DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.09.020
第26卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 9
798 2004年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)09-0798-03

肾移植术后早期耐激素急性排斥反应的临床研究

刘 锋,张艮甫,姬西宁,王平贤,范明齐,冯嘉渝,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 探讨肾移植术后早期耐激素急性排斥反应(early steroid-resistant acute rejection ESRAR)的原因、诊断及治疗方法。方法 回顾分析我科1999年10月—2002年10月肾移植术后18例诊断为ESRAR患者的临床资料。经临床表现、彩超及移植肾穿刺病理诊断为急性排斥反应。随后采用ATG+FK506+MMF+Pred免疫抑制方案、早期血液透析及支持等治疗。结果 在术后甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)冲击治疗过程中,15例患者第2天即无尿,3例第2~5 d肾功能改善后又出现血尿、少尿。经治疗14例(77.8%)分别在15~78 d逆转,肾功能恢复正常,随访1~4年,肾功能维持正常。3例好转,随访2~3年血肌酐波动在150~280 μmol/L,1例(5.6%)无效恢复血液透析。结论 术后ESRAR极易导致移植肾功能不全;早期诊断并采用强有力的免疫抑制方案,结合血液透析和支持治疗可以有效逆转ESRAR,挽救肾功能。

关键词:肾移植;急性排斥反应;诊断;治疗
中图法分类号:R617.02;R699.2 文献标识码:A

Clinical study of early steroid-resistant acute rejection after renal transplantation

LIU Feng, ZHANG Gen-fu, JI Xi-ning, WANG Ping-xian, FAN Ming-qi, FENG Jia-yu, FANG Zhen-qiang (Renal Diseases Research Center, Department of Urinary Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the cause, diagnosis, and treatment of early steroid-resistant acute rejection (ESRAR) after renal transplantation. Methods Clinical data of 18 patients with ESRAR after renal transplantation from October 1999 to October 2002 were analyzed retrospectively. Acute rejection was confirmed by clinical manifestations, color ultrasonography, and pathological diagnosis of the biopsy of transplanted kidney. Immunosuppressive scheme ATG+FK506+MMF+Pred, hemodialysis, and supporting therapy were employed. Results During the course of treatment with methylprednisolone (MP), anuria occurred in 15 cases on the second day after transplantation, but hematuria and oliguresis in 3 cases from the second to the fifth day after improvement of renal function. ESRAR was reversed and renal functions were recovered in 14 cases during the period from 15 to 78 days after treatment. A follow-up time for 1—4 years revealed that the renal functions remained normal. Renal functions were improved in 3 cases. A follow-up time for 2—3 years showed fluctuations of the serum creatinine from 150 μmol/L to 280 μmol/L, but failure in 1 case and hemodialysis was performed again. Conclusion ESRAR after renal transplantation can easily result in allograft dysfunction, but ESRAR can be reversed by early diagnosis, efficient immunosuppressive scheme, hemodialysis, and support therapy in time.

Key words: kidney transplantation; acute rejection; diagnose; treatment

尽管外科技术、器官保存手段、配型水平及免疫抑制剂等得到不断提高,但肾移植术后早期耐激素的急性排斥反应(early steroid-resistant acute rejection, ESRAR)的发生并未明显减少。ESRAR的出现可导致移植肾功能延迟恢复甚至丧失,在肾移植临床诊治中较为棘手。我科1999年10月—2002年10月期间对18例ESRAR进行了较好的诊治,取得较好的经验,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1999年10月—2002年10月我科共行尸体供肾肾移植术412例,其中发生ESRAR 18例,男性12例,女性6例。年龄30~58(45.3±11.1)岁,原发病为慢性肾炎,首次移植,PRA 14例阴性,4例阳性(15%~80%),阳性患者通过HLA—CREG配型避开特异性位点,术前淋巴细胞毒交叉配合试验均小于10%。供肾热缺血时间4~8 min,冷缺血时间为6~19 h。

1.2 肾移植术后ESRAR的诊断标准

诊断主要依靠:①临床表现。主要表现为肾移植术后早期激素冲击治疗过程中尿量突然减少伴明显肉眼血尿,重者无尿,并排除外科及容量因素的影响。腹胀、乏力、纳差,重者出现不明原因的肛门刺激症状及尿道刺激症状,伴发热,血压增高且对原来敏感的降压药物疗效消失。移植肾区肿胀,触痛。②血肌酐迅速增高。或需要加强透析及其他支持治疗。③移植肾超声示移植肾弥漫性肿大,皮髓质分界不清,锥体水肿,舒张期血流减少甚至消失,阻力指数明显增高。④对加大剂量的甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)冲击治疗无反应。⑤病理进一步证实并区分细胞介导的急性排斥、抗体介导的急性排

作者简介:刘 锋(1971—),重庆市人,硕士研究生,主治医师,主要从事肾脏移植的临床及基础方面的研究,现在解放军第161中心医院。电话:(023)68774617

收稿日期:2004-01-10;修回日期:2004-03-20

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

斥。排除急性肾小管坏死。

1.3　治疗方法

1.3.1　免疫抑制剂的预防性应用　　肾移植后最初 3~5 d 使用甲基强的松龙针剂 500 mg 1 次/d 静脉注射; 能进食后开始口服霉酚酸酯(MMF), 1.0~1.5 g/d, 分 2 次口服; 当血清肌酸酐(serum creatinine, SCr)≤250 μmol/L 时, 给予环孢素 A(CsA)6~8 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 分 2 次口服, 以后根据 CsA 谷值浓度调整剂量; 停用甲基强的松龙后改为强的松(Pred)0.6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 逐渐减量, 肾移植 2 个月后维持在 10~15 mg/d。

1.3.2　肾移植术后针对 ESRAR 的治疗　　患者一经诊断为 ESRAR, 立即给予 ATG 100 mg, 静脉滴注, 1 次/d, 疗程 7~14 d。应用 ATG 期间 Pred 剂量同上, MMF 1.0~1.5 g/d, 并同时给予 FK506 1~2 mg, 2 次/d 口服, 开始服用 CsA 者则改为 FK506, 当 SCr≤300 μmol/L 时 FK506 加致 2~4 mg, 2 次/d 口服。使 FK506 谷值浓度维持在 5~10 ng/ml。无尿或少尿期间, 每周行血液透析 2~3 次。同时给予静脉输注白蛋白、血浆或新鲜血液等支持治疗。有针对性的预防使用抗生素、抗病毒药防治感染, 注意骨髓移植、继发糖尿病、水电解质失衡、高血压等并发症的防治。所有患者均接受移植肾彩色多普勒检查, 1 次/周, 了解移植肾血流及阻力指数变化。

2　结果

2.1　诊断结果

15 例术后当天尿量 3 500~10 000 ml, 第 2 天即变无尿, 3 例患者术后 2~5 d 肾功能明显改善后又出现血尿、少尿。接受同一供体另一供肾的患者肾功能恢复良好。移植肾彩超排除外科并发症, 显示移植肾弥漫肿大, 动脉阻力指数明显增高, 9 例为 1, 舒张期动脉血流消失。16 例于无尿后第 2~3 天行超声定位下移植肾穿刺活检病理显示主要由抗体介导的排斥 3 例, 主要由由细胞介导的排斥 11 例, 混合型 2 例。

2.2　治疗结果

14 例(77.8%)于 15~78(35.4±21.6)d 逆转, 肾功能恢复正常, 尿蛋白阴性, 随访 1~4 年肾功能维持正常。3 例分别于第 33、47、52 天好转, 随访 2~3 年血肌酐波动在 150~280 μmol/L。血红蛋白恢复至 100 g/L以上, 血压控制在正常范围。术后 1.5 年平均 FK506 剂量为 0.5~2 mg/d, 1 例术后第 1.5 年仅维持 0.5 mg/1.5 d, 另 1 例第 2 年仅维持 0.5 mg/3.5 d, 均已随访近 1 年肾功能正常。治疗过程中出现的并发症有: 呼吸道感染 1 例, 发生于术后第 27 天, 伤口感染 3 例, 均治愈。1(5.6%)例抗排斥治疗无效, 肾功能丧失, 恢复血液透析。

3　讨论

3.1　肾移植术后 ESRAR 的原因

肾移植术后 ESRAR 是肾移植术后较难处理的并发症, 常导致移植肾功能延迟恢复甚至丧失。目前已经认识到供肾的质量、热冷缺血时间、肾脏的灌注保存、是否出现急性肾小管坏死、免疫抑制剂的用量、组织配型的好坏等均与肾移植术后急性排除反应的发生密切相关。以前多认为耐激素的排斥反应与受者体内的高 PRA 状态有关。我们认为, 肾移植术后 ESRAR 的发生现多以细胞介导的排斥反应为主。本组病例从病理上分析, 16 例病理中有 11 例以细胞性排斥反应为主, 仅 3 例为抗体介导为主。分析原因可能为: PRA 仅检测受者体内的抗 HLA 抗体, 而 PRA 阳性患者通过 HLA—CREG 配型方法避开特异性阳性位点, 从理论上避免了抗原抗体结合导致的不可逆排斥反应。而预先致敏的 T 淋巴细胞同样可以导致早期发生排斥反应[1], 而这一部份对以 ATG 为主的抗排斥治疗有效。

3.2　肾移植术后 ESRAR 的诊断

依靠临床表现、术后 MP 冲击治疗无效结合移植肾超声检查等基本可以对 ESRAR 做出诊断, 病理[2]对诊断有肯定意义, 术后无尿时我们常规在排除容量因素后于第 1 天行移植肾彩超检查, 无尿 2~3 d 再有选择性的行超声定位移植肾的穿刺活检以便进一步明确诊断, 了解排斥反应是由抗体介导为主还是以细胞介导为主, 以指导治疗并初步判断预后。本组病例中 1 例失功和 3 例好转中有 2 例病理均显示以抗体介导的排斥反应为主, 提示以抗体介导的排斥反应治疗较困难, 预后差。这尚需要更多的资料证实。

3.3　肾移植术后 ESRAR 的治疗

免疫抑制剂的发展使治疗 ESRAR 变得有效且易实现。我们采用 ATG+FK506+MMF+Pred 的免疫移植方案取得良好效果。应用 ATG[3,4] 进行抗排斥诱导治疗是移植术后早期不采用或采用小剂量钙神经蛋白抑制剂的较好办法, ATG 不仅对排斥反应逆转率较高, 而且它的应用可以使维持用药剂量减少, 我们组病例 FK506 术后 1 年的维持用药仅 0.5~2 mg/d, 有 2 例在术后第 2 年分别每 1.5 和 3.5 天服用 FK506 0.5 mg, 谷值浓度小于 1 ng/ml, 停用 MMF, 仅联合 Pred 10 mg/d, 监测已 1 年无不适, 肾功能正常。我们推测 ATG 的免疫诱导治疗能使肾移植受者产生免疫耐受作用, 但这需要进一步的实验证实。FK506[5] 治疗和预防排斥反应的能力比环孢霉素强, 肾毒性较环孢素小, 并对耐激素的排斥反应有较强的逆转作用, 与 MMF 联合应用显著降低了对药物计量的要求, 开始加用小剂量, 既增加抗排斥作用, 亦不增加肾毒性等并发症, 当 SCr≤300 μmol/L 时 FK506 加至 2~4 mg, 2 次/d 口服。我们认为 FK506 的谷值浓度维持在 5~10 ng/ml 即可。该方案免疫抑制作用强, 并发症少有利于 ESRAR 患者的恢复。治疗中及时恢复血液透析, 一般 2~3 次/周, 透析时注意循环稳定, 避免血压波动太大影响移植肾的灌注。同时加强支持治疗, 特别是纠正低蛋白血症及严重贫血。防治并发症, 有针对性的预防肺部感染, 注意伤口换药。治疗期间定期行移植肾彩超检查, 监测移植肾血流变化。本组资料显示只要移植肾血流良好应

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

维持治疗，耐心等待，大多数移植肾功能均能恢复。

参考文献：

[1] Hancock W, Gao W, Shemmeri N, *et al*. Immunopathogenesis of accelerated allograft rejection in sensitized recipients: humoral and nonhumoral mechanisms[J]. Transplantation, 2002, 73(9): 1392—1397.

[2] Colvin R B. Renal transplant pathology. In: Jennette J C, Olson J L, Schwartz M M, *et al*, eds. Heptinstall's Pathology of the Kidney[M]. New York: Lippincott-Raven, 1998. 1409—1540.

[3] Belitsky P, MacDonald A S, Lawen J, *et al*. Use of rabbit antithymocyte globulin for induction immunosuppression in high risk kidney transplant recipient[J]. Transplant Proc, 1997. 29(7A): 16s—17s.

[4] Guttmann R D, Fleming C. Sequential biological immunosuppression: Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin[J]. Clin Tansplant, 1997. 11(3): 185—192.

[5] Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, *et al*. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years[J]. Transplantation, 2001, 72(2): 245—250.

（编辑　薛国文）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2004)09-0800-01

移植肾破裂出血的护理

Nursing of hemorrhage of ruptured renal allograft

王殿珍，刘　宏，许爱华　（第三军医大学西南医院全军泌尿外科中心肾科，重庆 400038）

移植肾破裂出血是肾移植后严重的并发症，若不及时救治，将危及患者的生命。我院自1998年至今成功抢救移植肾破裂2例，报告如下。

1　病例资料

例1，女，48岁，因患尿毒症于2000年9月行同种异体肾移植术，术后经甲强龙、环孢素、强的松、骁悉等药物抗排斥治疗，移植肾功能恢复良好，第5天血肌酐降至正常，但第6天出现急性排斥反应，予甲强龙冲击治疗，第7天于剧烈咳嗽后出现腹部胀痛，30 min后血压降至50/30 mmHg，查体腹形饱满，切口敷料血染，考虑有移植肾破裂出血。予紧急输血，并迅速行手术探查，见移植肾中下极破裂出血，经移植肾修补并继续激素冲击治疗后移植肾功能恢复出院。

例2，男，28岁，因患尿毒症于2002年2月于同种异体肾移植术，术后经甲强龙、环孢素、强的松、骁悉等药物抗排斥治疗，前4天尿量3 500～7 000 ml/d，但肌酐仅从1 550 μmol/L降至586 μmol/L，第5天尿量仅为500 ml，当晚于剧烈咳嗽后，出现移植肾区胀痛，伤口引流出大量的鲜红色的血性液体，血压80/50 mmHg，考虑移植肾破裂出血，迅速局部压迫止血、抗休克处理，急诊手术探查见移植肾外侧缘有一长3 cm，深1.5 cm纵行裂口，难以修补而切除移植肾，等待再次肾移植。

2　移植肾破裂的监护

移植肾破裂的表现：疼痛和出血是主要症状。疼痛表现为移植肾区或伤口的突然剧痛或胀痛，其程度与出血量、病人对疼痛的耐受程度有关，可局限于局部，也可延伸到肛门、外生殖器等部位；也可出现腹胀、呃逆等腹膜刺激征[1]，其原因可能与血肿刺激后腹膜所致。出血表现为移植肾肾区饱满，伤口渗血量突然增加和出血休克征象；若裂口大、出血量多则移植肾区可隆起，局部可触及质硬包块；裂口小而出血量少则移植肾边缘不清[1]。B超检查可见肾包膜连续性中断，肾周血肿等。

排斥反应和移植肾破裂的抢救：排斥反应是移植肾自发性破裂最常见的原因[2]。及时发现排斥反应如发热、高血压、少尿或无尿、血肌酐上升、移植肾肿胀及压痛等，并进行有效的抗排斥治疗，是预防移植肾破裂的关键。在冲击治疗过程中，对移植肾肿胀，局部压痛改善不明显者，要高度警惕。

发现移植肾破裂出血时，应立即压迫止血、迅速抗休克治疗、准备行移植肾探查术，手术治疗中应积极保留移植肾[3]，在肾修补术前后均应严密观察生命体征、移植肾区、尿液情况；防止腹压增高。如有血尿，应及时留置三腔尿管并持续冲洗，防止血凝块引起尿路梗阻及排尿困难。

加强移植肾功能延迟恢复患者的观察：如例2为移植肾功能延迟恢复，术后第5天血肌酐尚居高不下，此类患者应警惕移植肾破裂。

减少外力对移植肾的损害：在肾移植后2周内易发生移植肾破裂，此间应防止剧烈活动及频繁咳嗽，保持大便通畅，绝对卧床休息，避免移植肾区受到外力碰伤，保持下尿路通畅，以防止肿胀的移植肾破裂。

关键词：肾移植；肾破裂；出血；护理

中图法分类号：R473.6　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 叶启发. 器官移植临床指南[M]. 北京：科学出版社，1999. 29—30.

[2] 李玉梅，张枝荣，户思战，等. 移植肾自发性破裂2例救治成功体会[J]. 山西医科大学学报，2000，31(4)：299.

[3] 杨亦荣，夏　鹏，蔡　勇. 肾移植术后自发性肾破裂的临床分析[J]. 中华器官移植杂志，2000，21(2)：88.

（编辑　陈聪连）

作者简介：王殿珍(1964—)，女，四川省大邑县人，主管护师，主要从事肾脏内外科和器官移植的护理方面的研究，电话：(023)65318301-73085

收稿日期：2003-09-27；修回日期：2003-10-27

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