

· 临床研究 ·

低龄儿童 DCD 单侧供肾用于成人肾移植的单中心经验

孙黎, 韩志坚, 居小兵, 陶俊, 陈浩, 谭若芸*, 顾民*

南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析低龄儿童单侧供肾在成人肾移植中的临床效果。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院2013年11月—2016年9月期间6例低龄儿童公民逝世后器官捐献(donation after citizen's deceased, DCD)单侧供肾肾移植的临床资料。结果:6例成人受体接受了来自5例低龄儿童DCD单侧供肾。供体中位月龄50个月(20~60个月),中位体重15.5 kg(12.0~17.0 kg)。受体中位年龄25岁(18~31岁),中位体重43.5 kg(34.0~55.0 kg),中位体重指数(body mass index, BMI)18.3 kg/m²(14.7~22.0 kg/m²)。随访期间,术后受体的血肌酐水平逐渐下降,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)水平稳步升高,术后半年至3年内肾功能稳定在正常范围。移植肾长径在术后2周内迅速增长($P=0.042$),术后1年内进一步生长。移植肾及人6个月及1年存活率均为100%。结论:低龄儿童单侧供肾用于成人肾移植是可行、有效的,这将为扩大供肾来源带来希望。

[关键词] 肾移植;低龄儿童;单侧供肾;存活率

[中图分类号] R692

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)02-215-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190211

Application of single kidney from pediatric DCD donors ≤ 5 years of age in adult recipients transplantation: Single center experience

Sun Li, Han Zhijian, Ju Xiaobin, Tao Jun, Chen Hao, Tan Ruoyun*, Gu Min*

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical effect of single kidney from pediatric donors ≤ 5 years of age in adult recipients transplantation. **Methods:** A retrospective study was conducted to analyze the clinical data of nine adult recipients receiving single kidney from pediatric donors from November 2013 to September 2016 in the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. **Results:** Six adult recipients received single kidney from five pediatric donors ≤ 5 years of age. For the donors, the median age was 50 months (range, 20 to 60 months) and the median weight was 15.5 kg (range, 12.0 to 17.0 kg). Six recipients were female, with their median age 25 years (range, 18~31 years), their median weight 43.5 kg (range, 34.0~55.0 kg), their median BMI 18.3 (range, 14.7~22.0). During the follow-up period, the recipients' serum creatinine level gradually decreased, and their eGFR increased steadily. The renal function stayed stable within six months to three years after transplantation. The long diameter of the transplanted kidney grew rapidly within 2 weeks after operation ($P=0.042$), and further growth occurred within 1 year after operation. The 1-year patient/graft survival was 100%. **Conclusion:** Single renal supply from pediatric donors ≤ 5 years of age is feasible and effective for adult recipients transplantation.

[Key words] kidney transplantation; small pediatric donors; single kidney; survival rate

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(02):215-219]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470981, 81570676), 国家自然科学基金青年基金项目(81100532), 江苏省“333高层次人才培养工程”项目(2011, 2013), 江苏省“科教兴卫”工程医学重点人才培养资助项目(RC2011055), 江苏省“六大人才高峰”资助项目(2011-WS-033, 2010WSN-56)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tanruoyunll2@vip.sina.com; lancetmingu@163.com

近年来,公民逝世后器官捐献(donation after citizen's deceased, DCD)供肾逐渐成为我国肾移植的主要器官来源,然而器官短缺仍是我国肾移植面临的主要问题之一,使得合理地扩大供体来源,科学地放宽筛选供者的尺度成为必要。在国内,既往儿童供肾由于手术难度大、并发症多、器官功能稳定性不确定等原因,使其在成人受体中的使用存在困难。国外移植中心对于儿童供肾移植积累了一定经验,认为其增长潜力大、远期预后与成人供肾相当。近些年,国内多家中心开始尝试儿童DCD供肾移植。然而对于儿童供肾选取标准、手术方式选择,尤其是低龄儿童(年龄 ≤ 5 岁)选择单侧还是双侧供肾移植等存在争议^[1-5]。本中心从2013年11月开始开展低龄儿童DCD供肾用于成人的肾移植手术,到2016年9月共完成低龄儿童单侧供肾给成人肾移植手术6例,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为单中心回顾性研究,本中心于2013年11月—2016年9月共行儿童DCD单侧供肾移植6例,来自5例儿童供体,其中1例为心死亡,4例为脑心双死亡,所有供体均由监护人签署捐献同意书,遵照《中国心脏死亡器官捐献工作指南》执行。

1.2 方法

1.2.1 供肾获取、修整与手术方式

器官获取、保存、修肾及肾移植手术方法与成人供肾移植基本相同,为单侧肾移植术。不同的是在取肾时行膈上腹主动脉阻断,于腹主动脉下端置入硅胶尿管。需注意修肾时予供肾动脉开口周围保留足够腹主动脉,保留足够下腔静脉、利用其延长供肾静脉长度并扩大吻合口宽度,以减少血管吻合口狭窄等并发症。

1.2.2 免疫抑制方案

术前和术后第4天应用抗CD25单克隆抗体,20 mg/次。术中及术后第1、2天应用甲泼尼龙500 mg/d,术后第3~6天分别应用甲强龙400、300、200、80 mg+口服泼尼松30 mg。免疫抑制维持方案:他克莫司+麦考酚钠肠溶或吗替麦考酚酯+泼尼松,他克莫司起始剂量为0.1~0.2 mg/(kg·d),分2次口服,后根据药物浓度调节、注意控制钙调磷酸酶抑制剂类药物在有效浓度低水平范围;麦考酚钠肠溶片1.44 g/d或吗替麦考酚酯2.0 g/d,分2次口服,从术后24 h内开始,后根据患者免疫状态及霉酚酸药物

浓度进行调节,维持霉酚酸药物浓度曲线下面积在50~70;泼尼松30 mg/d,每日1次口服,逐渐递减至5~10 mg/d长期维持。

1.2.3 术后处理

术后1周将收缩压控制在130 mmHg以下,密切监测血压变化。术后密切复查移植肾B超,观察吻合血管有无狭窄或血栓形成。

1.2.4 观察指标

观察下列指标:①移植肾肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR):观察术后1、3、6个月以及1年时受体血肌酐(Scr)及eGFR的变化情况;eGFR采用Cockcroft-Gault公式:eGFR [mL/min·1.73 m²]=[(140-年龄)×体重(kg)]×0.85(如果女性)/[72×Scr(mg/dL)];②移植肾长径(经B超测量)的变化情况;③术后并发症:移植肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)、急性排斥反应、血管并发症(血栓形成、动脉瘤、动脉破裂)及泌尿系统并发症(尿漏、输尿管梗阻)的发生率;④术后6个月和1年人及移植肾存活率;⑤蛋白尿、血尿发生情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(范围)表示,计数资料采用百分率(例数)表示。采用重复测量设计的方差分析对不同随访时期受者的eGFR、Scr及移植肾长径进行比较。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 供受体一般情况

6例成人受体接受了来自5例儿童DCD供体的单侧供肾。5例供体中有3例男性,供体的中位月龄50个月(20~60个月),中位体重15.5 kg(12.0~17.0 kg),5例供体终末肾功能均在正常范围。6例受体均为女性,受体中位年龄25岁(18~31岁),中位体重43.5 kg(34.0~55.0 kg),中位体重指数(BMI)18.3 kg/m²(14.7~22.0 kg/m²)。其中1例未开始透析,5例血液透析。术前群体反应抗体(panel reactive antibody, PRA)均为阴性。受体原发肾脏病分别是慢性肾小球肾炎(4例)、IgA肾病(2例)。平均热缺血时间(5.83±2.01)min,平均手术时间(2.8±0.4)h。受体术前收缩压(127.0±11.7)mmHg,舒张压(78.5±9.4)mmHg,平素服用降压药物血压控制良好(表1、2)。

2.2 术后受体肾功能变化

6例受体中有1例发生了DGF,在术后1个月移

表1 供体一般情况

Table 1 General situation of the donors

供体	性别	月龄(月)	体重(kg)	原发病	热缺血时间(min)	肾脏长度(mm)	受体
供体1	女	60	16	脑干胶质瘤	5	70	受体1/受体2
供体2	男	23	14	脑血管意外	5	65	受体3
供体3	男	20	12	脑血管意外	10	60	受体4
供体4	男	41	15	脑外伤	5	70	受体5
供体5	女	60	17	脑外伤	5	85	受体6

表2 受体一般情况

Table 2 General situation of the recipients

姓名	随访时间(月)	年龄(岁)	性别	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	原发肾脏疾病
受体1	36	22	女	39	14.68	慢性肾小球肾炎
受体2	36	27	女	45	18.03	慢性肾小球肾炎
受体3	36	24	女	45	18.49	IgA 肾病
受体4	36	18	女	34	15.52	慢性肾小球肾炎
受体5	24	31	女	42	18.67	慢性肾小球肾炎
受体6	18	28	女	55	22.03	IgA 肾病

植肾功能降至正常水平。术后血肌酐水平逐渐下降, 术后1年的血肌酐水平 $[(67.5 \pm 9.4)\text{mmol/L}]$ 较术后1个月 $[(126.3 \pm 42.9)\text{mmol/L}, P=0.008]$ 、3个月 $[(95.2 \pm 17.4)\text{mmol/L}, P=0.067]$ 、6个月 $[(74.2 \pm 10.7)\text{mmol/L}, P=0.159]$ 均有明显下降, 术后半年至3年内稳定在正常范围以内。术后1年的eGFR水平 $[(72.5 \pm 8.5)\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)]$ 较术后1个月 $[(41.5 \pm 9.5)\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2), P=0.087]$ 、3个月 $[(53.9 \pm 14.0)\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2), P=1.000]$ 、6个月 $[(67.8 \pm 12.4)\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2), P=1.000]$ 均稳步升高(表3, 图1)。

表3 术后Scr及eGFR变化

Table 3 Postoperative changes of Scr and eGFR

时间	Scr(mmol/L)	P	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	P
术后1个月	126.3 ± 42.9	0.008	41.5 ± 9.5	0.087
术后3个月	95.2 ± 17.4	0.067	53.9 ± 14.0	1.000
术后6个月	74.2 ± 10.7	0.159	67.8 ± 12.4	1.000
术后1年	67.5 ± 9.4		72.5 ± 8.5	

P值为术后1、3、6个月分别与术后1年做比较。

2.3 术后移植肾大小变化

移植肾长径在术后1周 $[(82.5 \pm 8.1)\text{mm}, P=0.081]$ 、术后2周 $[(85.7 \pm 7.4)\text{mm}, P=0.042]$ 较术后第1天 $[(70.0 \pm 8.4)\text{mm}, \text{范围 } 60\sim 85\text{ mm}]$ 迅速增长, 术后3个月 $[(95.3 \pm 7.1)\text{mm}, P=1.000]$ 、6个月 $[(104.3 \pm 1.0)\text{mm}, P=0.152]$ 、1年 $[(108.3 \pm 1.5)\text{mm}, P=0.046]$ 较术后1个月 $[(87.0 \pm 5.6)\text{mm}]$ 进一步增

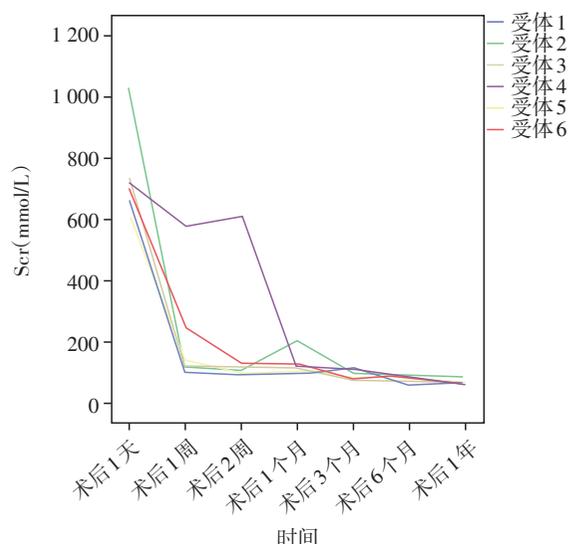


图1 术后Scr呈下降趋势

Figure 1 Decreasing trend of the postoperative Scr

长(图2)。

2.4 术后他克莫司用量及浓度

受体出院时他克莫司的使用剂量为 $(0.16 \pm 0.04)\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 他克莫司浓度为 $(9.7 \pm 3.3)\text{ng/mL}$ 。

2.5 术后并发症情况

术后无病例发生尿漏、输尿管梗阻、急性排斥反应、移植肾血管血栓形成、移植肾血管狭窄、肾周水肿等并发症。

2.6 受体及移植术后6个月及1年存活率

中位随访时间是22个月(范围6~36个月), 观察期间, 受体均无死亡。移植肾及人6个月及1年

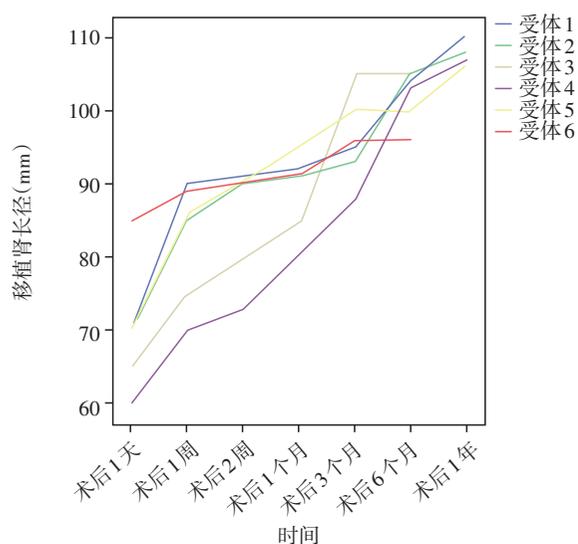


图2 移植肾长径与术后时间呈正相关

Figure 2 Positive correlation between the length of renal grafts and postoperative time

存活率均为100%。

2.7 蛋白尿及血尿

随访期间血尿发生率66.7%(4/6),蛋白尿发生率16.7%(1/6)。

3 讨论

既往因儿童供肾体积小、移植效果不确切以及术后血管并发症多等原因,儿童供肾用于成人肾移植存在争议。国内外一些中心已有儿童供肾用于成人肾移植的报道^[1-5],移植肾功能恢复满意,但关于低龄儿童供体选择整体移植或是单侧移植的指征还没有统一的标准^[6-7]。由于供肾紧缺,并且整体移植术式较复杂、并发症多,若能把儿童整体供肾分开移植给两个受体,可以增加器官利用率,缓解等待名单压力,减少手术并发症。

本中心完成6例低龄儿童单侧供肾用于成人肾移植,随访期1~3年,移植肾取得良好的效果。其中,供体的中位月龄50个月(20~60个月),中位体重15.5 kg(12.0~17.0 kg),供肾长径(70.0 ± 8.4)mm。6例受体均为女性,受体中位年龄25岁(18~31岁),中位体重43.5 kg(34.0~55.0 kg),中位BMI 18.3 kg/m²(14.7~22.0 kg/m²)。其中1例月龄23个月、体重14 kg的供体,供肾给一24周岁的受体,术后肾功能恢复顺利,供肾术后生长迅速。1例月龄20个月、体重12 kg供体供肾给一18周岁受体,术后出现DGF,于术后1个月内肌酐降至正常范围,考虑本例出现DGF原因与供体脑外伤后出现低血压有关。

关于选择低龄儿童供肾单侧移植的标准,既往

有学者认为供体体重<15 kg时,供肾尚未发育成熟,应采用双肾移植^[1]。然而由于整块移植血管并发症发生率高,国外有对于体重<15 kg供体采用单侧供肾移植成功的报道,认为与双侧整块肾移植术效果相当^[6-7]。国内也有儿童单侧供肾移植成功的报道,孟宽等^[8]的经验为供体体重>10 kg,年龄>3岁,供肾长径≥6 cm可行单肾移植。Yuan等^[3]成功完成儿童单侧供肾给成人肾移植手术11例,其中最小供体月龄49个月,体重16.6 kg。刘永光等^[4]报道体重<15 kg的儿童DCD单侧供肾成人肾移植术后并发症、移植肾功能与成人组相当,供肾长径及移植肾eGFR在术后3~6个月可增至成人水平。国外更有研究认为^[9],供体体重>10 kg时采用单肾移植要比双肾整体移植获得更多累计的移植物存活年数,因而支持当供体>10 kg时采用单肾移植。本中心采用低龄儿童单侧供肾,供体年龄均≤5岁,中位体重15.5 kg(12.0~17.0 kg),移植肾功能恢复可。我们的经验是,年龄≤5岁的低龄儿童供体、体重>10 kg,采用单侧供肾用于成人肾移植是安全可行的。

此外,本研究中儿童供肾长径(70.0 ± 8.4)mm、范围60~85 mm,与国内外研究发现肾脏长径≥6 cm的儿童供肾给成人受者可实施单肾移植^[1,10]的结果一致。术后供肾迅速增长,在术后3~6个月时间内,长径已长至近成人水平,与报道一致。既往曾有学者担心儿童供肾因体积小、发育不成熟等问题影响移植肾功能恢复,事实证明,选择合适的供体,儿童供肾移植入成人人体内可产生巨大代偿作用。Wang等^[11]也在他们的研究中提出,一旦儿童单侧供肾成功移植,将表现出很强的储备能力。这是因为儿童供肾已有固定数量的肾单位,在移植之后经过代偿生长至成人肾单位的大小,儿童供肾的这一特点,使得其对受者具有更好的适应能力。因而,本中心经验是供体肾长径≥6 cm,可行单侧供肾移植。

既往研究^[1]报道双肾整块移植手术容易导致血管扭曲或成角,血管并发症发生率高。本研究采用儿童单侧供肾手术方式,供肾动脉开口周围保留足够腹主动脉,保留足够下腔静脉、利用其延长供肾静脉长度并扩大吻合口宽度,以减少血管吻合口狭窄等并发症,术后未采用抗凝治疗。术后无病例发生尿漏、输尿管梗阻、急性排斥反应、移植肾血管血栓形成、肾周血肿等并发症。术后移植肾出现峰值流速升高,持续监测未出现移植肾血管狭窄。双肾整块移植术后,移植肾血管血栓形成发生率高,本研究术后未采用抗凝治疗,无1例发生血栓形成。

单侧肾脏移植术式为经典术式,移植外科医生对此经验较丰富,这是其较整体移植的优势。尽管如此,儿童供肾体积小、血管细,手术时应注意保护血管,避免扭曲。此外,术后密切监测受体血压,使收缩压控制在130 mmHg以内,并且注意控制钙调磷酸酶抑制剂药物剂量不要过高并控制在0.16 mg/(kg·d)左右,以免影响肾小球滤过率。本中心术后仅1例受体出现DGF,考虑与供体脑外伤后出现低血压有关,提示需注意供肾器官维护;其他受体术后肌酐恢复良好,提示低龄儿童单侧供肾予成人的可行性。

关于儿童单侧供肾移植受体的选择,彭志谭等^[12]认为供/受体体表面积比值 >0.8 有利于心脏死亡儿童供体单肾移植术后移植肾功能的恢复。Sharma等^[13]提出的儿童单侧供肾给成人的受者标准为:年龄 <50 岁,体重 <70 kg,服用2种以下降压药物血压控制可。本研究6例受体均为女性,中位年龄25岁(18~31岁),中位体重43.5 kg(34.0~55.0 kg),中位BMI 18.3 kg/m²(14.7~22.0 kg/m²)。我们的经验是,低龄儿童单侧供肾的成人受体,宜选择BMI ≤ 22.0 kg/m²或体重 ≤ 50 kg者,以年轻女性为佳。

随访期间受体血尿发生率55.6%,蛋白尿发生率11.1%。蛋白尿发生率较其他报道低^[7];血尿发生率较高,与外院报道一致,考虑与儿童供肾肾小球高滤过有关,其远期影响有待进一步观察。

综上,本研究表明低龄儿童单侧供肾用于成人肾移植是可行、有效的。严格进行供体及受体的选择,对于提高移植肾存活率、减少并发症十分重要。本院的经验是,供体选择年龄 ≤ 5 岁、体重 >10 kg、供肾长径 ≥ 6 cm的低龄儿童,受体选择BMI ≤ 22.0 kg/m²或体重 ≤ 50 kg的年轻患者,采用单侧供肾用于成人肾移植是安全可行的。同时,仍需要更大量的研究来进一步明确受体及供体筛选条件,并且对远期移植效果进行进一步验证,这将为扩大供肾来源、减少等待名单压力带来希望。

[参考文献]

[1] Choi JY, Jung JH, Kwon JG, et al. Outcomes of en bloc kidney transplantation from pediatric donors: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(5): 977-981

[2] Friedersdorff F, Fuller TF, Werthemann P, et al. Outcome of single pediatric deceased donor renal transplantation to adult kidney transplant recipients [J]. *Urol Int*, 2014, 92(3): 323-327

[3] Yuan Q, Zhang L, Wang L, et al. Outcome of a solitary kidney transplant into adult recipients from pediatric donors after controlled circulatory death [J]. *Exp Clin Transplant*, 2011, 9(3): 165-169

[4] 刘永光,胡国杰,刘丁,等. 体重 <15 kg儿童DCD单侧供肾用于成人肾移植的临床观[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2015(2): 16-21

[5] Lorente D, Trilla E, Seron D, et al. Current status of pediatric donor en bloc kidney transplantation to young adult recipients [J]. *Actas Urol Esp*, 2013, 37(6): 383-386

[6] Mohanka R, Basu A, Shapiro R, et al. Single versus en bloc kidney transplantation from pediatric donors less than or equal to 15 kg [J]. *Transplantation*, 2008, 86(2): 264-268

[7] Sharma A, Ramanathan R, Behnke M, et al. Single pediatric kidney transplantation in adult recipients: comparable outcomes with standard-criteria deceased-donor kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2013, 95(11): 1354-1359

[8] 孟宽,丰贵文. 儿童供肾移植在儿童和成人受者中的临床效果比较[J]. *河南医学研究*, 2016, 25(5): 878-879

[9] Laurence JM, Sandroussi C, Lam VW, et al. Utilization of small pediatric donor kidneys: a decision analysis [J]. *Transplantation*, 2011, 91(10): 1110-1113

[10] 蓝恭斌,彭龙开,方春华,等. 儿童DCD供肾成人单肾移植与标准DCD供肾移植临床效比较研究[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2015, 26(2): 27-32

[11] Wang Y, Lv J, Xie W, et al. Outcome of single kidney transplant from pediatric donors younger than 5 years of age after cardiac death in China: a single center experience [J]. *Exp Clin Transplan*, 2015, 13(3): 239-242

[12] 彭志谭,成柯,赵于军,等. 供/受体体表面积比值在儿童供肾移植中的作用及应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(11): 78-82

[13] 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

[收稿日期] 2017-12-13