维普资讯 http://www.cqvip.

局解手术学杂志 2004年第13卷第5期
J Regional Anat & Operative Surg, 2004, Vol.13, No.5

慢性移植物肾病患者免疫抑制剂的调整

王平贤，王安静，张艮甫，黄赤兵，范明齐，肖 亚
（第三军医大学附属新桥医院泌尿外科，重庆 400037）

［摘 要］ **目的** 探讨调整免疫抑制剂的使用方案能否改善肾移植后慢性移植物肾病患者的肾功能。**方法** 对病理诊断为慢性移植物肾病早期肾功能不全的38例（A组）患者在1～2周内将其神经钙蛋白阻滞剂（环孢素A或FK-506）减少至原剂量的1/3或完全停用，同时适当增加硫唑嘌呤或骁悉的用量，与同期内环孢素A或他克莫司未作大幅度减量、仅适当增加硫唑嘌呤或骁悉用量的27例（B组）慢性移植物肾病患者进行对比，随访比较两组的移植肾功能，观察急性排斥反应的发生情况。**结果** 2年后A组有26例（68.4%）患者移植肾功能得以好转或不再继续恶化，而B组除4例（14.8%）移植肾功能维持在原有水平外，其他患者肾功能均进行性恶化。两组急性排斥反应发生率无显著差异。**结论** 快速减少甚至停用神经钙蛋白阻滞剂可使部分肾移植后慢性移植物肾病患者的肾功能得以改善或者防止其进行性恶化。这种药物调整不会增加排斥反应等并发症。

［关键词］肾移植；肾病；免疫抑制剂
［中图分类号］R979.5 ［文献标识码］A ［文章编号］1672－5042(2004)05－0313－03

Immunosuppressive adjustment in patients with chronic allograft nephropathy

WANG Ping-xian, WANG An-jing, ZHANG Gen-fu, HUANG Chi-bing, FAN Ming-qi, XIAO Ya
(Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the roles of reduced or discontinued calcineurin inhibitor (CNI) in improving the renal function of renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy (CAN). **Methods** A total of 65 renal transplant recipients with declining graft function and biopsy-proven CAN were studied. Within 1－2 weeks, 38 recipients (group A) had CNI (cyclosporine A or tacrolimus) discontinued or reduced to one third of their original doses with properly increased azathioprine (Aza) or mycophenolate mofetil (MMF). The doses of CNI in another 27 recipients (group B) were not changed obviously only with properly increased Aza or MMF. All patients were followed up for at least one year. Renal functions were compared in the two groups. The incidence rates of acute renal graft rejection were calculated in both groups. **Results** One year later, there were 26 patients (68.4%) with stabilized or improved graft function in group A, but 4 patients (14.8%) in group B. The difference was significant. The incidences of acute rejection in both groups were not significantly different. **Conclusion** For some renal transplant recipients with declining graft function and biopsy proven CAN, remarkably reduced or discontinued CNI can stabilize or improve their renal functions. Adjustment of the doses of immunosuppressive agents does not increase the risk of acute rejection and any other side effects.

Keywords: kidney transplantation; nephropathy; immunosuppression

由于免疫抑制剂的发展和临床移植水平的提高，肾移植近期（术后1年内）效果已显著改善，然而，尽管应用了预防急性排斥反应足量的免疫抑制剂，肾移植远期效果至今未能得以相应的提高，移植肾的平均半寿期仍徘徊在7～8年，这主要是因为不少患者于肾移植数月，特别是一年或数年后，移植肾功能进行性减退（常伴有高血压、蛋白尿等），最终移植肾功能衰竭，恢复透析。是什么原因导致了这一现象至今尚不清楚。病理研究发现，这类移植物表现为明显的瘢痕化趋势，在组织学上移植肾呈现出以细胞外基质沉积、间质纤维化、肾小管萎缩为特点的各种病理改变[1-2]，然而这些改变都是非特异性的，许多免疫和非免疫因素，最终都可能导致上述变化[3]，即单纯从病理演变很难判断其发生原因，为此笼统地以“慢性移植物肾病”这一无特指病因的术语对上述找不到具体原因的临床病症加以包容[3]。

有研究显示环孢素A（CsA）、他克莫司（FK-506）等神经钙蛋白（Calcineurin，又名钙神经蛋白或钙神经素等）阻滞剂（CNI）能促使细胞外基质沉积，刺激移植物纤维化[2,4]。本研究旨在探讨于肾功能不全早期，减少甚至撤除神经钙蛋白阻滞剂，与此同时适当增加硫唑嘌呤或骁悉的剂量是否能有效地改善移植肾的功能或防止其进行性恶化，以及这种药物调整是否会增加急性排斥反应等。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 慢性移植物肾病的诊断标准 ①临床表现：主要表现为肾移植至少6个月以后开始发生的血清肌酐（Cr）异常升高，而且以后移植肾功能呈现出进行性减退趋势，常伴有高血

［作者简介］王平贤（1964－），男，江西省青江县人，副主任医师，副教授，博士，主要从事器官移植方面的研究。电话：(023) 68755141

［收稿日期］2004－04－18 ［修回日期］2004－07－22

维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2004年第13卷第5期
J Regional Anat & Operative Surg, 2004, Vol. 13, No. 5

压、蛋白尿等。发现Cr异常升高后，以甲强的松龙针冲击治疗0.5 g，每日1次连续3～4 d静脉注射，移植肾功能无好转；②排除导致慢性肾功能损害的有着明确原因的疾患：对肾功不良者常规进行B超等检查，并作CsA或FK506血药浓度检测，排除梗阻返流、肾血管狭窄、感染等，并初步排除急性排斥反应、急性环孢素A中毒等；③移植肾穿刺活检：在超声引导下对移植肾进行穿刺活检，根据"Banff 97"分类标准，在组织学上移植肾没有急性排斥反应、急性环孢素A中毒、肾小球肾炎复发等特异的病理改变，而是呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变。

1.1.2 患者一般情况 在1999年1月至2002年2月期间正在使用的免疫抑制剂中包括有CsA或FK-506符合上述条件的患者共有65例，其中男36例，女29例，年龄为17～62岁，平均(37.3±18.8)岁。开始发生Cr异常升高的时间为术后第8～76个月，平均(38.4±27.5)月。开始发生Cr异常升高时，47例使用CsA(20～260 mg/d)，CsA血药浓度手术6个月后控制在<250 ng/ml，1年后<200 ng/ml；18例为FK-506(1～4 mg/d)，其血药浓度手术6个月后控制在<8 ng/ml，1年后<4 ng/ml；硫唑嘌呤(Aza)使用剂量为50～100 mg/d或骁悉(MMF)500～1250 mg/d；强的松为10～15 mg/d。

1.2 临床观察与比较

将上述65例患者，随机分为两组，A组(38例)在1～2周内逐渐将CsA或FK-506减少至其原剂量的1/3左右(若剩余剂量CsA<40 mg/d或FK-506<1 mg/d时，则完全停用)；B组患者(27例)其CsA或FK-506用量未作明显调整。所有65例患者均适当增加Aza或MMF的剂量(一般增加约其原剂量的1/3)。密切随访2年以上，每4～12周复查一次血Cr等。通过观察患者的体温和血压等生命体征、尿量、血Cr的波动幅度、移植肾彩超等判断其有无急性排斥反应。随访2年以后复查，若血Cr变化与2年前比较在5%以内，则视为移植肾功能无变化(稳定)，否则为肾功能好转或恶化。对仍使用CsA或FK-506者至少每6个月检查一次血药浓度。

2 结果

2.1 药物调整后移植肾功能的变化

随访2年后检查，A组中有26例(68.4%)移植肾功能稳定或好转；B组中除4例(14.8%)移植肾功能无变化外，其他患者肾功能均进行性恶化。两组比较有显著差异($P<0.01$)。

2.2 药物调整后临床急性排斥反应发生情况及副作用等

在随访1年中，A组患者临床诊断有急性排斥反应的5例(13.1%)，B组有3例(11.1%)，两组比较无显著差异($P>0.05$)。调整药物后，所有患者无明显的副反应发生。

表1 随访2年后两组肾功能及急性排斥反应发生情况(例)

组别	肾功能稳定或好转	肾功恶化	恢复透析	急性排斥反应
A组($n=38$)	26	12	5	5
B组($n=27$)	4*	23	7	3#

注：与A组比较，* $P<0.01$；# $P<0.05$

3 讨论

慢性移植物肾病是指同种异体肾移植数月、特别是一年或数年后，移植肾功能进行性减退，最终肾功能衰竭，恢复透析，在组织学上移植肾呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变，这些非特异性病理改变还包括肾小球硬化、肾小球基底膜增厚、皱缩、系膜基质增多、动脉硬化、小动脉透明变性、动脉血管纤维性内膜增厚、毛细血管基底膜分层、断裂等，根据"Banff 97"标准，间质纤维化和肾小管萎缩是CAN的主要标志[5]，依其严重程度分为I～III级，并认为CAN可以伴有或不伴有血管的改变[6]。CAN一般在肾移植6个月后才发生。这种移植物功能衰竭以往叫做慢性排斥反应，鉴于其发病原因涉及到免疫和非免疫因素，故更适宜用"慢性移植物肾病"这一包容性更大的术语[4]。目前"慢性移植物肾病(chronic allograft nephropathy)"、"慢性排斥反应(chronic rejection)"、"慢性移植物失功(chronic allograft dysfunction)"、"慢性移植物纤维化(chronic allograft fibrosis)"可以认为是同一个概念[7]。

导致CAN的具体原因目前尚不清楚，这也是它有别于其它特殊因素导致的移植肾损伤之处，这些特殊原因包括：急性环孢素A中毒、急性排斥反应、梗阻/返流、肾血管狭窄、移植肾感染、高血压等[8]。因此，在诊断CAN时，需与上述特殊原因导致的移植肾进行性损害作鉴别[4]。目前发现许多免疫(移植抗原依赖)或/和非免疫(移植抗原非依赖)的因素都可能是导致CAN的危险因素[9]。CAN的诊断主要包括三个方面即临床表现、排除导致慢性肾功能损害有着明确原因的疾患和移植肾穿刺活检，后者在组织学上移植肾没有急性排斥反应、急性环孢素A中毒、肾小球肾炎复发等特异的病理改变，而是呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变。

在诱发CAN的众多因素中，神经钙蛋白阻滞剂(拮抗剂)可能是一个重要因素，CsA和FK-506等神经钙蛋白阻滞剂能有效地减轻排斥反应，提高受者的生存率，然而这些药物的肾毒性又可能反过来在肾移植中不利于移植物的长期存活。临床上，在器官移植受者常发生与剂量有关的急性肾中毒或与剂量无关的慢性肾中毒[10]。急性中毒多发生于使用剂量较大的肾移植早期，血药浓度通常较高，在病理上，急性环孢素A中毒的移植肾有着其特殊的表现。至于"慢性环孢素A中毒"由于缺乏特征性的组织学改变，因此无论是临床还是病理都很难赋予其确切的定义，故通常把慢性环孢素A中毒列为导致CAN的危险因素之

维普资讯 http://www.cqvip.com

一[11]。有研究显示，CsA和FK-506可引起入球小动脉内皮细胞表面受体高表达，并导致其持续收缩，从而引起肾小球缺血和萎缩；CsA还可能促使转移生长因子β(TGF-β)和血管紧张素II的合成增加[12]，两者在CAN发生发展中可能起重要作用。因此，在理论上，降低或使用不包括神经钙蛋白拮抗剂的免疫抑制剂方案可能从根本上减少这种因药物毒性带来的危险，改善移植物的功能[13-14]。

目前对CAN尚缺乏有效的治疗，该研究显示在慢性移植物肾病发生进行性肾功能减退的早期，如果能及时减少甚至停用神经钙蛋白拮抗剂，并适当增加没有肾毒性的免疫抑制剂用量，将有利于移植肾功能的改善或减缓其进行性损害，同时又不会增加发生急性排斥反应的危险。为此，作者认为在临床上对原因不明的肾功能缓慢、进行性减退肾移植患者，在排除急性排斥反应、梗阻/返流等有着明确原因导致肾功能不良时，为改善肾功能，可尝试减少环孢素A等神经钙蛋白拮抗剂，并适当增加硫唑嘌呤等肾毒性小的免疫抑制剂的用量。

[参考文献]

[1] Morales JM, Andres A, Rengel M, et al. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001,16(suppl):121-124.

[2] Ishimura T, Fujisawa M, Isotani S, et al. Transforming growth factor-beta1 expression in early biopsy specimen predicts long-term graft function following pediatric renal transplantation[J]. Clin Transplant, 2001,15(3):185-191.

[3] Cantarovich F, Rangoonwala B. Therapeutic effects of angiotensin II inhibition or blockade on the progression of chronic renal disease [J]. Int J Clin Pract, 2003, 57(9):801-822.

[4] Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update[J]. Kidney Int, 1999,56(3):783-793.

[5] Pietrzyk M, Hoffmann U, Kramer BK. Chronic allograft nephropathy[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12):1254-1256.

[6] Freese P, Svalander CT, Molne J, et al. Chronic allograft nephropathy biopsy findings and outcome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001,16(12):2401-2406.

[7] Womer KL, Vella JP, Sayegh MH. Chronic allograft dysfunction: mechanisms and new approaches to therapy[J]. Semin Nephrol, 2000, 20(2):126-147.

[8] 许爱华，王殿珍.硝普钠治疗肾移植术后高血压危象33例报告[J].局解手术学杂志,2002,11(4):413.

[9] Vazquez MA. Chronic rejection of renal transplants: new clinical insights[J]. Am J Med Sci, 2000,320(1):43-58.

[10] Weir MR, Ward MT, Blahut SA, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy[J]. Kidney Int, 2001, 59(4):1567-1573.

[11] Citterio F, Pozzetto U, Romagnoli J, et al. Plasma levels of transforming growth factor-β1 in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens[J]. Transplant Proc, 2004,36(3):698-699.

[12] Baboolal K, Jones GA, Janezic A, et al. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury[J]. Kidney Int, 2002, 61(2):686-696.

[13] Geddes CC, Woo YM, Jardine AG. The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation[J]. J Nephrol, 2002,15(1):17-21.

[14] Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, et al. Synergistic effects of mycophenolate mofetil and losartan in a model of chronic cyclosporine nephropathy[J]. Transplantation, 2003,75(3):309-315.

(编辑:蒋登金)

(上接312页)

1 封片前处理

组织切片，进行免疫组织化学和原位杂交实验常规显色，用0.01 mol的PBS或TB终止显色后，入蒸馏水洗3次。如是漂片染色，应在用蒸馏水漂洗后才将其裱在粘附剂处理过的载玻片上。对生长在盖玻片上的培养细胞，实验过程是在培养板内完成的，终止显色后，盖玻片用蒸馏水漂洗，洗后尽量吸出水份。经漂洗处理后的放有盖玻片的培养板或是贴附有组织的载玻片放入烤箱内，60 ℃，3 h，或37 ℃，2 d，彻底烤干。

2 封片

贴附于载玻片上的组织切片，可直接浸在二甲苯内，或直接滴加二甲苯于组织切片上进行透明，重复一次，组织彻底透明后滴加中性树胶，用干净的盖玻片封片即可。对于长有细胞的小盖玻片，烤干后放置于洁净的载玻片上，有细胞的一面朝向上，直接滴加二甲苯于盖玻片上，5~10 min后吸除并更换新的二甲苯一次，使细胞充分透明。另取洁净的载玻片滴加中性树胶，从原来的载玻片上轻轻取下盖玻片，将细胞面覆盖于中性树胶上封片。

3 体会

在实验过程中笔者体会到本方法具有如下优点：①简化了封片步骤，省略了梯度酒精脱水，节约了药品和时间；②避免因脱水不彻底而使组织封片后，组织细胞表面附着细小水珠，而影响结果的观察和照像；③组织用0.01 mol的PBS或TB终止显色后，再用蒸馏水漂洗3次，以防止干燥后组织切片上出现磷酸盐结晶，影响切片的清晰度；④生长有细胞的盖玻片在处理的过程中要注意区分正反面。

(编辑:左艳芳)