

· 专家论坛 ·

儿童肾移植的现状与进展

隋明星, 曾力, 朱有华 (上海第二军医大学附属长征医院全军器官移植研究所, 上海 200003)

肾移植是终末期肾病的最佳治疗手段。儿童肾移植通常是指受者年龄在 16 岁以下的肾移植。既往由于儿童肾移植手术难度大、围手术期并发症的发生率高, 导致儿童肾移植的人/肾存活率低于成人肾移植。近 20 年来, 随着新型免疫抑制剂的应用、手术技术的提高和围手术期治疗方案的改进, 儿童肾移植的预后得到了显著改善, 移植数量也显著增加。但是与成人肾移植相比, 儿童肾移植在机体免疫、原发性肾脏疾病谱、移植前免疫接种、供肾分配原则、手术方式、药代动力学、术后感染防治等方面具有较大差异。本文对儿童肾移植的发展概况综述如下。

1 儿童肾移植时机与特点

凡慢性肾病进入尿毒症期, 经一般保守治疗无效的患儿均适合接受肾移植治疗。相较于长期血液透析治疗, 接受肾移植的患儿具有更高的生存率和更好的生活质量, 且可以避免血液透析带来的多种并发症^[1]。所以一般认为, 只要有手术机会, 终末期肾病患儿应尽快接受肾移植手术, 以免错过患儿生长发育的最佳时期。然而对于低龄儿童受者常存在髂窝空间狭小、血管纤细等问题, 国外移植中心多采用亲属成人供肾^[2-3], 成人供肾放置于儿童的腹腔, 并且利用血液透析辅助患儿度过围手术期。但在我国, 低龄儿童尿毒症患者通常进行腹膜透析, 所以无法将移植肾放入儿童腹腔, 既往的方法是等到儿童受者长大后, 将成人供肾放入髂窝。这不仅延长了儿童尿毒症患者的等待时间, 更制约了我国儿童肾移植的发展。中国肾移植科学登记系统数据

显示, 截止到 2012 年, 我国儿童肾移植的数量不足 900 例, 而同期美国的数量已经超过 1 万例^[4]。总之, 在患儿必须进行血液透析治疗之前, 只要有配型合适的供体, 应尽快手术, 这是最理想的手术时机。

2 儿童肾移植供肾的分类

2.1 成人供肾

成人供肾是目前儿童肾移植中最常使用的供肾来源。成人供肾的移植存活率较高, 血管、输尿管等并发症发生率较低, 并且相对操作技术较为成熟。在国外, 成人供肾通常放入儿童受者腹腔。术中可以根据血管的粗细和移植肾的位置决定吻合动脉, 但选择不同的动脉吻合可能导致不同的并发症: 选择腹主动脉, 则一旦发生腹主动脉栓塞, 会导致下肢出现血供不足; 而选择髂总动脉, 则可能随着受者血管的生长有出现远期吻合口狭窄的可能。而且由于儿童血容量小, 而成人供肾的体积相对较大, 故而在开放循环后大量血液流入移植肾内, 患儿则出现血容量下降, 引起血压下降, 严重时可能导致休克或心脏停搏。患儿的低血容量和低心排量也可能导致成人供肾的灌注压相对不足, 造成肾脏功能损伤, 乃至功能丧失。应注意患儿的年龄越小, 血管吻合越困难, 需要的时间越长, 但并没有研究显示吻合时间对移植物的存活有影响^[2]。另外由于我国尿毒症患者普遍接受腹膜透析, 为了维持腹膜的完整性, 成人肾脏在低龄低体重儿童中难以得到广泛使用。

2.2 儿童供肾

儿童供肾在临床上得到越来越广泛的应用。过去曾认为儿童供肾为“边缘肾”, 主要应用于成人受者。Pelletier 等^[5]发现, 将儿童供肾用于成人

时,如果供者体重小于 10 kg,则受者的成功率仅为 42.9%,而体重 10 ~ 21 kg 的供者,其受者的成功率高达 90.8%,另外,体重 10 kg 以下供者的弃用率高达 40.3%,并且半数以上的弃用原因不明,说明有大量的儿童供肾并未得到充分利用。低龄儿童供肾通常被认为与较高的血栓形成发生率有关,继而导致移植物丢失,目前大部分的低龄儿童供肾都以整体移植(en bloc)形式用于成人受者^[6]。与成人供肾相比,儿童供肾可无张力地放置于患儿髂窝,而不影响腹膜透析的进行,同时儿童供者与儿童受者无论是体内环境还是血管条件均较匹配,有利于术后肾功能的恢复,且儿童供肾可随儿童受者的生长发育而同步生长。而针对低体重的婴幼儿供者,可以通过整体移植来改善受者的短期和长期预后。但是儿童供肾移植为肾移植领域最高难度技术,一方面由于供、受者均为儿童,儿童解剖结构的特点使供肾的切取、修整和移植存在巨大的技术难度,另一方面由于供肾的特殊性和儿童受者的生理特点,术后血管和输尿管并发症高发,围手术期管理与治疗困难,移植失败率高。根据美国移植受者注册信息的数据,美国从 1993 年到 2002 年间共有 2 886 例肾移植手术中使用了儿童供肾,但是用于 17 岁以下的受者中仅有 164 例(5.68%)^[7]。第二军医大学附属长征医院器官移植中心成功地使用了 2.5 ~ 5.0 kg 的儿童供者进行整体移植^[8],说明低龄低体重儿童供肾可以安全用于儿童肾移植,可以不必遵循以往儿童供肾应优先分配给成人的原则,扩展了儿童供肾的来源,大量的尿毒症儿童将会得到更大的手术机会,缩短等待时间,使儿童受者避免错过正常生长发育的机会。

3 儿童肾移植围手术期处理要点

儿童免疫系统不同于成人,细胞免疫防御功能更强,更易发生急性排斥反应,但免疫抑制药物可能引起严重不良反应。目前已经有研究在尝试减少免疫抑制剂的用量,以优化治疗方案和改善移植预后。钙调磷酸酶抑制剂(CNI)是移植后一线和基础用药,包括他克莫司(Tac)和环孢素(CsA)。Tac 能迅速达到治疗窗,对难治性排斥反应疗效显

著,并且可以减少多毛症、齿龈增生、皮肤粗糙、生长迟滞等并发症,故在临床中较 CsA 应用更为广泛^[6]。但是 Tac 具有一定肾毒性,可能导致慢性移植物功能丧失^[1]。霉酚酸酯(MMF)的肝肾毒副作用小,可以用于治疗肾移植术后急性排斥反应或肾移植术后伴有肝功能不良的患者中。近年来,临床上逐渐尝试引入哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂(西罗莫司和依维莫司),并且减少、乃至完全不用 CNI 类药物^[9]。mTOR 抑制剂和低剂量的 CNI 被认为可以保障稳定的肾小球滤过率,并且降低病毒感染的风险,尤其是巨细胞病毒(CMV)导致的移植物功能丧失。但应该注意 mTOR 抑制剂的副作用,如高脂血症、伤口愈合缓慢和蛋白尿等,尤其在大剂量使用时容易发生,此时可以合并使用 CNI 类药物^[10]。

激素在维持治疗中的重要性已降低。尤其在儿童肾移植术后,激素可能导致显著的不良反应,如代谢紊乱、心血管疾病和影响生长发育。循证医学分析表明,激素减量或者停用并不增加移植物丢失的风险,但是会增加急性排斥反应的发生^[11]。在实际临床实践中,可以早期使用激素以减少急性排斥反应的发生^[12-13],移植手术后期应该尽快停用,这不仅减少了对儿童受者发育的影响,也可以避免对血糖、血脂和血压的影响。

4 儿童肾移植的预后

4.1 人/肾存活率

近年来儿童肾移植的手术技术和免疫抑制方案取得了长足进步,使儿童受者的人、肾存活率显著上升。在 1987 年至 2001 年的 15 年之间,美国儿童肾移植人、肾存活率分别为 77.6% 和 46.8%,而在 2002 年至 2012 年的 10 年之间,美国儿童肾移植人、肾存活率分别为 90.5% 和 60.2%^[14]。不同的供肾来源对患者存活率可能没有显著影响,供肾来源对移植物的存活至关重要。活体移植供肾的存活率高于尸体供肾的存活率。活体供肾的 5 年存活率约为 80% ~ 90%^[15-17],而尸体供肾的存活率比活体供肾低 10% ~ 20%,这与移植肾保存的冷缺血时间有关。

4.2 并发症

儿童肾移植术后 1 年内移植肾丢失的最常见原因是血栓形成, 占所有儿童肾移植的 2% ~ 3%, 在低龄低体重儿童 (1 ~ 5 岁) 中这一比例可高达 10%^[18]。虽然低龄儿童受者在移植术后 1 年内血栓形成的发生率和移植物存活率相对较低, 但是其长期预后优于年龄稍大的儿童 (6 ~ 12 岁) 以及青少年 (13 ~ 16 岁)。根据美国器官共享网络 (UNOS) 的结果, 青少年人群接受器官移植后的移植肾预计半存留期 (estimated graft half life) 为 10 年, 远远低于低龄儿童的 26 年, 也低于 6 ~ 12 岁的儿童以及成人^[19]。青少年人群在移植术后 1 年内的表现优于低龄儿童, 但是因为其强烈的免疫反应可以诱发持续存在的不良事件, 致使其长期预后比其他年龄组差。

北美小儿肾移植协作组织分析了 6 500 例儿童肾移植的长期预后结果, 发现移植物丢失的主要原因为慢性排斥反应 (34%), 超过血栓形成 (12%), 其他原因包括原发病复发 (6%), 患儿依从性差 (3%)、移植物功能丧失、感染、肿瘤及其他^[20]。急性排斥反应是慢性排斥反应的一个重要危险因素。另外患者有无血液透析史以及血液透析时间也可影响慢性排斥反应, 血液透析时间超过 2 年的患儿中 67% 出现移植物功能丧失^[15]。移植物的长期存活也与患儿的原发疾病有关。泌尿道畸形和先天性肾病对移植的存活影响较小, 而局灶性节段性肾病 (FSGS)、膜增生性肾病 (MPGN) 和溶血性尿毒综合征 (HUS) 等可以影响移植物的存活。在 FSGS 患儿中 FSGS 的复发率高达 30 ~ 40%, 复发的患儿中近半数会发生移植物丢失^[21]。MPGN 患儿中移植肾 5 年存活率甚至更低, 仅有 50%^[22]。HUS 患者的复发率为 50 ~ 70%, 而且出现移植物功能丧失的患者中 50% 伴有血栓形成^[23]。患儿不依从性问题比较突出, 由于年龄较低、认识不足, 会出现遗忘、误解或擅自改变治疗剂量等行为, 更有部分患儿会因为情绪、心理或社会因素出现拒绝接受治疗的事件, 而这种现象在青少年人群中更为突出, 导致这一群体的长期预后较差^[6]。

值得注意的是, 恶性肿瘤在患儿接受免疫抑制治疗后发病机会增多。虽然儿童患肿瘤的比例低于成人, 但是长期随访发现这一比例正在逐渐升高。预计儿童肾移植后 25 年的恶性肿瘤发病率为 17%。国外临床上最常见的为皮肤癌 (40% ~ 50%), 其中主要为鳞状细胞癌, 其次为淋巴瘤 (30%), 其他相关的肿瘤包括肝癌、甲状腺癌、Kaposi 肉瘤、子宫颈癌、头颈部癌、卵巢癌、肾癌等。

5 儿童肾移植后的生长发育

慢性肾功能不全的一个重要表现是生长缓慢。接受血液透析治疗的儿童, 即使使用生长激素, 其身高也低于正常儿童。但肾移植可以提高患者的生长发育速度。影响肾移植后儿童生长发育的因素有受者年龄、移植后肾脏功能和生长激素的使用。小于 4 岁的受者在生长发育方面可以获得较大的优势, 在移植后生长发育可明显加快^[24]。如果受者已经过了青春期, 那么他们的身高增幅有限, 甚至会出现负增长。但是无论如何, 患者的生长延迟难以避免, 这可能与糖皮质激素的使用、移植肾功能不完善等有关。临床上可使用生长激素促进处于青春期前或者青春期的患儿的生长发育, 且通常不伴有移植肾的功能紊乱及其他不良反应。

过去 25 年来, 儿童肾移植人/肾长期存活率不断提高, 使得儿童肾移植的生长发育和生活质量显著改善, 越来越多的患儿家长不再轻易放弃治疗。在未来, 随着医学水平的不断进步, 器官捐献工作广泛开展, 儿童的器官捐献随之增加; 加之我国经济的快速发展, 移植治疗费用不再是限制儿童肾移植的主要原因, 良好的疗效促使越来越多慈善基金会参与对肾病患儿的救助。同时应该注意, 目前移植物的短期存活率已经有了显著提高, 但移植物的长期存活问题仍是儿童肾移植的未来研究重点。我们需要更好的免疫抑制方案, 以提高儿童移植肾长期存活率、降低慢性排斥反应发生率和避免免疫抑制的并发症。只有提高移植物长期存活率, 才能避免儿童受者二次移植或者回归血液透析治疗。

参考文献

- [1] Rusai K, Szabo AJ. Recent developments in kidney transplantation

- in children [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2014, 19 (4): 381–386.
- [2] van Heurn E, de Vries EE. Kidney transplantation and donation in children [J]. Pediatr Surg Int, 2009, 25 (5): 385–393.
- [3] Salvatierra O Jr, Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes [J]. Semin Pediatr Surg, 2006, 15 (3): 208–217.
- [4] North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Annual report [EB/OL]. 2010. <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2010.pdf>
- [5] Pelletier SJ, Guidinger MK, Merion RM, et al. Recovery and utilization of deceased donor kidneys from small pediatric donors [J]. Am J Transplant, 2006, 6 (7): 1646–1652.
- [6] Dharmidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (6): 549–558.
- [7] Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, et al. Pediatric en bloc kidney transplantation into pediatric recipients [J]. Pediatr Transplant, 2010, 14 (1): 100–104.
- [8] Zhao WY, Zhang L, Zhu YH, et al. En bloc kidneys transplanted from infant donors less than 5 kg into pediatric recipients [J]. Transplantation, 2014, 97 (5): 555–558.
- [9] Pape L, Ahlenstiel T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29 (7): 1119–1129.
- [10] Hymes LC, Warsaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation [J]. Pediatr Transplant, 2011, 15 (4): 437–441.
- [11] Pascual J, Zamora J, Galeano C, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (1): CD005632.
- [12] 王振, 付迎欣. 糖皮质激素在肾移植中的应用[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (2): 83–86.
- [13] 高宇, 付迎欣. 肾移植术后激素撤退和免激素方案的研究[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (2): 80–82.
- [14] Van Arendonk KJ, Boyarsky BJ, Orandi BJ, et al. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes [J]. Pediatrics, 2014, 133 (4): 594–601.
- [15] Cransberg K, Smits JM, Offner G, et al. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience [J]. Am J Transplant, 2006, 6 (8): 1858–1864.
- [16] Magee JC, Krishnan SM, Benfield MR, et al. Pediatric transplantation in the United States, 1997–2006 [J]. Am J Transplant, 2008, 8 (4 Pt 2): 935–945.
- [17] Rees L, Shroff R, Hutchinson C, et al. Long-term outcome of paediatric renal transplantation: follow-up of 300 children from 1973 to 2000 [J]. Nephron Clin Pract, 2007, 105 (2): c68–76.
- [18] Fallahzadeh MK, Yatavelli RK, Kumar A, et al. Acute transplant renal artery thrombosis due to distal renal artery stenosis: a case report and review of the literature [J]. J Nephropathol, 2014, 3 (3): 105–108.
- [19] Friedland-Little JM, Gajarski RJ, Yu S, et al. Outcomes of third heart transplants in pediatric and young adult patients: analysis of the United Network for Organ Sharing database [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33 (9): 917–923.
- [20] Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies [J]. Pediatr Transplant, 2013, 17 (2): 149–157.
- [21] Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22 (4): 496–502.
- [22] Angelo JR, Bell CS, Braun MC. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57 (2): 291–299.
- [23] Khandelwal P, Sinha A, Hari P, et al. Outcomes of renal transplant in patients with anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome [J]. Pediatr Transplant, 2014, 18 (5): E134–139.
- [24] Atkinson MA, Lestz RM, Fivush BA, et al. Comparative clinical outcomes between pediatric and young adult dialysis patients [J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26 (12): 2219–2226.

(收稿日期: 2014–10–07)

隋明星, 曾力, 朱有华. 儿童肾移植的现状与进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2014, 2 (6): 340–343.