

· 国外儿科研究 ·

儿科医生对肾移植儿童的管理

Keith K. Lau¹, Lucy Giglia¹, Howard Chan², Anthony K. Chan¹

(1. 加拿大麦克马斯特大学儿科,加拿大 哈密尔顿; 2. 加拿大麦克马斯特大学内科,加拿大 哈密尔顿)

[摘要] 近年来,由于肾移植成功儿童数量的不断增加,儿科医生在日常诊疗中遇到越来越多的肾移植患儿。尽管移植后最初的管理通常由移植团队完成,但在此之后这些儿童最终会回到自己所在社区门诊的儿科医生处就诊。尤其是对那些住所离移植中心很远的孩子,儿科医生的医疗管理至关重要。由于这些孩子需要长期的免疫抑制治疗,也更容易发生很多特殊的问题,因此儿科医生及基层医务人员必须了解且有能力和能力进行移植后儿童的管理。本文列出了儿科医生需要掌握的同种异体肾移植儿童的管理规范及在临床上需要注意的相关问题。

[中国当代儿科杂志,2012,14(2):81-88]

[关键词] 肾移植;管理;儿童

[中图分类号] R72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)02-0081-08

Management of children after renal transplantation: highlights for general pediatricians

Keith K. Lau, Lucy Giglia, Howard Chan, Anthony K. Chan. Department of Pediatrics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (Email: kelau@mcmaster.ca)

Abstract: The number of children undergoing successful renal transplantations has been increasing steadily and as a result, general pediatricians are now more likely to encounter children with a kidney allograft in their practice. Although the medical care immediately after transplantation is mostly provided by transplant teams, more and more outpatient care will eventually be performed at the patient's local community. Medical care from general pediatricians is particularly important, especially for children who are residing far from transplant centers. As these children require prolonged immunosuppressive therapies and are susceptible to various specific clinical problems, it is imperative for their primary care providers and pediatricians to be knowledgeable about their specific needs and be competent in providing care. This article highlights the roles and common practice related issues that pertain to general pediatricians in the care of pediatric renal allograft recipients.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (2):81-88]

Key words: Renal transplantation; Management; Child

1 前言

肾移植是患终末期肾脏疾病儿童的治疗手段之一,与其他替代治疗相比,接受肾移植治疗的患儿有更好的生活质量及远期存活率。

根据美国器官共享网络的数据,自1988年1月至2011年8月共有超过16900名小于18岁的孩子接受了肾移植治疗,存活率同时也在改善^[1]。与此同时,移植儿童的免疫抑制及抗排异治疗策略在过去十年发生了巨大的变化,比如说更多更有效药物的投入使用^[2]。由于肾脏内科团队所在的移植中

心多离移植后患儿的住所较远,并非提供医疗服务的最佳选择,因此理想的医疗管理应由所有医护人员共同协作完成,其中儿科医生是必不可少的。儿科医生的作用对于肾移植后儿童的治疗越来越重要,是肾移植急性期后治疗的关键。因此,儿科医生必须掌握肾移植后儿童的特殊需求及特点。

2 免疫抑制治疗中药物的相互作用

肾移植儿童需要长期接受免疫抑制药物治疗,但治疗的远期副作用始终是困扰临床医师的问题。当肾移植儿童因各种病情变化需要药物治疗时,了

[收稿日期]2011-11-29; [修回日期]2011-12-25

[作者简介]Dr. Keith K. Lau,男,加拿大麦克马斯特大学儿科副教授及儿肾科主任。

解药物之间的相互作用对儿科医生进行医疗管理至关重要。

在过去的二十年里,大多数移植中心开始使用多克隆或单克隆抗体进行诱导治疗,更多更新的抗体也正在研发中^[3-4]。尽管这些抗体存在不良反应或引起并发症的可能,但移植患儿在诱导治疗中是不会回到当地社区诊治的,一般他们回到社区时都已在接受免疫抑制维持治疗^[5-6]。时至今日,肾移植后的免疫抑制治疗通常采用三联疗法:皮质类固醇类药物、钙依赖磷酸酶抑制剂(如环孢霉素或他克莫司)以及DNA合成抑制剂(如咪唑硫嘌呤或麦考酚酸酯)。值得注意的是,环孢霉素及咪唑硫嘌呤的使用在过去十年里大幅下降^[4]。西罗莫司曾经在移植领域广泛使用,被看作是很有应用前景的钙依赖磷酸酶抑制剂。但因其具有导致淋巴囊肿以及影响切口愈合的不良反应而不再大量使用^[7],另外导致男性患者精子减少的副作用也是西罗莫司在移植中心使用减少的原因之一^[8]。来自北美小儿肾脏病合作研究2010年年度报告的数据显示,大部分移植后儿童在移植后30d时接受强的松、他克莫司以及麦考酚酸酯的治疗,小部分则接受的是环孢霉素、咪唑硫嘌呤或西罗莫司的治疗^[9]。

尽管皮质类固醇类药物仍是抗排斥反应的主要药物,但因为其副作用,肾脏内科医师已不再经常使用。最近,有报道称有些中心已经成功地不再使用皮质类固醇类药物进行移植后患者的管理^[10-13]。虽然越来越多的儿童移植中心在减少激素的使用,但这样做的安全性仍存在疑问,比如当使用麦考酚酸酯替代激素进行治疗时产生了更多的骨髓抑制效应^[11,14]。早前的经验提示当减少或不使用激素进行治疗时,白细胞减少症及贫血的发生率增高,部分患儿因此而需要使用粒细胞集落刺激因子或红细胞生成素进行治疗。新的免疫抑制药物正在研发中,阿伦单抗就是其中的一种。作为人源化抗细胞表面CD52抗原的单克隆抗体,阿伦单抗是一种新型的抗T细胞药物,可在肾移植后产生明显并持续的淋巴细胞耗竭作用^[15]。与在成人中使用情况不同,阿伦单抗现并未在儿童患者中广泛使用。

了解免疫抑制药物之间潜在的相互作用对儿科医生十分重要。由于环孢霉素和他克莫司在肝脏中由细胞色素P450系统进行代谢,因此诱导或抑制这种酶系统的药物会改变其在血液中的药物浓度。

表1描述了与钙磷酸酶抑制剂存在相互作用的部分肾移植后儿童常用药物。值得注意的是,西柚可增加他克莫司在血浆中的浓度,因此接受他克莫

司治疗的患者应避免进食西柚^[16]。部分常用药物与钙磷酸酶抑制剂同时使用时有增加肾毒性的风险。此类药物包括其他有肾毒性的药物,如氨基糖甙类抗生素、非甾体类消炎药、两性霉素、环丙沙星和静脉注射的造影剂等^[17-18]。如铝镁牛奶之类的抗酸剂可抑制钙磷酸酶抑制剂的吸收,应单独分别使用。当有疑问时,医师在开具处方前应当咨询移植中心。

表1 影响钙依赖磷酸酶抑制剂的常用儿科药物

提高血浆钙依赖磷酸酶抑制剂浓度的药物	降低血浆钙依赖磷酸酶抑制剂浓度的药物
抗生素	抗生素
多为大环内酯类:如红霉素和克拉霉素	利福平
抗真菌药物	异烟肼
氟康唑	头孢菌素
伊曲康唑	亚胺培南
酮康唑	抗惊厥药物
钙通道阻滞剂	苯巴比妥
维拉帕米	苯妥英钠
地尔硫卓	其他
硝苯地平	金丝桃素
尼卡地平	
其他免疫抑制剂	
西罗莫司	
其他	
西柚/汁	
西咪替丁	
西沙必利	
胃复安	
茶碱	

3 肾移植术后感染的处理

移植后感染仍然是移植患儿发病和死亡的主要原因之一。成人肾移植后3年内感染的发生率估计为45%^[19],其中因严重感染而死亡的患者为肾移植后总死亡人数的16%^[20]。虽然感染可发生在任何时间,但儿童最容易受到严重的细菌或病毒感染的时间窗为移植后第3~6个月^[19]。据2010年美国器官共享网络的年报报道,肾移植后的5个月内,45.6%的活体移植患儿因细菌(11.7%)、病毒(12.3%)或真菌(0.7%)感染再次入院。在接受死者供肾移植的患儿中也得出了类似的数据^[9]。

3.1 细菌感染

细菌感染是早先即存在慢性疾病的同种异体肾移植患儿最常遇到的问题。根据其严重性,可能需要再次住院由肾脏内科团队进行诊治。

在细菌感染的患儿中,伤口及泌尿道的感染是

移植后再次住院的首要原因^[21-24]。除外接受西罗莫司的患者伤口并发症的发生率较高,由于更好的手术技术和合理地预防性使用抗生素,移植后伤口感染的总发病率已经得到改善^[25]。然而肾移植后泌尿道感染的发生仍然十分频繁,发病率约30%~40%,尤其是当移植后放置了输尿管支架时^[26-28]。通常移植后3~6个月会给予复方磺胺甲恶唑预防肺囊虫肺炎,但其预防其他细菌感染是否有效的依据仍不足。

3.2 肺囊虫肺炎

肺囊虫肺炎是一种由耶氏肺孢子虫引起的严重机会性感染。患肺囊虫肺炎的病人可出现发烧、干咳以及如体重减轻或盗汗等全身症状。移植受者在常规使用复方磺胺甲恶唑预防治疗后,肺囊虫肺炎已经很少发生^[29]。

3.3 与免疫抑制相关的病毒感染

移植受者因其免疫抑制状态容易出现机会性感染。由于病毒感染的表现多变,因此持续或原因不明的发热患儿应立即交由其移植团队进行准确的诊断和及时的治疗。

3.3.1 巨细胞病毒感染 巨细胞病毒感染(CMV)是移植受者最常见的病毒感染,有报道称达到一半感染CMV的儿童患有如结肠炎之类的全身性疾病^[30]。CMV可来自于捐赠者的肾脏或机体自身,最常见的症状包括持续发热等其他全身症状。病人可能会出现全身不适、食欲不振或肌肉骨骼疼痛。实验室检查可发现白细胞减少、非典型淋巴细胞增多和血小板减少。巨细胞病毒经聚合酶链反应(PCR)检测滴度升高可确诊。过去的几十年,由于高危人群移植后预防使用如缙更昔洛韦和巨细胞病毒免疫球蛋白等抗病毒药物,巨细胞病毒感染的发病率和严重程度已显著下降^[31]。

3.3.2 EB病毒的感染 移植后患儿EB病毒(EBV)感染的严重程度变化很大。有的较轻,类似传染性单核细胞增多症,有的十分严重,可发展成为肝炎或移植后淋巴增生性疾病(PTLD)。PTLD的潜在危险因素包括:移植时患者较年轻、非免疫受体移植了来自EBV阳性供体的器官、急性排异反应需积极免疫抑制治疗等^[32]。EB病毒感染可能出现淋巴结的肿大,但多达一半的患者会出现淋巴结外的表现。因此所有肾移植后发热的儿童需考虑EB病毒感染的可能,特别是当同时存在淋巴结肿大和/或化脓性扁桃体炎时。PCR结果显示病毒滴度增加可协助诊断,通常需要组织学和免疫荧光检查方可确诊。目前一线治疗的方法是减少免疫抑制剂的剂

量,必要时再补充化学疗法^[33-34]。

3.3.3 多瘤病毒感染 多瘤病毒BK和JC为多瘤病毒家族的成员。这两种病毒都由其首例分离确诊的肾移植患者姓名命名。多瘤病毒BK和JC极少致病于有免疫活性的个体,但可能导致移植后肾病。感染病人可出现输尿管狭窄、间质性肾炎及肾功能进行性衰竭。PCR检测血液中病毒滴度增高可提示诊断,肾穿刺活检可确诊^[35]。

3.3.4 社区获得性病毒感染 当移植患儿回到学校和正常的社会生活后,经常接触到如流感、呼吸道合胞病毒和轮状病毒等常见的病原体。这些轻症感染可能在接受大剂量免疫治疗的儿童身上表现十分严重。水痘-带状疱疹病毒感染可导致无免疫力的儿童发生暴发性疾病。在过去,有人建议在暴露后72h内注射水痘-带状疱疹病毒免疫球蛋白(VZIG)以减轻可能的不良转归。不管怎样,因为有时无法获得VZIG,因此通常经验性地在暴露后给予总疗程达3周的抗病毒药物治疗(如阿昔洛韦或缙更昔洛韦)是合理的^[36-37]。所有的患儿在暴露后无论是否接受了抗病毒治疗,都应密切监测。

简而言之,刚移植后的儿童通常由其移植团队密切联系或随访,因此基层医务人员可能无需处理早期的感染。急性期后,基层医务人员对移植儿童家庭变得十分重要,尤其是当患儿在病毒高峰季节时发生社区获得性感染。不管怎样,如果发热的原因不容易识别或可能存在CMV/EB病毒感染,患儿应立即由其移植小组作进一步的评估。我中心经常接收没有明确病因且体温超过38.5°C的移植后患儿入院观察。如果患儿发热病因确定(如泌尿道感染)且家住在医院附近或者可以很快到达,则可考虑在门诊进行相关治疗。

4 发热和排异

接受免疫抑制治疗的患儿发热病因多种多样,诊断可能并非显而易见。一项来自明尼苏达州的研究显示,由于发热再次入院的大于13岁的肾移植患儿中,最常见的病因是病毒、细菌和真菌感染,再其次为移植排异反应、恶性肿瘤、药物热等^[38]。因此,发热患儿的诊治应当个体化。

当移植受体预先存在抗体时,移植后不久即会发生超急性排异反应,因此基层医务人员需要处理这种重症的可能性不大。幸运的是,急性排异反应的发生率多年来一直稳步下降。1987~1990年排异率超过70%,而2007~2010年即下降至13%^[9]。

因此,移植后第一年患儿不出现排异反应并非不同寻常,之后还是有存在急性排异的可能,患儿可能由于移植后任何时间出现排异的早期表现而至基层医务人员处就诊。

不管怎样,儿科医生评估近期肾移植后发热的患儿时需考虑排异反应的可能。典型排异的临床表现,如发热、移植压痛以及尿量急性减少,在临床中已不再常见^[39]。相反,大部分存在急性排异反应的儿童血清肌酐上升,多数情况下需行肾穿刺活检以明确诊断。有的患儿可能存在亚临床排异反应,仅肾活检异常而无临床症状^[40]。所以,当有可能出现任何排异反应时,患儿应立即交由移植中心管理。

慢性移植排异反应是目前患儿失去移植肾的首要原因,在肾移植后的任何时间都可能发生。目前的文献表明,反复的急性排异及持续的损伤(继发于免疫抑制不足或过度)都是发生慢性移植排异反应的独立危险因素^[41]。慢性移植排异反应可能会发生下肢肿胀、易疲劳、体重增加、高血压恶化以及蛋白尿加重等并不显著的临床表现。尽管如此,大多数患者主要表现出移植肾功能的缓慢恶化,并无其他任何症状。

尽管移植患儿急性或慢性排异反应的处理应由移植团队负责,但这些患儿仍可能由他们所在社区的儿科医生初诊。熟悉排异反应的症状以及疑诊表现,是早期转诊至移植团队的关键。

5 免疫接种

接种疫苗可显著降低长期接受免疫抑制治疗患儿的发病率和死亡率,接种的时间十分重要。目前移植后免疫接种的相关情况可参考美国移植学会(AST)免疫接种时间表及指南^[42]。尽管这些有慢性肾脏疾病的患儿在接种疫苗后抗体反应可能不佳,但他们仍然应该尽可能地遵循指南的指导在移植前接种疫苗^[43-45]。移植后接种活病毒疫苗,如麻疹、腮腺炎、风疹和水痘等是不安全的。因此,这些疫苗应在患儿仍在等待移植时就予以接种。当非常年幼的儿童接受移植时,其接种计划也应相应推迟至移植后^[42]。根据AST指南,大多数移植中心在移植后3~6个月恢复灭活疫苗的免疫接种,因为此时免疫抑制剂的剂量通常较低^[42]。表2列出了被认为肾移植后接种是安全的疫苗。尽管目前暂无移植后抗体监测的相关指南,但来自移植患儿及成人的研究指出通常需要使用疫苗增强剂以维持足够的保护作用^[45-47]。

表2 肾移植后儿童的预防接种

肾移植后可安全接种的疫苗	肾移植后接种不安全的疫苗
<ul style="list-style-type: none"> · 破伤风和白喉疫苗 · 减量破伤风白喉非细胞性百日咳混合疫苗 · 灭活脊髓灰质炎疫苗 · 肺炎球菌疫苗 · B 流感嗜血杆菌疫苗 · 灭活流感疫苗 · 乙肝疫苗 · 甲肝疫苗 · 脑膜炎球菌共轭疫苗 · 人乳头状瘤病毒疫苗* · 狂犬疫苗 	<ul style="list-style-type: none"> · 水痘疫苗 · 水痘-带状疱疹病毒疫苗 · 活性减毒流感疫苗 · 轮状病毒疫苗 · 麻疹疫苗 · 腮腺炎疫苗 · 风疹疫苗 · 卡介苗 · 天花疫苗 · 炭疽病疫苗

注: * 建议仅适用于女孩。

5.1 移植受者接种疫苗的特别注意事项

虽然大部分患儿在移植前已接种了水痘疫苗,但部分仍然处于非免疫状态,可能需要重新接种疫苗。尽管有零星的数据显示接种水痘疫苗的保护作用可延续到移植后,但现有的文献资料是不足以支持其对所有患儿的保护作用的^[48-50]。移植受体也容易出现带状疱疹的激活。水痘-带状疱疹(Zostavax)疫苗已被批准用于免疫功能正常的成年人,目前仍无法证明其对免疫抑制的患儿也是安全的^[51]。同样,目前仍缺乏足够的证据支持儿童轮状病毒疫苗对肾移植后患儿的有效性^[42]及安全性^[42]。

5.2 移植受者家庭成员接种疫苗的特别注意事项

在一般情况下,移植受者的兄弟姐妹及密切接触者应按相关推荐接种疫苗,其中包括每年的流感疫苗^[42]。唯一的例外是口服脊髓灰质炎疫苗,因为其存在将病毒传染给移植患儿的风险^[42]。

5.2.1 水痘疫苗 对移植受者的家庭接触者进行水痘疫苗接种的安全性目前仍有分歧。美国儿科学会(AAP)和AST均支持家庭接触者进行水痘疫苗的接种,如果家庭接触者出现皮疹,则应不再接触移植受者而进行隔离^[52-53]。如果移植患儿出现皮疹,应通知移植中心并立即开始抗病毒治疗。

5.2.2 轮状病毒疫苗 目前并没有指南明确是否应对移植受者的兄弟姐妹进行轮状病毒的免疫接种。尽管已有移植受者的兄弟姐妹在初种轮状病毒疫苗后出现病毒散发的记录,但大多数专家认为家庭内传播的风险仍低于野生型的传播。内科医师应权衡对移植受者家庭成员免疫接种的利弊。不管怎样,移植受者自己以及其照顾者等家庭成员都应注意洗手卫生,尤其是在换尿布或为减少家庭传播处理接种疫苗儿童的排泄物后^[47]。

6 心血管和代谢的并发症

心血管疾病已被证实是慢性肾脏病的独立危险因素^[54]。透析患儿由于其心血管并发症而早期死亡的风险非常高,移植后风险也不会逆转^[55-56]。此外,目前可用的免疫抑制药物,特别是糖皮质激素、他克莫司和西罗莫司等,可导致高血压、高血脂、糖尿病和肥胖等,使得患儿发生心血管并发症的危险在肾移植后继续增加^[14,57-61]。儿科医生对减轻患儿这些风险起重要作用^[62-63]。

免疫抑制治疗的患儿发生血脂异常或糖尿病应立即进行剂量的调整或选择其他药物。必要时需要开始药物治疗,但也应考虑进行饮食及生活习惯的调整。虽然肾脏内科团队主要负责这些代谢紊乱的问题,但儿科医生的辅助作用非常重要。因为大多数家庭在移植前即与儿科医生有着长期的联系,儿科医生更易鼓励这些患儿改变他们的生活方式并帮助移植团队来监测患儿疾病的进展情况。

7 胃肠道问题

肾移植后患儿最常见的胃肠道问题即腹痛和腹泻。尽管某些重症如食管坏死、胰腺炎亦有报道,但消化性溃疡仍是迄今为止急性腹痛最常见的原因^[64-65]。由于激素的使用而导致的溃疡病现在已逐渐减少,主要原因在于快速的激素减药方案及溃疡保护剂的使用。当腹痛合并腹泻或抗酸剂治疗无效时,医务人员应当考虑到其他原因,如巨细胞病毒性肠炎的可能。

肾移植后患儿腹泻较前更加普遍。巨细胞病毒、轮状病毒等病原体都能够导致免疫抑制的患儿严重腹泻。在接受霉酚酸酯抗排斥治疗的患儿中,腹泻的发生率更高,这可能是由于结肠隐窝细胞分裂受到抑制所致^[66-67]。医生需要区分腹泻的根本原因是否是感染性的。麦考酚酸酯可能会加剧腹泻,在急性期时可能需要减量。此外在这个阶段,液体的管理也十分重要。研究还表明,他克莫司浓度在腹泻期间更易升高,需密切监测^[68]。如果有疑问或免疫抑制治疗需要调整,儿科医生应咨询相应的移植团队,并尽早安排患儿转诊至移植团队。

8 营养问题

虽然大多数患儿从先前的限制性饮食过渡到移

植后的正常饮食并不存在困难,儿科医生和家庭医生仍可能需要意识到一些阻碍这种过渡的潜在因素。例如一些在移植前依靠胃管鼻饲的患儿,可能会存在口腔运动功能障碍。厌食常见于患慢性疾病的儿童,这让引入新的食物、增加热量摄入可能成为一种挑战。与此相反,有些孩子可能由于高脂血症和高血糖需要继续限制性饮食。在肾移植后的儿童营养需求管理上,儿科医生发挥重要作用。合理的生长曲线可以帮助肾脏内科团队来评估移植后患儿的成长,一旦需要可以立即实施类似于营养补充剂及生长激素等干预措施。

9 社会心理

已有报道证实,青少年患者在肾移植的治疗过程中承受了很大的压力,这些压力来自于他们对外形改变的担心、渴望自己一切正常的心理、肉体上的疼痛以及沟通障碍等^[69]。理解这些孩子所承受的压力,对保护青少年心理健康,支持其社会心理发育至关重要。接受移植的青少年还需要协助进行自我管理、希望得到有意义的社会支持、重返校园,以及渴望维护家庭关系等。

10 生活质量

随着肾移植的良好转归以及长期生存率的增加,越来越多的移植儿童生存的时间更长,移植患儿的家庭生活也更加健康。然而肾功能的恢复并不意味着这些孩子一定可以过上完全正常的生活。对移植器官的健康评估十分重要,但目前认为对移植儿童及其家庭生活质量的评估也必不可少^[71]。儿科医生应帮助移植后的患儿及家人评估其生活质量。同健康儿童相比,移植后儿童更担心其外形的改变、体征以及维系家庭和同龄人关系的困难^[70]。另外,不仅是患儿自身有移植前后的压力,肾移植对患儿家庭也产生了负面的影响^[70]。儿科医生应当帮助移植患儿及其家庭早期发现压力的存在、评估其生活质量,并指导这些孩子和家庭在必要时寻求专业咨询。

11 不依从性

不依从性可显著增加移植儿童(尤其是青少年)的患病率,包括器官排异等^[71-72]。儿科医生可鼓励青少年坚持治疗并监测其依从性,从而在移植

患儿的治疗中发挥重要的支持作用。药物治疗对青少年外形影响的副作用与患儿治疗的不依从性有关。感情的脆弱性易演变发展成为行为和不依从的风险^[73]。焦虑也被证实是能否坚持服药的一个重要相关因素^[74]。尽管患儿对不坚持服用免疫抑制药物的后果十分敏感,可导致其焦虑和紧张,但仍应当经常告知并在日常体查中反复强调不依从治疗的后果。必要时可启动干预程序,儿科医生可与肾脏内科团队一起安排相关的咨询及心理支持。

12 其他美容问题

牙龈增生是接受环孢霉素治疗患者的一种常见的副作用。虽然他克莫司已经取代环孢霉素成为主要的免疫抑制剂,但有些孩子因移植进行时间较早,仍在接受环孢霉素的治疗。良好的口腔卫生、刷牙、使用牙线、清洁牙垢可改善牙龈情况,但这些干预可能仍无法避免牙龈增生的发生。牙龈肥大可能随着时间逐渐消退,但有的孩子仍可能需要进行牙龈切除术。在进行牙科手术前应考虑使用抗生素预防心内膜炎^[75]。

13 日常活动问题

通常肾移植后的患儿变得更加活跃且精力充沛,应当鼓励他们多参与适合该年龄且身体可耐受的活动。在我们中心,肾移植后儿童8周后可恢复所有的活动,但我们通常尽量避免让他们在6个月内负重。虽然不被鼓励,但如果这些孩子希望参与一些较激烈的运动,比如橄榄球、摔跤等,则必须采取足够和适当的防护措施。

大多数移植后的患儿在3个月内会准备重返学校,一开始是每天几个小时,直到他们可以耐受一天的学习。由于父母担心其孩子暴露感染的可能性增加而十分犹豫让自己的孩子重返校园的情况并不少见,因此儿科医生对这些家长重申让他们的孩子重返校园与同龄人互动的重要性显得十分关键。儿科医生可以扮演积极主张孩子回归校园的角色,并作为移植后患儿与学校之间的联络人。如果孩子情况不够好,这些孩子可以先在家里接受老师的辅导,以减轻其压力,帮助他们尽快重返校园。医务人员与教育工作者之间的互动合作已在英国被证明十分有效^[76]。基层医务人员也应与学校护士多沟通,以确保移植后患儿准时接受抗排异药物的治疗。

14 结论

肾移植受者人数的增加以及移植后远期生存率的改善,需要更多的基层医务人员长期的医疗和护理。儿科医生仍然是保证肾移植患儿健康的重要力量,无法被来自移植团队的其他医生所取代。

志谢:感谢 Nethnapha Paredes 对本文撰写方面的帮助。
Dr. Anthony K. Chan 在儿童血栓及止血方向的研究由麦克马斯特大学儿童医院及安大略省汉密尔顿市健康科学基金支持。

[参 考 文 献]

- [1] Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(5 Pt 2): 1339-1358.
- [2] Transplants in the U. S. by Recipient Age. August 7, 2011 [DB/OL]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>.
- [3] Tejani A, Sullivan EK, Fine RN, Harmon W, Alexander S. Steady improvement in renal allograft survival among North American children: a five year appraisal by the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study [J]. *Kidney Int*, 1995, 48(2): 551-553.
- [4] Gulati A, Sarwal MM. Pediatric renal transplantation: an overview and update [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22(2): 189-196.
- [5] Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (8): CD003961.
- [6] Harmon W, Meyers K, Ingelfinger J, McDonald R, McIntosh M, Ho M, et al. Safety and efficacy of a calcineurin inhibitor avoidance regimen in pediatric renal transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(6): 1735-1745.
- [7] Knight RJ, Villa M, Laskey R, Benavides C, Schoenberg L, Welsh M, et al. Risk factors for impaired wound healing in sirolimus-treated renal transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2007, 21(4): 460-465.
- [8] Zuber J, Anglicheau D, Elie C, Bererhi L, Timsit MO, Mamzer-Bruneel MF, et al. Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(7): 1471-1479.
- [9] NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report [DB/OL]. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>.
- [10] Lau KK, Haddad MN, Berg GM, Perez RV, Butani L. Rapid steroid discontinuation for pediatric renal transplantation: a single center experience [J]. *Pediatr Transplant*, 2007, 11(5): 504-510.
- [11] Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, Perez RV, Butani L. Extended experience with a steroid minimization immunosuppression protocol in pediatric renal transplant recipients [J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(4): 488-495.
- [12] Hocker B, John U, Plank C, Wuhl E, Weber LT, Misselwitz J, et al. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years [J]. *Transplantation*, 2004, 78

- (2): 228-234.
- [13] Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 76(9): 1331-1339.
- [14] Lau KK, Tancredi DJ, Perez RV, Butani L. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1506-1512.
- [15] Chan K, Taube D, Roufousse C, Cook T, Brookes P, Goodall D, et al. Kidney transplantation with minimized maintenance: alemtuzumab induction with tacrolimus monotherapy-an open label, randomized trial[J]. *Transplantation*, 2011, 92(7): 774-780.
- [16] Peynaud D, Charpiat B, Vial T, Gallavardin M, Ducerf C. Tacrolimus severe overdosage after intake of masked grapefruit in orange marmalade[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(7): 721-722.
- [17] Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(6 Suppl 6): S25-S35.
- [18] Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(11): 813-851.
- [19] Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(3): 317-326.
- [20] Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade[J]. *Drugs*, 2008, 68(Suppl 1): 3-10.
- [21] Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections[J]. *J Hosp Infect*, 2006, 63(2): 117-123.
- [22] Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors[J]. *Clin Transplant*, 2006, 20(4): 401-409.
- [23] Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end-stage renal disease in the United States[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3): 952-959.
- [24] Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(8): 2414-2415.
- [25] Lyerova L, Viklicky O, Nemeova D, Teplan V. The incidence of infectious diseases after renal transplantation: a single-centre experience[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(Suppl 1): S58-S62.
- [26] Silva A, Rodig N, Passerotti CP, Recabal P, Borer JG, Retik AB, et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults[J]. *J Urol*, 2010, 184(4): 1462-1467.
- [27] Rivera-Sanchez R, Delgado-Ochoa D, Flores-Paz RR, García-Jiménez EE, Espinosa-Hernández R, Bazan-Borges AA, et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 245.
- [28] John U, Everding AS, Kuwertz-Broking E, Bulla M, Muller-Wiefel DE, Misselwitz J, et al. High prevalence of febrile urinary tract infections after paediatric renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(11): 3269-3274.
- [29] Goto N, Oka S. Pneumocystis jirovecii pneumonia in kidney transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13(6): 551-558.
- [30] Kranz B, Vester U, Wingen AM, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, et al. Acute rejection episodes in pediatric renal transplant recipients with cytomegalovirus infection[J]. *Pediatr Transplant*, 2008, 12(4): 474-478.
- [31] De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(1): 118-126.
- [32] Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(5 Pt 1): 1017-1024.
- [33] Rostaing L, Weclawiak H, Mengelle C, Kamar N. Viral infections after kidney transplantation[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2011, 63(1): 59-71.
- [34] Ryu HJ, Hahn JS, Kim YS, Park K, Yang WI, Lee JD. Complete resolution of posttransplant lymphoproliferative disorder (diffuse large B-cell lymphoma) with reduction of immunosuppressive therapy[J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45(3): 527-532.
- [35] Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De Tomasi D, Bonfanti C, et al. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN[J]. *New Microbiol*, 2011, 34(2): 165-171.
- [36] Boeckh M. Prevention of VZV infection in immunosuppressed patients using antiviral agents[J]. *Herpes*, 2006, 13(3): 60-65.
- [37] Weinstock DM, Boeckh M, Boulad F, Eagan JA, Fraser VJ, Henderson DK, et al. Postexposure prophylaxis against varicella-zoster virus infection among recipients of hematopoietic stem cell transplant: unresolved issues[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004, 25(7): 603-608.
- [38] Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS, Ferguson RM, Simmons RL. Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital[J]. *Am J Med*, 1981, 71(3): 345-351.
- [39] Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15): 1451-1462.
- [40] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy[J]. *N Engl J Med* 2003, 349(24): 2326-2333.
- [41] Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss[J]. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1428-1437.
- [42] Danzinger-Isakov L, Kumar D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 4): S258-S262.
- [43] Hibberd PL, Rubin RH. Approach to immunization in the immunosuppressed host[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 1990, 4(1): 123-142.
- [44] Molrine DC, Hibberd PL. Vaccines for transplant recipients[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2001, 15(1): 273-305.
- [45] Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM, Gourley T, Newell KA, Pearson TC, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(4): 293-303.
- [46] Diana A, Posfay-Barbe KM, Belli DC, Siegrist CA. Vaccine-induced immunity in children after orthotopic liver transplantation: a 12-yr review of the Swiss national reference center[J]. *Pediatr Transplant*, 2007, 11(1): 31-37.
- [47] Posfay-Barbe KM, Siegrist CA. Immunization and transplantation-what is new and what is coming? [J]. *Pediatr Transplant*, 2009, 13: 404-410.
- [48] Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS, Jesser R, Devoll-Zabrocki A, Fleckten BL, et al. Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(3): 565-568.
- [49] Kraft JN, Shaw JC. Varicella infection caused by Oka strain vaccine in a heart transplant recipient[J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142(7): 943-945.
- [50] Levitsky J, Te HS, Faust TW, Cohen SM. Varicella infection following varicella vaccination in a liver transplant recipient[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(9): 880-882.

- [51] Safety and Immunogenicity of Zostavax Vaccine in Patients Undergoing Living Donor Kidney Transplantation [DB/OL]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00940940>.
- [52] Pickering LK. Varicella-zoster infections[M]. 28 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.
- [53] Pergam SA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 4): S108-S115.
- [54] Sciarretta S, Valenti V, Tocci G, Tocci G, Pontremoli R, Rosei EA, et al. Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension; data from the Italy - Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(2): 251-258.
- [55] Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(5): 853-906.
- [56] Querfeld U. The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(5): 478-484.
- [57] Chueh SC, Kahan BD. Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with a sirolimus and cyclosporine-based immunosuppressive regimen; incidence, risk factors, progression, and prognosis[J]. *Transplantation*, 2003, 76(2): 375-382.
- [58] Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients[J]. *Am J Med*, 1988, 84(6): 985-992.
- [59] Fellstrom B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease[J]. *BioDrugs*, 2001, 15(4): 261-278.
- [60] Morales JM, Dominguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(9): 1609-1616.
- [61] Morales JM. Cardiovascular risk profile in patients treated with sirolimus after renal transplantation[J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, (93): S69-S73.
- [62] Hanevold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM. Obesity and renal transplant outcome; a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(2): 352-356.
- [63] Silverstein DM. Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2004, 8(4): 386-393.
- [64] Trappe R, Pohl H, Forberger A, Schindler R, Reinke P. Acute esophageal necrosis (black esophagus) in the renal transplant recipient; manifestation of primary cytomegalovirus infection [J]. *Transpl Infect Dis*, 2007, 9(1): 42-45.
- [65] Fernandez-Cruz L, Targarona EM, Cugat E, Alcaraz A, Oppenheimer F. Acute pancreatitis after renal transplantation[J]. *Br J Surg*, 1989, 76(11): 1132-1135.
- [66] Phatak UP, Seo-Mayer P, Jain D, Selbst M, Husain S, Pashankar DS. Mycophenolate mofetil-induced colitis in children[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(10): 967-969.
- [67] Helderma JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 277-287.
- [68] Fruhwirth M, Fischer H, Simma B, Ellemunter H. Elevated tacrolimus trough levels in association with mycophenolate mofetil-induced diarrhea; a case report [J]. *Pediatr Transplant*, 2001, 5(2): 132-134.
- [69] Korus M, Stinson JN, Pool R, Williams A, Kagan S. Exploring the information needs of adolescents and their parents throughout the kidney transplant continuum [J]. *Prog Transplant*, 2011, 21(1): 53-60.
- [70] Anthony SJ, Pollock Barziv S, Ng VL. Quality of life after pediatric solid organ transplantation [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2010, 57(2): 559-574.
- [71] Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frishberg Y. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(4): 969-973.
- [72] Rianthavorn P, Ettenger RB, Malekzadeh M, Marik JL, Struber M. Noncompliance with immunosuppressive medications in pediatric and adolescent patients receiving solid-organ transplants [J]. *Transplantation*, 2004, 77(5): 778-782.
- [73] Bollini P, Tibaldi G, Testa C, Munizza C. Understanding treatment adherence in affective disorders; a qualitative study [J]. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 2004, 11(6): 668-674.
- [74] Wu YP, Aylward BS, Steele RG. Associations between internalizing symptoms and trajectories of medication adherence among pediatric renal and liver transplant recipients [J]. *J Pediatr Psychol*, 2010, 35(9): 1016-1027.
- [75] Goldman KE. Dental management of patients with bone marrow and solid organ transplantation [J]. *Dent Clin North Am*, 2006, 50(4): 659-676.
- [76] Poursanidou K, Garner P, Watson A. Hospital-school liaison; perspectives of health and education professionals supporting children with renal transplants [J]. *J Child Health Care*, 2008, 12(4): 253-267.

(姚跃 译)
(本文编辑:邓芳明)