

活体供肾移植急性排斥反应发生与供受者年龄的关系

王 振, 钱叶勇, 李 昆, 柏宏伟, 李 钢, 范 宇, 刘路鹏, 常京元, 石炳毅
解放军第 309 医院 全军器官移植研究所泌尿二科, 北京 100091

摘要:目的 探讨活体供肾移植受者发生急性排斥反应 (acute rejection, AR) 的年龄因素。方法 对本移植中心 2006 年 1 月 - 2013 年 12 月 327 例行活体供肾移植受者随访, 供者年龄 ≥ 55 岁定义为老年供者, 受者年龄 < 30 岁定义为年轻受者。记录供、受者的临床基线特征; 移植后第 1、3、6、12、24、36、48、60 个月均行随访, 内容包括基本体格检查、病史、实验室检查、AR 发病情况。应用单因素和 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 确定 AR 发病危险因素。结果 AR 组随访时间为 (35.9 ± 13.2) 个月, 非 AR 组为 (36.3 ± 15.4) 个月; 肾移植术后受者前 3 个月内 AR 的发生率为 7.3% (24/327)。AR 组血肌酐水平、尿蛋白发生率高于同时非 AR 组 ($P < 0.05$)。多因素分析显示, 老年供者年轻受者是 AR 的独立危险因素, 相对危险度 (relative risk, RR) 为 3.67 (95% CI: 2.61 ~ 4.58, $P=0.002$)。结论 接受老年供肾的年轻受者是 AR 的独立危险因素。

关键词: 老年人 (55 岁); 免疫原性; 急性排斥反应; 肾移植; 活体供肾

中图分类号: R 617 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)10-1025-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.017

网络出版时间: 2015-06-15 15:47 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150615.1547.003.html>

Relationship between acute rejection in living donor kidney transplantation and age of donors and recipients

WANG Zhen, QIAN Yeyong, LI Kun, BAI Hongwei, LI Gang, FAN Yu, LIU Lupeng, CHANG Jingyuan, SHI Bingyi
No.2 Department of Urology, Institute of Organ Transplantation of PLA, 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China
Corresponding author: SHI Bingyi. Email: shibingyi@medmail.com.cn

Abstract: Objective To investigate the effects of age on acute rejection (AR) in living donor kidney transplantation (LDKT) recipients. **Methods** This study was performed in 327 donor-recipient pairs of kidney transplantation in our center from January 2006 to December 2013. Donors with age over than 55 years were defined as elder donors, while recipients with age younger than 30 years were defined as young recipients. Clinical baseline data about donors and recipients were recorded and patients were followed up at 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 months after transplantation with medical examination, medical history examination, laboratory examination, AR occurrence examination. The risk factors that might be associated with AR were analyzed using both univariate analysis and Cox proportional hazards regression modeling. **Results** The follow-up period of AR and without AR group was (35.9 ± 13.2) months and (36.3 ± 15.4) months, respectively. The incidence of AR in recipients within 3 months after transplantation was 7.3% (24/327). The serum creatinine level and the incidence of proteinuria in AR group were higher than without AR group in the same period. Multivariate analysis revealed that young recipient who received older donor graft was an independent risk factor for AR with the relative risk (RR) of 3.67 (95% CI: 2.61- 4.58, $P=0.002$). **Conclusion** The independent risk factor of AR is young recipients who receive older donor graft.

Keywords: aged (55 years); immunogenicity; acute rejection; kidney transplantation; living donor

亲属活体器官捐献供肾移植作为家庭自救的主要方式, 成为治疗尿毒症的最有效手段^[1]。研究表明, 接受老年供肾的肾移植受者效果不佳, 然而供肾者的年龄是一个固定的变量^[2-3]。因此, 针对其他引发肾功能损伤的危险因素并给予针对性的防治, 是提高老年供者活体供肾移植效果的关键^[4]。急性排斥反应 (acute rejection, AR) 引起移植肾急性损害, 严重影响移植肾存活。减少 AR 发生, 对于提高老年供肾移植的移植效果至关重要^[5-6]。

本研究对 327 例肾移植受者进行长期随访, 描述其急性排斥反应发病情况, 探讨年龄与 AR 的关系, 旨在为改善肾移植受者预后、提高活体移植效果提供依据。

对象和方法

1 研究对象 纳入对象为我中心 2006 年 1 月 - 2013 年 12 月所行 327 例活体供肾、成人首次肾移植供受者。所有受者依据排斥反应分为排斥组和非排斥组。老年供者的定义: 供肾者年龄 ≥ 55 岁, 年轻受者的定义: 移植受者年龄 < 30 岁。依据供受者年龄分为以下 4 组: 老年供肾给年轻受者组, 老年供肾给正常受者 (> 30 岁) 组, 正常供肾给

收稿日期: 2015-04-30

作者简介: 王振, 男, 博士, 主治医师。研究方向: 泌尿外科和肾移植。Email: urology_wangzhen@163.com

通信作者: 石炳毅, 男, 主任医师, 博士生导师。Email: shibingyi@medmail.com.cn

正常受者组, 正常供肾给年轻受者组。本研究获得医院伦理委员会的批准, 均鉴定知情同意。

2 免疫治疗 所有肾移植受者根据群体反应性抗体 (panel reaction antibody, PRA) 水平, 接受 CD25 单克隆抗体诱导治疗、兔抗胸腺细胞球蛋白 (rabbit antithymocyte globulin, rATG) 诱导治疗方案或无诱导治疗方案。术后维护免疫抑制剂为常规三联用药, 包括钙调磷酸酶抑制剂 (环孢素或他克莫司)、抗增殖类药物 (霉酚酸酯或硫唑嘌呤)、联合规律减量的类固醇激素。

3 研究方法 在肾移植术时完成所有供受者的人口学资料和病史资料收集, 包括供体的年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI) 和肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR), 受者的年龄、性别、透析时间、PRA、BMI 以及冷缺血时间、热缺血时间、人类白细胞抗原不匹配数 (HLA mismatched, HLA MM)、供体肾动脉数目和免疫抑制方案。收集的所有数据均以电子文档形式记录在中国肾移植科学登记系统。研究的首要终点是移植术后前 3 个月排斥反应发生情况, 分别行单因素和多因素分析, 从而确定亲属活体供肾移植 AR 的危险因素。

4 随访 AR 组采用类固醇激素还是 rATG 治疗取决于生化和临床反应。以行肾移植时间为起点, 随访于 2013 年 12 月截止。随访大多为门诊随访, 少部分辅以住院复查。随访内容: 基本体格检查、病史询问、实验室检查、AR 发病情况。

5 统计学分析 连续型变量记录为 $\bar{x} \pm s$, 分类变量记录为构成比。单因素分析, 连续型变量比较采用成组 *t* 检验, 定性资料构成比的比较采用 χ^2 检验。为校正单因素分析各因素的混杂偏倚, 采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析确定 AR 危险因素; 入选变量为单因素分析中 $P \leq 0.1$ 的因素。所有统计应用 SPSS12.0 统计软件处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访情况 AR 组随访时间为 (35.9 ± 13.2) 个月, 非 AR 组为 (36.3 ± 15.4) 个月; 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 3 个月内, 24 例受者发生 AR, 发生率为 7.3%。根据“Banff 2003”分级标准, 23 例受者 AR 为 I 级, 经治疗后 AR 逆转; 1 例受者 AR 为 III 级, 经治疗后无效而行移植肾切除; 无受者死亡。

2 各组肾功能比较 AR 组供者 GFR 为 (43.3 ± 12.0) ml/(min · 1.73 m²), 非 AR 组供者为 (43.5 ± 11.9) ml/(min · 1.73 m²), 差异无统计学意义 ($P=0.94$)。非 AR 组受者移植术后 6 个月、12 个月、24 个月和 36 个月的血肌酐水平低于同时期的 AR 组受者水平 ($P < 0.05$, 图 1A)。AR 组受者移植术后 1 年、2 年和 3 年的蛋白尿发生率高于非 AR 组受者 ($P < 0.05$, 图 1B)。

3 AR 危险因素的单因素分析 两组受者的年龄、性别比和 BMI 无统计学差异。两组受者的移植相关指标, 如 HLA 错配数、冷缺血时间、热缺血时间、PRA、供肾动脉数目、供肾摘取术式 (开放取肾 vs 后腹腔镜下供肾摘取) 和免疫抑制方案, 差异无统计学意义。两组供者的人口学特征, 包括年龄、性别比和 BMI, 差异无统计学意义。见表 1。

4 供受者年龄与 AR 的关系 中老年供者的 AR 发生率为 15.2%, 高于年轻供者 AR 发生率 (6.0%); 两者差异无统计学意义 ($P=0.059$)。年轻受者的 AR 发生率为 9.5%, 正常年龄受者 AR 发生率为 4.3%, 两者差异无统计学意义 ($P=0.088$)。老年供者年轻受者的 AR 发生率为 20.1%, 与其他 3 组相比有统计学差异 ($P=0.023$)。见表 2。

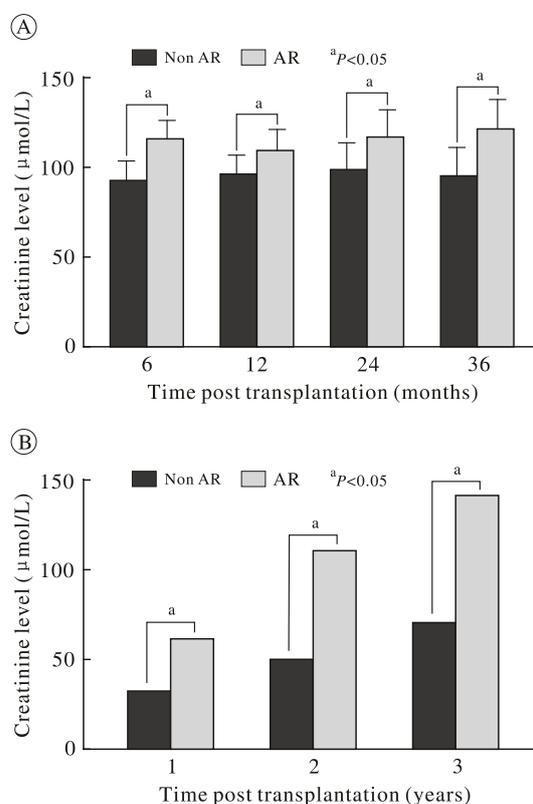


图 1 AR 组和非 AR 组平均血肌酐 (A) 和蛋白尿百分比 (B) 直方图
Fig.1 Histograms of mean creatinine level (A) and percentage of proteinuria (B) in recipients with AR and those without AR

表 1 AR 组和非 AR 组的人口学和临床特征
Tab. 1 Demographics and clinical characteristics of AR and non-AR group

	AR (n=24)	Non-AR (n=303)	P
Donor characteristics			
Age (yrs)	46.5 ± 9.7	43.5 ± 10.4	0.17
Males (n,%)	6(25.0)	113(37.3)	0.28
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 2.8	24.5 ± 3.2	0.55
Recipient characteristics			
Age (yrs)	28.5 ± 12.5	32.5 ± 13.3	0.16
Males (n,%)	17(70.8)	190(62.7)	0.21
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.9	23.0 ± 4.1	0.73
Clinical characteristics			
Cold ischemia time (mins)	51.5 ± 17.6	52.8 ± 20.8	0.77
Warm ischemia time (mins)	1.6 ± 0.9	1.7 ± 1.1	0.66
Panel reactive antibodies (n, %)			0.37
0 - 5%	23(95.8)	298(98.3)	
5% - 10%	1(4.2)	5(1.7)	
HLA MM (n)			
AB	1.9 ± 0.8	1.8 ± 1.0	0.63
DR	0.8 ± 0.9	0.9 ± 0.8	0.56
Number of renal arteries (n)	1.06 ± 0.05	1.05 ± 0.06	0.43
Immunosuppression (n, %)			
CNIs			0.83
Cyclosporine	13(54.2)	154(50.8)	
Tacrolimus	11(45.8)	149(49.2)	
Proliferation inhibitor			1.00
Azathioprine	2(8.3)	26(8.6)	
Mycophenolatemofetil	22(91.7)	277(91.4)	
Induction therapy			
Anti-CD25 mAb	5(20.8)	72(23.8)	0.89
Anti-thymocyte globulin	1(4.2)	17(5.6)	

HLA MM: HLA mismatched

表 2 不同年龄组急性排斥反应发生率
Tab. 2 Incidence of AR in different age groups (n,%)

	AR	P
Donor age group		
Older (n=46)	7(15.2)	0.059
Normal (n=281)	17(6.0)	
Recipient group		
Young (n=189)	18(9.5)	0.088
Normal (n=138)	6(4.3)	
Age matching group		
Normal to normal (n=121)	5(4.1)	0.023
Normal to younger (n=160)	12(7.5)	
Older to normal (n=17)	1(5.9)	
Older to younger (n=29)	6(20.1)	

5 AR 危险因素的多因素分析 表 1 中与 AR 相关因素 ($P < 0.1$) 被纳入 Cox 比例风险模型。多因素分析显示, 供受者年龄分组是 AR 的独立危险因素。年轻供者年轻受者组作为对照组, AR 发生率最低 (2.4%)。老年供者正常受者是 AR 的独立危险因素,

相对危险度为 3.67(95% CI : 2.61 ~ 4.58, $P=0.002$)。与老年供者年轻受者相比, 正常供者年轻受者组和老年供者正常受者组的发生 AR 相对危险度分别为 1.12(95% CI : 0.64 ~ 2.01) 和 1.04(95% CI : 0.87 ~ 1.23), 差异无统计学意义。见表 3。

表 3 早期急性排斥反应发生危险的多因素分析
Tab. 3 Multivariate analysis of risk factors of early AR episodes

Risk factors	RR	95% CI	P
Donor age			
Normal (< 50 years)	1.00		
Older (≥ 50 years)	1.12	0.93-1.45	0.210
Recipient age			
Normal (≥ 35 years)	1.00		
Young (< 35 years)	1.34	1.12-2.10	0.090
Age matching group (donor to recipient)			
Normal to normal	1.00		
Normal to young	1.12	0.87-1.23	0.620
Older to normal	1.04	0.64-2.01	0.410
Older to young	3.67	2.61-4.58	0.002

讨论

临床研究证实, 肾移植术后排斥反应导致移植肾功能损害(血肌酐升高、蛋白尿)^[7-8]。移植肾功能损害会导致移植肾持续的“自适应”过程, 使肾小球处于高灌注、超滤过状态, 长久会导致肾间质和肾小球纤维化, 引起节段性或肾小球全球硬化, 最终导致移植肾丢失^[9]。老年供肾功能减退、适应能力差、缺血再灌注损伤修复能力减弱、对药物肾毒性耐受力差, 减少急性排斥反应的发生率可明显降低老年活体供肾移植失败的风险, 提高移植效果。

我们发现, 老年供体肾移植 AR 风险在很大程度上取决于受者年龄。与年轻供者 (< 50 岁) 相比, 老年供者 (> 50 岁) 并不增加移植后排斥风险, 表明老年供肾 (> 50 岁) 不是急性排斥反应的危险因素。同样, 受者的年龄也不是 AR 的危险因素: 年轻受者排斥反应的发生率并没有增加。然而, 供体和受体年龄的组合是肾移植后急性排斥反应的危险因素。本文发现, 接受老年供肾的年轻受者是 AR 的高危人群。动物研究证明, 老年器官移植可引起更强的早期免疫反应^[10]。临床研究证实, 老年供体肾的免疫原性更强, 可吸引更多的炎性细胞聚集^[11-12]。综上所述, 老年供肾是高免疫风险的供体^[13-15]。而年轻的受者对于异种抗原可产生一个更有效的免疫应答, 因此是免疫高

风险受者^[16-17]。因此, AR在接受老年供肾的年轻受者中发生风险增加是不足为奇的。

本研究一个重要的临床启示是依据供受者年龄的个体化免疫抑制方案可以减少活体供肾移植AR的风险,提高移植效果。在临床肾移植实践中,接受老年供肾的年轻受者应被视作“免疫高风险”人群,并给予更强的免疫抑制方案。临床经验证实,肾移植术后诱导免疫抑制治疗可降低急性排斥反应的风险^[18]。因此对于接受老年供肾的年轻受者术后给予“高效免疫诱导方案+低CNI+足量抗增殖剂量”的免疫治疗方案。这种个体化方案的优势在于“高效免疫诱导方案+足量抗增殖剂量”明显降低肾移植术后早期CNI暴露水平且不增加急性排斥反应的风险,临床上达到明显减轻CNI对老年供肾的肾毒性、降低排斥风险,提高移植肾效果^[19-21]。而对于接受青年供肾的非年轻受者术后给予“较低免疫抑制强度的抑制方案”则有助于降低术后严重感染的风险^[22]。因此,根据供受者年龄的个体化免疫抑制方案是提高活体供肾移植效果的关键^[23]。

入选患者的数量相对较少是本研究的主要不足。然而,本研究最重要的特点是样本间的均质性,且包含与排斥反应相关所有的变量。正因为如此,使本研究剔除了多种危险因素(如种族、不同免疫抑制方案、不同外科技术),导致结果发生偏倚。

总之,接受老年供肾的年轻肾移植受者是活体供肾移植急性排斥反应发生的独立危险因素,供受者年龄的个体化免疫抑制方案可显著降低排斥反应发生率,提高肾移植效果。在临床活体肾移植中,需要更多的前瞻性临床研究来验证这种个体化免疫抑制方案的有效性和安全性。

参考文献

- Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008 [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10 (4 Pt 2): 961-972.
- Weber DJ, Wang IW, Gracon AS, et al. Impact of donor age on survival after heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) registry [J]. *J Card Surg*, 2014, 29 (5): 723-728.
- Goh A. Graft survival trends in kidney transplants: an analysis of the UNOS database [J]. *Clin Transpl*, 2009: 41-54.
- Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (14): 1369-1370.
- Martins PN, Tullius SG, Markmann JF. Immunosenescence and immune response in organ transplantation [J]. *Int Rev Immunol*, 2014, 33 (3): 162-173.
- Tullius SG, Tran H, Guleria I, et al. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome [J]. *Ann Surg*, 2010, 252 (4): 662-674.
- Legendre C, Anglicheau D. Transplantation: proteinuria in kidney transplantation: an ongoing story [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9 (5): 251-252.
- Amer H, Lieske JC, Rule AD, et al. Urine high and low molecular weight proteins one-year post-kidney transplant: relationship to histology and graft survival [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (3): 676-684.
- Barai S, Gambhir S, Prasad N, et al. Levels of GFR and protein-induced hyperfiltration in kidney donors: a single-center experience in India [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51 (3): 407-414.
- Sidman CL, Luther EA, Marshall JD, et al. Increased expression of major histocompatibility complex antigens on lymphocytes from aged mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84 (21): 7624-7628.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans [J]. *Mech Ageing Dev*, 2007, 128 (1): 92-105.
- Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, et al. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (11): 6912-6922.
- Denecke C, Ge X, Jurisch A, et al. Modified CD4 (+) T-cell response in recipients of old cardiac allografts [J]. *Transpl Int*, 2012, 25 (3): 328-336.
- Hricik DE, Poggio ED, Woodside KJ, et al. Effects of cellular sensitization and donor age on acute rejection and graft function after deceased-donor kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2013, 95 (10): 1254-1258.
- Oetting WS, Guan W, Schladt DP, et al. Telomere length of recipients and living kidney donors and chronic graft dysfunction in kidney transplants [J]. *Transplantation*, 2013, 97 (3): 325-329.
- Dörje C, Midtvedt K, Holdaas H, et al. Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2013, 96 (1): 79-84.
- Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, et al. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation [J]. *Transpl Int*, 2014, 27 (2): 129-138.
- Khanmoradi K, Knorr JP, Feysa EL, et al. Evaluating safety and efficacy of rabbit antithymocyte globulin induction in elderly kidney transplant recipients [J]. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11 (3): 222-228.
- Tsapepas DS, Mohan S, Tanriover B, et al. Impact of small variations in the delivered dose of rabbit antithymocyte induction therapy in kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal [J]. *Transplantation*, 2012, 94 (4): 325-330.
- Bröcker V, Schubert V, Scheffner I, et al. Arteriolar lesions in renal transplant biopsies: prevalence, progression, and clinical significance [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180 (5): 1852-1862.
- Snanoudj R, Royal V, Elie C, et al. Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (12): 2635-2646.
- Andrés A, Budde K, Clavien PA, et al. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration [J]. *Transplantation*, 2009, 88 (9): 1101-1108.
- Heinbokel T, Elkhali A, Liu G, et al. Immunosenescence and organ transplantation [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2013, 27 (3): 65-75.