论著

文章编号:1000-5404(2008)02-0114-03

供体特异性输血在亲体肾移植的初步分析

刘 宏,赵洪雯,李 敛,余荣杰,吴雄飞 (第三军医大学西南医院肾科,重庆 400038)

摘 要:**目的** 探讨供体特异性输血对亲体肾移植患者围手术期并发症和术后人肾存活率的影响。**方法** 将我院2005-2007年收治的52例亲体肾移植患者按是否进行供体特异性输血分为供体输血组和对照组,供体输血组于术前3 d采集全血200~400 ml,术中用于受者;对照组术中随机使用库存血。对比分析两实验组在肾移植后移植肾的功能(血肌酐测定)、急性排斥反应发生率、移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)发生率。**结果** 供体输血组和对照组在供肾GFR、HLA配型、供者和受者年龄方面无显著差异($P>0.05$)。供体输血组术中输供体全血(334±56.4)ml,随机输注浓缩红细胞(238±105)ml;对照组输注浓缩红细胞(698±243)ml。供体输血组与对照组术后1周血肌酐水平无显著差异($P>0.05$),术后急性排斥反应和DGF发生率低于对照组(分别为3.57%、16.67%)。**结论** 供体特异性输血可明显减少移植术中库存非亲体血使用量,减少术后急性排斥和DGF发生率,有效提高了移植受者围手术期的成功率。

关键词:肾移植;供体特异性输血;亲体肾移植
中图法分类号:R457.1;R617;R699.2 **文献标识码**:A

Donor-specific blood transfusion in living related renal transplantation

LIU Hong, ZHAO Hong-wen, LI Lian, YU Rong-jie, WU Xiong-fei (Department of Kidney, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the impact of donor-specific blood transfusion on the recovery during perioperative period in living related kidney transplantation. Methods Fifty-two patients underwent living related renal transplantation during 2005-2007, of whom 28 patients received donor-specific blood transfusion (DST) and 24 patients received random transfusion as controls. The whole blood of 200-400 ml was harvested from the donor 3 days before the operation and infused into the recipient assigned to DST during the operation, while the controls were transfused with nonspecific donor blood. Serum creatinine, acute rejection rate, delayed graft function rate were compared. Results No significant difference existed in donor kidney glomerular filtration rate, HLA matching, age of donors or recipients. DST patients consumed the whole blood of (334±56.4) ml and concentrated red blood cells of (238±105) ml, while the control patients only used the concentrated red blood cells of (698±243) ml. Serum creatinine showed no significant difference a week after operation in the DST patients and control patients. The incidence of acute rejection and delayed graft function in DST patients was lower than that in control patients (1/28 *vs* 4/24). Conclusion Donor-specific blood transfusion consumes less banked blood in renal transplantation and decreases the incidence of acute rejection and delayed graft function.

Key words: kidney transplantation; donor-specific blood transfusion; living related donor

输血可提高受者对供体器官的耐受性,减少术后排斥反应的发生,提高肾移植长期生存率;另一方面,输血亦可导致受者对同种异体抗原致敏,群体反应抗体增加,导致术中、术后排斥反应发生率增加。随着新型强力免疫抑制剂的不断问世及在临床上的使用,术前输血对移植肾长期生存率的影响及其副作用逐渐显现而被临床逐渐弃用。在亲体肾移植领域,目前对供者特异性输血(donor-specific blood transfusion, DST)的临床价值仍存在争议。本研究采用随机、对照试验,分析我科2005-2007年收治的52例亲体肾移植患者的治疗情况,探讨供体特异性输血对提高亲体肾移植围手术期成功率的价值。

1 资料与方法

1.1 入选及排除标准

入选标准:受者慢性肾衰竭诊断明确,经充分的术前准备有行同种异体肾脏移植的适应证,无明确手术禁忌证;供者身体健康,同意作为亲体肾移植供者并自愿行供者特异性输血,经术前检查双侧肾脏形态、结构正常,分肾肾小球滤过率

基金项目:国家自然科学基金(30772048);重庆市自然科学基金(2006BB5066)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30772048) and the Natural Science Foundation of Chongqing (2006BB5066)
作者简介:刘 宏,男,湖北省襄樊市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事急性肾衰及肾移植方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68754210
通信作者:吴雄飞,电话:(023)68754188,E-mail: wuxfei@126.com.
收稿日期:2007-09-20;修回日期:2007-12-14

(GFR)均大于 40 ml/min,无明确手术禁忌证。供、受者间为 3 代以内血亲并通过公证处公证。供者本人签署自愿捐肾知情同意书。每例亲体肾移植均获医院伦理委员会讨论通过。

排除标准:供受者间 HLA 配型检查结果不佳,补体信赖性淋巴细胞毒试验(CDC)阳性,无法行亲体肾移植手术。

2005 年 11 月至 2007 年 7 月在我科进行的亲体肾移植 52 例。其中男性 34 例,女性 18 例,年龄 19 ~ 44 岁,平均 33.65 岁。供者中男性 13 例,女性 39 例,年龄 18 ~ 55 岁,平均 43.34 岁。根据供肾者意愿,在符合献血法规定的前提下,供体输血组(donor-specific blood transfusion, DST 组)共纳入 28 例,对照组纳入 24 例。

1.2　肾移植及术后治疗方案

供者采用侧卧位,第 11 肋间切口,开放手术切除供肾;供肾采用 4 ℃ HCA 液 200 ~ 300 ml 灌洗至冲洗液清亮后低温保存。移植肾植于髂窝,输尿管与膀胱行抗返流吻合,留置 2.5 ~ 3 mm 外径硅胶管引流。术后常规补液、抗炎、止血、对症治疗,保持水、电解质及酸碱平衡。

免疫抑制方案:所有患者均于术前晚及术晨口服硫唑嘌呤 100 mg,术中常规静滴甲基强的松龙 1.0 g,术后 3 ~ 5 d 静脉滴注甲基强的松龙 500 mg。术后 3 ~ 4 d 开始口服霉酚酸酯(骁悉)1.5 g/d,环孢素 4 ~ 8 mg · kg^{-1} · d^{-1},术后 5 d 按环孢素谷值浓度 150 ~ 250 ng/ml 调整剂量,强的松由 80 mg/d 每天减量 10 ~ 30 mg 维持。

急性排斥反应诊断及治疗:术后出现少尿、发热、血压增高、移植肾区疼痛等症状,彩色多普勒超声检查提示移植肾血管阻力指数增高,结合血肌酐等化验检查诊断。经甲强龙0.5 g 静滴 3 d 出现尿量增加,血肌酐降低。甲强龙治疗效果不佳时采用即复宁 50 mg,静滴,连用 3 ~ 5 d。

移植肾功能延迟恢复诊断:术后少尿、血肌酐升高、移植肾彩超示血流良好、血管阻力指数有增高。经透析等待及低剂量免疫抑制剂治疗后移植肾功能恢复。

1.3　处理因素

供体输血组:供体经术前检查合格,签署公证书、手术同意书等相关法律和医疗文书后,于术前 3 ~ 7 d 预存全血 200 ~ 400 ml,于受者肾移植手术术中静脉输注,根据患者术前血红蛋白水平及术中失血情况输注随机供者浓缩红细胞 0 ~ 400 ml。

对照组:于肾移植受者移植术中输注随机献血员浓缩红细胞 400 ~ 800 ml,血浆 200 ~ 400 ml。

1.4　供、受者 HLA 配型

采用抗凝血 15 ml, 常规行血清学配型。

1.5　检测指标

于肾移植术后第 7 天抽血,常规方法检测血肌酐、血红蛋白、C 反应蛋白、血清白蛋白。

1.6　统计学处理

实验数据以$\bar{x} \pm s$表示,采用 Excel 统计软件进行单因素方差分析和 t 检验。

2　结果

2.1　一般情况

两组患者在术前供肾肾小球滤过率(GFR)、血红蛋白水平,供受者间 HLA 错配点位、补体依赖淋巴细胞毒实验(CDC)和受者术前 PRA 水平方面均无显著异常($P > 0.05$)。两组供者术中均未输血,术后 7 d 血红蛋白水平供体输血组与对照组间无显著差异分别为[(13.73 ± 4.87)、(12.64 ± 3.82), $P > 0.05$]。所有肾移植供者均于术后 8 ~ 10 d 顺利康复出院。

2.2　受者肾移植术中输血量分析

供体输血组与对照组在受者术中输血量上无显著差异分别为[(700 ± 138.77)、(716.66 ± 130.77), $P > 0.05$],但供者特异性输血组随机输注浓缩红细胞量显著减少分别为[(392.86 ± 192.31)、(716.67 ± 130.77), $P < 0.01$]。

2.3　肾移植后受者血肌酐、血红蛋白、C 反应蛋白、血清白蛋白的测定

供体输血组肾移植术后 7 d 血肌酐水平低于对照组,血清白蛋白、血红蛋白水平高于对照组,但二者无明显统计学差异($P > 0.05$)。C 反应蛋白水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1　肾移植受者术后 7 d 血清学指标比较

组别	n	Scr	Hb	CRP	ALB
DST 组	28	89.25 ± 21.73	8.72 ± 2.59	3.47 ± 1.45	32.15 ± 19.25
对照组	24	94.25 ± 35.33	8.42 ± 3.68	5.34 ± 3.74[a]	29.65 ± 17.58

a: $P < 0.05$,与 DST 组比较

2.4　肾移植受者围手术期并发症情况

供体输血组发生移植肾功能延迟恢复 1 例,并发症发生率为 3.57%(1/28)。对照组发生急性排斥反应 2 例,移植肾功能延迟恢复 2 例,并发症发生率为 16.67%(4/24)。

3　讨论

输血对肾移植远期存活率的提高及免疫耐受的诱导作用已在既往的动物实验和临床实践中证实[1, 2]。随着现代新型免疫抑制剂在临床上的使用,术前输血对移植肾长期生存率的影响及其有可能导致受者致敏及病原微生物感染而逐渐被临床弃用。在亲体肾移植领域,目前对供者特异性输血的临床价值仍存在争议[3, 4],对供者特异性输血的最佳使用时间、次数、输血量仍未达成共识[5, 6]。对供体特异性输血对肾移植围手术期成功率的影响少见文献报道。在本研究中,我们在亲体肾移植植肾同时以供体全血输注,观察这一供体特异性输血方式对亲体肾移植围手术期成功率的影响。

本研究显示,两组供体术后血红蛋白水平无显著差异,均于术后 8 ~ 10 d 顺利康复出院。表明术前采血 200 ~ 400 ml 对供体术后恢复无明显影响。我们认为,供者术前采血进行供体特异性输血对供者的价值在于:①可用于供者自身术中必要时输血,减少手术中输注异体血引起感染的机会,提高供者的献肾依从性;②动员供者自身的造血机能,有利于手术后的身体康复;③增进供、受者间的家庭和谐。

急性排斥反应是肾移植后早期的主要并发症。Jovicic-Pavlovic 等[5]认为,供体特异性输血可减少移

植后急性排斥反应的发生率。微嵌合体的形成和源于供者的可溶性 HLA 抗原对受者免疫系统的刺激是 DST 诱导耐受的主要因素[7]，库存超过 3 d 的供者血的免疫耐受诱导作用明显强于新鲜血，这一效应与细胞凋亡作用有关[8]，而调节 T 细胞也同样参与 DST 诱导耐受机制，受者胸腺和脾脏切除则 DST 效应消失[9]。我们的研究显示：供体输血组术后血清中 C 反应蛋白含量和急性排斥反应发生率均低于对照组，表明 DST 可有效减少肾移植术后早期的急性排斥反应率。

缺血再灌注损伤是导致移植肾功能延迟恢复（delayed graft function，DGF）的主要原因。一般认为，亲体肾移植由于冷、热缺血时间短，DGF 发生率显著低于尸体肾移植。但临床观察显示，亲体肾移植后 DGF 仍较常见。国内陈杰等[12]对肾移植患者 DGF 的危险因素分析显示，DGF 的发生与供肾质量、免疫学因素和受者身体功能状况等多种因素均有关系。我们认为，除缺血再灌注损伤外，造成亲体肾移植术后 DGF 的可能因素还包括：①取肾术中的机械性刺激导致肾血管痉挛；②供受者血管异常引起的灌注障碍；③免疫学因素导致的排斥反应；④再灌注后受者低血压等因素导致的灌注压不足。本研究显示，供体特异性输血组术后 DGF 发生较少。我们分析：在有良好手术操作及术中调控的前提下，免疫学因素是导致亲体肾移植后 DGF 发生的重要原因；而供体特异性输血可通过诱导耐受、减少术后免疫性损伤、减少术后 DGF 的发生。

不同的供体特异性输血方式对移植效果有不同影响。Alexander 等[10]认为，采集后储存 3 d 以上的供体血输注诱导受者免疫学低反应性的可能性显著高于新鲜供体血[10, 11]。供体血中的凋亡白细胞是诱导这一效应的主要因素[8]。多数 DST 均采用术前小量多次输血，我们在本研究中采用留置 3 d 以上的供体血术中一次性输注，仍取得显著的提高围手术期移植成功率的作用。这一方法使用更加方便，且更有利于减少供者术中输注异体血的概率。本方案对移植术后远期免疫功能及长期生存率的影响有待于进一步研究。

亲体肾移植手术时机可人为控制，便于最大限度地进行供、受者的术前准备；另一方面，供、受者手术同时在具有良好操作条件的手术室进行，使得供者特异性输血在亲体肾移植中的运用不仅存在天然的便利条件，而且有可能取得较好的临床效果：①术前预存的供体血可保证供肾摘取过程中供体可能的输血需要，减少输血风险，提高供者献肾依从性；②减少甚至避免受者术中随机输血，减少输血并发症；③供、受者间的亲缘关系使其配型较为理想，易于发生免疫耐受，对供体特异性输血反应良好。我们在本研究中通过对供者特异性输血和随机输血两种方式下亲体肾移植围手术期治疗效果的观察，结果表明：供体特异性输血可显著减少围手术期并发症，有效提高移植后围手术期治疗成功率，减少术中随机输血量，保障术中、术后供、受者安全，值得临床推广使用。供体特异性输血对移植术后远期免疫功能及长期生存率的影响有待于进一步研究。

参考文献：

[1] Urakami H, Ostanin D V, Hunig T, *et al*. Combination of donor-specific blood transfusion with anti-CD28 antibody synergizes to prolong graft survival in rat liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2006, 38(10): 3244 – 3246.

[2] Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, *et al*. Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19 Suppl 4: iv48 – iv54.

[3] Ceccherini-Nelli L, Filipponi F, Mosca F, *et al*. The risk of contracting an infectious disease from blood transfusion[J]. Transplant Proc, 2004, 36(3): 680 – 682.

[4] Park Y H, Min S K, Lee J N, *et al*. Risk factors on graft survival of living donor kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2004, 36(7): 2023 – 2025.

[5] Jovicic-Pavlovic S, Lezaic V, Simic S, *et al*. Effect of donor-specific blood transfusion on the outcome of kidney transplantation[J]. Srp Arh Celok Lek, 2003, 131(11 – 12): 449 – 453.

[6] van-der-Mast B J, van-den-Dorpel M A, Drabbels J J, *et al*. Transfusion-associated graft *vs*. host disease after donor-specific leukocyte transfusion before kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2003, 17(5): 477 – 483.

[7] Siemionow M, Agaoglu G. Role of blood transfusion in transplantation: a review[J]. J Reconstr Microsurg, 2005, 21(8): 555 – 563.

[8] Jablonski P, Goh B L, Maguire J, *et al*. Apoptosis and the expression of genes of the Bcl-2 family and TGF-beta1 in rat renal allografts transplanted after donor-specific blood transfusion[J]. Transplant Proc, 2005, 37(1): 93 – 95.

[9] Kitade H, Kawai M, Rutgeerts O, *et al*. Early presence of regulatory cells in transplanted rats rendered tolerant by donor-specific blood transfusion[J]. J Immunol, 2005, 175(8): 4963 – 4970.

[10] Alexander J W, Light J A, Donaldson L A, *et al*. Evaluation of pre- and posttransplant donor-specific transfusion/cyclosporine A in non-HLA identical living donor kidney transplant recipients. Cooperative Clinical Trials in Transplantation Research Group[J]. Transplantation, 1999, 68(8): 1117 – 1124.

[11] Saraji A, Pourmand G, Mehrsai A, *et al*. Microchimerism and renal transplantation: doubt still persists[J]. Transplant Proc, 2007, 39(4): 948 – 950.

[12] 陈 杰，曾凡军，金 昊，等. 肾移植患者发生移植肾功能延迟恢复的危险因素分析及预测[J]. 中华器官移植杂志，2006，27(8)：456 – 459.

（编辑 王 红）