

■ 技术·思维

儿童肾移植免疫抑制方案的优化

□王长希

目前,可供儿童肾移植使用的免疫抑制剂与成年人基本一致,但由于儿童在解剖结构、生理代谢以及心理状态(对治疗的认知、依从性)等方面与成年人有较大差异,免疫抑制方案须优化。

剂量要精准

免疫抑制剂的合适剂量一直是移植界不断探索的临床问题。免疫抑制不足会导致排斥反应,而免疫抑制过强会引起感染、免疫抑制药物肾毒性以及肿瘤(长期免疫抑制过强)。

与成年人相比,儿童因其处于特定的发育阶段而具有独特的解剖和生理功能特点,具体表现如下:

- 1.儿童的回肠短,使得药

物吸收面积小,药物吸收利用度低。

- 2.儿童肝酶活性强,药物代谢速度快。
- 3.儿童免疫机能活跃,免疫细胞再生速度快。
- 4.儿童体重轻且体表面积小,根据计算所得的药物剂量较小。
- 5.儿童心理状态不成熟,治疗依从性较差。

这些因素混杂在一起,常

常使儿童在肾移植术后出现免疫抑制剂量不足或者免疫抑制过强的情况,导致不良反应。因此,儿童肾移植术后需精细化使用免疫抑制剂,同时严密监测药物浓度。

精细化用药

除了根据年龄、身高、体重或者体表面积计算药物剂量外,还应该结合药代动力学的个体差异、儿童自身的生理特点,术前进行CYP3A5基因型

分析(分为快代谢型、中间代谢型、慢代谢型),然后确定免疫抑制剂的剂量。他克莫司颗粒制剂显著提升了儿童肾移植患者的用药精准度,尤其适用于婴幼儿群体。

严密监测药物浓度

儿童肾移植患者由于频繁求医,社交活动减少,加上术后身体变化,害怕被同龄人嘲笑、疏远而治疗依从性差。特别是处于青春期的肾移植患者,由

于叛逆心理与冒险心理,往往会出现免疫抑制不足情况,多会发生移植肾失功。

对于这类患者,除了心理干预外,还应严密监测药物浓度,及早发现免疫抑制不足情况。

需要注意的是,儿童肾移植受者感染后减少免疫抑制剂用量或停用,容易出现急性排斥反应而导致移植肾失功。

用药要精准

与成年人不同,儿童肾移植术后免疫抑制剂的使用除一般考量外,还需要考虑免疫抑制剂对儿童生长发育的影响。

目前,在儿童肾移植的诱导治疗中,一般选用多克隆抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或者白细胞介素-2(IL-2)受体拮抗剂。ATG对免疫细胞的清除作用比IL-2受体拮抗剂强,但是由于儿童免疫机能活跃,免疫细胞再生能力强,诱导治疗的后续效应持续时间较成年人短,使用更强效的免疫诱导方案并不一定对其术后及移植肾存活更有意义。同时,ATG诱导常伴随着后续感染事件及在儿童肾移植群体中更易引起移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)。因此,应该根据移植前儿童的免疫学状态以及供受体的相容度等进行免疫风险评估;对于高风险患儿,使用ATG诱导;对于低风险患儿,使用IL-2受体拮抗剂诱导或者不进行诱导治疗。

关于维持治疗方案,目前主要应用的药物包括:钙调磷酸酶抑制剂(CNI)、吗替麦考酚酯(MMF)、麦考酚酸(MPA)、糖皮质激素以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂。CNI包括环孢素(CsA)和他克莫司。由于儿童对他克莫司的清除较成年人快,需要高于成年人剂量方可达到相同的需要浓度,但是随之而来的是药物不良反应,因

此出现了CNI撤减甚至无CNI的免疫抑制方案探索。另外,激素对儿童生长发育的影响比较大,且可能导致痤疮、满月脸、代谢异常以及骨病等不良反应,除了影响儿童的治疗依从性外,还严重影响儿童的体格生长,因此出现了激素撤除和无激素的免疫抑制方案。下面介绍一下这几类优化的免疫抑制方案。

激素撤除

自从被发现具有免疫抑制作用以来,激素一直被认为是控制移植排斥的关键药物。随着ATG、巴利昔单抗等免疫抑制生物制剂和更加强效的免疫抑制剂的出现,激素撤除甚至完全不使用成为可能。在最初的激素撤除试验中,受体会出现急性排斥反应和移植肾失功的发生率显著增高情况,研究者考虑是噻唑噻呤(AZA)时代免疫抑制不足所致。当MMF或MPA的谷值不必过高,这样会同时减轻mTOR抑制剂的不良反应。由于MMF或MPA的总体免疫抑制强度可能弱于mTOR抑制剂,即使患者能够较好地耐受足量的MMF或MPA,CNI的剂量也不宜减少过多(一般减少30%以内)。这种情况目前仅适用

于长期肾功能稳定且无排斥征象者。

CNI撤减

CNI在术后早期起到免疫抑制的关键作用,而CNI的肾毒性又会影响移植肾的长期存活。现在,越来越多的临床专家在尝试减轻这种毒性作用的免疫抑制方案。

CNI撤减或转化为SRL(西罗莫司)治疗

由于CNI具有毒性作用,在临床上,先考虑的是CNI减量。目前,减量CNI免疫抑制方案包括两类:1.小剂量CNI+mTOR抑制剂+激素。2.小剂量CNI+MMF/MPA+激素。

相较MMF/MPA,mTOR抑制剂可能是更好的选择。一是从作用机制上,CNI在T细胞周期的较早阶段(G期到G1期)发挥阻断作用,而mTOR抑制剂在T细胞增殖周期中G1期向S期发挥阻断作用。由于两者作用在T细胞激活的不同阶段,因此可能具有良好的协同免疫抑制作用。二是CNI的毒性作用呈剂量相关性,减量CNI能显著减少其慢性肾毒性。三是与CNI联用时,mTOR抑制剂的谷值不必过高,这样会同时减轻mTOR抑制剂的不良反应。由于MMF或MPA的谷值不必过高,这样会同时减轻mTOR抑制剂的不良反应。由于MMF或MPA的总体免疫抑制强度可能弱于mTOR抑制剂,即使患者能够较好地耐受足量的MMF或MPA,CNI的剂量也不宜减少过多(一般减少30%以内)。这种情况目前仅适用

于长期肾功能稳定且无排斥征象者。

无CNI的免疫抑制方案

在一些临床试验中,专家发现,MMF/AZA+强的松(Pred)方案的移植肾存活率和CsA+MMF/AZA+Pred方案存在差异,主要在于三联治疗的排斥反应发生率升高,或者必须采用多克隆抗体进行诱导治疗,其他并发症的发生率也会升高。

相关临床试验结果发现,无CNI免疫抑制维持治疗方案可以改善因CNI长期使用导致的移植肾功能损害,但存在一些问题:

- 1.耐受性问题。mTOR抑制剂与MMF/MPA均有骨髓抑制副作用,联合应用时易使较多患者不能长期耐受。单用mTOR抑制剂或MMF/MPA,对药物的剂量或浓度要求较高,也存在患者长期服用的耐受性问题。
- 2.安全性问题。免疫抑制不足可能导致急性排斥反应的发生率增加。目前无CNI免疫抑制方案使用并不普遍,尤其是不建议移植术后初始阶段使用。以长期服用CNI为基础免疫抑制方案且未发生过排斥反应的低危患者,如果出现慢性肌酐升高,且有明确证据证实其与CNI肾毒性相关,可以考虑转换为无CNI免疫抑制维持治疗方案。

mTOR抑制剂在儿童肾移植患者中的应用

SRL和依维莫司(EVE)一般不作为三联抗排斥治疗的首选。首先,研究表明,无论是替代CNI还是抗代谢药,mTOR抑制剂都可能增加急性排斥反应风险和降低移植肾存活率。其次,mTOR会增加肾移植术后早期并发症发生的风险,如DGF(移植肾功能延迟恢复)、伤口愈合不良、淋巴囊肿。

有研究发现,术后几个后把CNI换成mTOR抑制剂,在低度到中度免疫风险患者中能够达到满意的免疫抑制效果。而把抗代谢药改为mTOR抑制剂的临床研究较少,结论不一,未能在临床上推广。

出现以下情况,把CNI换成mTOR抑制剂,可能对患者有帮助:

- 1.低水平CNI依然对移植肾产生明显毒性,且得到病理活检证实。
- 2.恶性肿瘤。
- 3.肾移植术后淋巴细胞增殖性疾病。

(作者供职于郑州大学第一附属医院)

易被漏诊的肺静脉异位引流

□王永婷

近日,河南省胸科医院心外重症监护病房收治了一名出生仅数小时的患儿。患儿出生后出现面色发绀、呼吸急促及血氧饱和度持续偏低。医生给予吸氧后效果不佳,好在紧急抢救后患儿转危为安。最终,患儿被确诊为完全性肺静脉异位引流(心下型)。这是一种罕见的先天性心脏病。心下型患儿的肺静脉向下穿过膈肌汇入门静脉或下腔静脉,多数会在出生后很快(新生儿期)因严重梗阻出现心力衰竭和低氧血症。

完全性肺静脉异位引流分为心上型、心内型、心下型、混合型。心下型需新生儿期急诊手术,而心上型可稍延迟但需密切监测。

患儿的母亲说,在常规产前检查中未发现异常。

如此严重的疾病,为何没能提前发现?

肺静脉异位引流在产检中难以被发现的原因主要与其疾病特点和诊断技术的局限性有关:

- 1.疾病本身的复杂性
- 症状不典型:部分性肺静脉异位引流可能仅表现为轻微血流异常,常规超声筛查难以识别。
- 发育变异大:完全性肺静脉异位引流虽属严重畸形,但连接位置(如右心房或体静脉)的多样性增加了诊断难度。
- 2.产检技术的局限性
- 常规超声的不足之处:标准的产前超声(如四腔心切面)对肺静脉连接的显示有限,需依赖专业胎儿心脏超声(妊娠18周~22周)进行详细评估。

操作依赖性强:诊断需经验丰富的医生通过多切面(如三血管切面、肺静脉切面)进行综合分析。若医生对肺静脉异位引流没有丰富的诊断经验,易忽略轻微异常,导致漏诊。

也就是说,即使产检显示“正常”,若宝宝出生后出现持续青紫、呼吸费力、血氧饱和度偏低等情况,要高度警惕先天性心脏病。

对于肺静脉异位引流,越早治疗效果越好。对于完全性肺静脉异位引流,只有外科手术才能根治。心外科医生会通过手术,把“走错路”的肺静脉重新接回左心房,恢复正常的血液循环。

随着医疗技术的不断发展,早期手术成功率较高,大多数患儿术后可以像正常人一样生活。但已经出现严重肺动脉高压或心力衰竭的患儿,手术风险会显著增加。因此,早发现、早诊断、早治疗,是决定预后的关键。

(作者供职于河南省胸科医院)

相关链接

肺静脉异位引流是一种先天性心血管畸形,根据肺静脉异常连接的范围和部位,主要分为部分性和完全性两种。

部分性肺静脉异位引流是指部分肺静脉连接异常。此类患儿症状较轻,甚至无症状,不少人在成年后才偶然发现。常见的是右侧肺静脉引流到右心房,多伴有房间隔缺损,表现为活动后心慌气短、易疲劳,常被误认为是体质较弱。

完全性肺静脉异位引流是心脏急症,指4个肺静脉全部连错位置,氧合血无法进入体循环,胎儿出生后迅速出现严重青紫、呼吸急促、喂养困难,甚至心力衰竭。若不及时手术,多数患儿会有生命危险。

目前尚无明确的方法可以预防肺静脉异位引流。以下建议可供参考:1.孕早期避免感染,尤其是巨细胞病毒感染等,可能影响胎儿心脏发育。2.避免接触有害物质,如放射线、化学毒物、某些药物等。3.控制慢性病,如糖尿病、高血压。应在医生的指导下备孕和进行孕期管理。

征 稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习。文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

电话:16799911313
投稿邮箱:337852179@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水东路河南省卫生健康委8楼医药卫生报社总编室

■ 临床笔记

3D腹腔镜下实施脾脏部分切除术

□王兆阳 文/图

病例

半年前,李女士在体检时发现脾脏占位性病变。当时,由于李女士无明显不适症状,专科医生建议定期观察。近日,李女士感到左上腹隐痛伴饱胀感,自行服用胃肠药物,症状有所缓解,但数日后疼痛再次出现并加重。

李女士来到河南中医药大学第一附属医院就诊,做了系列检查。医生读CT(计算机层析成像)片时发现脾脏占位较前增大,将李女士以脾脏占位性病变收治入院。进一步检查结果提示:脾脏中下部有一类圆形低密度灶,直径约8厘米。考虑脾脏淋巴管瘤可能。

由于病变位置较深,邻近脾门血管,若进行传统开腹手术,创伤大、恢复慢;若完全切除脾脏,可能会导致免疫功能下降,增加术后感染风险。经过认真评估,河南中医药大学第一附属医院普外二科手术团队决定为李女士实施3D(三维)腹腔镜下脾脏部分切除术。这种术式既能完整切除病变,又能最大限度地保留正常脾组织,维护机体的免疫功能。

相较传统腹腔镜手术,3D

腹腔镜系统能提供立体、清晰的手术视野,精确显示脾脏血管的走行和分支情况,有利于术中精细解剖和操作,显著降低血管损伤和出血风险。但是,这种手术操作难度较大,术中需要精确辨认脾脏血管,精细分离脾脏周围韧带,并在保证肿物完整切除的同时最大限度地保留正常脾组织,对术者的技术和经验要求极高。

经过周密准备,手术团队在3D腹腔镜的高清立体视野下,精细分离脾结肠韧带、脾胃韧带和脾胃韧带,充分显露脾门结构,然后借助术中超声精确定位病变边界,沿着预定切除线使用超声刀逐步离断脾组织,妥善处理脾脏血管,完整切除肿瘤及周围少量正常脾组织。手术顺利完成。术后第一天,李女士可进食流质食物并下床活动。术后,李女士恢复良好,未出现创面出血、胰瘘等相关并发症。

讨论

脾脏淋巴管瘤患者早期多无明显症状,常在体检时偶然发现。肿瘤较大或生长迅速时,可引起左上腹不适、胀痛等症

状。

脾脏肿瘤的发病原因尚不完全明确,可能与环境因素、遗传因素、免疫状态等有关。其主要危险因素包括:

- 1.长期免疫功能异常或低下。
- 2.某些遗传性疾病如遗传性出血性毛细血管扩张症。
- 3.有其他部位恶性肿瘤病史。
- 4.某些感染性疾病如EB病



脾脏肿瘤 CT 图 1(冠状位)



脾脏肿瘤 CT 图 2(矢状位)