测指标的选择[J]. *中国药房*, 2011, 22(18): 1663-1665.
 [3] 万有贵, 陈博, 徐志强. 肾移植后早期监测环孢素 A 血药浓度峰值的临床意义[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(5): 843-846.
 [4] Sugiyama K, Isogai K, Toyama A, et al. Correlation between the pharmacological efficacy of cyclosporine and tacrolimus as evaluated by the lymphocyte immunosuppressant sensitivity test (LIST) and the MTT assay procedure in patients before and after renal transplantation[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(2): 145-152.

[5] 周茂金, 赵伟伟, 梅如冰. 肾移植稳定期患者环孢素 A 的药动学研究[J]. *山东医药*, 2011, 51(9): 71-72.
 [6] 余勤, 梁茂植, 秦永平, 等. 121 例肾移植术后 CsA 血药浓度与实验室指标的关系[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(7): 1386-1387.
 [7] 周洪澜, 李路江, 王全国, 等. 肾移植术后监测 CsA 血药浓度 C₂ 和 C₀ 对指导 CsA 合理应用的临床价值[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2007, 33(4): 757-759.
 [8] Valente M, Furian L, Marchini F, et al. C4d-positive renal allograft rejection biopsies in cyclosporine-treated patients: single-center incidence and outcome[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(6): 2214-2217.
 [9] 周慧, 张瑞麟, 李忠东, 等. 肾移植患者术后口服环孢素 A 的群体药动学研究[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(3): 431-435.
 [10] 范明齐, 黄赤兵, 张良甫, 等. 硫氮唑酮对肾移植受者 CsA 用量及肾功能影响的长期观察[J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(11): 1037-1039.
 [11] Maamoun H, Soliman A, Zayed B. Cyclosporine and mycophenolate mofetil 48 hours before renal transplantation enables the use of low cyclosporine doses and achieves better graft function[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(10): 4033-4036.
 [12] 贾保祥, 孙立宁, 田野. 亲属肾移植患者术后群体反应性抗体与肾功能的比较研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(7): 675-676.

(收稿日期: 2011-12-19)