

· 临床研究 ·

高龄供者血清Klotho水平预测受者术后移植肾功能状态的临床研究

王健富 邓庚国 朱春丽 李琴 周结学 蒙善东 申升 王晓 马娟 刘东

【摘要】 目的 探讨高龄供者血清 Klotho 水平预测受者移植肾功能的可行性。方法 选取 16 例高龄供者和相应 27 例肾移植受者的临床资料。观察肾移植受者的一般情况。检测高龄供者器官获取手术当日血清 Klotho 和血清肌酐 (Scr) 水平。检测肾移植受者术后 1、3、12 个月的 Scr 水平, 计算估算肾小球滤过率 (eGFR), 分析供者血清 Klotho 水平与受者术后移植肾功能的相关性。结果 肾移植术中的冷缺血时间为 (649 ± 245) min, 受者移植肾功能延迟恢复 (DGF) 发生率为 26%, 急性排斥反应发生率为 7%。高龄供者血清 Klotho 水平为 537 (245~793) pg/mL, Scr 水平为 (164 ± 62) μmol/L。受者术后 1、3、12 个月的 Scr 水平分别为 (136 ± 47)、(132 ± 43)、(133 ± 46) μmol/L, 相应的 eGFR 分别为 (52 ± 20)、(52 ± 19)、(53 ± 21) mL/(min·1.73 m²)。高龄供者血清 Klotho 水平与受者术后 1 个月移植肾功能呈负相关 (P<0.05)。血清 Klotho 水平预测术后 1 个月移植肾功能不全的灵敏度和特异度分别为 0.909 和 0.769。结论 高龄供者术前血清 Klotho 水平对受者术后 1 个月移植肾功能具有预测价值。

【关键词】 肾移植; Klotho; 高龄供者; 边缘供肾; 移植肾功能; 血清肌酐; 受试者工作特征 (ROC) 曲线
【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 04-0015-04

Clinical study of value of serum Klotho level of elderly donors in predicting postoperative renal graft function in recipients

Wang Jianfu, Deng Gengguo, Zhu Chunli, Li Qin, Zhou Jiexue, Meng Shandong, Shen Sheng, Wang Xiao, Ma Juan, Liu Dong. Department of Organ Transplantation, Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China

Corresponding author: Liu Dong, Email: Ld177@163.com

【Abstract】 Objective To explore the feasibility of serum Klotho level in the elderly donors to predict the renal graft function in the recipients. **Methods** Clinical data of 16 elderly donors and 27 recipients undergoing renal transplantation were collected. The general status of the recipients was observed. The levels of serum Klotho and serum creatinine (Scr) in the elderly donors were measured on the day of renal transplantation. The Scr levels in the recipients were measured at postoperative 1, 3 and 12 months respectively. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The correlation between the serum Klotho level of the donors and postoperative graft function of the recipients was analyzed. **Results** The cold ischemia time during renal transplantation was (649 ± 245) min. The incidence rate of delayed graft function (DGF) was 26%. The incidence rate of acute rejection was 7%. In the elderly donors, the serum Klotho level was 537 (245-793) pg/mL and the Scr level was (164 ± 62) μmol/L. At postoperative 1, 3 and 12 months, the Scr levels in the recipients were (136 ± 47), (132 ± 43) and (133 ± 46) μmol/L, respectively. The corresponding eGFR was (52 ± 20), (52 ± 19) and (53 ± 21) mL/(min·1.73m²), respectively. The serum Klotho level in the elderly donors was

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.015

基金项目: 广东省科技计划项目 (2014A020212680); 广州市科技计划项目 (201707010366)

作者单位: 510317 广州, 广东省第二人民医院器官移植科

作者简介: 王健富, 男, 1982 年生, 硕士, 主治医师, 研究方向为移植免疫耐受, Email: wjf7103@163.com

通信作者: 刘东, 男, 1963 年生, 博士, 主任医师, 研究方向为器官缺血再灌注, Email: Ld177@163.com

negatively correlated with the renal graft function at postoperative 1 month in the recipients ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum Klotho level in predicting the renal graft insufficiency at postoperative 1 month were 0.909 and 0.769.

Conclusions The preoperative serum Klotho level in the elderly donors have predictive value for renal graft function in the recipients at postoperative 1 month.

【Key words】 Renal transplantation; Klotho; Elderly donor; Marginal donor kidney; Renal graft function; Serum creatinine; Receiver operating characteristic (ROC) curve

肾移植是治疗终末期肾病的最佳途径,但长期以来,供肾短缺很大程度上限制了学科的发展。近年来,各移植中心逐渐接受使用高龄供肾作为解决供肾短缺的途径。然而,高龄供肾较非高龄供肾对缺血-再灌注损伤更敏感,其受者术后更易发生移植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)、急性排斥反应以及钙神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)药物中毒等,整体预后相对较差^[1-2]。因此,对高龄供肾预后进行预测,弃用其中较为高危的供肾,可改善接受高龄供肾的肾移植受者生存率。

Klotho 是一种抗衰老基因,其编码产物在机体内以膜型和分泌型的形式存在,主要来源于肾脏。肾脏是 Klotho 蛋白发挥生物学效应的重要靶器官,分泌型产物起主导作用^[3-4]。新近研究表明,Klotho 蛋白对肾脏具有保护作用,并且其分泌水平与肾脏损伤程度密切相关^[5-8]。血清 Klotho 蛋白水平随年龄的增长而下降,其水平与肾小球滤过率呈正相关^[9-12]。我们推测血清 Klotho 是一个潜在的评估高龄供肾损伤程度的指标。

本研究观察并分析高龄供者血清 Klotho 水平与受者移植肾功能的关系,旨在了解用 Klotho 预测术后移植肾功能的可行性,对提高接受高龄供肾受者的生存率具有一定临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月至 2019 年 4 月在广东省第二人民医院完成器官捐献的 16 例高龄供者和相应 27 例受者的临床资料。16 例供者中,男 11 例,女 5 例,年龄(63.1 ± 2.6)岁。16 例脑死亡高龄供者的死亡原因包括脑卒中 10 例,脑外伤 6 例。其中 5 个供肾分配至外院。

27 例肾移植受者中,男 18 例,女 9 例,年龄(39 ± 6)岁。原发病均为慢性肾脏病尿毒症,术前透析持续时间为 13(5~28)个月,人类白细胞抗

原(human leukocyte antigen, HLA)错配数为 4.0(3.0~5.0)。手术方式均为单肾移植术。

所有患者均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书,符合医学伦理学规定。

1.2 术后免疫抑制剂方案

受者在术前口服吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF) 1.0 g,术中及术后 2 d 给予甲泼尼龙 500 mg/d,术后第 4 日开始逐渐递减至按 5~10 mg/d 维持。术后第 2 日开始口服环孢素(ciclosporin, CsA)或他克莫司(tacrolimus, FK506)+MMF 维持治疗。根据肾功能和血药浓度调整剂量。

1.3 观察指标

观察肾移植受者的一般情况。检测高龄供者器官获取手术当日血清 Klotho 和血清肌酐(serum creatinine, Scr)水平。检测肾移植受者术后 1、3、12 个月的 Scr 水平,计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),分析供者血清 Klotho 水平与受者术后移植肾功能的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。对于符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示;对于非正态分布的计量资料以中位数(全距)表示;计数资料以率表示。相关性分析采用 Spearman 法。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析用于评估血清 Klotho 水平对肾移植受者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾移植受者的术后一般情况

肾移植术中的冷缺血时间为(649 ± 245)min,受者 DGF 发生率为 26%,急性排斥反应发生率为 7%,受者术后生存率 100%。

2.2 高龄供者血清 Klotho 与受者术后移植肾功能的相关性

高龄供者器官获取手术前的血清 Klotho 水平为

537 (245 ~ 793) pg/mL, Scr 水平为 (164 ± 62) μmol/L。受者术后 1、3、12 个月的 Scr 水平分别为 (136 ± 47)、(132 ± 43)、(133 ± 46) μmol/L, 相应的 eGFR 分别为 (52 ± 20)、(52 ± 19)、(53 ± 21) mL/(min·1.73m²)。

高龄供者血清 Klotho 水平与受者术后 1 个月移植肾功能呈负相关 ($P < 0.05$), 而与受者术后 3、12 个月移植肾功能无明显相关性 (均为 $P > 0.05$)。

2.3 高龄供者血清 Klotho 预测肾移植术后移植肾功能的 ROC 曲线分析

对高龄供者血清 Klotho 水平预测肾移植受者术后 1 个月移植肾功能的作用行 ROC 曲线分析, 提示曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.836, 取血清 Klotho 水平为 495.5 pg/mL 时, 预测术后 1 个月移植肾功能不全的灵敏度和特异度分别为 0.909 和 0.769 (图 1)。

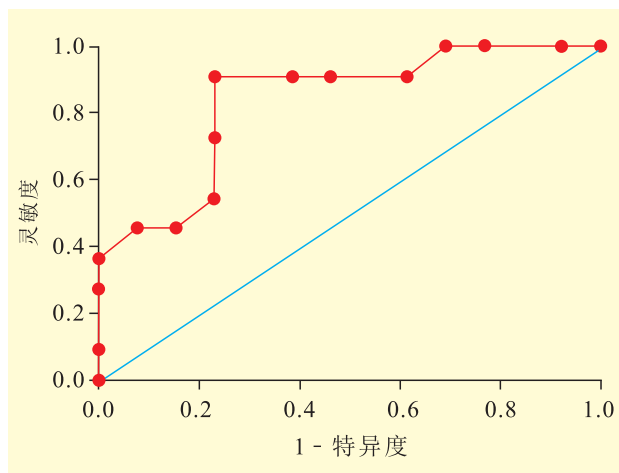


图 1 高龄供者 Klotho 水平对受者移植肾功能预测的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of Klotho level in elderly donors for predicting allograft renal function in recipients

3 讨论

随着我国开展公民逝世后器官捐献工作, 高龄供肾等边缘性供肾的使用数量逐渐增加, 可以部分解决器官短缺的瓶颈问题^[13-14]。高龄供肾质量相对较差, 其受者移植后预后不理想^[15-16]。因此, 针对高龄供肾进行评估, 对于提高肾移植受者近、远期预后较为重要。

Klotho 可通过胰岛素受体信号途径减轻组织细胞氧化应激、纤维化、血管钙沉积^[17]。肾脏是 Klotho

蛋白的主要来源器官, 也是 Klotho 发挥生物学效应的主要靶器官。在供肾获取过程中, 急性肾损伤不可避免, Klotho 表达量也发生变化^[18-19]。在肾移植过程中, 缺血 - 再灌注损伤可增加炎症因子和氧化应激介质的表达, 最终导致急性肾损伤, 而 Klotho 蛋白可阻断急性肾损伤相关病理生理过程的进展^[20]。

供者术前维护期间可能有心脏骤停、低血压、大量应用血管升压药物等事件, 这些事件将导致肾脏缺血 - 再灌注损伤, 诱发肾脏 Klotho 表达增加以保护肾脏^[21-24]。本研究发现, 高龄供者在器官获取手术前血清 Klotho 水平与肾移植受者术后 1 个月的移植肾功能呈负相关。术前供肾损伤引起血清 Klotho 水平反应性升高, 其升高程度可以在一定程度上反映损伤程度。我们进一步使用 ROC 曲线分析并确定一个最佳临界值, 预测肾移植术后 1 个月移植肾功能不全具有较高的灵敏度和特异度, 结果表明血清 Klotho 水平可有效预测接受高龄供肾的肾移植受者术后移植肾功能的近期预后。本研究尚有一定的局限性, 由于本研究为单中心横断面研究、样本量小、无健康人群和标准供体对照, 后续有待多中心、大样本、前瞻性研究来进一步明确高龄供者血清 Klotho 水平与术后移植肾功能预后的相关性。

综上所述, 高龄供者术前血清 Klotho 水平对受者术后 1 个月移植肾功能具有预测价值, 可帮助专科医师初步判定移植肾预后。

参考文献:

- [1] LE MEUR Y. What immunosuppression should be used for old-to-old recipients?[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015, 29(4):231-236. DOI: 10.1016/j.trre.2015.08.004.
- [2] 郭晖, 陈知水, 陈实. 公民逝世后器官捐献供肾的病理学评估 [J]. *器官移植*, 2018, 9(1):1-8. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.001.
- [3] GUO H, CHEN ZS, CHEN S. Pathological evaluation of donor kidneys in donation after citizen's death [J]. *Organ Transplant*, 2018, 9(1):1-8. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.001.
- [4] KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing[J]. *Nature*, 1997, 390(6655):45-51.
- [5] LINDBERG K, AMIN R, MOE OW, et al. The kidney is the principal organ mediating Klotho effects[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10):2169-2175. DOI: 10.1681/ASN.2013111209.
- [6] SEO MY, YANG J, LEE JY, et al. Renal Klotho

- expression in patients with acute kidney injury is associated with the severity of the injury[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(4):489-495. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.4.489.
- [6] HU MC, MOE OW. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(7):423-429. DOI: 10.1038/nrneph.2012.92.
- [7] KUSABA T, LALLI M, KRAMANN R, et al. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(4):1527-1132. DOI: 10.1073/pnas.1310653110.
- [8] HUMPHREYS BD, CZERNIAK S, DIROCCO DP, et al. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(22):9226-9231. DOI: 10.1073/pnas.1100629108.
- [9] SUSNIK N, MELK A, SCHMITT R. Cell aging and kidney repair[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(22):3521-3522. DOI: 10.1080/15384101.2015.1032636.
- [10] GE S, NIE S, LIU Z, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in elderly Chinese patients: a subgroup analysis from the EACH study[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1):136.
- [11] SCHMITT R, COCA S, KANBAY M, et al. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2):262-271. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.005.
- [12] KOYAMA D, SATO Y, AIZAWA M, et al. Soluble α Klotho as a candidate for the biomarker of aging[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4):1019-1025. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.018.
- [13] HUANG J, WANG H, FAN ST, et al. The national program for deceased organ donation in China[J]. *Transplantation*, 2013, 96(1):5-9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182985491.
- [14] CHEN GD, SHIU-CHUNG KO D, WANG CX, et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: an initial report of 71 cases from China[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(5):1323-1326. DOI: 10.1111/ajt.12190.
- [15] AUBERT O, KAMAR N, VERNEREY D, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study[J]. *BMJ*, 2015, 351:h3557. DOI: 10.1136/bmj.h3557.
- [16] BRAT A, POL RA, LEUVENINK HG. Novel preservation methods to increase the quality of older kidneys[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(4):438-443. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000215.
- [17] DREW DA, KATZ R, KRITCHEVSKY S, et al. Association between soluble Klotho and change in kidney function: the health aging and body composition study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6):1859-1866. DOI: 10.1681/ASN.2016080828.
- [18] CASTELLANO G, INTINI A, STASI A, et al. Complement modulation of anti-aging factor Klotho in ischemia/reperfusion injury and delayed graft function[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(1):325-333. DOI: 10.1111/ajt.13415.
- [19] SEIBERT E, RADLER D, ULRICH C, et al. Serum Klotho levels in acute kidney injury[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 87(4):173-179. DOI: 10.5414/CN108970.
- [20] PANAHA F, GHORBANIHAGHJO A, ARGANI H, et al. Ischemic acute kidney injury and Klotho in renal transplantation[J]. *Clin Biochem*, 2018, 55:3-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.022.
- [21] MEYFROIDT G, GUNST J, MARTIN-LOECHES I, et al. Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(3):343-353. DOI: 10.1007/s00134-019-05551-y.
- [22] HELANTERÄ I, HONKANEN E, HUHTI J, et al. Living donor kidney transplantation[J]. *Duodecim*, 2017, 133(10):937-944.
- [23] SUTHERLAND AI, IJZERMANS JN, FORSYTHE JL, et al. Kidney and liver transplantation in the elderly[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(2):e62-e72. DOI: 10.1002/bjs.10064.
- [24] ROSTAING L. Renal transplantation[J]. *Nephrol Ther*, 2017, 13(6S):6S25-6S29. DOI: 10.1016/S1769-7255(18)30037-3.

(收稿日期 2019-05-30)
(本文编辑 石梦辰 吴秋玲)

更正：

1. 本刊 2019 年第 3 期《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019 版）》一文中第 214 页左栏倒数第 2 行，应作者要求，将“0.04~1.50 mg/(kg·d)”更正为“0.4~1.5 mg/(kg·d)”。
2. 本刊 2019 年第 3 期《Immutol 诱导大鼠心脏移植免疫耐受的研究》一文中第 288 页页脚第 3 行，应作者要求，将“杨龙、李先亮为共同第一作者”更正为“杨龙为第一作者”。