

# 肾移植术后神经系统并发症 11 例临床诊治

陈卫国\*,周婷婷,李晓伟,周鹏,王亮,杨航,王庆堂(成都军区总医院泌尿外科,成都 610083)

中图分类号 R617 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2391-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.30

**摘要** 目的:提高肾移植术后神经系统并发症的诊治水平。方法:回顾性收集2004年11月—12月我院实施肾移植的358例病例,对术后出现神经系统并发症的11例患者进行临床分析。结果:11例患者中,并发脑病5例、癫痫发作3例、周围神经病变2例、中枢神经系统感染1例。6例合并有移植肾功能延迟恢复,2例死于重症肺部感染,1例因癫痫持续状态死亡。结论:肾移植术后神经系统并发症少见但严重,原因较复杂,包括药物、感染、肿瘤、脑血管病变、代谢异常、电解质紊乱等。

**关键词** 肾移植;神经系统;并发症

## Clinical Diagnosis and Treatment of 11 Cases of Neurological Complications after Kidney Transplantation

CHEN Wei-guo, ZHOU Ting-ting, LI Xiao-wei, ZHOU Peng, WANG Liang, YANG Hang, WANG Qing-tang  
(Dept. of Urology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the clinical diagnosis and treatment of central neurological complications after kidney transplantation. METHODS: 11 cases with neurological complications after kidney transplantation among the 358 cases in our hospital from Nov. 2004 to Dec. 2014 were retrospective analyzed. RESULTS: There were 5 cases of diffuse encephalopathy, 3 cases of epilepsy, 2 cases of peripheral nerve disease and 1 case of central nervous system infection. Among the 11 cases, 6 were combined with delayed graft function, 2 were died of severe pulmonary infection and 1 was died of continued epilepticus. CONCLUSIONS: Neurological complications after kidney transplantation are rare but serious. The reasons are complex, including drug, infection, tumor, cerebrovascular disease, metabolic abnormalities and electrolyte imbalance, etc.

**KEYWORDS** Kidney transplantation; Nervous system; Complications

近10年来,由于组织配型与肾保存方法的不断改进、强有力的免疫抑制剂的问世、对移植免疫学认知的进展以及临床经验的不断积累,同种肾移植的近期效果明显提高。然而,尿毒症患者由于肾移植术前毒素水平高及代谢状态紊乱,加之术后大量免疫抑制剂及相关药物的应用,可导致神经系统并发症的发生,其发生率为3.2%~21%<sup>[1-2]</sup>,是影响肾移植患者存活的重要原因之一。本研究中,笔者回顾性收集了2004年11月—12月我院实施的肾移植358例病例,对术后出现神经系统并发症的11例患者进行临床分析,以提高该病诊治水平。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

11例患者中,男性5例,女性6例,年龄24~60岁,平均年龄44.7岁,原发病均为慢性肾小球肾炎,术前均行透析治疗,均无精神病史,其中1例为二次移植,余为首次移植,发病时间为术后当天~术后10年。供受者血型符合输血原则,其中9例行人类白细胞抗原(HLA)氨基酸残基配型及群体反应性抗体(PRA)检查,另2例行交叉淋巴细胞毒检查。结果为:4例5个位点相符,2例4个位点相符,3例3个位点相符;PRA及交叉

淋巴细胞毒均呈阴性。术后免疫抑制剂的使用:1例采用环孢素A、硫唑嘌呤与泼尼松,3例采用环孢素A、霉酚酸酯与泼尼松,7例采用他克莫司、霉酚酸酯与泼尼松。5例术后肾功能恢复顺利,6例术后出现移植肾功能延迟恢复(DGF),行血液透析治疗。6例中以激素二次冲击治疗3例,使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)3例。出现神经系统症状后均行脑部CT及脑脊液检查。

### 1.2 神经系统并发症的分类标准

由于目前国际上尚无统一的肾移植术后神经系统并发症的分类标准,因此根据本组患者临床表现将其分为<sup>[1]</sup>:(1)脑病(指肾移植术后由一种或几种致病因素导致机体出现神经、精神异常,表现为定向力、理解力、记忆力障碍,情感异常,兴奋躁动或谵妄以及言语障碍和尿便失禁等,通常无明确神经系统定位体征,积极对症治疗后多可恢复);(2)癫痫发作;(3)周围神经病变;(4)中枢神经系统感染。

## 2 诊治与结果

### 2.1 神经系统并发症发生情况

本组358例肾移植病例中,有11例出现神经系统并发症,占3.07%。其中,脑病5例(1.40%)、癫痫发作3例(0.84%)、周围神经病变2例(0.56%)、中枢神经系统感染1例(0.28%)。

\* 副主任医师,硕士。研究方向:肾移植临床。电话:028-86570368。E-mail:chenweigu2004@sina.com

## 2.2 诊治结果

5例出现脑病患者,其中4例合并有移植肾功能延迟恢复及重症肺部感染,给予减少免疫抑制剂用量及一系列治疗,2例死于重症肺部感染,余3例脑病症状缓解。3例癫痫发作患者表现为吐白沫、失神、抽搐,其中2例合并有移植肾功能延迟恢复,含1例并发重症肺部感染,在排除颅内实质性病变后给予苯妥英钠口服,2例癫痫控制良好,1例因癫痫持续状态死亡。2例周围神经病变者,其中1例为格林-巴利综合征,表现为进行性四肢无力,手套、袜套型感觉减退;1例为急性大腿神经病变,表现为术侧下肢麻木无力,经治疗后临床症状均缓解。1例中枢神经系统感染患者,为移植术后10年发生并发症,表现为头痛、发热、呕吐,腰穿脑脊液检查提示隐球菌感染,治疗用两性霉素B和氟胞嘧啶,维持治疗用氟康唑6~12月以防复发,效果良好。神经系统并发症的发生时间、临床表现、治疗及预后见表1。

表1 神经系统并发症的发生时间、临床表现、治疗及预后

Tab 1 Time of occurrence, clinical manifestation, treatment and prognosis of neurological complications

并发症	n	发生时间	临床表现	治疗及预后
脑病	5	术后当天~术后3周	定向力、理解力、记忆力障碍,情感异常,兴奋躁动或谵妄以及言语障碍和尿便失禁等	减少免疫抑制剂用量及一系列对症治疗,2例死于重症肺部感染
癫痫发作	3	术后1~3周	吐白沫、失神、抽搐	苯妥英钠口服,1例因癫痫持续状态死亡
周围神经病变	2	1例格林-巴利综合征,术后1年出现 1例急性大腿神经病变,术后即出现	进行性四肢无力,手套、袜套型感觉减退 术侧下肢麻木无力	激素、B族维生素、神经营养药物及针灸理疗等治疗,治愈 给予活血、神经营养药物等治疗,治愈
中枢神经系统感染	1	术后10年	头痛、发热、呕吐	脑脊液检查提示隐球菌感染,治疗用两性霉素B和氟胞嘧啶,维持治疗口服氟康唑6~12月以防复发

总结,11例患者中,6例合并有移植肾功能延迟恢复,2例死于重症肺部感染,1例因癫痫持续状态死亡。

## 3 讨论

引起神经系统并发症的原因很多<sup>[3]</sup>,如药物(免疫抑制剂、非免疫抑制剂)、感染、肿瘤、脑血管病变、代谢异常、电解质紊乱等,尽量避免诱发因素有利于患者长期存活。本组病例病情较重,多合并多器官功能损害,如移植肾功能延迟恢复及重症肺部感染,病情复杂,常不能以单一因素解释神经系统并发症发生的原因。

### 3.1 脑病、癫痫发作

钙调神经抑制剂他克莫司和环孢素已广泛应用于肾移植术后抗排斥治疗,其作用机制为抑制钙调磷酸酶和白细胞介素

(IL)-2的产生,干扰细胞内信号转导,抑制T、B淋巴细胞功能,达到免疫抑制的作用。然而两者均有明显的神经毒性,以他克莫司较明显<sup>[4]</sup>,停用他克莫司改为环孢素后症状可缓解<sup>[5-6]</sup>。其致病机制尚未完全明确,可能与其致肾毒性、高血压是同一通路<sup>[7]</sup>。中枢和外周神经系统细胞内富含与他克莫司和环孢素结合的蛋白,这两种蛋白复合物均可以作用于钙调依赖性蛋白磷酸酶,抑制Ca<sup>2+</sup>依赖的细胞过程,从而影响细胞功能,其缩血管效应可能导致微血管损伤和血管舒缩功能失调,引起脑缺血。临床可表现为血压升高、震颤、睡眠障碍、感觉异常、情绪障碍、脑白质病、癫痫发作、精神状态改变、视觉障碍、运动障碍、语言障碍等。其临床毒性表现不一定与血药浓度相关,即使在服药后几个月且血药浓度正常的情况下也可能出现神经毒性,但在减少或停用该药物后5~7 d可迅速好转<sup>[8-9]</sup>。故单纯的脑病或癫痫愈后均较好。若认识较晚、血压控制不良、癫痫发作过长、持续使用有害药物可能会对脑组织造成永久性损害<sup>[10]</sup>。若合并其他系统并发症则可能危及生命。本组脑病+癫痫共8例,他克莫司及环孢素血药浓度均低于正常范围或在正常范围之内,均行头颅CT平扫,6例未见异常,另2例头颅CT显示双侧脑半球白质大片状对称性低密度灶,诊断为可逆性后部白质脑病综合征(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS);6例合并有移植肾功能延迟恢复,行透析治疗,2例死于重症肺部感染,1例死于癫痫持续状态。

皮质类固醇的免疫抑制作用是通过抑制淋巴细胞的活性以及抗原递呈细胞的功能来达到其抑制同种异体免疫反应以及炎性反应的作用,常见不良反应包括容貌改变、向心性肥胖、高血压、糖尿病等,大剂量使用时也可引起精神异常。本组1例年龄较大(60岁)的患者,术后当日由于大剂量甲基强的松龙(1 000 mg)的冲击治疗出现脑病,激素减量后脑病缓解。其他非免疫抑制剂如阿昔洛韦常用于移植术后疱疹的治疗,其常见副作用是沉淀在肾小管形成结晶引起肾衰,或在血中浓度升高引起精神混乱、幻觉、昏迷<sup>[11-12]</sup>。因此,当患者出现神经毒性时,该药也应停用。

### 3.2 周围神经病变

尿毒症引起的多发神经病变在肾移植后可能会有改善,但如果移植前透析时间过长,移植后可能也不会改善。格林-巴利综合征即急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,在骨髓移植中常见报道,而在实体器官移植中却很少见,男性、感染过巨细胞病毒是易感者<sup>[13]</sup>。国外个别报道的移植术后与巨细胞病毒感染相关的格林-巴利综合征预后较差<sup>[14]</sup>。本组1例格林-巴利综合征<sup>[15]</sup>为术后1年发生,表现为进行性四肢无力,入院检查示:颅神经无定位体征,四肢肌肉萎缩明显,肌力2~3级,肌张

力低,腱反射消失,手套、袜套型感觉减退,深感觉正常。予激素、B族维生素、神经营养药物及针灸理疗等治疗,愈后尚可。急性大腿部神经病变可能的发病机制包括围手术期神经压迫和缺血,临床特点包括膝关节屈曲、髌反射消失、大腿前部肌肉无力,常在术后1~2 d出现,给予活血、神经营养药物等治疗,感觉、运动功能4~9月后完全恢复。

### 3.3 中枢神经系统感染

中枢神经系统感染在实体器官移植中发生率为5%~10%<sup>[8]</sup>,以细菌感染最常见,结核、寄生虫、霉菌、病毒等也可引起。隐球菌脑膜炎是移植术后最常见的亚急性脑膜炎,特别是在有鸟类接触史的患者中,不经治疗将会致命。霉菌是通过呼吸道进入人体的,但脑是主要侵犯目标<sup>[9]</sup>,临床表现多变,包括头痛、发热、昏睡、个性改变、记忆力丧失、昏迷等。脑脊液检查示:白细胞数量特别是单核细胞数量增多,蛋白和糖变化小,墨汁染色阳性。治疗用两性霉素B和氟胞嘧啶,维持治疗采用氟康唑6~12月以防复发。本组1例隐球菌感染,诊断、治疗及时,患者预后好。

肾移植术后神经系统并发症较为少见,但一旦发生则预后较差,多合并有移植肾功能延迟恢复、重症肺部感染、高血压、电解质紊乱等,死亡率高,应引起高度重视。本研究中,笔者根据临床表现将肾移植术后神经系统并发症分为脑病、癫痫发作、周围神经病变、中枢神经系统感染等4类。本组病例以脑病、癫痫发作多见,应争取早期诊断、及时治疗。影像学及反复的脑脊液检查是诊断的关键,同时需要加强移植前评估及移植后护理,及早发现,及时调整治疗方案,以提高肾移植后人/肾存活率。

### 参考文献

[1] 康智敏,马麟麟,李继梅,等.肾移植受者术后早期神经系统并发症[J].中国康复理论与实践,2010,16(9):872.

[2] Senzolo M, Femonato C, Burra P, et al. Neurologic complications after solid organ transplantation[J]. *Transpl Int*, 2009,22(3):269.

[3] Potluri K, Holt D, Hou S. Neurologic complications in renal transplantation[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121:1 245.

[4] Margreiter R. European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: a randomized multi-

centre study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9 308):741.

[5] 曾韞璟,高力,张斌,等.他克莫司相关可逆性后部脑病综合征1例并文献复习[J].中国药房,2013,24(38):3 559.

[6] Jain A, Mathew PJ, Modi M, et al. Unilateral common peroneal nerve palsy following renal transplantation: a case report of tacrolimus neurotoxicity[J]. *J Postgrad Med*, 2011,57(2):126.

[7] Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management[J]. *Transpl Int*, 2000, 13(5):313.

[8] Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *Arch Neurol*, 2008,65(2):205.

[9] Roth C, Febert A. Posterior reversible leukoencephalopathy: long-term follow-up[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010,81(7):773.

[10] Wu Q, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation[J]. *Eur Neurol*, 2010,64(3):169.

[11] Cohen SM, Minkove JA, Zebley JW 3rd, et al. Severe but reversible neurotoxicity from acyclovir[J]. *Ann Intern Med*, 1984,100(6):920.

[12] Bataille P, Devos P, Noel JL, et al. Psychiatric side-effects with acyclovir[J]. *Lancet*, 1985,2:724.

[13] El-Sabroun RA, Radovancevic B, Ankoma-Sey V, et al. Guillain-Barré syndrome after solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2001,71(9):1 311.

[14] Hernández-Boluda JC, Lis MJ, Goterris R, et al. Guillain-Barré syndrome associated with cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2005,7(2):93.

[15] 陈卫国,陈昭颀,王庆堂,等.肾移植术后并发格林-巴利综合征一例[J].中华器官移植杂志,2002,23(1):50.

[16] Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview[J]. *Am J Transplant*, 2002,2(7):575.

(收稿日期:2015-01-28 修回日期:2015-04-14)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅