

· 述评 ·

低龄、低体重供肾肾移植围术期管理的新挑战

杨璐 黄文起 米卫东

对于终末期肾病,肾脏替代治疗是不可避免的。肾移植较其他肾脏替代治疗具有明显优势。肾移植患者 5 年生存率明显高于血液透析与腹膜透析患者^[1],且肾移植能减少心血管事件的发生,降低感染率及各种原因导致的住院率。通过肾移植还能改善患者机体健康水平、提高生活质量和恢复社会功能^[2]。可以说,肾移植是终末期肾病最有效的替代治疗手段。不仅如此,与单纯接受透析比较,肾移植可延长预期寿命 22 年以上^[1]。

一直以来,供体来源的缺乏是阻碍肾移植大规模开展的一个重要因素。脑死亡患者所捐献的肾脏是肾移植供体的主要来源。根据美国 USRD 系统报道,死亡患者捐献例数从 2000 年的每千例死亡中有 5.7 例增长至 2014 年的每千例死亡中有 7.3 例,其中增长最为明显的是 5 岁以下的供体;与 2000 年每千例死亡中有 33 例比较,2014 年已增长至每千例死亡中有 50 例^[3]。虽然国内许多移植中心也开始采用这类供体,但具体的数据尚无权威的统计及报道。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。然而,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,低龄儿死亡后器官捐赠仍属于长久以来被忽略的部分。在一项调查中显示,对 84 例出生 2 个月内死亡的婴儿进行评估,其中 54% 有可能成为潜在供体^[4]。

就目前的现状来看,随着外科手术的技术越来越成熟,供体池得到了进一步扩大,原来那些被认为不适宜用于移植的来自于低龄(<5 岁)、低体重(<10 kg)儿童的供肾也得到了越来越多的使用。这些供肾的功能尚不成熟,称为发育中的器官(developing organ),被认为是非理想供体,如何较好地维护其功能、尽可能地提高其存活率?对医师们在围术期管理中提出了更多的挑战与思考。

术式的选择

对于儿童供肾来说,决定使用何种外科手术技术进行移植是非常困难的。采用单肾移植或双肾整体移植(enblock kidney transplantation),最重要的关注点落在并发症的发生率、血栓形成及术后早期移植肾失功(graft loss)的风险上。在<5 岁的低龄、低体重供肾中,与单肾移植比较,采用双肾整体移植,受体将有更好的肾功能储备且受超滤的影响更低^[5],同时血栓发生率明显降低,早期疗效令人满意^[6]。因此,在成人采用低龄、低体重儿童供肾时,多使用双肾整体移植的方法以减少各种并发症发生。同时也有研究显示,双肾整体移植较单肾移植拥有更高的远期存活率,但移植后 1 年内较高的移植肾失功率也不容忽视^[7]。

有研究显示,对于体重>35 kg 的儿童供体,应采取单肾移植;对于 10~35 kg 的儿童供体,采用单肾移植后移植物的存活率与非理想供体相似;对于体重<10 kg 的儿童供体,采用双肾整体移植将更加安全,风险与非理想供体相似^[8]。然而,也有研究显示,当受体为儿童时,低龄、低体重供肾的存活率仍远低于理想成人供肾,即使采用双肾整体移植,移植存活率也较理想供体低^[9],而本研究组研究表明,基于成熟的外科技术及围术期管理,儿童肾移植中使用低龄、低体重供体双肾整体移植是可行的^[10]。

供受体的匹配

供受体的相互匹配在各种器官移植中均需考虑。目前采用低龄、低体重供肾时的供受体匹配问题仍无定论。通常来说,低龄、低体重供肾优先移植在其他儿童或者年轻人身上。这些受体的血压水平与供肾相近,能避免超滤损伤(hyperfiltration injury),超滤容易使移植肾发生肾性高血压、蛋白尿、肾小球硬化甚至移植肾失功^[11]。在对活体肾移植的研究中显示,对于年龄<65 岁的受体,供受体年龄间差距应尽量缩小以提高移植物的存活率^[12]。

另外,供受体匹配中也需要考虑体表面积、移

作者单位:510080 广州市,中山大学附属第一医院麻醉科(杨璐、黄文起);中国人民解放军总医院麻醉手术中心(米卫东)

通信作者:黄文起,Email:huangwenqi86@aliyun.com

植肾大小等问题。有学者主张在施行低龄、低体重供肾移植时,受体 BMI 应 $< 25 \text{ kg/m}^2$, 供体与受体体重比应介于 $0.20 \sim 0.25$ ^[13]。但也有研究显示,对于低龄、低体重供肾的受体来说, BMI 的增加并不会对移植肾功能造成明确的危害^[11]。研究表明,肾长度 $> 6 \text{ cm}$ 的儿童供肾能够以单肾移植的方式移植在体重 $< 80 \text{ kg}$ 的成人身上^[14]。因此目前低龄、低体重供肾应该给哪种类型的受体使用,最终还是取决于单个移植中心的管理经验。

围术期血压的调控

血压的调控是肾移植围术期管理中的重点。高血压在移植后受体心血管并发症中发挥了重要作用,与正常人群比较,儿童接受肾移植后心血管死亡风险增加 $10 \sim 50$ 倍^[15]。同时高血压也是肾移植后肾损害常见的危险因素。肾脏的灌注、肾功能的恢复与血压水平密不可分。但是目前在围术期管理中,尤其是移植后血压的控制目标并不明确。术后长期高血压易导致移植肾失功^[16],且高血压对远期肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)具有负面影响^[17],与术后维持正常血压的患者比较,术后合并高血压的患者远期 GFR 值更低^[18]。对于肾移植后高蛋白尿合并高血压的儿童,通过改善和加强血压的控制,可以改善蛋白尿的程度,但是肌酐清除率无明显变化,预示移植肾的损害已不可逆^[19]。

但是移植后早期,特别是移植肾复流即刻及之后的血压对移植肾功能的恢复及其远期的影响尚缺乏相关的研究及报道。早期的血压控制水平对移植肾功能恢复延迟(delayed graft function)有潜在影响^[20]。终末期肾病的患者往往合并高血压,而供体大部分都来自于正常血压的捐献者,尤其是低龄、低体重供肾,捐献者的血压明显低于受体,因此在移植过程中,供肾实际上是从一个低压环境进入一个高压环境,这势必会对移植肾造成影响,对于那些功能尚不成熟、发育中的供体,这种高压环境可能会造成更深远的影响。成人肾脏的灌注血流存在自我调节功能,当血压在 $80 \sim 180 \text{ mm Hg}$ 时,肾血流基本保持不变,但 GFR 在灌注压达 120 mm Hg 后就趋于稳定,不再随灌注压的升高而增加。但目前对功能不成熟的肾脏的自我调节能力尚不清楚。由于低龄、低体重儿童正常血压水平明显低于成人,故可猜测其肾血流的自我调节范围较成人更低、更窄,在较低的血压下 GFR 不随肾灌注

压的上升而变化。因此,在使用这种供肾时,需更谨慎考虑和管理术中的血压。从理论上分析,短期来说,高灌注压可能会导致超滤现象,这种现象首先会引起 GFR 增加,使患者术后肌酐水平下降得更快,临床上表现为肾功能恢复得更快,但此时白蛋白排泄率(albumin excretion rate, AER)也随之增加,实际上在一定程度上已对移植肾造成了损害^[21]。长期来说,高血压会损害肾血流的自我调节功能,调节功能的异常会导致肾小球毛细血管压力升高进而引起肾小球中转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 及基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2) 表达的增加。表达增加的 TGF- β 促进肾小球硬化的形成,进而导致肾小球对蛋白滤过率增加,引起蛋白尿,最终导致肾衰竭^[22]。本研究组的一项回顾性研究显示,在接受儿童供肾的患者中,术后的血压水平与早期(移植后 1 年)肾功能的恢复存在正性相关关系,但本研究组认为这并不意味着术后应将血压维持在较高水平。因此接受儿童供肾,尤其是低龄、低体重供肾的患者,其血压在移植肾复流即刻及之后的血压应如何控制,为麻醉医师带来了新的思考,提出了新的挑战。

移植肾复流即刻及之后的血压应控制在何种水平才算合理? 应关注两方面的问题:一是保证移植肾灌注良好但又不至于过度灌注而导致超滤损伤;二是保证受体其他重要器官的灌注不出现缺血缺氧损伤。一直以来,临床上常用体循环的血压和尿量来评判移植肾灌注血流的好坏。但实际上,体循环压力的变化与移植肾灌注血流的变化并不呈现平行的关系。除了上述提到的肾血流的自我调节机制外,在肾移植术中,移植肾的灌注血流还受到了血管吻合的质量、肾内动脉是否发生痉挛及痉挛的程度、移植肾放置位置的空间大小、腹腔压力的高低、受体内环境的酸碱状态等因素的影响,尤其是低龄、低体重供肾,血管吻合难度大,血管管腔狭窄、易痉挛、易发生血栓,单纯依据体循环血压来判断移植肾灌注血流情况变得更加不可靠。同时,大剂量利尿剂的使用也削弱了尿量对肾灌注血流的评估价值。因此,在围术期本研究组建议采用超声直观地评估移植肾的灌注血流和通过内环境的监测判断其他重要器官的灌注与功能变化,以此来寻找一个最为恰当的血压调控目标。

研究表明,对于儿童肾移植患者(移植肾多来自于儿童),无论诊室血压水平如何,应每年至少进行一

次动态血压监测,评估其是否存在夜间高血压、隐匿性高血压或白大褂高血压,从而指导术后血压调控^[23]。但本研究组认为围术期合理调控血压,术后除了监测血压外,应重视超声对移植肾灌注血流的监测与评估。这种评估工作应该尽早进行,最好是在移植肾复流即刻,同时也应较以往频繁,这样应该能更早、更好地预测移植肾功能的恢复情况。

小 结

低龄、低体重儿童供肾是健康、高质量的,并且具有长期存留的可能,它能很好地改善器官缺乏的窘境,能使更多终末期肾病的患者从中受益。但是同时低龄、低体重儿童供肾的使用也为围术期,尤其是术后管理带来了新的挑战和思考,这显然与这类供肾所带来的疗效及并发症密切相关。麻醉医师管理这类供体的移植手术时应从病理生理的变化规律入手,谨慎考虑和分析围术期受体与移植肾的风险与利益,除应积极参与外科手术方式和供受体匹配等问题的决策外,更应将麻醉管理的关注点集中在围术期血压的合理调控上,尤其是在移植肾复流的即刻及之后。

参 考 文 献

- [1] Pippias M, Kramer A, Noordzij M, et al. The European renal association—European dialysis and transplant association registry annual report 2014: a summary. *Clin Kidney J*, 2017, 10(2): 154-169.
- [2] Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*, 2011, 11(10): 2093-2109.
- [3] National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States, 2016. [Http://www.usrds.org/](http://www.usrds.org/)
- [4] Charles E, Scales A, Brierley J. The potential for neonatal organ donation in a children's hospital. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(3): 225-229.
- [5] Marañes A, Herrero J A, Marron B, et al. Functional glomerular reserve in recipients of enbloc pediatric transplant kidneys. *Transplantation*, 1998, 65(5): 677-680.
- [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. *Transplantation*, 2008, 86: 264-268.
- [7] Bhayana S, Kuo YF, Madan P, et al. Pediatric enbloc kidney transplantation to adult recipients: more than suboptimal? *Transplantation*, 2010, 90(3): 248-254.
- [8] Kayler LK, Magliocca J, Kim RD, et al. Single kidney transplantation from young pediatric donors in the United States. *Am J Transplant*, 2009, 9(12): 2745-2751.
- [9] Yaffe HC, Friedmann P, Kayler LK. Very small pediatric donor kidney transplantation in pediatric recipients. *Pediatr Transplant*, 2017: e12924.
- [10] Wang HY, Li J, Liu LS, et al. Enbloc kidney transplantation from infant donors younger than 10 months into pediatric recipients. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(2): e12845.
- [11] Kayler LK, Zendejas I, Gregg A, et al. Kidney transplantation from small pediatric donors: does recipient body mass index matter? *Transplantation*, 2012, 93(4): 430-436.
- [12] Lee SH, Oh CK, Shin GT, et al. Age matching improves graft survival after living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 449-453.
- [13] Tittelbach-Helmrich D, Drogitz O, Pisarski P, et al. Single kidney transplantation from young pediatric donors in the United States. *Am J Transplant*, 2010, 10(9): 2179.
- [14] 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. *Transplantation*, 2010, 89(6): 710-713.
- [15] Hooper DK, Mitsnefes M. A systems-based approach to managing blood pressure in children following kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(10): 1593-1604.
- [16] Stabouli S, Printza N, Dotis J, et al. Long-term changes in blood pressure after pediatric kidney transplantation. *Am J Hypertens*, 2016, 29(7): 860-865.
- [17] Moudgil A, Martz K, Stablein DM, et al. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatric Transplantation*, 2010, 14(2): 288-294.
- [18] Silverstein DM, Leblanc P, Hempe JM, et al. Tracking of blood pressure and its impact on graft function in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*, 2007, 11(8): 860-867.
- [19] Seeman T, Simková ES, Kreisinger J, et al. Reduction of proteinuria during intensified antihypertensive therapy in children after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007, 39(10): 3150-3152.
- [20] Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, et al. Perioperative blood pressure control, delayed graft function, and acute rejection after renal transplantation. *Transplantation*, 2003, 75(12): 1989-1995.
- [21] Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1708-1714.
- [22] Burke M, Pabbidi MR, Farley J, et al. Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(6): 845-858.
- [23] Seeman T. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric renal transplantation. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(6): 608-618.

(收稿日期:2017-06-22)