

儿童肾移植受者的免疫抑制管理

赵闻雨 朱有华

【摘要】 近年来,随着器官分配政策、外科手术技术及围手术期管理等方面的不断进步,儿童肾移植疗效逐渐提高,但免疫抑制管理对于儿童肾移植的长期预后仍十分重要。由于儿童在生理、心理、免疫系统和药物代谢等方面的特点不同于成人,其免疫抑制管理亦有特殊之处。因此,在实际临床工作中,需根据儿童肾移植受者的特点,有针对性地选择合适的免疫抑制剂并制定个体化的免疫抑制方案。本文从儿童肾移植受者免疫抑制治疗的特点、免疫抑制剂的选择、糖皮质激素减撤、免疫监测以及用药依从性管理等方面进行探讨,以期优化儿童肾移植的免疫抑制管理,改善儿童肾移植受者的预后提供参考。

【关键词】 儿童肾移植;免疫抑制剂;免疫诱导;免疫维持;免疫监测;糖皮质激素减撤;用药依从性;药物代谢动力学

【中图分类号】 R617, R726.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2022) 03-0001-05

Immunosuppressive management in pediatric kidney transplant recipients Zhao Wenyu, Zhu Youhua. Department of Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China
Corresponding author: Zhu Youhua, Email: zhuyouhua@126.com

【Abstract】 In recent years, clinical efficacy of pediatric kidney transplantation has been gradually enhanced with persistent progress of organ allocation policy, surgical technologies and perioperative management, etc. However, immunosuppressive management still plays a significant role in the long-term prognosis of pediatric kidney transplant recipients. Due to the disparity from adults in physiology, psychology, immune system and drug metabolism, immunosuppressive management in children should be delivered in a specific manner. Therefore, it is necessary to select appropriate immunosuppressants and formulate individualized immunosuppressive regimens according to the characteristics of pediatric kidney transplant recipients in clinical practice. In this article, the characteristics of immunosuppressive therapy, selection of immunosuppressants, glucocorticoid withdrawal, immune monitoring and medication compliance management of pediatric kidney transplant recipients were investigated, aiming to provide reference for optimizing immunosuppressive management and improving clinical prognosis of pediatric kidney transplant recipients.

【Key words】 Pediatric kidney transplantation; immunosuppressant; Immune induction; Immune maintenance; Immune monitoring; Glucocorticoid withdrawal; Medication compliance; Pharmacokinetics



作者简介:朱有华,主任医师,教授,博士研究生导师。现任海军军医大学第一附属医院器官移植科特聘教授。兼任中国医师协会器官移植医师分会副会长、国家卫生健康委员会肾脏移植质控中心专家委员会副主任委员、解放军器官移植学专业委员会前任主任委员。兼任《器官移植》杂志常务编委,《中华器官移植杂志》副总编。长期从事泌尿外科、肾移植的基础与临床研究,具有较深的学术造诣。获得国家科技进步二等奖、军队医疗成果奖及军队科技进步奖等多项奖项,获得国家发明专利 5 项,主编专著 5 部,发表论文 100 余篇。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.03.001

基金项目:上海市卫生系统重要疾病联合攻关项目(2013ZYJB002)

作者单位:200433 上海,海军军医大学第一附属医院器官移植科

作者简介:赵闻雨,男,1981年生,医学博士,副主任医师、副教授,研究方向为成人及儿童肾移植,Email: zwyisy@sina.com

通信作者:朱有华,Email: zhuyouhua@126.com

肾移植是儿童终末期肾病的首选治疗方法,随着近年来器官分配政策、外科手术技术、免疫抑制剂和围手术期治疗等方面的不断进步,儿童肾移植日渐成熟。对于肾移植受者来说,免疫抑制治疗是预防排斥反应和维持移植肾长期存活的关键,然而儿童在生理、心理、器官功能、免疫状态以及药物代谢等方面具有不同于成人的特点,相应的在其免疫抑制管理方面亦有不同于传统成人肾移植的特殊之处。本文对儿童肾移植受者的免疫抑制管理进行阐述。

1 儿童肾移植受者免疫抑制治疗的特点

1.1 免疫系统

与成人相比,儿童免疫系统的特点表现为:

(1) 幼稚 T 细胞较多,抗原特异性 T 细胞较少, T 细胞表面共刺激信号配体 CD40L 表达较低;(2) 外周辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 2 细胞因子高表达,而 Th1 细胞因子低表达,表现为 Th2 偏态性免疫;(3) 成熟的 B 细胞和树突状细胞较少。而这些特点均有利于儿童肾移植受者获得较好的预后^[1]。

1.2 药物代谢动力学

儿童由于正处于快速生长发育阶段,其药物代谢动力学与成人有着较大差异,如儿童回肠较短,且吸收面积小,体内药物表观分布容积较成人小。此外,婴幼儿脂肪含量低于成人,环孢素和西罗莫司等脂溶性药物不能充分与之结合,可能导致血浆中游离药物浓度增高。而婴幼儿体液及细胞外液容量大,水脂比例大于成人,他克莫司等水溶性药物在细胞外液被稀释,如果按体质量给药,则可能导致药物在血浆中的浓度较成人低。

在药物代谢方面,细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4/5 作为环孢素、他克莫司和西罗莫司最主要的代谢酶,其表达亦随着儿童生长发育而显著变化。如 CYP3A4 的表达在出生时很低,6~12 个月龄时增长到成人的 50%,并在儿童早期达到峰值,随后在青春期恢复到成人水平^[2]。因此,与大龄儿童和成人相比,低龄儿童受者的药物清除率更高,药物半衰期更短,因而需要更短的给药间隔或更高的免疫抑制剂剂量(每单位体表面积或体质量)以达到与成人相似的药物暴露量。此外 CYP3A4/5 的基因多态性也会显著影响儿童受者的药物代谢,如表达 CYP3A5*1/*1 或 CYP3A5*1/*3 (快代谢型) 的患儿往往需要给予更高剂量的他克莫司^[3]。

2 儿童肾移植受者免疫抑制剂的选择

2.1 免疫诱导治疗

目前,儿童肾移植中常用的免疫诱导治疗方案与成人类似,一般为糖皮质激素(激素)联合淋巴细胞清除性抗体或非清除性抗体。

2.1.1 淋巴细胞清除性抗体 目前抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)是儿童免疫诱导治疗中最常用的淋巴细胞清除性抗体,包括兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rATG)和抗人 T 细胞免疫球蛋白(ATG-F)两种。美国儿童肾移植受者中,约 60% 接受 ATG 免疫诱导治疗^[4]。而为了在减少排斥反应的同时降低感染等不良反应的发生率,减少 ATG 的累积剂量是目前趋势^[5]。目前,在儿童免疫诱导治疗中 ATG 的常规给药方案为:每剂 1.5 mg/kg,应用 4 剂,累积剂量 6 mg/kg^[6-7]。此外,近期研究显示小剂量 ATG (累积剂量 ≤ 4.5 mg/kg) 方案可以取得与常规剂量方案类似的疗效^[8]。

阿仑单抗(alemtuzumab)则是一种针对 CD52 的人源化单克隆抗体,可以快速清除 T 细胞、B 细胞、粒细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和巨噬细胞,且疗效可持续数月之久。几项小样本的儿童肾移植研究已证实了阿仑单抗在诱导治疗中的有效性和安全性^[6,9]。

2.1.2 淋巴细胞非清除性抗体 巴利昔单抗(baliximab)作为一种白细胞介素(interleukin, IL)-2 受体拮抗剂,是目前唯一批准用于免疫诱导治疗的淋巴细胞非清除性抗体。研究表明,在低免疫风险的儿童受者中,巴利昔单抗的免疫诱导治疗效果与 ATG 类似,但不良反应及并发症的发生风险较低^[10]。使用巴利昔单抗作为儿童免疫诱导治疗的推荐给药方案为:体质量 < 35 kg,每剂 10 mg,体质量 ≥ 35 kg,每剂 20 mg,分别在手术当日和术后第 4 日给予 1 剂。

2.2 免疫维持治疗

目前大多数的儿童肾移植受者仍采用传统的三联免疫维持治疗方案,包括钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)+抗增殖类药物+激素。

2.2.1 CNI 类药物 环孢素和他克莫司作为临床广泛应用的两种 CNI 类药物,在预防排斥反应和移植肾长期存活方面的效果类似,但他克莫司在不良反应方面要优于环孢素。因此,目前儿童肾移植中一般首选他克莫司作为基础免疫抑制剂^[4]。

由于儿童他克莫司的清除率高于成人,因此需要高于成人的剂量才能达到相同的血药浓度^[11]。儿童肾移植受者的他克莫司口服起始剂量一般为 0.2~0.3 mg/(kg·d),分 2 次口服,术后 1 个月内血药浓度维持在 10~15 ng/mL。一般儿童年龄越小,按体质量计算所需他克莫司的剂量越大。对于部分术后早期出现进食困难或药物肠道吸收障碍的患儿,可先给予 24 h 持续静脉输注他克莫司 [0.05 mg/(kg·d)],以快速提升药物浓度,随后再转换为口服治疗。此外,目前还有适合婴幼儿使用的颗粒剂型可供临床选择^[12]。近年来,他克莫司缓释胶囊的临床应用也逐渐增多,与常规剂型相比,其在血药浓度的稳定性和改善受者依从性方面具有独特的优势,常规剂型向缓释剂型转换时一般按照日剂量 1:1.2 的比例进行^[13]。

2.2.2 抗增殖类药物 霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 是目前临床应用的最主要抗增殖类药物。研究显示,在相同的剂量下儿童 MPA 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 大于成人,且 MPA 更易在儿童引起胃肠道和血液系统的不良反应^[14],但对于是否应常规监测 MPA 的血药浓度目前尚无定论。

除 MPA 外,咪唑立宾 (mizoribine) 也是临床常用的一种抗增殖类药物,目前主要在日本等东亚国家使用。虽然与 MPA 相比,常规剂量咪唑立宾的免疫抑制效果稍弱,但其具有骨髓抑制作用轻、胃肠道不良反应小和感染发生率低的独特优势。日本的一项研究表明,咪唑立宾可安全有效地应用于儿童肾移植受者^[15]。

2.2.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 目前临床应用的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂主要包括西罗莫司和依维莫司,由于 mTOR 抑制剂会引起高脂血症、高血压、蛋白尿和伤口愈合不良等不良反应,特别是会影响儿童的骨关节发育,因此一般不作为儿童肾移植的一线免疫抑制剂。目前, mTOR 抑制剂一般与低剂量 CNI 联用,仅用于慢性移植肾肾病患者的挽救性治疗^[16]。

2.2.4 共刺激阻断剂 贝拉西普 (belatacept) 是一种选择性共刺激阻断剂,其通过阻断 T 细胞表面 CD28 受体与抗原提呈细胞表面的 CD80 和 CD86 配体结合,进而阻止 T 细胞的活化和增殖。贝拉西普可最大限度地避免 CNI 肾毒性,且每月仅需静脉输注 1 次,可显著提高受者的依从性。然而,贝拉西普会增加受者罹患移植后淋巴组织增生性疾病的风险,因此仅

被批准用于爱泼斯坦-巴尔病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 血清阳性受者,但低龄儿童受者的 EBV 血清阳性率较低^[17],这极大限制了贝拉西普在儿童肾移植受者中的应用。

3 儿童肾移植受者的激素减撤

激素的长期应用会引起高血压、血脂异常、骨质代谢异常和心血管疾病等诸多不良反应,特别是会对儿童的生长发育产生不利影响^[18-19]。因此,近十几年来儿童肾移植受者的激素减撤一直是研究的热点。目前儿童肾移植中的激素减撤方案有 3 种:无激素或早期激素减撤、中期激素减撤和晚期激素减撤。其中无激素或早期激素减撤是指肾移植术后 7 d 内的激素减撤,目前该方案已获得多方肯定。研究表明,在采用免疫诱导治疗和基于他克莫司、MPA 的免疫维持治疗的情况下,无激素或早期激素减撤方案可显著改善患儿的生长发育状况,且不会增加排斥反应和移植物丢失的风险^[20]。但需注意的是,激素在预防 IgA 肾病、局灶性节段性肾小球硬化等免疫性疾病复发方面具有潜在作用,因此在此类原发病复发高危儿童受者中施行激素减撤方案需慎重^[21]。

4 儿童肾移植受者的免疫监测

免疫抑制剂在预防排斥反应的同时,也存在着骨髓抑制、肝肾毒性、增加感染及肿瘤风险等问题,因此在免疫抑制过度和免疫抑制不足之间实现个体化平衡至关重要^[22-23]。然而,维持这一微妙的平衡对于临床移植科医师来说往往是一项艰巨的挑战,目前临床一般通过治疗药物监测对肾移植受者的免疫抑制治疗进行个体化调整^[24]。然而由于儿童肾移植受者存在着较大的个体差异,获得治疗窗内的血药浓度并不总是能同时兼顾预防排斥反应和防治感染,因此,临床迫切需要对儿童肾移植受者的免疫抑制强度进行准确评估。目前已有多种潜在的诊断方法和生物标志物可用于儿童肾移植受者的免疫状态评估,如淋巴细胞亚群分析、供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 检测、细环病毒 (torque teno virus, TTV) 载量检测、 γ -干扰素释放试验、CD4⁺T 细胞内三磷酸腺苷含量检测以及病毒特异性 T 细胞检测等^[25]。然而这些方法在儿童肾移植受者免疫监测中的作用还有待于进一步的研究来证实。

5 儿童肾移植受者的用药依从性管理

儿童肾移植受者的用药依从性一般较差,不依从率可达到 30%~70%^[26],特别是儿童受者进入青春期后,与同龄人社会交往中的疏远感和差异感往往会造成焦虑和抑郁,进而影响服药的自我管理,青春期儿童的不依从率可达到低龄儿童的 3 倍^[27]。儿童肾移植受者的用药不依从往往会导致免疫抑制不足,进而引起 DSA 的产生和排斥反应的发生。研究显示,依从性每降低 10%,移植失败和受者死亡的风险就会增加 8%^[28]。用药不依从已成为继排斥反应和感染之后导致移植肾丢失的第三大原因,而影响儿童肾移植受者用药依从性的因素较多,包括受者年龄、认知功能、社会心理状况、药物不良反应、家庭功能和社会支持等^[29-30]。针对这些因素,可根据儿童肾移植受者的具体情况采取如改善受者认知、加强心理支持、增加服药提醒、优化给药方案、鼓励家长参与等多种措施以提高儿童肾移植受者的用药依从性,从而使儿童顺利过渡到成人后的正常生活,并改善长期预后。

6 小 结

总之,在临床工作中应根据不同年龄阶段儿童肾移植受者的特点,有针对性地选择合适的免疫抑制剂并制定个体化的免疫抑制方案,同时需加强儿童肾移植受者的免疫监测,不断优化给药方案,以实现药物疗效与不良反应之间的平衡。此外,还应通过多种措施提高儿童肾移植受者的用药依从性,以改善儿童肾移植的长期预后。

参考文献:

- [1] VERGHESE PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review[J]. *Pediatr Res*, 2017,81(1/2):259-264. DOI: 10.1038/pr.2016.207.
- [2] FERRARESSO M, TUROLO S, BELINGHERI M, et al. Relationship between mRNA expression levels of CYP3A4, CYP3A5 and SXR in peripheral mononuclear blood cells and aging in young kidney transplant recipients under tacrolimus treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2015,16(5):483-491. DOI: 10.2217/pgs.15.18.
- [3] ZONG YP, WANG ZJ, ZHOU WL, et al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric kidney transplantation: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *World J Pediatr*, 2017,13(5):421-426. DOI: 10.1007/s12519-017-0035-4.
- [4] HART A, SMITH JM, SKEANS MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: kidney[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(Suppl s1):20-130. DOI: 10.1111/ajt.15672.
- [5] ASHOOR IF, MARTZ K, GALBIATI S, et al. Reassessing rabbit antithymocyte globulin induction in kidney transplantation (RETHINK): an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Registry[J]. *Transplant Direct*, 2020,6(9):e598. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001042.
- [6] PULIYANDA DP, PIZZO H, RODIG N, et al. Early outcomes comparing induction with antithymocyte globulin vs alemtuzumab in two steroid-avoidance protocols in pediatric renal transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2020,24(3):e13685. DOI: 10.1111/ptr.13685.
- [7] SHANG W, FENG G, GAO S, et al. Reduced ATG-F dosage for induction in pediatric renal transplantation: a single-center experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2014,18(3):240-245. DOI: 10.1111/ptr.12224.
- [8] ASHOOR IF, BEYL RA, GUPTA C, et al. Low-dose antithymocyte globulin has no disadvantages to standard higher dose in pediatric kidney transplant recipients: report from the pediatric nephrology research consortium[J]. *Kidney Int Rep*, 2021,6(4):995-1002. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.007.
- [9] KAABAK MM, BABENKO NN, SHAPIRO R, et al. Eight-year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemtuzumab induction[J]. *Pediatr Transplant*, 2017,21(5):e12941. DOI: 10.1111/ptr.12941.
- [10] MINCHAM CM, WONG G, TEIXEIRA-PINTO A, et al. Induction therapy, rejection, and graft outcomes in pediatric and adolescent kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2017,101(9):2146-2151. DOI: 10.1097/TP.0000000000001577.
- [11] ANDREWS LM, HESSELINK DA, VAN GELDER T, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus following pediatric renal transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018,57(4):475-489. DOI: 10.1007/s40262-017-0567-8.
- [12] MALAKASIOTI G, BOOTH C, MARKS SD. Converting immunosuppression from an oral suspension to a granule formulation of tacrolimus in pediatric renal transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2018,22(5):e13214. DOI: 10.1111/ptr.13214.
- [13] VONDRAK K, PARISI F, DHAWAN A, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate or prolonged-release tacrolimus[J]. *Clin Transplant*, 2019,33(10):e13698. DOI: 10.1111/ctr.13698.

- [14] FUKUDA T, GOEBEL J, COX S, et al. UGT1A9, UGT2B7, and MRP2 genotypes can predict mycophenolic acid pharmacokinetic variability in pediatric kidney transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2012,34(6):671-679. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182708f84.
- [15] AOKI Y, HAMASAKI Y, SATOH H, et al. Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: a single-center experience over the past 34 years in Japan[J]. *Int J Urol*, 2020,27(2):172-178. DOI: 10.1111/iju.14160.
- [16] PAPE L, AHLENSTIEL T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014,29(7):1119-1129. DOI: 10.1007/s00467-013-2505-9.
- [17] DUNMIRE SK, VERGHESE PS, BALFOUR HH JR. Primary Epstein-Barr virus infection[J]. *J Clin Virol*, 2018,102:84-92. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
- [18] WARD LM. Glucocorticoid-induced osteoporosis: why kids are different[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:576. DOI: 10.3389/fendo.2020.00576.
- [19] TÖNSHOFF B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020,16(2):139-154. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1714437.
- [20] BALANI SS, JENSEN CJ, KOURI AM, et al. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation-advances and controversies[J]. *Pediatr Transplant*, 2021,25(7):e14077. DOI: 10.1111/ptr.14077.
- [21] KUKLA A, CHEN E, SPONG R, et al. Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids[J]. *Transplantation*, 2011,91(12):1386-1391. DOI: 10.1097/TP.0b013e31821bf157.
- [22] TÖNSHOFF B. Immunosuppressants in organ transplantation[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020,261:441-469. DOI: 10.1007/164_2019_331.
- [23] LIVERMAN R, CHANDRAN MM, CROWTHER B. Considerations and controversies of pharmacologic management of the pediatric kidney transplant recipient[J]. *Pharmacotherapy*, 2021,41(1):77-102. DOI: 10.1002/phar.2483.
- [24] RESZTAK M, SOBIAK J, CZYRSKI A. Recent advances in therapeutic drug monitoring of voriconazole, mycophenolic acid, and vancomycin: a literature review of pediatric studies[J]. *Pharmaceutics*, 2021,13(12):1991. DOI: 10.3390/pharmaceutics13121991.
- [25] AHLENSTIEL-GRUNOW T, PAPE L. Novel ways to monitor immunosuppression in pediatric kidney transplant recipients-underlying concepts and emerging data[J]. *Mol Cell Pediatr*, 2021,8(1):8. DOI: 10.1186/s40348-021-00118-8.
- [26] HOEGY D, BLEYZAC N, ROBINSON P, et al. Medication adherence in pediatric transplantation and assessment methods: a systematic review[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2019,13:705-719. DOI: 10.2147/PPA.S200209.
- [27] MEHTA P, STEINBERG EA, KELLY SL, et al. Medication adherence among adolescent solid-organ transplant recipients: a survey of healthcare providers[J]. *Pediatr Transplant*, 2017,21(7):e13018. DOI: 10.1111/ptr.13018.
- [28] CHISHOLM-BURNS MA, SPIVEY CA, REHFELD R, et al. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009,9(11):2497-2504. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02793.x.
- [29] BOUCQUEMONT J, PAI ALH, DHARNIDHARKA VR, et al. Gender differences in medication adherence among adolescent and young adult kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2019,103(4):798-806. DOI: 10.1097/TP.0000000000002359.
- [30] NGUYEN C, DEW MA, IRIZARRY T, et al. Promoting medication adherence from the perspective of adolescent and young adult kidney transplant recipients, parents, and health care professionals: a TAKE-IT TOO study[J]. *Pediatr Transplant*, 2020,24(5):e13709. DOI: 10.1111/ptr.13709.

(收稿日期: 2022-01-16)

(本文编辑: 方引超 鄂加佳)