

## · 临床研究 ·

## 老年人肾移植临床特点的分析

杨勇 王平贤 肖亚 黄赤兵 张良甫 祝善俊

**【摘要】** 目的 探讨 $\geq 60$ 岁老年人肾移植的临床特征及免疫抑制剂治疗的特点。方法 对1990年1月~2001年12月1390例肾移植中的152例 $\geq 60$ 岁患者的临床资料进行分析,将术后使用免疫抑制剂为三联疗法(环孢素A+硫唑嘌呤+泼尼松)的55例作为A组;术后使用四联疗法(环孢素A+麦考酚酸莫非替酯+泼尼松+抗T细胞单抗)的97例作为B组,B组中51例患者术后接受OKT<sub>3</sub>抗排斥治疗,另46例给予抗IL-2受体抗体预防急性排斥反应。将两组的术后并发症、急性排斥率及1年人/肾存活率相比较,并与同期非老年肾移植患者相同指标进行比较。结果 老年患者肾移植后心脑血管并发症以及感染发生率明显高于同期非老年肾移植患者,A组和B组的术后1年内并发症发生率分别为83.6%和39.2%;急性排斥发生率分别为21.8%和5.7%;1年人/肾存活率分别为81.8%/78.2%和92.8%/90.8%。结论 老年患者肾移植术后心脑血管并发症及感染发生率较高,新四联免疫抑制疗法能有效地降低心脑血管并发症、感染和急性排斥反应的发生率,1年人/肾存活率也明显提高。

**【关键词】** 肾移植;存活率;并发症;老年人

### Clinical features of renal transplantation in the elderly patients

YANG Yong, WANG Pingxian, XIAO Ya, HUANG Chibing, ZHANG Genfu, ZHU Shanjun  
Department of Renal Transplantation, Xinqiao Hospital, the Third Military  
Medical University, Chongqing 400037, China

**【Abstract】** Objective To analyze the clinical features of renal transplantation in the aged and the influence of immunosuppressant on transplantation result in the elderly recipients. Methods From 1990 to 2001, renal transplantation for 1390 cases was performed in Xinqiao Hospital and 152 of them were elderly recipients. The clinical data of the aged over 60 after renal transplantation were retrospectively analysed. The aged recipients were divided into group A and group B. Cyclosporin (CsA), azathioprine (Aza) and prednisone were given to the group A. In the group B, in addition to CsA, mycophenolate mofetil (MMF), prednisone and OKT<sub>3</sub> were given to 51 aged recipients and daclizumab (Daclizumab, Zenapax) or basiliximab (Smulect) was injected into the other 46 aged recipients within 2 hours prior to transplantation and on 14th day after-transplantation for prophylaxis of acute rejection. The group B was compared with the group A in complications, the rate of acute rejection and the one-year survival rate of patients/allografts. Results The rate of complication of cardio- and cerebro-vascular disease and infection in the aged recipients were higher than those in the non-elderly recipients. In groups A and B, the rate of postoperative complications was 83.6% and 39.2%, the rate of acute rejection was 21.82% and 5.73%, and one-year survival rate of patients/allografts was 81.8%/78.2% and 92.8%/90.8%, respectively. Conclusions The cardio- and cerebro-vascular disease and infection complications were the main risk factors affecting the outcome of renal transplantation in the senile recipients. The quadruple immunosuppressant regimens could reduce postoperative complications and acute rejection, and improve one-year survival rate of patients/allografts in the aged recipients.

**【Key words】** transplantation, renal; survival rate; complication; aged

作者单位:400037 重庆,解放军第三军医大学新桥医院肝胆外科(杨勇),肾移植中心(王平贤,肖亚,黄赤兵,张良甫),心血管疾病中心(祝善俊)

作者简介:杨勇,男,医学硕士,主治医师

通讯作者:杨勇,电话:023-68774606, E-mail: xqyyzyh@263.net

老年患者接受肾移植具有一些特殊性和较大的困难与风险性<sup>[1,2]</sup>。随着近年来经济发展和人口老龄化,在新桥医院接受肾移植的老年患者数量逐渐增多,作者收集了新桥医院1990~2001年接受肾移

植的 1 390 例患者的临床资料,重点对老年患者的临床资料进行回顾性分析:其中≥60 岁老年患者 152 例,占同期肾移植的 10.9%,主要探讨了老年患者肾移植的一些突出的临床特点及新的免疫抑制药物对老年人肾移植免疫抑制治疗特殊性及其治疗效果的影响。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 1990~2001 年,在新桥医院完成同种异体肾移植 1 390 例(其中男性 831 例,女性 559 例,年龄 14~78 岁),年龄≥60 岁老年患者 152 例(男性 93 例,女性 59 例,年龄 60~78 岁);将 1990 年 1 月~1997 年 8 月接受传统三联免疫抑制疗法的 55 例作为 A 组,另将 1997 年 9 月~2001 年使用四联免疫抑制剂的 97 例老年患者作为 B 组。

1.2 临床资料 152 例老年患者中,原发病为慢性肾小球肾炎 129 例,多囊肾 3 例,双肾多发性结石 2 例,高血压肾病 6 例,糖尿病肾病 12 例。术前血液透析 6~73 个月 137 例,持续腹膜透析 15 例,透析期间发生急性左心衰竭 29 例,71 例术前检查有心肌缺血。强调供、受者血型完全相配,淋巴细胞毒试验 0~5%,对群体反应性抗体阳性的患者,通过 HLA 配型以避免供者含有相应的抗原。供肾热缺血时间 2~5min,冷缺血时间 5~12h,移植前以 HCA 液低温灌注及保存供肾。供肾均移植于髂窝内,血管吻合方式:肾静脉与髂外静脉端侧吻合,肾动脉与髂外动脉端侧吻合 53 例,肾动脉与髂内动脉端端吻合 99 例,输尿管直接与膀胱壁侧顶部行隧道式吻合,未放置支架管。同期老年与非老年患者在供肾切取、灌注保存、配型、手术等均无差异。

1.3 免疫抑制方法 术后均给予甲泼尼龙(甲基强的松龙 0.5g 静脉注射,1 次/d);环磷酰胺(0.2g 静脉注射,1 次/d),连用 3d,3d 后口服免疫抑制剂;A 组给予 CsA+ 硫唑嘌呤+ 泼尼松的三联疗法;B 组为 CsA+ MMF+ 泼尼松+ 抗 T 细胞单抗的四联疗法, B 组中有 51 例使用莫罗单抗 CD<sub>3</sub>(OKT<sub>3</sub>, 5mg 静滴, 1 次/d),抗急性排斥治疗 1~12d,另 46 例使用抗白介素-2 受体(IL-2R)的单抗,分别在术前 2h

及术后第 14 天使用达昔单抗(赛尼派, dacliximab, Qadizumab, Zenapax)50mg 静滴 1 次。

1.4 术后监测和随访 患者术后住 ICU 特护 2~4 周,持续心电、血压、呼吸、血氧饱和度监护,术后一般住院 3 个月左右。对 152 例老年患者资料作回顾性分析:①并发症观察记录:统计患者术后有无急性左心衰竭、心绞痛,有明显症状的心律失常;记录有无脑栓塞、脑出血;记录术后有无对抗感染治疗有效的发热以及肺部、尿路、胃肠道、皮肤和伤口感染及次数、治疗情况等;记录术后有无并发糖尿病或需注射胰岛素控制血糖。②急性排斥反应的诊断:通过分析患者的尿量、血肌酐、移植肾 B 超及彩色多普勒血流检查等资料,判断患者有无急性排斥,记录 A 组和 B 组 1 年内急性排斥反应的发生率。③随访 1 年内患者人/肾存活情况。

1.5 统计学处理 所有结果均采用计数资料的组间比较,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确 P 检验,以 P<0.05 为差异有显著性意义, P<0.01 为差异有极显著性意义。

### 2 结果

2.1 术后并发症 老年肾移植和非老年肾移植患者心脑血管并发症及感染发生情况见表 1。

表 1 1 390 例肾移植术后 3 个月内心脑血管并发症和感染发生情况

组别	例数	心脑血管并发症	术后各类感染
非老年患者	1 238	64( 5.2%)	182(14.7%)
老年患者	152	40(26.3%)*	45(29.6%)**

注:与非老年患者比较,\* P<0.01

2.2 应用四联免疫抑制方案前后 老年肾移植患者术后 3 个月内的心脑血管并发症、感染、急性排斥反应率,以及术后 1 年内人/肾存活情况见表 2。

A 组术后并发症包括:急性左心衰竭 6 例;室上性心律失常 6 例;心肌梗死 5 例;脑出血 4 例;脑梗塞死 2 例;肺部感染 14 例;各种疱疹 5 例;尿路感染 2 例;肠道真菌感染 2 例。B 组术后并发症包括:急性左心衰竭 5 例;室上性心律失常 4 例;心肌梗死

表 2 A 组与 B 组老年患者术后并发症、感染及 1 年内人/肾存活情况

组别	例数	心脑血管并发症	各种感染	急性排斥率	人/肾存活率
A	55	23(41.8%)	23(41.8%)	12(21.8%)	81.8%/78.2%
B	97	17(17.5%)*	21(21.7%)*	6( 5.7%)*	92.8%/90.8%*

注:A 组:CsA+ Aza+ 泼尼松的三联疗法;B 组:CsA+ MMF+ 泼尼松+ 抗 T 细胞单抗的四联疗法。A 组与 B 组比较,\* P<0.05, \*\* P<0.01

4 例;脑出血 3 例;脑梗死 1 例;肺部感染 9 例;各种疱疹 7 例;切口感染 1 例;尿路感染 3 例;肠道真菌感染 1 例。A 组中有 45 例术后带肾存活 >1 年,10 例死亡患者中死于急性左心衰竭 2 例;心肌梗死 2 例;脑出血 2 例和难以控制的混合感染 4 例。B 组中已有 90 例带肾存活 1 年,有 2 例死于脑出血;死于急性左心衰竭 1 例;心肌梗死 3 例;1 例死于严重肺部感染合并肠道真菌感染。

### 3 讨论

**3.1 重视围手术期心脑血管并发症及感染预防** 老年患者的临床资料分析显示,老年患者肾移植术后心脑血管并发症及感染发生率明显高于同期中青年的住院患者。老年患者免疫力较之于年轻患者有一定程度减退,老年患者急性排斥反应的发生率可能相对较低,但移植术后老年受者机会感染的可能性有明显增加,特别在使用大量广谱免疫抑制剂冲击治疗后,并发严重感染多为双重和混合性感染,常为导致老年患者移植后出现致命并发症的始动性因素,而心脑血管意外是导致死亡的首位原因<sup>[2,3]</sup>。由于老年患者多数病程较长,心脏基础较差,长期高血压引起血管的脆性增加,在术中及术后需要大量补液,导致心肺负荷加重,易诱发急性心力衰竭、肺水肿,因此应进行充分的术前准备,重视老年人全面的术前检查,特别注意有无严重心脑血管疾患及心肺功能状况如何,常规进行非侵入性检查,对有心肌缺血、陈旧性心肌梗死、运动试验阳性或放射性核素检查异常者,进行动态血压及彩色超声、冠状动脉造影检查心肌缺血情况,必要时可在冠状动脉搭桥术后再行移植术<sup>[1,2]</sup>。在新桥医院同期接受肾移植的非老年患者中,肾移植术后并发症发生率为 19.9%,而老年患者术后并发症平均发生率是 57.2%,尤其是致命的心脑血管并发症和严重的肺部感染。因此,加强对心脑血管及感染并发症的防治,将会提高老年肾移植术后的生存率。

**3.2 新的四联免疫抑制疗法可使并发症率减低** 应用四联免疫抑制疗法后,老年患者肾移植术后心脑血管并发症及感染率有明显降低,1 年人/肾存活率也明显提高。A 组与 B 组老年患者术后并发症发生率分别是 78.2% 和 37.1%,B 组中的心脑血管并发症、感染较 A 组的老年患者明显减低。对老年患者而言,由于免疫功能有不同程度减弱,宜采用低剂量的免疫抑制剂联合应用,尽可能避免使用他克莫司(FK-506)等强效免疫抑制药物,文献报道其强度为

CsA 的 10~100 倍,并且 FK-506 在成人导致糖尿病的发生率为 10%~20%,而 CsA 为 2.1%~4%,环孢素新剂型新山地明(Neoral)为目前维持性抗排斥治疗的首选 CsA 制剂,疗效好、副作用较少<sup>[1,2]</sup>。使用麦考酚酸莫非替酯(骁悉,MMF)、抗 T 细胞单抗的免疫诱导治疗,将选择性抑制 T 细胞的激活、分化与增殖,即使急性排斥发生的可能性降低,同时避免白细胞被广泛抑制和减低,不仅降低机会感染的风险,也使冲击性免疫抑制治疗的机会减少,有利于移植肾保持良好功能,保证老年患者术后的血压平稳,使心脑血管意外、感染等发生率减少<sup>[4,5]</sup>。维持性免疫抑制剂联合应用,每千克体重 CsA,MMF,激素的使用剂量均可按照低剂量的原则给药,既能发挥药物协同作用,也使每种药物的毒性降低,大剂量激素和硫唑嘌呤等药物对老年患者有明显危害,使造血系统和免疫力被广泛抑制,而增加机会感染、出血,使用 MMF 替代硫唑嘌呤,但也需注意维持性免疫抑制治疗时的 MMF 剂量也不宜过大,重视患者的个体差异性,注意监测血药浓度、合理使用免疫抑制剂,把药物毒副作用降到低水平<sup>[1,4,5]</sup>。

**3.3 新型免疫诱导剂治疗适用于老年患者** 抗胸腺细胞球蛋白(ATG),OKT<sub>3</sub> 等抗淋巴细胞抗体治疗主要为了逆转难治性、耐激素型急性排斥反应,对于部分老年受者是必需的,但应特别注意抗体剂量宜较小、使用时间要短于青年组。Jordan 等<sup>[6]</sup>发现老年患者移植肾发生急性排斥反应时,用 ATG 等抗淋巴细胞的多克隆抗体治疗后,移植肾存活率可明显改善,特别是抗淋巴细胞球蛋白(ALG)联合小剂量甲泼尼龙进行冲击治疗,抗排斥效果更加明显,但在使用抗淋巴细胞抗体问题上也有分歧,也有报道表明,抗淋巴细胞抗体增加了老年患者的感染机会和死亡率,因此应该避免使用过强的抗体治疗(例如 ALG,ATG 等),使用 ATG 更易导致 CMV 感染率明显增加<sup>[4]</sup>。在本组老年患者中,A 组为早期的病例,只接受传统的抗急性排斥治疗方法;B 组为近年的病例,使用了新型的抗 T 淋巴细胞单抗,有助于降低急性排斥发生率。Wu-T<sub>3</sub> 是国产的抗 CD<sub>3</sub> 的单抗,具有封闭 T 淋巴细胞膜的 CD<sub>3</sub> 分子的作用,能阻断 T 淋巴细胞活化信号的传递,阻断免疫效应细胞分化和增殖。而达昔单抗和巴利单抗(舒来,basiliximab, Simulect)均能够高特异、高亲和力结合活化的 T 淋巴细胞膜上的 CD<sub>25</sub> 分子,从而阻断白介素-2(IL-2)与 IL-2R 的结合,抑制 IL-2 介导的淋巴细胞激活,在欧美器官移植中心,已经常规使用抗 IL-2R

抗体预防急性排斥反应,达昔单抗疗法多为 5 剂法,术前 2h 及术后第 2 周至半年内间断给予 5 剂。作者通常给予 2 剂,于术前 2h 及术后第 14 天,对老年患者已显示出较好的近期疗效,并在术后 3 个月左右将老年患者的激素减至维持剂量,多数患者是可行的,既不增加急性排斥反应的发生,又减少了感染机会,小剂量激素对老年患者的益处是显而易见的<sup>[7,8]</sup>。

老年患者肾移植后的心脑血管及感染发生率较高,一方面要加强围手术期的监护与治疗;另一方面应尽可能使用以达昔单抗和巴利单抗等抗 T 淋巴细胞的单抗为代表的新型免疫抑制剂,这种免疫诱导疗法可能更适合于老年尿毒症患者,并尽量使用以 MMF 代替硫唑嘌呤的新型免疫抑制方案,老年尿毒症患者进行肾移植同样可以获得良好的临床效果。

#### 参 考 文 献

- 1 Danovitch. G M. Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams Wilkins, Inc., 2001.
- 2 Basu A, Greenstein SM, Clemetson S, et al. Renal transplantation in patients above 60 years of age in the modern era: a single center experience with a review of the literature. *Int Urol Nephrol*, 2000, 32: 171-176.

- 3 Ismail N, Hakim RM, Helderan JH. Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 1994, 23: 1-15.
- 4 Lundgren G, Fehrman I, Gunnarsson B, et al. Cadaveric renal transplantation in patients over 55 years of age with special emphasis on immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*, 1994, 74: 602-604.
- 5 Ojo AO, Meier Kriesche HU, Hanson JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*, 2000, 69: 2405-2409.
- 6 Jordan ML, Novick AC, Steinmuller D, et al. Renal transplantation in the older recipient. *J Urol*, 1985, 134: 243-246.
- 7 Nashan B, Light S, Hardie IR, et al. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation*, 1999, 67: 110-115.
- 8 Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation*, 1999, 67: 276-284.

(收稿日期:2002-04-24)

(本文编辑:周宇红)

## 第二届国际心脏大血管疾病的手术及介入治疗研讨会征稿启事

为促进心脏大血管疾病的手术及介入治疗的发展,加强各国间的交流与合作,由中华医学会继续教育部、《中华心血管病杂志》、《中华胸心血管外科杂志》、同济大学附属同济医院联合举办,同济大学中法心血管病治疗中心、同济大学附属同济医院承办的第二届国际心脏大血管疾病的手术及介入治疗研讨会将于 2003 年 10 月 12~15 日在上海举办。大会将邀请法国、美国、澳大利亚等国的心脏大血管外科的著名专家及国内血管腔内、外科的著名教授、专家参会,并作精彩报告,共同探讨心脏大血管疾病的手术及介入治疗的最新进展。大会同时举办心脏大血管疾病的手术及介入治疗继续教育学习班,考核合格者给予国家级一类学分 12 分。

专题讲座内容:(1)夹层主动脉瘤的手术及介入治疗进展。(2)心脏大血管外科的现状和发展方向。(3)胸主动脉瘤诊断及治疗的最新进展。(4)复杂先天性心脏病的外科治疗进展。(5)冠心病外科在欧美国家的现状及发展趋势。(6)先天性心脏病手术及介入治疗的最新进展。(7)支架在主动脉瘤治疗中的价值及应用技巧。(8)颈总动脉、肾动脉、外周动脉疾病的手术及介入治疗进展。(9)其他。

大会征文要求:(1)未在国内外公开发表过、涉及会议内容的论文,全文 5 000 字以内,附加 500 字摘要。(2)一律以软盘或 E-mail 方式提交论文。(3)来稿请寄:上海市新村路 389 号(200065)同济大学附属同济医院胸心外科蔡建志或张红民收。E-mail:chestsurgery@21cn.com。(4)截稿日期 2003 年 9 月 10 日。大会将入选论文编入《第二届国际心脏大血管疾病的手术及介入治疗研讨会论文集》,并评出优秀论文,同时给论文作者颁发论文证书、优秀论文证书。

热情欢迎胸心外科,心内科,介入科,ICU 等有关医师及相关学者来稿参加。