DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.14.030
第26卷第14期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 14
1298 2004年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)14-1298-03

应用前列腺素 E_1 改善移植肾早期功能

肖 亚,王平贤,张艮甫,范明齐,冯嘉瑜,方针强 (第三军医大学新桥医院泌尿外科,全军肾脏病中心,重庆 400037)

提 要:目的 研究前列腺素 E_1 对肾移植后早期肾功能恢复的影响。方法 自1999年11月至2003年12月,对267例肾移植受者术中及术后2周内每天应用前列腺素 E_1(PGE_1) 90 μg,与同期内282例未使用 PGE_1 的肾移植受者进行对比,比较两组术后尿量、血肌酐、内生肌酐清除率、B超下移植肾血流阻力指数以及两组肾功能恢复延迟和急性排斥反应的发生率。结果 应用前列腺素 E_1 的患者术后尿量、内生肌酐清除率均明显高于对照组($P<0.01$),而血肌酐、肾血流阻力指数和肾功能恢复延迟的发生率则明显低于对照组($P<0.01$),但两组急性排斥反应发生率无明显差异($P>0.01$)。结论 肾移植受者术中及术后早期应用前列腺素 E_1 有利于术后移植肾功能的恢复,但不降低急性排斥反应发生率。

关键词:肾;移植;前列腺素 E_1
中图法分类号:R699.2;R977.6 文献标识码:A

Application of prostaglandin E_1 for improving renal graft functions in early stage

XIAO Ya, WANG Ping-xian, ZHANG Gen-fu, FAN Ming-qi, FENG Jia-yu, FANG Zhen-qiang (Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To assess whether prostaglandin E_1 (PGE_1) has a role in improving renal function among renal recipients. Methods A randomized controlled clinical trial was designed between November 1, 1999 and December 31, 2003. PGE_1 was administered in 267 renal recipients at the dose of 90 μg during kidney transplantation and each day after operation. The effects of PGE_1 on urine volume, creatinine (Cr), and creatinine clearance (Ccr) were observed and these indexes were compared with those in the control group ($n=282$). Under Doppler Ultrasound, the renal blood flow resistance-indexes (RI) were measured. The rates of acute renal graft rejection (AR) and delayed graft function (DGF) were also calculated in both groups. Results Urine volume and Ccr were significantly higher in PGE_1-treated group than those in the control group. On the contrary, Cr and RI were significantly lower in PGE_1-treated group than those in the control group. PGE_1-treated group also showed a significantly lower incidence of DGF, but the incidences of acute rejection in both groups were not significantly different. Conclusion Administration of PGE_1 in renal recipients may improve the early graft function and reduce the incidence of DGF, but may not influence the incidence of acute rejection.

Key words: renal transplantation; prostaglandin E_1

由于免疫抑制剂的发展以及配型技术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,但肾移植远期效果却未能得以相应的提高[1],这主要是因为慢性移植物肾病(CAN)导致了移植肾的纤维化[2]。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[3]。在非免疫的因素中,器官再灌注损伤被认为是最重要的原因。在同种异体肾移植中,移植物都要经历缺血-再灌流过程,缺血-再灌流不仅直接导致移植物的即刻损伤,导致肾功能延迟恢复,而且可能直接影响肾移植的远期效果[4]。前列腺素 E_1(PGE_1)具有抑制血小板凝集、松弛血管平滑肌、舒张外周小血管进而改善末梢循环的作用,因此从作用机制上看PGE可能会有利于缺血性损伤的修复。本研究对肾移植受者应用 PGE_1,目的就在于探讨其是否有助于术后移植肾功能的恢复。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1999年11月至2003年12月作者对首次行肾移植患者549例应用前列腺素 E_1(PGE_1)进行治疗,患者年龄20~50岁,随机分段分为两组:A组($n=267$)在传统治疗的基础上加用 PGE_1,其中男144例、女123例,年龄(32.3±13.4)岁;B组($n=282$)除不使用 PGE_1 外,其他治疗与A组完全相同,其中男151例、女131例,年龄(31.5±14.7)岁。

作者简介:肖 亚(1976-),男,湖南省长沙市人,硕士研究生,医师,主要从事器官移植和肾肿瘤方面的研究。电话:(023)68755141

收稿日期:2004-01-12;修回日期:2004-06-03

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2　肾功能恢复延迟(DGF)的诊断标准

至少具备以下 3 项之一的患者: ① 肾移植后尿少(术后最初 24 h 内平均尿量< 0.5 $ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$。② 与肾移植前比较, 移植 24 h 后血肌酐(Cr)下降< 5 mg/ml。③ 肾移植手术 24 h 后仍需要透析以维持足够的肾功能。

1.3　处理方法

1.3.1　免疫抑制剂应用方法　两组患者均使用环孢素 A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+强的松(Pred)三联免疫抑制治疗。术后前 3 d 给予甲基强的松龙(MP) 0.5 g qd iv, CsA 从 8 mg 开始, 逐渐减量, 使其血药浓度谷值术后前 3 个月内维持在 250 ng/ml 左右; MMF 为 1.5 g/d; Pred 维持量为 0.3 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。

1.3.2　PGE_1 应用方法　患者于术中移植肾血流开放前以及术后每天各使用 PGE_1 90 μg, 后者加入 500 ml 生理盐水内静脉滴注, 术后连续应用 14 d。PGE_1 为重庆药友制药有限公司所生产, 商品名为"勃乐斯®"。

1.4　观察项目

① 术后每天记录 24 h 尿量、血肌酐(Cr)、内生肌酐清除率(Ccr)。②术后第 7 天和第 14 天各作 1 次移植肾彩色多普勒血流检查, 测定移植肾段动脉和叶间动脉血流阻力指数(RI)。③记录两组中 DGF 的发生率。④ 记录术后 3 个月内 AR 的发生率。⑤观察应用 PGE_1 的不良反应。

1.5　统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 统计软件行方差分析及均数间多重比较。

2　结果

2.1　两组患者术后 24 h 尿量、Cr、CCr

术后前 6 d 内 A 组平均 24 h 尿量明显大于 B 组(P< 0.01); A 组术后前 5 d 血 Cr 明显低于 B 组(P< 0.01); 术后至少 7 d 内 A 组 Ccr 明显大于 B 组(P< 0.01, 表 1)。

表 1　两组术后 1~7 d 24 h 尿量、Cr 和 Ccr 的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 1　Urine, Cr and CCr after transplantation in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Time	Urine (L)	Cr (μmol/L)	Ccr (ml/min)
Group A(n=267)	Posttransplant d_1	8.72±1.45 **	578.7±67.2 **	66.9±15.2 **
	Posttransplant d_2	7.22±1.46 **	313.4±46.6 **	70.7±18.1 **
	Posttransplant d_3	6.38±1.01 **	162.8±39.7 **	72.8±17.6 **
	Posttransplant d_4	5.44±1.23 **	132.6±20.0 **	73.5±15.9 **
	Posttransplant d_5	4.37±1.12 **	130.4±16.8 **	74.2±14.1 **
	Posttransplant d_6	4.32±1.21 *	128.7±15.5 *	74.9±13.8 *
	Posttransplant d_7	4.04±1.18 *	127.2±14.1 *	75.3±12.0 *
Group B(n=282)	Posttransplant d1	7.36±1.71	646.5±77.7	52.9±17.8
	Posttransplant d_2	6.10±1.51	382.5±52.2	55.2±16.7
	Posttransplant d_3	5.47±1.44	170.8±43.5	57.0±17.2
	Posttransplant d_4	4.79±1.48	144.2±24.6	61.6±18.8
	Posttransplant d_5	3.85±1.30	135.8±18.0	64.7±17.0
	Posttransplant d_6	3.78±1.11	132.7±16.5	67.0±15.7
	Posttransplant d_7	3.86±1.07	130.0±15.4	70.0±14.4
F		3.38	4.19	3.97
P		<0.01	<0.01	<0.01

*: P< 0.05,　**: P< 0.01, *vs* Group B

2.2　两组术后移植肾动脉血流 RI 变化

第 7 天和第 14 天移植肾段动脉、叶间动脉血流阻力指数见表 2。两次检查 A 组段动脉、叶间动脉血流阻力指数均明显低于 B 组(P< 0.01)。

表 2　两组术后移植肾动脉血流 RI 的变化

Tab 2　Changes of resistant index of blood flow in two groups

Group	Time	RI	
		Segment	Arcuate artery
Group A(n=267)	Posttransplant d_7	0.628±0.038 **	0.573±0.032 **
	Posttransplant d_{14}	0.610±0.041 **	0.547±0.038 **
Group B(n=282)	Posttransplant d_7	0.671±0.037	0.605±0.033
	Posttransplant d_{14}	0.636±0.042	0.575±0.034
F		4.43	3.85
P		<0.01	<0.01

**: P< 0.01, *vs* group B

2.3　两组术后并发症及不良反应

①A 组术后发生 DGF 的患者 15 例(5.62%), B 组为 29 例(10.28%), 两组 DGF 的发生率相差有显著意义(P< 0.01)。②A 组术后 3 个月内发生 AR 者 28 例(10.49%), B 组为 27 例(9.57%), 两者差异无显著性意义(P> 0.05)。③253 例患者使用 PGE_1 后耐受良好, 14 例患者输注部位发生局部性静脉炎, 表现为局部静脉红肿、疼痛, 停药后肿痛很快消失。

3　讨论

随着肾移植近期效果的改善, CAN 已成为影响肾移植效果的主要障碍, 在引起 CAN 的免疫和非免疫因素中, 有时两者可以相互转化, 甚至相互交织在一起, 许多非免疫因素如缺血再灌注损伤, 可通过诱导移植物 MHC-Ⅱ类抗原的表达等多种途径引起移植物的免疫损伤[5]。在器官移植中, 移植物离开供体后血循环一度中断, 缺血(包括温缺血和冷缺血)可导致移植物的损伤, 直接影响到术后移植物功能的恢复以及远期移植效果[6,7]。近年来文献[8,9]报道 PGE_1 对移植肾功能的恢复具有促进作用, 还可以降低术后 DGF 甚至 AR 的发生率, 从而缩短患者的住院时间、减少死亡率, 但也有不同结果的报道[10]。

关于作用机制, 一般认为 PGE_1 可以直接作用于血管平滑肌, 抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素, 使血管平滑肌舒张、外周血流阻力降低, 从而改善末梢循环; 此外 PGE_1 还可抑制血小板聚集和血小板血栓素 A_2(TXA_2)的合成, 而血小板合成的 TXA_2 有着强烈的聚集血小板和收缩小血管的作用。

本研究显示应用 PGE_1 可明显降低 DGF 的发生率, 这可能是因为 PGE_1 改善了移植肾血循环所致。由于发生 DGF 的患者早期常有明显的少尿甚至无尿, 大多需要透析作为过度治疗, 为了较准确地探讨 PGE_1

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

对移植肾的影响，故只对2组中未发生DGF的患者进行尿量、Cr、Ccr、移植肾RI等比较，结果显示应用PGE_1后，患者在术后前6 d内尿量均明显增加，而且Cr下降快，尽管手术5 d后两组血肌酐不再显示明显差异，但至少术后7 d内Ccr仍明显高于对照组，而且直到术后第14天彩色多普勒血流检查显示应用了PGE_1的患者移植肾小血管血流RI仍明显低于对照组，从上述结果看出PGE_1对术后移植肾功能的恢复有着显著的促进作用。

尿毒症患者常伴有阴茎勃起功能障碍，加之肾移植时进行了髂内血管的结扎，因此肾移植受者阴茎勃起功能障碍较为常见。有研究显示，患者使用了PGE_1后阴茎勃起功能障碍可得到明显好转[11,12]。虽然文献[6]报道PGE_1可以抑制IL-2的产生，从而有抑制免疫反应的效果，在临床上可以减少肾移植后AR的发生率，但本研究显示PGE_1对AR的发生率无明显影响。

由于CsA的应用，肾移植近期效果得以根本改善，但其肾毒性又不利于移植肾和长期存活，有研究显示PGE_1能减轻CsA等药物对肾脏的毒性[13]，还能阻止CsA诱导的移植物内转移生长因子β1（TGF-β1）的表达，从而减轻移植肾的纤维化过程，对移植肾的远期功能具有保护作用[14]。此外肾移植患者常伴有尿毒症性心肌病，PGE_1尚具有改善肾移植受者心功能的作用[15]。目前肾移植患者术后大多使用以CsA为主的三联免疫抑制治疗，临床上CsA肾中毒的最早表现为少尿，一般认为这主要是因为CsA对移植肾小血管具有明显的收缩作用，而且这种收缩血管的作用在肾移植早期CsA应用剂量较大时尤为明显，作者认为在肾移植术后应用PGE_1不仅有利于移植肾功能的恢复，减少DGF的发生，而且还可以减轻术后早期应用较大剂量CsA所产生的肾毒性，从而对移植肾具有保护作用，因此使用PGE_1是肾移植早期较理想的辅助治疗。

参考文献：

[1] Hesselink D A, Smak P J, Weimar W. The use of cyclosporine in renal transplantation[J]. Transplatation Proc, 2004, 36(1): 328－333.

[2] Ishimura T, Fujisawa M, Higuchi A, *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] Shishido S, Asanuma H, Nakai H, *et al*. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(4): 1046－1052.

[4] Woo Y C, Jong A H, Young K W, *et al*. Reconstruction for renal artery aneurysm: Operative techniques and long-term results[J]. J Vas Surg, 2003, 37(2): 293－300.

[5] Sijpkens Y W, Doxiadis I I, van-Kemenade F J, *et al*. Chronic rejection with or without transplant vasculopathy[J]. Clin Transplant, 2003, 17(3): 163－170.

[6] Polyak M M, Arrington B O, Stubenbord W T, *et al*. The influence of pulsatile preservation on renal transplantation in the 1990s[J]. Transplantation, 2000, 69(2): 249－258.

[7] Merion R M. Prostaglandins in liver transplantation[J]. Adv Exp Med Boil, 1997, 433: 13－18.

[8] Hollenbeck M, Dinter K, Torsello G, *et al*. Prostaglandin E_1 reduces the risk of delayed graft function after cadaveric renal transplantation[J]. Nephrol Dial Transplantation, 1999, 14(1): 32－33.

[9] Polyak M M, Arrington B O, Stubenbord W T, *et al*. Prostaglandin E_1 improves pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys[J]. ASAIO J, 1998, 44(5): 610－612.

[10] Pollack M M, Arrington B O, Stubenbord W T, *et al*. Prostaglandin E_1 influences palatial preservation characteristics and early graft function in expanded criteria kidneys[J]. J Surg Res, 1999, 85(1): 17－25.

[11] Kim S C, Chang I H, Jeon H J. Preference for oral sildenafil or intracavernosal injection in patients with erectile dysfunction already using intracavernosal injection for＞ 1 year[J]. BJU Int, 2003, 92(3): 277－280.

[12] Abdel H, Eraky I A, Fouda M A. Role of penile vascular insufficiency in erectile dysfunction in renal transplant recipients[J]. Int J Impot Res, 2002, 14(1): 32－37.

[13] Davies N M, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited[J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(1): 60－73.

[14] Abdel W N, Weston B S, Roberts T, *et al*. Prostaglandin E_1 inhibits cyclosporine A-induced upregulation of transforming growth factor-beta 1 in rat mesangial cells[J]. Transplantation Proc, 2001, 33(12): 3342－3344.

[15] Ishimura T, Fujisawa M, Higuchi A, *et al*. Clinical and experimental evidence of prostaglandin E_1-induced angiogenesis in the myocardium of patients with ischemic heart disease[J]. Cardiovascular Research, 2002, 56(2): 214－224.

（编辑 张大春）

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中，引用英文文献的比例很高，但有不少作者将英、美人的姓名搞错，以至用光盘核对时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是：名-名-姓，“名”可以有1个、2个或3个；但“姓”只有1个。因此，从书籍或期刊中的姓名转录到文献时，要将次序调整为姓-名-名。姓是不可以简写的；“名”可以缩写，用第一个字母大写，不用缩写点。数据库在著录作者姓名时，已经调整为姓-名-名，可照录。

例如：John Quincy Public 写为 Public J Q。

本刊编辑部

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net