

儿童供肾移植的现状与进展

朱 兰, 陈 刚

(华中科技大学附属同济医院器官移植研究所, 卫生部/教育部重点实验室, 湖北 武汉 430030)

【摘要】 儿童供者已成为当前国内外扩大移植器官来源的一个重要组成部分。儿童供肾移植有别于常规肾移植, 其移植手术难度高, 术后早期面临供肾功能不足、高灌注损伤、移植肾动静脉血栓形成或出血、移植肾积水或尿漏的高风险。但在度过并发症高发期后, 儿童供肾整块移植给成人具有良好的远期移植肾存活率, 甚至接近活体肾移植效果。本文就儿童供肾移植的现状与进展作一综述, 重点阐述儿童供成人整块肾移植效果、儿童供肾整块双肾移植及儿童供肾单肾移植的标准、以及儿童供肾移植受者的选择, 以期为我国现阶段儿童中国公民逝世后器官捐赠(donation after citizen death, DCD)供肾移植的临床实践提供参考。

【关键词】 肾移植, 儿童供者, 整块移植

【中图分类号】 R617

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2015)04-0001-04

Curent status and progress in renal transplantation using pediatric donors ZHU Lan, CHEN Gang
Institute of Organ Transplantation, Key Laboratory of Education Ministry for Organ Transplantation, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Corresponding author】 CHEN Gang

【Abstract】 Nowadays, kidney transplantation from pediatric donors into adult recipients has been shown to be an important strategy to increase the donor pool. Unlike conventional kidney transplantation, the use of pediatric donor kidneys requires the meticulous surgical skills and faces some immediately postoperative problems, such as insufficient nephron mass, damage due to hyperfiltration, vascular complications (thrombosis or hemorrhage), and hydronephrosis or urine leakage. However, if these early complications can be avoided, the pediatric renal allografts will work well with favorable long-term function, and even close to the living donor renal transplantation. Here, we reviewed the current status and progress in renal transplantation using pediatric donors, and focused on the outcome of en bloc kidney transplantation from pediatric donors into adult recipients, and the criteria of splitting the pediatric en bloc kidneys into 2 single kidneys for 2 recipients, as well as the selection of appropriate recipients.

【Key words】 Renal transplantation, Pediatric donor, En bloc transplant

近年, 我国器官移植的供者来源发生了深刻的变化, 中国公民逝世后器官捐赠(donation after citizen death, 下文简称中国 DCD)已成为我国在亲属活体器官捐赠以外唯一合法的器官来源。据宪法规定, 凡出生后具有我国国籍的个体都为公民, 即 18 岁以下的儿童、甚至新生儿因各种不幸导致死亡后, 都可能在父母的知情同意下完成器官捐赠。在器官来源供需矛盾日益突出的情况下, 儿童器官供者已成为当前国内外移植器官来源的一个重要组成部分。儿童供肾移植具有其自身的特殊性, 下面就其现状及主要进展作一综述。

1 儿童供成人整块肾移植效果

儿童整块(en bloc)双肾移植是指一对肾脏连同血管结构(带肾动脉开口的腹主动脉段和带肾静

脉开口的下腔静脉段)作为一个单位, 整块移植给受者。其手术难度较常规肾移植为高, 且术后早期将面临供肾功能不足高灌注损伤、移植肾动静脉血栓形成及出血、输尿管狭窄或尿漏的高风险。1972 年, Meakins 报道了世界上第一例儿童供双肾整块移植给成人取得成功^[1]。之后更多的病例和随访资料显示小儿供整块双肾移植在度过早期并发症高发期后, 具有良好的移植肾存活率, 与成人供肾移植效果相当, 甚至接近于活体肾移植效果^[2]。

Thomusch 等总结了 1989~2009 年在德国弗莱堡大学医院施行的 78 例整块肾移植效果, 其供者平均年龄为 15 月, 其中 35 例供者小于 1 岁^[3]。所有受者为成人, 在术后接受肝素抗凝, 未采用常规抗体诱导治疗, 免疫抑制方案在 1996 年以前为环孢素、硫唑嘌呤+强的松, 之后采用霉酚酸酯替代硫唑嘌呤。移植后并发症的发生率按从高到低依次为移植肾功能恢复延迟(DGF) (42.8%)、急性排斥反应(12.8%)、血栓形成(11.5%)、尿漏(10.3%)、肾周血肿或出血(5.1%), 其中 1 例受者因严重动脉吻合口出血而死亡。随访 1~19 年, 该组整块肾移植与 1:1 病例对照的成人尸肾移植相比(供者平均 37.8 岁), 1 年移植物存活率稍低(83.1% vs

【基金项目】 卫生行业科研专项基金资助项目(编号: 201302009)

【通讯作者简介】 陈刚, 男, 博士, 教授, 主任医师。中国免疫学会移植免疫分会副主任委员, 中华医学会器官移植学分会委员及移植基础学组委员, 中国研究型医院学会移植医学专业委员会常委, 中国医师协会器官移植医师分会肾移植专业委员会委员。主要研究方向: 临床肾移植和基础移植免疫。

89.6%), 5 年移植物存活率相当 (76.0% vs 78.7%), 但 10 年移植物存活率则明显高于成人供肾组 (73.9% vs 57.8%)。1 年移植物存活率偏低的原因可能与 1 岁以内供肾从围手术期到术后半年的移植物丢失率高达 34.2% 有关。但该研究也提示了婴幼儿整块供肾具有成人尸肾不可比拟的远期移植效果。此外, 该研究还发现, 婴幼儿供肾在术后 6 月和 1 年的平均蛋白尿水平较成人供肾明显升高 (940 mg/24 h vs 174 mg/24 h 和 921 mg/24 h vs 163 mg/24 h), 但移植后 5 年和 10 年的平均蛋白尿水平反而下降到 256 和 267 mg/24 h, 与成人供肾组的蛋白尿水平接近, 提示高灌注损伤导致的早期蛋白尿在移植 1 年后可以大幅下降并保持稳定在较低水平。

另一项来自奥地利 Graze 大学随访长达 10~22 年的研究也显示了婴儿整块双肾移植一旦度过围手术危险期, 将带来满意的远期效果^[4]。其报道的 3 例供者平均年龄 14 月、体重 8 kg, 受者在移植时平均年龄 44 岁。除 2 例受者在术后 1 周分别因移植肾静脉血栓 出血性梗死导致移植肾切除和因尿漏继发感染性休克死亡外, 其余 11 例移植肾均存活良好。移植后早期 DGF 发生 3 例, 急性排斥反应仅 1 例 (术后 10 天), 另有尿漏 1 例 (自行好转)。移植后 10、15、20 年的平均肾小球滤过率 (GFR) 分别为 62 ml/(min·1.73 m²)、56 ml/(min·1.73 m²) 和 61 ml/(min·1.73 m²), 同时蛋白尿水平没有随着时间延长而显著增加。

Sharma 等总结了 1991~2010 年在美国弗吉尼亚州里联邦大学移植中心施行的 20 例儿童整块肾移植效果, 其供者平均年龄 19.5 月, 平均体重 11.4 kg^[5]。受者平均体重近 60 kg, 均为初次肾移植 (但 23% 受者术前 PRA 大于 50%), 常规 rATG 诱导和抗凝治疗。术后 DGF 发生率 5%, 没有血管并发症, 没有输尿管梗阻, 仅 1 例采用供者膀胱瓣与受者膀胱吻合的受者在术后 2 周出现尿漏, 重新进行双侧输尿管带支架分别与膀胱吻合后治愈。急性排斥反应发生率较低, 为 5%, 均未经活检证实, 激素冲击有效。整块肾移植的 5 年移植物存活率高达 92%, 明显高于同时期的成人尸肾 5 年存活率 (70%), 甚至稍高于同期活体肾的 5 年存活率 (88%)。提示在精细外科操作和选择相对低体重成人受者的条件下, 可显著减少因技术问题导致的移植物丢失。

Dion 等总结了自 2000~2013 年在加拿大西安大略大学移植中心施行的低龄儿童整块双肾移植给成人的 21 个病例^[6]。供者的平均年龄不到 2 岁 [(20.6±11.6) 月], 其中 7 例在 1 岁以内。供者的

平均体重为 (12.4±3.7) kg, 其中 5 例体重小于 10 kg。受者多为老年体重平均 71 kg。所有病例中 4 例器官来源为心脏停跳后捐赠 (donation after cardiac death, DCD), 术后发生 DGF 有 2 例, 中位随访 17 月时的平均 GFR 为 (81.6±5.5) ml/(min·1.73 m²); 另外 17 例为神经学判定死亡后捐赠 (neurological determination of death, NDD), 术后 DGF 有 5 例, 随访 73 月的平均 GFR 为 (111.2±35.5) ml/(min·1.73 m²)。21 例受者在术后均接受肝素抗凝, 无 1 例出现血栓, 但 1 例 DCD 受者在术后第 1 天彩超提示逆向血流, 开腹探查后证实为肾周大小约 25 ml 的血肿压迫了静脉流出道。其余外科并发症仅 2 例: 包括 1 例在术后 1 月拔除支架管时出现输尿管损伤, 导致二次手术进行输尿管再植术; 还有 1 例在术后第 1 天因尿漏而行输尿管-膀胱重新吻合术。值得注意的是, 这组病例中没有 1 例出现急性排斥反应 可能与全部受者均采用 rATG 免疫诱导和排除了高敏病人有关, 口服免疫抑制维持方案包括他克莫司、麦考酚钠肠溶片和强的松。在随访时间超过 6 年的 NDD 组, 17 例受者中出现慢性移植肾功能衰竭 2 例 1 例原因为慢性排斥反应 (术后 9 月), 1 例原因为 IgM 肾病复发 (术后 35 月)。NDD 组另有移植肾带功死亡受者 2 例: 包括 1 例 81 岁女性受者在术后 34 月因肺动脉高压和心力衰竭死亡; 1 例 82 岁男性受者在术后近 9 年时不明原因死亡。该单中心的样本量虽然较小, 但提示我们来自 2 岁左右低龄儿童的整块双肾移植给成人虽然 DGF 发生率偏高 (29%~50%), 但急性排斥反应、血栓和尿漏的发生率都较以往报道大幅降低, 且移植 5 年后受者的 GFR 仍超过 110 ml/(min·1.73 m²), 验证了良好的远期效果

英国 St James 大学医院目前是全英开展 2 岁以下低龄儿童供肾给成人移植例数和经验最丰富的中心。他们认为, 虽然婴儿供肾给成人面临着供肾单位不足、肾脏发育不良、高灌注损伤和血栓形成的高风险, 但在极其细致的管理和选择合适受者的情况下, 这些供肾在移植后可以发挥良好的功能。比如他们在 2014 年实施了 1 例出生仅 7 周, 体重 5 kg 的小儿供双肾移植给 1 名 22 岁女性取得成功^[7], 术后没有出现任何并发症, 随访 1 月、6 月和 1 年时的血肌酐分别为 90 μmol/L、64 μmol/L 和 55 μmol/L, 对应时间点的 eGFR 分别为 69 ml/(min·1.73 m²)、120 ml/(min·1.73 m²) 和 112 ml/(min·1.73 m²)。

笔者所在单位去年成功实施了一例中国 DCD 新生儿供双肾整块移植, 供者为出生仅 2 天、体重仅 1.8 kg 的双胞胎早产儿 (胎龄仅 33 周), 死亡原因

为先天性短肠综合征、肠痿呼吸功能衰竭。受者为 13 岁男性尿毒症患者(体重 32 kg 原发病为过敏性紫癜)。术中将供者的双肾整块同时移植到受者。术后第一天 B 超发现两个移植肾中的一个血供不佳,遂行手术切除,另一移植肾存活良好,能正常发挥功能并快速长大从移植时的 $3.8\text{ cm}\times 1.8\text{ cm}$ 增长到现在的 $8.6\text{ cm}\times 5.7\text{ cm}$ (接近成人大小)。目前随访 1 年,移植肾功能正常(血肌酐 $70\text{ }\mu\text{mol/L}$ 左右)。该病例提示,如果早期并发症得以避免,似乎婴儿 DCD 供者的年龄可以没有限制。

2 儿童供肾整块双肾移植及儿童供肾单肾移植的标准

在等待肾移植人数远远超过器官捐赠数量的现实矛盾下,如果能把儿童整块供肾分开移植给 2 个成人并维持其正常的血肌酐水平,将既能有效增加器官利用率,又能减轻等待名单的压力。但究竟多大儿童的肾脏可以单肾移植,分别满足 2 个成人受者的生理需要,目前还没有统一标准。早期国外经验认为儿童供肾单肾移植的外科并发症、DGF、排斥反应和高灌注损伤的发生率均比整块双肾移植的发生率高^[8],总体移植物存活率也较整块移植的移植物存活率低^[9,10]。根据美国 OPTN 系统的大型随访数据显示,以供者 5 岁和体重 21 kg 作为衡量单肾移植与整块双肾移植效果的标准,结果 5 岁以下单肾的 1 年、5 年移植物存活率明显低于双肾移植,且 21 kg 以下单肾的移植物丢失风险较双肾移植的移植物丢失风险高出约 63%~78%^[11~13]。

但随后美国 Tulane 大学医院在 2009 年报道一组 3 岁左右儿童供者单肾移植(40 例)可以与 5 岁以上儿童单肾移植获得相似效果^[14]。其供者年龄 9 月到 5 岁 $[(2.7\pm 1.3)\text{ 岁}]$,体重 $8\sim 20\text{ kg}[(13.4\pm 3.1)\text{ kg}]$ 、供肾长径 $5\sim 8\text{ cm}[(6.4\pm 0.7)\text{ cm}]$,成人受者的平均年龄 $[(44\pm 16.5)\text{ 岁}]$ 、平均体重高达 $(76.6\pm 18)\text{ kg}$ 。DGF 的发生率为 25%。移植外科并发症(尿漏、血栓等)的发生率为 15%,但只有 2 例因血栓形成直接导致移植肾失功。病理证实的急排发生率为 25%,主要发生在术后 1 年内,推测其原因可能与 DGF 和高灌注损伤期间引起炎症因子增多,继而供肾内 HLA 抗原表达上调有关。蛋白尿发生率 43%。总体移植肾 1 年和 5 年存活率分别为 80% 和 74%,与另一组 5~10 岁供单肾移植(39 例)给成人受者的移植肾存活率相当。

Sureshkumar 等进一步对美国 OPTN 数据库中 1987~2007 年所有儿童供肾移植的存活率与同属边缘器官的 60 岁以上老年供肾的移植存活率进行比较,结果显示只要供者体重超过 10 kg,进行单肾

移植后的移植肾失功风险即持续低于老年供肾移植,而如果小儿体重不到 10 kg,进行双肾整块移植给 1 个成人则更加安全可靠^[15]。

Uemura 等报道了美国宾州 Milton S. Hershey 医学中心以供肾长径 $\geq 6\text{ cm}$ 为标准施行的 7 例单肾移植,其供者平均 15 kg,年龄 2~4 岁;受者 36~67 岁,体重 $63\sim 79\text{ kg}^{[16]}$ 。术后 1、3、6、12 月的受者 eGFR 逐渐提高,从平均 $41\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 上升到 $66\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,同时肾穿显示肾小球的大小也从平均 $122\text{ }\mu\text{m}$ 增加到 $169\text{ }\mu\text{m}$ 。随访 1~4 年,除 1 例受者在术后 8 月死于心梗外,其余受者和移植肾存活良好,无动脉吻合口狭窄出现。

综上,目前国外常用的小儿单肾移植“三选一”标准包括:单肾长径大于 6 cm、体重大于 10~15 kg、供者大于 2~3 岁。在我国因受者的体格和体重较西方人不同,小儿移植肾的代谢负担相对较轻,所以实施单肾移植的标准还可相对放宽,比如 1~2 岁供者的单肾移植在笔者所在单位已成功施行超过 10 例,移植肾功能均恢复正常。

3 儿童供肾移植受者的选择

因儿童供肾移植给成人极具特殊性,其在受者筛选上也应遵循一定标准以尽量保证移植效果。目前国外认为接受整块双肾移植的受者高危因素包括:①糖尿病、冠心病史、高凝状态、尿路异常和相关手术史、服用 2 种以上降压药;②RA 大于 15%、再次移植、红斑狼疮、儿童受者;③既往依从性差、小于 25 岁受者^[10]。接受小儿单肾移植的受者标准包括体重不超过 70 kg、年龄大于 50 岁、服用 2 种以下降压药可以控制血压正常等^[5]。

与成人受者相比,儿童尿毒症受者接受小儿整块肾移植虽然也有较高的围手术期风险,但远期效果优于接受成人供肾移植,因为小儿供肾在儿童受者体内会随其生长而逐步长大,而成人供肾在儿童受者体内处于低需求、低灌注环境而 GFR 下降,在儿童长大后移植肾也会因代偿能力有限而难以保证良好的肾功能^[17]。因此,国外推荐儿童供肾应优先提供给儿童受者^[18],只是应注意儿童受者年龄不宜太小(不小于 6 岁)^[19],体重不宜太轻(15~30 kg)。我国第二军医大学附属长征医院最近报道了 4 例儿童(4.6~11.6 岁)接受 5 kg 以下小婴儿供肾移植病例^[20]。其供者仅出生 33~56 天,体重 2.5~5 kg。4 例受者中并发 DGF 1 例,尿漏 1 例,抗凝相关性出血 1 例,血栓导致移植物丢失 1 例,但没有早期急排。随访 2~14 月,移植物存活的 3 例受者平均 eGFR 为 $58\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,显示了良好的移植效果。

4 机遇和展望

即使是在器官捐赠已较成熟的美国、加拿大和英国等发达国家,婴儿死亡后器官捐赠仍属于长久以来被忽略的部分。基于对新生儿脑死亡很难做出准确判定的顾虑,目前在英国出生 2 月以内的婴儿很少进行器官捐赠,即使可能,也只能采用心脏停跳的捐赠标准。不过他们对这一传统标准也在进行思考和校正。Charles 等在 2013 年调查了 84 例从出生到 2 月间死亡的婴儿病例发现,其中 54% 可能作为潜在的供者,包括 40% 的婴儿可能作为 DCD 供者和 13% 可能作为 NDD 供者^[21]。美国 1 项研究调查了 105 家儿童医院,发现其中 72% 的中心已建立了儿童 DCD 捐赠流程,另外 19% 的儿童医院正在建立相关政策,提示儿童供肾数量具有较大的潜力^[22]。中国 DCD 事业正处于起步和发展阶段,许多国人因受传统思想的禁锢多拒绝家属死亡后器官捐赠,但年轻的父母相对更易于接受脑死亡概念和心(脑)死亡后器官赠予。这预示着在不久的将来,我国婴儿和儿童供肾移植有望成为重要的供者来源。

儿童供肾和 60 岁以上老年供肾同属边缘器官,但老年供肾移植受者的血肌酐在术后往往逐年缓慢上升,而儿童供肾移植受者的血肌酐在术后往往缓慢下降,下降的趋势能持续 1~3 年,说明儿童供肾具有强大的生长和代偿能力。因此,尽管儿童供肾移植给成人面临着诸多困难,但若安全渡过术后 1 月的危险期,后期移植肾功能的增强将为儿童供肾移植受者带来良好的收益。

【参考文献】

- [1] Meakins JL, Smith EJ, Alexander JW. En bloc transplantation of both kidneys from pediatric donors into adult patients [J]. *Surgery*, 1972, 71(1):72-75.
- [2] Sureshkumar KK, Reddy CS, Nghiem DD, et al. Superiority of pediatric en bloc renal allografts over living donor kidneys: a long-term functional study [J]. *Transplantation*, 2006, 82(3):348-353.
- [3] Thomusch O, Tittelbach-Helmrich D, Meyer S, et al. Twenty-year graft survival and graft function analysis by a matched pair study between pediatric en bloc kidney and deceased adult donors grafts [J]. *Transplantation*, 2009, 88(7):920-925.
- [4] Hafner-Giessauf H, Mauric A, Muller H, et al. Long-term outcome of en bloc pediatric kidney transplantation in adult recipients-up to 22 years of center experience [J]. *Ann Transplant*, 2013, 18(3):101-107.
- [5] Sharma A, Fisher RA, Cotterell AH, et al. En bloc kidney transplantation from pediatric donors: comparable outcomes with living donor kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 92(5):564-569.
- [6] Dion M, Rowe N, Shum J, et al. Donation after cardiac death pediatric en bloc renal transplantation [J]. *J Urol*, 2015, 193(1):281-

285.

- [7] Wijetunga I, Pandanaboyana S, Farid SG, et al. Neonatal kidney donation and transplantation: a realistic strategy for the treatment of end-stage renal disease [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(6):518-519.
- [8] Bresnahan BA, McBride MA, Cherikh WS, et al. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of united network for organ sharing data [J]. *Transplantation*, 2001, 72(2):256-261.
- [9] Hayes JM, Novick AC, Streem SB, et al. The use of single pediatric cadaver kidneys for transplantation [J]. *Transplantation*, 1988, 45(1):106-110.
- [10] Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, et al. Outcome of en bloc and single kidney transplantation from very young cadaveric donors [J]. *Transplantation*, 1997, 63(10):1405-1410.
- [11] Dharnidharka VR, Stevens G, Howard RJ. En-bloc kidney transplantation in the United states: an analysis of united network of organ sharing (UNOS) data from 1987 to 2003 [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6):1513-1517.
- [12] Kayler LK, Magliocca J, Fujita S, et al. Recovery factors affecting utilization of small pediatric donor kidneys [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(1):210-216.
- [13] 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.
- [14] Zhang R, Paramesh A, Florman S, et al. Long-term outcome of adults who undergo transplantation with single pediatric kidneys: how young is too young [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9):1500-1506.
- [15] Sureshkumar KK, Patel AA, Arora S, et al. When is it reasonable to split pediatric en bloc kidneys for transplantation into two adults [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(9):3521-3523.
- [16] Uemura T, Liang J, Khan A, et al. Outcomes of transplantation of single pediatric renal allografts equal to or more than 6 cm in length [J]. *Transplantation*, 2010, 89(6):710-713.
- [17] Pape L, Hoppe J, Becker T, et al. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(9):2596-2600.
- [18] Nashan B. Renal allograft allocation for children: are we penalizing children to not penalize adults [J]. *Transplantation*, 2004, 77(8):1145-1146.
- [19] Laube GF, Kellenberger CJ, Kemper MJ, et al. Transplantation of infant en bloc kidneys into paediatric recipients [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(3):408-412.
- [20] 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.
- [21] Charles E, Scales A, Brierley J. The potential for neonatal organ donation in a children's hospital [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2014, 99(3):225-229.
- [22] Antommaria AH, Trotochaud K, Kinlaw K, et al. Policies on donation after cardiac death at children's hospitals: a mixed-methods analysis of variation [J]. *JAMA*, 2009, 301(18):1902-1908.

(收稿日期:2015-04-28;修回日期:2015-05-20)