

32 学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 24520091152994

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

低剂量钙调节神经素抑制剂在亲属肾移植
中的临床应用

Clinical Application of Low-dose Calcium Regulating Neural
Inhibitor in Related Renal Transplantation

张健

指导教师姓名: 谢庆祥 副教授

专 业 名 称: 外 科 学

论文提交时间: 2012 年 4 月

论文答辩日期: 2012 年 5 月

学位授予日期: 2012 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2012 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为()课题(组)的研究成果，获得()课题(组)经费或实验室的资助，在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

缩略语表	V
摘 要	VII
Abstract.....	IX
前言	1
第一章 资料与方法	3
1.1 供受者一般情况	3
1.2 供受者关系、组织配型、血型配伍	4
1.3 术前评估	7
1.4 手术方式	9
1.5 免疫抑制治疗方案	10
1.6 术后并发症的诊断与治疗	12
1.7 术后观察与处理	15
1.8 术后随访	16
1.9 统计学处理	17
第二章 结果与数据分析	18
2.1 供、受者术后一般情况	18
2.2 两组移植术后临床疗效	18
2.3 两组供肾移植的围手术期临床疗效比较	20
第三章 讨论	34
3.1 可行性	34
3.2 平台的选择	37
3.3 手术方式的选择	37

3.4 伦理学考量	38
结论与展望	39
参考文献	40
致谢	45

厦门大学博硕士论文摘要库

CONTENTS

Abbreviations Table	V
Abstract in Chinese.....	VII
Abstract in English	IX
Introduction	1
Chapter 1 Materials and Method	3
1.1 General information of donors and receptors	3
1.2 Relationship、HLA matching、cross-match	4
1.3 Pre-operative assessment	7
1.4 Surgical methods	9
1.5 Immunosuppressive regimen.....	10
1.6 Diagnosis and treatment of postoperative complications	12
1.7 Observation and treatment of postoperative	15
1.8 Postoperative follow-up	16
1.9 Statistical processing	17
Chapter 2 Results and Data	18
2.1 General information of kidney transplantation	18
2.2 Clinical effective of kidney transplantation	18
2.3 The comparison of two groups	20
Chapter 3 Discussion	34
3.1 Feasibility	34
3.2 The selection of platform	37

3.3 The selection of surgical methods	37
3.4 Ethics Considerations	38
Chapter 4 Result	39
References	41
Acknowledgments	45

厦门大学博硕士论文摘要库

缩略词表

英文缩写	英文全名	中文译名
HLA	human leucocyte antigen	人类白细胞抗原
PRA	panel reactive antibody	群体反应性抗体
CNI	calcium regulating neural inhibitor	钙调节神经素抑制剂
CsA	cyclosporine A	环孢素 A
Pred	prednisolone	皮质激素
TAC	tacrolimus	他克莫司
MMF	mycophenolate mofetil	霉酚酸酯
Aza	azathioprine	硫唑嘌呤
Rap	rapamycin	雷帕霉素
HC-A	hypertonic citrate adenine solution	高渗枸橼酸盐腺嘌呤离体保存液
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺细胞球蛋白
OKT3	mouse monoclonal antibody against human CD3 antigen of T lymphocyte	抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗
AR	acute rejection	急性排斥反应
DGF	delayed graft function	移植肾功能延迟性恢复
PTHT	post-transplant hypertention	移植后高血压
PTDM	post-transplantation diabetes mellitus	移植后糖尿病

缩略语表

ALT	alanine aminotransterase	丙氨酸氨基转移酶
AST	aspartate aminotransterase	天门冬氨酸氨基转移酶
STB	serum total bilirubin	血清总胆红素
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
CTA	computed tomography angiography	CT 血管造影

摘要

目的 探讨低剂量钙调节神经素抑制剂在亲属活体肾脏移植中的安全性与效果。

方法 回顾性总结亲属活体肾脏移植患者 122 例：其中除 4 例为夫妻间供肾移植外其余均为血缘亲属关系供肾。人类白细胞抗原（HLA）全配 7 例，1 个抗原错配 20 例，2 个抗原错配 23 例，3 个抗原错配 72 例。血型相同者 91 例，相容者 31 例。122 例供者均经开放式手术取肾，供者取左肾 105 例，取右肾 17 例。术后均采用环孢素 A(CsA)或他克莫司(TAC)、霉酚酸酯(MMF)及皮质激素(Pred)经典三联免疫抑制剂方案治疗，其中环孢素 A 方案 71 例，他克莫司方案 51 例。根据术后免疫抑制方案中钙调节免疫抑制剂（CNIs）用药剂量的不同，将患者分为低剂量组（n=60）和常规剂量组（n=62）两组。分析比较两组供受者围手术期基本资料及受者术后一周、三个月、六个月、一年、三年及三年后的肾功能恢复情况、排斥反应发生率、人/肾存活率、肺部感染率、高血压、高血糖、高血脂、肝肾毒性等药物不良反应及医疗费用等。

结果 取肾手术顺利，供者如期出院。单因素方差分析中，低剂量组与常规剂量组供者性别、年龄、肾动脉数量构成、HLA 配型等围手术期资料相比较，无统计学差异（ $p>0.05$ ）。受者肾脏移植手术顺利，如期出院。单因素方差分析中低剂量组与常规剂量组受者年龄、性别、透析方式、透析时间、主要病因、冷热缺血时间等围手术期资料相比较，差异无统计学意义（ $p>0.05$ ）。肾功能恢复（肌酐 Cr）情况：低剂量组术后一周、三个月、六个月、一年、三年及三年后肾功能分别为 113.2 ± 16.8 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 108.6 ± 11.2 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 111.6 ± 12.4 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 115.7 ± 13.2 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 118.4 ± 11.9 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 120.6 ± 17.1 （ $\mu\text{mol/L}$ ），常规剂量组分别为 110.8 ± 13.5 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 105.2 ± 9.9 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 106.1 ± 10.1 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 110.3 ± 12.8 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 114.3 ± 11.6 （ $\mu\text{mol/L}$ ）、 116.3 ± 12.8 （ $\mu\text{mol/L}$ ），相同时间内的肾功能情况相比较，差异无统计学意义（ $p>0.05$ ）；术后一年急性排斥反应发生率：低剂量组为 10.0%（6 例），常规剂量组发生 6.5%（4 例），两组术后一年急性排斥反应发生率相比较，差异无统计学意义（ $p>0.05$ ）；人/肾存活率：低剂量组术后三个月、六个月、一年、三年及三年后人/肾存活率分别为

98.3%/98.3%、98.3%/96.7%、98.3%/96.7、95.0%/95.0%、93.3%/93.3%，常规剂量组分别为 98.4%/98.4%、96.8%/96.8%、95.2%/95.2%、90.3%/88.7%、87.1%/85.5%，低剂量组术后三年及三年后的人/肾存活率均优于常规剂量组；术后一年肺部感染发病率：低剂量组为 5.0%（3 例），常规剂量组为 17.7%（11 例），统计学差异显著（ $p < 0.05$ ）；术后一年移植后高血压发病率：低剂量组为 6.7%（新发 4 例），常规剂量组为 25.8%（新发 16 例），术后一年内移植后高血压发病率（新发）相比较，统计学差异显著（ $p < 0.05$ ）；术后一年内高血糖发病率（PTDM）：低剂量组为 3.3%（2 例），常规剂量组为 16.1%（10 例），统计学差异显著（ $p < 0.05$ ）；术后一年内肝、肾毒性发病率：低剂量组肝毒性发病率为 11.7%（7 例），肾毒性发病率为 6.7%（4 例），常规剂量组肝毒性发病率为 35.5%（22 例），肾毒性发病率为 27.4%（17 例），一年内肝毒性，肾毒性发病率相比较，统计学差异显著（ $p < 0.05$ ）；医疗费用：术后五年内低剂量组平均每年医疗费用为 66858 元，常规剂量组为 69830 元，低剂量组较常规剂量组比较，人均医疗费用每年节省 2972 元。

结论 亲属活体肾移植具有围手术期准备时间充分、组织相容程度高、供肾质量佳等优点，在此基础上使用低剂量钙调节神经素免疫抑制剂方案切实可行。排斥反应发生率并无明显增加，而肺部感染、高血压、高血脂、高血糖及肝肾毒性等术后并发症及药物毒副作用等明显减少，提高了人/肾存活率的同时，为患者节省了大笔的医疗费用。

关键词： 亲属活体肾移植 免疫抑制方案 他克莫司 环孢素 A

Abstract

Aim: Discusses the safety and effect of low-dose calcineurin inhibitors (CNIs) used in living relative donor kidney transplantation.

Methods: One hundred and twenty-two patients with living relative donor kidney transplantation were enrolled in this retrospective study. Except for 4 patients donated by their spouses, the others had blood relationship donors. Donor-recipient HLA matching showed 8 patients with 0-loci mismatch, 20 patients with 1-loci mismatch, 23 patients with 2-loci mismatch, 72 patients with 3-loci mismatch. Donor-recipient cross-match showed 91 patients were cross-match-negative, 31 patients were ABO-compatible. All the subjects underwent open donor nephrectomy, in which 105 cases donated left kidney and 17 cases donated right kidney. Triple-combined immunosuppressive protocols mainly consisting of mycophenolate mofetil (MMF), prednisone (Pred) including cyclosporine A (CsA) or tacrolimus (TAC) were adopted for recipients after operation. It included 71 cases used CsA and 51 cases used TAC. We divided the patients into low-dose group (n=60) and standard-dose group (n=62) according to the dosage of CNIs used in the immunosuppression protocols. The basic perioperative conditions of donor and recipient, the recovery of renal function during 1 week, 3 month, 6 month, 1 year and 3 year later post-transplantation, the cumulative incidence of acute rejection, the proportion of patient / graft survivals, the proportion of pulmonary infection, the side effect of drugs, such as hypertension, hyperglycaemia, hyperlipidemia, hepatic and renal toxicity, the medical expenses were compared between the two groups. Using one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: The donor nephrectomies were successfully and all the donors were discharged duly. When compared between the low-dose group and standard-dose group, there was no statistical difference ($p > 0.05$) in perioperative conditions

including the sex, age, number and structure of donor renal artery of the donors and HLA matching. The kidney transplants were successfully and all the recipients were discharged duly. When compared between the low-dose group and standard-dose group, there was no statistical difference ($p>0.05$) in perioperative data including sex, age, dialysis way, dialysis time, the main cause of disease, the hot and cold ischemia time of the recipients. The recovery of renal function (measured by creatinine, Cr) during 1 week, 3 month, 6 month, 1 year, 3 year, >3 year were 113.2 ± 16.8 ($\mu\text{mol/L}$)、 108.6 ± 11.2 ($\mu\text{mol/L}$)、 111.6 ± 12.4 ($\mu\text{mol/L}$)、 115.7 ± 13.2 ($\mu\text{mol/L}$)、 $118.4.1\pm 11.9$ ($\mu\text{mol/L}$)、 120.6 ± 17.1 ($\mu\text{mol/L}$) for the low-dose group and 110.8 ± 13.5 ($\mu\text{mol/L}$)、 105.2 ± 9.9 ($\mu\text{mol/L}$)、 106.1 ± 10.1 ($\mu\text{mol/L}$)、 110.3 ± 12.8 ($\mu\text{mol/L}$)、 114.3 ± 11.6 ($\mu\text{mol/L}$)、 116.3 ± 12.8 ($\mu\text{mol/L}$) for the standard-dose group, respectively. Compared between the two groups, there was no statistical difference ($p>0.05$) about the renal function during the same time period. The cumulative incidence of acute rejection 1 year post-transplantation was 10.0% (6 cases) in the low-dose group and 6.5% (4 cases) in the standard-dose group. There was no statistical difference ($p>0.05$) about the acute rejection. The 3 month, 6 month, 1 year, 3 year, >3 year patient / graft survivals were 98.3%/98.3%、98.3%/96.7%、98.3%/96.7%、95.0%/95.0%、93.3%/93.3% for the low-dose group and 98.4%/98.4%、96.8%/96.8%、95.2%/95.2%、90.3%/88.7%、87.1%/85.5% for the standard-dose group, respectively. Compared between the two groups, it was better for the low-dose group in the patient and graft survivals 3 years later. The incidence of pulmonary infection 1 year post-transplantation was 5.0% (3 cases) in the low-dose group and 17.7% (11 cases) in the standard-dose group. There was significant statistical difference ($p<0.05$) about the the proportion of pulmonary infection. The incidence of new happening of hypertension (PTHT) 1 year post-transplantation was 6.7% (4 cases) in the low-dose group and 25.8% (16 cases) in the standard-dose group. There was significant statistical difference ($p<0.05$) about the new happening of hypertension. The incidence of transplant diabetes mellitus (PTDM) 1 year post-transplantation was 3.3% (2 cases) in the low-dose group and 16.1% (10 cases) in the standard-dose group. There was significant statistical difference ($p<0.05$) about the incidence of PTDM. The hepatic and renal toxicity 1

year post-transplantation were 7 and 4 cases in the low-dose group, 22 and 17 cases in the standard-dose group, respectively. There was significant statistical difference ($p < 0.05$) about the hepatic and renal toxicity. The average medical expenses for each year were 66858 RMB in the low-dose group and 69830 RMB in the standard-dose group. It was reduced by 2972 RMB in the low-dose group compared to the standard-dose group.

Conclusion: Living relative donor kidney transplantation presented sufficient perioperative safety, satisfactory tissue matching and reduced ischemia time to offer kidney of high quality. Low-dose of immunosuppressants were recommended. This protocol resulted in lower incidence of complication, such as lung infection, hypertension, hyperlipidemia, hyperglycaemia, hepatic and renal toxicity, and higher patient / graft survival rate. However, the acute graft rejection was not increased. At the same time, a large number of medical expenses were saved.

Key words: living relative donor kidney transplantation; immunosuppressant protocol; cyclosporine A (CsA) ; tacrolimus (TAC)

前言

肾脏移植是目前治疗终末期肾脏疾病的最佳选择^[1]，但随着近年等待移植患者数量的快速增长，如何获得足够供肾来源已成为临床器官移植领域所面临的严峻挑战^[2]。到目前为止，国内外肾脏移植除了利用尸体供肾来源以外，正越来越多的聚焦于活体肾脏移植，特别是亲属活体肾脏移植^[3]。亲属活体肾脏移植因具有充分的围手术期准备时间、相容程度相对较高的组织配型、急性排斥反应较少等优点，其临床前景被广泛看好。由于我国的特殊国情，与国外相比，亲属活体肾脏移植起步较晚，技术较为落后^[4, 5]，并且开展例数不多，据不完全统计 2005 年底以前我国每年开展的亲属活体肾脏移植数量还不及肾移植总数的 1%^[6]。多年来由于国家医疗卫生部门的大力宣传，国民传统观念意识的转变，以及医疗环境的改善等诸多因素，国内亲属活体肾脏移植发展势头迅猛^[7, 8]，但供求矛盾依然严峻。

近 20 年来，外科移植技术不断进步，组织配型技术水平显著提高，加上临床上高效免疫抑制药物的不断研发应用，亲属活体肾脏移植无论从短期生存率还是急性排斥反应率方面都得到了巨大改善^[9]。特别是钙调节神经素抑制剂（CNI）的问世^[10]，迅速成就了器官移植领域的今日辉煌，CNI 类免疫抑制剂不仅显著降低了肾移植急性排斥反应发生率，同时使一年人/肾存活率得到巨大提升^[11, 12]。并且因其在器官移植领域取得的巨大成功，使其成为目前肾移植术后的一线药物，以 CNI 免疫抑制药物为基础组成的钙调节神经素抑制剂（CNI）+霉酚酸酯（MMF）+皮质激素（Pred）三联用药方案^[13]成为移植术后免疫抑制药物组合的经典方案。目前 CNI 免疫抑制药物每年承担着全球移植患者 80%^[14]以上的治疗任务。但进一步回顾 CNI 免疫抑制药物的临床应用疗效，便能体会到其在短期疗效中取得的显著优势并没有延伸至移植手术后期^[15]，特别是肾移植术三年以后，CNI 免疫抑制药物引起的药物不良反应如肺部感染、高血压、高血糖、高血脂、及肝、肾毒性等问题无法得到有效抑制，中远期人/肾存活率未能相应提高^[16, 17]等问题，日益受到重视。有报道指出 CNI 免疫抑制药物引起的毒副作用对慢性移植肾肾病（CAN）的发生发展有重要促进作用^[18]，而 CAN 是肾移植术后移植肾丢失功能^[19]的首要因素。因此在不增加急性排斥反应率的前提下如何撤减

CNI_s 免疫抑制药物剂量以期减少不良反应, 提高人/肾存活率等远期预后成为国内外移植中心的研究重心。有国外学者指出, 亲属活体肾脏移植明显优于尸体肾脏移植^[20], 是 CNI_s 撤减方案的良好应用平台, 在此平台基础上适量合理的撤减 CNI_s 免疫抑制药物用量, 不仅能够减低其毒副作用, 更可以提高中远期人/肾存活率^[21、22], 但此方案目前还未取得国内外专家的一致认可^[23], 主要是缺乏统一的 CNI_s 减量方案及长期的实验观察资料。为了提高亲属活体肾脏移植患者远期预后, 并且使移植技术更加安全、经济, 现将从闽南地区各肾脏移植中心自 2005 年 9 月至 2010 年 9 月期间符合实验研究标准的首次肾移植病历资料 122 例次, 其中低剂量实验组 60 例, 常规剂量实验组 62 例, 总结报道如下。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库